



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ,
ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(12) ЗАЯВКА НА ИЗОБРЕТЕНИЕ

(21), (22) Заявка: 2006132180/04, 06.04.2005

(30) Конвенционный приоритет:
07.04.2004 US 60/560,582
10.03.2005 US 60/660,178

(43) Дата публикации заявки: 20.05.2008 Бюл. № 14

(85) Дата перевода заявки РСТ на национальную фазу:
07.11.2006

(86) Заявка РСТ:
US 2005/011724 (06.04.2005)

(87) Публикация РСТ:
WO 2005/100316 (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):
ДЕМЕРСОН Кристофер (CA),
ИЕРА Силвио (CA),
АЛИ Кадум А. (US)

(54) КРИСТАЛЛИЧЕСКИЙ ПОЛИМОРФ БАЗЕДОКСИФЕН АЦЕТАТА

(57) Формула изобретения

1. Кристаллический полиморф (форма А) базедоксифен ацетата, имеющий спектр рентгеновской дифракции порошка, включающий характеристические пики при значениях угла дифракции 2θ на уровне примерно $12,7^\circ$ и примерно $18,5^\circ$.

2. Полиморф по п.1, в котором указанный спектр рентгеновской дифракции порошка также содержит характерные пики при угле дифракции 2θ на уровне примерно $16,0^\circ$, примерно $20,7^\circ$ и примерно $22,3^\circ$.

3. Полиморф по п.1, в котором указанный спектр рентгеновской дифракции порошка также содержит по меньшей мере 5 характерных пиков при угле дифракции 2θ на уровне примерно $9,8^\circ$, $12,7^\circ$, $15,2^\circ$, $16,0^\circ$, $17,1^\circ$, $17,4^\circ$, $18,5^\circ$, $18,8^\circ$, $19,6^\circ$, $20,4^\circ$, $20,7^\circ$, $22,3^\circ$, $23,5^\circ$, $24,9^\circ$, $25,6^\circ$, $26,1^\circ$, $27,4^\circ$, $28,0^\circ$, $28,7^\circ$, $29,6^\circ$, $29,9^\circ$, или $30,7^\circ$.

4. Полиморф по п.1, который имеет спектр рентгеновской дифракции порошка, по существу соответствующий спектру, представленному на фиг 1.

5. Полиморф по п.1, инфракрасный спектр которого в KBr включает один или более характерных пиков, значения которых выбраны из примерно 1551, примерно 1467 и примерно 1242 см^{-1} .

6. Полиморф по п.1, инфракрасный спектр которого в KBr по существу соответствует спектру, представленному на фиг.2.

7. Полиморф по п.1, кривая дифференциальной сканирующей калориметрии которого имеет максимум при примерно 176°C .

8. Полиморф по п.1, кривая дифференциальной сканирующей калориметрии которого по

существу соответствует кривой, представленной на фиг.3.

9. Состав, включающий полиморф по пп.1-8.

10. Состав по п.9, в котором описанный выше полиморф составляет примерно 50%, 70%, 80%, 90%, 95%, 97%, 98,0%, 98,1%, 98,2%, 98,3%, 98,4%, 98,5%, 98,6%, 98,7%, 98,8%, 98,9%, 99,0%, 99,1%, 99,2%, 99,3%, 99,4%, 99,5%, 99,6%, 99,7%, 99,8% или 99,9% от общего веса базедоксифен ацетата в указанном составе.

11. Состав, включающий полиморф по любому из пп.1-8 и дополнительно форму Б.

12. Состав по п.11, в котором

примерно от 70 до примерно 90% от веса составляет форма А, и от примерно 10 до примерно 30% от веса составляет форма Б, или

примерно от 75 до примерно 85% от веса составляет форма А и от примерно 15 до примерно 25% от веса составляет форма Б, или

примерно от 78 до примерно 92% от веса составляет форма А, и от примерно 18 до примерно 22% от веса составляет форма Б, или

80% от веса составляет форма А и 20% от веса составляет форма Б.

13. Состав, включающий базедоксифен ацетат, в котором

примерно от 70 до примерно 90% от веса общего базедоксифен ацетата в указанном составе составляет полиморф по п.1 (форма А), и от примерно 10 до примерно 30% от веса общего базедоксифен ацетата в указанном составе составляет форма Б, или

примерно от 75 до примерно 85% от веса общего базедоксифен ацетата в указанном составе составляет полиморф по п.1 (форма А), и от примерно 15 до примерно 25% от веса общего базедоксифен ацетата в указанном составе составляет форма Б, или

примерно от 78 до примерно 82% от веса общего базедоксифен ацетата в указанном составе составляет полиморф по п.1 (форма А), и примерно от 18 до примерно 22% от веса общего базедоксифен ацетата в указанном составе составляет форма Б, или

примерно 80% от веса общего базедоксифен ацетата в указанном составе составляет полиморф по п.1 (Форма А), и примерно 20% от веса общего базедоксифен ацетата в указанном составе составляет Форма Б.

14. Состав, включающий полиморф по любому из пп.1-8, и фармацевтически приемлемый носитель.

15. Состав, состоящий по существу из базедоксифен ацетата, при этом указанный базедоксифен ацетат по меньшей мере на 95%, 97%, 98,0%, 98,1%, 98,2%, 98,3%, 98,4%, 98,5%, 98,6%, 98,7%, 98,8%, 98,9%, 99,0%, 99,1%, 99,2%, 99,3%, 99,4%, 99,5%, 99,6%, 99,7%, 99,8% или 99,9% от веса присутствует в указанном составе в виде полиморфа по любому из пп.1-8.

16. Состав по п.9, дополнительно содержащий один или более стероидных эстрогенов.

17. Состав по п.16, в котором указанный стероидный эстроген содержит конъюгированные эстрогены.

18. Способ получения полиморфной формы А базедоксифен ацетата, включающий:

а) проведение реакции гексаметиленимино бензилоксииндола с гидрирующим реагентом в растворителе, возможно в присутствии катализатора гидрирования, в течение времени и в условиях, подходящих для формирования реакционной смеси, включающей свободное основание базедоксифена;

б) обработку указанной реакционной смеси уксусной кислотой в течение времени и в условиях, подходящих для формирования полиморфной формы А базедоксифен ацетата.

19. Способ по п.18, в котором указанный растворитель представляет собой спирт, например, этанол.

20. Способ, по п.18 в котором указанный растворитель дополнительно содержит этилацетат.

21. Способ по п.18, в котором указанный гидрирующий агент представляет собой H_2 .

22. Способ по п.18, в котором указанным катализатором гидрирования является Pd/C.

23. Способ по п.18, в котором указанная в шаге б) обработка проводится в присутствии антиоксиданта, например, аскорбиновой кислоты.

24. Способ по любому из пп.18-23, в котором указанная в шаге б) обработка проводится при температуре около 25°C или ниже, например, при температуре от примерно

- 20 до примерно 20°C в течение по меньшей мере 2 ч, или при температуре примерно 20°C в течение по меньшей мере 2 ч, или при температуре примерно 0°C в течение по меньшей мере 2 ч.

25. Способ получения полиморфной формы А базедоксифен ацетата, включающий кристаллизацию базедоксифен ацетата из раствора, содержащего спирт, при этом указанный раствор выдерживают при температуре ниже примерно 20°C.

26. Способ по п.25, при этом указанный раствор выдерживают при температуре ниже примерно 10°C.

27. Способ по п.25 или 26, где указанный спирт представляет собой этанол.

28. Способ лечения млекопитающих, имеющих нарушение или заболевание, связанные с недостатком или избытком эстрогена, включающий введение указанному млекопитающему терапевтически эффективного количества полиморфа, по любому из пп.1-8.

29. Способ лечения млекопитающих, имеющих нарушение или заболевание, связанные с пролиферацией или ненормальным развитием эндометриальных тканей, включающий введение указанному млекопитающему терапевтически эффективного количества полиморфа по любому из пп.1-8.

30. Способ снижения холестерина у млекопитающих, включающий введение указанному млекопитающему терапевтически эффективного количества полиморфа по любому из пп.1-8.

31. Способ ингибирования потери костной ткани у млекопитающих, включающий введение указанному млекопитающему терапевтически эффективного количества полиморфа по любому из пп.1-8.

32. Способ лечения рака груди у млекопитающих, включающий введение указанному млекопитающему терапевтически эффективного количества полиморфа по любому из пп.1-8.

33. Способ лечения одного или нескольких вазомоторных нарушений у женщин, находящихся в постменопаузе, включающий введение указанной женщине, находящейся в постменопаузе, терапевтически эффективного количества полиморфа по любому из пп.1-8.

34. Способ по п.90, при котором вазомоторным нарушением являются приливы жара.

35. Кристаллический полиморф базедоксифен ацетата (форма А) по п.1, полученный способом по любому из пп.18-24.

36. Полиморф по любому из пп.1-8, полученный способом, включающим:

а) проведение реакции гексаметилениминобензилоксииндола с гидрирующим агентом в растворе, возможно в присутствии катализатора гидрирования, в течение времени и в условиях, подходящих для формирования реакционной смеси, содержащей свободное основание базедоксифена;

б) обработку указанной реакционной смеси уксусной кислотой в течение времени и в условиях, подходящих для формирования полиморфной формы А базедоксифен ацетата.

37. Полиморф по любому из пп.1-8, полученный способом, включающим кристаллизацию базедоксифен ацетата из раствора, содержащего спирт, при этом указанный раствор выдерживают при температуре ниже 20°C