

ROYAUME DU MAROC  
-----  
OFFICE MAROCAIN DE LA PROPRIETE (19)  
INDUSTRIELLE ET COMMERCIALE  
-----



المملكة المغربية  
-----  
المكتب المغربي  
للملكية الصناعية والتجارية  
-----

## (12) FASCICULE DE BREVET

(11) N° de publication : **MA 35350 B1**  
(51) Cl. internationale : **C07D 473/34; A61K 31/52;  
A61P 31/18; A61P 31/20**  
(43) Date de publication : **01.08.2014**

---

(21) N° Dépôt :  
**36754**

(22) Date de Dépôt :  
**12.02.2014**

(30) Données de Priorité :  
**16.08.2011 US 61/524,224**

(86) Données relatives à l'entrée en phase nationale selon le PCT :  
**PCT/US2012/050920 15.08.2012**

(71) Demandeur(s) :  
**GILEAD SCIENCES, INC., 333 Lakeside Drive Foster City CA 94404 (US)**

(72) Inventeur(s) :  
**LIU, Dazhan ; SHI, Bing ; WANG, Fang ; YU, Richard, Hung Chiu**

(74) Mandataire :  
**ABU-GHAZALEH INTELLECTUAL PROPERTY TMP AGENTS**

---

(54) Titre : **HEMIFUMARATE DE TENOFOVIR ALAFENAMIDE**

(57) Abrégé : L'invention concerne une forme hémifumarate de 9-[@-2-[[S)-[[S)-1-(isopropoxycarbonyl)éthyl]amino]

- أ -

(تينوفوفير ألافيناميد هيميفيومارات)

الملخص

يتعلق الاختراع بشكل من أشكال هيميفيومارات 9-2-(R)-[ (S)] -1-(S)]

(أيزوبروبوكسي كربونيل) إيثيل] أمينو] فينوكسي فوسفينيل] ميثوكسي] بروبيل] أدنين (تينوفوفير

ألافيناميد) ، ومعالجة مضادة للفيروسات باستخدام تينوفوفير ألافيناميد هيميفيومارات (مثل

5 علاجات مضادة لـ HIV ومضادة لـ HBV).

-1-  
01-AOUT 2014

(تينوفوير ألافيناميد هيميفيومارات)

الوصف الكامل

الطلبات المرجعية ذات الصلة

5 [0001] يستند هذا الطلب إلى أسبقية طلب البراءة المؤقت الأمريكي رقم US 61/524,224

المقدم في 16 أغسطس 2011 والذي يتم تضمينه هنا بأكمله كمرجع.

خلفية الاختراع

وصف الفن ذو الصلة

[0002] تصف البراءة الأمريكية رقم U.S. 7,390,791، و U.S. 7,803,788 (يتم تضمين محتويات

10 كلاً منهما كمرجع هنا بأكملها) عقاقير أولية معينة من نظائر نيكليوتيدات الفوسفات التي

تصلح للعلاج. ويكون أحد هذه هو العقار الأولي 9-[(R)-2- (S)]-1- (S)]

(أيزوبروبوكسي كربونيل) إيثيل] أمينو] فينوكسي فوسفينيل] ميثوكسي] بروبييل] أدنين. ويعرف

هذا المركب أيضاً بالأسم الكيميائي المختصر L-ألانين، وأستر N-[(S)-2- (R1)]-6-

أمينو -H9- بيورين -9- يل- 1- ميثيل إيثوكسي] ميثيل] فينوكسي فوسفينيل] -، 1- ميثيل

15 إيثيل. وتفصح البراءة الأمريكية رقم U.S. 7,390,791، و U.S. 7,803 أيضاً عن صورة أحادي

الفيومارات من هذا المركب وطريقة تحضيره (أنظر مثلاً المثال 4).

الكشف عن الاختراع

[0003] ما يتم وصفه هو هيميبيومارات من 9-2-(R)-[S]-1-

(أيزوبروبوكسي كربونيل) إيثيل] أمينو] فينوكسي فوسفينيل] ميثوكسي] بروبيل] أدينين وهو

تينوفوفير ألافيناميد . صورة الهيميبيومارات من تينوفوفير ألافيناميد والتي يشار لها هنا أيضاً

5 باستخدام اسم تينوفوفير ألافيناميد هيميبيومارات.

[0004] في أحد نماذج الاختراع يتم توفير تينوفوفير ألافيناميد هيميبيومارات.

[0005] في نموذج آخر يتم توفير تينوفوفير ألافيناميد هيميبيومارات حيث فيه نسبة حمض

الفوماريك إلى نسبة تينوفوفير ألافيناميد تكون  $0.1 \pm 0.5$  أو  $0.5 \pm 0.05$  أو  $0.5 \pm$

0.01 أو حوالي 0.5 .

10 [0006] في أحد النماذج يتم توفير تينوفوفير ألافيناميد هيميبيومارات في صورة صلبة.

[0007] في أحد النماذج يتم توفير تينوفوفير ألافيناميد هيميبيومارات له نمط حيود أشعة X

للمسحوق (XRPD) بقيمة 2 ثيتا  $0.2 \pm 6.9$  °، و  $0.2 \pm 8.6$  °. في نموذج آخر يتم توفير

تينوفوفير ألافيناميد هيميبيومارات حيث نمط XRPD يشمل على قيم 2 ثيتا  $0.2 \pm 6.9$  °،

و  $0.2 \pm 8.6$  °، و  $0.2 \pm 11.0$  °، و  $0.2 \pm 15.9$  °، و  $0.2 \pm 20.2$  °.

15 [0008] في أحد النماذج يتم توفير تينوفوفير ألافيناميد هيميبيومارات ذو بداية إندوثيرم في

المسح التفرقي الحراري (DSC)  $131 \pm 2$  مئوية، و  $131 \pm 1$  مئوية.

[0009] في أحد النماذج يتم توفير تركيبة صيدلية تشمل على تينوفوفير ألافيناميد

هيميبيومارات وسواغ مقبول صيدلياً. في نموذج آخر يتم توفير تركيبة صيدلية تشمل أيضاً على

عامل علاجي إضافي. في نموذج إضافي يكون العامل العلاجي الإضافي مختار من مجموعة تتكون من مركبات تثبيط بروتياز فيروس نقص المناعة البشري (HIV) والمثبطات غير النيكلوسيدية HIV لإنزيم ترانسكريباز العكسي، والمثبطات النيكلوسيدية HIV لإنزيم ترانسكريباز العكسي، ومثبطات إنتجراز HIV ومثبطات CCR5.

5 [0010] في أحد النماذج يتم توفير طريقة لعلاج عدوى فيروس نقص المناعة البشري (HIV) تشتمل على تناول الحالة التي تحتاج العلاج لكمية فعالة علاجياً من تينوفوفير ألافيناميد هيميفيومارات. في نموذج آخر يتم توفير طريقة لعلاج عدوى فيروس HIV والتي تشتمل على تناول الحالة التي تحتاج العلاج لكمية فعالة علاجياً من تركيبة صيدلية تشتمل على تينوفوفير ألافيناميد هيميفيومارات. في نموذج إضافي تشتمل الطريقة على تناول الحالة التي تحتاج العلاج لعامل علاجي إضافي أو أكثر مختار من مجموعة تتكون من مركبات تثبيط بروتياز HIV والمثبطات غير النيكلوسيدية HIV لإنزيم ترانسكريباز العكسي، والمثبطات النيكلوسيدية HIV لإنزيم ترانسكريباز العكسي، ومثبطات إنتجراز HIV ومثبطات CCR5.

10 [0011] في أحد النماذج يتم توفير طريقة لعلاج عدوى فيروس التهاب الكبد (HBV) تشتمل على تناول الحالة التي تحتاج العلاج لكمية فعالة علاجياً من تينوفوفير ألافيناميد هيميفيومارات. في نموذج آخر يتم توفير طريقة لعلاج عدوى فيروس HBV والتي تشتمل على تناول الحالة التي تحتاج العلاج لكمية فعالة علاجياً من تركيبة صيدلية تشتمل على تينوفوفير ألافيناميد هيميفيومارات. في أحد النماذج يتم توفير طريقة لتحضير تركيبة صيدلية تشتمل على تينوفوفير ألافيناميد هيميفيومارات وسواغ مقبول صيدلياً لتوفير تركيبة صيدلية.

[0012] في أحد النماذج يتم توفير طريقة لتحضير تينوفوفير ألافيناميد هيميفيومارات تشتمل على تعريض محلول يشتمل على مذيب مناسب؛ وحمض فيوماريك؛ وتينوفوفير ألافيناميد؛ وإختيارياً واحد أو أكثر من بذور تينوفوفير ألافيناميد هيميفيومارات وظروف توفر التبلور لحمض الفيوماريك وتينوفوفير ألافيناميد.

5 [0013] في أحد النماذج يشتمل المذيب على أسيتونيتريل. في نموذج آخر يتم تعريض المحلول لدرجة حرارة في نطاق يتراوح بين حوالي صفر م إلى حوالي 75 م.

[0014] في أحد النماذج يتم توفير تينوفوفير ألافيناميد هيميفيومارات للاستخدام في العلاج الطبي.

10 [0015] في أحد النماذج يتم توفير استخدام تينوفوفير ألافيناميد هيميفيومارات للعلاج الوقائي أو العلاجي من عدوى HIV. في نموذج آخر يتم توفير استخدام تينوفوفير ألافيناميد هيميفيومارات لعلاج عدوى HIV. في نموذج إضافي يتم توفير استخدام تينوفوفير ألافيناميد هيميفيومارات في تحضير أو تصنيع دواء لعلاج عدوى HIV. في نموذج آخر إضافي يتم توفير تينوفوفير ألافيناميد هيميفيومارات للاستخدام في علاج عدوى HIV.

15 [0016] في أحد النماذج يتم توفير استخدام تينوفوفير ألافيناميد هيميفيومارات للعلاج الوقائي أو العلاجي من عدوى HBV. في نموذج آخر يتم توفير استخدام تينوفوفير ألافيناميد هيميفيومارات لعلاج عدوى HBV. في نموذج إضافي يتم توفير استخدام تينوفوفير ألافيناميد هيميفيومارات في تحضير أو تصنيع دواء لعلاج عدوى HBV. في نموذج آخر إضافي يتم توفير تينوفوفير ألافيناميد هيميفيومارات للاستخدام في علاج عدوى HBV.

[0017] في بعض نماذج الاختراع تشتمل طرق العلاج وما شابه على تناول العديد من

الجرعات يومياً. في نماذج أخرى تشتمل طرق العلاج وما شابه على تناول جرعية يومية منفردة.

[0018] في أحد نماذج الاختراع يتم توفير تركيبة تتكون أساساً من تينوفوفير ألافيناميد

هيميفيومارات.

### وصف الأشكال والرسومات

5

[0019] الشكل (1): عبارة عن نمط حيود اشعة X للمسحوق (XRPD) لتينوفوفير ألافيناميد

هيميفيومارات.

[0020] الشكل (2): عبارة عن رسم بياني لتحليل DSC لتينوفوفير ألافيناميد هيميفيومارات.

[0021] الشكل (3): عبارة عن رسم بياني لتحليل بيانات قياس التحليل الحراري (TGA)

لتينوفوفير ألافيناميد هيميفيومارات.

10

[0022] الشكل (4): عبارة عن رسم بياني لتحليل إمتصاص البخار الديناميكي (DVS)

لتينوفوفير ألافيناميد هيميفيومارات.

### الوصف التفصيلي:

[0023] القيم المخصصة المذكورة في القوائم في الوصف الحالي للشقوق والمستبدلات والنطاقات

هي للتوضيح فقط؛ وهي لا تستثني القيم الأخرى المعرفة أو القيم الأخرى في النطاقات المعرفة

15

للشقوق والمستبدلات.

[0024] في أحد النماذج يتم توفير صورة هيميبيومارات من تينوفوفير ألافيناميد (أي تينوفوفير ألافيناميد هيميبيومارات). قد تكون هذه الصورة ذات نسبة ( أي نسبة ستوكيومترية أو نسبة مول) لحمض الفيوماريك إلى نسبة تينوفوفير ألافيناميد تكون  $0.1 \pm 0.5$  أو  $0.05 \pm 0.5$  أو  $0.01 \pm 0.5$  أو حوالي 0.5 أو ما شابه.

5 [0025] في أحد النماذج يتكون تينوفوفير ألافيناميد هيميبيومارات من حمض فيوماريك وتينوفوفير ألافيناميد بنسبة  $0.1 \pm 0.5$ .

[0026] في أحد النماذج يتكون تينوفوفير ألافيناميد هيميبيومارات أساساً من حمض فيوماريك وتينوفوفير ألافيناميد بنسبة  $0.1 \pm 0.5$ .

[0027] في أحد النماذج يشتمل نموذج XPRD لتينوفوفير ألافيناميد هيميبيومارات على قيم 2  
10 ثيتا  $6.9 \pm 0.2^\circ$ ، و  $8.6 \pm 0.2^\circ$ ، و  $10.0 \pm 0.2^\circ$ ، و  $11.0 \pm 0.2^\circ$ ، و  $12.2 \pm 0.2^\circ$   
، و  $15.9 \pm 0.2^\circ$ ، و  $16.3 \pm 0.2^\circ$ ، و  $20.2 \pm 0.2^\circ$ ، و  $20.8 \pm 0.2^\circ$ .

[0028] في أحد النماذج يشتمل نموذج XPRD لتينوفوفير ألافيناميد هيميبيومارات على الأقل  
على أربع قيم 2 ثيتا مختارة من  $6.9 \pm 0.2^\circ$ ، و  $8.6 \pm 0.2^\circ$ ، و  $10.0 \pm 0.2^\circ$ ، و  $11.0 \pm 0.2^\circ$   
، و  $12.2 \pm 0.2^\circ$ ، و  $15.9 \pm 0.2^\circ$ ، و  $16.3 \pm 0.2^\circ$ ، و  $20.2 \pm 0.2^\circ$ ، و  $20.8 \pm 0.2^\circ$ .  
15

[0029] في أحد النماذج يكون تينوفوفير ألافيناميد هيميبيومارات بداية إندوثيرم DSC 131  
 $2 \pm$  مئوية، و  $1 \pm 131$  مئوية.



[0030] في أحد النماذج تشتمل تركيبة تينوفوفير ألافيناميد هيميفيومارات على الأقل على

حوالي 5% بالوزن من تينوفوفير ألافيناميد أحادي فيومارات.

[0031] في أحد النماذج تشتمل تركيبة تينوفوفير ألافيناميد هيميفيومارات على الأقل على

حوالي 1% بالوزن من تينوفوفير ألافيناميد أحادي فيومارات.

[0032] في أحد النماذج تشتمل تركيبة تينوفوفير ألافيناميد هيميفيومارات على الأقل على

حوالي 0.5% بالوزن من تينوفوفير ألافيناميد أحادي فيومارات.

[0033] في أحد النماذج لا تشتمل تركيبة تينوفوفير ألافيناميد هيميفيومارات على تينوفوفير

ألافيناميد أحادي فيومارات قابل للتعين.

[0034] يمكن تحضير تينوفوفير ألافيناميد (أي. المركب 9-[2-(R)]-2-(S)]-1-(S)-

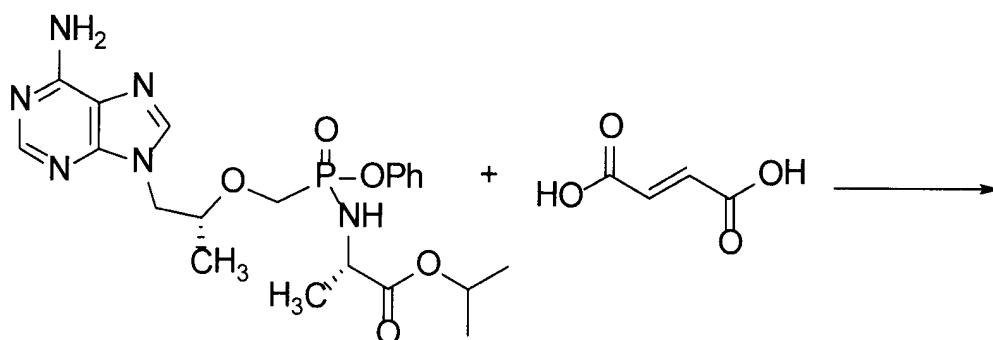
(أيزوبروبوكسي كربونيل) إيثيل] أمينو] فينوكسي فوسفينيل] ميثوكسي] بروبييل] أدنين) كما

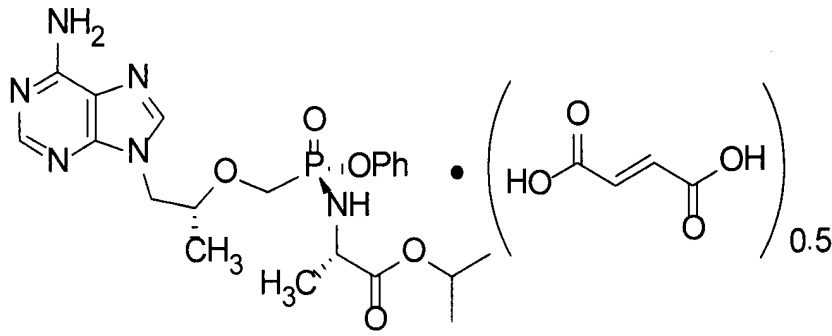
تصف البراءة الأمريكية رقم U.S. 7,390,791.

### التبلور الإنتقائي

[0035] في أحد النماذج يمكن تحضير تينوفوفير ألافيناميد هيميفيومارات باستخدام التبلور

الإنتقائي. مثال مخطط لطريقة التحضير هذه هو كما يلي:





[0036] يمكن تنفيذ الطريقة بتعريض محلول يشتمل على (أ) مذيب مناسب؛ وب) حمض

فيوماريك؛ وج) تينوفوفير ألافيناميد؛ وإختيارياً د) واحد أو أكثر من بذور تينوفوفير ألافيناميد

هيميفيومارات وظروف توفر التبلور لحمض الفيوماريك وتينوفوفير ألافيناميد. يمكن أن يحتوي

المحلول الباديء على دياستيريومر منفرد من تينوفوفير ألافيناميد أو خليط من واحد أو أكثر من

5

الدياستيريوميرات الأخرى لتينوفوفير ألافيناميد (مثلاً GS-7339 كما تصف البراءة الأمريكية رقم

(U.S.7,390,791).

[0037] يمكن إجراء التبلور الإنتقائي في أي مذيب مناسب. على سبيل المثال يمكن تنفيذه في

مذيب بروتوني أو مذيب عضوي غير بروتوني أو في خليط منه. في أحد النماذج يشتمل المذيب

على مذيب بروتوني (مثلاً الماء أو كحول أيزوبروبيلي). في نموذج آخر يشتمل المذيب على مذيب

10

عضوي غير بروتوني (مثلاً أسيتون أو أستونيتريل (CAN) أو تولوين أو إيثيل أسيتات أو

أيزوبروبيل أسيتات أو هبتان أو تتراهيدروفوران (THF) أو 2-ميثيل THF أو ميثيل إيثيل كيتون

أو ميثيل أيزوبيوتيل كيتون أو مخلوط منهم). في أحد النماذج يشتمل المذيب على ACN أو

خليط من ACN وحتى 50% ميثيلين كلوريد (بالحجم). يمكن أيضاً إجراء التبلور الإنتقائي في

أي درجة حرارة مناسبة، على سبيل المثال في درجة حرارة تتراوح من حوالي 0° مئوية وحتى حوالي 70° م. في أحد النماذج المخصصة يتم إجراء التنقية في درجة حرارة 0° مئوية.

[0038] أحد المميزات الرئيسية لصورة الهيميفيومارات من تينوفوفير ألافيناميد على صورة

أحادي الفيومارات هي القدرة الإستثنائية على تنقية GS-7339 (أي 9-[R]-2-[[R]-

5 [S]-1- (أيزوبروبوكسي كربونيل) إيثيل] أمينو] فينوكسي فوسفينيل] ميثوكسي] بروبيل] أدنين

كما تصف البراءة الأمريكية رقم (U.S. 7,390,791) وهو الشائبة الدياستيريوميرية الرئيسية في

المكون الصيدلي الفعال. ومن ثم يمكن فصل صورة هيمي الفيومارات من تينوفوفير ألافيناميد

بسرعة وسهولة من الشوائب عن صورة أحادي الفيومارات. المميزات الرئيسية الأخرى من تينوفوفير

ألافيناميد هيميفيومارات على صورة أحادي الفيومارات تتضمن ديناميكية حرارية محسنة وثبات

10 كيميائي (متضمناً الثبات طويل المدى عند التخزين) وتكرارية فائقة للعمليات وتجانس فائق

لمحتوى العقار ودرجة إنصهار أعلى.

[0039] تينوفوفير ألافيناميد هيميفيومارات يصلح في علاج و/أو الوقاية من واحد أو أكثر من

العدوى الفيروسية في البشر أو الحيوانات متضمناً العدوى التي تتسبب فيها فيروسات DNA

وفيروسات RNA وفيروسات الهربس (مثل CMV، و HSV 1، و HSV 2، و VZV)، وفيروسات

15 الرترو وفيروسات الكبد dna (مثل HBV) والفيروسات الحلمية وفيروسات الهانتا وفيروسات

الأدينو و HIV. تصف البراءة الأمريكية رقم U.S. 6,043,230 (تتضمن كمرجع هنا بأكملها)

ومنشورات أخرى تخصص مضاد للفيروسات لنظائر النيكلوتيد مثل تينوفوفير وديسوبروكسيل. مثل

تينوفير وديسوبروكسيل وتينوفوفير ألافيناميد هم صور عقاقير أولية من تينوفير ويمكن أن تستخدم في علاج و/أو الوقاية من نفس الظروف.

[0040] يمكن تناول تينوفوفير ألافيناميد هيميبيومارات بأي طريق مناسب للحالة التي يتم علاجها. تتضمن الطرق المناسبة فموياً وعبر المستقيم وعبر الأنف وموضعياً (متضمناً عبر العين وعبر الثغر وتحت اللسان) ومهلياً وفوق معوياً (متضمناً تحت الجلد وفي العضل وفي الوريد وفي الجلد وفي القراب وفوق الجافية). وعامة يتم تناول تينوفوفير ألافيناميد هيميبيومارات فموياً ولكن يمكن تناوله بأي طريق آخر مذكور هنا.

[0041] ووفقاً لذلك تتضمن التركيبات الصيدلية تلك المناسبة للتناول الموضعي أو الجهازية متضمنة فموياً وعبر المستقيم وعبر الأنف وعبر الثغر وتحت اللسان ومهلياً وفوق معوياً متضمناً تحت الجلد وفي العضل وفي الوريد وفي الجلد وفي القراب وفوق الجافية). تكون الصياغات في شكل وحدة جرعة ويتم تحضيرها بأي طريقة معروفة جيداً في الفن الصيدلي.

[0042] للتناول العلاجي قد يتم مزج تينوفوفير ألافيناميد هيميبيومارات مع واحد أو أكثر من السواغات ويستخدم في صورة أقراص قابلة للبلع وأقراص ثغرية واستحلابات وكبسولات وإكسيرات ومعلقات وأشربة وويفرات وما شابه. ستحتوي تلك التركيبات الصيدلية والتحضيرات نموذجياً على الأقل على 0.1% من تينوفوفير ألافيناميد هيميبيومارات. قد تتنوع نسبة المكون

الفعال في التركيبات والتحضيرات بالطبع وقد تكون بشكل ملائم بين حوالي 2% إلى حوالي 60% أو أكثر من الوزن لوحدة شكل الجرعة المعين. يفضل أن تكون كمية المركب الفعال في تلك التركيبات الصيدلية النافعة بحيث أن يتم الحصول على مستوى الجرعة الفعالة عند تناول

وحدة الجرعة المنفردة (مثلاً قرص). قد توفر صيغ الجرعة الأخرى كمية فعالة علاجياً من تينوفوفير ألافيناميد هيميفيومارات عند تناول المتكرر لكميات فعالة تحت إكلينيكية مماثلة. وحدة صيغ الجرعة المفضلة تتضمن تلك التي تحتوي على جرعة يومية (مثلاً جرعة يومية منفردة) علاوة على تلك التي تحتوي على جرعة يومية تحت إكلينيكية أو جزء مناسب منها (مثلاً جرعات متعددة يومياً) من تينوفوفير ألافيناميد هيميفيومارات .

5

[0043] يمكن تقديم التركيبات الصيدلية المناسبة للتناول الفموي موحدات متفرقة مثل الكبسولات أو الأكياس أو الأقراص التي يحتوي كلاً منها على كمية معينة مسبقاً من تينوفوفير ألافيناميد هيميفيومارات في صورة مسحوق أو حبيبات؛ يمكن أيضاً تقديم محلول أو مستعلق في سائل مائي أو سائل غير مائي؛ أو مستحلب سائل زيت في ماء أو مستحلب سائل ماء في زيت. يمكن أيضاً تقديم تينوفوفير ألافيناميد هيميفيومارات في صورة حقن منفردة أو لعوق أو عجينة.

10

[0044] يفضل تناول تينوفوفير ألافيناميد هيميفيومارات كجزء من تركيبة أو صيغة صيدلية. يجب أن تشمل تلك التركيبات أو الصيغ الصيدلية على تينوفوفير ألافيناميد هيميفيومارات سوياً مع واحد أو أكثر من السواغات/المواد الحاملة المقبولة صيدلياً وإختيارياً مكونات علاجية أخرى. يجب أن تكون السواغ (السواغات)/المادة (المواد) الحاملة "مقبولة" في حس كونها متوافقة مع مكونات الصيغة الأخرى وغير ضارة للمريض. تتضمن السواغات على سبيل المثال لا الحصر تلك التي يمكن أن تعمل كحامل أو وسط لتينوفوفير ألافيناميد هيميفيومارات (مثلاً مادة حاملة مخففة). قد تتضمن في غلاف كبسولة جيلاتين صلبة أو رخوة ويمكن أن تكبس في أقراص أو قد يتم تضمينها مباشرة مع طعام من غذاء المريض.

15

- [0045] ووفقاً لذلك فقد تحتوي الأقراص والإستحلابات والحبوب والكبسولات وما شابه أيضاً على سبيل المثال لا الحصر ما يلي: مادة (مواد) ضامة مثل هيدروكسي بروبيل سليلوز أو بوفيدون أو هيدروكسي بروبيل ميثيل سليلوز؛ مادة (مواد مائلة) مثل ميكروكريستالين سليلوز أو نشا محول لجيلاتين مسبقاً أو نشا أو مانيتول أو لاكتوز أحادي هيدرات؛ عامل (عوامل) تفتيت مثل كروس كارميللوز صوديوم أو بوفيدون مرتبط بينياً أو صوديوم نشا جليكولات؛ ومادة (مواد) تزليق، مثل ستيارات الماغنسيوم وحمض الستياريك أو الستيارات المعدنية الأخرى؛ وعامل (عوامل) تحلية مثل السكروز أو الفركتوز أو اللاكتوز أو الأسبارتام؛ و/أو عامل (عوامل) منكهة مثل النعناع وزيت الشفاء الأخضر أو نكهة الكرز. عندما تكون وحدة شكل الجرعة هي كبسولة فقد تحتوي بالإضافة للمواد من الأنواع أعلاه على حامل سائل مثل زيت نباتي أو عديد إيثيلين جليكول. قد توجد مواد أخرى متنوعة على صورة أغلفة أو لتعديل الصورة الفيزيائية لوحدة شكل الجرعة الصلبة بطريقة أخرى. على سبيل المثال فقد يتم تغليف الأقراص أو الحبوب أو الكبسولات بالجلياتين أو البولييمرات أو الشمع أو الشيلاك أو السكر وما شابه. وبالطبع أي مواد تستخدم في تحضير أي شكل وحدة جرعة ستكون مقبولة صيدلياً بشكل نموذجي وغير سامة جوهرياً بالكميات المستخدمة. علاوة على أنه يمكن أن يتم تضمين تينوفوفير الأفيناميد هيميغومارات في تحضيرات وأجهزة إطلاق دائم.

- [0046] يفضل استخدام التركيبات الصيدلية لعدوى العين أو الأنسجة الخارجية الأخرى مثلاً الفم والجلد في صورة مرهم أو كريم موضعي يحتوي على كمية (مثلاً) 0.01 إلى 10 % وزن/وزن من تينوفوفير الأفيناميد هيميغومارات (متضمناً مادة فعالة في نطاق بين 0.1 % و 5% بزيادة حوالي 0.1 % وزن/وزن مثلاً 0.6 % وزن/وزن أو 0.7 % وزن/وزن وخلافه) ويفضل من 0.2 إلى 3 % وزن/وزن والأكثر تفضيلاً 0.5 إلى 2 % وزن/وزن. عندما يتم الصياغة في مرهم

فيمكن أن يستخدم المكون الفعال إما في قاعدة مرهم بارفينية أو تختلط مع الماء. وبالتبادل قد يتم صياغة المكون الفعال في كريم في قاعدة زيت في ماء.

[0047] تتضمن التركيبات الصيدلية المناسبة للتناول الموضعي في الفم المستحلب الذي يشتمل على تينوفوفير ألافيناميد هيميبيومارات في قاعدة منكهة على سبيل المثال سكرورز وأكاشيا وصمغ كثيرة؛ الباستيليات تشتمل على المكون الفعال في قاعدة خاملة مثل الجيلاتين أو الجلسرين أو السكرورز أو الأكاشيا، وتشتمل غسولات الفم على المكون الفعال في مادة حاملة سائلة مناسبة.

5

[0048] يمكن تقديم صياغات التناول عبر المستقيم في صورة لبوس في قاعدة تشتمل على سبيل المثال على زبدة الكاكاو أو الساليسيلات.

[0049] تكون الصياغات الصيدلية المناسبة للتناول غير المعوي معقمة وتتضمن محاليل الحقن المائية وغير المائية التي قد تحتوي على مضادات أكسدة ومحاليل منظمة للرقم الهيدروجيني وعوامل تثبيت بكتريا وذائبات تجعل الصيغة متعادلة الشدة الأيونية مع الدم للمتلقي المقصود؛ ومعلقات معقمة مائية وغير مائية والتي قد تتضمن عوامل تعليق وعوامل مثخنة. قد يتم تقديم الصياغة أيضاً في حاويات وحدة جرعة أو متعددة الجرعات على سبيل المثال أمبولات ملتحمة أو فيلات زجاجية ذات سدادات مرنة وقد تخزن في حالة مجففة بالتجميد (مجفدة) تتطلب فقط إضافة مادة الحمل السائلة للحقن (مثلاص ماء للحقن) فوراً قبل الاستخدام. يمكن تحضير محاليل ومعلقات الحقن من مساحيق أو حبيبات أو أقراص معقمة من النوع الموصوف مسبقاً.

10

15

[0050] بالإضافة للمكونات المذكورة خصوصاً بالأعلى فقد تشتمل الصيغ/التركيبات الصيدلية على مكونات أخرى تقليدية في الفن مع الأخذ في الاعتبار نوع الصيغة موضع السؤال.

[0051] في نموذج آخر يتم توفير تركيبات بيظرية تشتمل على تينوفوفير ألافيناميد هيميفيومارات سوياً مع مادة حاملة بيظرية له. المواد الحاملة البيظرية هي مواد تصلح بغرض تناول التركيبات للقطط والكلاب والأحصنة والأرانب والحيوانات الأخرى وقد تكون مواد صلبة أو سائلة أو غازية وقد تكون حاملة ومقبولة في الفن البيظري وتتوافق مع المكون الفعال. قد يتم تناول هذه التركيبات البيظرية فمويماً أو فوق معويماً أو بأي طريق مرغوب آخر.

5

[0052] يمكن استخدام تينوفوفير ألافيناميد هيميفيومارات لتوفير صيغ صيدلية متحكمة الإطلاق تحتوي على مصفوفة أو مادة ممتصة والمكون الفعال للاختراع وفي هذه الحالة يمكن التحكم في إطلاق المكون الفعال وتعديله ليسمح بتقليل تكرار الجرعات أو يحسن حركية الدواء أو صورة السمية للمركب. تتكيف صيغ الإطلاق المتحكم للتناول الفموي وفيه يمكن تحضير وحدات متفرقة تشتمل على مركبات الاختراع وفقاً للطرق التقليدية.

10

[0053] يمكن تعيين الجرعات النافعة من تينوفوفير ألافيناميد هيميفيومارات بمقارنة النشاط المعملّي والنشاط الحيوي في نماذج الحيوانات. وتكون طرق استكشاف الكميات/الجرعات الفعالة في الفئران والحيوانات الأخرى وتحويلها للكميات/الجرعات الفعالة في البشر معروفة في هذا المجال.

[0054] سوف تتنوع كمية تينوفوفير ألافيناميد هيميفيومارات المطلوبة للاستخدام في العلاج مع عدة عوامل تتضمن على سبيل المثال لا الحصر طريق التناول وطبيعة الحالة التي يتم علاجها وعمر وحالة المريض؛ وفي المطلق سيقدر الطبيب المقيم أو الأكلينيكي الكمية التي يتم تناولها. تعتمد الكمية/الجرعة الفعالة علاجياً من تينوفوفير ألافيناميد هيميفيومارات على الأقل على طبيعة الحالة التي يتم علاجها وأي مشاكل سمية أو تفاعلات عقاقير وإذا ما كان المركب يتم استخدامه وقائياً (مثلاً أحياناً يتطلب جرعات أقل) أو ضد مرض أو حالة نشطة وعلى طريق

15



التوصيل والصيغة الصيدلانية وسيقوم بتعيينها الأكلينيكي باستخدام دراسات تقدير الجرعة التقليدية.

[0055] في أحد النماذج قد تتراوح الجرعة الفموية من تينوفوفير ألافيناميد هيميفيومارات من حوالي 0.0001 إلى حوالي 100 مجم/كجم من وزن الجسم لكل يوم، على سبيل المثال من حوالي 0.01 إلى حوالي 10 مجم/كجم من وزن الجسم لكل يوم، من حوالي 0.01 إلى حوالي 5 مجم/كجم من وزن الجسم لكل يوم، من حوالي 0.5 إلى حوالي 50 مجم/كجم من وزن الجسم لكل يوم، من حوالي 0.1 إلى حوالي 30 مجم/كجم من وزن الجسم لكل يوم، من حوالي 1.5 إلى حوالي 10 مجم/كجم من وزن الجسم لكل يوم، أو من حوالي 0.05 إلى حوالي 0.5 مجم/كجم من وزن الجسم لكل يوم. في مثال غير حصري الجرعة المرشحة يومياً لبشري بالغ ذو حوالي 70 كجم وزن جسم ستراوح من 0.1 مجم لحوالي 100 مجم، أو من حوالي 1 مجم لحوالي 1000 مجم، أو من حوالي 5 مجم لحوالي 500 مجم، أو من حوالي 1 مجم لحوالي 150 مجم، أو من حوالي 5 مجم لحوالي 150 مجم، أو من حوالي 5 مجم لحوالي 100 مجم وقد تتخذ صورة جرعة منفردة أو جرعات متعددة.

[0056] قد تتضمن التركيبات الصيدلانية الموصوفة هنا إضافياً واحد أو أكثر من العوامل العلاجية الأخرى بإضافة إلى تينوفوفير ألافيناميد هيميفيومارات. في أحد النماذج الخاصة من الاختراع يمكن إختيار العامل العلاجي الإضافي من مجموعة تتكون من مركبات تثبيط بروتياز فيروس HIV والمثبطات غير النيكلوسيدية HIV لإنزيم ترانسكربتاز العكسي، والمثبطات النيكلوسيدية HIV لإنزيم ترانسكربتاز العكسي، ومثبطات إنتجراز HIV ومثبطات CCR5.

[0057] تتضمن الطرق العلاجية تناول تينوفوفير ألافيناميد هيميفيومارات لحالة/ مريض في حاجة له كعلاج علاجي أو وقائي. ومن ثم يمكن تناول تينوفوفير ألافيناميد هيميفيومارات لحالة/

5

10

15

20

مريض لديه اضطراب طبي أو حالة قد تكتسب الاضطراب. سيقدر ذو المهارة العادية في الفن أن هذا العلاج يتم إعطاؤه من أجل تخفيف أو منع أو تأخير أو علاج و/أو تقليل شدة عرض أو مجموعة من أعراض اضطراب ( تتضمن اضطراب منتكس). قد يتم أيضاً إعطاء العلاج لإطالة نجاة الحالة مثلاً لتجاوز وقت النجاة المتوقع في غياب هذا العلاج. قد يتم علاج الاضطراب الطبي باستخدام تينوفوفير ألافيناميد هيميفيومارات يتضمن ما تم مناقشته هنا متضمناً بدون حصر عدوى HIV و عدوى HBV.

[0058] ما يلي هي أمثلة توضيحية بدون حصر.

### المثال 1

[0059] تم تحميل تينوفوفير ألافيناميد أحادي فيومارات صلب (5.0 جم) و [R]-2- [R]-1- (أيزوبروبوكسي كربونيل) إيثيل] أمينو] فينوكسي فوسفينيل] ميثوكسي] بروبييل أدنين (GS-7339) أحادي فيومارات صلب (0.75 جم) في 35 جم MTBE عند 22<sup>°</sup> مئوية وتم تقليب الخليط لمدة ساعة واحدة. تم تكوين عجينة وتجنيفها في مبخر دوار. تم تحميل 58 جم أستونيتريل (ACN) مواد صلبة وتم التسخين حتى إعادة التكثيف لإذابة المواد الصلبة. تم السماح للمحلول الناتج أن يبرد بشكل طبيعي أثناء التقليل. تم تكوين عجينة وتم تبريد العجينة إضافياً بحماماء ماء -ثلج. تم عزل المواد الصلبة بالترشيح وغسلها بـ 5 جم من ACN. تم تجفيف المواد الصلبة في فرن عند 40<sup>°</sup> مئوية طوال الليل. تم إنتاج 5.52 جم من صلب كرمي اللون. تم تحليل الصلب باستخدام XRPD ووجد أنه يحتوي على تينوفوفير ألافيناميد أحادي فيومارات و GS-7339 أحادي فيومارات وتينوفوفير ألافيناميد هيميفيومارات

المثال 2 تحضير تينوفوفير ألافيناميد هيميفيومارات من خلال التبلور الإنتقائي.

[0060] تم تحميل 9-2-(R)- [1-(S)- (أيزوبروبوكسي كربونيل) إيثيل] أمينو [فينوكسي فوسفينيل] ميثوكسي [بروبيل] أدنين في صورة عجينة في ACN (9.7 كجم عجينة و13.8 وزن % خليط دياستيريوميري من 1.0 كجم (2.10 مول، 1 مول مكافئ) من 9-2-(R)- [1-(S)- (أيزوبروبوكسي كربونيل) إيثيل] أمينو [فينوكسي فوسفينيل] ميثوكسي [بروبيل] أدنين و0.35 كجم من 9-2-(R)- [1-(S)- (أيزوبروبوكسي كربونيل) إيثيل] أمينو [فينوكسي فوسفينيل] ميثوكسي [بروبيل] أدنين في مفاعل وتم غسلها باستخدام داي كلورو ميثان (5 كجم). تم تركيز الخليط تحت تفريغ إلى حوالي 3 لتر ودرجة حرارة المعطف تكون اقل من 40° مئوية. تم تبخير مشترك لنتاج التركيز مع ACN (6 كجم) تحت تفريغ إلى حوالي 3 لتر ودرجة حرارة المعطف تكون اقل من 40° مئوية. تم تخفيف ناتج التركيز باستخدام ACN (8.5 كجم) وتمت تدفئته حتى 40-46° مئوية. تم ترشيح الخليط الدافئ لمفاعل ثاني وتم ترشيحه وتبريده إلى 19-25° مئوية.

5

10

[0061] تم تحميل المحلول أعلاه بجمض فيوماريك (0.13 كجم، 1.12 مول، 0.542 مول مكافئ) متبوعة بـ ACN (1 كجم) وتم تسخين الخليط إلى 67-73° مئوية. تم نقل الخليط الساخن إلى مفاعل من خلال مرشح تلميع ثم تم ضبطه إلى 54-60° مئوية. تم تحميل بلورات الغرس (5 جم) من صورة هيمي فيومارات من تينوفوفير ألافيناميد (على سبيل المثال يمكن غرس الخليط باستخدام تينوفوفير ألافيناميد هيمي فيومارات المتكون في المثال 1 أو إنتاج تالي) ويتم قلب الخليط الناتج عند 54-60° مئوية لمدة حوالي 30 دقيقة. تم تبريد الخليط على مدى حد أدنى 4 ساعات إلى 0-6° مئوية ثم بعدها تم التقليب عند 0-6° مئوية بحد أدنى ساعة واحدة. تم ترشيح العجينة الناتجة وغسلها باستخدام ACN مررد (0-6° مئوية) (2 كجم). تم تخفيف المنتج تحت تفريغ 45° مئوية حتى تم تحقيق الفقد عند التجفيف (LOD) والشوائب العضوية المتطايرة (OVI) (LOD)  $1.0\% \leq$  ومحتوى داي كلورو ميثان  $0.19\% \leq$  ومحتوى أسيتو نيتريل

15

20

≤ 0.19% يعطي المركب النهائي وهو صورة الهيميفيومارات من تينوفوفير ألافيناميد في صورة

مسحوق صلب كريمة اللون (الناتج النموذجي 0.95 كجم).

<sup>1</sup>H 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), <sup>31</sup>P NMR (162 MHz, d6 DMSO): δ 23.3.

المثال 3 تحضير تينوفوفير ألافيناميد هيميفيومارات

[0062] تم تحميل مفاعل بمعطف مجهز بمقلب رأسي بـ 9-(R)-2-]]]]-1(S)-

10 (أيزوبروبوكسي كربونيل) إيثيل] أمينو] فينوكسي فوسفينيل] ميثوكسي] برويل] أدنين (10)

جم) وحمض فيوماريك (1.22 جم) و ACN (100 مل). تم تسخين الخليط حتى -70-

75 مئوية لتذويب أي مواد صلبة. تم إزالة أي جسيمات غير ذائبة بالترشيح من خلال

خرطوشة ترشيح. تم تبريد المحلول المرشح إلى 60-65 مئوية وغرس باستخدام 1% (بالوزن)

من تينوفوفير ألافيناميد هيميفيومارات. تم ترك العجينة لمدة 30 دقيقة وتم تبريدها إلى 0-5°

15 مئوية على مدى ساعتين. تم الحفاظ على درجة الحرارة لمدة 1-18 ساعة. تم ترشيح العجينة

الناتجة وغسلها بـ 2 مل من ACN بارد (0-5 ° مئوية). تم تجفيف المواد الصلبة تحت تفريغ

عند 50 مئوية لتعطي صورة هيميفيومارات من تينوفوفير ألافيناميد والتي تم تعيين خصائصها

كما يوصف أدناه.

تعيين خصائص تينوفوفير ألافيناميد هيميفيومارات من المثال 3

20 [0063] تينوفوفير ألافيناميد هيميفيومارات من المثال 3 يتكون من 9-(R)-2-]]-1(S)-

]]-1(S)- (أيزوبروبوكسي كربونيل) إيثيل] أمينو] فينوكسي فوسفينيل] ميثوكسي] برويل]

أدينين ونصف مكافئ من حمض الفيوماريك. تينوفوفير ألافيناميد هيميفيومارات غير مائي ولا يمتص الرطوبة وله بداية أيزوثيرم DSC من حوالي 131 مئوية.

### حيود أشعة X للمسحوق

[0064] تم الحصول على نموذج XRPD لتينوفوفير ألافيناميد هيميفيومارات في الإعدادات التجريبية التالية : 45 كيلوفولت، و45 مللي أمبير و  $K\alpha_1 = 1.5406$  أنجستروم ونطاق مسح 2-40° وحجم خطوة 0.0084° ووقت عد 8.25 ثانية. يتم توضيح نموذج XRPD لتينوفوفير ألافيناميد هيميفيومارات في الشكل 1. تتضمن القيم المميزة  $6.9 \pm 0.2^\circ$ ، و  $8.6 \pm 0.2^\circ$ ، و  $10.0 \pm 0.2^\circ$ ، و  $11.0 \pm 0.2^\circ$ ، و  $12.2 \pm 0.2^\circ$ ، و  $15.9 \pm 0.2^\circ$ ، و  $16.3 \pm 0.2^\circ$ ، و  $20.2 \pm 0.2^\circ$ ، و  $20.8 \pm 0.2^\circ$ .

### حيود أشعة X لبلورة منفردة 10

[0065] كان حجم البلورة 20.0 x 30.0 x 32.0 مم<sup>3</sup>. وتم إبقاء العينة عند 123 كلفن وتم جمع البيانات باستخدام مصدر إشعاع ذو طول موجي 0.71073 أنجستروم في نطاق ثيتا 1.59 إلى 25.39°. يتم توضيح الظروف والبيانات المجمعة من حيود أشعة X لبلورة منفردة في الجدول جدول 1. حيود اشعة X لبلورة منفردة

$C_{23}H_{31}N_6O_7P$	الصيغة التجريبية
534.50	وزن الصيغة
123 (2) كلفن	درجة الحرارة
20.0 x 30.0 x 32.0 مم <sup>3</sup>	حجم البلورة
1.59 إلى 25.39 درجة	نطاق ثيتا لجمع البيانات
0.71073 أنجستروم	الطول الموجي
مربع الأضلاع	النظام البلوري
$P4(2)2(1)2$	مجموعة الفراغ
أ = 18.1185 (12) $\alpha = 90^\circ$ أنجستروم	أبعاد وحدة الخلية
ب = 18.1185 (12) $\beta = 90^\circ$ أنجستروم	
ج = 17.5747 (11) $\gamma = 90^\circ$ أنجستروم	

الحجم	5769.4 (6) أنجستروم <sup>3</sup>
Z	8
الكثافة (محسوبة)	1.231 جم / سم <sup>3</sup>

DSC تحليل

[0066] تم إجراء تحليل DSC باستخدام 2.517 مجم من تينوفوفير ألافيناميد هيميفيومارات. تم التسخين عند 10 مئوية/ دقيقة على نطاق 40-200 مئوية. وُجدت بداية الإندوثيرم أنها عند حوالي 131 مئوية. (الشكل 2).

TGA بيانات

5

[0067] تم إنتاج بيانات TGA باستخدام 4.161 مجم من تينوفوفير ألافيناميد هيميفيومارات. تم التسخين عند 10 مئوية/ دقيقة على نطاق 25-200 مئوية. فقدت العينة 0.3% وزن قبل الإنصهار (الشكل 3). وتم تعيين أنها صورة لا مائية.

DVS تحليل

[0068] تم إجراء تحليل DVS باستخدام 4.951 مجم من تينوفوفير ألافيناميد هيميفيومارات. تم حفظ المادة في 25 ُم في النيتروجين في رطوبة تتراوح من 10 % إلى 90 % رطوبة نسبية؛

10

وتم إتران كل خطوة لمدة 120 دقيقة. يتم توضيح أيزوثيرم الأمتصاص في الشكل 4. وقد وُجدت المادة غير ممتصة للرطوبة وأنها تمتص 0.65 % ماء في رطوبة نسبية 90 %.

### تنقية الشوائب الدياستيريوميرية

[0069] في التخليق السابق لتينوفوفير ألافيناميد أحد الشوائب الرئيسية النموذجية هو

5 الدياستيريومر 9-[2-(R)]-2-(R)]-1-(S)] (أيزوبروبوكسي كربونيل) إيثيل [أمينو]

فينوكسي فوسفينيل [ميثوكسي] بروبيل [أدينين]. صورة هيميغومارات من تينوفوفير ألافيناميد من

المثال 3 لها قدرة إستثنائية على تنقية الشوائب الدياستيريوميرية مقارنة بقدرة صورة أحادي

الفيومارات (كما تصف البراءة الأمريكية رقم U.S. 7,390,791). توضح بيانات الجدول (أدناه)

أن تينوفوفير ألافيناميد هيميغومارات (التشغيلة 2) تمت تنقية الشوائب الدياستيريوميرية لأقل

10 من عشر تركيز المادة البادئة بينما صورة أحادي الفيومارات من تينوفوفير ألافيناميد (تشغيلة 1)

تقوم بالتنقية قليلاً للشوائب الدياستيريوميرية.

### جدول 2 مقارنة القدرة على التنقية

شوائب الدياستيريوميرات في المنتج	المنتج الذي يتم الحصول عليه	حمل حمض الفيوماريك (مول مكافئ)	المذيب	شوائب الدياستيريوميرات في المادة البادئة	التشغيلة
7.6%	صورة أحادي فيومارات	0.9	ACN	9.3%	1
0.65%	صورة	0.5	ACN	10.0%	2



	هيميفيومارات				
--	--------------	--	--	--	--

### الثبات الكيميائي

[0070] تمت مقارنة الثبات الكيميائي لصورة هيميفيومارات من تينوفوفير ألافيناميد بصورة

أحادي الفيومارات. كما يوضح في جدول 3 (أدناه) تحت ظروف مماثلة كانت صورة

هيميفيومارات من تينوفوفير ألافيناميد أكثر ثباتاً كيميائياً وأظهر ثبات أكثر في التخزين على

المدة الطويل مع تحلل أقل معنوياً (% منتجات التحلل الكلية) من صورة أحادي الفيومارات. 5

تتضمن الظروف التي تم تقييمها الحرارة والرطوبة النسبية (RH) وفي حالة فتح وغلق العبوة.

جدول 3. مقارنة الثبات الكيميائي

صورة هيميفيومارات		صورة أحادي فيومارات		نقاط الوقت (أسابيع)	ظروف التخزين
%منتجات التحلل الكلية	المساحة TA % المنسقة	% منتجات التحلل الكلية	TA %* المساحة المنسقة		
0.05	98.4	0.69	97.1	0	40° مئوية / 75% RH غطاء مغلق
0.14	98.4	0.87	97.0	1	
0.14	98.5	1.18	96.6	2	
0.25	98.4	1.49	96.4	4	
0.49	98.0	2.36	95.4	8	
0.05	98.4	0.69	97.1	0	40° مئوية / 75% RH غطاء مفتوح
0.15	98.5	0.90	96.9	1	
0.14	98.5	1.10	96.6	2	
0.26	98.4	1.67	96.2	4	
0.50	98.1	2.74	95.0	8	
0.05	98.4	0.69	97.1	0	70° مئوية غطاء مغلق
0.22	98.5	1.83	96.2	2	
0.33	98.4	4.78	93.3	4	

\* TA هو تينوفوفير ألافيناميد

### الثبات الحراري الديناميكي

[0071] أظهر مسح الصورة المستقرة من تينوفوفير ألافيناميد هيميفيومارات أنه ثابت حرارياً ديناميكياً في معظم المذيبات مثل ACN والتولوين وأستات الإيثيل وإيثر ميثيل ثالث بيوتيل (MTBE) والأستون وTHF و2-ميثيل THF. وقد أظهر مسح مشابه لصورة أحادي الفيومارات أن هذه الصورة غير ثابتة حرارياً ديناميكياً في المذيبات المذكورة بالأعلى. عندما تعلق في هذه المذيبات، تتحول صورة أحادي الفيومارات من تينوفوفير ألافيناميد بالكامل إلى صورة هيميفيومارات في THF و2-ميثيل THF وتحول جزئياً إلى صورة هيميفيومارات في ACN وأستات إيثيل وMTBE والأستون وعلاوة على ذلك في درجات الحرارة المحيطة.

### الثبات الحراري

[0072] وكما توضح بيانات DSC فإن صورة الهيميفيومارات من تينوفوفير ألافيناميد له نقطة إنصهار حوالي 10° مئوية أعلى من صورة أحادي الفيومارات مما يشير لأن صورة الهيميفيومارات لها ثبات حراري محسن مقارنة بصورة أحادي الفيومارات.

[0073] كل المنشورات والبراءات ووثائق البراءات تدمج هنا كمرجع كما تضمن بشكل منفرد كمرجع. وقد تم وصف هذا الاختراع بالرجوع لنماذج وتقنيات خاصة متنوعة ومفضلة. وعلى الرغم من ذلك يجب أن يفهم أنه قد يتم عمل العديد من التنويعات والتعديلات بينما يبقى ضمن فحوى ونطاق الاختراع.

### عناصر الحماية

- 1- تينوفوفير ألافيناميد هيميفيومارات.
- 2- تركيبة تشتمل على تينوفوفير ألافيناميد هيميفيومارات ، حيث تكون نسبة حمض فيوماريك إلى تينوفوفير ألافيناميد هي  $0.1 \pm 0.5$ .
- 3- التركيبة وفقاً لعنصر الحماية 2، حيث تكون نسبة حمض فيوماريك إلى تينوفوفير ألافيناميد هي  $0.05 \pm 0.5$ .
- 4- التركيبة وفقاً لعنصر الحماية 2، حيث تكون نسبة حمض فيوماريك إلى تينوفوفير ألافيناميد هي  $0.01 \pm 0.5$ .
- 5- التركيبة وفقاً لعنصر الحماية 2، حيث تكون نسبة حمض فيوماريك إلى تينوفوفير ألافيناميد حوالي 0.5.
- 6- الهيميفيومارات وفقاً لعنصر الحماية 1، والتي تكون صلبة.
- 7- التركيبة وفقاً لأي من عناصر الحماية من 2 إلى 5، والتي تكون صلبة.
- 8- تينوفوفير ألافيناميد هيميفيومارات، يتضمن نموذج حيو مسحوق شعاع X (XRPD) يشتمل على قيم 2 نيتال  $0.2 \pm 6.9$  درجة و  $0.2 \pm 8.6$  درجة.
- 9- هيميفيومارات وفقاً لعنصر الحماية 7، حيث يشتمل نموذج XRPD على قيم 2 نيتال  $0.2 \pm 6.9$  درجة،  $0.2 \pm 8.6$  درجة،  $0.2 \pm 11.0$  درجة،  $0.2 \pm 15.9$  درجة و  $0.2 \pm 20.2$  درجة.
- 10- هيميفيومارات وفقاً لعنصر الحماية 1 والذي يشتمل على مركب ماص للحرارة لقياس السرعة الحرارية بالمشح التفاضلي (DSC) ل  $131 \pm 2$  م.
- 11- هيميفيومارات وفقاً لعنصر الحماية 10 والذي يشتمل على مركب ماص للحرارة بدء DSC ل  $131 \pm 1$  م.

- 12- تركيبة صيدلانية تشتمل على هيميفيومارات وفقاً لأى من عناصر الحماية 1، 6، و من 8 إلى 11 وسواغ مقبول صيدلانياً.
- 13- تركيبة صيدلانية تشتمل على التركيبة وفقاً لأى من عناصر الحماية من 2 إلى 5 و 7 وسواغ مقبول صيدلانياً.
- 14- التركيبة الصيدلانية وفقاً لعنصر الحماية 12 أو 13، تشتمل أيضاً على عامل علاجي إضافي.
- 15- التركيبة الصيدلانية وفقاً لعنصر الحماية 14، حيث يتم اختيار العامل العلاجي الإضافي من المجموعة التي تتكون من مركبات تثبيط بروتياز فيروس نقص المناعة المكتسب البشري (HIV)، مثبطات غير نيوكليوسيد HIV لترانسكربتاز العكسي، مثبطات نيوكليوسيد HIV لترانسكربتاز العكسي، مثبطات نيوكليوتيد HIV لترانسكربتاز العكسي، مثبطات إنتجراز HIV ومثبطات CCR5.
- 16- طريقة لتحضير تركيبة صيدلانية تشتمل على دمج هيميفيومارات وفقاً لأى من عناصر الحماية 1، 6، و من 8 إلى 11 وسواغ مقبول صيدلانياً لتوفير التركيبة الصيدلانية.
- 17- طريقة لتحضير تركيبة صيدلانية تشتمل على دمج التركيبة وفقاً لأى من عناصر الحماية من 2 إلى 5، و 7 وسواغ مقبول صيدلانياً لتوفير التركيبة الصيدلانية.
- 18- طريقة لتحضير تينوفوفير آلافيناميد هيميفيومارات تشتمل على إخضاع محلول يشتمل على (أ) مزج مناسب؛ (ب) حمض فيوماريك؛ (ج) تينوفوفير آلافيناميد و (د) واحد أو أكثر من بذور تينوفوفير آلافيناميد هيمي فيمات؛ لشروط توفر بلورة حمض الفيوماريك و تينوفوفير آلافيناميد.
- 19- الطريقة وفقاً لعنصر الحماية 18، حيث يشتمل المذيب على أستونتريل.
- 20- الطريقة وفقاً لعنصر الحماية 18، حيث يتم إخضاع المحلول لدرجة حرارة تتراوح من

صفر م تقريباً إلى 75 م تقريباً.

21- الهيميفيومارات وفقاً لأي من عناصر الحماية 1، 6، و من 8 إلى 11 للأستخدام في علاج دوائى.

22- الطريقة وفقاً لأي من عناصر الحماية من 2 إلى 5 و 7 للأستخدام في علاج دوائى.

23- أستخدام الهيميفيومارات وفقاً لأي من عناصر الحماية 1، 6، و من 8 إلى 11 لتحضير أو تصنيع دواء لعلاج عدوى HIV.

24- أستخدام التركيبة وفقاً لأي من عناصر الحماية من 2 إلى 5 و 7 لتحضير أو تصنيع دواء لعلاج عدوى HIV.

25- الهيميفيومارات وفقاً لأي من عناصر الحماية 1، 6، و من 8 إلى 11 للأستخدام في علاج عدوى HIV.

26- التركيبة وفقاً لأي من عناصر الحماية من 2 إلى 5 و 7 للأستخدام في علاج عدوى HIV.

27- أستخدام الهيميفيومارات وفقاً لأي من عناصر الحماية 1، 6، و من 8 إلى 11 لتحضير أو تصنيع دواء لعلاج عدوى HBV فى بشرى.

28- أستخدام التركيبة وفقاً لأي من عناصر الحماية من 2 إلى 5 و 7 لتحضير أو تصنيع دواء لعلاج عدوى HBV فى بشرى.

29- الهيميفيومارات وفقاً لأي من عناصر الحماية 1، 6، و من 8 إلى 11 للأستخدام في علاج عدوى HBV.

30- التركيبة وفقاً لأي من عناصر الحماية من 2 إلى 5 و 7 للأستخدام في علاج عدوى HBV.

31- الأستخدام وفقاً لعنصر الحماية 23 أو 24، حيث يكون الدواء مناسب لإعطائه في

جرعات يومية متعددة.

32- الاستخدام وفقاً لعنصر الحماية 23 أو 24، حيث يكون الدواء مناسب لإعطاءه في جرعة يومية أحادية.

33- الاستخدام وفقاً لعنصر الحماية 27 أو 28، حيث يكون الدواء مناسب لإعطاءه في جرعات يومية متعددة.

34- الاستخدام وفقاً لعنصر الحماية 27 أو 28، حيث يكون الدواء مناسب لإعطاءه في جرعة يومية أحادية.

35- التركيبة وفقاً لعنصر الحماية 26، حيث تكون التركيبة مناسبة لإعطاءها في جرعات يومية متعددة.

36- التركيبة وفقاً لعنصر الحماية 26، حيث تكون التركيبة مناسبة لإعطاءها في جرعة يومية أحادية.

37- التركيبة وفقاً لعنصر الحماية 30، حيث تكون التركيبة مناسبة لإعطاءها في جرعات يومية متعددة.

38- التركيبة وفقاً لعنصر الحماية 30، حيث تكون التركيبة مناسبة لإعطاءها في جرعة يومية أحادية.

39- تركيبة تتكون أساسياً من تينوفوفير ألافيناميد هيميفيومارات.

40- تركيبة تتكون أساسياً من تينوفوفير ألافيناميد هيميفيومارات، حيث تكون نسبة حمض فيوماريك إلى تينوفوفير ألافيناميد هي  $0.1 \pm 0.5$ .

41- التركيبة وفقاً لعنصر الحماية 40، حيث تكون نسبة حمض فيوماريك إلى تينوفوفير ألافيناميد هي  $0.05 \pm 0.5$ .

42- التركيبة وفقاً لعنصر الحماية 40، حيث تكون نسبة حمض فيوماريك إلى تينوفوفير

ألافيناميد هي  $0.1 \pm 0.5$ .

43- التركيبة وفقاً لعنصر الحماية 40، حيث تكون نسبة حمض فيوماريك إلى تينوفوفير ألافيناميد حوالي 0.5.

44- التركيبة وفقاً لأي من عناصر الحماية من 39 إلى 40، والتي تكون صلبة.

45- تركيبة تتكون أساسياً من تينوفوفير ألافيناميد هيميبيومارات يتضمن نموذج حيو مسحوق شعاع X (XRPD) يشتمل على قيم 2 نيتا ل  $0.2 \pm 6.9$  درجة و  $0.2 \pm 8.6$  درجة.

46- التركيبة وفقاً لعنصر الحماية 45، حيث يشتمل نموذج XRPD على قيم 2 نيتا ل 6.9  $0.2 \pm$  درجة،  $0.2 \pm 8.6$  درجة،  $0.2 \pm 11.0$  درجة،  $0.2 \pm 15.9$  درجة و 20.2  $0.2 \pm$  درجة.

47- التركيبة وفقاً لعنصر الحماية 39 والتي تشتمل على مركب ماص للحرارة بدء DSC ل  $131 \pm 2$  م.

48- التركيبة وفقاً لعنصر الحماية 47 والتي تشتمل على مركب ماص للحرارة بدء DSC ل  $131 \pm 1$  م.

49- تركيبة صيدلانية تشتمل على التركيبة وفقاً لأي من عناصر الحماية من 39 إلى 48 وسواغ مقبول صيدلانياً.

50- التركيبة الصيدلانية وفقاً لعنصر الحماية 49، تشتمل أيضاً على عامل علاجي إضافي.

51- التركيبة الصيدلانية وفقاً لعنصر الحماية 50، حيث يتم اختيار العامل العلاجي الإضافي من المجموعة التي تتكون من مركبات تثبيط بروتياز (HIV)، مثبطات غير نيوكليوسيد HIV لترانسكربتاز العكسي، مثبطات نيوكليوسيد HIV لترانسكربتاز العكسي، مثبطات إنتجراز HIV ومثبطات CCR5.

- 52- طريقة لتحضير تركيبة صيدلانية تشتمل على دمج التركيبة وفقاً لأي من عناصر الحماية من 39 إلى 48 وسوف مقبول صيدلانياً لتوفير التركيبة الصيدلانية.
- 53- الطريقة وفقاً لأي من عناصر الحماية من 39 إلى 48 للأستخدام في علاج دوائي.
- 54- الأستخدام للتركيبة وفقاً لأي من عناصر الحماية من 39 إلى 48 للأستخدام في علاج عدوى HIV.
- 55- التركيبة وفقاً لأي من عناصر الحماية من 39 إلى 48 للأستخدام في علاج عدوى HIV.
- 56- أستخدام الهيميفيومارات وفقاً لأي من عناصر الحماية من 39 إلى 48 لتحضير أو تصنيع دواء لعلاج عدوى HBV في بشري.
- 57- التركيبة وفقاً لأي من عناصر الحماية من 39 إلى 48 للأستخدام في علاج عدوى HBV.
- 58- الأستخدام وفقاً لعنصر الحماية 54، حيث يكون الدواء مناسب لإعطاءه في جرعات يومية متعددة.
- 59- الأستخدام وفقاً لعنصر الحماية 54، حيث يكون الدواء مناسب لإعطاءه في جرعة يومية أحادية.
- 60- الأستخدام وفقاً لعنصر الحماية 56، حيث يكون الدواء مناسب لإعطاءه في جرعات يومية متعددة.
- 61- الأستخدام وفقاً لعنصر الحماية 56، حيث يكون الدواء مناسب لإعطاءه في جرعة يومية أحادية.
- 62- التركيبة وفقاً لعنصر الحماية 55، حيث تكون التركيبة مناسبة لإعطاءها في جرعات يومية متعددة.



63- التركيبة وفقاً لعنصر الحماية 55 ، حيث تكون التركيبة مناسبة لإعطاءها في جرعة يومية أحادية.

64- التركيبة وفقاً لعنصر الحماية 57 ، حيث تكون التركيبة مناسبة لإعطاءها في جرعات يومية متعددة.

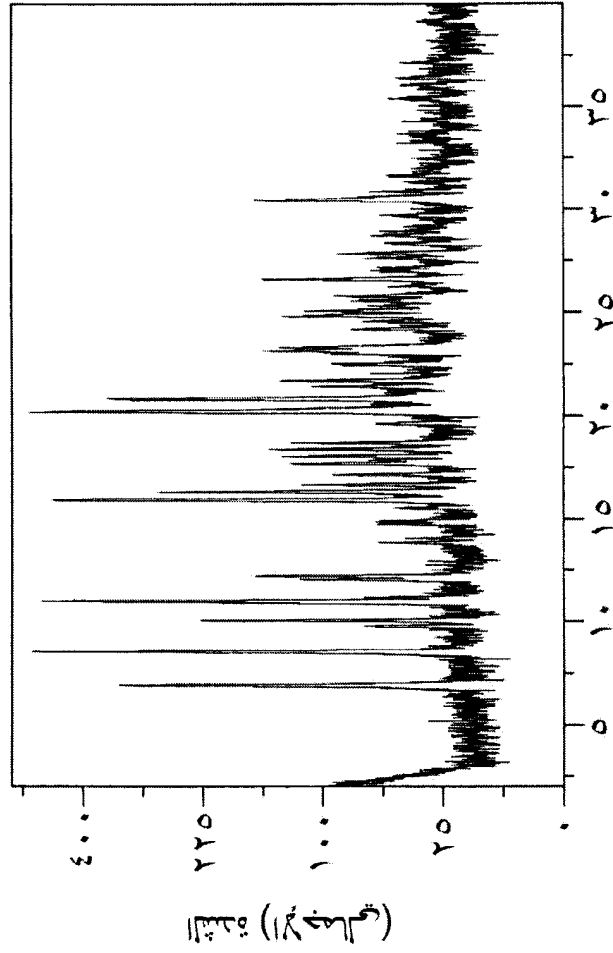
65- التركيبة وفقاً لعنصر الحماية 57 ، حيث يكون التركيبة مناسبة لإعطاءها في جرعة يومية أحادية.

66- طريقة لتحضير تينوفوفير الألفيناميد هيميبيومارات تشتمل على مزج (أ) مذيب عضوي غير بروتوني؛ (ب) حمض فيوماريك؛ (ج) تينوفوفير الألفيناميد و (د) واحد أو أكثر من بذور تينوفوفير الألفيناميد هيمي بيومارات؛ و بلورة تينوفوفير الألفيناميد هيميبيومارات إضافي.

67- طريقة تحضير تينوفوفير الألفيناميد هيميبيومارات، تشتمل على الخطوات التالية:  
مزج (أ) مذيب يشتمل على الماء، كحول أيزوبروبيل، أسيتون أسيتونتريل، تولوين، إيثيل أسيتات، أيزوبروبيل أسيتات، هبتان، تتر هيدروفوران، 2-ميثيل تتر هيدروفوران، ميثيل إيثيل كيتون، ميثيل أيزو بيوتيل كيتون أو خلاط من ذلك؛ (ب) حمض فيوماريك؛ (ج) تينوفوفير الألفيناميد؛ و (د) واحد أو أكثر من بذور تينوفوفير الألفيناميد هيميبيومارات؛ و بلورة تينوفوفير الألفيناميد هيميبيومارات إضافي عند درجة حرارة من صفر م تقريباً إلى 70 م تقريباً.

68- الطريقة وفقاً لعنصر الحماية 67، حيث يشتمل المذيب على أسيتونتريل وحتى 50 % تقريباً بالحجم من كلوريد ميثيلين.

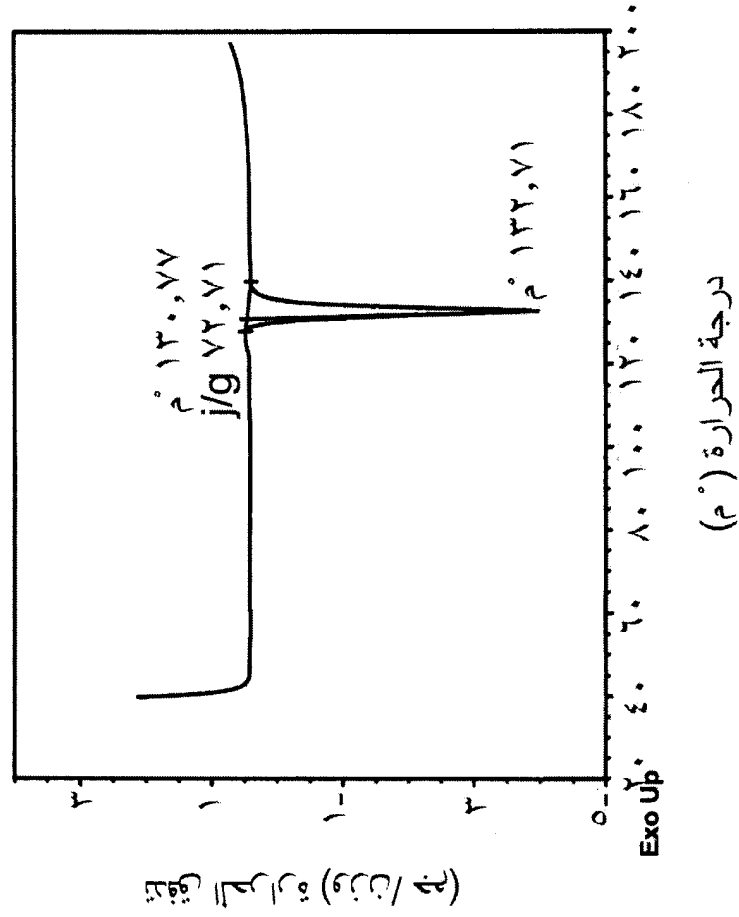
شكل ١



٢ ثيتا (°)

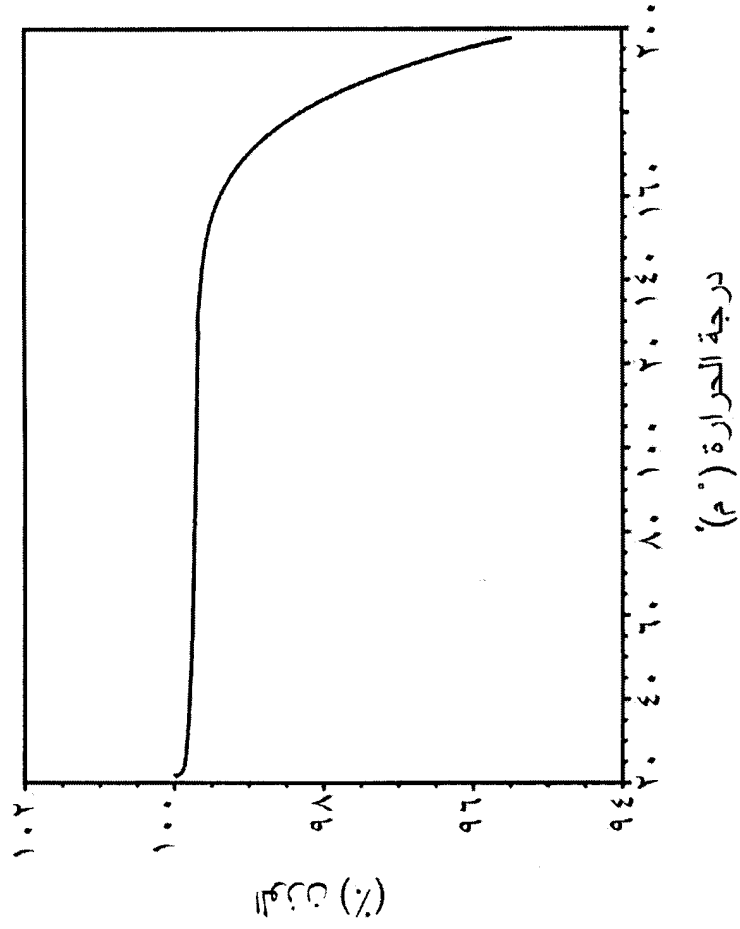
أصل			
			اسم الطالب
1	رقم اللوحة	4	عدد اللوحات
			رقم الطلب/التاريخ/الساعة
			توقيع الوكيل / الطالب

شكل ٢  
Figure 2



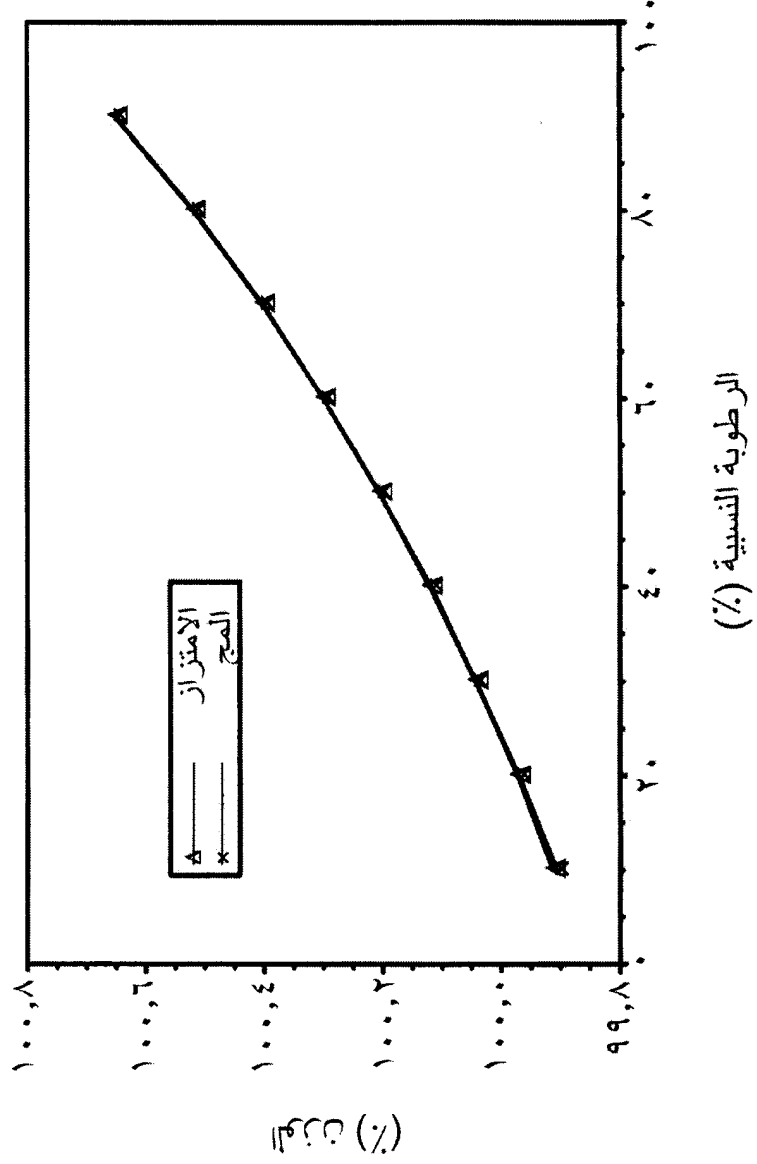
أصل			
			اسم الطالب
2	رقم اللوحة	4	عدد اللوحات
			رقم الطلب/التاريخ/الساعة
			توقيع الوكيل / الطالب

شكل ٣



أصل		
اسم الطالب		
3	رقم اللوحة	4
عدد اللوحات		
رقم الطلب/التاريخ/الساعة		
توقيع الوكيل / الطالب		

شكل ٤



أصل			
		اسم الطالب	
4	رقم اللوحة	4	عدد اللوحات
		رقم الطلب/التاريخ/الساعة	
		توقيع الوكيل / الطالب	