



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本

(11)證書號數：TW I793165 B

(45)公告日：中華民國 112 (2023) 年 02 月 21 日

(21)申請案號：107131790

(22)申請日：中華民國 107 (2018) 年 09 月 10 日

(51)Int. Cl. : A61K31/137 (2006.01)

C07C209/00 (2006.01)

C07C211/27 (2006.01)

A61P35/00 (2006.01)

(30)優先權：2017/09/11 美國

62/556,799

2017/09/11 美國

62/556,884

2018/01/31 美國

62/624,787

2018/07/03 美國

62/693,885

(71)申請人：美商阿托薩醫療公司(美國) ATOSSA THERAPEUTICS, INC. (US)
美國(72)發明人：貴 史提芬 C QUAY, STEVEN C. (US)；孫耀臨 SUN, YAOLIN (TW)；王龍虎
WANG, LUNGHU (TW)；吳昌容 WU, CHANGJUNG (TW)；黃全德
HUANG, CHUANDER (TW)

(74)代理人：陳長文

(56)參考文獻：

WO 2017070651A1

審查人員：陳琬瑜

申請專利範圍項數：25 項 圖式數：13 共 169 頁

(54)名稱

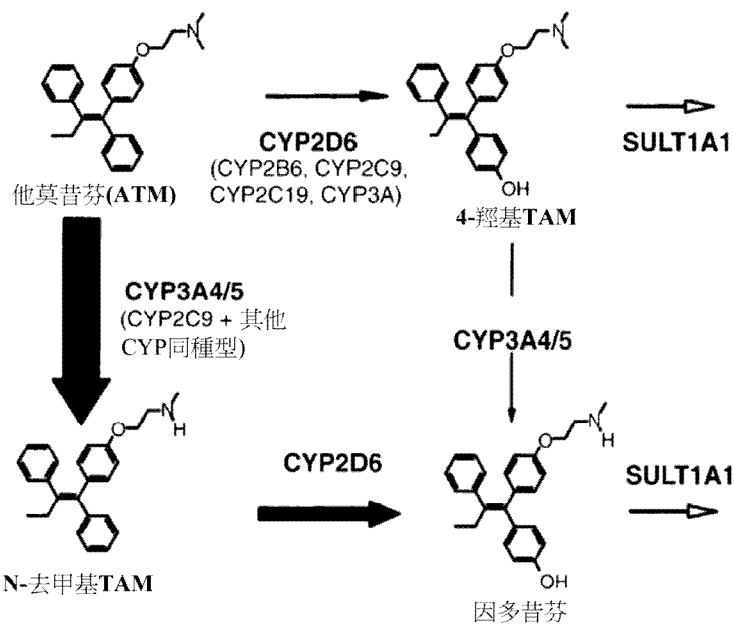
製造及使用因多昔芬(ENDOXIFEN)之方法

(57)摘要

本發明提供製造(Z)-因多昔芬(endoxifen)或其鹽之工業上可放大的方法、因多昔芬之結晶型及包含其之組合物。本發明亦提供治療激素依賴性乳房病症及激素依賴性生殖道病症之方法。

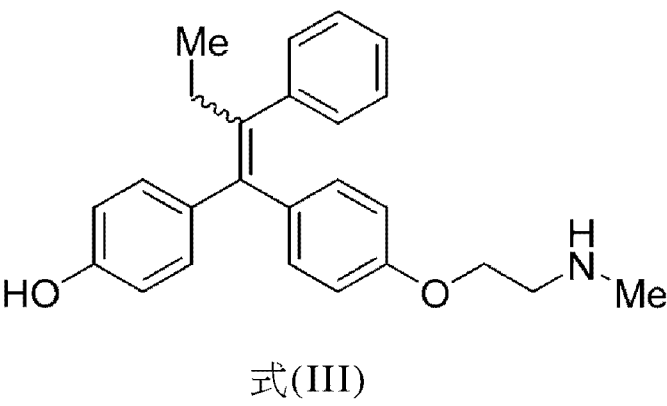
The present disclosure provides industrially scalable methods of making (Z)-endoxifen or a salt thereof, crystalline forms of endoxifen, and compositions comprising them. The present disclosure also provides methods for treating hormone-dependent breast and hormone-dependent reproductive tract disorders.

指定代表圖：



【圖1】

特徵化學式：





I793165

【發明摘要】

【中文發明名稱】

製造及使用因多昔芬(ENDOXIFEN)之方法

【英文發明名稱】

METHODS FOR MAKING AND USING ENDOXIFEN

【中文】

本發明提供製造(Z)-因多昔芬(endoxifen)或其鹽之工業上可放大的方法、因多昔芬之結晶型及包含其之組合物。本發明亦提供治療激素依賴性乳房病症及激素依賴性生殖道病症之方法。

【英文】

The present disclosure provides industrially scalable methods of making (Z)-endoxifen or a salt thereof, crystalline forms of endoxifen, and compositions comprising them. The present disclosure also provides methods for treating hormone-dependent breast and hormone-dependent reproductive tract disorders.

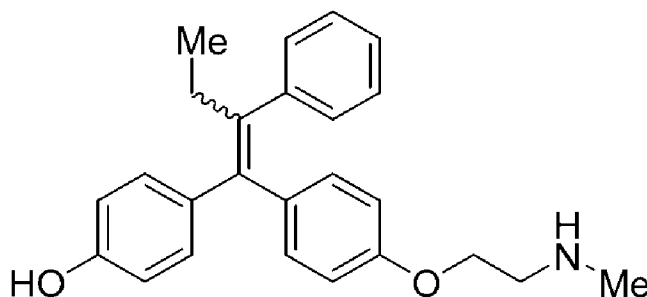
【指定代表圖】

圖1

【代表圖之符號簡單說明】

無

【特徵化學式】



式(III)。

第 1 頁(發明摘要)

【發明說明書】

【中文發明名稱】

製造及使用因多昔芬(ENDOXIFEN)之方法

【英文發明名稱】

METHODS FOR MAKING AND USING ENDOXIFEN

【技術領域】

【先前技術】

【0001】 乳癌係迄今為止女性中最常見之癌症形式，且其係人類癌症死亡之第二大原因。儘管乳癌之診斷及治療取得了進展，但自1940年以來，此疾病之盛行率一直以每年約1%之速率穩步上升。今天，生活在北美的女性在其一生中會發展乳癌之可能性係八分之一。除了乳癌外，影響大量女性之其他乳房病症包括良性但通常癌前病灶，例如導管增生、小葉狀增生、非典型導管增生及非典型小葉狀增生。

【0002】 目前用於治療乳癌之最佳實踐係用乳房X線攝影術診斷乳癌，且隨後用手術、放射療法及化學療法治療患者。目前乳房X線攝影術之廣泛使用已導致乳癌之檢測改良。儘管乳癌在男性中比在女性中少約100倍，但男性患乳癌之終生風險係1/1,000。約2,470例侵襲性乳癌新病例將在男性中被診斷出來，且約460名男性將死於乳癌。美國癌症協會估計，在2017年，男性及女性合併將診斷出255,180例乳癌新病例，且41,070個個體將死於乳癌。然而，由於乳癌導致之死亡率保持相對不變，每100,000名女性死亡約21人，且每100,000男性死亡0.4人。乳癌常常在極晚期之階段被發現，此時治療選擇及存活率嚴重受限。

【0003】 乳癌包括乳房細胞之任何惡性腫瘤。乳癌有幾種類型。實

例性乳癌包括(但不限於)導管原位癌、小葉原位癌、侵襲性(或浸潤性)導管癌、侵襲性(或浸潤性)小葉癌、發炎性乳癌、三陰性乳癌、ER+乳癌、HER2+乳癌、腺樣囊性(或腺囊性)癌、低度腺鱗狀癌、髓樣癌、黏液性(或膠體)癌、乳頭狀癌、小管癌、化生性癌及微乳頭狀癌。單一乳房腫瘤可為該等類型之組合，或可為侵襲性癌症及原位癌之混合物。

【0004】 他莫昔芬(tamoxifen)係用於治療具有內分泌反應性乳癌(即激素依賴性或激素敏感性乳癌之女性)的選擇性雌激素受體調節劑。已知主要經由經口遞送他莫昔芬之輔助療法具有嚴重副作用，例如血管舒縮症狀，例如熱潮紅及生殖道(婦科)癌症。患者順從性仍然係他莫昔芬療法之問題。此外，接受佐劑他莫昔芬療法之大多數個體對藥物沒有反應，且30-50%之患者隨後死於其疾病。

【0005】 已經提出了若干細胞色素P450 (CYP)突變可導致他莫昔芬至其活性代謝物因多昔芬(endoxifen)之轉化降低，且降低他莫昔芬效能並增加對藥物之抗性(Dickschen等人， Front Pharmacol. 2012；3: 92. PMID: PMC3357105)。迄今為止，已經闡述了超過140個CYP2D6之等位基因變體，且該等之大部分與編碼酶之活性降低或缺失相關。基於攜帶之等位基因之組合，可將每一個別個體分類為四個表型組中之一：血漿因多昔芬含量少於30 nM之慢代謝型(PM)：中間代謝型(IM)、快代謝型(EM)及超快代謝型(UM)，其反映血清因多昔芬之含量變化。然而，CYP基因型之變化未完全解釋在一些個體中觀察到之他莫昔芬抗性及因多昔芬含量減少。

【0006】 因此，正研發若干他莫昔芬之替代物以治療乳癌，該等替代物包括低劑量他莫昔芬(Lazzeroni M等人Breast Cancer Res. 2012年10

月29日；14(5):214)及他莫昔芬之活性代謝物阿非昔芬(afimoxifene) (參見美國專利第 7,485,623 號；第 7,507,769 號；第 7,704,516 號；第 7,786,172 號；第 7,968,532 號；及第 8,048,927 號；Mansel R 等人 Breast Cancer Res Treat. 2007 年 12 月；106(3):389-97. PubMed PMID: 17351746；Rouanet P 等人，J Clin Oncol. 2005 年 5 月 1 日；23(13):2980-7. PubMed PMID: 15860853)、因多昔芬(參見 US9333190；美國專利第 9,220,680 號；第 9,090,640 號；及第 9,200,045 號；美國公開案第 2009/0291134 號及第 US20100112041 號)及其衍生物(參見美國專利第 8,063,249 號；美國公開案第 2015/0080339 號及第 2014/0193334)號。普遍接受(Z)-因多昔芬係負責他莫昔芬之臨床效能之主要活性代謝物。

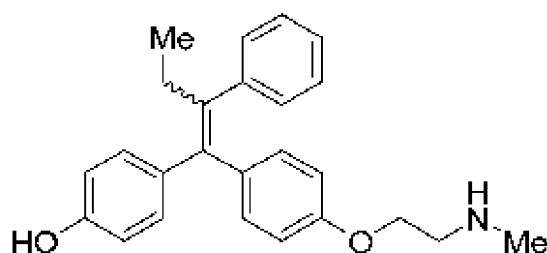
【0007】 儘管因多昔芬之鹽酸鹽及檸檬酸鹽(例如，參見 Fauq 等人，Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters. 20 (2010) 3036 - 3038；Stearns 等人，J. Natl. Cancer Inst. 第 95 卷，第 23 期，2003；美國公開案第 2009/0291134 號及第 2010/0112041 號；Clinical Trials Gov. 標識符編號 NCT01273168 及 NCT02311933；Goetz 等人，2015, San Antonio Cancer Symposium；Ahmad 等人，Clinical Pharmacology & Therapeutics. 88(6) 814-817, 2010；及 J Clin. Oncol. 30, 2012 (增刊；摘要 3089)；Ahmad 等人，Breast Cancer Research and Treatment 2010, 122, 579-584)為業內已知且目前在轉移癌症之評估中，但對於用於治療及/或預防激素依賴性乳房及生殖道(婦產科醫學)病症之新組合物及方法仍然存在未滿足之醫學需求。

【發明內容】

【0008】 本發明藉由提供用於治療及/或預防激素依賴性乳房及生殖

道(婦產科醫學)病症之組合物及方法來解決此需求。在某些態樣中，本發明提供製造Z-因多昔芬或其鹽、因多昔芬之結晶型及包含其之組合物之新穎工業上可放大的方法。在某些態樣中，本發明提供因多昔芬之新穎結晶型，相對於其他結晶或非晶型，其可提供包括改良之生物利用度及穩定性的優點。

【0009】 在某些態樣中，本發明提供包含式(III)化合物之結晶型的組合物：



式(III)。

【0010】 在一些實施例中，組合物中至少90重量%之式(III)化合物係(Z)-異構物。在一些實施例中，結晶型係式(III)化合物之形式I。結晶型I之特徵可在於x射線粉末繞射圖案包含在 $16.8 \pm 0.3^\circ$ 、 $17.1 \pm 0.3^\circ$ 及 $21.8 \pm 0.3^\circ$ 2θ 處之主峰，及視情況進一步包含至少一個選自 $16.0 \pm 0.3^\circ$ 、 $18.8 \pm 0.3^\circ$ 及 $26.5 \pm 0.3^\circ$ 2θ 之峰。在一些實施例中，x射線粉末繞射圖案進一步包含至少一個選自 $12.3 \pm 0.3^\circ$ 、 $28.0 \pm 0.3^\circ$ 及 $29.0 \pm 0.3^\circ$ 2θ 之峰。x射線粉末繞射圖案可進一步包含在 $12.3 \pm 0.3^\circ$ 、 $16.0 \pm 0.3^\circ$ 、 $18.8 \pm 0.3^\circ$ 、 $26.5 \pm 0.3^\circ$ 、 $28.0 \pm 0.3^\circ$ 及 $29.0 \pm 0.3^\circ$ 2θ 處之峰。在一些實施例中，結晶型I之特徵在於x射線粉末繞射圖案實質上如圖9或圖10中所述。組合物中大於90重量%、95重量%或99重量%之式(III)化合物可為結晶型I。在一些實施例中，組合物包含0.01 mg至200 mg結晶型I，例如約1 mg、2 mg、4 mg、6 mg、10 mg或20 mg結晶型I。

【0011】 在一些實施例中，組合物包含式(III)化合物之(E)-異構物及(Z)-異構物，E/Z比率介於0.9與1.3之間，例如約1.1。在一些實施例中，結晶型係式(III)化合物之形式II。結晶型II之特徵可在於x射線粉末繞射圖案包含在 $7.0 \pm 0.3^\circ$ 、 $11.9 \pm 0.3^\circ$ 、 $14.0 \pm 0.3^\circ$ 及 $18.4 \pm 0.3^\circ$ 2θ 處之主峰，及視情況進一步包含在 $22.0 \pm 0.3^\circ$ 2θ 處之峰。在一些實施例中，x射線粉末繞射圖案進一步包含至少一個選自 $6.6 \pm 0.3^\circ$ 、 $13.3 \pm 0.3^\circ$ 及 $20.0 \pm 0.3^\circ$ 2θ 之峰。x射線粉末繞射圖案可進一步包含在 $6.6 \pm 0.3^\circ$ 、 $13.3 \pm 0.3^\circ$ 、 $20.0 \pm 0.3^\circ$ 及 $22.0 \pm 0.3^\circ$ 2θ 處之峰。在一些實施例中，結晶型II之特徵在於x射線粉末繞射圖案實質上如圖11或圖12中所述。組合物中大於90重量%、95重量%或99重量%之式(III)化合物可為結晶型II。在一些實施例中，組合物包含0.01 mg至200 mg結晶型II，例如約1 mg、2 mg、4 mg、6 mg、10 mg或20 mg結晶型II。

【0012】 在一些實施例中，組合物包含式(III)化合物之(E)-異構物及(Z)-異構物，E/Z比率介於0.9與1.3之間，例如約1.1。在一些實施例中，結晶型係式(III)化合物之形式III。結晶型II之特徵可在於x射線粉末繞射圖案包含在 $11.9 \pm 0.3^\circ$ 、 $13.9 \pm 0.3^\circ$ 、 $17.1 \pm 0.3^\circ$ 及 $17.7 \pm 0.3^\circ$ 2θ 處之主峰，及視情況進一步包含在 $25.3 \pm 0.3^\circ$ 2θ 處之峰。在一些實施例中，x射線粉末繞射圖案進一步包含至少一個選自 $18.2 \pm 0.3^\circ$ 、 $22.5 \pm 0.3^\circ$ 及 $26.8 \pm 0.3^\circ$ 2θ 之峰。x射線粉末繞射圖案可進一步包含在 $18.2 \pm 0.3^\circ$ 、 $22.5 \pm 0.3^\circ$ 、 $25.3 \pm 0.3^\circ$ 及 $26.8 \pm 0.3^\circ$ 2θ 處之峰。在一些實施例中，結晶型III之特徵在於x射線粉末繞射圖案實質上如圖13中所述。組合物中大於90重量%、95重量%或99重量%之式(III)化合物可為結晶型III。在一些實施例中，組合物包含0.01 mg至200 mg結晶型III，例如約1 mg、

2 mg、4 mg、6 mg、10 mg或20 mg結晶型III。

【0013】 在某些態樣中，本發明提供包含醫藥上可接受之載劑或稀釋劑之醫藥組合物且該組合物包含式(III)化合物之結晶型。本發明組合物可經調配用於經口、非經腸、局部或導管內遞送。在一些實施例中，組合物經調配用於以錠劑、膠囊型錠劑、膠囊或丸劑形式經口遞送。在一些實施例中，經組合物治療之個體中因多昔芬之平均半衰期介於30小時至60小時之間。包含式(III)化合物之結晶型之組合物可經調配用於以腸溶錠劑、腸溶膠囊型錠劑、腸溶膠囊、延遲釋放錠劑、延遲釋放膠囊型錠劑或延遲釋放膠囊形式經口遞送。在一些實施例中，向個體投與組合物以治療或預防個體之激素依賴性乳房病症、激素依賴性生殖道病症或二者。

【0014】 在某些態樣中，本發明提供經口組合物，其包含每單位劑量1 mg至200 mg之包含式(III)化合物之結晶型之組合物，其用於投與有需要之個體，其中經口組合物之每日投與在個體中達成：

在7至21天之因多昔芬之穩態血漿含量；

介於25 nM至300 nM範圍內之因多昔芬之穩態血漿含量；

大於30 nM之因多昔芬之穩態血漿含量；

在投與後2至10小時內之因多昔芬之最大血漿含量；或

其任何組合。

【0015】 在一些實施例中，經包含式(III)化合物之結晶型之組合物治療的個體之因多昔芬的平均半衰期介於40小時至55小時之間。在一些實施例中，組合物調配為腸溶錠劑、腸溶膠囊型錠劑、腸溶膠囊、延遲釋放錠劑、延遲釋放膠囊型錠劑或延遲釋放膠囊。在一些實施例中，組合物中至少40%、至少50%、至少60%、至少70%、至少80%或至少90%之因

多昔芬在腸中釋放。在一些實施例中，包含式(III)化合物之結晶型之組合物展現因多昔芬之外推至時間無窮大之平均曲線下面積(AUC_{0-inf})為200 hr*ng/mL 至 10000 hr*ng/mL、300 hr*ng/mL 至 8000 hr*ng/mL、400 hr*ng/mL 至 6000 hr*ng/mL 或 700 hr*ng/mL 至 6000 hr*ng/mL。

【0016】 在某些態樣中，本發明提供治療有需要之個體之方法，該方法包含向個體投與包含式(III)化合物之結晶型之組合物。在一些實施例中，個體患有激素依賴性乳房病症、激素依賴性生殖道病症或二者或處於患有其之風險下。激素依賴性乳房病症或激素依賴性生殖道病症可為良性乳房病症、增生、異型、非典型導管增生、非典型小葉狀增生、乳腺密度增加、男子女乳症、DCIS、LCIS、乳癌、早熟症、馬科恩-亞百特氏症候群(McCune-Albright Syndrome)、子宮內膜癌、卵巢癌、子宮癌、子宮頸癌、陰道癌或外陰癌。在一些實施例中，個體患有前列腺癌且患有男子女乳症或處於患有其之風險下。個體可患有他莫昔芬難治性 or 他莫昔芬抗性激素依賴性乳房病症或激素依賴性生殖道病症。在一些實施例中，個體係經或將經選自由以下組成之群之SSRI藥物治療：西酞普蘭(citalopram)、依地普侖(escitalopram)、氟西汀(floxetine)、帕羅西汀(paroxetine)、舍曲林(sertraline)及維拉佐酮(vilazodone)。

【0017】 在實踐標的方法中之任一者中，組合物可包含0.01 mg至200 mg (Z)-因多昔芬。在一些實施例中，個體每日投與約1 mg、2 mg、4 mg、6 mg、10 mg或20 mg (Z)-因多昔芬。在一些實施例中，個體中因多昔芬之穩態血漿含量大於30 nM。因多昔芬之穩態血漿含量可在組合物第一次投與之7至21內達成。在一些實施例中，達到因多昔芬之最大血漿含量之時間介於投與組合物後2小時至10小時或4小時至8小時範圍內。

【0018】 在某些態樣中，本發明提供治療患有激素依賴性乳房病症、激素依賴性生殖道病症或二者或處於患有其之風險下之個體的方法，該方法包含投與包含式(III)化合物之結晶型的組合物，其中組合物之投與達成：

在投與後30小時至60小時範圍內在個體中之因多昔芬之平均半衰期；

在投與後4小時至8小時範圍內之達到因多昔芬之最大血漿含量之時間；及

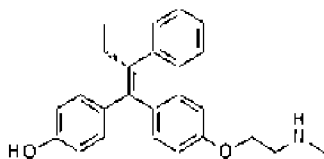
大於30 nM之因多昔芬之穩態血漿含量。

【0019】 在一些實施例中，激素依賴性乳房病症及激素依賴性生殖道病症係選自由以下組成之群：良性乳房病症、增生、異型、非典型導管增生、非典型小葉狀增生、乳腺密度增加、男子女乳症、DCIS、LCIS、乳癌、早熟症、馬科恩-亞百特氏症候群、子宮內膜癌、卵巢癌、子宮癌、子宮頸癌、陰道癌及外陰癌。

【0020】 在實踐標的方法中之任一者中，組合物可包含0.01 mg至200 mg (Z)-因多昔芬。在一些實施例中，個體投與約1 mg、2 mg、4 mg、6 mg、10 mg或20 mg (Z)-因多昔芬。因多昔芬之外推至時間無窮大之平均曲線下面積($AUC_{0-\infty}$)可為200 hr*ng/mL至10000 hr*ng/mL、300 hr*ng/mL至8000 hr*ng/mL、400 hr*ng/mL至6000 hr*ng/mL或700 hr*ng/mL至6000 hr*ng/mL。在一些實施例中，組合物調配為腸溶錠劑、腸溶膠囊型錠劑、腸溶膠囊、延遲釋放錠劑、延遲釋放膠囊型錠劑或延遲釋放膠囊。在一些實施例中，組合物中至少40%、至少50%、至少60%、至少70%、至少80%或至少90%之因多昔芬在腸中釋放。組合物可每天一

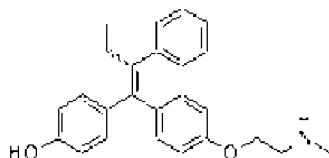
次、每天兩次、每天三次、每天四次、隔日一次、每週兩次、每週一次、每兩週一次、每月兩次、每月一次、每季度一次、每六個月一次或每年一次投與。

【0021】 在一態樣中，本發明提供製造(Z)-因多昔芬或其鹽之工業上可放大的方法，其包含以下步驟：(a) 使(E)-因多昔芬及(Z)-因多昔芬之混合物，即由以下代表之式(III)化合物



經受自第一溶劑分段結晶以形成第一結晶固體及第一結晶母液，其中第一母液之E/Z比率與(E)-因多昔芬及(Z)-因多昔芬之混合物之E/Z比率相比高至少50% (Z) 因多昔芬；(b) 藉由濃縮第一母液或藉由用第二溶劑自第一母液交換出第一溶劑一或多次使第一母液經受自第二溶劑重結晶，以形成第二結晶固體及第二母液，其中第二結晶固體係 $\geq 90\%$ (Z)-因多昔芬；及(c) 視情況使第二結晶固體經受自第三溶劑重結晶或層析處理一或多次以形成第三結晶固體。在一些實施例中，將第一溶劑、第二溶劑及第三溶劑中之任一或多者預加熱至40°C至80°C範圍內之溫度。

【0022】 在一些態樣中，本發明提供製造式(III)化合物之結晶型I之工業上可放大的方法，其包含以下步驟：(a) 使(E)-因多昔芬及(Z)-因多昔芬之混合物，即由以下代表之式(III)化合物



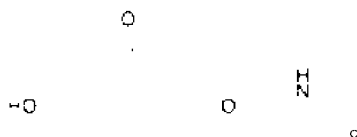
經受自第一溶劑分段結晶以形成第一結晶固體及第一母液，其中第一母液之E/Z比率與(E)-因多昔芬及(Z)-因多昔芬之混合物之E/Z比率相比

高至少50% (Z) 因多昔芬；(b) 藉由濃縮第一母液或藉由用第二溶劑自第一母液交換出第一溶劑一或多次使第一母液經受自第二溶劑重結晶，以形成第二結晶固體及第二母液，其中第二結晶固體係 $\geq 90\%$ (Z)-因多昔芬；及(c) 使第二結晶固體經受自第三溶劑重結晶或層析處理一或多次以形成第三結晶固體，其中第三結晶固體係式(III)化合物之結晶型I。

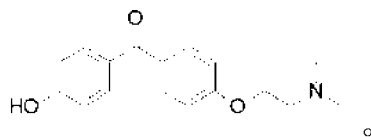
【0023】 在某些態樣中，本發明提供根據本文所述方法產生之式(III)化合物之結晶型。在一些實施例中，結晶型係式(III)化合物之形式I。在一些實施例中，結晶型係式(III)化合物之形式II。在一些實施例中，結晶型係式(III)化合物之形式III。

【0024】 在另一態樣中，本發明提供將步驟a中之(E)-因多昔芬及(Z)-因多昔芬之混合物、即式(III)化合物用6N HCl預處理且用8N NaOH中和。

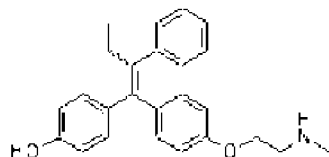
【0025】 在另一態樣中，工業上可放大的方法進一步包含藉由麥克默里反應(McMurry reaction)經由鈦鹽及還原劑介導在惰性有機溶劑中使式(II)化合物(4-羥基苯基)(4-(2-(甲基胺基)乙氧基)苯基)甲酮與苯丙酮偶合以形成(E)-因多昔芬及(Z)-因多昔芬之混合物來製備(E)-因多昔芬及(Z)-因多昔芬之混合物；且其中式(II)化合物具有由以下代表之結構：



【0026】 在又一態樣中，工業上可放大的方法進一步包含藉由在惰性有機溶劑中利用去甲基化劑及質子受體使[4-[2-(二甲基胺基)乙氧基]苯基](4-羥基苯基)甲酮、即式(I)化合物去甲基化以形成式(II)化合物來製備式(II)化合物，其中式(I)化合物具有以下結構：



【0027】 本發明亦提供製造(Z)-因多昔芬及其鹽之工業上可放大的方法，其包含以下步驟：(a) 使(E)-因多昔芬及(Z)-因多昔芬之混合物，即由以下代表之式(III)化合物：



經受自乙酸乙酯分段結晶以形成第一結晶固體及第一結晶母液，其中第一母液之E/Z比率與(E)-因多昔芬及(Z)-因多昔芬之混合物之E/Z比率相比高至少30% (Z) 因多昔芬；(b) 藉由濃縮第一母液或藉由用IPA或IPA/PPW自第一母液交換出乙酸乙酯一或多次使第一母液經受自IPA或IPA/PPW (1:1 v/v)重結晶，以形成第二結晶固體及第二母液，其中第二結晶固體係 $\geq 90\%$ (Z)-因多昔芬；及(b) 視情況使第二結晶固體經受自乙醇重結晶或管柱層析處理一或多次以形成第三結晶固體。

【0028】 在一些實施例中，藉由麥克默裡反應介導之式(II)化合物(4-羥基苯基)(4-(2-(甲基胺基)乙氧基)苯基)甲酮與苯丙酮偶合製備(E)-因多昔芬及(Z)-因多昔芬之混合物，即式(III)化合物，其包含以下步驟：(a) 使式(II)化合物與苯丙酮(1:0.01至1.5 wt/wt)在惰性有機溶劑(1:1至1:20 wt/wt)中反應；(b) 在惰性有機溶劑(1:1至1:20 wt/wt)中製備鈦鹽(1:0.1至1:12 wt/wt)及還原劑(1:0.01至1:10 wt/wt)；及(c) 使步驟(a)之式(II)化合物與步驟(b)之惰性有機溶劑中之鈦鹽及還原劑反應以形成(E)-因多昔芬及(Z)-因多昔芬之混合物；且其中wt/wt係相對於式(II)化合物。

【0029】 在其他實施例中，藉由麥克默裡反應介導之式(II)化合物

(4-羥基苯基)(4-(2-(甲基胺基)乙氧基)苯基)甲酮與苯丙酮偶合製備(E)-因多昔芬及(Z)-因多昔芬之混合物，即式(III)化合物，其包含以下步驟：(a) 使式(II)化合物與苯丙酮(1:0.01至1:5 wt/wt)在THF (1:1至1:20 wt/wt)中反應；(b) 製備THF (1:1至1:20 wt/wt)中之TiCl₄ (0.1至4 wt/wt)及Zn (0.01至1:2 wt./wt)；及(c) 使步驟(a)之式(II)化合物與步驟(b)之THF中之TiCl₄及Zn反應以形成(E)-因多昔芬及(Z)-因多昔芬之混合物；且其中wt/wt係相對於式(II)化合物。

【0030】 在一些實施例中，藉由在惰性有機溶劑(1:1至1:20 wt/wt)中利用去甲基化劑(1:0.5至1:10 wt/wt)及質子受體(1:0.5至1:10 wt/wt)使式(I)化合物去甲基化以形成式(II)化合物來生成式(II)化合物，其中wt/wt係相對於式(I)化合物。

【0031】 在一些實施例中，藉由利用THF中之氯甲酸1-氯乙酯及DIPEA使式(I)化合物去甲基化以形成式(II)化合物來製備式(II)化合物，其包含以下步驟：(a) 使式(I)化合物與DIPEA (1:0.5至1:10 wt/wt)在THF (1:20 wt/wt)中反應；(b) 添加氯甲酸1-氯乙酯(1:0.5至1:10 wt./wt)；(c) 用甲醇蒸餾一或多次(1:1至1:10 wt./wt)；(d) 與甲醇(1:1至1:5 wt/wt)/HCl (1:1至1:10 wt/wt)反應；及(e) 用NaOH (1:1至1:10 wt/wt)中和；且其中wt/wt係相對於式(I)化合物。

【0032】 在另一態樣中，本發明提供藉由使(Z)-因多昔芬與D-葡萄糖酸鹽或L-葡萄糖酸鹽反應以形成(Z)-因多昔芬L-葡萄糖酸鹽或(Z)-因多昔芬D-葡萄糖酸鹽來製造(Z)-因多昔芬葡萄糖酸鹽的方法。

【0033】 在又一態樣中，本發明提供，藉由如本文所述之方法中之任一者製備之(Z)-因多昔芬、(E)-因多昔芬、式(III)化合物、式(II)化合物

及其鹽係穩定的。在特定態樣中，(Z)-因多昔芬游離鹼在環境溫度下穩定至少9個月。

【0034】 在某些態樣中，本發明提供製造式(III)化合物之結晶型II或III之工業上可放大的方法，其包含(a) 使E/Z-比率介於99:1至40:60範圍內之(E)-因多昔芬及(Z)-因多昔芬之起始混合物與乙酸乙酯(1:1至1:20 wt/wt)中之6N HCL (1:1至1:5 wt/wt)反應；(b) 用8N NaOH (1:1至1:20 wt/wt)中和；(c) 用乙酸乙酯洗滌一或多次；(d) 用乙酸乙酯及正庚烷之混合物洗滌一或多次；及(e) 回收式(III)化合物之結晶型II或III；其中wt/wt係相對於(E)-因多昔芬及(Z)-因多昔芬之起始混合物。

【0035】 在又一態樣中，本發明提供根據本文所述方法中之任一者製備之包含(Z)-因多昔芬游離鹼或其鹽的組合物。組合物經調配用於經口、非經腸、局部及導管內遞送。組合物經調配用於以錠劑、膠囊型錠劑、膠囊或丸劑形式經口遞送。在一些實施例中，組合物經調配用於以腸溶錠劑、腸溶膠囊型錠劑、腸溶膠囊、延遲釋放錠劑、延遲釋放膠囊型錠劑及延遲釋放膠囊形式經口遞送。

【0036】 在某些態樣中，本發明提供具有特定藥物動力學特性之組合物。在一態樣中，本發明提供，組合物中至少40%、至少50%、至少60%、至少70%、至少80%、至少90%之因多昔芬在腸中釋放。在另一態樣中，本發明提供，組合物中之因多昔芬在個體中之平均半衰期為投與後30小時至60小時範圍內。在一些實施例中，因多昔芬在個體中之平均半衰期在投與後40小時至55小時範圍內。在另一態樣中，本發明提供，外推至時間無窮大之平均曲線下面積(AUC_{0-inf})為200 hr*ng/mL至10000 hr*ng/mL、300 hr*ng/mL至8000 hr*ng/mL、400 hr*ng/mL至6000

hr*ng/mL或700 hr*ng/mL至6000 hr*ng/mL。

【0037】 在另一態樣中，本發明提供每單位劑量包含1 mg至200 mg (Z)-因多昔芬游離鹼或其鹽的經口組合物，其用於投與有需要之個體，其中經口組合物之每日投與在個體中達成：(i) 在7至21天內之因多昔芬之穩態血漿含量；或(ii) 介於25 nM至300 nM範圍內之因多昔芬之穩態血漿含量；或(iii) 大於30 nM之因多昔芬之穩態血漿含量；或(iv) 在投與後2至10小時內之因多昔芬之最大血漿含量；或(v) 其任何組合。本發明亦提供，向有需要之個體投與組合物用於治療及預防個體之激素依賴性乳房病症、激素依賴性生殖道病症或二者。

【0038】 在某一態樣中，本發明提供治療有需要之個體之方法，該方法包含向個體投與如本文揭示之經口組合物。在一些實施例中，個體患有激素依賴性乳房病症、激素依賴性生殖道病症或二者或處於患有其之風險下。在各個實施例中，激素依賴性乳房病症或激素依賴性生殖道病症係良性乳房病症、增生、異型、非典型導管增生、非典型小葉狀增生、乳腺密度增加、男子女乳症、DCIS、LCIS、乳癌、早熟症、馬科恩-亞百特氏症候群、子宮內膜癌、卵巢癌、子宮癌、子宮頸癌、陰道癌或外陰癌。

【0039】 在一些實施例中，個體患有前列腺癌且其中個體進一步患有男子女乳症或處於患有其之風險下。

【0040】 在某些態樣中，本發明提供將受益於該等治療方法之某些患者群體。在一些實施例中，患者群體係他莫昔芬難治性 or 他莫昔芬抗性群體。在某些實施例中，個體患有他莫昔芬難治性 or 他莫昔芬抗性激素依賴性乳房病症或激素依賴性生殖道病症。在其他實施例中，患者群體包含係經或將經選自由以下組成之群之SSRI藥物治療的個體：西酞普蘭、依

地普侖、氟西汀、帕羅西汀、舍曲林及維拉佐酮。

【0041】 在一態樣中，本發明提供欲投與有需要之個體之某些劑量之(Z)-因多昔芬。在各個實施例中，向個體投與0.01 mg至200 mg (Z)-因多昔芬。在某些實施例中，個體每日投與1 mg、2 mg、4 mg、6 mg、10 mg或20 mg (Z)-因多昔芬。

【0042】 在另一態樣中，本發明提供治療個體之方法，其中在投與組合物後，個體中因多昔芬之穩態血漿含量大於30 nM。在一些實施例中，在組合物第一次投與之7至21天內達成因多昔芬之該穩態血漿含量。在一些實施例中，達到因多昔芬之最大血漿含量之時間介於投與組合物後2小時至10小時或4小時至8小時之範圍內。

【0043】 在另一態樣中，本發明提供治療患有激素依賴性乳房病症、激素依賴性生殖道病症或二者或處於患有其之風險下之個體的方法，該方法包含投與包含(Z)-因多昔芬或其鹽之經口組合物，其中組合物之投與達成：(i) 在投與後30小時至60小時範圍內在個體中之因多昔芬之平均半衰期；(ii) 介於投與後4小時至8小時範圍內之達到因多昔芬之最大血漿含量之時間；及(iii) 大於30 nM之因多昔芬之穩態血漿含量。在某些實施例中，向個體投與1 mg、2 mg、4 mg、6 mg、10 mg或20 mg (Z)-因多昔芬。在其他實施例中，外推至時間無窮大之平均曲線下面積(AUC_{0-inf})為200 hr*ng/mL至10000 hr*ng/mL、300 hr*ng/mL至8000 hr*ng/mL、400 hr*ng/mL至6000 hr*ng/mL或700 hr*ng/mL至6000 hr*ng/mL。在一些實施例中，組合物調配為腸溶錠劑、腸溶膠囊型錠劑、腸溶膠囊、延遲釋放錠劑、延遲釋放膠囊型錠劑或延遲釋放膠囊。在一些實施例中，至少40%、至少50%、至少60%、至少70%、至少80%、至少90%之因多昔芬

在腸中釋放。在一些實施例中，組合物每天一次、每天兩次、每天三次、每天四次、隔日一次、每週兩次、每週一次、每兩週一次、每月兩次、每月一次、每季度一次、每六個月一次或每年一次投與。在一些實施例中，激素依賴性乳房病症及激素依賴性生殖道病症係選自由以下組成之群：良性乳房病症、增生、異型、非典型導管增生、非典型小葉狀增生、乳腺密度增加、男子乳症、DCIS、LCIS、乳癌、早熟症、馬科恩-亞百特氏症候群、子宮內膜癌、卵巢癌、子宮癌、子宮頸癌、陰道癌及外陰癌。

以引用方式併入

【0044】 本說明書中所提及之所有出版物、專利及專利申請案皆以引用方式併入本文中，其併入程度如同明確地且個別地指示將每一個別出版物、專利或專利申請案以引用方式併入一般。

【圖式簡單說明】

【0045】 本發明之新穎特徵具體闡述於隨附申請專利範圍中。參照陳述其中利用本發明原理之說明性實施例之下文詳細說明及附圖將會更好地瞭解本發明之特徵及優點，在附圖中：

【0046】 圖1係繪示他莫昔芬至因多昔芬及其他代謝物之代謝途徑的圖解。4-羥基他莫昔芬之血漿濃度相對於N-去甲基他莫昔芬之彼等較低，指示母體藥物之主要代謝途徑係經由由細胞色素P450 3A4 (CYP3A4) N-去甲基化成N-去甲基他莫昔芬，之後由細胞色素P450 2D6 (CYP2D6)羥基化成因多昔芬。

【0047】 圖2係使用本文揭示之方法製備之(Z)-因多昔芬游離鹼的代表性紅外光譜。

【0048】 圖3顯示在用安慰劑或1 mg、2 mg或4 mg因多昔芬膠囊治

療後達到因多昔芬之最大血清含量(nM)的時間。

【0049】 圖4顯示在第1天及第21天用安慰劑或1 mg、2 mg或4 mg因多昔芬膠囊治療後達到因多昔芬之最大血清含量的時間。投藥後時間(小時)繪製在X軸上且平均血清濃度(ng/mL)繪製在Y軸上。

【0050】 圖5顯示自第0天(第0天係指X軸上之第8天)至第21天在用安慰劑或1 mg、2 mg或4 mg因多昔芬膠囊治療後達成因多昔芬之穩態血清含量的時間。X軸係以天表示之時間(第8天至第21天)且Y軸係以ng/mL表示之平均血清濃度。在自第0天至臨床試驗時段結束之每一天抽取血液。在第1天向個體投藥且如表17中所述量測血漿因多昔芬含量。隨後在第8天(圖5中標記之第8天)開始直至研究時段結束每日向個體投藥。

【0051】 圖6顯示在第1天及第21天用安慰劑或1 mg、2 mg或4 mg因多昔芬膠囊治療後隨時間之平均血清濃度(ng/mL) (線性)。

【0052】 圖7顯示在第1天及第21天用安慰劑或1 mg、2 mg或4 mg因多昔芬膠囊治療後隨時間之平均血清濃度(ng/mL) (半對數)。

【0053】 圖8顯示在第1天及第21天用安慰劑或1 mg、2 mg或4 mg因多昔芬膠囊治療後隨時間之平均血清濃度(nM) (線性)。

【0054】 圖9係自式(III)化合物之形式I之樣品獲得的XRPD圖案。

【0055】 圖10係自式(III)化合物之形式I之樣品獲得的XRPD圖案。

【0056】 圖11係自式(III)化合物之形式II之樣品獲得的XRPD圖案。

【0057】 圖12係自式(III)化合物之形式II之樣品獲得的XRPD圖案。

【0058】 圖13係自式(III)化合物之形式III之樣品獲得的XRPD圖案。

【實施方式】**交叉參考案**

【0059】 本申請案主張於2017年9月11日提出申請之美國臨時申請案第62/556,799號、於2017年9月11日提出申請之美國臨時申請案第62/556,884號、於2018年1月31日提出申請之美國臨時申請案第62/624,787號及於2018年7月3日提出申請之美國臨時申請案第62/693,885號的權益，其全文各自以引用方式併入本文中。

【0060】 使用標準命名法闡述化合物。除非另有定義，否則本文所用之所有技術及科學術語具有與熟習本發明所屬技術者通常所理解相同之含義。

【0061】 除非上下文另外明確指出，否則如本文所用術語「一(a、an)」及「該」包括複數個指示物。

【0062】 如本文所用術語「活性醫藥成分」、「活性成分」、「API」、「藥物」、「活性劑」、「活性物」或「治療劑」可互換使用以指醫藥組合物中之醫藥活性化合物。此與組合物中之其他成分(例如賦形劑，其實質上或完全醫藥惰性)相反。根據本發明之適宜API係其中存在或可能可為治療某一疾病、病況或病症之患者順從性問題者。如本文所用治療劑包括活性化合物及其鹽、前藥及代謝物。如本文所用術語「藥物」已知意欲用於診斷、治癒、減輕、治療及/或預防人或其他動物之疾病的化合物。

【0063】 如本文所用，「輔助療法」係指在初次療法之後且投與處於復發風險下之個體的療法。在乳癌或生殖道癌之情形下利用(例如)他莫昔芬之輔助全身性療法通常在初次療法後很快即開始，以延遲復發、延遲

存活或治癒個體。

【0064】 如本文所用術語「他莫昔芬」係指(Z)-2-[4-(1,2-二苯基-1-丁烯基)苯氧基]-N,N-二甲基乙胺。他莫昔芬亦可係指E-異構物或E-異構物與Z-異構物之組合。

【0065】 如本文所用術語「4-羥基他莫昔芬」、「阿非昔芬」及「4-OHT」可互換使用，係指4-1-[4-[2-(二甲基胺基)乙氧基]苯基]-2-苯基丁-1-烯基]苯酚，且構成他莫昔芬之活性代謝物。4-OHT可係指Z-異構物、E-異構物或其組合。

【0066】 如本文所用術語「因多昔芬」係指4-羥基-N-去甲基-他莫昔芬。其係他莫昔芬之次要活性代謝物。

【0067】 貫穿本說明書提及「化合物」(例如式(I)、式(II)、式(III)及式(IV)化合物)之實施例包括本文揭示之式及/或化合物之多形體、鹽、游離鹼、共晶體及溶劑合物形式。因此，片語「化合物」、「式(I)化合物」、「式(II)化合物」、「式(III)化合物」及「式(IV)化合物」之出現包括式(IV)化合物之形式I、式(III)化合物之形式II-III、式(IV)化合物之游離鹼、式(III)化合物之游離鹼及/或如本文所述之葡萄糖酸鹽。

【0068】 術語「結晶型」、「多形體」及「形式」在本文中可互換使用，且除非提及特定結晶或非晶型，否則意指包括化合物之所有結晶及非晶型，包括(例如)多形體、擬態多晶型、鹽、溶劑合物、水合物、非溶劑化多形體(包括無水物)、構形多形體及非晶型以及其混合物。本發明化合物包括彼等化合物之結晶及非晶型，包括(例如)化合物之多形體、擬態多晶型、鹽、溶劑合物、水合物、非溶劑化多形體(包括無水物)、構形多形體及非晶型以及其混合物。

【0069】本文中揭示之所有化合物應進一步理解為包括化合物中出現之原子之所有可能之同位素。同位素包括具有相同原子序數但具有不同質量數之彼等原子。舉例而言且並不加以限制，氫同位素包括氕及氘，且碳同位素包括 ^{11}C 、 ^{13}C 及 ^{14}C 。

【0070】如本文及申請專利範圍中所用術語「包含」、「含有」及「包括」係包括性、開放式的，且不排除額外未引用之要素、組成組分或方法步驟。因此，術語「包含」及「包括」涵蓋更具限制性術語「由……組成」及「基本上由……組成」。

【0071】如本文所用術語「組合療法」係指與一或多種額外治療組合使用本文所述組合物。組合療法中之治療可為任何治療，例如任何預防劑、治療劑(例如化學療法)、放射療法、手術及諸如此類。組合可係指在作為本文揭示之組合物之相同組合物中(例如，在相同膠囊、錠劑、軟膏劑等中)或在單獨組合物中(例如，在2個單獨膠囊中)包括治療劑或預防劑。單獨組合物可呈不同劑型。術語「組合療法」及「與……組合」之使用不限制向有需要之個體投與本文所述組合物及預防劑及/或治療劑及/或治療的次序。本發明組合物可在向有需要之個體投與一或多種預防劑及/或治療劑及/或治療之前(例如，之前1分鐘(min)、5 min、15 min、30 min、45 min、1小時(h)、2 h、4 h、6 h、8 h、10 h、12 h、24 h、36 h、48 h、72 h、96 h、1週(wk)、2 wk、3 wk、4 wk、5 wk、6 wk、8 wk、12 wk、6個月(m)、9 m或1年)、同時或之後(例如，之後1分鐘(min)、5 min、15 min、30 min、45 min、1小時(h)、2 h、4 h、6 h、8 h、10 h、12 h、24 h、36 h、48 h、72 h、96 h、1週(wk)、2 wk、3 wk、4 wk、5 wk、6 wk、8 wk、12 wk、6個月(m)、9 m或1年)投與。如

本文所用組合療法亦可係指患有單一疾病或多種疾病(例如男性前列腺癌及男子女乳症)之個體的治療。

【0072】如本文所用術語「測試樣品」意指自個體獲得之血樣。應理解，當血樣係自個體獲得時，個體之血液用於測定個體之因多昔芬含量及/或可量測或測試之其他生物標記。如本文所用「血漿因多昔芬」用於指個體之測試樣品中之因多昔芬含量，不管測試係對全血、血漿抑或血清執行。

【0073】如本文所用術語「劑型」意指本發明化合物或組合物遞送至患者之形式。

【0074】如本文所用術語「醫藥上可接受之」或「藥理學上可接受之」意指與調配物之其他成分相容且在投與個體時不會實質上產生不利反應(例如毒性、過敏或免疫反應)的物質、組合物或媒劑。其可獲得美國聯邦或州政府管理機構批准或列於美國藥典(U.S. Pharmacopeia)或其他公認藥典中可用於動物(且更具體而言用於人類)中。

【0075】如本文所用術語「醫藥上可接受之載劑」或「載劑」意指參與自身體之組織、器官或部分跨越皮膚攜帶或運輸本發明之一或多種化合物的醫藥上可接受之物質、組合物或媒劑，例如液體或固體填充劑、稀釋劑、賦形劑、溶劑或囊封物質。

【0076】如本文所用術語「醫藥上可接受之鹽」係指在個體(例如，哺乳動物及/或活體內、離體、活體外細胞、組織或器官)中生理上可耐受之本發明化合物的任何鹽(例如，藉由與酸或鹼反應獲得)。本發明化合物之「鹽」可衍生自無機或有機酸及鹼。適宜陰離子鹽包括檳榔鹼、苯磺酸鹽、碳酸氫鹽、酒石酸氫鹽、溴丁烷、檸檬酸鹽、樟腦磺酸鹽、葡萄糖酸

鹽、麩胺酸鹽、乙醇醯胺苯胂酸鹽、己基間苯二酸鹽、海巴明(hydrabamine)、氫溴酸鹽、鹽酸鹽、羥基萘甲酸鹽、羥乙基磺酸鹽、蘋果酸鹽、扁桃酸鹽、甲磺酸鹽、溴甲烷、甲基硝酸鹽、甲基硫酸鹽、黏酸鹽、萘磺酸鹽、硝酸鹽、巴莫酸鹽(雙羥萘酸鹽)、泛酸鹽、磷酸鹽/磷酸氫鹽、聚半乳糖醛酸鹽、柳酸鹽、硬脂酸鹽、硫酸鹽、鞣酸鹽、8-氯茶鹼鹽、脂肪酸陰離子及三乙基碘。

【0077】適宜陽離子包括苜星青黴素(benzathine)、克立咪唑(clemizole)、氯普魯卡因(chloroprocaine)、膽鹼、二乙胺、二乙醇胺、乙二胺、葡甲胺、六氫吡嗪、普魯卡因(procaine)、鋁、鋇、銻、鋰、鎂、鉀及鋅。

【0078】出於本申請案之目的，預計本發明化合物之鹽對於治療用途係醫藥上可接受的。然而，非醫藥上可接受之酸及鹼之鹽亦可用於(例如)製備或純化醫藥上可接受之化合物。

【0079】如本文所用術語「醫藥組合物」意指活性劑(例如，活性醫藥化合物或成分，API)與惰性或活性載劑(例如，磷脂)之組合，從而製造尤其適於活體外、活體內或離體診斷或治療用途的組合物。

【0080】如本文所用「初次療法」係指在初始診斷個體之激素依賴性乳房病症、激素依賴性生殖道病症或二者時之一線治療。實例性初次療法可涉及手術、寬範圍之化學療法及放射療法。

【0081】如本文所用術語「個體(subject)」、「患者」、「參與者」及「個體(individual)」在本文中可互換使用且係指哺乳動物，例如人類。哺乳動物亦包括寵物動物(例如狗、貓)、實驗室動物(例如大鼠、小鼠)及農場動物(例如牛及馬)。除非另有指示，否則哺乳動物可為任何

性別或性。

【0082】如本文所用術語「他莫昔芬難治性」係指個體至少2天每日投用他莫昔芬且血漿因多昔芬含量小於30 nM (例如，小於20 nM、小於25 nM或小於30 nM)。如本文所用術語「他莫昔芬抗性」係指兩類抗性：(a) 先天抗性，即自治療開始對他莫昔芬療法沒有反應，或(b) 後天抗性，即在初始反應後對他莫昔芬療法沒有反應或在繼續表現雌激素受體的同時對他莫昔芬依賴性生長/刺激之生長沒有反應(Minsun Chang. Biomol. Ther. 20(3), 256-267 (2012))。對他莫昔芬之後天抗性可早至3 m至1年至晚至5至10年發生。如本文所用術語「參照血漿因多昔芬含量」係指30 nM之值。

【0083】如本文所用術語「單位劑型」係指適於作為單位劑量供個體使用之物理離散單位，每一單位含有經計算以產生期望治療效果之預定量的活性物質以及適宜醫藥賦形劑。

【0084】特別應理解，本文引用之任何數值包括自較低值至較高值之所有值，即，所列舉之最低值與最高值之間之數值的所有可能之組合應被認為在本申請案中明確闡述，且所有範圍之終點皆包括在該範圍內並可獨立組合。舉例而言，若濃度範圍或有益範圍闡述為1%至50%，則諸如2%至40%、10%至30%或1%至3%等值意欲明確列舉於本說明書中。亦應理解，若濃度或劑量闡述為具體值(例如1 mg或10 mg)，則意欲包括10%變化。作為另一實例，20%之所述濃度意欲包括值 $\pm 10\%$ 。又一實例，若闡述1:10至10:1之比率，則意欲明確意欲諸如1:9至9:1、1:8至8:1、1:7至7:1、1:6至6:1、1:5至5:1、1:4至4:1、1:3至3:1、1:2至2:1、1:1至2:1或2:5至3:5等比率。僅存在一些明確意欲之實例。除非另有指示，否則組合

物之成分或組分之值係以組分中每一成分之重量%表示。

【0085】 除非另有說明或上下文明顯矛盾，否則本文所述之所有方法皆可以任何適宜次序實施。除非另外主張，否則任何及所有實例或實例性語言(例如，「例如」及「諸如此類」)僅意欲用於闡釋本發明且並不對本發明範圍加以限制。本說明書中之任何語言皆不應將任何指示任何未主張要素解釋為對於如本文所用本發明實踐係必需的。

【0086】 如本文所用術語「激素依賴性乳房病症」、「激素依賴性生殖道病症」、「激素依賴性乳房及生殖道病症」各自且共同包括(但不限於)與需要降低之高雌激素或正常雌激素含量相關或對其敏感的任何乳房或生殖道(婦產科醫學)病症、具有雌激素受體陽性(ER+)及/或助孕酮受體陽性(PR+)病症之病症，例如乳房病症、子宮內膜異位症、子宮類纖維瘤(亦稱作平滑肌瘤)等。生殖道病症包括子宮內膜癌、卵巢癌、子宮頸癌、子宮癌、陰道癌及外陰癌。術語「雌激素相關病症」及「雌激素受體相關病症」可互換使用以指上述激素依賴性病症。該等病症可原發或繼發於潛在疾病(例如前列腺癌或其他病症，例如肝病)出現。激素依賴性乳房及生殖道病症包括(例如)馬科恩-亞百特氏症候群，其係由GNAS基因突變引起之病症，其影響骨、皮膚及若干產生激素之(內分泌)組織，其通常在骨中產生異常疤痕樣(纖維性)組織(一種稱作多骨性纖維性發育不良之病況)，在攜帶該等突變之個體中導致甲狀腺功能亢進症且在女孩中通常導致早熟症。

【0087】 如本文所用，「乳房病症」意指乳房之任何畸變或畸變之集群。該畸變可為增殖性、非增殖性、良性或惡性的。乳房病症包括乳房之良性病灶(例如，增生)、乳腺密度增加、男子女乳症、乳腺痛及乳癌。

良性乳房病灶包括(但不限於)增生、異型、導管增生、小葉狀增生、非典型導管增生(ADH)及非典型小葉狀增生(ALH)。ADH及ALH儘管並非癌性，但可指示乳癌之傾向性。

【0088】 乳房密度係藉由視覺技術(例如乳房X線攝影術)鑑別之乳房病症，且反映乳房內纖維腺體組織增加，即乳房中基質及上皮細胞過度生長。乳房密度基於密度之嚴重程度分為4類—A類、B類、C類及D類。其係乳癌之獨立性風險因子。在美國，至少有23個州要求醫師告知個體是否具有緻密乳房。目前尚無針對緻密乳房之治療，但提醒個體作出健康之生活方式選擇及進行有規律之乳房x光檢查來監測乳房之變化。

【0089】 男子女乳症係反映增加之乳房組織增生(包括上皮增生)之常見的男性乳房病況，其中無症狀男子女乳症在新生兒中之盛行率為60%至90%，在青少年中為50%至60%，且在50至69歲之男性中高達70%(Therapeutics and Clinical Risk Management 2011:7, 145 - 148)。新生兒男子女乳症通常在出生後4週內自行消退，且至少有一半之青少年雄性經歷男子女乳症，典型發作年齡為13至14歲(Tanner 3期或4期)。男子女乳症被提出為雄性乳癌之風險因子。

【0090】 此外，男子女乳症經常繼發於潛在疾病(例如前列腺癌、硬化孔肝病、雄性性腺低能症、甲狀腺功能亢進症、腎衰竭)及在經歷血液透析、I型糖尿病等之患者中自身出現。此外，據報導，藥物(例如抗雄激素藥物或某些抗精神病藥)自身引起了高達25%之男子女乳症病例，且可藉由其激素樣作用進行分類。舉例而言，歸因於比卡魯胺(bicalutamide)(一種用於治療前列腺癌之非類固醇抗雄激素)之最常見之副作用係男子女乳症及乳房疼痛。

【0091】 如本文所用，「乳癌」意指乳房細胞之任何惡性腫瘤。乳癌可能處於乳癌之任何階段，包括癌前、早期癌症、非轉移性癌症、轉移前癌症、局部晚期癌症及轉移癌症之階段。乳癌有幾種類型。實例性乳癌包括(但不限於)導管原位癌(DCIS)、小葉原位癌(LCIS)、侵襲性(或浸潤性)小葉癌(ILC)、侵襲性(或浸潤性)導管癌(IDC)、微觀侵襲性乳癌(MIC)、發炎性乳癌、ER陽性(ER+)乳癌、ER陰性(ER-)乳癌、HER2+乳癌、三陰性乳癌(TNBC)、腺樣囊性(腺囊性)癌、低度腺鱗狀癌、髓樣癌、黏液性(或膠體)癌、乳頭狀癌、小管癌、化生性癌或微乳頭狀癌。單一乳癌腫瘤可為該等類型之組合，或可為侵襲性癌症及原位癌之混合物。

【0092】 DCIS係最常見之非侵襲性乳癌。其涉及乳房導管之細胞內層。在DCIS中，細胞尚未擴散至導管壁之外進入周圍之乳房組織。約1/5新乳癌病例將為DCIS。LCIS係癌前贅瘤形成。其可指示侵襲性癌症之傾向性。LCIS僅佔原位(導管或小葉)乳癌之約15%。

【0093】 IDC係最具侵襲性之乳癌。顧名思義，其係一種在乳房導管中開始且然後侵入周圍脂肪組織之癌。約8至10種侵襲性乳癌係浸潤性導管癌。IDC通常藉由手術切除癌組織及放射療法來治療。此外，化學療法與免疫療法之組合(例如，他莫昔芬及曲妥珠單抗(trastuzumab))經常用於治療IDC。若腫瘤大於4 cm，則可實施根治性乳房切除術。

【0094】 ILC係在乳房之小葉中發展且侵襲周圍組織之癌症。約1/10侵襲性乳癌係ILC。ILC係藉由手術切除癌組織及放射療法來治療。此外，化學療法及免疫療法組合(例如，他莫昔芬及曲妥珠單抗)經常用作治療ILC之輔助療法。

【0095】 發炎性乳癌佔所有乳癌之約1%至3%。在發炎性乳癌中，

癌細胞阻斷皮膚中之淋巴管，從而導致乳房變紅並感覺發熱。受影響之乳房可能變得更大或更堅硬、觸痛或發癢。用化學療法、免疫療法、放射療法及在一些情形下手術治療發炎性乳癌。

【0096】 雌激素受體陽性(ER+)乳癌之特徵在於在癌細胞表面上存在雌激素受體。ER+癌細胞之生長與雌激素之可用性相關(激素依賴性或激素敏感性乳癌)。近似地，所有乳癌之80%係ER+乳癌。ER+乳癌之治療選擇包括阻斷雌激素之化學治療劑(例如，他莫昔芬)。

【0097】 本發明係關於製造(Z)-因多昔芬游離鹼、(E)-因多昔芬及(Z)-因多昔芬之混合物(E/Z-混合物)及其鹽之穩定製劑的方法及其用途。本發明進一步係關於包含(Z)-因多昔芬或其鹽之經口組合物及治療有需要之個體之方法。本發明亦提供治療患有激素依賴性乳房病症、激素依賴性生殖道(婦產科醫學)病症或二者或處於患有其之風險下之個體的方法，其係藉由向個體投與包含(Z)-因多昔芬、E/Z-混合物或其鹽之經口組合物來達成。

【0098】 在一態樣中，本發明係關於包含因多昔芬或其鹽之經口組合物。本發明組合物中包括之因多昔芬可為(Z)-因多昔芬、(E)-因多昔芬或其組合。在一態樣中，本發明係關於包含穩定(Z)-因多昔芬游離鹼之組合物。

【0099】 在一態樣中，本發明提供製造(Z)-因多昔芬游離鹼、(E)-因多昔芬及(Z)-因多昔芬之混合物(E/Z-混合物)及其鹽之工業上可放大的方法。在一態樣中，工業上可放大的方法係製造穩定(Z)-因多昔芬游離鹼、E/Z-混合物及其鹽之合成方法。在另一態樣中，本發明提供製造包含穩定(Z)-因多昔芬游離鹼、E/Z-混合物及其鹽之組合物的方法。

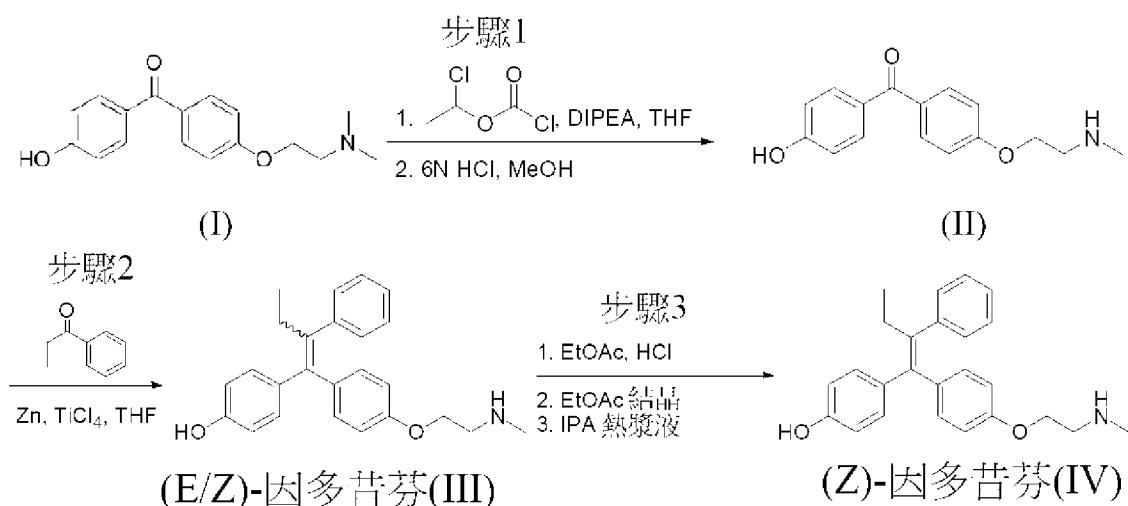
【0100】 在某些態樣中，本發明提供(Z)-因多昔芬游離鹼之結晶型及(E)-因多昔芬及(Z)-因多昔芬之混合物之結晶型，以及包含本文所述結晶型之因多昔芬之醫藥組合物。

(Z)-因多昔芬游離鹼之合成

【0101】 因多昔芬之合成製備之若干方法為業內已知。例如，對於因多昔芬及其前藥及鹽之合成製備之方法闡述於以下中：美國專利第 9,333,190號(Ahmad, Jina Pharmaceuticals)；WO 2008/070463 (Ahmad, Jina Pharmaceuticals)、美國公開案第 2010/0112041 號(Ahmad, Jina Pharmaceuticals)、WO 2012/050263 (Ahmad, Jina Pharmaceuticals)、WO 2014/141292 (Desai, Intas Pharmaceuticals)、WO 2017/070651 (USA/Alchem Lab. Corp.)；WO 2009/120999A2 (Kushner)、美國專利第 8,063,249號(Kushner, Olema Pharmaceuticals)、美國專利第 7,531,578 號及第 8,119,695 號 (Forman 及 Yu) 及 WO 2012/050263 (Song, CJ Cheiljedang Corp)。

【0102】 因多昔芬之合成製備之方法亦已在研究文獻中公開。(Gauthier 等人，J. Org. Chem, 61, 3890 - 3893 (1996), Fauq 等人，Bioorg Med Chem Lett. 2010年5月15日；20(10):3036-3038)；Stearns 等人，J. Natl. Cancer Inst. 第95卷，第23期，2003；Johnson等人，Breast Cancer Research and Treatment. 85:151-159, 2004；Ogawa等人，Chem. Pharm. Bull. 39, 911 - 916, 1991)。然而，對於大規模工業上可放大之製造仍存在未滿足之需求。穩定(Z)-因多昔芬游離鹼可根據**方案1**如下文及**實例1至9**中進一步闡述來製備。

方案1. (Z)-因多昔芬游離鹼之合成



去甲基化

【0103】 在一態樣中，本發明係關於製造實質上純化之(Z)-因多昔芬游離鹼、E/Z-混合物或其鹽之工業上可放大的方法，其包含使式(I)化合物[4-[2-(二甲基胺基)乙氧基]苯基](4-羥基苯基)甲酮) (購自 AstaTech Pharmaceuticals, Inc., China)去甲基化以形成式(II)化合物。因此，在一些實施例中，工業方法包含藉由在惰性有機溶劑中用去甲基化劑及質子受體使[4-[2-(二甲基胺基)乙氧基]苯基](4-羥基苯基)甲酮)去甲基化以形成式(II)化合物來製備式(II)化合物。製造式(II)化合物、(Z)-因多昔芬游離鹼、E/Z-混合物或其鹽之工業上可放大的方法包含使每反應1 mg至1000 kg範圍內之量之式(I)化合物去甲基化。

【0104】 在一些實施例中，藉由使式(I)化合物與去甲基化劑反應使式(I)化合物去甲基化。去甲基化劑係任何適於目的之試劑。適宜去甲基化劑之實例包括N-碘琥珀醯胺(NIS)、氯甲酸乙酯(例如氯甲酸1-氯乙酯、氯甲酸二氯乙酯、氯甲酸三氯乙酯、 α -氯乙基氯甲酸酯(ACE-Cl))、氯甲酸乙烯酯(VO-Cl)、溴化氰(BrCN：von Braun反應)、偶氮二甲酸二乙酯、氯化吡啶鎊及諸如此類。

【0105】 在一些實施例中，去甲基化劑係選自由以下組成之群之氯

甲酸酯：氯甲酸1-氯乙酯、氯甲酸二氯乙酯、氯甲酸三氯乙酯、氯甲酸 α -氯乙酯(ACE-Cl)及氯甲酸乙烯酯(VO-Cl)。在其他實施例中，去甲基化劑係選自由以下組成之群之氯甲酸乙酯：氯甲酸乙酯，例如氯甲酸1-氯乙酯、氯甲酸二氯乙酯、氯甲酸三氯乙酯及氯甲酸 α -氯乙酯(ACE-Cl)。在至少一個實施例中，去甲基化劑係氯甲酸1-氯乙酯。

【0106】 在一些實施例中，以1:0.5至1:10範圍內之式(I)化合物對去甲基化劑之wt/wt比率向反應混合物中添加去甲基化劑。在其他實施例中，去甲基化劑係以1:2:至1:5範圍內之式(I)化合物對去甲基化劑之比率(wt/wt)存在。在至少一個實施例中，去甲基化劑係以1:2之式(I)化合物對去甲基化劑之比率(wt/wt)存在。在至少一個實施例中，去甲基化劑係以1:3.3之式(I)化合物對去甲基化劑之比率(wt/wt)存在。在其他實施例中，去甲基化劑氯甲酸1-氯乙酯係以1:0.5至1:10範圍內之式(I)化合物對去甲基化劑之比率(wt/wt)存在。

【0107】 去甲基化反應可在適於去甲基化反應之惰性有機溶劑中在質子受體存在下實施。該等無機溶劑包括二氯甲烷、二氯乙烷、氯仿、四氯化碳、氯苯、二乙醚、1,4-二噁烷、第三丁基甲醚(TBME)、四氫呋喃(THF)、N,N-二甲基甲醯胺(DMF)、N-甲基吡咯啉酮(NMP)、二甘二甲醚、硝基甲烷、1,2-二甲氧基乙烷(DME)、吡啶、丙酮、乙腈、苯、鄰-二甲苯、間-二甲苯、對-二甲苯、二甲苯、己烷、環己烷、庚烷、辛烷、壬烷及癸烷或其組合。在一態樣中，工業上可放大的方法包含用於去甲基化之一或多種惰性有機溶劑，式(I)化合物對惰性有機溶劑之(wt/wt)比率在1:1至1:50之範圍內。在一些實施例中，去甲基化溶劑係THF，式(I)化合物對THF之比率(wt/wt)在1:1至1:50之範圍內。在其他實施例中，THF

係以1:1至1:20範圍內之式(I)化合物對THF之比率(wt/wt)存在。

【0108】 適於本發明目的之質子受體包括(但不限於)碳酸鹽(例如碳酸鈉及碳酸鉀)及碳酸氫鹽(例如碳酸氫鈉及碳酸氫鉀)、質子海綿及乙基二異丙胺(N',N-二異丙胺,「DIPEA」)。在一態樣中,工業上可放大的方法包含將質子受體以1:0.5至1:10範圍內之式(I)化合物對質子受體之wt/wt比率添加至反應混合物中。在一些實施例中,質子受體係以1:1:8之式(I)化合物對質子受體之比率(wt/wt)存在。

【0109】 熟習此項技術者將容易地能夠確定業內已知適於本發明之去甲基化反應之其他溶劑及質子受體。

【0110】 去甲基化劑、用於去甲基化反應之溶劑及式(I)化合物可以任何次序添加。每一試劑可以單一濃注或以多次濃注添加至適宜反應器中並攪拌。

【0111】 在一些實施例中,將式(I)化合物裝入適宜反應器,向其中添加惰性有機溶劑THF及質子受體DIPEA以供去甲基化反應,且冷卻至0℃至20℃,之後添加一或多種去甲基化劑。THF係以1:1至1:20之wt/wt比率添加,且質子受體DIPEA係以1:0.5至1:10之wt/wt比率添加至去甲基化反應混合物中,其中wt/wt係相對於式(I)化合物。在一些實施例中,將反應混合物冷卻至不超過(NMT) 15℃,之後緩慢添加一或多種去甲基化劑。該反應可在惰性條件下、例如在氮或氬下實施。

【0112】 可在20℃至250℃、例如40℃至80℃、50℃至230℃、50℃至120℃及150℃至200℃範圍內之溫度下加熱一或多種惰性有機溶劑中包含式(I)化合物、一或多種去甲基化劑(例如,氯甲酸1-氯乙酯)之反應混合物。在一些實施例中,在回流下加熱反應混合物。在其他實施例中,使

式(I)化合物與去甲基化劑及質子受體反應不少於(NLT) 5小時、NLT 8小時、NLT 12小時、NLT 24小時、NLT 36小時、NLT 48小時及NLT 72小時。在至少一個實施例中，將反應在回流下加熱NLT 12小時。可保持並儲存反應物直至進一步使用。在一些實施例中，在攪拌的同時將反應混合物在回流條件下保持不超過(NMT) 24小時。

【0113】 可使混合物在減壓下經受一或多輪蒸餾。蒸餾可利用適於蒸餾之溶劑(例如乙酸乙酯、低碳醇(非限制性實例包括甲醇、乙醇、正丙醇及異丙醇)、苯、丙酮、乙腈、甲苯、二氯甲烷、1,2-二氯乙烷及氯仿)在NMT 100°C、NMT 95°C、NMT 90°C、NMT 85°C、NMT 80°C或NMT 70°C下實施。熟習此項技術者將能夠容易地確定可用於目的之額外適宜溶劑。

【0114】 在至少一個實施例中，用於蒸餾之溶劑係甲醇。作為非限制性實例，甲醇可用於溶劑交換，在減壓下進行2至5輪蒸餾。

【0115】 溶劑(例如甲醇)可以每輪蒸餾1:1至1:10範圍內之式(I)化合物對溶劑之(wt/wt)比率用於蒸餾。

【0116】 隨後可藉由在攪拌及在回流下加熱的同時向溶劑中添加酸(式(I)化合物對酸之wt/wt比率在1:1至1:10範圍內)使混合物與溶劑/酸混合物反應。酸可為任何適宜酸。HCl係適於本發明目的之酸之實例。適宜溶劑/酸混合物之非限制性實例包括甲醇/HCl、乙醇/HCl、丙醇/HCl、異丙醇/HCl、甲醇/硫酸、甲醇/磷酸、乙醇/硫酸、乙醇/磷酸、丙醇/硫酸、丙醇/磷酸、異丙醇/硫酸、異丙醇/磷酸、甲醇/乙酸、乙醇/乙酸、丙醇/乙酸、異丙醇/乙酸、甲醇/甲酸、乙醇/甲酸、丙醇/甲酸及異丙醇/甲酸。在至少一個實施例中，溶劑/酸混合物係甲醇/6N HCl。作為非限制性實例，

甲醇/HCl混合物中之甲醇可以1:3.2之式(I)化合物對溶劑/酸混合物中之甲醇的wt/wt比率添加，而甲醇/HCl混合物中之HCl可為1:4之式(I)化合物對溶劑/酸混合物中之HCl的wt/wt比率。在至少一個實施例中，甲醇/6N HCl混合物係以1:1至1:10、例如1:1至1:5範圍內之式(I)化合物對甲醇/6N HCl的wt/wt比率添加。

【0117】 蒸餾可在減壓下實施NLT 5小時、NLT 8小時、NLT 10小時、NLT 12小時、NLT 14小時。蒸餾可在溫度NMT 70°C、NMT 75°C、NMT 80°C、NMT 85°C、NMT 90°C及NMT 90°C下實施。

【0118】 可保持並儲存反應混合物直至進一步使用。在一些實施例中，在攪拌的同時將反應混合物在回流條件下保持NMT 24小時

【0119】 可用中和劑(例如氫氧化鈉(NaOH)、氫氧化銨、胺基甲基丙醇及諸如此類)中和反應混合物，並過濾。可用水及有機溶劑(例如乙酸乙酯(EtOAc))洗滌所得濕餅以獲得(4-羥基苯基)(4-(2-(甲基胺基)乙氧基)苯基)甲酮，即式(II)化合物。

【0120】 中和劑可為1:1至1:10範圍內之式(I)化合物對中和劑之wt/wt比率。在一些實施例中，中和劑係1:1至1:10範圍內之比率之8N氫氧化鈉。在其他實施例中，中和劑係1:2至1:8範圍內之比率之8N氫氧化鈉。

【0121】 在另一態樣中，製造(Z)-因多昔芬游離鹼、E/Z-混合物或其鹽之工業上可放大的方法包含用純化水(1:1至1:5 wt/wt)及有機溶劑(例如乙酸乙酯(EtOAc) (1:0.5至1:10 wt/wt))洗滌過濾產物(式(II)化合物)之一或多個步驟，其中wt/wt係相對於式(I)化合物。在減壓/真空下乾燥濕餅。溫度可在25°C至60°C之範圍內。在一些實施例中，乾燥係在溫度NMT 50°C下實施。

麥克默裡反應

【0122】 在另一態樣中，本發明係關於製造(Z)-因多昔芬游離鹼、E/Z-混合物及其鹽之工業上可放大的方法，其包含使式(II)化合物經受麥克默裡反應，以得到E/Z-混合物(即，(E)-因多昔芬及(Z)-因多昔芬游離鹼之混合物)，即式(III)化合物。

【0123】 麥克默裡反應已用於製備他莫昔芬(歐洲專利申請案第168175號)。本發明係關於工業上可放大的方法，其中藉由麥克默裡反應經由鈦鹽(例如鈦之氯化物鹽(例如，三氯化鈦及四氯化鈦(TiCl_4)))及還原劑介導在惰性有機溶劑中使式(II)化合物(4-羥基苯基)(4-(2-(甲基胺基)乙氧基)苯基)甲酮與苯丙酮偶合，以形成式(III)化合物之E/Z混合物。

【0124】 可用於本發明之鈦鹽包括鹵化鈦(例如三氯化鈦(TiCl_3)、四氯化鈦(TiCl_4)、碘化鈦、溴化鈦及氟化鈦)、異丙氧基三氯化鈦(IV)及異丙氧基鈦。在一些實施例中，鈦鹽係 TiCl_4 。鈦鹽(例如 TiCl_4)係以1:0.1至1:12範圍內之式(II)化合物對鈦鹽之wt/wt比率添加。

【0125】 還原劑包括鋅、鋳、釩、鈮、鉬、鎢、鋁、鎂、鉀、鋅-銅偶(zinc-copper couple)、鹼金屬及鹼土金屬、丁基鋰、鋰及氫化鋁鋰。在至少一個實施例中，還原劑係鋅。麥克默裡合成係使用1:0.1至1:10範圍內之式(II)化合物對還原劑之wt/wt比率的還原劑(例如鋅)便捷地實施。在一些實施例中，還原劑之比率與鈦鹽相比過量。

【0126】 麥克默裡合成可在一或多種惰性有機溶劑中實施。可用於麥克默裡反應之惰性有機溶劑包括二氯甲烷、二氯乙烷、氯仿、四氯化碳、氯苯、二乙醚、1,4-二噁烷、第三丁基甲醚(TBME)、四氫呋喃(THF)、N,N-二甲基甲醯胺(DMF)、N-甲基吡咯啉酮(NMP)、二甘二甲

醚、硝基甲烷、1,2-二甲氧基乙烷(DME)、吡啶、丙酮、乙腈、苯、鄰-二甲苯、間-二甲苯、對-二甲苯、二甲苯、己烷、環己烷、庚烷、辛烷、壬烷及癸烷或其組合。在一些實施例中，惰性有機溶劑係在1:1至1:50範圍內之式(II)化合物對溶劑之wt/wt比率。在其他實施例中，惰性有機溶劑係在1:1至1:20範圍內之式(II)化合物對溶劑之wt/wt比率。在一些實施例中，用於麥克默裡反應之惰性有機溶劑係THF。在一些實施例中，THF係在1:1至1:20範圍內之式(II)化合物對THF之wt/wt比率。

【0127】 有利地合併惰性有機溶劑中之鈦鹽與還原劑以生成預混物。向還原劑及惰性有機溶劑中添加鈦鹽之速率使得保持內部溫度在NMT 75°C、例如NMT 65°C、NMT 55°C、NMT 45°C、NMT 40°C、NMT 35°C、NMT 30°C、NMT 25°C、NMT 20°C及NMT 15°C。因此，合併惰性有機溶劑中之鈦鹽及還原劑以生成預混物。在一些實施例中，合併Zn、TiCl₄及THF以生成Zn/TiCl₄/THF混合物。在至少一個實施例中，向Zn及THF中添加TiCl₄並混合，保持內部溫度NMT 20°C達NLT 10 min。

【0128】 惰性有機溶劑中鈦鹽及還原劑之製備可進一步包含將惰性有機溶劑中之鈦鹽及還原劑加熱至20°C至250°C、例如40°C至80°C、50°C至230°C、50°C至120°C及150°C至200°C範圍內之溫度。在一些實施例中，於NLT 60°C下加熱惰性有機溶劑中存在之鈦鹽及還原劑。在一些實施例中，惰性有機溶劑中鈦鹽及還原劑之製備進一步包含在回流下加熱惰性有機溶劑中之鈦鹽及還原劑。在惰性條件下(例如在N₂或氬下)將惰性有機溶劑中之鈦鹽及還原劑在回流下加熱NLT 30 min，例如NLT 1小時、NLT 2小時、NLT 4小時、NLT 6小時及NLT 8小時。

【0129】 亦有利地預混合式(II)化合物與惰性有機溶劑(例如THF及

苯丙酮)且隨後使式(II)化合物與預混合之還原劑/鈦鹽/溶劑混合物(例如 Zn/TiCl₄/THF 混合物)反應，以形成(E)-因多昔芬及(Z)-因多昔芬之混合物，即式(III)化合物。苯丙酮可以1:0.01至1:5範圍內之式(II)化合物對苯丙酮之wt/wt比率添加。惰性有機溶劑可為1:1至1:20範圍內之式(II)化合物對溶劑之wt/wt比率。使步驟(a)之式(II)化合物與鈦鹽及還原劑在有機溶劑中在回流下反應NLT 0.5小時、NLT 1小時、NLT 2小時、NLT 4小時、NLT 6小時、NLT 8小時、NLT 12小時、NLT 24小時及NLT 48小時。在至少一個實施例中，使式(II)化合物與THF及苯丙酮混合並反應成 Zn、TiCl₄、THF之預混物並在回流下加熱NLT 2小時。在另一實施例中，使式(II)化合物與THF及苯丙酮混合並反應成如上文所述之 Zn/THF/TiCl₄混合物並在回流下加熱NLT 8小時。隨後使反應混合物冷卻至0°C至35°C。

【0130】 反應混合物中(E)-因多昔芬及(Z)-因多昔芬之混合物隨後可經受萃取純化、蒸餾及結晶，以得到(E)-因多昔芬及(Z)-因多昔芬之純化混合物。可藉由用惰性有機溶劑(例如THF及MeTHF)萃取或藉由向反應混合物中添加鹽(例如碳酸鉀、氯化銨、氯化鈉、氫氧化鈉)並用惰性有機溶劑(例如THF及MeTHF)萃取使反應混合物中(E)-因多昔芬及(Z)-因多昔芬之混合物經受萃取純化。

【0131】 在一些實施例中，用氯化銨(例如25%氯化銨(1:1至1:30 wt/wt)、二氧化矽(Celite®)床(1:0.01至1:5 wt/wt)及/或溶劑(例如THF (1:1至1:10 wt/wt))萃取反應混合物一或多次。在其他實施例中，用碳酸鉀(K₂CO₃) (例如40% K₂CO₃ (1:1至1:10 wt/wt))及MeTHF (1:1至1:10 wt/wt)萃取反應混合物一或多次。在一些實施例中，可進一步用NaOH

(例如 1N NaOH (1:1 至 1:20 wt/wt)) 萃取 E/Z 混合物。在至少一個實施例中，NaCl (1:0.1 至 1:0.5 wt/wt) 可添加至 1N NaOH 中用於萃取步驟。

【0132】 在一些實施例中，可進一步用 THF 或 MeTHF 萃取反應混合物一或多次。在至少一個實施例中，用 MeTHF 萃取反應混合物 3 次或更多次。申請者已發現 MeTHF 驚人地適於 (E)-因多昔芬及 (Z)-因多昔芬之混合物之萃取步驟，從而得到較高產率之 (Z)-因多昔芬及 (E)-因多昔芬之純化混合物。在至少一個實施例中，仍可進一步用 20% 氯化鈉 (1:1 至 1:10 wt/wt) 萃取混合物。

【0133】 反應混合物可接下來經受 2 至 5 輪溶劑交換及用適宜溶劑 (例如乙酸乙酯、IPA 及 IPA/PPW (相對於式(III)化合物，1:1 至 1:10 wt/wt)) 之蒸餾。蒸餾可在減壓/真空下在 30°C 至 90°C 範圍內之溫度下實施。在一些實施例中，蒸餾可在溫度 NMT 30°C、NMT 35°C、NMT 40°C、NMT 45°C、NMT 50°C、NMT 55°C、NMT 60°C、NMT 65°C、NMT 70°C、NMT 75°C、NMT 80°C 及 NMT 90°C 下實施，且過濾。過濾之產物可用溶劑 (例如 EtOAc、IPA、IPA/PPW 或正庚烷) 洗滌且隨後用結晶系統 (例如 EtOAc/正庚烷 (1:2 v/v) 或 IPA/正庚烷 (1:2.7 v/v)) 以 1:1 至 1:20 範圍內之式(III)化合物對 EtOAc/正庚烷或 IPA/正庚烷之 wt/wt 比率結晶，且 (例如) 於 NMT 60°C 下乾燥，以得到 (E)-因多昔芬及 (Z)-因多昔芬游離鹼之結晶固體混合物，即式(III)化合物。

【0134】 在又一態樣中，本發明係關於製造或再平衡 E/Z 比率為約 1:1 (45:55 至 55:45) 之 E/Z-混合物之工業上可放大的方法。可向適宜反應器中裝入在如上文所述麥克默裡反應中製備之溶解於惰性有機溶劑 (例如乙酸乙酯) 中的式(III)化合物。式(III)化合物之 E/Z 比率為 99:1 至 60:40。

可在40°C至85°C範圍內之溫度下濃縮混合物。在一些實施例中，在溫度NMT 75°C下濃縮混合物直至體積達到5 vol。將混合物加熱回流且隨後冷卻至40°C至60°C範圍內之溫度。在一些實施例中，將混合物之溫度冷卻至50±5°C。可向混合物中緩慢添加式(III)化合物對正庚烷之比率在1:1至1:20範圍內之正庚烷，且隨後可將混合物冷卻至0±5°C。可將混合物於0±5°C下攪拌NLT 0.5小時，例如NLT 1小時、NLT 2小時、NLT 4小時、NLT 8小時、NLT 12小時或NLT 24小時。可將混合物過濾且用式(III)化合物對乙酸乙酯/正庚烷之wt/wt比率在1:1至1:10範圍內之乙酸乙酯/正庚烷(1:2 v/v)洗滌。可在減壓下乾燥濕餅，以得到E/Z-比率為約1:1之E/Z-因多昔芬混合物。可在30°C至70°C範圍內之溫度下實施乾燥。在一些實施例中，在減壓或真空下於NMT 60°C下乾燥濕餅，以得到E/Z-比率為約1:1 (45:55至55:45)之E/Z-因多昔芬混合物。

【0135】 在又一態樣中，可進一步純化或富集或再平衡式(III)化合物以獲得如上文所述之實質上純之(Z)-因多昔芬。

(Z)-因多昔芬游離鹼之富集純化

【0136】 在又一態樣中，本發明係關於藉由富集及純化製造(Z)-因多昔芬游離鹼之工業上可放大的方法。(Z)-因多昔芬之工業上可放大的富集及純化可如本文所述使用實例性**方案1**之步驟3之方法且如**實例1、2、4及9**中進一步闡述來實施。用於分段結晶之(E)-因多昔芬及(Z)-因多昔芬之起始混合物可具有任何E/Z比率，例如，E/Z比率在99:1至1:10範圍內。在一些實施例中，起始(E)/(Z)-因多昔芬混合物之E/Z-比率在30:70至70:30範圍內。在一些實施例中，起始(E)/(Z)-因多昔芬混合物之E/Z-比率在99:1至1:99範圍內。在一些實施例中，起始(E)/(Z)-因多昔芬混合物之

E/Z-比率係51:1、1:1.8或1:5.6。

【0137】 E/Z-混合物可為如上文所述獲得之式(III)化合物，或其可為商業來源的(例如，來自Sigma-Aldrich)。使(E)-因多昔芬及(Z)-因多昔芬之混合物(E/Z-混合物)經受分段結晶以獲得第一結晶固體及富集(Z)-因多昔芬游離鹼(實例1)之第一母液。使用能研磨因多昔芬及其衍生物之第一溶劑實施分段結晶，使得(Z)-因多昔芬往往保留在濾液中。適宜第一溶劑係差異地溶解因多昔芬異構物之彼等，且包括(但不限於)乙酸乙酯、異丙醇、異丙醇/PPW、乙腈、乙腈/PPW及二氯甲烷。在一些實施例中，第一溶劑係乙酸乙酯。第一溶劑(例如乙酸乙酯)係以1:1至1:20範圍內之式(III)化合物對第一溶劑之wt/wt比率添加。在一些實施例中，將式(III)化合物溶解於第一溶劑中，且加熱至50℃至80℃範圍內之溫度並冷卻至NMT 35℃。

【0138】 已驚人地發現，混合物之酸化增強(E)-因多昔芬至(Z)-因多昔芬之轉化。因此，在一些實施例中，將式(III)化合物用酸預處理且隨後用鹼中和。

【0139】 作為非限制性實例，向適宜反應器中裝入式(III)化合物，將第一溶劑添加至其中並冷卻至0℃ - 5℃。接下來，可緩慢添加諸如HCl或TFA等酸。在一些實施例中，酸係以1:1至1:5範圍內之式(III)化合物對酸之wt/wt比率添加至E/Z-因多昔芬混合物中。隨後可在攪拌的同時於50℃至70℃範圍內之溫度下加熱反應混合物。在一些實施例中，反應係在回流下實施。反應可實施NLT 4小時，例如NLT 6小時、NLT 12小時、NLT 24小時及NLT 48小時。將反應混合物冷卻至0℃ - 5℃並用中和劑中和。

【0140】 在一些實施例中，中和劑係以1:1至1:5範圍內之式(III)化

合物對中和劑之wt/wt比率添加至反應混合物中。適宜中和劑包括氫氧化鈉、氫氧化鉀、氫氧化銨、胺基甲基丙醇及諸如此類。在一些實施例中，中和劑係8N氫氧化鈉。反應混合物之pH較佳係鹼性。在一些實施例中， $\text{pH} \geq 10$ ，例如 ≥ 11 或 ≥ 12 。

【0141】 在一些實施例中，將(Z)-因多昔芬萃取至有機層中並收集，且將水相用第一溶劑(例如乙酸乙酯)(以1:1至1:10範圍內之式(III)化合物對第一溶劑之wt/wt比率添加)洗滌一或多次。彙集有機層，並用鹽水(20% NaCl；以1:1至1:10範圍內之式(III)化合物對NaCl之wt/wt比率添加)洗滌一或多次。將有機層用活性碳處理並經二氧化矽(Celite®)床(以1.01至1:0.1範圍內之式(III)化合物對二氧化矽之wt/wt比率添加)過濾。將產物再次用第一溶劑(以1:1至1:10範圍內之式(III)化合物對第一溶劑之wt/wt比率添加)洗滌一或多次，且蒸餾。蒸餾可在50°C至80°C範圍內之溫度下實施。在一些實施例中，溫度可為NMT 75°C。

【0142】 第一母液富含(Z)-因多昔芬，如**實例1**及**表2**及**3**中所見。在一些實施例中，與E-因多昔芬及Z-因多昔芬之混合物之E/Z-比率相比，第一母液富含至少50%。在其他實施例中，與E-因多昔芬及Z-因多昔芬之混合物之E/Z-比率相比，第一母液富含(Z)-因多昔芬至少70%。

【0143】 可藉由濃縮第一母液或自第一母液交換出第一溶劑一或多次以獲得第二結晶固體及第二母液(**表5**)使第一母液經受重結晶。重結晶係使用第二溶劑進行交換來實施。第二溶劑係以1:1至1:10範圍內之式(III)化合物對第二溶劑之wt/wt比率添加以生成漿液。適宜第二溶劑包括IPA、IPA/PPW、丙酮、丙酮/MTBE、乙醇、EtOAc、EtOAc/正庚烷。在一些實施例中，第二溶劑係IPA。驚人地，已發現IPA可以高於EtOAc之

含量將(Z)-因多昔芬研磨成固體部分。因此，在一些實施例中，當第一溶劑係EtOAc時，第二溶劑係IPA或IPA/PPW。此可用於首先將(Z)-因多昔芬引導至EtOAc之濾液(第一母液)中，且隨後引導至IPA或IPA/PPW之固體部分中。在至少一個實施例中，第二溶劑係IPA/PPW (表7)。在又一實施例中，第二溶劑係丙酮/MTBE。第二結晶固體係(Z)-因多昔芬，即(Z)-4-(1-(4-(2-(甲基胺基)乙氧基)苯基)-2-苯基丁-1-烯基)苯酚、式(IV)化合物。(分子量373.49；分子式： $C_{25}H_{27}NO_2$ ；熔點 $139^{\circ}C - 143^{\circ}C$ 。)第二結晶固體係 $\geq 70\%$ (Z)-因多昔芬，例如 $\geq 75\%$ (Z)-因多昔芬、 $\geq 80\%$ (Z)-因多昔芬或 $\geq 90\%$ (Z)-因多昔芬。在一些實施例中，第二結晶固體係 $\geq 90\%$ (Z)-因多昔芬。

【0144】 第二結晶固體可視情況經受重結晶以獲得第三結晶固體(Z)-因多昔芬(表5)。第三結晶固體可為 $\geq 90\%$ (Z)-因多昔芬，例如 $\geq 91\%$ (Z)-因多昔芬、 $\geq 92\%$ (Z)-因多昔芬、 $\geq 93\%$ (Z)-因多昔芬、 $\geq 94\%$ (Z)-因多昔芬、 $\geq 95\%$ (Z)-因多昔芬、 $\geq 96\%$ (Z)-因多昔芬、 $\geq 97\%$ (Z)-因多昔芬、 $\geq 98\%$ (Z)-因多昔芬或 $\geq 99\%$ (Z)-因多昔芬。在一些實施例中，第三結晶固體係 $\geq 90\%$ (Z)-因多昔芬。在一些實施例中，第三結晶固體係 $\geq 95\%$ (Z)-因多昔芬。此可選重結晶係使用第三溶劑實施。第三溶劑係選自由以下組成之群：乙醇、甲醇、乙酸乙酯、IPA、IPA/PPW、丙酮、丙酮/MTBE及EtOAc/正庚烷。

【0145】 在一態樣中，本發明係關於在使用之前預加熱第一溶劑、第二溶劑及第三溶劑(表2)。在一些實施例中，第一溶劑、第二溶劑及第三溶劑中之一或多者可各自獨立地預加熱至 $40^{\circ}C$ 至 $80^{\circ}C$ 範圍內之溫度。分段結晶及重結晶步驟亦可包括於 $60^{\circ}C$ 至 $80^{\circ}C$ 下蒸餾及/或將所得溶液冷

卻至0°C至35°C範圍內之溫度的步驟。

【0146】應理解，在一些實施例中，第一、第二及第三結晶固體以及如上文所述獲得之第二母液可進一步經受如上文所述之分段結晶及重結晶一或多次以獲得純化之(Z)-因多昔芬。亦應理解，可視情況使用管柱層析技術再處理獲得之第一、第二及/或第三結晶固體以獲得更多(Z)-因多昔芬。

【0147】在某些實施例中，本文所述工業上可放大的方法獨立地包含如本文實例中詳述之額外步驟或程序(例如，用以移除反應副產物，或後處理、分離或純化反應產物)。在一些實施例中，(Z)-因多昔芬游離鹼具有<2%、<1%及<0.5%雜質。在其他實施例中，式(III)化合物具有<2%、<1%及<0.5%雜質。

【0148】熟習此項技術者將認識到，可改變前述方法之若干參數以獲得期望結果。該等參數包括(例如)反應組分及溶劑之純化方法及方式；向反應混合物中添加該等反應組分及溶劑之次序、該等反應組分及溶劑之反應持續時間；及反應期間之溫度及攪拌、混合或攪動反應組分及溶劑之速率。

【0149】發現由本文方法體現之過程(亦包括特定過程步驟)滿足以下準則中之一或多者：與製造式(II)、(III)及(IV)化合物之已知方法相比，更佳穩定性、更安全、更簡單、更高產率且更經濟。藉由下文揭示之方法製備之(Z)-因多昔芬在5°C及25°C及60%相對濕度(25°C/60% RH)下穩定至少9個月且於40°C/75% RH下穩定至少3個月(實例9)。高溫下之穩定性指示長期穩定性。因此，藉由本發明方法製備之(Z)-因多昔芬游離鹼穩定至少6個月，例如至少9個月、至少12個月或至少18個月。此外，本文

所述方法被視為在多公斤操作中可放大，使得其適於商業生產。

因多昔芬鹽

【0150】 在又一態樣中，本申請案提供因多昔芬鹽及製造因多昔芬鹽之方法。業內已知之因多昔芬鹽包括因多昔芬之鹽酸鹽(Fauq等人，Bioorg Med Chem Lett. 2010年5月15日；20(10):3036-3038)及檸檬酸鹽(美國專利第9333190號；美國公開案第2010/0112041號)且正評估用於經口投與個體。

【0151】 在某些實施例中，本發明提供選自由以下組成之群之因多昔芬之陰離子鹽：檳榔鹼、苯磺酸鹽、碳酸氫鹽、酒石酸氫鹽、溴丁烷、檸檬酸鹽、樟腦磺酸鹽、葡萄糖酸鹽、麩胺酸鹽、乙醇醯胺苯肼酸鹽、己基間苯二酸鹽、海巴明、氫溴酸鹽、鹽酸鹽、羥基萘甲酸鹽、羥乙基磺酸鹽、蘋果酸鹽、扁桃酸鹽、甲磺酸鹽、溴甲烷、甲基硝酸鹽、甲基硫酸鹽、黏酸鹽、萘磺酸鹽、硝酸鹽、巴莫酸鹽(雙羥萘酸鹽)、泛酸鹽、磷酸鹽/磷酸氫鹽、聚半乳糖醛酸鹽、柳酸鹽、硬脂酸鹽、硫酸鹽、鞣酸鹽、8-氯茶鹼鹽及三乙基碘。

【0152】 在其他實施例中，本發明提供選自由以下組成之群之因多昔芬之陽離子鹽：苜星青黴素、克立咪唑、氯普魯卡因、膽鹼、二乙胺、二乙醇胺、乙二胺、葡甲胺、六氫吡嗪、普魯卡因、鋁、鋇、銻、鋰、鎂、鉀及鋅。

【0153】 本發明之因多昔芬鹽可使用如上文所述製備之式(I)、(II)、(III)及(IV)化合物中之任一者來製造。

因多昔芬葡萄糖酸鹽

【0154】 在一些實施例中，本發明提供因多昔芬之葡萄糖酸鹽或其

化學等效物。因此，在至少一個實施例中，本發明組合物中包括之因多昔芬係因多昔芬葡萄糖酸鹽或其化學等效物。除非另有指示，否則應理解，當本文中提及因多昔芬葡萄糖酸鹽時，亦涵蓋其化學等效物。

【0155】 出於本發明之目的，因多昔芬葡萄糖酸鹽之化學等效物包括因多昔芬分子與葡萄糖酸鹽部分之間之所有陰離子、陽離子及非離子反應複合物。該等複合物通常與因多昔芬分子之羥基反應。葡萄糖酸鹽部分包括D-葡萄糖酸、葡萄糖酸、糖原酸、聚酤- Δ -內酯及諸如此類。在一些實施例中，葡萄糖酸鹽部分係醫藥上可接受之葡萄糖酸鹽。該等鹽包括葡萄糖酸鈣、葡萄糖酸鈉及鹼金屬及鹼土金屬之鹽(例如葡萄糖酸鉀、葡萄糖酸鎂、葡萄糖酸鋰及諸如此類)。

【0156】 本發明中涵蓋葡萄糖酸鹽之兩種立體異構物D-形式及L-形式。在一些實施例中，本發明組合物中包括之因多昔芬葡萄糖酸鹽係選自由以下組成之群：(Z)-因多昔芬D-葡萄糖酸鹽、(Z)-因多昔芬L-葡萄糖酸鹽、(E)-因多昔芬D-葡萄糖酸鹽、(E)-因多昔芬L-葡萄糖酸鹽及其組合。在一些實施例中，醫藥組合物包含(Z)-因多昔芬L-葡萄糖酸鹽。在某些實施例中，醫藥組合物包含(Z)-因多昔芬D-葡萄糖酸鹽。除非另有指示，否則組合物可以外消旋混合物、純立體異構物(例如，鏡像異構物及非鏡像異構物)、立體富集之混合物及諸如此類形式存在。當本文中顯示或命名特定立體異構物時，彼等熟習此項技術者應理解，除非另外指示，否則在本發明組合物中可存在少量其他立體異構物，前提係該等其他異構物之存在不會消除該組合物作為整體之效用。個別異構物可藉由業內熟知之諸多方法來獲得，包括使用適宜對掌性固定相或載體之對掌性層析，或藉由以化學方式將其轉化成非鏡像異構物，藉由習用方式(例如層析或重結晶)分

離非鏡像異構物，然後再生原始立體異構物。

【0157】 本發明亦包括製造因多昔芬葡萄糖酸鹽或其化學等效物之方法，其包括混合因多昔芬與葡萄糖酸鹽部分以產生因多昔芬葡萄糖酸鹽。製造治療劑之葡萄糖酸鹽之方法為業內已知(例如，美國公開案第2002/0127665號)。

【0158】 在一些實施例中，因多昔芬D-葡萄糖酸鹽(例如(Z)-因多昔芬D-葡萄糖酸鹽)可藉由混合呈游離鹼形式之因多昔芬(例如藉由上述方法製備之(Z)-因多昔芬)之乙醇漿液與D-葡萄糖酸水溶液(其係藉由於70°C下加熱15至30 min水解D-葡萄糖酸內酯於水中之20% w/v溶液來獲得)來獲得。在一些實施例中，使用最少體積之乙醇且每1 g因多昔芬游離鹼添加5 ml D-葡萄糖酸水溶液。隨後繼續攪拌直至獲得澄清溶液為止。隨後向一或多種其他賦形劑中添加所需體積之此溶液以產生調配物，其中「活性成分」係(Z)-因多昔芬D-葡萄糖酸鹽或(Z)-因多昔芬L-葡萄糖酸鹽。鹽可藉由業內已知且本文揭示之任何方法純化。

【0159】 純化之(Z)-因多昔芬游離鹼或(E)/(Z)-因多昔芬之混合物二者皆可用於製備因多昔芬葡萄糖酸鹽之目的。亦可自如本文所述(E)/(Z)-因多昔芬葡萄糖酸鹽之混合物藉由分段結晶或重結晶(實例1-3)純化(Z)-因多昔芬D-葡萄糖酸鹽或(Z)-因多昔芬L-葡萄糖酸鹽之溶液，以獲得固體純化之(Z)-因多昔芬鹽。可將固體鹽於-5°C下在N₂下儲存直至進一步使用。

【0160】 熟習此項技術者應理解，其他因多昔芬鹽亦可與葡萄糖酸鹽部分或葡萄糖酸鹽用作起始材料，以產生因多昔芬葡萄糖酸鹽或其化學等效物。

【0161】 因多昔芬葡萄糖酸鹽或其化學等效物可使用如上文所述製

備之(Z)-因多昔芬或利用容易獲得之起始反應物來製備。舉例而言，粗製因多昔芬HCl ($\geq 98\%$)及葡萄糖酸鈉可容易地自Sigma-Aldrich, USA獲得。

【0162】 在一些實施例中，將因多昔芬HCl及葡萄糖酸鈉溶解於適宜溶劑中以產生因多昔芬葡萄糖酸鹽或其化學等效物。在至少一個實施例中，包含因多昔芬葡萄糖酸鹽之組合物亦包含因多昔芬HCl。在其他實施例中，將(E)/(Z)-因多昔芬混合物(式(III)化合物)及葡萄糖酸鈉溶解於適宜溶劑中，以得到因多昔芬葡萄糖酸鹽或其化學等效物。

【0163】 適於製造因多昔芬葡萄糖酸鹽或其化學等效物之溶劑包括(但不限於)有機溶劑，例如醇、丙酮、DMSO、聚乙二醇、脂肪酸及脂肪醇及其衍生物、羧酸、吡咯啉酮、脲、植物油、動物油(例如魚油)、精油及諸如此類或其混合物；及水混溶性溶劑，例如水混溶性醇、二甲亞砜、二甲基甲醯胺、水混溶性醚(例如，四氫呋喃)、水混溶性腈(例如丙烯腈)、水混溶性酮(例如丙酮或甲基乙基酮)、醯胺(例如二甲基乙醯胺)、丙二醇、甘油、聚乙二醇400、四氫呋喃聚乙二醇醚、四甘醇及諸如此類或其混合物。

【0164】 可用於製備因多昔芬葡萄糖酸鹽之水混溶性溶劑係甘油、乙醇、丙醇、異丙醇、丙二醇、聚乙二醇或其混合物。有用之額外溶劑包括二甘醇單乙醚(transcutol)；亞烷基二醇，例如二丙二醇、丙二醇、聚乙二醇(例如PEG 300、400、3395、4450)及諸如此類；異山梨醇二甲醚；及去水醇。在一些實施例中，溶劑係去水醇，例如無水醇。在某些實施例中，溶劑之量足以溶解因多昔芬(游離鹼、鹽)及葡萄糖酸鹽。亦可視需要調節溶劑之濃度。反應可在室溫下及在壓力氣氛下實施。

【0165】 可用於製造因多昔芬葡萄糖酸鹽或其化學等效物之因多昔芬游離鹼或因多昔芬鹽(例如因多昔芬HCl及諸如此類)及葡萄糖酸鹽(例如葡萄糖酸鈉及諸如此類)可根據所用反應物之量而變。所得因多昔芬葡萄糖酸鹽將具有1:1比率之因多昔芬:葡萄糖酸鹽部分。

【0166】 在一些實施例中，用於製造因多昔芬葡萄糖酸鹽之因多昔芬或因多昔芬鹽的量係總組合物之0.01重量%至40重量% (例如，1%至10%或3%至5%) (wt/wt)。在一些實施例中，用於製造因多昔芬葡萄糖酸鹽之葡萄糖酸鹽係0.01%至40% (wt/wt) (例如，1%至10% (wt/wt)或3%至5% (wt/wt))。熟習此項技術者將由該領域及本發明中之技術及知識指導，包括但不限於有效達成期望產率之反應物之量。

結晶型

【0167】 在某些態樣中，本發明提供因多昔芬之結晶型，包括(Z)-因多昔芬游離鹼之結晶型及(E)-因多昔芬及(Z)-因多昔芬之混合物之結晶型。本發明進一步提供包含本文所述結晶型之因多昔芬之醫藥組合物。因多昔芬之結晶型可提供適於用作醫藥組合物中之活性成分之生物利用度及穩定性的優點。醫藥原料藥或活性成分之晶體結構之變化可影響醫藥產品或活性成分之溶解速率(其可影響生物利用度等)、可製造性(例如，易於操作、能夠一致地製備已知強度之劑量)及穩定性(例如，熱穩定性、儲放壽命等)。該等變化可影響呈不同劑量或遞送形式(例如固體經口劑型，包括錠劑及膠囊)之醫藥組合物之製備或調配。與其他形式(例如非結晶或非晶型)相比，結晶型可提供期望或適宜吸濕性、粒徑控制、溶解速率、溶解度、純度、物理及化學穩定性、可製造性、產率及/或過程控制。因此，因多昔芬之結晶型可提供優點，例如：改良活性劑之製造過程或化合

物或活性成分之藥物產品形式之穩定性或可儲存性，及/或作為活性劑具有適宜生物利用度及/或穩定性。

【0168】 已發現使用某些溶劑及分段結晶方法可產生因多昔芬之不同多晶型，包括多晶型I、II及II中之任一或多者，其可展現上述之一或多種有利特徵。本文所述多形體之製備方法及該等多形體之表徵更詳細闡述於下文中。

式III、形式I

【0169】 在某些態樣中，本發明提供式(III)化合物之多晶型I，其中組合物中至少90重量%之式(III)化合物係(Z)-異構物(即，(Z)-因多昔芬)。在一些實施例中，多晶型I展現實質上如圖9或圖10中所示之x-射線粉末繞射(XRPD)圖案。在一些實施例中，多晶型I具有包含至少兩個、至少三個、至少四個、至少五個或至少六個主峰之XRPD圖案，如實質上如圖9或圖10中所示之XRPD圖案。

【0170】 術語「實質上如.....中所示」在指例如XRPD圖案時，包括不必與本文繪示之彼等相同、但在由熟習此項技術者考慮時在實驗誤差或偏差之範圍內的圖案。XRPD峰之相對強度可根據粒徑、樣品製備技術、樣品安裝程序及所用之特定儀器而變。此外，儀器變化及其他因素可影響2 θ 值。因此，當提供指定之2 θ 角時，應理解，指定之2 θ 角可變化指定值 $\pm 0.5^\circ$ ，例如 $\pm 0.4^\circ$ 、 $\pm 0.3^\circ$ 、 $\pm 0.2^\circ$ 或 $\pm 0.1^\circ$ 。如本文所用，「主峰」係指相對強度大於30%、例如大於35%之XRPD峰。相對強度計算為所關注峰之峰強度針對XRPD圖案中最大峰之峰強度的比率。

【0171】 在某些實施例中，多晶型I之特徵在於x射線粉末繞射圖案包含 $16.8 \pm 0.3^\circ$ 、 $17.1 \pm 0.3^\circ$ 及 $21.8 \pm 0.3^\circ$ 2 θ 處之主峰。在一些實施例

中，多晶型I之特徵在於x射線粉末繞射圖案包含 $16.0 \pm 0.3^\circ$ 、 $18.8 \pm 0.3^\circ$ 及 $26.5 \pm 0.3^\circ$ 2θ 處之峰。在一些實施例中，多晶型I之特徵在於x射線粉末繞射圖案包含 $16.8 \pm 0.3^\circ$ 、 $17.1 \pm 0.3^\circ$ 及 $21.8 \pm 0.3^\circ$ 2θ 處之主峰及至少一個選自 $16.0 \pm 0.3^\circ$ 、 $18.8 \pm 0.3^\circ$ 及 $26.5 \pm 0.3^\circ$ 2θ 之峰。在一些實施例中，多晶型I之特徵在於x射線粉末繞射圖案包含 $12.3 \pm 0.3^\circ$ 、 $28.0 \pm 0.3^\circ$ 及 $29.0 \pm 0.3^\circ$ 2θ 處之峰。在一些實施例中，多晶型I之特徵在於x射線粉末繞射圖案包含 $16.8 \pm 0.3^\circ$ 、 $17.1 \pm 0.3^\circ$ 及 $21.8 \pm 0.3^\circ$ 2θ 處之主峰及至少一個選自 $12.3 \pm 0.3^\circ$ 、 $28.0 \pm 0.3^\circ$ 及 $29.0 \pm 0.3^\circ$ 2θ 之峰。在一些實施例中，多晶型I之特徵在於x射線粉末繞射圖案包含 $16.8 \pm 0.3^\circ$ 、 $17.1 \pm 0.3^\circ$ 及 $21.8 \pm 0.3^\circ$ 2θ 處之主峰及至少一個選自 $12.3 \pm 0.3^\circ$ 、 $16.0 \pm 0.3^\circ$ 、 $18.8 \pm 0.3^\circ$ 、 $26.5 \pm 0.3^\circ$ 、 $28.0 \pm 0.3^\circ$ 及 $29.0 \pm 0.3^\circ$ 2θ 之峰。在一些實施例中，多晶型I之特徵在於x射線粉末繞射圖案包含 $16.8 \pm 0.3^\circ$ 、 $17.1 \pm 0.3^\circ$ 及 $21.8 \pm 0.3^\circ$ 2θ 處之主峰及 $12.3 \pm 0.3^\circ$ 、 $16.0 \pm 0.3^\circ$ 、 $18.8 \pm 0.3^\circ$ 、 $26.5 \pm 0.3^\circ$ 、 $28.0 \pm 0.3^\circ$ 及 $29.0 \pm 0.3^\circ$ 2θ 處之峰。

【0172】 在某些實施例中，本發明提供包含多晶型I之組合物。組合物中大於90重量%、95重量%或99重量%之式(III)化合物可為多晶型I。在一些實施例中，組合物包含0.01 mg至200 mg多晶型I。在一些實施例中，組合物包含約1 mg、2 mg、4 mg、6 mg、10 mg或20 mg多晶型I。

式III、形式II

【0173】 在某些態樣中，本發明提供式(III)化合物之多晶型II，其中組合物包含式(III)化合物之(E)-異構物及(Z)-異構物(即，(E)-因多昔芬及(Z)-因多昔芬)，E/Z比率介於0.9與1.3之間，例如為約1.1。在一些實施例中，多晶型II展現實質上如圖11或圖12中所示之x-射線粉末繞射

(XRPD)圖案。在一些實施例中，多晶型II之XRPD圖案包含實質上如圖11或圖12中所示之XRPD圖案之至少兩個、至少三個、至少四個、至少五個或至少六個主峰。

【0174】 在某些實施例中，多晶型II之特徵在於x射線粉末繞射圖案包含 $7.0 \pm 0.3^\circ$ 、 $11.9 \pm 0.3^\circ$ 、 $14.0 \pm 0.3^\circ$ 及 $18.4 \pm 0.3^\circ$ 2θ 處之主峰。在一些實施例中，多晶型II之特徵在於x射線粉末繞射圖案包含 $22.0 \pm 0.3^\circ$ 2θ 處之峰。在一些實施例中，多晶型II之特徵在於x射線粉末繞射圖案包含 $7.0 \pm 0.3^\circ$ 、 $11.9 \pm 0.3^\circ$ 、 $14.0 \pm 0.3^\circ$ 及 $18.4 \pm 0.3^\circ$ 2θ 處之主峰及 $22.0 \pm 0.3^\circ$ 2θ 處之峰。在一些實施例中，多晶型II之特徵在於x射線粉末繞射圖案包含至少一個選自 $6.6 \pm 0.3^\circ$ 、 $13.3 \pm 0.3^\circ$ 及 $20.0 \pm 0.3^\circ$ 2θ 之峰。在一些實施例中，多晶型II之特徵在於x射線粉末繞射圖案包含 $7.0 \pm 0.3^\circ$ 、 $11.9 \pm 0.3^\circ$ 、 $14.0 \pm 0.3^\circ$ 及 $18.4 \pm 0.3^\circ$ 2θ 處之主峰及至少一個選自 $6.6 \pm 0.3^\circ$ 、 $13.3 \pm 0.3^\circ$ 及 $20.0 \pm 0.3^\circ$ 2θ 之峰。在一些實施例中，多晶型II之特徵在於x射線粉末繞射圖案包含 $7.0 \pm 0.3^\circ$ 、 $11.9 \pm 0.3^\circ$ 、 $14.0 \pm 0.3^\circ$ 及 $18.4 \pm 0.3^\circ$ 2θ 處之主峰及至少一個選自 $6.6 \pm 0.3^\circ$ 、 $13.3 \pm 0.3^\circ$ 、 $20.0 \pm 0.3^\circ$ 及 $22.0 \pm 0.3^\circ$ 2θ 之峰。在一些實施例中，多晶型II之特徵在於x射線粉末繞射圖案包含 $7.0 \pm 0.3^\circ$ 、 $11.9 \pm 0.3^\circ$ 、 $14.0 \pm 0.3^\circ$ 及 $18.4 \pm 0.3^\circ$ 2θ 處之主峰及 $6.6 \pm 0.3^\circ$ 、 $13.3 \pm 0.3^\circ$ 、 $20.0 \pm 0.3^\circ$ 及 $22.0 \pm 0.3^\circ$ 2θ 處之峰。

【0175】 在某些實施例中，本發明提供包含多晶型II之組合物。組合物中大於90重量%、95重量%或99重量%之式(III)化合物可為多晶型II。在一些實施例中，組合物包含0.01 mg至200 mg多晶型II。在一些實施例中，組合物包含約1 mg、2 mg、4 mg、6 mg、10 mg或20 mg多晶型

II。

式III、形式III

【0176】 在某些態樣中，本發明提供式(III)化合物之多晶型III，其中組合物包含式(III)化合物之(E)-異構物及(Z)-異構物(即，(E)-因多昔芬及(Z)-因多昔芬)，E/Z比率介於0.9與1.3之間，例如為約1.1。在一些實施例中，多晶型II展現實質上如圖13中所示之x-射線粉末繞射(XRPD)圖案。在一些實施例中，多晶型III之XRPD圖案包含實質上如圖13中所示之XRPD圖案之至少兩個、至少三個、至少四個、至少五個或至少六個主峰。

【0177】 在某些實施例中，多晶型III之特徵在於x射線粉末繞射圖案包含 $11.9 \pm 0.3^\circ$ 、 $13.9 \pm 0.3^\circ$ 、 $17.1 \pm 0.3^\circ$ 及 $17.7 \pm 0.3^\circ$ 2θ 處之主峰。在一些實施例中，多晶型III之特徵在於x射線粉末繞射圖案包含 $25.3 \pm 0.3^\circ$ 2θ 處之峰。在一些實施例中，多晶型III之特徵在於x射線粉末繞射圖案包含 $11.9 \pm 0.3^\circ$ 、 $13.9 \pm 0.3^\circ$ 、 $17.1 \pm 0.3^\circ$ 及 $17.7 \pm 0.3^\circ$ 2θ 處之主峰及 $25.3 \pm 0.3^\circ$ 2θ 處之峰。在一些實施例中，多晶型III之特徵在於x射線粉末繞射圖案包含至少一個選自 $18.2 \pm 0.3^\circ$ 、 $22.5 \pm 0.3^\circ$ 及 $26.8 \pm 0.3^\circ$ 2θ 之峰。在一些實施例中，多晶型III之特徵在於x射線粉末繞射圖案包含 $11.9 \pm 0.3^\circ$ 、 $13.9 \pm 0.3^\circ$ 、 $17.1 \pm 0.3^\circ$ 及 $17.7 \pm 0.3^\circ$ 2θ 處之主峰及至少一個選自 $18.2 \pm 0.3^\circ$ 、 $22.5 \pm 0.3^\circ$ 及 $26.8 \pm 0.3^\circ$ 2θ 之峰。在一些實施例中，多晶型III之特徵在於x射線粉末繞射圖案包含 $11.9 \pm 0.3^\circ$ 、 $13.9 \pm 0.3^\circ$ 、 $17.1 \pm 0.3^\circ$ 及 $17.7 \pm 0.3^\circ$ 2θ 處之主峰及至少一個選自 $18.2 \pm 0.3^\circ$ 、 $22.5 \pm 0.3^\circ$ 、 $25.3 \pm 0.3^\circ$ 及 $26.8 \pm 0.3^\circ$ 2θ 之峰。在一些實施例中，多晶型III之特徵在於x射線粉末繞射圖案包含 $11.9 \pm 0.3^\circ$ 、 $13.9 \pm 0.3^\circ$ 、 $17.1 \pm 0.3^\circ$ 及

$17.7 \pm 0.3^\circ$ 2θ 處之主峰及 $18.2 \pm 0.3^\circ$ 、 $22.5 \pm 0.3^\circ$ 、 $25.3 \pm 0.3^\circ$ 及 $26.8 \pm 0.3^\circ$ 2θ 處之峰。

【0178】 在某些實施例中，本發明提供包含多晶型III之組合物。組合物中大於90重量%、95重量%或99重量%之式(III)化合物可為多晶型III。在一些實施例中，組合物包含0.01 mg至200 mg多晶型III。在一些實施例中，組合物包含約1 mg、2 mg、4 mg、6 mg、10 mg或20 mg多晶型III。

因多昔芬游離鹼組合物

【0179】 在一態樣中，本發明提供穩定(Z)-因多昔芬游離鹼或其鹽及包含(Z)-因多昔芬游離鹼或其鹽之組合物。在一些實施例中，醫藥組合物包含主要呈(Z)-因多昔芬游離鹼形式之因多昔芬。

【0180】 在某些實施例中，組合物可包含佔組合物中總因多昔芬之至少0.1%、至少0.2%、至少0.3%、至少0.4%、至少0.5%、至少1%、至少5%、至少10%、至少20%、至少25%、至少30%、至少40%、至少50%、至少60%、至少70%、至少80%、至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%、至少99.5%、至少99.99%或100%之(Z)-因多昔芬游離鹼(wt/wt)形式的因多昔芬。在至少一種組合物中，組合物包含佔組合物中總因多昔芬之 $\geq 90\%$ 之(Z)-因多昔芬游離鹼(wt/wt)。在另一實施例中，組合物包含佔組合物中總因多昔芬之 $\geq 95\%$ 之(Z)-因多昔芬游離鹼(wt/wt)。在又一實施例中，組合物包含佔組合物中總因多昔芬之 $\geq 96\%$ 、 $\geq 97\%$ 、 $\geq 98\%$ 、 $\geq 99\%$ 或 $\geq 99.5\%$ 之(Z)-因多昔芬游離鹼(wt/wt)。

【0181】 在其他實施例中，包含因多昔芬之組合物包含佔組合物

0.01%至20%、0.05%至15%或0.1%至10%之(Z)-因多昔芬(wt/wt或w/v)。在至少一個實施例中，包含因多昔芬之組合物包含佔組合物0.01%至20%之(Z)-因多昔芬(wt/wt或w/v)。在各種其他實施例中，包含因多昔芬之組合物包含佔組合物0.01%、0.02%、0.03%、0.04%、0.05%、0.06%、0.07%、0.08%、0.09%、0.1%、0.2%、0.3%、0.4%、0.5%、0.6%、0.7%、0.8%、0.9%、1%、2%、3%、4%、5%、10%或20%之(Z)-因多昔芬(wt/wt)。

【0182】 在一態樣中，包含(Z)-因多昔芬之組合物進一步包含(E)-因多昔芬。在一些實施例中，組合物中之因多昔芬之(E)-因多昔芬對(Z)-因多昔芬的比率(E/Z-比率)為1:99；5:95；10:90, 15:85；20:80, 25:75；30:70；40:70, 45:55；50:50；55:45；60:40；65:45；及70:30。在其他實施例中，組合物包含E/Z-比率在10:90至70:30範圍內之因多昔芬。在其他實施例中，組合物包含E/Z-比率在45:55至55:45範圍內之因多昔芬。

【0183】 除非由前綴(Z)、(E)或(E/Z)具體提及，否則通常無前綴使用之因多昔芬在本文中用於包括任何或所有因多昔芬同種型。

因多昔芬鹽組合物

【0184】 在一些實施例中，本發明提供包含因多昔芬之鹽之組合物。在一些實施例中，本發明提供包含因多昔芬之醫藥上可接受之鹽的組合物。在某些實施例中，本文提供包含1%、5%、10%、20%、25%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、95%、96%、97%、98%、99%、99.5%、99.99%或100%因多昔芬鹽之組合物。

【0185】 在一些實施例中，鹽係選自由以下組成之群：檳榔鹼、苯磺酸鹽、碳酸氫鹽、酒石酸氫鹽、溴丁烷、檸檬酸鹽、樟腦磺酸鹽、葡萄

糖酸鹽、麩胺酸鹽、乙醇醯胺苯肼酸鹽、己基間苯二酸鹽、海巴明、氫溴酸鹽、鹽酸鹽、羥基萘甲酸鹽、羥乙基磺酸鹽、蘋果酸鹽、扁桃酸鹽、甲磺酸鹽、溴甲烷、甲基硝酸鹽、甲基硫酸鹽、黏酸鹽、萘磺酸鹽、硝酸鹽、巴莫酸鹽(雙羥萘酸鹽)、泛酸鹽、磷酸鹽/磷酸氫鹽、聚半乳糖醛酸鹽、柳酸鹽、硬脂酸鹽、硫酸鹽、鞣酸鹽、8-氯茶鹼鹽、三乙基碘、苜蓿青黴素、克立咪唑、氯普魯卡因、膽鹼、二乙胺、二乙醇胺、乙二胺、葡甲胺、六氫吡嗪、普魯卡因、鋁、鋇、鈹、鋰、鎂、鉀及鋅。在一些實施例中，鹽係因多昔芬葡萄糖酸鹽。因多昔芬葡萄糖酸鹽可選自由以下組成之群：(Z)-因多昔芬D-葡萄糖酸鹽、(E)-因多昔芬D-葡萄糖酸鹽、(Z)-因多昔芬L-葡萄糖酸鹽、(E)-因多昔芬L-葡萄糖酸鹽或其組合。

【0186】 在一些實施例中，基於組合物中總因多昔芬葡萄糖酸鹽之 wt/wt，包含因多昔芬葡萄糖酸鹽之組合物包括10%至100% (Z)-因多昔芬D-葡萄糖酸鹽。在一些實施例中，基於組合物中總因多昔芬之 wt/wt，包含因多昔芬葡萄糖酸鹽之組合物包括10%至100% (Z)-因多昔芬L-葡萄糖酸鹽。

【0187】 在其他實施例中，相對於總因多昔芬葡萄糖酸鹽，包含因多昔芬葡萄糖酸鹽之組合物包括10%、20%、30%、40%、50%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、99.5%、99.75%、99.99%或100% (Z)-因多昔芬D-葡萄糖酸鹽或(Z)-因多昔芬L-葡萄糖酸鹽。在一些實施例中，組合物包含至少80%、至少85%、至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%、至少99.5%或至少99.99% (Z)-因多昔芬D-葡萄糖酸鹽、(Z)-因多昔芬L-葡萄糖

酸鹽或其組合。

【0188】 在一些實施例中，本文提供包含(Z)-因多昔芬D-葡萄糖酸鹽及(E)-因多昔芬D-葡萄糖酸鹽之組合物。(Z)-因多昔芬D-葡萄糖酸鹽及(E)-因多昔芬D-葡萄糖酸鹽分別可以10:90至99:1 wt/wt或v/v範圍內之比率存於組合物中。在一些實施例中，(Z)-因多昔芬D-葡萄糖酸鹽對(E)-因多昔芬D-葡萄糖酸鹽之比率分別係(wt/wt或v/v) 10:90至99:1（例如，45:55、50:50、60:40、70:30、80:20、90:10；91:9；92:8；93:7；94:8；95:5、96:4、97:3、98:2、99:1、99.5:0.5或99.99:0.01）。在某些實施例中，(Z)-因多昔芬D-葡萄糖酸鹽對(E)-因多昔芬D-葡萄糖酸鹽之比率(wt/wt或v/v)係90:10、91:9、92:8、93:7、94:8、95:5、96:4、97:3、98:2、99:1、99.5:0.5或99.99:0.01。熟習此項技術者將認識到，本發明中涵蓋因多昔芬葡萄糖酸鹽異構物之其他組合。

【0189】 在一些實施例中，包含因多昔芬葡萄糖酸鹽之組合物包含佔組合物0.01%、0.05%、0.01%、0.1%、0.2%、0.3%、0.4%、0.5%、1%、2%、3%、4%、5%、6%、7%、8%、9%、10%、11%、12%、13%、14%、15%、16%、17%、18%、19%或20%之因多昔芬葡萄糖酸鹽(wt/wt)或(w/v)。在一些實施例中，包含因多昔芬葡萄糖酸鹽之組合物包含佔組合物0.01%、0.05%、0.01%、0.1%、0.2%、0.3%、0.4%、0.5%、1%、2%、3%、4%、5%、6%、7%、8%、9%、10%、11%、12%、13%、14%、15%、16%、17%、18%、19%或20%之(Z)-因多昔芬葡萄糖酸鹽(wt/wt)或(w/v)。

【0190】 本發明之化合物及組合物可藉由業內已知之任何途徑(包括但不限於經口、非經腸、局部及導管內遞送)投與有需要之個體。因此，

本文揭示之組合物經調配以與預期投與途徑相容。

【0191】 在一些實施例中，包含因多昔芬之組合物進一步包含賦形劑。該賦形劑可與預期投與途徑相容。

因多昔芬多形體組合物

【0192】 在一態樣中，本發明提供包含因多昔芬之一或多種多晶型(例如本文所述形式I、形式II或形式III)之組合物。在一些實施例中，醫藥組合物包含主要呈多形體形式I之因多昔芬。在一些實施例中，醫藥組合物包含主要呈多形體形式II之因多昔芬。在一些實施例中，醫藥組合物包含主要呈多形體形式III之因多昔芬。

【0193】 在某些實施例中，組合物包含呈佔組合物中總因多昔芬至少0.1%、至少0.2%、至少0.3%、至少0.4%、至少0.5%、至少1%、至少5%、至少10%、至少20%、至少25%、至少30%、至少40%、至少50%、至少60%、至少70%、至少80%、至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%、至少99.5%、至少99.99%或100%之因多昔芬之單一多晶型(例如形式I、形式II或形式III) (wt/wt)形式的因多昔芬。在至少一種組合物中，組合物包含佔組合物中總因多昔芬 $\geq 90\%$ 之因多昔芬之單一多晶型(例如形式I、形式II或形式III) (wt/wt)。在另一實施例中，組合物包含佔組合物中總因多昔芬 $\geq 95\%$ 之因多昔芬之單一多晶型(例如形式I、形式II或形式III) (wt/wt)。在又一實施例中，組合物包含佔組合物中總因多昔芬 $\geq 96\%$ 、 $\geq 97\%$ 、 $\geq 98\%$ 、 $\geq 99\%$ 或 $\geq 99.5\%$ 之因多昔芬之單一多晶型(例如形式I、形式II或形式III) (wt/wt)。當特定重量%之因多昔芬係單一多晶型時，組合物中因多昔芬之其餘部分係非晶形因多昔芬及/或因多昔芬之一

或多種多晶型(排除單一多晶型)之某一組合。當多形體因多昔芬定義為一種特定形式之因多昔芬時，其餘部分由非晶形因多昔芬及/或一或多種不為指定之特定形式之多晶型構成。單一多晶型之實例包括因多昔芬之形式I、II及III，以及特徵在於如本文所述之一或多種性質之單一多晶型的說明。

【0194】 在其他實施例中，包含因多昔芬之組合物包含佔組合物0.01%至20%、0.05%至15%或0.1%至10%之因多昔芬之單一多晶型(例如形式I、形式II或形式III) (wt/wt或w/v)。在至少一個實施例中，包含因多昔芬之組合物包含佔組合物0.01%至20%之因多昔芬之單一多晶型(例如形式I、形式II或形式III) (wt/wt或w/v)。在各種其他實施例中，包含因多昔芬之組合物包含佔組合物0.01%、0.02%、0.03%、0.04%、0.05%、0.06%、0.07%、0.08%、0.09%、0.1%、0.2%、0.3%、0.4%、0.5%、0.6%、0.7%、0.8%、0.9%、1%、2%、3%、4%、5%、10%或20%之因多昔芬之單一多晶型(例如形式I、形式II或形式III) (wt/wt)。在一態樣中，包含因多昔芬之單一多晶型(例如形式I、形式II或形式III)之組合物進一步包含因多昔芬之第二多晶型。

經口調配物

【0195】 在一些實施例中，本發明之醫藥組合物經調配用於經口遞送。預期經口使用之組合物可以固體或流體單位劑型製備。在至少一些實施例中，組合物經調配用於以錠劑、膠囊型錠劑、膠囊、丸劑、粉末、糖錠劑、酏劑、懸浮液、糖漿、薄片、口香糖、糖衣錠、菱形錠劑及諸如此類形式經口遞送。

【0196】 在一些實施例中，經口劑型係固體經口劑型，例如錠劑、

膠囊型錠劑及膠囊。在一些實施例中，膠囊係硬膠囊或軟膠囊。在其他實施例中，膠囊係明膠膠囊、無明膠膠囊、「蓋內蓋」膠囊、海藻酸鹽膠囊、羥丙基甲基纖維素(HPMC)膠囊、聚乙烯醇(PVA)膠囊、羥丙甲纖維素膠囊或澱粉膠囊。

賦形劑

【0197】 在一些實施例中，包含(Z)-因多昔芬或其鹽之經口組合物進一步包含一或多種賦形劑。在一些實施例中，包含因多昔芬或其多形體之經口組合物進一步包含一或多種賦形劑。因此，設計用於經口投與之組合物可利用惰性或活性賦形劑或利用如本文揭示之可食用載劑製造。

【0198】 在各個實施例中，本文提供之組合物包含約1重量%至約99.99重量%、約5重量%至約95重量%、約5重量%至約90重量%、約10重量%至約80重量%、約15重量%至約70重量%、約20重量%至約60重量%、約30重量%至約95重量%、約50重量%至約90重量%、約60重量%至約90重量%、約60重量%至約80重量%或約70重量%至約80重量%之一或多種賦形劑。在某些實施例中，本文提供之組合物包含約99.99重量%、約95重量%、約90重量%、約85重量%、約80重量%、約75重量%、約70重量%、約65重量%、約60重量%、約55重量%或約50重量%之一或多種賦形劑。在某些實施例中，本文提供之組合物包含約99.99重量%、約99重量%、約98重量%、約97重量%、約96重量%、約95重量%、約94重量%、約93重量%、約92重量%、約91重量%、約90重量%、約89重量%、約88重量%、約87重量%、約86重量%或約85重量%之一或多種賦形劑。在某些實施例中，本文提供之組合物包含約85重量%、約84重量%、約83重量%、約82重量%、約80重量%、約79重量%、約78重量%、約77重量%

%、約76重量%、約75重量%、約74重量%、約73重量%、約72重量%、約71重量%、約70重量%、約69重量%、約68重量%、約67重量%、約66重量%或約65重量%之一或多種賦形劑。在某些實施例中，本文提供之組合物包含約55重量%、約54重量%、約53重量%、約52重量%、約51重量%、約50重量%、約49重量%、約48重量%、約47重量%、約46重量%或約45重量%之一或多種賦形劑。在某些實施例中，本文提供之組合物包含約30重量%、約29重量%、約28重量%、約27重量%、約26重量%、約25重量%、約24重量%、約23重量%、約22重量%、約21重量%或約20重量%之一或多種賦形劑。

【0199】 可用於經調配用於經口投與之組合物中之賦形劑之實例提供於本文中，且可包括(但不限於)以下中之一或多者：增積劑、黏合劑、填充劑、崩解劑、潤滑劑、助流劑、控制釋放劑、腸溶包衣、成膜劑、塑化劑、著色劑、甜味劑、矯味劑及諸如此類或其任一組合。

【0200】 適用於本文提供之醫藥組合物之黏合劑包括(但不限於)蔗糖、諸如玉米澱粉、馬鈴薯澱粉等澱粉或諸如澱粉糊、預膠化澱粉及澱粉 1500 等澱粉、PEG 6000、methocel、walocel HM、Luvitec、Luvicaparolactam、Avicel、SMCC、UNIPURE、明膠、天然及合成樹膠(例如阿拉伯樹膠)、海藻酸鈉、海藻酸、其他海藻酸鹽、黃耆膠、瓜爾膠、纖維素及其衍生物(例如，乙基纖維素、乙酸纖維素、羧甲纖維素鈣、羧甲纖維素鈉)、聚乙烯吡咯啉酮、甲基纖維素、聚乙烯吡咯啉酮、羥丙基甲基纖維素(例如，第 2208號、第2906號、第2910號)、微晶纖維素及其混合物。微晶纖維素之適宜形式包括(但不限於)以AVICEL PH 101, AVICEL PH 103 AVICEL RC 581, AVICEL PH 105 (購自FMC

Corporation, American Viscose Division, Avicel Sales, Marcus Hook, Pa.)銷售之材料及其混合物。在一些實施例中，黏合劑係微晶纖維素及羧甲纖維素鈉之混合物。適宜無水或低水分賦形劑或添加劑包括AVICEL PH 103及澱粉1500 LM。

【0201】適用於本文提供之醫藥組合物之填充劑的實例包括(但不限於)滑石、碳酸鈣(例如，顆粒或粉末)、糖(例如右旋糖、蔗糖、乳糖)、鹽(例如碳酸鈣、磷酸鈣、碳酸鈉、磷酸鈉)、澱粉、微晶纖維素、粉末化纖維素、纖維素基質(例如甲基纖維素、羧甲纖維素葡聚糖結合劑)、高嶺土、甘露醇、矽酸、山梨醇、澱粉、預膠化澱粉及其混合物。

【0202】組合物中之一或多種黏合劑或填充劑通常係以佔組合物或劑型約10%至約99% (wt/wt)存在。在一些實施例中，組合物中之黏合劑及/或填充劑佔組合物約15%至99%、約20%至60%、約25%至55%、約30%至50%、約35%至60%、約50%至99% (wt/wt)。

【0203】崩解劑可用於組合物中以提供在暴露於水性環境時崩解之錠劑。含有太多崩解劑之錠劑在儲存時可能崩解，而含有太少之彼等可能不以期望速率或在期望條件下崩解。因此，可使用既不太多亦不太少而不會不利地改變活性成分釋放之足夠量的崩解劑來形成固體經口劑型。在一些實施例中，崩解劑深埋於經口固體劑型中以延遲崩解。所用崩解劑之量基於調配物之類型變化，且易於由熟習此項技術者辨別。

【0204】典型組合物包含0.5%至15% (wt/wt)之崩解劑。在一些實施例中，組合物包含佔組合物1%至5% (wt/wt)之崩解劑。在另一實施例中，崩解劑佔組合物1%至25%、2%至20%、5%至15%、8%至12%或約10% (wt/wt)。

【0205】 可用於本文提供之醫藥組合物中之崩解劑包括(但不限於)瓊脂、海藻酸、碳酸鈣、微晶纖維素、交聯羧甲基纖維素鈉、交聚維酮、波拉克林鉀(polacrillin potassium)、羥基乙酸澱粉鈉、馬鈴薯或木薯澱粉、預膠化澱粉、其他澱粉、黏土、其他海藻膠、其他纖維素、樹膠及其混合物。

【0206】 可用於本文提供之醫藥組合物中之潤滑劑包括(但不限於)硬脂酸鈣、硬脂酸鎂、礦物油、輕質礦物油、甘油、山梨醇、甘露醇、聚乙二醇、其他二醇、硬脂酸、月桂基硫酸鈉、滑石、氫化植物油(例如，花生油、棉籽油、葵花子油、芝麻油、橄欖油、玉米油及大豆油)、硬脂酸鋅、硬脂酸鎂或硬脂酸鉀、油酸乙酯、月桂酸乙酯、瓊脂及其混合物。額外潤滑劑包括(例如)sylloid矽膠(AEROSIL 200，由W.R. Grace Co. of Baltimore, Md.製造)、合成二氧化矽之凝結氣溶膠(由Degussa Co. of Plano, Tex.銷售)、CAB O SIL (由Cabot Co. of Boston, Mass.銷售之的熱解二氧化矽產品)、Q7-9120 (Dow Corning)及其混合物。若一點也不使用，潤滑劑通常以佔其納入之組合物或劑型少於1% (wt/wt)之量使用。在再一實施例中，潤滑劑佔組合物之0.1%至3%、例如0.5%至1% (wt/wt)。

【0207】 可添加塑化劑以控制經口劑型(例如膠囊之殼、膠囊型錠劑或錠劑)之柔軟性或柔韌性，且因此可改良經口劑型上包衣之pH敏感性材料的機械性質。適宜塑化劑包括(但不限於)石油(例如，石蠟加工油、萘加工油及芳香族加工油)、角鯊烯、角鯊烷、植物油(例如，橄欖油、山茶油、蓖麻油、妥爾油(tall oil)及花生油)、矽油、二元酸酯(例如，鄰苯二甲酸二丁酯及鄰苯二甲酸二辛酯)、液體橡膠(例如，聚丁烯及液體異戊二烯橡膠)、液體脂肪酸酯(例如，肉豆蔻酸異丙酯ISM)、月桂酸己酯、癸二

酸二乙酯及癸二酸二異丙酯、檸檬酸三乙鹽、三乙酸甘油酯、二乙二醇、聚乙二醇、聚丙二醇、鄰苯二甲酸酯、山梨醇、二醇柳酸鹽、克羅米通(crotaminton)及甘油或其混合物。塑化劑之量可根據醫藥製劑之化學組成而變。在一個實施例中，至少一種塑化劑係山梨醇、異山梨醇二甲醚或甘油。在另一實施例中，塑化劑佔組合物之1%至10%、例如3%至5% (wt/wt)。

【0208】 助流劑之實例包括(但不限於)膠體聚矽氧二氧化物、纖維素、磷酸氫鈣或磷酸鈣及諸如此類。

【0209】 甜味劑(sweetner或sweetening agent)之實例包括蔗糖、糖精、右旋糖、麥芽糖、糖替代物、阿斯巴甜、木糖醇、甘露醇、環胺酸鹽、蔗糖素、麥芽糖醇、山梨醇、乙醯舒泛K (acesulfame K)及諸如此類。

【0210】 矯味劑之實例包括薄荷、柳酸甲酯、綠薄荷、柳酸甲酯、樹莓、紅莓、草莓、菠蘿、橙子、櫻桃及諸如此類。

【0211】 經調配用於如本文揭示之經口遞送之組合物(例如，錠劑、膠囊型錠劑及膠囊)可經一或多種腸溶包衣劑、控制釋放劑或成膜劑包衣以控制或延遲包含因多昔芬或其鹽之組合物在胃腸道中之崩解及吸收且藉此在較長時間段內提供持續作用。因此，在一些實施例中，錠劑可為腸溶錠劑，膠囊型錠劑可為腸溶膠囊型錠劑，或膠囊可為腸溶膠囊。本發明之腸溶錠劑、腸溶膠囊型錠劑或腸溶膠囊可藉由業內已知之技術來製備。

【0212】 本文揭示之醫藥製劑可包含控制釋放劑。適於使用之控制釋放劑之實例包括(但不限於) pH依賴性聚合物、酸不溶性聚合物、丙烯酸甲酯-甲基丙烯酸共聚物、乙酸鄰苯二甲酸纖維素(CAP)、乙酸琥珀酸

纖維素、鄰苯二甲酸羥丙基甲基纖維素、乙酸琥珀酸羥丙基甲基纖維素(乙酸琥珀酸羥丙甲纖維素)、聚乙酸乙烯鄰苯二甲酸酯(PVAP)、甲基丙烯酸甲酯-甲基丙烯酸共聚物、蟲膠、乙酸偏苯三甲酸纖維素、海藻酸鈉、玉米醇溶蛋白、蠟(包括合成蠟、微晶蠟、石蠟、巴西棕櫚蠟及蜂蠟)；聚乙氧基化蓖麻油衍生物、氫化油、單山嶺酸甘油酯、二山嶺酸甘油酯、三山嶺酸甘油酯、單硬脂酸甘油酯、二硬脂酸甘油酯、長鏈醇(例如十八烷醇、十六烷醇及聚乙二醇)；及其混合物。在一些實施例中，可使用諸如單硬脂酸甘油酯或二硬脂酸甘油酯等延時材料。在其他實施例中，控制釋放試劑係可消解之蠟質材料，例如硬石蠟。

【0213】 在一些實施例中，組合物可包含一或多種pH依賴性聚合物，例如酸不溶性聚合物。pH依賴性聚合物在pH 5.0以上變得愈來愈滲透，但在低於5.0之pH下係不可滲透的，而酸不溶性聚合物在中性至弱鹼性條件下變得可溶。該等控制釋放聚合物靶向上部小腸及結腸。酸不溶性聚合物之非限制性實例包括鄰苯二甲酸乙酸纖維素、乙酸丁酸纖維素、鄰苯二甲酸羥丙基甲基纖維素、海藻酸鹽(例如海藻酸鈉或海藻酸鉀)、蟲膠、果膠、丙烯酸-甲基丙烯酸共聚物(以粉末或30%水性分散液形式以商標名 EUDRAGIT® L 及 EUDRAGIT® S 自 Rohm America Inc., Piscataway, NJ購得；或以30%分散液形式以商標名EASTACRYL®自 Eastman Chemical Co., Kingsport, TN 購得)。額外實例包括 EUDRAGIT® L100-55、EUDRAGIT® L30D-55、EUDRAGIT® L100、EUDRAGIT® L100 12,5、EUDRAGIT® S100、EUDRAGIT® S12,5、EUDRAGIT® FS 30D、EUDRAGIT® E100、EUDRAGIT® E 12,5 及 EUDRAGIT® PO。在至少一個實施例中，組合物包含EUDRAGIT®

L100-55。EUDRAGIT® RS及RL及EUDRAGIT® NE及NM亦係可用於本揭示內容之目的之聚合物。在一些實施例中，組合物包含EUDRAGIT® L30D 55。在另一實施例中，製劑包含EUDRAGIT® FS 30D。熟習此項技術者應認識到，本文列舉之至少一些酸不溶性聚合物亦為生物可降解的。

【0214】對於經口劑型之延時或延遲釋放醫藥製劑，可使用單硬脂酸甘油酯、二硬脂酸甘油酯及酸不溶性聚合物(例如基於聚甲基丙烯酸酯pH敏感性聚合物之包衣)(例如，作為包衣材料(即腸溶包衣劑)用於膠囊、膠囊型錠劑及錠劑之腸溶包衣)。延遲釋放經口劑型之商業來源可自(例如)由來自Capsugel, USA之羥丙甲纖維素(HPMC)製得之DRCaps。該等延遲釋放經口劑型耐酸且可抵抗如在胃中所見之酸性至少30 min，例如至少1小時、至少1.5小時或至少2小時。該等延遲釋放經口劑型可在腸(小腸、大腸/結腸等)中釋放至少40%、至少50%、至少60%、至少70%、至少80%或至少90%之因多昔芬或其鹽。

【0215】在本發明之一態樣中，腸溶錠劑、腸溶膠囊型錠劑及腸溶膠囊可無包衣。使用固有腸溶膠囊技術(例如，購自Capsugel之EnTrinsic Drug Delivery)之具有腸溶能力之硬質無包衣之膠囊適於本發明目的。

【0216】在各個實施例中，腸溶錠劑係用(Z)-因多昔芬或其鹽之自由流動粉末製得之硬質錠劑。在各個實施例中，腸溶膠囊係用(Z)-因多昔芬或其鹽之自由流動粉末製得之膠囊。在各個實施例中，腸溶錠劑係用因多昔芬或其多形體之自由流動粉末製得之硬質錠劑。在各個實施例中，腸溶膠囊係用因多昔芬或其多形體之自由流動粉末製得之膠囊。

【0217】在一些實施例中，腸溶膠囊係基於非動物之膠囊，例如羥

丙甲纖維素膠囊(例如，市售自凝膠Vcaps、VCaps Plus、腸溶VCaps、使用來自Capsugel之Xcellodose、ENCODE結腸遞送技術及EnTrinsic™藥物遞送技術製得之其他腸溶膠囊)。亦可利用用於調配經口固體劑型之腸溶形式之業內已知且有市售之其他技術(例如，Qualicaps, USA，Nutrascience, USA等)。在至少一個實施例中，膠囊係膠囊包API，意指(Z)-因多昔芬游離鹼或其鹽淨填充至膠囊中。在該等膠囊包API之經口劑型中，活性成分(Z)-因多昔芬或其鹽可為自由流動粉末或微粉化粉末。當劑型係膠囊時，在至少一個實施例中，膠囊可為無縫膠囊或帶紋膠囊。

【0218】 高度期望可進一步減少癌症生長之抗癌治療劑(例如因多昔芬)之快速吸收及生物利用度。在一態樣中，本發明提供，組合物經調配用於某些藥物動力學(PK)性質。

【0219】 在一態樣中，因多昔芬之最大及穩態血漿含量之快速達成係本發明之特定態樣。本發明提供在投與組合物後2至30小時內、3至20小時內、2至10小時內或4至8小時內範圍內達成因多昔芬之最大血漿含量的組合物。因此，在一些實施例中，達到因多昔芬之最大(峰)血漿含量之時間在投與組合物後2至10小時範圍內。在一些實施例中，達到因多昔芬之最大血漿含量之時間在投與本文揭示之組合物後4至8小時範圍內。

【0220】 亦高度期望快速達成因多昔芬之穩態血漿含量，且本發明組合物可在投與包含快速達成穩態之因多昔芬之多晶型、(Z)-因多昔芬或其鹽之組合物的個體中提供因多昔芬之血漿含量。穩態血漿含量可自第7天至第21天達成。在一些實施例中，穩態血漿含量可在每日投與本文揭示之組合物後第7天達成(圖5)。

【0221】 在一態樣中，本發明提供，自本文揭示之組合物釋放之循

環因多昔芬可比他莫昔芬更快地清除。他莫昔芬之終末消除半衰期據稱為5-7天(Jordan C. Steroids. 2007年11月；72(13): 829-842)且他莫昔芬之峰濃度時間係投用後約5小時。自本文揭示之組合物釋放之因多昔芬的終末消除半衰期可在30至60小時範圍內，顯著低於他莫昔芬。在一些實施例中，平均半衰期在40至53小時範圍內。對於包含1 mg至4 mg (Z)-因多昔芬或其鹽之組合物而言， AUC_{24hr} (第21天)/ AUC_{0-inf} (第1天)之平均比率通常在0.7至1.2範圍內。因此，自本文揭示之組合物釋放之因多昔芬的累積在繼續治療內並不顯著改變。

【0222】 在另一態樣中，本文所述組合物達成治療有效之因多昔芬之吸收。

【0223】 曲線下面積 $AUC_{(0-24hr)}$ (「 AUC_{24hr} 」)闡述在24小時時段內自投用時間(0 hr)之個體於藥物中之總暴露。包含(Z)-因多昔芬或其鹽之組合物通常在包含1 mg至4 mg (Z)-因多昔芬之組合物之初始(第一)劑量之第1天達成150 hr*ng/mL至600 hr*ng/mL之平均(AUC_{24hr})。包含(Z)-因多昔芬或其鹽之組合物通常在包含1 mg至4 mg (Z)-因多昔芬之組合物之初始(第一)劑量之第21天達成400 hr*ng/mL至2500 hr*ng/mL之平均(AUC_{24hr})。

【0224】 AUC_{0-inf} (「 AUC_{0-inf} 」)、即在所分析體液(通常血漿、血液或血清)中循環之藥物之平均時間濃度闡述個體於藥物中之總暴露。本發明提供，個體於因多昔芬中之暴露(AUC_{0-inf})可與劑量成正比。在一些實施例中， AUC_{0-inf} 在200 hr*ng/mL至10000 hr*ng/mL範圍內。在其他實施例中， AUC_{0-inf} 在300 hr*ng/mL至8000 hr*ng/mL範圍內。在某些實施例中，在1 mg至4 mg (Z)-因多昔芬之劑量範圍內， AUC_{0-inf} 在400

hr*ng/mL至6000 hr*ng/mL範圍內(例如，參見表17)。

【0225】藉由根據USP 711之當前方法之溶解測試來測試本文揭示之經口劑型的溶解。在一些實施例中，保護本文揭示之經口劑型免受胃之酸性環境影響且不會溶解達至少2小時、至少3小時、至少4小時、至少5小時、6小時、至少7小時或至少8小時。在至少一個實施例中，經口劑型不會釋放因多昔芬達至少6小時。在另一實施例中，經口劑型不會釋放因多昔芬或其鹽達至少2小時。

【0226】在其他實施例中，包含本文揭示之因多昔芬或其鹽之組合物中少於10%之(Z)-因多昔芬在投與後2小時後在胃中釋放；或其中少於40%之(Z)-因多昔芬在投與後4小時後在胃中釋放；或少於50%之(Z)-因多昔芬在投與後6小時後在胃中釋放，如藉由USP 711之方法所測試。

【0227】在另一實施例中，本文揭示之組合物在投與後2小時內在胃中釋放少於10%之(Z)-因多昔芬，在投與後4小時內釋放少於40%之(Z)-因多昔芬；且在投與後6小時內釋放少於50%之(Z)-因多昔芬，如藉由USP 711之方法所測試。

【0228】在再一實施例中，組合物經調配以在小腸中釋放，使得至少10%之因多昔芬在投與後4小時後釋放；或至少30%之因多昔芬在投與後6小時後釋放；或至少40%之因多昔芬在投與後7小時後釋放；或至少50%之因多昔芬在投與後8小時後釋放，如藉由USP 711之方法所測試。

【0229】在另一實施例中，如藉由USP 711之方法所測定，組合物經調配以在投與後8小時後在結腸中釋放至少50%之因多昔芬。

【0230】在又一些實施例中，組合物經調配以在投與後4小時後在結腸中釋放至少20%之因多昔芬；在投與後6小時後釋放至少40%之因多

昔芬；在投與後7小時後釋放至少60%之因多昔芬；或在投與後8小時後釋放至少80%之因多昔芬。

【0231】 經口劑型可具有適於經口投與之任何形狀，例如球形(0.05 - 5 mL)、卵形(0.05 - 7 mL)、橢圓形、梨形(0.3 - 5 mL)、圓柱形、立方形、規則及/或無規形狀。經口劑型可具有適於經口投與之任何大小，例如，0號、2號及諸如此類。

【0232】 熟習此項技術者應進一步認識到，本文揭示之組合物可包含呈適於期望調配物或製劑之任何組合的業內已知且本文揭示之一或多種賦形劑。額外賦形劑通常可參見Remington's The Science and Practice of Pharmacy, Meade Publishing Co., United States Pharmacopeia/National Formulary。熟習此項技術者能夠基於其在業內已知之技術及知識及在本文中獲得之揭示內容選擇與投與途徑相容之調配物及適當劑型之製備所需的適宜賦形劑。在所有情形下，最終劑型應無菌且在製造及儲存條件下穩定。

【0233】 對於本文揭示之固體劑量組合物之調配物，由於水活性(A_w)小於0.75，故通常無需測試總需氧板計數(TAC)及USP指示劑生物體。Jose E. Martinez之出版物「Microbial Bioburden on Oral Solid Dosage Form」，Pharmaceutical Technology，2002年2月，第58至70頁，全文以引用方式併入本文中。

【0234】 此外，由於本文揭示之組合物之調配物亦具有小於0.75之水活性，則通常無需詳述之微生物測試。TAC係原材料、過程中材料或最終產物之樣品中存在之總活的需氧微生物的估計。根據最當前之USP 39 <61>，「Microbiological Examination of Nonsterile Products: Microbial

Enumeration Tests」分析樣品。

【0235】在警惕及作用程度方面建立經口固體劑型(OSDF)之可接受的TAC用於調配本發明組合物，其可分別為1000 cfu g/mL及10,000 cfu g/mL。TAC為20,000 cfu g/mL可被認為不可接受的。

【0236】對於其他調配物(例如水活性小於0.75之液體或流體調配物)，可能無需實施符合USP指南第62章之針對指定微生物(金黃色葡萄球菌(*S. aureus*)、銅綠假單胞桿菌(*Ps. aeruginosa*)、沙門桿菌屬(*Salmonella*)、白色念珠菌(*C. albicans*)、梭狀芽胞桿菌(*Clostridia*)、大腸桿菌(*E. coli*)及膽汁耐受性革蘭氏陰性菌)的測試。

使用方法

【0237】式(I)、(II)、(III)及(IV)化合物、本文揭示之因多昔芬鹽、本文揭示之因多昔芬之多晶型及包含其之組合物可用於製造用於治療有需要之個體(例如，患有激素依賴性乳房病症、激素依賴性生殖道病症或二者或處於患有其之風險下之個體)的藥劑。

【0238】本發明組合物可用作初次療法、用作前導性療法(相對於初次療法)之一部分或用作輔助療法方案之一部分，其中意圖係改善或治癒患有激素依賴性乳房病症、激素依賴性生殖道病症或二者或處於患有其之風險下之個體。

【0239】在某些實施例中，病症係激素依賴性乳房病症。在其他實施例中，病症係激素依賴性生殖道病症。在又一些實施例中，個體患有激素依賴性乳房病症及激素依賴性生殖道病症二者。在一些實施例中，激素依賴性病症係良性乳房病症、增生、異型、非典型導管增生、非典型小葉狀增生、乳腺密度增加、男子女乳症、DCIS、LCIS、乳癌、子宮內膜

癌、卵巢癌、子宮癌、子宮頸癌、陰道癌或外陰癌。

【0240】 在一些實施例中，乳房病症係乳腺密度增加。舉例而言，乳房病症係B類(先前為II類)、C類(先前為III類)或D類(先前為IV類)乳房密度。

【0241】 在一些實施例中，激素依賴性乳房病症或激素依賴性生殖道病症係早熟症。在其他實施例中，激素依賴性乳房病症或激素依賴性生殖道病症係馬科恩-亞百特氏症候群。

【0242】 在一些實施例中，乳房病症係男子乳症。在一些實施例中，男子乳症繼發於潛在疾病出現。因此，在一些實施例中，個體亦患有選自由以下組成之群之潛在疾病：前列腺癌、硬化及肝病、雄性性腺低能症、甲狀腺功能亢進症、腎衰竭及經歷血液透析之患者中或I型糖尿病。在某些實施例中，個體患有前列腺癌作為潛在疾病，其中個體患有男子乳症或處於患有其之風險下。

【0243】 在某些實施例中，乳癌係DCIS、LCIS、ILC、IDC、MIC、發炎性乳癌、ER陽性(ER+)乳癌、HER2+乳癌、腺樣囊性(腺囊性)癌、低度腺鱗狀癌、髓樣癌、黏液性(或膠體)癌、乳頭狀癌、小管癌、化生性癌或微乳頭狀癌。在至少一個實施例中，單一乳癌腫瘤可為上述之組合或可為侵襲性癌症及原位癌之混合物。

【0244】 本發明涵蓋本文揭示之化合物及組合物在腫瘤發展及進展中各個階段之用途，包括治療晚期及/或攻擊性贅瘤，即，個體中不適合由局部治療模態(例如手術或放射療法)治癒之明顯疾病、轉移疾病或局部晚期疾病。因此，在一些實施例中，乳癌係癌前、早期癌症、非轉移癌症、轉移前癌症或局部晚期癌症。在至少一個實施例中，乳房病症係轉移

癌症。在一些實施例中，個體進一步患有前列腺癌。

【0245】 用於該等病症之治療劑之當前選擇仍為他莫昔芬，儘管具有嚴重不良效應、差的患者順從性及由於在個體中觀察到之低血漿因多昔芬含量而對藥物具有抗性。在投用他莫昔芬時，出於眾多原因(例如在(例如) CYP2D6、CYP3A4或CYP2C9中具有CYP基因突變，使得其不能將他莫昔芬代謝成其活性代謝物因多昔芬，或出於尚未鑑別之其他原因，具有防止(或減少)足夠他莫昔芬攝取之低或功能障礙性雌激素受體)，該等個體可具有低因多昔芬含量。投用20 mg經口他莫昔芬之個體中血漿他莫昔芬之報導治療含量 ≥ 30 nM ((Lyon等人 Genet Med. 2012年12月；14(12):990-1000)。儘管個體中低血漿因多昔芬之潛在機制，但本發明組合物可用於任何病況，其中個體具有低因多昔芬或個體患有激素依賴性乳房病症或激素依賴性生殖道病症或處於患有其之風險下。因此，本發明組合物在他莫昔芬抗性、激素依賴性乳房病症或激素依賴性生殖道病症之治療中可尤其重要。

【0246】 在某些實施例中，本文提供醫藥組合物尤其有用之患者群體。本發明組合物在患有激素依賴性乳房病症或激素依賴性生殖道病症之他莫昔芬難治性個體之治療中尤其重要。因此，在一些實施例中，本文揭示之組合物可用於治療患有激素依賴性乳房病症、激素依賴性生殖道病症或二者或處於患有其之風險下的他莫昔芬難治性他莫昔芬抗性個體。在一些實施例中，以本文揭示之劑量投與該個體之包含因多昔芬鹽(例如因多昔芬葡萄糖酸鹽)之組合物將為有利的。

【0247】 此外，Donneyong等人已顯示，他莫昔芬與選擇性血清素再攝取抑制劑(SSRI)藥物(如Prozac及Paxil (帕羅西汀(paroxetine)))之間

存在藥物相互作用且對乳癌個體有害(Donneyong等人， BMJ 2016；354:i5014)。SSRI藥物在服用SSRI藥物之個體中降低或停止他莫昔芬肝代謝成因多昔芬。因此，在某些實施例中，本文提供正用或欲用SSRI藥物治療之患者群體，其將受益於本發明組合物治療。

【0248】 經口投與之本文揭示之組合物維持個體之血漿因多昔芬於大於30 nM之穩態含量下，例如，於30 nM至80 nM範圍內之含量下或於30 nM至300 nM範圍內之含量下。在一些實施例中，將血漿穩態因多昔芬含量維持於>40 nM。維持該血漿因多昔芬於大於30 nM之穩態含量的優點在於，在低於30 nM之血漿因多昔芬含量下，激素依賴性乳房病症或激素依賴性生殖道病症、尤其乳癌復發(複現)之可能性降低。其對於欲投用本文揭示之組合物之差代謝型他莫昔芬(血漿因多昔芬含量低於16 nM)、中間代謝型他莫昔芬(血漿因多昔芬含量低於27 nM)的個體尤其有利。其對於正用或欲用抗抑鬱藥物(例如SSRI藥物，例如西酞普蘭(Celexa)、依地普侖(Lexapro)、氟西汀(Prozac)、帕羅西汀(Paxil，Pexeva)、舍曲林(Zoloft)、維拉佐酮(Viibryd)及諸如此類)治療之個體、例如患有抑鬱症或可能患有抑鬱症之個體亦有利。

【0249】 個體是否是他莫昔芬難治性可藉由向個體投用初始劑量之他莫昔芬及測定個體之血漿因多昔芬穩態含量來確定。投用他莫昔芬之個體中之血漿因多昔芬穩態含量用作他莫昔芬難治性個體之生物標記。血漿因多昔芬含量(急性及/或穩態)可藉由自個體獲得在向個體投用他莫昔芬後自個體收集之測試樣品(其可為血樣)來測定。血漿或血清可自血樣獲得用於測試生物標記因多昔芬含量。初始劑量可包含每日投與他莫昔芬達至少1天、2天、3天、15天、1週、2週、4週、1個月、2個月、3個月、4個

月、5個月或6個月。亦可每日向個體投與包含他莫昔芬之第一組合物達至少1天、2天、3天、15天、1週、2週、4週、1個月、2個月、3個月、4個月、5個月、6個月、1年、2年、3年、4年、5年或10年。

【0250】 個體之血漿因多昔芬穩態含量可藉由量測測試樣品中之因多昔芬來測定。比較個體之血漿因多昔芬穩態含量與參照血漿因多昔芬含量。出於本發明之目的，參照血漿含量係30 nM。若個體之血漿因多昔芬含量經測定低於30 nM，則個體定義為他莫昔芬難治性。已患有激素依賴性乳房病症或激素依賴性生殖道病症或可能處於患有其之風險下之該他莫昔芬難治性個體係藉由向該個體投與包含本文揭示之(Z)-因多昔芬或其鹽或本文揭示之因多昔芬之多晶型的經口組合物來治療。在一些實施例中，投與該個體之組合物包含(Z)-因多昔芬游離鹼。在一些實施例中，投與該個體之組合物包含因多昔芬之多晶型，例如形式I、形式II或形式III。在其他實施例中，投與該個體之組合物包含選自由以下組成之群之因多昔芬葡萄糖酸鹽：(Z)-因多昔芬D-葡萄糖酸鹽、(Z)-因多昔芬L-葡萄糖酸鹽、(E)-因多昔芬D-葡萄糖酸鹽、(E)-因多昔芬L-葡萄糖酸鹽或其組合。在其他實施例中，包含因多昔芬之組合物係因多昔芬HCl或因多昔芬檸檬酸鹽。本發明亦涵蓋週期性或若需要追蹤或檢測個體之血漿因多昔芬含量。若需要，已經投與初始劑量之他莫昔芬之個體可基於測試結果藉由持續投與包含因多昔芬之組合物調節其血漿因多昔芬穩態含量。

【0251】 在一些實施例中，個體之他莫昔芬難治性狀態可藉由確定個體之他莫昔芬-代謝物曲線來確定，將該曲線與如對照或正常個體中觀察到之參照他莫昔芬-代謝物曲線進行比較。向個體之他莫昔芬-代謝物曲線中與參照他莫昔芬-代謝物曲線相比具有低血漿因多昔芬含量之個體投

與包含因多昔芬或其鹽之經口組合物。該等組合物可包含合成製備之因多昔芬。

【0252】 血漿因多昔芬可藉由業內已知之任何方法量測。測試樣品中血漿因多昔芬之含量可基於個體之基因、DNA、RNA、蛋白質、他莫昔芬-代謝物曲線或其組合來測定。他莫昔芬-代謝物曲線可包括至少他莫昔芬、4-OHT、N-去甲基他莫昔芬及/或因多昔芬。在一些實施例中，測試樣品中血漿因多昔芬之含量及/或他莫昔芬-代謝物曲線係藉由高效液相層析(HPLC)、氣相層析質譜(GC-MS)、液相層析質譜(LC-MS)、液相層析串聯質譜(LC-MS/MS)、免疫組織化學(IHC)、聚合酶鏈式反應(PCR)、定量PCR (qPCR)及諸如此類來量測。在一些實施例中，基於個體之基因組合物預測他莫昔芬-代謝物曲線。在一些實施例中，個體之CYP基因型包括(但不限於) CYP2D6、CYP3A4、CYP2C9基因之分析。在一些實施例中，可分析個體之雌激素受體含量。在其他實施例中，血漿因多昔芬之測定可由第三方實驗室進行。

【0253】 因此，本文提供藉由向有需要之投與包含因多昔芬或其鹽之組合物在該個體中維持血漿因多昔芬含量大於30 nM之方法。在一些實施例中，維持個體之血漿因多昔芬含量於大於30 nM之穩態含量。在一些實施例中，維持個體之血漿因多昔芬含量於30 nM至300 nM (例如，30 nM至200 nM或30 nm至80 nM)範圍內之穩態含量。在一些實施例中，維持個體之血漿因多昔芬含量於穩態含量>40 nM。

【0254】 在另一態樣中，個體可對其測試樣品之可指示或監測激素依賴性乳房病症、激素依賴性生殖道病症或二者的其生物標記特性進行測試。該等生物標記為業內已知且包括(藉由非限制性實例)生物標記，例如

CYP2D6、BRCA-1、BRCA-2、ER、PR、Her2、uPA、PAI、Tf、p53、Ki67、細胞角蛋白、癌症腫瘤抗原及可藉由Mammaprint、OncotypeDx、PAM50、EndoxPredict、MammoStrat及其他診斷及預測測試量測之其他生物標記。可向生物標記特性指示個體患有激素依賴性乳房病症、激素依賴性生殖道病症或二者或處於患有其之風險下的個體投與本文揭示之組合物。在一態樣中，本發明提供治療患有激素依賴性乳房病症、激素依賴性生殖道病症或二者或處於患有其之風險下之個體的方法，其包含測定個體之他莫昔芬難治性或他莫昔芬抗性狀態及向個體投與本文所述組合物。

【0255】 在一些態樣中，本文提供治療他莫昔芬難治性或他莫昔芬抗性個體之方法，該方法包含向個體投與包含因多昔芬或其鹽或多形體之組合物。

【0256】 在一些實施例中，本文揭示治療患有激素敏感性乳房病症、激素敏感性生殖道病症或二者或處於患有其之風險下之他莫昔芬難治性個體的方法，該方法包含向個體投與包含因多昔芬或其鹽之經口組合物，其中個體之血漿因多昔芬含量少於30 nM、少於25 nM、少於20 nM、少於15 nM、少於10 nM、少於5 nM或少於1 nM。在某些實施例中，包含因多昔芬鹽之組合物係因多昔芬葡萄糖酸鹽、因多昔芬HCl或因多昔芬檸檬酸鹽。在其他實施例中，投與包含至少90% (Z)-因多昔芬或其鹽之經口固體劑型。在其他實施例中，投與包含至少90%因多昔芬之多形體形式I、形式II或形式III之經口固體劑型。

【0257】 本文亦提供治療他莫昔芬難治性個體之方法，該方法包含：(a) 測定或已測定自個體獲得之測試樣品中的血漿因多昔芬含量；(b) 比較或已比較或已測定測試樣品中血漿因多昔芬之含量與參照血漿因多昔

芬含量；(c) 測定或已測定與參照血漿因多昔芬含量相比，測試樣品中血漿因多昔芬之含量降低；及(d)向個體投與包含因多昔芬或其鹽或多形體之組合物。包含因多昔芬或其鹽或多形體之組合物之投與維持個體中血漿因多昔芬之含量於大於30 nM之穩態含量。在一些實施例中，維持個體中血漿因多昔芬之含量於30 nM至80 nM範圍內之穩態含量。

【0258】 本文提供治療患有激素依賴性乳房病症或激素依賴性生殖道病症或處於患有其之風險下之個體的方法，該方法包含：(a) 向個體投與包含他莫昔芬之第一組合物；(b) 測定或已測定自個體獲得之測試樣品中血漿因多昔芬之含量；(c) 測定或已測定與參照血漿因多昔芬含量相比，測試樣品中血漿因多昔芬之含量降低；及(d) 向個體投與本文揭示之經口組合物。個體每日投與包含他莫昔芬之第一組合物達至少1天、2天、3天、15天、1週、2週、4週、1個月、2個月、3個月、4個月、5個月、6個月、1年、2年、3年、4年、5年或10年。在一些實施例中，包含因多昔芬或其鹽或多形體之經口組合物之投與維持個體之血漿因多昔芬於大於30 nM之含量。在其他實施例中，包含因多昔芬或其鹽或多形體之經口組合物之投與維持個體之血漿因多昔芬於30 nM至300 nM (例如，30 nM至200 nM或30 nM至80 nM)範圍內之含量。在一些實施例中，向個體投與包含(Z)-因多昔芬D-葡萄糖酸鹽、(Z)-因多昔芬L-葡萄糖酸鹽、(E)-因多昔芬D-葡萄糖酸鹽、(E)-因多昔芬L-葡萄糖酸鹽或其組合之經口組合物。在其他實施例中，包含因多昔芬鹽之經口組合物係因多昔芬HCl或因多昔芬檸檬酸鹽。在一些實施例中，向個體投與包含本文揭示之因多昔芬之多形體形式I、形式II或形式III的經口組合物。

【0259】 本文提供治療患有激素依賴性乳房病症或激素依賴性生殖

道病症之個體之方法，該方法包含：(a) 向個體投用包含他莫昔芬之第一組合物；(b) 測定或已測定自個體獲得之測試樣品中個體之他莫昔芬-代謝物曲線；(c) 測定與參照他莫昔芬-代謝物曲線中參照血漿因多昔芬含量相比，基於個體之他莫昔芬-代謝物曲線的個體之血漿因多昔芬含量降低；及(d) 向個體投與包含因多昔芬或其鹽或多形體之經口組合物。在某些實施例中，包含因多昔芬之組合物係因多昔芬葡萄糖酸鹽、因多昔芬HCl或因多昔芬檸檬酸鹽。在一些實施例中，組合物包含因多昔芬之多形體形式I、形式II或形式III。

【0260】 本文提供調節個體之血漿因多昔芬含量的方法，該個體正治療激素依賴性乳房病症或激素依賴性生殖道病症，具有一或多個CYP2D6或CYP3A4突變或先前已投與初始劑量之他莫昔芬且血漿因多昔芬含量少於參照血漿因多昔芬含量，該方法包含：(a) 在初始劑量之他莫昔芬後量測個體之血漿因多昔芬含量；(b) 比較個體之血漿因多昔芬含量與參照血漿因多昔芬含量；(c) 向個體投與包含因多昔芬或其鹽或多形體之經口組合物以維持個體之血漿因多昔芬含量於大於30 nM之含量。在一些實施例中，包含因多昔芬或其鹽或多形體之經口組合物之投與維持個體之血漿因多昔芬於30 nM至300 nM (例如，30 nM至200 nM或30 nM至80 nM)範圍內之含量。在一些實施例中，個體之血漿因多昔芬含量維持於穩態含量。可每日向個體投與初始劑量之他莫昔芬大至少1天、2天、3天、15天、1週、2週、4週、1個月、2個月、3個月、4個月、5個月或6個月。

【0261】 本文提供調節個體中血漿因多昔芬之含量之方法，該個體正治療激素依賴性乳房病症或激素依賴性生殖道病症，先前已投與初始劑量之他莫昔芬且血漿因多昔芬含量少於30 nM，該方法包含：(a) 在初始

劑量之他莫昔芬後，量測個體之血漿他莫昔芬-代謝物因多昔芬之含量；(b) 比較他莫昔芬-代謝物因多昔芬之血漿含量與正常他莫昔芬-代謝物因多昔芬含量之參照含量；(c) 投與調節劑量之包含合成製備之因多昔芬的組合物，其中合成製備之因多昔芬之劑量難以維持個體之血漿因多昔芬於大於30 nM之含量。在一些實施例中，包含合成製備之因多昔芬之第二組合物之投與維持個體之血漿因多昔芬於30 nM至300 nM (例如，30 nM至200 nM、30 nM至80 nM)範圍內之含量。在一些實施例中，可重複步驟(a)至(c)直至個體展現因多昔芬之期望血漿含量。

【0262】 在一態樣中，本發明涵蓋治療患有激素依賴性乳房病症、激素依賴性生殖道病症或二者或處於患有其之風險下之個體的方法，該方法包含個體乳房組織之切除術或向個體投與放射療法及投與包含本文揭示之因多昔芬或其鹽或多形體之經口組合物。在另一態樣中，本發明涵蓋治療患有激素依賴性乳房病症、激素依賴性生殖道病症或二者或處於患有其之風險下之個體的方法，該方法包含在個體乳房組織之切除術或向個體投與放射療法之前投與本文揭示之經口組合物。

【0263】 欲投與個體之劑量通常將呈單位劑型。每一劑量單位形式中因多昔芬之範圍之實例係0.01 mg至200 mg。劑量通常將為在活性游離藥物代謝釋放以達成其期望藥理學及生理效應時由劑量調配物產生之藥理活性(Z)-自由形式的有效量及當量(以莫耳濃度計)。在一些實施例中，以0.01 mg至200.0 mg之劑量向個體投與包含因多昔芬或因多昔芬鹽或多形體之組合物。在其他實施例中，以1 mg至200.0 mg之劑量向個體投與包含因多昔芬或因多昔芬鹽或多形體之經口組合物。在一些實施例中，以每單位劑量0.01 mg、0.05 mg、0.1 mg、0.25 mg、0.5 mg、0.75 mg、1.0

mg、1.5 mg、2.0 mg、4.0 mg、6 mg、8 mg、10 mg、20 mg、40 mg、50 mg、100 mg或200 mg之劑量向個體投與包含因多昔芬或因多昔芬鹽或多形體之經口組合物。在某些實施例中，以每單位劑量1 mg、2.0 mg、4.0 mg 6 mg、8 mg、10 mg、20 mg、40 mg、50、100 mg或200 mg之劑量投與包含佔因多昔芬至少90%之(Z)-因多昔芬(wt/wt)的經口組合物。在一些實施例中，以0.01至20 mg範圍內之劑量投與包含因多昔芬葡萄糖酸鹽之組合物。在一些實施例中，以每單位劑量0.5 mg、1 mg、2 mg 4.0 mg、6 mg、8 mg、10 mg、20 mg、40 mg、50 mg、100 mg及200 mg之劑量投與包含(Z)-因多昔芬D-葡萄糖酸鹽之組合物。在一些實施例中，投與包含1 mg (Z)-因多昔芬D-葡萄糖酸鹽之組合物。在其他實施例中，投與包含1 mg (Z)-因多昔芬L-葡萄糖酸鹽之組合物。在其他實施例中，投與包含2 mg (Z)-因多昔芬D-葡萄糖酸鹽及(E)-因多昔芬D-葡萄糖酸鹽之組合物。在某些實施例中，以每單位劑量1 mg、2.0 mg、4.0 mg 6 mg、8 mg、10 mg、20 mg、40 mg、50、100 mg或200 mg之劑量投與包含至少90%之因多昔芬之多形體(例如多形體形式I、形式II或形式III) (wt/wt)的經口組合物。在一些實施例中，以0.01至20 mg範圍內之劑量投與包含因多昔芬之多晶型(例如形式I、形式II或形式III)的組合物。

【0264】 乳癌生長速率研究已顯示，對乳癌患者使用乳房X線攝影篩查，第25百分位數之50至59歲女性中之乳癌生長速率指示對個體快速暴露於治療劑的需求未得到滿足(Weeden-Fekjaer等人， Breast Cancer Research200810:R41)。高度期望可進一步減少癌症生長之抗癌治療劑(例如因多昔芬)之快速吸收及生物利用度。

【0265】 在一態樣中，因多昔芬之最大及穩態血漿含量的快速達成

係本發明之特定態樣。本發明提供，向個體投與本文揭示之組合物在投與組合物後2至30小時內、3至20小時內、2至10小時內或4至8小時內之範圍達成因多昔芬之最大血漿含量。因此，在一些實施例中，達到因多昔芬之最大(峰)血漿含量之時間在投與組合物後2至10小時範圍內。在一些實施例中，達到因多昔芬之最大血漿含量之時間在投與本文揭示之組合物後4至8小時範圍內。

【0266】 亦高度期望快速達成因多昔芬之穩態血漿含量。投與包含(Z)-因多昔芬或其鹽或多形體之本文揭示之組合物的個體中因多昔芬之血漿含量快速達成穩態。穩態血漿含量可自第7天至第21天達成。在一些實施例中，穩態血漿含量可在每日投與本文揭示之組合物後第7天達成(圖5)。

【0267】 在一態樣中，本發明提供，自本文揭示之組合物釋放之循環因多昔芬可比他莫昔芬更快地清除。他莫昔芬之終末消除半衰期據稱為5-7天(Jordan C. Steroids. 2007年11月；72(13): 829-842)且他莫昔芬之峰濃度時間係投用後約5小時。自本文揭示之組合物釋放之因多昔芬的終末消除半衰期可在30至60小時範圍內，顯著低於他莫昔芬。在一些實施例中，平均半衰期在40至53小時範圍內。對於包含1 mg至4 mg (Z)-因多昔芬或其鹽或多形體之組合物而言， AUC_{24hr} (第21天)/ AUC_{0-inf} (第1天)之平均比率通常在0.7至1.2範圍內。因此，自本文揭示之組合物釋放之因多昔芬的累積在繼續治療內並不顯著改變。

【0268】 在另一態樣中，本發明提供，本文揭示之組合物之投與達成治療有效之因多昔芬的吸收。

【0269】 曲線下面積 $AUC_{(0-24hr)}$ (「 AUC_{24hr} 」)闡述在24小時時段內

自投用時間(0 hr)之個體於藥物中之總暴露。包含(Z)-因多昔芬或其鹽之組合物通常在包含1 mg至4 mg (Z)-因多昔芬之組合物之初始(第一)劑量之第1天達成150 hr*ng/mL至600 hr*ng/mL之平均(AUC_{24hr})。包含(Z)-因多昔芬或其鹽之組合物通常在包含1 mg至4 mg (Z)-因多昔芬之組合物之初始(第一)劑量之第21天達成400 hr*ng/mL至2500 hr*ng/mL之平均(AUC_{24hr})。

【0270】 AUC_(0-inf) (「AUC_{0-inf}」)、即在所分析體液(通常血漿、血液或血清)中循環之藥物之平均時間濃度闡述個體於藥物中之總暴露。本發明提供，個體於因多昔芬中之暴露(AUC_{0-inf})可與劑量成正比。在一些實施例中，AUC_{0-inf}在200 hr*ng/mL至10000 hr*ng/mL範圍內。在其他實施例中，AUC_{0-inf}在300 hr*ng/mL至8000 hr*ng/mL範圍內。在某些實施例中，在1 mg至4 mg (Z)-因多昔芬之劑量範圍內，AUC_{0-inf}在400 hr*ng/mL至6000 hr*ng/mL範圍內(例如，參見表17)。

【0271】 健康護理專家(例如主治醫師)可基於組合物於個體中之藥物動力學特性調節劑量方案。

【0272】 在一態樣中，本揭示內容之組合物可單獨使用或以組合療法使用。舉例而言，本文揭示之組合物可與一或多種治療劑組合使用作為初次療法、前導性療法或輔助療法之一部分。本發明之一態樣係本揭示內容之組合物可與其他療法(例如手術及輻射)組合使用作為新輔助療法或輔助療法。組合物之組合可用於改良治療劑之效能，且因此可用於改良標準癌症療法。舉例而言，當個體患有前列腺癌且接受比卡魯胺或恩雜魯胺(enzalutamide)療法以治療前列腺癌時，個體可能由於該療法而發展男子乳症。本文揭示之組合物可作為組合療法投與患有前列腺癌之個體以預

防及/或治療男子女乳症。作為另一實例，患有ER+/Her2+陽性乳癌之個體將接受與曲妥珠單抗或其他腫瘤藥物(例如抗腫瘤藥)之組合療法或免疫療法，且本文揭示之組合物可用於治療患有ER+/Her2+陽性乳癌之該個體。因此，在一些實施例中，組合物進一步包含比卡魯胺、恩雜魯胺或抗癌藥物(例如曲妥珠單抗)、抗瘤藥，例如卡培他濱(capecitabine)(Xeloda)、卡鉑(Paraplatin)、順鉑(Platinol)、環磷醯胺(Neosar)、多西他賽(Docebrez, Taxotere)、多柔比星(docetaxel)(阿德力黴素(Adriamycin))、聚乙二醇化脂質體多柔比星(Doxil)、泛艾黴素(epirubicin)(Ellence)、氟尿嘧啶(flourouracil)(5-FU, Adrucil)、吉西他濱(gemcitabine)(Gemzar)、胺甲喋呤(methotrexate)(多個商標名)、太平洋紫杉醇(paclitaxel)(紫杉醇(Taxol))、蛋白結合之太平洋紫杉醇(亞伯杉烷(Abraxane))、長春瑞濱(vinorelbine)(Navelbine)、埃雷布林(eribulin)(Halaven)、伊沙匹隆(ixabepilone)(Ixempra)及ATP-盒結合蛋白抑制劑。

【0273】在另一態樣中，本文揭示之組合物可包含增加因多昔芬於個體中之生物利用度的治療劑。P-醣蛋白(P-gp, ABCB1)係在腦、肝及小腸中以及在癌細胞中表現之高度有效之藥物流出幫浦，其影響藥物動力學並賦予許多抗癌藥物治療抗性。因此，在一些實施例中，組合物進一步包含ATP結合盒(ABC家族)運輸蛋白之抑制劑，例如乳癌抗性蛋白(BCRP蛋白)及P-gp之抑制劑。BCRP蛋白及P-Gp之若干抑制劑為業內已知。舉例而言，BCRP蛋白之抑制劑包括環孢素(cyclosporine)、奧美拉唑(omeprazole)、泮托拉唑(pantoprazole)、沙奎那韋(saquinavir)及他克莫司(tacrolimus)。

【0274】P-gp抑制劑之非限制性實例包括第一代抑制劑，例如維拉

帕米(Verapamil)、環孢素A、蛇根鹼(reserpine)、奎寧定(quinidine)、育亨賓(yohimbine)、他莫昔芬及托瑞米芬(toremifene)；第二代抑制劑，例如右維拉帕米(Dexverapamil)、右尼古地平(dexniguldipine)、伐司朴達(valsopodar) (PSC 833)及富馬酸多非喹達(Dofequidar fumarate) (MS-209)；第三代P-gp抑制劑，例如環丙基二苯并環庚烷唑喹達(zosuquidar) (LY335979)、拉尼喹達(laniquidar) (R101933)、米托坦(mitotane) (NSC-38721)、比立考達(biricodar) (VX-710)、依克立達(elacridar) (GF120918/GG918)、ONT-093、塔利奎達(tariquidar) (XR9576)及HM30181及抗P-gp單株抗體(例如MRK-16)。

【0275】 本發明另外提供含有一或多種組合物之治療套組，其用於治療患有激素依賴性乳房病症、激素依賴性生殖道病症或二者或處於患有其之風險下之個體。本發明套組可包括本文揭示之經口組合物、用於容納組合物之密封容器及經口投與組合物之使用說明書。在一態樣中，本發明套組可包括第二治療劑。該第二治療劑可為比卡魯胺、恩雜魯胺或抗癌藥物(例如曲妥珠單抗)、抗贅瘤藥，例如卡培他濱(Xeloda)、卡鉑(Paraplatin)、順鉑(Platinol)、環磷醯胺(Neosar)、多西他賽(Docefrez，Taxotere)、多柔比星(阿德力黴素)、聚乙二醇化脂質體多柔比星(Doxil)、泛艾黴素(Ellence)、氟尿嘧啶(5-FU，Adrucil)、吉西他濱(Gemzar)、胺甲喋呤(多個商標名)、太平洋紫杉醇(紫杉醇)、蛋白結合之太平洋紫杉醇(亞伯杉烷)、長春瑞濱(Navelbine)、埃雷布林(Halaven)、伊沙匹隆(Ixempra)及ATP結合盒(ABC運輸蛋白)抑制劑，例如P-gp抑制劑。

實例性組合物

【0276】 下文提供實例性、非限制性組合物。如上文所提及，百分比(%)係指基於組合物之總重量之按重量計之量(wt/wt)。組合物之不同組分之和加起來為總組合物之100% (wt/wt)。至少90% ($\geq 90\%$)之(Z)-因多昔芬游離鹼係指任何組合物中與因多昔芬之總重量相比的(Z)-因多昔芬異構物之重量%。

【0277】 在一態樣中，本發明係關於製造(Z)-因多昔芬、式(III)化合物、式(II)化合物及其鹽及多形體之工業上可放大的方法。

【0278】 在一態樣中，本發明係關於製造(Z)-因多昔芬之工業上可放大的方法，其包含以下步驟：(a)使(E)-因多昔芬及(Z)-因多昔芬之混合物、即式(III)化合物與EtOAc (1:1至1:20 wt/wt)中之6N HCL (1:1至1:5 wt/wt)反應，(b) 用8N NaOH (1:1至1:20 wt/wt)中和；(c) 用EtOAc (1:1至1:10 wt/wt)洗滌一或多次；(d) 用20% NaCl (1:1至1:5 wt/wt)萃取；(e) 與活性碳(1:0.01至1:1)反應；(f) 用IPA (1:1至1:10 wt/wt)洗滌一或多次及用MeOH/PPW (1:1至1:10 wt/wt)萃取；其中wt/wt係相對於(E)-因多昔芬及(Z)-因多昔芬之混合物，例如式(III)化合物。

【0279】 在一態樣中，本發明係關於製造(E)-因多昔芬及(Z)-因多昔芬之混合物(式(III)化合物)之工業上可放大的方法，其包含：(a) 使式(II)化合物與THF (4.4 wt/wt)中之苯丙酮反應；(b) 製備TiCl₄ (1.4 wt/wt)及Zn (0.9 wt/wt)於THF (8.9 wt/wt)中之溶液；及(c) 使步驟(a)之式(II)化合物與步驟(b)之THF中之TiCl₄及Zn反應，以形成(E)-因多昔芬及(Z)-因多昔芬之混合物；其中wt/wt係相對於式(II)化合物。

【0280】 在一態樣中，本發明係關於製造(E)-因多昔芬及(Z)-因多昔芬之混合物、即式(III)化合物之工業上可放大的方法，其包含一或多個

以下步驟：(a) 用25%氯化銨(1:20 wt/wt)及二氧化矽(矽藻土) (1:1 wt/wt) 萃取；(b) 用THF (1:1至1:5 wt/wt)洗滌一或多次；(c) 用20%氯化鈉(1:3 wt/wt)洗滌一或多次；(c) 用EtOAc (1:4.5 wt/wt)蒸餾；及(d) 用(1:2 v/v) EtOAc/正庚烷(1:3.8 wt/wt)結晶；其中wt/wt係相對於式(II)化合物。

【0281】 在一態樣中，本發明係關於製造(E)-因多昔芬及(Z)-因多昔芬之混合物、即式(III)化合物之工業上可放大的方法，其進一步包含一或多個以下步驟：(a) 用40% K_2CO_3 (1:2 wt/wt)萃取一或多次；(b) 用1N NaOH (1:10 wt/wt)及MeTHF (1:1至1:10 wt/wt)萃取；(c) 用MeTHF (1:1至1:20 wt/wt)再萃取兩次；(d) 用20%氯化鈉(1:5 wt/wt)萃取；(e) 用IPA (1:4.5 wt/wt)蒸餾；及(f) 用(1:2.7 v/v) IPA/正庚烷(1:3.4 wt/wt)結晶；其中wt/wt係相對於式(II)化合物。

【0282】 在一態樣中，本發明係關於製造式(II)化合物之工業上可放大的方法，其包含以下步驟：(a) 使式(I)化合物(1 equiv.)與THF (4.9 wt/wt)中之DIPEA (3 wt/wt)反應；(b) 添加氯甲酸1-氯乙酯(3.3 wt/wt)；(c) 用甲醇(4.0 wt/wt)蒸餾一至五次；(d) 用甲醇(3.2 wt/wt)蒸餾；(e) 與甲醇(3.2 wt/wt)/6N HCl (4 wt/wt)反應；及(f) 用8N NaOH (5 wt/wt)中和；且其中wt/wt係相對於式(I)化合物。

【0283】 在一態樣中，本發明係關於根據本文所述方法製備之(Z)-因多昔芬、(E)-因多昔芬、式(III)化合物及式(II)化合物及其鹽。在一態樣中，本發明係關於根據本文揭示之方法製備之(Z)-因多昔芬，其中(Z)-因多昔芬在環境溫度下穩定至少6個月、至少9個月、至少12個月或至少18個月。

【0284】 在另一態樣中，根據本文揭示之方法製備之(Z)-因多昔芬

游離鹼具有<1%雜質。在又一態樣中，根據本文揭示之方法製備之(E)/(Z)-因多昔芬游離鹼具有<1%雜質。

【0285】 在一態樣中，本發明係關於包含根據本文揭示之任何方法製備之(Z)-因多昔芬游離鹼或其鹽的組合物。

【0286】 在另一態樣中，本發明係關於包含根據本文揭示之任何方法製備之(Z)-因多昔芬游離鹼或其鹽的組合物，其中(Z)-因多昔芬係組合物中總因多昔芬之至少90% (Z)-因多昔芬游離鹼(wt/wt)。

【0287】 在又一態樣中，組合物進一步包含(E)-因多昔芬，其中(E)-因多昔芬對(Z)-因多昔芬之比率(E/Z-比率)係1:99；5:95；10:90、15:85；20:80、25:75；30:70；40:70、45:55；50:50；55:45；60:40；65:45；或70:30。

【0288】 在另一態樣中，組合物進一步包含(E)-因多昔芬，其中E/Z-比率在45:55至55:45範圍內或約1:1。

【0289】 在一態樣中，組合物包含根據本文揭示之任何方法製備之(Z)-因多昔芬或其鹽或多形體，其中(Z)-因多昔芬在環境溫度下穩定至少6個月、至少9個月、至少12個月或至少18個月；

【0290】 在另一態樣中，組合物包含根據本文揭示之任何方法製備之(Z)-因多昔芬或其鹽，

- a. 其中組合物之需氧細菌板計數不超過20,000 g/mL；
- b. 其中組合物之水含量不超過1.0%，如藉由USP 921之方法Ic所測試；
- c. 其中組合物之水活性(A_w)小於0.9，
- d. 其中熾灼殘渣不超過0.1%，如藉由USP 281之方法所測試；

e. 其中重金屬不超過20 ppm，如藉由USP 231之方法II所測試；或

f. 其中甲醇係NMT 3000 ppm，四氫呋喃係NMT 720 ppm，異丙醇係NMT 5000 ppm，乙酸乙酯係NMT 5000 ppm；正庚烷係NMT 5000 ppm，且乙醇係NMT 5000 ppm，如藉由驗證之HPLC方法所測試。

【0291】 在又一態樣中，包含根據本文揭示之任何方法製備之(Z)-因多昔芬或其鹽的組合物每單位劑量包含0.01 mg至200 mg (Z)-因多昔芬或其鹽或多形體。

【0292】 在又一態樣中，包含根據本文揭示之任何方法製備之(Z)-因多昔芬或其鹽的組合物每單位劑量包含1 mg至20 mg (Z)-因多昔芬或其鹽或多形體。

【0293】 在另一態樣中，包含根據本文揭示之任何方法製備之(Z)-因多昔芬或其鹽的組合物包含0.01%至20% (wt/wt)因多昔芬或其鹽或多形體。

【0294】 在再一態樣中，本發明係關於包含根據本文揭示之任何方法製備之(Z)-因多昔芬或其鹽的組合物，其中組合物包含0.1%至10% (wt/wt) (Z)-因多昔芬或其鹽或多形體。

【0295】 在另一態樣中，本發明係關於包含根據本文揭示之任何方法製備之(Z)-因多昔芬或其鹽、進一步包含一或多種賦形劑的組合物。

【0296】 在又一態樣中，本發明係關於包含根據本文揭示之任何方法製備之(Z)-因多昔芬或其鹽、進一步包含一或多種賦形劑的組合物，其中賦形劑係黏合劑、填充劑、崩解劑、潤滑劑、助流劑、控制釋放劑、腸溶包衣劑、成膜劑、塑化劑、甜味劑、矯味劑或其組合。

【0297】 在又一態樣中，本發明係關於包含根據本文揭示之任何方

法製備之(Z)-因多昔芬或其鹽、進一步包含一或多種賦形劑的組合物，其中賦形劑佔組合物之約0.1%至約99% wt/wt。

【0298】 在另一態樣中，本發明係關於包含根據本文揭示之任何方法製備之(Z)-因多昔芬或其鹽的組合物，其中組合物包含一或多種選自由以下組成之群之控制釋放劑：酸不溶性聚合物、丙烯酸甲酯-甲基丙烯酸共聚物、乙酸鄰苯二甲酸纖維素(CAP)、乙酸琥珀酸纖維素、鄰苯二甲酸羥丙基甲基纖維素、乙酸琥珀酸羥丙基甲基纖維素(乙酸琥珀酸羥丙甲纖維素)、聚乙酸乙烯鄰苯二甲酸酯(PVAP)、甲基丙烯酸甲酯-甲基丙烯酸共聚物、蟲膠、乙酸偏苯三甲酸纖維素、海藻酸鈉、玉米醇溶蛋白、蠟(包括合成蠟、微晶蠟、石蠟、巴西棕櫚蠟及蜂蠟)、聚乙氧基化蓖麻油衍生物、氫化油、單山嶺酸甘油酯、二山嶺酸甘油酯、三山嶺酸甘油酯、單硬脂酸甘油酯、二硬脂酸甘油酯、長鏈醇(例如十八烷醇、十六烷醇及聚乙二醇)及其混合物。

【0299】 在一態樣中，本發明係關於包含根據本文揭示之任何方法製備之(Z)-因多昔芬或其鹽的組合物，其中該組合物經調配用於經口、非經腸、局部及導管內遞送。

【0300】 在另一態樣中，本發明係關於包含根據本文揭示之任何方法製備之(Z)-因多昔芬或其鹽的組合物，其中經調配用於經口遞送之該組合物係錠劑、膠囊型錠劑、膠囊、丸劑、粉末、糖錠劑、酏劑、懸浮液、糖漿、薄片、口香糖、糖衣錠及菱形錠劑。

【0301】 在又一態樣中，本發明係關於包含根據本文揭示之任何方法製備之(Z)-因多昔芬或其鹽的組合物，其中經調配用於經口遞送之組合物係調配為腸溶錠劑之錠劑、調配為腸溶膠囊型錠劑之膠囊型錠劑及調配

為腸溶膠囊之膠囊。

【0302】 在又一態樣中，本發明係關於包含根據本文揭示之任何方法製備之(Z)-因多昔芬或其鹽的組合物，其中經調配用於經口遞送之組合物係調配為延遲釋放錠劑之錠劑、調配為延遲釋放膠囊型錠劑之膠囊型錠劑或調配為延遲釋放膠囊之膠囊。

【0303】 在又一態樣中，本發明係關於包含根據本文揭示之任何方法製備之(Z)-因多昔芬或其鹽的組合物，其中組合物經調配用於經口遞送，且其中如藉由USP 711或701之方法所測試，組合物在胃中：

- a. 在投與後2小時內釋放少於10%因多昔芬；
- b. 在投與後2小時內釋放少於20%因多昔芬；
- c. 在投與後2小時內釋放少於30%因多昔芬；
- d. 在投與後4小時內釋放少於40%因多昔芬；或
- e. 在投與後6小時內釋放少於50%因多昔芬。

【0304】 在又一態樣中，本發明係關於包含根據本文揭示之任何方法製備之(Z)-因多昔芬或其鹽的組合物，其中組合物經調配用於經口遞送，且其中如藉由USP 711或701之方法所測試，組合物在胃中：

- a. 在投與後2小時內釋放少於10% (Z)因多昔芬；
- b. 在投與後2小時內釋放少於20% (Z)因多昔芬；
- c. 在投與後4小時內釋放少於40% (Z)因多昔芬；或
- d. 在投與後6小時內釋放少於50% (Z) 因多昔芬。

【0305】 在另一態樣中，本發明係關於包含根據本文揭示之任何方法製備之(Z)-因多昔芬或其鹽的組合物，其中組合物經調配用於經口遞送，且其中如藉由USP 711或701之方法所測試，組合物在腸中釋放至少

40%、至少50%、至少60%、至少70%、至少80%或至少90%因多昔芬。

【0306】 在另一態樣中，本發明係關於包含根據本文揭示之任何方法製備之(Z)-因多昔芬或其鹽的組合物，其中組合物經調配用於經口遞送，且其中如藉由USP 711或701之方法所測試，組合物在投與後2小時內在腸中釋放至少40%、至少50%、至少60%、至少70%、至少80%或至少90%因多昔芬。

【0307】 在另一態樣中，本發明係關於包含根據本文揭示之任何方法製備之(Z)-因多昔芬或其鹽的組合物，其中組合物經調配用於經口遞送，且其中如藉由USP 711或701之方法所測試，組合物在投與後3小時內在腸中釋放至少40%、至少50%、至少60%、至少70%、至少80%或至少90%因多昔芬。

【0308】 在另一態樣中，本發明係關於包含根據本文揭示之任何方法製備之(Z)-因多昔芬或其鹽的組合物，其中組合物經調配用於經口遞送，且其中如藉由USP 711或701之方法所測試，組合物在投與後4小時內在腸中釋放至少40%、至少50%、至少60%、至少70%、至少80%或至少90%因多昔芬。

【0309】 在又一態樣中，本發明係關於包含根據本文揭示之任何方法製備之(Z)-因多昔芬或其鹽的組合物，其中組合物經調配用於經口遞送，且其中如藉由USP 711或701之方法所測試，組合物在小腸中：

- a. 在投與後4小時後釋放至少10%因多昔芬；
- b. 在投與後6小時後釋放至少30%因多昔芬；
- c. 在投與後7小時後釋放至少40%因多昔芬；
- d. 在投與後8小時後釋放至少50%因多昔芬；

- e. 在投與後2小時後釋放至少50%因多昔芬；
- f. 在投與後2小時後釋放至少60%因多昔芬；
- g. 在投與後2小時後釋放至少70%因多昔芬；
- h. 在投與後2小時後釋放至少80%因多昔芬；或
- i. 在投與後2小時後釋放至少90%因多昔芬。

【0310】 在另一態樣中，本發明係關於包含根據本文揭示之任何方法製備之(Z)-因多昔芬或其鹽的組合物，其中組合物經調配用於經口遞送，且其中如藉由USP 711之方法所測試，組合物經調配以在投與後8小時後在結腸中釋放至少50%因多昔芬。

【0311】 在另一態樣中，本發明係關於經調配用於經口投與之組合物，其包含：每單位劑量1 mg至200 mg因多昔芬；且其中組合物穩定至少6個月。

【0312】 在另一態樣中，本發明係關於經調配用於經口投與之組合物，其包含：每單位劑量1 mg至200 mg因多昔芬；

其中因多昔芬係至少90% (Z)-因多昔芬游離鹼；且

其中：

組合物之需氧細菌板計數不超過20,000 g/ml；

(Z)-因多昔芬之水含量不超過1%，如藉由USP 921之方法Ic所測定；

(Z)-因多昔芬之熾灼殘渣不超過0.10%，如藉由USP 281之方法所測試；或

重金屬不超過20 ppm，如藉由USP 231之方法II所測試。

【0313】 在另一態樣中，本發明係關於經調配用於經口投與之組合物，其包含：每單位劑量1 mg至200 mg因多昔芬，

其中組合物調配為腸溶錠劑、腸溶膠囊型錠劑及腸溶膠囊；

其中如藉由USP 711之方法所測定，組合物經調配以在小腸中：

在投與後4小時後釋放至少25%因多昔芬；

在投與後6小時後釋放至少30%因多昔芬；

在投與後7小時後釋放至少40%因多昔芬；或

在投與後8小時後釋放至少50%因多昔芬；或

其中如藉由USP 711之方法所測定，組合物經調配以在結腸中釋放至少50%因多昔芬。

【0314】 在另一態樣中，本發明係關於經口固體劑型組合物，其包含：每單位劑量1 mg至200 mg因多昔芬；

其中因多昔芬係至少90% (Z)-因多昔芬游離鹼；且

其中

組合物之需氧細菌板計數不超過20,000 g/ml；

(Z)-因多昔芬之水含量不超過1%，如藉由USP 921之方法Ic所測定；

(Z)-因多昔芬之熾灼殘渣不超過0.10%，如藉由USP 281之方法所測試；或

重金屬不超過20 ppm，如藉由USP 231之方法II所測試；且

其中組合物調配為腸溶錠劑、腸溶膠囊型錠劑及腸溶膠囊；且

其中因多昔芬係純淨的；或

其中組合物進一步包含選自由以下組成之群之賦形劑：黏合劑、填充劑、崩解劑、潤滑劑、助流劑、控制釋放劑、腸溶包衣劑、成膜劑、塑化劑、著色劑、甜味劑及矯味劑或其組合。

【0315】 在另一態樣中，本發明係關於包含藉由本文所述方法製備

之(Z)-因多昔芬游離鹼的腸溶膠囊。

【0316】 在另一態樣中，本發明係關於包含每單位劑量1 mg至200 mg淨因多昔芬之腸溶膠囊：

其中因多昔芬係至少90% (Z)-因多昔芬游離鹼；且

其中

組合物之需氧細菌板計數不超過20,000 g/ml；

(Z)-因多昔芬之水含量不超過1%，如藉由USP 921之方法Ic所測定；

(Z)-因多昔芬之熾灼殘渣不超過0.10%，如藉由USP 281之方法所測試；且

重金屬不超過20 ppm，如藉由USP 231之方法II所測試。

【0317】 在另一態樣中，本發明係關於藉由本文所述方法中之任一者製備之包含(Z)-因多昔芬或其鹽或多形體的組合物，其中因多昔芬鹽係選自由以下組成之群：檳榔鹼、苯磺酸鹽、碳酸氫鹽、酒石酸氫鹽、溴丁烷、檸檬酸鹽、樟腦磺酸鹽、葡萄糖酸鹽、麩胺酸鹽、乙醇醯胺苯肼酸鹽、己基間苯二酸鹽、海巴明、氫溴酸鹽、鹽酸鹽、羥基萘甲酸鹽、羥乙基磺酸鹽、蘋果酸鹽、扁桃酸鹽、甲磺酸鹽、溴甲烷、甲基硝酸鹽、甲基硫酸鹽、黏酸鹽、萘磺酸鹽、硝酸鹽、巴莫酸鹽(雙羥萘酸鹽)、泛酸鹽、磷酸鹽/磷酸氫鹽、聚半乳糖醛酸鹽、柳酸鹽、硬脂酸鹽、硫酸鹽、鞣酸鹽、8-氯茶鹼鹽、三乙基碘、苳星青黴素、克立咪唑、氯普魯卡因、膽鹼、二乙胺、二乙醇胺、乙二胺、葡甲胺、六氫吡嗪、普魯卡因、鋁、鋇、鈹、鋰、鎂、鉀及鋅。

【0318】 在又一態樣中，本發明係關於藉由本文所述方法中之任一者製備之包含(Z)-因多昔芬或其鹽或多形體的組合物，其中因多昔芬鹽係

因多昔芬葡萄糖酸鹽。

【0319】 在又一態樣中，本發明係關於藉由本文所述方法中之任一者製備之包含(Z)-因多昔芬或其鹽或多形體的組合物，其中因多昔芬鹽係選自由以下組成之群之因多昔芬葡萄糖酸鹽：(Z)-因多昔芬D-葡萄糖酸鹽、(E)-因多昔芬D-葡萄糖酸鹽、(Z)-因多昔芬L-葡萄糖酸鹽及(E)-因多昔芬L-葡萄糖酸鹽或其組合。

【0320】 在又一態樣中，本發明係關於藉由本文所述方法中之任一者製備之包含(Z)-因多昔芬或其鹽或多形體的組合物，其中因多昔芬鹽係因多昔芬葡萄糖酸鹽，且其中因多昔芬葡萄糖酸鹽包含1%、5%、10%、20%、25%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、95%、96%、97%、98%、99%、99.5%、99.99%或100% (wt/wt)之(Z)-因多昔芬D-葡萄糖酸鹽或(Z)-因多昔芬L-葡萄糖酸鹽。

【0321】 在又一態樣中，本發明係關於藉由本文所述方法中之任一者製備之包含(Z)-因多昔芬或其鹽或多形體的組合物，其中因多昔芬鹽係因多昔芬葡萄糖酸鹽，且其中因多昔芬葡萄糖酸鹽包含(Z)-因多昔芬D-葡萄糖酸鹽及(E)-因多昔芬D-葡萄糖酸鹽(wt/wt)，Z/E比率為10:90、20:80、30:70；40:60；50:50、60:40、70:30、80:20、90:10；91:9；92:8；93:7；94:8；95:5、96:4、97:3、98:2、99:1；99.5:0.5；或99.99:0.01。

【0322】 在又一態樣中，本發明係關於藉由本文所述方法中之任一者製備之包含(Z)-因多昔芬或其鹽或多形體的組合物，其用於治療及預防激素依賴性乳房病症、激素依賴性生殖道病症或二者。

【0323】 在又一態樣中，本發明係關於藉由本文所述方法中之任一

者製備之包含(Z)-因多昔芬或其鹽或多形體的組合物，其用於治療及預防激素依賴性乳房病症、激素依賴性生殖道病症或二者，其中激素依賴性乳房病症或激素依賴性生殖道病症係良性乳房病症、增生、異型、非典型導管增生、非典型小葉狀增生、乳腺密度增加、男子女乳症、DCIS、LCIS、乳癌、早熟症、馬科恩-亞百特氏症候群、子宮內膜癌、卵巢癌、子宮癌、子宮頸癌、陰道癌或外陰癌。

【0324】 在又一態樣中，本發明係關於藉由本文所述方法中之任一者製備之包含(Z)-因多昔芬或其鹽或多形體的組合物，其用於治療及預防激素依賴性乳房病症、激素依賴性生殖道病症或二者，其中激素依賴性乳房病症係乳癌。

【0325】 在又一態樣中，本發明係關於藉由本文所述方法中之任一者製備之包含(Z)-因多昔芬或其鹽或多形體的組合物，其用於治療及預防激素依賴性乳房病症、激素依賴性生殖道病症或二者，其中激素依賴性乳房病症係乳癌且其中乳癌係癌前、早期癌症、非轉移癌症、轉移前癌症、局部晚期癌症或轉移癌症。

【0326】 在又一態樣中，本發明係關於藉由本文所述方法中之任一者製備之包含(Z)-因多昔芬或其鹽或多形體的組合物，其用於治療及預防激素依賴性乳房病症、激素依賴性生殖道病症或二者，其中激素依賴性乳房病症或激素依賴性生殖道病症係他莫昔芬難治性的或他莫昔芬抗性的。

【0327】 在又一態樣中，本發明係關於藉由本文所述方法中之任一者製備之包含(Z)-因多昔芬或其鹽或多形體的組合物，其中該組合物投與有需要之個體。

【0328】 在又一態樣中，本發明係關於藉由本文所述方法中之任一

者製備之包含(Z)-因多昔芬或其鹽或多形體的組合物，其中該組合物投與有需要之個體且其中個體患有激素依賴性乳房病症、激素依賴性生殖道病症或二者或處於患有其之風險下。

【0329】 在又一態樣中，本發明係關於藉由本文所述方法中之任一者製備之包含(Z)-因多昔芬或其鹽或多形體的組合物，其中該組合物投與有需要之個體，其中個體之激素依賴性乳房病症或激素依賴性生殖道病症係良性乳房病症、增生、異型、非典型導管增生、非典型小葉狀增生、乳腺密度增加、男子女乳症、DCIS、LCIS、乳癌、早熟症、馬科恩-亞百特氏症候群、子宮內膜癌、卵巢癌、子宮癌、子宮頸癌、陰道癌或外陰癌。

【0330】 在又一態樣中，本發明係關於藉由本文所述方法中之任一者製備之包含(Z)-因多昔芬或其鹽或多形體的組合物，其中該組合物投與有需要之個體，其中個體患有乳癌且其中乳癌係癌前、早期癌症、非轉移癌症、轉移前癌症、局部晚期癌症或轉移癌症。

【0331】 在又一態樣中，本發明係關於藉由本文所述方法中之任一者製備之包含(Z)-因多昔芬或其鹽或多形體的組合物，其中該組合物投與有需要之個體，其中個體患有前列腺癌且其中個體接受或即將起始前列腺癌療法。

【0332】 在又一態樣中，本發明係關於藉由本文所述方法中之任一者製備之包含(Z)-因多昔芬或其鹽或多形體的組合物，其中該組合物投與有需要之個體，其中個體患有前列腺癌，且其中個體患有男子女乳症或處於患有其之風險下。

【0333】 在又一態樣中，本發明係關於藉由本文所述方法中之任一者製備之包含(Z)-因多昔芬或其鹽或多形體的組合物，其中該組合物投與

患有激素依賴性乳房病症、激素依賴性生殖道病症或二者或處於患有其之風險下的個體，且其中個體之激素依賴性乳房病症或激素依賴性生殖道病症係他莫昔芬難治性的或他莫昔芬抗性的。

【0334】在又一態樣中，本發明係關於藉由本文所述方法中之任一者製備之包含(Z)-因多昔芬或其鹽或多形體的組合物，其中該組合物以0.01 mg、0.05 mg、0.1 mg、0.25 mg、0.5 mg、0.75 mg、1.0 mg、1.5 mg、2.0 mg、4 mg、5 mg、10 mg、20 mg、25 mg、50 mg或200 mg (Z)-因多昔芬之單位劑量投與個體。

【0335】在又一態樣中，本發明係關於藉由本文所述方法中之任一者製備之包含(Z)-因多昔芬或其鹽或多形體的組合物，其中該組合物以0.01 mg、0.05 mg、0.1 mg、0.25 mg、0.5 mg、0.75 mg、1.0 mg、1.5 mg、2.0 mg、4 mg、5 mg、10 mg、20 mg、25 mg、50 mg或200 mg (Z)-因多昔芬之劑量投與個體。

【0336】在又一態樣中，本發明係關於藉由本文所述方法中之任一者製備之包含(Z)-因多昔芬或其鹽或多形體的組合物，其中該組合物每天一次、每天兩次、每天三次、每天四次、隔日一次、每週兩次、每週一次、每兩週一次、每月兩次、每月一次、每季度一次、每六個月一次或每年一次投與個體。

【0337】在又一態樣中，本發明係關於藉由本文所述方法中之任一者製備之包含(Z)-因多昔芬或其鹽或多形體的組合物，其中經口投與組合物維持個體之血漿因多昔芬於大於30 nM之含量。

【0338】在又一態樣中，本發明係關於藉由本文所述方法中之任一者製備之包含(Z)-因多昔芬或其鹽或多形體的組合物，其中該組合物投與

個體作為組合療法。

【0339】 在又一態樣中，本發明係關於藉由本文所述方法中之任一者製備之包含(Z)-因多昔芬或其鹽或多形體的組合物，其中組合物投與作為初次療法、前導性療法或輔助療法。

【0340】 在又一態樣中，本發明係關於藉由本文所述方法中之任一者製備之包含(Z)-因多昔芬或其鹽或多形體的組合物，其中該組合物單獨或與第二治療劑組合投與個體。

【0341】 在又一態樣中，本發明係關於藉由本文所述方法中之任一者製備之包含(Z)-因多昔芬或其鹽或多形體的組合物，其中該組合物單獨或與第二治療劑組合投與個體，且其中第二治療劑係比卡魯胺、恩雜魯胺或抗癌藥物(例如曲妥珠單抗)、抗瘤藥，例如卡培他濱(Xeloda)、卡鉑(Paraplatin)、順鉑(Platinol)、環磷醯胺(Neosar)、多西他賽(Docebrez, Taxotere)、多柔比星(阿德力黴素)、聚乙二醇化脂質體多柔比星(Doxil)、泛艾黴素(Ellence)、氟尿嘧啶(5-FU, Adrucil)、吉西他濱(Gemzar)、胺甲喋呤(多個商標名)、太平洋紫杉醇(紫杉醇)、蛋白結合之太平洋紫杉醇(亞伯杉烷)、長春瑞濱(Navelbine)、埃雷布林(Halaven)、伊沙匹隆(Ixempra)或ATP結合盒運輸蛋白之抑制劑。

【0342】 在又一態樣中，本發明係關於治療有需要之個體之方法，其包含投與根據本文揭示之方法中之任一者製備之組合物。

【0343】 在又一態樣中，本發明係關於治療有需要之個體之方法，其包含投與根據本文揭示之方法中之任一者製備之包含(Z)-因多昔芬或其鹽或多形體的組合物。

【0344】 在又一態樣中，本發明係關於治療有需要之個體之方法，

其包含投與根據本文揭示之方法中之任一者製備之包含(Z)-因多昔芬或其鹽或多形體的組合物，其中個體患有激素依賴性乳房病症、激素依賴性生殖道病症或二者或處於患有其之風險下。

【0345】 在又一態樣中，本發明係關於治療有需要之個體之方法，其包含投與根據本文揭示之方法中之任一者製備之包含(Z)-因多昔芬或其鹽或多形體的組合物，其中個體患有激素依賴性乳房病症、激素依賴性生殖道病症或二者或處於患有其之風險下，其中激素依賴性乳房病症或激素依賴性生殖道病症係良性乳房病症、增生、異型、非典型導管增生、非典型小葉狀增生、乳腺密度增加、男子女乳症、DCIS、LCIS、乳癌、早熟症、馬科恩-亞百特氏症候群、子宮內膜癌、卵巢癌、子宮癌、子宮頸癌、陰道癌或外陰癌。

【0346】 在又一態樣中，本發明係關於治療有需要之個體之方法，其包含投與根據本文揭示之方法中之任一者製備之包含(Z)-因多昔芬或其鹽或多形體的組合物，其中個體患有乳癌。

【0347】 在又一態樣中，本發明係關於治療有需要之個體之方法，其包含投與根據本文揭示之方法中之任一者製備之包含(Z)-因多昔芬或其鹽或多形體的組合物，其中個體患有乳癌，且其中乳癌係癌前、早期癌症、非轉移癌症、轉移前癌症、局部晚期癌症或轉移癌症。

【0348】 在又一態樣中，本發明係關於治療有需要之個體之方法，其包含投與根據本文揭示之方法中之任一者製備之包含(Z)-因多昔芬或其鹽或多形體的組合物，其中個體患有前列腺癌且其中個體進一步患有男子女乳症或處於患有其之風險下。

【0349】 在又一態樣中，本發明係關於治療有需要之個體之方法，

其包含投與根據本文揭示之方法中之任一者製備之包含(Z)-因多昔芬或其鹽或多形體的組合物，其中個體患有他莫昔芬難治性 or 他莫昔芬抗性激素依賴性乳房病症或激素依賴性生殖道病症。

【0350】 在又一態樣中，本發明係關於治療有需要之個體之方法，其包含投與根據本文揭示之方法中之任一者製備之包含(Z)-因多昔芬或其鹽或多形體的組合物，其中該組合物以0.01 mg、0.05 mg、0.1 mg、0.25 mg、0.5 mg、0.75 mg、1.0 mg、1.5 mg、2.0 mg、4 mg、5 mg、6 mg、8 mg、10 mg、20 mg、25 mg、50 mg、100 mg或200 mg之單位劑量投與個體。

【0351】 在又一態樣中，本發明係關於治療有需要之個體之方法，其包含投與根據本文揭示之方法中之任一者製備之包含(Z)-因多昔芬或其鹽或多形體的組合物，其中每天一次、每天兩次、每天三次、每天四次、隔日一次、每週兩次、每週一次、每兩週一次、每月兩次、每月一次、每季度一次、每六個月一次或每年一次投與組合物。

【0352】 在又一態樣中，本發明係關於治療有需要之個體之方法，其包含投與根據本文揭示之方法中之任一者製備之包含(Z)-因多昔芬或其鹽或多形體的組合物，其中經口投與組合物維持個體之血漿因多昔芬於大於30 nM之穩態含量。

【0353】 在又一態樣中，本發明係關於治療有需要之個體之方法，其包含投與根據本文揭示之方法中之任一者製備之包含(Z)-因多昔芬或其鹽或多形體的組合物，其中經口投與組合物在投與第一劑量(第1天)後第14天達成個體之血漿因多昔芬於大於30 nM之穩態含量。

【0354】 在又一態樣中，本發明係關於治療有需要之個體之方法，

其包含投與包含(Z)-因多昔芬或其鹽或多形體之組合物，其中經口投與組合物在投與第一劑量(第1天)後第14天達成個體之血漿因多昔芬於大於30 nM之穩態含量。

【0355】 在又一態樣中，本發明係關於治療有需要之個體之方法，其包含投與根據本文揭示之方法中之任一者製備之包含(Z)-因多昔芬或其鹽或多形體的組合物，其中經口投與組合物在投與後(投藥後) 2至10小時達成達到因多昔芬之最大血漿含量的時間。

【0356】 在又一態樣中，本發明係關於治療有需要之個體之方法，其包含投與包含(Z)-因多昔芬或其鹽或多形體的組合物，其中經口投與組合物在投與後(投藥後) 2至10小時達成達到因多昔芬之最大血漿含量的時間。

【0357】 在又一態樣中，本發明係關於治療有需要之個體之方法，其包含投與包含(Z)-因多昔芬或其鹽或多形體之組合物，其中個體中因多昔芬之平均終末消除半衰期在投藥後30至60小時範圍內。

【0358】 在又一態樣中，本發明係關於治療有需要之個體之方法，其包含投與包含(Z)-因多昔芬或其鹽或多形體之組合物，其中個體中因多昔芬之平均終末消除半衰期在投藥後40至55小時範圍內。

【0359】 在另一態樣中，本發明係關於治療患有激素依賴性乳房病症、激素依賴性生殖道病症或二者或處於患有其之風險下之個體的方法，該方法包含投與包含(Z)-因多昔芬或其鹽或多形體之經口組合物，其中組合物之投與達成：

a. 在投與後30小時至60小時範圍內在個體中之因多昔芬之平均半衰期；

b. 在投與後2小時至10小時範圍內之達到因多昔芬之最大血漿含量之時間；及

c. 大於30 nM之因多昔芬之穩態血漿含量。

【0360】 在另一態樣中，本發明係關於患有選自由以下組成之群之激素依賴性乳房病症或激素依賴性生殖道病症或處於患有其之風險下的個體之方法：良性乳房病症、增生、異型、非典型導管增生、非典型小葉狀增生、乳腺密度增加、男子女乳症、DCIS、LCIS、乳癌、早熟症、馬科恩-亞百特氏症候群、子宮內膜癌、卵巢癌、子宮癌、子宮頸癌、陰道癌及外陰癌，該方法包含投與包含(Z)-因多昔芬或其鹽或多形體之經口組合物，其中該組合物之投與達成：

a. 在投與後30小時至60小時範圍內在個體中之因多昔芬之平均半衰期；

b. 在投與後2小時至10小時範圍內之達到因多昔芬之最大血漿含量之時間；及

c. 大於30 nM之因多昔芬之穩態血漿含量。

【0361】 在另一態樣中，本發明係關於治療患有選自由以下組成之群之激素依賴性乳房病症或激素依賴性生殖道病症或處於患有其之風險下的個體之方法：良性乳房病症、增生、異型、非典型導管增生、非典型小葉狀增生、乳腺密度增加、男子女乳症、DCIS、LCIS、乳癌、早熟症、馬科恩-亞百特氏症候群、子宮內膜癌、卵巢癌、子宮癌、子宮頸癌、陰道癌及外陰癌，該方法包含投與包含(Z)-因多昔芬或其鹽或多形體經口組合物，該經口組合物調配為腸溶錠劑、腸溶膠囊型錠劑、腸溶膠囊、延遲釋放錠劑、延遲釋放膠囊型錠劑或延遲釋放膠囊，其中組合物之投與達

成：

- a. 在投與後30小時至60小時範圍內在個體中之因多昔芬之平均半衰期；
- b. 在投與後2小時至10小時範圍內之達到因多昔芬之最大血漿含量之時間；及
- c. 大於30 nM之因多昔芬之穩態血漿含量。

【0362】 在另一態樣中，本發明係關於治療患有選自由以下組成之群之激素依賴性乳房病症或激素依賴性生殖道病症或處於患有其之風險下的個體之方法：良性乳房病症、增生、異型、非典型導管增生、非典型小葉狀增生、乳腺密度增加、男子女乳症、DCIS、LCIS、乳癌、早熟症、馬科恩-亞百特氏症候群、子宮內膜癌、卵巢癌、子宮癌、子宮頸癌、陰道癌及外陰癌，該方法包含投與包含(Z)-因多昔芬或其鹽或多形體經口組合物，該經口組合物調配為腸溶錠劑、腸溶膠囊型錠劑、腸溶膠囊、延遲釋放錠劑、延遲釋放膠囊型錠劑或延遲釋放膠囊，其中組合物之投與達成：

- a. 在投與後30小時至60小時範圍內在個體中之因多昔芬之平均半衰期；
- b. 在投與後2小時至10小時範圍內之達到因多昔芬之最大血漿含量之時間；及
- c. 大於30 nM之因多昔芬之穩態血漿含量；且

其中在腸中釋放至少50%、至少60%、至少70%、至少80%或至少90%之因多昔芬。

【0363】 在另一態樣中，本發明係關於治療患有選自由以下組成之

群之激素依賴性乳房病症或激素依賴性生殖道病症或處於患有其之風險下的個體之方法：良性乳房病症、增生、異型、非典型導管增生、非典型小葉狀增生、乳腺密度增加、男子女乳症、DCIS、LCIS、乳癌、早熟症、馬科恩-亞百特氏症候群、子宮內膜癌、卵巢癌、子宮癌、子宮頸癌、陰道癌及外陰癌，該方法包含投與包含0.01 mg至200 mg (Z)-因多昔芬或其鹽或多形體經口組合物，該經口組合物調配為腸溶錠劑、腸溶膠囊型錠劑、腸溶膠囊、延遲釋放錠劑、延遲釋放膠囊型錠劑或延遲釋放膠囊，其中組合物之投與達成：

a. 在投與後30小時至60小時範圍內在個體中之因多昔芬之平均半衰期；

b. 在投與後2小時至10小時範圍內之達到因多昔芬之最大血漿含量之時間；及

c. 大於30 nM之因多昔芬之穩態血漿含量；且

其中在腸中釋放至少50%、至少60%、至少70%、至少80%或至少90%之因多昔芬。

【0364】 在另一態樣中，本發明係關於治療患有選自由以下組成之群之激素依賴性乳房病症或激素依賴性生殖道病症或處於患有其之風險下的個體之方法：良性乳房病症、增生、異型、非典型導管增生、非典型小葉狀增生、乳腺密度增加、男子女乳症、DCIS、LCIS、乳癌、早熟症、馬科恩-亞百特氏症候群、子宮內膜癌、卵巢癌、子宮癌、子宮頸癌、陰道癌及外陰癌，該方法每日包含投與包含0.01 mg至200 mg (Z)-因多昔芬或其鹽或多形體經口組合物，該經口組合物調配為腸溶錠劑、腸溶膠囊型錠劑、腸溶膠囊、延遲釋放錠劑、延遲釋放膠囊型錠劑或延遲釋放膠囊，

其中組合物之投與達成：

- a. 在投與後30小時至60小時範圍內在個體中之因多昔芬之平均半衰期；
- b. 在投與後2小時至10小時範圍內之達到因多昔芬之最大血漿含量之時間；及
- c. 大於30 nM之因多昔芬之穩態血漿含量。

【0365】 在另一態樣中，本發明係關於治療患有選自由以下組成之群之激素依賴性乳房病症或激素依賴性生殖道病症或處於患有其之風險下的個體之方法：良性乳房病症、增生、異型、非典型導管增生、非典型小葉狀增生、乳腺密度增加、男子女乳症、DCIS、LCIS、乳癌、早熟症、馬科恩-亞百特氏症候群、子宮內膜癌、卵巢癌、子宮癌、子宮頸癌、陰道癌及外陰癌，該方法每日包含投與包含0.01 mg至200 mg (Z)-因多昔芬或其鹽或多形體經口組合物，該經口組合物調配為腸溶錠劑、腸溶膠囊型錠劑、腸溶膠囊、延遲釋放錠劑、延遲釋放膠囊型錠劑或延遲釋放膠囊，其中組合物之投與達成：

- a. 在投與後30小時至60小時範圍內在個體中之因多昔芬之平均半衰期；
- b. 在投與後2小時至10小時範圍內之達到因多昔芬之最大血漿含量之時間；及
- c. 大於30 nM之因多昔芬之穩態血漿含量；且

其中在腸中釋放至少50%、至少60%、至少70%、至少80%或至少90%之因多昔芬。

【0366】 在另一態樣中，本發明係關於治療患有選自由以下組成之

群之激素依賴性乳房病症或激素依賴性生殖道病症或處於患有其之風險下的個體之方法：良性乳房病症、增生、異型、非典型導管增生、非典型小葉狀增生、乳腺密度增加、男子女乳症、DCIS、LCIS、乳癌、早熟症、馬科恩-亞百特氏症候群、子宮內膜癌、卵巢癌、子宮癌、子宮頸癌、陰道癌及外陰癌，該方法每日包含投與包含0.01 mg至200 mg (Z)-因多昔芬或其鹽或多形體經口組合物，該經口組合物調配為腸溶錠劑、腸溶膠囊型錠劑、腸溶膠囊、延遲釋放錠劑、延遲釋放膠囊型錠劑或延遲釋放膠囊，其中組合物之投與達成：

a. 在投與後30小時至60小時範圍內在個體中之因多昔芬之平均半衰期；

b. 在投與後2小時至10小時範圍內之達到因多昔芬之最大血漿含量之時間；及

c. 大於30 nM之因多昔芬之穩態血漿含量；

其中外推至時間無窮大之平均曲線下面積(AUC_{0-inf})係200 hr*ng/mL至10000 hr*ng/mL、300 hr*ng/mL至8000 hr*ng/mL、400 hr*ng/mL至6000 hr*ng/mL或700 hr*ng/mL至6000 hr*ng/mL；且

其中在腸中釋放至少50%、至少60%、至少70%、至少80%或至少90%之因多昔芬。

【0367】 在又一態樣中，本發明係關於治療有需要之個體之方法，其包含投與根據本文揭示之方法中之任一者製備之包含(Z)-因多昔芬或其鹽或多形體的組合物，其中該方法係初次療法、前導性療法或輔助療法。

【0368】 在又一態樣中，本發明係關於治療有需要之個體之方法，其包含投與根據本文揭示之方法中之任一者製備之包含(Z)-因多昔芬或其

鹽或多形體的組合物，其中組合物投與個體作為組合療法。

【0369】 在又一態樣中，本發明係關於治療有需要之個體之方法，其包含投與根據本文揭示之方法中之任一者製備之包含(Z)-因多昔芬或其鹽或多形體的組合物，其中組合物單獨或與第二治療劑組合投與個體。

【0370】 在又一態樣中，本發明係關於治療有需要之個體之方法，其包含投與根據本文揭示之方法中之任一者製備之包含(Z)-因多昔芬或其鹽或多形體的組合物，其中組合物與選自由以下組成之群之第二治療劑一起投與個體：比卡魯胺、恩雜魯胺或抗癌藥物(例如曲妥珠單抗)、抗瘤藥，例如卡培他濱(Xeloda)、卡鉑(Paraplatin)、順鉑(Platinol)、環磷醯胺(Neosar)、多西他賽(Docefrez, Taxotere)、多柔比星(阿德力黴素)、聚乙二醇化脂質體多柔比星(Doxil)、泛艾黴素(Ellence)、氟尿嘧啶(5-FU, Adrucil)、吉西他濱(Gemzar)、胺甲喋呤(多個商標名)、太平洋紫杉醇(紫杉醇)、蛋白結合之太平洋紫杉醇(亞伯杉烷)、長春瑞濱(Navelbine)、埃雷布林(Halaven)、伊沙匹隆(Ixempra)及ATP盒結合蛋白運輸抑制劑。

【0371】 在又一態樣中，本發明係關於治療及預防個體之激素依賴性乳房病症、激素依賴性生殖道病症或二者的用途，該用途包含：

向個體投用包含他莫昔芬之第一組合物；

測定自個體獲得之測試樣品中個體之他莫昔芬-代謝物曲線；

測定與參照他莫昔芬-代謝物曲線中血漿因多昔芬之含量相比，基於個體之他莫昔芬-代謝物曲線之個體之血漿因多昔芬的含量降低；及

向個體投與本發明組合物。

【0372】 在又一態樣中，本發明係關於治療及預防個體之激素依賴性乳房病症、激素依賴性生殖道病症或二者的用途，該用途包含：

向個體投用包含他莫昔芬之第一組合物；

測定自個體獲得之測試樣品中個體之他莫昔芬-代謝物曲線；

測定與參照他莫昔芬-代謝物曲線中血漿因多昔芬之含量相比，基於個體之他莫昔芬-代謝物曲線之個體之血漿因多昔芬的含量降低；及

向個體投與本發明組合物；

其中以足以維持個體之血漿因多昔芬於大於30 nM之穩態含量的劑量經口投與組合物；

其中他莫昔芬-代謝物曲線包含至少他莫昔芬、4-羥基他莫昔芬、n-去甲基他莫昔芬或因多昔芬之組；

其中激素依賴性乳房病症或激素依賴性生殖道病症係良性乳房病症、增生、異型、非典型導管增生、非典型小葉狀增生、乳腺密度增加、男子女乳症、DCIS、LCIS、乳癌、早熟症、馬科恩-亞百特氏症候群、子宮內膜癌、卵巢癌、子宮癌、子宮頸癌、陰道癌或外陰癌；

其中激素依賴性乳房病症係癌前、早期癌症、非轉移癌症、轉移前癌症、局部晚期癌症或轉移癌症；

其中激素依賴性乳房病症係非轉移癌症；

其中個體患有前列腺癌，且其中個體進一步患有男子女乳症或處於患有其之風險下；或

其中激素依賴性乳房病症或激素依賴性生殖道病症係他莫昔芬難治性的或他莫昔芬抗性的。

【0373】 在又一態樣中，本發明係關於在有需要之個體中用於治療患有激素依賴性乳房病症或激素依賴性生殖道病症或處於患有其之風險下的個體之套組，其包含：(a) 本發明組合物；及(b) 用於容納組合物之密封

容器；及c) 經口投與組合物之使用說明書。

【0374】 在又一態樣中，本發明係關於在有需要之個體中用於治療患有激素依賴性乳房病症或激素依賴性生殖道病症或處於患有其之風險下的個體之套組，其包含：(a) 本發明組合物；及(b) 用於容納組合物之密封容器；及c) 經口投與組合物之使用說明書，其中該套組包含選自由以下組成之群之第二治療劑：比卡魯胺、恩雜魯胺及抗癌藥物(例如曲妥珠單抗)、抗瘤藥，例如卡培他濱(Xeloda)、卡鉑(Paraplatin)、順鉑(Platinol)、環磷醯胺(Neosar)、多西他賽(Docefrez, Taxotere)、多柔比星(阿德力黴素)、聚乙二醇化脂質體多柔比星(Doxil)、泛艾黴素(Ellence)、氟尿嘧啶(5-FU, Adrucil)、吉西他濱(Gemzar)、胺甲喋呤(多個商標名)、太平洋紫杉醇(紫杉醇)、蛋白結合之太平洋紫杉醇(亞伯杉烷)、長春瑞濱(Navelbine)、埃雷布林(Halaven)、伊沙匹隆(Ixempra)及ATP-盒結合蛋白運輸抑制劑。

【0375】 在又一態樣中，本發明係關於根據包含組合物之套組中所包括之使用說明書向有需要之個體投與根據本文所述方法中之任一者製備之組合物的方法。

實例

【0376】 本文所用之縮寫

ACN/PPW = 乙腈/過程純化水

NaHCO₃ = 碳酸氫鈉

HCl = 鹽酸

THF = 四氫呋喃

MeTHF = 2-甲基四氫呋喃

CH_2Cl_2 = 二氯甲烷

EtOH = 乙醇

MeOH = 甲醇

EtOAc = 乙酸乙酯

IPA = 異丙醇(Isopropyl alcohol, isopropanol)

TFA = 三氟乙酸

TCA = 三氯乙酸

PPW = 過程純化水

IPA/PPW = 異丙醇/過程純化水

實例1：(Z)-因多昔芬游離鹼之富集及製備

A. 分段結晶

【0377】 (Z)-因多昔芬游離鹼(原料藥)可自(E)-因多昔芬及(Z)-因多昔芬之混合物藉由本文所述分段結晶來製備。簡言之，使用(E)-因多昔芬及(Z)-因多昔芬同種型之市售粗製因多昔芬混合物(Astatech Ltd. China)作為起始材料以製備呈游離鹼形式之(Z)-因多昔芬。

【0378】 i. 藉由將1 g具有比率(E/Z比率)為51/1、1/1.8及1/5.8之(E)-因多昔芬及(Z)-因多昔芬之因多昔芬各自懸浮於10×體積之溶劑異丙醇(IPA)中製備E/Z-因多昔芬溶液。藉由將1 g E/Z比率為51/1、1/1.8及1/5.8之因多昔芬各自懸浮於10×體積之溶劑EtOAc中製備第二組溶液。將溶液加熱至50℃之第一溫度，從而產生熱漿液，並於50℃下攪拌過夜。使用孔徑為0.5 μm 之纖維素過濾器過濾熱漿液樣品。隨後將混合物冷卻至第二溫度(室溫23℃)，同時攪拌12小時以實現結晶。使用孔徑為0.5 μm 之纖維素過濾器過濾冷卻樣品之等份試樣。取溫度50℃及23℃中之每一者

下之固體及濾液之等份試樣並藉由HPLC-UV監測以測定其E/Z-因多昔芬比率。將(Z)-因多昔芬富集濾液及E-因多昔芬富集濾液添加回其各別母液中。

【0379】 使用Luna phenyl-hexyl管柱(4.6 mm × 150 mm × 3 μm之粒徑)實施樣品之HPLC-UV分析。管柱溫度係40℃且樣品隔室溫度維持於環境溫度下。藉由將固體及濾液以0.2 mg/ml樣品溶解於甲醇中作為樣品緩衝液來製備樣品。隨後將樣品以20 μl之注射體積注射至管柱中。同樣，使用具有梯度溶析之移動相中之輕度酸性(pH 4.3)甲酸銨緩衝液/甲醇。移動相系統由以下組成：移動相A (MPA)緩衝液係10 mM HCOONH₄，具有水中之0.03% HCOOH緩衝液，且移動相B (MPB)緩衝液係甲醇中之10 mM HCOONH₄，且使用梯度程式。

【0380】 表1：梯度程式

時間(m)	MPA (%)	MPB (%)
0	50	50
15	30	70
25	5	95
30	50	50

【0381】 運行時間係30 m，流速係1.0 mL/m，且延遲時間係5 m。藉由243 nm下之UV檢測來檢測樣品。(E)-因多昔芬之滯留時間通常係12.95至13.20 m，且對於(Z)-因多昔芬係14.0至14.33 m。(E)-因多昔芬之相對滯留時間(RRT)係0.4至0.9，且對於(Z)-因多昔芬係1.0。

【0382】 表2：自E/Z-因多昔芬混合物於IPA及EtOAc中之熱漿液之因多昔芬(Z)-及(E)-異構物的富集。

		樣品					
		1	2	3	4	5	6
E/Z-因多昔芬比率		51/1	1/1.8	1/5.8	51/1	1/1.8	1/5.8
E/Z-因多昔芬		1 g	1 g	1 g	1 g	1 g	1 g
溶劑		IPA (10 ×)			EtOAc (10 ×)		
50°C	固體	85/1 (97.0%/1.1%)	N/A (溶解)	1/4.2 (18.9%/79.6%)	≥100/1 (97.9%/0.7%)	1.9/1 (65.4%/34.2%)	1/24 (3.9%/94.8%)
	濾液	12/1 (87.0%/7.0%)	N/A (溶解)	1/47 (2.1%/97.4%)	5.4/1 (66.2%/12.3%)	1/2.4 (29.2%/68.7%)	1/2.5 (28.0%/70.1%)
23°C	固體	≥100/1 (98.2%/0.3%)	1/2.1 (31.8%/67.2%)	1/90 (1.1%/98.1%)	≥100/1 (99.0%/0.4%)	1.3/1 (55.9%/43.1%)	1/6.9 (12.6%/86.9%)
	濾液	3.6/1 (70.1%/19.6%)	1/1.7 (36.5%/60.6%)	1/1.3 (43.4%/54.9%)	1.6/1 (37.7%/23.0%)	1/6.7 (12.6%/84.3%)	1/2.6 (26.2%/84.3%)

【0383】 結果(表2)顯示，可使用市售粗製E/Z-因多昔芬起始材料自利用IPA及EtOAc製得之因多昔芬混合物之熱漿液富集Z-因多昔芬。可自E/Z為1:1及在混合物中Z-因多昔芬含量較高(例如，1:8及1:5.8)之E/Z-因多昔芬混合物純化Z-因多昔芬。在單一步驟中使用分段結晶方法達成大量Z-因多昔芬富集，例如E/Z比率為1:90，如本文實例1A中所述。觀察到(Z)-因多昔芬在EtOAc中比(E)-因多昔芬更穩定。與IPA相比，(Z)-因多昔芬亦往往在EtOAc中以更大量保留於濾液中。固體及濾液二者可用於製備(Z)-因多昔芬游離鹼。亦可藉由將濾液添加回第一濾液(第一母液)實施Z-因多昔芬之系列富集。

【0384】 類似地，可自E/Z混合物中E-因多昔芬含量較高之E/Z-因多昔芬混合物純化E-因多昔芬。

【0385】 ii. 在如下實驗中獲得類似結果：其中將E/Z-因多昔芬混合物懸浮於利用IPA/PPW (1:1 v/v)之混合物製備之熱漿液並用預冷卻之IPA/PPW

(1:1)萃取及洗滌以形成結晶固體及具有富集(Z)-因多昔芬之濾液。

B. 自固體部分之重結晶

【0386】 可藉由使E/Z-因多昔芬比率為51:1、1:1.8及1:5.6之因多昔芬混合物及自分段結晶獲得之固體及母液經受一或多輪重結晶來實施(Z)-因多昔芬之系列富集。

【0387】 (Z)-因多昔芬可以實質上純化形式自粗製E/Z-因多昔芬混合物、(Z)富集之結晶固體及(Z)富集之母液藉由在如本文所述條件下用溶劑(例如乙醇、乙酸乙酯/正庚烷、丙酮/MTBE、IPA、IPA/PPW及諸如此類)重結晶來富集。

【0388】 乙醇. 使用自上述E/Z-因多昔芬熱IPA漿液混合物獲得之結晶固體以獲得進一步純化之Z-因多昔芬。在冷卻至23℃後，將上述表2之樣品2 (80 g)及樣品3 (79 g)之固體部分合併並使用1000 mL (1L) EtOH重結晶。將乙醇混合物加熱至回流。溶解點係於75℃下。使用纖維素過濾器(孔徑為0.5 μm)過濾加熱之溶液以移除外來雜質，例如因拋光過濾引入之棉纖維。隨後於70℃下將濾液溶液最初攪拌30分鐘。隨後將溶液冷卻至0℃至5℃並於0℃至5℃下繼續攪拌5 h。再次過濾溶液。用200 mL EtOH洗滌過濾器上之晶體。

【0389】 結果顯示，在用EtOH重結晶時，因多昔芬之固體晶體的E/Z比率 $\geq 1/100$ (0.22%/99.48%)且濾液中因多昔芬之E/Z比率為1/5.9 (13.93%/82.48%)。藉由此方法執行之至少3個不同實驗之HPLC分析顯示，(Z)因多昔芬滯留時間係14.00 m，E-因多昔芬滯留時間係13.14 m。(Z)-因多昔芬含量在97%至99.48%範圍內，而(E)-因多昔芬含量在0.22%至2.14%範圍內。其他雜質<1%。

【0390】 乙酸乙酯/正庚烷. 如下文所述研究利用EtOAc/正庚烷重結晶之可行性。

【0391】 將5 g因多昔芬(E/Z比率為1/5.8)添加至EtOAc/正庚烷(140 mL，1/1 v/v)中並加熱回流(約82℃)，同時攪拌過夜，以獲得澄清溶液。混合物之濁點係30℃。隨後將混合物冷卻至室溫以沈澱產物並進行過濾。在如上文所述分離後，固體產物之因多昔芬藉由HPLC測得E/Z比率為1/8.1 (10.9%:88.60%)，且產物產率為66% (3.3 g)。濾液中之(Z)-因多昔芬以1:3 (23.94%:74.47%)之E/Z比率富集。使用EtOAc/正庚烷之重結晶亦可提供比率類似於如表3中所示之熱IPA漿液的純化Z-因多昔芬。

【0392】 表3：使用EtOAc/正庚烷溶劑之E/Z-因多昔芬混合物之(Z)-因多昔芬的重結晶.

參數		結果
E/Z因多昔芬- E/Z比率為 1/5.8		5 g
EtOAc/正庚烷溶劑(1:1)		140 mL
加熱至溶解		約82℃ (回流)
濁點		約30℃
冷卻至RT並過濾		23℃，1 hr
產物之E/Z比率	固體	3.3 g，1/8.1 (10.90%/88.60%)
	濾液	1/3.0 (23.94%/72.47%)

【0393】 丙酮/MTBE. 將0.5 g因多昔芬(E/Z比率為1/1.8)添加至丙酮(10 v；5 mL)溶劑中，並將反溶劑MTBE (9 mL)添加至溶液中並加熱回流(約82℃)，同時攪拌過夜，以獲得澄清溶液。混合物之濁點係約22℃。隨後將混合物冷卻至室溫以沈澱產物並進行過濾。固體產物中之因多昔芬藉由HPLC測得E/Z比率為39/1，而濾液以1:2.6之E/Z比率富集(Z)-因多昔芬。丙酮/MTBE溶劑系統可用於將E-因多昔芬作為固體與濾液中之(Z)-因

多昔芬分離。

C. 自母液之重結晶

【0394】 可自如下表4及5中所示富集(Z)-因多昔芬之母液回收純化(Z)-因多昔芬。

【0395】 i. 可將粗製E/Z-因多昔芬混合物之起始材料溶解於第一溶劑乙酸乙酯中，以形成第一母液，可藉由如表4中所述添加第二溶劑(例如正庚烷或乙醇)之第二步驟自該第一母液回收(Z)-因多昔芬。

【0396】 表4. Z-因多昔芬之重結晶

參數		結果	
		批號	
		1	2
E/Z-因多昔芬(E/Z = 1/1.8)		5 g	10 g
EtOAc (第一溶劑)		50 mL	50 mL
加熱至溶解		約68°C	約78°C (回流)
濁點°		約33°C	約38°C
冷卻至RT並過濾		23°C，1 h	23°C，1 h
產物之E/Z比率	固體	0.87g，8.5/1 (89.37%/10.49%)	1.53 g，1/1 (49.32%/49.80%)
	濾液	1/3.8 (20.13%/76.86%)	1/ 2.6 (27.29%/70.09%)
濾液濃度		至5 mL、25 mL	至乾燥
加熱至溶解		約68°C	約68°C
添加溶劑/反溶劑(第二溶劑)		正庚烷，40 mL，未觀察到沈澱	EtOH，50 mL，加熱至溶解
冷卻至RT並過濾		23°C，過夜	23°C (濁點約28°C)
產物之E/Z比率	固體	3.0g, 1/4.2 (18.70%/78.95%)	3.2 g, 1/12 (7.52%/90.24%)
	濾液	1/3.2 (21.65%/70.35%)	1/1.5 (39.35%/57.76%)

【0397】 ii. 藉由包括以下之過程製備(Z)-因多昔芬：將粗製E/Z-因多昔芬混合物溶解於第一溶劑乙酸乙酯、將(Z)-因多昔芬富集至第一母液的第一步驟；添加第二溶劑IPA以形成結晶(Z)-因多昔芬及第二母液的第二步驟；及添加第三溶劑乙醇以自第二母液重結晶及回收(Z)-因多昔芬的步驟。

【0398】 簡言之，分別將因多昔芬(E/Z = 1/1.8, 30 g)及(E/Z = 1.2/1, 50 g non-GMP)溶解於300 mL及500 mL EtOAc中，加熱至溶解(約70°C)。隨後將混合物冷卻至25°C，同時攪拌過夜以沈澱。過濾懸浮液並藉由HPLC測定固體及濾液之E/Z比率。

【0399】 接下來，將濾液濃縮至乾燥且在攪拌的同時分別添加230 mL及900 mL IPA以形成熱漿液(50°C)。將熱漿液於50°C下連續攪拌過夜。隨後將漿液冷卻至25°C分別達0.5 h及1 h，並過濾。再次測定固體及濾液中之Z-因多昔芬。

【0400】 藉由於NMT 70°C下加熱至溶解並冷卻至25°C分別達0.5 h及1 h進一步自148 mL及220 mL EtOH重結晶每一樣品(14.8 g及21.6 g)之固體。將樣品進一步冷卻至0°C至5°C達1 h並過濾。藉由HPLC再次測定固體及濾液之E/Z比率。每一樣品之E/Z比率及純度提供於下表5中。

【0401】 表5：自(Z)-因多昔芬富集之母液之(Z)-因多昔芬的回收

參數	結果	
	批號	
	1	2
E/Z-因多昔芬比率	1/1.8	1.2/1
E/Z-因多昔芬量	30 g	50 g
EtOAc	300 mL	500 mL
加熱至溶解	約70°C	約70°C

濁點		約33°C	約33°C
冷卻至RT		25°C , 3 h	25°C , 過夜
產物之E/Z 比率	固體	4.5/1 (80.52%/17.73%)	13.5/1 (92.44/6.83%)
	濾液	1/5.0 (16.02%/80.71%)	1/6.8 (12.34%/84.45%)
濾液濃度		以移除EtOAc	與IP (400 ml × 2)交換
添加IPA		230 mL	900 mL
最終體積			250 mL
熱漿液		50°C 過夜	50°C , 過夜
冷卻至RT並過濾		25°C , 4 h	25°C , 4 h
產物之E/Z 比率	固體	1/31.7 (3.0%/95.15%)	1.31.9 (2.94%/93.74%)
	濾液	1/1.6 (36.16%/58.78%)	1/1.7 (32.17%/55.92%)
用於重結晶之E/Z-因多昔芬		14.8 g	21.6 g
EtOH		148 mL	220 mL
加熱至溶解		約70°C	約70°C
冷卻至RT		25°C , 0.5 h	25°C , 1 h
產物之E/Z 比率	固體	-	1/76.9 (1.26%/91.91%)
	濾液	-	1/20.1 (4.57%/91.91%)
冷卻至0°C至5°C並過濾		0°C至5°C , 1 h	0°C至5°C , 1 h
產物之E/Z 比率	固體(?)	1/51.8 (1.86%/96.31%)	1/118.7 (0.82%/97.30%)
	濾液(?)	1/6.8 (12.72%/86.23%)	1/8 (10.54%/84.66%)
總產率		31%	29%

【0402】 結果顯示，可藉由使E/Z-因多昔芬混合物經受利用第一溶劑乙酸乙酯之分段結晶以形成結晶固體及第一母液、使第一母液經受利用第二溶劑(例如熱IPA)之結晶以形成第二結晶固體及第二母液及隨後自第三溶劑(例如乙醇)重結晶固體獲得大於90%之純化結晶(Z)-因多昔芬。大於95%之(Z)-因多昔芬產率係可行的。(E)/(Z)-因多昔芬之比率可自約

1.2:1 及 1:1.8 至 1:51 改良至 1:118 以上。藉由如上文所述 HPLC 方法分析 (Z)-因多昔芬之雜質特性且發現少於 <2%。(Z)-因多昔芬及 (E)-因多昔芬之滯留時間分別係 14.19 m 及 13.2 m。

實例2：富含(E)-因多昔芬之E/Z-混合物之再平衡

【0403】 富含(E)-因多昔芬之E/Z-因多昔芬混合物亦可用於製備Z-因多昔芬游離鹼(除了可用於製備純化(E)-因多昔芬外)。將富含(E)-因多昔芬之E/Z-因多昔芬混合物自E/Z比率為 $\geq 1.5:1$ (例如，E/Z比率為51:1) 再平衡至約1:1混合物。本發明涵蓋以下想法：可利用具有任何E/Z比率 (例如99:1至1:99)之起始E/Z-因多昔芬混合物實施再平衡。該再平衡可用於製備穩定約1:1混合物之(E)/(Z)-因多昔芬以及如上文實例1中所述之進一步富集及純化之Z-因多昔芬游離鹼。

【0404】 簡言之，藉由在酸(例如鹽酸、三氯乙酸或三氟乙酸)存在下將粗製E/Z-因多昔芬溶解於惰性溶劑(例如乙腈/水(8:1)或二氯甲烷)中將(E)-因多昔芬轉化為(Z)-因多昔芬。將具有ACN/PPW之反應混合物於60℃下攪拌1小時，同時將具有二氯甲烷及TFA之反應混合物於RT下攪拌1小時。在如表6中所述實施處理後，產物之E/Z比率測得為E/Z-因多昔芬(比率為約1:1)且純度大於90%。

【0405】 表6：E/Z-因多昔芬(E/Z比率為51/1)至約1:1之E/Z比率之再平衡

參數	結果	
	樣品	
	1	2
E/Z-因多昔芬 (E/Z比率 = 51/1)	0.5 g (灰白色粉末)	0.5 g (灰白色粉末)

溶劑	ACN/PPW = 8/1 ， 5 mL (白色漿液)	CH ₂ Cl ₂ ， 5 mL (白色漿液)
酸	6N HCl ， 5 mL	TFA ， 5 mL
攪拌	約60℃ ， 6 h (粉色溶液至 澄清溶液)	約23℃ ， 1 h (橙色澄清溶 液)
處理	用NaHCO ₃ 之飽和溶液淬 滅，用鹽水洗滌有機層並 將有機層蒸發至乾燥	用NaHCO ₃ 之飽和溶液淬 滅，用鹽水洗滌有機層並 將有機層蒸發至乾燥
產物	米色固體	灰白色固體
E/Z比率	約1/1 (49.28%/47.70%)	約1.3/1 (54.51%/41.9%)
純度	96.98%	96.20%

實例3：(E)-因多昔芬之純化

【0406】 藉由將反應混合物加熱至NMT 70℃ 在EtOH (500 mL)中重結晶純化(E)-因多昔芬以得到澄清溶液，冷卻至0℃ 至5℃ 以沈澱產物。在藉由本文所述方法純化後，獲得38.1 g (E)-因多昔芬，產率為76%且純度為97.6%。

實例4：放大

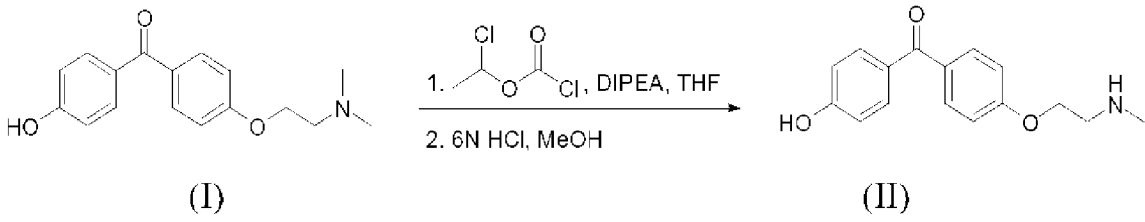
【0407】 本文揭示之合成及純化方法亦可用於放大製備(Z)-因多昔芬，其用於製造工業藥品劑型，例如，經口、經皮/局部、經鼻、導管內非經腸劑型，用於個體中之臨床使用。藉由將5 g、100 g及110 g E/Z比率為1/5.8之E/Z-因多昔芬混合物(式(III)化合物)懸浮於10×體積之IPA中實施使用E/Z-因多昔芬混合物之結晶的可行性並加熱至50℃ 並於50℃ 下攪拌4 h。使用孔徑為0.5 μm之纖維素過濾器過濾樣品且在固體中測定E/Z比率。過濾後，將樣品冷卻至23℃ 並於23℃ 下繼續攪拌4 h。再次過濾樣品。如上文所述藉由HPLC監測固體及濾液之(E)-因多昔芬及(Z)-因多昔芬含量且結果提供於下**表7**中。

【0408】 表7. (Z)-因多昔芬之放大製備

參數		結果		
		樣品		
		1	2	3
E/Z-因多昔芬比率為1/5.8		5 g	100 g	110 g
IPA (10 ×)		50 mL	1000 mL	1100 mL
50℃	固體	1/20 (4.71%/94.50%)	1/22 (4.25%/94.88%)	1/16 (5.85%/93.24%)
	濾液	1/3.1 (26.54%/72.23%)	1/2.2 (30.62%/67.52%)	1/2.3 (29.94%/68.04%)
冷卻至23℃，攪拌4 h	固體	1/78 (1.26%/97.69%)	1/78 (2.14%/97.24%)	1/74 (1.32%/98.12%)
	濾液	1/1.1 (50/0.75%/47.1%)	1.1/1 (51.47%/45.88%)	1.2/1 (53.03%/43.81%)

【0409】 結果顯示，Z-因多昔芬可自E/Z-因多昔芬混合物自IPA溶劑以高於≥ 90%之濃度以結晶固體形式以及濾液中≥ 65% (Z)-因多昔芬游離鹼來獲得。因此，IPA可用作第一溶劑或第二溶劑或二者。

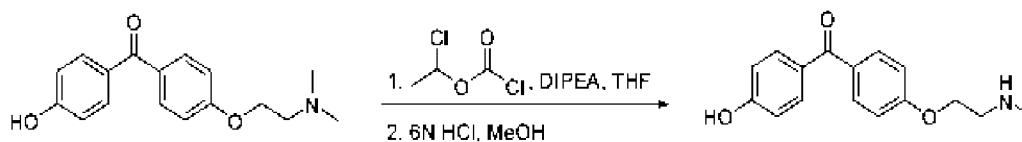
實例5： [4-[2-(甲基胺基)乙氧基]苯基](4-羥基苯基)甲酮之工業上可放大的製備



【0410】 在N₂氣氛下向適宜10L反應器中裝入起始材料[4-[2-(二甲基胺基)乙氧基]苯基](4-羥基苯基)甲酮式(I)化合物(0.5 kg, 1.0 equiv.)、DIPEA (1.5 kg, 6.65 equiv., 3.0 wt./wt.)及四氫呋喃(5 L, 10 vol./wt., 8.9 wt./wt.)。緩慢添加氯甲酸1-氯乙酯(1.7 kg, 6.65 equiv., 3.3 wt./wt.)，同

時維持內部溫度於NMT 20°C。將混合物加熱回流並在回流溫度下攪拌NLT 12 hr。於NMT 75°C下在減壓下蒸發混合物直至體積達到最低可攪動體積為止。緩慢添加甲醇(2.5 L, 5 vol./wt., 4.0 wt./wt.)且於NMT 75°C下在減壓下蒸餾混合物直至體積達到最低可攪動體積為止。添加甲醇(2.5 L, 5 vol./wt., 4.0 wt./wt.)且於NMT 75°C下在減壓下蒸餾混合物直至體積達到最低可攪動體積為止。再次添加甲醇(2.5 L, 5 vol./wt., 4.0 wt./wt.)且於NMT 75°C下在減壓下進一步蒸餾混合物直至體積再次達到最低可攪動體積為止。向混合物中添加甲醇(2 L, 4 vol./wt., 3.2 wt./wt.)及6N HCl (2 L, 4 vol./wt., 4.0 wt./wt.)並將混合物加熱回流。在回流溫度下將混合物攪拌NLT 12 hr。反應完成後，於NMT 75°C下在減壓下蒸發混合物直至移除大部分MeOH為止。將混合物冷卻至25±5°C並緩慢添加8N NaOH (2.5 L, 5 vol./wt., 5.0 wt./wt.)直至混合物之pH為11-12為止。將混合物於0°C至5°C下攪拌NLT 2 hr。過濾混合物並用H₂O (1 L, 2 vol./wt.)及乙酸乙酯(1 L, 2 vol./wt., 1.8 wt./wt.)洗滌。於NMT 50°C下在減壓下乾燥濕餅，以得到(4-羥基苯基)(4-(2-(甲基胺基)乙氧基)苯基)甲酮式(II)化合物。產率：297 gm, 63%；純度：100% (預計產率 - 60 - 90%)

實例6： [4-[2-(甲基胺基)乙氧基]苯基](4-羥基苯基)甲酮之工業上可放大的製備

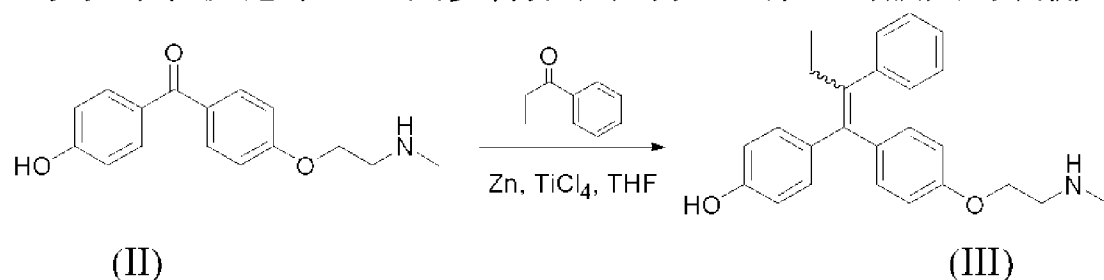


【0411】 在N₂氣氛下向適宜2 L反應器中裝入起始材料[4-[2-(二甲基胺基)乙氧基]苯基](4-羥基苯基)甲酮式(I)化合物(70 gm, 1.0 equiv.)、N-乙基二異丙胺(126 gm, 4.0 equiv., 1.8 wt.)及四氫呋喃(700 mL, 10.0 vol., 8.9 wt.)。將混合物加熱至NLT 60°C並添加氯甲酸1-氯乙酯(140 gm,

第 121 頁(發明說明書)

4.0 equiv., 2.0 wt.)。將混合物加熱回流並攪拌NLT 12 hr。濃縮混合物直至體積達到3 vol。緩慢添加甲醇(350 mL, 5.0 vol., 4.0 wt.)並濃縮混合物直至體積達到3 vol. (210 mL)。接下來，添加甲醇(350 mL, 5.0 vol., 4.0 wt.)並濃縮混合物直至體積達到4 vol. (280 mL)。添加6N HCl (280 mL, 4.0 vol., 4.0 wt.)並將混合物加熱回流。在回流溫度下將混合物攪拌NLT 12 hr。反應完成後，濃縮混合物直至體積達到約4 vol. (280 mL)。將混合物冷卻至環境溫度，且緩慢添加8N NaOH (NLT 350 mL, 5.0 vol., 5.0 wt.)直至混合物之pH為NLT 13為止。向混合物中添加乙酸乙酯(280 mL, 4.0 vol., 3.6 wt.)用於萃取。相分離後，向水層中添加6N HCl (NLT 42 mL, 0.6 vol., 0.6 wt.)直至pH為8-10為止。將混合物冷卻至 $0\pm5^{\circ}\text{C}$ 並攪拌NLT 2 hr。過濾混合物且用純化水(NLT 140 mL, 2.0 vol., 2.0 wt.)及乙酸乙酯(NLT 140 mL, 2 vol., 1.8 wt.)洗滌。於NMT 60°C 下在減壓下乾燥濕餅，以得到(4-羥基苯基)(4-(2-(甲基胺基)乙氧基)苯基)甲酮式(II)化合物。產率：55.2 gm，83%；純度：100% (預計產率 - NLT 70%)。

實例7：麥克默裡反應中E/Z-因多昔芬混合物之工業上可放大的製備



【0412】在 N_2 氣氛下向適宜10 L反應器中裝入Zn粉末(0.27 kg, 4.0 equiv., 0.9 wt./wt.)及四氫呋喃(1.5 L, 5 vol./wt., 4.4 wt./wt.)。緩慢添加 TiCl_4 (0.42 kg, 2.0 equiv., 1.4 wt./wt.)，同時維持內部溫度於NMT 15°C 下。將反應物加熱回流並於回流溫度下攪拌NLT 2 hr。添加自步驟1獲得之(4-羥基苯基)(4-(2-(甲基胺基)乙氧基)苯基)甲酮式(II)化合物(0.297 kg,

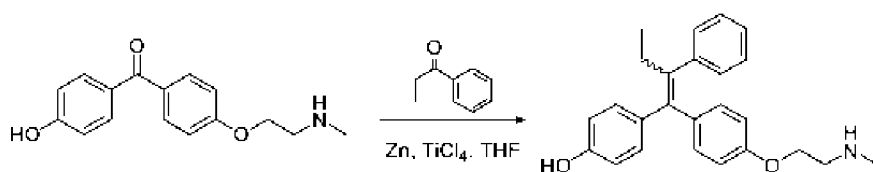
1.0 equiv.)及苯丙酮(0.21 kg, 1.5 equiv., 0.7 wt./wt.)於四氫呋喃(3.0 L, 10 vol./wt., 8.9 wt./wt.)中之懸浮液並繼續回流NLT 8 hr。將混合物冷卻至20℃至30℃並添加至可自Sigma Aldrich購得之25%氯化銨(5.9 L, 20 vol./wt., 20 wt./wt.) / 二氧化矽(矽藻土/s 二氧化矽；商標名Celite® S) (0.3 kg, 1.0 wt./wt.)混合物中。過濾混合物並用四氫呋喃(0.9 L, 3 vol./wt., 2.7 wt./wt.)洗滌。

【0413】 將混合物沉降用於相分離。收集有機層並用四氫呋喃(0.9 L, 3 vol./wt., 2.7 wt./wt.)洗滌水層。再次收集有機層且與第一有機層合併。將合併之有機層用40% K_2CO_3 (1.2 L, 4 vol./wt., 5.6 wt./wt.)洗滌。於NMT 75℃下在減壓下濃縮有機層直至體積達到最低可攪動體積為止。添加乙酸乙酯(1.5 L, 5 vol./wt., 4.5 wt./wt.)且於NMT 75℃下在減壓下蒸餾混合物直至體積達到最低可攪動體積為止。添加乙酸乙酯(1.5 L, 5 vol./wt., 4.5 wt./wt.)且於NMT 75℃下在減壓下蒸餾混合物直至體積達到5 vol. (1.5 L)。將混合物加熱至溶解並添加正庚烷(3.0 L, 10 vol./wt., 6.8 wt./wt.)。將混合物冷卻至 $0\pm 5^\circ C$ 並於 $0\pm 5^\circ C$ 下攪拌NLT 2 hr。過濾混合物並用乙酸乙酯/正庚烷=1/2 (v/v, 1.5 L, 5 vol./wt., 3.7 wt./wt.)洗滌殘餘物。在減壓下於NMT 60℃下乾燥殘餘濕餅，以得到(Z)-因多昔芬及(E)-因多昔芬之混合物，即(E/Z)-4-[1-[4-[2-(甲基胺基)乙氧基]苯基]-2-苯基-1-丁烯-1-基]-苯酚、式(III)化合物。產率：176 g，42%；純度：81.96%。E/Z比率：3.1:1 (預計產率 - 40 - 60%)。

【0414】 向適宜10 L反應器中裝入上述(E/Z)-因多昔芬(0.250 kg, 1.0 wt.)、異丙醇(1.25 L, 5 vol./wt., 3.9 wt./wt.)及純化水(1.25 L, 5 vol./wt., 5.0 wt./wt.)。將混合物加熱至 $70\pm 5^\circ C$ 並於 $70\pm 5^\circ C$ 下攪拌NLT 2

hr。將混合物冷卻至 $0\pm 5^{\circ}\text{C}$ 並於 0°C 至 5°C 下攪拌NLT 2 hr。過濾混合物並用預冷卻之異丙醇/純化水=1/1 (0.5 L, 2 vol./wt., 3.6 wt./wt.)洗滌。於NMT 60°C 下乾燥殘餘濕餅，以得到(Z)-因多昔芬及(E)-因多昔芬之混合物，即(E/Z)-4-[1-[4-[2-(甲基氨基)乙氧基]苯基]-2-苯基-1-丁烯-1-基]-苯酚、式(III)化合物。產率：105 g，41%；純度：96.79%。E/Z比率：48.6:1 (預計產率 - 40 - 60%)。

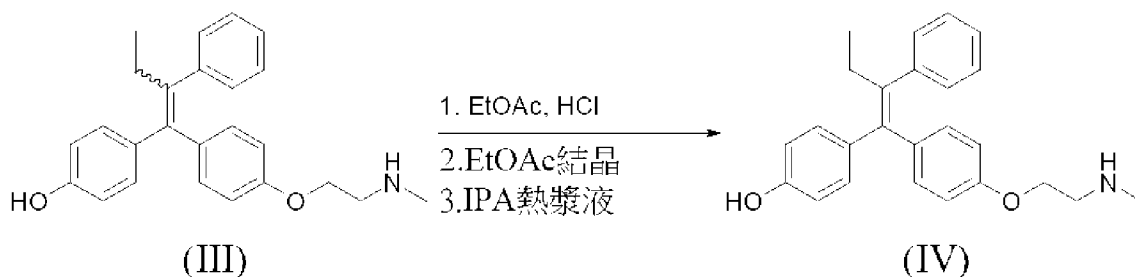
實例8：麥克默裡反應中E/Z-因多昔芬混合物之工業上可放大的製備



【0415】在N₂氣氛下向適宜反應器中裝入鋅粉末(10 gm, 4.0 equiv., 1.0 wt.)及四氫呋喃(50 mL, 5.0 vol., 4.3 wt.)。緩慢添加氯化鈦(IV) (14 gm, 2.0 equiv., 1.4 wt.)，同時維持內部溫度於NMT 45°C 下。將反應物加熱至 $65\pm 5^{\circ}\text{C}$ 並攪拌NLT 2 hr。向上述混合物中添加自實例5獲得之(4-羥基苯基)(4-(2-(甲基氨基)乙氧基)苯基)甲酮式(II)化合物(10 gm, 1.0 equiv.)及苯丙酮(5 gm, 1.0 equiv., 0.5 wt.)於四氫呋喃(100 mL, 10.0 vol., 8.5 wt.)中之懸浮液並於 $65\pm 5^{\circ}\text{C}$ 下攪拌NLT 8 hr。將混合物冷卻至NMT 30°C 且添加40% K₂CO₃ (20 mL, 2.0 vol., 2.0 wt.)。將混合物攪拌NLT 1 hr。過濾混合物並用Me-THF (40 mL, 4.0 vol., 3.5 wt.)洗滌。將濾液添加至40% K₂CO₃ (30 mL, 3.0 vol., 3.0 wt.)並攪拌NLT 30 min。過濾混合物並用Me-THF (20 mL, 2.0 vol., 1.7 wt.)洗滌。將濾液沉降用於相分離且濃縮有機層直至體積達到3 vol. (30 mL)。將混合物用1N NaOH (100 mL, 10.0 vol., 10.0 wt.)萃取並棄去有機層。向水層中添加氯化鈉(1 gm, 0.10 wt.)且隨後用Me-THF (50 mL, 5.0 vol., 4.3 wt.)萃取4次。合併4種有機層

並濃縮直至體積達到5 vol。將混合物用20% NaCl (50 mL, 5.0 vol., 5.0 wt.)萃取。向有機層中添加異丙醇(50 mL, 5.0 vol., 3.9 wt.)並濃縮混合物直至體積達到3 vol。添加異丙醇(50 mL, 5.0 vol., 4.5 wt.)並濃縮混合物直至體積達到3 vol. (30 mL)。將混合物加熱至 $65\pm 5^{\circ}\text{C}$ 並添加正庚烷(120 mL, 12.0 vol., 8.2 wt.)。將混合物冷卻至NMT 5°C 並於NMT 5°C 下攪拌NLT 2 hr。過濾混合物並用正庚烷(50 mL, 5 vol., 3.4 wt.)洗滌。在減壓下於NMT 70°C 下乾燥濕餅，以得到(Z)-因多昔芬及(E)-因多昔芬之混合物，基(E/Z)-4-[1-[4-[2-(甲基氨基)乙氧基]苯基]-2-苯基-1-丁烯-1-基]-苯酚、式(III)化合物。產率：6.7 g，45%；純度：**96.79%**。E/Z比率：**48.6:1** (預計產率 - NLT 30%)。

實例9：Z-因多昔芬之工業上可放大的富集



【0416】向適宜反應器中裝入(Z)-因多昔芬及(E)-因多昔芬之混合物(式III化合物) (0.105 kg, 1.0 wt.)及第一溶劑乙酸乙酯(1.1 L, 10 vol./wt., 9.0 wt./wt.)。將混合物冷卻至 0°C 至 5°C 並向混合物中緩慢添加6N HCl (0.3 L, 3 vol./wt., 3.0 wt./wt.)。將混合物加熱至 $60\pm 5^{\circ}\text{C}$ 並於 $60\pm 5^{\circ}\text{C}$ 下攪拌NLT 6 hr。將混合物冷卻至 $0\pm 5^{\circ}\text{C}$ 並緩慢添加8N NaOH (0.3 L, 3.0 vol./wt., 3.0 wt./wt.)直至混合物之 $\text{pH} \geq 12$ 。

【0417】將混合物沉降用於相分離，收集有機層並用第一溶劑乙酸乙酯(0.5 L, 5 vol./wt., 4.5 wt./wt.)洗滌水層。收集有機層。將合併之有機層用20% NaCl (0.3 L, 3 vol./wt., 3.0 wt./wt.)洗滌。將有機層用活性碳

(木炭) (0.005 kg, 0.05 wt.)處理且於 $50\pm 5^{\circ}\text{C}$ 下攪拌NLT 1 hr。將混合物經由矽藻土/二氧化矽(Celite® S)床過濾並用乙酸乙酯(0.5 L, 5 vol./wt., 4.5 wt./wt.)洗滌。於NMT 75°C 下濃縮濾液直至體積達到10 vol. (1.1 L)。將混合物冷卻至 0°C 至 5°C 並於 0°C 至 5°C 下攪拌NLT 2 hr。過濾混合物，且收集濾液。於NMT 75°C 下濃縮濾液直至體積達到最低可攪動體積。

【0418】 添加第二溶劑異丙醇(1.1 L, 10 vol./wt., 7.9 wt./wt.)並於NMT 75°C 下濃縮混合物直至體積達到最低可攪動體積。再次添加異丙醇(1.1 L, 10 vol./wt., 7.9 wt./wt.)並於NMT 75°C 下濃縮混合物直至體積達到最低可攪動體積。添加異丙醇(1.1 L, 10 vol./wt., 7.9 wt./wt.)並於NMT 75°C 下濃縮混合物直至體積達到5 vol. (0.5 L)。將懸浮液於 $50\pm 5^{\circ}\text{C}$ 下攪拌NLT 6 hr。將混合物冷卻至 $20\pm 5^{\circ}\text{C}$ 並於 $20\pm 5^{\circ}\text{C}$ 下攪拌NLT 4 hr。過濾混合物並用異丙醇(0.2 L, 2 vol./wt., 1.6 wt./wt.)洗滌。於NMT 60°C 下乾燥濕餅以得到灰白色固體狀式(IV)之純化(Z-因多昔芬)固體化合物。產率：39.5 g，36%，(E)/(Z)比率：1/12.2；純度(Z)：藉由HPLC為89.59%，預計產率(20-40%)。

【0419】 向適宜1 L反應器中裝入上述式(IV)之Z-因多昔芬(39 g)固體化合物及第三溶劑異丙醇(390 mL, 10 vol./wt.)。將懸浮液於 $50\pm 5^{\circ}\text{C}$ 下攪拌NLT 6 hr。將混合物冷卻至 $20\pm 5^{\circ}\text{C}$ 並於 $20\pm 5^{\circ}\text{C}$ 下攪拌NLT 4 hr。過濾混合物並用異丙醇(78 mL, 2 vol./wt.)洗滌。於NMT 60°C 下乾燥濕餅以得到灰白色固體狀式(IV)之純化(Z-因多昔芬)固體化合物。產率：25 g，61%，(E)/(Z)比率：1/55.1；純度(Z)：95.81%，預計產率(50-70%)。

【0420】 以此方式製備因多昔芬之多形體形式I。兩批所得多形體之XRPD圖案提供於圖9及10中。圖9及10之XRPD峰提供於表8中。

【0421】 表8：圖9及10之XRPD峰.

圖9		圖10	
峰位置(°2θ)	相對強度(%)	峰位置(°2θ)	相對強度(%)
7.1	15	7.1	8
9.3	22	9.3	13
12.4	8	12.3	4
14.2	26	14.2	16
15.2	14	15.2	10
16.0	20	16.0	14
16.8	58	16.8	49
17.1	100	17.1	100
18.2	40	18.2	35
18.6	15	18.6	8
18.9	12	18.8	8
19.8	14	19.9	6
20.9	32	20.9	31
21.3	24	21.3	19
21.7	53	21.8	55
22.5	15	22.5	9
23.2	19	23.2	9
24.3	30	24.4	29
25.3	15	25.3	12
26.5	13	26.5	11
26.8	20	26.9	23
28.0	9	28.0	7
29.0	9	29.0	9

實例10：約1:1 E/因多昔芬/Z-因多昔芬混合物之工業上可放大的富集

【0422】 向適宜反應器中裝入(Z)-因多昔芬及(E)-因多昔芬之混合物、即式III化合物(0.420 kg, 1.0 wt.)及乙酸乙酯(4.2 L, 10 vol./wt., 9.0

wt./wt.)。將混合物冷卻至0°C至5°C且緩慢添加6N HCl (1.3 L, 3 vol./wt., 3.0 wt./wt.)。將混合物加熱至60±5°C並於60±5°C下攪拌NLT 6 hr。將混合物冷卻至0±5°C並緩慢添加8N NaOH (1.3 L, 3.0 vol./wt., 3.0 wt./wt.)直至混合物之pH ≥ 12。

【0423】 將混合物沉降用於相分離，收集有機層並用乙酸乙酯(2.0 L, 5 vol./wt., 4.5 wt./wt.)洗滌水層。收集有機層。將合併之有機層用20% NaCl (1.3 L, 3 vol./wt., 3.0 wt./wt.)洗滌。將有機層用活性碳(木炭) (0.02 kg, 0.05 wt.)處理並於50±5°C下攪拌NLT 1 hr。將混合物經由矽藻土/二氧化矽(Celite® S)床過濾並用乙酸乙酯(2.0 L, 5 vol./wt., 4.5 wt./wt.)洗滌。於NMT 75°C下濃縮濾液直至體積達到5 vol. (2.0 L)。將混合物加熱回流且隨後冷卻至50±5°C。於50±5°C下緩慢添加正庚烷。將混合物冷卻至0±5°C並於0±5°C下攪拌NLT 2 hr。過濾混合物並用EtOAc/正庚烷=1/2 (v/v)洗滌。於NMT 60°C在減壓下乾燥濕餅，以得到實質上純之約1:1 E/Z-因多昔芬。[產率：106 g，25%；(E)/(Z)比率：1.1/1；純度(E/Z)：97.94%，預計產率(20-40%)]。

【0424】 以此方式製備因多昔芬之多形體形式II及III。用於製備多形體形式II及III之詳細參數提供於表9中，且XRPD圖案提供於圖11-13中。圖11-13之XRPD峰提供於表10中。

【0425】 表9：多形體形式II及形式III之分離之參數

條目	1	2	3
反應器容量	10 L	10 L	50 L
E/Z-因多昔芬輸入量	0.37 kg	0.17 kg	0.83 kg
6N HCl	1.1 kg (3 vol.)	0.68 kg (4 vol.)	3.32 kg (4 vol.)
反應時間	60°C，6 hr	60°C，6 hr	60°C，6 hr
IPC中之E/Z比率	1.1	1.1	1.1

條目	1	2	3
8N NaOH中和後之pH	14	13	14
NaCl萃取	20% NaCl , 1.1 kg	20% NaCl , 1.0 kg	5% NaCl , 2.5 kg
有機層濃縮至5 vol.	至1.9 L (5.1 vol.)	至1 L (5.8 vol.)	至4 L (4.8 vol.)
於50℃ 下添加正庚烷(10 vol.)	2.5 kg , 40 min	1.2 kg , 30 min	5.6 kg , 36 min
於50℃ 下攪動	150 rpm , 40 min	130 rpm , 1 hr	150 rpm , 2 hr
冷卻至0℃	2 hr	4 hr	5 hr
於0℃ 下攪動	150 rpm , 2 hr	140 rpm , 6 hr	150 rpm , 6 hr
過濾時間	10 min	10 min	20 min
乾燥	50℃ , 4 hr	68℃ , 18 hr	69℃ , 26 hr
API中之E/Z比率	1.1	0.92	1.1
XRPD圖案	形式II (圖11)	形式III (圖13)	形式II (圖12)

【0426】 表10：圖11、12及13之XRPD峰.

圖11		圖12		圖13	
峰位置 (°2θ)	相對強度 (%)	峰位置 (°2θ)	相對強度 (%)	峰位置 (°2θ)	相對強度 (%)
6.6	31	6.6	33	6.6	24
7.0	42	7.0	35	7.0	21
9.3	16	9.3	24	9.2	19
11.9	100	11.9	100	9.6	17
13.3	20	13.3	27	11.9	55
14.0	96	14.0	85	13.3	20
14.1	22	14.2	34	13.9	39
15.1	11	15.1	16	16.8	50
16.8	13	16.8	12	17.1	100
17.1	22	17.1	20	17.7	56
17.7	14	17.7	15	18.2	38
18.4	69	18.4	65	18.3	37

圖11		圖12		圖13	
18.6	13	18.5	17	19.9	22
20.0	16	20.0	20	20.2	18
20.8	35	20.8	46	20.8	38
21.3	17	21.3	29	21.3	24
21.7	59	21.7	82	21.7	56
22.0	16	22.0	18	22.5	19
22.9	14	22.9	19	22.9	17
23.2	9	23.2	16	23.9	26
23.9	17	23.9	17	24.3	29
24.3	12	24.3	14	25.3	15
				26.8	20

實例11：Z-因多昔芬游離鹼之穩定性

【0427】 在商業上，因多昔芬係以E/Z異構物游離鹼混合物以及≥ 98% (Z)-因多昔芬HCl及(Z)-因多昔芬檸檬酸鹽形式購得。先前已公開呈水性及固體形式之Z-因多昔芬HCl鹽之穩定性(Elkins等人， J Pharm Biomed Anal. 2014年1月；88: 174-179)。Elkins等人提供，於25℃/60% RH下在固體狀態下(Z)-因多昔芬HCl至(E)-因多昔芬之轉化率為10%的預測t90值為53個月且於40℃ /75% RH下為4.3個月。預計在溶液環境中轉化更快速。在水性介質中，Elkins等人提供，(Z)-因多昔芬HCl t90值於室溫下為149天且於45℃ 下為9天。仍需要例如於環境溫度下以及於較高溫度及濕度下對於適於投與個體之醫藥組合物之製備足夠穩定的(Z)-因多昔芬游離鹼製劑。

【0428】 在本發明中，本文提供實質上純、至少90% (Z)-因多昔芬游離鹼且在環境及高溫及濕度條件下穩定至少9個月之因多昔芬游離鹼之製劑。出於本揭示內容之目的，穩定性定義為組合物中連續存在至少90%

(Z)-因多昔芬至少6個月，且可由自合成日期開始(Z)-因多昔芬至(E)-因多昔芬之轉化率量測。

A. (Z)-因多昔芬游離鹼之加速10天穩定性研究

【0429】 在各種溫度下以固體形式及於乙醇(EtOH)溶液中儲存時，研究表11之(Z)-因多昔芬游離鹼樣品1之穩定性。在無水N₂下將1 g純化(Z)-因多昔芬游離鹼之等份試樣放置於180 mL HDPE瓶中、隨後將其放置於雙重LDPE袋中後第2天、第7天及第10天量測(E)-因多昔芬及(Z)-因多昔芬含量。將含有每一樣品之雙袋HDPE瓶個別地包裝於鋁箔袋中且熱密封直至其被打開以測試樣品之穩定性。如上文所揭示藉由HPLC監測因多昔芬之(E)-及(Z)-異構物。呈固體形式之(Z)-因多昔芬之純度於40℃、60℃及80℃下保持約97%高達10天。加速10天研究之結果指示，於測試溫度下高達10天，呈固體形式之(Z)-因多昔芬不會與(E)-因多昔芬互變。

【0430】 表11：固體(Z)-因多昔芬游離鹼之加速穩定性測試

編號		1	2	3
Z-因多昔芬		1 g	1 g	1 g
溫度		40℃	60℃	80℃
2天	E/Z比率	1/76 (1.27%/97.45%)	1/75 (1.30%/97.43%)	1/76 (1.28%/97.42%)
	總雜質	1.28%	1.27%	1.30%
7天	E/Z比率	1/81 (1.2%/97.11%)	1/83 (1.17%/87.11%)	1/72 (1.34%/96.92%)
	總雜質	1.69%	1.72%	1.74%
10天	E/Z比率	1/75 (1.29%/97.31%)	1/82 (1.27%/97.48%)	1/77 (1.27%/97.33%)
	總雜質	1.40%	1.33%	1.40%

【0431】 表12：乙醇中之(Z)-因多昔芬游離鹼溶液之加速穩定性研究

編號	1	2	3	4
(Z)-因多昔芬	0.1 g	0.1 g	0.05	0.05 g
溶劑	10 mL 99.5% EtOH	10 mL 99.5% EtOH	18 mL 70% EtOH	18 mL 70% EtOH

濃度		10 mg/mL	10 mg/mL	2.8 mg/mL	2.8 mg/mL
溫度		25°C	40°C	25°C	40°C
2天	E/Z 比率	1/71 (1.37%/97.33%)	1/57 (1.70%/96.98%)	1/46 (2.09%/96.59%)	1/21 (4.43%/94.23%)
	總雜質	1.3%	1.32%	1.33%	1.34%
7天	E/Z 比率	1/50 (1.91%/96.37%)	1/34 (2.82%/95.45%)	1/17 (5.62%/92.67%)	1/5.5 (15.23%/83.04%)
	總雜質	1.72%	1/73%	1.71%	1.73%
10天	E/Z 比率	1/37 (2.58%/96.03%)	1/27 (3.56%/95.10%)	1/8.4 (10.46%/88.20%)	1/3.4 (22.59%/76.09%)
	總雜質	1.39%	1.34%	1.34%	1.32%

【0432】 結果顯示，(Z)-因多昔芬游離鹼在醇(例如乙醇及異丙醇(數據未顯示))溶液中驚人地穩定，即使在高溫(40°C)下在較高濃度下10天以上。在較高溫度下之加速穩定性通常被認為可預測環境溫度下之長期(至少18 m)穩定性。

B. 散裝藥物穩定性研究

【0433】 藉由本文揭示之方法製備之本發明之(Z)-因多昔芬游離鹼以散裝形式驚人地穩定。對於散裝穩定性研究，將約1 g(Z)-因多昔芬游離鹼之等份試樣個別地放入用耐綸繩帶捆紮之雙LDPE袋內。然後將LDPE袋放置於鋁箔袋中並熱密封。將用於穩定性之樣品在緊密封蓋之180 mL HDPE瓶中以惰性條件(無水氮氣)下在5°C及25°C/60% RH下放置12個月且在40°C/75% RH下放置3個月。在第0天、第10天、1 m及3 m之時間點測試樣品之(E)-因多昔芬及(Z)-因多昔芬濃度及雜質、水分或水含量(藉由卡爾費雪(Karl Fischer)滴定)、需氧細菌菌落形成單位及外觀。下表13提供在改變儲存條件下在9 m時關於因多昔芬游離鹼之散裝藥物穩定性數據。

【0434】 表13：(Z)-因多昔芬游離鹼之散裝藥物穩定性

因多昔芬 (游離鹼)	純度% 儲存(5溫度)				純度% 儲存 25°C/60% RH				純度%儲存 40°C/75% RH	
	0 m	3 m	6 m	9 m	0 m	3 m	6 m	9 m	0 m	3 m
(Z)-因多昔芬	99.5	99.6	99.5	99.5	99.5	99.6	99.5	99.5	99.5	99.5
(E)-因多昔芬	0.19	0.17	0.18	0.19	0.19	0.17	0.18	0.19	0.19	0.17
水含量 (卡爾費雪)	0.06	0.05	0.05	0.05	0.06	0.05	0.06	0.07	0.06	0.07
最大個別 雜質	0.11	0.10	0.11	0.11	0.11	0.11	0.11	0.11	0.11	0.11
(Z)-因多昔芬 USP <921> 板 計數(cfu g/mL)	13990				14030				13776	

【0435】 結果顯示，固體Z-因多昔芬游離鹼在5°C及25°C/60% RH下穩定至少9個月。高溫下之加速穩定性被認為可預測環境溫度下之長期(至少18 m)穩定性。(Z)-至-(E)因多昔芬互變在所研究之儲存條件下最小，水含量不超過1%且需氧細菌板計數TAC (cfu)少於20,000 cfu g/mL。在每一時間點測定最大個別雜質，且範圍為0.10%至0.11%。

實例12：純化固體Z-因多昔芬游離鹼之特徵

【0436】 藉由本文揭示之方法產生之(Z)-因多昔芬游離鹼係白色至灰白色粉末。如藉由USP 921之方法1c (卡爾費雪滴定)所測定，該粉末之水含量不超過1%。量測殘餘溶劑。甲醇不超過(NMT) 3000 ppm，四氫呋喃NMT 720 ppm，異丙醇、乙酸乙酯、正庚烷及乙醇各自NMT 5000 ppm。

【0437】 (Z)-因多昔芬之熾灼殘渣不超過0.1%，如藉由USP 281之方法II所測定。(Z)-因多昔芬之熾灼殘渣在0.02%至0.099%範圍內。在一些實施例中，熾灼殘渣不超過0.02%、0.03%、0.04%、0.05%、0.06%、0.07%、0.08%、0.09%及0.1%。在另一態樣中，如藉由USP 231之方法II所測試，重金屬NMT 20 ppm。

【0438】 使用USP 232及USP 40之測試方法測試固體(Z)-因多昔芬游離鹼中之元素含量。

【0439】 因此，本文所述方法及使用該等方法製備之因多昔芬適於製造臨床及商業級(Z)-因多昔芬。

【0440】 Z-因多昔芬之FTIR光譜

【0441】 使用具有標準光源及TGS檢測器之傅立葉轉換紅外光譜(Fourier Transform Infra-Red Spectroscopy) (儀器類型：FT/IR4600，類型A；Jasco：S/N比率25,000:1，最大解析度0.7 cm⁻¹)分析(Z)-因多昔芬。使用AgBr窗、在配備有三甘胺酸硫酸鹽(TGS)檢測器及KBr光束分離器之FTIR光譜儀(FT/IR 4600型，類型A；製造商Jasco)上記錄紅外光譜。將約10 mg (Z)-因多昔芬游離鹼放置於ATR晶體上，用尖端施加壓力，並收集樣品光譜。使用水合膜以2 mm/sec之掃描速度收集光譜。干涉圖累積在4000-650 cm⁻¹之光譜範圍內，且標稱解析度為0.4 cm⁻¹，掃描次數為32次。圖2顯示(Z)-因多昔芬游離鹼之代表性IR光譜。

【0442】 圖2顯示，純化(Z)-因多昔芬在702.0、730.9、794.5、825.4、907.3、1027.9、1167.7、1238.1、1278.6、1508.1、1575.6、1607.4、3310.2波長cm⁻¹ +/- 0.4 cm⁻¹處具有峰。先前公開之游離因多昔芬之FT/IR光譜顯示峰在706、831、1053、1171、1240、1465、1507及1604 波長 cm⁻¹ 處 (Agudelo 等人，PLoS ONE 8(3): e60250. doi:10.1371/journal.pone.0060250)。

【0443】 表14：(Z)-因多昔芬游離鹼之IR光譜之光譜分配

分配	頻率	強度
N-H拉伸 O-H拉伸	3200 - 3500	弱

C=C拉伸	1500 - 1680	中等
CH ₂ 及CH ₃ 彎曲	1200 - 1500	中等
C-N拉伸 C-O拉伸	1000 - 1200	中等
=C-H彎曲 =CH ₂ 彎曲	690 - 1000	中等

實例13：Z-因多昔芬之經口組合物

【0444】 膠囊包API. 如上文所揭示製備 ≥ 90% Z-因多昔芬游離鹼。將無水白色至灰白色粉末調配為穩定自由流動粉末且以膠囊包藥物 (DIC，亦稱為膠囊包API，AIC)經口固體劑型形式淨填充至膠囊中。使用 Xcellodose技術(Capsugel)將1 mg、2 mg及4 mg至少90% (Z)-因多昔芬之因多昔芬淨填充於VCaps® Plus腸溶膠囊中。AIC為0號，顏色為瑞典橙。

【0445】 VCaps® Plus腸溶膠囊(Capsugel)係利用具有適於水分敏感性成分(例如(Z)-因多昔芬)之低水分含量的無麩質、非動物自凝膠產品羥丙甲纖維素(纖維素之甲基及羥丙基混合醚)製造。藉由Cole等人(Cole等人，Int. Journal of Pharmaceutics第231卷，83-95, 2002)之方法用經設計以達成腸靶向(上部GI及結腸)之腸溶包衣對膠囊進行包衣。Eudragit FS D30用作結腸靶向釋放之腸溶包衣，且Eudragit L30 D55用作上部胃腸靶向釋放之腸溶包衣。

【0446】 AIC中之(Z)-因多昔芬游離鹼主要在腸(上部GI及結腸)中釋放且防止胃中之酸性環境達至少6小時。如藉由USP 711之方法所測試，膠囊之腸溶包衣防止(Z)-因多昔芬在胃中釋放達至少6小時。

【0447】 本文揭示之腸溶AIC穩定至少6個月。

【0448】 本發明之經口固體劑型之微生物污染的標準及測試. 對於

固體劑量組合物之調配物，由於水含量NMT 1%且水活性(A_w)小於0.75，因此無需測試TAC及USP指示劑生物體。Jose E. Martinez之出版物「Microbial Bioburden on Oral Solid Dosage Form」, Pharmaceutical Technology, 2002年2月，第58至70頁，全文以引用方式併入本文中。

【0449】此外，由於本文揭示之組合物之調配物亦具有小於0.75之水活性，則無需進行詳細微生物測試。總需氧板計數(TAC)係對原材料、加工中材料或成品之樣品中存在之總活的需氧細菌之估計。根據最新之USP指南第61章(微生物限度測試)分析樣品。

【0450】在警惕及作用程度方面建立經口固體劑型(OSDF)之可接受的TAC用於調配本發明組合物，其可分別為1000 cfu g/ml及10,000 cfu g/mL。TAC為20,000 cfu g/mL被認為不可接受的。

實例14：(Z)-因多昔芬鹽之製備

【0451】藉由混合呈游離鹼形式之(Z)-因多昔芬之乙醇漿液與D-葡萄糖酸水溶液、之後水解D-葡萄糖酸內酯於水中之20% w/v溶液並於70°C下加熱15至30 min製備(Z)-因多昔芬D-葡萄糖酸鹽。使用最小體積之乙醇且每1 g因多昔芬游離鹼添加5 ml D-葡萄糖酸水溶液。隨後繼續攪拌直至獲得澄清溶液為止。使用實例1至4中上文所揭示之方法使(Z)-因多昔芬D-葡萄糖酸鹽結晶，以提供(Z)-因多昔芬D-葡萄糖酸鹽。

【0452】將如上文所述製備1 mg、2 mg、5 mg、10 mg、20 mg及40 mg AIC腸溶膠囊。類似地，將使用(Z)-因多昔芬D-葡萄糖酸鹽利用腸溶包衣EUDRAGIT® FS D30及EUDRAGIT® L30D 55以靶向小腸及結腸來製備1 mg至50 mg錠劑。

【0453】表15：實例性錠劑

成分	組合物之wt/wt
(Z)-因多昔芬D-葡萄糖酸鹽	0.1%至20%
交聯羧甲基纖維素鈉	0.5%至15%
微晶纖維素	15%至90%
甘露醇	5%至30%
腸溶包衣EUDRAGIT® L30D 55	0.01%至3%

實例15：經口(Z)-因多昔芬之安慰劑對照、劑量遞增安全性及藥物動力學研究

【0454】 該研究之目的係評價(Z)-因多昔芬在局部施加形式投與乳房或以膠囊形式經口投與健康女性志願者時的安全性及耐受性。次要目的係評價個體中多劑量經口(Z)-因多昔芬之藥物動力學。

【0455】 通常，年齡 ≥ 18歲且 ≤ 65歲之健康女性志願者入選。24名參與者入選3個同類群組，並將經口投與研究藥物。在3個同類群組中研究三個劑量值之經口投與之(Z)-因多昔芬。在每一同類群組中，參與者經隨機化以盲化方式接受經口(Z)-因多昔芬或安慰劑。研究中使用之耐腸溶性膠囊被設計為在胃條件下延遲釋放膠囊以抵抗破裂至少30分鐘、但通常約2小時，且然後在腸液中完全打開(DRCaps；Capsugel, a Lonza Company, USA) 使用符合GMP要求之手動填充1、2或4 mg (Z)-因多昔芬的耐腸溶性(瑞典橙零(0)號；Capsugel，USA)DRCaps膠囊。安慰劑膠囊含有微晶纖維素(一種惰性普通膠囊)及錠劑賦形劑。

【0456】 每一同類群組入選8名參與者，其中6名參與者以1 mg (同類群組1)、2 mg (同類群組2)或4 mg (同類群組3)劑量接受(Z)-因多昔芬1 mg膠囊，且2名參與者接受匹配之安慰劑膠囊。在同類群組1 (劑量值=

1mg)中，兩名參與者(哨兵(sentinel))在其餘參與者之前24小時投用。一名哨兵投用(Z)-因多昔芬，且另一名投用安慰劑。當在哨兵參與者中未鑑別到安全性問題時，向同類群組1中其餘六名參與者投用。同類群組1中之非哨兵參與者比哨兵晚至少一天被允許進入臨床研究設施。同類群組2及3中無哨兵。

【0457】 參與者參與該研究56天之時段。該等包括藥物動力學(PK)取樣之28天篩選時段及7天治療後時段。存在兩個禁閉時段，一個在開始時，且一個在投用時段結束時。參與者在第-1天至第2天及第21天及第22天被限制在臨床設施。若參與者在研究期間經歷任何臨床上顯著之不良事件，則其將被要求留在臨床設施中由首席研究員(PI)自行決定進行進一步觀察。

【0458】 在開始投用之前28天內篩選健康女性志願者。參與者在第-1天被允許進入臨床設施高達3天。在第1天投與(Z)-因多昔芬或安慰劑膠囊之第一劑量。在完成所有安全性評價及取樣用於PK分析後，參與者在第2天離開臨床設施。第1天之第一劑量之後係6天無治療時段(第2-7天)。在研究第4天及第6天之無治療時段期間，每一參與者返回臨床設施進行PK抽血及安全性評價。第8天參與者開始每日投與(Z)-因多昔芬膠囊或安慰劑膠囊連續14天(第8-21天)。向參與者供應研究藥物膠囊並要求其每日自我投與。參與者第11天、第14天及第17天在劑量投與之前訪問臨床設施進行PK抽血及安全性評價。在第21天早上，每一參與者在劑量投與之前返回臨床設施且被限制在設施中直至第22天以允許收集PK抽血及安全性評價。第21天劑量係研究藥物之最後一次投與。參與者在第22天離開臨床設施，並在研究第24天、第26天及第28天返回進行PK抽血及安全性

評價。

【0459】 研究評價包括取得個體病歷，包括任何研究中不良事件及合併用藥之評價；身高及體重；體檢；週期性生命徵象(身體溫度、心率、呼吸率、血壓)；週期性12導程ECG。實驗室測試包括血液學、凝血、尿分析、血清化學及生物標記分析(例如，CYP2D6、BRCA1/2、Ki67、他莫昔芬代謝物等)。用以評估治療安全性之具體評價包括以下：不良事件之頻率及類型、臨床實驗室測試、12導程ECG及生命徵象。使用修改之FACT-ES®評分問卷以評價症狀學。

【0460】 在投藥前(在10 min內)及在第1天及第21天研究藥物投與後0.5、1、2、3、4、6、8、10、12及24小時收集所抽血用於PK分析。所有其他研究天之PK樣品皆係在劑量投與之前10 min內收集。在第4天及第6天之無治療時段期間獲得PK樣品。另外，在第8天、第11天、第14天及第17天(在投藥前10 min內)之每日投藥期間收集PK樣品。在第24天、第26天及第28天收集完成治療後之PK樣品。在第1天抽血樣品中量測AUC(inf)。自第8天以後(其作為第0天)測定穩態血漿含量用於該測定。

安全性及耐受性

【0461】 藉由劑量同類群組概述安全性終點，其中安慰劑係跨越各同類群組彙集。使用最新版本之MedDRA藉由系統器官分類(SOC)及優先項對治療緊急AE進行編碼，自逐字術語中分類。藉由同類群組根據SOC及優先項及藉由嚴重程度及關係，概述AE及SAE之發生率及頻率。測定AE之持續時間且與所採取之行動及結果一起包括於清單中。使用描述性統計在每一排定時間點概述生命徵象、ECG及安全性實驗室參數。將投藥後評價與基線量測進行比較。概述實驗室異常之發生率。體檢發現提供於

清單中。

【0462】在接受(Z)-因多昔芬之18名個中有15名(83%，41個AE)及接受安慰劑之6名個體中有4名(67%，20個AE)報告了被認為與研究藥物(大概或可能)相關之治療緊急AE。大部分治療相關之AE的嚴重程度係輕度的，接受(Z)-因多昔芬之18名個體中有5名(28%，6個AE)及接受安慰劑之6名個體中有2名(33%，2個AE)報告了中度嚴重程度之治療相關的AE。

【0463】所有AE在嚴重程度上分類為輕度(84個AE中之75個)或中度(84個AE中之9個)，沒有AE分類為嚴重。在接受經口(Z)-因多昔芬之個體及接受安慰劑之個體二者中報告了緊張性頭痛、頭痛、腹痛、噁心、痛經及疲勞之常見不良事件。僅在接受(Z)-因多昔芬之個體中報告了上呼吸道感染、熱潮紅、腹脹、口腔乾燥及月經推遲。

【0464】與接受安慰劑之彼等個體相比，在接受局部或經口(Z)-因多昔芬之個體中，安全性無明顯差異，如藉由臨床實驗室測試、生命徵象、ECG評價、FACT-ES反應所評價，且在接受(Z)-因多昔芬之彼等個體中該等安全性評價無劑量相關之趨勢。

藥物代謝動力學

【0465】針對每一劑量同類群組對平均及個別(Z)-因多昔芬血清濃度-時間曲線製表，且以圖形方式呈現，濃度展現在線性及對數尺度上。針對每一參與者測定藥物動力學參數，且藉由同類群組使用描述性統計(算術平均值、標準偏差、變異係數、樣本大小、最小值、最大值及中值)進行概述。另外，計算AUC及C_{max}之幾何平均值。實施使用線性模型之分析以評價劑量比例性(單劑量及多劑量後)、時間依賴性及累積(經口多劑量)及達到穩態(多劑量)。

【0466】 用於測定第一劑量及最後劑量(第1天及第21天)之參數包括達到最大濃度之時間(T_{max})、最大濃度(C_{max})、自藥物投與後時間0至24小時之濃度-時間曲線下面積(AUC_{0-24h})、終末消除速率常數(kel)、終末半衰期($t_{1/2}$)、終末清除率(CL/F)及分佈體積(Vd/F)。亦在第1天測定第一劑量之自時間0至無窮大之濃度-時間曲線下面積(AUC_{0-inf})。

【0467】 使用非隔室方法測定藥物動力學參數。藥物動力學參數之描述性統計包括平均值、標準偏差(SD)及變異係數(CV)、最小值(min)及最大值(max)。評價藥物動力學參數之劑量相關趨勢。

【0468】 針對每一劑量同類群組對平均及個別因多昔芬血清濃度-時間曲線製表。針對每一參與者測定藥物動力學參數，且藉由同類群組使用描述性統計(算術平均值、 SD 、 CV 、樣本大小 $[N]$ 、 min 、 max 及中值)進行概述。另外，計算 AUC 及 C_{max} 之幾何平均值。實施使用線性模型之分析以評價劑量比例性(單一劑量(經口)及多個劑量(局部及經口)後)使用SAS v9.3及Phoenix WinNonLin 7.0版或更高版本對藥物動力學參數實施統計學分析。

【0469】 所用縮寫：

CV	變異係數
T_{max}	達到最大濃度之時間
C_{max}	最大濃度，
AUC_{0-24h}	(「 AUC_{24hr} 」)藥物投與後自時間0至24小時之濃度-時間曲線下面積
kel	終末消除速率常數
$t_{1/2}$	終末半衰期

CL/F 終末清除率

Vd/F 分佈體積。

AUC_{0-inf} 亦在第1天測定第一劑量之(「AUC_{0-inf}」)自時間0至無窮大之濃度-時間曲線下面積。

【0470】 具有(Z)-因多昔芬之終末半衰期、終末消除半衰期、T_{max}、C_{max}及AUC之血清藥物動力學參數的概述提供於下**表16**中。

【0471】 **表16：**模型血清藥物動力學參數

天	(Z)-因多昔芬劑量/天 (mg)	中值(範圍)	算術平均值(CV%)		
		T _{max} (hr)	C _{max} (ng/mL)	AUC _{24hr} (hr*ng/mL)	t _{1/2} (hr)
第1天	1 mg (n = 5)	6.0 (2.0 - 8.08)	9.6 (18.9%)	158 (20.3%)	41.1 (15.8%)
	2 mg (n = 6)	4.17 (3.0 - 6.0)	17.7 (23.4%)	305 (17.9%)	49.0 (26.0%)
	4 mg (n = 6)	5.08 (3.0 - 6.0)	32.5 (52.3%)	587 (53.3%)	41.6 (22.9%)
第21天	1 mg (n = 5)	8.0 (4.0 - 6.05)	24.6 (35.0%)	458 (36.3%)	52.6 (20.8%)
	2 mg (n = 6)	4.0 (2.0 - 6.05)	50.0 (23.7%)	911 (19.7%)	43.4 (17.1%)
	4 mg (n = 6)	5.0 (2.0 - 10.0)	115.0 (49.0%)	2041 (50.4%)	45.1 (15.2%)

【0472】 對於每日一次經口投與延遲釋放(耐酸)之(Z)-因多昔芬膠囊，在研究中所用之三個劑量值之間存在因多昔芬之C_{max}及AUC_{24hr}中之劑量比例性(線性劑量反應)。對於第1天之1 mg至4 mg劑量，C_{max}自9.6 ng/mL增加至32.5 ng/mL，且在第21天自24.6 ng/mL增加至115.0 ng/mL。在第1天及第21天藉由劑量值之中值T_{max}在4至8小時範圍內。藉

由劑量值之表觀終末半衰期($t_{1/2}$)在42小時與53小時之間之範圍內，且在約7天後似乎達到穩態(圖5-第8天投藥及第14天C_{ss})。達到最大血液含量之時間在4至8小時範圍內(圖4)。

【0473】 表17：模型AUC_(0-inf)：1 mg、2 mg及4 mg (Z)-因多昔芬

AUC _(0-inf) hr* ng/mL		
劑量：1 mg	劑量：2 mg	劑量：4 mg
441	755	736
534	954	1883
739	1242	2116
527	1489	4624
593	1009	1098
	1188	1642

【0474】 表18A：藉由治療隨時間之模型血清濃度(nM)，劑量：1 mg (Z)-因多昔芬

統計	投藥前	第1天										第4天	第6天	第8天	第11天	第14天	第17天
		hr 0.5	hr 1	hr 2	hr 3	hr 4	hr 5	hr 8	hr 10	hr 12	hr 24	天 Hr 72	天 Hr 120	天投藥前	天投藥前	前投藥前	投藥前
平均值	2.68	2.68	3.75	17.1	17.1	20.3	23.6	22.0	22.5	18.2	15.0	8.03	3.75	2.68	38.5	43.4	43.4
Std Dev	0.0	1.89	2.39	2.4	1.5	3.6	4.4	6.9	6.7	5.8	3.1	1.89	1.47	0.00	8.6	22.8	19.1
CV (%)	0	71	64	14	9	18	19	32	30	32	20	24	39	0	22	53	44
中值	2.68	2.68	2.68	18.7	16.1	18.7	24.1	21.4	21.4	21.4	16.1	8.03	2.68	2.68	42.8	40.2	45.5
Min	2.68	0.00	2.68	13.4	16.1	18.7	16.1	13.4	13.4	8.03	10.7	5.35	2.68	2.68	26.8	13.4	13.4
Max	2.68	5.35	8.03	18.7	18.7	26.8	26.8	32.1	32.1	21.4	18.7	10.7	5.35	2.68	45.5	75.0	64.2
幾何平均值	2.68	3.18	3.33	17.0	17.1	20.1	23.2	21.1	21.6	17.1	14.7	7.84	3.53	2.68	37.7	37.6	38.5

【0475】 表18B：藉由治療之模型藥物動力學參數；劑量，2 mg (Z)-因多昔芬(n=6).

平均值	0.17	0.00	2.17	10.2	14.5	17.2	17.2	14.3	14.5	14.2	10.3	5.67	2.80	0.83	22.8	29.2	32.2
Std Dev	0.41	0.00	1.47	3.8	2.3	4.8	3.7	3.8	3.4	2.0	2.3	1.63	1.10	0.41	3.3	4.7	7.7
CV (%)	245%	0%	68%	37%	16%	28%	21%	26%	23%	14%	22%	29%	39%	49%	15%	16%	24%
中值	0.00	0.00	2.50	10.0	14.5	17.5	17.0	14.5	14.5	14.0	10.5	5.50	3.00	1.00	22.5	28.5	29.5
最小值	0.00	0.00	0.00	5.00	11.0	11.0	13.0	8.00	10.0	12.0	8.00	4.00	1.00	0.00	19.0	23.0	27.0
最大值	1.00	0.00	4.00	16.0	17.0	22.0	22.0	19.0	19.0	18.0	13.0	8.00	4.00	1.00	28.0	37.0	47.0
幾何平均值	1.00		2.35	9.55	14.3	16.6	16.8	13.8	14.2	14.1	10.1	5.47	2.55	1.00	22.6	28.9	31.5

【0476】 表18C：藉由治療之模型藥物動力學參數；劑量，4 mg

(Z)-因多昔芬(n=6).

N	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	5	6	5	6	6
平均值	0.83	0.83	3.17	20.0	27.8	26.8	30.5	25.5	30.3	27.8	21.3	10.0	5.00	2.33	50.4	69.0	68.8
Std Dev	0.41	0.41	1.72	8.0	13.7	12.1	16.0	11.0	17.8	14.9	13.2	6.8	4.64	1.97	25.1	45.8	43.0
CV (%)	49%	49%	54%	40%	49%	45%	59%	42%	59%	53%	62%	68%	93%	84%	50%	66%	62%
中值	1.00	1.00	4.00	19.0	24.5	24.0	25.5	25.0	28.0	25.5	19.5	8.00	4.00	1.50	45.0	64.0	73.0
最小值	0.00	0.00	1.00	11.0	14.0	14.0	14.0	13.0	13.0	11.0	8.00	4.00	1.00	1.00	23.0	31.00	1.00
最大值	1.00	1.00	5.00	35.0	52.0	49.0	62.0	42.0	62.0	52.0	43.0	23.0	13.0	6.00	77.0	145	115
幾何平均值	1.00	1.00	2.62	15.9	25.3	24.8	26.7	23.5	26.4	24.6	18.0	8.54	3.62	1.82	45.2	44.9	37.5

【0477】 表19A：藉由治療之第1天模型藥物動力學參數；劑量，1

mg (Z)-因多昔芬.N= 5

統計	第1天								
	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	AUCTlast (hr*ng/mL)	Kel (1/hr)	Thalf (hr)	AUC _{0-inf} (hr*ng/mL)	AUC24hr (hr*ng/mL)	CL/F (L/hr)	Vz/F (L)
平均值	9.6	5.62	471	0.015	46.1	567	158	1.82	119.9
Std Dev	1.8	2.21	76	0.002	7.3	110	32	0.33	27.4
CV (%)	18.9	39.4	16.2	16.2	15.8	19.10	20.8	18.4	22.9
中值	10.0	6.0	472	0.015	47.2	534	171	1.87	107.6
Min	7.0	2.0	367	0.013	37.5	441	102	1.35	102.7
Max	12.0	8.08	582	0.018	54.4	739	183	2.27	168.4
幾何平均值	9.5	5.11	466	0.015	45.6	559	155	1.79	117.8
GeoCV%	19.9	58.2	16.5	16.2	16.2	19.1	24.0	19.1	20.6

【0478】 表19B：藉由治療之第1天模型藥物動力學參數；劑量2

mg

N	6	6	6	6	6	6	6	6	6
平均值	17.7	4.28	889	0.015	49.0	1106	305	1.89	130.6
Std Dev	4.1	0.96	225	0.003	12.7	256	55	0.46	34.9
CV (%)	23.4	22.5	25.3	23.3	26.0	23.1	17.9	24.1	26.7
中值	17.5	4.17	955	0.016	44.0	1099	303	1.83	119.0
最小值	13.0	3.00	537	0.010	37.8	755	248	1.34	98.2
最大值	22.0	6.00	1137	0.018	68.1	1489	380	2.65	194.8
幾何平均值	17.3	4.19	862	0.015	47.7	1081	301	1.85	127.3
GeoCV%	24.1	22.2	28.7	25.3	25.3	24.0	18.0	24.0	24.7

【0479】 表19C：藉由治療之第1天模型藥物動力學參數；劑量4

mg

N	6	6	6	6	6	6	6	6	6
平均值	32.5	5.56	1654	0.017	41.6	2017	587	2.73	154.5
Std Dev	17.0	2.47	1047	0.004	9.5	1375	313	1.60	79.9
CV (%)	52.3	44.5	63.3	21.8	22.9	68.2	53.3	58.5	51.7
中值	29.5	5.08	1423	0.017	39.9	1763	539	2.28	130.7
最小值	14.0	3.00	691	0.012	31.6	736	259	0.87	69.9
最大值	62.0	10.00	3574	0.022	56.0	4624	1116	5.43	259.4
幾何平均值	29.1	5.15	1424	0.017	40.7	1704	521	2.35	137.8
GeoCV%	55.7	43.6	64.4	22.8	22.8	69.1	57.8	69.1	56.6

【0480】 表19D：藉由治療之第21天模型藥物動力學參數；劑量1

mg (Z)-因多昔芬.N= 5

N	5	5	5	5	5	5	5	5
平均值	24.6	6.88	459	19.1	0.014	52.6	2.49	181.3
Std Dev	9.6	1.87	166	6.9	0.003	10.9	1.06	64.1
CV (%)	35.0	27.1	36.3	36.3	20.4	20.8	42.6	35.4
中值	29.0	8.00	527	22.0	0.014	49.3	1.90	170.1
最小值	14.0	4.00	249	10.3	0.011	40.6	1.57	116.7
最大值	34.0	8.42	636	26.5	0.017	65.8	4.03	286.8
幾何平均值	23.3	6.64	431	17.9	0.013	51.7	2.32	173.3
GeoCV%	40.1	32.1	42.2	42.2	20.9	20.9	42.2	33.9

【0481】 表19E：藉由治療之第21天模型藥物動力學參數；劑量2

mg (Z)-因多昔芬.

N	6	6	6	6	6	6	6	6
平均值	50.0	4.01	911	38.0	0.016	43.4	2.27	139.1
Std Dev	11.9	1.80	179	7.5	0.003	7.4	0.44	22.7
CV (%)	23.7	44.9	19.7	19.7	18.9	17.1	19.4	16.3
中值	51.0	4.00	910	37.9	0.015	45.7	2.21	131.6
最小值	35.0	2.00	716	29.8	0.014	33.0	1.70	119.6
最大值	65.0	6.05	1177	49.1	0.021	50.8	2.79	179.4
幾何平均值	49.9	3.64	897	37.4	0.016	42.8	2.23	137.7
GeoCV%	24.9	53.1	19.8	19.8	18.2	18.2	19.8	15.5

【0482】 表19F：藉由治療之第21天模型藥物動力學參數；劑量4

mg (Z)-因多昔芬.

N	6	6	6	6	6	6	6	6
平均值	115.0	5.33	2041	85.1	0.016	45.1	2.83	189.0
Std Dev	56.3	2.73	1029	42.9	0.003	6.8	2.15	156.0
CV (%)	49.0	51.2	50.4	50.4	16.6	15.2	76.0	82.5
中值	131.0	5.00	2469	102.9	0.015	45.3	1.63	106.1
最小值	42.0	2.00	616	25.7	0.013	34.0	1.32	73.0
最大值	178.0	10.00	3034	126.4	0.020	54.3	6.49	461.5
幾何平均值	100.5	4.75	1744	72.7	0.016	44.6	2.29	147.7
GeoCV%	67.4	59.5	76.1	76.1	15.9	15.9	76.1	84.6

【0483】 表20：藥物動力學參數之平均比率(第21天)/(第1天)

(Z)-因多昔芬劑量	藥物動力學參數之平均比率(第21天)/(第1天)		
	C _{max} (第21天)/ C _{max} (第1天)	AUC _{24hr} (第21天)/ AUC _{24hr} (第1天)	AUC _{24hr} (第21天)/ AUC _{0-inf} (第1天)
1 mg (n=5)	2.74 (SD 1.29)	3.09 (SD 1.49)	0.81 (SD 0.20)
2 mg (n=6)	2.92 (SD 0.88)	3.04 (SD 0.79)	0.85 (SD 0.20)
4 mg (n=6)	3.56 (SD 1.01)	3.47 (SD 1.08)	1.08 (SD 0.38)

【0484】 對於C_{max}，平均累積比率在2.74至3.56範圍內，且對於AUC_{24hr}在3.04至3.47範圍內，作為第21天之參數與第1天相比之比率。第1天及第21天之清除率(CI/F)及分佈體積(Vd/F)不存在顯著劑量位準趨勢。

【0485】 約10小時達到最大血清因多昔芬含量之時間，且血清因多昔芬含量存在劑量相關之增加(圖3及圖4)。血清因多昔芬含量在約25 nM至約80 nM範圍內。

【0486】 自第8天至第21天投藥前谷值濃度之藥物動力學評價(圖4)顯示在第14天後達成直線。似乎在每日投藥下直至第7天達成血清因多昔芬之穩態含量。對於4mg (Z)-因多昔芬，投藥前血清濃度指示17天後累積很少。

【0487】 表21：因多昔芬之劑量線性之參數估計

藥物動力學參數(log)	分析物	天	β估計	兩側95%信賴區間	r ²
C _{max}	因多昔芬	1	0.808	(0.487 - 1.130)	0.66
		21	1.055	(0.655 - 1.455)	0.68
AUC _{24hr}	因多昔芬	1	0.873	(0.548 - 1.199)	0.69
		21	1.008	(0.582 - 1.433)	0.63

【0488】 表22. (Z)-因多昔芬濃度(經口)與公開文獻之比較.

(Z)-因多昔芬劑量	平均血漿(Z)-因多昔芬 Css之公開文獻結果		平均血清(Z)-因多昔芬 Css之研究結果		Css研究/文 獻之%比率
	ng/mL	nM	ng/mL	nM	
1 mg	12.4	33.1	19.1	51.1	154%
2 mg	18.6	49.8	38	101.7	204%
4 mg	56.8	152.1	85.1	227.9	150%
8 mg	96.8	259.2	-	-	-

Css = 穩態下平均濃度(AUCtau/tau)

【0489】 公開文獻

1. Wu X等人Cancer Res. 2009年3月1日；69(5):1722-7. PubMed PMID: 19244106

2. Ahmad A等人Breast Cancer Res Treat. 2010年7月；122(2):579-84. PubMed PMID:20052538

3. Ahmad A等人 J Clin Oncol 30, 2012 (增刊；abstr 3089)

4. Goetz MP等人 San Antonio Breast Conference 2013 [PD3-4]

5. Goetz MP等人 San Antonio Breast Conference 2015. [PD203]

6. Ahmad A 等人 Clin Transl Sci. 2016 年 6 月 27 日 . doi:10.1111/cts.12407. PubMed PMID: 27346789

7. Lee O 等人 Cancer Chemother Pharmacol.2015 年 12 月 ； 76(6):1235-46

【0490】 因此，來自此研究之數據表明，經口因多昔芬之安全性及耐受性通常與經口他莫昔芬相當，且投與(Z)-因多昔芬組合物之個體所具有之血漿因多昔芬含量已顯示在乳癌女性之輔助環境中具有治療效應的範圍內。(Z)-因多昔芬被迅速吸收並全身可用，且其在血清中之峰值藥物濃度(C(max))及自0外推至無窮大之濃度-時間曲線下面積中在劑量範圍1

mg-4.0 mg內展示劑量比例性(AUC_{0-inf})。

實例16：藉由經口投與Z-因多昔芬游離鹼之他莫昔芬難治性乳癌的治療性治療

【0491】 該研究之目的係證實可藉由向他莫昔芬補充(Z)-因多昔芬而在他莫昔芬難治性患者中達成穩定及治療性(Z)-因多昔芬含量。血漿因多昔芬含量將用作代用品終點，以預測臨床益處以及在此群體中之復發率，並確認與他莫昔芬相比(Z)-因多昔芬投與之安全性及耐受性。

【0492】 患有早期雌激素受體陽性乳癌之健康個體(其接受他莫昔芬之輔助療法至少30天)通常將入選研究高達6個月。至少75名他莫昔芬難治性乳癌個體將入選研究，以確保達成由至少25名他莫昔芬個體及25名(Z)-因多昔芬個體組成之可評估群體。額外個體可入選以達成他莫昔芬難治性個體之期望群體。該等個體將診斷為患有乳癌且經歷乳房切除術或乳房腫瘤切除術。

【0493】 經口他莫昔芬至少30天後，將量測因多昔芬血漿含量。若因多昔芬含量低於30 nM或40 nM，則將1 mg經口(Z)-因多昔芬添加至經口他莫昔芬佐劑方案中。將添加額外之(Z)-因多昔芬劑量直至達成至少40 nM但不超過80 nM之穩定因多昔芬。終點係在他莫昔芬+因多昔芬組中建立治療穩定之因多昔芬含量達至少6個月。

實例17：藉由經口投與Z-因多昔芬-D-葡萄糖酸鹽之雌激素受體陽性乳癌的術前治療

【0494】 目的係確定Z-因多昔芬-D-葡萄糖酸鹽是否降低術前雌激素受體陽性乳癌患者中之腫瘤活性。在ER+乳癌之最初診斷時，將8名患者分配至3個組中之一，其中在手術之前，每一患者將接受1 mg、2 mg或

4 mg (Z)-因多昔芬-D-葡萄糖酸鹽達21天。

【0495】 自初始生檢之時間比較腫瘤之生物標記KI-67含量，且比較手術樣品以確認3個劑量中之一是否引起腫瘤活性降低。

實例18：藉由經口投與(Z)-因多昔芬D-葡萄糖酸鹽之乳癌之治療性治療

【0496】 該研究之目的係證實可在起始輔助乳癌療法之他莫昔芬難治性患者中達成個體之血漿中之治療性(Z)-因多昔芬含量。血漿因多昔芬含量將用作代用品終點，以預測臨床益處以及在此群體中之復發率，並確認與他莫昔芬相比經口(Z)-因多昔芬D-葡萄糖酸鹽投與之安全性及耐受性。

【0497】 患有雌激素受體陽性乳癌且他莫昔芬適用作其完全治療方案之一部分之健康個體通常將入選研究高達6個月。至少75名他莫昔芬難治性乳癌個體將入選研究，以確保達成由至少25名他莫昔芬個體及25名(Z)-因多昔芬個體組成之可評估群體。額外個體可入選以達成他莫昔芬難治性個體之期望群體。該等個體將診斷為患有乳癌且經歷乳房切除術或乳房腫瘤切除術。

【0498】 在乳房切除術或乳房腫瘤切除術之後立刻將25名個體分配至他莫昔芬組，且每日投與口服20 mg他莫昔芬達3個月之時段。將額外25名個體將分配至(Z)-因多昔芬組且每日投與口服10 mg (Z)-因多昔芬D-葡萄糖酸鹽之錠劑達3個月之時段。在第0天(基線)及第7天、第14天、第21天、第28天、第60天及第90天自每一個體抽取血液。將對於之兩個治療組，在第0天(基線量測)以及在第7天、第14天、第21天、第28天、第60天及第90天獲取治療組之血漿(Z)-因多昔芬含量、血液學、化學及凝血參數。

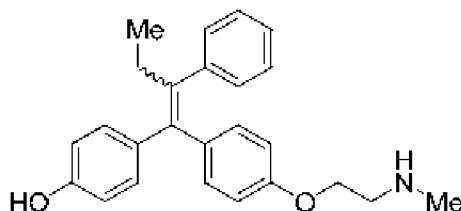
【0499】 將兩個治療組之血漿(Z)-因多昔芬含量彼此比較。若他莫昔芬治療之個體之血漿因多昔芬含量小於30 nM，則彼等個體將被轉移至(Z)-因多昔芬治療組，且治療將持續額外6個月。若他莫昔芬治療之個體之血漿因多昔芬含量高於30 nM，則其將繼續用他莫昔芬治療。每週將繼續抽取血樣直至研究結束，以監測個體之血漿(Z)-因多昔芬含量、血液學、化學及凝血參數。將監測個體中癌症之復發並在治療組之間進行比較。安全性及效能將每3個月評估一次，直至研究結束。

【0500】 儘管已在本文中顯示並闡述了本發明之較佳實施例，但熟習此項技術者將顯而易見，該等實施例僅作為實例來提供。熟習此項技術者現將構想出多種變化、改變及取代，此並不背離本發明。應瞭解，可在實踐本發明中採用本文所述之本發明實施例之各種替代。以下申請專利範圍意欲界定本發明範圍並由此覆蓋該等申請專利範圍及其等效形式範圍內之方法及結構。

【發明申請專利範圍】

【第1項】

一種包含式(III)化合物之結晶型的組合物，



式(III)，

其中該組合物中至少90重量%之該式(III)化合物係(Z)-異構物，及該式(III)化合物之結晶型係形式I，其特徵在於x射線粉末繞射圖案包含在 $16.8 \pm 0.3^\circ$ 、 $17.1 \pm 0.3^\circ$ 及 $21.8 \pm 0.3^\circ$ 2θ 處之主峰。

【第2項】

如請求項1之組合物，其中該x射線粉末繞射圖案進一步包含至少一個選自 $16.0 \pm 0.3^\circ$ 、 $18.8 \pm 0.3^\circ$ 及 $26.5 \pm 0.3^\circ$ 2θ 之峰。

【第3項】

如請求項1之組合物，其中該x射線粉末繞射圖案進一步包含至少一個選自 $12.3 \pm 0.3^\circ$ 、 $28.0 \pm 0.3^\circ$ 及 $29.0 \pm 0.3^\circ$ 2θ 之峰。

【第4項】

如請求項1之組合物，其中該x射線粉末繞射圖案進一步包含在 $12.3 \pm 0.3^\circ$ 、 $16.0 \pm 0.3^\circ$ 、 $18.8 \pm 0.3^\circ$ 、 $26.5 \pm 0.3^\circ$ 、 $28.0 \pm 0.3^\circ$ 及 $29.0 \pm 0.3^\circ$ 2θ 處之峰。

【第5項】

如請求項1之組合物，其中該結晶型之特徵在於x射線粉末繞射圖案實質上如圖9或圖10中所述。

【第6項】

如請求項1之組合物，其中該組合物中大於90重量%之該式(III)化合物係結晶型I。

【第7項】

如請求項1之組合物，其中該組合物在5℃及60%相對濕度或25℃及60%相對濕度下穩定至少9個月。

【第8項】

一種醫藥組合物，其包含如請求項1至7中任一項之組合物及醫藥上可接受之載劑或稀釋劑。

【第9項】

如請求項8之醫藥組合物，其中該醫藥組合物係經調配用於經口、非經腸、局部或導管內遞送。

【第10項】

如請求項8之醫藥組合物，其中該醫藥組合物係經調配用於以錠劑、膠囊或丸劑形式經口遞送。

【第11項】

如請求項8之醫藥組合物，其中該醫藥組合物係經調配為腸溶錠劑、腸溶膠囊、延遲釋放錠劑或延遲釋放膠囊。

【第12項】

如請求項8之醫藥組合物，其包含明膠膠囊、海藻酸鹽膠囊、羥丙基甲基纖維素膠囊、聚乙烯醇膠囊或澱粉膠囊。

【第13項】

一種如請求項1至7中任一項之組合物之用途，其係用於製備治療患

有激素依賴性乳房病症、激素依賴性生殖道病症或二者或處於患有該等病症之風險下之個體之藥物。

【第14項】

如請求項13之用途，其中該個體患有前列腺癌且其中該個體進一步患有男子乳症或處於患有該症之風險下。

【第15項】

如請求項13之用途，其中該個體患有他莫昔芬難治性或非他莫昔芬抗性激素依賴性乳房病症或激素依賴性生殖道病症。

【第16項】

如請求項13之用途，其中該藥物係以一日0.01 mg至200 mg (Z)-因多昔芬的量投與至該個體。

【第17項】

如請求項13之用途，其中該藥物係以每日約1 mg、約2 mg、約4 mg、約6 mg、約10 mg或約20 mg (Z)-因多昔芬的量投與至該個體。

【第18項】

如請求項13之用途，其中該藥物係經口投與。

【第19項】

如請求項13之用途，其中因多昔芬在該個體中之平均半衰期係至少30小時且不超過60小時。

【第20項】

如請求項13之用途，其中因多昔芬在該個體中之平均半衰期係至少40小時且不超過55小時。

【第21項】

如請求項13之用途，其中該藥物之每日投與在該個體中達成以下之一或多者：

在7至21天內之因多昔芬之穩態血漿含量；

介於25 nM至300 nM範圍內之因多昔芬之穩態血漿含量；或

在投與後2至10小時內之因多昔芬之最大血漿含量。

【第22項】

如請求項13之用途，其中該藥物中至少80%之因多昔芬係在該個體之腸中釋放。

【第23項】

如請求項13之用途，其中，投與至該個體後，該個體中產生200 hr*ng/mL至10000 hr*ng/mL的因多昔芬之外推至時間無窮大之平均曲線下面積(AUC_{0-inf})。

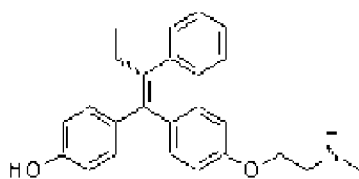
【第24項】

如請求項13之用途，其中因多昔芬之穩態血漿含量係在該藥物第一次投與之7至21天內達成，及該個體中因多昔芬之穩態血漿含量大於30 nM。

【第25項】

一種製造(Z)-因多昔芬之工業上可放大的方法，該方法包含以下步驟：

使(E)-因多昔芬及(Z)-因多昔芬之混合物，即由以下代表之式(III)化合物



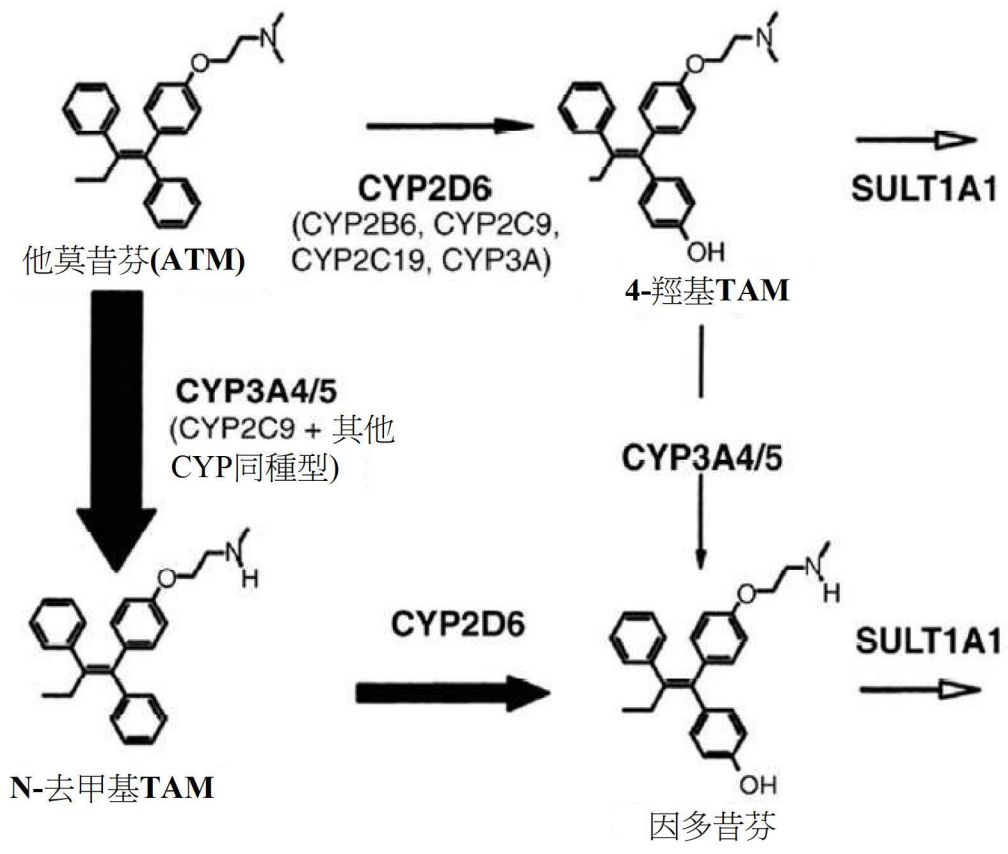
式(III)

經受自第一溶劑分段結晶以形成第一結晶固體及第一母液，其中該第一溶劑係選自由乙酸乙酯、異丙醇、異丙醇/加工純化水、乙腈、乙腈/加工純化水及丙酮組成之群，及其中該第一母液之E/Z比率與(E)-因多昔芬及(Z)-因多昔芬之該混合物之E/Z比率相比(Z)因多昔芬高至少50%；

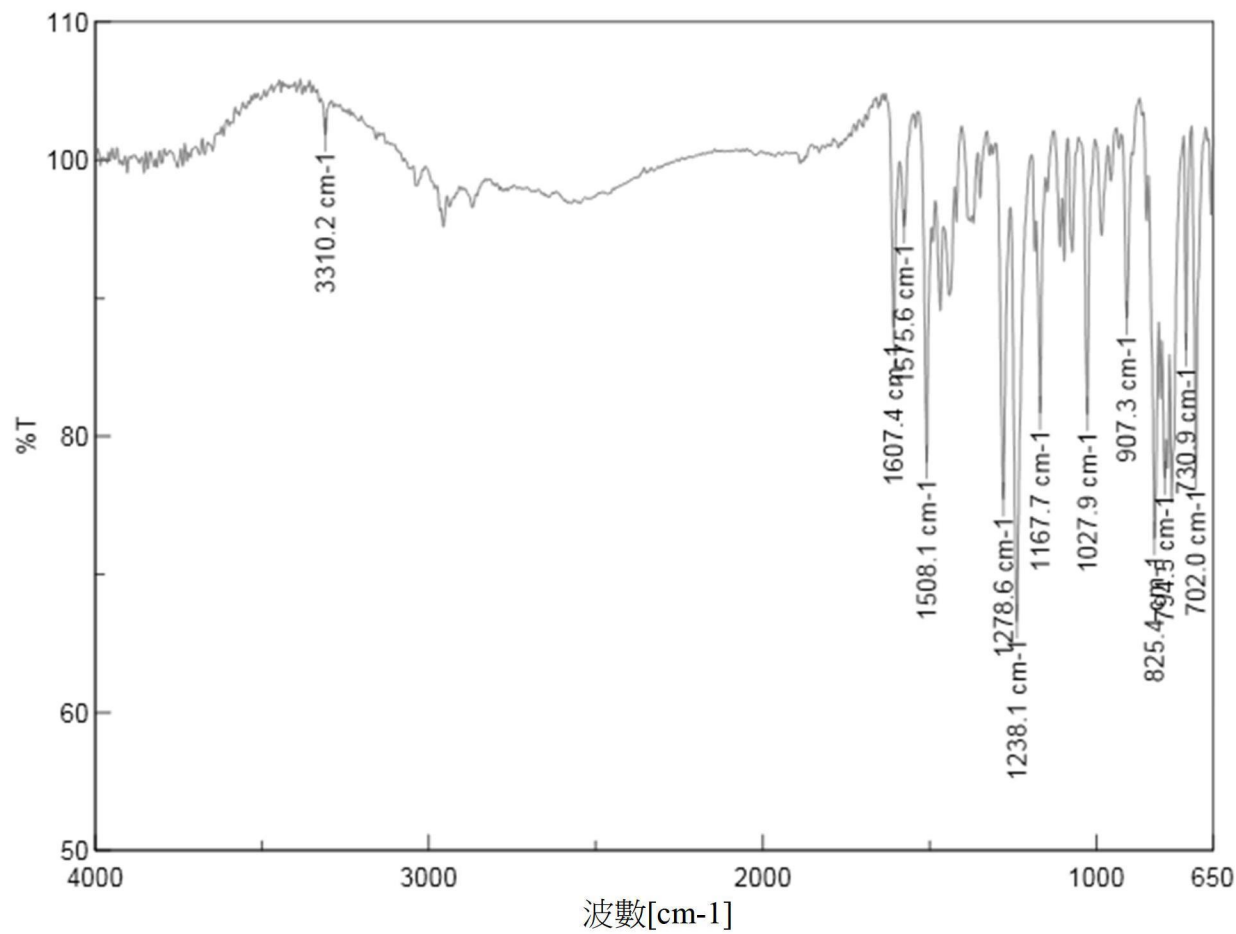
藉由濃縮該第一母液或藉由用第二溶劑自該第一母液交換出該第一溶劑一或多次使該第一母液經受自該第二溶劑重結晶，以形成第二結晶固體及第二母液，其中該第二溶劑係選自由異丙醇、異丙醇/加工純化水、丙酮、乙醇、乙酸乙酯及丙酮/MTBE組成之群，及其中該第二結晶固體係 $\geq 90\%$ (Z)-因多昔芬，包含形式I，其特徵在於x射線粉末繞射圖案包含在 $16.8 \pm 0.3^\circ$ 、 $17.1 \pm 0.3^\circ$ 及 $21.8 \pm 0.3^\circ$ 2θ 處之主峰；及

視情況使該第二結晶固體經受自第三溶劑重結晶或層析處理一或多次以形成第三結晶固體其中該第三溶劑係選自由乙醇、甲醇、乙酸乙酯、異丙醇、異丙醇/加工純化水、正庚烷及丙酮組成之群。

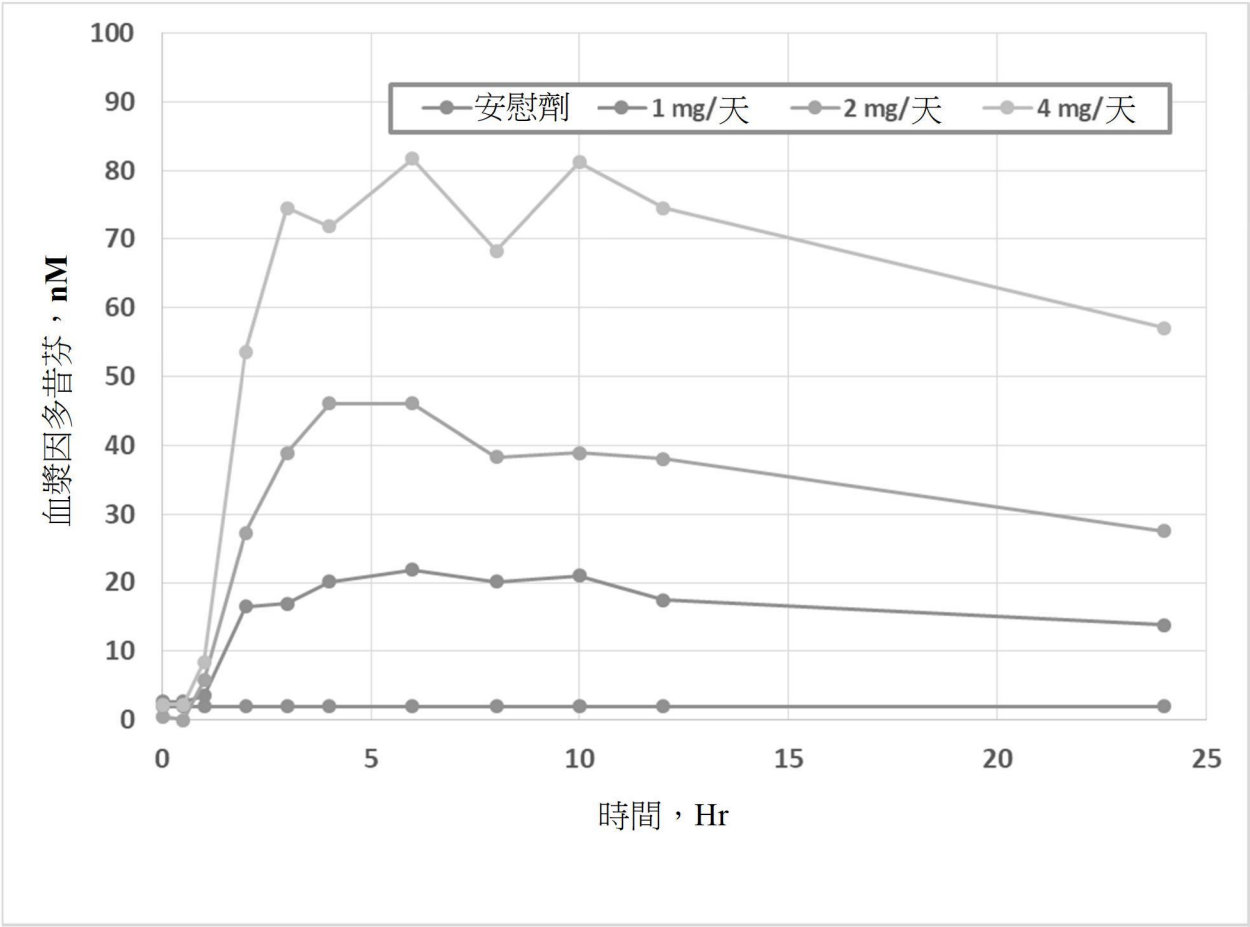
【發明圖式】



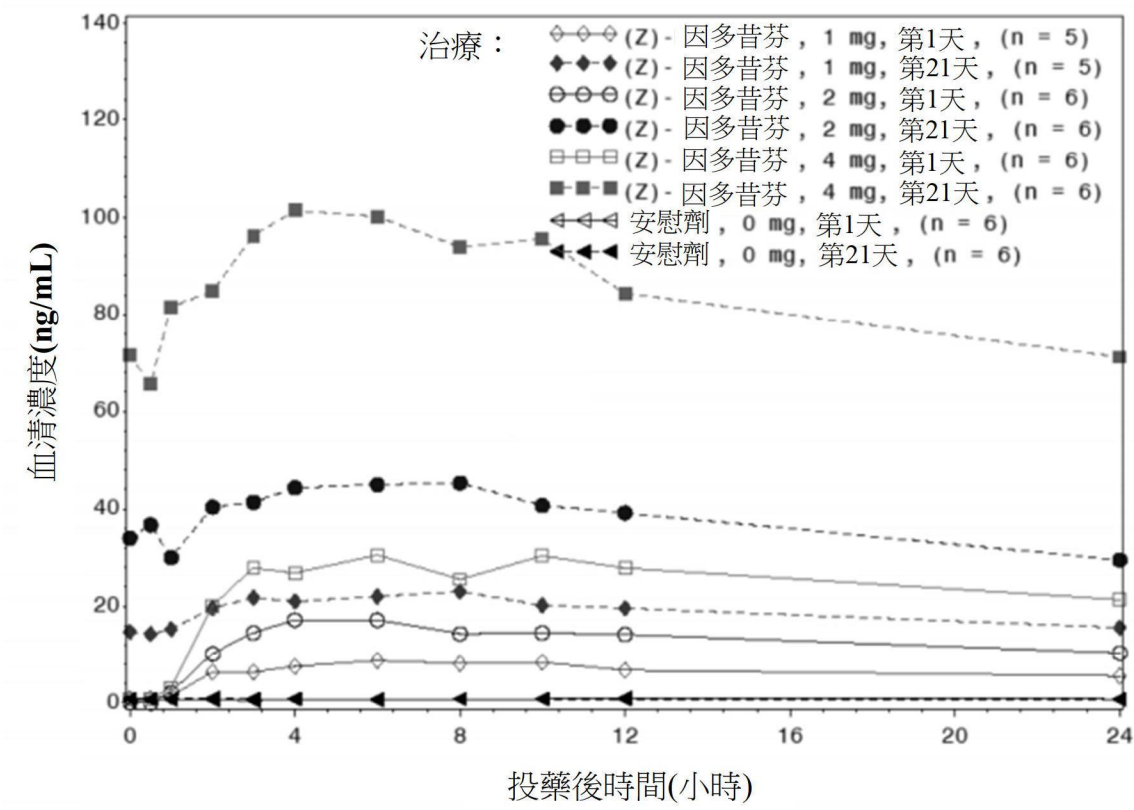
【圖1】



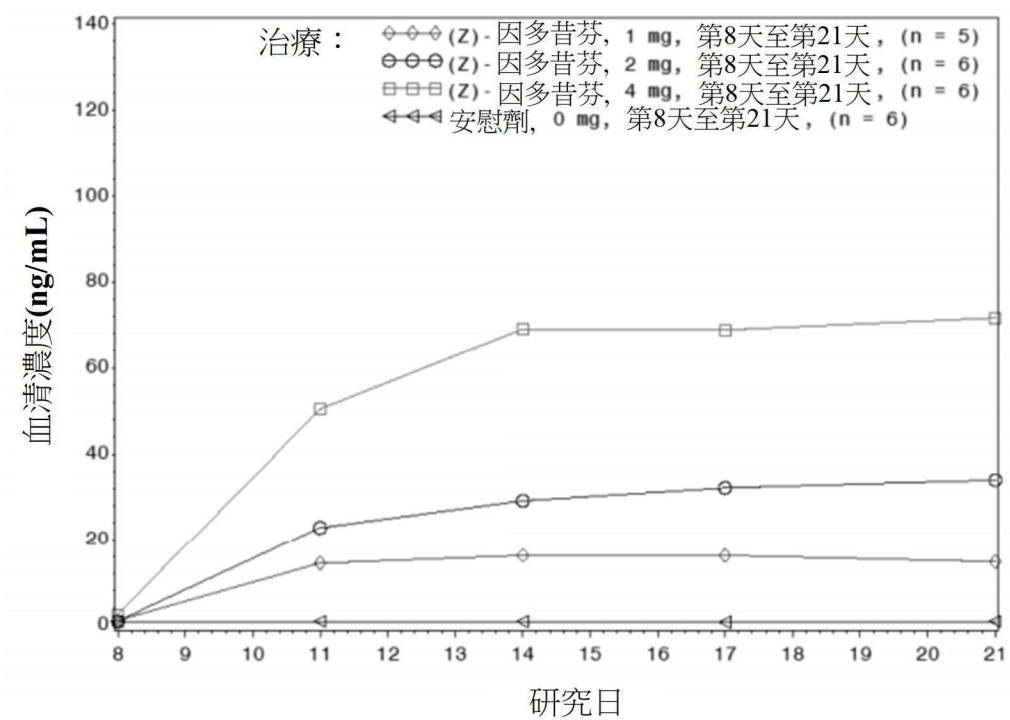
【圖2】



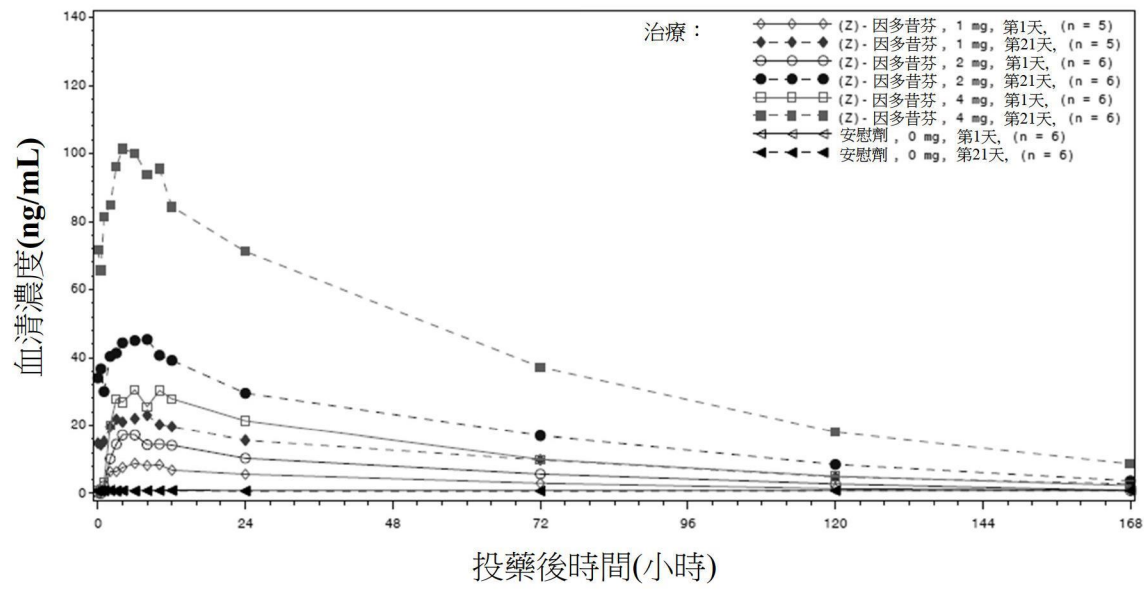
【圖3】



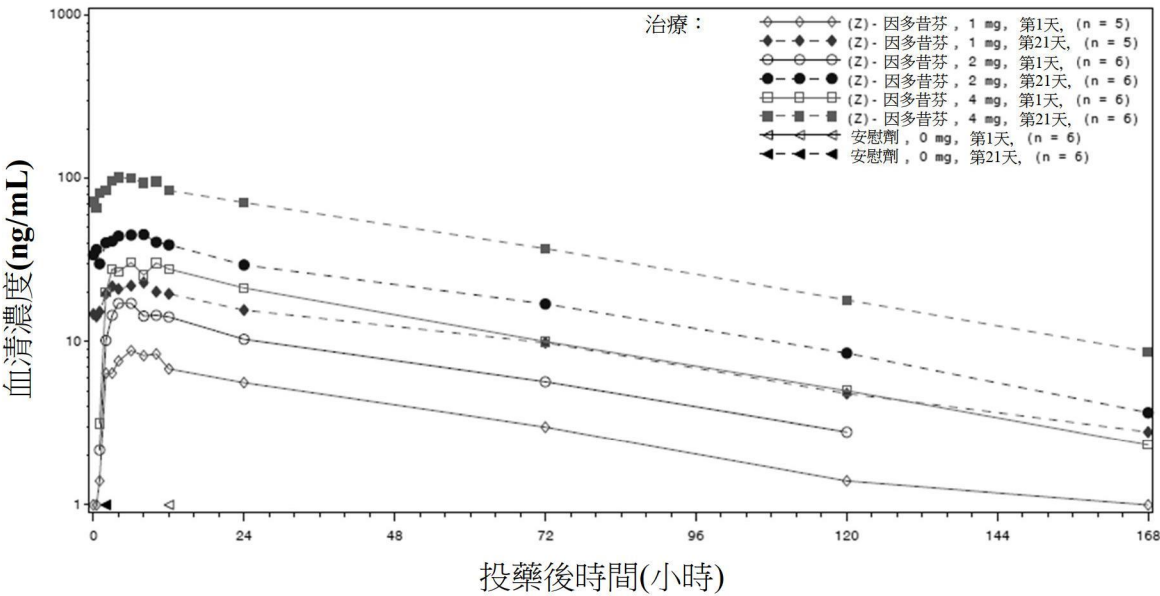
【圖4】



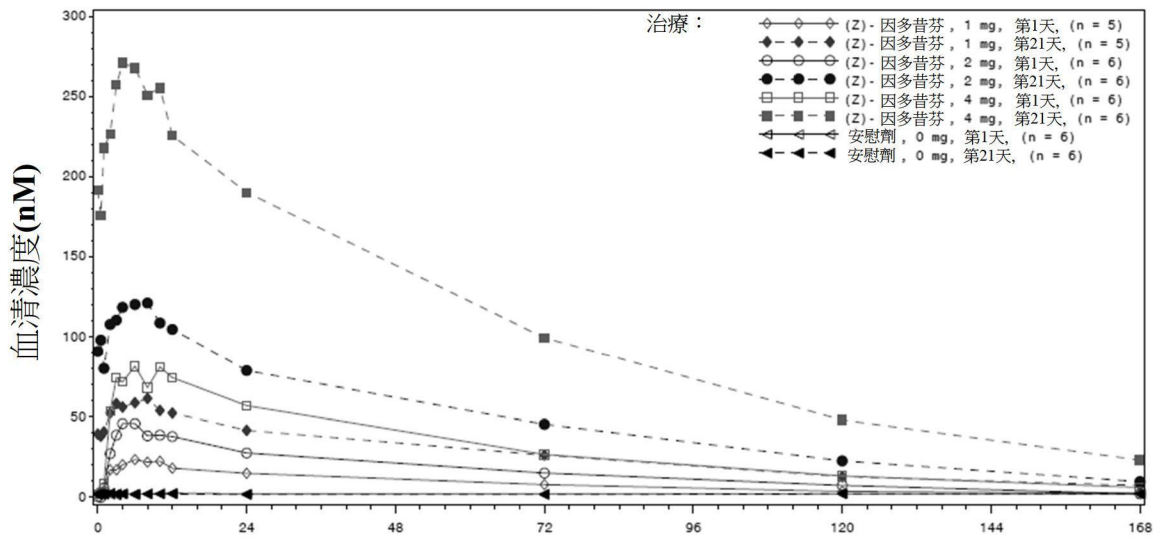
【圖5】



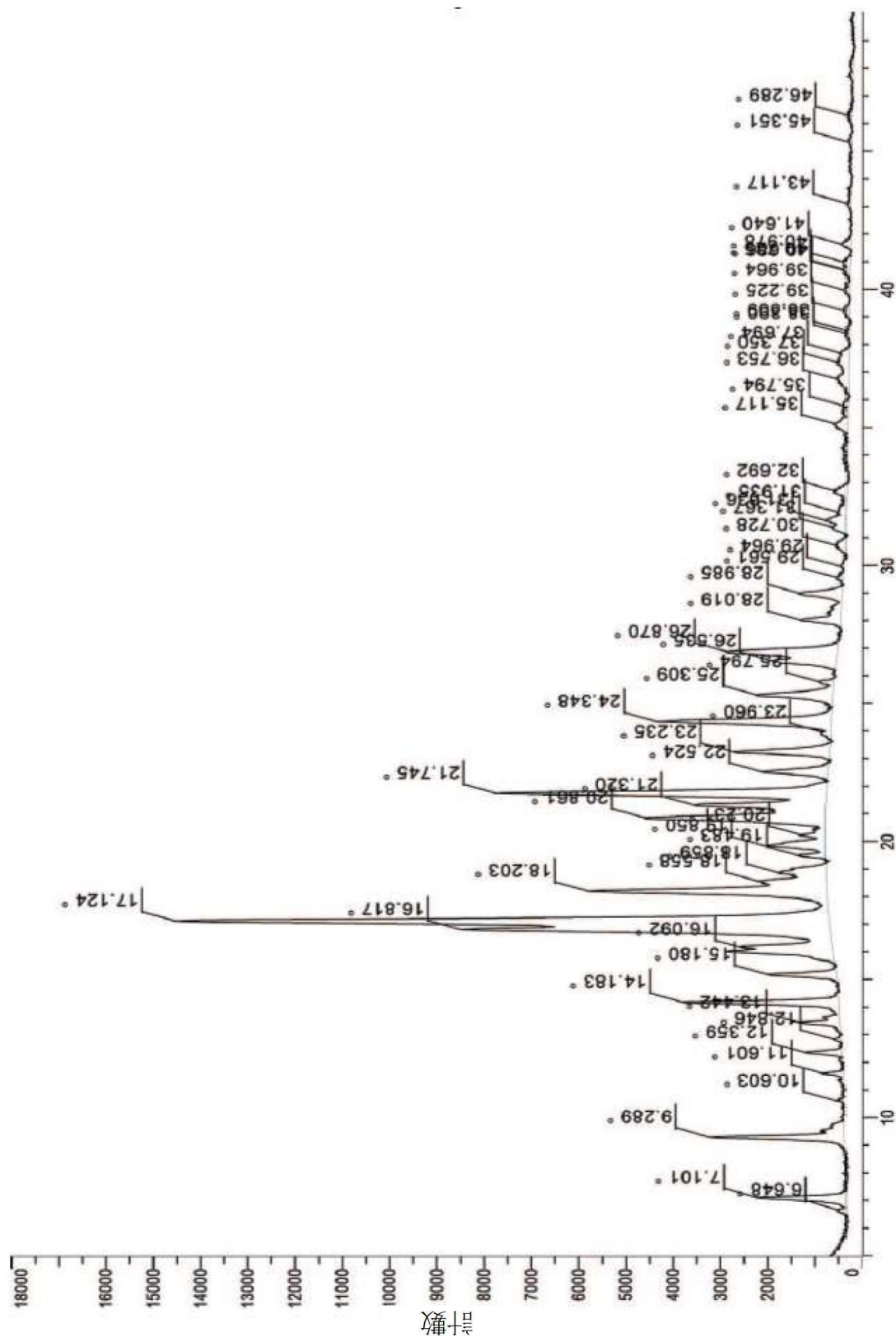
【圖6】



【圖7】

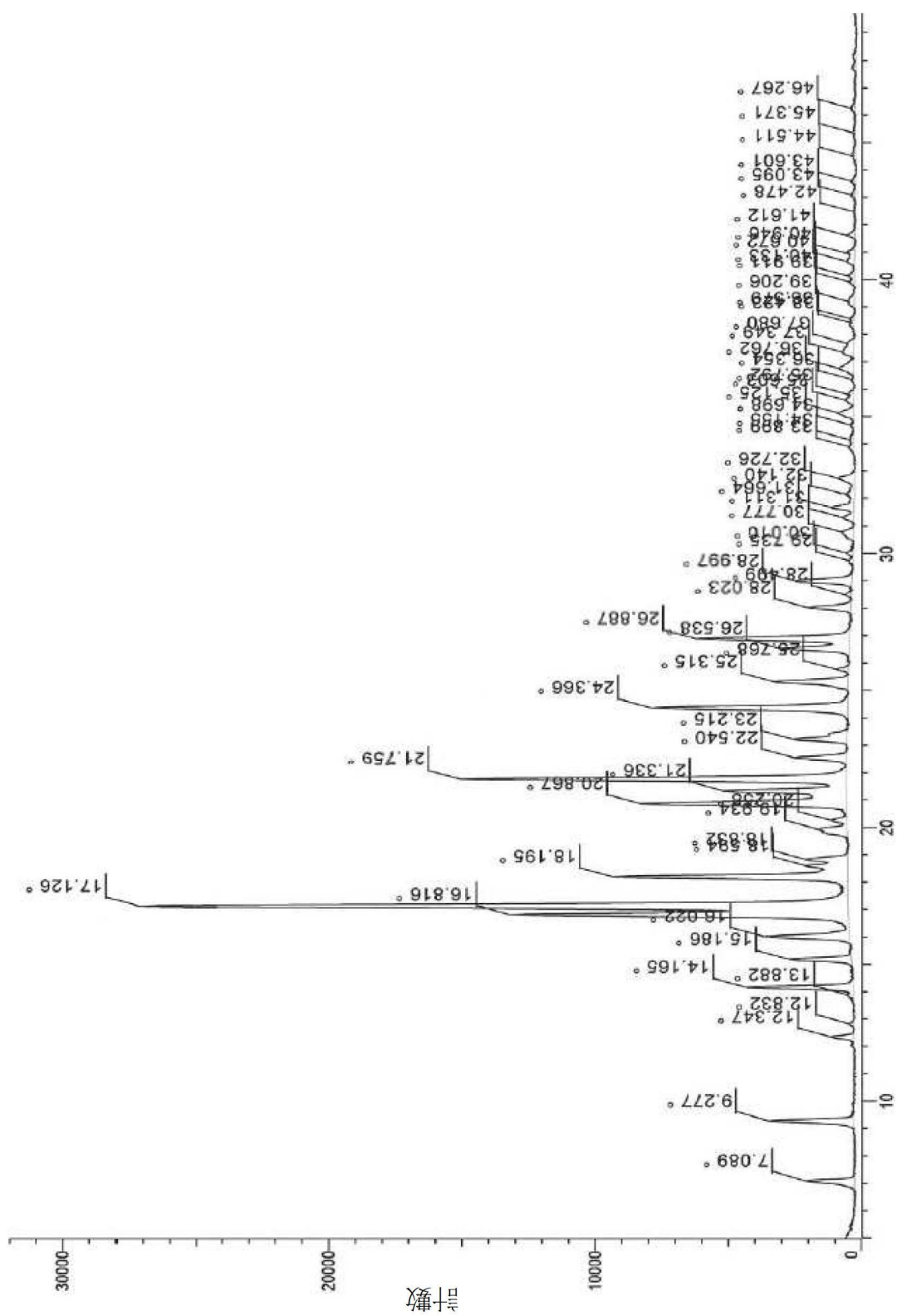


【圖8】

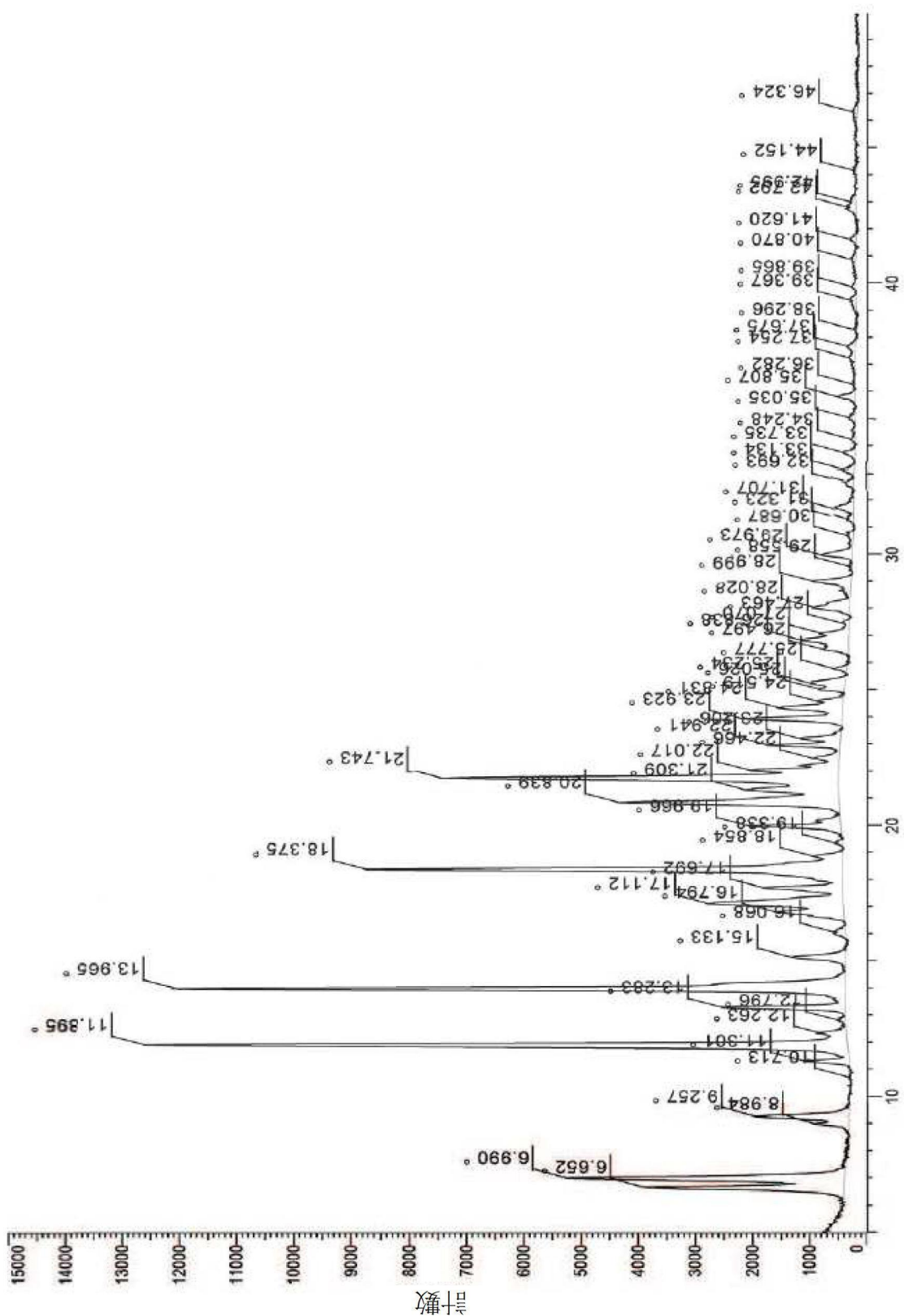


20

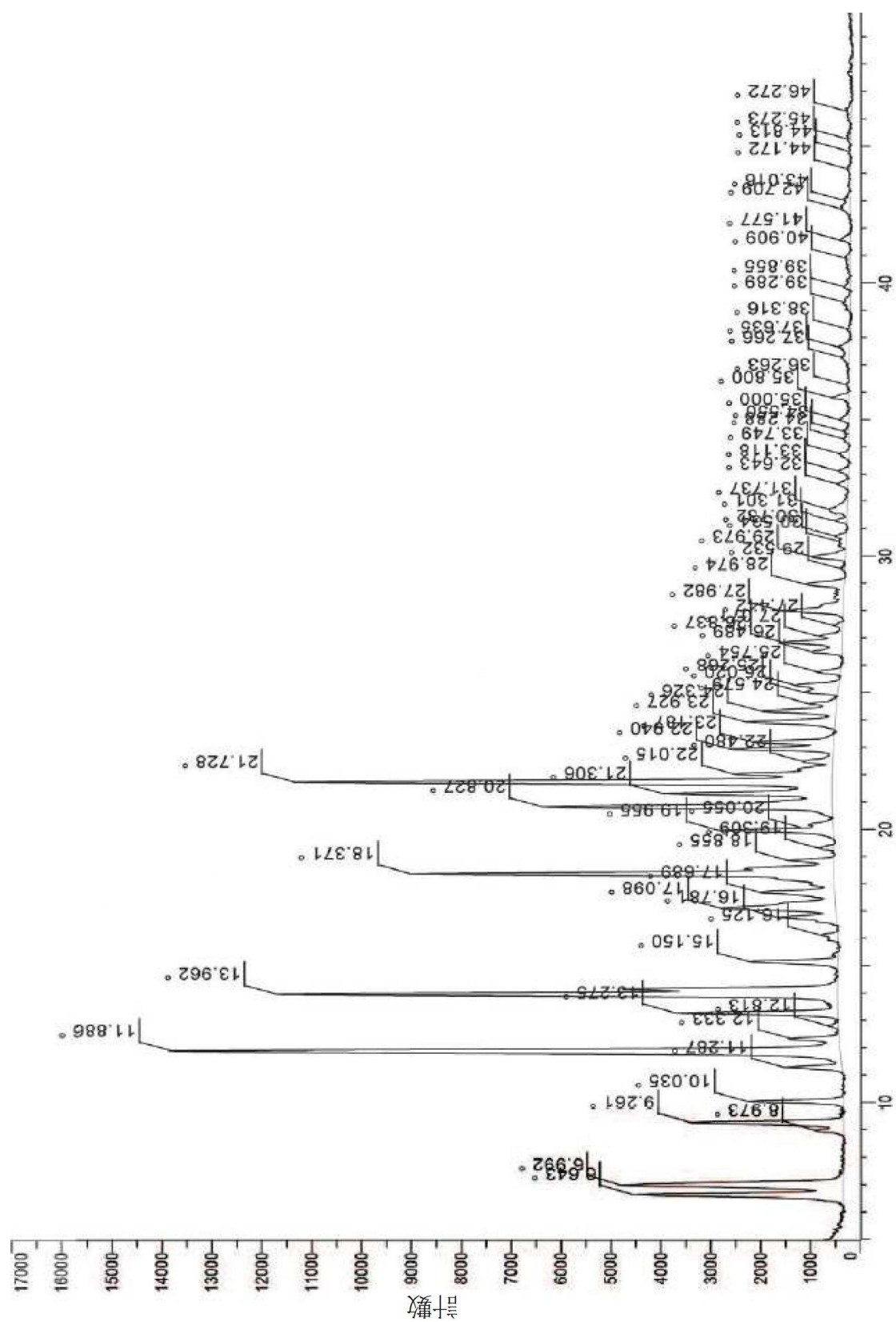
【圖6】



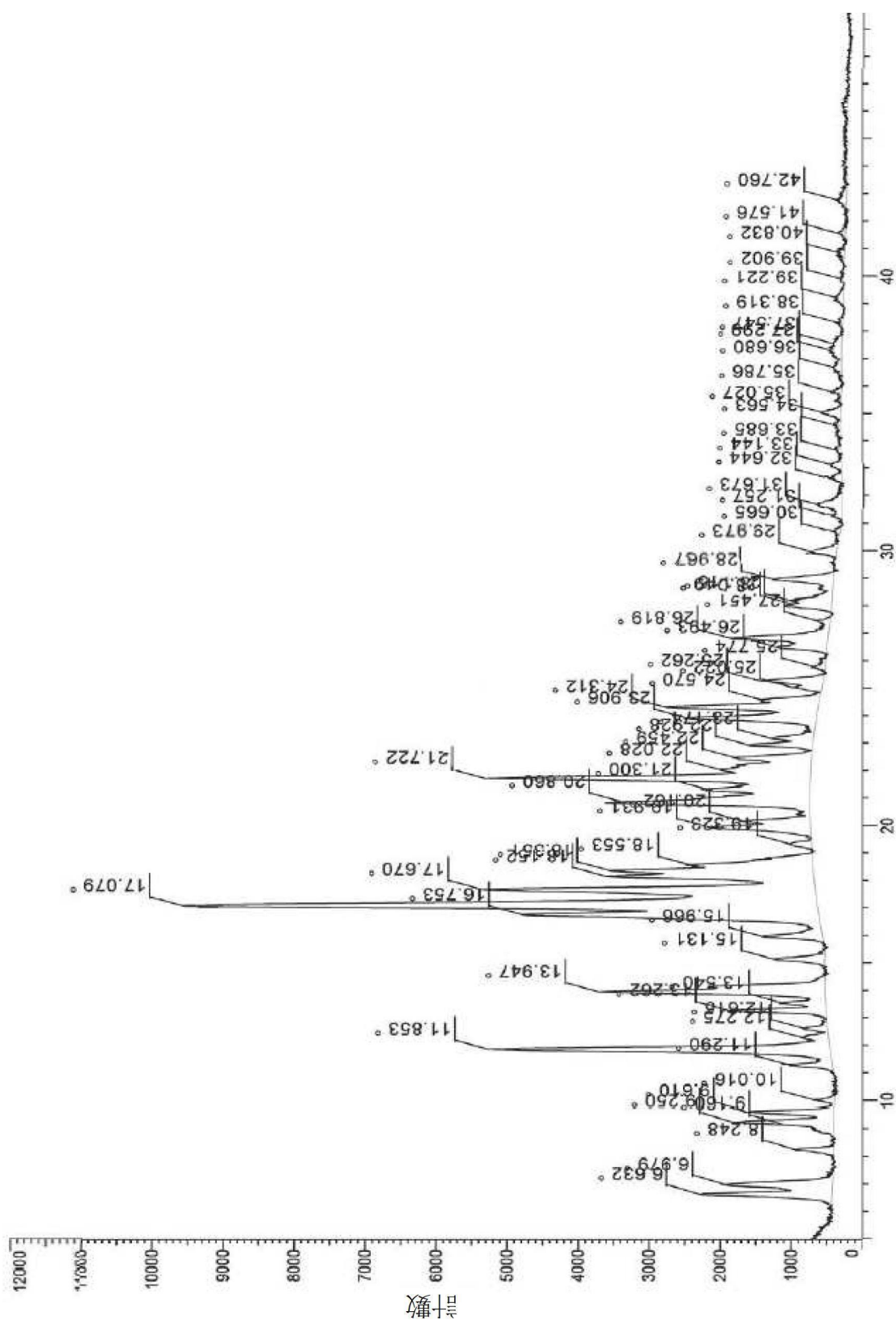
【圖10】
2θ



【圖11】



20
【圖 12】



20
【圖13】