

HEMIFUMARATO DE TENOFOVIR ALAFENAMIDA

Referencia cruzada con solicitudes relacionadas

La presente solicitud reivindica el beneficio de la prioridad de la Solicitud de Patente Provisional de los EE. UU N.º 61/524.224, presentada el 16 de agosto de 2011, cuyo contenido se incorpora a la presente a modo de referencia en su totalidad.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

Descripción del arte relacionada

La Patente de los EE. UU. N.º 7.390.791 y 7.803.788 (cuyos contenidos se incorporan a modo de referencia en la presente en su totalidad) describen ciertos profármacos de análogos de nucleótidos de fosfonato, que son útiles en tratamientos. Uno de dichos profármacos es 9-[(R)-2-[[[(S)-[(S)-1-(isopropoxycarbonil)etil]amino]fenoxifosfinil]metoxi]propil]adenina. Este compuesto también se conoce por el nombre Abstracto Químico L-alanina, N-[(S)-[(1R)-2-(6-amino-9H-purin-9-il)-1-metiletoxi]metil]fenoxifosfinil]-, 1-metiletil éster. La Patente de los EE. UU. N.º 7.390.791 y 7.803.788 también divulgan una forma de monofumarato de este compuesto y su método de preparación (ver, p. ej., el Ejemplo 4).

SÍNTESIS DE LA INVENCION

Se describe una forma de hemifumarato de 9-[(R)-2-[[[(S)-[(S)-1-(isopropoxycarbonil)etil]amino]fenoxifosfinil]metoxi]propil]adenina. El nombre para 9-[(R)-2-[[[(S)-[(S)-1-(isopropoxycarbonil)etil]amino]fenoxifosfinil]metoxi]propil]-adenina es tenofovir alafenamida. También se hace referencia a la presente a la forma de hemifumarato de tenofovir alafenamida como hemifumarato de tenofovir alafenamida.

En una realización de la invención, se provee hemifumarato de tenofovir alafenamida.

En otra realización, se provee hemifumarato de tenofovir alafenamida en donde la relación de ácido fumárico con tenofovir alafenamida es $0,5 \pm 0,1$ o $0,5 \pm 0,05$ o $0,5 \pm 0,01$ o aproximadamente 0,5.

En una realización, se provee hemifumarato de tenofovir alafenamida en una forma sólida.

En una realización, se provee hemifumarato de tenofovir alafenamida que tiene un patrón de difracción de polvos de rayos X (XRPD) que tiene valores de 2 theta de $6,9 \pm 0,2^\circ$ y $8,6 \pm 0,2^\circ$. En otra realización se provee hemifumarato de tenofovir alafenamida en donde el patrón de XRPD comprende valores de theta de $6,9 \pm 0,2^\circ$, $8,6 \pm 0,2^\circ$, $11,0 \pm 0,2^\circ$, $15,9 \pm 0,2^\circ$ y $20,2 \pm 0,2^\circ$.

En una realización, se provee hemifumarato de tenofovir alafenamida que tiene una endoterma inicial por calorimetría diferencial de barrido (DSC) de $131 \pm 2^\circ\text{C}$ o $131 \pm 1^\circ\text{C}$.

5 En una realización se provee una composición farmacéutica que comprende hemifumarato de tenofovir alafenamida y un excipiente farmacéuticamente aceptable. En otra realización, se provee la composición farmacéutica, que además comprende un agente terapéutico adicional. En una realización adicional, el agente terapéutico adicional se selecciona del grupo que está formado por compuestos inhibidores de la proteasa del HIV, inhibidores no nucleósidos del HIV de transcriptasa inversa, inhibidores nucleósidos del HIV de la transcriptasa inversa, inhibidores nucleótidos del HIV de la transcriptasa inversa, inhibidores de la integrasa del HIV e inhibidores del CCR5.

10 En otra realización se provee un método para tratar una infección por virus de la inmunodeficiencia humana (HIV) que comprende administrar a un sujeto que lo necesita una cantidad terapéuticamente eficaz de hemifumarato de tenofovir alafenamida. En otra realización, se provee un método para tratar una infección por HIV que comprende administrar a un sujeto que lo necesita una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición farmacéutica que comprende hemifumarato de tenofovir alafenamida. En una realización adicional, el método comprende administrar al sujeto uno o más agentes terapéuticos adicionales seleccionados del grupo que está formado por compuestos inhibidores de la proteasa del HIV, inhibidores no nucleósidos del HIV de transcriptasa inversa, inhibidores nucleósidos del HIV de la transcriptasa inversa, inhibidores nucleótidos del HIV de la transcriptasa inversa, inhibidores de la integrasa del HIV e inhibidores del CCR5.

25 En una realización se provee un método para tratar una infección por el virus de la hepatitis B (HBV) que comprende administrar a un sujeto que lo necesita una cantidad terapéuticamente eficaz de hemifumarato de tenofovir alafenamida. En otra realización se provee un método para tratar una infección por HBV que comprende administrar a un sujeto que lo necesita una cantidad terapéuticamente eficaz de la composición farmacéutica que comprende hemifumarato de tenofovir alafenamida.

30 En una realización se provee un método para preparar una composición farmacéutica que comprende combinar hemifumarato de tenofovir alafenamida y un excipiente farmacéuticamente aceptable para proveer la composición farmacéutica.

En una realización, se provee un método para preparar hemifumarato de tenofovir alafenamida que comprende someter una solución que comprende un solvente adecuado;

ácido fumárico; tenofovir alafenamida y opcionalmente una o más semillas de hemifumarato de tenofovir alafenamida a condiciones que proveen la cristalización del ácido fumárico y de tenofovir alafenamida. En una realización, el solvente comprende acetonitrilo. En otra realización, la solución se somete a una temperatura en el rango de
5 aproximadamente 0°C a aproximadamente 75°C.

En una realización se provee el uso de hemifumarato de tenofovir alafenamida para su uso en un tratamiento médico.

En una realización se provee el uso de hemifumarato de tenofovir alafenamida para el tratamiento profiláctico o terapéutico de una infección por HIV. En otra realización
10 se provee el uso de hemifumarato de tenofovir alafenamida para tratar una infección por HIV. En otra realización se provee el uso de hemifumarato de tenofovir alafenamida para la preparación o fabricación de un medicamento para el tratamiento de una infección por HIV. En otra realización adicional se provee hemifumarato de tenofovir alafenamida para utilizar en el tratamiento de una infección por HIV.

En una realización se provee el uso de hemifumarato de tenofovir alafenamida para el tratamiento profiláctico o terapéutico de una infección por HBV. En otra realización
15 se provee el uso de hemifumarato de tenofovir alafenamida para tratar una infección por HBV. En otra realización se provee el uso de hemifumarato de tenofovir alafenamida para la preparación o fabricación de un medicamento para el tratamiento de una infección por HBV. En otra realización adicional se provee hemifumarato de tenofovir alafenamida para
20 utilizar en el tratamiento de una infección por HBV.

En algunas realizaciones de la invención, los métodos para tratar y similares comprenden administrar dosis diarias múltiples. En otras realizaciones, los métodos para tratar y similares comprenden la administración de una única dosis diaria.

En una realización de la invención se provee una composición que está formado esencialmente por hemifumarato de tenofovir alafenamida.
25

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

La **FIG. 1** muestra el patrón de difracción de polvos de rayos X (XRPD) del hemifumarato de tenofovir alafenamida.
30

La **FIG. 2** muestra un gráfico del análisis por DSC de hemifumarato de tenofovir alafenamida.

La **FIG. 3** muestra un gráfico de los datos del análisis termogravimétrico (TGA) para hemifumarato de tenofovir alafenamida.

La **FIG. 4** muestra un gráfico del análisis de sorción dinámica de vapores (DVS) del hemifumarato de tenofovir alafenamida.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

Los valores específicos enumerados dentro de la presente descripción para los
5 radicales, sustituyentes y rangos, tienen fines ilustrativos solamente; no excluyen otros valores definidos ni otros valores dentro de los rangos definidos para los radicales y sustituyentes.

En una realización se provee una forma de hemifumarato de tenofovir alafenamida (es decir, hemifumarato de tenofovir alafenamida). Esta forma puede tener una relación
10 (es decir, una relación estequiométrica o una relación molar) de ácido fumárico con tenofovir alafenamida de $0,5 \pm 0,1$, $0,5 \pm 0,05$, $0,5 \pm 0,01$, o aproximadamente 0,5, o similar.

En una realización, hemifumarato de tenofovir alafenamida está formado por ácido fumárico y tenofovir alafenamida en una relación de $0,5 \pm 0,1$.

15 En una realización, el hemifumarato de tenofovir alafenamida está formado esencialmente por ácido fumárico y tenofovir alafenamida en una relación de $0,5 \pm 0,1$.

En una realización, el hemifumarato de tenofovir alafenamida tiene un patrón de XRPD que comprende valores de 2θ de $6,9 \pm 0,2^\circ$, $8,6 \pm 0,2^\circ$, $10,0 \pm 0,2^\circ$, $11,0 \pm 0,2^\circ$,
20 $12,2 \pm 0,2^\circ$, $15,9 \pm 0,2^\circ$, $16,3 \pm 0,2^\circ$, $20,2 \pm 0,2^\circ$, y $20,8 \pm 0,2^\circ$.

En una realización, el hemifumarato de tenofovir alafenamida tiene un patrón de XRPD que comprende al menos cuatro valores de 2θ de $6,9 \pm 0,2^\circ$, $8,6 \pm 0,2^\circ$, $10,0 \pm 0,2^\circ$, $11,0 \pm 0,2^\circ$, $12,2 \pm 0,2^\circ$, $15,9 \pm 0,2^\circ$, $16,3 \pm 0,2^\circ$, $20,2 \pm 0,2^\circ$, y $20,8 \pm 0,2^\circ$.

En una realización, el hemifumarato de tenofovir alafenamida tiene una endoterma inicial
25 por DSC de $131 \pm 2^\circ\text{C}$ o $131 \pm 1^\circ\text{C}$.

En una realización, una composición de hemifumarato de tenofovir alafenamida comprende menos que aproximadamente 5% en peso de monofumarato de tenofovir alafenamida.

En una realización, una composición de hemifumarato de tenofovir alafenamida
30 comprende menos que aproximadamente 1% en peso de monofumarato de tenofovir alafenamida.

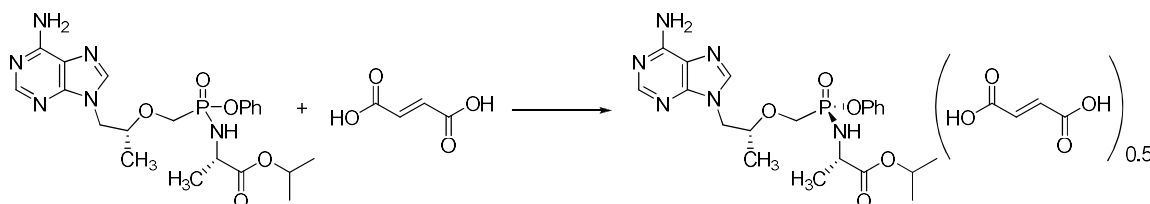
En una realización, una composición de hemifumarato de tenofovir alafenamida comprende menos que aproximadamente 0,5% en peso de monofumarato de tenofovir alafenamida.

En una realización, la composición de hemifumarato de tenofovir alafenamida no comprende un monofumarato de tenofovir alafenamida detectable.

Tenofovir alafenamida (es decir, el compuesto 9-[(R)-2-[[[(S)-[(S)-1-(isopropoxycarbonil)etil]amino]fenoxifosfinil]-metoxi]propil]adenina puede prepararse según se describe en la Patente de los Estados Unidos N.º 7.390.791.

Cristalización selectiva

En una realización, el hemifumarato de tenofovir alafenamida puede prepararse utilizando cristalización selectiva. Un ejemplo de un esquema para este método de preparación es el siguiente.



El método puede llevarse a cabo sometiendo una solución que comprende: a) un solvente adecuado; b) ácido fumárico; c) tenofovir alafenamida; y, opcionalmente, d) una o más semillas que comprenden hemifumarato de tenofovir alafenamida a condiciones que proveen la cristalización del ácido fumárico y tenofovir alafenamida. La solución de partida puede contener un único diastereómero de tenofovir alafenamida o una mezcla de tenofovir alafenamida y uno o más de sus otros diastereómeros (p. ej., GS-7339, según se describe en la Patente de los EE. UU. N.º 7.390.791).

La cristalización selectiva puede llevarse a cabo en cualquier solvente adecuado. Por ejemplo, se puede llevar a cabo en un solvente prótico o en un solvente orgánico aprótico, o en una mezcla del mismo. En una realización, el solvente comprende un solvente prótico (p. ej., agua o isopropil alcohol). En otra realización, el solvente comprende un solvente aprótico orgánico (p. ej., acetona, acetonitrilo (ACN), tolueno, acetato de etilo, acetato de isopropilo, heptano, tetrahidrofurano (THF), 2-metil THF, metil etil cetona, o metil isobutil cetona, o una mezcla de los mismos). En una realización, el solvente comprende ACN o una mezcla de ACN y hasta aproximadamente 50% de cloruro de metileno (en volumen). La cristalización selectiva también puede llevarse a cabo a cualquier temperatura adecuada, por ejemplo, a una temperatura en el rango de

desde aproximadamente 0°C a aproximadamente 70°C. En una realización específica, se lleva a cabo la resolución a una temperatura de aproximadamente 0°C.

Una ventaja principal de la forma de hemifumarato de tenofovir alafenamida sobre la forma de monofumarato es su excepcional capacidad de purgar GS-7339 (es decir, 9-
 5 [(R)-2-[(R)-[(S)-1-(isopropoxycarbonil)etil]amino] fenoxifosfinil]metoxi]propil]adenina, que se describe en la patente de los EE. UU. N.º 7.390.791), que es la mayor impureza diastereomérica en el ingrediente farmacéutico activo. De este modo, la forma de hemifumarato de tenofovir alafenamida puede separarse más rápida y fácilmente de las impurezas que la forma de monofumarato. Otras ventajas importantes del hemifumarato
 10 de tenofovir alafenamida sobre la forma de monofumarato incluyen la mejorada termodinámica y estabilidad química (incluyendo la estabilidad de almacenamiento a largo plazo), la reproducibilidad superior de procesos, la superior uniformidad del contenido del fármaco y un mayor punto de fusión.

El hemifumarato de tenofovir alafenamida es útil en el tratamiento y/o profilaxis de
 15 una o más infecciones virales en seres humanos o animales, incluyendo a las infecciones provocadas por virus ADN. Los virus ARN, herpesvirus (p.ej., CMV, HSV 1, HSV 2, VZV), retrovirus, hepadnavirus (p.ej., HBV), papilomavirus, hantavirus, adenovirus y HIV. La Patente de los EE. UU. N.º 6.043.230 (incorporada a la presente a modo de referencia en su totalidad) y otras publicaciones describen la especificidad antiviral de los análogos de
 20 nucleótidos, tales como tenofovir disoproxilo. Como tenofovir disoproxilo, el tenofovir alafenamida es otra forma de profármaco de tenofovir, y puede utilizarse en el tratamiento y/o profilaxis de las mismas condiciones.

El hemifumarato de tenofovir alafenamida se puede administrar por cualquier vía apropiada para la condición a tratar. Las vías adecuadas incluyen la oral, rectal, nasal,
 25 tópica (que incluye ocular, bucal, y sublingual), vaginal, y parenteral (que incluye subcutánea, intramuscular, intravenosa, intradérmica, intratraqueal, y epidural). Generalmente, el hemifumarato de tenofovir alafenamida se administra por vía oral, pero puede administrarse por cualquiera de las otras vías indicadas en la presente.

Por consiguiente, las composiciones farmacéuticas incluyen aquellas adecuadas
 30 para la administración tópica o sistémica, lo que incluye la administración oral, rectal, nasal, bucal, sublingual, vaginal o parenteral (lo que incluye la administración subcutánea, intramuscular, intravenosa, intradérmica, intratraqueal y epidural). Las formulaciones se encuentran en forma de dosificación unitaria y se preparan por cualquiera de los métodos bien conocidos en la técnica farmacéutica.

Para la administración terapéutica oral, el hemifumarato de tenofovir alafenamida puede combinarse con uno o más excipientes y utilizarse en la forma de comprimidos que puedan ser ingeridos, comprimidos bucales, pastillas, cápsulas, elixires, suspensiones, jarabes, obleas y similares. Dichas composiciones farmacéuticas y preparaciones por lo general contendrán al menos 0,1% de hemifumarato de tenofovir alafenamida. El porcentaje de este compuesto activo en las composiciones y preparaciones puede, por supuesto, variar y convenientemente puede estar entre aproximadamente 2 a aproximadamente 60% o más en peso de una forma de dosificación unitaria dada. La cantidad de compuesto activo de dichas composiciones farmacéuticas terapéuticamente útiles es preferentemente tal que un nivel de dosificación eficaz se obtendrá tras la administración de una dosificación unitaria única (p. ej. comprimido). Otras formulaciones de dosificación pueden proveer cantidades terapéuticamente eficaces de hemifumarato de tenofovir alafenamida tras la administración repetida de cantidades subclínicamente eficaces de la misma. Las formulaciones de dosificación unitaria preferidas incluyen aquellas que contienen una dosis diaria (p. ej., una dosis diaria única), como también aquellas que contienen una dosis diaria unitaria subclínica, o una fracción apropiada de la misma (p. ej., una dosis diaria múltiple), de hemifumarato de tenofovir alafenamida.

Las composiciones farmacéuticas adecuadas para la administración oral pueden presentarse como unidades discretas tales como cápsulas, obleas o comprimidos, cada una de las cuales contiene una cantidad predeterminada de hemifumarato de tenofovir alafenamida; tal como polvo o gránulos; como una solución o una suspensión en un líquido acuoso o un líquido no acuoso; o como una emulsión de aceite en agua líquida o una emulsión de agua en aceite líquida. El hemifumarato de tenofovir alafenamida puede también estar presente como un bolo, eluctuario o pasta.

El hemifumarato de tenofovir alafenamida se administra preferentemente como parte de una composición o formulación farmacéutica. Dicha composición o formulación farmacéutica comprende hemifumarato de tenofovir alafenamida junto con uno o más portadores/excipientes farmacéuticamente aceptables, y opcionalmente otros ingredientes terapéuticos. Los portadores/excipientes deben ser “aceptables” en el sentido de ser compatibles con los otros ingredientes de la formulación y no nocivos para el paciente. Los excipientes incluyen pero no están limitados a sustancias que puede servir como un vehículo o medio para el hemifumarato de tenofovir alafenamida (p. ej., un portador diluyente). Pueden estar contenido en cápsulas de gelatina con cubierta dura o blanda,

pueden ser comprimidos en forma de comprimidos, o se pueden incorporar directamente con el alimento de la dieta del paciente.

Por consiguiente, los comprimidos, pastillas, píldoras, cápsulas y similares pueden contener sin limitación lo siguiente: aglutinantes tales como hidroxipropil celulosa, povidona o hidroxipropil metilcelulosa; agentes de carga, tales como celulosa microcristalina, almidón pregelatinizado, almidón, manitol o lactosa monohidrato; un agente desintegrante tal como croscarmelosa sódica, povidona retrocruzada, o glicolato de almidón sódico; un lubricante tal como estearato de magnesio, ácido esteárico, u otros estearatos metálicos; y un agente endulzante tal como sucrosa, fructosa, lactosa o aspartamo y/o un agente saborizante al como menta, aceite de gaulteria, o un saborizante de cereza. Cuando la forma de dosificación unitaria es una cápsula, puede contener, además de los materiales de los tipos antemencionados, un portador líquido, tal como un aceite vegetal o un polietilenglicol. Diferentes otros materiales pueden estar presente como recubrimientos o de otro modo pueden modificar la forma física de la forma de dosificación unitaria sólida. Por ejemplo, los comprimidos, las píldoras o las cápsulas pueden recubrirse con gelatina, polímeros, cera, goma laca o azúcar y similares. Por supuesto, todo material utilizado en la preparación de toda forma de dosificación será farmacéuticamente aceptable y sustancialmente no tóxico en las cantidades empleadas. Además, el hemifumarato de tenofovir alafenamida puede incorporarse en preparaciones o dispositivos de liberación sostenida.

Para infecciones del ojo o de otros tejidos externos, p.ej., la boca y la piel, las composiciones farmacéuticas preferiblemente se aplican como ungüento tópico o crema con contenido de hemifumarato de tenofovir alafenamida en una cantidad de, por ejemplo, 0,01 a 10% p/p (incluyendo el ingrediente activo en un rango entre 0,1% y 5% en incrementos de 0,1% p/p tales como 0,6% p/p, 0,7% p/p, etc.), preferiblemente 0,2 a 3% p/p y más preferiblemente 0,5 a 2% p/p. Cuando se formula en un ungüento, el ingrediente activo se puede utilizar con una base para ungüento miscible en agua o parafínica. De manera alternativa, el ingrediente activo se puede formular en una crema con una base para crema de aceite-en-agua.

Las composiciones farmacéuticas adecuadas para la administración tópica en la boca incluyen pastillas que comprenden hemifumarato de tenofovir alafenamida en una base saborizada, por ejemplo, sacarosa y acacia o tragacanto; pastillas que comprenden el ingrediente activo en una base inerte tal como gelatina y glicerina, o sacarosa y acacia;

y enjuagues bucales que comprenden el ingrediente activo en un portador líquido adecuado.

Las formulaciones para administración rectal pueden presentarse como un supositorio con una base adecuada que comprende, por ejemplo, manteca de cacao o salicilato.

Las formulaciones farmacéuticas adecuadas para administración parenteral son estériles e incluyen soluciones para inyección acuosas y no acuosas que pueden contener antioxidantes, *buffers*, agentes bacterioestáticos y solutos que hacen que la formulación sea isotónica con la sangre del recipiente previsto; y suspensiones estériles acuosas y no acuosas que pueden incluir agentes de suspensión y agentes espesantes. Las formulaciones pueden presentarse en recipientes de dosis unitarias o de múltiples dosis, por ejemplo, ampollas selladas y frascos con tapones elastoméricos, y pueden almacenarse en condiciones de liofilización (liofilizadas) que requieren solamente la adición del portador líquido estéril (p.ej., agua para inyecciones) inmediatamente antes de su uso. Las soluciones y suspensiones para inyección se pueden preparar a partir de polvos, gránulos y comprimidos estériles del tipo que se describió previamente.

Además de los ingredientes particularmente mencionados anteriormente, las composiciones/formulaciones farmacéuticas pueden incluir otros ingredientes convencionales en la técnica, de acuerdo con el tipo de formulación en cuestión.

En otra realización, se proveen composiciones veterinarias que comprenden hemifumarato de tenofovir alafenamida junto con un portador veterinario de las mismas. Los portadores veterinarios son materiales útiles a los fines de administrar la composición a gatos, perros, caballos, conejos y otros animales, y pueden ser materiales sólidos, líquidos o gaseosos que de otro modo son inertes o aceptables en la técnica veterinaria y son compatibles con el ingrediente activo. Estas composiciones veterinarias se pueden administrar por vía oral, parenteral o por cualquier otra vía deseada.

El hemifumarato de tenofovir alafenamida se puede utilizar para proporcionar formulaciones farmacéuticas de liberación controlada que contienen una matriz o material absorbente y un ingrediente activo de la invención, en donde la liberación del ingrediente activo se puede controlar y regular para permitir una dosificación menos frecuente o para mejorar el perfil farmacocinético o de toxicidad del compuesto. Las formulaciones de liberación controlada adaptadas para administración oral, con unidades discretas que comprenden un compuesto de la invención, se pueden preparar de acuerdo con los métodos convencionales.

Las dosificaciones útiles de hemifumarato de tenofovir alafenamida se pueden determinar mediante la comparación de actividades *in vitro* y las actividades *in vivo* en modelos animales. Los métodos para la extrapolación de dosificaciones/cantidades efectivas en ratones y otros animales a dosificaciones/cantidades terapéuticamente efectivas en humanos son conocidos en la técnica.

La cantidad de hemifumarato de tenofovir alafenamida requerida para su uso en el tratamiento va a variar según varios factores, incluyendo pero sin limitarse a la vía de administración, la naturaleza de la condición que se está tratando y la edad y la condición del paciente; finalmente, la cantidad administrada quedará a discreción del médico tratante o médico clínico. La dosis/cantidad terapéuticamente efectiva de hemifumarato de tenofovir alafenamida depende, al menos, de la naturaleza de la condición que se está tratando, todo problema de toxicidad o interacción de las drogas, el hecho de si el compuesto se está utilizando profilácticamente (p.ej., a veces requiriendo dosis más bajas) o contra una enfermedad o condición activa, el método de administración y la formulación farmacéutica, y será determinada por el médico clínico utilizando estudios convencionales de escalamiento de dosis.

En una realización, la dosis oral de hemifumarato de tenofovir alafenamida puede estar dentro del rango de aproximadamente 0,0001 a aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal por día, por ejemplo, desde aproximadamente 0,01 hasta aproximadamente 10 mg/kg de peso corporal por día, desde aproximadamente 0,01 hasta aproximadamente 5 mg/kg de peso corporal por día, desde aproximadamente 0,5 hasta aproximadamente 50 mg/kg de peso corporal por día, desde aproximadamente 1 hasta aproximadamente 30 mg/kg de peso corporal por día, desde aproximadamente 1,5 hasta aproximadamente 10 mg/kg de peso corporal por día, o desde aproximadamente 0,05 hasta aproximadamente 0,5 mg/kg de peso corporal por día. Como ejemplo no limitante, la dosis diaria candidata para un humano adulto de aproximadamente 70 kg de peso corporal estará dentro del rango desde aproximadamente 0,1 mg hasta aproximadamente 1000 mg, o desde aproximadamente 1 mg hasta aproximadamente 1000 mg, o desde aproximadamente 5 mg hasta aproximadamente 500 mg, o desde aproximadamente 1 mg hasta aproximadamente 150 mg o desde aproximadamente 5 mg a aproximadamente 150 mg o desde aproximadamente 5 mg a aproximadamente 100mg, y puede estar en forma de una única dosis o dosis múltiples.

Las composiciones farmacéuticas descritas en la presente pueden incluir además uno o más agentes terapéuticos además del hemifumarato de tenofovir alafenamida. En

una realización específica de la invención, el agente terapéutico adicional se puede seleccionar del grupo que está formado por compuestos inhibidores de la proteasa del HIV, inhibidores no nucleósidos del HIV de transcriptasa inversa, inhibidores nucleósidos del HIV de la transcriptasa inversa, inhibidores nucleótidos del HIV de la transcriptasa inversa, inhibidores de la integrasa del HIV e inhibidores del CCR5.

Los métodos terapéuticos incluyen la administración de hemifumarato de tenofovir alafenamida a un sujeto/paciente que lo necesita como tratamiento terapéutico o preventivo. De este modo, el hemifumarato de tenofovir alafenamida se puede administrar a un sujeto/paciente con un trastorno médico o a un sujeto que puede adquirir el trastorno.

Un experto en la técnica apreciará que dicho tratamiento se proporciona con el fin de mejorar, prevenir, retrasar, curar y/o reducir la gravedad de un síntoma o un conjunto de síntomas de un trastorno (incluyendo un trastorno recurrente). El tratamiento también se puede administrar para prolongar la sobrevida de un sujeto, por ejemplo, más allá del tiempo de sobrevida previsto en ausencia de dicho tratamiento. Los trastornos médicos que se pueden tratar con hemifumarato de tenofovir alafenamida incluyen a aquellos descritos en la presente, incluyendo, sin limitarse a, infección por HIV e infección por HBV.

Los siguientes son ejemplos ilustrativos, no limitantes.

Ejemplo 1

Se cargaron sólidos de monofumarato de tenofovir alafenamida (5,0 g) y sólidos de monofumarato de 9-[(R)-2-[[[(R)-[(S)-1-(isopropoxycarbonil)etil] amino]fenoxifosfinil]metoxi]propil]adenina (GS-7339) (0,75 g) en 35 g MTBE a 22°C y la mezcla se agitó durante 1 hora. Se formó una suspensión y se secó en un evaporador rotatorio. Se cargaron 58 g de acetonitrilo (ACN) en los sólidos y la mezcla se recalentó hasta reflujo para disolver los sólidos. La solución resultante se dejó enfriar naturalmente mientras se agitaba. Se formó una suspensión y la suspensión se dejó enfriar aún más en un baño de agua helada. Se aislaron los sólidos mediante filtración y se lavaron con 5 g de ACN. Se secaron los sólidos en un horno al vacío a 40°C durante toda la noche. Se obtuvieron 5,52 g de sólidos blancuzcos. Los sólidos se analizaron por XRPD y se observó que contenían monofumarato de tenofovir alafenamida, monofumarato de GS-7339 y hemifumarato de tenofovir alafenamida.

Ejemplo 2: Preparación de hemifumarato de tenofovir alafenamida mediante cristalización selectiva

Se cargó en un reactor 9-[(R)-2-[[[(S)-1-(isopropoxycarbonil)etil]amino]fenoxifosfinil]-metoxi]propil]adenina como suspensión en ACN (9,7 kg de
 5 suspensión, 13,8% en peso, una mezcla diastereomérica de 1,0 kg (2,10 mol, 1 equiv. en mol) de 9-[(R)-2-[(S)-[(S)-1-(isopropoxycarbonil)etil]amino]fenoxifosfinil]-metoxi]propil]adenina, 0,3 kg de 9-[(R)-2-[(R)-[(S)-1-(isopropoxycarbonil)etil]amino]fenoxifosfinil]-metoxi]propil]adenina, y se lavó con diclorometano (5 kg). La mezcla se concentró al vacío a aproximadamente 3 L con
 10 temperatura camisa debajo de 40°C. El concentrado luego se coevaporó con ACN (6 kg) al vacío a aproximadamente 3 L con temperatura camisa debajo de 40°C. El concentrado se diluyó con ACN (8,5 kg) y se calentó a 40°C hasta 46°C. La mezcla caliente se filtró en un segundo reactor y el filtrado se refrigeró a 19°C hasta 25°C.

A la solución anterior se cargó ácido fumárico (0,13 kg, 1,12 mol, 0,542 equiv. de
 15 mol) seguido por ACN (1 kg), y la mezcla se calentó a 67°C hasta 73°C. La mezcla caliente se transfirió en un reactor mediante un filtro de pulido, y luego se ajustó a 54°C hasta 60°C. Se cargaron los cristales semilla (5g) de la forma de hemifumarato de tenofovir alafenamida (por ejemplo, la mezcla se puede sembrar con el hemifumarato de tenofovir alafenamida formado en el Ejemplo 1 o una producción posterior), y la mezcla
 20 resultante se agitó a 54°C hasta 60°C durante aproximadamente 30 minutos. La mezcla se enfrió durante un mínimo de 4 horas a 0 °C hasta 6 °C, y luego se agitó a 0 °C hasta 6 °C durante un mínimo de 1 hora. La suspensión resultante se filtró y lavó con ACN helado (0 °C hasta 6 °C) (2 kg). El producto se secó al vacío a menos de 45°C hasta satisfacer los límites de pérdida al secado (LOD) y de impurezas volátiles orgánicas (OVI) (LOD ≤
 25 1,0%, contenido de diclorometano ≤ 0,19%, contenido de acetonitrilo ≤ 0,19%) para lograr el compuesto final de la forma de hemifumarato de tenofovir alafenamida como un polvo blanco a blancuzco (rendimiento típico de 0,95 kg). ¹H NMR (400 MHz, d6 DMSO): δ 1,06 (d, J = 5,6 Hz, 3H), 1,12–1,16 (m, 9H), 3,77 (dd, J = 10,4, 11,6 Hz, 1H), 3,84–3,90 (m, 2H), 3,94 (m, 1H), 4,14 (dd, J = 6,8, 14,8 Hz, 1H), 4,27 (m, 1H), 4,85 (heptet, J = 6,0 Hz, 1H), 5,65 (t, J = 11,2 Hz, 1H), 6,63 (s, 1H), 7,05 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 7,13 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 7,24 (s, 2H), 7,29 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 8,13 (t, J = 13,6 Hz, 2H), ³¹P NMR (162 MHz, d6 DMSO): δ 23,3.

Ejemplo 3: Preparación de hemifumarato de tenofovir alafenamida

A un reactor encamisado equipado con un agitador elevado, se cargó 9-[(R)-2-
[[[(S)-[(S)-1-(isopropoxycarbonil)etil]amino]fenoxifosfinil]-metoxi]propil]adenina (10 g),
ácido fumárico (1,22 g) y ACN (100 mL). La mezcla se calentó a 70 hasta 75°C para
5 disolver los sólidos. Todo particulado no disuelto se eliminó mediante filtración a través de
un filtro de cartucho. La solución filtrada se enfrió a 60 hasta 65°C, y se sembró con 1%
(en peso) de hemifumarato de tenofovir alafenamida. La suspensión se estacionó durante
30 minutos y se enfrió a 0-5°C durante 2 horas. La temperatura se mantuvo durante 1-18
horas y la solución resultante se filtró y lavó con 2 mL de ACN frío (0-5°C). Los sólidos se
10 secaron al vacío a 50°C para proveer la forma de hemifumarato de tenofovir alafenamida,
que se caracterizó según se describe a continuación.

Caracterización del hemifumarato de tenofovir alafenamida del Ejemplo 3

El hemifumarato de tenofovir alafenamida del Ejemplo 3 consiste en 9-[(R)-2-
[[[(S)-[(S)-1-(isopropoxycarbonil)etil]amino]fenoxifosfinil]metoxi]-propil]adenina y medio
15 equivalente de ácido fumárico. El hemifumarato de tenofovir alafenamida es anhídrido, no
higroscópico y tiene una endoterma inicial por DSC de aproximadamente 131°C.

Difracción de polvos de rayos X

El patrón de XRPD de hemifumarato de tenofovir alafenamida se obtuvo en la
siguiente configuración experimental: 45 KV, 45 mA, $K\alpha_1=1.5406 \text{ \AA}$, rango de barrido 2. -
20 40°, tamaño de paso 0,0084°, tiempo de conteo: 8,25 s. El patrón de XRPD para el
hemifumarato de tenofovir alafenamida se ilustra en la **FIG. 1**. Los picos característicos
incluyen: $6,9 \pm 0,2^\circ$, $8,6 \pm 0,2^\circ$, $10,0 \pm 0,2^\circ$, $11,0 \pm 0,2^\circ$, $12,2 \pm 0,2^\circ$, $15,9 \pm 0,2^\circ$, $16,3 \pm$
 $0,2^\circ$, $20,2 \pm 0,2^\circ$, y $20,8 \pm 0,2^\circ$.

Dirección de rayos X de cristal único

25 El tamaño del cristal fue 0,32 x 0,30 x 0,20 mm³. La muestra se mantuvo a 123 K y
se recolectaron los datos utilizando una fuente de radiación con longitud de onda de
0,71073 Å en el rango de theta de 1,59 a 25,39°. Las condiciones de, y los datos
recolectados de la difracción por rayos X de cristal único se muestran en la Tabla 1.

Tabla 1. Difracción por rayos X de cristal único

Fórmula empírica	$C_{23}H_{31}N_6O_7P$	
Peso de la fórmula	534,50	
Temperatura	123(2) K	
Tamaño del cristal	0,32 x 0,30 x 0,20 mm ³	
Rango de theta para la obtención de datos	1,59 a 25,39°	
Longitud de onda	0,71073 Å	
Sistema de cristal	Tetragonal	
Grupo de simetría espacial	P4(2)2(1)2	
Dimensiones de células unitarias	a = 18,1185(12) Å	α = 90°
	b = 18,1185(12) Å	β = 90°
	c = 17,5747(11) Å	γ = 90°
Volumen	5769,4(6) Å ³	
Z	8	
Densidad (Calculada)	1,231 g/cm ³	

Análisis por DSC

El análisis por DSC se realizó con 2,517 mg de hemifumarato de tenofovir alafenamida. Se calentó a 10°C/min en el rango de 40-200 ° C. La endoterma inicial se vio aproximadamente en 131°C (**FIG. 2**).

Datos de TGA

Los datos de TGA se obtuvieron utilizando 4,161 mg de hemifumarato de tenofovir alafenamida. Se calentó a 10°C/min en el rango de 25–200°C. La muestra perdió 0,3% en peso antes de derretirse (**FIG. 3**). Se determinó como una forma anhidra.

Análisis de DVS

El análisis por DVS se realizó con 4,951 mg de hemifumarato de tenofovir alafenamida. El material se mantuvo a 25°C en nitrógeno a humedades que varían de 10% a 90% de humedad relativa; cada paso se equilibró durante 120 minutos. La isoterma de sorción se ilustra en la **FIG. 4**. El material se observó como no higroscópico, y que absorbió 0,65 % de agua a una humedad relativa de 90%.

Purgado de la impureza diastereomérica

En la síntesis anterior de tenofovir alafenamida, una de las principales impurezas es por lo general el diasterómero 9-[(R)-2-[[[(R)-[(S)-1-(isopropoxycarbonil)etil]amino]fenoxifosfinil]metoxi]propil]adenina. La forma de hemifumarato de tenofovir alafenamida del ejemplo 3 tiene una capacidad excepcional para purgar esta impureza diastereomérica, en comparación con la capacidad de la forma de monofumarato (descrita en la Patente de los Estados Unidos N.º 7.390.791). Los datos en la Tabla 2 (a continuación) demuestran que el hemifumarato de tenofovir alafenamida (Lote 2) purgó la impureza diastereomérica a menos de una décima parte de la concentración de partida, mientras la forma de monofumarato de tenofovir alafenamida (Lote 1) únicamente purgó levemente la impureza diastereomérica.

Tabla 2. Comparación de la capacidad de purgado

Lote	Impureza diastereomérica en el material de partida	Solvente	Carga de ácido fumárico (equivalente en mol)	Producto obtenido	Impureza diastereomérica en el producto
1	9,3%	ACN	0,9	Forma de monofumarato	7,6%
2	10,0%	ACN	0,5	Forma de hemifumarato	0,65%

Estabilidad química

La estabilidad química de la forma de hemifumarato de tenofovir alafenamida se comparó con la forma de monofumarato. Según se ilustra en la Tabla 3 (a continuación), bajo idénticas condiciones, la forma de hemifumarato de tenofovir alafenamida fue más estable químicamente y mostró mejor estabilidad de almacenamiento a largo plazo, con significativamente menos degradación (% total de productos de deg.) en comparación con la forma de monofumarato. Las condiciones evaluadas incluyen temperatura, humedad relativa (RH), y el estado abierto o cerrado de la tapa del recipiente.

Tabla 3. Comparación de la estabilidad química

Condición de almacenamiento	Puntos de tiempo (semanas)	Forma de monofumarato		Forma de hemifumarato	
		% TA*, Área Normalizada	% Total de productos de deg.	% TA, Área Normalizada	% Total de productos de deg.
40°C / 75% HR Tapa cerrada	0	97,1	0,69	98,4	0,05
	1	97,0	0,87	98,4	0,14
	2	96,6	1,18	98,5	0,14
	4	96,4	1,49	98,4	0,25
	8	95,4	2,36	98,0	0,49
40°C / 75% HR Tapa abierta	0	97,1	0,69	98,4	0,05
	1	96,9	0,90	98,5	0,15
	2	96,6	1,10	98,5	0,14
	4	96,2	1,67	98,4	0,26
	8	95,0	2,74	98,1	0,50
70°C Tapa cerrada	0	97,1	0,69	98,4	0,05
	2	96,2	1,83	98,5	0,22
	4	93,3	4,78	98,4	0,33

* TA es tenofovir alafenamida

Estabilidad termodinámica

El barrido de forma estable del hemifumarato de tenofovir alafenamida mostró que es termodinámicamente estable en la mayoría de los solventes, tales como ACN, tolueno, acetato de etilo, éter metil tert-butílico (MTBE), acetona, THF, y 2-metil THF. Un barrido de la forma estable similar de la forma de monofumarato mostró que esta forma no es estable termodinámicamente en los solventes antemencionados. Cuando se suspendieron en estos solventes, la forma de monofumarato de tenofovir alafenamida convirtió por completo a la forma hemifumarato en THF y 2-metil THF, y parcialmente convirtió a la

forma de hemifumarato en ACN, acetato de etilo, MTBE y acetona, también a temperaturas ambiente.

Estabilidad térmica

5 Tal como se ilustra por los datos de DSC, la forma de hemifumarato de tenofovir alafenamida tiene un punto de fusión que es aproximadamente 10°C mayor que aquella de la forma de monofumarato, lo que indica que la forma de hemifumarato tiene una estabilidad térmica mejorada en comparación con la forma de monofumarato.

10 Todas las publicaciones, patentes y documentos de patente se incorporan a modo de referencia a la presente, como si estuvieran incorporadas de manera individual a modo de referencia. La invención se describió con referencia a distintas realizaciones y técnicas específicas y preferidas. Sin embargo, debería entenderse que se pueden realizar muchas variaciones y modificaciones siempre que permanezcan dentro del espíritu y alcance de la invención.

15

20