



(12) BẢN MÔ TẢ SÁNG CHẾ THUỘC BẰNG ĐỘC QUYỀN SÁNG CHẾ
(19) Cộng hòa xã hội chủ nghĩa Việt Nam (VN) (11)
CỤC SỞ HỮU TRÍ TUỆ
(51)⁷ C07D 473/34; A61P 31/20; A61K 31/52; A61P 31/18 (13) B

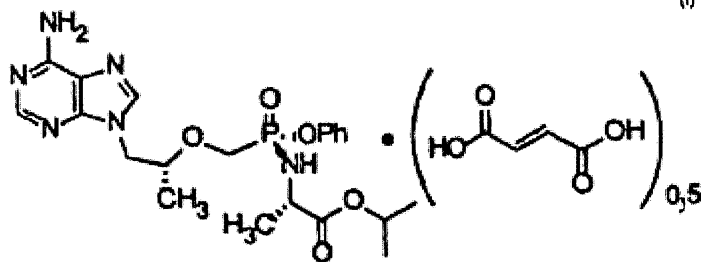


1-0023287

(21) 1-2014-00440 (22) 15/08/2012
(86) PCT/US2012/050920 15/08/2012 (87) WO2013/025788 21/02/2013
(30) 61/524,224 16/08/2011 US
(45) 27/04/2020 385 (43) 25/02/2015 323A
(73) GILEAD SCIENCES, INC. (US)
333 Lakeside Drive, Foster City, CA 94404, United States of America
(72) LIU, Dazhan (CA); SHI, Bing (US); WANG, Fang (CN); YU, Richard, Hung Chiu (US)
(74) Công ty TNHH Tầm nhìn và Liên danh (VISION & ASSOCIATES CO.LTD.)

(54) HỢP CHẤT TENOFOVIR ALAFENAMIT HEMIFUMARAT, DƯỢC PHẨM CHỨA HỢP CHẤT NÀY VÀ PHƯƠNG PHÁP ĐIỀU CHẾ CHÚNG

(57) Sáng chế đề cập đến hợp chất 9-[(R)-2-[[[(S)-[(S)-1-(isopropoxycarbonyl)ethyl]amino]phenoxyphosphinyl]methoxy]propyl]adenin (tenofovir alafenamit) ở dạng hemifumarat có công thức (I), và hợp chất tenofovir alafenamit hemifumarat được sử dụng trong liệu pháp chống virus.



Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến hợp chất 9-[(R)-2-[[[(S)-[(S)-1-(isopropoxycarbonyl)ethyl]amino]phenoxyphosphinyl]methoxy]propyl]adenin (tenofovir alafenamit) ở dạng hemifumarat, dược phẩm chứa hợp chất tenofovir alafenamit ở dạng hemifumarat, và phương pháp điều chế hợp chất tenofovir alafenamit ở dạng hemifumarat.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Bằng sáng chế Mỹ số 7,390,791 và 7,803,788 mô tả tiền dược chất nhất định của các chất tương tự nucleotit phosphonat có thể sử dụng trong điều trị bệnh. Một tiền dược chất như vậy là 9-[(R)-2-[[[(S)-[(S)-1-(isopropoxycarbonyl)ethyl]amino]phenoxyphosphinyl]methoxy]propyl]adenin. Hợp chất này cũng được biết dưới tên hóa học ngắn gọn là L-alanin, este của N-[[[(1R)-2-(6-amino-9H-purin-9-yl)-1-methylethoxy]methyl]phenoxyphosphinyl]-, 1-methylethyl. Bằng sáng chế Mỹ số 7,390,791 và 7,803,788 cũng bộc lộ dạng monofumarat của hợp chất này và phương pháp điều chế nó (ví dụ, xem ví dụ 4).

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Mục đích của sáng chế là đề xuất hợp chất 9-[(R)-2-[[[(S)-[(S)-1-(isopropoxycarbonyl)ethyl]amino]phenoxyphosphinyl]methoxy]propyl]adenin ở dạng hemifumarat. Tên gọi của 9-[(R)-2-[[[(S)-[(S)-1-(isopropoxycarbonyl)ethyl]amino]phenoxyphosphinyl]methoxy]propyl]adenin là tenofovir alafenamit. Hợp chất tenofovir alafenamit ở dạng hemifumarat cũng được đề cập đến trong bản mô tả này là hợp chất tenofovir alafenamit hemifumarat.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất tenofovir alafenamit hemifumarat.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất hợp chất tenofovir alafenamit hemifumarat, trong đó tỷ lệ giữa axit fumaric và tenofovir alafenamit là $0,5 \pm 0,1$, hoặc $0,5 \pm 0,05$, hoặc $0,5 \pm 0,01$, hoặc khoảng 0,5.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất tenofovir alafenamit hemifumarat ở dạng rắn.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất tenofovir alafenamit hemifumarat có mẫu nhiễu xạ bột tia X (XRPD) có các giá trị 2θ là $6,9 \pm 0,2^\circ$ và $8,6 \pm 0,2^\circ$. Theo phương án khác, sáng chế đề xuất hợp chất tenofovir alafenamit hemifumarat trong đó mẫu XRPD có các giá trị 2θ là $6,9 \pm 0,2^\circ$, $8,6 \pm 0,2^\circ$, $11,0 \pm 0,2^\circ$, $15,9 \pm 0,2^\circ$, và $20,2 \pm 0,2^\circ$.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất tenofovir alafenamit hemifumarat có đường thu nhiệt khởi phát của phép đo nhiệt lượng quét vi sai (differential scanning calorimetry - DSC) là $131 \pm 2^\circ\text{C}$, hoặc $131 \pm 1^\circ\text{C}$.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất dược phẩm chứa hợp chất tenofovir alafenamit hemifumarat và tá dược được dụng. Theo phương án khác, sáng chế đề xuất dược phẩm, còn chứa chất trị liệu bổ sung. Theo phương án khác, chất trị liệu bổ sung được chọn từ nhóm gồm chất ức chế của virus gây suy giảm miễn dịch ở người (HIV), chất ức chế HIV không nucleosit của enzym phiên mã ngược, chất ức chế HIV nucleosit của enzym phiên mã ngược, chất ức chế HIV nucleotit của enzym phiên mã ngược, chất ức chế HIV integraza, và chất ức chế CCR5.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất tenofovir alafenamit hemifumarat được sử dụng để điều trị bệnh nhiễm virus gây suy giảm miễn dịch ở người (HIV). Theo phương án khác, sáng chế đề xuất dược phẩm chứa hợp chất tenofovir alafenamit hemifumarat được sử dụng để điều trị bệnh nhiễm HIV. Theo phương án khác, hợp chất tenofovir alafenamit hemifumarat hoặc dược phẩm được sử dụng với một hoặc nhiều chất trị liệu bổ sung được chọn từ nhóm gồm chất ức chế proteaza HIV, chất ức chế HIV không nucleosit của enzym phiên mã ngược, chất ức chế HIV nucleosit của enzym phiên mã ngược, chất ức chế HIV nucleotit của enzym phiên mã ngược, chất ức chế HIV integraza, và chất ức chế CCR5.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất tenofovir alafenamit hemifumarat được sử dụng để điều trị bệnh nhiễm virus gây bệnh viêm gan B (HBV). Theo phương án khác, sáng chế đề xuất được phẩm chứa hợp chất tenofovir alafenamit hemifumarat được sử dụng để điều trị bệnh nhiễm HBV.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất phương pháp bào chế được phẩm bao gồm bước kết hợp hợp chất tenofovir alafenamit hemifumarat và tá dược được dùng để tạo ra dược phẩm.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất phương pháp điều chế hợp chất tenofovir alafenamit hemifumarat bao gồm bước đưa dung dịch chứa dung môi thích hợp; axit fumaric; tenofovir alafenamit; và, tùy ý, một hoặc nhiều hạt giống tenofovir alafenamit hemifumarat vào các điều kiện mà tạo ra sự kết tinh của axit fumaric và tenofovir alafenamit. Theo một phương án, dung môi gồm axetonitril. Theo phương án khác, dung dịch được đưa vào nhiệt độ nằm trong khoảng từ khoảng 0°C đến khoảng 75°C.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất tenofovir alafenamit hemifumarat để sử dụng trong trị liệu y tế.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất tenofovir alafenamit hemifumarat được sử dụng để bào chế hoặc sản xuất thuốc để chẩn đoán hoặc điều trị bệnh nhiễm HIV. Theo phương án khác sáng chế đề cập đến hợp chất tenofovir alafenamit hemifumarat được sử dụng để bào chế hoặc sản xuất thuốc để điều trị bệnh nhiễm HIV.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất tenofovir alafenamit hemifumarat được sử dụng để bào chế hoặc sản xuất thuốc để chẩn đoán hoặc điều trị bệnh nhiễm HBV.

Theo một số phương án của sáng chế, hợp chất tenofovir alafenamit hemifumarat hoặc dược phẩm chứa chúng được sử dụng theo chế độ nhiều liều/ngày. Theo các phương án khác, hợp chất tenofovir alafenamit hemifumarat hoặc dược phẩm chứa chúng được sử dụng theo chế độ một liều/ngày.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất chế phẩm chủ yếu chứa hợp chất tenofovir alafenamit hemifumarat.

Mô tả vắn tắt các hình vẽ

Fig. 1 là giản đồ mẫu nhiễu xạ bột tia X (X-ray powder diffraction - XRPD) của hợp chất tenofovir alafenamit hemifumarat.

Fig. 2 là sơ đồ phân tích DSC của hợp chất tenofovir alafenamit hemifumarat.

Fig. 3 là sơ đồ của dữ liệu phân tích nhiệt trọng (thermogravimetric analysis - TGA) đối với hợp chất tenofovir alafenamit hemifumarat.

Fig. 4 là sơ đồ phân tích hấp thụ hơi động (dynamic vapor sorption - DVS) của hợp chất tenofovir alafenamit hemifumarat.

Mô tả chi tiết sáng chế

Các giá trị cụ thể được liệt kê trong bản mô tả này đối với các gốc, các phân tử thế, và khoảng giá trị chỉ nhằm mục đích minh họa; chúng không loại trừ các giá trị đã được xác định khác hoặc các giá trị khác nằm trong khoảng giá trị đã được xác định đối với các gốc và phân tử thế này.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất tenofovir alafenamit ở dạng hemifumarat (tức là, hợp chất tenofovir alafenamit hemifumarat). Dạng này có thể có tỷ lệ (tức là, tỷ lệ theo hệ số tỷ lượng hoặc tỷ lệ mol) của axit fumaric với tenofovir alafenamit là $0,5 \pm 0,1$, $0,5 \pm 0,05$, $0,5 \pm 0,01$, hoặc khoảng 0,5, hoặc các tỷ lệ tương tự.

Theo một phương án, hợp chất tenofovir alafenamit hemifumarat có chứa axit fumaric và tenofovir alafenamit theo tỷ lệ là $0,5 \pm 0,1$.

Theo một phương án, hợp chất tenofovir alafenamit hemifumarat chủ yếu chứa axit fumaric và tenofovir alafenamit theo tỷ lệ là $0,5 \pm 0,1$.

Theo một phương án, hợp chất tenofovir alafenamit hemifumarat có mẫu XRPD có các giá trị 2theta là $6,9 \pm 0,2^\circ$, $8,6 \pm 0,2^\circ$, $10,0 \pm 0,2^\circ$, $11,0 \pm 0,2^\circ$, $12,2 \pm 0,2^\circ$, $15,9 \pm 0,2^\circ$, $16,3 \pm 0,2^\circ$, $20,2 \pm 0,2^\circ$, và $20,8 \pm 0,2^\circ$.

Theo một phương án, hợp chất tenofovir alafenamit hemifumarat có mẫu XRPD có ít nhất bốn giá trị 2θ được chọn từ $6,9 \pm 0,2^\circ$, $8,6 \pm 0,2^\circ$, $10,0 \pm 0,2^\circ$, $11,0 \pm 0,2^\circ$, $12,2 \pm 0,2^\circ$, $15,9 \pm 0,2^\circ$, $16,3 \pm 0,2^\circ$, $20,2 \pm 0,2^\circ$, và $20,8 \pm 0,2^\circ$.

Theo một phương án, hợp chất tenofovir alafenamit hemifumarat có đường thu nhiệt khởi phát DSC là $131 \pm 2^\circ\text{C}$, hoặc $131 \pm 1^\circ\text{C}$.

Theo một phương án, chế phẩm tenofovir alafenamit hemifumarat chứa tenofovir alafenamit monofumarat với lượng nhỏ hơn khoảng 5% khối lượng.

Theo một phương án, chế phẩm tenofovir alafenamit hemifumarat chứa tenofovir alafenamit monofumarat với lượng nhỏ hơn khoảng 1% khối lượng.

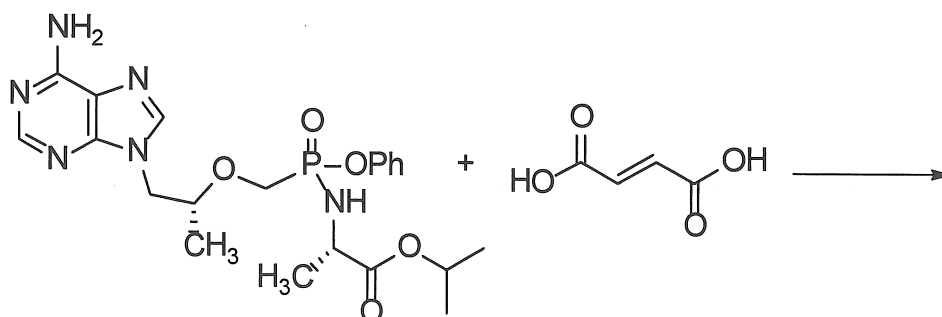
Theo một phương án, chế phẩm tenofovir alafenamit hemifumarat chứa tenofovir alafenamit monofumarat với lượng nhỏ hơn khoảng 0,5% khối lượng.

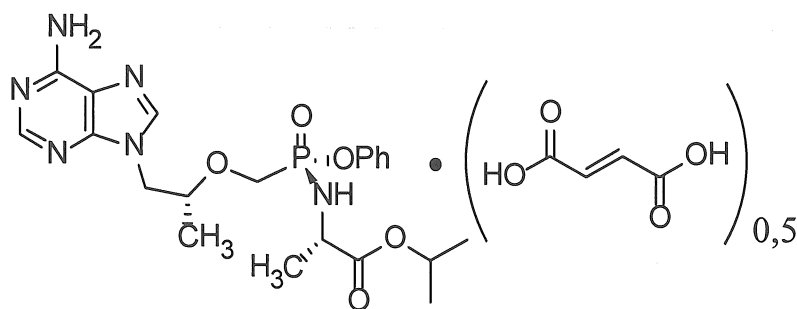
Theo một phương án, chế phẩm tenofovir alafenamit hemifumarat chứa tenofovir alafenamit monofumarat với lượng không phát hiện được.

Tenofovir alafenamit (tức là, hợp chất 9-[(R)-2-[[[(S)-[(S)-1-(isopropoxycarbonyl)ethyl]amino]phenoxyphosphinyl]methoxy]propyl]adenin) có thể được điều chế như được nêu trong bằng sáng chế Mỹ số 7,390,791.

Sự kết tinh chọn lọc

Theo một phương án, hợp chất tenofovir alafenamit hemifumarat có thể được điều chế bằng cách sử dụng sự kết tinh chọn lọc. Ví dụ về sơ đồ của phương pháp điều chế này như sau.





Phương pháp có thể được tiến hành bằng cách đưa dung dịch chứa: a) dung môi thích hợp; b) axit fumaric; c) tenofovir alafenamit; và, tùy ý, d) một hoặc nhiều hạt giống chứa hợp chất tenofovir alafenamit hemifumarat, vào các điều kiện mà tạo ra sự kết tinh của axit fumaric và tenofovir alafenamit. Dung dịch bắt đầu có thể có chứa chất đồng phân không đối quang đơn lẻ của tenofovir alafenamit hoặc hỗn hợp của tenofovir alafenamit và một hoặc nhiều chất đồng phân không đối quang khác của nó (ví dụ, GS-7339, như được mô tả trong bằng sáng chế Mỹ số 7,390,791).

Sự kết tinh chọn lọc có thể được tiến hành trong dung môi thích hợp bất kỳ. Ví dụ, nó có thể được tiến hành trong dung môi proton hoặc trong dung môi hữu cơ không proton, hoặc trong hỗn hợp của chúng. Theo một phương án, dung môi gồm dung môi proton (ví dụ nước hoặc rượu isopropyl). Theo phương án khác, dung môi gồm dung môi hữu cơ không proton (ví dụ axeton, axetonitril (ACN), toluen, etyl axetat, isopropyl axetat, heptan, tetrahydrofuran (THF), 2-metyl THF, metyl etyl keton, hoặc metyl isobutyl keton, hoặc hỗn hợp của chúng). Theo một phương án, dung môi gồm ACN hoặc hỗn hợp của ACN và lên đến khoảng 50% metylen clorua (theo thể tích). Sự kết tinh chọn lọc cũng có thể được tiến hành ở nhiệt độ thích hợp bất kỳ, ví dụ, nhiệt độ nằm trong khoảng từ khoảng 0°C đến khoảng 70°C. Theo một phương án cụ thể, sự phân giải được thực hiện ở nhiệt độ khoảng 0°C.

Một ưu điểm chính của hợp chất tenofovir alafenamit ở dạng hemifumarat so với dạng monofumarat là khả năng đặc biệt của nó để làm sạch GS-7339 (tức là, 9-[(R)-2-[[[(R)-[(S)-1-(isopropoxycarbonyl)etyl]amino]phenoxyphosphinyl]metoxy]propyl]adenin; được

bộc lộ trong, ví dụ bằng sáng chế Mỹ số 7,390,791), mà là tạp chất đồng phân không đối quang chính trong thành phần được tính. Do vậy, hợp chất tenofovir alafenamit ở dạng hemifumarat có thể được tách ra một cách không khó khăn và dễ dàng hơn khỏi tạp chất so với dạng monofumarat. Các ưu điểm chính khác của hợp chất tenofovir alafenamit hemifumarat so với dạng monofumarat bao gồm độ ổn định nhiệt động và độ ổn định hoá học được cải thiện (bao gồm độ ổn định khi được bảo quản trong thời gian dài), khả năng tái lập quy trình cao hơn, độ đồng đều thành phần sản phẩm thuốc tốt hơn, và nhiệt độ nóng chảy cao hơn.

Hợp chất tenofovir alafenamit hemifumarat có thể được sử dụng trong việc điều trị và/hoặc điều trị dự phòng một hoặc nhiều bệnh nhiễm virus ở người hoặc động vật, bao gồm bệnh nhiễm trùng do virus ADN, virus ARN, hecpetvirus (ví dụ CMV, HSV 1, HSV 2, VZV), retrovirus, hepadnavirus (ví dụ HBV), papilomavirus, hantavirus, adenovirus và HIV gây ra. Bằng sáng chế Mỹ số 6,043,230 (được nêu ở đây chỉ nhằm mục đích tham khảo) và các tài liệu công bố khác mô tả tính đặc hiệu kháng virus của các chất tương tự nucleotit, như tenofovir disoproxil. Tương tự như tenofovir disoproxil, tenofovir alafenamit là dạng tiền dược chất khác của tenofovir, và có thể được sử dụng trong việc điều trị và/hoặc điều trị dự phòng các tình trạng bệnh lý tương tự.

Hợp chất tenofovir alafenamit hemifumarat có thể được sử dụng bằng đường dùng bất kỳ thích hợp với tình trạng bệnh lý cần được điều trị. Đường dùng thích hợp bao gồm đường miệng, trực tràng, mũi, khu trú (bao gồm mắt, má, và dưới lưỡi), âm đạo, và ngoài đường tiêu hóa (bao gồm dưới da, trong cơ, tĩnh mạch, trong da, nội tuỷ mạc, và trên màng cứng). Nói chung, hợp chất tenofovir alafenamit hemifumarat được sử dụng qua đường miệng, nhưng nó có thể được sử dụng bằng đường dùng bất kỳ trong số các đường dùng khác được nêu trong bản mô tả này.

Do đó, dược phẩm bao gồm dược phẩm thích hợp để dùng khu trú hoặc toàn thân, bao gồm dùng qua đường miệng, trực tràng, mũi, má, dưới lưỡi, âm đạo, hoặc ngoài đường tiêu hóa (bao gồm dưới da, trong cơ, tĩnh mạch, trong da, nội tuỷ mạc, và trên màng cứng). Chế phẩm là ở dạng liều đơn vị và được bào chế

bằng phương pháp bất kỳ trong số các phương pháp đã biết trong lĩnh vực dược phẩm.

Để dùng trị liệu qua đường miệng, hợp chất tenofovir alafenamit hemifumarat có thể được kết hợp với một hoặc nhiều tá dược và được sử dụng dưới dạng viên nén có thể nuốt vào bụng, viên nén thấm qua má, thuốc viên, viên nang, cồn ngọt, hỗn dịch, xirô, viên nhện, và dạng tương tự. Dược phẩm và dạng bào chế này thường sẽ chứa ít nhất là 0,1% tenofovir alafenamit hemifumarat. Tất nhiên, tỷ lệ phần trăm của hoạt chất này trong chế phẩm và dạng bào chế có thể thay đổi và có thể thường nằm trong khoảng 2% đến khoảng 60% hoặc nhiều hơn khối lượng của dạng liều đơn vị nhất định. Lượng hợp chất có hoạt tính trong dược phẩm hữu dụng để trị liệu tốt hơn nếu là lượng mà làm cho đạt được mức độ liều hữu hiệu khi sử dụng liều đơn vị đơn lẻ (ví dụ, viên nén). Chế phẩm dạng liều khác có thể cung cấp lượng hữu hiệu để điều trị của tenofovir alafenamit hemifumarat khi sử dụng lặp lại lượng hữu hiệu cận lâm sàng của chế phẩm này. Chế phẩm dạng liều đơn vị được ưu tiên bao gồm chế phẩm chứa liều lượng hàng ngày (ví dụ, chế độ một liều/ngày), cũng như chế phẩm chứa liều cận lâm sàng đơn vị hàng ngày, hoặc liều phân chia thích hợp của chúng (ví dụ, chế độ nhiều liều/ngày), của hợp chất tenofovir alafenamit hemifumarat.

Dược phẩm thích hợp để sử dụng qua đường miệng có thể ở dạng đơn vị rời rạc như viên nang, viên con nhộng, hoặc viên nén, mỗi đơn vị chứa lượng định trước của hợp chất tenofovir alafenamit hemifumarat; dưới dạng bột hoặc hạt; dưới dạng dung dịch hoặc hỗn dịch lỏng nền nước hoặc lỏng không phải nền nước; hoặc dưới dạng nhũ tương lỏng dầu-trong-nước hoặc nhũ tương lỏng nước-trong-dầu. Hợp chất tenofovir alafenamit hemifumarat cũng có thể ở dạng thuốc tiêm tĩnh mạch nhanh, thuốc tê, hoặc bột nhào.

Hợp chất tenofovir alafenamit hemifumarat tốt hơn nếu được dùng dưới dạng một phần của dược phẩm hoặc chế phẩm. Dược phẩm hoặc chế phẩm như vậy chứa hợp chất tenofovir alafenamit hemifumarat cùng với một hoặc nhiều chất mang/tá dược được dùng, và các thành phần trị liệu tùy ý khác. (Các) tá dược/(các) chất mang phải là “có thể chấp nhận được” theo nghĩa là tương thích

với các thành phần khác của chế phẩm và không có hại cho bệnh nhân. Tá dược gồm, nhưng không giới hạn ở, các chất mà có thể dùng làm chất dẫn thuốc hoặc môi trường cho tenofovir alafenamit hemifumarat (ví dụ, chất mang pha loãng). Chúng có thể được bao trong viên nang gelatin vỏ cứng hoặc mềm, có thể được ép thành viên nén, hoặc có thể được kết hợp trực tiếp với thức ăn trong chế độ ăn của bệnh nhân.

Do đó, viên nén, thuốc viên, viên tròn, viên nang, và dạng tương tự có thể còn chứa, mà không bị giới hạn ở, các thành phần sau đây: (các) chất kết dính, như hydroxypropyl xenluloza, povidon, hoặc hydroxypropyl metylxenluloza; (các) chất độn, như xenluloza dạng vi tinh thể, tinh bột được gelatin hoá trước, tinh bột, manitol, hoặc lactoza monohydrat; (các) chất gây rã, như croscarmelloza natri, povidon được liên kết chéo, hoặc natri tinh bột glycolat; (các) chất làm trơn, như magie stearat, axit stearic, hoặc stearat của kim loại khác; (các) chất làm ngọt, như sucroza, fructoza, lactoza, hoặc aspartam; và/hoặc (các) chất tạo hương vị, như hương bạc hà, dầu của cây lộc đề, hoặc anh đào. Khi dạng liều đơn vị là viên nang, nó có thể chứa, ngoài các thành phần nêu trên, chất mang lỏng, như dầu thực vật hoặc polyetylen glycol. Các thành phần khác có thể có mặt ở dạng chất bao hoặc theo cách khác làm cải biến trạng thái vật lý của dạng liều đơn vị rắn. Ví dụ, viên nén, viên tròn, hoặc viên nang có thể được phủ bằng gelatin, polyme, sáp, sen-lắc, hoặc đường và chất tương tự. Tất nhiên, nguyên liệu bất kỳ được sử dụng để điều chế dạng liều đơn vị bất kỳ thường là dược dụng và về cơ bản là không độc trong lượng được sử dụng. Ngoài ra, hợp chất tenofovir alafenamit hemifumarat có thể được kết hợp vào chế phẩm giải phóng kéo dài và thiết bị.

Đối với bệnh nhiễm khuẩn ở mắt hoặc mô bên ngoài khác, ví dụ miệng và da, dược phẩm tốt hơn nếu được sử dụng dưới dạng thuốc mỡ hoặc kem dùng khu trú chứa hợp chất tenofovir alafenamit hemifumarat với lượng nằm trong khoảng, ví dụ, từ 0,01 đến 10% khối lượng (bao gồm hoạt chất nằm trong khoảng từ 0,1% và 5% trong lượng gia tăng là 0,1% khối lượng như 0,6% khối lượng, 0,7% khối lượng, v.v.), tốt hơn nếu là từ 0,2 đến 3% khối lượng và tốt nhất nếu là từ 0,5 đến 2% khối lượng. Khi được bào chế ở dạng thuốc mỡ, hoạt chất có thể được sử dụng

với chất nền thuốc mỡ có thể trộn lẫn với parafin hoặc nước. Theo cách khác, hoạt chất có thể được bào chế trong kem với chất nền kem dầu-trong-nước.

Dược phẩm thích hợp để dùng khu trú trong miệng bao gồm viên thuốc hình thoi chứa hợp chất tenofovir alafenamit hemifumarat trong chất nền tạo hương, ví dụ, sucroza và acacia hoặc tragacac; viên ngậm chứa hoạt chất trong chất nền trơn như gelatin và glyxerin, hoặc sucroza và acacia; và thuốc súc miệng chứa hoạt chất trong chất mang lỏng thích hợp.

Chế phẩm để dùng qua trực tràng có thể ở dạng viên đạn với chất nền thích hợp gồm, ví dụ, bơ cacao hoặc salixylat.

Dược phẩm thích hợp để dùng ngoài đường tiêu hóa là vô trùng và bao gồm dung dịch tiêm nền nước và không phải nền nước mà có thể chứa chất chống oxy hóa, chất đệm, chất kìm hãm vi khuẩn, và chất hoà tan mà tạo ra chế phẩm đẳng trương với máu của người nhận dự định; và hỗn dịch vô trùng nền nước và không phải nền nước mà có thể bao gồm chất tạo hỗn dịch và chất làm đặc. Chế phẩm có thể có mặt trong vật chứa một liều hoặc nhiều liều, ví dụ, ống thuốc tiêm và lọ nhỏ được bịt kín với nút chặn đàn hồi, và có thể được bảo quản trong điều kiện được làm khô lạnh (được làm đông khô nhanh) chỉ cần bổ sung chất mang lỏng vô trùng (ví dụ nước để tiêm) ngay trước khi sử dụng. Dung dịch và hỗn dịch tiêm có thể được điều chế từ bột, hạt, và viên nén vô trùng đã được mô tả.

Ngoài các thành phần đặc biệt là đã được đề cập ở trên, dược phẩm/chế phẩm có thể bao gồm các thành phần khác thông thường trong lĩnh vực kỹ thuật này, liên quan đến loại chế phẩm được đề cập.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất chế phẩm thú y chứa hợp chất tenofovir alafenamit hemifumarat cùng với chất mang thú y. Chất mang thú y là nguyên liệu hữu dụng nhằm mục đích sử dụng chế phẩm cho mèo, chó, ngựa, thỏ, và động vật khác, và có thể là nguyên liệu rắn, lỏng, hoặc khí mà theo cách khác là trơn hoặc có thể chấp nhận được trong lĩnh vực thú y và tương thích với hoạt chất. Các chế phẩm thú y có thể được sử dụng qua đường miệng, ngoài đường tiêu hóa, hoặc bằng đường mong muốn khác.

Hợp chất tenofovir alafenamit hemifumarat có thể được sử dụng để tạo ra được phẩm giải phóng có kiểm soát chứa chất nền hoặc nguyên liệu hấp thụ và hoạt chất theo sáng chế, trong đó việc giải phóng hoạt chất có thể được kiểm soát và được điều hoà để cho phép dùng liều lượng ít thường xuyên hơn hoặc để cải thiện được động học hoặc profin độc tính của hợp chất. Chế phẩm giải phóng có kiểm soát được làm thích hợp để sử dụng qua đường miệng, trong đó các đơn vị rời rạc chứa hợp chất theo sáng chế, có thể được bào chế bằng các phương pháp thông thường.

Liều lượng hữu dụng của tenofovir alafenamit hemifumarat có thể được xác định bằng cách so sánh hoạt tính *in vitro*, và hoạt tính *in vivo* trong mô hình động vật. Các phương pháp ngoại suy lượng/liều lượng hữu hiệu ở chuột nhắt và động vật khác để có lượng/liều lượng hữu hiệu để điều trị ở người là đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này.

Lượng của tenofovir alafenamit hemifumarat cần thiết để sử dụng trong việc điều trị sẽ thay đổi tùy theo một vài yếu tố, gồm nhưng không giới hạn ở đường dùng, bản chất của tình trạng bệnh lý cần điều trị, và độ tuổi và tình trạng bệnh lý của bệnh nhân; cuối cùng là, lượng được cấp sẽ được suy xét thận trọng bởi thầy thuốc hoặc bác sĩ lâm sàng. Lượng/liều lượng hữu hiệu để điều trị của tenofovir alafenamit hemifumarat ít nhất là phụ thuộc vào bản chất của tình trạng bệnh lý cần điều trị, độc tính hoặc sự tương tác thuốc bất kỳ, hợp chất được sử dụng để phòng bệnh (ví dụ đôi khi đòi hỏi liều lượng thấp hơn) hoặc chống lại bệnh hoặc tình trạng bệnh lý hoạt tính, phương pháp phân phối, và dược phẩm, và sẽ được xác định bởi bác sĩ lâm sàng bằng cách sử dụng các nghiên cứu điều chỉnh liều lượng thông thường.

Theo một phương án, liều dùng qua đường miệng của tenofovir alafenamit hemifumarat có thể nằm trong khoảng từ khoảng 0,0001 đến khoảng 100 mg/kg thể trọng mỗi ngày, ví dụ, từ khoảng 0,01 đến khoảng 10 mg/kg thể trọng mỗi ngày, từ khoảng 0,01 đến khoảng 5 mg/kg thể trọng mỗi ngày, từ khoảng 0,5 đến khoảng 50 mg/kg thể trọng mỗi ngày, từ khoảng 1 đến khoảng 30 mg/kg thể trọng mỗi ngày, từ khoảng 1,5 đến khoảng 10 mg/kg thể trọng mỗi ngày, hoặc từ

khoảng 0,05 đến khoảng 0,5 mg/kg thể trọng mỗi ngày. Ví dụ không làm giới hạn sáng chế là, liều dùng được lựa chọn mỗi ngày cho người trưởng thành có thể trọng khoảng 70 kg sẽ nằm trong khoảng từ khoảng 0,1 mg đến khoảng 1000 mg, hoặc từ khoảng 1 mg đến khoảng 1000 mg, hoặc từ khoảng 5 mg đến khoảng 500 mg, hoặc từ khoảng 1 mg đến khoảng 150 mg, hoặc từ khoảng 5 mg đến khoảng 150 mg, hoặc từ khoảng 5 mg đến khoảng 100 mg, và có thể ở dạng một liều hoặc nhiều liều.

Dược phẩm được mô tả trong bản mô tả này có thể còn chứa một hoặc nhiều chất trị liệu ngoài tenofovir alafenamit hemifumarat. Theo một phương án cụ thể của sáng chế, chất trị liệu bổ sung có thể được chọn từ nhóm gồm chất ức chế proteaza HIV, chất ức chế HIV không nucleosit của enzym phiên mã ngược, chất ức chế HIV nucleosit của enzym phiên mã ngược, chất ức chế HIV nucleotit của enzym phiên mã ngược, chất ức chế HIV integraza, và chất ức chế CCR5.

Phương pháp trị liệu bao gồm bước sử dụng hợp chất cho đối tượng/bệnh nhân cần điều trị dùng tenofovir alafenamit hemifumarat dưới dạng điều trị trị liệu hoặc ngăn ngừa. Do vậy, hợp chất tenofovir alafenamit hemifumarat có thể được sử dụng cho đối tượng/bệnh nhân có rối loạn y học hoặc cho đối tượng mà có thể mắc phải rối loạn này. Người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực liên quan sẽ hiểu rằng việc điều trị được đề xuất để cải thiện, ngăn ngừa, trì hoãn, chữa trị, và/hoặc làm giảm độ nghiêm trọng của triệu chứng hoặc tập hợp các triệu chứng của rối loạn (bao gồm rối loạn tái phát). Việc điều trị cũng có thể được tiến hành để kéo dài thời gian sống của đối tượng, ví dụ vượt quá thời gian sống dự kiến trong trường hợp không điều trị như vậy. Các rối loạn y học mà có thể được điều trị bằng hợp chất tenofovir alafenamit hemifumarat bao gồm các rối loạn được thảo luận trong bản mô tả này, gồm nhưng không giới hạn ở, bệnh nhiễm HIV và bệnh nhiễm HBV.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Các ví dụ sau đây chỉ nhằm mục đích minh họa và không làm giới hạn phạm vi của sáng chế.

Ví dụ 1

Chất rắn tenofovir alafenamit monofumarat (5,0 g) và chất rắn 9-[(R)-2-[[[(R)-[(S)-1-(isopropoxycarbonyl)ethyl]amino]phenoxyphosphinyl]methoxy]propyl]adenin (GS-7339) monofumarat (0,75 g) được nạp vào 35 g MTBE ở nhiệt độ 22°C và hỗn hợp được khuấy trong thời gian 1 giờ. Huyền phù đặc được tạo thành và được làm khô trong thiết bị bay hơi quay. 58 g axetonitril (ACN) được nạp vào chất rắn này và hỗn hợp được gia nhiệt đến hồi lưu để hoà tan chất rắn. Dung dịch được tạo ra được để nguội một cách tự nhiên trong khi khuấy. Huyền phù đặc được tạo thành, và huyền phù đặc còn được làm nguội bằng bể nước đá-nước. Chất rắn được tách ra bằng cách lọc và rửa bằng 5 g ACN. Chất rắn được làm khô trong lò chân không ở nhiệt độ 40°C qua đêm. Thu được 5,52 g chất rắn màu trắng nhạt. Chất rắn được phân tích bằng XRPD và phát hiện thấy có chứa tenofovir alafenamit monofumarat, GS-7339 monofumarat, và tenofovir alafenamit hemifumarat.

Ví dụ 2: Điều chế hợp chất tenofovir alafenamit hemifumarat bằng cách kết tinh chọn lọc

Hợp chất 9-[(R)-2-[[[(S)-1-(isopropoxycarbonyl)ethyl]amino]phenoxyphosphinyl]methoxy]propyl]adenin ở dạng huyền phù đặc trong ACN (9,7 kg huyền phù đặc, 13,8% khối lượng, hỗn hợp chất đồng phân không đối quang của 1,0 kg (2,10 mol, 1 mol đương lượng) của 9-[(R)-2-[(S)-1-(isopropoxycarbonyl)ethyl]amino]phenoxyphosphinyl]methoxy]propyl]adenin và 0,35 kg 9-[(R)-2-[(R)-1-(isopropoxycarbonyl)ethyl]amino]phenoxyphosphinyl]methoxy]propyl]adenin được nạp vào thiết bị phản ứng và được rửa trước bằng diclometan (5 kg). Hỗn hợp được cô trong chân không đến khoảng 3 L với nhiệt độ áo bao thấp hơn 40°C. Sau đó, phần cô được làm bay hơi đồng thời với ACN (6 kg) trong chân không đến khoảng 3 L với nhiệt độ áo bao thấp hơn 40°C. Phần cô được pha loãng bằng

ACN (8,5 kg) và được làm ấm tới 40-46°C. Hỗn hợp ấm này được lọc vào thiết bị phản ứng thứ hai và phần dịch lọc được làm nguội xuống 19-25°C.

Nạp axit fumaric (0,13 kg, 1,12 mol, 0,542 mol đương lượng) sau đó là ACN (1 kg) vào dung dịch trên đây, và hỗn hợp được gia nhiệt đến 67-73°C. Hỗn hợp nóng được chuyển vào thiết bị phản ứng qua thiết bị lọc đánh bóng, và sau đó được điều chỉnh tới 54-60°C. Các tinh thể hạt (5 g) của hợp chất tenofovir alafenamit ở dạng hemifumarat được nạp (ví dụ, hỗn hợp có thể được tạo hạt với tenofovir alafenamit hemifumarat được tạo thành trong Ví dụ 1 hoặc việc sản xuất tiếp theo), và hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ 54-60°C trong thời gian khoảng 30 phút. Hỗn hợp được làm nguội trong thời gian tối thiểu là 4 giờ đến 0-6°C, và sau đó được khuấy ở nhiệt độ 0-6°C trong thời gian tối thiểu là 1 giờ. Huyền phù đặc tạo ra được lọc và được rửa bằng ACN lạnh (0-6°C) (2 kg). Sản phẩm được làm khô trong chân không dưới 45°C cho đến khi đạt được các giới hạn giảm khối lượng khi làm khô (LOD) và tạp chất dễ bay hơi hữu cơ (OVI) (LOD $\leq$ 1,0%, hàm lượng diclometan $\leq$ 0,19%, hàm lượng axetonitril $\leq$ 0,19%) để thu được hợp chất cuối cùng của hợp chất tenofovir alafenamit ở dạng hemifumarat dưới dạng bột màu trắng đến màu trắng nhạt (hiệu suất thông thường là khoảng 0,95 kg). ^1H NMR (400 MHz, d6 DMSO): δ 1,06 (d, J = 5,6 Hz, 3H), 1,12-1,16 (m, 9H), 3,77 (dd, J = 10,4, 11,6 Hz, 1H), 3,84-3,90 (m, 2H), 3,94 (m, 1H), 4,14 (dd, J = 6,8, 14,8 Hz, 1H), 4,27 (m, 1H), 4,85 (heptet, J = 6,0 Hz, 1H), 5,65 (t, J = 11,2 Hz, 1H), 6,63 (s, 1H), 7,05 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 7,13 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 7,24 (s, 2H), 7,29 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 8,13 (t, J = 13,6 Hz, 2H), ^{31}P NMR (162 MHz, d6 DMSO): δ 23,3.

Ví dụ 3: Điều chế hợp chất tenofovir alafenamit hemifumarat

Nạp 9-[(R)-2-[(S)-[(S)-1-(isopropoxycarbonyl)etyl]amino]phenoxyphosphinyl]metoxy]propyl]adenin (10 g), axit fumaric (1,22 g), và ACN (100mL) vào thiết bị phản ứng có vỏ bao được lắp với máy khuấy ở tầng trên. Hỗn hợp được gia nhiệt đến 70-75°C để hoà tan chất rắn. Các hạt không hoà tan bất kỳ được loại bằng cách lọc qua thiết bị lọc hợp dụng. Dung dịch được lọc được làm nguội xuống 60-65°C, và được tạo hạt

với 1% (khối lượng) của tenofovir alafenamit hemifumarat. Huyền phù đặc được hóa già trong 30 phút và được làm nguội xuống 0-5°C trong thời gian 2 giờ. Nhiệt độ được duy trì trong thời gian 1-18 giờ, và huyền phù đặc tạo ra được lọc và rửa bằng 2 ml ACN lạnh (0-5°C). Chất rắn được làm khô trong chân không ở nhiệt độ 50°C để tạo ra hợp chất tenofovir alafenamit ở dạng hemifumarat, mà được xác định đặc điểm như được nêu dưới đây.

Xác định đặc điểm của hợp chất tenofovir alafenamit hemifumarat từ ví dụ 3

Hợp chất tenofovir alafenamit hemifumarat từ ví dụ 3 có chứa 9-[(R)-2-[[[(S)-[(S)-1-(isopropoxycarbonyl)ethyl]amino]phenoxyphosphinyl]methoxy]propyl]adenin và một nửa đương lượng của axit fumaric. Hợp chất tenofovir alafenamit hemifumarat là khan, không ẩm, và có đường thu nhiệt khởi phát DSC là khoảng 131°C.

Nhiều xạ bột tia X

Mẫu XRPD của hợp chất tenofovir alafenamit hemifumarat thu được trong thiết kế thử nghiệm sau đây: 45 KV, 45 mA, $K\alpha_1=0,15406$ nm (1,5406 Å), giới hạn quét 2. - 40°, kích thước bước 0,0084°, thời gian đếm: 8,25 giây. Mẫu XRPD đối với hợp chất tenofovir alafenamit hemifumarat được thể hiện trên Fig. 1. Các đỉnh đặc trưng bao gồm: $6,9 \pm 0,2^\circ$, $8,6 \pm 0,2^\circ$, $10,0 \pm 0,2^\circ$, $11,0 \pm 0,2^\circ$, $12,2 \pm 0,2^\circ$, $15,9 \pm 0,2^\circ$, $16,3 \pm 0,2^\circ$, $20,2 \pm 0,2^\circ$, và $20,8 \pm 0,2^\circ$.

Nhiều xạ tia X tinh thể đơn lẻ

Cỡ tinh thể là $0,32 \times 0,30 \times 0,20$ mm³. Mẫu được giữ ở nhiệt độ 123 K và dữ liệu được thu lại bằng cách sử dụng nguồn chiếu xạ với chiều dài bước sóng là 0,071073 nm (0,71073 Å) trong giới hạn theta từ 1,59 đến 25,39°. Các điều kiện, và dữ liệu được thu gom từ nhiều xạ tia X tinh thể đơn lẻ được thể hiện trong bảng 1.

Bảng 1. Nhiễu xạ tia X tinh thể đơn lẻ

Công thức thực nghiệm	C ₂₃ H ₃₁ N ₆ O ₇ P	
Khối lượng công thức	534,50	
Nhiệt độ	123(2) K	
Cỡ tinh thể	0,32 x 0,30 x 0,20 mm ³	
Giới hạn theta đối với tập hợp dữ liệu	1,59 đến 25,39°	
Chiều dài bước sóng	0,071073 nm (0,71073 Å)	
Hệ tinh thể	Tetragonal	
Nhóm không gian	P4(2)2(1)2	
Kích thước ô đơn vị	a = 1,81185(12) nm (18,1185(12) Å)	$\alpha = 90^\circ$
	b = 1,81185(12) nm (18,1185(12) Å)	$\beta = 90^\circ$
	c = 1,75747(11) nm (17,5747(11) Å)	$\gamma = 90^\circ$
Thể tích	5,7694(6) nm ³ (5769,4(6) Å ³)	
Z	8	
Tỷ trọng (được tính toán)	1,231 g/cm ³	

Phân tích DSC

Phân tích DSC được tiến hành bằng cách sử dụng 2,517 mg hợp chất tenofovir alafenamit hemifumarat. Nó được gia nhiệt ở nhiệt độ 10°C/phút trong khoảng 40-200°C. Đường thu nhiệt khởi phát được tìm thấy là khoảng 131°C (Fig. 2).

Dữ liệu TGA

Dữ liệu TGA thu được bằng cách sử dụng 4,161 mg tenofovir alafenamit hemifumarat. Nó được gia nhiệt ở nhiệt độ 10°C/phút trong khoảng 25-200°C. Mẫu mất 0,3% khối lượng trước khi nóng chảy (Fig. 3). Nó được xác định là ở dạng khan.

Phân tích DVS

Phân tích DVS được tiến hành bằng cách sử dụng 4,951 mg tenofovir alafenamit hemifumarat. Nguyên liệu được giữ ở 25°C trong nitơ ở độ ẩm nằm trong khoảng từ 10% đến 90% độ ẩm tương đối; mỗi bước được cân bằng trong thời gian 120 phút. Đường đẳng nhiệt hấp thụ được thể hiện trên Fig. 4. Nguyên liệu được tìm thấy là không ẩm, và hấp thụ 0,65% nước ở độ ẩm tương đối 90%.

Thanh lọc tạp chất đồng phân không đối quang

Trong quy trình tổng hợp trước đây của tenofovir alafenamit, một trong số các tạp chất chính thông thường là chất đồng phân không đối quang 9-[(R)-2-[[[(R)-[(S)-1-(isopropoxycarbonyl)ethyl]amino]phenoxyphosphinyl]methoxy]propyl]adenin. Hợp chất tenofovir alafenamit ở dạng hemifumarat từ ví dụ 3 có khả năng đặc biệt để làm sạch tạp chất đồng phân không đối quang này, so với khả năng của dạng monofumarat (được bộc lộ trong bằng sáng chế Mỹ số 7,390,791). Dữ liệu trong bảng 2 (dưới đây) chứng tỏ rằng hợp chất tenofovir alafenamit hemifumarat (Mê 2) làm thanh lọc tạp chất đồng phân không đối quang đến nhỏ hơn một phần mười của hàm lượng bắt đầu, trong khi đó dạng monofumarat của tenofovir alafenamit (Mê 1) chỉ làm thanh lọc một ít tạp chất đồng phân không đối quang.

Bảng 2. So sánh khả năng thanh lọc

Mê	Tạp chất đồng phân không đối quang trong nguyên liệu	Dung môi	Vật mang axit fumaric (đương lượng mol)	Sản phẩm thu được	Tạp chất đồng phân không đối quang trong sản phẩm
1	9,3%	ACN	0,9	Dạng monofumarat	7,6%
2	10,0%	ACN	0,5	Dạng hemifumarat	0,65%

Độ ổn định hoá học

Khả năng ổn định hoá học của hợp chất tenofovir alafenamit ở dạng hemifumarat được so sánh với dạng monofumarat. Như được thể hiện trên Bảng 3 (dưới đây), trong điều kiện lý tưởng, hợp chất tenofovir alafenamit ở dạng hemifumarat thích hợp hơn về mặt hoá học và thể hiện độ ổn định bảo quản trong thời gian dài tốt hơn, với quá trình thoái hóa ít đáng kể hơn (% tổng sản phẩm thoái hoá) so với dạng monofumarat. Các điều kiện được đánh giá bao gồm nhiệt độ, độ ẩm tương đối (RH), và trạng thái mở hoặc đóng của nắp vật chứa.

Bảng 3. So sánh độ ổn định hoá học

Điều kiện bảo quản	Thời điểm (tuần)	Dạng monofumarat		Dạng hemifumarat	
		% TA* Diện tích được chuẩn hoá	% Tổng sản phẩm thoái hoá	% TA Diện tích được chuẩn hoá	% Tổng sản phẩm thoái hoá
40°C / 75% RH nắp đóng	0	97,1	0,69	98,4	0,05
	1	97,0	0,87	98,4	0,14
	2	96,6	1,18	98,5	0,14
	4	96,4	1,49	98,4	0,25
	8	95,4	2,36	98,0	0,49
40°C / 75% RH nắp mở	0	97,1	0,69	98,4	0,05
	1	96,9	0,90	98,5	0,15
	2	96,6	1,10	98,5	0,14
	4	96,2	1,67	98,4	0,26
	8	95,0	2,74	98,1	0,50
70°C nắp đóng	0	97,1	0,69	98,4	0,05
	2	96,2	1,83	98,5	0,22
	4	93,3	4,78	98,4	0,33

*TA là tenofovir alafenamit

Độ ổn định nhiệt động học

Sàng lọc dạng ổn định của hợp chất tenofovir alafenamit hemifumarat cho thấy rằng nó ổn định về mặt nhiệt động học trong hầu hết các dung môi, như ACN, toluen, etyl axetat, methyl *tert*-butyl ete (MTBE), axeton, THF, và 2-methyl THF. Việc sàng lọc dạng ổn định tương tự của dạng monofumarat cho thấy rằng dạng này không ổn định về mặt nhiệt động học trong các dung môi được liệt kê ở trên. Khi được tạo hỗn dịch trong các dung môi này, dạng monofumarat của tenofovir alafenamit chuyển hoá hoàn toàn thành dạng hemifumarat trong THF và 2-methyl THF, và biến đổi một phần thành dạng hemifumarat trong ACN, etyl axetat, MTBE, và axeton, cũng như ở nhiệt độ môi trường.

Độ ổn định nhiệt

Như được thể hiện bởi dữ liệu DSC, hợp chất tenofovir alafenamit ở dạng hemifumarat có nhiệt độ nóng chảy là khoảng 10°C cao hơn nhiệt độ nóng chảy của hợp chất này ở dạng monofumarat, cho thấy rằng dạng hemifumarat có độ ổn định nhiệt được cải thiện so với dạng monofumarat.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Hợp chất tenofovir alafenamit hemifumarat.
2. Hợp chất tenofovir alafenamit hemifumarat theo điểm 1, trong đó tỷ lệ giữa axit fumaric và tenofovir alafenamit là $0,5 \pm 0,1$.
3. Hợp chất tenofovir alafenamit hemifumarat theo điểm 2, trong đó tỷ lệ giữa axit fumaric và tenofovir alafenamit là $0,5 \pm 0,05$.
4. Hợp chất tenofovir alafenamit hemifumarat theo điểm 2, trong đó tỷ lệ giữa axit fumaric và tenofovir alafenamit là $0,5 \pm 0,01$.
5. Hợp chất tenofovir alafenamit hemifumarat theo điểm 1, trong đó mẫu nhiễu xạ bột tia X (XRPD) bao gồm các giá trị 2θ là $6,9 \pm 0,2^\circ$ và $8,6 \pm 0,2^\circ$, khi được đo bằng cách sử dụng bức xạ có chiều dài bước sóng bằng $0,15406 \text{ nm}$ ($1,5406 \text{ \AA}$).
6. Hợp chất tenofovir alafenamit hemifumarat theo điểm 5, trong đó mẫu nhiễu xạ bột tia X (XRPD) bao gồm các giá trị 2θ là $6,9 \pm 0,2^\circ$, $8,6 \pm 0,2^\circ$, $11,0 \pm 0,2^\circ$, $15,9 \pm 0,2^\circ$, và $20,2 \pm 0,2^\circ$, khi được đo bằng cách sử dụng bức xạ có chiều dài bước sóng bằng $0,15406 \text{ nm}$ ($1,5406 \text{ \AA}$).
7. Hợp chất tenofovir alafenamit hemifumarat theo điểm 1 có đường thu nhiệt khởi phát trong phép đo nhiệt lượng quét vi sai (DSC) là $131 \pm 2^\circ\text{C}$.
8. Hợp chất tenofovir alafenamit hemifumarat theo điểm 7 có đường thu nhiệt khởi phát trong phép đo nhiệt lượng quét vi sai (DSC) là $131 \pm 1^\circ\text{C}$.
9. Dược phẩm chứa hợp chất tenofovir alafenamit hemifumarat theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 8 và tá dược được dụng.
10. Dược phẩm theo điểm 9, trong đó dược phẩm này còn chứa chất trị liệu bổ sung, trong đó chất trị liệu bổ sung này tùy ý được chọn từ nhóm gồm hợp chất ức chế proteaza của virus gây suy giảm miễn dịch ở người (HIV), chất ức chế HIV không nucleosit của enzym phiên mã ngược, chất ức chế HIV nucleosit của enzym phiên mã ngược, chất ức chế HIV nucleotit của enzym phiên mã ngược, chất ức chế HIV integraza, và chất ức chế CCR5.
11. Phương pháp bào chế dược phẩm bao gồm bước kết hợp hợp chất tenofovir

alafenamit hemifumarat theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 8 và tá dược được dùng để tạo ra dược phẩm.

12. Phương pháp điều chế hợp chất tenofovir alafenamit hemifumarat bao gồm bước đưa dung dịch chứa: a) dung môi thích hợp; b) axit fumaric; c) tenofovir alafenamit; và d) một hoặc nhiều hạt giống chứa hợp chất tenofovir alafenamit hemifumarat, vào điều kiện mà tạo ra sự kết tinh của axit fumaric và tenofovir alafenamit; trong đó dung môi tùy ý chứa axetonitril; và/hoặc trong đó dung dịch chịu được nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0°C đến 75°C.

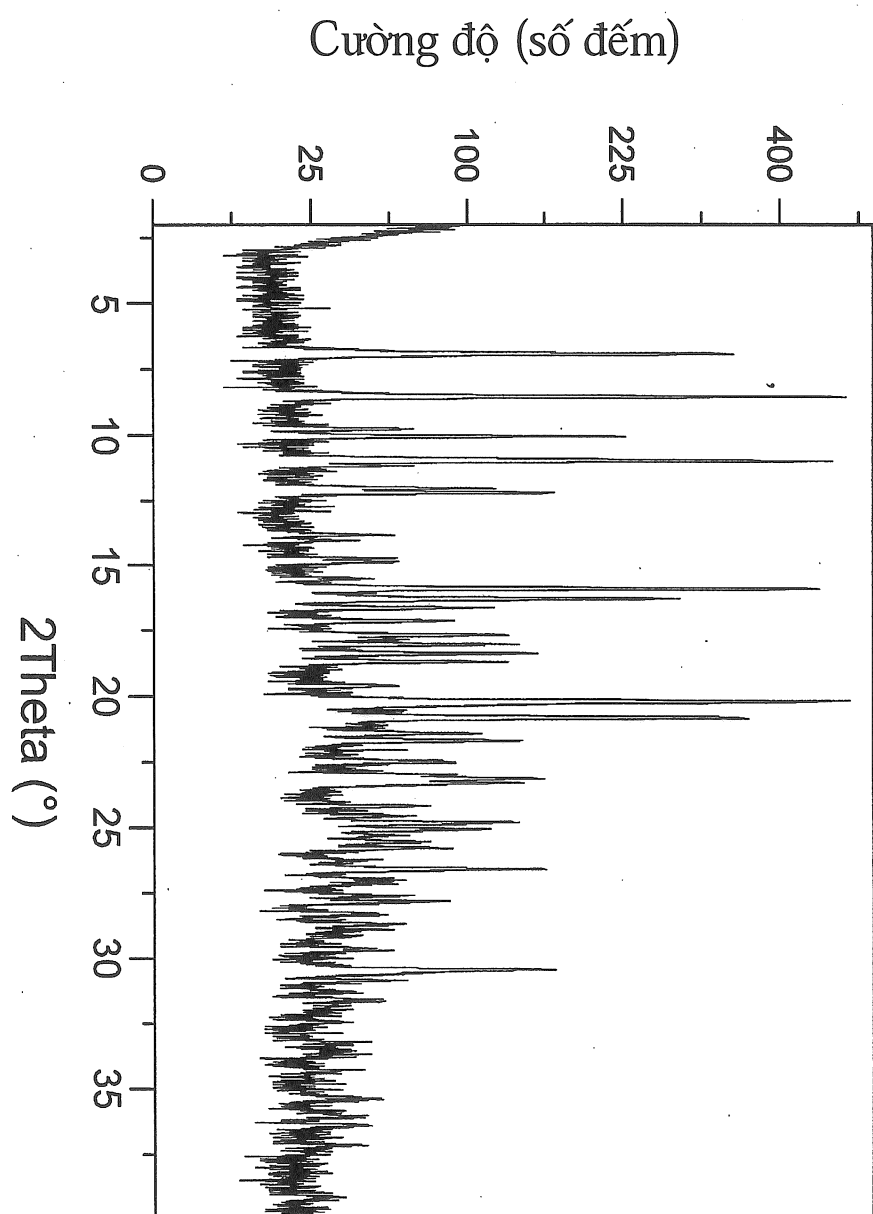
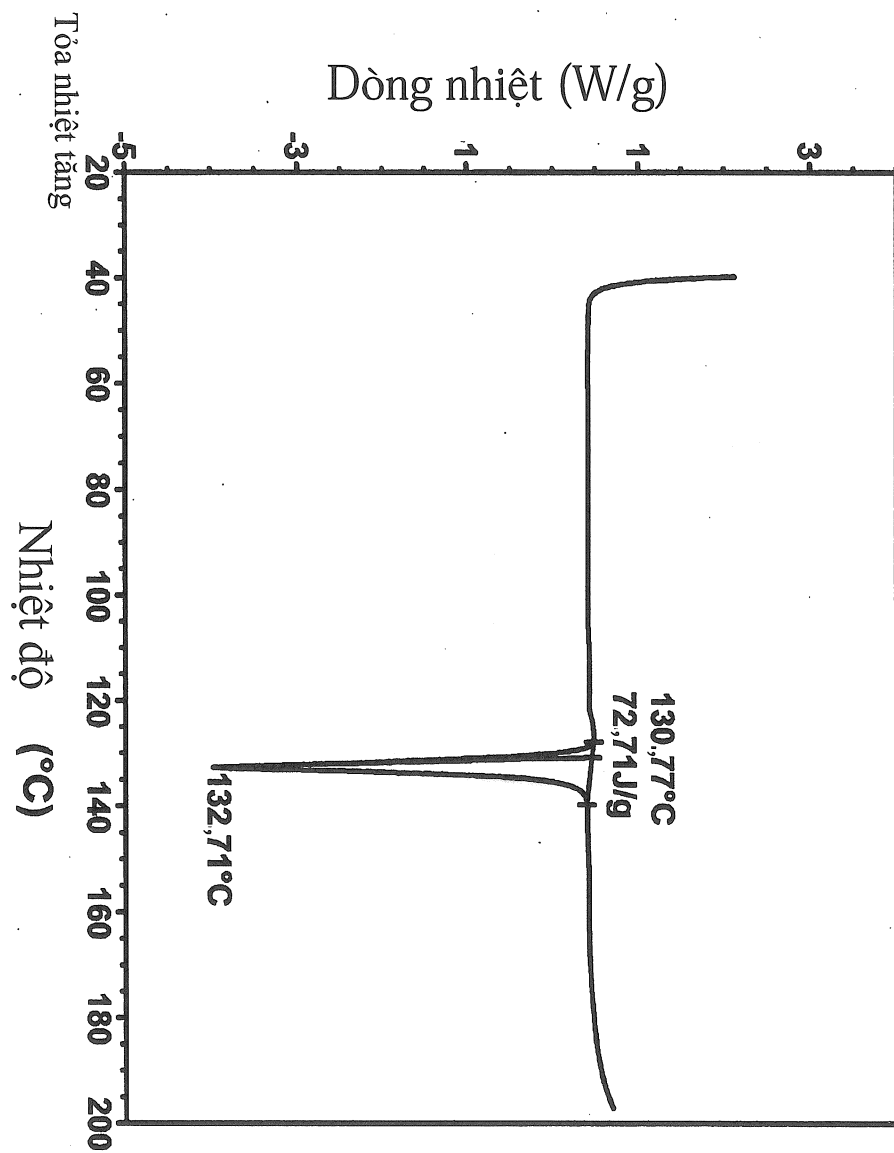
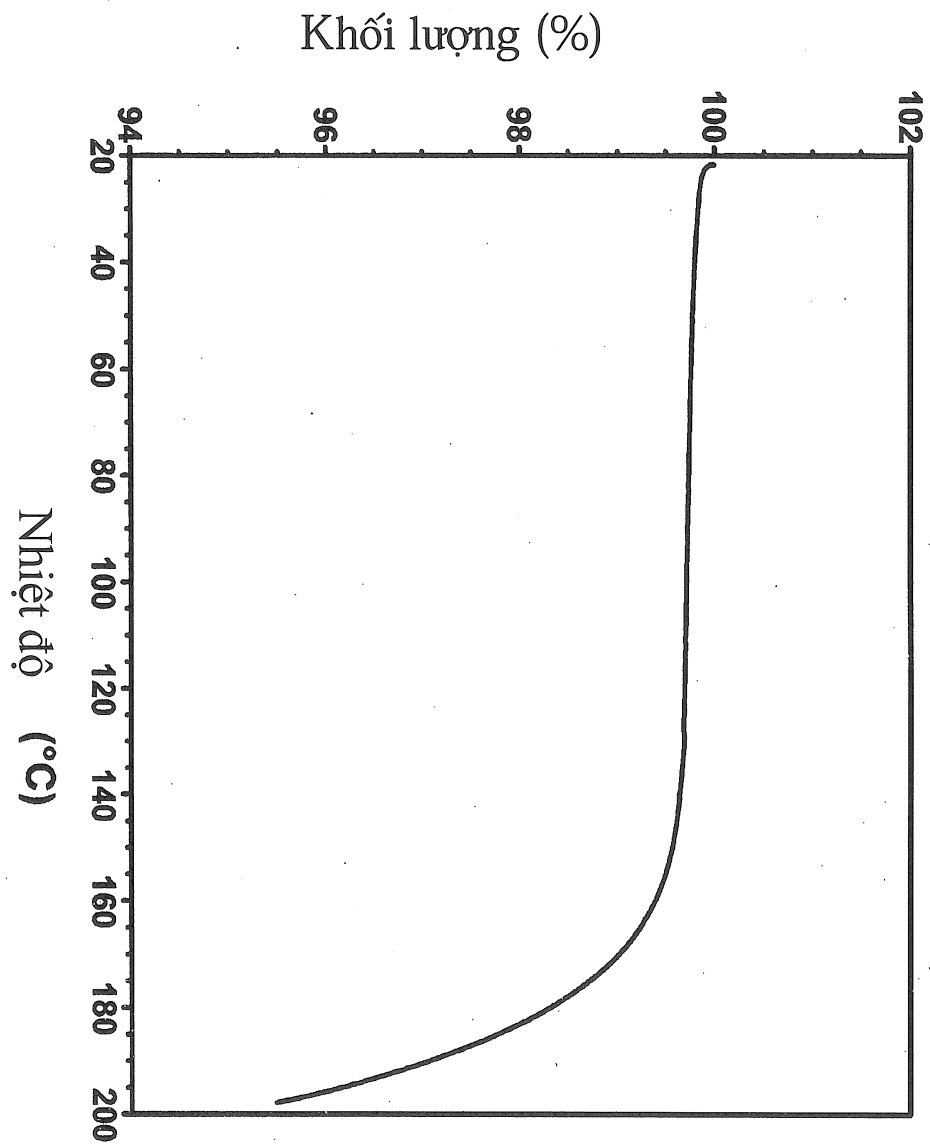


Fig. 1

Fig. 2





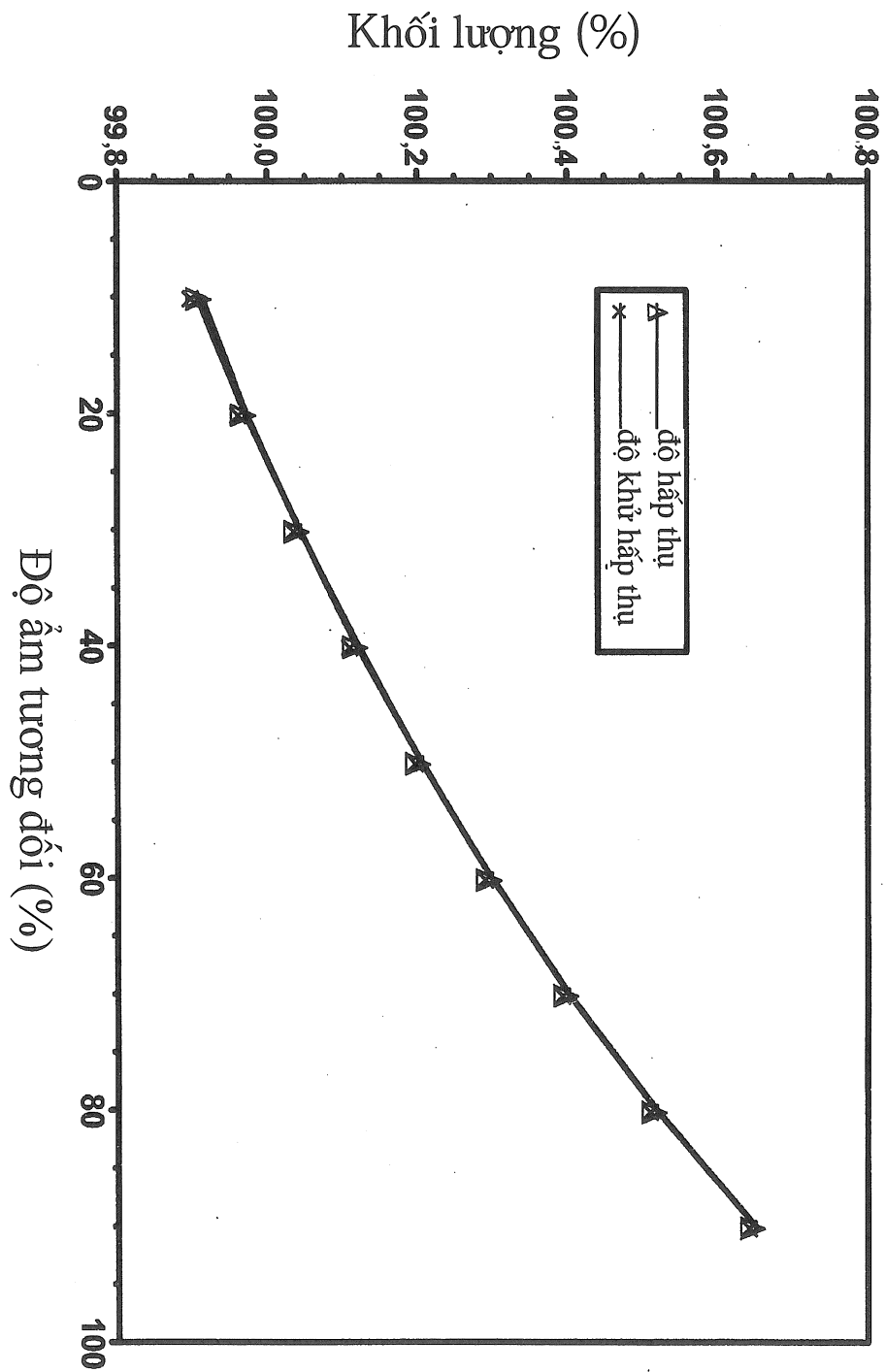


Fig. 4