

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 806 604**

51 Int. Cl.:

C07F 9/6561 (2006.01)

A61K 31/675 (2006.01)

A61P 31/18 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **01.02.2017 PCT/EP2017/052121**

87 Fecha y número de publicación internacional: **10.08.2017 WO17134089**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **01.02.2017 E 17702119 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **25.03.2020 EP 3411378**

54 Título: **Formas cristalinas de monofumarato de tenofovir alafenamida**

30 Prioridad:

02.02.2016 EP 16153952

19.04.2016 EP 16166063

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
18.02.2021

73 Titular/es:

SANDOZ AG (100.0%)
Lichtstrasse 35
4056 Basel, CH

72 Inventor/es:

HOTTER, ANDREAS y
LENGAUER, HANNES

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 806 604 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

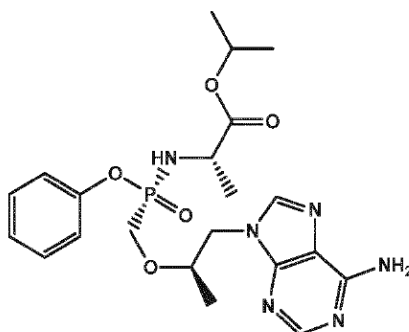
Formas cristalinas de monofumarato de tenofovir alafenamida

Campo de la invención

5 La presente invención se refiere a formas cristalinas de monofumarato de tenofovir alafenamida y a métodos para su preparación. Además, la invención se refiere al uso de una o más de las formas cristalinas de monofumarato de tenofovir alafenamida de la presente invención para la preparación de composiciones farmacéuticas, así como a composiciones farmacéuticas que comprenden una cantidad efectiva de una o más de dichas formas. Las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden usarse como medicamentos, en particular para el tratamiento y/o profilaxis de infecciones virales tales como infecciones por VIH.

10 Antecedentes de la invención

Tenofovir alafenamida, un profármaco de tenofovir, se designa químicamente como 9-[(R)-2-[(S)-[(S)-1-(isopropoxycarbonil)etil]amino]fenoxifosfinil]metoxi]propil]adenina y puede representarse mediante la siguiente estructura química de acuerdo con la fórmula (I):



fórmula (I)

15 Tenofovir alafenamida es un compuesto antiviral útil para el tratamiento y/o la profilaxis de infecciones virales que incluyen infecciones causadas por virus de ADN, virus de ARN, herpesvirus (por ejemplo, CMV, HSV 1, HSV 2, VZV), retrovirus, hepadnavirus (por ejemplo, VHB), virus del papiloma, hantavirus, adenovirus y VIH. Tenofovir alafenamida puede administrarse solo o en combinación con otros agentes antivirales a pacientes que lo necesiten.

20 El documento WO 02/008241 A2 divulga tenofovir alafenamida y una forma de monofumarato de tenofovir alafenamida, así como procesos para sus preparaciones. Otra divulgación de una forma física de monofumarato de tenofovir alafenamida se puede encontrar en el Ejemplo 6 y la Figura 2 del documento WO 2015/040640 A2. De acuerdo con el último documento, el proceso para la preparación es similar al proceso descrito en el Ejemplo 4 del documento WO 02/008241 A2.

25 Los documentos WO 2015/107451 A2 y CN 105237571 A describen reacciones de tenofovir alafenamida con ácido fumárico en acetonitrilo y etanol o metanol, respectivamente.

El documento WO 2013/025788 A1 describe una forma de hemifumarato cristalino de tenofovir alafenamida. El documento divulga además en el párrafo [0071] que la forma sólida de monofumarato de tenofovir alafenamida obtenida por el procedimiento descrito en el documento WO 02/084241 A2 es termodinámicamente inestable.

30 Las diferentes formas en estado sólido de un ingrediente farmacéutico activo a menudo poseen propiedades diferentes. Las diferentes propiedades de las formas en estado sólido pueden permitir formulaciones mejoradas, por ejemplo, formulaciones con un perfil de disolución mejorado, o con una estabilidad y vida útil mejoradas. También se puede mejorar el procesamiento o la manipulación del ingrediente farmacéutico activo durante el proceso de formulación. Por lo tanto, las nuevas formas en estado sólido de un ingrediente farmacéutico activo pueden tener propiedades de procesamiento deseables. Pueden ser más fáciles de manejar, más adecuados para el almacenamiento y/o permitir una mejor purificación, en comparación con las formas en estado sólido previamente conocidas.

40 La tendencia de una sustancia farmacológica para absorber agua del entorno puede afectar el comportamiento farmacéutico y la calidad de un producto fármaco. La absorción de agua, por ejemplo, puede conducir a la degradación química (por ejemplo, a través de hidrólisis), desencadenar cambios en la forma física (por ejemplo, a través de la formación de hidratos), conducir a cambios en el comportamiento de disolución e influir en las propiedades del polvo,

tales como la fluidez, la compactabilidad, la formación de tabletas y el comportamiento de compresión, etc. Es por eso que se utilizan preferiblemente sustancias no higroscópicas, ya que no es necesario tomar medidas precautorias, lo que hace que los procesos farmacéuticos sean más baratos y más confiables. Por lo tanto, existe una gran necesidad de proporcionar una forma no higroscópica de monofumarato de tenofovir alafenamida.

- 5 Adicionalmente, la aparición o desaparición repentina de un polimorfo puede presentar un problema en el desarrollo del proceso. Del mismo modo, surgen graves consecuencias farmacéuticas si la transformación se produce en una forma de dosificación. Por lo tanto, se desea usar una forma en estado sólido termodinámicamente estable de un ingrediente farmacéutico activo. Por lo tanto, también existe una gran necesidad por la provisión de una forma en estado sólido de monofumarato de tenofovir alafenamida que sea termodinámicamente estable.

10 Sumario de la invención

La presente invención proporciona una forma cristalina de monofumarato de tenofovir alafenamida, en el presente documento también denominado "forma II". En particular, la presente invención se refiere a la forma cristalina II de monofumarato de tenofovir alafenamida caracterizada porque tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) [difractograma de rayos X en polvo - PXRD] que comprende reflexiones en ángulos 2-theta de $(7.3 \pm 0.2)^\circ$, $(9.4 \pm 0.1)^\circ$ y $(10.1 \pm 0.1)^\circ$.

- 15 Además, la presente invención se refiere a una forma cristalina de monofumarato de tenofovir alafenamida, en la presente también denominada "forma III". En particular, la presente invención se refiere a la forma cristalina III del monofumarato de tenofovir alafenamida caracterizado porque tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) [difractograma de rayos X en polvo - PXRD] que comprende reflexiones en ángulos 2-theta de $(5.6 \pm 0.1)^\circ$, $(7.3 \pm 0.2)^\circ$ y $(10.5 \pm 0.1)^\circ$.

- 20 Adicionalmente, la presente invención se refiere a un solvato cristalino de monofumarato de tenofovir alafenamida, en el presente documento también denominado "forma S". En particular, la presente invención se refiere a la forma cristalina S de monofumarato de tenofovir alafenamida caracterizada porque tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) [difractograma de rayos X en polvo - PXRD] que comprende reflexiones en ángulos 2-theta de $(4.8 \pm 0.2)^\circ$, $(10.3 \pm 0.2)^\circ$ y $(10.6 \pm 0.2)^\circ$. La invención se refiere además a una composición que comprende una o más de las formas cristalinas mencionadas anteriormente de monofumarato de tenofovir alafenamida y procesos para la preparación de las formas cristalinas y la composición. Además, la invención se refiere al uso de las formas cristalinas II y/o III de monofumarato de tenofovir alafenamida de la presente invención para la preparación de una composición farmacéutica y a una composición farmacéutica que comprende una cantidad efectiva de las formas cristalinas II y/o III del monofumarato de tenofovir alafenamida de la presente invención.

Abreviaturas

- PXRD difractograma de rayos X en polvo
- XRPD difracción de rayos X en polvo
- DSC calorimetría de barrido diferencial
- 35 TGA análisis termogravimétrico
- GMS sorción de humedad gravimétrica
- THF tetrahidrofurano
- MTBE metil tert-butil éter
- HR Humedad relativa
- 40 MF Monofumarato
- HF Hemifumarato
- Mp Punto de fusión

Definiciones

- 45 El término "tenofovir alafenamida" como se usa en este documento se refiere a 9-[(R)-2-[[[(S)-[(S)-1-(isopropoxycarbonil)etil]amino]fenoxifosfinil]metoxi]propil]adenina de acuerdo con fórmula (I) divulgada anteriormente en el presente documento. Un proceso para la preparación se describe en el documento WO 02/008241 A2. Tenofovir alafenamida (INN/USAN, anteriormente GS-7340) es un inhibidor de la transcriptasa reversa de nucleótidos y un profármaco de tenofovir. Desarrollado por Gilead Sciences para uso en el tratamiento de la infección por VIH y la hepatitis B crónica, se aplica en forma de fumarato de tenofovir alafenamida (TAF).

El término "hemifumarato de tenofovir alafenamida", como se usa en el presente documento, se refiere a la forma de hemifumarato de tenofovir alafenamida, que tiene una estructura química, en la que aproximadamente dos moléculas de tenofovir alafenamida están asociadas con una molécula de ácido fumárico. En una realización, el hemifumarato de tenofovir alafenamida puede ser una sal cristalina, en la que se han transferido protones de al menos algunas de las moléculas de ácido fumárico a moléculas de tenofovir alafenamida. Puesto que el ácido fumárico es un ácido dicarboxílico, se puede transferir bien sea un protón (es decir, fumarato de hidrógeno) o dos protones (es decir, fumarato), dependiendo del entorno. En otra realización, el hemifumarato de tenofovir alafenamida puede ser un cocrystal, en el que sustancialmente no se han transferido protones de las moléculas de ácido fumárico a las moléculas de tenofovir alafenamida. Preferiblemente, el término "hemifumarato de tenofovir alafenamida" como se usa en el presente documento se refiere a un cocrystal.

La transferencia de protones desde una molécula a otra en un cristal depende del entorno. Las sales cristalinas y los cocrystal pueden considerarse como dos extremos de un espectro de transferencia de protones, donde la sal ha completado la transferencia de protones en un extremo y existe una ausencia de transferencia de protones para los cocrystal en el otro extremo.

El término "hemifumarato de tenofovir alafenamida cristalino" como se usa en el presente documento se refiere a la forma cristalina de hemifumarato de tenofovir alafenamida divulgado en el documento WO 2013/025788 A1. Esta forma puede caracterizarse por tener un difractograma de rayos X en polvo que comprende reflexiones en ángulos 2-Theta 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 $(20.8 \pm 0.2)^\circ$, cuando se mide a una temperatura en el rango de 20 a 30 °C con radiación Cu-Kalfa_{1,2} que tiene una longitud de onda de 0.15419 nm.

Como se usa en el presente documento, el término "medido a una temperatura en el rango de 20 a 30 °C" se refiere a una medición bajo condiciones estándar. Típicamente, las condiciones estándar significan una temperatura en el rango de 20 a 30 °C, es decir, a temperatura ambiente. Las condiciones estándar pueden significar una temperatura de aproximadamente 22 °C. Las condiciones estándar también pueden significar una temperatura de aproximadamente 25 °C. Típicamente, las condiciones estándar pueden significar adicionalmente una medición por debajo del 20-80 % de humedad relativa, preferiblemente del 30-70 % de humedad relativa, más preferiblemente del 40-60 % de humedad relativa y lo más preferiblemente del 50 % de humedad relativa.

Como se usa en el presente documento, el término "temperatura ambiente" se refiere a una temperatura en el rango de 20 a 30 °C.

El término "monofumarato de tenofovir alafenamida" como se usa en el presente documento se refiere a la forma de monofumarato de 9-[(R)-2-[[[(S)-1-(isopropoxycarbonil)etil]amino]fenoxyfosfinil]metoxi]propil]adenina de acuerdo con la fórmula (II) divulgada en el presente documento que tiene una estructura química que comprende aproximadamente una molécula de tenofovir alafenamida por molécula de ácido fumárico. En una realización, el monofumarato de tenofovir alafenamida puede ser una sal cristalina, en la que se han transferido protones de al menos algunas de las moléculas de ácido fumárico a moléculas de tenofovir alafenamida. Puesto que el ácido fumárico es un ácido dicarboxílico, se puede transferir bien sea un protón (es decir, fumarato de hidrógeno) o dos protones (es decir, fumarato), dependiendo del entorno. En otra realización, el monofumarato de tenofovir alafenamida puede ser un cocrystal, en el que sustancialmente no se han transferido protones de las moléculas de ácido fumárico a las moléculas de tenofovir alafenamida. Preferiblemente, el término "monofumarato de tenofovir alafenamida" como se usa en el presente documento se refiere a un cocrystal. El monofumarato de tenofovir alafenamida tiene una relación molar de tenofovir alafenamida y ácido fumárico típicamente y preferiblemente en un rango de aproximadamente 1.0: 0.7 a 1.3, más preferiblemente en un rango de aproximadamente 1.0:0.8 a 1.2, lo más preferiblemente en un rango de aproximadamente 1.0: 0.9 a 1.1 y, en particular, la relación molar es de aproximadamente 1.0:1.0.

El término "forma I" como se usa en este documento cuando se habla de una forma sólida de monofumarato de tenofovir alafenamida se refiere a la forma sólida de monofumarato de tenofovir alafenamida como se obtiene del ejemplo 4 en el documento WO 02/08241 A2. Esta forma puede caracterizarse por tener una PXRD que comprende reflexiones en ángulos 2-Theta de $(5.3 \pm 0.1)^\circ$, $(9.8 \pm 0.1)^\circ$, $(10.4 \pm 0.1)^\circ$, $(15.9 \pm 0.1)^\circ$, $(16.2 \pm 0.1)^\circ$ y $(16.6 \pm 0.1)^\circ$, cuando se mide a una temperatura en el rango de 20 a 30 °C con radiación Cu-Kalfa_{1,2} que tiene una longitud de onda de 0.15419 nm. La Figura 16 ilustra una PXRD representativa de la forma I del monofumarato de tenofovir alafenamida del documento WO 02/08241 A2 preparado de acuerdo con el ejemplo de referencia 1 aquí.

El término "reflexión" con respecto a la difracción de rayos X en polvo tal como se usa en el presente documento, significa picos en un difractograma de rayos X, que son causados en ciertos ángulos de difracción (ángulos de Bragg) por interferencia constructiva de rayos X dispersados por planos paralelos de átomos en material sólido, que se distribuyen en un patrón ordenado y repetitivo en un orden posicional de largo alcance. Tal material sólido se clasifica como material cristalino, mientras que el material amorfo se define como material sólido, que carece de un orden de largo alcance y solo muestra un orden de corto alcance, lo que resulta en una dispersión amplia. De acuerdo con la literatura, el orden de largo alcance, por ejemplo se extiende sobre aproximadamente 100 a 1000 átomos, mientras que el orden de corto alcance es solo de unos pocos átomos (véase "Fundamentals of Powder Diffraction and Structural Characterization of Materials" by Vitalij K. Pecharsky and Peter Y. Zavalij, Kluwer Academic Publishers, 2003, página 3).

- El término "esencialmente lo mismo" con referencia a la difracción de rayos X en polvo significa que las variabilidades en las posiciones de reflexión y las intensidades relativas de las reflexiones deben tenerse en cuenta. Por ejemplo, una precisión típica de los valores de 2-Theta está en el rango de $\pm 0.2^\circ$ 2-Theta, preferiblemente en el rango de $\pm 0.1^\circ$ 2-theta. Por lo tanto, una reflexión que usualmente aparece en 7.3° 2-Theta, por ejemplo, puede aparecer entre 7.1° y 7.5° 2-theta, preferiblemente entre 7.2° y 7.4° 2-Theta en la mayoría de los difractómetros de rayos X bajo condiciones estándar. Adicionalmente, un experto en la técnica apreciará que las intensidades de reflexión relativas mostrarán la variabilidad entre aparatos, así como la variabilidad debida al grado de cristalinidad, la orientación preferida, la preparación de muestras y otros factores conocidos por los expertos en la técnica y deben considerarse solamente como medida cualitativa.
- Como se usa en el presente documento, el término "sustancialmente puro" con referencia a una forma física particular significa que la forma física incluye como máximo el 20 %, preferiblemente como máximo el 10 %, más preferiblemente como máximo el 5 %, incluso más preferiblemente como máximo el 3 % y la mayoría preferiblemente como máximo 1 % en peso de cualquier otra forma física del compuesto.
- Los términos "forma física" y "forma sólida" se usan indistintamente en el presente documento y se refieren a cualquier fase cristalina y/o amorfa de un compuesto.
- Una forma cristalina de monofumarato de tenofovir alafenamida puede denominarse aquí caracterizada por datos gráficos "como se muestra en" una figura. Tales datos incluyen, por ejemplo, PXRDs, espectros Raman, DSCs, TGAs e isothermas GMS. La persona con experiencia en la técnica entiende que factores tales como las variaciones en el tipo de instrumento, la respuesta y las variaciones en la direccionalidad de la muestra, la concentración de la muestra, la pureza de la muestra, el historial de la muestra y la preparación de la muestra pueden conducir a variaciones para tales datos cuando se presentan en forma gráfica, por ejemplo variaciones en relación con las posiciones e intensidades pico exactas. Sin embargo, está dentro del conocimiento de una persona experta en la técnica una comparación de los datos gráficos en las figuras del presente documento con los datos gráficos generados para una forma física desconocida y la confirmación de que dos conjuntos de datos gráficos se relacionan con la misma forma cristalina.
- Como se usa en el presente documento, el término "licor madre" se refiere a la solución que queda después de la cristalización de un sólido.
- El término "no higroscópico" como se usa en el presente documento se refiere a un compuesto que muestra una absorción de agua de como máximo 0.5 % en peso, con base en el peso del compuesto, cuando se mide con sorción de humedad gravimétrica a una humedad relativa en el rango de 0 a 95 % y una temperatura de $25.0 \pm 0.1^\circ\text{C}$.
- El término "anhidro", como se usa en este documento, se refiere a un sólido, donde la estructura cristalina no coordina ni acomoda agua. Sin embargo, un anhidrato todavía puede comprender agua residual debido a la adsorción superficial, inclusiones de solventes y/o absorción en regiones desordenadas.
- El término "solvato", como se usa en el presente documento, se refiere a un sólido, en el que uno o más solventes orgánicos están coordinados en o son acomodados por la estructura cristalina.
- El término "solvato isoestructural" como se usa en el presente documento, se refiere a solvatos que tienen el mismo grupo espacial con solo pequeñas distorsiones de las dimensiones de célula unitaria y el mismo tipo de red molecular de la molécula huésped. Los solvatos isoestructurales como se definen aquí, solo difieren en el tipo de solvente orgánico presente como molécula huésped.
- El término "desolvatar", como se usa en el presente documento, significa la eliminación al menos parcial del solvente orgánico de la estructura cristalina de la molécula huésped.
- "Presión reducida" como se usa en el presente documento significa una presión en el rango de 10 mbar a 900 mbar.
- Como se usa aquí, el término "aproximadamente" significa dentro de un rango estadísticamente significativo de un valor. Tal rango puede estar dentro de un orden de magnitud, típicamente dentro del 10 %, más típicamente dentro del 5 %, incluso más típicamente dentro del 1 % y más típicamente dentro del 0.1 % del valor o rango indicado. A veces, tal rango puede estar dentro del error experimental, típico de los métodos estándar utilizados para la medición y/o determinación de un valor o rango dado.
- Breve descripción de las figuras.
- Figura 1: ilustra una PXRD representativa de la forma cristalina II del monofumarato de tenofovir alafenamida de la presente invención. El eje x muestra el ángulo de dispersión en 2θ , el eje y muestra la intensidad del haz de rayos X dispersados en recuentos de fotones detectados.
- Figura 2: ilustra una comparación de PXRD representativas de la forma cristalina II del monofumarato de tenofovir alafenamida de la presente invención (parte inferior) y la forma I del monofumarato de tenofovir alafenamida del documento WO 02/08241 A2 (parte superior). El eje x muestra el ángulo de dispersión en 2θ . Las intensidades

de las dos PXRD se adaptaron primero de tal manera que las reflexiones más intensas de las dos formas tuvieran intensidades similares y luego la PXRD de la forma I se desplazó a lo largo del eje y para separar las PXRD por razones de claridad. El eje y es, por lo tanto, arbitrario y no fue etiquetado.

5 Figura 3: ilustra una curva DSC representativa de la forma cristalina II del monofumarato de tenofovir alafenamida de la presente invención. El eje x muestra la temperatura en grados Celsius (°C), el eje y muestra la tasa de flujo de calor en vatios por gramo (W/g) con picos endotérmicos subiendo.

Figura 4: ilustra una curva TGA representativa de la forma cristalina II del monofumarato de tenofovir alafenamida de la presente invención. El eje x muestra la temperatura en grados Celsius (°C), el eje y muestra la masa (pérdida) de la muestra en porcentaje (%).

10 Figura 5: ilustra un espectro Raman representativo de la forma cristalina II del monofumarato de tenofovir alafenamida de la presente invención. El eje x muestra los números de onda en cm^{-1} , el eje y muestra la intensidad de Raman en recuentos.

15 Figura 6: ilustra una PXRD representativa de la forma cristalina III del monofumarato de tenofovir alafenamida de la presente invención. El eje x muestra el ángulo de dispersión en $^{\circ}2\text{-theta}$, el eje y muestra la intensidad del haz de rayos X dispersados en recuentos de fotones detectados.

20 Figura 7: ilustra una comparación de PXRD representativas de la forma cristalina III del monofumarato de tenofovir alafenamida de la presente invención (parte inferior) y la forma I del monofumarato de tenofovir alafenamida del documento WO 02/08241 A2 (parte superior). El eje x muestra el ángulo de dispersión en $^{\circ}2\text{-theta}$. Las intensidades de las dos PXRD se adaptaron primero para que las reflexiones más intensas de las dos formas tuvieran intensidades similares y luego la PXRD de la forma I se desplazó a lo largo del eje y para separar las PXRD por razones de claridad. El eje y es, por lo tanto, arbitrario y no fue etiquetado.

Figura 8: ilustra una curva TGA representativa de la forma cristalina III del monofumarato de tenofovir alafenamida de la presente invención. El eje x muestra la temperatura en grados Celsius (°C), el eje y muestra la masa (pérdida) de la muestra en porcentaje (%).

25 Figura 9: ilustra un espectro Raman representativo de la forma cristalina III del monofumarato de tenofovir alafenamida de la presente invención. El eje x muestra los números de onda en cm^{-1} , el eje y muestra la intensidad de Raman en recuentos.

30 Figura 10: ilustra una comparación de PXRD representativas de la forma cristalina S del monofumarato de tenofovir alafenamida de la presente invención preparada a partir de n-butanol (arriba, Figura 10A), n-propanol (centro, Figura 10B) e isobutanol (abajo, Figura 10C) . El eje x muestra el ángulo de dispersión en $^{\circ}2\text{-theta}$. Las intensidades de las PXRD se adaptaron primero de tal manera que las reflexiones más intensas de las formas tuvieran intensidades similares y luego las PXRD de la forma S preparadas a partir de n-butanol y n-propanol se desplazaron a lo largo del eje y para separar las PXRD por razones de claridad. El eje y es, por lo tanto, arbitrario y no fue etiquetado.

35 Figura 11: ilustra una comparación de PXRD representativas de la forma cristalina S del monofumarato de tenofovir alafenamida de la presente invención preparada a partir de isobutanol (arriba) y la forma III del monofumarato de tenofovir alafenamida de la presente invención (abajo). El eje x muestra el ángulo de dispersión en $^{\circ}2\text{-theta}$. Las intensidades de las PXRD se adaptaron primero para que las reflexiones más intensas de las formas tuvieran intensidades similares y luego la PXRD de la forma S preparada a partir de isobutanol se desplazó a lo largo del eje y para separar las PXRD por razones de claridad. El eje y es, por lo tanto, arbitrario y no fue etiquetado.

40 Figura 12: ilustra una comparación de PXRD representativas de la forma cristalina S del monofumarato de tenofovir alafenamida de la presente invención preparada a partir de isobutanol (arriba) y la forma I del monofumarato de tenofovir alafenamida del documento WO 02/08241 A2 (abajo). El eje x muestra el ángulo de dispersión en $^{\circ}2\text{-theta}$. Las intensidades de las PXRD se adaptaron primero para que las reflexiones más intensas de las formas tuvieran intensidades similares y luego la PXRD de la forma S preparada a partir de isobutanol se desplazó a lo largo del eje y para separar las PXRD por razones de claridad. El eje y es, por lo tanto, arbitrario y no fue etiquetado.

Figura 13: ilustra una curva DSC representativa de la forma cristalina S de monofumarato de tenofovir alafenamida de la presente invención preparada a partir de isobutanol. El eje x muestra la temperatura en grados Celsius (°C), el eje y muestra la tasa de flujo de calor en vatios por gramo (W/g) con picos endotérmicos subiendo.

50 Figura 14: ilustra una curva TGA representativa de la forma cristalina S del monofumarato de tenofovir alafenamida de la presente invención preparada a partir de isobutanol. El eje x muestra la temperatura en grados Celsius (°C), el eje y muestra la masa (pérdida) de la muestra en porcentaje (%).

Figura 15: ilustra un espectro Raman representativo de la forma cristalina S del monofumarato de tenofovir alafenamida de la presente invención preparado a partir de isobutanol. El eje x muestra los números de onda en cm^{-1} , el eje y muestra la intensidad de Raman en recuentos.

Figura 16: ilustra una PXRD representativa de la forma I del monofumarato de tenofovir alafenamida del documento WO 02/08241 A2 preparada de acuerdo con el ejemplo de referencia 1 aquí. El eje x muestra el ángulo de dispersión en $^{\circ}$ -theta, el eje y muestra la intensidad del haz de rayos X dispersados en recuentos de fotones detectados.

Figura 17: ilustra una curva DSC representativa de la forma I del monofumarato de tenofovir alafenamida del documento WO 02/08241 A2 preparado de acuerdo con el ejemplo de referencia 1 aquí. El eje x muestra la temperatura en grados Celsius (°C), el eje y muestra la tasa de flujo de calor en vatios por gramo (W/g) con picos endotérmicos subiendo.

Figura 18: ilustra una curva TGA representativa de la forma I del documento WO 02/08241 A2 preparada de acuerdo con el ejemplo de referencia 1 aquí. El eje x muestra la temperatura en grados Celsius (°C), el eje y muestra la masa (pérdida) de la muestra en porcentaje (%).

Figura 19: ilustra un espectro Raman representativo de la forma cristalina I del monofumarato de tenofovir alafenamida del documento WO 02/08241 A2 preparado de acuerdo con el ejemplo de referencia 1 aquí. El eje x muestra los números de onda en cm^{-1} , el eje y muestra la intensidad de Raman en recuentos.

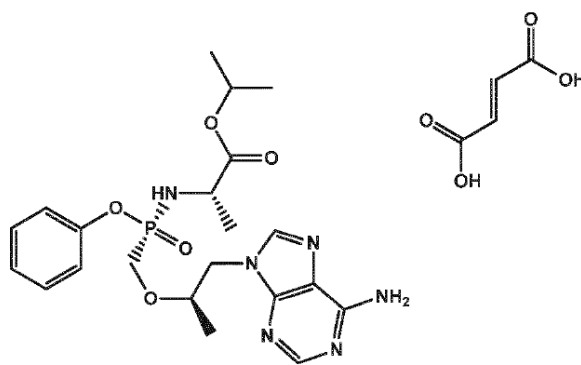
Figura 20A: ilustra comparaciones de isotermas GMS representativas de la forma I de monofumarato de tenofovir alafenamida del documento WO 02/08241 A2 (cuadrados), forma II de la presente invención (círculos) y forma III de la presente invención (triángulos) durante el ciclo de sorción desde 0 al 95 % de humedad relativa. El eje x muestra la humedad relativa en porcentaje (%) medido a una temperatura de $(25.0 \pm 0.1) ^\circ\text{C}$, el eje y muestra el cambio de masa de equilibrio en porcentaje (%). Los valores se muestran como valores no corregidos.

Figura 20B: ilustra comparaciones de isotermas GMS representativas de la forma I de monofumarato de tenofovir alafenamida del documento WO 02/08241 A2 (cuadrados), forma II de la presente invención (círculos) y forma III de la presente invención (triángulos) durante el ciclo de sorción desde 0 al 95 % de humedad relativa. El eje x muestra la humedad relativa en porcentaje (%) medido a una temperatura de $(25.0 \pm 0.1)^\circ\text{C}$, el eje y muestra los cambios de masa de equilibrio en porcentaje (%). Los valores se corrigen al contenido de agua determinado al final del experimento (Forma I: 0.50 % en peso de H_2O , Forma II: 0.08 % en peso de H_2O , Forma III: 0.16 % en peso de H_2O).

Descripción detallada de la invención

La presente invención proporciona formas cristalinas de monofumarato de tenofovir alafenamida, en el presente documento también denominadas "forma II", "forma III" y "forma S".

El monofumarato de tenofovir alafenamida puede representarse mediante la siguiente estructura química de acuerdo con la fórmula (II):



fórmula (II)

El monofumarato de tenofovir alafenamida tiene una relación molar de tenofovir alafenamida y ácido fumárico típicamente y preferiblemente en un rango de aproximadamente 1.0:0.7 a 1.3, más preferiblemente en un rango de aproximadamente 1.0:0.8 a 1.2, y en particular la relación molar es aproximadamente 1.0:1.0.

En el ejemplo 4 del documento WO 02/08241 A2 se describe un proceso para la preparación de monofumarato de tenofovir alafenamida. El proceso comprende cargar un reactor con tenofovir alafenamida, ácido fumárico y acetonitrilo, disolver los sólidos mediante calentamiento hasta temperatura de reflujo, filtración en caliente de la solución obtenida y enfriamiento hasta una temperatura de 5 °C durante 16 horas. El producto se aísla por filtración, se enjuaga con acetonitrilo y se seca. De acuerdo con el ejemplo 4, se obtuvo un polvo blanco que tenía un punto de fusión en el rango de 119.7 a 121.1 °C.

En el documento WO 2015/107451 A2 se describen procesos adicionales para la preparación de monofumarato de tenofovir alafenamida. La última etapa del ejemplo 19 comprende, por ejemplo, una reacción de tenofovir alafenamida con ácido fumárico en etanol. La mezcla se calienta primero hasta 65 °C y luego en una etapa subsecuente se enfría hasta 5 °C. En el ejemplo 20 de la misma solicitud, el tenofovir alafenamida se hace reaccionar con ácido fumárico en presencia de metanol. La masa de reacción se calentó hasta reflujo antes de enfriarse lentamente hasta temperatura ambiente y enfriarse adicionalmente hasta 0 °C. Sin embargo, la solicitud no dice nada sobre las formas sólidas obtenidas. La repetición de estos ejemplos reveló que en ambos casos se obtiene la misma forma cristalina de monofumarato de tenofovir alafenamida, es decir, la forma conocida del documento WO 02/08241 A2 en la presente también denominada forma I (véanse los ejemplos de referencia 3 y 4 a continuación).

El Ejemplo 1 de CN 105237571 A divulga un proceso para la preparación de monofumarato de tenofovir alafenamida que comprende hacer reaccionar tenofovir alafenamida con ácido fumárico en presencia de acetonitrilo. La mezcla de reacción se calentó hasta reflujo, se enfrió hasta 22 °C y se agitó a esta temperatura durante la noche. Nuevamente, la solicitud no dice nada sobre la forma sólida obtenida. La repetición de este ejemplo produjo una mezcla que consiste en la forma conocida de monofumarato de tenofovir alafenamida del documento WO 02/08241 A2, que también se designa aquí como forma I y hemifumarato de tenofovir alafenamida del documento WO 2013/025788 A1 (véase el ejemplo de referencia 4).

De acuerdo con el documento WO 2013/025788 A1, la forma de hemifumarato cristalino se puede preparar sometiendo una solución que comprende un solvente adecuado, tenofovir alafenamida de ácido fumárico y opcionalmente una o más semillas de hemifumarato de tenofovir alafenamida a condiciones que permitan la cristalización del ácido fumárico y tenofovir. Alafenamida. Un ejemplo específico para la preparación de hemifumarato de tenofovir alafenamida es, por ejemplo proporcionado en el ejemplo 3 de la solicitud, donde una solución que comprende tenofovir alafenamida (10 g), ácido fumárico (1.22 g) y acetonitrilo (100 ml) se calentó hasta 70-75 °C para disolver los sólidos. Cualquier partícula no disuelta se eliminó por filtración a través de un filtro de cartucho. La solución se enfrió hasta 60-65 °C y se sembró con 1 % (en peso) de hemifumarato de tenofovir alafenamida. La suspensión se envejeció durante 30 minutos y se enfrió hasta 0-5 °C durante 2 horas. La temperatura se mantuvo durante 1-18 horas y la suspensión resultante se filtró y se lavó con 2 ml de acetonitrilo frío (0-5 °C). Los sólidos se secaron bajo vacío a 50 °C para proporcionar la forma hemifumarato de tenofovir alafenamida.

El documento WO 2013/025788 A1 describe adicionalmente en el párrafo [0071] que la forma de monofumarato de tenofovir alafenamida del documento WO 02/08241 A2, también denominada en el presente documento "forma I", al menos parcialmente en algunos solventes, incluso se transforma completamente en la forma de hemifumarato de tenofovir alafenamida divulgada en el mismo cuando es suspendida con solventes orgánicos.

Los inventores de la presente invención encontraron ahora sorprendentemente que la forma de suspensión I de monofumarato de tenofovir alafenamida en acetonitrilo durante un tiempo largo inusual (es decir, durante varios días), conduce a una forma cristalina diferente de monofumarato de tenofovir alafenamida en su lugar, a saber, la forma II. Tanto la forma I del documento WO 02/08241 A2 como la forma II de la presente invención son formas anhidras y no solvatadas de monofumarato de tenofovir alafenamida y, por lo tanto, pueden considerarse polimorfos en sentido estricto.

El polimorfo II de la presente invención posee el mayor punto de fusión y el mayor calor de fusión que el polimorfo I del documento WO 02/08241 A2. Por lo tanto, de acuerdo con la regla del calor de fusión de Burger y Ramberger, la forma I y la forma II son monotrópicas y la forma II es la forma termodinámicamente estable por debajo de su punto de fusión (A. Burger, R. Ramberger, "On the Polymorphism of Pharmaceuticals and Other Molecular Crystals. I; Mikrochimica Acta [Wien] 1979 II, 259-271). El hecho de que la forma I de monofumarato se transforme en la forma II de monofumarato de tenofovir alafenamida cuando se suspende en un solvente como acetonitrilo durante un tiempo suficiente también indica que la forma II es el forma termodinámicamente estable de monofumarato de tenofovir alafenamida.

El uso de la forma termodinámicamente más estable de un compuesto es muy apreciado ya que las conversiones polimórficas, que pueden ocurrir durante el proceso de fabricación y el almacenamiento de una sustancia farmacológica, pueden excluirse cuando se usa la forma estable. Esto asegura una biodisponibilidad confiable y, por lo tanto, la eficacia constante de un producto fármaco. Los inventores de la presente invención también proporcionaron un solvato cristalino de monofumarato de tenofovir alafenamida, denominado en el presente documento "forma S". La forma S se puede obtener por cristalización a partir de solventes seleccionados de alcoholes tales como n-propanol, n-butanol e isobutanol. Dependiendo del solvente utilizado, la forma S puede estar presente como solvato de n-propanol, n-butanol o isobutanol, siendo todos ellos solvatos isoestructurales que dan como resultado sustancialmente el mismo patrón de PXRD. Dependiendo de las condiciones de desolvatación, bien sea la forma I del documento WO 02/08241 A2 o la forma III de la presente invención se pueden obtener de la forma S. Por ejemplo, la desolvatación al contacto con la humedad conduce a la forma I, mientras que la desolvatación a temperatura elevada conduce a la forma III. En particular, los inventores de la presente invención encontraron que almacenar la forma S de monofumarato de tenofovir alafenamida en vacío (20-30 mbar) a una temperatura de aproximadamente 110 °C durante aproximadamente 6 horas conduce a una forma cristalina adicional de monofumarato de tenofovir alafenamida, a saber forma III.

Por lo tanto, tener la forma S en el momento, por un lado, proporciona un proceso selectivo para la preparación de la forma I y, por otro lado, por primera vez permite la producción de la forma III de monofumarato de tenofovir alafenamida. Por lo tanto, la forma S de la presente invención es un intermedio valioso para la preparación de formas cristalinas de monofumarato de tenofovir alafenamida, en particular la forma III. Otra propiedad ventajosa de la forma cristalina S es que es físicamente estable frente a la presión.

Además, los inventores de la presente invención encontraron sorprendentemente que, en contraste con la forma I del documento WO 02/08241 A2, tanto la forma II como la forma III del monofumarato de tenofovir alafenamida de la presente invención prácticamente no muestran interacción alguna con el vapor de agua.

Debido a su comportamiento no higroscópico, se prefieren la forma II y la forma III de la presente invención sobre la forma I del documento WO 02/08241 A2 ya que las propiedades fisicoquímicas de las formas II y III se conservan independientemente de la humedad relativa de la atmósfera circundante, lo que facilita procesos de fabricación más fáciles y más confiables, así como un almacenamiento más fácil de un producto farmacéutico que contenga estas formas.

Las formas cristalinas II, III y S del monofumarato de tenofovir alafenamida de la presente invención pueden caracterizarse por métodos analíticos bien conocidos en el campo de la industria farmacéutica para caracterizar sólidos. Tales métodos comprenden, pero no se limitan a, PXRD, Raman, DSC, TGA y GMS. Las formas cristalinas de la presente invención pueden caracterizarse por uno de los métodos analíticos mencionados anteriormente o combinando dos o más de ellos. En particular, pueden caracterizarse por cualquiera de las siguientes realizaciones o combinando dos o más de las siguientes realizaciones.

Por lo tanto, en un primer aspecto, la presente invención se refiere a una forma cristalina de monofumarato de tenofovir alafenamida (forma II) caracterizada porque tiene una PXRD que comprende reflexiones en ángulos 2-Theta de:

$(7.3 \pm 0.2)^\circ$, $(9.4 \pm 0.1)^\circ$ y $(10.1 \pm 0.1)^\circ$; o

$(7.3 \pm 0.2)^\circ$, $(9.4 \pm 0.1)^\circ$, $(10.1 \pm 0.1)^\circ$ y $(13.0 \pm 0.1)^\circ$; o

$(5.6 \pm 0.1)^\circ$, $(7.3 \pm 0.2)^\circ$, $(9.4 \pm 0.1)^\circ$, $(10.1 \pm 0.1)^\circ$ y $(13.0 \pm 0.1)^\circ$; o

$(5.6 \pm 0.1)^\circ$, $(7.3 \pm 0.2)^\circ$, $(9.4 \pm 0.1)^\circ$, $(10.1 \pm 0.1)^\circ$, $(13.0 \pm 0.1)^\circ$ y $(28.4 \pm 0.1)^\circ$;

cuando se mide a una temperatura en el rango de 20 a 30 °C con radiación Cu-Kalfa_{1,2} que tiene una longitud de onda de 0.15419 nm.

En otra realización, la presente invención se refiere a una forma cristalina de monofumarato de tenofovir alafenamida (forma II) caracterizada porque tiene una PXRD esencialmente la misma como se muestra en la figura 1 de la presente invención, cuando se mide a una temperatura en el rango de 20 a 30 °C con radiación Cu-Kalfa_{1,2} que tiene una longitud de onda de 0.15419 nm.

La PXRD de la forma II de la presente invención se puede distinguir claramente de la PXRD de la forma I del documento WO 02/08241 A2 (véase también la superposición de PXRD que se muestra en la figura 2 aquí). Por ejemplo, la Forma II muestra un pico a $(7.3 \pm 0.2)^\circ$ 2-Theta, mientras que la forma I no muestra reflexión en el mismo rango. Por otro lado, la forma II no muestra reflexión a $(5.3 \pm 0.1)^\circ$ 2-Theta, mientras que la forma I muestra una reflexión intensa en este rango.

En una realización preferida adicional, la presente invención se refiere a una forma cristalina de monofumarato de tenofovir alafenamida (forma II) caracterizada porque muestra una endoterma con una temperatura de inicio en el rango de 122.0 a 122.5 °C, preferiblemente de aproximadamente 122 °C, más preferiblemente de 122.3°, cuando se mide con DSC a una tasa de calentamiento de 10 K/min.

Más preferiblemente, la presente invención se refiere a una forma cristalina de monofumarato de tenofovir alafenamida (forma II) caracterizada porque tiene un calor de fusión de al menos 102.0 J/g, preferiblemente de al menos 103.0 J/g, incluso más preferiblemente de al menos 104.0 J/g, tal como de al menos 104.5 J/g, cuando se mide con DSC a una tasa de calentamiento de 10 K/min. Más preferiblemente, el monofumarato de tenofovir alafenamida cristalino en forma II se caracteriza por un calor de fusión de 104.8 J/g, cuando se mide con DSC a una tasa de calentamiento de 10 K/min.

En otra realización, la presente invención se refiere a una forma cristalina de monofumarato de tenofovir alafenamida (forma II) caracterizada porque muestra una pérdida de masa de no más de 2.0 % en peso, preferiblemente no más de 1.5 % en peso, más preferiblemente no más de 1.0 % en peso y lo más preferiblemente no más de 0.5 % en peso, tal como no más de 0.3 % en peso, con base en el peso de la forma cristalina, cuando se mide con TGA a una temperatura en el rango de 25 a 130 °C y una tasa de calentamiento de 10 K/min.

En aún otra realización, la presente invención se refiere a una forma cristalina de monofumarato de tenofovir alafenamida (forma II) caracterizada porque muestra un cambio de masa de no más de 2.0 % en peso, preferiblemente de no más de 1.5 % en peso, más preferiblemente de no más de 1.0 % en peso y lo más preferiblemente de no más

de 0.5 % en peso, por ejemplo de no más de 0.4 % en peso, 0.3 % en peso, 0.2 % en peso o 0.1 % en peso, con base en el peso de la forma cristalina, cuando se mide con GMS a una humedad relativa en el rango de 0 a 95 % y una temperatura de $(25.0 \pm 0.1) ^\circ\text{C}$. Preferiblemente, la forma II de la presente invención es anhidra, más preferiblemente no es higroscópica.

- 5 En una realización adicional, la presente invención se refiere a una forma cristalina de monofumarato de tenofovir alafenamida (forma II) caracterizada porque tiene un espectro Raman que comprende picos en números de onda de:

$(347 \pm 2) \text{ cm}^{-1}$, $(477 \pm 2) \text{ cm}^{-1}$, $(758 \pm 2) \text{ cm}^{-1}$, $(863 \pm 2) \text{ cm}^{-1}$ y $(1244 \pm 2) \text{ cm}^{-1}$; o

$(347 \pm 2) \text{ cm}^{-1}$, $(400 \pm 2) \text{ cm}^{-1}$, $(477 \pm 2) \text{ cm}^{-1}$, $(561 \pm 2) \text{ cm}^{-1}$, $(758 \pm 2) \text{ cm}^{-1}$, $(863 \pm 2) \text{ cm}^{-1}$, $(878 \pm 2) \text{ cm}^{-1}$ y $(1244 \pm 2) \text{ cm}^{-1}$; o

- 10 $(347 \pm 2) \text{ cm}^{-1}$, $(400 \pm 2) \text{ cm}^{-1}$, $(477 \pm 2) \text{ cm}^{-1}$, $(561 \pm 2) \text{ cm}^{-1}$, $(758 \pm 2) \text{ cm}^{-1}$, $(863 \pm 2) \text{ cm}^{-1}$, $(878 \pm 2) \text{ cm}^{-1}$, $(1089 \pm 2) \text{ cm}^{-1}$, $(1151 \pm 2) \text{ cm}^{-1}$, $(1244 \pm 2) \text{ cm}^{-1}$, $(1395 \pm 2) \text{ cm}^{-1}$, $(1419 \pm 2) \text{ cm}^{-1}$ y $(1442 \pm 2) \text{ cm}^{-1}$;

cuando se mide a una temperatura en el rango de 20 a $30 ^\circ\text{C}$ y una longitud de onda de 785 nm.

- 15 El espectro Raman de la forma II de la presente invención se puede distinguir claramente del espectro Raman de la forma I del documento WO 02/08241 A2. Por ejemplo, la forma II muestra picos característicos en $(347 \pm 2) \text{ cm}^{-1}$, $(477 \pm 2) \text{ cm}^{-1}$, $(863 \pm 2) \text{ cm}^{-1}$ y $(1151 \pm 2) \text{ cm}^{-1}$, mientras que la forma I no muestra picos en los mismos rangos. Por otro lado, la forma II no muestra picos en $(239 \pm 2) \text{ cm}^{-1}$, $(829 \pm 2) \text{ cm}^{-1}$, $(1385 \pm 2) \text{ cm}^{-1}$ y $(1448 \pm 2) \text{ cm}^{-1}$, mientras que la forma I muestra picos en estos rangos.

- 20 En una realización, una composición que comprende la forma II de monofumarato de tenofovir alafenamida de la presente invención está esencialmente libre de cualquier otra forma física de monofumarato y/o hemifumarato de tenofovir alafenamida. Por ejemplo, una composición que comprende la forma II de tenofovir alafenamida de la presente invención comprende como máximo 20 % en peso, preferiblemente como máximo 10 % en peso, más preferiblemente como máximo 5 % en peso, incluso más preferiblemente como máximo 2 % en peso y lo más preferiblemente como máximo 1 % en peso de cualquier otra forma física de monofumarato y/o hemifumarato de tenofovir alafenamida, con base en el peso de la composición. Preferiblemente, cualquier otra forma física de monofumarato de tenofovir alafenamida es la forma I del documento WO 02/08241 A2 y cualquier otra forma física de hemifumarato de tenofovir alafenamida es el hemifumarato de tenofovir alafenamida cristalino descrito en el documento WO 2013/025788 A1.

- 25 En otro aspecto, la presente invención se refiere a un proceso para la preparación de la forma cristalina II del monofumarato de tenofovir alafenamida de la presente invención o la composición que comprende lo mismo como se define en el presente documento que comprende:

- 30 (i) proporcionar monofumarato de tenofovir alafenamida en forma sólida;
- (ii) suspender monofumarato de tenofovir alafenamida proporcionado en la etapa (i) en un solvente que comprende acetonitrilo durante al menos 10 días;
- (iii) opcionalmente separar al menos una parte de los cristales obtenidos en la etapa (ii) de sus licores madre;
- 35 (iv) opcionalmente lavar los cristales aislados obtenidos en la etapa (iii);
- (v) opcionalmente secar los cristales obtenidos en cualquiera de las etapas (ii) a (iv);

- 40 El material de partida sólido de monofumarato de tenofovir alafenamida se puede preparar de acuerdo con el procedimiento divulgado en el documento WO 02/08241 A2 (el compuesto V con el código de desarrollo GS-7340-02 corresponde al monofumarato de tenofovir alafenamida). Siguiendo el procedimiento para la producción de monofumarato de tenofovir alafenamida descrito en el ejemplo 4 del documento WO 02/08241 A2, conduce a una forma sólida, que en el presente documento también se denomina "forma I" (véase también el ejemplo de referencia 1 en el presente documento).

- 45 En una realización preferida, la forma I de monofumarato de tenofovir alafenamida se usa como material de partida en la etapa (i) del proceso descrito anteriormente. En otra realización preferida, la forma III de monofumarato de tenofovir alafenamida se usa como material de partida en la etapa (i) del proceso descrito anteriormente. En otra realización preferida, la forma S del monofumarato de tenofovir alafenamida se usa como material de partida en la etapa (i) del proceso descrito anteriormente.

- 50 El material de partida sólido proporcionado en la etapa (i) se suspende en un solvente que comprende acetonitrilo. El solvente puede comprender solventes orgánicos adicionales y/o agua. Sin embargo, lo más preferiblemente el acetonitrilo es el único solvente presente en la suspensión. La concentración de monofumarato de tenofovir alafenamida de la suspensión está preferiblemente en el rango de aproximadamente 10 a 200 g/l, más preferiblemente de aproximadamente 50 a 150 g/l y lo más preferiblemente de aproximadamente 75 a 125 g/l, por ejemplo, la concentración es aproximadamente 100 g/l. Preferiblemente, la suspensión se realiza a temperatura ambiente, pero

dependiendo de la concentración aplicada también se puede llevar a cabo a temperatura elevada, por ejemplo a una temperatura en el rango de aproximadamente 40 a 80 °C, preferiblemente de aproximadamente 40 a 60 °C. La suspensión abarca cualquier tipo de movimiento del material sólido suspendido en el solvente causado por, pero no limitado a, por ejemplo agitación, revolver, mezclar, batir, vibración, sonicación, molienda en húmedo y similares. La suspensión se lleva a cabo durante al menos 10 días, tal como 10 días, 11 días o más. La persona experta puede monitorizar la conversión de la forma sólida aplicada de monofumarato de tenofovir alafenamida a la forma II extrayendo muestras de la suspensión y analizando la muestra por difracción de rayos X en polvo.

Una vez, el monofumarato de tenofovir alafenamida en forma II se obtiene en forma esencialmente pura, al menos una parte de los cristales se separa de sus licores madre. Preferiblemente, los cristales se separan de sus licores madre mediante cualquier método convencional tal como filtración, centrifugación, evaporación o decantación del solvente, más preferiblemente por filtración o centrifugación y lo más preferiblemente por filtración.

Opcionalmente, en una etapa adicional, los cristales aislados se lavan con un solvente adecuado, por ejemplo, un solvente orgánico y/o agua. Los solventes orgánicos adecuados comprenden, pero no se limitan a, acetonitrilo.

Los cristales obtenidos se pueden secar opcionalmente. El secado se puede realizar a una temperatura de aproximadamente 100 °C o menos, preferiblemente de aproximadamente 80 °C o menos, más preferiblemente de aproximadamente 60 °C o menos y lo más preferiblemente de aproximadamente 40 °C o menos. Típicamente, el secado se realiza aproximadamente a temperatura ambiente. El secado puede realizarse durante un período en el rango de aproximadamente 1 a 72 horas, preferiblemente de aproximadamente 2 a 48 horas, más preferiblemente de aproximadamente 4 a 24 horas y lo más preferiblemente de aproximadamente 6 a 18 horas. El secado se puede realizar a presión ambiental y/o bajo presión reducida. Preferiblemente, el secado se realiza a una presión de aproximadamente 100 mbar o menos, más preferiblemente de aproximadamente 50 mbar o menos y lo más preferiblemente de aproximadamente 30 mbar o menos, por ejemplo un vacío de aproximadamente 20 mbar o menos.

La forma II de monofumarato de tenofovir alafenamida preparada de acuerdo con el procedimiento descrito anteriormente puede usarse como cristales semilla en un procedimiento de cristalización. Por ejemplo, la forma I de monofumarato de tenofovir alafenamida se puede disolver en un solvente adecuado tal como acetato de etilo al calentar y la solución obtenida se puede sembrar con la forma II de cristales para iniciar la cristalización de la forma II.

Por lo tanto, en un aspecto adicional, la invención se refiere al uso de la forma II de monofumarato de tenofovir alafenamida de la presente invención como cristales semilla en un proceso de cristalización para la preparación de la forma II de monofumarato de tenofovir alafenamida.

En otro aspecto, la presente invención se refiere a una forma cristalina de monofumarato de tenofovir alafenamida (forma III) caracterizada porque tiene una PXRD que comprende reflexiones en ángulos 2-Theta de:

$(5.6 \pm 0.1)^\circ$, $(7.3 \pm 0.2)^\circ$ y $(10.5 \pm 0.1)^\circ$; o

$(5.6 \pm 0.1)^\circ$, $(7.3 \pm 0.2)^\circ$, $(10.5 \pm 0.1)^\circ$ y $(12.6 \pm 0.1)^\circ$; o

$(5.6 \pm 0.1)^\circ$, $(7.3 \pm 0.2)^\circ$, $(10.5 \pm 0.1)^\circ$, $(12.6 \pm 0.1)^\circ$ y $(17.0 \pm 0.1)^\circ$; o

$(5.6 \pm 0.1)^\circ$, $(7.3 \pm 0.2)^\circ$, $(9.4 \pm 0.1)^\circ$, $(10.5 \pm 0.1)^\circ$, $(12.6 \pm 0.1)^\circ$ y $(17.0 \pm 0.1)^\circ$;

cuando se mide a una temperatura en el rango de 20 a 30 °C con radiación Cu-Kalfa_{1,2} que tiene una longitud de onda de 0.15419 nm.

En una realización, la presente invención se refiere a una forma cristalina de monofumarato de tenofovir alafenamida (forma III) caracterizada porque tiene una PXRD esencialmente la misma que se muestra en la figura 6 de la presente invención, cuando se mide a una temperatura en el rango de 20 a 30 °C con radiación Cu-Kalfa_{1,2} que tiene una longitud de onda de 0.15419 nm.

La PXRD de la forma III de la presente invención se puede distinguir claramente de la PXRD de la forma I del documento WO 02/08241 A2 (véase también la superposición de PXRD que se muestra en la figura 7 aquí). Por ejemplo, la Forma III muestra picos a $(5.6 \pm 0.1)^\circ$, $(7.3 \pm 0.2)^\circ$ y $(9.4 \pm 0.1)^\circ$ 2-Theta, mientras que la forma I no muestra reflexión en los mismos rangos.

En otra realización, la presente invención se refiere a una forma cristalina de monofumarato de tenofovir alafenamida (forma III) caracterizada porque muestra una pérdida de masa de no más de 2.0 % en peso, preferiblemente no más de 1.5 % en peso, más preferiblemente no más de 1.0 % en peso y lo más preferiblemente no más de 0.5 % en peso, tal como no más de 0.4 % en peso, 0.3 % en peso, 0.2 % en peso o 0.1 % en peso, con base en el peso de la forma cristalina, cuando se mide con TGA a una temperatura en el rango de 25 a 130 °C y una tasa de calentamiento de 10 K/min.

En aún otra realización, la presente invención se refiere a una forma cristalina de monofumarato de tenofovir alafenamida (forma III) caracterizada porque muestra un cambio de masa de no más de 2.0 % en peso, preferiblemente

de no más de 1.5 % en peso, más preferiblemente de no más de 1.0 % en peso y lo más preferiblemente de no más de 0.5 % en peso, por ejemplo de no más de 0.4 % en peso, 0.3 % en peso, 0.2 % en peso o 0.1 % en peso, con base en el peso de la forma cristalina, cuando se mide con GMS a una humedad relativa en el rango de 0 a 95 % y una temperatura de $(25.0 \pm 0.1)^\circ\text{C}$. Preferiblemente, la forma III de la presente invención es anhidra, más preferiblemente no es higroscópica.

En una realización adicional, la presente invención se refiere a una forma cristalina de monofumarato de tenofovir alafenamida (forma III) caracterizada porque tiene un espectro Raman que comprende picos en números de onda de:

$(348 \pm 2) \text{ cm}^{-1}$, $(478 \pm 2) \text{ cm}^{-1}$, $(756 \pm 2) \text{ cm}^{-1}$, $(862 \pm 2) \text{ cm}^{-1}$ y $(1256 \pm 2) \text{ cm}^{-1}$; o

$(348 \pm 2) \text{ cm}^{-1}$, $(400 \pm 2) \text{ cm}^{-1}$, $(478 \pm 2) \text{ cm}^{-1}$, $(563 \pm 2) \text{ cm}^{-1}$, $(756 \pm 2) \text{ cm}^{-1}$, $(862 \pm 2) \text{ cm}^{-1}$, $(1089 \pm 2) \text{ cm}^{-1}$ y $(1256 \pm 2) \text{ cm}^{-1}$; o

$(348 \pm 2) \text{ cm}^{-1}$, $(400 \pm 2) \text{ cm}^{-1}$, $(478 \pm 2) \text{ cm}^{-1}$, $(563 \pm 2) \text{ cm}^{-1}$, $(756 \pm 2) \text{ cm}^{-1}$, $(801 \pm 2) \text{ cm}^{-1}$, $(862 \pm 2) \text{ cm}^{-1}$, $(1089 \pm 2) \text{ cm}^{-1}$, $(1151 \pm 2) \text{ cm}^{-1}$, $(1256 \pm 2) \text{ cm}^{-1}$, $(1397 \pm 2) \text{ cm}^{-1}$, $(1419 \pm 2) \text{ cm}^{-1}$ y $(1442 \pm 2) \text{ cm}^{-1}$;

cundo se mide a una temperatura en el rango de 20 a 30 °C y una longitud de onda de 785 nm.

El espectro Raman de la forma III de la presente invención se puede distinguir claramente del espectro Raman de la forma I del documento WO 02/08241 A2. Por ejemplo, la forma III muestra picos característicos en $(348 \pm 2) \text{ cm}^{-1}$, $(478 \pm 2) \text{ cm}^{-1}$, $(862 \pm 2) \text{ cm}^{-1}$ y $(1151 \pm 2) \text{ cm}^{-1}$, mientras que la forma I no muestra picos en los mismos rangos. Por otro lado, la forma III no muestra picos en $(239 \pm 2) \text{ cm}^{-1}$, $(829 \pm 2) \text{ cm}^{-1}$, $(1385 \pm 2) \text{ cm}^{-1}$ y $(1448 \pm 2) \text{ cm}^{-1}$, mientras que la forma I muestra picos en estos rangos.

En una realización, una composición que comprende la forma III de monofumarato de tenofovir alafenamida de la presente invención está esencialmente libre de cualquier otra forma física de monofumarato y/o hemifumarato de tenofovir alafenamida. Por ejemplo, una composición que comprende la forma III de tenofovir alafenamida de la presente invención comprende como máximo 20 % en peso, preferiblemente como máximo 10 % en peso, más preferiblemente como máximo 5 % en peso, incluso más preferiblemente como máximo 2 % en peso y lo más preferiblemente como máximo 1 % en peso de cualquier otra forma física de monofumarato y/o hemifumarato de tenofovir alafenamida, en función del peso de la composición. Preferiblemente, cualquier otra forma física de monofumarato de tenofovir alafenamida es la forma I del documento WO 02/08241 A2 y cualquier otra forma física de hemifumarato de tenofovir alafenamida es el hemifumarato de tenofovir alafenamida cristalino descrito en el documento WO 2013/025788 A1.

En otro aspecto, la presente invención se refiere a un proceso para la preparación de la forma cristalina III del monofumarato de tenofovir alafenamida de la presente invención o la composición que comprende lo mismo como se define en el presente documento que comprende:

(i) proporcionar un solvato cristalino de monofumarato de tenofovir alafenamida (forma S) como se define en el presente documento;

(ii) desolvatar al menos parcialmente el solvato cristalino proporcionado en la etapa (i) a una temperatura en el rango de 100 a 115 °C;

El solvato cristalino del monofumarato de tenofovir alafenamida (forma S) proporcionado en la etapa (i) puede prepararse de acuerdo con el procedimiento general divulgado aquí a continuación para la producción de la forma S. También se describen aquí ejemplos particulares para la producción de la forma S en los ejemplos 3 a 6.

La forma III se prepara desolvatando al menos parcialmente la forma S de monofumarato de tenofovir alafenamida a temperatura elevada. La desolvatación se realiza sometiendo la forma S a una temperatura de al menos 100 °C, preferiblemente de al menos 105 °C y lo más preferiblemente de al menos 110 °C, con la condición de que la temperatura no supere los 115 °C. Además, la desolvatación puede realizarse a presión reducida, por ejemplo aplicando un vacío de aproximadamente 100 mbar o menos, más preferiblemente de aproximadamente 50 mbar o menos y lo más preferiblemente de aproximadamente 30 mbar o menos, por ejemplo de aproximadamente 20 mbar o menos. La Forma S se somete a las condiciones de desolvatación mencionadas anteriormente durante un período en el rango de aproximadamente 1 a 72 horas, preferiblemente de aproximadamente 2 a 48 horas, más preferiblemente de aproximadamente 4 a 24 horas y lo más preferiblemente de aproximadamente 4 a 12 horas. La persona con experiencia en la técnica puede monitorizar la conversión de tenofovir alafenamida de forma S a forma III extrayendo muestras y analizándolas por difracción de rayos X en polvo.

En aún otro aspecto, la presente invención se refiere a un solvato cristalino de monofumarato de tenofovir alafenamida (forma S) caracterizado porque tiene una PXRD que comprende reflexiones en ángulos 2-Theta de:

$(4.8 \pm 0.2)^\circ$, $(10.3 \pm 0.2)^\circ$ y $(10.6 \pm 0.2)^\circ$; o

$(4.8 \pm 0.2)^\circ$, $(10.3 \pm 0.2)^\circ$, $(10.6 \pm 0.2)^\circ$ y $(24.0 \pm 0.2)^\circ$; o

$(4.8 \pm 0.2)^\circ$, $(10.3 \pm 0.2)^\circ$, $(10.6 \pm 0.2)^\circ$, $(15.1 \pm 0.2)^\circ$ y $(24.0 \pm 0.2)^\circ$; o

$(4.8 \pm 0.2)^\circ$, $(10.3 \pm 0.2)^\circ$, $(10.6 \pm 0.2)^\circ$, $(15.1 \pm 0.2)^\circ$, $(15.3 \pm 0.2)^\circ$ y $(24.0 \pm 0.2)^\circ$;

cuando se mide a una temperatura en el rango de 20 a 30 °C con radiación Cu-Kalfa_{1,2} que tiene una longitud de onda de 0.15419 nm.

- 5 En otra realización, la presente invención se refiere a un solvato cristalino de monofumarato de tenofovir alafenamida (forma S) caracterizado porque tiene una PXRD esencialmente la misma que se muestra en la figura 10A, 10B o 10C respectivamente de la presente invención, cuando se mide a una temperatura en el rango de 20 a 30 °C con radiación Cu-Kalfa_{1,2} que tiene una longitud de onda de 0.15419 nm.

- 10 La PXRD de la forma S de la presente invención se puede distinguir claramente de la PXRD de la forma I del documento WO 02/08241 A2 (véase también la superposición de PXRD que se muestra en la figura 11 aquí). Por ejemplo, la Forma S muestra el pico más extenso a $(4.8 \pm 0.2)^\circ$ 2-Theta, mientras que la forma I no muestra reflexión en el mismo rango.

- 15 En una realización preferida, el solvato cristalino del monofumarato de tenofovir alafenamida (forma S) de la presente invención es un solvato de n-propanol, n-butanol o isobutanol. Los solvatos de la presente invención son isoestructurales y, por lo tanto, tienen esencialmente las mismas PXRD (véanse también las figuras 10A, 10B y 10B).

En una realización adicional, la presente invención se refiere a un solvato cristalino de monofumarato de tenofovir alafenamida (forma S) caracterizado porque tiene un espectro Raman que comprende picos en números de onda de:

$(311 \pm 2) \text{ cm}^{-1}$, $(358 \pm 2) \text{ cm}^{-1}$, $(759 \pm 2) \text{ cm}^{-1}$, $(1199 \pm 2) \text{ cm}^{-1}$ y $(1661 \pm 2) \text{ cm}^{-1}$; o

$(311 \pm 2) \text{ cm}^{-1}$, $(358 \pm 2) \text{ cm}^{-1}$, $(759 \pm 2) \text{ cm}^{-1}$, $(1199 \pm 2) \text{ cm}^{-1}$, $(1376 \pm 2) \text{ cm}^{-1}$, $(1581 \pm 2) \text{ cm}^{-1}$ y $(1661 \pm 2) \text{ cm}^{-1}$;

- 20 cuando se mide a una temperatura en el rango de 20 a 30 °C y una longitud de onda de 785 nm.

- 25 En una realización, una composición que comprende el solvato cristalino de monofumarato de tenofovir alafenamida de la presente invención (forma S) está esencialmente libre de cualquier otra forma física de monofumarato y/o hemifumarato de tenofovir alafenamida. Por ejemplo, una composición que comprende la forma S de tenofovir alafenamida de la presente invención comprende como máximo 20 % en peso, preferiblemente como máximo 10 % en peso, más preferiblemente como máximo 5 % en peso, incluso más preferiblemente como máximo 2 % en peso y lo más preferiblemente como máximo 1 % en peso de cualquier otra forma física de monofumarato y/o hemifumarato de tenofovir alafenamida, con base en el peso de la composición. Preferiblemente, cualquier otra forma física de monofumarato de tenofovir alafenamida es la forma I del documento WO 02/08241 A2 y la cualquier otra forma física del hemifumarato de tenofovir alafenamida es el hemifumarato de tenofovir alafenamida cristalino descrito en el documento WO 2013/025788 A1.

En otro aspecto, la presente invención se refiere a un proceso para la preparación del solvato cristalino de monofumarato de tenofovir alafenamida de la presente invención (forma S) o la composición que comprende lo mismo como se define en el presente documento que comprende:

- 35 (i) proporcionar una solución que comprende monofumarato de tenofovir alafenamida y un solvente seleccionado del grupo que consiste en n-propanol, n-butanol e isobutanol;

(ii) sembrar opcionalmente la solución obtenida en la etapa (i) con el solvato cristalino de monofumarato de tenofovir alafenamida (forma S) como se define en el presente documento;

(iii) cristalizar el solvato de monofumarato de tenofovir alafenamida (forma S) o la composición que comprende lo mismo como se define aquí a partir de la solución obtenida en la etapa (i) o la mezcla obtenida en la etapa (ii)

- 40 (iv) opcionalmente separar al menos una parte de los cristales obtenidos en la etapa (iii) de sus licores madre;

(v) opcionalmente lavar los cristales aislados obtenidos en la etapa (iv);

(vi) opcionalmente secar los cristales obtenidos en cualquiera de las etapas (iii) a (v);

- 45 Se puede aplicar cualquier forma de monofumarato de tenofovir alafenamida como material de partida en el procedimiento descrito anteriormente para la producción de la forma S. Por ejemplo, se puede usar cristalino, amorfo o mezclas de monofumarato de tenofovir alafenamida cristalino y amorfo. Las formas cristalinas adecuadas, que pueden emplearse son, por ejemplo, la forma I del documento WO 02/08241 A2 (por ejemplo, preparada de acuerdo con el ejemplo de referencia 1 aquí), la forma II (por ejemplo, preparada de acuerdo con el ejemplo 1 aquí) o la forma III (por ejemplo, preparada de acuerdo con el ejemplo 2 aquí) de la presente invención o cualquier mezcla de las mismas. La naturaleza de la forma física aplicada no es crítica siempre que el material de partida se disuelva completamente en el solvente al calentarlo y/o se elimine de la solución en una etapa de filtración subsecuente.

50

Alternativamente, el monofumarato de tenofovir alafenamida se puede preparar in situ haciendo reaccionar la base libre de tenofovir alafenamida con ácido fumárico en presencia de un solvente que comprende un alcohol seleccionado del grupo de n-propanol, n-butanol e isobutanol. La base libre de tenofovir alafenamida se puede preparar de acuerdo con el procedimiento divulgado en el documento WO 02/08241 A2 (el compuesto IV con el código de desarrollo GS-7340 corresponde a la base libre de tenofovir alafenamida).

El monofumarato de tenofovir alafenamida se disuelve en un solvente seleccionado del grupo de n-propanol, n-butanol e isobutanol al calentarlo hasta una temperatura de reflujo o ligeramente inferior (por ejemplo, dentro de 10 °C por debajo). El solvente puede comprender solventes orgánicos adicionales y/o agua. Sin embargo, lo más preferiblemente, n-propanol, n-butanol e isobutanol, respectivamente, es el único solvente presente. La concentración de monofumarato de tenofovir alafenamida de la solución está preferiblemente en el rango de aproximadamente 50 a 150 g/l, más preferiblemente de aproximadamente 75 a 125 g/l y lo más preferiblemente la concentración es de aproximadamente 100 g/l.

La solución caliente se filtra opcionalmente para eliminar cualesquier partículas no disueltas. Opcionalmente, se añaden cristales de semillas de forma S a la solución caliente en una cantidad que varía de aproximadamente 0.1 a 20 % en peso, preferiblemente de aproximadamente 1 a 10 % en peso y lo más preferiblemente de aproximadamente 1 a 5 % en peso, con base en el peso de monofumarato de tenofovir alafenamida.

Después de sembrar, la mezcla obtenida se somete a condiciones de cristalización. Las condiciones de cristalización abarcan, pero no se limitan a, por ejemplo enfriamiento, agitación, revolver, mezclar, batir, vibración, sonicación, molienda en húmeda o cualquier combinación de los mismos, que conducen a la cristalización de la forma S. Preferiblemente, la suspensión se enfría a temperatura ambiente o inferior y se agita adicionalmente a la temperatura aplicada durante un tiempo período en el rango de 2 a 48 horas, preferiblemente de 4 a 24 horas y lo más preferiblemente de 6 a 18 horas hasta que se complete la cristalización.

Luego, al menos una parte de los cristales se separan de sus licores madre. Preferiblemente, los cristales se separan de sus licores madre por cualquier método convencional tal como filtración, centrifugación, evaporación o decantación del solvente, más preferiblemente por filtración o centrifugación y lo más preferiblemente por filtración.

Opcionalmente, en una etapa adicional, los cristales aislados se lavan con un solvente adecuado, por ejemplo, un solvente orgánico y/o agua. Los solventes orgánicos adecuados comprenden, pero no se limitan a, alcoholes tales como n-propanol, n-butanol o isobutanol.

Los cristales obtenidos se pueden secar opcionalmente. El secado se puede realizar a una temperatura de aproximadamente 60 °C o menos, preferiblemente de aproximadamente 40 °C o menos. Típicamente, el secado se realiza aproximadamente a temperatura ambiente. El secado puede realizarse durante un período en el rango de aproximadamente 1 a 72 horas, preferiblemente de aproximadamente 2 a 48 horas, más preferiblemente de aproximadamente 4 a 24 horas y lo más preferiblemente de aproximadamente 6 a 18 horas. El secado se puede realizar a presión ambiente y/o bajo presión reducida de aproximadamente 100 mbar o menos, más preferiblemente de aproximadamente 50 mbar o menos y lo más preferiblemente de aproximadamente 30 mbar o menos, por ejemplo un vacío de aproximadamente 20 mbar o menos. Preferiblemente, el secado se realiza a presión ambiente.

La forma S de monofumarato de tenofovir alafenamida preparada de acuerdo con el procedimiento descrito anteriormente puede usarse como cristales semilla en un procedimiento de cristalización. Por ejemplo, la forma I de monofumarato de tenofovir alafenamida se puede disolver en un solvente adecuado tal como n-propanol, n-butanol o isobutanol al calentar y la solución obtenida se puede sembrar con cristales de forma S con el fin de iniciar la cristalización de la forma S.

Por lo tanto, en un aspecto adicional, la invención se refiere al uso de la forma S de monofumarato de tenofovir alafenamida de la presente invención como cristales semilla en un proceso de cristalización para la preparación de la forma S de monofumarato de tenofovir alafenamida.

El documento WO 2013/025788 A1 describe en el párrafo [0071] que un "cribado de forma estable de la forma de monofumarato mostró que esta forma no es termodinámicamente estable". El párrafo [0071] establece además que "la forma de monofumarato de tenofovir alafenamida se convierte completamente a la forma de hemifumarato en THF y 2-metil THF y se convierte parcialmente a la forma de hemifumarato en acetonitrilo, acetato de etilo, MTBE y acetona (...)". Sorprendentemente, los presentes inventores descubrieron que la forma I del monofumarato de tenofovir alafenamida se transforma en una forma de monofumarato más estable, es decir, la forma II de la presente invención, después de la suspensión durante un largo tiempo inusual en acetonitrilo. Como se puede ver en la tabla 1, la forma II de la presente invención posee el mayor punto de fusión y el mayor calor de fusión. Por lo tanto, de acuerdo con la regla de calor de fusión de Burger y Ramberger, la forma I y la forma II son monotrópicas, siendo la forma II la forma termodinámicamente estable por debajo de su punto de fusión.

Tabla 1: Comparación de datos DSC

Parámetro DSC	Forma I de MF de WO 02/08241 A2	Forma II de MF de la presente invención
Temperatura de inicio de Mp	121.2 °C	122.3 °C
Calor de fusión	100.9 J/g	104.8 J/g

El uso de la forma termodinámicamente estable es muy apreciado como conversiones polimórficas, que pueden ocurrir durante el proceso de fabricación y/o durante el almacenamiento de una sustancia farmacológica, cuando se usa la forma estable. Esto asegura una calidad y eficacia constantes de un producto fármaco.

- 5 Además, los inventores de la presente invención encontraron sorprendentemente que, en contraste con la forma I del documento WO 02/08241 A2, tanto la forma II como la forma III del monofumarato de tenofovir alafenamida de la presente invención prácticamente no muestran interacción alguna con el vapor de agua. La tabla 2 a continuación y las figuras 20A y 20B proporcionan una comparación de la absorción de agua de las diferentes formas cristalinas cuando se someten a humedad.

10 Tabla 2: Absorción de agua de formas de monofumarato de 0 a 95 % de HR a $(25.0 \pm 0.1) ^\circ\text{C}$

Forma	Absorción de agua desde 0 hasta 95% de HR a $(25.0 \pm 0.1) ^\circ\text{C}$
Forma I ej. WO 02/08241 A2	1.1 % en peso
Forma II de la presente invención	0.0 % en peso
Forma III de la presente invención	0.0 % en peso

- 15 El uso de formas no higroscópicas de un compuesto es favorable ya que las propiedades fisicoquímicas de tales sólidos se conservan independientemente de la humedad relativa de la atmósfera circundante, lo que facilita los procesos de fabricación y el almacenamiento. Por lo tanto, en un aspecto adicional, la presente invención se refiere al uso de las formas cristalinas II y/o III de monofumarato de tenofovir alafenamida de la presente invención para la preparación de una composición farmacéutica.

- 20 La composición farmacéutica de la presente invención se puede preparar por métodos de procesamiento en húmedo o en seco. En ciertas realizaciones, la composición farmacéutica se prepara mediante métodos de procesamiento en húmedo, tales como, pero sin limitación, métodos de granulación en húmedo. Los métodos de granulación en húmedo adecuados comprenden granulación de alto cizallamiento o granulación en lecho fluido. En otra realización, la composición farmacéutica se prepara mediante métodos de procesamiento en seco, tales como, pero sin limitación, métodos de compresión directa o granulación en seco. Un ejemplo de granulación en seco es la compactación por rodillos. La composición farmacéutica obtenida por métodos de procesamiento en seco o en húmedo puede comprimirse en tabletas, encapsularse o dosificarse en saquitos.

- 25 Sorprendentemente, la forma cristalina III del monofumarato de tenofovir alafenamida de acuerdo con la presente invención muestra una alta estabilidad física, es decir, no se convierte en otra forma polimórfica incluso bajo presión aumentada. Por lo tanto, tiene propiedades de procesamiento ventajosas, es decir, la forma III es más fácil de manejar durante la formación de tabletas.

- 30 En un aspecto adicional, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende una cantidad efectiva de las formas cristalinas II y/o III de monofumarato de tenofovir alafenamida, uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables y opcionalmente uno o más ingredientes farmacéuticos activos adicionales.

- 35 El uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables que están comprendidos en la composición farmacéutica de la presente invención se seleccionan preferiblemente del grupo de portadores, agentes de relleno, diluyentes, lubricantes, edulcorantes, agentes estabilizantes, agentes solubilizantes, antioxidantes y conservantes, agentes saborizantes, aglutinantes, colorantes, agentes osmóticos, reguladores, surfactantes, desintegrantes, agentes de granulación, materiales de recubrimiento y combinaciones de los mismos.

- 40 En una realización preferida, los excipientes farmacéuticamente aceptables se seleccionan del grupo que consiste en croscarmelosa de sodio, hidroxipropilcelulosa, lactosa (como monohidrato), estearato de magnesio, celulosa microcristalina, dióxido de silicio y laurilsulfato de sodio. En una realización preferida, todos estos excipientes farmacéuticamente aceptables están comprendidos por la composición farmacéutica de la presente invención.

En una realización, el uno o más ingredientes farmacéuticos activos adicionales se seleccionan del grupo de elvitegravir, cobicistat, emtricitabina, darunavir y rilpivirina.

La composición farmacéutica de la presente invención es preferiblemente una forma de dosificación sólida oral, tal como una tableta o una cápsula. Preferiblemente, la composición farmacéutica de la presente invención es una tableta. En una realización preferida, la tableta está recubierta con una película con un material de recubrimiento que contiene FD&C Blue No. 2/ laca de aluminio carmín índigo, óxido de hierro amarillo, polietilenglicol, alcohol polivinílico, talco y dióxido de titanio.

Preferiblemente, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica como se describe anteriormente, en la que la cantidad efectiva de las formas cristalinas II y/o III de monofumarato de tenofovir alafenamida es de aproximadamente 25 mg, calculada como tenofovir alafenamida. Las formas cristalinas II y/o III de tenofovir alafenamida pueden usarse en cantidades de 3 mg, 8 ± 3 mg, 10 ± 5 mg, 25 ± 5 mg o 40 ± 10 mg u otros rangos (calculados como tenofovir alafenamida)

Preferiblemente, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica como se describe anteriormente, en la que la composición farmacéutica se administrará una vez al día.

En otra realización, la invención proporciona un agente(s) antiviral que comprende (a) las formas cristalinas II y/o III de monofumarato de tenofovir alafenamida y (b) cobicistat, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación. Los agentes antivirales pueden incluir cobicistat en cantidades de 50-500 mg, 100-400 mg, 100-300 mg o 150 mg. El agente antiviral puede incluir además 200 mg de emtricitabina y 150 mg de elvitegravir. El agente antiviral puede incluir las formas cristalinas II y/o III de monofumarato de tenofovir alafenamida en las cantidades descritas anteriormente, 150 mg de cobicistat, 150 mg de elvitegravir y 200 mg de emtricitabina. Las formulaciones adecuadas para las formas cristalinas II y/o III de monofumarato de tenofovir alafenamida incluyen las descritas en el documento WO 2010/091197, que se incorpora como referencia, con la condición de que siempre que el documento WO 2010/091197 se refiera a "un compuesto de fórmula IV (es decir, tenofovir disoproxil fumarato)", debe reemplazarse por una cantidad efectiva de la forma cristalina II y/o III de monofumarato de tenofovir alafenamida.

En otro aspecto, la presente invención se refiere a la composición farmacéutica como se describe anteriormente para uso como medicamento.

En aún otro aspecto, la presente invención se refiere a la composición farmacéutica como se describe anteriormente para uso en el tratamiento o profilaxis de infecciones virales causadas por virus de ADN, virus de ARN, herpesvirus (por ejemplo, CMV, HSV 1, HSV 2, VZV), retrovirus, hepadnavirus (por ejemplo, VHB), virus del papiloma, hantavirus, adenovirus y VIH.

En una realización particular, la presente invención se refiere a las formas cristalinas II y/o III de monofumarato de tenofovir alafenamida o composiciones farmacéuticas como se describió anteriormente para uso en el tratamiento o profilaxis de infecciones por VIH-1.

En una realización particular adicional, la presente invención se refiere a las formas cristalinas II y/o III de monofumarato de tenofovir alafenamida o composiciones farmacéuticas como se describió anteriormente para uso en el tratamiento o profilaxis de infecciones por hepatitis B (VHB).

Las formas cristalinas II y/o III de monofumarato de tenofovir alafenamida también se puede usar en las siguientes combinaciones (que incluyen, pero no se limitan a, regímenes de tabletas individuales):

(a) emtricitabina/darunavir/cobicistat/monofumarato de tenofovir alafenamida;

(b) emtricitabina/elvitegravir/cobicistat/monofumarato de tenofovir alafenamida;

(c) cobicistat/monofumarato de tenofovir alafenamida;

(d) emtricitabina/monofumarato de tenofovir alafenamida;

(e) GS-9883/emtricitabina/monofumarato de tenofovir alafenamida;

(f) rilpivirina/emtricitabina/monofumarato de tenofovir alafenamida;

(g) efavirenz/emtricitabina/monofumarato de tenofovir alafenamida.

Las combinaciones listadas anteriormente pueden contener diversas dosificaciones de los agentes componentes.

Sección de realización

Los aspectos, características ventajosas y realizaciones preferidas de la presente invención se resumen en los siguientes ítems:

- 1) Una forma cristalina de monofumarato de tenofovir alafenamida (forma II) caracterizada porque tiene un difractograma de rayos X en polvo que comprende reflexiones en ángulos 2-Theta de $(7.3 \pm 0.2)^\circ$, $(9.4 \pm 0.1)^\circ$ y $(10.1 \pm 0.1)^\circ$, cuando se mide a una temperatura en el rango de 20 a 30 °C con radiación CuKalfa_{1,2} que tiene una longitud de onda de 0.15419 nm.
- 5 2) Una forma cristalina de monofumarato de tenofovir alafenamida (forma II) caracterizada porque tiene un difractograma de rayos X en polvo que comprende reflexiones en ángulos 2-Theta de $(7.3 \pm 0.2)^\circ$, $(9.4 \pm 0.1)^\circ$, $(10.1 \pm 0.1)^\circ$ y $(13.0 \pm 0.1)^\circ$, cuando se mide a una temperatura en el rango de 20 a 30 °C con radiación CuKalfa_{1,2} que tiene una longitud de onda de 0.15419 nm.
- 10 3) Una forma cristalina de monofumarato de tenofovir alafenamida (forma II) caracterizada porque tiene un difractograma de rayos X en polvo que comprende reflexiones en ángulos 2-Theta de $(5.6 \pm 0.1)^\circ$, $(7.3 \pm 0.2)^\circ$, $(9.4 \pm 0.1)^\circ$, $(10.1 \pm 0.1)^\circ$ y $(13.0 \pm 0.1)^\circ$, cuando se mide a una temperatura en el rango de 20 a 30 °C con radiación CuKalfa_{1,2} que tiene una longitud de onda de 0.15419 nm.
- 15 4) Una forma cristalina de monofumarato de tenofovir alafenamida (forma II) caracterizada porque tiene un difractograma de rayos X en polvo que comprende reflexiones en ángulos 2-Theta de $(5.6 \pm 0.1)^\circ$, $(7.3 \pm 0.2)^\circ$, $(9.4 \pm 0.1)^\circ$, $(10.1 \pm 0.1)^\circ$, $(13.0 \pm 0.1)^\circ$ y $(28.4 \pm 0.1)^\circ$, cuando se mide a una temperatura en el rango de 20 a 30 °C con radiación CuKalfa_{1,2} que tiene una longitud de onda de 0.15419 nm.
- 20 5) Una forma cristalina de monofumarato de tenofovir alafenamida (forma II) caracterizada porque tiene un difractograma de rayos X en polvo esencialmente el mismo que se muestra en la figura 1 de la presente invención, cuando se mide a una temperatura en el rango de 20 a 30 °C con radiación Cu-Kalfa_{1,2} que tiene una longitud de onda de 0.15419 nm.
- 6) La forma cristalina de acuerdo con uno cualquiera de los ítems precedentes caracterizada porque muestra una endoterma con una temperatura de inicio en el rango de 122.0 a 122.5 °C, cuando se mide con calorimetría de barrido diferencial a una tasa de calentamiento de 10 K/min.
- 25 7) La forma cristalina de acuerdo con uno cualquiera de los ítems 1 a 5 caracterizada porque muestra una endoterma con una temperatura de inicio de 122 °C, cuando se mide con calorimetría de barrido diferencial a una tasa de calentamiento de 10 K/min.
- 8) La forma cristalina de acuerdo con uno cualquiera de los ítems 1 a 5 caracterizada porque muestra una endoterma con una temperatura de inicio de 122.3 °C, cuando se mide con calorimetría de barrido diferencial a una tasa de calentamiento de 10 K/min.
- 30 9) La forma cristalina de acuerdo con uno cualquiera de los ítems precedentes caracterizada porque tiene un calor de fusión de al menos 102.0 J/g, cuando se mide con calorimetría de barrido diferencial a una tasa de calentamiento de 10 K/min.
- 10) La forma cristalina de acuerdo con uno cualquiera de los ítems 1 a 8, caracterizada porque tiene un calor de fusión de al menos 103.0 J/g, cuando se mide con calorimetría de barrido diferencial a una tasa de calentamiento de 10 K/min.
- 35 11) La forma cristalina de acuerdo con uno cualquiera de los ítems 1 a 8, caracterizada porque tiene un calor de fusión de al menos 104.0 J/g, cuando se mide con calorimetría de barrido diferencial a una tasa de calentamiento de 10 K/min.
- 12) La forma cristalina de acuerdo con uno cualquiera de los ítems 1 a 8, caracterizada porque tiene un calor de fusión de al menos 104.5 J/g, cuando se mide con DSC a una tasa de calentamiento de 10 K/min.
- 40 13) La forma cristalina de acuerdo con uno cualquiera de los ítems 1 a 8, caracterizada porque tiene un calor de fusión de 104.8 J/g, cuando se mide con DSC a una tasa de calentamiento de 10 K/min.
- 14) La forma cristalina de acuerdo con uno cualquiera de los ítems precedentes caracterizada porque muestra una pérdida de masa de no más de 2.0 % en peso, con base en el peso de la forma cristalina, cuando se mide con análisis termogravimétrico a una temperatura en el rango de 25 a 130 °C y una tasa de calentamiento de 10 K/min.
- 45 15) La forma cristalina de acuerdo con uno cualquiera de los ítems 1 a 13 caracterizada porque muestra una pérdida de masa de no más del 1.5 % en peso, con base en el peso de la forma cristalina, cuando se mide con análisis termogravimétrico a una temperatura en el rango de 25 a 130 °C y una tasa de calentamiento de 10 K/min.
- 16) La forma cristalina de acuerdo con uno cualquiera de los ítems 1 a 13 caracterizada porque muestra una pérdida de masa de no más de 1.0 % en peso, con base en el peso de la forma cristalina, cuando se mide con análisis termogravimétrico a una temperatura en el rango de 25 a 130 °C y una tasa de calentamiento de 10 K/min.
- 50

- 17) La forma cristalina de acuerdo con uno cualquiera de los ítems 1 a 13 caracterizada porque muestra una pérdida de masa de no más de 0.5 % en peso, con base en el peso de la forma cristalina, cuando se mide con análisis termogravimétrico a una temperatura en el rango de 25 a 130 °C y una tasa de calentamiento de 10 K/min.
- 5 18) La forma cristalina de acuerdo con uno cualquiera de los ítems 1 a 13 caracterizada porque muestra una pérdida de masa de no más de 0.3 % en peso, con base en el peso de la forma cristalina, cuando se mide con análisis termogravimétrico a una temperatura en el rango de 25 a 130 °C y una tasa de calentamiento de 10 K/min.
- 19) La forma cristalina de acuerdo con uno cualquiera de los ítems precedentes caracterizada porque muestra un cambio de masa de no más de 2.0 % en peso, con base en el peso de la forma cristalina, cuando se mide con sorción de humedad gravimétrica a una humedad relativa en el rango de 0 a 95 % y una temperatura de (25.0 ± 0.1) °C.
- 10 20) La forma cristalina de acuerdo con uno cualquiera de los ítems 1 a 18 caracterizada porque muestra un cambio de masa de no más de 1.5 % en peso, con base en el peso de la forma cristalina, cuando se mide con sorción de humedad gravimétrica a una humedad relativa en el rango de 0 a 95 % y una temperatura de (25.0 ± 0.1) °C.
- 15 21) La forma cristalina de acuerdo con uno cualquiera de los ítems 1 a 18 caracterizada porque muestra un cambio de masa de no más de 1.0 % en peso, con base en el peso de la forma cristalina, cuando se mide con sorción de humedad gravimétrica a una humedad relativa en el rango de 0 a 95 % y una temperatura de (25.0 ± 0.1) °C.
- 22) La forma cristalina de acuerdo con uno cualquiera de los ítems 1 a 18 caracterizada porque muestra un cambio de masa de no más de 0.5 % en peso, con base en el peso de la forma cristalina, cuando se mide con sorción de humedad gravimétrica a una humedad relativa en el rango de 0 a 95 % y una temperatura de (25.0 ± 0.1) °C.
- 20 23) La forma cristalina de acuerdo con uno cualquiera de los ítems 1 a 18 caracterizada porque muestra un cambio de masa de no más de 0.4 % en peso, con base en el peso de la forma cristalina, cuando se mide con sorción de humedad gravimétrica a una humedad relativa en el rango de 0 a 95 % y una temperatura de (25.0 ± 0.1) °C.
- 24) La forma cristalina de acuerdo con uno cualquiera de los ítems 1 a 18 caracterizada porque muestra un cambio de masa de no más de 0.3 % en peso, con base en el peso de la forma cristalina, cuando se mide con sorción de humedad gravimétrica a una humedad relativa en el rango de 0 a 95 % y una temperatura de (25.0 ± 0.1) °C.
- 25 25) La forma cristalina de acuerdo con uno cualquiera de los ítems 1 a 18 caracterizada porque muestra un cambio de masa de no más de 0.2 % en peso, con base en el peso de la forma cristalina, cuando se mide con sorción de humedad gravimétrica a una humedad relativa en el rango de 0 a 95 % y una temperatura de (25.0 ± 0.1) °C.
- 30 26) La forma cristalina de acuerdo con uno de los ítems 1 a 18 caracterizada porque muestra un cambio de masa de no más de 0.1 % en peso, con base en el peso de la forma cristalina, cuando se mide con sorción de humedad gravimétrica a una humedad relativa en el rango de 0 a 95 % y una temperatura de (25.0 ± 0.1) °C.
- 27) La forma cristalina de monofumarato de tenofovir alafenamida de acuerdo con uno cualquiera de los ítems precedentes caracterizado porque tiene un espectro Raman que comprende picos en números de onda de (347 ± 2) cm^{-1} , (477 ± 2) cm^{-1} , (758 ± 2) cm^{-1} , (863 ± 2) cm^{-1} y (1244 ± 2) cm^{-1} , cuando se mide a una temperatura en el rango de 20 a 30 °C y una longitud de onda de 785 nm.
- 35 28) La forma cristalina de monofumarato de tenofovir alafenamida de acuerdo con uno cualquiera de los ítems 1 a 26, caracterizada porque tiene un espectro Raman que comprende picos en números de onda de (347 ± 2) cm^{-1} , (400 ± 2) cm^{-1} , (477 ± 2) cm^{-1} , (561 ± 2) cm^{-1} , (758 ± 2) cm^{-1} , (863 ± 2) cm^{-1} , (878 ± 2) cm^{-1} y (1244 ± 2) cm^{-1} , cuando se mide a una temperatura en el rango de 20 a 30 °C y una longitud de onda de 785 nm.
- 40 29) La forma cristalina de monofumarato de tenofovir alafenamida de acuerdo con uno cualquiera de los ítems 1 a 26, caracterizada porque tiene un espectro Raman que comprende picos en números de onda de (347 ± 2) cm^{-1} , (400 ± 2) cm^{-1} , (477 ± 2) cm^{-1} , (561 ± 2) cm^{-1} , (758 ± 2) cm^{-1} , (863 ± 2) cm^{-1} , (878 ± 2) cm^{-1} , (1089 ± 2) cm^{-1} , (1151 ± 2) cm^{-1} , (1244 ± 2) cm^{-1} , (1395 ± 2) cm^{-1} , (1419 ± 2) cm^{-1} y (1442 ± 2) cm^{-1} , cuando se miden a temperatura en el rango de 20 a 30 °C y una longitud de onda de 785 nm.
- 45 30) Una composición que comprende la forma cristalina de acuerdo con uno cualquiera de los ítems precedentes, cuya composición está esencialmente libre de cualquier otra forma física de monofumarato y/o hemifumarato de tenofovir alafenamida.
- 31) Una composición que comprende la forma cristalina de acuerdo con uno cualquiera de los ítems 1 a 29, caracterizada porque comprende como máximo el 20 % en peso de cualquier otra forma física de monofumarato y/o hemifumarato de tenofovir alafenamida, con base en el peso de la composición.
- 50 32) Una composición que comprende la forma cristalina de acuerdo con uno cualquiera de los ítems 1 a 29, caracterizada porque comprende como máximo el 10 % en peso de cualquier otra forma física de monofumarato y/o hemifumarato de tenofovir alafenamida, con base en el peso de la composición.

- 33) Una composición que comprende la forma cristalina de acuerdo con uno cualquiera de los ítems 1 a 29, caracterizada porque comprende como máximo 5 % en peso de cualquier otra forma física de monofumarato y/o hemifumarato de tenofovir alafenamida, con base en el peso de la composición.
- 5 34) Una composición que comprende la forma cristalina de acuerdo con uno cualquiera de los ítems 1 a 29, caracterizada porque comprende como máximo 2 % en peso de cualquier otra forma física de monofumarato y/o hemifumarato de tenofovir alafenamida, con base en el peso de la composición.
- 35) Una composición que comprende la forma cristalina de acuerdo con uno cualquiera de los ítems 1 a 29, caracterizada porque comprende como máximo 1 % en peso de cualquier otra forma física de monofumarato y/o hemifumarato de tenofovir alafenamida, con base en el peso de la composición.
- 10 36) La composición de acuerdo con uno cualquiera de los ítems 30 a 35, en la que cualquier otra forma física de monofumarato de tenofovir alafenamida se caracteriza porque tiene un difractograma de rayos X en polvo que comprende reflexiones en ángulos 2-Theta de $(5.3 \pm 0.1)^\circ$, $(9.8 \pm 0.1)^\circ$, $(10.4 \pm 0.1)^\circ$, $(15.9 \pm 0.1)^\circ$, $(16.2 \pm 0.1)^\circ$ y $(16.6 \pm 0.1)^\circ$, cuando se mide a una temperatura en el rango de 20 a 30 °C con Radiación Cu-Kalfa_{1,2} que tiene una longitud de onda de 0.15419 nm.
- 15 37) La composición de acuerdo con uno cualquiera de los ítems 30 a 35, en la que cualquier otra forma física de hemifumarato de tenofovir alafenamida se caracteriza porque tiene un difractograma de rayos X en polvo que comprende reflexiones en ángulos 2-Theta 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 $(20.8 \pm 0.2)^\circ$, cuando se mide a una temperatura en el rango de 20 a 30 °C con radiación Cu-Kalfa_{1,2} que tiene una longitud de onda de 0.15419 nm.
- 20 38) Un proceso para la preparación de la forma cristalina como se define en uno cualquiera de los ítems 1 a 29 o la composición como se define en uno cualquiera de los ítems 30 a 37 que comprende:
- (i) proporcionar monofumarato de tenofovir alafenamida en forma sólida;
- (ii) suspender monofumarato de tenofovir alafenamida proporcionado en la etapa (i) en un solvente que comprende acetonitrilo durante al menos 10 días;
- 25 39) El proceso del ítem 38, en el que la forma sólida en la etapa (i) es monofumarato de tenofovir alafenamida caracterizado porque tiene un difractograma de rayos X en polvo que comprende reflexiones en ángulos 2-Theta de $(5.3 \pm 0.1)^\circ$, $(9.8 \pm 0.1)^\circ$, $(10.4 \pm 0.1)^\circ$, $(15.9 \pm 0.1)^\circ$, $(16.2 \pm 0.1)^\circ$ y $(16.6 \pm 0.1)^\circ$, cuando se mide a una temperatura en el rango de 20 a 30 °C con radiaciones Cu-Kalfa_{1,2} que tienen una longitud de onda de 0.15419 nm.
- 30 40) El proceso de los ítems 38 o 39, en donde el acetonitrilo es el único solvente presente en la suspensión proporcionada en la etapa (ii).
- 41) El proceso de acuerdo con uno cualquiera de los ítems 38 a 40, en el que la concentración de monofumarato de tenofovir alafenamida de la suspensión proporcionada en la etapa (ii) está en el rango de 10 a 200 g/l.
- 42) El proceso de acuerdo con uno cualquiera de los ítems 38 a 40, en el que la concentración de monofumarato de tenofovir alafenamida de la suspensión proporcionada en la etapa (ii) está en el rango de 50 a 150 g/l.
- 35 43) El proceso de acuerdo con uno cualquiera de los ítems 38 a 40, en el que la concentración de monofumarato de tenofovir alafenamida de la suspensión proporcionada en la etapa (ii) está en el rango de 75 a 125 g/l.
- 44) El proceso de acuerdo con uno cualquiera de los ítems 38 a 40, en el que la concentración de monofumarato de tenofovir alafenamida de la suspensión proporcionada en la etapa (ii) es 100 g/l.
- 40 45) El proceso de acuerdo con uno cualquiera de los ítems 38 a 44, en el que la suspensión se realiza a una temperatura en el rango de 20 a 30 °C.
- 46) El proceso de acuerdo con uno cualquiera de los ítems 38 a 44, en el que la suspensión se realiza a una temperatura en el rango de 40 a 80 °C.
- 47) El proceso de acuerdo con uno cualquiera de los ítems 38 a 44, en el que la suspensión se realiza a una temperatura en el rango de 40 a 60 °C.
- 45 48) El proceso de acuerdo con uno cualquiera de los ítems 38 a 47, que comprende además la etapa (iii) que separa al menos una parte de los cristales obtenidos en la etapa (ii) de sus licores madre.
- 49) El proceso de acuerdo con el ítem 48, en el que los cristales se separan de sus licores madre por filtración, centrifugación, decantación o evaporación del solvente.
- 50 50) El proceso de acuerdo con el ítem 48, en el que los cristales se separan de sus licores madre por filtración o centrifugación.

- 51) El proceso de acuerdo con el ítem 48, en el que los cristales se separan de sus licores madre por filtración.
- 52) El proceso de acuerdo con uno cualquiera de los ítems 48 a 51, que comprende además la etapa (iv) de lavado de los cristales aislados obtenidos en la etapa (iii).
- 53) El proceso de acuerdo con el ítem 52, en el que los cristales se lavan con un solvente orgánico y/o agua.
- 5 54) El proceso de acuerdo con el ítem 53, en el que el solvente orgánico comprende acetónitrilo.
- 55) El proceso de acuerdo con uno cualquiera de los ítems 38 a 54 que comprende además secar los cristales obtenidos en cualquiera de las etapas (ii) a (iv).
- 56) El proceso de acuerdo con el ítem 55, en el que el secado se realiza a una temperatura de 100 °C o menos.
- 57) El proceso de acuerdo con el ítem 55, en el que el secado se realiza a una temperatura de 80 °C o menos.
- 10 58) El proceso de acuerdo con el ítem 55, en el que el secado se realiza a una temperatura de 60 °C o menos.
- 59) El proceso de acuerdo con el ítem 55, en el que el secado se realiza a una temperatura de 40 °C o menos.
- 60) El proceso de acuerdo con el ítem 55, en el que el secado se realiza a una temperatura en el rango de 20 a 30 °C.
- 61) El proceso de acuerdo con uno cualquiera de los ítems 55 a 60, en el que el secado se realiza durante un período en el rango de 1 a 72 horas.
- 15 62) El proceso de acuerdo con uno cualquiera de los ítems 55 a 60, en el que el secado se realiza durante un período en el rango de 2 a 48 horas.
- 63) El proceso de acuerdo con uno cualquiera de los ítems 55 a 60, en el que el secado se realiza durante un período en el rango de 4 a 24 horas.
- 64) El proceso de acuerdo con uno cualquiera de los ítems 55 a 60, en el que el secado se realiza durante un período en el rango de 6 a 18 horas.
- 20 65) Uso de la forma cristalina como se define en cualquiera de los ítems 1 a 29 o la composición como se define en cualquiera de los ítems 30 a 37 o como se obtiene del proceso de acuerdo con uno cualquiera de los ítems 38 a 64 como cristales semilla en un proceso de cristalización para la preparación de la forma cristalina como se define en uno cualquiera de los ítems 1 a 29 o la composición de acuerdo con uno cualquiera de los ítems 30 a 37.
- 25 66) Uso de la forma cristalina como se define en uno cualquiera de los ítems 1 a 29 o la composición como se define en uno cualquiera de los ítems 30 a 37 para la preparación de una composición farmacéutica.
- 67) El uso de acuerdo con el ítem 66, en el que la composición farmacéutica se prepara por un método de procesamiento en húmedo o en seco.
- 68) El uso de acuerdo con el ítem 67, en el que el método de procesamiento en húmedo comprende granulación en húmedo.
- 30 69) El uso de acuerdo con el ítem 67, en el que el método de procesamiento en seco comprende granulación en seco o compactación en seco.
- 70) Una composición farmacéutica que comprende una cantidad efectiva de la forma cristalina como se define en uno cualquiera de los ítems 1 a 29 o la composición como se define en uno cualquiera de los ítems 30 a 37 y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.
- 35 71) La composición farmacéutica del ítem 70, en la que uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables se seleccionan del grupo de portadores, agentes de relleno, diluyentes, lubricantes, edulcorantes, agentes estabilizantes, agentes solubilizantes, antioxidantes y conservantes, agentes saborizantes, aglutinantes, colorantes, agentes osmóticos, reguladores, surfactantes, desintegrantes, agentes de granulación, materiales de recubrimiento y combinaciones de los mismos.
- 40 72) La composición farmacéutica de acuerdo con el ítem 70 o 71 que comprende uno o más ingredientes farmacéuticos activos adicionales.
- 73) La composición farmacéutica de acuerdo con el ítem 72, en la que uno o más ingredientes farmacéuticos activos adicionales se seleccionan del grupo que consiste en elvitegravir, cobicistat, emtricitabina, darunavir y rilpivirina.
- 45 74) La composición farmacéutica de acuerdo con uno cualquiera de los ítems 70 a 73 que es una forma de dosificación sólida oral.

- 75) La composición farmacéutica de acuerdo con el ítem 74, en la que la forma de dosificación sólida oral es una tableta o una cápsula.
- 76) La composición farmacéutica de acuerdo con uno cualquiera de los ítems 70 a 75 que comprende 25 mg de la forma cristalina como se define en uno cualquiera de los ítems 1 a 29, calculada como tenofovir alafenamida.
- 5 77) La composición farmacéutica de acuerdo con uno cualquiera de los ítems 70 a 76, que se administra una vez al día.
- 78) La composición farmacéutica de acuerdo con uno cualquiera de los ítems 70 a 77 para uso como un medicamento.
- 79) La composición farmacéutica de acuerdo con uno cualquiera de los ítems 70 a 77 para uso en el tratamiento y/o profilaxis de infecciones virales.
- 10 80) La composición farmacéutica de acuerdo con el ítem 79, en la que la infección viral es causada por virus de ADN, virus de ARN, herpesvirus, retrovirus, hepadnavirus, virus del papiloma, hantavirus, adenovirus y VIH.
- 81) Una forma cristalina de monofumarato de tenofovir alafenamida (forma III) caracterizada porque tiene un difractograma de rayos X en polvo que comprende reflexiones en ángulos 2-Theta de $(5.6 \pm 0.1)^\circ$, $(7.3 \pm 0.2)^\circ$ y $(10.5 \pm 0.1)^\circ$, cuando se mide a una temperatura en el rango de 20 a 30 °C con radiación CuKalfa_{1,2} que tiene una longitud de onda de 0.15419 nm.
- 15 82) Una forma cristalina de monofumarato de tenofovir alafenamida (forma III) caracterizada porque tiene un difractograma de rayos X en polvo que comprende reflexiones en ángulos 2-Theta de $(5.6 \pm 0.1)^\circ$, $(7.3 \pm 0.2)^\circ$, $(10.5 \pm 0.1)^\circ$ y $(12.6 \pm 0.1)^\circ$, cuando se mide a una temperatura en el rango de 20 a 30 °C con radiación CuKalfa_{1,2} que tiene una longitud de onda de 0.15419 nm.
- 20 83) Una forma cristalina de monofumarato de tenofovir alafenamida (forma III) caracterizada porque tiene un difractograma de rayos X en polvo que comprende reflexiones en ángulos 2-Theta de $(5.6 \pm 0.1)^\circ$, $(7.3 \pm 0.2)^\circ$, $(10.5 \pm 0.1)^\circ$, $(12.6 \pm 0.1)^\circ$ y $(17.0 \pm 0.1)^\circ$, cuando se mide a una temperatura en el rango de 20 a 30 °C con radiación CuKalfa_{1,2} que tiene una longitud de onda de 0.15419 nm.
- 25 84) Una forma cristalina de monofumarato de tenofovir alafenamida (forma III) caracterizada porque tiene un difractograma de rayos X en polvo que comprende reflexiones en ángulos 2-Theta de $(5.6 \pm 0.1)^\circ$, $(7.3 \pm 0.2)^\circ$, $(9.4 \pm 0.1)^\circ$, $(10.5 \pm 0.1)^\circ$, $(12.6 \pm 0.1)^\circ$ y $(17.0 \pm 0.1)^\circ$, cuando se mide a una temperatura en el rango de 20 a 30 °C con radiación CuKalfa_{1,2} que tiene una longitud de onda de 0.15419 nm.
- 30 85) Una forma cristalina de monofumarato de tenofovir alafenamida (forma III) caracterizada porque tiene un difractograma de rayos X en polvo esencialmente el mismo como se muestra en la figura 6 de la presente invención, cuando se mide a una temperatura en el rango de 20 a 30 °C con radiación Cu-Kalfa_{1,2} que tiene una longitud de onda de 0.15419 nm.
- 86) La forma cristalina de acuerdo con uno cualquiera de los ítems 81 a 85 caracterizada porque muestra una pérdida de masa de no más de 2.0 % en peso, con base en el peso de la forma cristalina, cuando se mide con análisis termogravimétrico a una temperatura en el rango de 25 a 130 °C y una tasa de calentamiento de 10 K/min.
- 35 87) La forma cristalina de acuerdo con uno cualquiera de los ítems 81 a 85 caracterizada porque muestra una pérdida de masa de no más de 1.5 % en peso, con base en el peso de la forma cristalina, cuando se mide con análisis termogravimétrico a una temperatura en el rango de 25 a 130 °C y una tasa de calentamiento de 10 K/min.
- 40 88) La forma cristalina de acuerdo con uno cualquiera de los ítems 81 a 85 caracterizada porque muestra una pérdida de masa de no más de 1.0 % en peso, con base en el peso de la forma cristalina, cuando se mide con análisis termogravimétrico a una temperatura en el rango de 25 a 130 °C y una tasa de calentamiento de 10 K/min.
- 89) La forma cristalina de acuerdo con uno cualquiera de los ítems 81 a 85 caracterizada porque muestra una pérdida de masa de no más de 0.5 % en peso, con base en el peso de la forma cristalina, cuando se mide con análisis termogravimétrico a una temperatura en el rango de 25 a 130 °C y una tasa de calentamiento de 10 K/min.
- 45 90) La forma cristalina de acuerdo con uno cualquiera de los ítems 81 a 85 caracterizada porque muestra una pérdida de masa de no más de 0.4 % en peso, con base en el peso de la forma cristalina, cuando se mide con análisis termogravimétrico a una temperatura en el rango de 25 a 130 °C y una tasa de calentamiento de 10 K/min.
- 91) La forma cristalina de acuerdo con uno cualquiera de los ítems 81 a 85 caracterizada porque muestra una pérdida de masa de no más de 0.3 % en peso, con base en el peso de la forma cristalina, cuando se mide con análisis termogravimétrico a una temperatura en el rango de 25 a 130 °C y una tasa de calentamiento de 10 K/min.
- 50 92) La forma cristalina de acuerdo con uno cualquiera de los ítems 81 a 85 caracterizada porque muestra una pérdida de masa de no más de 0.2 % en peso, con base en el peso de la forma cristalina, cuando se mide con análisis termogravimétrico a una temperatura en el rango de 25 a 130 °C y una tasa de calentamiento de 10 K/min.

- 93) La forma cristalina de acuerdo con uno cualquiera de los ítems 81 a 85 caracterizada porque muestra una pérdida de masa de no más de 0.1 % en peso, con base en el peso de la forma cristalina, cuando se mide con análisis termogravimétrico a una temperatura en el rango de 25 a 130 °C y una tasa de calentamiento de 10 K/min.
- 5 94) La forma cristalina de acuerdo con uno cualquiera de los ítems 81 a 93 caracterizada porque muestra un cambio de masa de no más de 2.0 % en peso, con base en el peso de la forma cristalina, cuando se mide con sorción de humedad gravimétrica a una humedad relativa en el rango de 0 a 95 % y una temperatura de (25.0 ± 0.1) °C.
- 95) La forma cristalina de acuerdo con uno cualquiera de los ítems 81 a 93 caracterizada porque muestra un cambio de masa de no más de 1.5 % en peso, con base en el peso de la forma cristalina, cuando se mide con sorción de humedad gravimétrica a una humedad relativa en el rango de 0 a 95 % y una temperatura de (25.0 ± 0.1) °C.
- 10 96) La forma cristalina de acuerdo con uno cualquiera de los ítems 81 a 93 caracterizada porque muestra un cambio de masa de no más de 1.0 % en peso con base en el peso de la forma cristalina, cuando se mide con sorción de humedad gravimétrica a una humedad relativa en el rango de 0 a 95 % y una temperatura de (25.0 ± 0.1) °C.
- 15 97) La forma cristalina de acuerdo con uno cualquiera de los ítems 81 a 93 caracterizada porque muestra un cambio de masa de no más de 0.5 % en peso, con base en el peso de la forma cristalina, cuando se mide con sorción de humedad gravimétrica a una humedad relativa en el rango de 0 a 95 % y una temperatura de (25.0 ± 0.1) °C.
- 98) La forma cristalina de acuerdo con uno cualquiera de los ítems 81 a 93 caracterizada porque muestra un cambio de masa de no más de 0.4 % en peso, con base en el peso de la forma cristalina, cuando se mide con sorción de humedad gravimétrica a una humedad relativa en el rango de 0 a 95 % y una temperatura de (25.0 ± 0.1) °C.
- 20 99) La forma cristalina de acuerdo con uno cualquiera de los ítems 81 a 93 caracterizada porque muestra un cambio de masa de no más de 0.3 % en peso, con base en el peso de la forma cristalina, cuando se mide con sorción de humedad gravimétrica a una humedad relativa en el rango de 0 a 95 % y una temperatura de (25.0 ± 0.1) °C.
- 100) La forma cristalina de acuerdo con uno cualquiera de los ítems 81 a 93 caracterizada porque muestra un cambio de masa de no más de 0.2 % en peso, con base en el peso de la forma cristalina, cuando se mide con sorción de humedad gravimétrica a una humedad relativa en el rango de 0 a 95 % y una temperatura de (25.0 ± 0.1) °C.
- 25 101) La forma cristalina de acuerdo con uno cualquiera de los ítems 81 a 93 caracterizada porque muestra un cambio de masa de no más de 0.1 % en peso, con base en el peso de la forma cristalina, cuando se mide con sorción de humedad gravimétrica a una humedad relativa en el rango de 0 a 95 % y una temperatura de (25.0 ± 0.1) °C.
- 30 102) La forma cristalina de acuerdo con uno cualquiera de los ítems 81 a 101 caracterizada porque tiene un espectro Raman que comprende picos en números de onda de (348 ± 2) cm⁻¹, (478 ± 2) cm⁻¹, (756 ± 2) cm⁻¹, (862 ± 2) cm⁻¹ y (1256 ± 2) cm⁻¹, cuando se mide a una temperatura en el rango de 20 a 30 °C y una longitud de onda de 785 nm.
- 103) La forma cristalina de acuerdo con uno cualquiera de los ítems 81 a 101 caracterizada porque tiene un espectro Raman que comprende picos en números de onda de (348 ± 2) cm⁻¹, (400 ± 2) cm⁻¹, (478 ± 2) cm⁻¹, (563 ± 2) cm⁻¹, (756 ± 2) cm⁻¹, (862 ± 2) cm⁻¹, (1089 ± 2) cm⁻¹ y (1256 ± 2) cm⁻¹, cuando se miden a una temperatura en el rango de 20 a 30 °C y una longitud de onda de 785 nm.
- 35 104) La forma cristalina de acuerdo con uno cualquiera de los ítems 81 a 101 caracterizada porque tiene un espectro Raman que comprende picos en números de onda de (348 ± 2) cm⁻¹, (400 ± 2) cm⁻¹, (478 ± 2) cm⁻¹, (563 ± 2) cm⁻¹, (756 ± 2) cm⁻¹, (801 ± 2) cm⁻¹, (862 ± 2) cm⁻¹, (1089 ± 2) cm⁻¹, (1151 ± 2) cm⁻¹, (1256 ± 2) cm⁻¹, (1397 ± 2) cm⁻¹, (1419 ± 2) cm⁻¹ y (1442 ± 2) cm⁻¹, cuando se mide a una temperatura en el rango de 20 a 30 °C y una longitud de onda de 785 nm.
- 40 105) Una composición que comprende la forma cristalina de acuerdo con uno cualquiera de los ítems 81 a 104, cuya composición está esencialmente libre de cualquier otra forma física de monofumarato y/o hemifumarato de tenofovir alafenamida.
- 45 106) Una composición que comprende la forma cristalina de acuerdo con uno cualquiera de los ítems 81 a 104, caracterizada porque comprende como máximo el 20 % en peso de cualquier otra forma física de monofumarato y/o hemifumarato de tenofovir alafenamida, con base en el peso de la composición.
- 107) Una composición que comprende la forma cristalina de acuerdo con uno cualquiera de los ítems 81 a 104, caracterizada porque comprende como máximo el 10 % en peso de cualquier otra forma física de monofumarato y/o hemifumarato de tenofovir alafenamida, con base en el peso de la composición.
- 50 108) Una composición que comprende la forma cristalina de acuerdo con uno cualquiera de los ítems 81 a 104, caracterizada porque comprende como máximo 5 % en peso de cualquier otra forma física de monofumarato y/o hemifumarato de tenofovir alafenamida, con base en el peso de la composición.

- 109) Una composición que comprende la forma cristalina de acuerdo con uno cualquiera de los ítems 81 a 104, caracterizada porque comprende como máximo 2 % en peso de cualquier otra forma física de monofumarato y/o hemifumarato de tenofovir alafenamida, con base en el peso de la composición.
- 5 110) Una composición que comprende la forma cristalina de acuerdo con uno cualquiera de los ítems 81 a 104, caracterizada porque comprende como máximo 1 % en peso de cualquier otra forma física de monofumarato y/o hemifumarato de tenofovir alafenamida, con base en el peso de la composición.
- 10 111) La composición de acuerdo con uno cualquiera de los ítems 105 a 110, en la que cualquier otra forma física de monofumarato de tenofovir alafenamida se caracteriza porque tiene un difractograma de rayos X en polvo que comprende reflexiones en ángulos 2-Theta de $(5.3 \pm 0.1)^\circ$, $(9.8 \pm 0.1)^\circ$, $(10.4 \pm 0.1)^\circ$, $(15.9 \pm 0.1)^\circ$, $(16.2 \pm 0.1)^\circ$ y $(16.6 \pm 0.1)^\circ$, cuando se mide a una temperatura en el rango de 20 a 30 °C con Radiación Cu-Kalfa_{1,2} que tiene una longitud de onda de 0.15419 nm.
- 15 112) La composición de acuerdo con uno cualquiera de los ítems 105 a 110, en la que cualquier otra forma física de hemifumarato de tenofovir alafenamida se caracteriza porque tiene un difractograma de rayos X en polvo que comprende reflexiones en ángulos 2-Theta 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 $(20.8 \pm 0.2)^\circ$, cuando se mide a una temperatura en el rango de 20 a 30 °C con radiación Cu-Kalfa_{1,2} que tiene una longitud de onda de 0.15419 nm.
- 20 113) Un proceso para la preparación de la forma cristalina como se define en uno cualquiera de los ítems 81 a 104 o la composición como se define en uno cualquiera de los ítems 105 a 112 que comprende:
- (i) proporcionar un solvato cristalino de monofumarato de tenofovir alafenamida (forma S) como se define en uno cualquiera de los ítems 140 a 149;
- (ii) desolvatar al menos parcialmente el solvato cristalino proporcionado en la etapa (i) a una temperatura en el rango de 100 a 115 °C;
- 25 114) El proceso del ítem 113, en el que la desolvatación en la etapa (ii) se realiza a una temperatura de al menos 100 °C, con la condición de que la temperatura no exceda los 115 °C.
- 116) El proceso del ítem 113, en el que la desolvatación en la etapa (ii) se realiza a una temperatura de al menos 110 °C, con la condición de que la temperatura no exceda los 115 °C.
- 117) El proceso de acuerdo con uno cualquiera de los ítems 113 a 116, en el que la desolvatación en la etapa (ii) se realiza aplicando un vacío de 100 mbar o menos.
- 30 118) El proceso de acuerdo con uno cualquiera de los ítems 113 a 116, en el que la desolvatación en la etapa (ii) se realiza aplicando un vacío de 50 mbar o menos.
- 119) El proceso de acuerdo con uno cualquiera de los ítems 113 a 116, en el que la desolvatación en la etapa (ii) se realiza aplicando un vacío de 30 mbar o menos.
- 120) El proceso de acuerdo con uno cualquiera de los ítems 113 a 116, en el que la desolvatación en la etapa (ii) se realiza aplicando un vacío de 20 mbar o menos.
- 35 121) El proceso de acuerdo con uno cualquiera de los ítems 113 a 120, en el que la desolvatación se realiza durante un período en el rango de 1 a 72 horas.
- 122) El proceso de acuerdo con uno cualquiera de los ítems 113 a 120, en el que la desolvatación se realiza durante un período en el rango de 2 a 48 horas.
- 40 123) El proceso de acuerdo con uno cualquiera de los ítems 113 a 120, en el que la desolvatación se realiza durante un período en el rango de 4 a 24 horas.
- 124) El proceso de acuerdo con uno cualquiera de los ítems 113 a 120, en el que la desolvatación se realiza durante un período en el rango de 4 a 12 horas.
- 45 125) Uso de la forma cristalina como se define en cualquiera de los ítems 81 a 104 o la composición como se define en uno cualquiera de los ítems 105 a 112 o como se obtiene del proceso de acuerdo con uno cualquiera de los ítems 113 a 124 para la preparación de una composición farmacéutica
- 126) El uso de acuerdo con el ítem 125, en el que la composición farmacéutica se prepara mediante un método de procesamiento en húmedo o en seco.
- 127) El uso de acuerdo con el ítem 126, en el que el método de procesamiento en húmedo comprende granulación en húmedo.

- 128) El uso de acuerdo con el ítem 126, en el que el método de procesamiento en seco comprende granulación en seco o compactación en seco.
- 5 129) Una composición farmacéutica que comprende una cantidad efectiva de la forma cristalina como se define en uno cualquiera de los ítems 81 a 104 o la composición como se define en uno cualquiera de los ítems 105 a 112 y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.
- 10 130) La composición farmacéutica del ítem 129, en la que uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables se seleccionan del grupo de portadores, agentes de relleno, diluyentes, lubricantes, edulcorantes, agentes estabilizantes, agentes solubilizantes, antioxidantes y conservantes, agentes saborizantes, aglutinantes, colorantes, agentes osmóticos, reguladores, surfactantes, desintegrantes, agentes de granulación, materiales de recubrimiento y combinaciones de los mismos.
- 131) La composición farmacéutica de acuerdo con el ítem 129 o 130 que comprende uno o más ingredientes farmacéuticos activos adicionales.
- 132) La composición farmacéutica de acuerdo con el ítem 131, en la que uno o más ingredientes farmacéuticos activos adicionales se seleccionan del grupo que consiste en elvitegravir, cobicistat, emtricitabina, darunavir y rilpivirina.
- 15 133) La composición farmacéutica de acuerdo con uno cualquiera de los ítems 129 a 132 que es una forma de dosificación sólida oral.
- 134) La composición farmacéutica de acuerdo con el ítem 133, en la que la forma de dosificación sólida oral es una tableta o una cápsula.
- 20 135) La composición farmacéutica de acuerdo con uno cualquiera de los ítems 129 a 134 que comprende 25 mg de la forma cristalina como se define en uno cualquiera de los ítems 81 a 104, calculada como tenofovir alafenamida.
- 136) La composición farmacéutica de acuerdo con uno cualquiera de los ítems 129 a 135, que se administra una vez al día.
- 137) La composición farmacéutica de acuerdo con uno cualquiera de los ítems 129 a 136 para uso como un medicamento.
- 25 138) La composición farmacéutica de acuerdo con uno cualquiera de los ítems 129 a 136 para uso en el tratamiento y/o profilaxis de infecciones virales.
- 139) La composición farmacéutica de acuerdo con el ítem 138, en la que la infección viral es causada por virus de ADN, virus de ARN, herpesvirus, retrovirus, hepadnavirus, virus del papiloma, hantavirus, adenovirus y VIH.
- 30 140) Un solvato cristalino de monofumarato de tenofovir alafenamida (forma S) caracterizado porque tiene un difractograma de rayos X en polvo que comprende reflexiones en ángulos 2-Theta de $(4.8 \pm 0.2)^\circ$, $(10.3 \pm 0.2)^\circ$ y $(10.6 \pm 0.2)^\circ$, cuando se mide a una temperatura en el rango de 20 a 30 °C con radiación CuK $\alpha_{1,2}$ que tiene una longitud de onda de 0.15419 nm.
- 35 141) Un solvato cristalino de monofumarato de tenofovir alafenamida (forma S) caracterizado porque tiene un difractograma de rayos X en polvo que comprende reflexiones en ángulos 2-Theta de $(4.8 \pm 0.2)^\circ$, $(10.3 \pm 0.2)^\circ$, $(10.6 \pm 0.2)^\circ$ y $(24.0 \pm 0.2)^\circ$, cuando se mide a una temperatura en el rango de 20 a 30 °C con radiación CuK $\alpha_{1,2}$ que tiene una longitud de onda de 0.15419 nm.
- 40 142) Un solvato cristalino de monofumarato de tenofovir alafenamida (forma S) caracterizado porque tiene un difractograma de rayos X en polvo que comprende reflexiones en ángulos 2-Theta de $(4.8 \pm 0.2)^\circ$, $(10.3 \pm 0.2)^\circ$, $(10.6 \pm 0.2)^\circ$, $(15.1 \pm 0.2)^\circ$ y $(24.0 \pm 0.2)^\circ$, cuando se mide a una temperatura en el rango de 20 a 30 °C con radiación CuK $\alpha_{1,2}$ que tiene una longitud de onda de 0.15419 nm.
- 45 143) Un solvato cristalino de monofumarato de tenofovir alafenamida (forma S) caracterizado porque tiene un difractograma de rayos X en polvo que comprende reflexiones en ángulos 2-Theta de $(4.8 \pm 0.2)^\circ$, $(10.3 \pm 0.2)^\circ$, $(10.6 \pm 0.2)^\circ$, $(15.1 \pm 0.2)^\circ$, $(15.3 \pm 0.2)^\circ$ y $(24.0 \pm 0.2)^\circ$, cuando se mide a una temperatura en el rango de 20 a 30 °C con radiación CuK $\alpha_{1,2}$ que tiene una longitud de onda de 0.15419 nm.
- 144) Un solvato cristalino de monofumarato de tenofovir alafenamida (forma S) caracterizado porque tiene un difractograma de rayos X en polvo esencialmente el mismo que se muestra en cualquiera de las figuras 10A, 10B o 10C de la presente invención, cuando se mide a una temperatura en el rango de 20 a 30 °C con radiación Cu-K $\alpha_{1,2}$ que tiene una longitud de onda de 0.15419 nm.
- 145) El solvato cristalino de acuerdo con uno cualquiera de los ítems 140 a 144, que es un solvato de n-propanol.
- 50 146) El solvato cristalino de acuerdo con uno cualquiera de los ítems 140 a 144, que es un solvato de n-butanol.

- 147) El solvato cristalino de acuerdo con uno cualquiera de los ítems 140 a 144, que es un solvato de isobutanol.
- 148) El solvato cristalino de monofumarato de tenofovir alafenamida de acuerdo con uno cualquiera de los ítems 140 a 147 caracterizado porque tiene un espectro Raman que comprende picos en números de onda de $(311 \pm 2) \text{ cm}^{-1}$, $(358 \pm 2) \text{ cm}^{-1}$, $(759 \pm 2) \text{ cm}^{-1}$, $(1199 \pm 2) \text{ cm}^{-1}$ y $(1661 \pm 2) \text{ cm}^{-1}$; cuando se mide a una temperatura en el rango de 20 a 30 °C y una longitud de onda de 785 nm.
- 149) El solvato cristalino de monofumarato de tenofovir alafenamida de acuerdo con uno cualquiera de los ítems 140 a 147 caracterizado porque tiene un espectro Raman que comprende picos en números de onda de $(311 \pm 2) \text{ cm}^{-1}$, $(358 \pm 2) \text{ cm}^{-1}$, $(759 \pm 2) \text{ cm}^{-1}$, $(1199 \pm 2) \text{ cm}^{-1}$, $(1376 \pm 2) \text{ cm}^{-1}$, $(1581 \pm 2) \text{ cm}^{-1}$ y $(1661 \pm 2) \text{ cm}^{-1}$; cuando se mide a una temperatura en el rango de 20 a 30 °C y una longitud de onda de 785 nm.
- 150) Una composición que comprende el solvato cristalino de acuerdo con uno cualquiera de los ítems 140 a 149, cuya composición está esencialmente libre de cualquier otra forma física de monofumarato y/o hemifumarato de tenofovir alafenamida.
- 151) Una composición que comprende el solvato cristalino de acuerdo con uno cualquiera de los ítems 140 a 149, caracterizada porque comprende como máximo el 20 % en peso de cualquier otra forma física de monofumarato y/o hemifumarato de tenofovir alafenamida, con base en el peso de la composición.
- 152) Una composición que comprende el solvato cristalino de acuerdo con uno cualquiera de los ítems 140 a 149, caracterizada porque comprende como máximo el 10 % en peso de cualquier otra forma física de monofumarato y/o hemifumarato de tenofovir alafenamida, con base en el peso de la composición.
- 153) Una composición que comprende el solvato cristalino de acuerdo con uno cualquiera de los ítems 140 a 149, caracterizada porque comprende como máximo 5 % en peso de cualquier otra forma física de monofumarato y/o hemifumarato de tenofovir alafenamida, con base en el peso de la composición.
- 154) Una composición que comprende el solvato cristalino de acuerdo con uno cualquiera de los ítems 140 a 149, caracterizada porque comprende como máximo 2 % en peso de cualquier otra forma física de monofumarato y/o hemifumarato de tenofovir alafenamida, con base en el peso de la composición.
- 155) Una composición que comprende el solvato cristalino de acuerdo con uno cualquiera de los ítems 140 a 149, caracterizada porque comprende como máximo 1 % en peso de cualquier otra forma física de monofumarato y/o hemifumarato de tenofovir alafenamida, con base en el peso de la composición.
- 156) La composición de acuerdo con uno cualquiera de los ítems 150 a 155, en la que cualquier otra forma física de monofumarato de tenofovir alafenamida se caracteriza porque tiene un difractograma de rayos X en polvo que comprende reflexiones en ángulos 2-Theta de $(5.3 \pm 0.1)^\circ$, $(9.8 \pm 0.1)^\circ$, $(10.4 \pm 0.1)^\circ$, $(15.9 \pm 0.1)^\circ$, $(16.2 \pm 0.1)^\circ$ y $(16.6 \pm 0.1)^\circ$, cuando se mide a una temperatura en el rango de 20 a 30 °C con Radiación Cu-Kalfa_{1,2} que tiene una longitud de onda de 0.15419 nm.
- 157) La composición de acuerdo con uno cualquiera de los ítems 150 a 155, en la que la cualquier otra forma física de hemifumarato de tenofovir alafenamida se caracteriza porque tiene un difractograma de rayos X en polvo que comprende reflexiones en ángulos 2-Theta 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 $(20.8 \pm 0.2)^\circ$, cuando se mide a una temperatura en el rango de 20 a 30 °C con radiación Cu-Kalfa_{1,2} que tiene una longitud de onda de 0.15419 nm.
- 158) Un proceso para la preparación del solvato cristalino de monofumarato de tenofovir alafenamida como se define en uno cualquiera de los ítems 140 a 149 o la composición de acuerdo con uno cualquiera de los ítems 150 a 157 que comprende:
- (i) proporcionar una solución que comprende monofumarato de tenofovir alafenamida y un solvente seleccionado del grupo que consiste en n-propanol, n-butanol e isobutanol;
- (ii) cristalizar el solvato de monofumarato de tenofovir alafenamida como se define en uno cualquiera de los ítems 140 a 149 o la composición como se define en uno cualquiera de los ítems 150 a 157 de la solución obtenida en la etapa (i).
- 159) El proceso de acuerdo con el ítem 158, en el que la concentración de monofumarato de tenofovir alafenamida de la solución en la etapa (i) está en el rango de 50 a 150 g/l.
- 160) El proceso de acuerdo con el ítem 158, en el que la concentración de monofumarato de tenofovir alafenamida de la solución en la etapa (i) está en el rango de 75 a 125 g/l.
- 161) El proceso de acuerdo con el ítem 158, en el que la concentración de monofumarato de tenofovir alafenamida de la solución en la etapa (i) es 100 g/l.

- 162) El proceso de acuerdo con uno cualquiera de los ítems 158 a 161 que comprende además filtrar la solución proporcionada en la etapa (i).
- 163) El proceso de acuerdo con uno cualquiera de los ítems 158 a 162, que comprende además sembrar la solución proporcionada en la etapa (i) con el solvato cristalino como se define en uno cualquiera de los ítems 140 a 149.
- 5 164) El proceso de acuerdo con el ítem 163, en el que la cantidad de cristales de semillas está en el rango de 0.1 a 20 % en peso, con base en el peso de monofumarato de tenofovir alafenamida de la solución proporcionada en la etapa (i).
- 165) El proceso de acuerdo con el ítem 163, en el que la cantidad de cristales semilla está en el rango de 1 a 10 % en peso, con base en el peso de monofumarato de tenofovir alafenamida de la solución proporcionada en la etapa (i).
- 10 166) El proceso de acuerdo con el ítem 163, en el que la cantidad de cristales de semillas está en el rango de 1 a 5 % en peso, con base en el peso de monofumarato de tenofovir alafenamida de la solución proporcionada en la etapa (i).
- 167) El proceso de acuerdo con uno cualquiera de los ítems 158 a 166, en el que la cristalización en la etapa (ii) comprende enfriar la solución a una temperatura en el rango de 20 a 30 °C o inferior, y opcionalmente comprende además agitar a la temperatura aplicada durante un período en el rango de 2 a 48 horas, preferiblemente de 4 a 24 horas y lo más preferiblemente de 6 a 18 horas hasta que se complete la cristalización.
- 15 168) El proceso de acuerdo con uno cualquiera de los ítems 158 a 167, que comprende además la etapa (iii) de separar al menos una parte de los cristales obtenidos en la etapa (ii) de sus licores madre.
- 169) El proceso de acuerdo con el ítem 168, en el que los cristales se separan de sus licores madre por filtración, centrifugación, decantación o evaporación del solvente.
- 20 170) El proceso de acuerdo con el ítem 168, en el que los cristales se separan de sus licores madre por filtración o centrifugación.
- 171) El proceso de acuerdo con el ítem 168, en el que los cristales se separan de sus licores madre por filtración.
- 172) El proceso de acuerdo con uno cualquiera de los ítems 168 a 171, que comprende además la etapa (iv) de lavar los cristales aislados obtenidos en la etapa (iii).
- 25 173) El proceso de acuerdo con el ítem 172, en donde los cristales se lavan con un solvente orgánico y/o agua.
- 174) El proceso de acuerdo con el ítem 173, en el que el solvente orgánico comprende n-propanol, n-butanol o isobutanol.
- 175) El proceso de acuerdo con uno cualquiera de los ítems 158 a 175 que comprende además secar los cristales obtenidos en cualquiera de las etapas (iii) o (iv).
- 30 176) El proceso de acuerdo con el ítem 175, en el que el secado se realiza a una temperatura de 60 °C o menos.
- 177) El proceso de acuerdo con el ítem 175, en el que el secado se realiza a una temperatura de 40 °C o menos.
- 178) El proceso de acuerdo con el ítem 175, en el que el secado se realiza a una temperatura en el rango de 20 a 30 °C.
- 35 179) El proceso de acuerdo con uno cualquiera de los ítems 175 a 178, en el que el secado se realiza durante un período en el rango de 1 a 72 horas.
- 180) El proceso de acuerdo con uno cualquiera de los ítems 175 a 178, en el que el secado se realiza durante un período en el rango de 2 a 48 horas.
- 181) El proceso de acuerdo con uno cualquiera de los ítems 175 a 178, en el que el secado se realiza durante un período en el rango de 4 a 24 horas.
- 40 182) El proceso de acuerdo con uno cualquiera de los ítems 175 a 178, en el que el secado se realiza durante un período en el rango de 6 a 18 horas.
- 183) Un proceso para la preparación la forma III de monofumarato de tenofovir alafenamida, en el que el proceso comprende la etapa de secar el solvato de isobutanol de monofumarato de tenofovir alafenamida de acuerdo con el ítem 147.
- 45 184) El proceso de acuerdo con el ítem 183, en el que el secado se realiza a presión reducida.
- 185) El proceso de acuerdo con el elemento 184, en el que la presión reducida es de 1 mbar a 100 mbar, tal como de 20 mbar a 40 mbar.

186) El proceso de acuerdo con uno cualquiera de los ítems 183 a 185, en el que el secado se realiza a una temperatura de 80 a 120 °C.

187) El proceso de acuerdo con el ítem 186, en el que el secado se realiza a una temperatura de 100 °C a 115 °C.

5 188) El proceso de acuerdo con uno cualquiera de los ítems 183 a 188, en el que el secado se realiza durante un período de 30 minutos a 180 minutos.

189) El proceso de acuerdo con uno cualquiera de los ítems 183 a 189, en el que el secado se realiza durante un período de 50 minutos a 120 minutos.

10 190) Uso de la forma cristalina como se define en cualquiera de los ítems 140 a 149 o la composición como se define en uno cualquiera de los ítems 150 a 157 o como se obtiene del proceso de acuerdo con uno cualquiera de los ítems 158 a 182 como cristales semilla en un proceso de cristalización para la preparación de la forma cristalina como se define en uno cualquiera de los ítems 140 a 149 o la composición de acuerdo con uno cualquiera de los ítems 150 a 157.

Ejemplos

Difracción de rayos X en polvo

15 La PXRD se realizó con un difractómetro PANalytical X'Pert PRO equipado con un goniómetro acoplado theta/theta en geometría de transmisión, radiación Cu-Kalfa_{1,2} (longitud de onda 0.15419 nm) con un espejo de enfoque y un detector PIXcel en estado sólido. Se registraron difractogramas a un voltaje de tubo de 45 kV y una corriente de tubo de 40 mA, aplicando un tamaño de paso de 0.013° 2-theta con 40 s por paso (255 canales) en el rango angular de 2° a 40° 2-theta en condiciones ambientales. Una precisión típica de los valores de 2-theta está en el rango de ± 0.2° 2-Theta, preferiblemente de ± 0.1° 2-theta. Por lo tanto, el pico de difracción de la forma II de monofumarato de tenofovir alafenamida cristalino que aparece, por ejemplo, a 7.3° 2-Theta puede aparecer en el rango de 7.1 a 7.5° 2-theta, preferiblemente en el rango de 7.2 a 7.4° 2-Theta en la mayoría de los difractómetros de rayos X bajo condiciones estándar.

Espectroscopía Raman

25 Los espectros Raman se registraron con un espectrómetro RamanRxn 1 Raman y una sonda P^hAT con un tamaño de punto de 6 mm y una distancia focal máxima de 250 mm de Kaiser Optical Systems usando un láser Invictus de 785 nm con 400 mW de potencia con un tiempo de medición de 15 segundos. Los espectros se registraron desde 1850 hasta 200 cm⁻¹ con una resolución de 4 cm⁻¹ a 25 °C y 25 % de humedad relativa. Una precisión típica de los valores de número de onda está en el rango de aproximadamente ± 2 cm⁻¹. Por lo tanto, un pico Raman que aparece a 1244 cm⁻¹ puede aparecer entre 1042 y 1246 cm⁻¹ en la mayoría de los espectrómetros Raman bajo condiciones estándar. Los espectros mostrados se corrigieron en línea base con OPUS 7.0 (de Bruker Optik GmbH) utilizando el método de banda elástica cóncava con 15 iteraciones y 64 puntos de línea base.

Calorimetría de barrido diferencial

35 La calorimetría de barrido diferencial se realizó en un instrumento Mettler Polymer DSC R. La muestra (4.4 mg forma I, 4.2 mg forma II y 5.2 mg forma S preparada a partir de isobutanol) se calentó en un recipiente de aluminio de 40 microL con tapa de aluminio perforada de 25 a 150 °C a una tasa de 10 K/min. Se usó nitrógeno (tasa de purga 50 ml/min) como gas de purga.

Análisis termogravimétrico

40 El TGA se realizó en un instrumento Mettler TGA/DSC 1. La muestra (8.8 mg forma I, 8.5 mg forma II, 7.2 mg forma III y 10.1 mg forma S preparada a partir de isobutanol) se pesó en un recipiente de aluminio de 100 microL cerrado con una tapa de aluminio. La tapa fue perforada automáticamente al comienzo de la medición. La muestra se calentó desde 25 hasta 150 °C a una tasa de 10 K/min. Se usó nitrógeno (tasa de purga 50 ml/min) como gas de purga.

Sorción de humedad gravimétrica

45 El GMS se realizó con un analizador de sorción de humedad SPSx-1μ (ProUmid, Ulm). El ciclo de medición se inició a una humedad relativa ambiental (HR) del 25 %. La humedad relativa se redujo luego al 5 % de HR en etapas del 5 %, seguido de una disminución adicional al 3 % de HR y además al 0 % de HR. Posteriormente, la HR se incrementó de 0 % a 95 % de HR en un ciclo de sorción en etapas de 5 % y a 0 % de HR en un ciclo de desorción en etapas de 5 %. Finalmente, la HR se incrementó a una humedad relativa ambiental del 30 % en etapas del 5 %.

50 El tiempo por etapa se estableció en un mínimo de 2 horas y un máximo de 6 horas. Si se alcanzó una condición de equilibrio con una masa constante de ± 0.01 % dentro de 1 hora antes del tiempo máximo para todas las muestras examinadas, se aplicó la etapa de humedad secuencial antes del tiempo máximo de 6 horas. Si no se logró el equilibrio, se aplicó la etapa de humedad consecutivo después del tiempo máximo de 6 horas. La temperatura fue de 25 ± 0.1 °C. Las Figuras 20A y 20B muestran los cambios de masa en equilibrio (en % en el eje y) de las formas I, II y III de

monofumarato de tenofovir alafenamida durante el ciclo de sorción de 0 % a 95 % de HR medido a una temperatura de $(25 \pm 0.1) ^\circ\text{C}$ (en el eje x). Mientras que la Figura 20A muestra los valores no corregidos obtenidos del experimento GMS, la Figura 20B muestra los valores corregidos considerando los contenidos de agua determinados por la valoración de Karl-Fischer después del experimento. Las titulaciones Coulométricas de Karl-Fischer se realizaron en un Coulometer Metrohm 831 KF conectado a un horno KF Thermoprep 832, que se calentó hasta $120 ^\circ\text{C}$ para las mediciones.

Ejemplo 1: Preparación de la forma cristalina II de monofumarato de tenofovir alafenamida

la forma I de monofumarato de tenofovir alafenamida (2.00 g, preparado de acuerdo con el Ejemplo de referencia 1 a continuación) se suspendió en acetonitrilo (20 ml) y se agitó vigorosamente a temperatura ambiente usando un agitador magnético. Se tomaron muestras después de 6 y 10 días, respectivamente, antes de que los cristales se recolectaran finalmente por filtración después de 11 días y se secaron al vacío a temperatura ambiente durante 17 horas.

Rendimiento: 1.71 g (86 % del teórico)

Las dos muestras y el producto final se investigaron mediante difracción de rayos X en polvo y los resultados se resumen en la tabla 3:

Tabla 3: resultados de PXRD

Muestra	Aislada después de	Resultados de acuerdo con PXRD
A	6 días	Forma II de MF + trazas de forma I de MF
B	10 días	Forma II de MF
C	11 días	Forma II de MF

Los cristales finalmente aislados de la forma II de tenofovir alafenamida (muestra C, aislada después de 11 días) se investigaron con más detalle por medio de DSC, TGA y GMS. Los resultados se analizan a continuación con más detalle.

Análisis térmico

La curva DSC de la forma II de monofumarato de tenofovir alafenamida en muestra una única endotermia de fusión con una temperatura de inicio de $122.3 ^\circ\text{C}$ y un calor de fusión de 104.8 J/g . La curva DSC se muestra en la figura 3 aquí. El análisis termogravimétrico reveló una pérdida de masa de aproximadamente 0.3 % en peso desde el comienzo de la medición hasta una temperatura de aproximadamente $130 ^\circ\text{C}$. La curva TGA se muestra en la figura 4 aquí. Del análisis térmico se puede concluir que la forma II es una forma anhidra y no solvatada de monofumarato de tenofovir alafenamida.

Sorción de humedad gravimétrica

La sorción de humedad gravimétrica de una primera muestra reveló un cambio de peso de solo aproximadamente 0.4 % entre 0 y 95 % de humedad relativa, lo que indica que la forma II es una forma anhidra y no higroscópica de monofumarato de tenofovir alafenamida. Un experimento de GMS de otra muestra de forma II preparada de la misma manera que la descrita anteriormente reveló que la muestra no mostró prácticamente ningún aumento de peso durante el modo de sorción de 0 a 95 % de HR. La isoterma GMS correspondiente de la última muestra se muestra en las Figuras 20A y 20B, respectivamente.

Ejemplo 2: Preparación de la forma III de monofumarato de tenofovir alafenamida

El monofumarato de tenofovir alafenamida en forma S (0.5 g, preparado de acuerdo con el ejemplo 3 a continuación) se almacenó bajo vacío (20-30 mbar) a una temperatura de $110 ^\circ\text{C}$ durante 6 horas, después de lo cual se obtuvo cuantitativamente la forma III de monofumarato de tenofovir alafenamida.

Los cristales de la forma III recuperada de tenofovir alafenamida se investigaron con más detalle mediante TGA y GMS. Los resultados se discuten a continuación con más detalle.

Análisis térmico

El análisis termogravimétrico reveló que prácticamente no hubo pérdida de masa desde el comienzo de la medición hasta una temperatura de aproximadamente 130 °C. La curva TGA correspondiente se muestra en la figura 8 de este documento.

Sorción de humedad gravimétrica

- 5 Un experimento de GMS de la forma III reveló que la muestra prácticamente no mostró aumento de peso durante el modo de absorción de 0 a 95 % de HR (véase Figuras 20A y 20B). Por lo tanto, combinando los resultados recibidos de los experimentos de TGA y GMS, se puede concluir que la forma III es una forma anhidra, no solvatada y no higroscópica de monofumarato de tenofovir alafenamida.

Ejemplo 3: Preparación de la forma S de monofumarato de tenofovir alafenamida a partir de isobutanol

- 10 Una mezcla de tenofovir alafenamida (4.0 g, 8.3 mmol, preparada de acuerdo con el procedimiento descrito en WO 02/08241 A2), ácido fumárico (1.0 g, 8.0 mmol) e isobutanol (40 mL) se calentó hasta temperatura de reflujo, con lo cual se obtuvo una solución. La solución se filtró mientras estaba caliente y se dejó enfriar hasta temperatura ambiente. La mezcla obtenida se agitó adicionalmente a temperatura ambiente durante aproximadamente 16 horas antes de que los cristales se recolectaran por filtración y se secaron al aire durante 2 horas para obtener la forma S. cristalina de tenofovir alafenamida.

Rendimiento: 4.2 g (81 % del teórico)

Los cristales de forma S aislados de tenofovir alafenamida se investigaron con más detalle por medio de DSC y TGA. Los resultados se discuten con más detalle a continuación.

Análisis térmico

- 20 La curva DSC de la forma S de monofumarato de tenofovir alafenamida como se preparó anteriormente muestra una única endoterma con una temperatura de inicio de 116.3 °C. La endoterma es causada por un proceso simultáneo de fusión y desolvatación. La curva DSC correspondiente se muestra en la figura 13 aquí. El análisis termogravimétrico reveló una pérdida de masa de aproximadamente 3.5 % en peso desde el comienzo de la medición hasta una temperatura de aproximadamente 140 °C. La curva TGA correspondiente se muestra en la figura 14 aquí. Del análisis
- 25 térmico se puede concluir que la forma S es un solvato. El solvato de isobutanol obtenido de acuerdo con el procedimiento descrito anteriormente comprende aproximadamente 0.3 mol de isobutanol por mol de monofumarato de tenofovir alafenamida.

Ejemplo 4: Preparación de la forma S de monofumarato de tenofovir alafenamida a partir de isobutanol

- 30 El monofumarato de tenofovir alafenamida (2.0 g, preparado de acuerdo con el procedimiento divulgado en el documento WO 02/08241 A2) se disolvió en isobutanol (20 ml) al calentar hasta temperatura de reflujo. La solución obtenida se filtró mientras estaba caliente y se dejó enfriar hasta temperatura ambiente. La mezcla obtenida se agitó adicionalmente a temperatura ambiente durante aproximadamente 16 horas antes de que los cristales se recolectaran por filtración y se secaron al aire durante 2 horas para obtener la forma S cristalina de tenofovir alafenamida.

Rendimiento: 1.7 g (82 % del teórico)

- 35 **Ejemplo 5: Preparación de la forma S de monofumarato de tenofovir alafenamida a partir de n-propanol**

- El monofumarato de tenofovir alafenamida (50 mg, preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el documento WO 02/08241 A2) se disolvió en n-propanol (1 ml) al calentar hasta temperatura de reflujo. La solución obtenida se filtró mientras estaba caliente y se dejó enfriar hasta temperatura ambiente. La mezcla obtenida se agitó
- 40 adicionalmente a temperatura ambiente durante aproximadamente 16 horas antes de que los cristales se recolectaran por centrifugación para obtener la forma S cristalina de tenofovir alafenamida.

Rendimiento: 35 mg (68 % del teórico)

Ejemplo 6: Preparación de la forma S de monofumarato de tenofovir alafenamida a partir de n-butanol

- El monofumarato de tenofovir alafenamida (50 mg, preparado de acuerdo con el procedimiento divulgado en el documento WO 02/08241 A2) se disolvió en n-butanol (1 ml) al calentar hasta temperatura de reflujo. La solución
- 45 obtenida se filtró mientras estaba caliente y se dejó enfriar hasta temperatura ambiente. La mezcla obtenida se agitó adicionalmente a temperatura ambiente durante aproximadamente 16 horas antes de que los cristales se recolectaran por centrifugación para obtener la forma S cristalina de tenofovir alafenamida.

Rendimiento: 35 mg (67 % del teórico)

Ejemplo 7: Evaluación de la estabilidad de los monofumaratos de tenofovir alafenamida

La estabilidad química de la forma I del monofumarato de tenofovir alafenamida (preparada como se describe en el ejemplo de referencia 1) se comparó con la de la forma II y la forma III del monofumarato de tenofovir alafenamida (preparada como se describe anteriormente en este documento). Se realizó una determinación de gradiente UPLC con estándar externo de acuerdo con el siguiente método:

5 Soluciones:

1. Solvente: regulador, pH = 3.0: metanol = 400: 600 (V/V)

2 regulador, pH = 3.0: pesar 0.6 g de NaH_2PO_4 en 1 000 ml de agua y ajustar el pH con ácido fosfórico (V) a pH = 3.0 $\pm$ 0.2.

10 3. regulador, pH = 3.80: pesar 1.5 g de $\text{CH}_3\text{COONH}_4$ en 1000 ml de agua y ajustar el pH con ácido acético a pH = 3.80 $\pm$ 0.05.

Condiciones cromatográficas:

- 15 1. Fase móvil A: regulador, pH = 3.8
 2. Fase móvil B: acetonitrilo: agua = 9:1 (V/V)
 3. Columna: UPLC HSS T3, 1.8 μm , 100 x 2.1
 4. Temperatura: 40 °C
 5. Tasa de flujo: 0.5 ml/min
 6. Detector: 260 nm
 7. Volumen de inyección: 1 μl
 8. Gradiente:

Tiempo (min)	% MF A	% MF B
0	100	0
1.0	100	0
9.0	70	30
16.0	55	45
18.0	40	60
19.5	40	60
20.0	100	0

20 Tiempo para equilibrio de columna: 2 min

Se observaron los siguientes resultados de estabilidad:

	Aumento de impurezas totales (%)		
	Forma I	Forma II	Forma III
60°C 7 días	0.48	0.28	0.27
60°C/30 % de HR 7 días	0.41	0.48	0.29
60°C/75 % de HR 7 días	1.46	1.67	0.80

25 Las muestras se expusieron a diferentes condiciones ambientales (plato cerrado a 60 °C, 60 °C/30 % HR, 60 °C/75 % HR) durante 7 días y el aumento de las impurezas totales (en %) se midió por UPLC. Sorprendentemente, la forma II y la forma III de monofumarato de tenofovir alafenamida fueron químicamente más estables que la forma I a 60 °C (plato cerrado). También fue inesperado que entre las formas de monofumarato probadas, la forma III de monofumarato de tenofovir alafenamida fuera la forma químicamente más estable.

Ejemplo 8

30 Se suspendieron la base libre de tenofovir alafenamida (24.00 g, preparada de acuerdo con el procedimiento divulgado en el documento WO 02/08241 A2) y el ácido fumárico (6.254 g) a temperatura ambiente en isobutanol (240 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente con un agitador magnético. Después de 20 horas, se añadieron n-heptano (280 ml) en 10 minutos. Después de agitar durante 1 hora, los cristales precipitados se recolectaron por filtración y se secaron por succión con ayuda de un filtro de succión. Se obtuvo solvato de isobutanol de monofumarato de tenofovir alafenamida, (Forma S). El solvato de isobutanol de monofumarato de tenofovir alafenamida (Forma S) obtenido se

35

secó al vacío (30 mbar) a 110 °C durante 90 minutos para proporcionar la forma III de monofumarato de tenofovir alafenamida.

Rendimiento: 26.9 g (90 % del teórico).

Ejemplo de referencia 1: Preparación de la forma I de monofumarato de tenofovir alafenamida

- 5 Una mezcla de tenofovir alafenamida (1.3 g, 2.7 mmol, preparada de acuerdo con el procedimiento divulgado en WO 02/08241 A2), ácido fumárico (0.3 g, 2.4 mmol) y acetonitrilo (24.6 g) se calentó hasta reflujo para disolver los sólidos. se filtró mientras estaba caliente y se enfrió hasta 5 °C durante 16 horas. Los cristales se recolectaron por filtración, se enjuagaron con acetonitrilo (9.6 g) y se secaron al vacío a temperatura ambiente durante 17 horas.

Rendimiento: 1.10 g (85 % del teórico)

10 Análisis térmico

La curva DSC de la forma I de monofumarato de tenofovir alafenamida obtenida de acuerdo con el ejemplo de referencia 1 en el presente documento muestra una única endoterma de fusión con una temperatura de inicio de 121.2 °C y un calor de fusión de 100.9 J/g. La curva DSC correspondiente se muestra en la figura 17 aquí. El análisis termogravimétrico reveló una pérdida de masa de aproximadamente 0.5 % en peso desde el comienzo de la medición hasta una temperatura de aproximadamente 130 °C. La curva TGA correspondiente se muestra en la figura 18 de este documento.

Sorción de humedad gravimétrica

- La sorción de humedad gravimétrica reveló un cambio de peso de aproximadamente 1.5 % entre 0 y 95 % de humedad relativa, lo que indica que la forma I es una forma anhidra y ligeramente higroscópica de monofumarato de tenofovir alafenamida. Un experimento de GMS de otra muestra de forma I preparada de la misma manera que la descrita anteriormente reveló un aumento de peso de 1.1 % durante el modo de absorción de 0 a 95 % de HR, lo que confirma el comportamiento higroscópico de esta forma. La isoterma GMS correspondiente de la última muestra se muestra en las Figuras 20A y 20B, respectivamente.

25 Ejemplo de referencia 2: Preparación de monofumarato de tenofovir alafenamida de acuerdo con el ejemplo 19 en combinación con el ejemplo 13 del documento WO 2015/107451 A1

- Una mezcla de tenofovir alafenamida (2.0 g, 4.2 mmol, preparada de acuerdo con el procedimiento descrito en el documento WO 02/08241 A2), ácido benzoico (0.5 g, 4.1 mmol) y acetona (5 ml) se calentó hasta 55 °C y se agitó a esta temperatura hasta que el sólido se disolvió por completo. La solución se enfrió luego lentamente hasta 22 °C. El sólido obtenido se recolectó por filtración, se lavó con acetona y se secó a temperatura ambiente bajo vacío (20 mbar).
30 subsecuentemente, el sólido se disolvió en cloruro de metileno (3 ml) y agua (1.5 ml) antes de ajustar el pH a 4-4.5 con una solución de bicarbonato de sodio. La masa de reacción se agitó y las capas orgánica y acuosa se separaron. La capa orgánica se lavó con agua (1.5 ml), se agitó y las capas se separaron nuevamente. La capa orgánica se secó luego con sulfato de sodio y el cloruro de metileno se eliminó completamente bajo vacío. El residuo obtenido se disolvió en etanol (1.8 ml) antes de agregar ácido fumárico (88 mg). Luego, la mezcla se calentó hasta 65 °C seguido de enfriamiento hasta 5 °C. El sólido así obtenido se recolectó por filtración, se lavó con etanol frío y se secó a temperatura ambiente bajo vacío (20 mbar). PXRD confirmó la recepción de la forma I de monofumarato de tenofovir alafenamida.

Ejemplo de referencia 3: preparación de monofumarato de tenofovir alafenamida de acuerdo con el ejemplo 20 del documento WO 2015/107451 A1

- 40 Una mezcla de tenofovir alafenamida (2.0 g, 4.2 mmol, preparada de acuerdo con el procedimiento divulgado en el documento WO 02/08241 A2), ácido fumárico (0.5 g, 4.1 mmol) y metanol (10 ml) se calentó hasta reflujo y se agitó a esta temperatura hasta que el sólido se disolvió por completo. La solución se enfrió lentamente hasta 22 °C y se enfrió adicionalmente hasta 0 °C. El sólido obtenido se recolectó por filtración, se lavó con acetonitrilo y se secó sobre el filtro. PXRD confirmó la recepción de la forma I de monofumarato de tenofovir alafenamida.

45 Ejemplo de referencia 4: Preparación de monofumarato de tenofovir alafenamida de acuerdo con el ejemplo 1 del documento CN 105237571 A

- Una mezcla de tenofovir alafenamida (952 mg, 2.0 mmol, preparada de acuerdo con el procedimiento descrito en el documento WO 02/08241 A2), ácido fumárico (232 mg, 2.0 mmol) y acetonitrilo (10 ml) se calentó hasta reflujo y se agitó a esta temperatura hasta que el sólido se disolvió por completo. La solución se filtró mientras estaba caliente antes de enfriarse hasta 22 °C y se agitó adicionalmente a esta temperatura durante la noche. El sólido obtenido se recolectó por filtración, se lavó con acetonitrilo y se secó a temperatura ambiente bajo vacío (20 mbar) para obtener 1020 mg de monofumarato de tenofovir alafenamida. PXRD confirmó la recepción de una mezcla de la forma I de monofumarato de tenofovir alafenamida y hemifumarato de tenofovir alafenamida.

REIVINDICACIONES

1. Una forma cristalina de monofumarato de tenofovir alafenamida (forma II), caracterizada porque tiene un difractograma de rayos X en polvo que comprende reflexiones en ángulos 2-Theta de $(7.3 \pm 0.2)^\circ$, $(9.4 \pm 0.1)^\circ$ y $(10.1 \pm 0.1)^\circ$, cuando se mide a una temperatura en el rango de 20 a 30 °C con radiación Cu-Kalfa_{1,2} que tiene una longitud de onda de 0.15419 nm.
2. La forma cristalina de la reivindicación 1, en la que el difractograma de rayos X en polvo comprende una reflexión adicional en uno o más ángulos 2-Theta seleccionados del grupo que consiste en $(5.6 \pm 0.1)^\circ$, $(13.0 \pm 0.1)^\circ$ y $(28.4 \pm 0.1)^\circ$.
3. Proceso para la preparación de la forma cristalina de acuerdo con la reivindicación 1 o 2 que comprende las etapas de:
 - (i) proporcionar monofumarato de tenofovir alafenamida en forma sólida;
 - (ii) suspender monofumarato de tenofovir alafenamida proporcionado en la etapa (i) en un solvente que comprende acetonitrilo durante al menos 10 días.
4. Una forma cristalina de monofumarato de tenofovir alafenamida (forma III), caracterizada porque tiene un difractograma de rayos X en polvo que comprende reflexiones en ángulos 2-Theta de $(5.6 \pm 0.1)^\circ$, $(7.3 \pm 0.2)^\circ$ y $(10.5 \pm 0.1)^\circ$, cuando se mide a una temperatura en el rango de 20 a 30 °C con radiación Cu-Kalfa_{1,2} que tiene una longitud de onda de 0.15419 nm.
5. La forma cristalina de la reivindicación 4, en la que el difractograma de rayos X en polvo comprende una reflexión adicional en uno o más ángulos 2-Theta seleccionados del grupo que consiste en $(9.4 \pm 0.1)^\circ$, $(12.6 \pm 0.1)^\circ$ y $(17.0 \pm 0.1)^\circ$.
6. Procedimiento para la preparación de la forma cristalina de acuerdo con la reivindicación 4 o 5 que comprende:
 - (i) proporcionar un solvato cristalino de monofumarato de tenofovir alafenamida como se define en la reivindicación 7 u 8 (forma S);
 - (ii) desolvatar al menos parcialmente el solvato cristalino proporcionado en la etapa (i) a una temperatura en el rango de 100 a 115 °C;
7. Un solvato cristalino de monofumarato de tenofovir alafenamida (forma S), caracterizado porque tiene un difractograma de rayos X en polvo que comprende reflexiones en ángulos 2-Theta de $(4.8 \pm 0.2)^\circ$, $(10.3 \pm 0.2)^\circ$ y $(10.6 \pm 0.2)^\circ$, cuando se mide a una temperatura en el rango de 20 a 30 °C con radiación Cu-Kalfa_{1,2} que tiene una longitud de onda de 0.15419 nm.
8. El solvato cristalino de la reivindicación 7, en el que el difractograma de rayos X en polvo comprende una reflexión adicional en uno o más ángulos 2-Theta seleccionados del grupo que consiste en $(15.1 \pm 0.2)^\circ$, $(15.3 \pm 0.2)^\circ$ y $(24.0 \pm 0.2)^\circ$.
9. Procedimiento para la preparación del solvato cristalino de acuerdo con la reivindicación 7 u 8 que comprende:
 - (i) proporcionar una solución que comprende monofumarato de tenofovir alafenamida y un solvente seleccionado del grupo que consiste en n-propanol, n-butanol e isobutanol;
 - (ii) cristalizar la forma S de monofumarato de tenofovir alafenamida como se define en las reivindicaciones 7 u 8 a partir de la solución obtenida en la etapa (i).
10. Una composición que comprende una o más de las formas cristalinas como se define en las reivindicaciones 1 o 2, 4 o 5 y 7 u 8 y menos del 20 % en peso, 10 % en peso, 5 % en peso o 1 % en peso de cualquier otra forma física de monofumarato y/o hemifumarato de tenofovir alafenamida, con base en el peso de la composición.
11. La composición de acuerdo con la reivindicación 10, en la que cualquier otra forma física de monofumarato de tenofovir alafenamida se caracteriza porque tiene un difractograma de rayos X en polvo que comprende reflexiones en ángulos 2-Theta de $(5.3 \pm 0.1)^\circ$, $(9.8 \pm 0.1)^\circ$, $(10.4 \pm 0.1)^\circ$, $(15.9 \pm 0.1)^\circ$, $(16.2 \pm 0.1)^\circ$ y $(16.6 \pm 0.1)^\circ$, cuando se mide a una temperatura en el rango de 20 a 30 °C con Cu-Kalfa_{1,2} radiación que tiene una longitud de onda de 0.15419 nm.
12. La composición de acuerdo con la reivindicación 10, en la que cualquier otra forma física de hemifumarato de tenofovir alafenamida se caracteriza porque tiene un difractograma de rayos X en polvo que comprende reflexiones en ángulos 2-Theta 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 $(20.8 \pm 0.2)^\circ$, cuando se mide a una temperatura en el rango de 20 a 30 °C con radiación Cu-Kalfa_{1,2} que tiene una longitud de onda de 0.15419 nm.

13. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad efectiva de la forma cristalina como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2 y/o 4 o 5 y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

14. La composición farmacéutica de la reivindicación 13 para uso como un medicamento.

5 15. La composición farmacéutica de la reivindicación 13 para uso en el tratamiento y/o profilaxis de infecciones virales, opcionalmente infecciones virales causadas por virus de ADN, virus de ARN, herpesvirus, retrovirus, hepadnavirus, virus del papiloma, hantavirus, adenovirus y VIH.

Figura 1

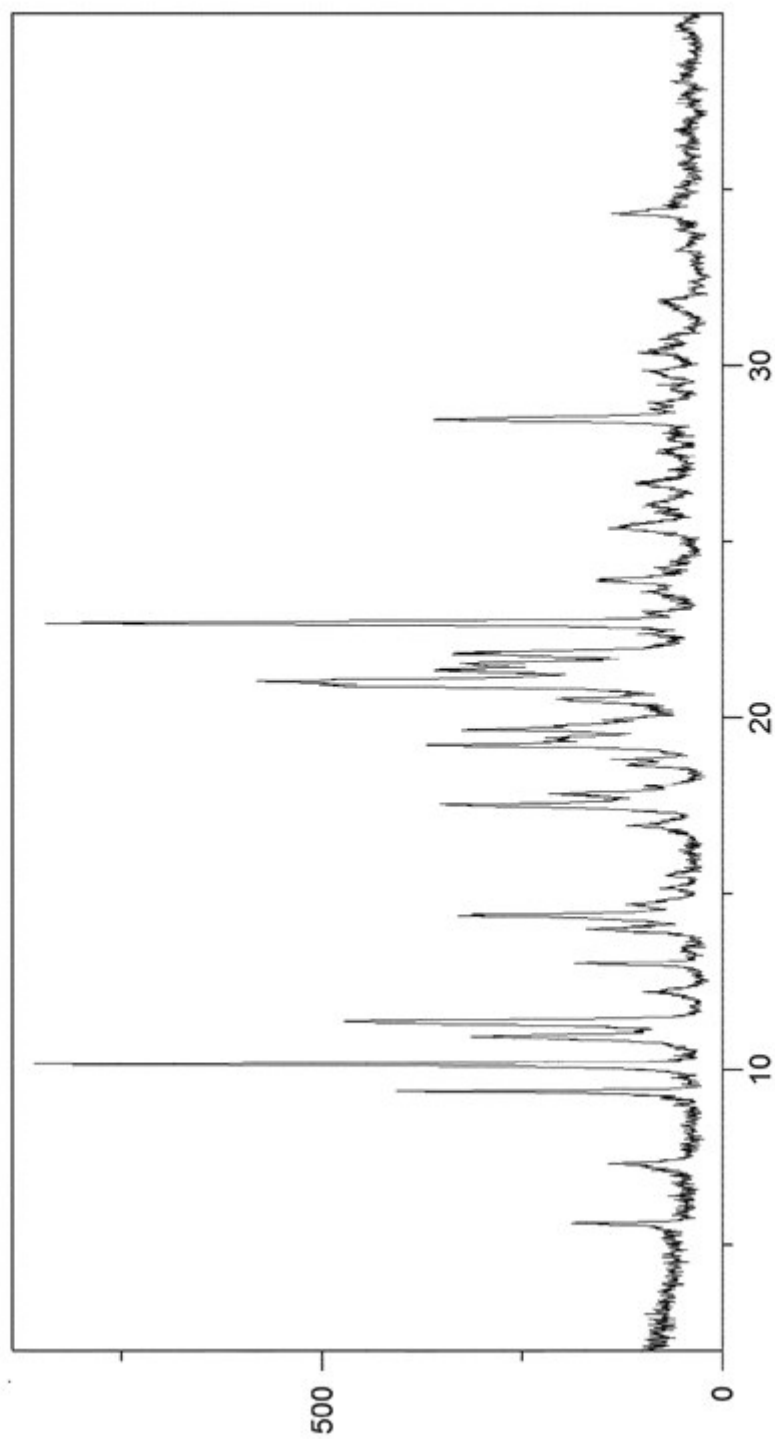


Figura 2

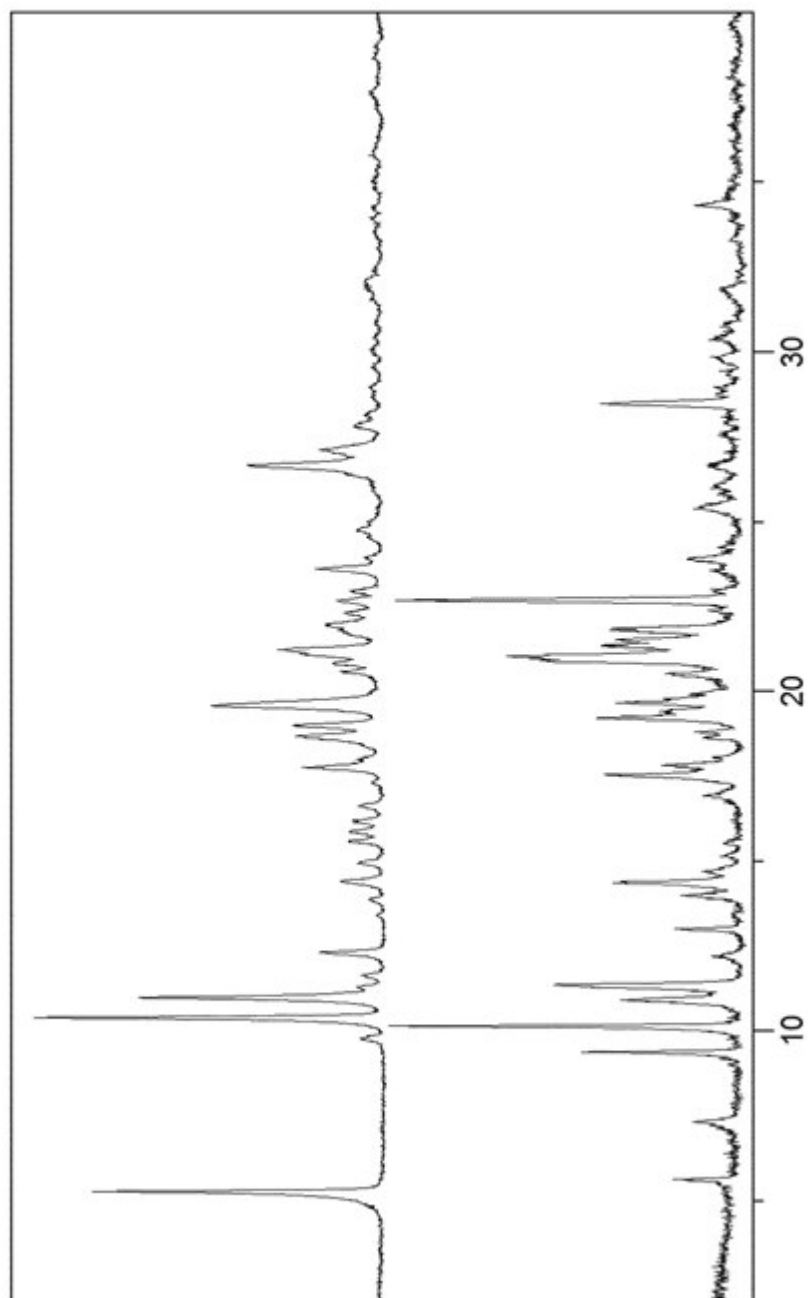


Figura 3

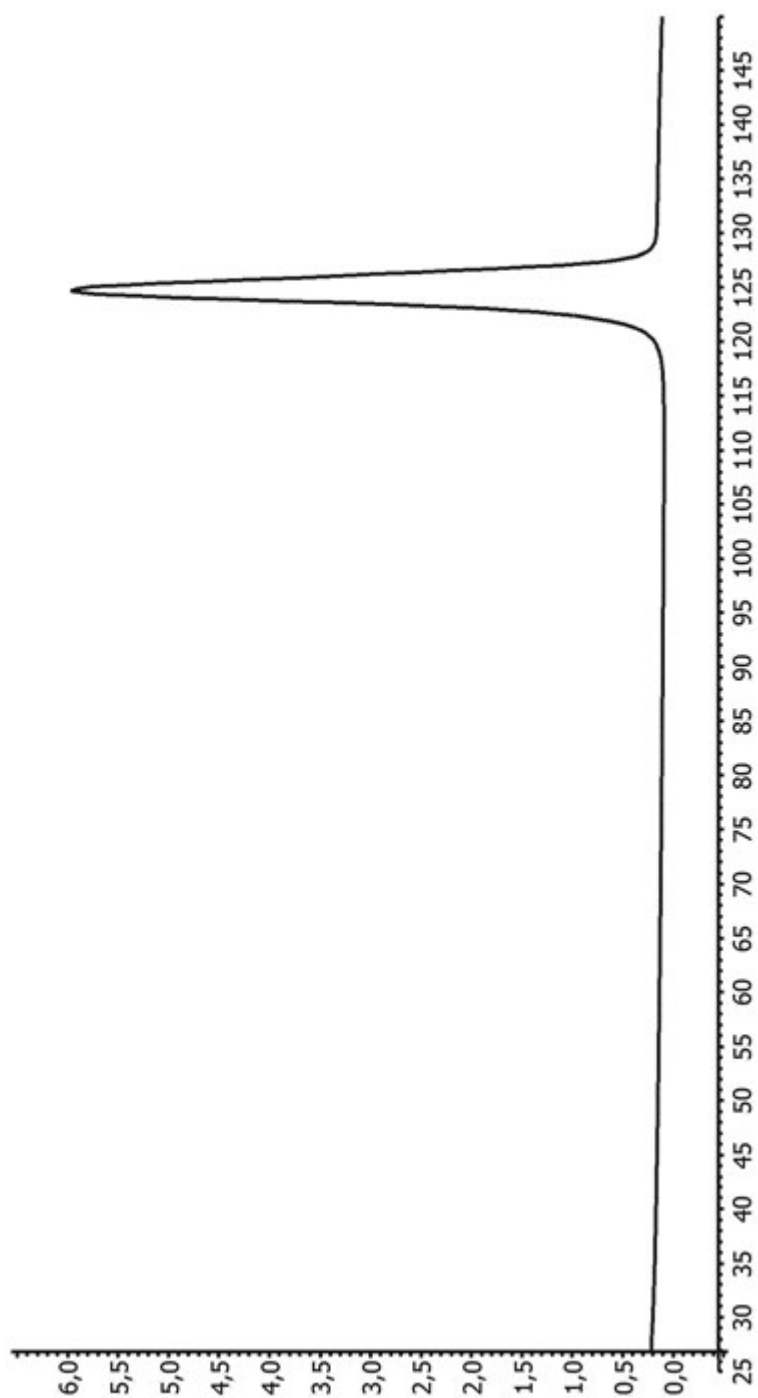


Figura 4

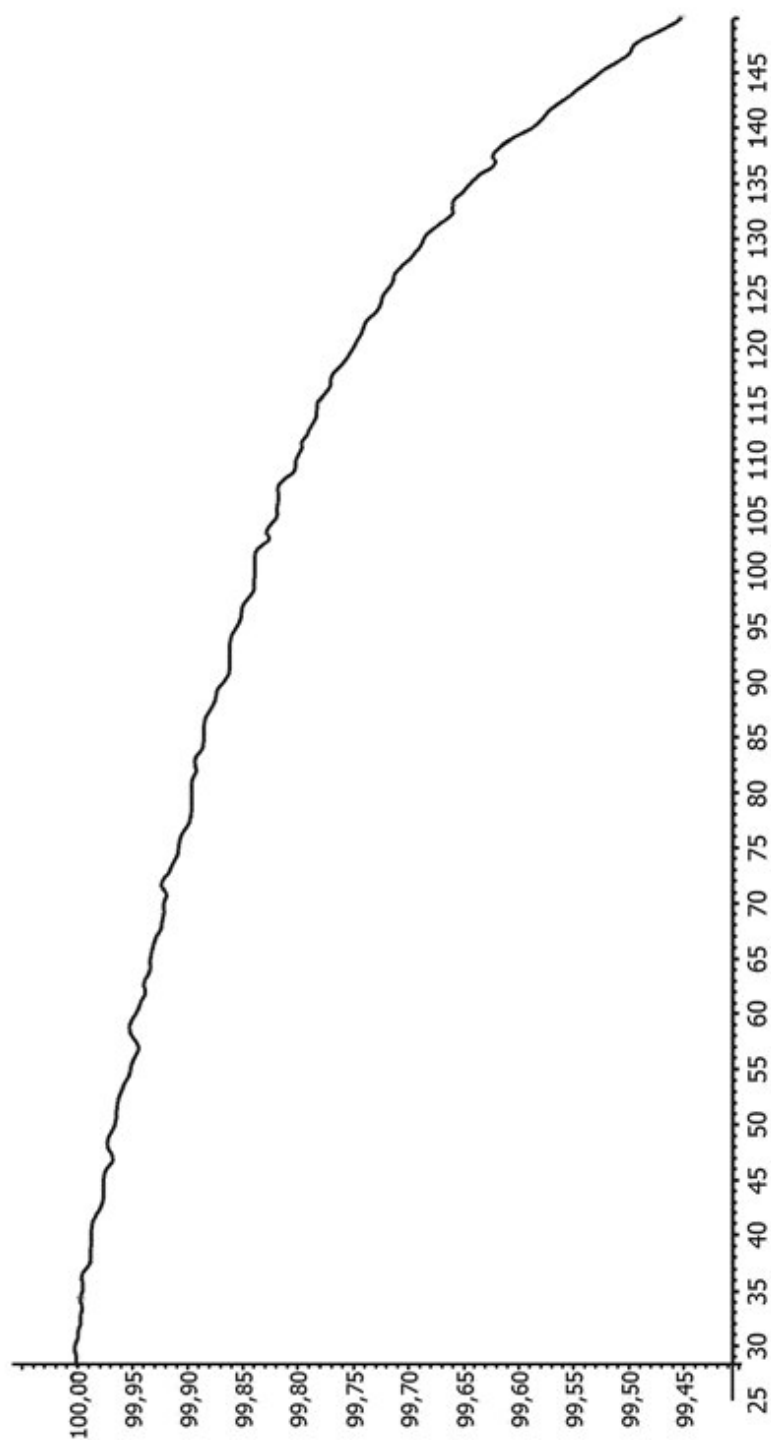


Figura 5

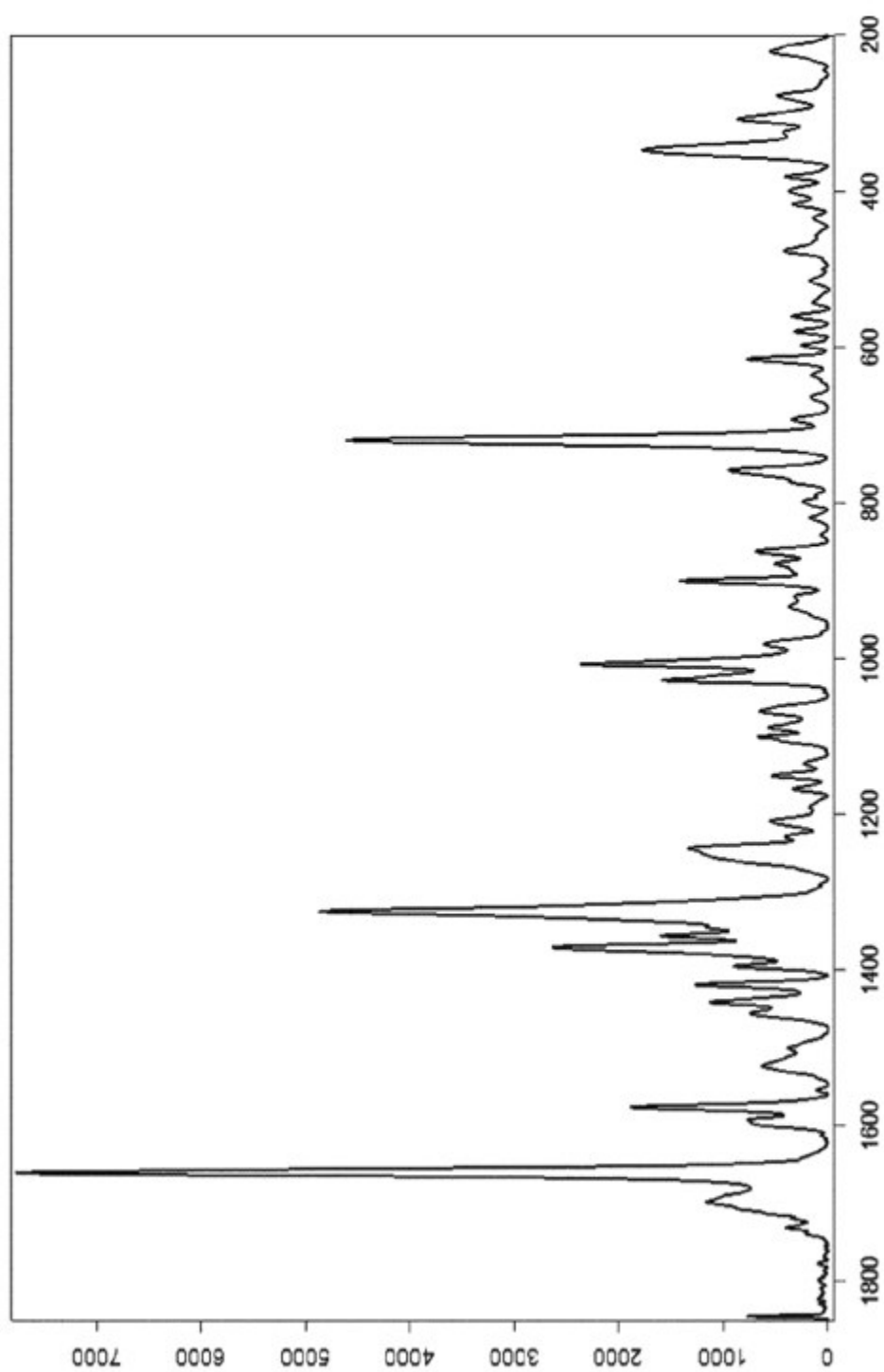


Figura 6

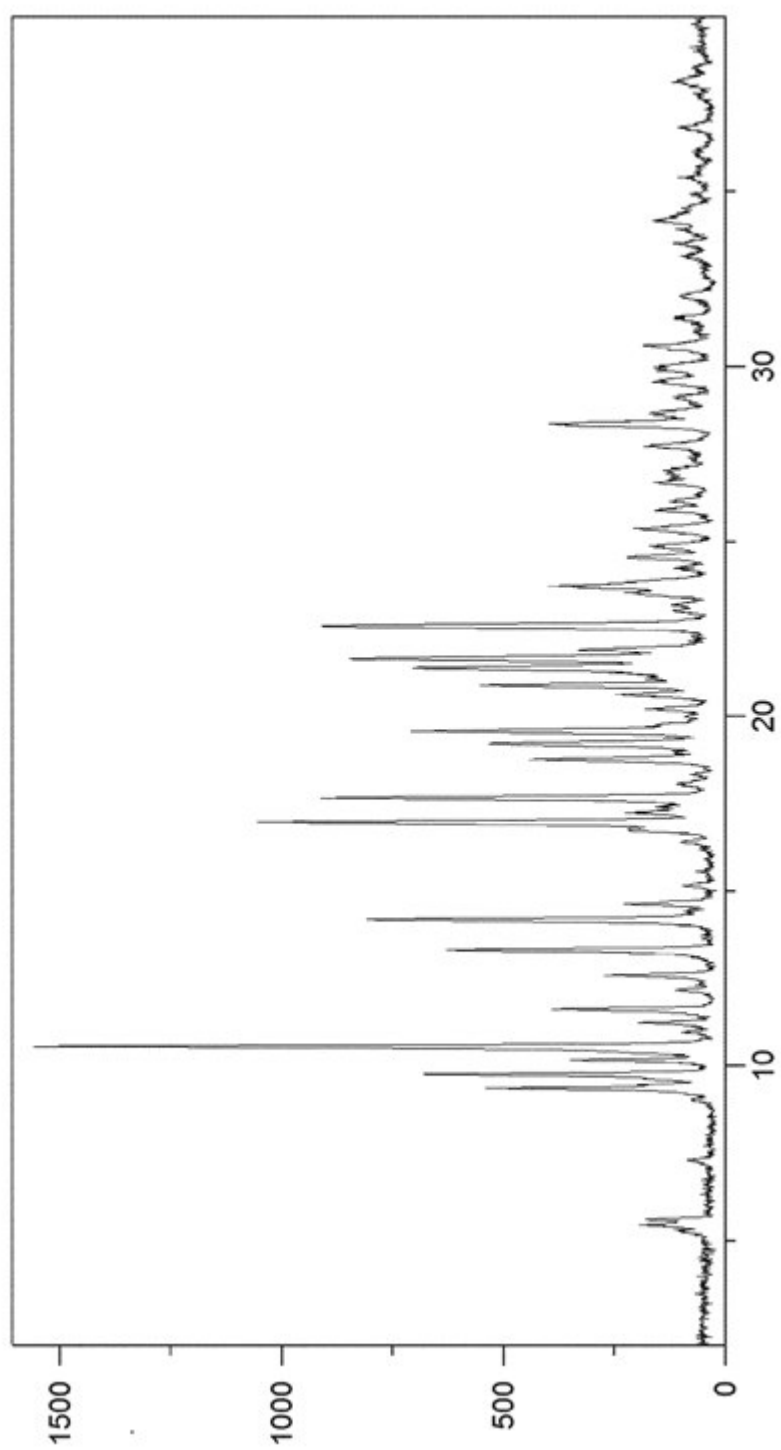


Figura 7

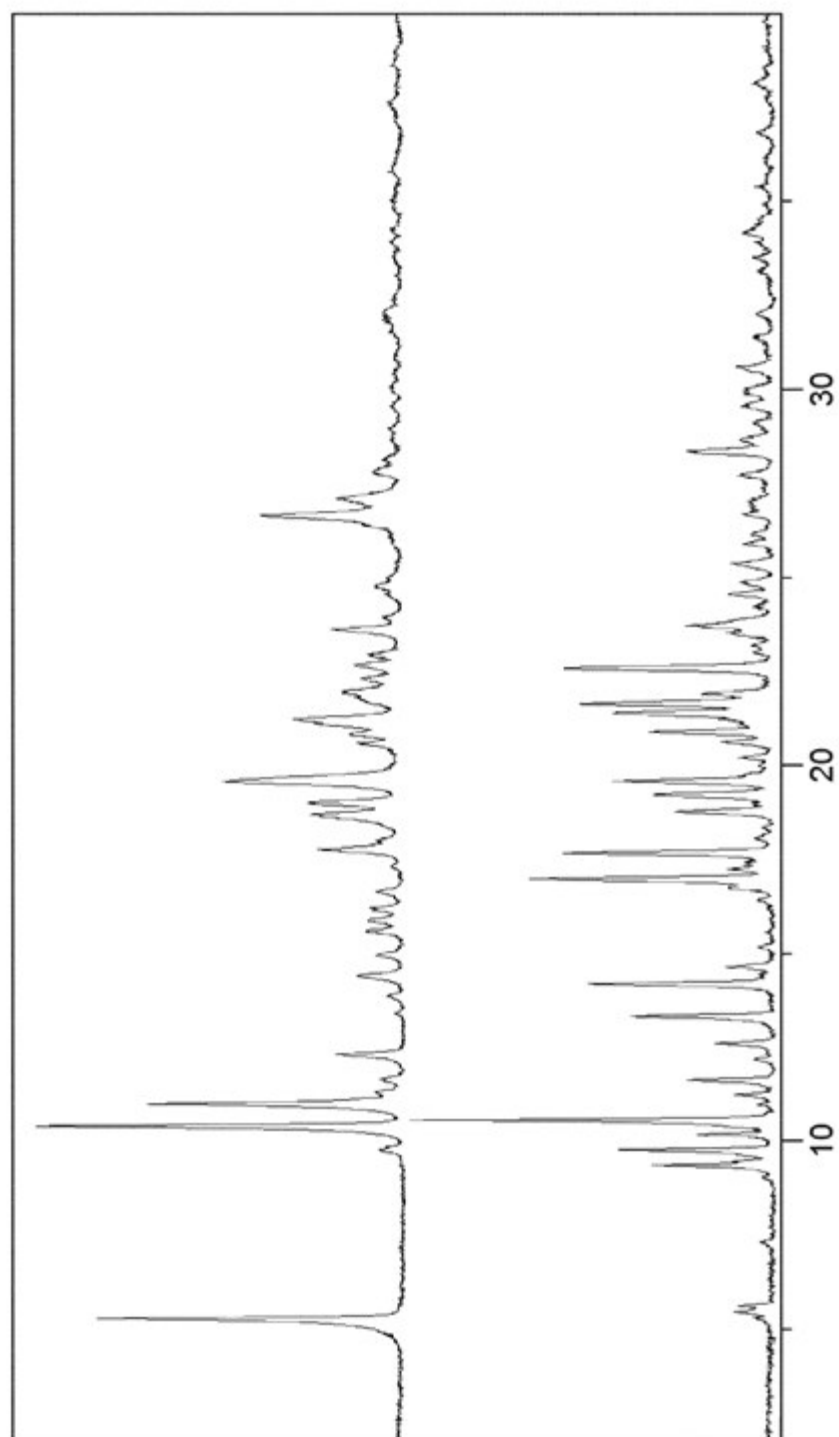


Figura 8

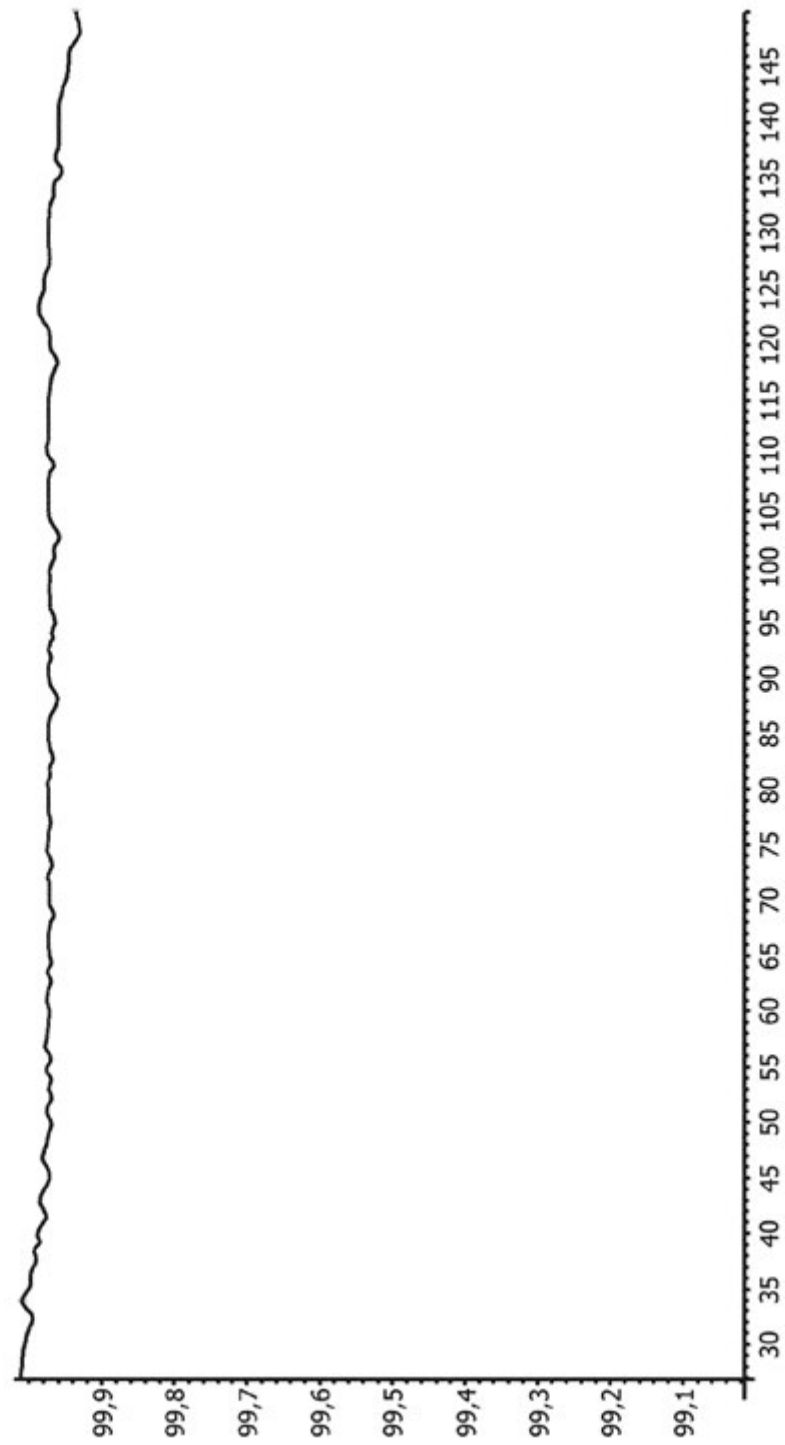


Figura 9

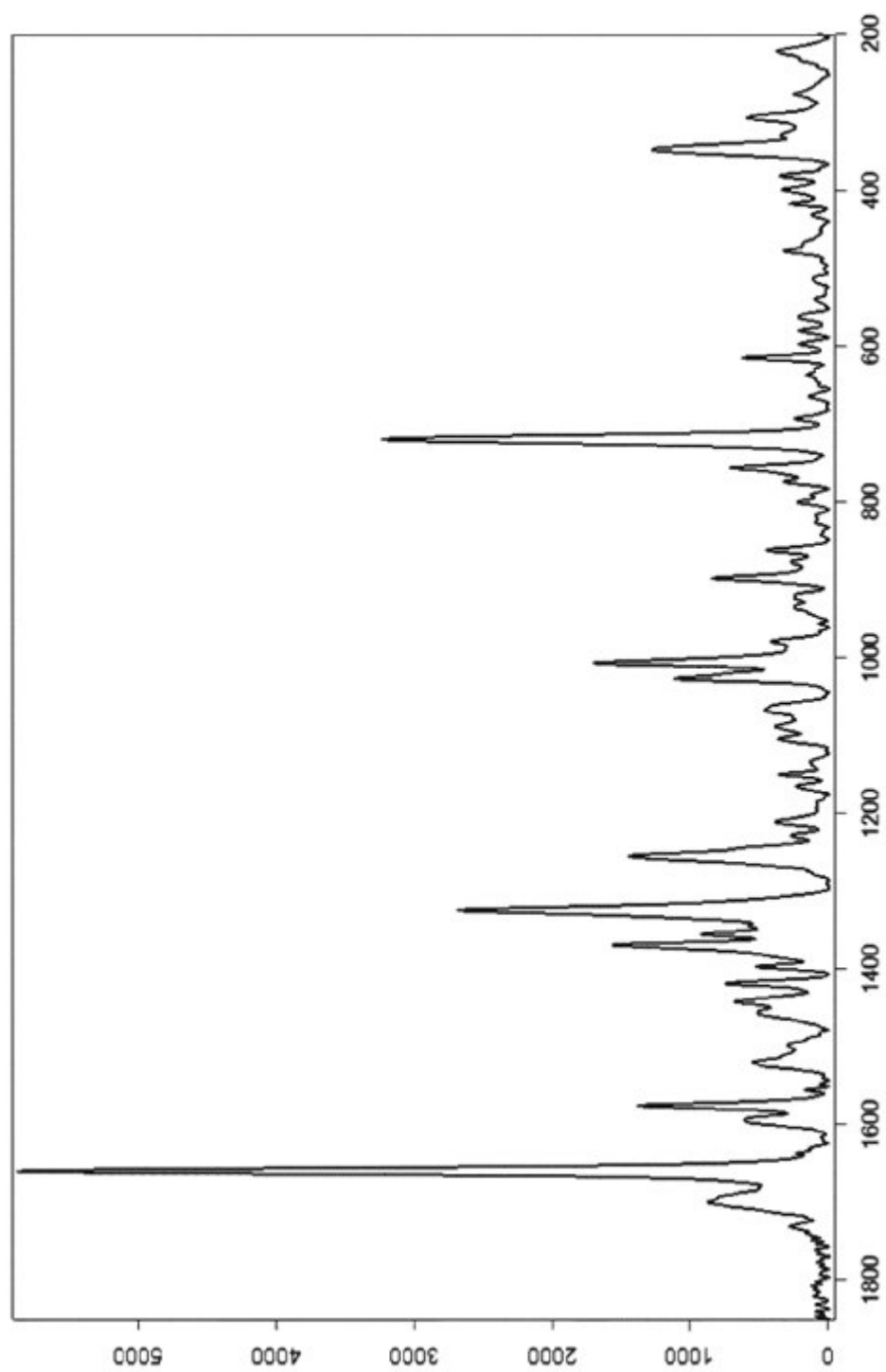


Figura 10

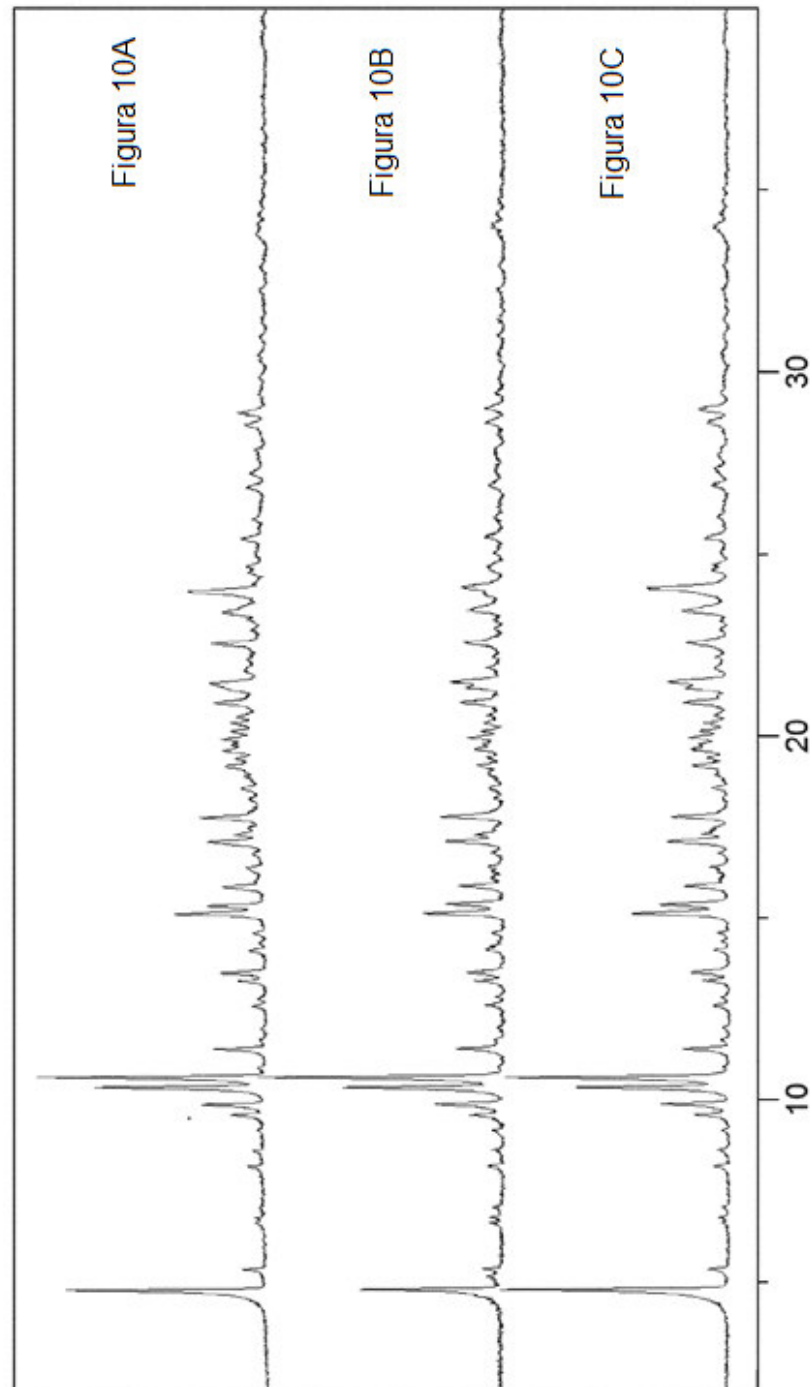


Figura 11

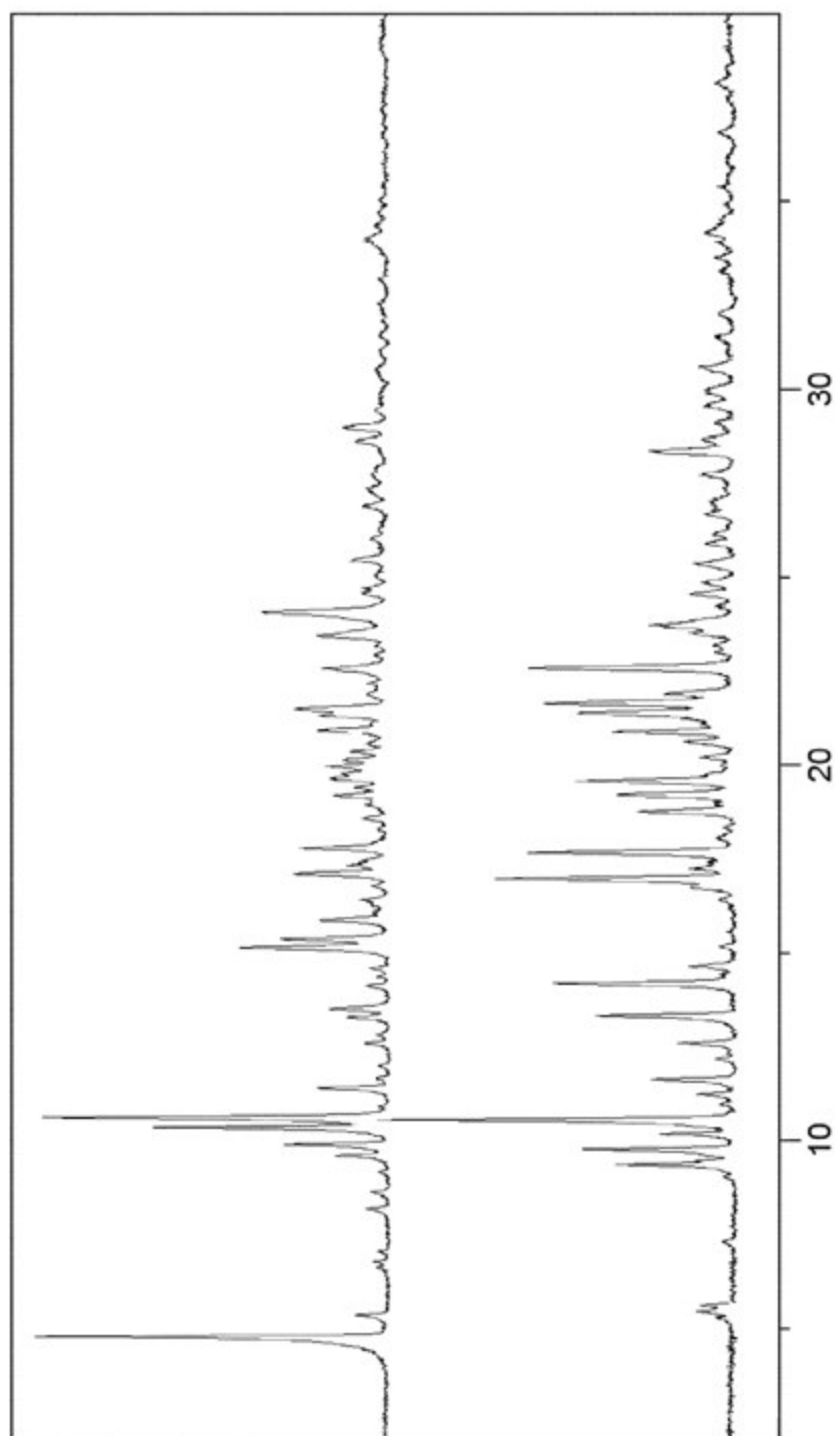


Figura 12

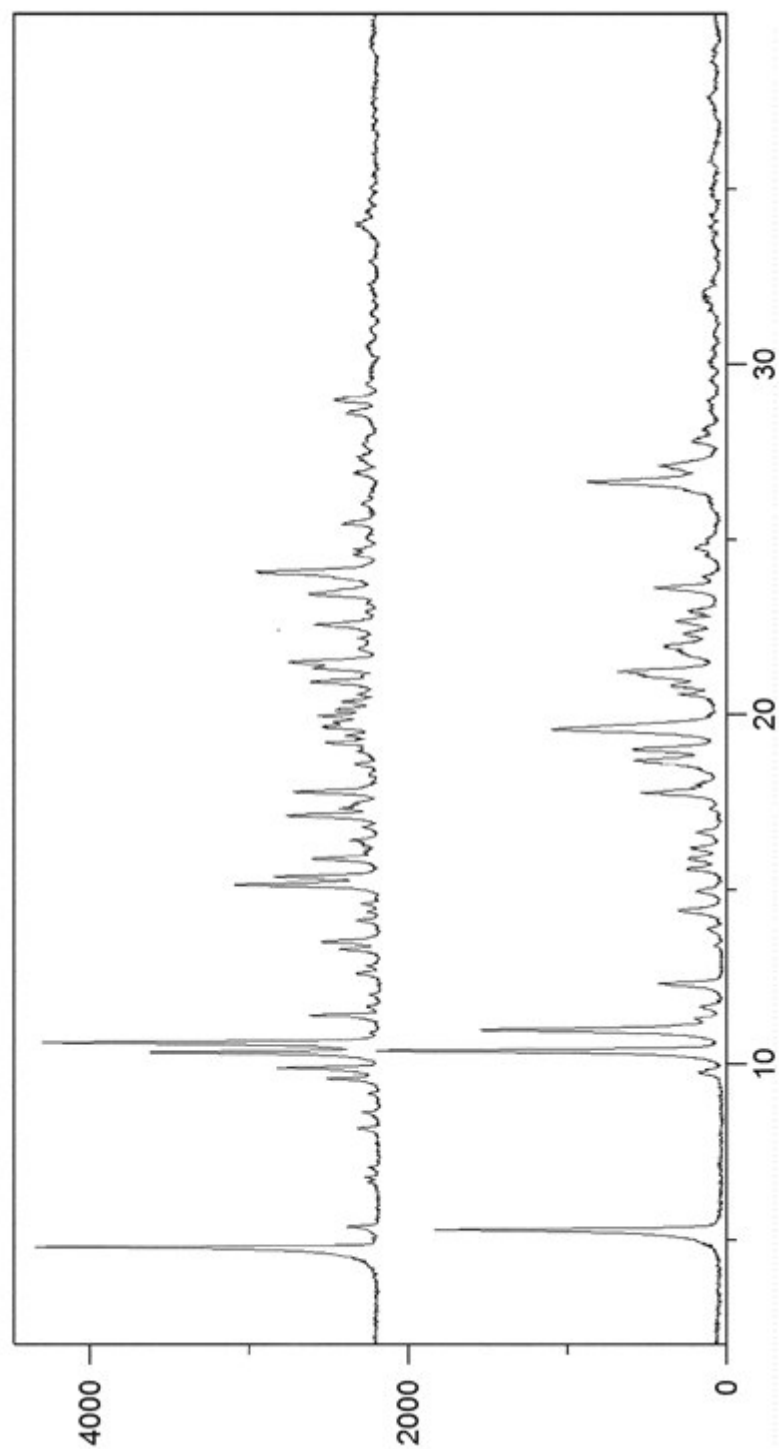


Figura 13

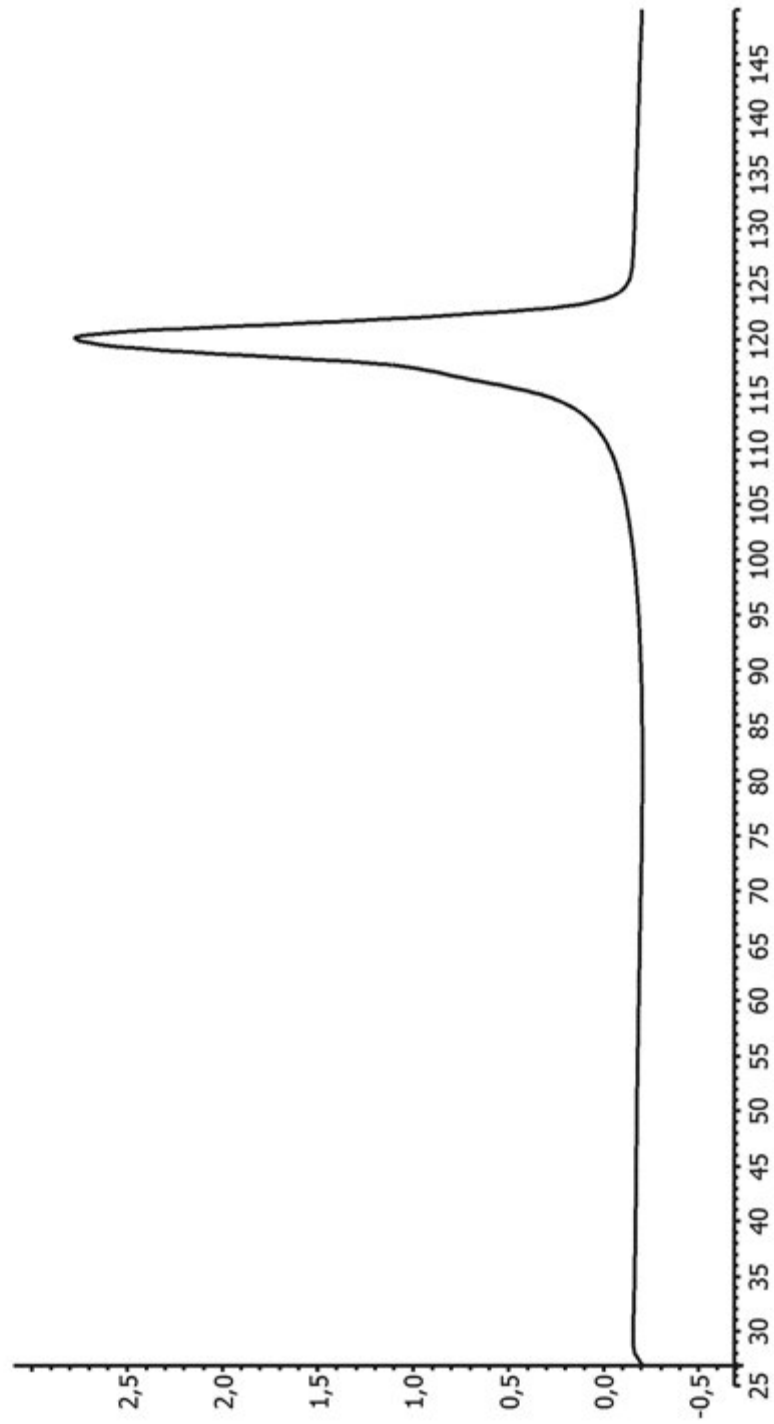


Figura 14

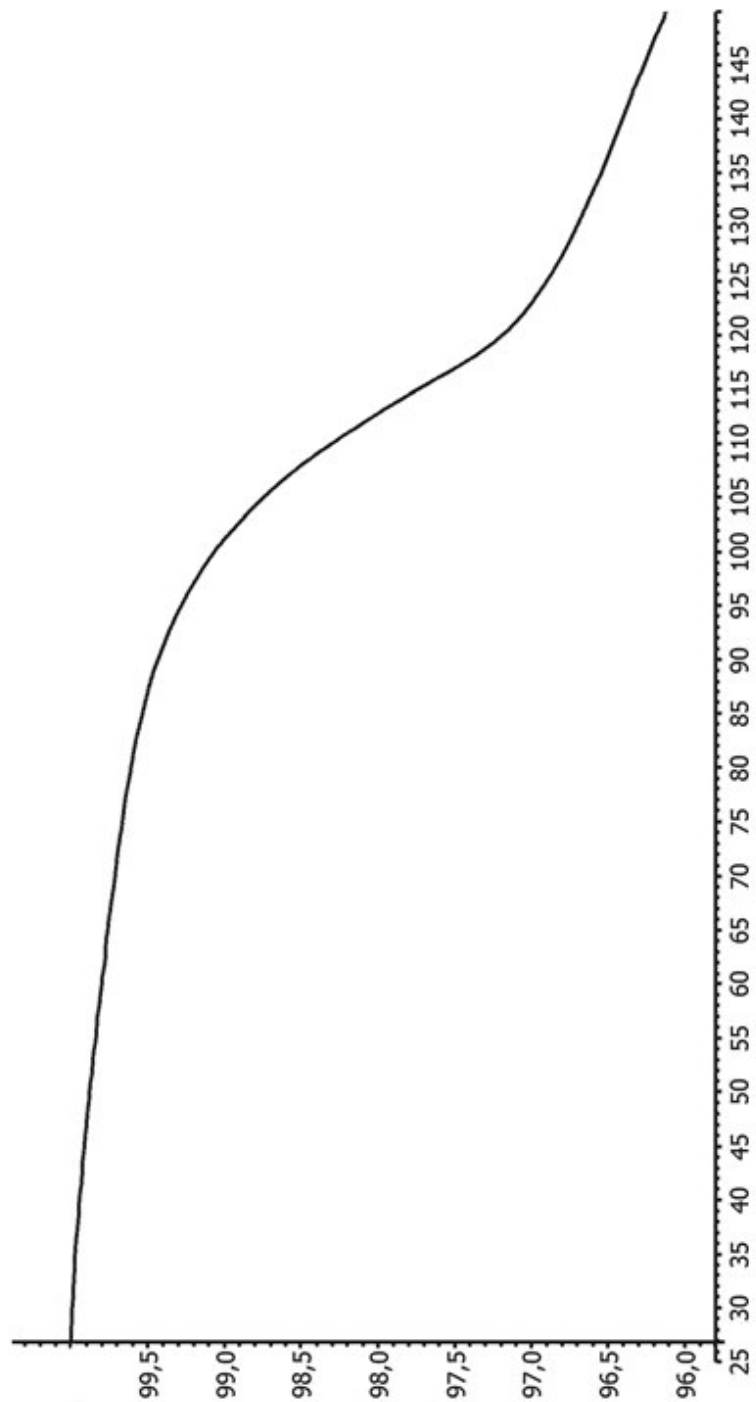


Figura 15

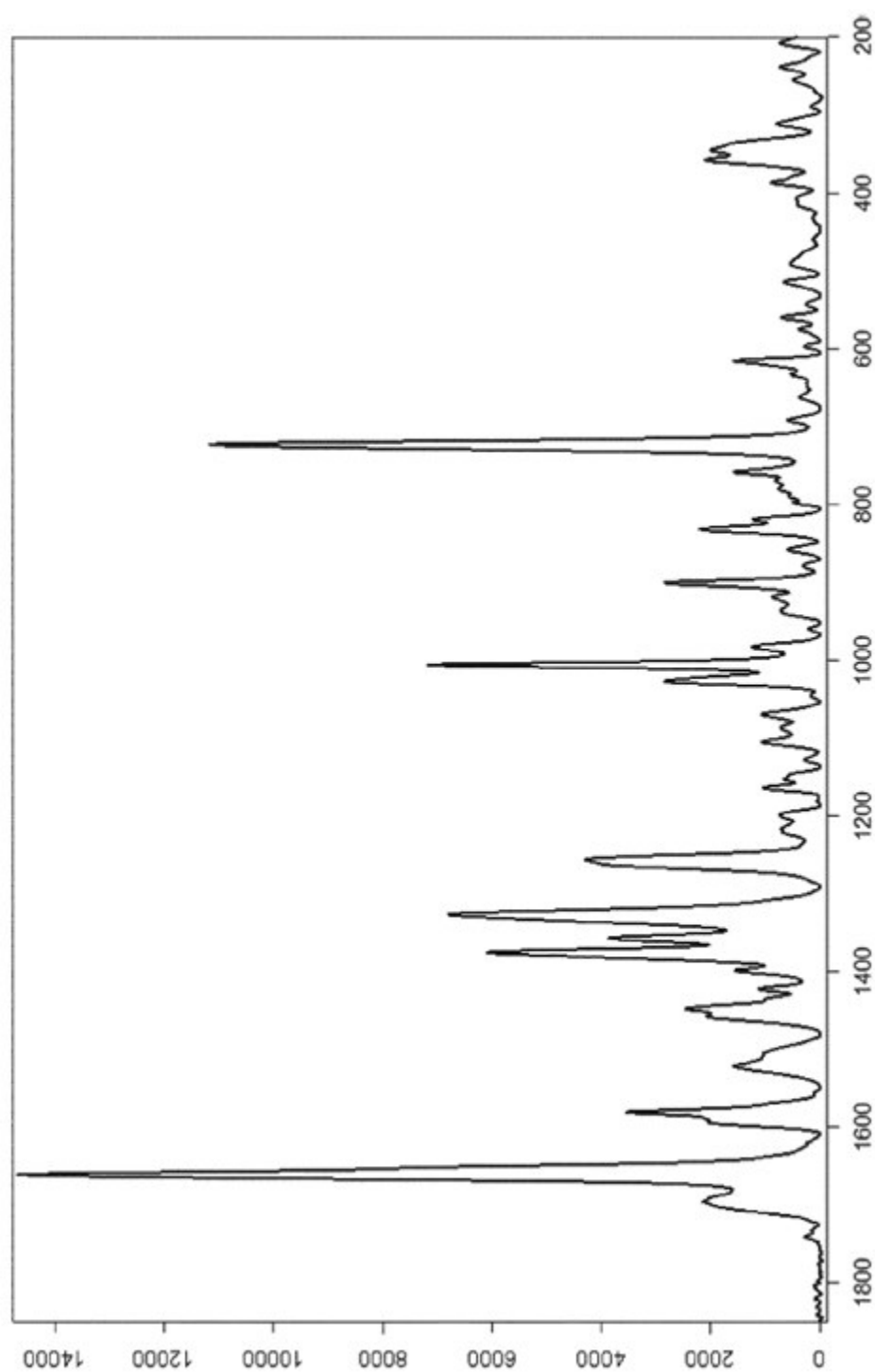


Figura 16

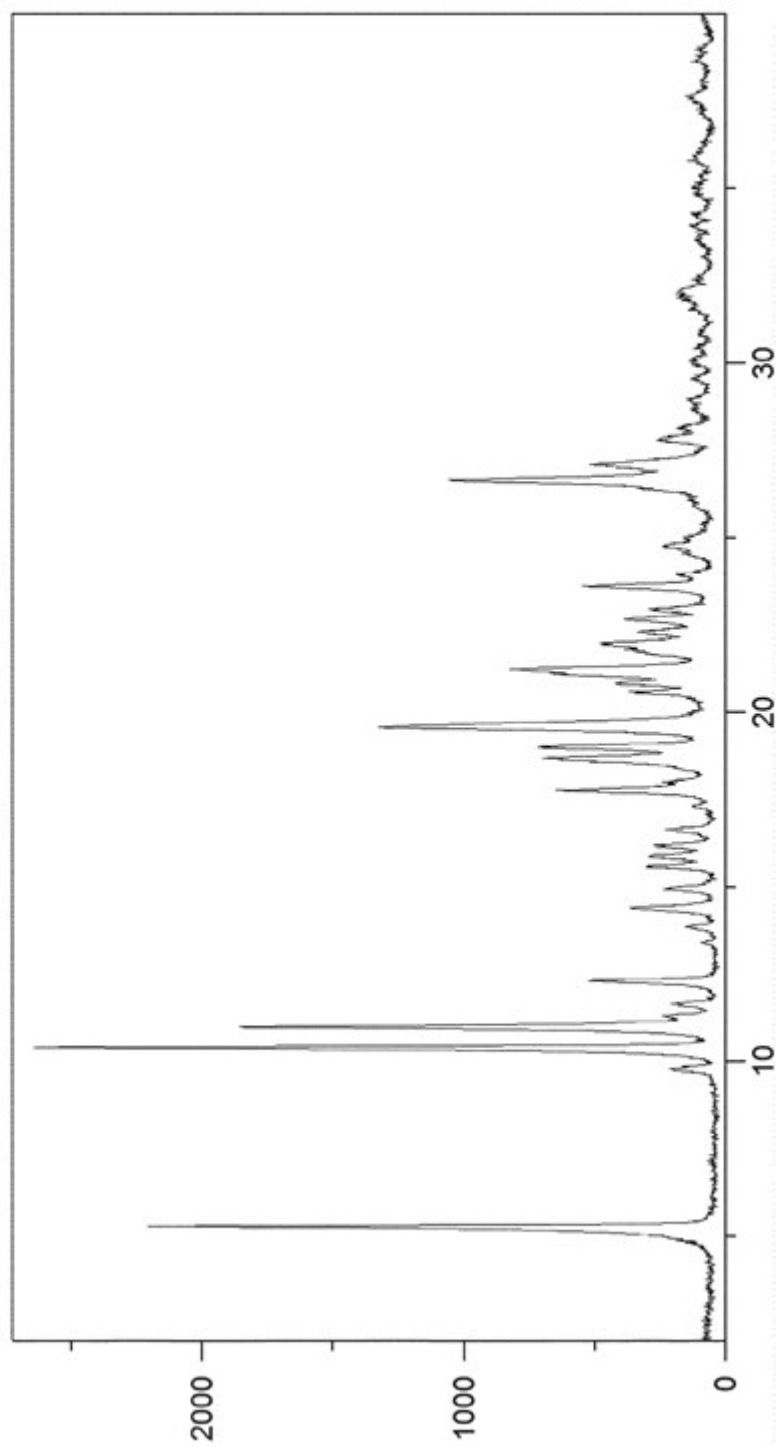


Figura 17

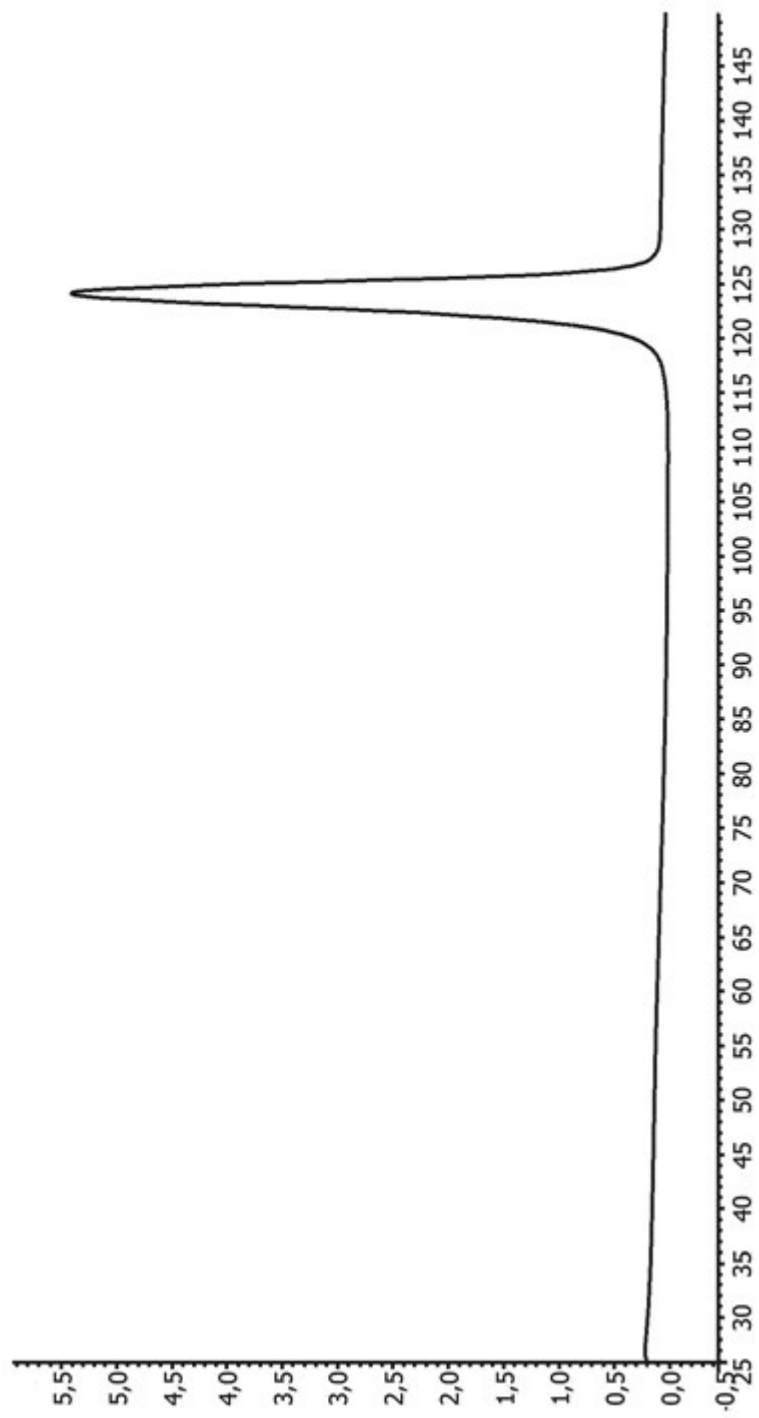


Figura 18

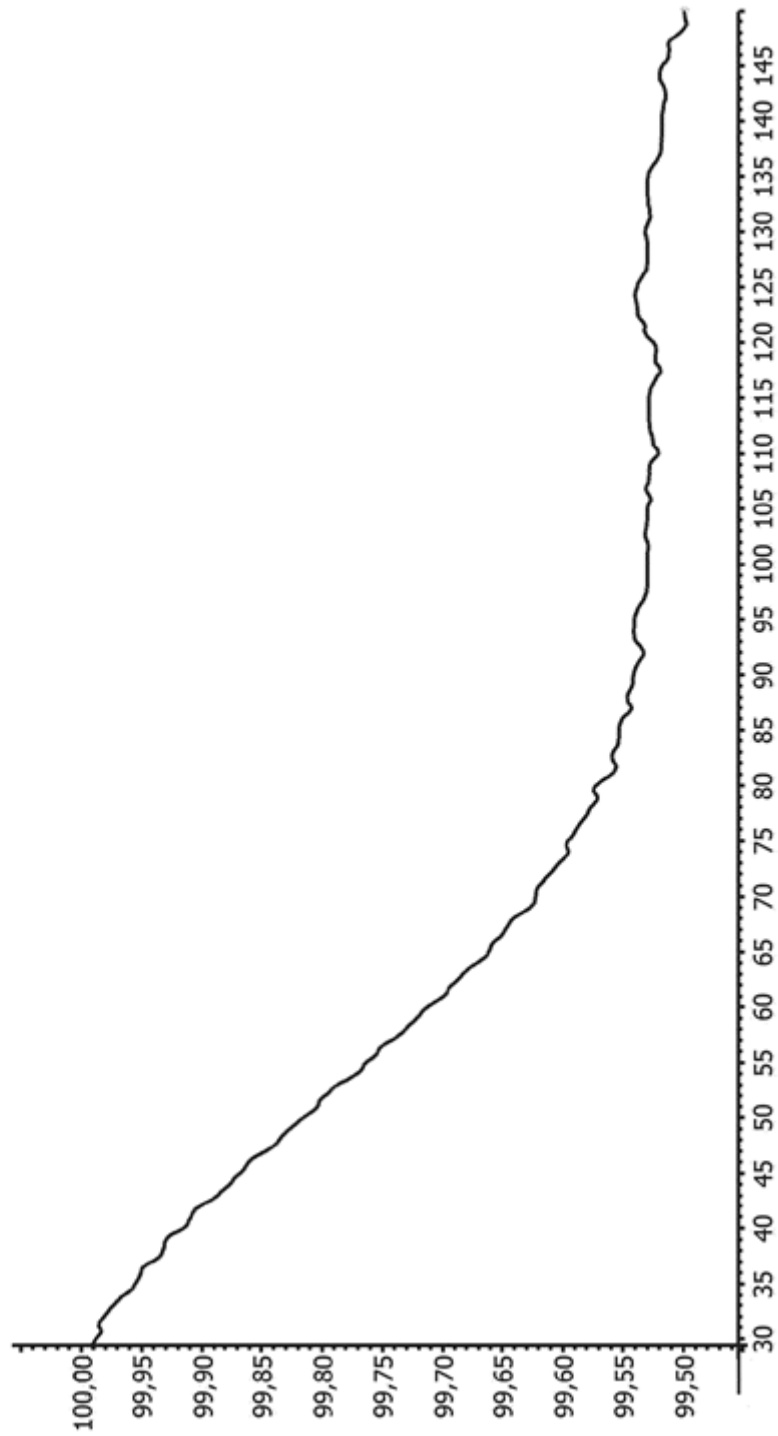


Figura 19

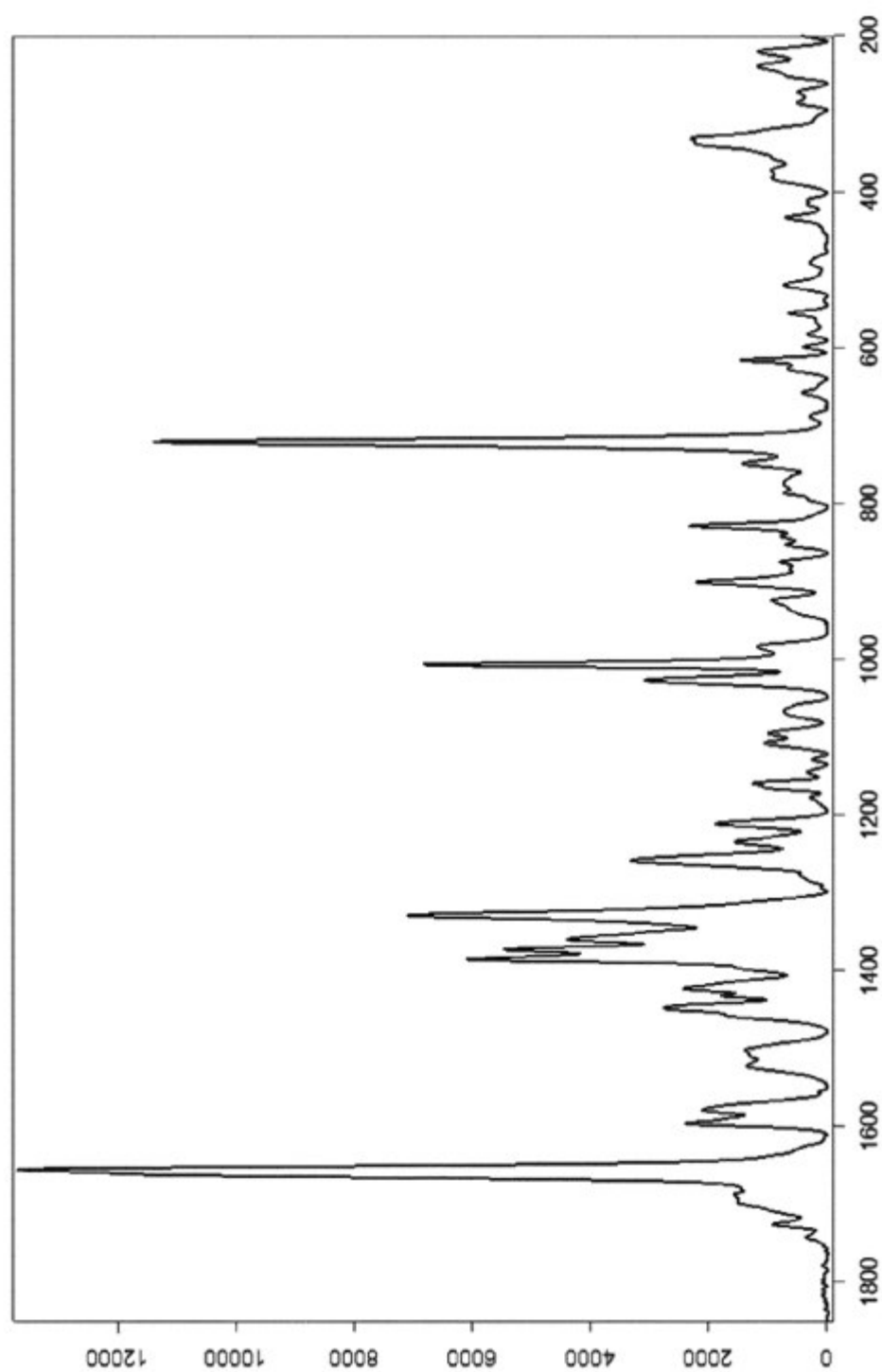


Figura 20A

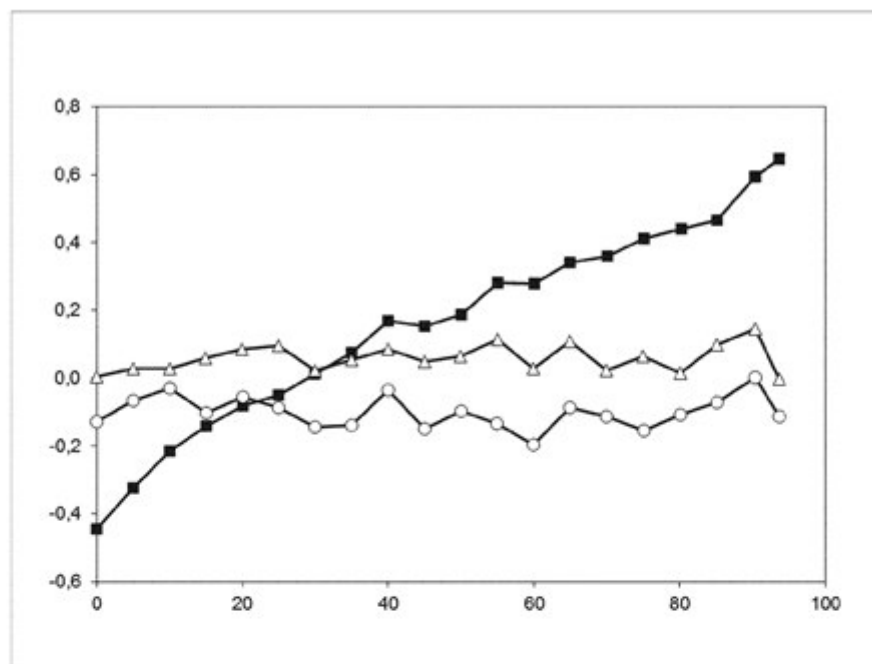


Figura 20B

