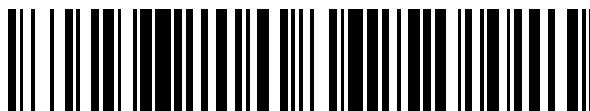


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 859 664**

51 Int. Cl.:

A61K 9/20 (2006.01)
A61K 31/7072 (2006.01)
A61P 31/18 (2006.01)
A61K 31/4184 (2006.01)
A61P 31/00 (2006.01)
A61P 31/14 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **12.06.2015** **E 19154561 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **09.12.2020** **EP 3524234**

54 Título: **Formas en estado sólido de sofosbuvir**

30 Prioridad:

**13.06.2014 IN 1610DE2014 03.07.2014 EP
14002279 07.08.2014 EP 14180278
08.08.2014 IN 2268DE2014
23.02.2015 US 201562119599 P
05.05.2015 US 201562157043 P 11.05.2015 EP
15167228 13.05.2015 EP 15167683
14.05.2015 IN 1348DE2015 29.05.2015 EP
15169888**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la
traducción de la patente:
04.10.2021

73 Titular/es:

**RATIOPHARM GMBH (50.0%)
Graf-Arco-Strasse 3
89079 Ulm, DE y
TEVA PHARMACEUTICALS INTERNATIONAL
GMBH (50.0%)**

72 Inventor/es:

**ALBRECHT, WOLFGANG;
ARONHIME, JUDITH;
CHAUASIA, BRIJNATH, P.;
GEIER, JENS;
GUSERLE, RICHARD;
HRAKOVSKY, JULIA;
LAUER, CLAUDIA;
PRAJAPATI, RAMKARAN;
KANSAL, VINOD, K.;
KUMAR, PAVAN, V.;
MIKA, HANS-JUERGEN;
MUPPALLA, SIVA, RAMA KRISHNA;
RATKAJ, MARINA;
SAFONOV, ROMAN;
SCHENK, DIRK;
SRIVASTAV, NAVEEN, C.;
STEFAN, RALPH y
TRIPATHI, ASHISH**

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 859 664 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

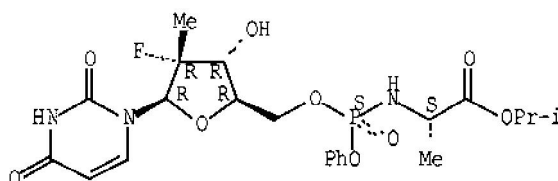
Formas en estado sólido de sofosbuvir

5 Campo de la invención

La presente invención engloba una forma en estado sólido de Sofosbuvir y composiciones farmacéuticas del mismo.

Antecedentes de la invención

10 Sofosbuvir, L-alanina, N-[[P(S),2'R]-2'-deoxi-2'-fluoro-2'-metil-P-fenil-5'-uridilil]-, 1-metiletil éster, o (2S)-isopropil 2-(((2R,3R,4R,5R)-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)-4-fluoro-3-hidroxi-4-metiltetrahidrofuran-2-il)metoxi)(fenoxi)fosforil)amino)propanoato, que tiene la siguiente fórmula,



15 es un análogo nucleósido de segunda generación, oralmente disponible que inhibe la proteína NS-5 del virus de la hepatitis C (VHC). El Sofosbuvir y su isómero actúan como profármacos y se convierten mediante una serie de transformaciones *in vivo* en un metabolito de trifosfato activo.

20 El Sofosbuvir se comercializa con el nombre comercial registrado de SOVALDI®. SOVALDI® está disponible como comprimidos de liberación inmediata. Cada comprimido contiene 400 mg de sofosbuvir. La carga de principio activo en los comprimidos de SOVALDI® es de aproximadamente el 30 % y los comprimidos también contienen glidante. Más específicamente, los comprimidos de SOVALDI® incluyen los siguientes principios activos: dióxido de silicio coloidal, croscarmelosa de sodio, estearato de magnesio, manitol y celulosa microcristalina. Los comprimidos están recubiertos con película con un material de recubrimiento que contiene los siguientes principios activos: polietilenglicol, poli(alcohol vinílico), talco, dióxido de titanio y óxido de hierro amarillo. Los documentos WO 2013/082003 y WO 2014/120981 también describen comprimidos que contienen sofosbuvir.

30 Sofosbuvir se describe en los documentos US 7.964.580 y US 8.334.270. Las formas en estado sólido de Sofosbuvir se describen en el documento WO 2010/135569, el documento US 2011/251152, WO 2011/123645 y el documento CN 104130302. Los documentos CN 104277088 y CN 104447924 también describen formas cristalinas de sofosbuvir.

35 El polimorfismo, la aparición de distintas formas cristalinas, es una propiedad de algunas moléculas y complejos moleculares. Una única molécula puede provocar una variedad de polimorfismos que tienen estructuras de cristal distintas y propiedades físicas como punto de fusión, comportamientos térmicos (por ejemplo, medido mediante análisis termogravimétrico - "TGA", o calorimetría de barrido diferencial - "DSC"), patrón de difracción de rayos X, huella digital de absorción de infrarrojos y espectro RMN (¹³C-) de estado sólido. Se puede usar una o más de estas técnicas para distinguir distintas formas polimórficas de un compuesto.

40 El documento US 2011/251152 describe una cantidad de formas cristalinas de Sofosbuvir, es decir, formas 1, 2, 3, 4, 5 y 6, que se caracterizan mediante picos de difracción de polvos de rayos X (DPRX), así como una forma amorfa. De acuerdo con esta publicación, las formas cristalinas 2, 3, 4 and 5 de Sofosbuvir se dice que están preparadas por cristalización de diclorometano, cloroformo, acetonitrilo y anisol. Sin embargo, después de su filtración y/o secado, estas formas cristalinas forman conversión en la Forma 1.

45 El documento CN 104130302 describe sofosbuvir cristalino de forma A caracterizado por DRX de Forma A se describe como una forma no hidratada no solvatada. La Forma A se prepara disolviendo Sofosbuvir en un disolvente y añadiendo un antidisolvente y permitiendo que la mezcla repose en un recipiente sellado durante 15-24 horas bajo determinadas condiciones. Las combinaciones de disolvente/antidisolvente incluyen etanol anhidrico y uno de éter de isopropilo, ciclohexano, n-pentano o tolueno o el disolvente/anti-disolvente puede ser acetona/n-pentano, acetona/éter de petróleo o acetato de etilo/éter de petróleo.

50 Distintas sales y formas en estado sólido (que incluyen formas solvatadas) de un principio activo farmacéutico pueden poseer distintas propiedades. Tales variaciones en las propiedades de distintas sales y formas en estado sólido y solvatos pueden proporcionar una base para mejorar la formulación, por ejemplo, facilitando un mejor procesado o manipulado de las características, cambiando el perfil de disolución en una dirección favorable o mejorando la estabilidad (polimorfo así como estabilidad química) y vida útil. Estas variaciones en las propiedades de distintas sales y formas en estado sólido también ofrecen mejoras a la forma de dosificación final, por ejemplo, si sirven para mejorar la biodisponibilidad. Distintas sales y formas en estado sólido y solvatos de un principio activo farmacéutico también

pueden provocar una variedad de polimorfos y formas cristalinas, que pueden, a su vez, proporcionar oportunidades adicionales para evaluar variaciones en las propiedades y características de un principio activo farmacéutico sólido.

El descubrimiento de nuevas formas en estado sólido y solvatos de un producto farmacéutico puede proporcionar materiales que tengan propiedades de procesamiento deseables, tales como fáciles de manipular, fáciles de procesar, estabilidad de almacenamiento y facilidad de purificación o como formas de cristal intermediarias deseables que faciliten la conversión en otras formas polimórficas. Nuevas formas en estado sólido de un compuesto farmacéuticamente útil también pueden proporcionar una oportunidad para mejorar las características de rendimiento de un producto farmacéutico. Agrandando el repertorio de materiales que un científico de formulaciones tiene disponible para la optimización de formulaciones, por ejemplo, proporcionan un producto con distintas propiedades, por ejemplo, un hábito cristalino distinto, superior cristalinidad o estabilidad polimórfica que pueden proporcionar un mejor procesamiento o características de manipulación, perfil de disolución mejorado o vida útil mejorada (estabilidad química/física). Por ejemplo, ahora se ha encontrado que la Forma 6 de Sofosbuvir tiene una alta tendencia en volverse electrostáticamente cargada. Los principios activos farmacéuticos electrostáticamente cargados pueden mostrar una pobre fluidez y/o tendencia a pegarse y, de este modo, puede en última instancia, resultar en complicaciones durante las operaciones del proceso de fabricación de una composición farmacéutica basada en tal principio activo farmacéutico electrostáticamente cargado. Además, se puede observar una pobre uniformidad de contenido en la forma de dosificación final cuando se usa un proceso en seco tal como, por ejemplo, compresión en seco para realizar una composición farmacéutica con un principio activo farmacéutico electrostáticamente cargado. Por al menos estas razones, existe la necesidad de formas en estado sólido adicionales (incluidas formas solvatadas) de Sofosbuvir.

Adicionalmente, los procesos de la técnica anterior para producir formas cristalinas de Sofosbuvir, tales como los descritos anteriormente, resultan, en general, poco prácticos para el medio de preparación a gran escala. Por otra parte, los productos resultantes pueden padecer transformaciones polimórficas, que pueden conducir a materiales polimórficamente impuros. Por lo tanto, existe la necesidad en la técnica de proporcionar procesos adicionales para preparar formas en estado sólido de Sofosbuvir.

La presente invención tiene por objeto proporcionar una nueva forma cristalina de Sofosbuvir.

Sumario de la invención

La presente invención proporciona una forma en estado sólido de Sofosbuvir y composiciones farmacéuticas del mismo. En particular, la presente invención proporciona una forma cristalina de Sofosbuvir designada forma E y caracterizada por datos seleccionados entre uno o más de los siguientes: un patrón de difracción de polvos de rayos X que tiene picos en: 12,4, 16,2, 17,2, 25,0 y 25,3 grados dos theta $\pm$ 0,1 grados dos theta; un patrón de difracción de polvos de rayos X como se ha ilustrado en la figura 1 o Figura 7; un patrón de difracción de polvos de rayos X que tiene picos en: 12,4, 16,2, 17,2, 25,0 y 25,3 grados dos theta $\pm$ 0,1 grados dos theta y ausencia de picos en: 10,9 y 14,2 grados dos theta $\pm$ 0.2 grados dos theta, y combinaciones de estos datos.

La presente invención también engloba el uso de la Forma E de Sofosbuvir para la preparación de composiciones farmacéuticas de Sofosbuvir.

La presente invención comprende procesos para preparar las composiciones farmacéuticas anteriormente mencionadas. El proceso comprende combinar la Forma E de Sofosbuvir con al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

La Forma E en estado sólido de Sofosbuvir y composiciones farmacéuticas del mismo pueden usarse como medicamentos, en particular, para el tratamiento de Hepatitis C.

Breve descripción de los dibujos

La Figura 1 muestra un difractograma de polvos de rayos X de Forma E de Sofosbuvir.

La Figura 2 muestra un difractograma de polvos de rayos X de forma 1 de Sofosbuvir.

La Figura 3 muestra un difractograma de polvos de rayos X de forma 6 de Sofosbuvir

La Figura 4 muestra el Gráfico isotérmico de DVS de la forma 1 de Sofosbuvir

La Figura 5 muestra el Gráfico isotérmico de DVS de la forma 6 de Sofosbuvir

La Figura 6 muestra el Gráfico isotérmico de DVS de la Forma E de Sofosbuvir, preparada de acuerdo con el ejemplo 7

Ejemplo 7 - DPRX de la Forma E de Sofosbuvir en 2-30 grados de intervalo 2-theta

La Figura 8 muestra un difractograma de polvos de rayos X de Forma 7 de Sofosbuvir

La Figura 9 proporciona los picos del difractograma de polvos de rayos X de la Forma 7 de Sofosbuvir.

La Figura 10 muestra un difractograma de polvos de rayos X de la Forma 7 de Sofosbuvir (Ejemplo 1) medida usando radiación $K\alpha_1/K\alpha_2$ de cobre con una mediana ponderada de longitudes de onda de 1,54187 Å.

La Figura 11 muestra los picos de difracción de polvos de rayos X para la Forma 7 de Sofosbuvir (Ejemplo 1) y las intensidades relativas medidas usando radiación $K\alpha_1/K\alpha_2$ de cobre con una mediana ponderada de longitudes de onda de 1,54187 Å. En esta tabla, los valores 2-theta se dan a conocer con una precisión de 0,2 grados 2-theta.

La Figura 12 muestra los picos de difracción de polvos de rayos X de la Forma 1 de sofobuvir y las intensidades relativas. En esta tabla, los valores 2-theta se dan a conocer con una precisión de 0,2 grados 2-theta.

La Figura 13 muestra las curvas de disolución de la Forma 7 frente a la Forma 6 medido en 50 mM de tampón de fosfato (pH 6,8, 900 ml) a 37 °C, usando aparato II USP, método de paleta de acuerdo con el ejemplo descrito a continuación.

Descripción detallada de la invención

La presente invención engloba una forma en estado sólido de Sofobuvir. Las propiedades de estado sólido de Sofobuvir se pueden ver influenciadas por el control de las condiciones en las que se obtiene el Sofobuvir en forma sólida.

En algunas realizaciones, la forma en estado sólido/cristalina del Sofobuvir de la invención está sustancialmente libre de cualquier otra forma de Sofobuvir o de formas polimórficas especificadas de Sofobuvir, respectivamente.

Como se usa en el presente documento, "sustancialmente libre" se refiere a que las formas en estado sólido de la presente invención contiene el 20 % (p/p) o menos, 10 % o menos, 5 % o menos, 2 % o menos o 1 % o menos de cualquier otra forma del compuesto objeto o de un polimorfo especificado de Sofobuvir como se ha medido, por ejemplo, mediante DRXP. De acuerdo con algunas realizaciones, las sales y formas en estado sólido de la presente invención contiene el 10 % (p/p) o menos, 5 % (p/p) o menos, 2 % (p/p) o menos, 1 % (p/p) o menos, 0,5 % (p/p) o menos o 0,2 % (p/p) o menos de polimorfos o de un polimorfo especificado de Sofobuvir. En otras realizaciones, la forma en estado sólido de Sofobuvir de la presente invención contiene del 1 % al 20 % (p/p), del 5 % al 20 % (p/p) o del 5 % al 10 % (p/p) de cualquier forma en estado sólido de un polimorfo especificado de Sofobuvir.

Dependiendo de qué comparación con otras formas en estado sólido se realiza, la forma en estado sólido/cristalina de Sofobuvir de la presente invención tiene propiedades ventajosas seleccionadas de al menos uno de los siguientes: pureza química, fluidez, solubilidad, velocidad de disolución, morfología y hábito cristalino, estabilidad - tal como estabilidad química así como térmica y estabilidad mecánica con respecto a conversión polimórfica, estabilidad hacia hidratación y/o estabilidad de almacenamiento, bajo contenido de disolvente residual, un menor grado de higroscopicidad, fluidez y procesamiento ventajoso y características de manipulación tales como compresibilidad y densidad en masa.

Una forma en estado sólido, tal como una forma de cristal o forma amorfa, puede denominarse en el presente documento como que está caracterizada por datos gráficos "como se ilustra en" o "como se ilustra sustancialmente en" una Figura. Tales datos incluyen, por ejemplo, difractogramas de rayos X en polvo. Como es bien sabido en la técnica, los datos gráficos proporcionan potencialmente información técnica adicional para definir adicionalmente la forma en estado sólida respectiva (una denominada "huella digital") que no puede estar necesariamente descrita por referencia a valores numéricos o posiciones de pico solas. En cualquier caso, el experto en la técnica comprenderá que tales representaciones gráficas de datos pueden estar sometidas a pequeñas variaciones, por ejemplo, en intensidades relativas de pico y posiciones de pico debido a determinados factores tales como, aunque no de forma limitativa, variaciones en respuesta del instrumento y variaciones en concentración de muestra y pureza, que son bien conocidos por los expertos. No obstante, el experto será fácilmente capaz de comparar los datos gráficos en las Figuras en el presente documento con datos gráficos generados para una forma en estado sólida/cristalina desconocida y confirmar si los dos conjuntos de datos gráficos caracterizan la misma forma en estado sólido/cristalina o dos formas en estado sólido/cristalina. Una forma en estado sólido/cristalina de un Sofobuvir denominado en el presente documento como que está caracterizado por datos gráficos (como se ilustra en" o "como se ilustra sustancialmente en" una Figura, se comprenderá, de este modo, que incluye cualquier forma en estado sólido/cristalina de Sofobuvir caracterizado con los datos gráficos que tienen tales pequeñas variaciones, como son bien conocidos por los expertos, en comparación con la Figura.

Como se usa en la presente memoria y a menos que se indique lo contrario, el término "anhídrido" con respecto a formas en estado sólido/cristalinas de Sofobuvir, se refiere a una forma en estado sólido/cristalina de Sofobuvir que no incluye agua (u otros disolventes) en una cantidad definida, estequiométrica dentro del cristal. Por otra parte, una forma "anhídrida" no contendría típicamente más del 1 % (p/p) de ni agua ni disolventes orgánicos tal como se ha medido, por ejemplo, mediante TGA.

Como se usa en el presente documento, el término "aislado" con respecto a formas en estado sólido de Sofobuvir de la presente invención se corresponde con una forma en estado sólido de Sofobuvir que está físicamente separada de la mezcla de reacción en la que está formada.

Como se usa en el presente documento, a menos que se indique otra cosa, las mediciones de DPRX se toman usando una radiación K α de cobre con longitud de onda de 1,5418 Å. A menos que se indique de otro modo, los valores 2-theta de DPRX se dan a conocer con un error de 0,2 grados 2-theta.

Las partículas individuales de una muestra o alícuota de las partículas sólidas que comprenden la forma E cristalina de Sofobuvir de la presente invención no son uniformes de tamaño. En cambio, una muestra o alícuota de una

partícula sólida que comprende forma E cristalina de Sofosbuvir de la presente invención está comprendida de distintos tamaños que pueden clasificarse por tamaño o distribuirse en una agrupación de intervalos adyacentes diferenciados de tamaño de partículas. Si el tamaño de los intervalos es lo suficientemente pequeño, la agrupación de tamaños de partículas se acerca a un continuo de tamaños de partículas. Esta colección de intervalos de tamaños de partículas diferenciados junto con su población se denomina como la distribución de tamaño de partícula (DTP).

La medición y caracterización de distribuciones de tamaño de partícula se conoce en la técnica. Es posible comparar muestras de partículas que comprenden la forma E cristalina de Sofosbuvir basándose en puntos individuales de una curva de distribución de tamaño de partículas cumulativa. Las mediciones se representan como $d(0,X)=Y$ (donde X y son números arábigos), cada "d" describe un punto individual de una curva de DPT cumulativa. El número "X" representa el porcentaje (número, volumen o peso) de partículas en la población que tiene un tamaño nominal de hasta y que incluye "Y". Por lo tanto, $d(0,9)=250\ \mu$ es característico de una DPT en la que el 90 % (número, volumen o peso) de las partículas en una población tiene un tamaño nominal de aproximadamente $250\ \mu$ o menso (al menos algunas partículas que tienen una dimensión nominal de $250\ \mu$), etcétera. Cuando se determina la DPT mediante el método de difracción láser bien conocido que se describe en el presente documento, la medición $d(0,X)$ ilustran un promedio de volumen.

El experto en la técnica conoce que los resultados de la determinación de DPT por una técnica se pueden correlacionar con resultados de otra técnica sobre una base empírica mediante experimentación rutinaria.

Como se usa en el presente documento, salvo que se indique lo contrario, "tamaño de partícula mediana" se refiere al valor D_{50} de la distribución de tamaño de partícula. Como se usa en el presente documento, la distribución de tamaño de partícula se determina por medio de difractometría láser. Más específicamente, salvo que se indique lo contrario, el tamaño de partícula se determinó usando un Mastersizer 2000 de Malvern Instruments - la determinación de tamaño de partícula puede llevarse a cabo como una medición en húmedo o en seco dependiendo de la muestra.

El tamaño de partícula mediana (D_{50}), que también se denota valor D_{50} de la distribución de volumen integral, se define en el contexto de la presente invención como el diámetro de partícula, en la que el 50 por ciento en volumen de partículas tienen un diámetro inferior al diámetro que se corresponde con el valor D_{50} . Asimismo, el 50 por ciento el volumen de las partículas tiene un diámetro superior que el valor D_{50} . De manera análoga, el valor D_{90} de la distribución de volumen integral se define como el diámetro de partícula, en la que el 90 por ciento en volumen de partículas tienen un diámetro inferior al diámetro, que se corresponde con el valor D_{90} . De forma correspondiente, el valor D_{10} de la distribución de volumen integral se define como el diámetro de partícula, en la que el 10 por ciento en volumen de partículas tienen un diámetro inferior al diámetro, que se corresponde con el valor D_{10} .

De acuerdo con la invención, "diámetro de partícula" o "tamaño de partícula" de una partícula a determinar se refiere al diámetro de una partícula equivalente que se asume que es esférica y que tiene el mismo patrón de dispersión de luz que la partícula a determinar.

Un objeto, por ejemplo, una mezcla de reacción puede caracterizarse en el presente documento como que se encuentra a, o se deja volver a "temperatura ambiente" o "temperatura de entorno", a menos abreviado como "TA". Esto significa que la temperatura del objeto se encuentra cerca de, o es la misma que, la del espacio, *por ejemplo*, la sala o campana de humo, en la que se ubica el objeto. Por lo general, la temperatura ambiente se encuentra desde aproximadamente $20\ ^\circ\text{C}$ a aproximadamente $30\ ^\circ\text{C}$ o, aproximadamente $22\ ^\circ\text{C}$ a aproximadamente $27\ ^\circ\text{C}$ o a aproximadamente $25\ ^\circ\text{C}$.

La cantidad de disolvente empleada en un proceso químico, por ejemplo, una reacción o una cristalización, puede denominarse en el presente documento como número de "volúmenes" o "vol" o "V". Por ejemplo, un material puede denominarse como que está suspendido en 10 volúmenes (o 10 vol o 10V) de un disolvente. En este contexto, esta expresión se entendería que se refiere a mililitros del disolvente por gramo del material que está siendo suspendido, de modo que la suspensión de 5 gramos de un material en 10 volúmenes de un disolvente significa que el disolvente se usa en una cantidad de 10 mililitros del disolvente por gramo del material que está siendo suspendido, en este ejemplo, 50 ml del disolvente. En otro contexto, el término "v/v" puede usarse para indicar el número de volúmenes de un disolvente que se añaden a una mezcla líquida basándose en el volumen de esa mezcla. Por ejemplo, la adición de disolvente X (1,5 v/v) a 100 ml de mezcla de reacción indicaría que se añadieron 150 ml de disolvente X.

Un proceso o etapa se puede referir en el presente documento como que se lleva a cabo "durante la noche". Esto se refiere al intervalo de tiempo, por ejemplo, para el proceso o etapa, que transcurre en el tiempo durante la noche, cuando un proceso o etapa no se puede observar de forma activa. Este intervalo de tiempo es de aproximadamente 8 a aproximadamente 20 horas, o aproximadamente 10-18 horas, normalmente aproximadamente 16 horas.

Como se usa en el presente documento, el término "presión reducida" se refiere a una presión que es inferior a la presión atmosférica. Por ejemplo, la presión reducida es de aproximadamente 10 mbar a aproximadamente 50 mbar.

Como se usa en el presente documento, a menos que se indique lo contrario, el término "al vacío" se refiere a una presión de aproximadamente 0,2 mbar a aproximadamente 10 mbar, de aproximadamente 0,2 a aproximadamente 5

mbar, de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 4 mbar, de aproximadamente 1 mbar a aproximadamente 3 mbar y preferentemente de aproximadamente 2 mbar.

5 Como se usa en el presente documento, un "antisolvente" es un líquido que cuando se combina con una composición que comprende un disolvente o sofobuvir, induce la precipitación de Sofobuvir cristalino

Como se usa en el presente documento, a menos que se indique lo contrario, el término "compresibilidad" se expresa como densidad máxima a presión constante de 0,2 MPa.

10 Como se usa en el presente documento, la forma 1 cristalina de Sofobuvir se refiere a una forma cristalina que puede caracterizarse por patrón de difracción de polvos de rayos X tal como se ilustra en la Figura 2. La forma 1 cristalina de Sofobuvir puede caracterizarse mediante picos de DPRX del difractograma de polvos de rayos X que se desvela en los documentos US 2011/0251152 o WO2011/123645. Como se usa en el presente documento, la forma 6 de Sofobuvir se refiere a una forma cristalina tal como se describe en el documento WO 2011/0251152, que puede
15 caracterizarse mediante patrón de difracción de polvos de rayos X como se ilustra en la Figura 3. Por lo tanto, la Forma 6 cristalina de Sofobuvir puede caracterizarse mediante un patrón de difracción de polvos de rayos X que tiene picos como se desvela en los documentos US 2011/0251152 o WO2011/123645, que se representa en la Figura 3.

20 Las formas cristalinas de Sofobuvir preparada mediante un descrito en el presente documento puede estar sustancialmente libre de cualquier otra forma de Sofobuvir o las formas polimórficas especificadas de Sofobuvir, respectivamente.

25 La presente invención comprende un proceso de preparación de las composiciones farmacéuticas anteriormente mencionadas. El proceso comprende combinar la forma E de Sofobuvir en estado sólido con al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

En una realización, la presente invención comprende una forma cristalina de Sofobuvir, denominada forma E, caracterizada por datos seleccionados entre uno o más de los siguientes: un patrón de difracción de polvos de rayos X como se ha ilustrado en la Figura 1 o Figura 7; un patrón de difracción de polvos de rayos X que tiene picos en:
30 12,4, 16,2, 17,2, 25,0 y 25,3 grados dos theta $\pm$ 0,1 grados dos theta; un patrón de difracción de polvos de rayos X que tiene picos en: 12,4, 16,2, 17,2, 25,0 y 25,3 grados dos theta $\pm$ 0,1 grados dos theta y ausencia de picos en: 10,9 y 14,2 grados dos theta $\pm$ 0,2 grados dos theta; y combinaciones de estos datos.

35 La forma E cristalina de Sofobuvir, puede caracterizarse adicionalmente por datos seleccionados entre uno o más de los siguientes: patrón de difracción de polvos de rayos X que tiene picos en 12,4, 16,2, 17,2, 25,0 y 25,3 grados dos theta $\pm$ 0,1 grados dos theta y también uno, dos, tres o cuatro picos seleccionados entre: 8,1, 19,4, 22,0 y 23,3 grados dos theta $\pm$ 0,1 grados dos theta; un patrón de difracción de polvos de rayos X que tiene picos en: 12,4, 16,2, 17,2, 25,0 y 25,3 grados dos theta $\pm$ 0,1 grados dos theta, ausencia de picos en: 10,9 y 14,2 grados dos theta $\pm$ 0,2 grados dos theta y que tiene también uno, dos, tres o cuatro picos seleccionados entre: 8,1, 19,4, 22,0 y 23,3 grados dos theta
40 $\pm$ 0,1 grados dos theta.

La forma E cristalina de Sofobuvir puede caracterizarse por un patrón de difracción de polvos de rayos X que tiene picos en 8,1, 12,4, 16,2, 17,2, 19,4, 22,0, 23,3, 25,0 y 25,3 grados dos theta $\pm$ 0,1 grados dos theta. Como alternativa, la forma E cristalina de Sofobuvir puede caracterizarse por un patrón de difracción de polvos de rayos X que tiene
45 picos en 8,1, 12,4, 16,2, 17,2, 19,4, 22,0, 23,3, 25,0 y 25,3 grados dos theta $\pm$ 0,1 grados dos theta y una ausencia de picos en 10,9 y 14,2 grados dos theta $\pm$ 0,2 grados dos theta.

La forma E cristalina de Sofobuvir puede caracterizarse adicionalmente por los datos indicados en la siguiente tabla.

50 Tabla: Picos de difracción de polvos de rayos X de la Forma E Sofobuvir:

Ángulo (grados dos theta $\pm$ 0,1 grados dos theta.
8,1
10,4
12,1
12,4
13,5
16,2
16,8
17,2
18,0
18,7
19,4
20,1
20,9

(continuación)

Ángulo (grados dos theta $\pm$ 0,1 grados dos theta.
22,0
23,3
23,7
24,4

En otra realización, la forma E cristalina puede caracterizarse mediante patrón de difracción de polvos de rayos X que tiene picos en: 8,1, 12,1, 12,4, 13,5, 16,2 y 17,2 grados dos theta $\pm$ 0,1 grados dos theta. En una realización preferida, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende la forma E de sofosbuvir, en donde la forma E se caracteriza mediante patrón de difracción de polvos de rayos X que tiene picos en: 8,1, 12,1, 12,4, 13,5, 16,2 y 17,2 grados dos theta $\pm$ 0,1 grados dos theta.

En otra realización, la forma E puede caracterizarse mediante patrón de difracción de polvos de rayos X que tiene picos en: 8,1, 12,1, 12,4, 13,5, 16,2 y 17,2 grados dos theta $\pm$ 0,2 grados dos theta y ausencia de picos en: 10,9 y 14,2 grados dos theta $\pm$ 0,2 grados dos theta. En una realización preferida, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende la forma E de sofosbuvir en donde la Forma E se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X que tiene picos en 8,1, 12,1, 12,4, 13,5, 16,2 y 17,2 grados dos theta $\pm$ 0,2 grados dos theta y ausencia de picos en: 10,9 y 14,2 grados dos theta $\pm$ 0,2 grados dos theta.

En otra realización, la forma E cristalina puede caracterizarse mediante patrón de difracción de polvos de rayos X que tiene picos en: 8,1, 10,4, 13,5, 18,0 y 18,7 grados dos theta $\pm$ 0,1 grados dos theta. En una realización preferida, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende la forma E de sofosbuvir, en donde la forma E se caracteriza mediante patrón de difracción de polvos de rayos X que tiene picos en: 8,1, 10,4, 13,5, 18,0 y 18,7 grados dos theta $\pm$ 0,1 grados dos theta.

En otra realización, la forma E puede caracterizarse mediante patrón de difracción de polvos de rayos X que tiene picos en: 8,1, 10,4, 13,5, 18,0 y 18,7 grados dos theta $\pm$ 0,2 grados dos theta y ausencia de picos en: 10,9 y 14,2 grados dos theta $\pm$ 0,2 grados dos theta. En una realización preferida, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende la forma E de sofosbuvir en donde la Forma E se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X que tiene picos en 8,1, 10,4, 13,5, 18,0 y 18,7 grados dos theta $\pm$ 0,2 grados dos theta y ausencia de picos en: 10,9 y 14,2 grados dos theta $\pm$ 0,2 grados dos theta.

La Forma E de acuerdo con la invención puede ser una forma cristalina monoclinica de sofosbuvir, grupo de espacio $P2_1$ que tiene los siguientes parámetros de celda unidad $\sim 14,47$ Å, $b \sim 17,02$ Å, $c \sim 5,22$ Å, $\alpha \sim 90,00^\circ$, $\beta \sim 100,30^\circ$ y $\gamma \sim 90,00^\circ$, preferentemente según se obtiene mediante radiación de sincrotrón a una longitud de onda de $0,40003(1)$ Å. Se puede entender que los anteriores parámetros de celda unidad se pueden obtener mediante indexación de un patrón de polvo de alta resolución obtenido en radiación de sincrotrón a una longitud de onda de $0,40003(1)$ Å.

En una realización, la Forma E es anhidra.

La Forma E tiene ventajas tal como se ha descrito anteriormente. En particular, la forma E es estable durante al menos 3 meses a 40 grados y a 25 grados.

En una realización de la presente invención, la forma E cristalina de Sofosbuvir se aísla.

Las composiciones que comprenden la forma E cristalina de la presente invención son preferentemente polimórficamente puras, es decir, está sustancialmente libre de cualquier otra forma de sofosbuvir. Por ejemplo, la forma E cristalina de la presente invención está sustancialmente libre de la forma 6 de sofosbuvir. Específicamente, la forma E cristalina de la presente invención contiene el 20 % o menos, 10 % o menos, 5 % o menos, 2 % o menos, 1 % o menos, de la forma 6 de sofosbuvir medida mediante DRXP. En consecuencia, el contenido de la forma 6 cristalina de Sofosbuvir en forma E cristalina de Sofosbuvir se medirá detectando y cuantificando los picos característicos descritos de la forma 6. Los picos característicos de la forma 6 cristalina de Sofosbuvir usados para la medición anteriormente descrita pueden ser cualquiera uno o ambos picos en: 6,08 y 10,85 grados dos theta $\pm$ 0,2 grados dos theta. En un aspecto preferido, la presente invención engloba formas sólidas de Sofosbuvir que comprende la forma E cristalina de Sofosbuvir que tiene propiedades higroscópicas preferentes, es decir, es menos higroscópica en comparación con la forma 1 y forma 6 de Sofosbuvir. Esta propiedad puede demostrarse mediante los datos DVS que se presentan en las Figuras 4, 5 y 6 y mediante la siguiente tabla:

Tabla 2

Humedad relativa	Cambio en masa (%)		
	Forma 1	Forma 6	Forma E
70 %	0,13	0,14	0,07

(continuación)

Humedad relativa	Cambio en masa (%)		
	Forma 1	Forma 6	Forma E
90 %	5,57	1,08	0,12

Las formas sólidas de forma E cristalina con baja higroscopicidad, de acuerdo con la presente invención, se pueden manipular, procesar y almacenar fácilmente, sin la necesidad de condiciones controladas especiales y pueden, por lo tanto, usarse de forma ventajosa para la preparación de composiciones farmacéuticas y formulaciones.

Las propiedades higroscópicas mejoradas que se describen en el presente documento anteriormente pueden expresarse por la absorción de agua dinámica controlada por el instrumento DVS. EL perfil de la curva dinámica obtenido puede proporcionar una visión sobre la tendencia de la sustancia a la deliquesencia. Esto se expresa por un cambio brusco en la pendiente de la curva (punto de inflexión) que indica que a una determinada humedad relativa crítica la sustancia empieza a absorber cantidad significantes de agua. Este comportamiento indica una posibilidad a largo plazo del polvo almacenado de pegarse y formar grumos.

La curva de DVS de la forma 1 de sofosbuvir (ilustrada en la Figura 4) muestra una humedad relativa crítica en la curva de sorción a aproximadamente el 80 % de HR en cuya tasa la absorción de agua cambia (punto de inflexión). Se observa una absorción de agua significativa por encima del 80 % de HR (aproximadamente 5 %). Esto indica que la muestra puede licuarse parcialmente durante un almacenamiento a largo plazo o durante su exposición a una elevada humedad.

La curva de DVS de la forma 6 (ilustrada en la Fig. 5) de sofosbuvir muestra una humedad relativa crítica en la curva de sorción a aproximadamente el 70 % de HR en cuya tasa la absorción de agua cambia (punto de inflexión). Se observa una absorción de agua significativa por encima del 70 % de HR (aproximadamente 1 %). Esto indica que también esta muestra puede licuarse parcialmente durante un almacenamiento a largo plazo o durante su exposición a una elevada humedad.

Se encontró, de forma sorprendente, que el Sofosbuvir que comprende la Forma E de baja higroscopicidad no muestra este punto de inflexión. Además, esta forma E no muestra ninguna histéresis entre la desorción y absorción isotérmica. La histéresis entre la absorción y desorción se define como el bucle que aparece en la figura como resultado del hueco que se forma entre el valor de aumento de peso de absorción y el valor de disminución de peso de desorción a una humedad relativa dada. Una comparación de los valores de contenido en agua tal como se ha medido mediante DVS se muestra en la Tabla 2 anterior.

La forma E cristalina de sofosbuvir, puede caracterizarse por un isotérmico de sorción de vapor de agua que muestra una absorción de agua de no más del 0,15-0,25 % en peso, preferentemente no más del 0,15 % en peso, a una humedad relativa de hasta el 90 %. La forma E cristalina de sofosbuvir puede caracterizarse por un isotérmico de sorción de vapor de agua como se muestra sustancialmente en la figura 6.

La forma E cristalina de sofosbuvir, puede caracterizarse por un isotérmico de sorción de vapor de agua que muestra una absorción de agua de no más del 0,10 % en peso, a una humedad relativa (HR) de hasta el 70 % y/o una absorción de agua de no más del 0,15-0,25 % en peso, preferentemente no más del 0,15 % en peso, a una humedad relativa de hasta el 90 %.

La forma E cristalina de Sofosbuvir de la invención, puede caracterizarse por un isotérmico de sorción de vapor de agua que muestra una absorción de agua de no más del 0,15-0,25 %, preferentemente no más del 0,15 %, a una humedad relativa de hasta el 90 %.

La forma E cristalina de Sofosbuvir de la invención puede caracterizarse por un isotérmico de sorción de vapor de agua que muestra una absorción de agua de no más del 0,10 % en peso, a una humedad relativa (HR) de hasta el 70 % y/o una absorción de agua de no más del 0,15-0,25 % en peso, preferentemente no más del 0,15 % en peso, a una humedad relativa de hasta el 90 %.

La forma E cristalina de Sofosbuvir puede tener una baja higroscopicidad, caracterizada por un isotérmico de sorción de vapor de agua que muestra una absorción de agua de no más del 0,15-0,25 % en peso, preferentemente no más del 0,15 % en peso, a una humedad relativa de hasta el 90 %.

La forma E cristalina de Sofosbuvir puede tener baja higroscopicidad caracterizada por un isotérmico de sorción de vapor de agua que muestra una absorción de agua de no más del 0,10 % en peso, una humedad relativa (HR) de hasta el 70 % y/o una absorción de agua de no más del 0,15-0,25 % en peso, preferentemente no más del 0,15 % en peso, a una humedad relativa de hasta el 90 %.

La forma E cristalina de sofosbuvir se puede preparar mediante un proceso que comprende (a) combinar sofosbuvir con un sistema de disolvente que comprende un disolvente orgánico y opcionalmente agua (b) sembrar opcionalmente con cristales de Forma E (c) añadir un antidisolvente (d) aislar opcionalmente la forma E cristalina y (e) triturar o

micronizar opcionalmente para obtener la forma E cristalina de sofosbuvir que tiene un tamaño de partícula inferior. El proceso también puede comprender etapas de filtrado y de secado.

- 5 Los disolventes orgánicos preferentes en la etapa (a) se puede seleccionar de un grupo que consiste en éteres alifáticos, preferentemente éteres C4-C8, éteres cíclicos, cetonas, preferentemente cetonas C3-C8, alcoholes, preferentemente alcoholes C4-C8. Más preferentemente, los disolventes orgánicos pueden seleccionarse entre un grupo que consiste en t-butil éter de metilo, t-butanol, acetona, metil isobutil cetona. Lo más preferentemente, el disolvente orgánico es metil isobutil cetona.
- 10 El disolvente preferente usado como antidisolvente en la etapa (c) puede seleccionarse entre un grupo que consiste en éteres alifáticos, preferente éteres C4-C8, alcanos, preferentemente alcanos C3-C8 y cicloalcanos. Más preferentemente, los antidisolventes pueden seleccionarse entre un grupo que consiste en éter de di-isopropilo, n-heptano, ciclohexano. Lo más preferentemente, el antidisolvente es ciclohexano.
- 15 La etapa (a) se realiza preferentemente en un sistema de disolvente que comprende un disolvente orgánico y agua. Más preferentemente, la cantidad de agua puede encontrarse en el intervalo del 0 %-2 % en volumen.
- 20 Preferentemente, la mezcla de reacción de la etapa (a) incluye de aproximadamente el 10 % a aproximadamente el 50 % de Sofosbuvir, en volumen. Preferentemente, el proceso se lleva a cabo a temperaturas de entre 0 a 20 °C, más preferentemente entre 0-15 °C, lo más preferentemente de 6-12 °C.
- 25 La solución obtenida en la etapa (a) se puede filtrar, si se desea, para deshacerse de partículas extrañas, mientras que se mantiene la solución filtrada y el filtrado casi a la misma temperatura. Preferentemente, el proceso se lleva a cabo con agitación
- 30 Por lo general, la cantidad de forma E cristalina de Sofosbuvir usada para sembrar en la etapa (b) es de aproximadamente el 0,1 % al 0,5 % en peso del Sofosbuvir.
- 35 La forma E cristalina de Sofosbuvir puede aislarse mediante cualquier método conocido en la técnica. Por ejemplo, la forma E cristalina de Sofosbuvir puede separarse filtrando la suspensión o decantando el disolvente desde la suspensión. El método de aislamiento puede comprender adicionalmente el lavado y secado de la forma E cristalina de Sofosbuvir. Preferentemente, la forma E cristalina de Sofosbuvir se seca a una temperatura de aproximadamente 30 °C a aproximadamente 60 °C, más preferentemente, a una temperatura de aproximadamente 40 °C a aproximadamente 50 °C bajo presión reducida.
- 40 La forma E cristalina de Sofosbuvir, puede triturarse o micronizarse para obtener sofosbuvir que tenga un tamaño de partícula inferior en un proceso que se adapta al tamaño de partícula deseado. Por ejemplo, la micronización se puede llevar a cabo usando in micronizador de chorro de aire de placa de 100 mm.
- 45 Otro proceso para preparar la forma E cristalina de Sofosbuvir que comprende: a) combinar Sofosbuvir con metil isobutil cetona y agua a b) sembrar con cristales de forma E, c) añadir ciclohexano d) aislar opcionalmente la forma E y (e) triturar o micronizar opcionalmente para obtener la forma E cristalina de Sofosbuvir que tiene un tamaño de partícula deseado. El proceso también puede comprender etapas de filtrado y de secado.
- 50 El material de partida usado en el proceso anteriormente descrito puede ser la forma 1 cristalina de Sofosbuvir.
- 55 La cantidad de agua en la etapa a) puede encontrarse en el intervalo del 0,5 al 2 % (en volumen) y se agita la mezcla de reacción. Preferentemente, la cantidad de agua es del 1 % (en volumen) y la reacción se agita a 50-200 RPM. La mezcla de reacción puede filtrarse adicionalmente.
- 60 La etapa a) se puede realizar a una temperatura que varía de 0 a 20 °C, preferentemente, la etapa a) se realiza a 9 ± 3 °C.
- 65 Un proceso preferente para preparar la forma E cristalina de Sofosbuvir comprende: a) combinar Sofosbuvir con metil isobutil cetona y agua en donde la cantidad de agua es del 1 % en volumen y la temperatura es de 9 ± 3 °C b) sembrar con cristales de forma E, c) añadir ciclohexano d) aislar la forma E y (e) micronizar opcionalmente. El proceso también puede comprender etapas de filtrado y de secado.
- La etapa a) se puede realizar con agitación a una velocidad de 50-200 RPM. Preferentemente, la solución se agita después de sembrar, la velocidad de agitación se encuentra en el intervalo de 50-200 RPM.
- Lo más preferentemente, la forma 1 cristalina de sofosbuvir se combina con MIBK y agua (1 % en volumen) a 9 ± 3 °C. La suspensión resultante se agita a 50-200 RPM hasta que la solución se vuelve transparente. La solución se filtra para retirar cualquier partícula extraña. La solución filtrada se carga, agita a 9 ± 3 °C, se siembra con cristales de forma E y se agita como tal durante $4\pm 0,5$ h. A continuación, se añade ciclohexano y la solución se agita durante $1\pm 0,5$ h a 9 ± 3 °C. La suspensión se filtra y la torta se lava con ciclohexano. El sólido obtenido se secó al vacío durante 12 h a Tj

40-50 °C para obtener Forma E de Sofosbuvir.

Como se divulga en el presente documento, la forma E cristalina micronizada o de tamaño de partícula pequeña de sofosbuvir que tiene una DTP deseada es adecuada para la preparación de composiciones farmacéuticas y formulación, por ejemplo, d(0,1) 0,4-0,6 micrómetros, d(0,5) 1,0-2,0 micrómetros y d(0,9) 3,2-5,0 micrómetros.

El sofosbuvir de tamaño de partícula pequeña puede ser directamente obtenible por distintos procesos, por ejemplo, se puede obtener mediante síntesis química o mediante técnicas de micronización, opcionalmente, mediante el uso de técnicas de desaglomeración.

La micronización es una técnica conocida para los expertos en la materia. Por ejemplo, mediante trituración, como técnica de micronización comúnmente conocida se pueden conseguir tamaños de partículas pequeñas.

Se conoce, en general, en la técnica que material micronizado o de tamaño de partícula pequeño puede llevar a problemas de procesamiento corriente abajo relacionados con un flujo y propiedades de dispersión pobres. Se encontró sorprendentemente que el Sofosbuvir micronizado o de tamaño pequeño de partícula que comprendía forma E cristalina de la presente invención muestra buena fluidez y compresibilidad e higroscopicidad reducida, por lo tanto, se puede usar ventajosamente para la preparación de composiciones farmacéuticas y formulaciones.

Los atributos físicos del PFA son especialmente importantes para la reproducibilidad de las preparaciones de formas de dosificación con un alto contenido del PFA. Una alta carga de fármaco puede poseer problemas de flujo (http://en.wikipedia.org/wiki/Power_flow) o "Power flow" o requerir grandes formas de dosificación si el compuesto tiene una baja compresibilidad. Por lo tanto, la forma E cristalina de Sofosbuvir micronizada o de tamaño partícula pequeño es adecuada para su uso en la preparación de formulaciones que contienen una alta carga de sofosbuvir, por ejemplo, que contienen más del 35 % de sofosbuvir. Además, la forma E cristalina de Sofosbuvir micronizada o de tamaño de partícula pequeña de sofosbuvir es particularmente adecuada para su uso en la preparación de formulaciones en seco que contienen una alta dosis de sofosbuvir como un único PFA o en combinación con otro principio farmacéuticamente activo, por ejemplo, ledipasvir.

Sofosbuvir micronizado o de tamaño de partícula pequeña que comprende forma E cristalina de Sofosbuvir puede tener propiedades de fluidez preferentes, es decir, que muestra un caudal de no más de 100 s/100 g, más preferente no más de 80 s/100 g, más preferente no más de 65 s/100 g, como se ha medido mediante flujo en un orificio en el sistema de ensayo de polvos automático de Pharma-Test 41-03300.

Sofosbuvir micronizado o de tamaño de partícula pequeña de forma E cristalina de Sofosbuvir puede tener propiedades de compresibilidad ventajosas, es decir, que muestra una densidad constante no inferior a 0,40 g/ml, preferentemente no inferior a 0,43 g/ml, más preferentemente no inferior a 0,48 g/ml como se ha medido a 0,2 MPa.

Sofosbuvir micronizado o de tamaño de partícula pequeña de forma E cristalina de Sofosbuvir puede caracterizarse por una sorción de agua de no más del 0,5 %, más preferentemente de no más del 0,3 % como se ha medido mediante DVS y contenido de agua después de equilibrado al 90 % de HR.

La forma E cristalina de Sofosbuvir micronizado o de tamaño de partícula pequeña de sofosbuvir puede caracterizarse mediante uno cualquiera de los anteriores aspectos o cualquier combinación de los mismos.

La forma E cristalina micronizada o de tamaño de partícula pequeña se puede caracterizar por DTP de d(0,1) 0,4-0,6 micrómetros, d(0,5) 1,0-2,0 micrómetros y d(0,9) 3,2-5,0 micrómetros; un caudal de no más de 100 s/100 g, más preferente no más de 80 s/100 g, más preferente no más de 65 s/100 g; una densidad constante no inferior a 0,40 g/ml, preferentemente no inferior a 0,48 g/ml como se ha medido a 0,2 MPa; y una sorción de agua de no más del 0,5 %, más preferentemente de no más del 0,3 % como se ha medido mediante DVS y contenido de agua después de equilibrado al 90 % de HR.

La forma E cristalina micronizada o de tamaño de partícula pequeña se puede caracterizar por DTP de d(0,1) 0,4-0,6 micrómetros, d(0,5) 1,0-2,0 micrómetros y d(0,9) 3,2-5,0 micrómetros; un caudal de no más de 65 s/100 g; una densidad constante no inferior a 0,48 g/ml como se ha medido a 0,2 MPa; y una sorción de agua de más del 0,3 % como se ha medido mediante DVS y contenido de agua después de equilibrado al 90 % de HR.

La forma micronizada o de tamaño de partícula pequeña anteriormente descrita de Sofosbuvir se puede usar para preparar composiciones farmacéuticas y formulaciones.

La presente invención comprende composiciones farmacéuticas y formulaciones que comprenden la forma E cristalina de Sofosbuvir de la presente invención, en particular, formulaciones que contienen una alta carga de sofosbuvir, por ejemplo, que contienen más del 35 % de sofosbuvir. Por lo general, la composición farmacéutica es una composición sólida y el Sofosbuvir retiene su forma en estado sólido. La composición farmacéutica puede comprender sofosbuvir como un PFA solo o en combinación con otro principio farmacéuticamente activo, por ejemplo, ledipasvir. Las composiciones farmacéuticas pueden prepararse mediante un proceso que comprende la combinación de la forma

cristalina de Sofosbuvir de la presente invención con al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

La anterior forma E cristalina de Sofosbuvir de la presente invención también se puede usar como medicamentos.

5 La presente invención engloba adicionalmente 1) el uso de la forma cristalina de Sofosbuvir anteriormente mencionada en la fabricación de una composición farmacéutica y 2) una composición farmacéutica que comprende la forma E cristalina de Sofosbuvir descrita en el presente documento para su uso en el tratamiento de la Hepatitis C.

10 Las composiciones farmacéuticas sólidas de acuerdo con la presente invención son, por ejemplo, polvos, gránulos, aglomerados, cápsulas o comprimidos.

La composición farmacéutica de la presente invención se encuentra preferentemente en forma de un comprimido que comprende uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. El comprimido para su uso oral.

15 Las composiciones farmacéuticas en la forma de un comprimido de acuerdo con la presente invención son preferentemente para su uso en el tratamiento de infecciones por la hepatitis C tal como se conoce en la técnica. Como se indicó anteriormente, en tal uso las composiciones en la forma de un comprimido de acuerdo con la presente invención se pueden usar solas o en la forma de una terapia de combinación como se conoce en la técnica.

20 Los procesos para la preparación de composiciones farmacéuticas en la forma de un comprimido de acuerdo con la invención son conocidos en la técnica. El sofosbuvir puede granularse en seco o granularse en húmedo antes de la formación de comprimidos o se pueden comprimir mezclas de comprimidos directamente. La granulación es preferente para la preparación de comprimidos de sofosbuvir y la granulación en seco es la más preferente. Los comprimidos de acuerdo con la invención se pueden recubrir para facilitar su ingesta y/o para potenciar el aspecto del comprimido.

25 En una realización preferente las composiciones farmacéuticas en la forma de un comprimido de acuerdo con la presente invención se preparan mediante granulación en seco. Es preferente que en el método de granulación en seco, se forma, en primer lugar, un comprimido, a continuación, el comprimido se tritura para obtener partículas que sean más fáciles de manipular que la mezcla original. Las partículas trituradas se tamizan, mezclan opcionalmente en una mezcladora tal como una mezcladora de movimiento de rotación y, a continuación, se prensa en la composición farmacéutica en la forma de un comprimido tal como se describe en el presente documento.

30 Preferentemente, las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la presente invención comprenden la Forma E de sofosbuvir de tamaño de partícula pequeña. En otra realización, la composición farmacéutica comprende la Forma E de sofosbuvir de tamaño de partícula pequeña y sin glidantes.

35 Los glidantes son conocidos por los expertos. Reducen la fricción entrepartícula y la cohesión y, de este modo, aumentan la fluidez de partículas o mezclas. El dióxido de silicio coloidal es el glidante más conocido. A diferencia de los glidantes, los lubricantes evitan que los ingredientes se peguen, por ejemplo, a perforaciones del comprimido. El estearato de magnesio es un lubricante típico (no un glidante).

40 La composición que comprende sofosbuvir de tamaño de partícula pequeña comprende preferentemente no más del 1,5 % de lubricantes basados en el peso de la composición total. En particular, la composición de la presente invención comprende preferentemente no más del 1,5 % de estearato de magnesio, más preferentemente no más del 1 %, lo más preferente no más del 0,6 % de estearato de magnesio basándose en el peso de la composición total. Para las composiciones farmacéuticas que comprenden sofosbuvir de tamaño de partícula pequeña y sin glidantes, la distribución de tamaño de partícula se mide mediante difracción láser y se refiere, preferentemente, a una distribución de volumen. Preferentemente, la distribución de tamaño de partícula se mide usando el Malvern Mastersizer 2000. El sofosbuvir de tamaño de partícula pequeña tiene preferentemente un d(0,5) de menos de 20 µm, preferentemente de menos de 10 µm, más preferentemente de menores de 5 µm, y lo más preferentemente de entre 1-2 µm. En una realización, el sofosbuvir de tamaño de partícula pequeña tiene un d(0,1) de 0,4-0,6 µm, un d(0,5) de 1,0-2,0 µm y un d(0,9) de 3,2-5,0 µm. Los valores de d(0,1), d(0,5) y d(0,9) se basan en una distribución de volumen. Para la medición del tamaño de partícula de sofosbuvir también se hace referencia al Ejemplo 22.

50 Se exponen los siguientes Ejemplos para ayudar en la comprensión de la invención. Los Ejemplos marcados con un asterisco (*) se proporcionan a modo de referencia solo.

Métodos

60 Difracción de polvos de rayos X (Ejemplos 1-13)

Se llevaron a cabo análisis de difracción de polvos de rayos X en un difractómetro de polvos de rayos X de Bruker D8 Advance; radiación CuKα (λ = 1,5418 Å); detector de ojo de linces; temperatura de laboratorio de 22-25 °C; anillo de soporte de espécimen de PMMA. Antes del análisis, las muestras se trituraron suavemente por medio de un mortero y pilón para obtener un polvo fino. La muestra triturada se ajustó en una cavidad del mismo soporte y la superficie de la muestra se suavizó mediante una cubierta de cristal.

Parámetros de medición:

- Intervalo de exploración: 2-40 grados 2-theta;
 5 Modo de exploración: continua;
 Tamaño de etapa: 0,05 grados;
 Tiempo por etapa: 0,5 s;
 Rotación de la muestra: 30 rpm;
 Soporte de la muestra: anillo de soporte de espécimen de PMMA.
- 10 Las posiciones de picos descritas se determinaron usando polvo de silicio como estándar interno en una mezcla con la muestra medida. La posición del pico de silicio (Si) se corrigió al pico teórico de la silicona: 28,45 grados dos-theta y las posiciones de los picos medidos se corrigieron respectivamente.

15 Mediciones DVS

Se realizaron mediciones DVS según SMS de los parámetros de análisis de DVS instrument Analysis:

- 20 Masa: 20-30 mg
 Temperatura: 25 °C
 Intervalo de humedad: 0 %-90 %-0 % ciclo.
 Tamaño de etapa: 10 % HR
 dm/dt: 0,002 %/min
 duración de etapa mínima: 60 min
 25 duración de etapa máxima: 720 min

Fluidez

- 30 El caudal (s/100 g de polvo) se midió en un flujómetro de Pharma-Test 41-03300. El aparato consiste en un embudo de polvos de acero inoxidable cónico en la parte superior del aparato equipado con una pala de agitación automática y una boquilla de vertido de 15 mm por debajo del embudo. El método consiste en verter una cantidad de polvo con régimen de agitación a través de una boquilla de tamaño dado y pesar el peso del polvo que ha pasado a través de la boquilla y el tiempo que le ha llevado. Los resultados se proporcionan como s/100 g.

35 Método de mediciones DTP de la forma 7

- Si se usa una medición en húmedo las partículas a medir se dispersan en un dispersante, preferentemente que tiene un índice refractivo (IR) de 1,403, y la medición se lleva a cabo a 2000 rpm y ultrasonido durante 120 s antes de la medición. Preferentemente, a menos que se indique lo contrario, la distribución de tamaño de partícula se determina usando una medición en húmedo usando un Mastersizer 2000 de Malvern Instruments y muestra en húmedo de Malvern 2000S de la unidad de dispersión y aceite de silicona como dispersante. A menos que se indique de otro modo, se usan preferentemente las siguientes configuraciones:

Número de ciclos de medición	3
Modelo de análisis	Fraunhofer
Obscurecimiento	5-15 %
Tiempo de medición de la muestra	10 s
Tiempo de sonicación	120 s antes de la medición
Velocidad de agitación	2000 rpm
IR de dispersante (aceite de silicona)	1,403

45 Método de medición de DTP de la forma E-

- Medición de celda en seco
 Mastersizer 2000
 Modelo de análisis: Objeto general
 50 IR de polvo: 1,573
 Absorción: 0,5
 Nombre del dispersante: Dispersión en seco (aire)
 IR del dispersante: 1,0
 Sensibilidad: Normal (polvo fino)
 55 Obscurecimiento de filtrado: Encendido (0,5-3 %)
 Tiempo de medición: 5 segundos (5000 instantáneas)

Tiempo de medición de fondo: 5 segundos (5000 instantáneas)

Repeticiones de alícuotas: 1

Medición de repetición: 1

Presión: 2,5 Bar Tasa de alimentación de la celda de flujo: 30 %

Hueco del embudo: 5 mm

Alimentador con pequeño tamiz lleno con bolas (2/3 en volumen)

Entre las tiradas de muestras, se limpia la celda con aire durante 30 segundos.

Debería realizarse una medición de fondo antes de cada medición. Añadir aproximadamente 0,5 g de polvo de sofosbuvir con una espátula directamente en el alimentador. Iniciar el trabajo del alimentador. El obscurecimiento debe estar en el intervalo del 0,5-3 %.

Ejemplos

Para los ejemplos 1-13, se preparó Sofosbuvir de acuerdo con el método descrito en B. S. Ross, P. G. Reddy, H.-R. Zhang, S. Rachakonda, M. J. Sofia, J. Org. Chem. 2011, 76, 8311. La Forma 1 de Sofosbuvir se puede obtener de acuerdo con el proceso descrito en el documento WO 2010/135569.

Ejemplo 1: Preparación de forma E cristalina de Sofosbuvir

Se disolvió Sofosbuvir (1 g, Forma 1) en acetona (3 ml) con agitación a $25 \pm 5^\circ\text{C}$. A continuación, se añadió éter de di-iso-propilo (DIPE) (10 ml) con agitación para hacer turbidez. La masa se agitó durante 2 h a $25 \pm 5^\circ\text{C}$ para proporcionar un sólido de color blanco. A esta masa se añadió DIPE (15 ml) y la masa se agitó durante 48 h a $25 \pm 5^\circ\text{C}$. La masa se filtró y el sólido obtenido se secó a 50°C al vacío durante 12 h para proporcionar forma E de Sofosbuvir (como se confirmó mediante DPRX).

Ejemplo 2: Preparación de forma E cristalina de Sofosbuvir

Se cargó iso-butilcetona de metilo (MIBK) (3 ml) en 100 ml en un matraz de vidrio de fondo redondo equipado con un agitador mecánico. Esto se enfrió de 0 a 5°C con agitación y se añadió Sofosbuvir (1 g, Forma-1) a de 0 a 5°C . Esta masa se volvió lentamente transparente después de 15 min a de 0 a 5°C . En este punto, se añadieron sembrados de Sofosbuvir de Forma E (10 mg) a la misma temperatura. Después de 10 min de agitación a la misma temperatura, se observó la formación de un precipitado. La masa se agitó durante 1 h a de 0 a 5°C . Se añadió ciclohexano (10 ml, preenfrió a 15°C) y se agitó de 2 a 5 min. El precipitado se filtró y lavó con ciclohexano (10 ml, preenfrió a 15°C). El sólido se secó a 33°C al vacío durante 12 h, para proporcionar forma E de Sofosbuvir (como se confirmó mediante DPRX).

Ejemplo 3: Preparación de forma E cristalina de Sofosbuvir

Se cargó (MIBK) (60 ml) en 250 ml en un matraz de vidrio de fondo redondo equipado con un agitador mecánico. Esto se enfrió de 10 a 15°C con agitación y se añadió Sofosbuvir (20 g, Forma 1) a de 10 a 15°C . Esta masa se volvió lentamente transparente después de 20 min a de 10 a 15°C . En este punto, se añadieron sembrados de Sofosbuvir de Forma E (100 mg) a la misma temperatura. Después de 10 min de agitación a la misma temperatura, se observó la formación de un precipitado. La masa se agitó durante 1 h a de 10 a 15°C . Se añadió lentamente ciclohexano (60 ml, preenfrió a 15°C) y se agitó de 2 a 5 min. El precipitado se filtró y lavó con ciclohexano (60 ml, preenfrió a 15°C). El sólido obtenido se secó a 33°C al vacío durante 12 h, para proporcionar forma E de Sofosbuvir (como se confirmó mediante DPRX).

Ejemplo 4: Preparación de forma E cristalina de Sofosbuvir

Se cargó (MIBK) (3 ml) en 100 ml en un matraz de vidrio de fondo redondo equipado con un agitador mecánico. Esto se enfrió de 10 a 15°C con agitación y se añadió Sofosbuvir (1 g, Forma 1) a de 10 a 15°C . Esta masa se volvió lentamente transparente después de 15 min a de 10 a 15°C . En este punto, se añadieron sembrados de Sofosbuvir de Forma E (10 mg) a la misma temperatura. Después de 10 min de agitación a la misma temperatura, se observó la formación de un precipitado. La masa obtenida se agitó durante 1 h a de 10 a 15°C . Se añadió ciclohexano (10 ml, preenfrió a 15°C) y se agitó de 2 a 5 min. El precipitado obtenido se filtró y lavó con ciclohexano (10 ml, preenfrió a 15°C). El sólido se secó a 33°C al vacío durante 12 h, para proporcionar forma E de Sofosbuvir (como se confirmó mediante DPRX).

Ejemplo 5: Cristalografía de rayos X de cristal única de forma E

Se selló forma E de Sofosbuvir en capilares de 1 mm (1257-67A), vidrio N.º 50. Se midió el patrón de difracción de polvos usando radiación de sincrotrones a una longitud de onda de $0,40003(1) \text{ \AA}$. Se determinaron las posiciones de reflejo en software DASH y se realizó la indexación en software DICVOL91. La estructura se disolvió mediante programa DASH 3.2. El refinamiento de estructura del polvo se realizó en software JANA2006. No se detectó la presencia de ningún disolvente.

Parámetros de red cristalina de Sofosbuvir, Forma E:

5 longitud_celda_a 14,4723(2) Å
 longitud_celda_b 17,0212(2) Å
 longitud_celda_c 5,22862(6) Å
 ángulo_celda_alfa 90,0000°
 ángulo_celda_beta 100,297(1)°
 ángulo_celda_gamma 90,0000°
 volumen-celda 1267,3 Å³
 10 nombre_grupo_espacio_simetría: P21
 configuración_monoclínica_celda_simetría
 temperatura_medición_celda 293 K

Ejemplo 6: Preparación de forma E cristalina de Sofosbuvir

15 Se cargó Forma 1 de Sofosbuvir (100 g) junto con MIBK (500 ml) en un matraz de fondo redondo de 4 cuellos equipado con agitador mecánico. El contenido de humedad de la reacción se ajustó a 0,5-2,0 % en volumen y el material se disolvió con agitación a 10±5 °C. Se añadieron cristales de Forma E de Sofosbuvir (1 g) al matraz de reacción y se continuó la agitación a la misma temperatura. Durante este intervalo, un sólido de color blanco se precipitó lentamente
 20 fuera de la mezcla de reacción. Después de 4-7 horas, se añadió ciclohexano (1000 ml) y la suspensión resultante se filtró. El sólido blanco obtenido se lavó con ciclohexano (2 X 200 ml) y se sexó a 45 °C al vacío durante 12 h para proporcionar una Forma E de sofobuvir (como se confirmó mediante DPRX).

Ejemplo 7: Preparación de forma E cristalina de sofobuvir

25 Se añadió MIBK (5 l) y agua (1 % de MIBK) a la Forma-1 de Sofosbuvir (1 Kg) a 9±3 °C. La suspensión resultante se agitó a 50 - 200 RPM hasta que la solución se vuelve transparente. La solución se filtró para retirar cualquier partícula extraña. Se lavó con MIBK (0,5 l). La solución filtrada se cargó, agitó a 9±3 °C, se sembró con cristales de Forma E y la solución se agitó como tal durante 4±0,5 h a 50-200 RPM. A continuación, se añadió ciclohexano (10 l) y la solución
 30 se agitó durante 1 ±0,5 h a 9±3 °C. La suspensión se filtró y la torta se lavó con ciclohexano (2 X 2 l). El sólido se secó al vacío durante 12 h a Tj 40-50 °C para obtener Forma E en del 80 al 90 % de rendimiento.

Ejemplo 8: Preparación de forma E cristalina de Sofosbuvir micronizada

35 Se preparó forma E cristalina de Sofosbuvir micronizada usando un micronizador de chorro de aire de placa de 100 mm, velocidad de alimentación 0,5 Kg/h, presión de alimentación de 6,5 bar±/ 0,5 bar, presión de triturado 6 bar±/ 0,5 bar.

Ejemplo 9: Fluidez de forma E cristalina de sofobuvir micronizada

40 70 g del polvo de forma E cristalina micronizada de Sofosbuvir obtenido de acuerdo con el Ejemplo 8, se vertieron en el embudo. Se inició la agitación a 20 rpm, la boquilla de vertido se abrió y el polvo empezó a fluir a través de la boquilla. Después de aproximadamente 30 segundos el flujo se interrumpió. Se registró automáticamente el peso exacto del polvo que pasó a través del orificio y el tiempo exacto en segundo. El caudal resultante, medido en análisis
 45 por duplicado, fue: 63 s/100 g y 62 s/100 mg.

Ejemplo 10: Compresibilidad de forma E cristalina de sofobuvir micronizada

50 Se obtuvieron los perfiles de compresión usando un troquel y un punzón con cara planta ajustado sobre un analizador de textura TA-XT2 (Stable Micro Systems Ltd., Godalming, Reino Unido).
 200 mg de la forma E cristalina de Sofosbuvir micronizada obtenida de acuerdo con el ejemplo 8 se comprime en un molde de aceto (con la tasa de desplazamiento de 0,03 mm/s). Se llevó a cabo un procedimiento cíclico (similar a roscado): comprimir, a continuación, refractar, relajar durante 15 s y a continuación etapas compresivas repetitivas (en total 10 etapas). Cada etapa ejerce una presión e 0,2 MPa sobre la muestra. La densidad de la muestra se calcula
 55 dividiendo el peso por el volumen de la muestra para cada ciclo. La densidad máxima se alcanza dentro de 10 etapas. El desplazamiento compresivo máximo fue de 0,5 mm. La densidad resultante fue: 0,48 g/ml

Ejemplo 11: Preparación de forma E cristalina de Sofosbuvir

60 Se suspendió Sofosbuvir (Forma 1, 1 g) en éter metil *terc*-butilo (MTBE) (20 ml) y se agitó durante 2 h a 25±5 °C. La suspensión se calentó a 50 °C durante 3 h y, a continuación se llevó a 25±5 °C. Se añadió n-heptano (10 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 72 h a 25±5 °C. La masa se filtró, a continuación, y el sólido obtenido se secó a 50 °C al vacío durante 12 h, para proporcionar forma E de Sofosbuvir (como se confirmó mediante DPRX).

65 Ejemplo 12: Preparación de forma E cristalina de Sofosbuvir

Se disolvió Sofosbuvir (Forma 1, 1 g) en t-butanol (3 ml). A continuación, se añadió n-hexano (8 ml), la masa se agitó durante 24 h a 25 ± 5 °C para proporcionar un sólido de color blanco. La masa se filtró y el sólido obtenido se secó a 50 °C al vacío durante 12 h para proporcionar forma E de Sofosbuvir (como se confirmó mediante DPRX).

5 Ejemplo 13: Preparación de forma E cristalina de Sofosbuvir

Se disolvió Sofosbuvir (Forma 1, 1 g) en metil isobutil cetona (MIBK) (4 ml). A continuación, se añadió ciclohexano (4 ml) y la masa obtenida se agitó durante 24 h a 25 ± 5 °C para proporcionar un sólido de color blanco. La masa se filtró y el sólido obtenido se secó a 50 °C al vacío durante 12 h para proporcionar forma E de Sofosbuvir (como se confirmó mediante DPRX, Figura 1 y Figura 7).

Difracción de polvos de rayos X (Ejemplos 14 y 15)

Las muestras se midieron en un difractómetro de polvos de ratos X D8 Advance (Bruker AXS, Karlsruhe, Alemania) en un soporte de muestras PMMA giratorio (diámetro: 25 mm; profundidad: 1 mm) en modo reflejo (geometría Bragg-Brentano). Los datos sin procesar se analizaron con el programa EVA (Bruker AXS, Karlsruhe, Alemania). La sustracción de fondo y decaído de $K\alpha_2$ no se realizaron con los difractogramas que se muestran en la Figura 2 y Figura 8. Se determinaron las intensidades pico (Figura 9) después de la sustracción de fondo.

20 Condiciones de medición:

radiación	Cu $K\alpha_1/\alpha_2$
fuelle	34 kV / 40 mA
detector	Vantec-1 (ventana electrónica: 3°),
filtro $K\beta$	Ni (haz difractado)
diámetro de círculo de medición	435 mm
ranura de ventana de detector	12 mm
ranura anti-dispersión (haz difractado)	8 mm
ranura de divergencia	v6.00 (variable)
ranura Soller (haz incidente/difractado)	2,5°
intervalo 2θ	$2^\circ \leq 2\theta \leq 55^\circ$
tamaño de la etapa	0,016
tiempo de la etapa	0,2 s

Para los Ejemplos 14 y 15, se preparó Sofosbuvir de acuerdo con el método descrito en B. S. Ross, P. G. Reddy, H.-R. Zhang, S. Rachakonda, M. J. Sofia, J. Org. Chem. 2011, 76, 8311. Forma 1, descrito en el documento US 2011/251152, se obtuvo mediante cristalización del producto de la solución de diclorometano a temperatura ambiente.

* Ejemplo 14: Preparación de forma 7 cristalina de Sofosbuvir

La Forma 1 se Sofosbuvir (200 mg) se almacenó como un polvo en un vial de vidrio abierto a 40 °C / 75 % de humedad relativa. Después de 4 semanas se había formado un sólido amorfo. Este sólido se cristalizó durante un almacenamiento continuado a 40 °C / 75 % de humedad relativa después de un período adicional de 4 semanas. La Forma 7 se obtuvo como un sólido incoloro en rendimiento cuantitativo.

Difractograma de polvos de rayos X de Forma 7 se ilustra en la Figura 8.

* Ejemplo 15: Preparación de forma 7 cristalina de Sofosbuvir

La Forma 1 de Sofosbuvir (1,04 g) se calentó en agua desionizada (40 ml) a 50 °C durante 2 horas con agitación. Se produjo disolución parcial y el sólido restante se volvió en una masa pegajosa. No se observó cristalización. Se añadieron aproximadamente 10 mg de la Forma 7 (obtenida a partir del procedimiento del Ejemplo 14) y la mezcla se enfrió a temperatura ambiente. Se produjo la cristalización de la Forma 7 durante su almacenamiento durante la noche. Una pequeña cantidad de masa pegajosa permaneció en la barra de agitación, que se retiró mecánicamente. La Forma 7 se aisló mediante filtración y se secó en un desecador evacuado sobre gel de sílice.

Difracción de polvos de rayos X (Ejemplos 16-20)

Las muestras se midieron en un difractómetro de polvos de ratos X D8 Advance (Bruker AXS, Karlsruhe, Alemania) en un soporte de muestras PMMA giratorio (diámetro: 25 mm; profundidad: 1 mm) en modo reflejo (geometría Bragg-Brentano). Las condiciones de las mediciones se resumen en la tabla a continuación. Los datos sin procesar se analizaron con el programa EVA (Bruker AXS, Karlsruhe, Alemania). La sustracción de fondo y decaído de $K\alpha_2$ no se realizaron con el difractograma que se muestra en la Figura 10. Se determinaron las intensidades pico después de

la sustracción de fondo.

Radiación	Cu $K\alpha_1/K\alpha_2$ ($\lambda = 1,54187 \text{ \AA}$)
Origen	34 kV / 40 mA
Detector	Vantec-1 (ventana electrónica: 3°)
filtro $K\beta$	Ni (haz difractado)
Diámetro de círculo de medición	435 mm
Ranura de ventana de detector	12 mm
Ranura anti-dispersión (haz difractado)	8 mm
Ranura de divergencia	V6.00 (variable)
Ranura Soller (haz incidente/difractado)	2,5°
intervalo 2θ	$2^\circ \leq 2\theta \leq 55^\circ$
Tamaño de etapa	0,016
Tiempo de la etapa	0,2 s

Ejemplos de referencia A-C para Ejemplos 16-21:

5

*A. Material de partida de Sofosbuvir (Forma 1)

Se preparó la Forma 1 se Sofosbuvir mediante cristalización de Sofosbuvir a partir de diclorometano de acuerdo con el método descrito en B.S. Ross, P. G. Reddy, H.-R. Zhang, S. Rachakonda, M. J. Sofia, J. Org. Chem. 2011, 76, 8311 (página 8311). La Forma 1 de Sofosbuvir se caracteriza mediante picos de DPRX a aproximadamente 5,0, 7,3, 9,4, 18,1 $\pm$ 0,2 grados 2- theta. La Forma 1 puede caracterizarse adicionalmente mediante picos de DPRX adicionales a aproximadamente 8,8, 10,0, 11,4, 15,0 y 22,3 grados 2-theta $\pm$ 0,2 grados 2-theta.

15 *B. Preparación de Forma 7 de cristales semilla de Sofosbuvir

(i) Pequeñas cantidades de Forma 7 de Sofosbuvir, que se usaron como cristales semilla, se prepararon de la siguiente manera: La Forma 1 se Sofosbuvir (200 mg) se almacenó como un polvo en un vial de vidrio abierto a 40 °C / 75 % de humedad relativa. Después de un almacenamiento de 8 semanas a 40 °C / 75 % de humedad relativa, La Forma 7 se obtuvo como un sólido incoloro en rendimiento cuantitativo.

(ii) La Forma 7 se preparó calentando la Forma 1 de Sofosbuvir (1,04 g) en agua desionizada (40 ml) a 50 °C durante 2 horas con agitación. Se produjo disolución parcial y el sólido restante se volvió en una masa pegajosa. No se observó cristalización. Se añadieron aproximadamente 10 mg de la Forma 7 [obtenidos de (i)] y la mezcla se enfrió a temperatura ambiente.

Se produjo la cristalización de la Forma 7 durante su almacenamiento durante la noche. Una pequeña cantidad de masa pegajosa permaneció en la barra de agitación, que se retiró mecánicamente. La Forma 7 cristalina se aisló mediante filtración y se secó en un desecador evacuado sobre gel de sílice.

30 *C. Preparación de MTBE saturado en agua (éter de metil *terc*-butilo)

Se preparó MTBE saturado en agua mediante agitación enérgica (500 rpm) de MTBE con agua desionizada en una relación de volumen de 10 : 1 durante 30 minutos a temperatura ambiente y posterior fase de separación para retirar la capa acuosa. La fase orgánica se preparó fresca antes de su uso. Como alternativa, la fase orgánica puede almacenarse en un recipiente sellado a temperatura ambiente.

Ejemplo 16 (Preparación de la Forma 7 de Sofosbuvir)

Se disolvió Sofosbuvir (50 g) casi completamente en MTBE saturado en agua (800 ml) a temperatura ambiente. La solución se filtró a través de un filtro plegado. Los cristales semilla de la Forma 7 de Sofosbuvir (150 mg) se añadieron y la solución se almacenó durante dos días en un matraz cerrado a temperatura ambiente sin agitación. Los cristales formados (Forma 7) se aislaron mediante filtración, lavaron con una pequeña cantidad de MTBE y se secaron a temperatura ambiente al vacío (2 mbar) durante la noche. El rendimiento fue de 23,9 g. El licor madre se concentró a un volumen de 350 ml sobre un evaporador giratorio y, a continuación, se almacenó durante dos días en un matraz cerrado a temperatura ambiente sin agitación. Durante este tiempo, el aceite inicialmente separado se cristalizó. El sólido formado (Forma 7) se aisló, a continuación, mediante filtración, lavaron con una pequeña cantidad de MTBE y se secaron a temperatura ambiente al vacío (2 mbar) durante la noche. El peso del sólido (Forma 7) fue de 15,7 g. Por lo tanto, el rendimiento combinado de la Forma 7 fue de 39,7 g (79 %).

50 * Ejemplo 17: Preparación de Forma 6 de Sofosbuvir, a pequeña escala

Se disolvió Sofosbuvir (2 g) casi completamente en MTBE saturado en agua (30 ml) a temperatura ambiente. La

solución se filtró a través de un filtro plegado y se agitó magnéticamente (400 rpm) durante 12 h en un matraz cerrado a temperatura ambiente. Los cristales formados (que consistían en la Forma 6) se aislaron mediante filtración, lavaron con una pequeña cantidad de MTBE y se secaron a temperatura ambiente al vacío (2 mbar) durante la noche. El rendimiento fue de 1,2 g (60 %).

* Ejemplo 18: Preparación de Forma 6 de Sofosbuvir

Se disolvió Sofosbuvir (40 g) casi completamente en MTBE saturado en agua (600 ml) a temperatura ambiente. La solución se filtró a través de un filtro plegado. Los cristales semilla de la Forma 6 de Sofosbuvir (100 mg, obtenidos del Ejemplo 17) se añadieron y la solución se agitó mecánicamente (300 rpm) durante 12 h en un matraz cerrado a temperatura ambiente. Los cristales formados (Forma 6) se aislaron mediante filtración, lavaron con una pequeña cantidad de MTBE y se secaron a temperatura ambiente al vacío (2 mbar) durante la noche. El rendimiento fue de 29,6 g (74 %).

* Ejemplo 19: Disolución de Forma 6 y Forma 7 de Sofosbuvir

Se usó la forma 6 de Sofosbuvir de acuerdo con el Ejemplo 18 anterior y la forma 7 de Sofosbuvir de acuerdo con el Ejemplo 16. La disolución de la Forma 7 y Forma 6 de Sofosbuvir se midió (por triplicado) en 50 mM de tampón fosfato a 37 °C (pH 6,8, 900 ml) usando aparato II USP, método de paleta. Cada 5 minutos, se tomó una sonda y se midió mediante UV/VIS a 260 nm y una longitud de trayectoria de 0,1 cm; se midió UV/VIS sobre un modelo Agilent 8453 con Software de Disolución de estación química. Se usaron 400 g de Forma 7 y Forma 6 de Sofosbuvir para el ensayo y los porcentajes se proporcionan con respecto a 400 g del PFA. Los resultados se representan gráficamente en la Figura 13.

* Ejemplo 20: Solubilidad y Tamaño de partícula de Forma 6 y Forma 7 de Sofosbuvir

Se usó la forma 6 de Sofosbuvir de acuerdo con el Ejemplo 18 anterior y la forma 7 de Sofosbuvir de acuerdo con el Ejemplo 16.

La distribución de tamaño de partícula se determinó usando una medición en húmedo usando un Mastersizer 2000 de Malvern Instruments 2000S y muestra en húmedo de Malvern Instruments de la unidad de dispersión y aceite de silicona como dispersante. Se usan las siguientes configuraciones:

Número de ciclos de medición	3
Modelo de análisis	Fraunhofer
Obscurecimiento	5-15 %
Tiempo de medición de la muestra	10 s
Tiempo de sonicación	120 s antes de la medición
Velocidad de agitación	2000 rpm
IR de dispersante (aceite de silicona)	1,403

Los resultados se muestran en siguiente tabla:

Tabla: Tamaños de partícula (µm) de Forma 7 y Forma 6

	D ₁₀	D ₅₀	D ₉₀
Forma 7	4,9	31,3	100,6
Forma 6	2,0	8,2	22,9

La solubilidad se determinó de la siguiente manera:

Se pesaron 100 mg de sustancia de ensayo en un vial de vidrio, seguido de la adición de 4 ml de disolvente (agua, 0,01 M de HCl, 20 mM de acetato de sodio / ácido acético [pH 4,5], 50 mM de KH₂PO₄ [pH 6,8]). Se añadió una barra de agitación, el vial se fijó en un calentador en bloque a 37 °C y la suspensión se agitó con 250 rpm. Después de 15 min y 1 h, se extrajeron las muestras a través de un filtro PTFE de 0,2 µm. Se diluyeron 100 µl del filtrado transparente con 900 µl de acetonitrilo / mezcla de agua (1:1) y 1 µl del mismo se analizó mediante UHPLC/UV:

Instrumento:	Agilent 1290 Infinity
Longitud de onda:	260 nm
Columna:	Phenomenex Kinetex XB - C18, 1,7 µm, 50 x 3 mm
Temperatura de columna:	40,0 °C
Flujo [ml/min]:	0,4
Volumen de inyección:	1 µl
Disolvente A:	agua + 0,2 % de ácido fórmico + 0,1 % de HFBA (ácido heptafluorobutírico)

Disolvente B:	acetonitrilo	
Gradiente	tiempo [min]	Disolvente B [%]
		(continuación)
	0,00	30,0
	7,00	70,0
	7,10	30,0
	10,00	30,0

Los resultados se muestran en siguiente tabla:

5 Tabla: Solubilidades [mg/ml] de Forma 6 y Forma 7 de Sofosbuvir después de 15 min y 1 h a 37 °C

	Forma 7		Forma 6	
	15 min	1h	15 min	1h
agua	3,1	3,1	2,4	2,3
0,01 M de HCl	3,2	3,2	2,5	2,4
20 mM de NaOAc / HOAc (pH 4,5)	3,1	3,1	2,4	2,5
50 mM de KH ₂ PO ₄ (pH 6,8)	3,2	3,0	2,3	2,3

La solubilidad de la Forma 7 se midió en disolventes fisiológicamente relevantes a 37 °C después de 15 min y después de 1 hora es un tercio superior a la solubilidad de la Forma 6. Este resultado es particularmente sorprendente en vista del hecho de que el tamaño de partícula del lote examinado de la Forma 7 es distintamente más grande que el de la Forma 6. Por lo tanto, la Forma 7 proporciona una ventaja significativa con respecto a su comportamiento de solubilidad.

* Ejemplo 21: Datos de cristal único de Forma 7 de Sofosbuvir

15 Se obtuvieron cristales de Forma 7 de Sofosbuvir mediante el procedimiento del Ejemplo 16.

Se seleccionó un pequeño prisma como un cristal idéntico adecuado, puesto que no se pudo encontrar un volumen suficiente de cristal. Los datos se recopilaron en un difractómetro de Gemini Atlas CCD (Cu K α) usando escaneos ω . Las tiradas de recopilación de datos se optimizaron para un análisis de configuración absoluto. Se refinaron los parámetros térmicos posicionales y anisotrópicos de todos los átomos de no hidrógeno. Los átomos H unidos a carbono se colocaron geométricamente. Las posiciones de los átomos H se refinaron con suaves restricciones en las longitudes de unión y ángulos para regularizar su geometría (en el intervalo de C-H 0,93 - 0,98). Las posiciones de los átomos de hidrógeno unidos a nitrógeno y oxígeno se refinaron inicialmente con longitudes de unión restringidas y, a continuación con limitaciones de conducción. $U_{iso}(H)$ se estableció en el intervalo de 1,2 - 1,5 veces U_{ec} del átomo precursor. Las contribuciones de componente twin 1, componente twin 2, componente invertido 1 y componente invertido 2 se refinaron a 0,60(4), 0,42(3), 0,00(4) y 0,03 (3), por lo tanto, la asignación de la configuración absoluta es correcta. No se dieron a conocer huecos accesibles de disolvente residual por la rutina de cálculo de hueco de Platon. Software empleado:

30 Recopilación de datos: CrysAlisPro CCD (Oxford Diffraction Ltd, 68 Milton Park, Abingdon, Oxfordshire OX14 4RX, Inglaterra, Versión 171.31.7, 2002);

refinamiento de celda: *CrysAlisPro RED*;

reducción de datos: *CrysAlisPro RED*;

programa usado para disolver la estructura: Superflip [Palatinus L. & Chapuis G. (2007). J. Appl. Cryst. 40, 786-790];

35 programa usado para refinar la estructura y análisis de configuración absoluto: *Crystal/s* [Betteridge, PW, Carruthers, J. R., Cooper, R.I., Prout, K. & Watkin, D.J. (2003). J. Appl. Cryst. 36, 1487]; Gráfico molecular: *Mercury*; cálculo en vacío se realizó mediante PLaton [Spek, A.L. (2003). PLATON, Una herramienta cristalográfica multiuso, Universidad de Utrecht, Utrecht, Países Bajos]

Temperatura	120 K
Longitud de onda	Cu K α
Sistema cristalino	monoclínico
Grupo espacial	$P2_1$
Dimensiones de la celda unidad	
a [Å]	5,1667 (10)
b [Å]	16,8545 (10)
c [Å]	14,440 (10)
β [°]	100,189 (10)
Volumen [Å ³]	1237,6 (3)
Z	2
Densidad (calculada) [g.cm ⁻³]	1,418
Coefficiente de absorción [mm ⁻¹]	1,56

(continuación)

F(000)	554
Tamaño de cristal [mm]	0,40 x 0,06 x 0,04
Intervalo Theta para recopilación de datos	4,1 a 67,0
Intervalos índice	-6≤h≤6, -19≤k≤19, 0≤l≤17
Reflejos recopilados	4269
Reflejos independientes (R_{int})	4269 (0,049)
Compleitud a Theta = 67,0°	98,7 %
Corrección de absorción	Semi-empírico de equivalentes
T_{min} , T_{max}	0,61, 0,94
Método de refinamiento	Matriz completa mínimos cuadrados en F^2
Datos / parámetros / restricciones	4254 / 328 / 1
Adecuación de ajuste F^2	0,9228
Índices R Finales [$>2\sigma(I)$]	$R_1 = 0,0525$, $wR_2 = 0,1375$
Índices R Finales [todos los datos]	$R_1 = 0,0549$, $wR_2 = 0,1458$
Pico de diferencia más grande y orificio [e. Å ⁻³]	0,76, -0,50

Ejemplo 22- Composiciones farmacéuticas (por ejemplo, comprimido) de sofosbuvir

Ingredientes intragranulares (mg)		
	Formulación de Forma E de Sofosbuvir	Formulación de Forma 6 de Sofosbuvir
<i>Parte I</i>		
Tamaño de partícula pequeña de Sofosbuvir	400	400
Celulosa microcristalina	215	215
Croscarmelosa sódica	30	30
Manitol	270	270
Sióxido de silicio	-	-
<i>Parte II</i>		
Estearato de magnesio	5	5
Ingredientes extragranulares		
<i>Parte III</i>		
Celulosa microcristalina	45	45
Croscarmelosa sódica	30	30
<i>Parte IV</i>		
Estearato de magnesio	5	5
Sióxido de silicio	-	-
Peso del núcleo total	1000	1000

5

Método de preparación:

Los lotes se prepararon mediante un método de granulación en seco. Los ingredientes intragranulares de la Parte I se mezclaron durante 10 minutos, se añadió Estearato de magnesio de Parte II a la mezcla y se mezcló durante 5 minutos adicionales. La mezcla obtenida se granuló mediante el compactador en rodillos y se trituró a través de una pantalla de 0,8 mm y se mezcló con la Parte II de excipientes extragranulares durante 10 minutos. Se añadió Estearato de magnesio de Parte IV a la mezcla y se mezcló durante 5 minutos adicionales. La mezcla final se comprimió en comprimidos.

10

15 Resultados físicos

	Formulación de Forma E de Sofosbuvir	Formulación de Forma 6 de Sofosbuvir
Relación de Hausner	1,22	1,22
Índice de Carr	18	18
Peso del comprimido (mg)	1000	1000
Dureza del comprimido (scu)	41	40
Tiempo de desintegración (min)	1:21	1:37

La relación de Hausner y de Carr se usa frecuentemente como una indicación de la fluidez de un polvo. El factor Hausner es la relación de volumen en masa con respecto a volumen compactado, calculado por la fórmula densidad en volumen/densidad comprimida. La densidad en volumen y comprimida se miden de acuerdo con el método de la farmacopea general. La relación de Hausner de <1,25 indica un polvo que fluye libremente. Un índice de Carr de > 23 indica un flujo pobre.

20

REIVINDICACIONES

- 5 1. Forma cristalina de Sofosbuvir designada forma E y caracterizada por datos seleccionados entre uno o más de los siguientes: un patrón de difracción de polvos de rayos X que tiene picos en: 12,4, 16,2, 17,2, 25,0 y 25,3 grados dos theta $\pm 0,1$ grados dos theta; un patrón de difracción de polvos de rayos X como se ha ilustrado en la figura 1 o Figura 7; un patrón de difracción de polvos de rayos X que tiene picos en: 12,4, 16,2, 17,2, 25,0 y 25,3 grados dos theta $\pm 0,1$ grados dos theta y ausencia de picos en: 10,9 y 14,2 grados dos theta $\pm 0,2$ grados dos theta, y combinaciones de estos datos.
- 10 2. Forma E cristalina de Sofosbuvir de acuerdo con la Reivindicación 1, en donde la forma cristalina se caracteriza adicionalmente por datos seleccionados de uno o más de los siguientes: patrón de difracción de polvos de rayos X que tiene picos a 12,4, 16,2, 17,2, 25,0 y 25,3 grados dos theta $\pm 0,1$ grados dos theta y que tiene también uno, dos, tres o cuatro picos seleccionados en: 8,1, 19,4, 22,0 y 23,3 grados dos theta $\pm 0,1$ grados dos theta; un patrón de difracción de polvos de rayos X que tiene picos en: 12,4, 16,2, 17,2, 25,0 y 25,3 grados dos theta $\pm 0,1$ grados dos theta, ausencia de picos en: 10,9 y 14,2 grados dos theta $\pm 0,2$ grados dos theta y que tiene también uno, dos, tres o cuatro picos seleccionados de: 8,1, 19,4, 22,0 y 23,3 grados dos theta $\pm 0,1$ grados dos theta.
- 15 3. Forma E cristalina de Sofosbuvir de acuerdo con una cualquiera de las Reivindicaciones 1-2 que está caracterizada por los picos de difracción de polvos de rayos X siguientes:

20

Ángulo (grados dos theta $\pm 0,1$ grados dos theta).
8,1
10,4
12,1
12,4
13,5
16,2
16,8
17,2
18,0
18,7
19,4
20,1
20,9
22,0
23,3
23,7
24,4

4. Forma E cristalina de Sofosbuvir de acuerdo con una cualquiera de las Reivindicaciones 1-3, en donde la forma E de Sofosbuvir está aislada.
- 25 5. Forma E cristalina de Sofosbuvir de acuerdo con una cualquiera de las Reivindicaciones 1-4, que es anhidrida.
6. Forma E cristalina de Sofosbuvir de acuerdo con una cualquiera de las Reivindicaciones 1-5, que está sustancialmente libre de cualquier otra forma de sofobuvir, preferentemente que está sustancialmente libre de la forma 6 de sofobuvir, según se mide por XRPD, preferentemente en donde la Forma 6 se caracteriza por que tiene picos a 6,08 y 10,85 grados dos theta $\pm 0,2$ grados dos theta.
- 30 7. Forma E cristalina de Sofosbuvir de acuerdo con la Reivindicación 6, que contiene 20 % o menos, 10 % o menos, 5 % o menos, 2 % o menos, 1 % o menos de sofobuvir de Forma 6, preferentemente según se mide por XRPD.
- 35 8. Una composición farmacéutica que comprende Forma E cristalina de Sofosbuvir de acuerdo con una cualquiera de las Reivindicaciones 1-7.
9. Una composición farmacéutica de acuerdo con la Reivindicación 8, en donde la composición farmacéutica es una composición sólida y el Sofosbuvir retiene su forma en estado sólido.
- 40 10. Un proceso para la preparación de una composición farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las Reivindicaciones 8-9, que comprende combinar la forma cristalina de la Forma E de Sofosbuvir de acuerdo con una cualquiera de las Reivindicaciones 1-7 con al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.
- 45 11. Una forma cristalina de Sofosbuvir de acuerdo con una cualquiera de las Reivindicaciones 1-7 para su uso como

medicamento.

12. Una forma cristalina de Sofosbuvir para su uso de acuerdo con la Reivindicación 11, en donde el medicamento es para el tratamiento de la Hepatitis C.

5 13. Uso de una forma cristalina de Sofosbuvir de acuerdo con una cualquiera de las Reivindicaciones 1-7, en la fabricación de una composición farmacéutica.

Figura 1: Difractograma de polvos de rayos X de la Forma E de Sofosbuvir

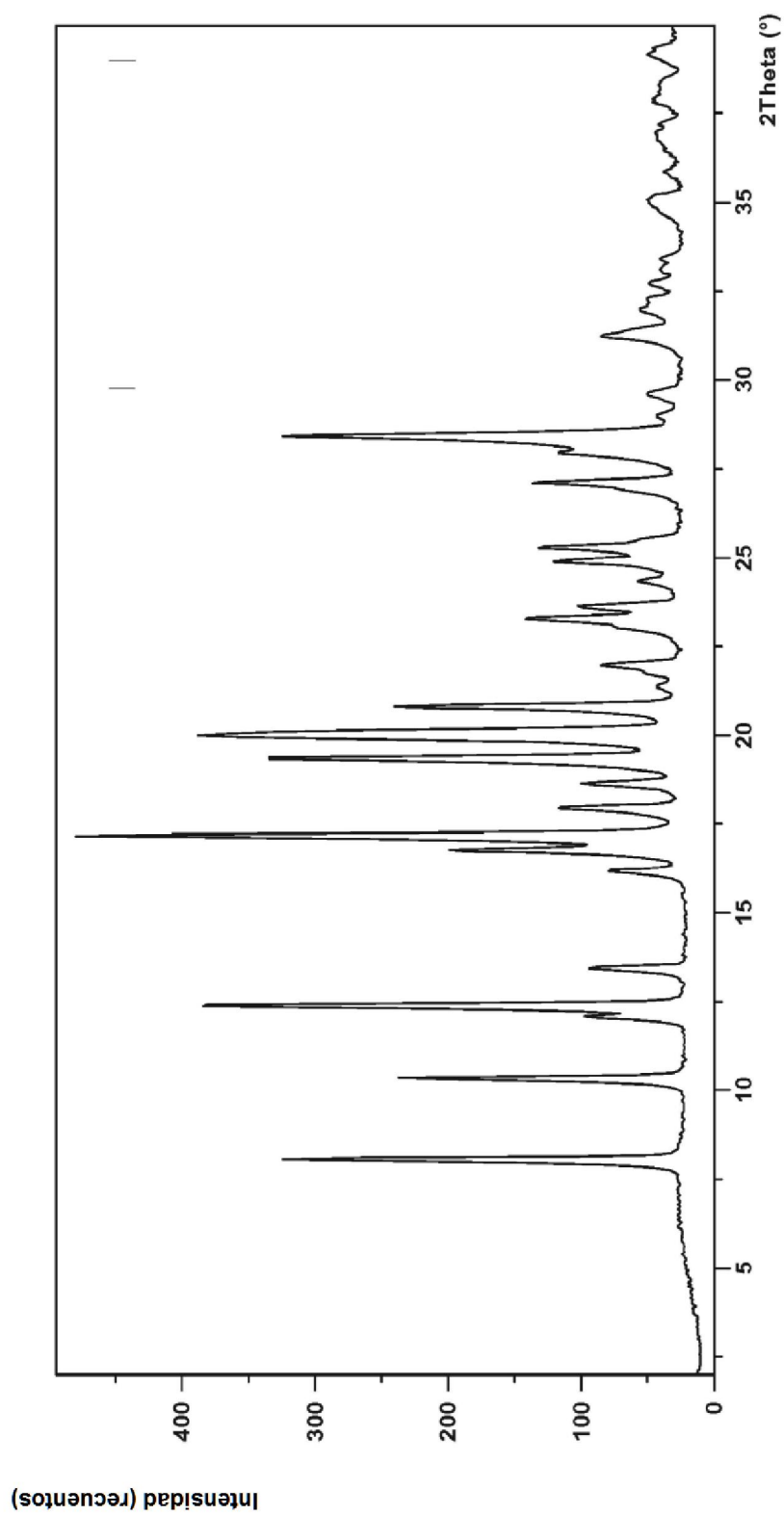
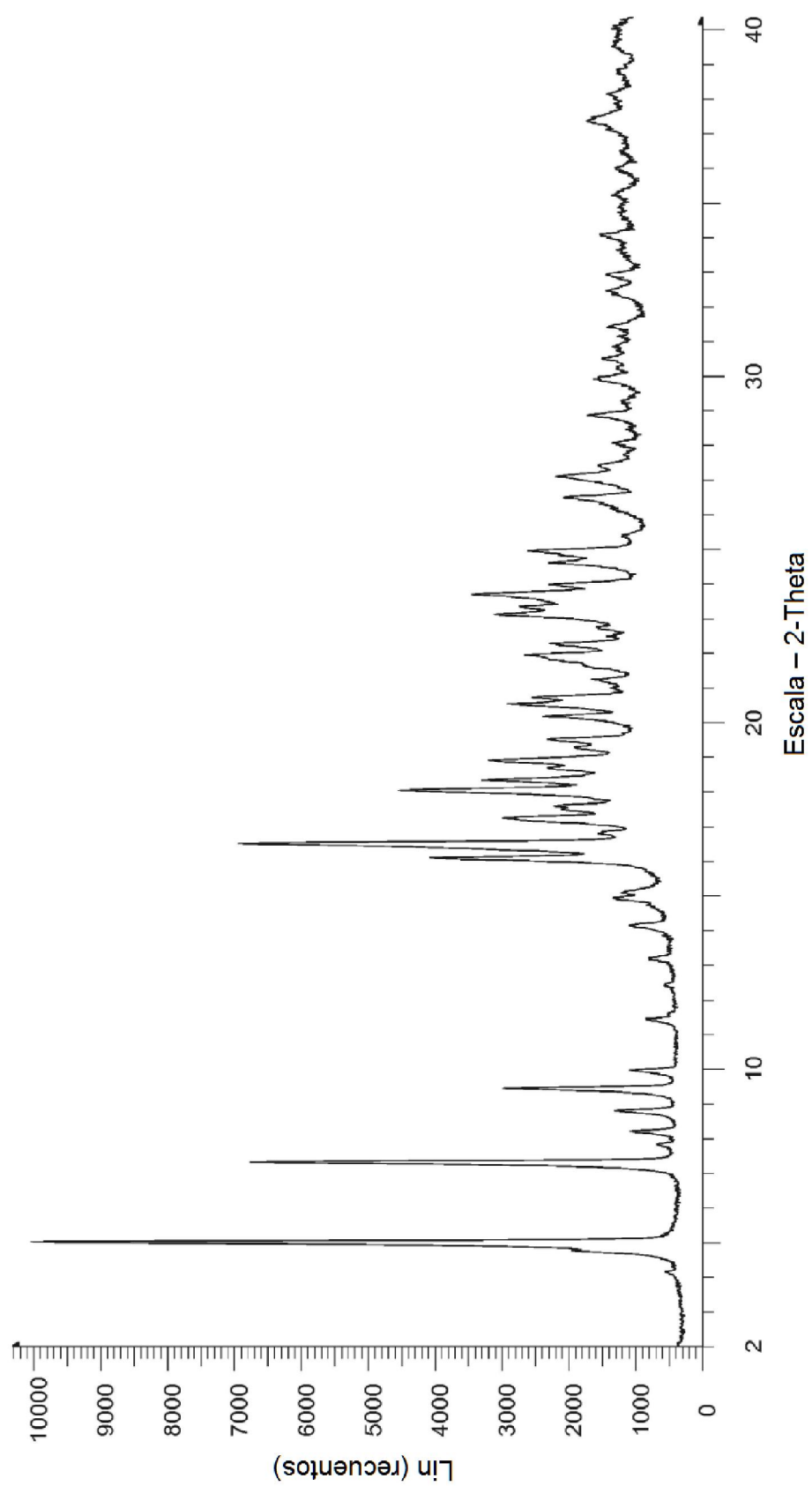


Figura 2: Difractograma de polvos de rayos X de la Forma 1 de Sofosbuvir



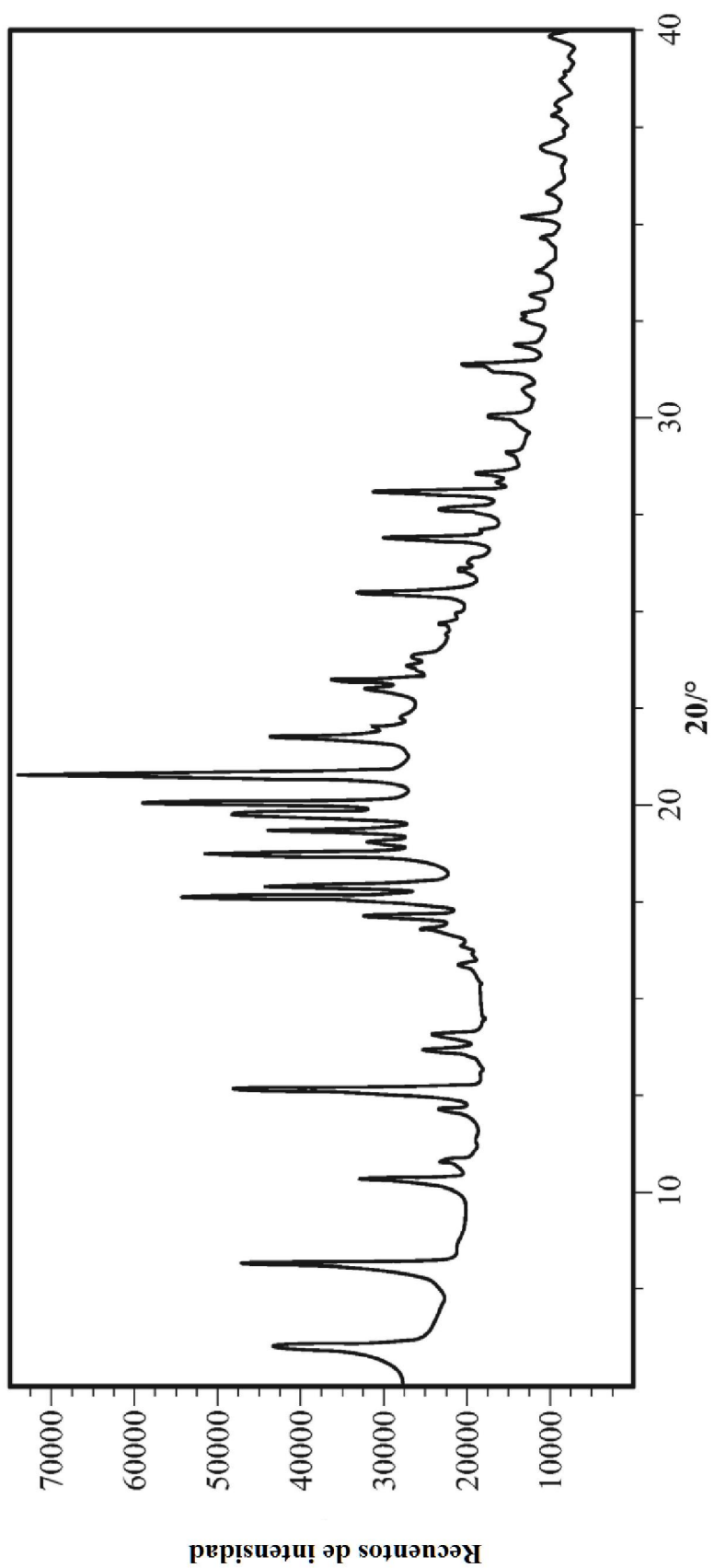


FIG. 3

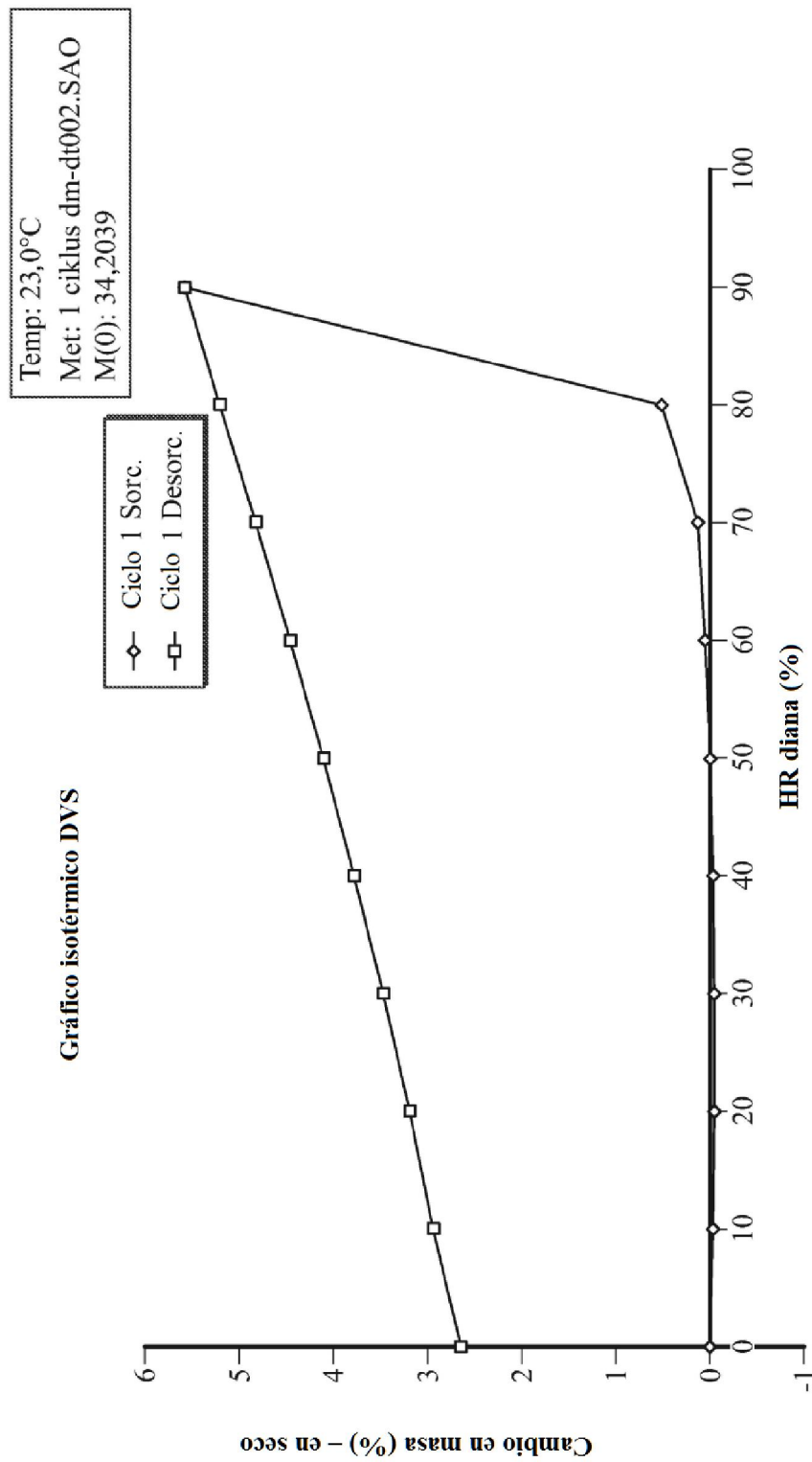


FIG. 4

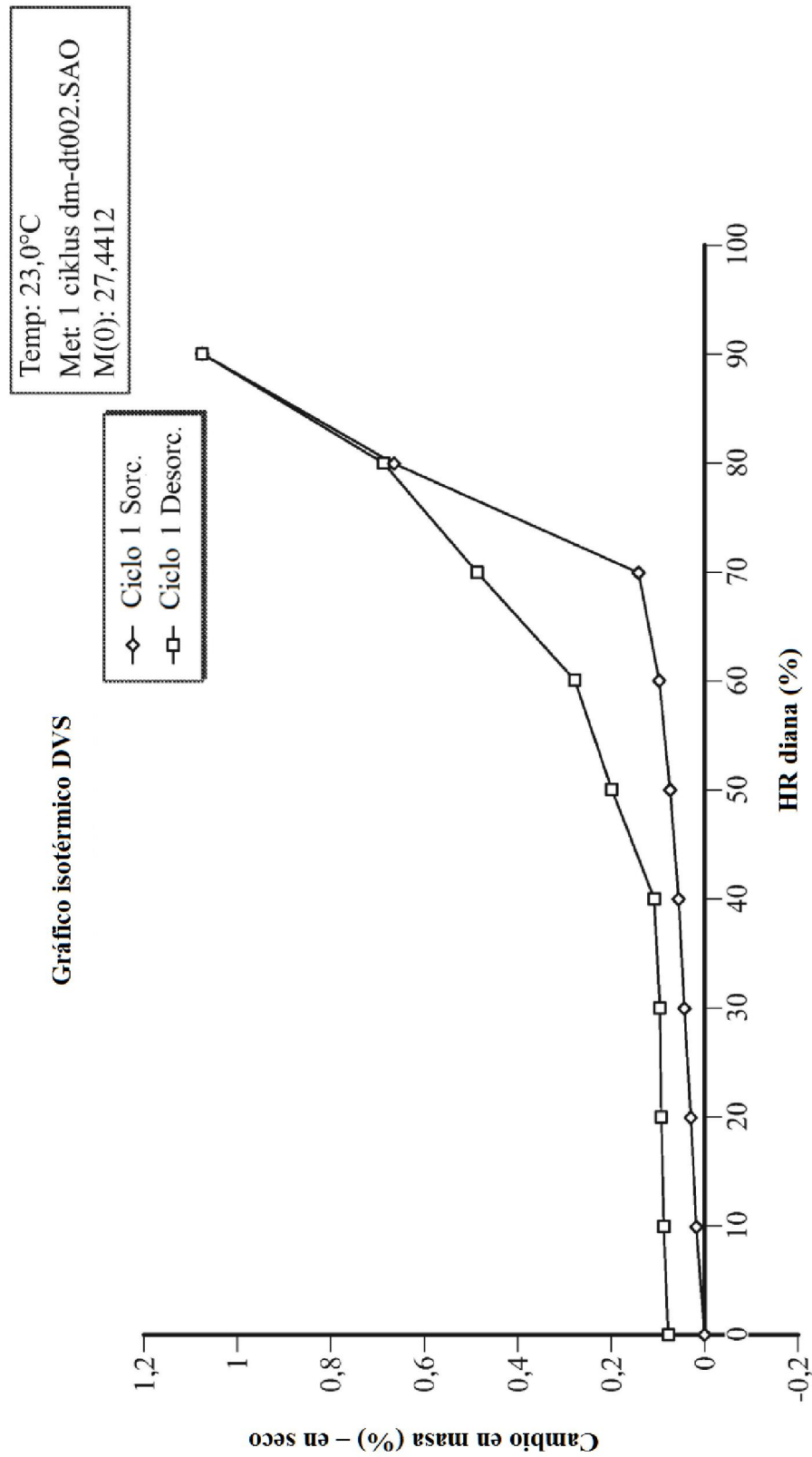


FIG. 5

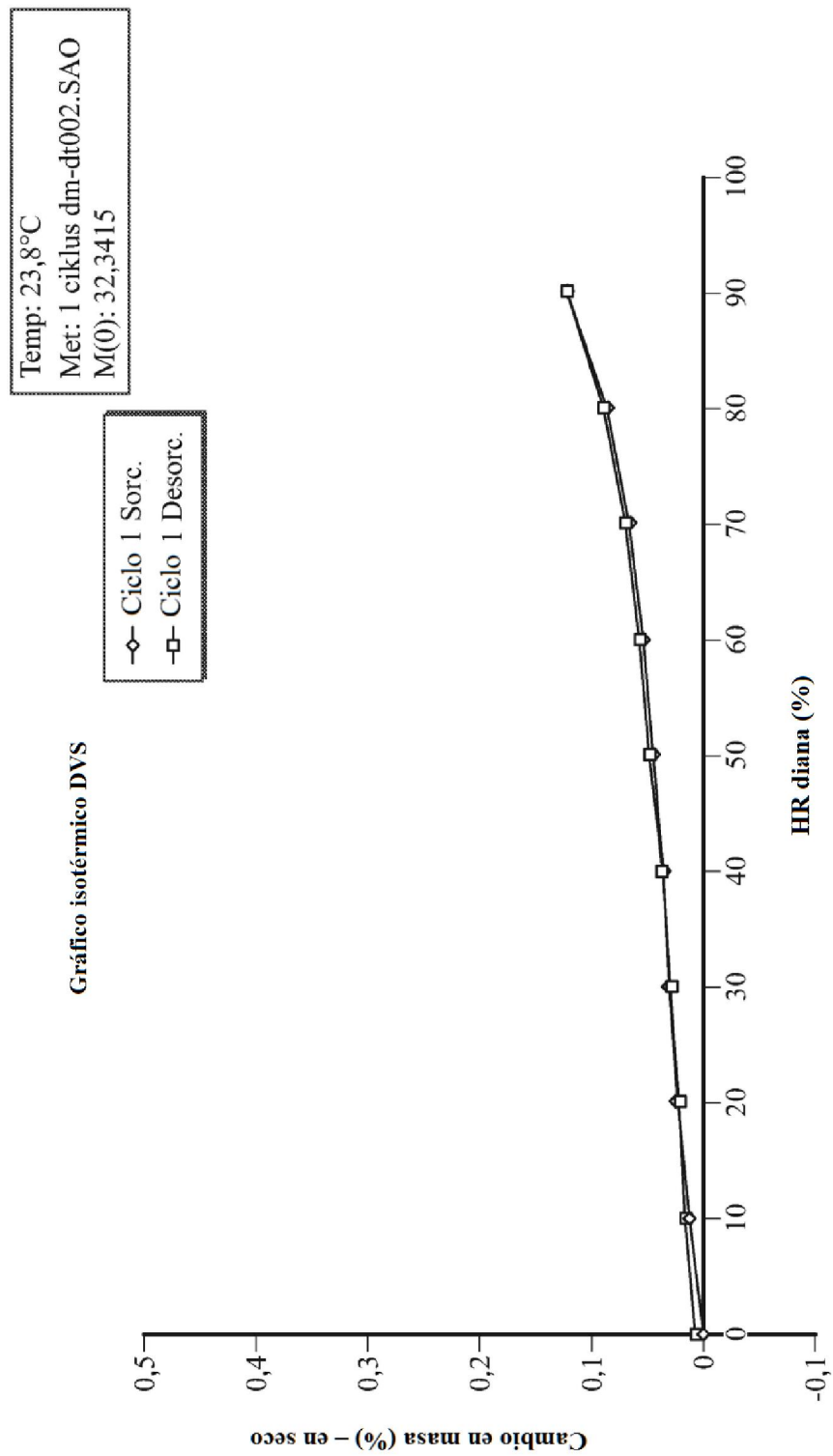
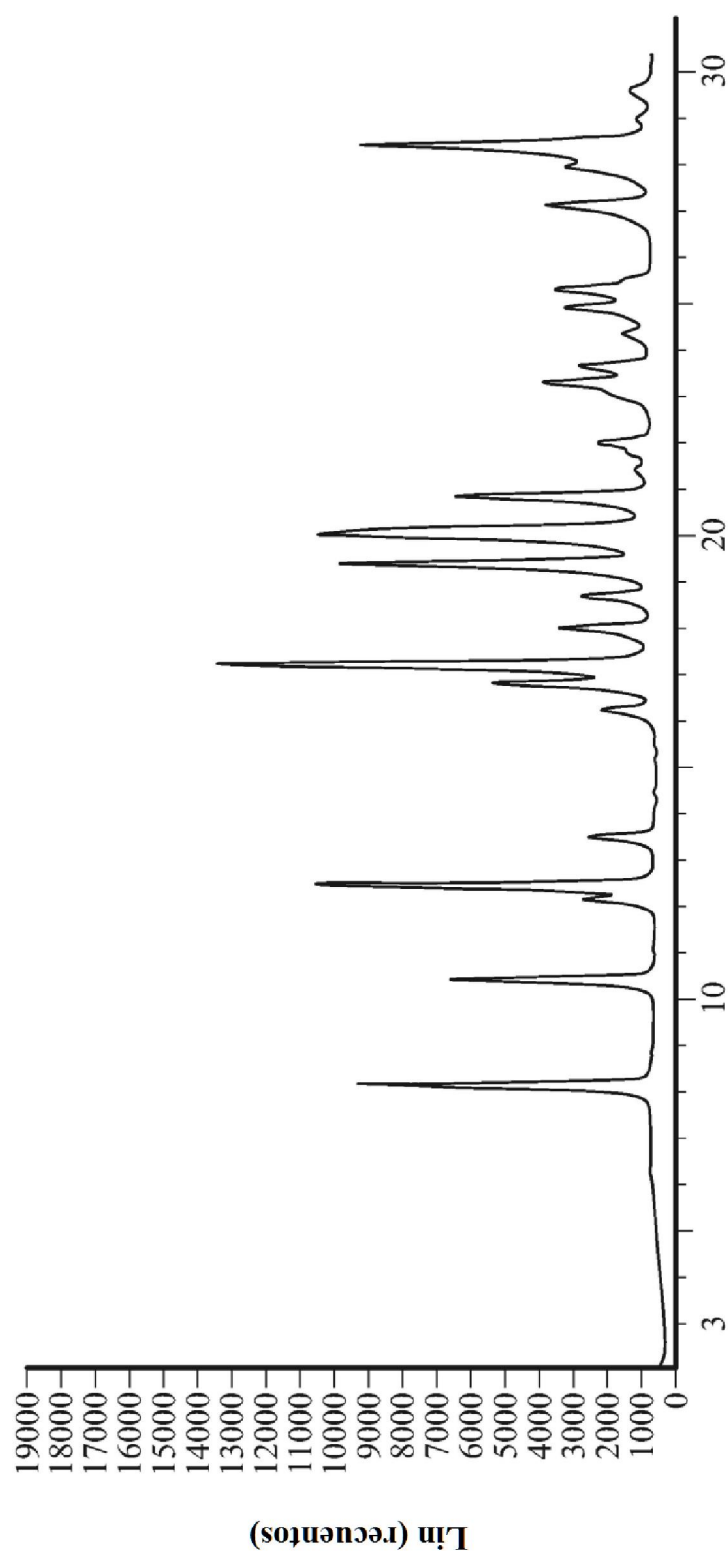


FIG. 6



Escala - 2-Theta

FIG. 7

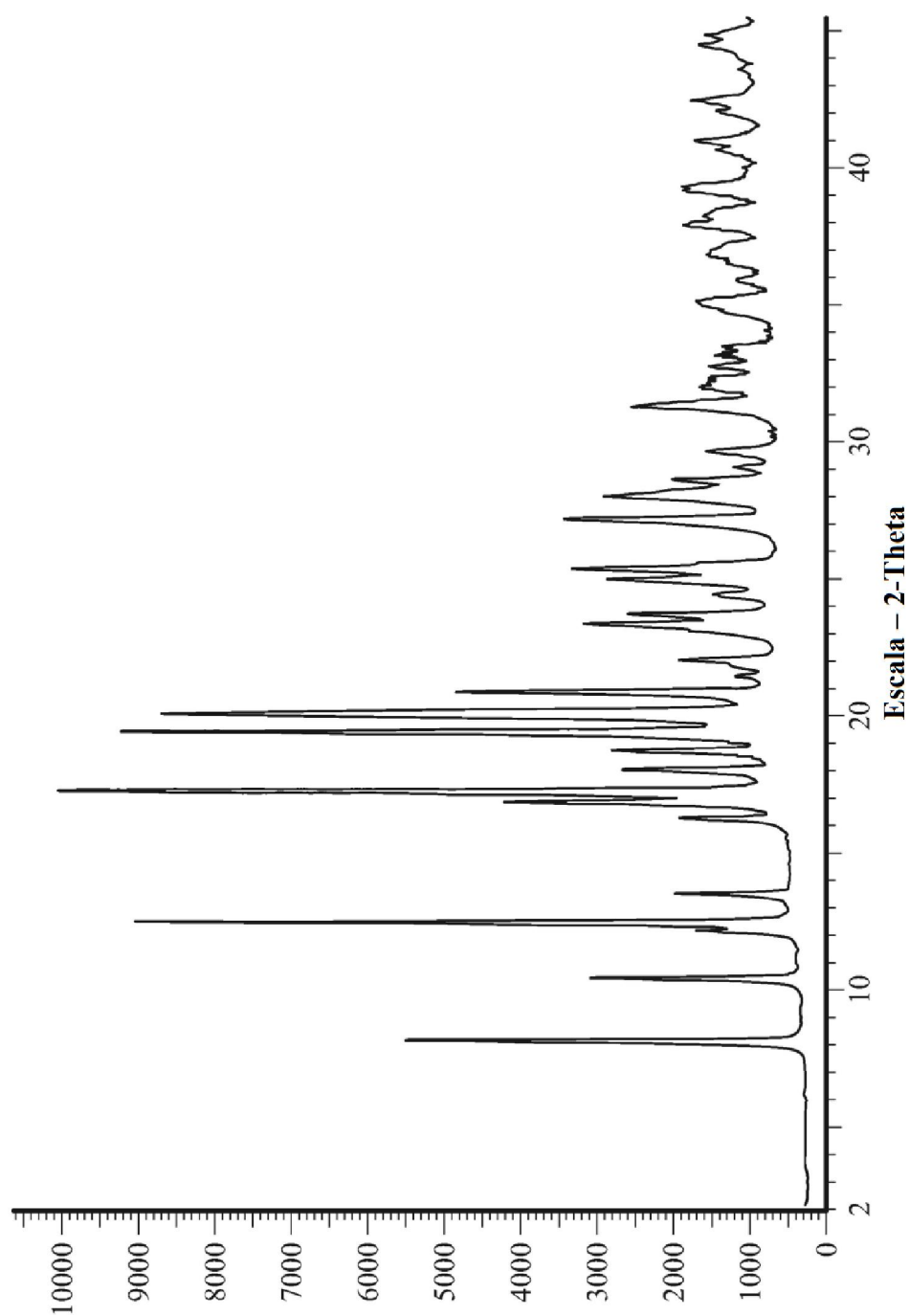


FIG. 8

Figura 9: Patrón de polvos de rayos X de Forma 7 de Sofosbuvir

Ángulo ° (2 θ)	Valor d Ångström	% de intensidad
8,10	10,90138	55,4
10,39	8,50521	29,2
12,11	7,30055	13,8
12,44	7,11131	91,6
13,48	6,56585	16,5
16,22	5,45921	14,5
16,82	5,26578	38,4
17,22	5,14499	100
18,01	4,92142	21,1
18,69	4,74427	22,4
19,40	4,57274	90,3
20,05	4,42616	85,1
20,85	4,25772	43,7
21,41	4,14654	5
21,84	4,06646	6
22,02	4,03407	13,2
23,32	3,81201	26,2
23,66	3,75736	19,8
24,39	3,64701	8,2
24,94	3,56688	22,9
25,33	3,51338	28
27,15	3,28186	28,8
27,99	3,18501	23,5
28,58	3,12131	13,8
29,04	3,07199	5,3
29,64	3,01165	9,2
31,29	2,85663	19,3
32,00	2,79485	9,5
32,75	2,7325	8,4
33,16	2,69957	7,7
33,44	2,67786	6,5
35,07	2,55668	9,6
35,89	2,50039	3,6
36,83	2,43842	6,8
37,90	2,37192	10,2
38,25	2,35128	7,1
39,21	2,29598	9,9
40,98	2,20064	8,7
42,05	2,14706	5,5
42,45	2,12796	9,1
44,47	2,03552	7,7
44,83	2,01994	7,2
46,12	1,96674	2,9
48,87	1,86228	2,7
49,63	1,83553	3
51,41	1,77591	6,2
52,31	1,74755	6
53,76	1,70382	5,4

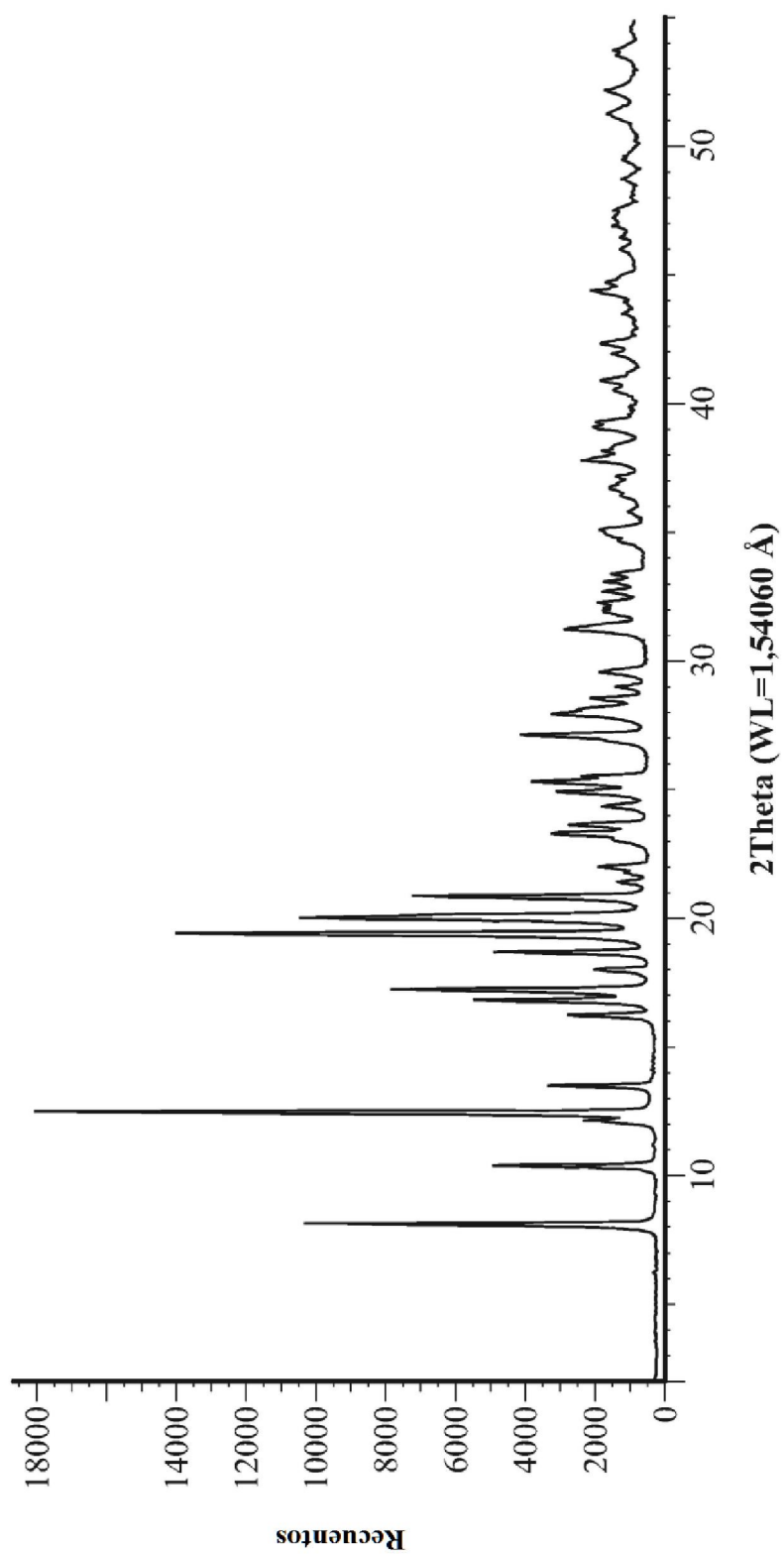


FIG. 10

Figura 11: Listado de difracción de polvos de rayos X de Forma 7

Ángulo [° 2 θ]	Intensidad relativa
6,2	0.5%
8,1	56%
10,4	26%
12,1	11%
12,4	100%
13,5	16%
16,2	13%
16,8	28%
17,2	41%
18,0	8%
18,7	24%
19,4	75%
20,0	55%
20,9	37%
21,4	5%
21,8	3%
22,0	8%
23,1	5%
23,3	15%
23,6	12%
24,4	6%
24,9	14%
25,3	18%
25,5	10%
27,2	20%
28,0	15%
28,1	11%
28,6	8%
29,0	5%
29,6	7%
31,3	12%
32,0	6%
32,3	7%
32,8	6%
33,1	6%
33,4	5%
34,7	4%
35,1	6%
35,9	1%
36,8	4%
37,2	3%
37,9	8%
38,2	5%
39,2	6%
39,4	6%
40,6	4%
41,0	6%
42,0	4%
42,4	6%
43,6	2%
44,5	6%
44,8	4%

Figura 12: Listado de difracción de polvos de rayos X de Forma 1

Ángulo [° 2 θ]	Intensidad relativa
4,1	1%
4,8	8%
5,0	100%
7,3	60%
7,8	2%
8,2	5%
8,8	5%
9,4	15%
10,0	8%
11,4	3%
11,6	1%
12,4	1%
13,2	2%
14,2	4%
14,7	1%
15,0	4%
15,1	1%
16,1	5%
16,4	10%
16,5	10%
16,8	1%
17,3	14%
17,6	6%
18,1	24%
18,4	6%
18,7	10%
18,9	5%
19,3	7%
19,5	2%
20,2	6%
20,5	10%
20,7	3%
21,2	1%
21,8	5%
22,0	11%
22,3	9%
22,8	2%
23,2	5%
23,3	6%
23,5	5%
23,7	6%
24,0	3%
24,7	3%
25,0	12%
25,5	2%
26,5	4%
27,1	4%
27,1	4%
27,2	3%
27,4	2%
28,1	3%
28,5	1%
28,9	2%
29,3	1%
30,0	2%
30,5	1%
31,0	2%
31,5	2%

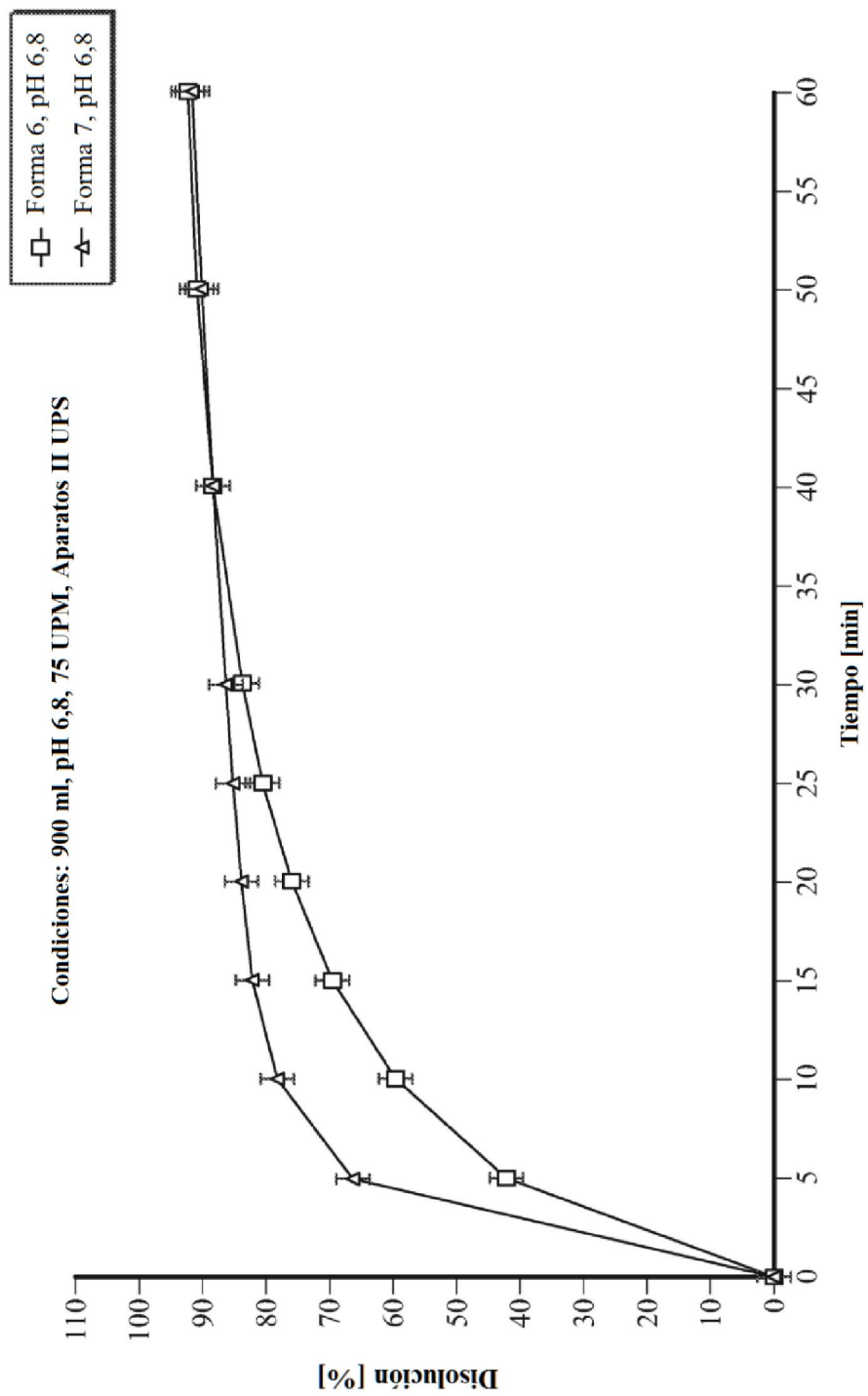


FIG. 13