



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ,
ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(12) **ЗАЯВКА НА ИЗОБРЕТЕНИЕ**(21), (22) Заявка: **2006132352/04**, 06.04.2005(30) Конвенционный приоритет:
07.04.2004 US 60/560,584(43) Дата публикации заявки: **20.05.2008 Бюл. № 14**(85) Дата перевода заявки РСТ на национальную фазу:
07.11.2006(86) Заявка РСТ:
US 2005/011423 (06.04.2005)(87) Публикация РСТ:
WO 2005/100314 (27.10.2005)

Адрес для переписки:
**190068, Санкт-Петербург, ул. Садовая, 51,
офис 303, ООО "ПАТЕНТИКА", пат.пов.
М.И.Ниловой**

(71) Заявитель(и):
ВАЙЕТ (US)

(72) Автор(ы):
**АЛИ Кадум А. (US),
АЛЛЕГРИНИ Пиетро (IT),
БЕЛЛИ Алдо (IT),
БРЕСЧЕЛЛО Роберто (IT),
КАННАТА Виченцо (IT),
ЧИБВЕ Малама К. (US),
КОТАРКА Ливиус (IT),
ГАНГОЛИ Шридхар Г. (US),
ЛОНГФЕЛЛОУ Карл Е. (US),
СОРИАТО Джорджио (IT),
ВЕРЦИНИ Массимо (IT)**

(54) **КРИСТАЛЛИЧЕСКАЯ ПОЛИМОРФНАЯ ФОРМА БАЗЕДОКСИФЕН АЦЕТАТА**(57) **Формула изобретения**

1. Кристаллическая полиморфная форма (форма В) базедоксифен ацетата, имеющая спектр рентгеновской дифракции порошка, включающий характерные пики при значениях угла дифракции 2θ , составляющих примерно $13,3^\circ$ и примерно $20,8^\circ$.

2. Полиморфная форма по п.1, в которой указанный спектр рентгеновской дифракции порошка также содержит характерные пики при значениях угла дифракции 2θ , составляющих примерно $21,6^\circ$ и примерно $25,0^\circ$.

3. Полиморфная форма по п.1, в которой указанный спектр рентгеновской дифракции порошка также содержит по меньшей мере 5 характерных пиков при значениях угла дифракции 2θ , составляющих примерно $12,1^\circ$, примерно $13,3^\circ$, примерно $13,4^\circ$, примерно $14,5^\circ$, примерно $15,6^\circ$, примерно $15,9^\circ$, примерно $16,9^\circ$, примерно $18,8^\circ$, примерно $19,4^\circ$, примерно $20,8^\circ$, примерно $21,6^\circ$, примерно $22,7^\circ$, примерно $22,8^\circ$, примерно $24,2^\circ$, примерно $25,0^\circ$, примерно $26,0^\circ$, примерно $29,9^\circ$, примерно $30,5^\circ$ и примерно $34,2^\circ$.

4. Полиморфная форма по п.1, имеющая спектр рентгеновской дифракции порошка, в основном соответствующий спектру, представленному на фиг.1.

5. Полиморфная форма, по п.1, инфракрасный спектр которой в КВг включает один или более характерных пиков, выбираемых из примерно 1513 , примерно 1449 , примерно 1406 , и примерно 1242 см^{-1} .

6. Полиморфная форма по п.1, инфракрасный спектр которой в КВг в основном соответствует спектру, представленному на фиг.2.

7. Полиморфная форма по п.1, кривая дифференциальной сканирующей калориметрии которой имеет максимум при примерно 181°C .

8. Полиморфная форма по п.1, кривая дифференциальной сканирующей калориметрии которой по существу выглядит, как представлено на фиг.3.

9. Состав, включающий полиморфную форму по пп.1-8.

10. Состав по п.9, в котором примерно 50% от общего веса базедоксифен ацетата в указанной смеси составляет описанная выше полиморфная форма.

11. Состав по п.9, в котором примерно 70% от общего веса базедоксифен ацетата в указанной смеси составляет описанная выше полиморфная форма.

12. Состав по п.9, в котором примерно 80% от общего веса базедоксифен ацетата в указанной смеси составляет описанная выше полиморфная форма.

13. Состав по п.9, в котором примерно 90% от общего веса базедоксифен ацетата в указанной смеси составляет описанная выше полиморфная форма.

14. Состав по п.9, в котором примерно 95% от общего веса базедоксифен ацетата в указанной смеси составляет описанная выше полиморфная форма.

15. Состав по п.9, в котором примерно 97% от общего веса базедоксифен ацетата в указанной смеси составляет описанная выше полиморфная форма.

16. Состав по п.9, в котором примерно 98,0% от общего веса базедоксифен ацетата в указанной смеси составляет описанная выше полиморфная форма.

17. Состав по п.9, в котором примерно 99,0% от общего веса базедоксифен ацетата в указанной смеси составляет описанная выше полиморфная форма.

18. Состав по п.9, включающий указанную полиморфную форму базедоксифен ацетата и фармацевтически приемлемый носитель.

19. Состав, состоящий по существу из базедоксифен ацетата, в котором указанный базедоксифен ацетат по меньшей мере на 95% по весу присутствует в указанном составе в виде полиморфной формы по любому из пп.1-8.

20. Состав, состоящий по существу из базедоксифен ацетата, в котором указанный базедоксифен ацетат по меньшей мере на 97% по весу присутствует в указанном составе в виде полиморфной формы по любому из пп.1-8.

21. Состав, состоящий по существу из базедоксифен ацетата, в котором указанный базедоксифен ацетат по меньшей мере на 98,0% по весу присутствует в указанном составе в виде полиморфной формы по любому из пп.1-8.

22. Состав, состоящий по существу из базедоксифен ацетата, в котором указанный базедоксифен ацетат по меньшей мере на 99,0% по весу присутствует в указанном составе в виде полиморфной формы по любому из пп.1-8.

23. Состав по п.9, включающий указанную полиморфную форму базедоксифен ацетата и один или более стероидных эстрогенов.

24. Состав по п.23, в котором указанный компонент стероидный эстроген включает конъюгированные эстрогены.

25. Способ получения полиморфа по любому из пп.1-8, включающий смешение базедоксифен ацетата с растворителем, включающим этанол, с образованием смеси, причем указанную смесь выдерживают при температуре примерно 25°C в течение времени и при условиях, необходимых для образования указанного полиморфа.

26. Способ по п.25, в котором указанная смесь является гетерогенной.

27. Способ по п.25, в котором указанную смесь выдерживают при температуре примерно 25°C или выше более чем 2 ч.

28. Способ по п.25, в котором указанную смесь выдерживают при температуре примерно от 25 до 35°C.

29. Способ по п.25, включающий дополнительно охлаждение указанной смеси до температуры ниже примерно 25°C.

30. Способ по п.25, в котором указанный растворитель дополнительно включает этилацетат.

31. Способ увеличения доли формы В базедоксифен ацетата в составе, включающем смесь формы А и формы В, причем указанный способ включает смешение растворителя, включающего этанол, с указанным составом с образованием смеси, при этом указанную смесь выдерживают при температуре примерно 25°C или выше в течение времени и при условиях, подходящих для увеличения доли формы В в указанном составе.

32. Способ по п.31, в котором указанную смесь выдерживают при температуре примерно от 25 до примерно 60°C.

33. Способ по п.31, в котором форма В образует менее чем 10% от веса общего базедоксифен ацетата в указанном составе.

34. Способ по п.31, в котором указанный растворитель дополнительно содержит этилацетат.

35. Способ по п.31, в котором указанную смесь нагревают до температуры обратного стекания в течение периода времени от 1 до 3 ч, охлаждают до температуры примерно от 40 до 60°C примерно за 1 ч, охлаждают далее до 15-25°C примерно за 3 ч и выдерживают при температуре примерно 15-25°C в течение периода времени примерно от 8 до 18 ч.

36. Способ лечения млекопитающего, имеющего заболевание или синдром, связанные с недостатком или избытком эстрогена, включающий введение указанному млекопитающему терапевтически эффективного количества полиморфной формы по любому из пп.1-8.

37. Способ лечения млекопитающего, имеющего заболевание или синдром, связанные с пролиферацией или ненормальным развитием эндометриальных тканей, включающий введение указанному млекопитающему терапевтически эффективного количества полиморфной формы по любому из пп.1-8.

38. Способ снижения холестерина у млекопитающего, включающий введение указанному млекопитающему терапевтически эффективного количества полиморфной формы по любому из пп.1-8.

39. Способ ингибирования потери костной ткани у млекопитающего, включающий введение указанному млекопитающему терапевтически эффективного количества полиморфной формы по любому из пп.1-8.

40. Способ лечения рака груди у млекопитающего, включающий введение указанному млекопитающему терапевтически эффективного количества полиморфной формы по любому из пп.1-8.

41. Способ лечения одного или нескольких вазомоторных нарушений у женщины, находящейся в постменопаузе, включающий введение указанной женщине, находящейся в постменопаузе, терапевтически эффективного количества полиморфной формы по любому из пп.1-8.

42. Способ по п.41, где вазомоторным нарушением является прилив жара.

43. Кристаллическая полиморфная форма В базедоксифен ацетата, полученная способом, соответствующим п.25.

44. Полиморфная форма по любому из пп.1-8, полученная способом, включающим смешение базедоксифен ацетата с растворителем, содержащим этанол, с образованием смеси, причем указанную смесь выдерживают при температуре примерно 25°C в течение времени и при условиях, подходящих для образования указанного полиморфа.

45. Применение полиморфной формы по любому из пп.1-8, для изготовления лекарства для лечения заболевания или синдрома, связанного с дефицитом или избытком эстрогена, заболевания или расстройства, связанного с пролиферацией или ненормальным развитием эндометриальных тканей, снижения холестерина, ингибирования потери костной массы, лечения рака молочной железы или лечения женщины, находящейся в постклимактерическом периоде с одним или более вазомоторным нарушениями.