

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 614 516**

51 Int. Cl.:

C07D 209/12 (2006.01)

C07D 403/12 (2006.01)

A61K 31/404 (2006.01)

A61K 31/55 (2006.01)

A61P 19/10 (2006.01)

A61K 9/16 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **21.12.2011 PCT/EP2011/073669**

87 Fecha y número de publicación internacional: **05.07.2012 WO12089593**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **21.12.2011 E 11802097 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **02.11.2016 EP 2658843**

54 Título: **Método para preparar la forma A pura polimórfica de acetato de bazedoxifeno**

30 Prioridad:

28.12.2010 EP 10197175

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
31.05.2017

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**PICHLER, ARTHUR;
HOTTER, ANDREAS y
LANGES, CHRISTOPH**

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 614 516 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Método para preparar la forma A pura polimórfica de acetato de bazedoxifeno

Campo de la invención

5 La presente invención se refiere a un proceso confiable para la preparación de la forma A pura polimórfica de Bazedoxifeno x acetato y una composición farmacéutica que comprende la misma. Además, la presente invención se refiere al uso de al menos un éter cíclico en un proceso de granulación húmeda de la forma A pura polimórfica de Bazedoxifeno x acetato, en el que la conversión en las formas polimórficas alternativas se previene. También se refiere al uso de al menos un éter cíclico para la cristalización de la forma A pura polimórfica de Bazedoxifeno x acetato.

10 Antecedentes de la invención

Bazedoxifeno x acetato, monoacetato de 1-[[4-[2-(Hexahidro-1*H*-azepin-1-il)etoxi]fenil]metil]-2-(4-hidroxifenil)-3-metil-1*H*-indol-5-ol, es un modulador del receptor de estrógenos selectivo (SERM, por sus siglas en inglés) de tercera generación que muestra una actividad selectiva de tejido agonística de estrógeno en el sistema esquelético y en el metabolismo lipídico mientras actúa también como un antagonista de estrógenos en el tejido mamario y uterino. El Bazedoxifeno x acetato se aprobó recientemente en la Unión Europea para el tratamiento de osteoporosis postmenopáusica en mujeres con riesgo aumentado de fractura. Se comercializa bajo el nombre comercial Conbriza. La estructura química del Bazedoxifeno x acetato se muestra en la figura A:

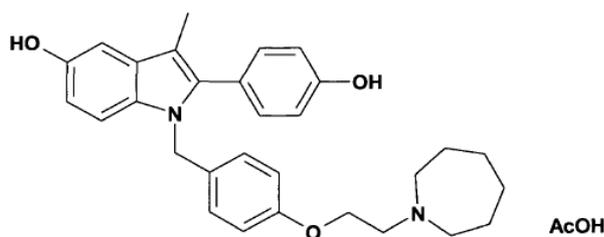


Figura A: Estructura química de Bazedoxifeno x acetato

20 Las formas polimórficas de Bazedoxifeno x acetato se desvelan en la técnica anterior. Por ejemplo, la Forma A polimórfica de Bazedoxifeno x acetato y los métodos para preparar la misma se desvelan en el documento US 7.683.051. El documento US 7.683.052 se refiere a la forma B polimórfica de Bazedoxifeno x acetato y a los métodos para preparar la misma. Los métodos para preparar la forma A polimórfica de Bazedoxifeno x acetato también se describen en el documento US 2010/0016581, así como un método para potenciar la estabilidad de la forma A. El documento US 2010/0016582 se refiere a métodos para preparar la forma A polimórfica de Bazedoxifeno x acetato.

25 De acuerdo con el documento US 7.683.051 y el documento US 7.683.052, tabla 2, la forma A de Bazedoxifeno x acetato muestra mayor solubilidad que la forma B en sistemas disolventes tanto acuosos como orgánicos. Ya que se sabe bien que una solubilidad mayor puede contribuir a una mayor biodisponibilidad, se asume que la forma A muestra una biodisponibilidad mayor que la forma B. Esto se soporta por los resultados de un estudio de bioequivalencia (3068A1-129-US) desvelado en el "assessment report for Conbriza" de EMEA (EMEA/CHMP/2008). Por lo tanto, la forma A se usa preferentemente para la preparación de un medicamento.

30 De acuerdo con el documento US 7.683.051 la forma A de Bazedoxifeno x acetato se prepara por cristalización a partir de alcoholes. La temperatura de cristalización ha de mantenerse a o por debajo de 20 °C de acuerdo con el documento US 7.683.051 para obtener la forma A. A temperaturas elevadas por ejemplo a o por encima de 25 °C la proporción de la forma B se aumenta de acuerdo con el documento US 7.683.051. Adicionalmente, el documento US 7.683.052 describe un proceso para la preparación de la forma B polimórfica de Bazedoxifeno x acetato por cristalización a partir de alcoholes a o por encima de 25 °C.

40 Como se describe en la bibliografía, la forma b de Bazedoxifeno x acetato es la forma más termodinámicamente estable, mientras que la forma A de Bazedoxifeno x acetato es la forma cinética (o meta-estable). Por lo tanto, las condiciones de funcionamiento y los parámetros tales como la temperatura de cristalización para obtener la forma A pura o la forma B pura de Bazedoxifeno x acetato son críticos, especialmente si el disolvente de cristalización para ambos polimorfos es idéntico como se desvela en los documentos US 7.683.051 y US 7.683.052.

El documento US 2010/0016581 describe que la forma A de Bazedoxifeno x acetato puede convertirse fácilmente en

la forma B tras el contacto con un disolvente o una mezcla disolvente, por ejemplo acetato de etilo y etanol. Sin embargo, la susceptibilidad de la forma A polimórfica de Bazedoxifeno x acetato a la conversión a formas polimórficas alternativas afecta considerablemente que sea adecuado para composiciones farmacéuticas. El documento US 2010/0016581 por lo tanto sugiere mantener la forma A polimórfica de Bazedoxifeno x acetato en forma seca para prevenir la transición polimórfica indeseada.

En EMEA/CHMP/660889/2008 se informan datos para 29 lotes de Bazedoxifeno x acetato, mientras que el nivel de forma II, que corresponde a la forma B del documento US 7.638.052 es típicamente muy bajo. EMEA/CHMP/660889/2008 indica adicionalmente que algunos de los lotes clínicos contenían bajos niveles de forma II (forma B del documento US 7, 638.052).

El documento "Process for preparing crystalline 1-[4-(2-azepan-1-yl-ethoxy)-benzyl]-2-(4-hydroxy-phenyl)-3-methyl-1H-indol-5-ol acetic acid Form B" (IP.com Journal, IPCOM000190479D; XP013135717) desvela la preparación de la forma B usando THF y dioxano.

El documento WO 2007/024961 desvela una composición farmacéutica que comprende una cantidad farmacéuticamente eficaz de acetato de bazedoxifeno y un vehículo o sistema excipiente específicos. También se mencionan en el mismo procesos de granulación en seco y en húmedo del fármaco.

Miller et al. ("Design, Synthesis, and Preclinical Characterization of Novel, Highly Selective Indole Estrogens", 24 de mayo 2001, vol. 44, n.º 11, pp 1654-1657) desvela estrógenos de diversa índole y su preparación.

Debido a que la forma A polimórfica de Bazedoxifeno x acetato proporciona mejor biodisponibilidad en formulaciones de fármacos y debido a que las técnicas de preparación convencionales requieren condiciones y parámetros de funcionamiento de control complicados y elaborados, existe una necesidad de un proceso nuevo simple y confiable para la preparación de la forma A de Bazedoxifeno x acetato en forma pura polimórfica. Los métodos para preparar la forma A pura polimórfica de Bazedoxifeno x acetato como se describen en el presente documento ayuda a cumplir estas y otras necesidades.

Sumario de la invención

La presente invención se refiere a un proceso para preparar la forma A pura polimórfica de Bazedoxifeno x acetato y a una composición farmacéutica que comprende la misma. En particular, la presente invención se refiere a un método para preparar la forma A pura polimórfica de Bazedoxifeno x acetato que comprende las etapas de:

- (a) disolver Bazedoxifeno x acetato en un disolvente o una mezcla disolvente que comprende al menos un éter cíclico;
- (b) opcionalmente filtrar la solución;
- (c) agitar la solución para iniciar la cristalización de la forma A pura polimórfica;
- (d) aislar la forma A pura polimórfica de Bazedoxifeno x acetato; y
- (e) secar el material aislado.

Se descubrió sorprendentemente que la forma A de Bazedoxifeno x acetato se obtiene en la forma pura polimórfica por cristalización a partir de éteres cíclicos, incluso a temperaturas elevadas. Además, se descubrió que la forma A no se convierte en la forma B tras el contacto con disolventes o mezclas disolventes que comprenden al menos un éter cíclico.

Por lo tanto, en un aspecto adicional la presente invención se refiere al uso de al menos un éter cíclico en un proceso de granulación en húmedo de la forma A pura polimórfica de Bazedoxifeno x acetato, en el que la conversión a formas polimórficas alternativas se previene. En particular, la presente invención se refiere al uso de al menos un éter cíclico en un proceso de granulación en húmedo de la forma A pura polimórfica de Bazedoxifeno x acetato que comprende poner en contacto la forma A pura polimórfica de Bazedoxifeno x acetato con un disolvente o una mezcla disolvente, que comprende al menos un éter cíclico para evitar las interconversiones polimórficas. También se refiere al uso de al menos un éter cíclico para la cristalización de la forma A pura polimórfica de Bazedoxifeno x acetato.

Breve descripción de los dibujos

- Figura 1: patrón de XRPD de la forma A pura polimórfica de Bazedoxifeno x acetato preparada de acuerdo con el Ejemplo 1 de la presente invención
- Figura 2: patrón de XRPD de la forma B pura polimórfica de Bazedoxifeno x acetato preparada de acuerdo con el Ejemplo 2
- Figura 3: curva de DSC de la forma A pura polimórfica de Bazedoxifeno x acetato preparada de acuerdo con el Ejemplo 1 de la presente invención

Figura 4: curva de DSC de la forma B pura polimórfica de Bazedoxifeno x acetato preparada de acuerdo con el Ejemplo 2

Figura 5: curvas de DSC superpuestas de la forma A pura polimórfica de Bazedoxifeno x acetato preparada de acuerdo con el Ejemplo 1 de la presente invención y de la forma B pura polimórfica de Bazedoxifeno x acetato preparada de acuerdo con el Ejemplo 2.

Figura 6: patrones de XRPD superpuestos de aproximadamente 7,5 a 11,5 °2-theta de la forma A pura polimórfica, de la forma B pura polimórfica y de la forma A con un 2 % de forma B

Figura 7: patrones de XRPD superpuestos de aproximadamente 13,0 a 15,0 °2-theta de la forma A pura polimórfica, de la forma B pura polimórfica y de la forma A con un 2 % de forma B

10 Descripción detallada de la invención

La presente invención se refiere a un proceso para preparar la forma A pura polimórfica de Bazedoxifeno x acetato.

Se descubrió sorprendentemente que la forma A de Bazedoxifeno x acetato se obtiene en forma pura polimórfica por cristalización a partir de éteres cíclicos, incluso a temperaturas elevadas.

En consecuencia, la presente invención se refiere a un proceso para preparar la forma A pura polimórfica de Bazedoxifeno x acetato que comprende las etapas de:

- (a) disolver Bazedoxifeno x acetato en un disolvente o una mezcla disolvente que comprende al menos un éter cíclico;
- (b) opcionalmente filtrar la solución;
- (c) agitar la solución para iniciar la cristalización de la forma A pura polimórfica;
- (d) aislar la forma A pura polimórfica de Bazedoxifeno x acetato; y
- (e) secar el material aislado.

El Bazedoxifeno x acetato puede prepararse de acuerdo con el documento US 5.998.402 y el documento US 6.479.535. La preparación de Bazedoxifeno x acetato también se describe en Miller et al., J.Med.Chem. (2001) 44, 1654-1657. Cualquier forma de Bazedoxifeno x acetato puede aplicarse en la etapa a) del proceso anterior. Las formas adecuadas son por ejemplo Bazedoxifeno x acetato amorfo, Bazedoxifeno x acetato cristalino o mezclas de los mismos. Las formas cristalinas adecuadas son por ejemplo la forma A cristalina del documento US 7.68.051, la forma cristalina B del documento US 7.683.052 o la forma C cristalina descrita en el documento WO 2009/012734.

En la etapa a) del proceso anteriormente descrito se usa preferentemente el Bazedoxifeno x acetato a una concentración que varía de aproximadamente 30 a 600 g/l, más preferentemente de aproximadamente 40 a 400 g/l y aún más preferentemente la concentración usada varía de aproximadamente 50 a 200 g/l.

El material de partida de Bazedoxifeno x acetato está en mezcla con un disolvente o una mezcla disolvente que comprende al menos un éter cíclico.

Como se usa en el presente documento, el término éter cíclico se refiere a éteres cíclicos en general. En una realización preferida se usan éteres cíclicos miscibles en agua o mezclas de los mismos, preferentemente tetrahidrofurano (THF), metiltetrahidrofurano (MTHF) o 1,4-dioxano y mezclas de los mismos. Más preferentemente, se usa THF.

La etapa de disolución en el proceso de la presente invención puede realizarse a temperatura ambiente. Preferentemente, la temperatura en la etapa de disolución puede variar de aproximadamente 20 a 66 °C cuando se usa THF como disolvente, de aproximadamente 20 a 79 cuando se usa MTHF como disolvente y de aproximadamente 20 a 101 °C cuando se usa 1,4-dioxano como disolvente.

Las frases "temperatura ambiente" y "temperatura ambiental" que pueden usarse intercambiabilmente en el presente documento indican que la temperatura aplicada no es crítica y que no ha de mantenerse un valor de temperatura exacto. Normalmente, "temperatura ambiente" y "temperatura ambiental" se entienden que significan temperaturas de aproximadamente 15 °C a aproximadamente 25 °C [véase la Farmacopea Europea 6,6, 1,2 (2010)]

La solución obtenida se filtra opcionalmente en la etapa (b) del proceso anterior para retirar los posibles componentes insolubles.

En la etapa (c) del proceso anteriormente descrito la solución se agita para iniciar la cristalización. La temperatura durante la cristalización no es crítica. La solución puede mantenerse en el intervalo de aproximadamente -20 a 60 °C, más preferentemente de aproximadamente 0 a 40 °C y lo más preferentemente la solución se agita a temperatura ambiente sin control e temperatura. Dependiendo de la temperatura aplicada y la concentración usada la cristalización normalmente empieza en aproximadamente una hora, más preferentemente en 30 minutos y lo más

preferentemente en aproximadamente 15 minutos. Por ejemplo, a temperatura ambiental la cristalización inicia aproximadamente en 10 minutos cuando se usa una concentración de aproximadamente 200 g/l. Después de la cristalización inicial la mezcla se agita adicionalmente durante 1 a 72 horas, más preferentemente durante aproximadamente 6 a 48 horas y lo más preferentemente durante aproximadamente 12 a 24 horas.

5 Para mejorar el rendimiento, la suspensión puede agitarse adicionalmente a temperaturas disminuidas que varían preferentemente de aproximadamente -20 a aproximadamente 20 °C, más preferentemente de aproximadamente -10 a aproximadamente 10 °C y lo más preferentemente de aproximadamente -5 a aproximadamente 5 °C durante un tiempo que varía preferentemente de aproximadamente 1 a 24 horas, más preferentemente de aproximadamente 1 a 12 horas y lo más preferentemente de aproximadamente 1 a 6 horas.

10 En la etapa d) del proceso anterior el sólido se aísla, para lo que puede aplicarse cualquier método convencional tal como filtración, centrifugación o evaporación del disolvente.

El secado en la etapa e) del presente proceso puede realizarse al vacío a una temperatura que varía preferentemente de aproximadamente 20 a aproximadamente 80 °C, más preferentemente de aproximadamente 20 a aproximadamente 60 °C y lo más preferentemente de aproximadamente 30 a aproximadamente 50 °C. El secado se lleva a cabo preferentemente durante aproximadamente 1 a aproximadamente 72 horas, más preferentemente durante aproximadamente 1 a aproximadamente 48 horas y lo más preferentemente durante aproximadamente 1 a aproximadamente 24 horas.

20 Como se describe en el presente documento, se descubrió sorprendentemente que la forma A de Bazedoxifeno x acetato se obtuvo en forma pura polimórfica por cristalización a partir de éteres cíclicos incluso a temperaturas elevadas. En consecuencia, la forma A pura de Bazedoxifeno x acetato se obtuvo por cristalización a partir de THF, en la que la cristalización se realizó en condiciones ambientales sin control de la temperatura de cristalización (véase el Ejemplo 1). Por el contrario, la cristalización a partir de etanol en condiciones ambientales sin control de la temperatura de cristalización dio como resultado la forma B de Bazedoxifeno x acetato (véase el Ejemplo 2).

25 En el Ejemplo 3, se realizaron experimentos de cristalización adicionales con diferentes disolventes y sin controlar la temperatura de cristalización, confirmando que las cristalizaciones a partir de éteres cíclicos tales como THF, MTHF y 1,4-dioxano dieron como resultado la forma A polimórfica pura. Las cristalizaciones a partir de alcoholes, ésteres y acetonitrilo dieron como resultado la forma B de Bazedoxifeno x acetato. Las cristalizaciones a partir de cetonas dieron como resultado bien una mezcla de la forma A y la forma B o bien la forma B pura.

30 La cristalización de Bazedoxifeno x acetato a partir de éteres cíclicos como THF, MTHF y 1,4-dioxano da como resultado la forma A pura polimórfica y no es crítica con respecto a la temperatura de cristalización.

Por lo tanto, la presente invención proporciona un proceso confiable para la preparación de la forma A pura polimórfica de Bazedoxifeno x acetato sin la necesidad del control de temperatura.

35 La forma A pura polimórfica de Bazedoxifeno x acetato preparada de acuerdo con el método de la presente invención comprende esencialmente el polimorfo A puro que contiene al menos aproximadamente un 95 %, preferentemente al menos un 97 %, más preferentemente al menos un 99 % y lo más preferentemente al menos un 99,9 % del polimorfo A de Bazedoxifeno, cuando se mide por XRPD o DSC.

La presente invención también se refiere al uso de éteres cíclicos para la preparación de la forma A cristalina de Bazedoxifeno x acetato en forma pura polimórfica.

40 El polimorfo A de Bazedoxifeno x acetato se obtiene en forma polimórfica pura de acuerdo con el proceso de la presente invención, mientras que la pureza polimórfica se define por el rastro de la DSC mostrado en la Figura 3. La Forma A tiene un punto de fusión menor que la forma B. Por lo tanto la presencia de una segunda endoterma de mayor punto de fusión en una curva de DSC de la forma A es indicativa de la presencia de la forma B en la forma A. De acuerdo con el documento US 2010/0016581 la detección de la forma B en la forma A es viable hasta por debajo del 0,1 % de forma b en forma A usando DSC.

45 La pureza polimórfica de la forma A por XRPD se purifica además por la ausencia de picos de la forma B en $8,0 \pm 0,2^\circ$ 2-theta y a $13,4 \pm 0,2^\circ$ 2-theta (véase las Figuras 6 y 7). El límite de detección de la forma B en la forma A a través de este método se determinó ser aproximadamente el 2 al 3 % en p.

50 De acuerdo con el documento US 2010/0016581 la forma A de Bazedoxifeno x acetato puede convertirse fácilmente en la forma B tras el contacto con un disolvente o una mezcla disolvente, por ejemplo acetato de etilo y etanol. Por lo tanto, el documento US 2010/0016581 sugiere mantener la forma A polimórfica de Bazedoxifeno x acetato en forma seca para prevenir la transición polimórfica indeseada.

Sorprendentemente, la forma A polimórfica de Bazedoxifeno x acetato se mantiene estable cuando se suspende en éteres cíclicos tales como THF, MTHF y 1,4-dioxano a 30 °C durante toda la noche, mientras que una transformación a la forma B ocurre cuando se suspende la forma A en metanol. Además, la forma A se convierte parcialmente en la forma B cuando se agita una suspensión de forma A en etanol a 30 °C durante toda la noche (véase el Ejemplo 4).

Por lo tanto, el descubrimiento de que la forma A no se convierte en la forma B tras el contacto con un disolvente o una mezcla disolvente como se describe de acuerdo con la presente invención, es decir, disolventes o mezclas disolventes que comprenden éteres cíclicos incluso a temperaturas elevadas, permite por primera vez la preparación de una composición farmacéutica que comprende la forma A pura polimórfica de Bazedoxifeno x acetato por granulación en húmedo.

En particular, la granulación en húmedo es uno de los métodos más prevalentes y también es el método de granulación preferido en el contexto de las composiciones farmacéuticas que comprenden la forma A pura polimórfica de Bazedoxifeno x acetato. Los métodos de granulación en húmedo pueden usarse donde las propiedades de flujo de un compuesto tal como un ingrediente farmacéuticamente activo son peores lo que resulta en problemas en la uniformidad del contenido cuando se formulan como una mezcla seca. Se usa comúnmente para mejorar las características de procesamiento de una mezcla en polvo, incluyendo capacidad de flujo mejorada, uniformidad del contenido y tamaño de partículas más uniforme.

Por lo tanto, en un aspecto adicional la presente invención se refiere al uso de al menos un éter cíclico en un proceso de granulación en húmedo de la forma A pura polimórfica de Bazedoxifeno x acetato, en el que se previene la conversión a formas polimórficas alternativas. En particular, la presente invención se refiere al uso de al menos un éter cíclico en un proceso de granulación en húmedo de la forma A pura polimórfica de Bazedoxifeno x acetato usando un disolvente o una mezcla disolvente, que comprende al menos un éter cíclico para prevenir las interconversiones polimórficas.

En particular, la presente invención se refiere a un método para preparar una composición farmacéutica que comprende la forma A pura polimórfica de Bazedoxifeno x acetato, comprendiendo dicho método:

- (a) poner en contacto la forma A pura polimórfica de Bazedoxifeno x acetato con un disolvente o una mezcla disolvente que comprende al menos un éter cíclico para formar una granulación húmeda; y
- (b) secar la granulación húmeda para formar una composición farmacéutica.

En una realización preferida el método comprende además la etapa de encapsular o comprimir la composición farmacéutica obtenida en la etapa (b).

El uso de al menos un éter cíclico en un método de granulación en húmedo de la forma A pura polimórfica de Bazedoxifeno x acetato de acuerdo con la presente invención comprende una etapa de preparación de una fase húmeda que comprende la forma A pura polimórfica de Bazedoxifeno x acetato, en el que la forma A pura polimórfica de Bazedoxifeno x acetato se pone en contacto con un disolvente o una mezcla disolvente, que comprende al menos un éter cíclico.

En la granulación en húmedo al menos uno de los ingredientes puede mezclarse o ponerse en contacto con líquido y procesarse adicionalmente para proporcionar agregados, el líquido puede retirarse parcial o completamente, por ejemplo secando y opcionalmente más de los mismos ingredientes u otros excipientes pueden añadirse adicionalmente y fabricarse formas de dosificación sólidas. Las cápsulas que contienen la composición sólida pueden estar hechas de gelatina u otro material encapsulante.

Las formulaciones de granulación en húmedo pueden necesitar tener un agente llamado un "aglutinante", que, en contacto con agua, se hincha o comienza a disolverse, formando una consistencia tipo gel. Tradicionalmente se usan almidón, pasta de almidón, gelatina y celulósicos tales como hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, polivinilpirrolidona como agentes aglutinantes en las formulaciones de granulación en húmedo (Véase, Remington's Pharmaceutical Sciences, 18^{sup.} ed., Mack Publishing Company: Easton, Pa., 1635-1636 (1990)). La celulosa microcristalina, tal como Avicel PH101, puede emplearse como un aglutinante o un adyuvante de compresión en composiciones preparadas por formulación de granulación en seco, pero la celulosa microcristalina funciona principalmente como un agente de volumen en las formulaciones de granulación en húmedo porque la celulosa microcristalina pierde muchas de sus propiedades de unión tras la humectación. Además, pueden usarse lubricantes, tales como estearato magnésico, estearato cálcico, ácido esteárico, agentes tensioactivos tales como lauril sulfato sódico, propilenglicol, dodecan sulfato sódico, oleato sulfonato sódico y laurato sódico mezclados con estearatos y talco, estearil fumerato sódico y otros lubricantes conocidos.

La presente invención también se refiere a la preparación de composiciones farmacéuticas que comprenden el polimorfo A de Bazedoxifeno x acetato preparado de acuerdo con el proceso de la presente invención. Las

formulaciones incluyen cantidades terapéuticamente eficaces que pueden darse en dosis diarias que varían de 0,1 mg a 200 mg a una persona en necesidad.

5 Tales dosificaciones pueden administrarse de cualquier manera que facilite la entrada del compuesto en el torrente sanguíneo incluyendo oralmente, a través de implantes, parenteralmente (incluyendo inyección intravenosa, intraperitoneal y subcutánea) y transdérmicamente.

10 También se desvela una composición farmacéutica que comprende la forma A pura polimórfica de Bazedoxifeno x acetato sustancialmente libre de éteres cíclicos. Tal composición farmacéutica puede estar sustancialmente libre de éteres cíclicos. Preferentemente, tal composición farmacéutica comprende menos del 10,0 % de éteres cíclicos, más preferentemente menos del 1,0 % de éteres cíclicos, en particular más preferentemente menos del 0,5 % de éteres cíclicos y lo más preferentemente menos del 0,1 % de éteres cíclicos.

15 Las formulaciones orales que contienen el polimorfo obtenido por el proceso de la presente invención comprenden cualquier forma oral convencionalmente usada, incluyendo comprimidos, cápsulas, formas bucales, pastillas, pastillas para chupar y líquidos orales, suspensiones o soluciones. Las cápsulas o los comprimidos también pueden combinarse con mezclas de otros compuestos activos o cargas inertes y/o diluyentes tales como los almidones, azúcares, agentes edulcorantes artificiales, celulosa en polvo, gelatinas, gomas etc. farmacéuticamente aceptables.

20 Las formulaciones en comprimidos pueden realizarse por compresión convencional, granulación en húmedo o métodos de granulación en seco y la utilización de diluyentes (cargas) farmacéuticamente aceptables, agentes aglutinantes, lubricantes, disgregantes, agentes de suspensión o estabilizantes, incluyendo, pero no limitados a, estearato magnésico, ácido esteárico, talco, lauril sulfato sódico, celulosa microcristalina, carboximetilcelulosa cálcica, polivinilpirrolidona, gelatina, ácido alginico, goma acacia, goma xantana, citrato sódico, silicatos complejos, carbonato cálcico, glicina, dextrina, sacarosa, sorbitol, fosfato dicálcico, sulfato cálcico, lactosa, caolín, manitol, cloruro sódico y azúcar en polvo.

25 Las formulaciones orales usadas en el presente documento pueden usar formulaciones o espátulas de retardo o de liberación en tiempo convencionales. Los sistemas excipientes de ejemplo adecuados para preparar formulaciones del presente polimorfo incluyen una o más cargas, disgregantes y lubricantes.

Las formulaciones preferidas del polimorfo preparado de acuerdo con el proceso de la invención se desvelan por ejemplo en el documento US 2007/0048347.

Ejemplos

30 Los patrones de XRPD se obtuvieron con un difractómetro X'Pert PRO (PANalytical, Almelo, Países Bajos) equipado con un goniómetro acoplado theta/theta en geometría de transmisión, fase XYZ programable con portaplacas de pocillos, fuente de radiación Cu-K α_{1-2} (longitud de onda 0,15419 nm) con un espejo focalizador, una hendidura de divergencia de 0,5°, una hendidura colimadora Soller de 0,02 ° y una hendidura anti-dispersión de 1° en el lado de incidencia del haz, una hendidura anti-dispersión de 2 mm, un colimador de hendidura Soller a 0,02 ° y un filtro de níquel en el lado del haz difractado y un detector PIXcel de estado sólido. Los patrones se grabaron a un voltaje del tubo de 40 kV, una corriente del tubo de 40 mA, aplicando un tamaño de etapa de 0,013° 2-theta con 40 s por etapa en el intervalo angular de 2° a 40 ° 2-theta. Los difractogramas de mezclas de Forma A con 2 % de Forma B en la Figura 6 y 7 se grabaron con 80 s por etapa.

40 La calorimetría diferencial de barrido (DSC, por sus siglas en inglés) se realizó con un DSC 7 (Perkin-Elmer, Norwalk, Ct., EE.UU.) usando un software Pyris 2.0. Se pesaron 2,057 mg (forma A) respectivamente 3,239 mg (forma B) de muestra (usando una ultramicrobalanza UM3, Mettler, Greifensee, CH) en un Alpan (25 μ l) y se selló con una cubierta. Se usó nitrógeno seco como el gas de purga (purga: 20 ml/min).

Ejemplo 1: Cristalización de Bazedoxifeno x acetato a partir de THF

45 Una solución de 4,0 g de Bazedoxifeno x acetato (material de partida amorfo) en 20 ml de THF se agitó a temperatura ambiente mientras empezó la cristalización en 10 minutos. La mezcla se agitó durante 19 horas, antes de que el sólido se recogiera por filtración. Después de lavar con THF el material se secó a 40 °C al vacío durante aproximadamente 4 horas. El material obtenido de esta manera se investigó por XRPD y DSC y se identificó como la forma A pura polimórfica.

50 El material preparado de acuerdo con el Ejemplo 1 tiene un patrón de XRPD como se muestra en la figura 1. Debido a los picos ausentes en 8,0 y 13,4 ° 2-theta el material obtenido a partir del Ejemplo 1 se demuestra ser la forma A de Bazedoxifeno x acetato en forma pura polimórfica.

Además el material preparado de acuerdo con el Ejemplo 1 tiene una curva de DSC como se muestra en la figura 3.

Como puede verse a partir de la figura 3 la curva de DSC muestra una endoterma única con un pico máximo en aproximadamente 175,2 °C y un calor de fusión de aproximadamente 91,1 J/g, que corresponde a la forma A de Bazedoxifeno x acetato. Debido a la carencia de una segunda endoterma mayor a aproximadamente 178,4 °C el material de nuevo demuestra ser el polimorfo puro.

5 **Ejemplo 2:** Cristalización de Bazedoxifeno x acetato a partir de etanol (ejemplo comparativo)

Una solución de 421 mg de Bazedoxifeno x acetato (material de partida amorfo) en 2 ml de etanol se agitó a temperatura ambiente, mientras empezó la cristalización en 1 minuto. La mezcla se agitó durante 17 horas, antes de que el sólido se recogiera por filtración. Después de lavar con etanol el material se secó a 40 °C al vacío durante aproximadamente 8,5 horas. El material obtenido de esta manera se investigó por XRPD y DSC y se identificó como la forma B cristalina.

10

El material preparado de acuerdo con el Ejemplo 2 tiene un patrón de XRPD como se muestra en la figura 2. La Tabla 1 compara las posiciones de los picos de la forma A pura polimórfica obtenida a partir del Ejemplo 1 y la forma B pura polimórfica obtenida a partir del Ejemplo 2.

Tabla 1: Posiciones de los picos de la forma A y la forma B

<i>Posición (°2-theta)</i>	
<i>forma A a partir del Ejemplo 1</i>	<i>forma B a partir del Ejemplo 2</i>
	8,0
9,8	10,2
	12,0
12,7	13,4
	14,4
15,3	15,3
	15,6
16,1	15,9
	16,8
17,2	17,9
18,6	
18,9	
19,6	19,4
20,4	
20,8	20,8
	21,1
	21,5
	21,7
22,3	22,7
23,7	23,7
	25,0
26,1	26,9

15

Además el material preparado de acuerdo con el Ejemplo 2 tiene una curva de DSC como se muestra en la figura 4. Como puede verse a partir de la figura 4 la curva de DSC muestra una única endoterma con un pico máximo en aproximadamente 178,4 °C y un calor de fusión de aproximadamente 101,4 J/g, que corresponde a la forma B de Bazedoxifeno x acetato.

Ejemplo 3: Bazedoxifeno x acetato - exploración de disolvente

Partiendo de Bazedoxifeno x acetato amorfo, se realizaron experimentos de cristalización con diferentes disolventes sin controlar la temperatura de cristalización. Las soluciones de Bazedoxifeno x acetato en los disolventes listados en la tabla 2 se prepararon bien a temperatura ambiente o calentando hasta reflujo donde fuera necesario. Después de la cristalización los materiales se aislaron por filtración, se secaron y se investigaron por FTIR. En algunos casos se recogieron patrones de XRPD adicionales para determinar de forma no ambigua las fases en estado sólido. Los resultados se resumen en la tabla 2.

Tabla 2: Resultados de los experimentos de exploración de disolvente

<i>Disolvente</i>	<i>Solubilidad</i>	<i>Forma</i>
tetrahidrofurano	temperatura ambiente	A
metiltetrahidrofurano	temperatura ambiente	A
1,4-dioxano	temperatura ambiente	A
metanol	temperatura ambiente	B
etanol	temperatura ambiente	B
1-propanol	temperatura ambiente	B
isopropanol	reflujo	B
1-butanol	temperatura ambiente	B
2-butanol	reflujo	B
isobutanol	reflujo	B
alcohol n-amílico	temperatura ambiente	B
alcohol isoamílico	reflujo	B
etilenglicol	temperatura ambiente	B
etilmetilcetona	reflujo	A + B
isobutilmetilcetona	reflujo	B
metilacetato	reflujo	B
etilacetato	reflujo	B
acetonitrilo	reflujo	B

10 **Ejemplo 4:** Estabilidad de la forma A de Bazedoxifeno x acetato en diferentes disolventes

Se investigó el efecto de diferentes disolventes en la transformación de la forma A de Bazedoxifeno x acetato en la forma B. La forma A de Bazedoxifeno x acetato preparada de acuerdo con el Ejemplo 1 se suspendió en diferentes disolventes a 30 °C durante toda la noche. En lo sucesivo las suspensiones se enfriaron a 0 °C (excepto la suspensión con 1,4-dioxano que se enfrió a 25 °C) y se mantuvo a la misma temperatura durante 2 horas adicionales. Los sólidos se recogieron por filtración, se secaron a temperatura ambiente al vacío durante toda la noche y se analizaron por DSC. Los resultados se muestran en la tabla 3.

Tabla 3: Resultados del estudio de estabilidad en diferentes disolventes

<i>Disolvente</i>	<i>C [mg/ml]</i>	<i>Forma</i>
metanol	100	B
etanol	50	A + B traza
THF	100	A
1,4-dioxano	100	A
Metil-THF	50	A

Como puede verse a partir de la tabla 3 la forma A se transforma en la forma B en metanol. En etanol se detectó una traza de forma B, mientras que la forma A no se somete a transición en THF, MTHF y 1,4-dioxano.

REIVINDICACIONES

1. Un método para la preparación de la forma A pura polimórfica de Bazedoxifeno x acetato que comprende las etapas de:
- 5 (a) disolver Bazedoxifeno x acetato en un disolvente o una mezcla disolvente que comprende al menos un éter cíclico;
(b) opcionalmente filtrar la solución;
(c) agitar la solución para iniciar la cristalización de la forma A polimórfica;
(d) aislar la forma A polimórfica de Bazedoxifeno x acetato; y
(e) secar el material aislado.
- 10 2. El método de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el éter cíclico es tetrahidrofurano, metiltetrahidrofurano y 1,4-dioxano.
3. El método de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el éter cíclico es tetrahidrofurano.
4. Uso de al menos un éter cíclico para la cristalización de la forma A pura polimórfica de Bazedoxifeno x acetato, en el que el Bazedoxifeno x acetato en mezcla con un disolvente o una mezcla disolvente que comprende dicho al menos un éter cíclico se usa como el material de partida para la cristalización.
- 15 5. Un método para preparar una composición farmacéutica que comprende la forma A pura polimórfica de Bazedoxifeno x acetato, comprendiendo dicho método:
- 20 (a) poner en contacto la forma A pura polimórfica de Bazedoxifeno x acetato con un disolvente o una mezcla disolvente que comprende al menos un éter cíclico para formar una granulación húmeda; y
(b) secar la granulación húmeda para formar una composición farmacéutica.
6. El método de acuerdo con la reivindicación 5, que comprende además la etapa de encapsular o comprimir la composición farmacéutica obtenida en la etapa (b).
7. Uso de al menos un éter cíclico en un proceso de granulación en húmedo para la preparación de composiciones farmacéuticas que comprende la forma A pura polimórfica de Bazedoxifeno x acetato como ingrediente farmacéuticamente activo.
- 25

Figura 1

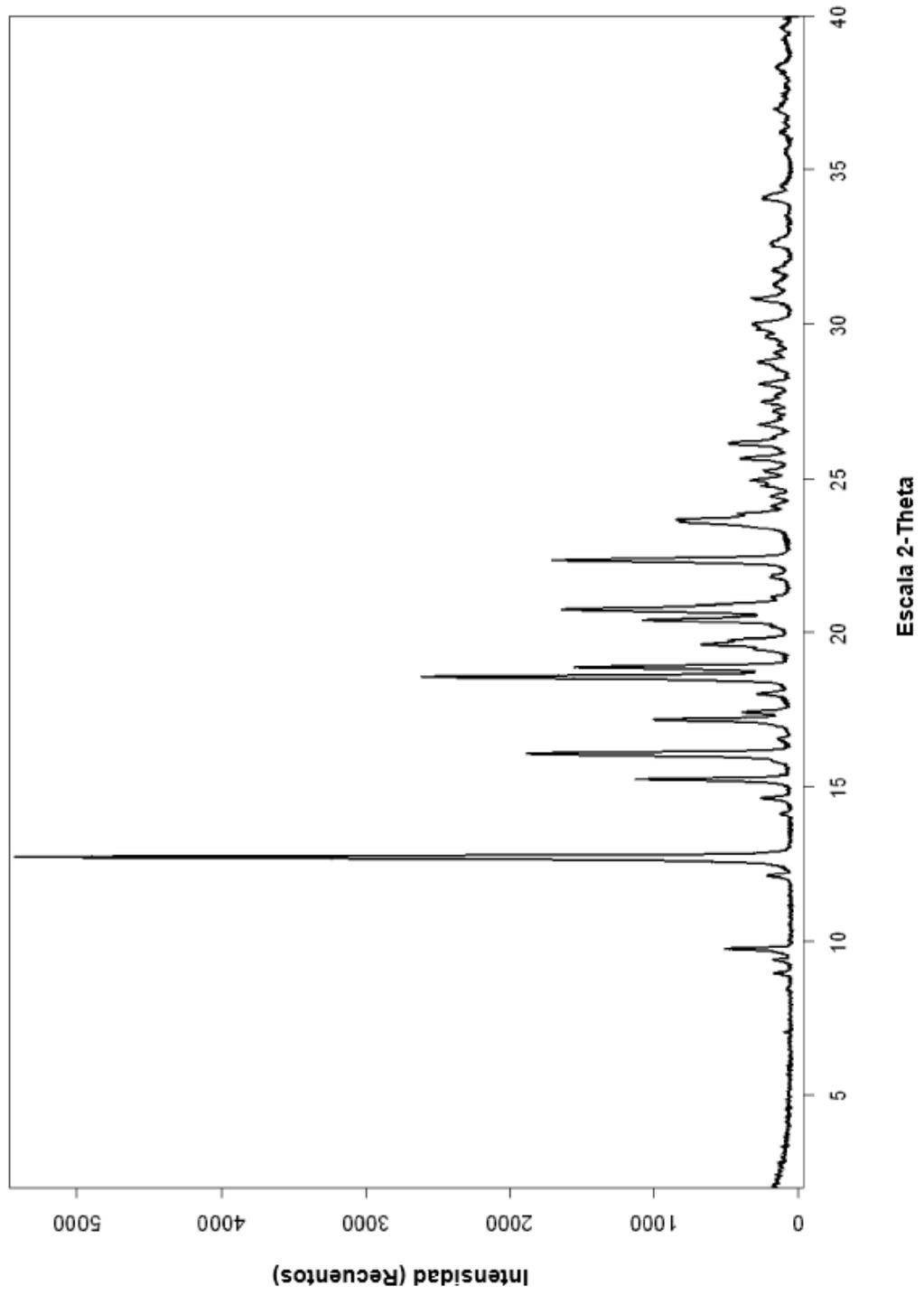


Figura 2

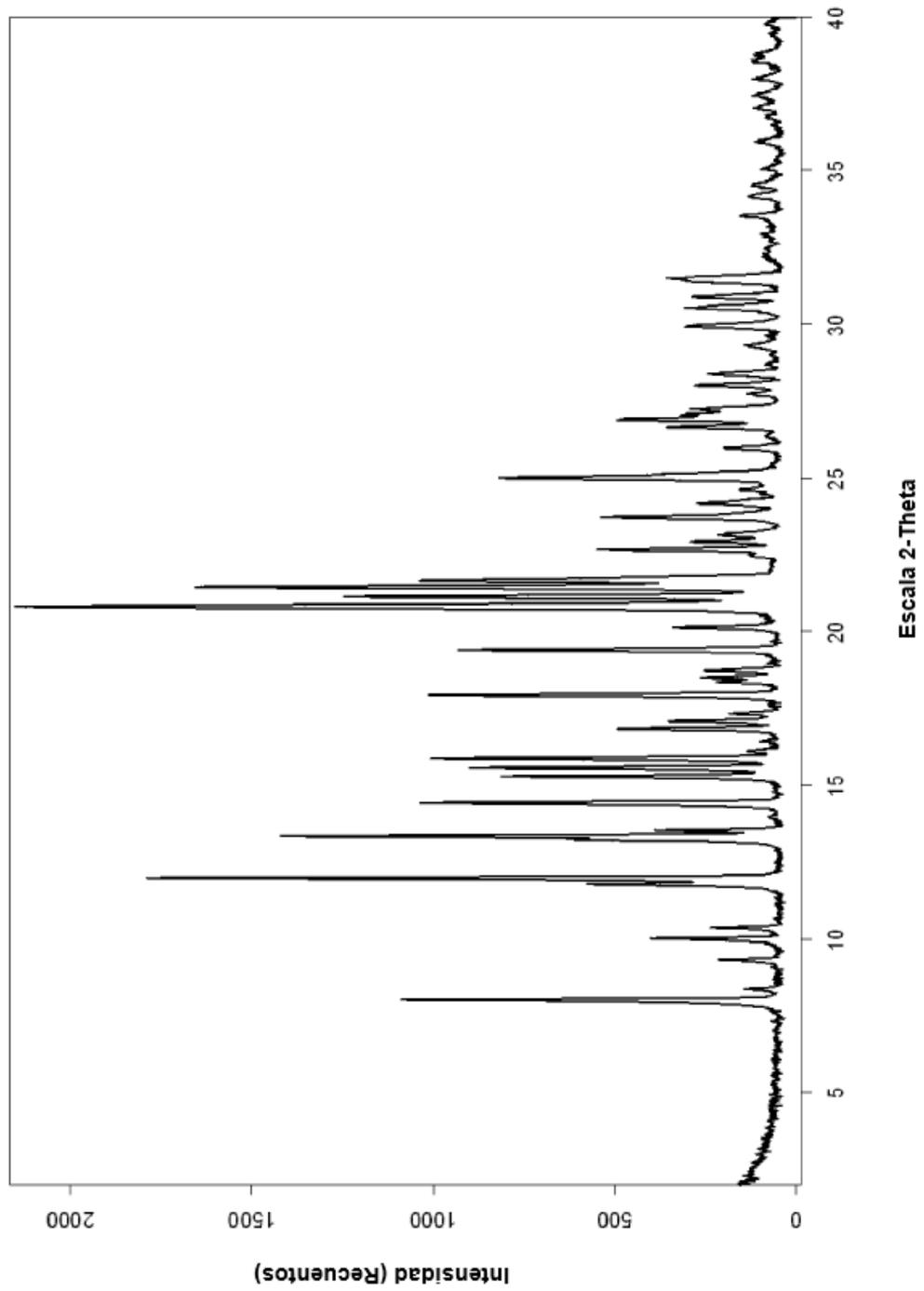


Figura 3

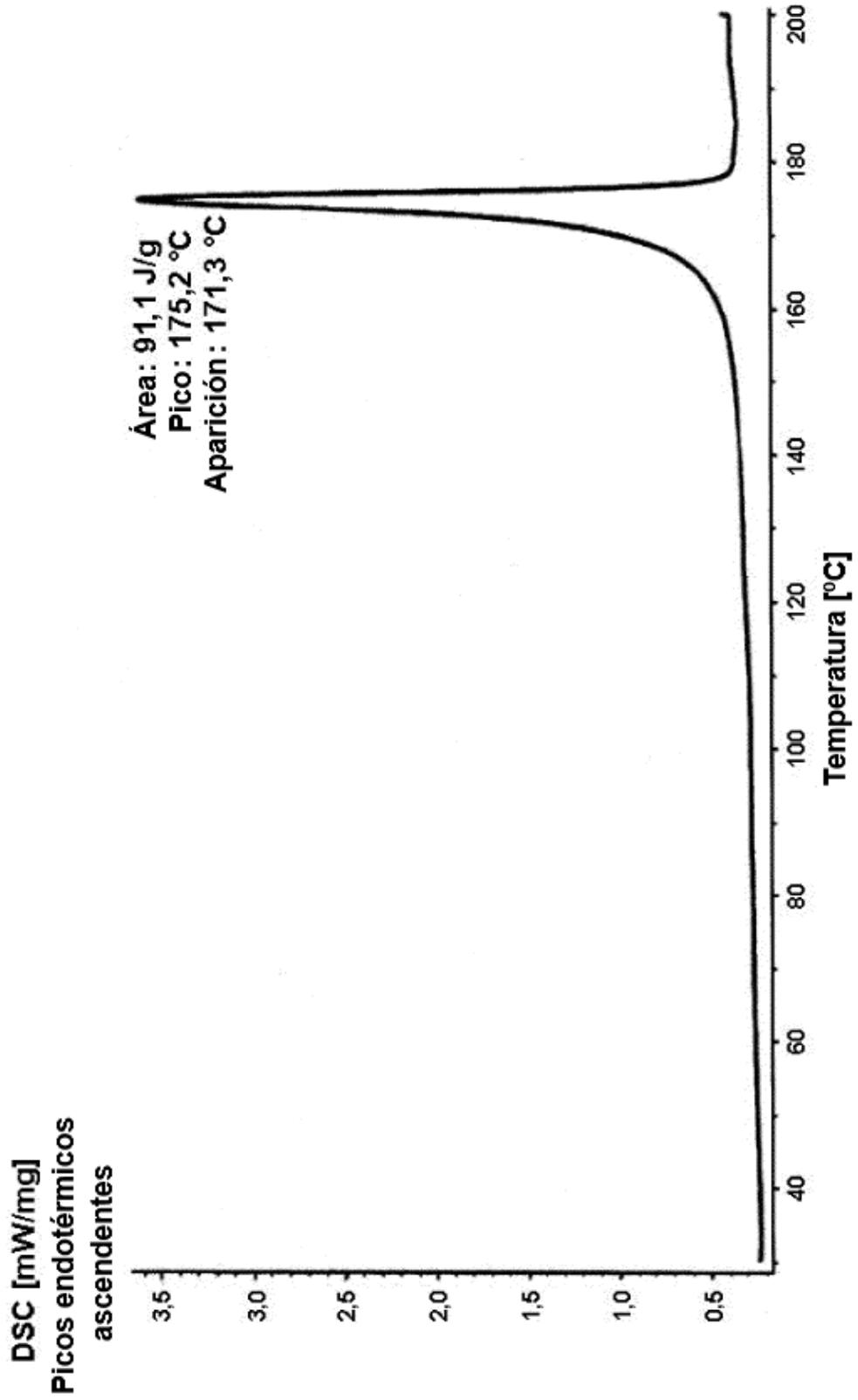


Figura 4

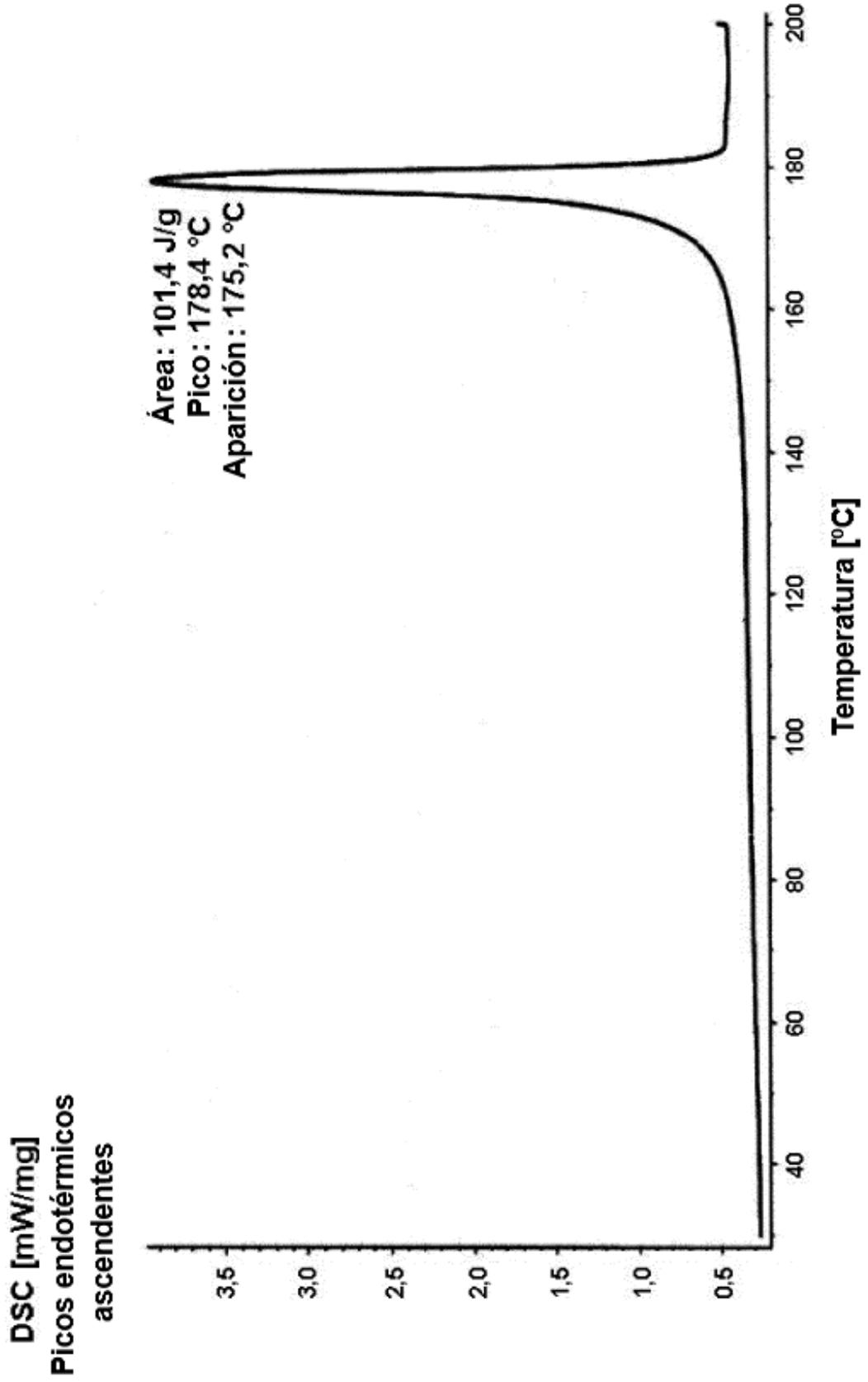


Figura 5

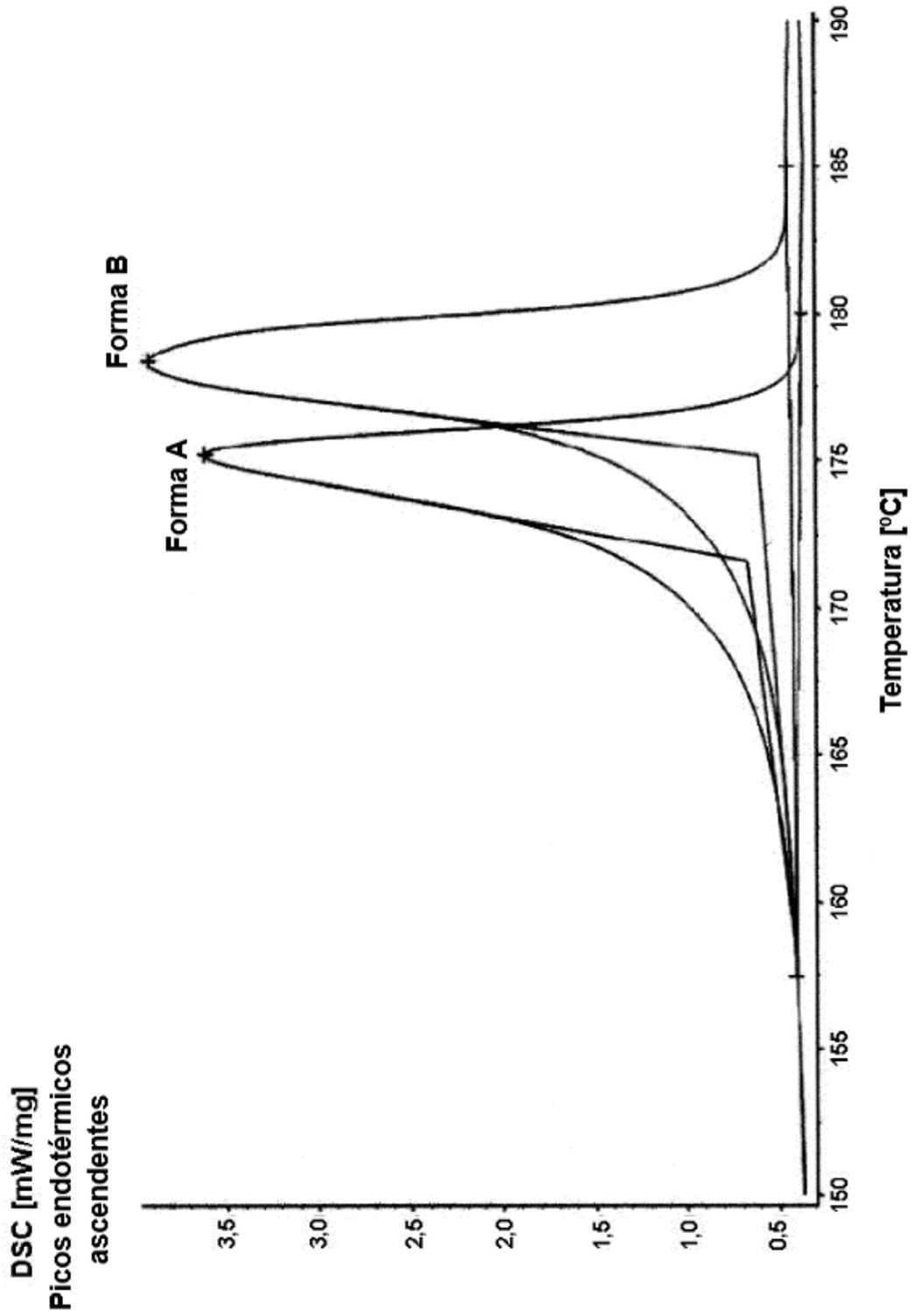


Figura 6

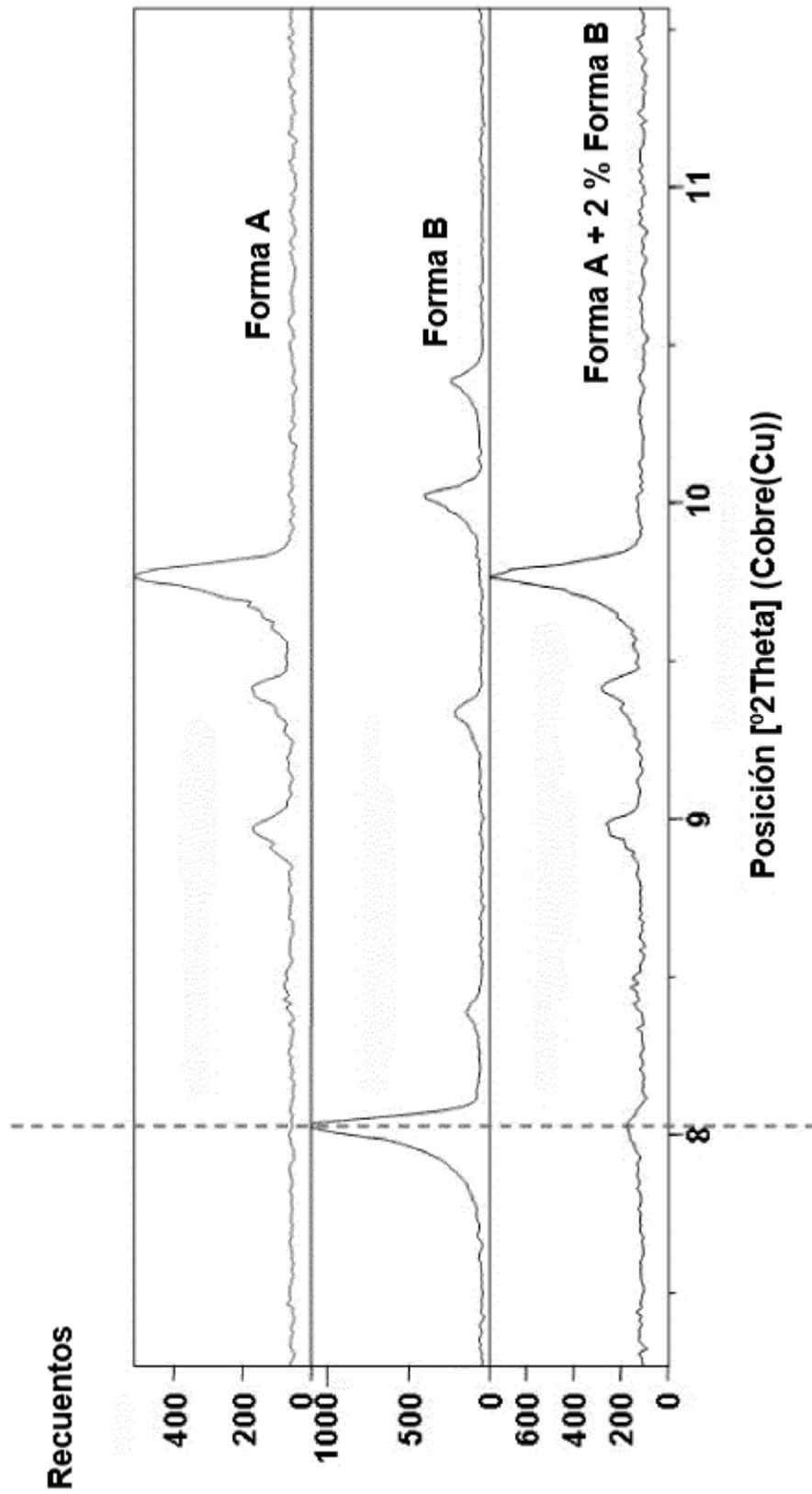


Figura 7

