



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 201102378 A1

(43)公開日：中華民國 100 (2011) 年 01 月 16 日

(21)申請案號：099120246

(22)申請日：中華民國 99 (2010) 年 06 月 22 日

(51)Int. Cl.：

C07D403/10 (2006.01)

C07D403/12 (2006.01)

A61K31/55 (2006.01)

A61P35/00 (2006.01)

A61P19/00 (2006.01)

A61P15/12 (2006.01)

(30)優先權：2009/06/23 義大利

MI2009A 001109

2009/09/23 美國

61/244,961

(71)申請人：惠氏有限責任公司(美國) WYETH LLC (US)

美國

(72)發明人：安卓拉 保羅 ANDREELLA, PAOLO (IT)；布西羅 羅伯托 BRESCELLO, ROBERTO (IT)；米奇萊托 艾文 MICHIELETTI, IVAN (IT)；麥菲尼 摩洛 MAFFINI, MAURO (IT)；卡托茲 尼可拉 CATOZZI, NICOLA (IT)；尼可利 安卓 NICOLI, ANDREA (IT)；弗奈沙里 保羅 FORNASARI, PAOLO (IT)；維吉尼 瑪西摩 VERZINI, MASSIMO (IT)；可塔卡 利維斯 COTARCA, LIVIUS (IT)；布萊薩羅拉 法蘭可 BRAZZAROLA, FRANCO (IT)

(74)代理人：憚軼群；陳文郎

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：68 項 圖式數：6 共 53 頁

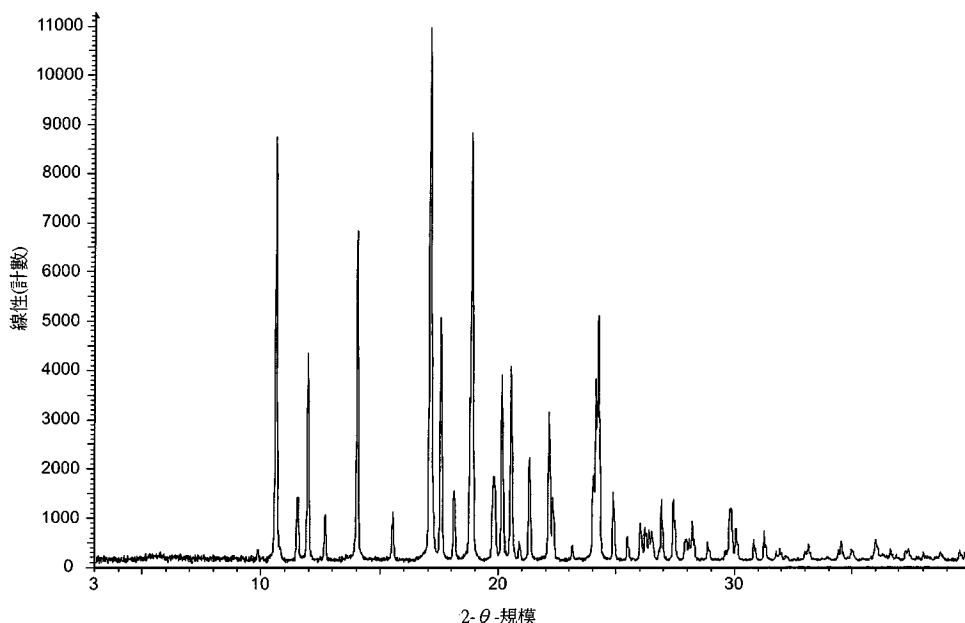
(54)名稱

貝茲多克西分 (BAZEDOXIFENE) 醋酸鹽之多晶形式 D 及其製備方法

POLYMORPHIC FORM D OF BAZEDOXIFENE ACETATE AND METHODS OF PREPARING SAME

(57)摘要

本揭示係有關於貝茲多克西分醋酸鹽之多晶形式 D，使用其之藥學組成物及治療方法，以及其製備方法。





(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 201102378 A1

(43)公開日：中華民國 100 (2011) 年 01 月 16 日

(21)申請案號：099120246

(22)申請日：中華民國 99 (2010) 年 06 月 22 日

(51)Int. Cl.：

C07D403/10 (2006.01)

C07D403/12 (2006.01)

A61K31/55 (2006.01)

A61P35/00 (2006.01)

A61P19/00 (2006.01)

A61P15/12 (2006.01)

(30)優先權：2009/06/23 義大利

MI2009A 001109

2009/09/23 美國

61/244,961

(71)申請人：惠氏有限責任公司(美國) WYETH LLC (US)

美國

(72)發明人：安卓拉 保羅 ANDREELLA, PAOLO (IT)；布西羅 羅伯托 BRESCELLO, ROBERTO (IT)；米奇萊托 艾文 MICHIELETTO, IVAN (IT)；麥菲尼 摩洛 MAFFINI, MAURO (IT)；卡托茲 尼可拉 CATOZZI, NICOLA (IT)；尼可利 安卓 NICOLI, ANDREA (IT)；弗奈沙里 保羅 FORNASARI, PAOLO (IT)；維吉尼 瑪西摩 VERZINI, MASSIMO (IT)；可塔卡 利維斯 COTARCA, LIVIUS (IT)；布萊薩羅拉 法蘭可 BRAZZAROLA, FRANCO (IT)

(74)代理人：憚軼群；陳文郎

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：68 項 圖式數：6 共 53 頁

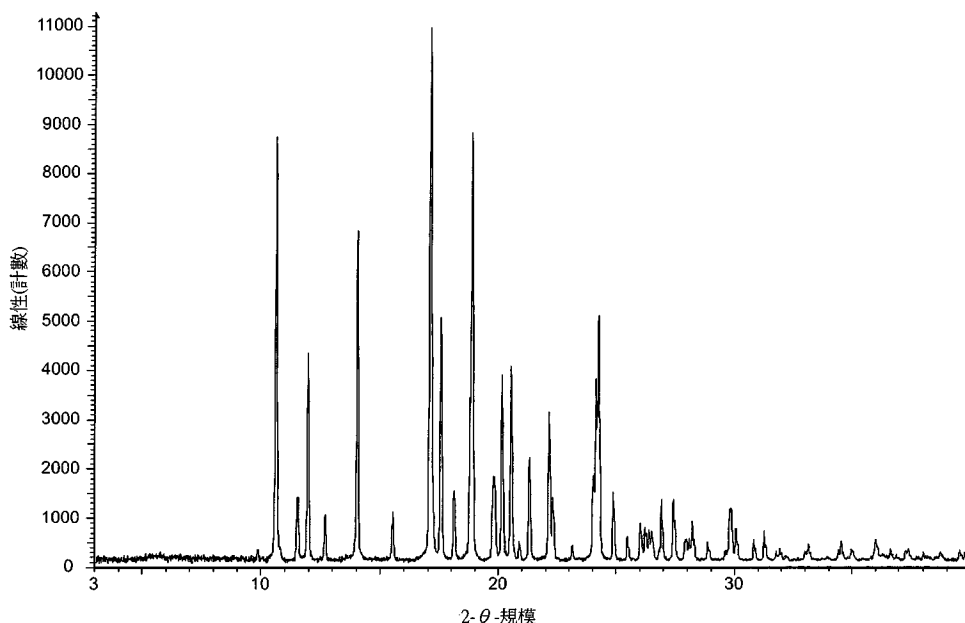
(54)名稱

貝茲多克西分 (BAZEDOXIFENE) 醋酸鹽之多晶形式 D 及其製備方法

POLYMORPHIC FORM D OF BAZEDOXIFENE ACETATE AND METHODS OF PREPARING SAME

(57)摘要

本揭示係有關於貝茲多克西分醋酸鹽之多晶形式 D，使用其之藥學組成物及治療方法，以及其製備方法。



六、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

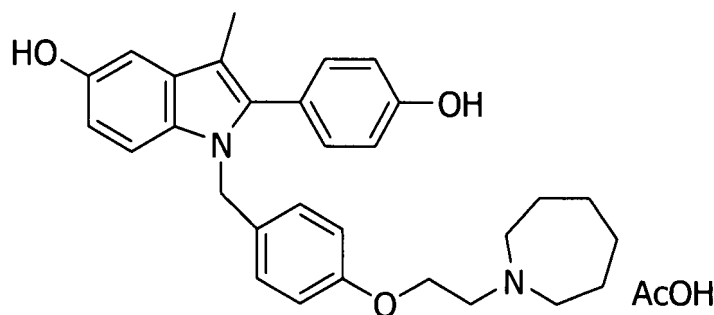
發明領域

本揭示係有關於一種新穎的貝茲多克西分醋酸鹽之多晶形式，製備該多晶形式的方法，以及使用該多晶形式之組成物及治療方法。

【先前技術】

發明背景

貝茲多克西分醋酸鹽具有1-[4-(2-氮雜環庚-1-基-乙氧基)-苯甲基]-2-(4-羥基-苯基)-3-甲基-1H-吲哚-5-醇醋酸((1-[4-(2-azepan-1-yl-ethoxy)-benzyl]-2-(4-hydroxy-phenyl)-3-methyl-1H-indol-5-ol acetic acid))的化學名字以及具有以下顯示的化學結構：



貝茲多克西分醋酸鹽屬於典型地提及為選擇性雌激素受體調節物(SERMs)之種類的藥物。與其之分類一致，貝茲多克西分展現出對雌激素受體(ER)的親和性，但是顯示出組織的選擇性雌激素功效。舉例而言，貝茲多克西分醋酸鹽於子宮刺激之臨床前模式中展現出子宮的反應之少的或沒有的刺激。相反地，貝茲多克西分醋酸鹽於骨量稀少之

卵巢切除的大鼠模式中展現出預防骨質流失以及減低膽固醇之雌激素同效劑類的功效。於MCF-7細胞株(人類乳癌細胞株)中，貝茲多克西分醋酸鹽表現得像一雌激素拮抗劑。此等數據展現出貝茲多克西分醋酸鹽對於骨頭和心血管脂質參數為雌激素性的且對於子宮和乳房的組織為抗雌激素性的，以及因而具有治療一些涉及雌激素受體之不同的疾病或疾病類的狀態之潛力。參見，舉例而言，美國專利案第5,998,402號和第6,479,535號以及Miller等人，*Drugs of the Future*, 2002, 27(2), 117-121，關於貝茲多克西分醋酸鹽的生物活性之進一步的說明。

眾所熟知地一特定藥物的結晶質多晶形體形式通常為該藥物的容易製備、穩定性、溶解性、儲存穩定性、容易配方以及活體內的藥理學之重要的決定因素。當物質之相同的組成以不同的晶格排列結晶時發生多晶形形式，其導致了該特定的多晶形體形式之特異的不同熱力學性質和穩定性。一假定的化合物之不同的多晶形體可以在一或更多個物理性質方面彼此不同，例如：溶解性和解離性、真密度、晶形、壓緊行為、流動性質，及/或固體狀態穩定性。當能生產出二或更多個多晶形體物質的情況下，希望有一方法可製造純的形式之各個多晶形體。於決定那個多晶形體於一假定的情況下為較佳的時，必須比較該等多晶形體之許多的性質以及基於許多的物理性質變數選擇較佳的多晶形體。一個多晶形體形式可以於強調某些態樣(例如，容易製備的、穩定性等等)的一些狀況中為較佳的為完全地可

能的。於其他的情況下，不同的多晶形體可以為較佳的，例如，更大的溶解性及/或優秀的藥物動力學方面。然而，製備一藥物的多晶形形式涉及許多的挑戰，因為不僅是不容易預測哪個多晶形形式會於某些狀況下結晶，找出防止一個多晶形體形式轉變成另一者的條件也是困難的。

除非另外定義，本文中使用的全部的技術和科學術語具有如熟悉本揭示所屬之技藝者所一般知道之相同的意義。縱然可以使用相似於本文中說明的該等或是均等於本文中說明的該等之方法和材料於本揭示的實施或測試中，但是合適的方法和材料係於以下說明。於本文中提及的全部的刊物、專利申請案、專利，以及其他的參考資料係以其等之整體併入以作為參考資料。此外，材料、方法，和實例係僅僅作例證的以及不打算成為限制。

【發明內容】

發明概要

本文中揭示的為貝茲多克西分醋酸鹽之一多晶形體，其中該多晶形體係為一實質純的形式D之多晶形體。也預期包括形式D之組成物組合以一或更多個其他的多晶形結晶質或是非晶形形式，例如，貝茲多克西分醋酸鹽形式A-C。亦提供了用於製備貝茲多克西分醋酸鹽多晶形體形式D的方法，包括形式D之藥學組成物，以及使用其之治療方法。

於一態樣中，本揭示提供了形式D的一種結晶質多晶形體，其具有一X射線粉末繞射(XRPD)圖型，該X射線粉末繞射圖型包含，就 2θ 而論，於大約 10.6° 、 14.0° 、 17.1° 、 17.5°

和 24.2° 之特徵峰。於至少一些具體例中，該多晶形體具有實質地如第1圖中所顯示之XRPD圖型。於一些具體例中，該多晶形體具有實質地如第2圖中所顯示的拉曼(Raman)光譜。於至少一些具體例中，該多晶形體具有實質地如第3圖中所顯示的微差掃描熱量法(DSC)描跡。於至少的具體例中，該多晶形體具有介於大約 166°C 和 168°C 之間的玻璃轉換溫度。

本揭示進一步提供了組成物，其包含貝茲多克西分醋酸鹽多晶形體形式D以及藥學上可接受的載劑。於一些具體例中，該藥學上可接受的載劑為合適用於口服投藥以及該組成物包含一口服劑量形式。於一些具體例中，於該組成物內之貝茲多克西分醋酸鹽的總量之至少大約50-99%以重量計係存在為該多晶形體形式D。於另外的具體例中，於該組成物內之貝茲多克西分醋酸鹽的總量之至少大約70%、至少大約80%，或是至少大約90%以重量計係存在為該多晶形體。本揭示亦提供了基本上由貝茲多克西分醋酸鹽所組成之組成物，其中該貝茲多克西分醋酸鹽的至少大約97-99%以重量計係存在於該組成物之內為該多晶形體形式D。

於其他的態樣中，本揭示提供了治療與雌激素不全或雌激素過量有關聯的疾病或失調的方法，於需要其之動物內，該方法包含，投藥一有效劑量之含有貝茲多克西分醋酸鹽形式D的組成物。於一些具體例中，與雌激素不全或雌激素過量有關聯的疾病或失調係選自於以下所構成的群

組：骨質疏鬆症、前列腺肥大、男性模式禿頭、陰道和皮膚萎縮、痤瘡、功能異常性子宮出血、子宮內膜息肉、良性的乳房疾病、子宮平滑肌瘤、子宮內膜異位症、卵巢癌、不孕、乳癌、子宮內膜異位、子宮內膜癌、多囊性卵巢徵候群、心血管疾病、避孕、阿滋海默氏症、認知衰退、黑色素瘤、前列腺癌、結腸癌，以及CNS癌。

於另一態樣中，本揭示提供了治療與子宮內膜組織的增生或不正常發育有關聯的疾病或失調的方法，於需要其之動物內，該方法包含，投藥一有效劑量之含有貝茲多克西分醋酸鹽形式D的組成物。於一些具體例中，與子宮內膜組織的增生或不正常發育有關聯的該疾病或失調係選自於以下所構成的群組：子宮內膜息肉、子宮內膜異位，以及子宮內膜癌。

於另一態樣中，本揭示提供了降低膽固醇、抑制骨質流失，或是治療乳癌的方法，於需要其之動物內，該方法包含投藥一有效劑量之含有貝茲多克西分醋酸鹽形式D的組成物。於一些具體例中，骨質流失起因於選自於以下所構成的群組之疾病或失調：骨質疏鬆症、骨量稀少、骨關節炎、低鈣血症、高鈣血症、佩吉特氏病(Paget's disease)、軟骨病、骨鈣質耗損、多發性骨髓瘤及癌症。

於再另一態樣中，本揭示提供了治療近停經期、停經期，或停經期後徵候群的方法，於需要其之動物內，該方法包含投藥一有效劑量之含有貝茲多克西分醋酸鹽形式D的組成物。於一些具體例中，近停經期、停經期，或停經

期後徵候群為一血管舒縮障礙，例如，熱潮紅。

本揭示亦提供了一種製備貝茲多克西分醋酸鹽之多晶形式D的方法，該方法包含：(a) 於包含乙醇的一溶劑內，以及在提高的溫度下、於一催化劑存在下使六亞甲亞胺苯甲氧基吲哚(hexamethylenimino benzyloxyindole)與氫接觸以提供含有貝茲多克西分游離鹼的一第一反應混合物，其中該第一反應混合物為實質沒有六亞甲亞胺苯甲氧基吲哚；(b) 用一抗氧化劑處理該第一反應混合物以提供一第二反應混合物；(c) 過濾該第二反應混合物以提供含有貝茲多克西分游離鹼的一溶液；以及(d) 用醋酸處理該溶液以使貝茲多克西分醋酸鹽之多晶形式D結晶。

於一另外的態樣中，本揭示係有關於一種貝茲多克西分醋酸鹽之多晶形式D，其係依據本文中說明的方法予以製備。

本揭示之其他的特徵和優點從詳細說明、圖示，以及從申請專利範圍會是明顯的。

圖式簡單說明

第1圖顯示出貝茲多克西分醋酸鹽之多晶形體形式D的特徵X射線粉末繞射(XRPD)圖型；

第2圖顯示出貝茲多克西分醋酸鹽之多晶形體形式D的特徵拉曼光譜；

第3圖顯示出貝茲多克西分醋酸鹽之多晶形體形式D的特徵DSC溫度記錄圖；

第4圖顯示出該結晶溶劑混合物內之貝茲多克西分醋

酸鹽的溶解度；

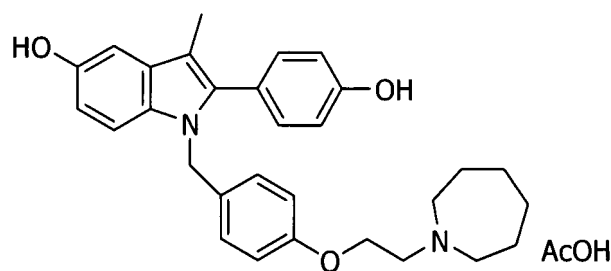
第5圖顯示出該淤漿測試溶劑內之貝茲多克西分醋酸鹽的溶解度；

第6圖顯示出貝茲多克西分醋酸鹽形式A、B，和D之XRPD繞射圖。

【實施方式】

較佳實施例之詳細說明

本揭示提供了1-[4-(2-氮雜環庚-1-基-乙氧基)-苯甲基]-2-(4-羥基-苯基)-3-甲基-1H-吡啶-5-醇醋酸(貝茲多克西分醋酸鹽)化合物之新穎的多晶形體形式D，其具有下式：



除了本揭示的多晶形體形式D，其他已知的貝茲多克西分醋酸鹽之多晶形體包括結晶質多晶形體形式A和B以及非晶形形式C。

如本文中使用的，一"多晶形體"提及相同的化合物之不同的結晶質形式以及包括，但不限於：其他的固體狀態分子形式，包括，相同的化合物之水合物和溶劑化物。一假定的化合物之不同的多晶形體可以在一或更多個物理性質方面為彼此不同的，例如：溶解性和解離性、真密度、晶形、壓緊行為、流動性質，及/或固體狀態穩定性。不穩定的多晶形體在足夠的時間期間之後、於特定的溫度下大

體而言會轉變成熱力學上更穩定的形式。介穩定形式為不穩定的多晶形體，其緩慢地轉變成穩定的形式。一般而言，穩定的形式展現出最高的熔點以及最大的化學的穩定性；然而，介穩定形式也可以具有足夠的化學穩定性和物理穩定性以使其等成為藥學上可接受的。如本文中使用的"化學穩定性"提及某些化學性質的穩定性，包括但非限制：熱穩定性、光穩定性，以及濕度穩定性。

該貝茲多克西分醋酸鹽之多晶形體形式D於一些具體例中為實質純的，意謂著該多晶形體形式包括以重量計少於大約15%、少於大約10%、少於大約5%，或是少於大約1%的雜質，包括貝茲多克西分醋酸鹽之其他的多晶形體形式。

該多晶形體形式D也能存在於混合物中。於一些具體例中，多晶形體形式D能與其他的多晶形體形式A及/或B，及/或非晶形貝茲多克西分醋酸鹽(形式C)存在於混合物中。包含多重的多晶形形式之組成物可以藉由任何合適的方法予以製備，包括形式D以及實質純的形式A及/或B之摻合物，形式D係如本文中說明所製備的，而形式A及/或B，舉例而言，係依據先前於國際公開案 WO 2005/100316、WO 2005/100314，以及美國臨時專利申請案第號61/027,725中所說明的方法之任一者所製造的，其等之各個的揭示係以其等之整體併入本文中以作為參考資料。於一組成物內的貝茲多克西分醋酸鹽多晶形形式之分別的量可以由任何合適的光譜方法予以決定，例如：X射線粉末繞射或微差掃描

熱量法。

多晶形態形式D可以藉由一或更多個固體狀態分析的方法予以鑑定。舉例而言，形式D可以藉由實質地如第1圖中所顯示的粉末X射線繞射圖型予以鑑定。與形式D一致的粉末X射線繞射數據係於以下的表1中提供。如同熟悉此技藝者所了解的，該等峰的相對強度可以取決於樣本的製備技術、樣本安裝程序以及所使用的特定的儀器而變化。而且，儀器偏差以及其他的因素可以在某種程度上影響2 θ 數值。

表1

角度 2 θ ° ($\pm$ 0.1)	密度 %	角度 2 θ ° ($\pm$ 0.1)	密度 %
9.838	3.2	27.427	12.5
10.612	79.7	27.937	4.6
11.513	12.8	28.084	5.2
11.950	39.7	28.210	8.4
12.668	9.6	28.881	4.6
14.018	62.2	28.963	2.9
15.506	10.2	29.614	3.0
17.091	100.0	29.827	10.6
17.541	46.2	30.054	6.9
18.110	14.0	30.821	5.0
18.859	80.5	30.904	3.4
19.797	16.7	31.281	6.7
20.147	35.6	31.785	2.8
20.519	37.1	31.944	3.3
20.897	4.6	32.027	2.5
21.321	20.1	33.024	2.7
22.150	28.8	33.156	4.2
22.310	12.9	33.255	2.6
23.135	3.8	34.462	3.2
24.023	16.9	34.561	4.5
24.143	35.0	35.029	2.7
24.235	46.4	36.027	5.0
24.879	13.9	36.655	3.2

25.478	5.6	37.294	2.9
26.020	7.8	37.410	3.3
26.215	7.3	38.030	2.8
26.387	6.7	38.755	2.7
26.503	6.6	39.579	3.1
26.903	12.4	39.795	2.6

多晶形體形式D也能藉由實質地如第2圖中所顯示的其之特徵拉曼光譜予以鑑定。於一些具體例中，形式D係特徵在於具有選自於以下的一或更多個特徵峰之拉曼光譜：大約 1561 cm^{-1} 、大約 1589 cm^{-1} 以及大約 1613 cm^{-1} 。

多晶形體形式D也能藉由實質地如第3圖中所顯示的其之特徵DSC描跡予以鑑定。於至少一些具體例中，形式D係特徵在於介於大約 166°C 和大約 168°C 之間的玻璃轉換溫度。熟悉此藝者會明瞭端視加熱速率，亦即，掃描速率(進行DSC分析的速率)、使用的校正標準、儀器校正、相對溼度以及相對純度，該等多晶形體的吸熱可以在被決定的吸熱的以上或以下變化達大約 $0.01\text{-}10^{\circ}\text{C}$ ，或是大約 $0\text{-}5^{\circ}\text{C}$ 。任何假定的樣本觀察到的吸熱亦可以從儀器至儀器在某種程度上為不同的。

為了投藥的目的，貝茲多克西分醋酸鹽之多晶形體形式D可以予以配方成實質純的形式，或是混合以貝茲多克西分醋酸鹽之其他的多晶形結晶質或非晶形形式，作為一藥學組成物。於某些具體例中的藥學組成物包含貝茲多克西分醋酸鹽之一或更多個多晶形體以及藥學上可接受的載劑，其中該貝茲多克西分醋酸鹽係以對治療該有興趣的病況、疾病或失調有效的量存在於該組成物之內。如本文中使用的，一病況之“治療”包括症狀及/或疾病狀態之部分或

全部的預防及/或改良。於一治療性組成物之內的本文中說明的化合物之濃度會端視一些因素而變化，包括待投藥的藥物之劑量以及投藥的途徑。適當的濃度和劑量可以容易地由熟悉此藝者所決定。

於至少一些具體例中，貝茲多克西分醋酸鹽可以依據一延長的給藥攝生法予以投藥，範圍從每二天一次，至每週一次。用於一假定的給藥攝生法之劑量可以一次全部給予或在同一天給予多次。根據個別病人的需要，貝茲多克西分醋酸鹽可以每隔一天、每隔二天、每隔三天、每隔四天、每隔五天或每隔六天(每周一次)予以投藥。該投藥期間亦可以取決於病人的需要予以調整，以及仍然視為依據一延長的給藥攝生法予以投藥。

舉例而言，該劑量可以每隔一天一次給予，以及接而在醫療追蹤之後，予以調整成每隔二天投藥，以及最後每周一次。延長的給藥攝生法可以每周一次投藥，其中每周劑量係於一天內給予，不是為一單一劑量，就是分成同一天的期間之二或更多個劑量。

於至少一些具體例中，於人類體內的貝茲多克西分醋酸鹽的每日劑量係介於大約5-80 mg之間。當每周一次投藥貝茲多克西分醋酸鹽時，於至少一些具體例中之每周一次劑量會是每日劑量的大約3-15倍。於是，於至少一些具體例中，每週一次給予的每周一次劑量形式可以為介於大約15和1200 mg之間；且該劑量在投藥的日子期間以之一或更多個劑量給予。

於一些具體例中，於該組成物內的貝茲多克西分醋酸鹽的總量之以重量計至少大約50-99%係存在為如同如本文中說明的所製備之該多晶形式D貝茲多克西分醋酸鹽。於另外的具體例中，於該組成物內的貝茲多克西分醋酸鹽的總量之以重量計至少大約70%、至少大約80%、至少大約90%、至少大約95%、至少大約97%、至少大約98%、至少大約99%、至少大約99.5%，或是至少大約99.9%係存在為多晶形式D。本揭示亦提供了基本上由貝茲多克西分醋酸鹽所組成之組成物，其中該貝茲多克西分醋酸鹽的以重量計至少大約97-99%係存在於該組成物之內為多晶形式D。

本揭示的方法包括如本文中揭示的一多晶形式之全身性投藥，舉例而言，以一藥學組成物的形式。此等的方法包括投藥一有效劑量的一藥學組成物至需要其之動物內的步驟，該藥學組成物包含貝茲多克西分醋酸鹽之一多晶形式以及藥學上可接受的載劑。熟悉此藝者可以以適當的方法配方該等組成物，以及依照公認的實施，例如，於Remington's Pharmaceutical Sciences (Gennaro, Ed., Mack Publishing Co., Pa. 1990)內說明的該等。貝茲多克西分醋酸鹽(bazedoxefine acetate)的合適的配方之實例包括於國際公開案WO 0203987、WO 03105834，以及WO 07024961內說明的該等，其等之各個的揭示係以其等之整體併入本文中以為參考資料。

包含本揭示的活性化合物之口服的配方可以包含任何

慣例使用的口服的形式，包括：藥錠、膠囊、頰的形式、片劑(troche)，以及錠劑(lozenge)。膠囊可以包含有該(等)活性化合物與惰性的填充劑及/或稀釋劑的混合物，例如：藥學上可接受的澱粉(例如：玉米、馬鈴薯或樹薯澱粉)、糖、人工增甜劑、粉末化的纖維素(例如：微晶質和微晶質纖維素)、麵粉、明膠、膠，等等。有用的藥錠配方可以藉由的慣常的壓縮、濕式造粒或乾式造粒的方法予以製造，以及使用藥學上可接受的稀釋劑、黏合劑、潤滑劑、分解劑、懸浮劑或安定劑，包括，但非限制：硬脂酸鎂、硬脂酸、滑石、月桂硫酸鈉、微晶質纖維素、30 羧甲基纖維素鈣、聚乙烯吡咯啉酮(polyvinylpyrrolidone)、明膠、藻酸、阿拉伯膠(acacia gum)、三仙膠(xanthan gum)、檸檬酸鈉、複合矽酸鹽、碳酸鈣、甘胺酸、糊精、蔗糖、山梨糖醇、磷酸二鈣、硫酸鈣、乳糖、高嶺土、甘露糖醇、氯化鈉、滑石、乾澱粉以及粉末化的糖。於本文中之口服的配方可以使用標準的延緩或定時釋放配方以改變該(等)活性化合物的吸收。栓劑配方可以從傳統的材料來製造，包括：可可脂，帶有或不帶有添加蠟以改變栓劑的熔點，以及甘油。也可以使用水可溶性栓劑基料，例如，不同的分子量之聚乙二醇。

如美國專利第5,998,402號中所說明的，貝茲多克西分和其等之鹽類為具有雌激素受體之親和性的選擇性雌激素同效劑。不像其他類型的雌激素同效劑，貝茲多克西分和其等之鹽類於子宮內為抗雌激素的以及能拮抗子宮組織內

的雌激素同效劑之營養的功效。於是，貝茲多克西分醋酸鹽之多晶形體以及包含其之組成物能發現有關於治療與雌激素不全或雌激素過量關聯的疾病狀態或徵候群之許多用途。於一些具體例中，本揭示提供了治療與雌激素不全或雌激素過量有關聯的疾病或失調的方法。與雌激素不全或雌激素過量有關聯的疾病或失調包括：骨質流失、骨質疏鬆症、前列腺肥大、男性模式禿頭、陰道和皮膚萎縮、痤瘡、功能異常性子宮出血、子宮內膜息肉、良性的乳房疾病、子宮平滑肌瘤、子宮內膜異位症、卵巢癌、不孕、乳腺癌、子宮內膜異位、子宮內膜癌、多囊性卵巢徵候群、心血管疾病、避孕、阿滋海默氏症、認知衰退和其他的CNS失調，以及某些癌症包括：黑色素瘤、前列腺癌、結腸癌，和CNS癌，尤其是。

貝茲多克西分醋酸鹽之多晶形體也可以使用於疾病或失調之治療方法之中，該等疾病或失調係起因於子宮內膜或子宮內膜類的組織之增生或不正常發育、作用或成長。於一些具體例中，本揭示提供了治療與子宮內膜組織之增生或不正常發育有關聯的疾病或失調的方法。與子宮內膜組織之增生或不正常發育有關聯的疾病或失調包括：子宮內膜息肉、子宮內膜異位，以及子宮內膜癌。

本揭示的多晶形體也可以使用於抑制骨質流失的方法中。骨質流失通常起因於一個體的新的骨組織之形成以及較老的組織之再吸收的不平衡，導致淨骨頭流失。此骨頭缺乏可以發生於一範圍的個體內，舉例而言：於停經期後

的婦女(例如，經歷停經期後的骨質疏鬆症或骨量稀少之婦女)、已經進行雙側卵巢切除的婦女、接受或已經接受持久的皮質類固醇療法的該等、經歷性腺發育不全的該等，以及罹患庫興氏徵候群(Cushing's syndrome)的該等體內。也可以使用該多晶形體處理於有骨折、有缺陷的骨頭結構，和接受骨頭相關的手術及/或人工彌補術之植入術的該等個體內之骨頭之特別的需要，包括：牙齒和口腔的骨頭替代。除了以上說明的問題，於一些具體例中，該多晶形體可以使用於治療骨質疏鬆症、骨量稀少、骨關節炎、低鈣血症、高鈣血症、佩吉特氏病、軟骨病、骨鈣質耗損、多發性骨髓瘤以及對骨的組織具有有害的效力之其他形式的癌症。

該貝茲多克西分醋酸鹽之多晶形形式也能使用於降低膽固醇和治療乳癌的方法中。此外，該多晶形體可以使用於治療近停經期、停經期，或停經期後徵候群。於一些具體例中，該等多晶形體可以使用於停經期前的婦女體內的避孕，以及於停經期後的婦女體內之激素替代療法(例如，用於治療血管舒縮障礙，如，熱潮紅)或於雌激素的補充會是有利的之其他的雌激素不全狀態之激素替代療法。該等多晶形體也可以使用於無經是有利的之疾病狀態中，例如：白血病、子宮內膜摘除、慢性腎病或肝病，或是凝血疾病或失調。

於一態樣中，本揭示提供了一種製備貝茲多克西分醋酸鹽之多晶形形式D的方法，該方法包含：(a)使貝茲多克

西分醋酸鹽之多晶形式A在提高的溫度下溶解於包含醋酸乙酯之一溶劑中以形成一溶液；以及(b)冷卻該溶液以使貝茲多克西分醋酸鹽之多晶形式D結晶。

於某些具體例中，於本文中說明的方法之步驟(a)中，該提高的溫度為在大約30°C或更高。於某些其他的具體例中，該提高的溫度為在大約40°C或更高。於某些其他的具體例中，該提高的溫度為在大約50°C或更高。於某些其他的具體例中，該提高的溫度為在大約60°C或更高。

於某些其他的具體例中，本文中說明的方法之步驟(a)係於一抗氧化劑存在下進行。於一些具體例中，該抗氧化劑為抗壞血酸。

於某些具體例中，於本文中說明的方法之步驟(b)中，該溶液係冷卻至大約40°C或更低。於一些具體例中，該溶液係冷卻至大約30°C或更低。於某些其他的具體例中，該溶液係冷卻至大約0°C至大約30°C之間。

於某些具體例中，於本文中說明的方法之步驟(b)中，結晶係藉由用貝茲多克西分醋酸鹽之多晶形式D予以種晶而促進。

於一態樣中，本揭示提供了一種製備貝茲多克西分醋酸鹽之多晶形式D的方法，該方法包含：(a)於包含乙醇的一溶劑內，以及在提高的溫度下、於一催化劑存在下使六亞甲亞胺苯甲氧基吡啶與氫接觸以提供含有貝茲多克西分游離鹼的第一反應混合物，其中該第一反應混合物為實質沒有六亞甲亞胺苯甲氧基吡啶的；(b)用一抗氧化劑處

理該第一反應混合物以提供一第二反應混合物；(c)過濾該第二反應混合物以提供含有貝茲多克西分游離鹼的一溶液(亦即，貝茲多克西分，其係沒有醋酸的)；以及(d)用醋酸處理該溶液以使貝茲多克西分醋酸鹽之多晶形式D予以結晶。

於某些具體例中，於上文中說明的方法之步驟(a)中，該溶劑除了乙醇，進一步包含選自於以下所構成的群組之至少一溶劑：醋酸乙酯、丙酮、環己烷以及甲醇，舉例而言，乙醇-醋酸乙酯、乙醇-丙酮-環己烷，以及乙醇-甲醇-環己烷。於一具體例中，該溶劑包含乙醇和醋酸乙酯。

於某些具體例中，上文中說明的方法之步驟(a)係於少於大約10小時之內完成。於某些其他的具體例中，步驟(a)係於少於大約6小時之內完成。於另外的具體例中，步驟(a)係於少於大約4小時之內完成，舉例而言，於少於大約3小時或大約2小時之內完成。

於某些具體例中，於上文中說明的方法之步驟(a)中，氫的分壓為至少大約4 bar。於某些其他的具體例中，於步驟(a)中，氫的分壓為至少大約5 bar。

於某些具體例中，於上文中說明的方法之步驟(a)中，該催化劑為Pd/C催化劑。於一具體例中，每莫耳使用的六亞甲亞胺苯甲氧基吡啶所使用的該Pd/C催化劑係少於大約12毫莫耳的量。於另一個具體例中，每莫耳使用的六亞甲亞胺苯甲氧基吡啶所使用的該Pd/C催化劑係少於大約6毫莫耳的量。於另一個具體例中，每莫耳使用的六亞甲亞胺

苯甲氧基吡啶所使用的該Pd/C催化劑係少於大約3毫莫耳的量。

於一另外的具體例中，該Pd/C催化劑具有多於大約1100 m²/g的總表面積(B.E.T)。於一具體例中，該Pd/C催化劑具有多於大約1500 m²/g的總表面積(B.E.T)。“B.E.T.”提及布魯諾－埃梅特－特勒(Brunauer-Emmett-Teller)以及為一表面積測量技術，應用至大的表面積1-20 m²/g材料以及基於根據吸附氣體(例如，N₂在低溫下)作為壓力的一函數(單層覆蓋)。參見，例如，G.A. Somorjai, Principles of Surface Chemistry, Prentice-Hall, Englewood Cliffs, NJ, 1972, p.216。

於一具體例中，該Pd/C催化劑為於潮濕的碳上的非還原性Pd，舉例而言，BASF催化劑5% Pd於碳粉末上DeLink編碼57494652。於另一個具體例中，該Pd/C催化劑為BASF催化劑5% Pd於碳粉末上催化劑編碼57489193。二個催化劑可以由BASF Catalysts LLC，Iselin，NJ購買。

[0052] 此等二個例示性催化劑係呈現出不同的物理化學的特徵。以下的表2顯示出該二個催化劑之主要的特徵。

表 2

催化劑：	5% Pd 於碳粉末上	5% Pd 於碳粉末上
編碼	57489193	DeLink 57494652
總表面積(B.E.T.) m ² /g	1100	1500
粒子尺寸分佈 (雷射)	10% < 5 微米	10% < 6 微米
	50% < 18 微米	50% < 38 微米

	90% < 96 微米	90% < 75 微米
活性金屬	鈹	鈹
活性金屬含量	5%按乾基 [wt%]	5%按乾基 [wt%]
金屬分佈	一致的	蛋殼
類型	還原的/潮濕的	未還原的/潮濕的

於某些具體例中，上文中說明的方法之步驟(a)係在大約20°C或更高的溫度下進行。於某些其他的具體例中，步驟(a)係在大約30°C或更高的溫度下進行。於某些其他的具體例中，步驟(a)係在大約40°C或更高的溫度下進行。於某些具體例中，步驟(a)係在大約50°C的溫度下進行。

於某些具體例中，於上文中說明的方法之步驟(b)中，該抗氧化劑為抗壞血酸。

於某些具體例中，上文中說明的方法之步驟(d)係藉由用貝茲多克西分醋酸鹽之多晶形式A予以種晶而促進。於某些具體例中，步驟(d)係在大約40°C的溫度下進行。於某些具體例中，步驟(d)係在大約30°C或更低的溫度下進行。於某些具體例中，步驟(d)係在範圍由大約20°C至大約35°C的溫度下進行。於某些具體例中，步驟(d)係在範圍由大約25°C至大約30°C的溫度下進行。於某些其他的具體例中，步驟(d)係在範圍由大約28°C至大約30°C的溫度下進行。

於某些具體例中，上文中說明的方法之步驟(d)係於少於大約4小時之內完成。於某些具體例中，步驟(d)係於少於大約3小時之內完成。於某些具體例中，步驟(d)係於少於大約2小時之內完成。於某些具體例中，步驟(d)係於大約0.1

小時至大約3小時之內完成。於某些具體例中，步驟(d)係於大約0.5小時至大約3小時之內完成。

於某些具體例中，上文中說明的方法之步驟(a)至步驟(d)係於惰性的氛圍下進行。惰性的氛圍之非限制性的實例包括：氮、氬等等。

於某些具體例中，於上文中說明的方法之步驟(d)中，該生成的貝茲多克西分醋酸鹽之多晶形式D以重量計為多於大約90%純的、多於大約95%純的、多於大約99%純的，或是多於大約99.9%純的。

上文中說明的方法之某些具體例進一步包含經由過濾、清洗以及乾燥的步驟之一或更多者來單離貝茲多克西分醋酸鹽之多晶形式D。

於某些具體例中，於多晶形式D的單離中的乾燥步驟係於一攪動式過濾乾燥機中進行。一攪動式過濾乾燥機對於在一單一管子中從液體分離出固體是有用的。一旦該乾燥機裝填以淤漿，不是由該過濾乾燥機的頂部使用一氣體(例如，氮)施加壓力，就是從過濾介質之下汲取真空，藉此迫使或是汲取液體通過布或網眼。大體而言使用低的壓力(例如，大約1 bar)以阻止濾餅變得太壓縮而使晶體融合在一起。液體在管子的底部離開。雖然於過濾介質上收集晶體，但攪拌機之平滑邊緣作用以使該濾餅的表面平滑，是以沒有縫。攪拌機之其他的邊緣，其能以二個方向旋轉，可具有齒用於戳進該濾餅內以幫助其破裂且從過濾介質移出該濾餅。該濾餅可以被分裂以及予以清洗數次以移出微

量溶劑或是雜質。可以施加熱至的該乾燥機以加速乾燥過程。一適當的過濾乾燥機可以由多樣的賣主購買，舉例而言，OMCA工廠，義大利。

熟悉此藝者會明瞭乾燥機的攪拌頻率、瞬時持續期間、總攪拌持續期間以及乾燥持續期間可以端視該待乾燥的產物之負載而變化。於一具體例中，攪拌頻率為大約120 min.，瞬時持續期間為大約2 min.，總攪拌持續期間為大約18 min.，以及乾燥持續期間為大約18小時。於另一個具體例中，攪拌頻率為大約30 min.，瞬時持續期間為大約1 min.，總攪拌持續期間為大約38 min.，以及乾燥持續期間為大約19小時。於再另一個具體例中，攪拌頻率為大約60 min.，瞬時持續期間為大約1 min.，總攪拌持續期間為大約18 min.，以及乾燥持續期間為大約18小時。於一些具體例中，濕的產物在開始乾燥方法之前係留在低溫下(例如，大約0°C)、於氮氣流之下、不攪拌歷時短的時間期間(例如，大約1小時)以減少產物溼度的位準。

於某些其他的具體例中，於多晶形式D的單離中之乾燥步驟係於一轉筒式乾燥機中進行。乾燥可以在氮氣下，及/或真空的條件下於一轉筒式乾燥機中進行。一適當的轉筒式乾燥機可以由多樣的賣主購買，舉例而言，義大利的Italvacuum CRIOX。

於某些具體例中，於多晶形式D的單離中的乾燥步驟係於大約20°C至大約50°C之間進行。於某些具體例中，該乾燥步驟係於至少大約20°C予以進行。於某些具體例中，

該乾燥步驟係於至少大約30°C予以進行。於某些具體例中，該乾燥步驟係於至少大約40°C予以進行。於某些具體例中，該乾燥步驟係於至少大約50°C予以進行。

於一態樣中，本揭示係針對依據本文中說明的方法所製備之貝茲多克西分醋酸鹽之多晶形式D。於某些具體例中，該貝茲多克西分醋酸鹽之多晶形式D為多於大約90%純的、多於大約95%純的、多於大約99%純的，或是多於大約99.9%純的。貫穿本揭示，貝茲多克西分醋酸鹽之形式D的純度係提及多晶形純度。

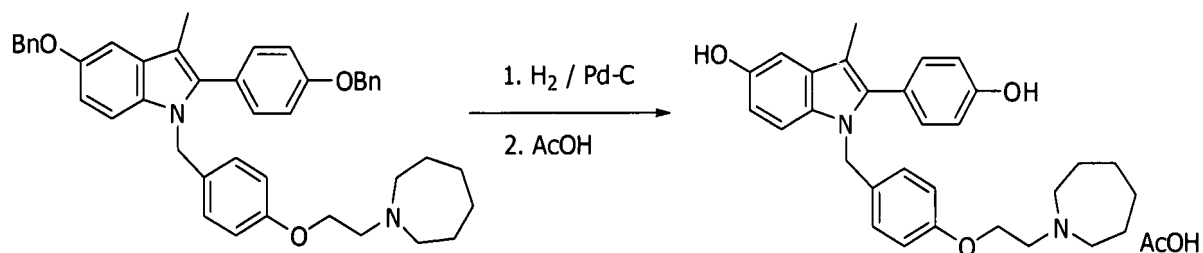
本揭示進一步由下列的實例予以闡釋。該等實例僅僅為了作例證的目的而提供。其等無論如何不被解釋為限制本揭示的範疇或內容。

實施例

實施例1

貝茲多克西分醋酸鹽形式D的製備

途徑1



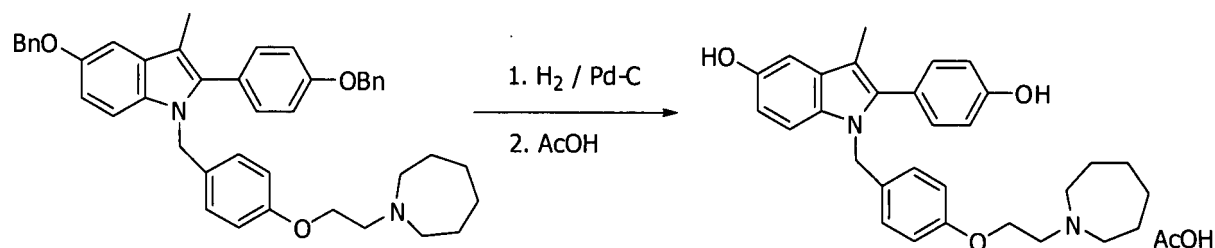
使配於2.5比1的醋酸乙酯和乙醇混合物(190 g)之六亞甲亞胺苯甲氧基吲哚(hexamethyleniminobenzyloxy indole) (35.7 g) (如於J. Med. Chem., 2001, 44, 1654-1657以及1997年10月22日提申的歐洲專利申請案00802183之中所說明的

方式所獲得的)的淤漿於，Delink，Pd/C (0.46 g)存在下，於5 bar 氫的氛圍下，在50°C予以氫化歷時24 hrs。該反應混合物接而添加以抗壞血酸(0.27 g)，通過Celite®墊予以過濾，添加以醋酸(1.5 g)以及於攪拌下維持於30°C。在2 hrs之後，發生自成核以及添加額外的醋酸(3.3 g)。在2 hrs於30°C攪拌下之後，該沈澱物係被過濾以及在50°C於真空下於一烘箱內乾燥以獲得純的貝茲多克西分醋酸鹽形式D(20 g)。

實施例2

貝茲多克西分醋酸鹽形式D的製備

途徑1



使配於2.5比1的醋酸乙酯和乙醇混合物(30 g)之六亞甲亞胺苯甲氧基吲哚(5.6 g)的淤漿於，Delink，Pd/C (0.1 g)存在下，於5 bar 氫的氛圍下，在50°C予以氫化歷時24 hrs。該反應混合物接而添加以抗壞血酸(0.04 g)，通過Celite®墊予以過濾，添加以醋酸(0.17 g)，用貝茲多克西分醋酸鹽形式A(7.6 mg，係如於，舉例而言，國際公開案WO 05/100316中所說明的予以製備，其之揭示係以其之整體併入本文中以作為參考資料)予以種晶，以及於攪拌下維持於30°C歷時30 min。形成的沈澱物接而被過濾出，以及母液維持於30°C以跟隨形式D的形成。在18 hrs之後，所獲得的沈澱物係予

以過濾以及於一烘箱內乾燥以出產純的貝茲多克西分醋酸鹽形式D(1 g)。

實施例3

從形式A製備貝茲多克西分醋酸鹽形式D

使配於3比1的醋酸乙酯和水混合物(14.5 Kg)之貝茲多克西分醋酸鹽形式A(1500 g)組合以抗壞血酸(14.2 g)和碳酸氫鈉(250 g)，以及於攪拌下加熱至大概60°C於1小時內。維持該溫度歷時大概1小時。該溶液係被冷卻至大概40°C以及允許停留歷時半小時。分離有機相以及添加水(1000 g)。在攪拌之後，分離有機相以及組合以抗壞血酸(14.2 g)和賽力特矽藻土(43 g)。該混合物係在大概50°C於真空下予以蒸餾、冷卻至30°C，以及添加13比1之乙醇和甲苯混合物(7 Kg)。該反應混合物係於攪拌下在50°C予以加熱，以及在冷卻至40°C之前維持該溫度歷時大概30分鐘。該懸浮液係被過濾以及在逐步裝填醋酸(57.1 g)、貝茲多克西分醋酸鹽形式D(2.8 g)，以及醋酸(197.1 g)之前，使生成的濾液冷卻至30°C。該反應混合物係被冷卻至 0°C，以及結晶質產物係被過濾且於真空下在大概50°C於一烘箱內乾燥，提供具有大約99.9%的純度之大約1340 g的貝茲多克西分醋酸鹽形式D。

實施例4

X射線粉末繞射(XRPD)

XRPD分析係於下列的工作條件下藉著一布魯克繞射儀(Bruker diffractometer)進行：

掃描：從 3° 至 40° ；行進間距 0.01°

來源：Cu；50 mA，35 KV

輻射：K($\alpha 1$)，K($\alpha 2$)

偵測器模式：Lynx eye，布魯克

收集時間每行進1.5秒

形式D貝茲多克西分醋酸鹽之XRPD結果係顯示於第1圖中。

實施例5

拉曼光譜學

拉曼光譜係使用FT-拉曼賽末費雪(FT- Raman Thermofisher)獲得，其係以 4 cm^{-1} 的解析度操作以及從250掃描至 4000 cm^{-1} 。形式D貝茲多克西分醋酸鹽之拉曼結果係顯示於第2圖中。

實施例6

微差掃描熱量法(DSC)

DSC測量係於一裝備有型號ULSP90內冷卻器(intracooler)之珀金埃爾默戴蒙(Perkin Elmer Diamond)上進行；將該等樣本(3-5 mg)放置於鋁閉口的鍋內。加熱係以 $5^{\circ}\text{C min}^{-1}$ 於 60° 至 200°C 的溫度範圍中進行。形式D貝茲多克西分醋酸鹽之DSC結果係顯示於第3圖中。

實施例7

固體狀態特徵化

1. 貝茲多克西分醋酸鹽的固體形式之特徵化

為了評估該等多晶形形式的性質，進行了使用微差掃

描熱量法(DSC)之熱分析、於水性溶劑和有機溶劑內之溶解性測量以及懸浮液相互轉變研究。

形式D係藉由獨特的粉末X射線繞射圖型、拉曼光譜以及熱性質而與先前已知的結晶質形式A和B區分。已知的貝茲多克西分醋酸鹽的固體形式之熱性質係列舉於表3中。

表 3：貝茲多克西分醋酸鹽固體形式的熱性質

固體形式	熔點/玻璃轉換(avg) [°C]	熔化熱 (avg) [J/g]
形式 A	176-177 (176.5)	95-100 (97.5)
形式 B	180-182 (181)	115-120 (117.5)
形式 D	164-166 (165)	120-125 (122.5)
形式 C(非晶形)	68-72 (玻璃轉換)	N/A

2. 溶解性

貝茲多克西分醋酸鹽的溶解度係藉由使用晶體-16 (Avantium Technologies BV, 荷蘭)之動力溶解方法予以測量, 其為1-mL規模的結晶和溶解性研究的中等處理量工具, 其能容納配置成4列的16個小瓶。各列之溫度和磁性攪拌速度之剖面可以獨立地調整。各小瓶的濁度係予以監控以及與溫度的剖面一起描繪以決定固體之溶解點和沉澱點。預稱重量的固體和溶劑係予以一起混合於澄清的小玻璃瓶內, 以及予以緩慢地加熱(以0.2°C/min)。記錄溶解的溫度。該溶液的濃度(根據固體和溶劑的重量予以計算的)當作所記錄的溫度之飽和的濃度, 以及溶解性係根據此濃度予以計算。

貝茲多克西分醋酸鹽溶解性也使用HPLC方法予以測量, 其中過量的固體貝茲多克西分醋酸鹽係被攪拌於溶劑內以獲得一懸浮液。該懸浮液係在攪拌歷時30分鐘之後予

以過濾，以及該溶液的濃度係藉由HPLC予以分析。2種方法所測量出的溶解性數據係描繪於第4和5圖中。

2個溶劑混合物係使用於此等研究之中：

1) 結晶溶劑(以重量計)：乙醇66.53%、丙酮4.02%、環己烷2.56%、醋酸乙酯22.26%、甲苯：4.32%、水0.3%、抗壞血酸0.1%。

2) 淤漿測試溶劑(以重量計)：乙醇72.6% (用丙酮NMT 5.5%和環己烷NMT 3.5%予以變性)、醋酸乙酯22.1%、醋酸0.7%、甲苯：4.2%、水0.3%，以及抗壞血酸0.1%。

發現到形式A的溶解性在全部的研究條件下係比形式B和D為更高的。該結晶溶劑內之形式D的溶解性在大約30°C以下係非常相似於形式B溶解性。在此溫度之上，形式D溶解性係形式B的溶解性為稍微高的。

3. 於溶劑懸浮液內之多晶形體混合物的穩定性

進行該等結晶質形式貝茲多克西分醋酸鹽多晶形體之懸浮液研究來了解溶劑媒介的形式轉形。使用3種已知的結晶質形式A、B和D來執行實驗以決定於0.5、25和70°C之熱力學上穩定的形式(見表4)。3種形式的混合物係被懸浮於形式A之飽和溶液中、在特定的溫度下，以及予以平衡幾天。該等固體係在過濾之後藉由XRPD予以分析。

表 4：形式 A、B 和 D 之熱力學的穩定性試驗的摘要

溫度[°C]	時間[天]	溶劑	形式(XRPD)
0.5	5	甲醇	形式 D
0.5	5	水/乙腈 1：1	形式 D
25	5	甲醇	不能判定的， 形式 B 和 D

25	5	水/乙腈 1 : 1	形式 B，微量的形式 D
70	4	苯甲醇，500 ppm BHT	形式 B
70	4	水/乙腈 1 : 1，500 ppm BHT	形式 B

由此研究，形式D為迄今已知在0.5°C最穩定的無溶劑化物(ansolvate)。形式B為迄今已知在70°C最穩定的無溶劑化物以及很可能為在25°C最穩定的無溶劑化物。

使用工業的結晶溶劑系統進行額外的實驗以建立多晶形體變化的動力學。包含形式A與形式D之一樣本係於一溶劑混合物內、在25°C下予以淤漿化以再生該方法的結晶條件(用環己烷/丙酮、醋酸乙酯、甲苯和醋酸予以變性的乙醇)。在2小時之後，觀察到由形式A至形式D之完全的轉換(見表5)。於以下的表中之報告的數據為使用DSC之定量的評估，採用吸熱峰的比率。

表 5：包含形式 A 與形式 D 之混合物的動力穩定性

時間 [小時]	形式 A [%] / 形式 D [%]
0	30 / 70
2	0 / 100 (微量的形式 B)
4	0 / 100 (微量的形式 B)
20	0 / 100 (微量的形式 B)

多晶形體B的一樣本係於一溶劑混合物內、在25°C下予以淤漿化以再生該方法的結晶條件以及用多晶形體D予以種晶(5% w/w) (表6)。

表 6：用形式 D 予以種晶之形式 B 的動力穩定性

時間 [小時]	形式變化
6	無變化
24	無變化

表 6：用形式 D 予以種晶之形式 B 的動力穩定性

72	無變化
----	-----

多晶形體D的一樣本係於一溶劑混合物內、在25°C下予以淤漿化以再生該方法的結晶條件以及用多晶形體B予以種晶(5% w/w) (表7)。

表 7：用形式 B 予以種晶之形式 D 的動力穩定性

時間 [小時]	註記 形式變化
6	無變化
24	無變化
72	無變化

由此等相互轉變的實驗，形式A至形式D的轉變率顯示出於該結晶溶劑內為快速的。形式D至形式B的轉變率於該結晶溶劑混合物內為非常緩慢的以及反之亦然，與上文中顯示出的溶解性數據為一致的。

4. 多晶形體篩選和穩定性研究的摘要

大規模的多晶形體篩選已經顯示出貝茲多克西分醋酸鹽可以以多重的結晶質形式存在以及以非晶形狀態存在。形式B為最高的-熔化之貝茲多克西分醋酸鹽多晶形體。溶解性和形式的穩定性研究顯示出形式B為單變形地有關於形式A。形式D，縱然比形式A為更低熔化的，但在0-60°C比形式A為較不可溶的。因此，形式A有關形式B及形式D為介穩定的，於貝茲多克西分醋酸鹽之製作方法中遭遇的條件下。

實施例8

貝茲多克西分醋酸鹽形式D之偵測

1. X射線粉末繞射

X射線粉末繞射(XRPD)於形式A、B，和D之間已經顯示出區別。如第6圖中所顯示的，全部3個形式的XRPD圖型具有鑑別峰。形式D係藉由在 10.6° 的繞射角(2θ)之特徵峰予以鑑定。

特徵 10.6° 形式D峰之強度(面積)係直接地與形式A活性藥學成分(“API”)樣本內之形式D的量成比例。形式D的定量係藉由比較該樣本中的形式D峰的面積與具有已知的形式D含量(亦即，標準)的樣本之形式D峰的面積以產生一校正曲線而達成。該定量方法具有良好的線性($R^2=0.9996$)以及良好的靈敏度；已經建立大概0.5%的偵測限制。使用裝備有 X'Celerator線偵測器(X'Celerator line detector)之菲力浦X'Pert MPD粉末X光繞射儀。

XRPD提供了特異的、孤立峰，形式A在 16.1° 以及形式D在 10.6° 。使用相對峰面積以減少多晶形體的定量之變異性。相對的形式D峰面積為在 10.6° 之形式D峰面積比上在 10.6° 之形式D峰面積和在 16.1° 之形式A峰面積的總和之比率。該等峰面積係使用Topas軟體經由剖面擬合來計算。

由具有已知量的形式D之加強標準建立了形式D含量和相對的形式D峰面積之間的線性校正，具有 $R^2=0.9986$ 的相關係數。使用範圍由0.5%至5%之形式D含量之6個加強標準。對各個加強標準執行多重的XRPD測量以及峰擬合以確保線性校正的可信度。

接而使用此線性校正來計算一給予的具有偵測到的形式D之貝茲多克西分醋酸鹽樣本內之形式D含量。使用不少

於3($\text{SNR} \geq 3$)之信號雜訊比來決定是否形式D存在或偵測到的。

一使用具有相似的線偵測器之布魯克X光繞射儀之相似的方法也能以0.5%的偵測限制使用來定量貝茲多克西分醋酸鹽API內之形式D含量。

2. 淤漿放大測試

為了偵測在光譜或x光技術的偵測限制以下的大量藥物物質樣本內之多晶形式，使用一淤漿放大方法。多晶形體的穩定性的研究已經顯示出形式D比起形式A為熱力學上更穩定的。於帶有形式D的晶種之工業的結晶溶劑內之形式A之飽和的懸浮液顯示出不可逆地轉變成形式D，由於形式D之更低的溶解性。此為淤漿放大測試之基礎，其被設計來偵測於形式A的樣本內的100-1000 ppm (0.01-0.1 wt%)的其他多晶形式，例如，形式D，藉由增加該形式D的量以使得可以由XRPD偵測到。

由API懸浮液之淤漿放大在25°C係進行如下：藉由將30 g的結晶溶劑混合物(w/w %：72.6% EtOH，用丙酮和環己烷予以變性(乙醇分析NLT 91.0%、丙酮含量NMT 5.5%、環己烷含量NMT 3.5%)；22.1%醋酸乙酯；0.7 % 醋酸；4.2% 甲苯；0.3%水；0.1% 抗壞血酸)以及4.0 g的貝茲多克西分醋酸鹽，於N₂的氛圍下，添加至裝備有一玻璃螺槳攪拌器的100 mL 玻璃反應器內。貝茲多克西分醋酸鹽的濃度(133 mg/g 溶劑)在試驗條件下係顯著地比於該溶劑系統內之貝茲多克西分醋酸鹽的溶解度為更高的(參見第3圖)。該懸浮

液係在25°C下攪拌(200 rpm)歷時24 h。在過濾以及在45°C下乾燥過夜之後，該固體樣本的多形性係藉由XRPD來檢查。

實施例9

單離、乾燥以及微粉化對於形式D的形成之功效

為了了解貝茲多克西分醋酸鹽形式A的製備方法中形式D的起源，該方法係在結晶的期間之各種各樣的步驟中予以取樣，顯露出形式D係主要地於結晶的作業中形成，如表8中所見的(於表8中的百分比數值係從DSC測量估計的以及只是近似值)。隨著形式D的晶種在結晶的期間出現，形式D的量在單離和乾燥作業的整個期間持續增大。

表 8：在結晶和單離的期間內使用 DSC 之多晶形體的特徵化

ID	步驟	形式 A % (DSC)	形式 D % (DSC)
樣本-4	在種晶之後，在添加第 2 部份的醋酸之前	100%	0%
樣本-5	在種晶之後，以及在添加 40%的醋酸之後	84%	16%
樣本-6	在種晶之後以及在添加 80%的醋酸之後	34%	66%
樣本-7	添加醋酸的結束	78%	22%
樣本-8	冷卻步驟：在 20°C 下取樣	72%	28%
樣本-9	冷卻步驟：在 10°C 下取樣	63%	37%
樣本-10	冷卻步驟：在 0°C 下取樣	41%	59%
樣本-11	冷卻步驟：在 0°C 下 1 小時之後取樣	37%	63%
樣本-12	在離心之後取樣	2%	98%
樣本-13	複合的樣本，在盤式乾燥機排放之後	微量	100%

藉由XRPD，額外的監控顯示出當結晶結束沒有生產形式D時，乾燥的貝茲多克西分醋酸鹽保持沒有形式D以及微粉化的貝茲多克西分醋酸鹽亦顯示出沒有可偵測的形式D的含量(表9)。

表 9：在結晶和單離的期間之多晶形體的特徵化

樣本 ID	步驟	分析(XRPD)
1	結晶，在用形式 A 種晶之後 30 min	形式 A (沒有偵測到形式 D)
2	結晶，在完成醋酸的添加之後	形式 A (沒有偵測到形式 D)
3	濕的產物，在離心和清洗之後	形式 A (沒有偵測到形式 D)
4	乾的產物(未磨成粉的)	形式 A (沒有偵測到形式 D)
5	乾的產物(微粉化的)	形式 A (沒有偵測到形式 D)

進行實驗室規模的實驗以進一步研究過濾、乾燥和微粉化對於可能的形式D的成長之影響。

本揭示之各種各樣的修飾，除了本文中特別說明的該等具體例外，對熟悉此技藝者而言由前述的說明會是明顯的。此等修飾也意欲落在附隨的申請專利範圍之範疇之內。本申請案引用的各參考資料係以其之整體併入本文中以為參考資料。

【圖式簡單說明】

第1圖顯示出貝茲多克西分醋酸鹽之多晶形體形式D的特徵X射線粉末繞射(XRPD)圖型；

第2圖顯示出貝茲多克西分醋酸鹽之多晶形體形式D的特徵拉曼光譜；

第3圖顯示出貝茲多克西分醋酸鹽之多晶形體形式D的特徵DSC溫度記錄圖；

第4圖顯示出該結晶溶劑混合物內之貝茲多克西分醋酸鹽的溶解度；

第5圖顯示出該淤漿測試溶劑內之貝茲多克西分醋酸鹽的溶解度；

第6圖顯示出貝茲多克西分醋酸鹽形式A、B，和D之XRPD繞射圖。

【主要元件符號說明】

(無)

發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※ 申請案號：99120246

C07D 403/10 (2006.01)

※ 申請日：99. 6. 22

※IPC 分類：

C07D 403/12 (2006.01)

A61K 31/55 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

A61P 19/00 (2006.01)

一、發明名稱：(中文/英文)

貝茲多克西分(BAZEDOXIFENE)醋酸鹽之多晶形形式D及其製備方法
POLYMORPHIC FORM D OF BAZEDOXIFENE ACETATE AND
METHODS OF PREPARING SAME

A61P 15/12 (2006.01)

二、中文發明摘要：

本揭示係有關於貝茲多克西分醋酸鹽之多晶形形式D，使用其之藥學組成物及治療方法，以及其製備方法。

三、英文發明摘要：

The present disclosure relates to polymorphic Form D of basedoxifene acetate, pharmaceutical compositions and methods of treatment using the same, and methods of preparing the same.

七、申請專利範圍：

1. 一種貝茲多克西分(bazedoxifene)醋酸鹽之結晶質多晶形體(形式D)，其具有一粉末X射線繞射圖型，該圖型包含，就 2θ 而論，在大約 10.6° 、 14.0° 、 17.1° 、 17.5° 以及 24.2° 下之特徵峰。
2. 如申請專利範圍第1項之多晶形體，其中該多晶形具有介於大約 166°C 和大約 168°C 之間的玻璃轉換溫度。
3. 如申請專利範圍第1項之多晶形體，其具有實質如第2圖中所顯示的拉曼(Raman)光譜。
4. 如申請專利範圍第1項之多晶形體，其具有包含選自於以下的一或更多個特徵峰之拉曼光譜：大約 1561 cm^{-1} 、大約 1589 cm^{-1} 和大約 1613 cm^{-1} 。
5. 如申請專利範圍第1項之多晶形體，其具有實質如第3圖中所顯示的微差掃描熱量法描跡。
6. 一種組成物，其包含如申請專利範圍第1項之多晶形體，或其之藥學上可接受的鹽或水合物，以及藥學上可接受的載劑。
7. 如申請專利範圍第6項之組成物，其中該藥學上可接受的載劑係合適用於口服投藥以及該組成物包含一口服劑量形式。
8. 如申請專利範圍第6項之組成物，其中於該組成物內之貝茲多克西分醋酸鹽的總量之至少大約50 - 99%以重量計係以該多晶形體存在。
9. 如申請專利範圍第6項之組成物，其中於該組成物內之

貝茲多克西分醋酸鹽的總量之至少大約70%以重量計係以該多晶形體存在。

10. 如申請專利範圍第6項之組成物，其中於該組成物內之貝茲多克西分醋酸鹽的總量之至少大約80%以重量計係以該多晶形體存在。
11. 如申請專利範圍第6項之組成物，其中於該組成物內之貝茲多克西分醋酸鹽的總量之至少大約90%以重量計係以該多晶形體存在。
12. 一種組成物，其係基本上由貝茲多克西分醋酸鹽所組成，其中該貝茲多克西分醋酸鹽的至少大約97-99%以重量計係以如同申請專利範圍第1項之多晶形體存在於該組成物之內。
13. 一種治療與雌激素不全或雌激素過量有關聯的疾病或失調的方法，於需要其之動物內，該方法包含投藥一有效劑量的如申請專利範圍第6項之組成物。
14. 如申請專利範圍第13項之方法，其中該與雌激素不全或雌激素過量有關聯的疾病或失調係選自於以下所構成的群組：骨質疏鬆症、前列腺肥大、男性模式禿頭、陰道和皮膚萎縮、痤瘡、功能異常性子宮出血、子宮內膜息肉、良性的乳房疾病、子宮平滑肌瘤、子宮內膜異位症、卵巢癌、不孕、乳癌、子宮內膜異位、子宮內膜癌、多囊性卵巢徵候群、心血管疾病、避孕、阿滋海默氏症、認知衰退、黑色素瘤、前列腺癌、結腸癌，以及CNS癌。
15. 一種治療與子宮內膜組織的增生或不正常發育有關聯

- 的疾病或失調的方法，於需要其之動物內，該方法包含投藥一有效劑量的申請專利範圍第6項之組成物。
16. 如申請專利範圍第15項之方法，其中該與子宮內膜組織的增生或不正常發育有關聯的疾病或失調係選自於以下所構成的群組：子宮內膜息肉、子宮內膜異位，以及子宮內膜癌。
17. 一種降低膽固醇的方法，於需要其之動物內，該方法包含投藥一有效劑量的申請專利範圍第6項之組成物。
18. 一種抑制骨質流失的方法，於需要其之動物內，該方法包含投藥一有效劑量的申請專利範圍第6項之組成物。
19. 如申請專利範圍第18項之方法，其中該骨質流失起因於選自於以下所構成的群組之疾病或失調：骨質疏鬆症、骨量稀少、骨關節炎、低鈣血症、高鈣血症、佩吉特氏病(Paget's disease)、軟骨病、骨鈣質耗損、多發性骨髓瘤及癌症。
20. 一種治療乳癌的方法，於需要其之動物內，該方法包含投藥一有效劑量的申請專利範圍第6項之組成物。
21. 一種治療近停經期、停經期，或停經期後徵候群的方法，於需要其之動物內，該方法包含投藥一有效劑量的申請專利範圍第6項之組成物，或其之藥學上可接受的鹽或水合物。
22. 如申請專利範圍第21項之方法，其中該近停經期、停經期，或停經期後徵候群為一血管舒縮障礙。
23. 如申請專利範圍第22項之方法，其中該血管舒縮障礙為

熱潮紅。

24. 一種製備貝茲多克西分醋酸鹽之多晶形式D的方法，該方法包含：

(a) 在提高的溫度下使貝茲多克西分醋酸鹽之多晶形式A溶解於包含醋酸乙酯之一溶劑中以形成一溶液；以及

(b) 冷卻該溶液以使貝茲多克西分醋酸鹽之多晶形式D結晶。

25. 如申請專利範圍第24項之方法，其中於步驟(a)中，該提高的溫度為在大約60°C或更高。

26. 如申請專利範圍第24項之方法，其中步驟(a)係於一抗氧化劑存在下進行。

27. 如申請專利範圍第24項之方法，其中於步驟(b)中，該溶液係被冷卻至大約30°C或更低。

28. 一種製備貝茲多克西分醋酸鹽之多晶形式D的方法，該方法包含：

(a) 於包含乙醇之一溶劑內，以及在提高的溫度下、於一催化劑存在下使六亞甲亞胺苯甲氧基吲哚(hexamethylenimino benzyloxyindole)與氫接觸以提供含有貝茲多克西分游離鹼的一第一反應混合物，其中該第一反應混合物為實質沒有六亞甲亞胺苯甲氧基吲哚；

(b) 用一抗氧化劑處理該第一反應混合物以提供一第二反應混合物；

(c) 過濾該第二反應混合物以提供含有貝茲多克西

分游離鹼的一溶液；以及

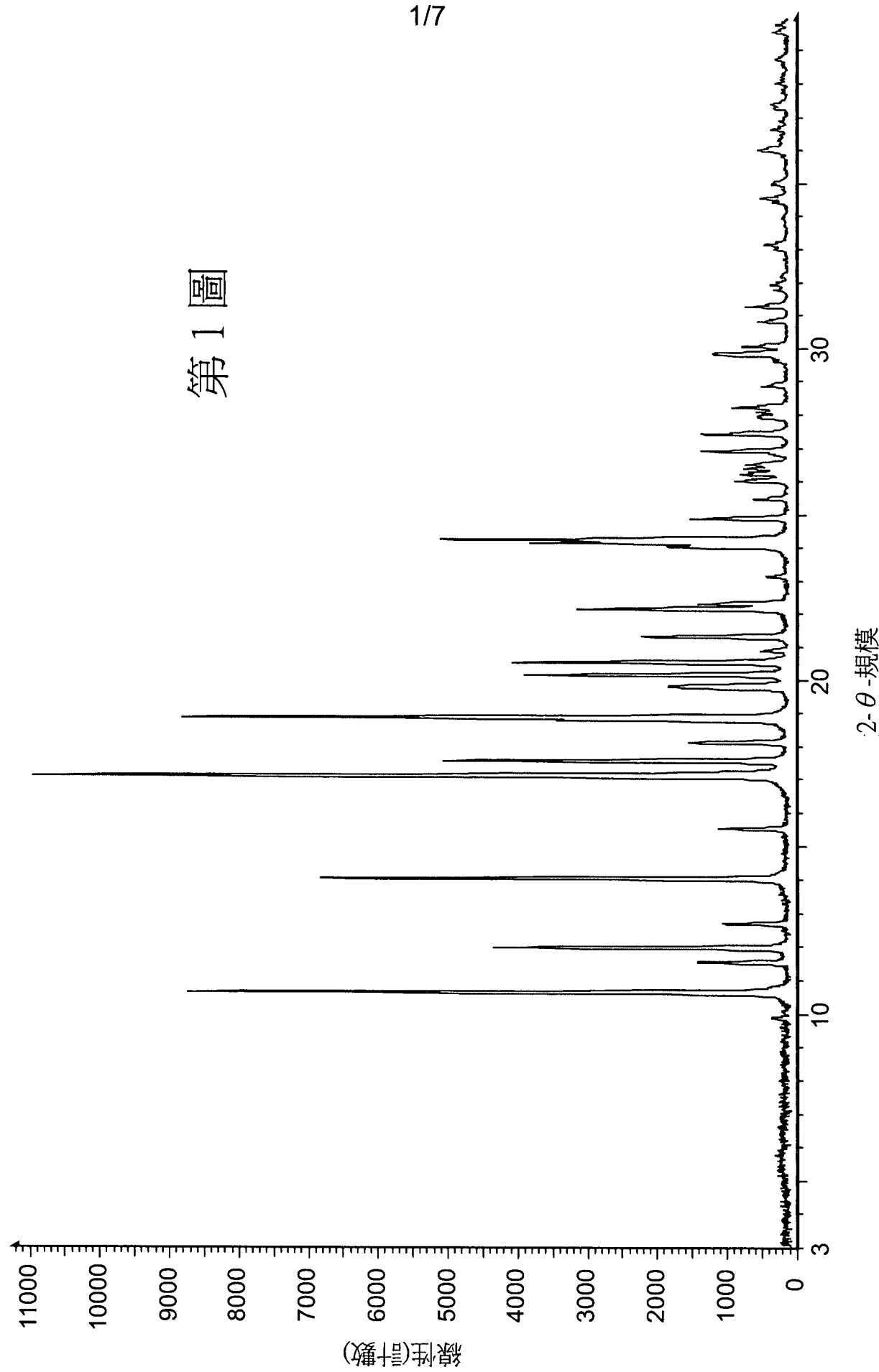
(d) 用醋酸處理該溶液以使貝茲多克西分醋酸鹽之多晶形式D結晶。

29. 如申請專利範圍第28項之方法，其中於步驟(a)中，該溶劑進一步包含選自於以下所構成的群組的至少一溶劑：醋酸乙酯、丙酮，以及環己烷。
30. 如申請專利範圍第28項之方法，其中步驟(a)係於少於大約10小時之內完成。
31. 如申請專利範圍第28項之方法，其中步驟(a)係於少於大約6小時之內完成。
32. 如申請專利範圍第28項之方法，其中步驟(a)係於少於大約4小時之內完成。
33. 如申請專利範圍第28項之方法，其中於步驟(a)中，該氫的分壓係為至少大約4 bar.
34. 如申請專利範圍第28項之方法，其中於步驟(a)中，該氫的分壓為至少大約5 bar。
35. 如申請專利範圍第28項之方法，其中於步驟(a)中，該催化劑為Pd/C催化劑。
36. 如申請專利範圍第28項之方法，其中每莫耳所使用的六亞甲亞胺苯甲氧基吡啶中，所使用的該Pd/C催化劑為少於大約12毫莫耳的量。
37. 如申請專利範圍第28項之方法，其中每莫耳所使用的六亞甲亞胺苯甲氧基吡啶中、所使用的該Pd/C催化劑為少於大約6毫莫耳的量。

38. 如申請專利範圍第28項之方法，其中該Pd/C催化劑具有多於大約1100 m²/g的總表面積(B.E.T)。
39. 如申請專利範圍第28項之方法，其中該Pd/C催化劑具有多於大約1500 m²/g的總表面積(B.E.T)。
40. 如申請專利範圍第28項之方法，其中該Pd/C催化劑為非還原性(non-reduced)Pd於潮濕的碳上，以及其中該Pd/C催化劑為BASF催化劑5% Pd於碳粉末上DeLink編碼57494652。
41. 如申請專利範圍第28項之方法，其中該Pd/C催化劑為BASF催化劑5% Pd於碳粉末上催化劑編碼57489193。
42. 如申請專利範圍第28項之方法，其中步驟(a)係在大約30°C或更高的溫度下進行。
43. 如申請專利範圍第28項之方法，其中步驟(a)係在大約40°C或更高的溫度下進行。
44. 如申請專利範圍第28項之方法，其中步驟(a)係在大約50°C的溫度下進行。
45. 如申請專利範圍第28項之方法，其中於步驟(b)中，該抗氧化劑為抗壞血酸。
46. 如申請專利範圍第28項之方法，其中步驟(d)係藉由用貝茲多克西分醋酸鹽之多晶形式A予以種晶而促進。
47. 如申請專利範圍第28項之方法，其中步驟(d)係在大約40°C或更低的溫度下進行。
48. 如申請專利範圍第28項之方法，其中步驟(d)係在大約30°C或更低的溫度下進行。

49. 如申請專利範圍第28項之方法，其中步驟(d)係在範圍由大約20°C至大約35°C的溫度下進行。
50. 如申請專利範圍第28項之方法，其中步驟(d)係在範圍由大約25°C至大約30°C的溫度下進行。
51. 如申請專利範圍第28項之方法，其中步驟(d)係在範圍由大約28°C至大約30°C的溫度下進行。
52. 如申請專利範圍第28項之方法，其中步驟(d)係於少於大約4小時之內完成。
53. 如申請專利範圍第28項之方法，其中步驟(d)係於少於大約3小時之內完成。
54. 如申請專利範圍第28項之方法，其中步驟(d)係於少於大約2小時之內完成。
55. 如申請專利範圍第28項之方法，其中步驟(d)係於大約0.1小時至大約3小時之內完成。
56. 如申請專利範圍第28項之方法，其中步驟(d)係於大約0.5小時至大約3小時之內完成。
57. 如申請專利範圍第28項之方法，其中步驟(a)至(d)係於惰性的氛圍下進行。
58. 如申請專利範圍第28項之方法，其中於步驟(d)中，該貝茲多克西分醋酸鹽之多晶形式D係多於大約99%純的。
59. 如申請專利範圍第28項之方法，其進一步包含藉由過濾、清洗以及乾燥步驟的一或更多者而單離貝茲多克西分醋酸鹽之多晶形式D。

60. 如申請專利範圍第59項之方法，其中該乾燥係於一攪動式過濾乾燥機內進行。
61. 如申請專利範圍第59項之方法，其中該乾燥係於一轉筒式乾燥機內進行。
62. 如申請專利範圍第59項之方法，其中該乾燥係於大約20°C至大約50°C之間進行。
63. 如申請專利範圍第59項之方法，其中該乾燥係於至少大約20°C予以進行。
64. 如申請專利範圍第59項之方法，其中該乾燥係於至少大約30°C予以進行。
65. 如申請專利範圍第59項之方法，其中該乾燥係於至少大約40°C予以進行。
66. 如申請專利範圍第59項之方法，其中該乾燥係於大約50°C予以進行。
67. 一種貝茲多克西分醋酸鹽之多晶形式D，其係依據申請專利範圍第28項之方法予以製備。
68. 如申請專利範圍第67項之貝茲多克西分醋酸鹽之多晶形式D，其中該貝茲多克西分醋酸鹽之多晶形式D係多於大約99%純的。



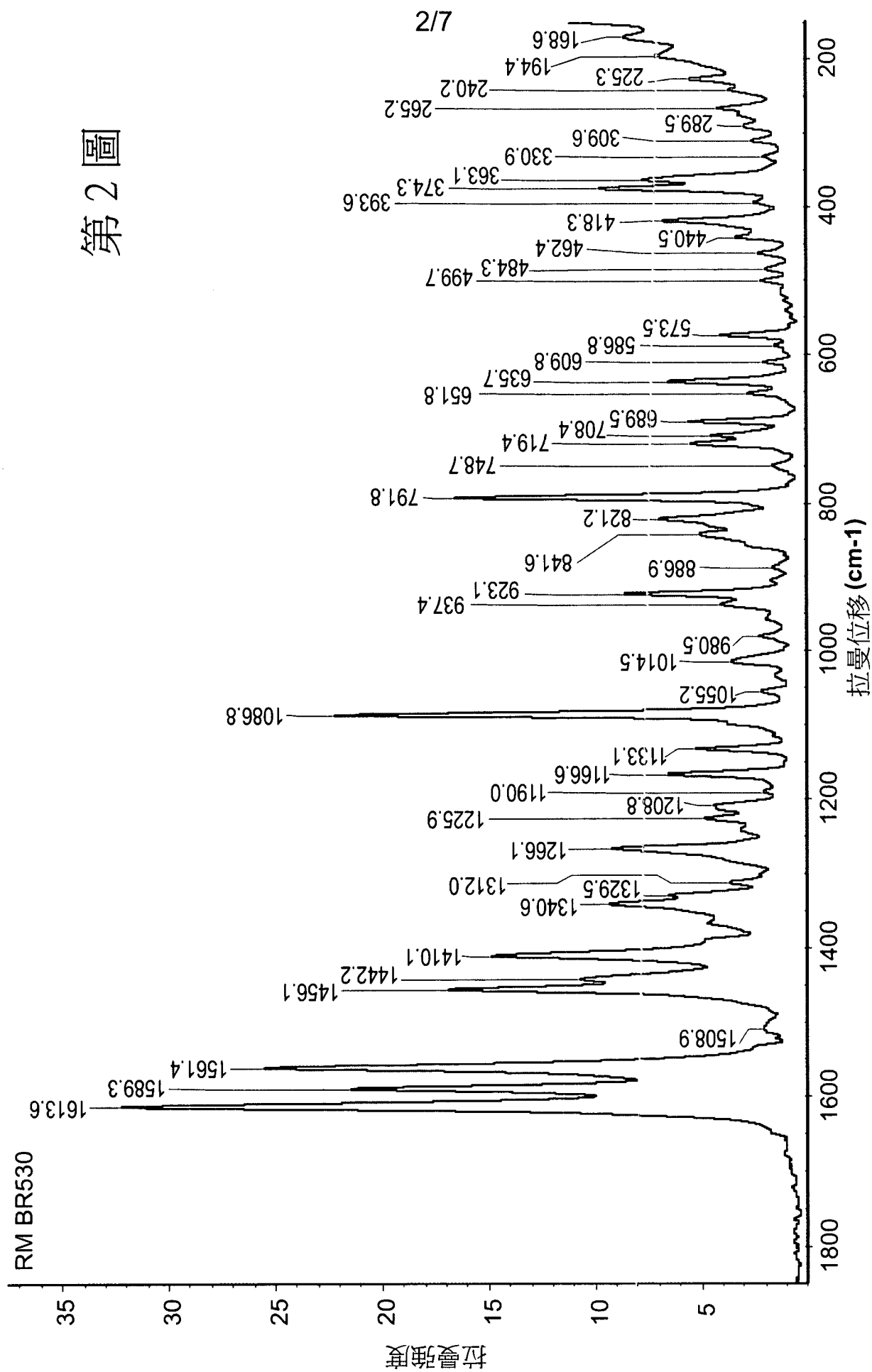
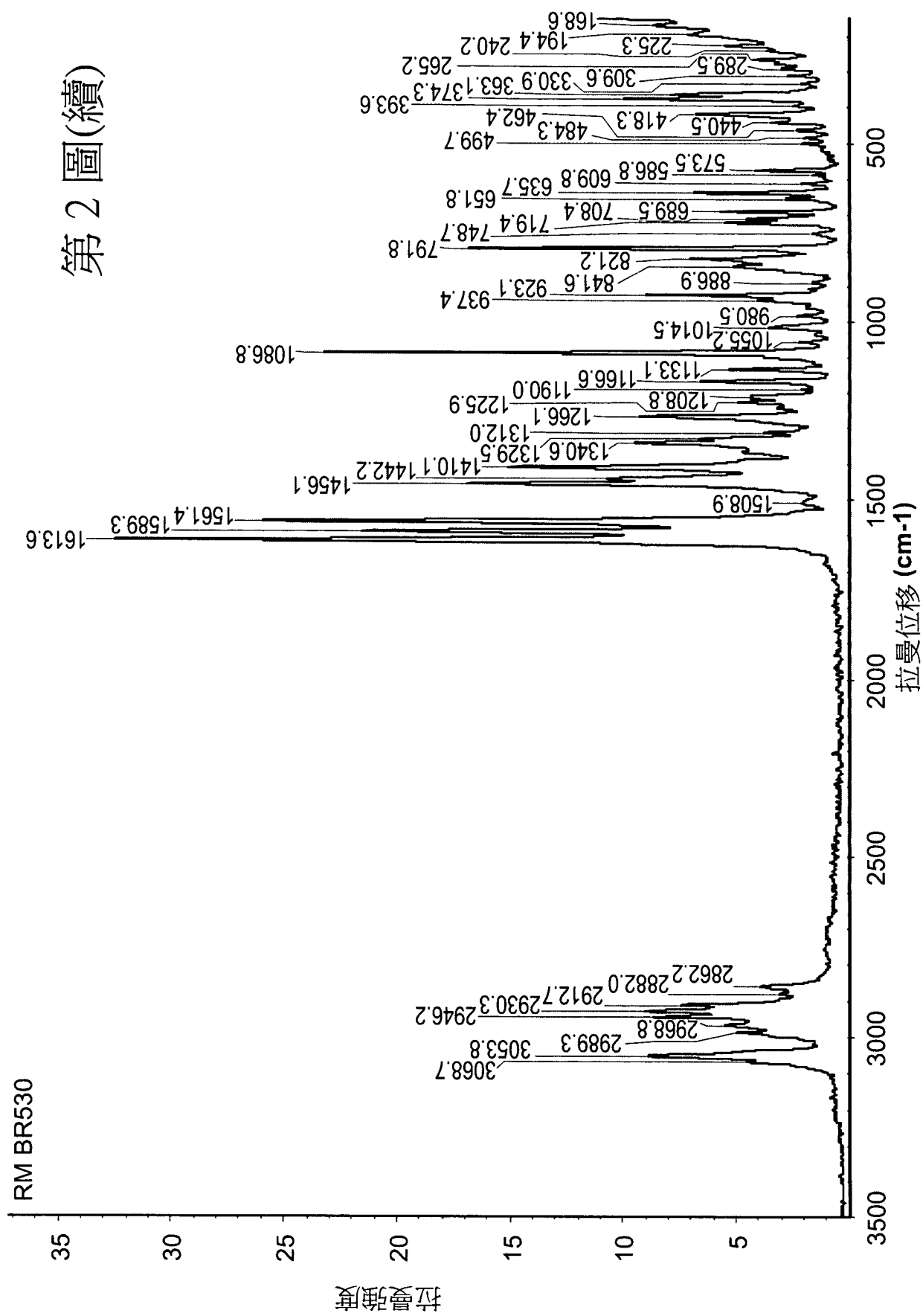
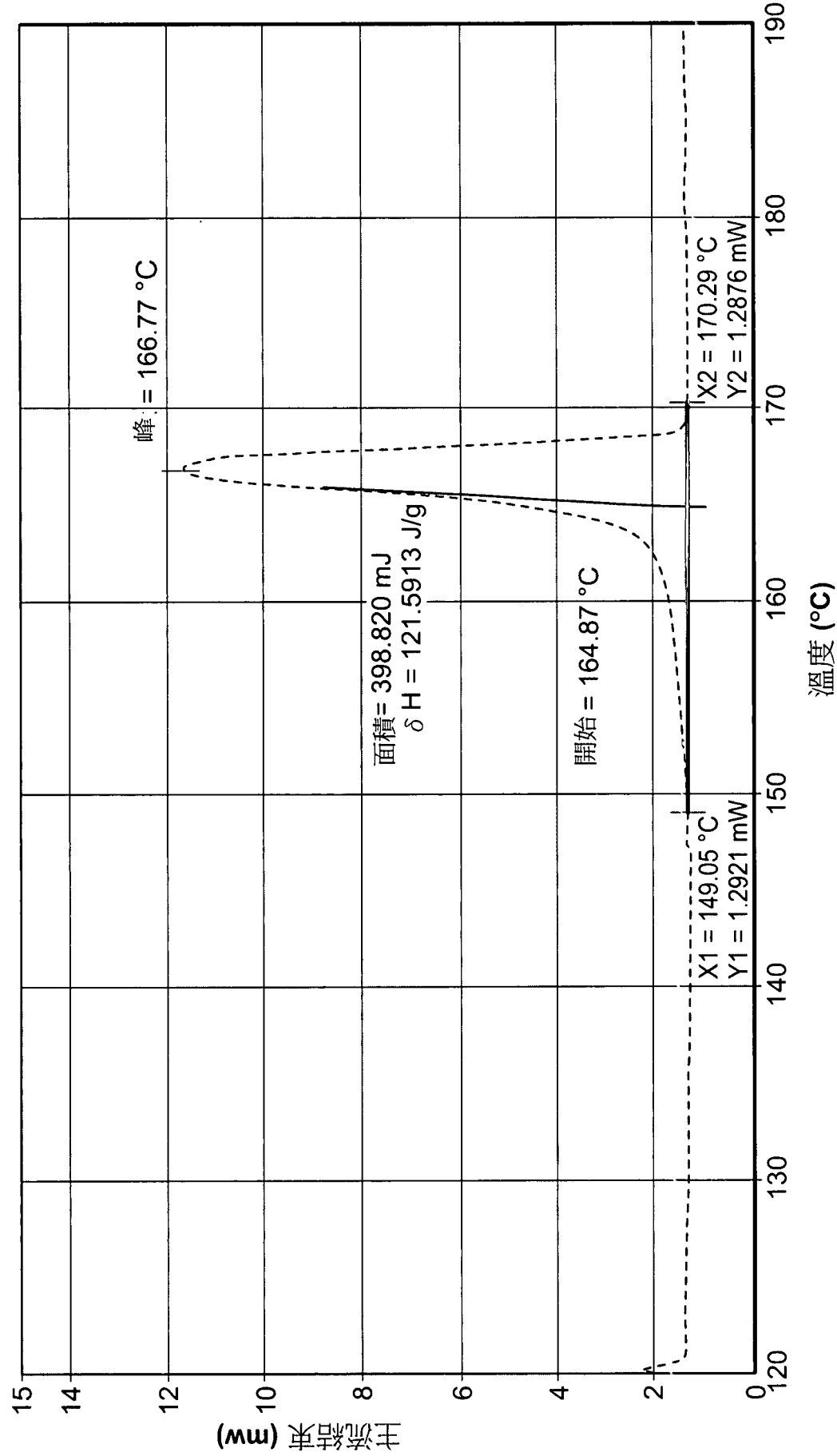


圖 2

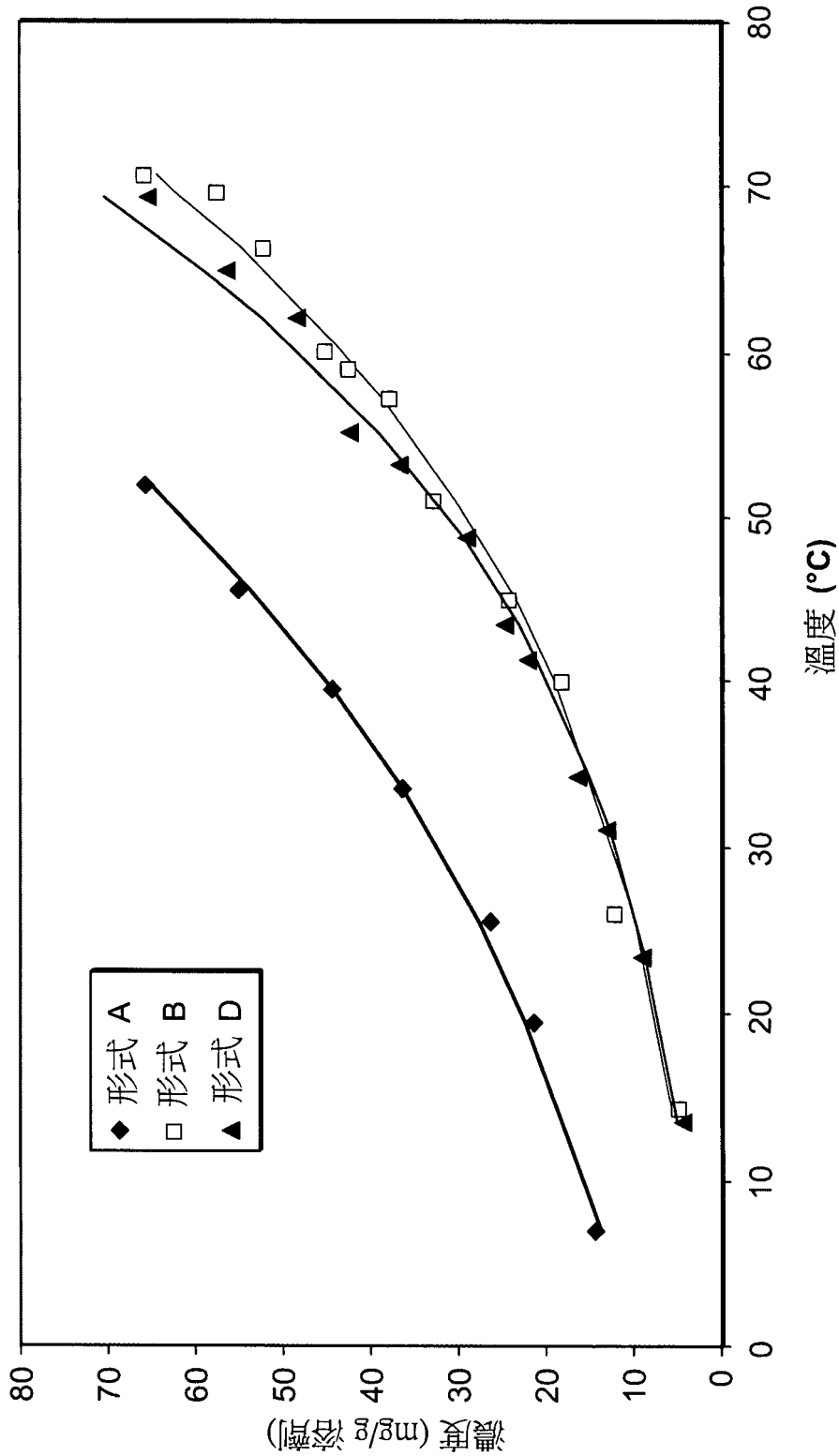


第2圖(續)

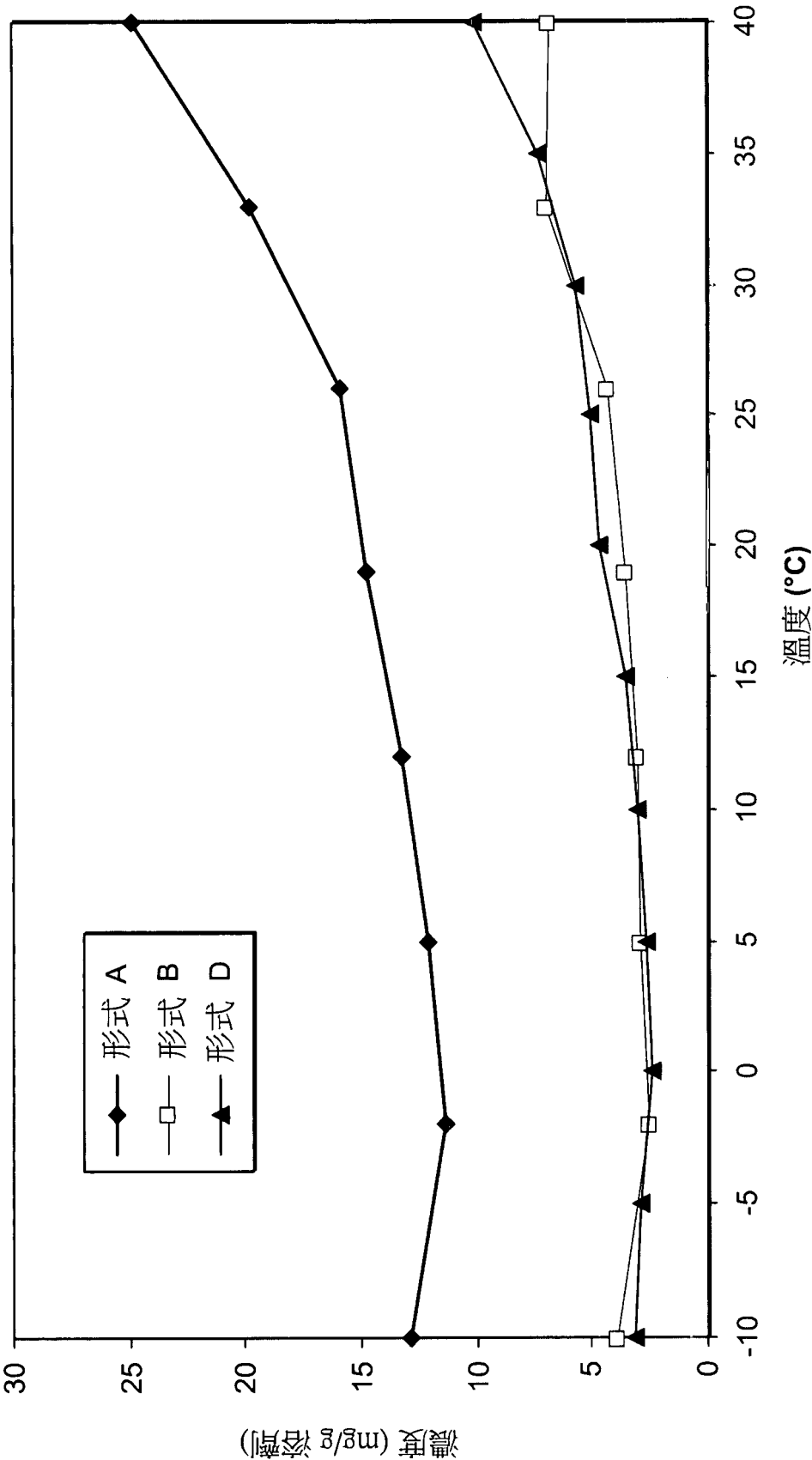
TSE F4三米舒拉



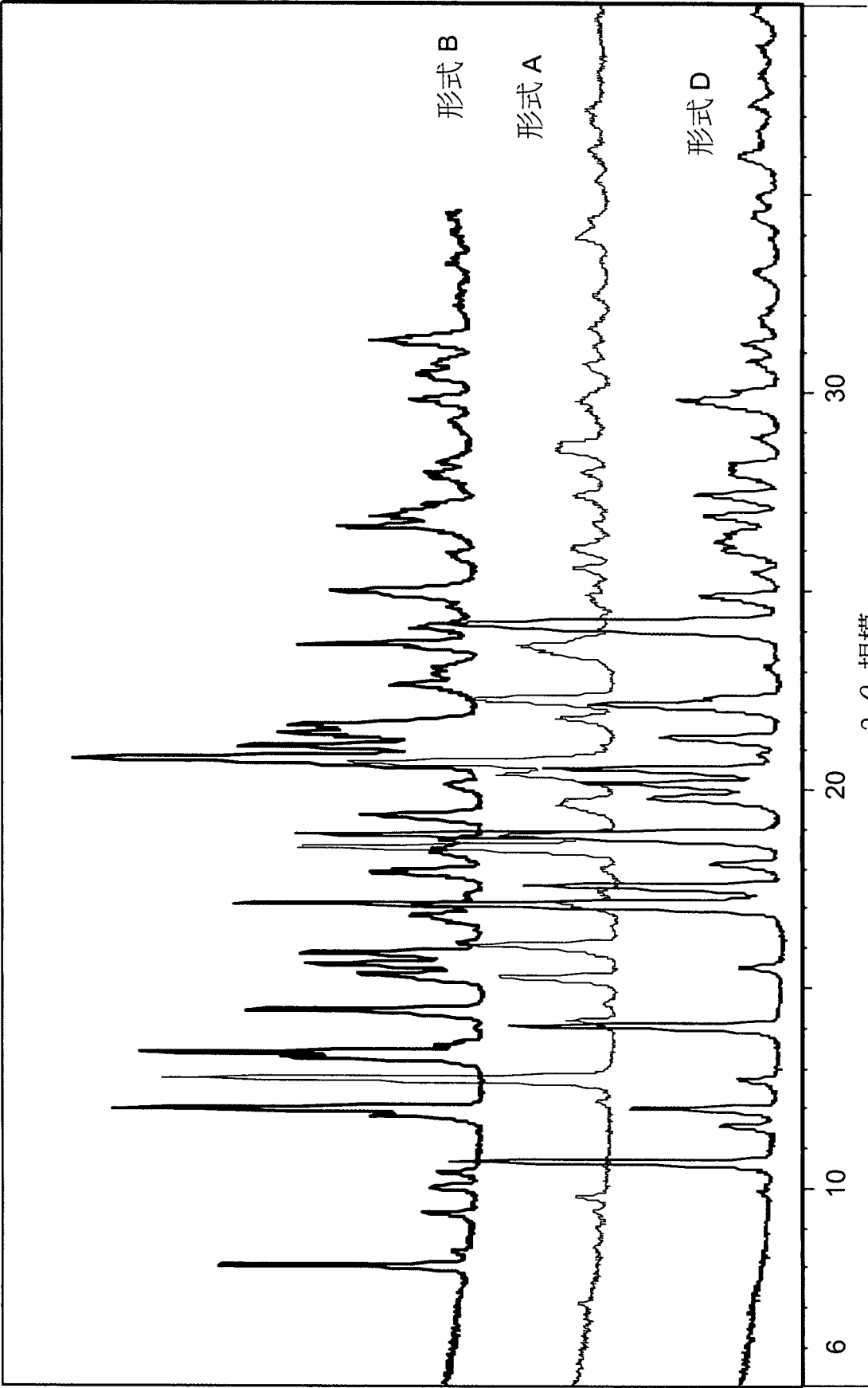
第3圖



第4圖



第5圖



第6圖

四、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：第（ 1 ）圖。

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：(無)

五、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

(無)