

【公報種別】特許法第 17 条の 2 の規定による補正の掲載

【部門区分】第 3 部門第 2 区分

【発行日】令和 7 年 2 月 10 日(2025.2.10)

【公開番号】特開 2023-126540(P2023-126540A)

【公開日】令和 5 年 9 月 7 日(2023.9.7)

【年通号数】公開公報(特許)2023-169

【出願番号】特願 2023-116961(P2023-116961)

【国際特許分類】

C 07 C 217/60(2006.01)

10

A 61 K 31/138(2006.01)

A 61 P 15/08(2006.01)

A 61 P 15/00(2006.01)

A 61 P 35/00(2006.01)

A 61 K 9/20(2006.01)

A 61 K 9/48(2006.01)

A 61 K 9/52(2006.01)

A 61 K 9/22(2006.01)

A 61 P 43/00(2006.01)

A 61 K 31/343(2006.01)

20

A 61 K 31/4525(2006.01)

A 61 K 31/135(2006.01)

A 61 K 31/496(2006.01)

【F I】

C 07 C 217/60 C S P

A 61 K 31/138

A 61 P 15/08

A 61 P 15/00

A 61 P 35/00

A 61 K 9/20

30

A 61 K 9/48

A 61 K 9/52

A 61 K 9/22

A 61 P 43/00 1 2 1

A 61 K 31/343

A 61 K 31/4525

A 61 K 31/135

A 61 K 31/496

【誤訳訂正書】

40

【提出日】令和 7 年 1 月 27 日(2025.1.27)

【誤訳訂正 1】

【訂正対象書類名】特許請求の範囲

【訂正対象項目名】全文

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

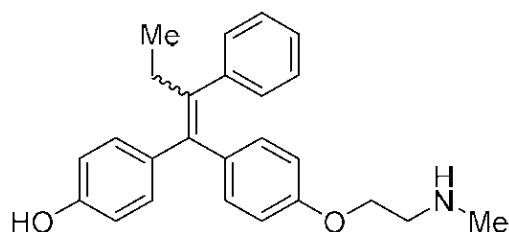
【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式(I I I):

50

【化 1】



式(III)

10

の化合物またはその薬学的に許容可能な塩を含む腸溶性経口製剤であって、
ここで、

前記式(III)の化合物は、エンドキシフェンであり；

前記式(III)の化合物の少なくとも90重量%が、(Z)-エンドキシフェンであり、そして

前記エンドキシフェンが、2%未満の不純物を含む、
腸溶性経口製剤。

【請求項 2】

前記エンドキシフェンが、エンドキシフェン遊離塩基である、請求項1に記載の腸溶性
経口製剤。

20

【請求項 3】

前記式(III)の化合物の少なくとも95重量%が、(Z)-エンドキシフェンである、請求項1に記載の腸溶性経口製剤。

【請求項 4】

前記式(III)の化合物の少なくとも97重量%が、(Z)-エンドキシフェンである、請求項1に記載の腸溶性経口製剤。

【請求項 5】

前記エンドキシフェンが、1%未満の不純物を含む、請求項1に記載の腸溶性経口製剤。

【請求項 6】

前記エンドキシフェンが、0.5%未満の不純物を含む、請求項1に記載の腸溶性経口
製剤。

30

【請求項 7】

前記(Z)-エンドキシフェンが、少なくとも9ヶ月間、5 および25 で、60%
の相対湿度で安定である、請求項1に記載の腸溶性経口製剤。

【請求項 8】

前記(Z)-エンドキシフェンが、少なくとも3ヶ月間、40 で、75%の相対湿度
で安定である、請求項1に記載の腸溶性経口製剤。

【請求項 9】

前記腸溶性経口製剤が、20,000 g/mL以下の好気性細菌プレートカウントを有
する、請求項1に記載の腸溶性経口製剤。

40

【請求項 10】

USP 921の方法Icによって試験されたときに、前記腸溶性経口製剤が、1.0%
以下の含水量を有する、請求項1に記載の腸溶性経口製剤。

【請求項 11】

前記腸溶性経口製剤が、0.9未満の水分活性(Aw)を有する、請求項1に記載の腸
溶性経口製剤。

【請求項 12】

USP 281の方法によって試験されたときに、前記腸溶性経口製剤が、0.1%以
下の強熱残分を有する、請求項1に記載の腸溶性経口製剤。

【請求項 13】

50

USP 231の方法IIによって試験されたときに、前記腸溶性経口製剤が、20 ppm以下の重金属含有量を有する、請求項1に記載の腸溶性経口製剤。

【請求項14】

検証済みのHPLC方法によって試験されたときに、前記腸溶性経口製剤が、3000 ppm以下のメタノール含有量、720 ppm以下のテトラヒドロフラン含有量、5000 ppm以下のイソプロパノール含有量、5000 ppm以下の酢酸エチル含有量；5000 ppm以下のn-ヘプタン含有量、および5000 ppm以下のエタノール含有量を有する、請求項1に記載の腸溶性経口製剤。

【請求項15】

前記式(III)の化合物が、結晶形態であり、それは形態Iであり、 $16.8 \pm 0.3^\circ$ 、 $17.1 \pm 0.3^\circ$ 、および $21.8 \pm 0.3^\circ$ において主ピークを含むX線粉末回折パターンを特徴とする、請求項1に記載の腸溶性経口製剤。

10

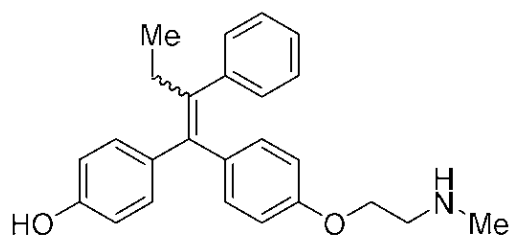
【請求項16】

0.01 mg ~ 200 mgの(Z)-エンドキシフェンを含む、請求項1に記載の腸溶性経口製剤。

【請求項17】

式(III)：

【化17】



式(III)

20

の化合物またはその薬学的に許容可能な塩を含む腸溶性経口製剤であって、ここで、

前記式(III)の化合物が、エンドキシフェンであり；

30

前記式(III)の化合物の少なくとも90重量%が、(Z)-エンドキシフェンであり；そして

前記腸溶性経口製剤が、20,000 g/mL以下の好気性細菌プレートカウントを有する、腸溶性経口製剤。

【請求項18】

前記エンドキシフェンが、エンドキシフェン遊離塩基である、請求項17に記載の腸溶性経口製剤。

【請求項19】

前記式(III)の化合物の少なくとも95重量%が(Z)-エンドキシフェンである、請求項17に記載の腸溶性経口製剤。

40

【請求項20】

前記式(III)の化合物の少なくとも97重量%が、(Z)-エンドキシフェンである、請求項17に記載の腸溶性経口製剤。

【請求項21】

前記エンドキシフェンが、2%未満の不純物を含む、請求項17に記載の腸溶性経口製剤。

【請求項22】

前記エンドキシフェンが、1%未満の不純物を含む、請求項17に記載の腸溶性経口製剤。

50

【請求項 23】

前記エンドキシフェンが、0.5%未満の不純物を含む、請求項17に記載の腸溶性経口製剤。

【請求項 24】

前記(Z)-エンドキシフェンが、少なくとも9ヶ月間、5および25で、60%の相対湿度で安定である、請求項17に記載の腸溶性経口製剤。

【請求項 25】

前記(Z)-エンドキシフェンが、少なくとも3ヶ月間、40で、75%の相対湿度で安定である、請求項17に記載の腸溶性経口製剤。

【請求項 26】

USP 921の方法Icによって試験されたときに、前記腸溶性経口製剤が、1.0%以下の含水量を有する、請求項17に記載の腸溶性経口製剤。

【請求項 27】

前記腸溶性経口製剤が、0.9未満の水分活性(Aw)を有する、請求項17に記載の腸溶性経口製剤。

【請求項 28】

USP 281の方法によって試験されたときに、前記腸溶性経口製剤が、0.1%以下の強熱残分を有する、請求項17に記載の腸溶性経口製剤。

【請求項 29】

USP 231の方法IIによって試験されたときに、前記腸溶性経口製剤が、20 ppm以下の重金属含有量を有する、請求項17に記載の腸溶性経口製剤。

【請求項 30】

検証済みのHPLC方法によって試験されたときに、前記腸溶性経口製剤が、3000 ppm以下のメタノール含有量、720 ppm以下のテトラヒドロフラン含有量、5000 ppm以下のイソプロパノール含有量、5000 ppm以下の酢酸エチル含有量；5000 ppm以下のn-ヘプタン含有量、および5000 ppm以下のエタノール含有量を有する、請求項17に記載の腸溶性経口製剤。

【請求項 31】

前記式(III)の化合物が、結晶形態であり、それは形態Iであり、 $16.8 \pm 0.3^\circ$ 、 $17.1 \pm 0.3^\circ$ 、および $21.8 \pm 0.3^\circ$ において主ピークを含むX線粉末回折パターンを特徴とする、請求項17に記載の腸溶性経口製剤。

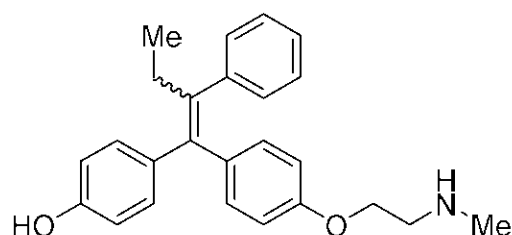
【請求項 32】

0.01 mg ~ 200 mgの(Z)-エンドキシフェンを含む、請求項17に記載の腸溶性経口製剤。

【請求項 33】

式(III)：

【化 33】



式(III)

の化合物またはその薬学的に許容可能な塩を含む腸溶性経口製剤であって、
ここで、

前記式(III)の化合物が、エンドキシフェンであり；

前記式(III)の化合物の少なくとも90重量%が、(Z)-エンドキシフェンであ

り；そして

USP 921の方法Icによって試験されたときに、前記腸溶性経口製剤が、1.0%以下の含水量を有する、
腸溶性経口製剤。

【請求項34】

前記エンドキシフェンが、エンドキシフェン遊離塩基である、請求項33に記載の腸溶性経口製剤。

【請求項35】

前記式(III)の化合物の少なくとも95重量%が、(Z)-エンドキシフェンである、請求項33に記載の腸溶性経口製剤。

10

【請求項36】

前記式(III)の化合物の少なくとも97重量%が、(Z)-エンドキシフェンである、請求項33に記載の腸溶性経口製剤。

【請求項37】

前記エンドキシフェンが、2%未満の不純物を含む、請求項33に記載の腸溶性経口製剤。

【請求項38】

前記エンドキシフェンが、1%未満の不純物を含む、請求項33に記載の腸溶性経口製剤。

【請求項39】

前記エンドキシフェンが、0.5%未満の不純物を含む、請求項33に記載の腸溶性経口製剤。

20

【請求項40】

前記(Z)-エンドキシフェンが、少なくとも9ヶ月間、5および25で、60%の相対湿度で安定である、請求項33に記載の腸溶性経口製剤。

【請求項41】

前記(Z)-エンドキシフェンが、少なくとも3ヶ月間、40で、75%の相対湿度で安定である、請求項33に記載の腸溶性経口製剤。

【請求項42】

前記腸溶性経口製剤が、20,000g/mL以下の好気性細菌プレートカウントを有する、請求項33に記載の腸溶性経口製剤。

30

【請求項43】

前記腸溶性経口製剤が、0.9未満の水分活性(A_w)を有する、請求項33に記載の腸溶性経口製剤。

【請求項44】

USP 281の方法によって試験されたときに、前記腸溶性経口製剤が、0.1%以下の強熱残分を有する、請求項33に記載の腸溶性経口製剤。

【請求項45】

USP 231の方法IIによって試験されたときに、前記腸溶性経口製剤が、20ppm以下の重金属含有量を有する、請求項33に記載の腸溶性経口製剤。

40

【請求項46】

検証済みのHPLC方法によって試験されたときに、前記腸溶性経口製剤が、3000ppm以下のメタノール含有量、720ppm以下のテトラヒドロフラン含有量、5000ppm以下のイソプロパノール含有量、5000ppm以下の酢酸エチル含有量；5000ppm以下のn-ヘプタン含有量、および5000ppm以下のエタノール含有量を有する、請求項33に記載の腸溶性経口製剤。

【請求項47】

前記式(III)の化合物が、結晶形態であり、それは形態Iであり、16.8±0.3°、17.1±0.3°、および21.8±0.3°2において主ピークを含むX線粉末回折パターンを特徴とする、請求項33に記載の腸溶性経口製剤。

50

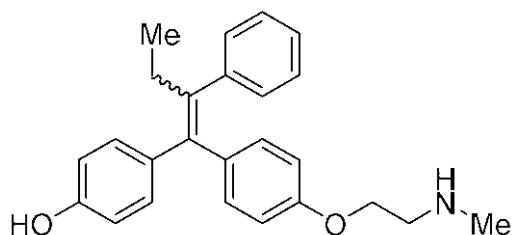
【請求項 48】

0.01mg ~ 200mg の (Z) - エンドキシフェンを含む、請求項 33 に記載の腸溶性経口製剤。

【請求項 49】

式 (III) :

【化 49】



式(III)

10

の化合物またはその薬学的に許容可能な塩を含む腸溶性経口製剤であって、
ここで、

前記式 (III) の化合物が、エンドキシフェンであり；

前記式 (III) の化合物の少なくとも 90 重量 % が、(Z) - エンドキシフェンであり；そして

20

前記腸溶性経口製剤が、0.9 未満の水分活性 (Aw) を有する、
腸溶性経口製剤。

【請求項 50】

前記エンドキシフェンが、エンドキシフェン遊離塩基である、請求項 49 に記載の腸溶性経口製剤。

【請求項 51】

前記式 (III) の化合物の少なくとも 95 重量 % が、(Z) - エンドキシフェンである、請求項 49 に記載の腸溶性経口製剤。

【請求項 52】

前記式 (III) の化合物の少なくとも 97 重量 % が、(Z) - エンドキシフェンである、請求項 49 に記載の腸溶性経口製剤。

30

【請求項 53】

前記エンドキシフェンが、2 % 未満の不純物を含む、請求項 49 に記載の腸溶性経口製剤。

【請求項 54】

前記エンドキシフェンが、1 % 未満の不純物を含む、請求項 49 に記載の腸溶性経口製剤。

【請求項 55】

前記エンドキシフェンが、0.5 % 未満の不純物を含む、請求項 49 に記載の腸溶性経口製剤。

40

【請求項 56】

前記 (Z) - エンドキシフェンが、少なくとも 9 ヶ月間、5 および 25 で、60 % の相対湿度で安定である、請求項 49 に記載の腸溶性経口製剤。

【請求項 57】

前記 (Z) - エンドキシフェンが、少なくとも 3 ヶ月間、40 で、75 % の相対湿度で安定である、請求項 49 に記載の腸溶性経口製剤。

【請求項 58】

前記腸溶性経口製剤が、20,000 g / mL 以下の好気性細菌プレートカウントを有する、請求項 49 に記載の腸溶性経口製剤。

【請求項 59】

50

U S P 9 2 1 の方法 I c によって試験されたときに、前記腸溶性経口製剤が、1 . 0 % 以下の含水量を有する、請求項 4 9 に記載の腸溶性経口製剤。

【請求項 6 0】

U S P 2 8 1 の方法によって試験されたときに、前記腸溶性経口製剤が、0 . 1 % 以下の強熱残分を有する、請求項 4 9 に記載の腸溶性経口製剤。

【請求項 6 1】

U S P 2 3 1 の方法 I I によって試験されたときに、前記腸溶性経口製剤が、2 0 p p m 以下の重金属含有量を有する、請求項 4 9 に記載の腸溶性経口製剤。

【請求項 6 2】

検証済みの H P L C 方法によって試験されたときに、前記腸溶性経口製剤が、3 0 0 0 p p m 以下のメタノール含有量、7 2 0 p p m 以下のテトラヒドロフラン含有量、5 0 0 0 p p m 以下のイソプロパノール含有量、5 0 0 0 p p m 以下の酢酸エチル含有量；5 0 0 0 p p m 以下の n - ヘプタン含有量、および 5 0 0 0 p p m 以下のエタノール含有量を有する、請求項 4 9 に記載の腸溶性経口製剤。

10

【請求項 6 3】

前記式 (I I I) の化合物は、結晶形態であり、それは形態 I であり、 $16.8 \pm 0.3^\circ$ 、 $17.1 \pm 0.3^\circ$ 、および $21.8 \pm 0.3^\circ$ において主ピークを含む X 線粉末回折パターンを特徴とする、請求項 4 9 に記載の腸溶性経口製剤。

【請求項 6 4】

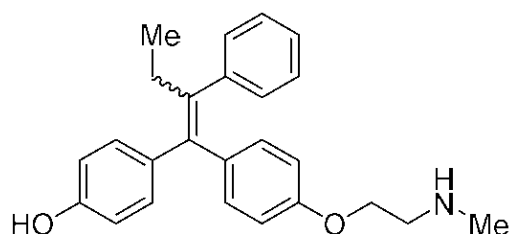
0 . 0 1 m g ~ 2 0 0 m g の (Z) - エンドキシフェンを含む、請求項 4 9 に記載の腸溶性経口製剤。

20

【請求項 6 5】

式 (I I I) :

【化 6 5】



式(III)

30

の化合物またはその薬学的に許容可能な塩を含む腸溶性経口製剤であって、ここで、

前記式 (I I I) の化合物が、エンドキシフェンであり；

前記式 (I I I) の化合物の少なくとも 9 0 重量 % が、(Z) - エンドキシフェンであり；そして

U S P 2 8 1 の方法によって試験されたときに、前記腸溶性経口製剤が、0 . 1 % 以下の強熱残分を有する、腸溶性経口製剤。

40

【請求項 6 6】

前記エンドキシフェンが、エンドキシフェン遊離塩基である、請求項 6 5 に記載の腸溶性経口製剤。

【請求項 6 7】

前記式 (I I I) の化合物の少なくとも 9 5 重量 % が、(Z) - エンドキシフェンである、請求項 6 5 に記載の腸溶性経口製剤。

【請求項 6 8】

前記式 (I I I) の化合物の少なくとも 9 7 重量 % が、(Z) - エンドキシフェンである、請求項 6 5 に記載の腸溶性経口製剤。

50

【請求項 6 9】

前記エンドキシフェンが、2 % 未満の不純物を含む、請求項 6 5 に記載の腸溶性経口製剤。

【請求項 7 0】

前記エンドキシフェンが、1 % 未満の不純物を含む、請求項 6 5 に記載の腸溶性経口製剤。

【請求項 7 1】

前記エンドキシフェンが、0 . 5 % 未満の不純物を含む、請求項 6 5 に記載の腸溶性経口製剤。

【請求項 7 2】

前記 (Z) - エンドキシフェンが、少なくとも 9 ヶ月間、5 および 2 5 で、6 0 % の相対湿度で安定である、請求項 6 5 に記載の腸溶性経口製剤。

【請求項 7 3】

前記 (Z) - エンドキシフェンが、少なくとも 3 ヶ月間、4 0 で、7 5 % の相対湿度で安定である、請求項 6 5 に記載の腸溶性経口製剤。

【請求項 7 4】

前記腸溶性経口製剤が、2 0 , 0 0 0 g / m L 以下の好気性細菌プレートカウントを有する、請求項 6 5 に記載の腸溶性経口製剤。

【請求項 7 5】

U S P 9 2 1 の方法 I c によって試験されたときに、前記腸溶性経口製剤が、1 . 0 % 以下の含水量を有する、請求項 6 5 に記載の腸溶性経口製剤。

【請求項 7 6】

前記腸溶性経口製剤が、0 . 9 未満の水分活性 (A w) を有する、請求項 6 5 に記載の腸溶性経口製剤。

【請求項 7 7】

U S P 2 3 1 の方法 I I によって試験されたときに、前記腸溶性経口製剤が、2 0 p p m 以下の重金属含有量を有する、請求項 6 5 に記載の腸溶性経口製剤。

【請求項 7 8】

検証済みの H P L C 方法によって試験されたときに、前記腸溶性経口製剤が、3 0 0 0 p p m 以下のメタノール含有量、7 2 0 p p m 以下のテトラヒドロフラン含有量、5 0 0 0 p p m 以下のイソプロパノール含有量、5 0 0 0 p p m 以下の酢酸エチル含有量；5 0 0 0 p p m 以下の n - ヘプタン含有量、および 5 0 0 0 p p m 以下のエタノール含有量を有する、請求項 6 5 に記載の腸溶性経口製剤。

【請求項 7 9】

前記式 (I I I) の化合物が、結晶形態であり、それは形態 I であり、 $16.8 \pm 0.3^\circ$ 、 $17.1 \pm 0.3^\circ$ 、および $21.8 \pm 0.3^\circ$ において主ピークを含む X 線粉末回折パターンを特徴とする、請求項 6 5 に記載の腸溶性経口製剤。

【請求項 8 0】

0 . 0 1 m g ~ 2 0 0 m g の (Z) - エンドキシフェンを含む、請求項 6 5 に記載の腸溶性経口製剤。

【請求項 8 1】

式 (I I I) :

10

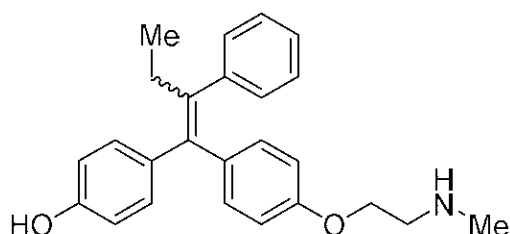
20

30

40

50

【化 8 1】



式(III)

10

の化合物またはその薬学的に許容可能な塩を含む腸溶性経口製剤であって、
ここで、

前記式(III)の化合物が、エンドキシフェンであり；

前記式(III)の化合物の少なくとも90重量%が、(Z)-エンドキシフェンであり；そして

USP 231の方法IIによって試験されたときに、前記腸溶性経口製剤が、20 ppm以下の重金属含有量を有する、
腸溶性経口製剤。

【請求項 8 2】

前記エンドキシフェンが、エンドキシフェン遊離塩基である、請求項 8 1 に記載の腸溶性経口製剤。

20

【請求項 8 3】

前記式(III)の化合物の少なくとも95重量%が、(Z)-エンドキシフェンである、請求項 8 1 に記載の腸溶性経口製剤。

【請求項 8 4】

前記式(III)の化合物の少なくとも97重量%が、(Z)-エンドキシフェンである、請求項 8 1 に記載の腸溶性経口製剤。

【請求項 8 5】

前記エンドキシフェンが、2%未満の不純物を含む、請求項 8 1 に記載の腸溶性経口製剤。

30

【請求項 8 6】

前記エンドキシフェンが、1%未満の不純物を含む、請求項 8 1 に記載の腸溶性経口製剤。

【請求項 8 7】

前記エンドキシフェンが、0.5%未満の不純物を含む、請求項 8 1 に記載の腸溶性経口製剤。

【請求項 8 8】

前記(Z)-エンドキシフェンが、少なくとも9ヶ月間、5 および25 で、60%の相対湿度で安定である、請求項 8 1 に記載の腸溶性経口製剤。

【請求項 8 9】

前記(Z)-エンドキシフェンが、少なくとも3ヶ月間、40 で、75%の相対湿度で安定である、請求項 8 1 に記載の腸溶性経口製剤。

40

【請求項 9 0】

前記腸溶性経口製剤が、20,000 g/mL以下の好気性細菌プレートカウントを有する、請求項 8 1 に記載の腸溶性経口製剤。

【請求項 9 1】

USP 921の方法Icによって試験されたときに、前記腸溶性経口製剤が、1.0%以下の含水量を有する、請求項 8 1 に記載の腸溶性経口製剤。

【請求項 9 2】

前記腸溶性経口製剤が、0.9未満の水分活性(Aw)を有する、請求項 8 1 に記載の

50

腸溶性経口製剤。

【請求項 9 3】

USP 281の方法によって試験されたときに、前記腸溶性経口製剤が、0.1%以下の強熱残分を有する、請求項 8 1に記載の腸溶性経口製剤。

【請求項 9 4】

検証済みのHPLC方法によって試験されたときに、前記腸溶性経口製剤が、3000 ppm以下のメタノール含有量、720 ppm以下のテトラヒドロフラン含有量、5000 ppm以下のイソプロパノール含有量、5000 ppm以下の酢酸エチル含有量；5000 ppm以下のn-ヘプタン含有量、および5000 ppm以下のエタノール含有量を有する、請求項 8 1に記載の腸溶性経口製剤。

10

【請求項 9 5】

前記式(III)の化合物が、結晶形態であり、それは形態Iであり、 $16.8 \pm 0.3^\circ$ 、 $17.1 \pm 0.3^\circ$ 、および $21.8 \pm 0.3^\circ$ において主ピークを含むX線粉末回折パターンを特徴とする、請求項 8 1に記載の腸溶性経口製剤。

【請求項 9 6】

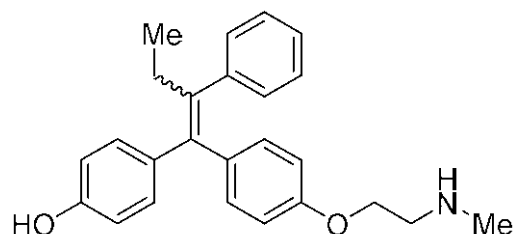
0.01 mg ~ 200 mgの(Z)-エンドキシフェンを含む、請求項 8 1に記載の腸溶性経口製剤。

【請求項 9 7】

式(III)：

【化 9 7】

20



式(III)

の化合物またはその薬学的に許容可能な塩を含む腸溶性経口製剤であって、ここで、

30

前記式(III)の化合物が、エンドキシフェンであり；

前記式(III)の化合物の少なくとも90重量%が、(Z)-エンドキシフェンであり；そして

検証済みのHPLC方法によって試験されたときに、前記腸溶性経口製剤が、3000 ppm以下のメタノール含有量、720 ppm以下のテトラヒドロフラン含有量、5000 ppm以下のイソプロパノール含有量、5000 ppm以下の酢酸エチル含有量；5000 ppm以下のn-ヘプタン含有量、および5000 ppm以下のエタノール含有量を有する、

腸溶性経口製剤。

40

【請求項 9 8】

前記エンドキシフェンが、エンドキシフェン遊離塩基である、請求項 9 7に記載の腸溶性経口製剤。

【請求項 9 9】

前記式(III)の化合物の少なくとも95重量%が、(Z)-エンドキシフェンである、請求項 9 7に記載の腸溶性経口製剤。

【請求項 1 0 0】

前記式(III)の化合物の少なくとも97重量%が、(Z)-エンドキシフェンである、請求項 9 7に記載の腸溶性経口製剤。

【請求項 1 0 1】

50

前記エンドキシフェンが、2 %未満の不純物を含む、請求項 9 7 に記載の腸溶性経口製剤。

【請求項 1 0 2】

前記エンドキシフェンが、1 %未満の不純物を含む、請求項 9 7 に記載の腸溶性経口製剤。

【請求項 1 0 3】

前記エンドキシフェンが、0 . 5 %未満の不純物を含む、請求項 9 7 に記載の腸溶性経口製剤。

【請求項 1 0 4】

前記 (Z) - エンドキシフェンが、少なくとも 9 ヶ月間、5 および 2 5 で、6 0 % の相対湿度で安定である、請求項 9 7 に記載の腸溶性経口製剤。 10

【請求項 1 0 5】

前記 (Z) - エンドキシフェンが、少なくとも 3 ヶ月間、4 0 で、7 5 % の相対湿度で安定である、請求項 9 7 に記載の腸溶性経口製剤。

【請求項 1 0 6】

前記腸溶性経口製剤が、2 0 , 0 0 0 g / m L 以下の好気性細菌プレートカウントを有する、請求項 9 7 に記載の腸溶性経口製剤。

【請求項 1 0 7】

U S P 9 2 1 の方法 I c によって試験されたときに、前記腸溶性経口製剤が、1 . 0 % 以下の含水量を有する、請求項 9 7 に記載の腸溶性経口製剤。 20

【請求項 1 0 8】

前記腸溶性経口製剤が、0 . 9 未満の水分活性 (A w) を有する、請求項 9 7 に記載の腸溶性経口製剤。

【請求項 1 0 9】

U S P 2 8 1 の方法によって試験されたときに、前記腸溶性経口製剤が、0 . 1 % 以下の強熱残分を有する、請求項 9 7 に記載の腸溶性経口製剤。

【請求項 1 1 0】

U S P 2 3 1 の方法 I I によって試験されたときに、前記腸溶性経口製剤が、2 0 p p m 以下の重金属含有量を有する、請求項 9 7 に記載の腸溶性経口製剤。

【請求項 1 1 1】

前記式 (I I I) の化合物が、結晶形態であり、それは形態 I であり、1 6 . 8 ± 0 . 3 °、1 7 . 1 ± 0 . 3 °、および 2 1 . 8 ± 0 . 3 ° 2 において主ピークを含む X 線粉末回折パターンを特徴とする、請求項 9 7 に記載の腸溶性経口製剤。 30

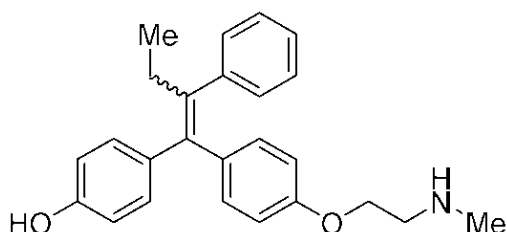
【請求項 1 1 2】

0 . 0 1 m g ~ 2 0 0 m g の (Z) - エンドキシフェンを含む、請求項 9 7 に記載の腸溶性経口製剤。

【請求項 1 1 3】

ホルモン依存性乳房障害またはホルモン依存性生殖器系障害の処置における使用のための腸溶性経口製剤であって、前記腸溶性経口製剤は、式 (I I I) :

【化 1 1 3】



式(III)

の化合物またはその薬学的に許容可能な塩を含み、

ここで、

前記式 (I I I) の化合物が、エンドキシフェンであり；

前記式 (I I I) の化合物の少なくとも 9 0 重量 % が、 (Z) - エンドキシフェンであり；

前記エンドキシフェンが、 2 % 未満の不純物を含み；そして

前記腸溶性経口製剤が、以下の特性；

(a) 2 0 , 0 0 0 g / m L 以下の好気性細菌プレートカウント；

(b) U S P 9 2 1 の方法 I c によって試験されたときに、 1 . 0 % 以下の含水量；

(c) 0 . 9 未満の水分活性 (A w) ；

(d) U S P 2 8 1 の方法によって試験されたときに、 0 . 1 % 以下の強熱残分；

(e) U S P 2 3 1 の方法 I I によって試験されたときに、 2 0 p p m 以下の重金属含有量；および

(f) 検証済みの H P L C 方法によって試験されたときに、 3 0 0 0 p p m 以下のメタノール含有量、 7 2 0 p p m 以下のテトラヒドロフラン含有量、 5 0 0 0 p p m 以下のイソプロパノール含有量、 5 0 0 0 p p m 以下の酢酸エチル含有量； 5 0 0 0 p p m 以下の n - ヘプタン含有量、および 5 0 0 0 p p m 以下のエタノール含有量

のうちの 1 つ以上を有する、

使用のための腸溶性経口製剤。

【請求項 1 1 4】

前記エンドキシフェンが、エンドキシフェン遊離塩基である、請求項 1 1 3 に記載の使用のための腸溶性経口製剤。

【請求項 1 1 5】

前記式 (I I I) の化合物の少なくとも 9 5 重量 % が、 (Z) - エンドキシフェンである、請求項 1 1 3 に記載の使用のための腸溶性経口製剤。

【請求項 1 1 6】

前記式 (I I I) の化合物の少なくとも 9 7 重量 % が、 (Z) - エンドキシフェンである、請求項 1 1 3 に記載の使用のための腸溶性経口製剤。

【請求項 1 1 7】

前記エンドキシフェンが、 2 % 未満の不純物を含む、請求項 1 1 3 に記載の使用のための腸溶性経口製剤。

【請求項 1 1 8】

前記エンドキシフェンが、 1 % 未満の不純物を含む、請求項 1 1 3 に記載の使用のための腸溶性経口製剤。

【請求項 1 1 9】

前記エンドキシフェンが、 0 . 5 % 未満の不純物を含む、請求項 1 1 3 に記載の使用のための腸溶性経口製剤。

【請求項 1 2 0】

前記 (Z) - エンドキシフェンが、少なくとも 9 ヶ月間、 5 および 2 5 で、 6 0 % の相対湿度で安定である、請求項 1 1 3 に記載の使用のための腸溶性経口製剤。

【請求項 1 2 1】

前記 (Z) - エンドキシフェンが、少なくとも 3 ヶ月間、 4 0 で、 7 5 % の相対湿度で安定である、請求項 1 1 3 に記載の使用のための腸溶性経口製剤。

【請求項 1 2 2】

前記腸溶性経口製剤が、 2 0 , 0 0 0 C F U / g 以下の好気性細菌プレートカウントを有する、請求項 1 1 3 に記載の使用のための腸溶性経口製剤。

【請求項 1 2 3】

U S P 9 2 1 の方法 I c によって試験されたときに、前記腸溶性経口製剤が、 1 . 0 % 以下の含水量を有する、請求項 1 1 3 に記載の使用のための腸溶性経口製剤。

【請求項 1 2 4】

前記腸溶性経口製剤が、 0 . 9 未満の水分活性 (A w) を有する、請求項 1 1 3 に記載

10

20

30

40

50

の使用のための腸溶性経口製剤。

【請求項 1 2 5】

USP 281の方法によって試験されたときに、前記腸溶性経口製剤が、0.1%以下の強熱残分を有する、請求項 1 1 3 に記載の使用のための腸溶性経口製剤。

【請求項 1 2 6】

検証済みのHPLC方法によって試験されたときに、前記腸溶性経口製剤が、3000 ppm以下のメタノール含有量、720 ppm以下のテトラヒドロフラン含有量、5000 ppm以下のイソプロパノール含有量、5000 ppm以下の酢酸エチル含有量；5000 ppm以下のn-ヘプタン含有量、および5000 ppm以下のエタノール含有量を有する、請求項 1 1 3 に記載の使用のための腸溶性経口製剤。

10

【請求項 1 2 7】

USP 231の方法IIによって試験されたときに、前記腸溶性経口製剤が、20 ppm以下の重金属含有量を有する、請求項 1 1 3 に記載の使用のための腸溶性経口製剤。

【請求項 1 2 8】

前記式(III)の化合物が、結晶形態であり、それは形態Iであり、 $16.8 \pm 0.3^\circ$ 、 $17.1 \pm 0.3^\circ$ 、および $21.8 \pm 0.3^\circ$ において主ピークを含むX線粉末回折パターンを特徴とする、請求項 1 1 3 に記載の使用のための腸溶性経口製剤。

【請求項 1 2 9】

0.01 mg ~ 200 mgの(Z)-エンドキシフェンを含む、請求項 1 1 3 に記載の使用のための腸溶性経口製剤。

20

【請求項 1 3 0】

前記ホルモン依存性乳房障害または前記ホルモン依存性生殖器系障害が、良性の乳房障害、過形成、異型性、異型乳管過形成、異型小葉過形成、増加した乳房密度、女性化乳房、非浸潤性乳管癌、非浸潤性小葉癌、乳癌、思春期早発症、マッキューン・オルブライト症候群、子宮内膜癌、卵巣癌、子宮体癌、子宮頸癌、膣癌または外陰癌である、請求項 1 1 3 に記載の使用のための腸溶性経口製剤。

【請求項 1 3 1】

前記ホルモン依存性乳房障害または前記ホルモン依存性生殖器系障害が、タモキシフェン抵抗性またはタモキシフェン耐性である、請求項 1 1 3 に記載の使用のための腸溶性経口製剤。

30

【誤訳訂正 2】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】全文

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

相互参照

本出願は、2017年9月11日に提出された米国仮特許出願第62/556,799号；2017年9月11日に提出された米国仮特許出願第62/556,884号；2018年1月31日に提出された米国仮特許出願第62/624,787号；および、2018年7月3日に提出された米国仮特許出願第62/693,885号の利益を主張し、各々は、その全体が引用によって本明細書に組み込まれる。

40

【背景技術】

【0002】

乳癌は、女性の癌で突出して最も一般的な形態であり、ヒトにおける癌による死の2番目に主要な原因である。乳癌の診断および処置の進歩にもかかわらず、この疾患の罹患率は、1940年以降1年ごとに約1%の割合で着実に上昇している。今日、北米に暮らす女性が生涯において乳癌を進行させる可能性は、8人に1人である。乳癌に加えて、多く

50

の女性に影響する他の乳房障害としては、良性であるがしばしば前癌性の病変、例えば、乳管過形成、小葉過形成、異型乳管過形成、および異型小葉過形成が挙げられる。

【 0 0 0 3 】

乳癌の処置のための現行の最良の実施は、マンモグラフィーにより乳癌を診断し、その後、手術、放射線治療、および化学療法で患者を処置することである。現行のマンモグラフィーの広範囲の使用の結果、乳癌の検出の改善がもたらされた。乳癌は女性と比べて男性の方が約 1 0 0 倍少ないが、乳癌に罹る男性の生涯リスクは 1 , 0 0 0 分の 1 である。侵襲性の乳癌の約 2 , 4 7 0 の新しい症例が男性で診断され、約 4 6 0 人が乳癌で死亡する。アメリカ癌協会は、2 0 1 7 年に、乳癌の 2 5 5 , 1 8 0 の新しい症例が男性と女性の両方で診断され、4 1 , 0 7 0 の被験体が乳癌で死亡すると予測している。それにもか
10
かわらず、乳癌による死亡率は、女性 1 0 0 , 0 0 0 人あたり約 2 1 人が、男性 1 0 0 , 0 0 0 人あたり約 0 . 4 人が死亡するという状況で比較的变化のないままである。たいていは、治療の選択肢と生存率があまりにも制限されていると、乳癌は極端に進行したステージで発見される。

【 0 0 0 4 】

乳癌は、乳腺細胞の任意の悪性腫瘍を含む。いくつかのタイプの乳癌がある。典型的な乳癌は、限定されないが、非浸潤性乳管癌、非浸潤性小葉癌、侵襲性（または浸潤性）乳管癌、侵襲性（または浸潤性）小葉癌、炎症性乳癌、トリプルネガティブ乳癌、E R + 乳癌、H E R 2 + 乳癌、腺様嚢胞癌（または腺嚢癌腫）、低悪性度腺扁平上皮癌、髄様癌、粘液性（または膠様）癌、乳頭癌、管状癌、化生性癌、および微小乳頭癌を含む。単一の
20
乳房腫瘍は、これらの型の組み合わせであり得るか、または浸潤癌と上皮内癌の混合であり得る。

【 0 0 0 5 】

タモキシフェンは、内分泌反応性の乳癌、つまり、ホルモン依存性あるいはホルモン感受性の乳癌）を患う女性の処置に使用される選択的エストロゲン受容体モジュレーターである。主としてタモキシフェンの経口送達によるアジュバント療法は、血管運動症状、例えば、ほてりと、生殖器系（婦人科）癌などの重い副作用があることが知られている。患者のコンプライアンスは、タモキシフェン治療に関しては依然として問題となっている。さらに、アジュバントタモキシフェン治療における個体の大部分は薬物に反応せず、患者の 3 0 - 5 0 % はその後、その疾患で死亡する。
30

【 0 0 0 6 】

いくつかのシトクロム P 4 5 0 (C Y P) 突然変異は、タモキシフェンの、その活性代謝物、エンドキシフェンに対する転換の減少を引き起こし、かつ、タモキシフェンの有効性を減少させ、薬物に対する耐性を増大させることが提唱されている。これまでに、C Y P 2 D 6 の 1 4 0 以上の対立遺伝子変異が記述されており、これらのかなりの部分がコードされた酵素の活性の減少あるいは不在に関連付けられる。保有される対立遺伝子の組み合わせに基づいて、個々の被験体はそれぞれ、4 つの表現型のグループ：血清エンドキシフェンのレベルの変動を反映する、3 0 n M 未満の血漿エンドキシフェンレベルの低代謝群（P M）、中程度の代謝物（I M）、高代謝群（E M）、および超高速代謝群（U M）の 1 つに分類され得る。しかしながら、C Y P 遺伝子型の変動は、複数の被験体で観察されたタモキシフェン抵抗と減少したエンドキシフェンレベルを完全に説明するものではない。
40

【 0 0 0 7 】

したがって、タモキシフェンの複数の代替物は、乳癌の処置のために開発され、低用量のタモキシフェン（L a z z e r o n i M e t a l . B r e a s t C a n c e r R e s . 2 0 1 2 O c t 2 9 ; 1 4 (5) : 2 1 4 ）とタモキシフェンの活性代謝物であるアフモキシフェン（U . S . P a t e n t N o s . 7 , 4 8 5 , 6 2 3) 7 , 5 0 7 , 7 6 9 ; 7 , 7 0 4 , 5 1 6 ; 7 , 7 8 6 , 1 7 2 ; 7 , 9 6 8 , 5 3 2 ; および、8 , 0 4 8 , 9 2 7 ; M a n s e l R e t a l . B r e a s t C a n c e r R e s T r e a t . 2 0 0 7 D e c ; 1 0 6 (3) : 3 8 9 - 9
50

7. PubMed PMID: 17351746; Rouanet P et al. J Clin Oncol. 2005 May 1; 23(13): 2980-7. PubMed PMID: 15860853) エンドキシフェン (US 9333190; U.S. Patent Nos. 9,220,680; 9,090,640; および、9,200,045; U.S. Publication Nos. 2009/0291134、および、US 20100112041を参照)、および、それらの誘導体 (U.S. Patent Nos. 8,063,249; U.S. Publication Nos. 2015/0080339; および、2014/0193334を参照) を含む。(Z)-エンドキシフェンがタモキシフェンの臨床的有効性の責任を追う主たる活性代謝物であることは広く受け入れられている。

10

【0008】

エンドキシフェンの塩酸塩とクエン酸塩の塩 (例えば、Fauq et al., Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters. 20 (2010) 3036-3038; Stearns et al., J. Natl. Cancer Inst. Vol 95, No. 23, 2003; US Publication Nos. 2009/0291134 and 2010/0112041; Clinical Trials Gov. Identifier Nos. NCT01273168 and NCT02311933; Goetz et al., 2015, San Antonio Cancer Symposium; Ahmad et al., Clinical Pharmacology & Therapeutics. 88(6) 814-817, 2010; and J Clin. Oncol. 30, 2012 (suppl; abstr 3089); Ahmad et al. Breast Cancer Research and Treatment 2010, 122, 579-584を参照) は、当該技術分野で知られており、現在、転移性癌について評価段階にあるが、新規な組成物用の未解決の医学的ニーズ、およびホルモン依存性の乳房と生殖器系 (婦人科医学) の病気の処置および / または予防のための新しい組成物と方法に対する医学的な必要性は満たされないままである。

20

【発明の概要】

【0009】

本開示は、ホルモン依存性の乳房と生殖器系 (婦人科医学) の病気の処置および / または予防のための組成物と方法を提供することによってこの必要性に対処する。ある態様では、本開示は、Z-エンドキシフェンあるいはその塩、エンドキシフェンの結晶形態、および、それらを含む組成物を作る新規の産業的に拡張可能な方法を提供する。ある態様では、本開示は、他の結晶形態または非晶質形態と比較して、改善されたバイオアベイラビリティおよび安定性を含む利点を提供するエンドキシフェンの新規な結晶形態を提供する。

30

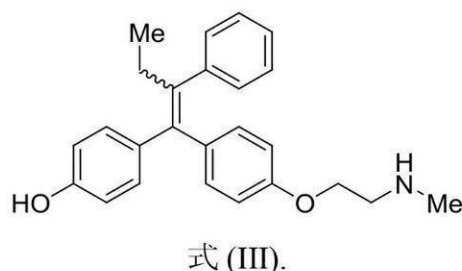
【0010】

特定の態様では、本開示は、式 (III) の化合物の結晶形態を含む組成物を提供する：

40

【0011】

【化1】



50

【0012】

いくつかの実施形態において、組成物中の式(III)の化合物の少なくとも90重量%は、(Z)-異性体である。いくつかの実施形態において、結晶形態は式(III)の化合物の形態Iである。結晶形態Iは、 $16.8 \pm 0.3^\circ$ 、 $17.1 \pm 0.3^\circ$ 、および $21.8 \pm 0.3^\circ$ における主ピークを含み、随意に、 $16.0 \pm 0.3^\circ$ 、 $18.8 \pm 0.3^\circ$ 、および $26.5 \pm 0.3^\circ$ から選択された少なくとも1つのピークを随意に含む、X線粉末回折パターンを特徴とし得る。いくつかの実施形態において、X線粉末回折パターンはさらに、 $12.3 \pm 0.3^\circ$ 、 $28.0 \pm 0.3^\circ$ 、および $29.0 \pm 0.3^\circ$ から選択された少なくとも1つのピークを含む。X線粉末回折パターンはさらに、 $12.3 \pm 0.3^\circ$ 、 $16.0 \pm 0.3^\circ$ 、 $18.8 \pm 0.3^\circ$ 、 $26.5 \pm 0.3^\circ$ 、 $28.0 \pm 0.3^\circ$ 、および $29.0 \pm 0.3^\circ$ におけるピークを含み得る。いくつかの実施形態において、結晶形態Iは、図9あるいは図10に実質的に記載されるX線粉末回折パターンを特徴とする。組成物中の式(III)の化合物の90重量%、95重量%、あるいは99重量%が、結晶形態Iであり得る。いくつかの実施形態において、組成物は、0.01mgから200mgの結晶形態、例えば、約1mg、2mg、4mg、6mg、10mg、あるいは20mgの結晶形態Iを含む。

10

【0013】

いくつかの実施形態において、組成物は、式(III)の化合物の(E)-異性体と(Z)-異性体を、0.9から1.3の間のE/Z比率、例えば、約1.1で含む。いくつかの実施形態において、結晶形態は式(III)の化合物の形態IIである。結晶形態IIは、 $7.0 \pm 0.3^\circ$ 、 $11.9 \pm 0.3^\circ$ 、 $14.0 \pm 0.3^\circ$ 、および $18.4 \pm 0.3^\circ$ における主ピークを含み、随意に $22.0 \pm 0.3^\circ$ におけるピークをさらに含む、X線粉末回折パターンを特徴とし得る。いくつかの実施形態において、X線粉末回折パターンはさらに、 $6.6 \pm 0.3^\circ$ 、 $13.3 \pm 0.3^\circ$ 、および $20.0 \pm 0.3^\circ$ から選択された少なくとも1つのピークを含む。X線粉末回折パターンはさらに、 $6.6 \pm 0.3^\circ$ 、 $13.3 \pm 0.3^\circ$ 、 $20.0 \pm 0.3^\circ$ 、および $22.0 \pm 0.3^\circ$ におけるピークを含み得る。いくつかの実施形態において、結晶形態IIは、図11あるいは図12に実質的に記載されるX線粉末回折パターンを特徴とする。組成物中の式(III)の化合物の90重量%、95重量%、あるいは99重量%が、結晶形態IIであり得る。いくつかの実施形態において、組成物は、0.01mgから200mgの結晶形態II、例えば、約1mg、2mg、4mg、6mg、10mg、あるいは20mgの結晶形態IIを含む。

20

30

【0014】

いくつかの実施形態において、組成物は、式(III)の化合物の(E)-異性体と(Z)-異性体を、0.9から1.3の間のE/Z比率、例えば、約1.1で含む。いくつかの実施形態において、結晶形態は式(III)の化合物の形態IIIである。結晶形態IIIは、 $11.9 \pm 0.3^\circ$ 、 $13.9 \pm 0.3^\circ$ 、 $17.1 \pm 0.3^\circ$ 、および $17.7 \pm 0.3^\circ$ における主ピークを含み、随意に $25.3 \pm 0.3^\circ$ におけるピークをさらに含む、X線粉末回折パターンを特徴とし得る。いくつかの実施形態において、X線粉末回折パターンはさらに、 $18.2 \pm 0.3^\circ$ 、 $22.5 \pm 0.3^\circ$ 、および $26.8 \pm 0.3^\circ$ から選択された少なくとも1つのピークを含む。X線粉末回折パターンはさらに、 $18.2 \pm 0.3^\circ$ 、 $22.5 \pm 0.3^\circ$ 、 $25.3 \pm 0.3^\circ$ 、および $26.8 \pm 0.3^\circ$ におけるピークを含み得る。いくつかの実施形態において、結晶形態IIIは、図13に実質的に記載されるX線粉末回折パターンを特徴とする。組成物中の式(III)の化合物の90重量%、95重量%、あるいは99重量%が、結晶形態IIIであり得る。いくつかの実施形態において、組成物は、0.01mgから200mgの結晶形態III、例えば、約1mg、2mg、4mg、6mg、10mg、あるいは20mgの結晶形態IIIを含む。

40

【0015】

50

ある態様では、本開示は、薬学的に許容可能な担体または希釈剤と、式 (I I I) の化合物の結晶形態を含む組成物とを含む医薬組成物を提供する。本開示の組成物は、経口、非経口、局所、あるいは管内の送達のために製剤化され得る。いくつかの実施形態において、組成物は、錠剤、カプレット、カプセル、あるいは丸剤として経口送達のために製剤化される。いくつかの実施形態において、組成物を用いて処置された被験体のエンドキシフェンの平均半減期は、30時間から60時間である。式 (I I I) の化合物の結晶形態を含む組成物は、腸溶錠剤、腸溶カプレット、腸溶カプセル、遅延放出錠剤、遅延放出カプレット、あるいは遅延放出カプセルとして、経口送達のために製剤化され得る。いくつかの実施形態において、組成物は、被験体におけるホルモン依存性乳房障害、ホルモン依存性生殖器系障害、あるいはその両方の処置または予防のために被験体に投与される。

10

【0016】

ある態様では、本開示は、被験体へ投与される式 (I I I) の化合物の結晶形態を含む、単位投与量当たり1mgから200mgの組成物を含む経口組成物を提供し、ここで、経口組成物の毎日の投与は、被験体において以下を達成する：

7～21日以内のエンドキシフェンの定常状態の血漿レベル；

25nMから300nMに及ぶエンドキシフェンの定常状態の血漿レベル；

30nMよりも大きいエンドキシフェンの定常状態の血漿レベル；

投与後の2～10時間以内のエンドキシフェンの最大の血漿レベル；または、これらの組み合わせ。

【0017】

20

いくつかの実施形態において、式 (I I I) の化合物の結晶形態を含む組成物を用いて処置された被験体のエンドキシフェンの平均半減期は、40時間から55時間である。いくつかの実施形態において、組成物は、腸溶錠剤、腸溶カプレット、腸溶カプセル、遅延放出錠剤、遅延放出カプレット、あるいは遅延放出カプセルとして製剤化される。いくつかの実施形態において、組成物中のエンドキシフェンの少なくとも40%、少なくとも50%、少なくとも60%、少なくとも70%、少なくとも80%、あるいは少なくとも90%は、腸で放出される。いくつかの実施形態において、式 (I I I) の化合物の結晶形態を含む組成物は、 $200\text{ hr}^* \text{ ng/mL} \sim 10000\text{ hr}^* \text{ ng/mL}$ 、 $300\text{ hr}^* \text{ ng/mL} \sim 8000\text{ hr}^* \text{ ng/mL}$ 、 $400\text{ hr}^* \text{ ng/mL} \sim 6000\text{ hr}^* \text{ ng/mL}$ 、あるいは、 $700\text{ hr}^* \text{ ng/mL} \sim 6000\text{ hr}^* \text{ ng/mL}$ のエンドキシフェンの時間無限 ($AUC_{0-\infty}$) に対して外挿された曲線下での平均面積を示す。

30

【0018】

ある態様では、本開示は、被験体を処置する方法を提供し、上記方法は、式 (I I I) の化合物の結晶形態を含む組成物を被験体に投与する工程を含む。いくつかの実施形態において、被験体は、ホルモン依存性乳房障害、ホルモン依存性生殖器系障害、あるいはその両方を患っているか、患うリスクがある。ホルモン依存性乳房障害あるいはホルモン依存性生殖器系障害は、良性の乳房障害、過形成、異型性、異型乳管過形成、異型小葉過形成、増加した乳房密度、女性化乳房、DCIS、LCIS、乳癌、思春期早発症、マッキューン・オルブライト症候群、子宮内膜癌、卵巣癌、子宮体癌、子宮頸癌、膣癌、あるいは外陰癌であり得る。いくつかの実施形態において、被験体は前立腺癌を患っているか、女性化乳房を患うリスクがある。被験体は、タモキシフェン抵抗性あるいはタモキシフェン耐性のホルモン依存性乳房障害あるいはホルモン依存性生殖器系障害を患い得る。いくつかの実施形態において、被験体は、シタロプラム、エスシタロプラム、フルオキセチン、パロキセチン、セルトラリン、およびピラゾドンからなる群から選択されたSSRI薬物で処置されているか、処置される。

40

【0019】

主題の方法のいずれかを実施する際、組成物は、 $0.01\text{ mg} \sim 200\text{ mg}$ の(Z)-エンドキシフェンを含み得る。いくつかの実施形態において、被験体は、約1mg、2mg、4mg、6mg、10mg、あるいは20mgの(Z)-エンドキシフェンを毎日投与される。いくつかの実施形態において、被験体のエンドキシフェンの定常状態の血漿レ

50

ベルは、30 nM よりも大きい。エンドキシフェンの定常状態の血漿レベルは、組成物の最初の投与の7～21日以内に達成され得る。いくつかの実施形態において、エンドキシフェンの最大血漿レベルまでの時間は、組成物の投与後、2時間～10時間あるいは4時間～8時間に及ぶ。

【0020】

ある態様では、本開示は、ホルモン依存性乳房障害、ホルモン依存性生殖器系障害、あるいはその両方を患っている、あるいは、患うリスクがある被験体を処置する方法を提供し、上記方法は、式(III)の化合物の結晶形態を含む組成物を投与する工程を含み、ここで、組成物の投与は以下を達成する：

投与後30～60時間までの範囲の被験体のエンドキシフェンの平均半減期；

10

投与後4～8時間までの範囲のエンドキシフェンの最大血漿レベルまでの時間；

30 nM よりも大きいエンドキシフェンの定常状態の血漿レベル。

【0021】

いくつかの実施形態では、ホルモン依存性乳房障害あるいはホルモン依存性生殖器系障害は、良性の乳房障害、過形成、異型性、異型乳管過形成、異型小葉過形成、増加した乳房密度、女性化乳房、DCIS、LCIS、乳癌、思春期早発症、マッキューン・オルブライト症候群、子宮内膜癌、卵巣癌、子宮体癌、子宮頸癌、膣癌、および、外陰癌からなる群から選択される。

【0022】

主題の方法のいずれかを実施する際、組成物は、0.01 mg～200 mgの(Z)-エンドキシフェンを含み得る。いくつかの実施形態において、被験体は、約1 mg、2 mg、4 mg、6 mg、10 mg、あるいは20 mgの(Z)-エンドキシフェンを投与される。エンドキシフェンの時間無限(AUC_{0-∞})に対して外挿された曲線下での平均面積は、200 hr*ng/mL～10000 hr*ng/mL、300 hr*ng/mL～8000 hr*ng/mL、400 hr*ng/mL～6000 hr*ng/mL、あるいは、700 hr*ng/mL～6000 hr*ng/mLであり得る。いくつかの実施形態において、組成物は、腸溶錠剤、腸溶カプレット、腸溶カプセル、遅延放出錠剤、遅延放出カプレット、あるいは遅延放出カプセルとして製剤化される。いくつかの実施形態において、組成物中のエンドキシフェンの少なくとも40%、少なくとも50%、少なくとも60%、少なくとも70%、少なくとも80%、あるいは少なくとも90%は、腸で放出される。組成物は1日1回、1日2回、1日3回、1日4回、一日おき、週に2回、毎週、2週に1回、月に2回、毎月、年に4回、6ヶ月に1回、あるいは毎年、投与され得る。

20

30

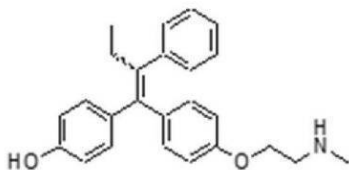
【0023】

一態様では、本開示は、以下の工程を含む、(Z)-エンドキシフェンあるいはその塩を製造する産業上拡張可能なプロセスを提供する：(a)第1の結晶性固体と第1の結晶性の母液を形成するために、(E)-エンドキシフェンと(Z)-エンドキシフェンの混合物、

【0024】

【化2】

40



で表される式(III)の化合物を、第1の溶剤からの分別結晶にさらす工程であって、第1の母液は、(E)-エンドキシフェンと(Z)-エンドキシフェンの混合物のE/Z比率と比較して、少なくとも50%高い(Z)エンドキシフェンのE/Z比率を有する、工程；(b)第2の結晶性固体と第2の母液を形成するために、第1の母液を濃縮するこ

50

とによって、あるいは、第 1 の母液からの第 1 の溶剤を 1 回以上、第 2 の溶剤と取り替えることによって、第 2 の溶剤からの再結晶化に第 1 の母液をさらす工程であって、第 2 の結晶性固体が、90% (Z) - エンドキシフェンである、工程；および、(c) 随意に、第 3 の結晶性固体を形成するために、第 2 の結晶性固体を、第 3 の溶剤からの再結晶化あるいはクロマトグラフィー処理に 1 回以上さらす工程。いくつかの実施形態において、第 1 の溶剤、第 2 の溶剤、および第 3 の溶剤のいずれか 1 つ以上が、40 °C から 80 °C までの範囲の温度に予熱される。

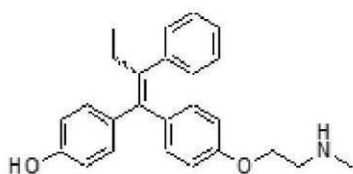
【0025】

いくつかの態様では、本開示は、以下の工程を含む、式 (III) の化合物の結晶形態 I を製造するための産業上拡張可能なプロセスを提供する：(a) 第 1 の結晶性固体と第 1 の母液を形成するために、(E) - エンドキシフェンと (Z) - エンドキシフェンの混合物、

10

【0026】

【化 3】



20

で表される式 (III) の化合物を、第 1 の溶剤からの分別結晶にさらす工程であって、第 1 の母液は、(E) - エンドキシフェンと (Z) - エンドキシフェンの混合物の E / Z 比率と比較して、少なくとも 50% 高い (Z) エンドキシフェンの E / Z 比率を有する、工程；(b) 第 2 の結晶性固体と第 2 の母液を形成するために、第 1 の母液を濃縮することによって、あるいは、第 1 の母液からの第 1 の溶剤を 1 回以上、第 2 の溶剤と取り替えることによって、第 2 の溶剤からの再結晶化に第 1 の母液をさらす工程であって、第 2 の結晶性固体が、90% (Z) - エンドキシフェンである、工程；および、(c) 第 3 の結晶性固体を形成するために、第 2 の結晶性固体を、第 3 の溶剤からの再結晶化あるいはクロマトグラフィー処理に 1 回以上さらす工程であって、第 3 の結晶性固体が式 (III) の化合物の結晶形態 I である、工程。

30

【0027】

ある態様では、本開示は、本明細書に記載された方法に従って生成された式 (III) の化合物の結晶形態を提供する。いくつかの実施形態において、結晶形態は式 (III) の化合物の形態 I である。いくつかの実施形態において、結晶形態は式 (III) の化合物の形態 II である。いくつかの実施形態において、結晶形態は式 (III) の化合物の形態 III である。

【0028】

他の態様では、本開示は、工程 a) における (E) - エンドキシフェンと (Z) - エンドキシフェンの混合物、式 (III) の化合物が、6 N の HCl で前処理され、8 N の NaOH で中和されるということを与える。

40

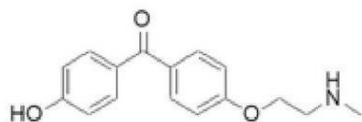
【0029】

他の態様では、産業上拡張可能なプロセスはさらに、(E) - エンドキシフェンと (Z) - エンドキシフェンの混合物を形成するために、不活性な有機溶剤中でのチタン塩と還元剤によるマクマリー反応によって媒介されたプロピオフェノンに、式 (II) の化合物、(4 - ヒドロキシフェニル) (4 - (2 - (メチルアミノ) エトキシ) フェニル) メタノンを結合することにより、(E) - エンドキシフェンと (Z) - エンドキシフェンの混合物を調製する工程を含み；ここで、式 (II) の化合物は、

【0030】

50

【化 4】



で表される構造を有する。

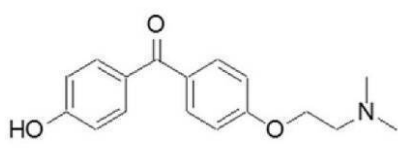
【0031】

さらに別の態様では、産業上拡張可能なプロセスはさらに、[4-[2-(ジメチルアミノ)エトキシ]フェニル](4-ヒドロキシフェニル)メタノン、式(I)の化合物、を脱メチル化することにより、式(II)の化合物を調製する工程を含み、式(I)の化合物は、式(II)の化合物を形成するために、不活性な有機溶剤中において脱メチル化剤とプロトン受容体とともに、以下の構造

10

【0032】

【化 5】



20

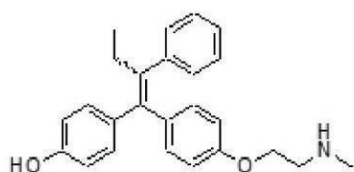
を有する。

【0033】

本開示は、以下の工程を含む、(Z)-エンドキシフェンおよびその塩を製造するための産業上拡張可能なプロセスを提供する：(a)第1の結晶性固体と第1の結晶性の母液を形成するために、(E)-エンドキシフェンと(Z)-エンドキシフェンの混合物、

【0034】

【化 6】



30

で表される式(III)の化合物を、酢酸エチルからの分別結晶にさらす工程であって、第1の母液は、(E)-エンドキシフェンと(Z)-エンドキシフェンの混合物のE/Z比率と比較して、少なくとも30%高い(Z)エンドキシフェンのE/Z比率を有する、工程；(b)第2の結晶性固体と第2の母液を形成するために、第1の母液を濃縮することによって、あるいは、第1の母液からの酢酸エチルを1回以上、IPAあるいはIPA/PPW(1:1 v/v)と取り替えることによって、IPAあるいはIPA/PPWからの再結晶化に第1の母液をさらす工程であって、第2の結晶性固体が、90%(Z)-エンドキシフェンである、工程；および、(c)随意に、第3の結晶性固体を形成するために、第2の結晶性固体を、エタノールからの再結晶化あるいはカラムクロマトグラフィー処理に1回以上さらす工程。

40

【0035】

いくつかの実施形態において、(E)-エンドキシフェンと(Z)-エンドキシフェンの混合物、式(III)の化合物は、(a)不活性な有機溶剤(1:1~1:20 wt/wt)中で式(II)の化合物をプロピオフェノン(1:0.01~1.5 wt/wt)と反応させる工程；(b)不活性な有機溶剤(1:1~1:20 wt/wt)中でチタン

50

塩（１：０．１～１：１２ｗｔ／ｗｔ）と還元剤（１：０．０１～１：１０ｗｔ／ｗｔ）を調製する工程；および、（ｃ）（Ｅ）-エンドキシフェンと（Ｚ）-エンドキシフェンの混合物を形成するために、工程（ａ）の式（ⅠⅠ）の化合物を、工程（ｂ）の不活性な有機溶剤中でチタン塩と還元剤と反応させる工程を含む、マクマリー反応によって媒介されたプロピオフェノンに、式（ⅠⅠ）の化合物、（４-ヒドロキシフェニル）（４-（２-（メチルアミノ）エトキシ）フェニル）メタノンを結合する工程によって調製され；ｗｔ／ｗｔは式（ⅠⅠ）の化合物に対するものである。

【００３６】

他の実施形態において、（Ｅ）-エンドキシフェンと（Ｚ）-エンドキシフェンの混合物、式（ⅠⅠⅠ）の化合物は、（ａ）ＴＨＦ（１：１～１：２０ｗｔ／ｗｔ）中で式（ⅠⅠ）の化合物をプロピオフェノン（１：０．０１～１：５ｗｔ／ｗｔ）と反応させる工程；（ｂ）ＴＨＦ（１：１～１：２０ｗｔ／ｗｔ）中でＴｉＣｌ_４（０．１～４ｗｔ／ｗｔ）とＺｎ（０．０１～１：２ｗｔ／ｗｔ）を調製する工程；および、（ｃ）（Ｅ）-エンドキシフェンと（Ｚ）-エンドキシフェンの混合物を形成するために、工程（ａ）の式（ⅠⅠ）の化合物を、工程（ｂ）のＴＨＦ中のＴｉＣｌ_４とＺｎと反応させる工程を含む、マクマリー反応によって媒介されたプロピオフェノンに、式（ⅠⅠ）の化合物、（４-ヒドロキシフェニル）（４-（２-（メチルアミノ）エトキシ）フェニル）メタノンを結合する工程によって調製され；ｗｔ／ｗｔは式（ⅠⅠ）の化合物に対するものである。

10

【００３７】

いくつかの実施形態において、式（ⅠⅠ）の化合物は、式（ⅠⅠ）の化合物を形成するために、式（Ⅰ）の化合物を、不活性な有機溶剤（１：１～１：２０ｗｔ／ｗｔ）中で脱メチル化剤（１：０．５～１：１０ｗｔ／ｗｔ）とプロトン受容体（１：０．５～１：１０ｗｔ／ｗｔ）で脱メチル化することによって生成され、ｗｔ／ｗｔは式（Ⅰ）の化合物に対するものである。

20

【００３８】

いくつかの実施形態において、式（ⅠⅠ）の化合物は、式（ⅠⅠ）の化合物を形成するために、式（Ⅰ）の化合物を、ＴＨＦ中の１-クロロエチルクロロホルメートとＤＩＰＥＡで脱メチル化することにより調製され、（ａ）ＴＨＦ（１：２０ｗｔ／ｗｔ）中で式（Ⅰ）の化合物をＤＩＰＥＡ（１：０．５～１：１０ｗｔ／ｗｔ）と反応させる工程；（ｂ）１-クロロエチルクロロホルメート（１：０．５～１：１０ｗｔ／ｗｔ）を追加する工程；（ｃ）メタノール（１：１～１：１０ｗｔ／ｗｔ）で１回以上蒸留する工程；（ｄ）メタノール（１：１～１：５ｗｔ／ｗｔ）／ＨＣｌ（１：１～１：１０ｗｔ／ｗｔ）と反応させる工程；および、（ｅ）ＮａＯＨ（１：１～１：１０ｗｔ／ｗｔ）で中和させる工程を含み；ｗｔ／ｗｔが式（Ⅰ）の化合物に対するものである。

30

【００３９】

他の態様では、本開示は、（Ｚ）-エンドキシフェンＬ-グルコネートあるいは（Ｚ）-エンドキシフェンＤ-グルコネートを形成するために、（Ｚ）-エンドキシフェンを、Ｄ-グルコネートあるいはＬ-グルコネートと反応させることにより、（Ｚ）-エンドキシフェングルコン酸塩を作るプロセスを提供する。

【００４０】

さらに別の態様では、本開示は、（Ｚ）-エンドキシフェン、（Ｅ）-エンドキシフェン、本明細書に記載されるようなプロセスのいずれかによって調製される式（ⅠⅠⅠ）の化合物、式（ⅠⅠ）の化合物、および、その塩が安定していることを提供している。特別の態様では、（Ｚ）-エンドキシフェン遊離塩基は少なくとも９ヶ月間、周囲温度で安定している。

40

【００４１】

いくつかの態様では、本開示は、以下を含む、式（ⅠⅠⅠ）の化合物の結晶形態ⅠⅠあるいはⅠⅠⅠを製造するための産業上拡張可能なプロセスを提供し、以下を含む：（ａ）酢酸エチル（１：１～１：２０ｗｔ／ｗｔ）中の６ＮのＨＣｌ（１：１～１：５ｗｔ／ｗｔ）に、９９：１～４０：６０の範囲のＥ／Ｚ比率を有する（Ｅ）-エンドキシフェンと

50

(Z) - エンドキシフェンの出発混合物を反応させる工程 ; (b) 8 N の NaOH (1 : 1 ~ 1 : 20 w t / w t) で中和させる工程 ; (c) 酢酸エチルで 1 回以上洗浄する工程 ; (d) 酢酸エチルと n - ヘプタンの混合物で 1 回以上洗浄する工程 ; および、(e) 式 (I I I) の化合物の結晶形態 I I あるいは I I I を回収する工程を含み、w t / w t は、(E) - エンドキシフェンと (Z) - エンドキシフェンの出発混合物に対するものである。

【 0 0 4 2 】

さらに別の態様では、本開示は、本明細書に記載されるプロセスのいずれかに従って調製された (Z) - エンドキシフェン遊離塩基あるいはその塩を含む組成物を提供する。組成物は経口、非経口、局所、および管内の送達のために製剤化される。組成物は錠剤、カプレット、カプセル、あるいは丸剤として経口送達のために製剤化される。いくつかの実施形態において、組成物は、腸溶錠剤、腸溶カプレット、腸溶カプセル、遅延放出錠剤、遅延放出カプレット、および遅延放出カプセルとしての経口送達錠剤向けに製剤化される。

10

【 0 0 4 3 】

ある態様では、本開示は、特定の薬物動態プロファイルを有する組成物を提供する。1 つの態様では、本開示は、組成物中のエンドキシフェンの少なくとも 40 %、少なくとも 50 %、少なくとも 60 %、少なくとも 70 %、少なくとも 80 %、少なくとも 90 % が腸で放出されることを提供する。他の態様では、本開示は、組成物中のエンドキシフェンが、被験体において投与後 30 ~ 60 時間の範囲の平均半減期を有することを提供する。いくつかの実施形態において、被験体におけるエンドキシフェンの平均半減期は、投与後 40 ~ 55 時間の範囲である。別の態様において、本開示は、エンドキシフェンの時間無限 ($AUC_{0-\infty}$) に対して外挿された曲線下での平均面積が $200 \text{ hr}^* \text{ ng / mL}$ ~ $10000 \text{ hr}^* \text{ ng / mL}$ 、 $300 \text{ hr}^* \text{ ng / mL}$ ~ $8000 \text{ hr}^* \text{ ng / mL}$ 、 $400 \text{ hr}^* \text{ ng / mL}$ ~ $6000 \text{ hr}^* \text{ ng / mL}$ 、あるいは、 $700 \text{ hr}^* \text{ ng / mL}$ ~ $6000 \text{ hr}^* \text{ ng / mL}$ であることを提供する。

20

【 0 0 4 4 】

他の態様では、本開示は、被験体への投与のための、単位投与量当たり 1 m g から 200 m g の (Z) - エンドキシフェン遊離塩基あるいはその塩を含む経口組成物を提供し、ここで、経口組成物の毎日の投与は、被験体において以下を達成する : (i) 7 ~ 21 日以内のエンドキシフェンの定常状態の血漿レベル ; あるいは、(i i) 25 n M から 300 n M に及ぶエンドキシフェンの定常状態の血漿レベル ; あるいは、(i i i) 30 n M よりも大きいエンドキシフェンの定常状態の血漿レベル ; あるいは、(i v) 投与後の 2 ~ 10 時間以内のエンドキシフェンの最大の血漿レベル ; あるいは、(v) これらの任意の組み合わせ。本開示はさらに、組成物が、被験体におけるホルモン依存性乳房障害、ホルモン依存性生殖器系障害、あるいはその両方の処置または予防のために、必要としている被験体に投与されることを提供する。

30

【 0 0 4 5 】

ある態様では、本開示は、被験体を処置する方法を提供し、上記方法は、本明細書に開示されるような経口組成物を被験体に投与する工程を含む。いくつかの実施形態において、被験体は、ホルモン依存性乳房障害、ホルモン依存性生殖器系障害、あるいはその両方を患っているか、患うリスクがある。さまざまな実施形態において、ホルモン依存性乳房障害あるいはホルモン依存性生殖器系障害は、良性の乳房障害、過形成、異型性、異型乳管過形成、異型小葉過形成、増加した乳房密度、女性化乳房、DCIS、LCIS、乳癌、思春期早発症、マツキューン・オルブライト症候群、子宮内膜癌、卵巣癌、子宮体癌、子宮頸癌、膣癌、あるいは外陰癌である。

40

【 0 0 4 6 】

いくつかの実施形態において、被験体は前立腺癌を患っており、被験体はさらに女性化乳房を患っているか、患うリスクがある。

【 0 0 4 7 】

50

ある態様では、本開示は、上記の処置方法から利益を得ることになる特定の患者集団を提供する。いくつかの実施形態において、患者集団はタモキシフェン抵抗性あるいはタモキシフェン耐性の集団である。ある実施形態において、被験体は、タモキシフェン抵抗性あるいはタモキシフェン耐性のホルモン依存性乳房障害あるいはホルモン依存性生殖器系障害を患っている。他の実施形態において、患者集団は、シタロプラム、エスシタロプラム、フルオキセチン、パロキセチン、セルトラリン、およびピラゾドンからなる群から選択されたSSRI薬物で処置されているか、処置される被験体を含む。

【0048】

一態様では、本開示は、必要としている被験体に投与される(Z)-エンドキシフェンの特定の投与量を提供する。様々な実施形態において、被験体は、0.01mg~200mgの(Z)-エンドキシフェンが投与される。特定の実施形態において、被験体は、1mg、2mg、4mg、6mg、10mg、あるいは20mgの(Z)-エンドキシフェンを毎日投与される。

10

【0049】

他の態様では、本開示は被験体の処置を提供し、被験体におけるエンドキシフェンの定常状態の血漿レベルは、組成物の投与時30nMよりも大きい。いくつかの実施形態では、こうしたエンドキシフェンの定常状態の血漿レベルは、組成物の最初の投与の7~21日以内に達成される。いくつかの実施形態において、エンドキシフェンの最大血漿レベルまでの時間は、組成物の投与後2時間~10時間あるいは4時間~8時間に及ぶ。

【0050】

20

別の態様では、本開示は、ホルモン依存性乳房障害、ホルモン依存性生殖器系障害、あるいはその両方を患っている、あるいは、患うリスクがある被験体を処置する方法を提供し、上記方法は、(Z)-エンドキシフェンあるいはその塩を含む経口組成物を投与する工程を含み、ここで、組成物の投与は以下を達成する：(i)投与後30~60時間までの範囲の被験体のエンドキシフェンの平均半減期；(ii)投与後4~8時間までの範囲のエンドキシフェンの最大血漿レベルまでの時間；および、(iii)30nMよりも大きいエンドキシフェンの定常状態の血漿レベル。特定の実施形態において、被験体は、1mg、2mg、4mg、6mg、10mg、あるいは20mgの(Z)-エンドキシフェンを投与される。他の態様において、エンドキシフェンの時間無限(AUC_{0-inf})に対して外挿された曲線下での平均面積は、200hr*ng/mL~10000hr*ng/mL、300hr*ng/mL~8000hr*ng/mL、400hr*ng/mL~6000hr*ng/mL、あるいは、700hr*ng/mL~6000hr*ng/mLである。いくつかの実施形態において、組成物は、腸溶錠剤、腸溶カプレット、腸溶カプセル、遅延放出錠剤、遅延放出カプレット、あるいは遅延放出カプセルとして製剤化される。いくつかの実施形態において、エンドキシフェンの少なくとも40%、少なくとも50%、少なくとも60%、少なくとも70%、少なくとも80%、少なくとも90%は、腸で放出される。いくつかの実施形態において、組成物は1日1回、1日2回、1日3回、1日4回、一日おき、週に2回、毎週、2週に1回、月に2回、毎月、年に4回、6ヶ月に1回、あるいは毎年、投与され得る。いくつかの実施形態では、ホルモン依存性乳房障害あるいはホルモン依存性生殖器系障害は、良性の乳房障害、過形成、異型性、異型乳管過形成、異型小葉過形成、増加した乳房密度、女性化乳房、DCIS、LCIS、乳癌、思春期早発症、マッキューン・オルブライト症候群、子宮内膜癌、卵巣癌、子宮体癌、子宮頸癌、膣癌、および、外陰癌からなる群から選択される。

30

40

引用による組み込み

【0051】

本明細書で言及されるすべての公報、特許、および特許出願は、個々の公報、特許、または特許出願が、それぞれ、明確にかつ個々に、引用によって組み込まれると示されるのと同じ程度まで、引用によって本明細書に組み込まれる。

【図面の簡単な説明】

【0052】

50

本発明の新しい特徴は、特に、添付の特許請求の範囲内に明記される。本発明の特徴および利点のより良い理解は、本発明の原理が用いられる例示的实施形態を説明する以下の詳細な説明と、以下の添付図面とを引用することによって得られるであろう。

【図1】エンドキシフェンと他の代謝産物へのタモキシフェンの代謝経路を描くスキームである。4 - ヒドロキシタモキシフェンの血漿濃度は、N - デスメチルタモキシフェンの血漿濃度と比較して低く、親薬物の代謝のための主要な経路が、シトクロム P 4 5 0 3 A 4 (C Y P 3 A 4) による N - デスメチルタモキシフェンへの N - 脱メチル化と、その後の、シトクロム P 4 5 0 2 D 6 (C Y P 2 D 6) によるエンドキシフェンへのヒドロキシル化を介することを示唆している。

【図2】本明細書に開示される方法を用いて調製された (Z) - エンドキシフェン遊離塩基の代表的な赤外線スペクトルである。

【図3】プラセボあるいは 1 m g、2 m g、または 4 m g のエンドキシフェンカプセルを用いる処置後のエンドキシフェンの最大の血中濃度 (n M) までの時間を示す。

【図4】1日目と21日目のプラセボあるいは 1 m g、2 m g、または 4 m g のエンドキシフェンカプセルを用いる処置後のエンドキシフェンの最大の血中濃度までの時間を示す。投与後の時間 (時間) は X 軸上でプロットされ、平均血清濃度 (n g / m L) は Y 軸上でプロットされる。

【図5】0日目 (0 日目は X 軸上の 8 日目を指す) から 2 1 日目までのプラセボあるいは 1 m g、2 m g、あるいは 4 m g のエンドキシフェンカプセルを用いる処置後のエンドキシフェンカプセルの定常状態の血中濃度を達成するための時間を示す。X 軸は日数 (8 日目から 2 1 日目) における時間であり、Y 軸は n g / m L での平均血清濃度である。血液は 0 日目から臨床試験期間の終わりまで毎日採取された。被験体は 1 日目に投薬され、血漿エンドキシフェンレベルは表 1 7 に示されるように測定された。被験体はその後、8 日目に始まって (図 5 では 8 日目と表示される) 試験期間の終わりまで毎日投薬された。

【図6】1日目と21日目のプラセボあるいは 1 m g、2 m g、または 4 m g のエンドキシフェンカプセルを用いる処置後の経時的な平均血清濃度 (n g / m L) を示す (線形) 。

【図7】1日目と21日目のプラセボあるいは 1 m g、2 m g、または 4 m g のエンドキシフェンカプセルを用いる処置後の経時的な平均血清濃度 (n g / m L) を示す (片対数) 。

【図8】1日目と21日目のプラセボあるいは 1 m g、2 m g、または 4 m g のエンドキシフェンカプセルを用いる処置後の経時的な平均血清濃度 (n M) を示す (線形) 。

【図9】式 (I I I) の化合物の形態 I のサンプルから得られた X R P D パターンである。

【図10】式 (I I I) の化合物の形態 I のサンプルから得られた X R P D パターンである。

【図11】式 (I I I) の化合物の形態 I I のサンプルから得られた X R P D パターンである。

【図12】式 (I I I) の化合物の形態 I I のサンプルから得られた X R P D パターンである。

【図13】式 (I I I) の化合物の形態 I I I のサンプルから得られた X R P D パターンである。

【発明を実施するための形態】

【0053】

化合物は正式名称を使用して記載されている。他に定義されない限り、本明細書で 사용되는全ての技術的用語および科学的用語はすべて、本発明の属する技術分野における当業者によって一般に理解されるものと同じ意味である。

【0054】

本明細書で使用されるように、用語「a」、「an」、および「the」は、別段記述のない限り、複数形の参照物を含む。

10

20

30

40

50

【 0 0 5 5 】

本明細書で使用されるように、用語「有効な医薬成分」、「有効成分」、「API」、「薬物」、「活性な」、「活性物」、または「治療薬」は、医薬組成物中の薬学的に活性な化合物を参照するために交換可能に使用され得る。これは、実質的または完全に薬学的に不活性である賦形剤などの組成物中の他の成分とは対照的である。本開示に基づく適切なAPIは、特定の疾患、疾病、または障害を処置することに対する患者のコンプライアンスの諸問題がある、または存在する可能性がある、APIである。本明細書で使用されるような治療薬は、活性化合物と、その塩、プロドラッグ、および代謝産物を含む。本明細書で使用されるように、「薬物」との用語は、ヒトまたは他の動物の疾患の診断、治療、緩和、処置、および/または予防で用いることを意図した化合物を意味する。

10

【 0 0 5 6 】

本明細書で使用されるように、「アジュバント療法」は、一次療法に続いて、再発するリスクのある被験体に施される治療を指す。乳癌または生殖器系癌の場合、例えば、タモキシフェンを用いるアジュバント全身療法は通常、再発を遅らせるか、生存を延ばすか、あるいは被験体を治療するために、一次療法の直後に始まる。

【 0 0 5 7 】

本明細書で使用されるように、「タモキシフェン」との用語は、(Z)-2-[4-(1,2-ジフェニル-1-ブテニル)フェノキシ]-N,N-ジメチルエタンアミンを指す。タモキシフェンはさらに、E-異性体、あるいはE-異性体とZ異性体の組み合わせを指すこともある。

20

【 0 0 5 8 】

本明細書で使用されるように、交換可能に使用される「4-ヒドロキシタモキシフェン」、「アフイモキシフェン」、および、「4-OHT」との用語は、4-1-[4-[2-(ジメチルアミノ)エトキシ]フェニル]-2-フェニルブト-1-エニル]フェノールを指し、タモキシフェンの活性代謝産物を構成する。4-OHTはZ-異性体、E-異性体、あるいはこれらの組み合わせを指すことがある。

【 0 0 5 9 】

本明細書で使用されるように、「エンドキシフェン」との用語は、4-ヒドロキシ-N-デスメチル-タモキシフェンを指す。それはタモキシフェンの第2の活性代謝物である。

30

【 0 0 6 0 】

明細書全体にわたって式(I)、式(II)、式(III)、および式(IV)の化合物などの「化合物」を言及する実施形態は、本明細書に開示される式および/または化合物の多形、塩、遊離塩基、共結晶、および溶媒和物の形態を含む。したがって、「化合物」、「式(I)の化合物」、「式(II)の化合物」、「式(III)の化合物」、および「式(IV)の化合物」の出現は、本明細書に記載されるような式(IV)の化合物の形態I、式(III)の化合物の形態II-III、式(IV)の化合物の遊離塩基、式(III)の化合物の遊離塩基、および/または、グルコン酸塩を含む。

【 0 0 6 1 】

「結晶形態」、「多形体」、および「形態」との用語は、本明細書で交換可能に使用されてもよく、特定の結晶形態あるいは非晶質形態について言及されない限り、例えば、多形体、偽多形体、塩、溶媒和物、水和物、非溶媒和多形体(無水物を含む)、立体配座多形体、および非晶質形態、ならびに、それらの混合物を含む、化合物の結晶形態と非晶質形態をすべて含むことを意味する。本開示の化合物は、例えば、化合物の多形体、偽多形体、塩、溶媒和物、水和物、非溶媒和多形体(無水物を含む)、立体配座多形体、および非晶質形態、ならびにこれらの混合物を含む、こうした化合物の結晶形態と非晶質形態とを含む。

40

【 0 0 6 2 】

本明細書に開示されるすべての化合物はさらに、化合物中で生じる原子のあらゆる起こりうる同位体を含むものと理解される。同位体は、同じ原子番号であるが異なる質量数を

50

有する原子を含む。例として、および、限定されないが、水素の同位体はトリチウムと重水素を含み、炭素の同位体は ^{11}C 、 ^{13}C 、および ^{14}C を含む。

【0063】

本明細書や請求項で使用されるように、「含む (comprising)」、「含有する (containing)」、「含む (including)」との用語は包括的であり、制約がなく、および、列挙されていない元素、構成成分、または方法の工程を除外しない。これに応じて、「含む (comprising および including)」との用語は、より限定的な用語「～からなる」また「～から本質的になる」を包含する。

【0064】

本明細書で使用されるように、「併用療法」との用語は、1つ以上の追加の処理と組み合わせて本明細書に記載される組成物の使用を指す。併用療法中の処置は、任意の予防薬、治療剤（化学療法など）、放射線療法、手術などの任意の処置であり得る。組み合わせは、本明細書に開示される組成物と同じ組成物（例えば、同じカプセル、錠剤、軟膏など）、あるいは別個の組成物（例えば、2つの別々のカプセル）での治療薬または予防薬の包含を指すことがある。別個の組成物は異なる剤形であり得る。「併用療法」および「と組み合わせる」との用語の使用は、本明細書に記載される組成物と予防薬および/または治療薬および/または処置が、それを必要とする被験体に投与される順序を限定しない。本開示の組成物は、被験体に対する1つ以上の予防薬および/または治療薬および/または処置の投与の前（例えば、1分 (min)、5分、15分、30分、45分、1時間 (h)、2時間、4時間、6時間、8時間、10時間、12時間、24時間、36時間、48時間、72時間、96時間、1週 (wk)、2週、3週、4週、5週、6週、8週、12週、6ヶ月 (m)、9ヶ月、あるいは1年前）に、上記投与と同時に、あるいは、上記投与の後（例えば、1分 (min)、5分、15分、30分、45分、1時間、2時間、4時間、6時間 (h)、8時間、10時間、12時間、24時間、36時間、48時間、72時間、96時間、1週 (wk)、2週、3週、4週、5週、6週、8週、12週、6ヶ月 (m)、9ヶ月、あるいは1年後）に、投与され得る。本明細書で使用されるような併用療法はさらに、単一疾患あるいは多発性疾患、例えば、男性の前立腺癌と女性化乳房を患う被験体の処置を指すことがある。

【0065】

本明細書で使用されるように、用語「試験サンプル」とは、被験体から得られた血液サンプルを意味する。血液サンプルが被験体から得られる場合、被験体の血液は、被験体のエンドキシフェンレベルおよび/または、測定あるいは試験され得る他のバイオマーカーを判定するために使用されることが理解されよう。本明細書で使用されるように、「血漿エンドキシフェン」とは、試験が全血、血漿、あるいは血清上で行なわれても、被験体の試験サンプル中のエンドキシフェンレベルを指すために使用される。

【0066】

本明細書で使用されるように、用語「剤形」とは、本開示の化合物または組成物が患者に送達される形態を意味する。

【0067】

本明細書で使用されるように、「薬学的に許容可能な」あるいは「薬理学的に許容可能な」との用語は、製剤の他の成分と適合する材料、組成物、あるいはビヒクルを意味し、および、被験体に投与時に、それらが副作用、例えば、毒性反応、アレルギー反応、あるいは免疫反応をほとんど引き起こさないことを意味する。それらは、例えば、米国連邦または州政府の、あるいは米国の薬局方、または動物、とりわけ人間への使用のための他の一般に認められている薬局方で列挙される、規制当局によって承認され得る。

【0068】

本明細書で使用されるように、「薬学的に許容可能な担体」あるいは「担体」との用語は、身体の中の1つの組織、臓器、あるいは一部分、あるいは皮膚全体から本開示の化合物の1つ以上を運ぶか輸送することに関与する、薬学的に許容可能な材料、組成物、ビヒクル

10

20

30

40

50

、例えば、液体または固体の充填剤、希釈液、賦形剤、溶剤、あるいは封入材料を意味する。

【0069】

本明細書で使用されるように、「薬学的に可能な塩」との用語は、被験体（例えば、哺乳動物、および／または、インビボ、エクスビボ、インビトロの細胞、組織、あるいは臓器）において生理学的に許容される本開示の化合物の任意の塩（例えば、酸または塩基との反応により得られる）を指す。本開示の化合物の「塩」は、無機または有機の酸および塩基に由来し得る。適切なアニオン塩は、リン酸塩／ニリン酸塩含む、アレコリン、ベシレート、ピカーボネート、ピタルタレート、ブチルプロミド、シトレート、カンシラート（camysylate）、グルコネート、グルタミネート、グリコリルアルサニレート、ヘキシルレゾルシネート（hexylresorcinate）、ヒドラバミン、臭化水素酸塩、塩酸塩、ヒドロキシナフタノエート、イセチオネート、マレート、マンデレート、メシレート、臭化メチル、臭化メチル、硝酸メチル、硫酸メチル、ムケート（mucate）、ナブシレート、ニトレート、パモエート（pamaoate）（エンボネート（Embonate））、パントテネート、ポリガラクトノレート、サリチラート、ステアレート、サルフェート、タンニネート、テオクレート、脂肪酸アニオン、および、トリエチオダイドを含む。

10

【0070】

適切なカチオンは、ベンザチン、クレミゾール、クロロプロカイン、コリン、ジエチルアミン、ジエタノールアミン、エチレンジアミン、メグルミン、ピペラジン、プロカイン、アルミニウム、バリウム、ビスマス、リチウム、マグネシウム、カリウム、および亜鉛を含む。

20

【0071】

本出願のために、本開示の化合物の塩は、治療的な用途に対して薬学的に許容可能であると企図される。しかしながら、薬学的に許容可能ではない酸と塩基の塩は、例えば、薬学的に許容可能な化合物の調製または精製でも有用であり得る。

【0072】

本明細書で使用されるように、「医薬組成物」との用語は、組成物を、とりわけ、インビトロ、インビボ、あるいはエクスビボでの診断的あるいは治療的な用途に適したものに、活性薬剤（例えば、活性な医薬品化合物あるいは成分、API）、不活性または活性な担体（例えば、リン脂質）との組み合わせを意味する。

30

【0073】

本明細書で使用されるように、「一次治療」は、被験体におけるホルモン依存性乳房障害、ホルモン依存性生殖器系障害、あるいはその両方の初期診断時の第一選択処置を指す。例示的な一次治療は、手術、広範囲の化学療法、および放射線療法を含み得る。

【0074】

本明細書で使用されるように、「被験体」、「患者」、および「個体」との用語は、本明細書では交換可能に使用され得、ヒトなどの哺乳動物を指す。哺乳動物はさらに、イヌ、ネコなどのペット動物、ラット、マウスなどの実験動物、および、ウシやウマなどの家畜を含む。別段の定めがない限り、哺乳動物は任意の性別あるいは性であり得る。

40

【0075】

本明細書で使用されるように、「タモキシフェン抵抗性」との用語は、少なくとも2日間毎日タモキシフェンを投薬され、30 nM未満（例えば、20 nM未満、25 nM未満、あるいは30 nM未満）の血漿エンドキシフェンのレベルを有する、被験体を指す。本明細書で使用されるように、「タモキシフェン耐性」との用語は、2つのクラスの抵抗性：（a）デノボ抵抗性、つまり、処置の開始からのタモキシフェン治療に対する非応答性、あるいは、（b）獲得された抵抗性、つまり、初期の応答後のタモキシフェン治療に対する非応答性、または、エストロゲン受容体を示し続ける間のタモキシフェン依存性の成長／刺激された成長を指す。タモキシフェンに対する獲得された抵抗性は、早くて3ヶ月から1年で、遅くても5～10年で発生し得る。本明細書で使用されるように、「基準血

50

漿エンドキシフェンレベル」との用語は、30 nMの値を指す。

【0076】

本明細書で使用されるように、「単位剤形」との用語は、被験体に対する単位投与量に適している物理的に分離した単位を指し、各単位は適切な医薬品賦形剤において、所望の治療効果を生み出すと計算されたあらかじめ定められた量の活性物質を含んでいる。

【0077】

本明細書で引用される任意の数値は、低い値から高い値までのすべての値を含み、つまり、列挙された最低値と最高値との間の数値のすべての起こり得る組み合わせが本出願で明確に記載されているものと考えられ、すべての範囲のエンドポイントはその範囲内に含まれ、独立的に組み合わせ可能である。例えば、濃度範囲または有益な範囲が1%から50%と記載されている場合、2%から40%、10%から30%、1%から3%などの値は、本明細書で明らかに列挙されるものと意図される。さらに、濃度あるいは投与量が1mgあるいは10mgなどの特定の値として記述される場合、それは10%のばらつきを含むことを意図している。別の例として、20%の規定された濃度は、±10%の値を含むように意図される。またさらなる別の例では、10:1～1:10の比率が記載されている場合、1:9から9:1、1:8から8:1、1:7から7:1、1:6から6:1、1:5から5:1、1:4から4:1、1:3から3:1、1:2から2:1、1:1から2:1、あるいは2:5から3:5までの比率が特に意図される。特に意図されるものの例は数例しかない。他の方法で指定されない限り、組成物の構成要素または要素の値は要素中の各成分の重量パーセントで表現される。

【0078】

本明細書で他に示されない限り、またはそれ以外の方法で文脈に明確に反していない限り、本明細書に記載された方法はすべて、適切な順序で実行され得る。あらゆるすべての例あるいは例示的な用語（例えば、「など（「such as」および「the like）」）の使用は、本発明を例示することを意図しているにすぎず、他に要求されない限り、本発明の範囲を限定するものではない。本明細書中のいかなる言語も、本明細書で使用する本発明の実施に不可欠な任意の主張されていない要素を示すものとして解釈されてはならない。

【0079】

本明細書で使用されるように、「ホルモン依存性乳房障害」、「ホルモン依存性生殖系障害」、「ホルモン依存性乳房および生殖系障害」という用語は、それぞれおよびまとめて、限定されないが、減少させる必要のある高いエストロゲンあるいは正常なエストロゲンレベルに関連付けられるか高感受性であるあらゆる乳房あるいは生殖系（婦人科）の障害、エストロゲン受容体陽性（ER+）および/またはプロゲステロン受容体陽性（PR+）の障害、例えば、乳房障害、子宮内膜症、子宮筋腫など（平滑筋腫とも呼ばれる）などを含む。生殖系障害は、子宮内膜、卵巣、頸部、子宮、膣、および外陰の癌を含む。「エストロゲン関連障害」および「エストロゲン受容体関連障害」という用語を交換可能に用いて、前述のホルモン依存性障害を指すこともある。障害は、主にあるいは二次的に、基礎疾患、例えば、前立腺癌または他の癌、例えば、肝疾患に対して提示され得る。ホルモン依存性の乳房および生殖系の障害は、例えば、マッキューン・オルブライト症候群を含み、これは、骨、皮膚、および、複数のホルモン産生（内分泌性）組織に影響を与える、GNAS遺伝子中の突然変異によって引き起こされる障害であり、多発性線維性骨形成異常と呼ばれる疾病である骨中の異常な癥痕様（線維状）組織、そのような突然変異を保有する個体における甲状腺機能亢進症、および、少女では思春期早発症をしばしば引き起こす。

【0080】

本明細書で使用されるように、「乳房障害」は乳房中の任意の異常または一連の異常を意味する。そのような異常は、増殖性、非増殖性、良性、あるいは悪性であり得る。乳房障害は、乳房（例えば、過形成）、乳房密度の増加、女性化乳房、乳腺痛、および乳癌の良性の病変を含む。良性の乳房病変としては、限定されないが、過形成、異型性、乳管過

10

20

30

40

50

形成、小葉過形成、異型乳管過形成（ADH）、および異型小葉過形成（ALH）が挙げられる。癌ではないが、ADHとALHは乳癌の素因を示すことがある。

【0081】

乳房密度は、マンモグラフィーなどの視覚的な技術によって特定された乳房障害であり、乳房内の線維腺組織の増加、つまり、乳房中の間質細胞と上皮細胞の過剰成長を反映する。乳房密度は、密度の重症度の程度に基づいて、4つのクラス、クラスA、B、C、およびDで分類される。それは、乳癌を進行させる独立危険因子である。アメリカの少なくとも23州では、被験体がデンスブレストを有する場合には、被験体に通知することをに医師に要求している。被験体は健全なライフスタイルを選択し、乳房の変化をモニタリングするために定期的にマンモグラムを受けるよう促されるが、デンスブレストの処置方法は現在存在しない。

10

【0082】

女性化乳房は上皮過形成を含む乳房組織の過形成の増加を反映した一般的な男性の乳房疾病であり、無症状の女性化乳房の有病率は、新生児で60%～90%、青少年で50%～60%、50-69歳の男性で最大70%である（Therapeutics and Clinical Risk Management 2011:7, 145-148）。新生児の女性化乳房は通常、生後4週間以内に解決し、思春期の男性の少なくとも半数が女性化乳房を経験し、典型的な発症は13～14歳である（タナー段階3あるいは4）。女性化乳房は男性の乳癌の危険因子であると提唱されている。

【0083】

20

さらに、女性化乳房はしばしば、前立腺癌、肝硬変と肝疾患、男性性腺機能低下症、甲状腺機能亢進症、腎不全などの基礎疾患に続発して、および、血液透析、I型糖尿病を経験した患者において現れる。さらに、抗アンドロゲン薬物あるいは特定の抗精神病薬などの薬物は、女性化乳房のケースの最大25%を引き起こすと報告されており、そのホルモン様作用によって分類され得る。例えば、前立腺癌の処置に使用される非ステロイド性抗アンドロゲンであるピカルタミドに起因する最も一般的な副作用は、女性化乳房および乳房痛である。

【0084】

本明細書で使用されるように、「乳癌」は乳房細胞の任意の悪性腫瘍を意味する。乳癌は、前癌、初期段階の癌、非転移性癌、前転移性癌、局所進行癌、および転移性癌のステージを含む乳癌の任意のステージであり得る。いくつかのタイプの乳癌がある。典型的な乳癌としては、限定されないが、非浸潤性乳管癌（DCIS）、非浸潤性小葉癌（LCIS）、侵襲性（または浸潤性）小葉癌（ILC）、侵襲性（または浸潤性）腺管癌（IDC）、微侵襲性乳癌（MIC）、炎症性乳癌、ER陽性（ER+）乳癌、ER陰性（ER-）乳癌、HER2+乳癌、三種陰性乳癌（TNBC）、アデノイド嚢胞性（腺嚢胞性）癌腫、低悪性度の腺扁平上皮癌、髄様癌、粘液性（またはコロイド性）癌、乳頭状癌、管状腺癌、化生性癌、または微小乳頭癌が挙げられる。単一の乳癌腫瘍は、こうしたタイプの組み合わせ、または侵襲性の上皮内癌の混合物であり得る。

30

【0085】

DCISは最も一般的な非侵襲性の乳癌である。これは乳管の内側を覆う細胞を含んでいる。DCISでは、細胞は乳管の壁を越えて周囲の乳房組織までは広がっていない。5件の新しい乳癌の症例につき約1件がDCISである。LCISは前癌性の腫瘍形成である。これは浸潤癌の素因を示すことがある。LCISは、上皮内（乳管または小葉状の）乳癌の約15%のみを占める。

40

【0086】

IDCは最も侵襲的な乳癌である。名前が当てはまるように、乳管で始まり、その後、周囲の脂肪組織に侵入するのは癌腫である。約8～10の侵襲性の乳癌は浸潤性の乳管の癌である。IDCはしばしば、癌組織を切除する手術と放射線療法によって処置される。加えて、免疫療法（例えばタモキシフェンとトラスツズマブ）と組み合わせた化学療法は、IDCを処置するためにしばしば使用される。腫瘍が4cmよりも大きい場合、根治的

50

乳房切除術が行われ得る。

【0087】

ILCは、乳房の小葉において進行し、周囲の組織に浸潤した癌である。侵襲性の乳癌の10例中約1例はILCである。ILCは、癌組織を切除する手術と放射線療法によって処置される。加えて、化学療法と免疫療法の組み合わせ（例えばタモキシフェンとトラスツズマブ）は、ILCを処置するためにアジュバント療法としてしばしば使用される。

【0088】

炎症性乳癌は、すべての乳癌の約1%から3%を占める。炎症性乳癌では、癌細胞は皮膚のリンパ管を塞ぎ、乳房を赤くして暖かく感じさせる。罹患した乳房は大きくなるか固くなることもあれば、柔らかくなることもあり、またはかゆくなることもある。炎症性乳癌は、化学療法、免疫療法、放射線療法、場合によっては、外科手術で処置される。

【0089】

エストロゲン受容体陽性（ER+）乳癌は、癌細胞の表面上のエストロゲン受容体の存在を特徴とする。ER+癌細胞の成長は、エストロゲン（ホルモン依存性あるいはホルモン感受性乳癌）の利用可能性に関連付けられる。すべての乳癌のおよそ80%がER+乳癌である。ER+乳癌に対する処置のオプションは、エストロゲン（例えばタモキシフェン）を阻む化学療法剤を含んでいる。

【0090】

本開示は、（Z）-エンドキシフェン遊離塩基の安定した調製物、（E）-エンドキシフェンと（Z）-エンドキシフェンの混合物（E/Z-ミックス）、およびその塩を製造する方法と、その使用に関する。本開示はさらに、（Z）-エンドキシフェンあるいはその塩を含む経口組成物と、被験体を処置する方法に関する。本開示はさらに、（Z）-エンドキシフェン、E/Zミックス、あるいはその塩を含む経口組成物を被験体に投与する事によって、ホルモン依存性乳房障害、ホルモン依存性生殖器系（婦人科）障害、あるいはその両方を患っているか患うリスクがある被験体を処置する方法を提供する。

【0091】

一態様では、本開示は、エンドキシフェンあるいはその塩を含む経口組成物に関する。本開示の組成物中で構成されたエンドキシフェンは、（Z）-エンドキシフェン、（E）-エンドキシフェン、あるいはその組み合わせであり得る。一態様では、本開示は、安定した（Z）-エンドキシフェン遊離塩基を含む組成物に関する。

【0092】

一態様では、本開示は、（Z）-エンドキシフェン遊離塩基、（E）-エンドキシフェンと（Z）-エンドキシフェンの混合物（E/Zミックス）、および、その塩を製造する産業上拡張可能な方法を提供する。一態様では、産業上拡張可能な方法は、安定した（Z）-エンドキシフェン遊離塩基、E/Zミックス、およびその塩を製造する合成方法である。別の態様では、本開示は、安定した（Z）-エンドキシフェン遊離塩基、E/Zミックス、およびその塩を含む組成物を作る方法を提供する。

【0093】

ある態様では、本開示は、（Z）-エンドキシフェン遊離塩基の結晶形態、および（E）-エンドキシフェンと（Z）-エンドキシフェンの混合物の結晶形態、ならびに、本明細書に記載される結晶形態を含むエンドキシフェンの医薬組成物を提供する。

【0094】

（Z）-エンドキシフェン遊離塩基の合成

エンドキシフェンの合成調製物のための複数の方法が当該技術分野で知られている。例えば、エンドキシフェンの合成調製物およびそのプロドラッグと塩の方法は、U.S. Patent No. 9,333,190（Ahmad, Jina Pharmaceuticals）; WO 2008/070463（Ahmad, Jina Pharmaceuticals）、U.S. Pub. No. 2010/0112041（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)、U.S. Patent No. 8,063,249 (Kushner, Olema Pharmaceuticals)、U.S. Patent Nos. 7,531,578および8,119,695 (Forman and Yu)、ならびにWO 2012/050263 (Song, CJ Cheiljedang Corp)に記載される。

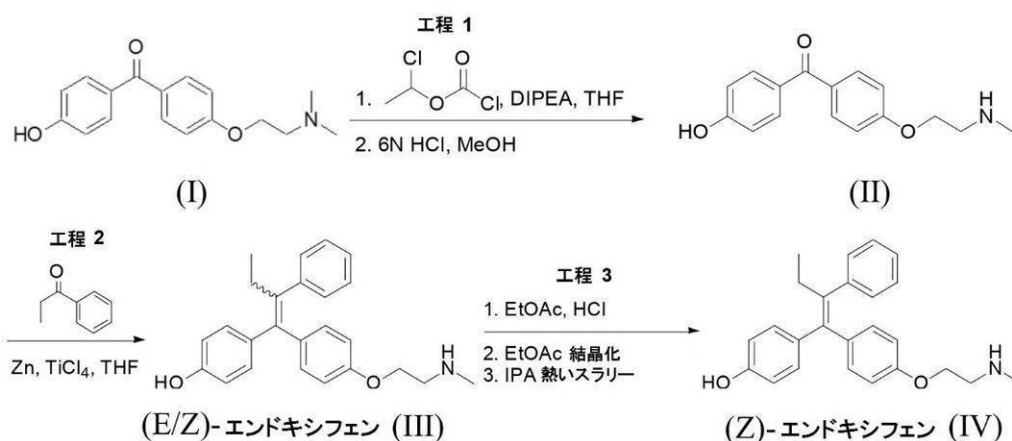
【0095】

エンドキシフェンの合成調製物の方法は研究文献で公開されている (Gauthier et al., J. Org. Chem., 61, 3890-3893 (1996), Fauquet al., Bioorg Med Chem Lett. 2010 May 15; 20(10):3036-3038); Stearns et al., J. Natl. Cancer Inst. Vol 95, No. 23, 2003; Johnson et al., Breast Cancer Research and Treatment. 85:151-159, 2004; Ogawa, et al. Chem. Pharm. Bull. 39, 911-916, 1991)。しかしながら、大規模な拡張可能な製造に対するニーズは依然として満たされていない。安定した(Z)-エンドキシフェン遊離塩基は、以下と実施例1~9にさらに記載されたスキーム1に従って調製され得る。

【0096】

【化7】

スキーム1. (Z)-エンドキシフェン遊離塩基の合成



【0097】

脱メチル化

一態様では、本開示は、実質的に精製された(Z)-エンドキシフェン遊離塩基、E/Zミックス、あるいはその塩を作る産業上拡張可能なプロセスに関し、上記プロセスは、式(II)の化合物を形成するために、式(I)の化合物、[4-[2-(ジメチルアミノ)エトキシ]フェニル](4-ヒドロキシフェニル)メタノン(中国のAstaTech Pharmaceuticals, Inc.から入手可能)を脱メチル化する工程を含む。これに応じて、いくつかの実施形態では、産業上拡張可能なプロセスは、式(II)の化合物を形成するために、不活性な有機溶剤中の脱メチル化剤およびプロトン受容体を用いて[4-[2-(ジメチルアミノ)エトキシ]フェニル](4-ヒドロキシフェニル)メタノンを脱メチル化することにより、式(II)の化合物を調製する工程を含む。式(II)の化合物、(Z)-エンドキシフェン遊離塩基、E/Zミックス、あるいはその塩を製造するための産業上拡張可能なプロセスは、1回の反応あたり1mgから10

00kgの範囲の量の式(I)の化合物を脱メチル化する工程を含む。

【0098】

いくつかの実施形態において、式(I)の化合物は、式(I)の化合物を脱メチル化剤と反応させることにより脱メチル化され得る。脱メチル化剤は目的に適した任意の薬剤である。適切な脱メチル化剤の例としては、N-ヨードスクシンアミド(NIS)、エチルクロロホルメート(1-クロロエチルクロロホルメート、ジクロロエチルクロロホルメート、トリクロロエチルクロロホルメート、 α -クロロエチルクロロホルメート(ACE-Cl))、ビニルクロロホルメート(VO-Cl)、臭化シアン(BrCN：フォンブラウン反応)、ジエチルアゾジカルボキシラート、ピリジニウム塩化物などが挙げられる。

【0099】

いくつかの実施形態において、脱メチル化剤は、1-クロロエチルクロロホルメート、ジクロロエチルクロロホルメート、トリクロロエチルクロロホルメート、 α -クロロエチルクロロホルメート(ACE-Cl)、およびビニルクロロホルメート(VO-Cl)からなる群から選択されたクロロホルメートである。他の実施形態では、脱メチル化剤は、1-クロロエチルクロロホルメート、ジクロロエチルクロロホルメート、トリクロロエチルクロロホルメート、および、 α -クロロエチルクロロホルメート(ACE-Cl)などのエチルクロロホルメートからなる群から選択されたエチルクロロホルメートである。少なくとも1つの実施形態では、脱メチル化剤は1-クロロエチルクロロホルメートである。

【0100】

いくつかの実施形態において、脱メチル化剤は、1:0.5~1:10の範囲の脱メチル化剤に対する式(I)の化合物のwt/wt比率で反応混合物に添加される。他の実施形態では、脱メチル化剤は、1:2~1:5の範囲の脱メチル化剤に対する式(I)の化合物の比率(wt/wt)で存在する。少なくとも1つの実施形態では、脱メチル化剤は、1:2の脱メチル化剤に対する式(I)の化合物の比率(wt/wt)で存在する。少なくとも1つの実施形態では、脱メチル化剤は、1:3.3の脱メチル化剤に対する式(I)の化合物の比率(wt/wt)で存在する。他の実施形態では、脱メチル化剤、1-クロロエチルクロロホルメートは、1:0.5~1:10の範囲の脱メチル化剤に対する式(I)の化合物の比率(wt/wt)で存在する。

【0101】

脱メチル化反応は、プロトン受容体の存在下において脱メチル化反応に適した不活性な有機溶剤中で実行可能である。そのような無機溶剤は、ジクロロメタン、ジクロロエタン、クロロホルム、四塩化炭素、クロロベンゼン、ジエチルエーテル、1,4-ジオキサン、tert-ブチルメチルエーテル(TBME)、テトラヒドロフラン(THF)、N,N-ジメチルホルムアミド(DMF)、N-メチルピロリドン(NMP)、ジグリム、ニトロメタン、1,2-ジメトキシエタン(DME)、ピリジン、アセトン、アセトニトリル、ベンゼン、o-キシレン、m-キシレン、p-キシレン、キシレン、ヘキサン、シクロヘキサン、ヘプタン、オクタン、ノナン、および、デカン、あるいはこれらの組み合わせを含む。一態様では、産業上拡張可能なプロセスは、1:1~1:50の範囲の不活性な有機溶剤に対する式(I)の化合物の比率(wt/wt)で脱メチル化のための1つ以上の不活性な有機溶剤を含む。いくつかの実施形態において、脱メチル化溶剤は、1:1~1:50の範囲のTHFに対する式(I)の化合物の比率(wt/wt)のTHFである。他の実施形態では、THFは、1:1~1:20の範囲のTHFに対する式(I)の化合物の比率(wt/wt)で存在する。

【0102】

本開示の目的に適したプロトン受容体としては、限定されないが、カーボネート、例えば、炭酸ナトリウムと炭酸カリウム、および、ピカーボネート、例えば、炭酸水素ナトリウムと炭酸水素カリウム、プロトンスポンジ、およびエチルジイソプロピルアミン(N',N-ジイソプロピルアミン、「DIPEA」)が挙げられる。一態様では、産業上拡張可能なプロセスは、1:0.5~1:10の範囲の、プロトン受容体に対する式(I)の

10

20

30

40

50

化合物の $w t / w t$ 比率で反応混合物に添加されたプロトン受容体を含む。いくつかの実施形態では、プロトン受容体は、1 : 1 : 8 のプロトン受容体に対する式 (I) の化合物の比率 ($w t / w t$) で存在する

【 0 1 0 3 】

当業者は、本開示の脱メチル化反応に適している当該技術分野で知られている他の溶剤およびプロトン受容体を容易に決定することができる。

【 0 1 0 4 】

脱メチル化剤、脱メチル化反応のための溶剤、および式 (I) の化合物は、任意の順序に添加され得る。試薬はそれぞれ、単一のボールスあるいは複数のボールスで適切な反応装置に添加され、撹拌され得る。

10

【 0 1 0 5 】

いくつかの実施形態において、式 (I) の化合物は適切な反応装置に入れられ、その反応装置に、不活性な有機溶剤 T H F とプロトン受容体 D I P E A が脱メチル化反応のために添加され、 $0^{\circ}\text{C} \sim 20^{\circ}\text{C}$ に冷やされ、その後、1つ以上の脱メチル化剤が添加される。T H F は、1 : 1 ~ 1 : 20 の $w t / w t$ 比率で添加され、プロトン受容体 D I P E A は、脱メチル化反応混合物に対して 1 : 10 ~ 1 : 0.5 の $w t / w t$ 比率で添加され、 $w t / w t$ は式 (I) の化合物に対するものである。いくつかの実施形態において、反応混合物は 15°C 以下 (N M T) に冷やされ、その後、1つ以上の脱メチル化剤がゆっくりと添加される。反応は窒素またはアルゴン下などの不活性条件下で実行され得る。

【 0 1 0 6 】

20

1つ以上の不活性な有機溶剤中の式 (I) の化合物、1つ以上の脱メチル化剤 (例えば、1 - クロロエチルクロロホルメート) を含む反応混合物は、 20°C から 250°C 、例えば、 $40^{\circ}\text{C} \sim 80^{\circ}\text{C}$ 、 50°C から 230°C 、 $50^{\circ}\text{C} \sim 120^{\circ}\text{C}$ 、および $150^{\circ}\text{C} \sim 200^{\circ}\text{C}$ の範囲の温度で加熱され得る。いくつかの実施形態では、反応混合物は還流下で加熱される。他の実施形態では、式 (I) の化合物を、5時間以上 (N L T)、8時間以上、12時間以上、24時間以上、36時間以上、48時間以上、および、72時間以上、脱メチル化剤とプロトン受容体と反応させる。少なくとも1つの実施形態では、反応は、12時間以上、還流下で加熱される。反応は次に使用されるまで保持および保存され得る。いくつかの実施形態において、反応混合物は、撹拌しながら還流条件下で24時間以下保持される。

30

【 0 1 0 7 】

混合物は1回以上の減圧蒸留にさらされ得る。蒸留は、酢酸エチル、低級アルコール (非限定的な例は、メタノール、エタノール、 n - プロパノール、およびイソプロパノールを含む)、ベンゼン、アセトン、アセトニトリル、トルエン、ジクロロメタン、1, 2 - ジクロロエタン、およびクロロホルムなどの蒸留に適した溶剤を用いて、 100°C 以下、 95°C 以下、 90° 以下、 85°C 以下、 80°C 以下、あるいは 70°C 以下で実行され得る。当業者は目的に役立つ追加の適切な溶剤を容易に決定することができる。

【 0 1 0 8 】

少なくとも1つの実施形態では、蒸留に使用された溶剤はメタノールである。非限定的な例として、メタノールは、2 ~ 5 回の減圧蒸留のための溶剤交換に使用されてもよい。

40

【 0 1 0 9 】

メタノールなどの溶剤は、1回の蒸留当たり 1 : 1 から 1 : 10 の範囲の溶剤に対する式 (I) の化合物の比率 ($w t / w t$) で蒸留に使用され得る。

【 0 1 1 0 】

その後、混合物は、還流下で撹拌および加熱する間に、溶剤に対する酸 (1 : 1 から 1 : 10 の範囲の酸に対する式 (I) の化合物の $w t / w t$ 比率) の添加によって、溶剤 / 酸混合物と反応可能である。酸は任意の適切な酸であり得る。H C l は本開示の目的に適切な酸の一例である。適切な溶剤 / 酸混合物の非限定的な例としては、メタノール / H C l、エタノール / H C l、プロパノール / H C l、イソプロパノール / H C l、メタノール / 硫酸、メタノール / リン酸、エタノール / 硫酸、エタノール / リン酸、プロパノール

50

／硫酸、プロパノール／リン酸、イソプロパノール／硫酸、イソプロパノール／リン酸、メタノール／酢酸、エタノール／酢酸、プロパノール／酢酸、イソプロパノール／酢酸、メタノール／ギ酸、エタノール／ギ酸、プロパノール／ギ酸、およびイソプロパノール／ギ酸が挙げられる。少なくとも1つの実施形態では、溶剤／酸混合物はメタノール／6 NのHClである。非限定的な例として、メタノール／HCl混合物中のHClは、1：3．2の溶剤／酸混合物中のメタノールに対する式(I)の化合物のwt/wt比率で添加され得、その一方で、メタノール／HCl混合物中のメタノールは、1：4の溶剤／酸混合物中のHClに対する式(I)の化合物のwt/wt比率であり得る。少なくとも1つの実施形態では、メタノール／6 NのHCl混合物は、1：1～1：10、例えば、1：1～1：5の範囲のメタノール／6 NのHClに対する式(I)の化合物のwt/wt比率で添加される。

10

【0111】

蒸留は、減圧下で、5時間以上、8時間以上、10時間以上、12時間以上、14時間以上実行され得る。蒸留は、70℃以下、75℃以下、80℃以下、85℃以下、90℃以下、および、90℃以下で実行され得る。

【0112】

反応混合物は次に使用されるまで保持および保存され得る。いくつかの実施形態において、反応混合物は、撹拌しながら還流条件下で24時間以下保持され得る。

【0113】

反応混合物は、水酸化ナトリウム(NaOH)、水酸化アンモニウム、アミノメチルプロパノールなど中和剤を用いて中和され得、および、濾過され得る。結果として生じるウェットケーキは、(4-ヒドロキシフェニル)(4-(2-(メチルアミノ)エトキシ)フェニル)メタノン、式(II)の化合物を得るために、水、および、有機溶剤、例えば、酢酸エチル(EtOAc)で洗浄され得る。

20

【0114】

中和剤は、1：1～1：10の範囲の中和剤に対する式(I)の化合物のwt/wt比率であり得る。いくつかの実施形態において、中和剤は、1：1～1：10の範囲の比率の8 Nの水酸化ナトリウムである。他の実施形態では、中和剤は、1：2～1：8の範囲の比率の8 Nの水酸化ナトリウムである。

【0115】

他の態様では、(Z)-エンドキシフェン遊離塩基、E/Zミックス、あるいはその塩を製造するための産業上拡張可能なプロセスは、濾過された生成物(式(II)の化合物)を、精製水(1：1～1：5 wt/wt)と有機溶剤、例えば、酢酸エチル(EtOAc)(1：0.5～1：10 wt/wt)で洗浄する1つ以上の工程を含み、wt/wtは式(I)の化合物に対するものである。ウェットケーキは減圧／真空下で乾燥される。温度は、25℃から60℃まで変動し得る。いくつかの実施形態において、乾燥は50℃以下の温度で行われる。

30

【0116】

マクマリー反応

他の態様では、本開示は、(Z)-エンドキシフェン遊離塩基、E/Zミックス、およびその塩を製造する産業上拡張可能なプロセスに関し、上記プロセスは、E/Zミックス(つまり、(E)-エンドキシフェンと(Z)-エンドキシフェン遊離塩基の混合物)、式(II)の化合物を得るために、式(III)の化合物をマクマリー反応にさらす工程を含む。

40

【0117】

マクマリー反応はタモキシフェンを調製するために使用されてきた(欧州特許出願168175号)。本開示は産業上拡張可能なプロセスに関し、ここで、式(II)の化合物、(4-ヒドロキシフェニル)(4-(2-(メチルアミノ)エトキシ)フェニル)メタノンは、式(III)の化合物のE/Zミックスを形成するために、不活性な有機溶剤においてチタン塩、例えば、チタンの塩化物(例えば、三塩化チタンおよび四塩化チタン(

50

TiCl₄))と還元剤を介するマクマリー反応によって媒介されたプロピオフェノンに結合される。

【0118】

本開示に役立つチタンの塩は、チタンハロゲン化物(三塩化チタン(TiCl₃)、四塩化チタン(TiCl₄)、チタンヨウ化物、チタン臭化物、およびチタンフッ化物)、チタン(IV)トリクロリドイソプロポキシド、ならびにチタンイソプロポキシドを含む。いくつかの実施形態において、チタン塩はTiCl₄である。TiCl₄などのチタン塩は、1:0.1~1:12の範囲のチタン塩に対する式(II)の化合物のwt/wt比率で添加される。

【0119】

還元剤は、亜鉛、ジルコニウム、バナジウム、ニオブ、モリブデン、タングステン、アルミニウム、マグネシウム、カリウム、銅-亜鉛カップル、アルカリとアルカリ土類金属、ブチリウム、リチウム、および水素化アルミニウムリチウムを含む。少なくとも1つの実施形態では、還元剤は亜鉛である。マクマリー合成は、1:0.1~1:10の範囲の還元剤に対する式(II)の化合物のwt/wt比率で亜鉛などの還元剤を用いて都合よく行われる。いくつかの実施形態において、還元剤の比率はチタン塩と比較して過剰である。

【0120】

マクマリー合成は1つ以上の不活性な有機溶剤中で実行可能である。マクマリー合成に有用な不活性な有機溶剤は、ジクロロメタン、ジクロロエタン、クロロホルム、四塩化炭素、クロロベンゼン、ジエチルエーテル、1,4-ジオキサン、tert-ブチルメチルエーテル(TBME)、テトラヒドロフラン(THF)、N,N-ジメチルホルムアミド(DMF)、N-メチルピロリドン(NMP)、ジグリム、ニトロメタン、1,2-ジメトキシエタン(DME)、ピリジン、アセトン、アセトニトリル、ベンゼン、o-キシレン、m-キシレン、p-キシレン、キシレン、ヘキサン、シクロヘキサン、ヘプタン、オクタン、ノナン、および、デカン、あるいはこれらの組み合わせを含む。いくつかの実施形態において、不活性な有機溶剤は、1:1~1:50の範囲の溶剤に対する式(II)の化合物のwt/wt比率である。他の実施形態では、不活性な有機溶剤は、1:1~1:20の範囲の溶剤に対する式(II)の化合物のwt/wt比率である。いくつかの実施形態において、マクマリー反応に使用された不活性な有機溶剤はTHFである。いくつかの実施形態において、THFは、1:1~1:20の範囲のTHFに対する式(II)の化合物のwt/wt比率である。

【0121】

プレミックスを作製するために、不活性な有機溶剤中でチタン塩と還元剤を組み合わせることは有利である。チタン塩は、75°C以下、例えば、65°C以下、55°C以下、45°C以下、40°C以下、35°C以下、30°C以下、25°C以下、20°C以下、および15°C以下の内部温度を維持するために上記速度で還元剤と不活性な有機溶剤に添加される。これに応じて、不活性な有機溶剤中のチタン塩と還元剤は、プレミックスを作製するために組み合わせられる。いくつかの実施形態において、Zn、TiCl₄、およびTHFは、Zn/TiCl₄/THF混合物を作製するために組み合わせられる。少なくとも1つの実施形態では、TiCl₄はZnとTHFに添加され、混合され、10分間以上にわたって内部温度を20°C以下に保つ。

【0122】

不活性な有機溶剤中のチタン塩と還元剤の調製はさらに、20°Cから250°Cまで、例えば、40°Cから80°Cまで、50°Cから230°Cまで、50°Cから120°C、および150°Cから200°Cまでの範囲の温度まで、不活性な有機溶剤中のチタン塩と還元剤を加熱することを含み得る。いくつかの実施形態において、不活性な有機溶剤に存在するチタン塩と還元剤は、60°C以上で加熱される。いくつかの実施形態において、不活性な有機溶剤中のチタン塩と還元剤の調製はさらに、還流下で不活性な有機溶剤中のチタン塩と還元剤を加熱することを含む。不活性な有機溶剤中のチタン塩と還

10

20

30

40

50

元剤は、 N_2 またはアルゴン下などの不活性な条件下で、30分以上、例えば、1時間以上、2時間以上、4時間以上、6時間以上、および8時間以上にわたって還流下で加熱される。

【0123】

さらに、(E)-エンドキシフェンと(Z)-エンドキシフェンの混合物、式(III)の化合物を形成するために、式(II)の化合物を、不活性な有機溶剤、例えば、THFやプロピオフェノンとあらかじめ混合し、その後、式(II)の化合物を、あらかじめ混合された還元剤/チタン塩/溶剤混合液、例えば、 $Zn/TiCl_4/THF$ 混合物と反応させることも有利である。プロピオフェノンは、1:0.01~1:5の範囲のプロピオフェノンに対する式(II)の化合物のwt/wt比率で添加され得る。不活性な有機溶剤は、1:1~1:20の範囲の溶剤に対する式(II)の化合物のwt/wt比率であり得る。工程(a)の式(II)の化合物を、0.5時間以上、1時間以上、2時間以上、4時間以上、6時間以上、8時間以上、12時間以上、24時間以上、および48時間以上にわたって還流下で有機溶剤中のチタン塩と還元剤と反応させる。少なくとも1つの実施形態では、式(II)の化合物を、THFとプロピオフェノンと混合し、 Zn 、 $TiCl_4$ 、THFのプレミックスと反応させ、2時間以上にわたって還流下で加熱する。別の実施形態では、式(II)の化合物を、THFおよびプロピオフェノンと混合し、上に記載されるように $Zn/THF/TiCl_4$ 混合物と反応させ、8時間以上にわたって還流下で加熱する。その後、反応混合物を $0^\circ C \sim 35^\circ C$ まで冷ます。

10

【0124】

その後、反応混合物中の(E)-エンドキシフェンと(Z)-エンドキシフェンの混合物は、(Z)-エンドキシフェンと(E)-エンドキシフェンの精製された混合物を得るために、抽出精製、蒸留、および結晶化にさらされ得る。反応混合物中の(E)-エンドキシフェンと(Z)-エンドキシフェンの混合物は、THFとMeTHFなどの不活性な有機溶剤による抽出、あるいは、炭酸カリウム、塩化アンモニウム、塩化ナトリウム、水酸化ナトリウムなどの塩の反応混合物への追加による抽出精製、および、THFやMeTHFなどの不活性な有機溶剤を用いる抽出にさらされ得る。

20

【0125】

いくつかの実施形態において、反応混合物は、塩化アンモニウム、例えば、25%の塩化アンモニウム(1:1~1:30wt/wt)；シリカ(Celite(登録商標)ベッド；(1:0.01~1:5wt/wt)および/または、溶剤、例えば、THF(1:1、1:10wt/wt)を用いて1回以上抽出される。他の実施形態では、反応混合物は、40%の K_2CO_3 (1:1~1:10wt/wt)およびMeTHF(1:1~1:10wt/wt)などの炭酸カリウム(K_2CO_3)を用いる1回以上抽出される。いくつかの実施形態において、E/Z混合物は、1NのNaOH(1:1~1:20wt/wt)などのNaOHを用いてさらに抽出され得る。少なくとも1つの実施形態では、NaCl(1:0.1~1:0.5wt/wt)は、抽出工程のために、1NのNaOHに添加され得る。

30

【0126】

いくつかの実施形態において、反応混合物は、THFまたはMeTHFを用いてさらに1回以上抽出され得る。少なくとも1つの実施形態では、反応混合物は、MeTHFを用いて3回以上抽出される。出願人は、高い収率の(E)-エンドキシフェンと(Z)-エンドキシフェンの精製混合物を得るために、(E)-エンドキシフェンと(Z)-エンドキシフェンの混合物の抽出の工程に驚くほど適したMeTHFを発見した。少なくとも1つの実施形態では、混合物はまださらに、20%の塩化ナトリウム(1:1~1:10wt/wt)で抽出され得る。

40

【0127】

反応混合物は次に、適切な溶剤、例えば、酢酸エチル、IPA、およびIPA/PPW(式(III)の化合物に対して1:1~1:10wt/wt)を用いて、2~5回の溶剤交換と蒸留にさらされ得る。蒸留は $30^\circ C$ から $90^\circ C$ の範囲の温度で減圧/真空下

50

で実行され得る。いくつかの実施形態において、蒸留は、 30°C 以下、 35°C 以下、 40°C 以下、 45°C 以下、 50°C 以下、 55°C 以下、 60°C 以下、 65°C 以下、 70°C 以下、 75°C 以下、 80°C 以下、および、 90°C 以下の温度で実施され、濾過され得る。濾過された生成物は、E t O A c、I P A、I P A / P P W、あるいはn - ヘプタンなどの溶剤で洗浄され、その後、 $1:1 \sim 1:20$ の範囲のE t O A c / n - ヘプタンあるいはI P A / n - ヘプタンに対する式 (I I I) の化合物のw t / w t比率のE t O A c / n - ヘプタン ($1:2 \text{ v / v}$) あるいはI P A / n - ヘプタン ($1:2.7 \text{ v / v}$) などの結晶化系を用いる結晶化され、例えば、 60°C 以下で乾燥されることで、(E) - エンドキシフェンと(Z) - エンドキシフェン遊離塩基の結晶固体混合物、式 (I I I) の化合物が得られ得る。

10

【 0 1 2 8 】

さらに別の態様では、本開示は、およそ $1:1$ ($45:55 \sim 55:45$ に) のE / Z比率を有するE / Zミックスを製造あるいは再平衡化する産業上拡張可能な方法に関する。適切な反応装置には、上に記載されているようなマクマリー反応で調製された、酢酸エチルなどの不活性な有機溶剤に溶解した式 (I I I) の化合物が入れられてもよい。式 (I I I) の化合物は、 $99:1 \sim 60:40$ のE / Z比率を持つことができる。混合物は $40^{\circ}\text{C} \sim 85^{\circ}\text{C}$ の範囲の温度で濃縮され得る。いくつかの実施形態において、混合物は、量が5 v o lに達するまで、 75°C 以下の温度で濃縮される。混合物は還流するまで加熱され、その後、 $40^{\circ}\text{C} \sim 60^{\circ}\text{C}$ の範囲の温度に冷まされる。いくつかの実施形態において、混合物の温度は $50 \pm 5^{\circ}\text{C}$ まで冷まされる。n - ヘプタンは、 $1:1 \sim 1:20$ の範囲のn - ヘプタンに対する式 (I I I) の化合物の比率で、混合物にゆっくり添加され得、混合物は $0 \pm 5^{\circ}\text{C}$ まで冷やされ得る。混合物は、0.5時間以上、例えば、1時間以上、2時間以上、4時間以上、8時間以上、12時間以上、あるいは24時間以上にわたって、 $0 \pm 5^{\circ}\text{C}$ で撹拌され得る。混合物は濾過され、 $1:1 \sim 1:10$ の範囲の酢酸エチル / n - ヘプタンに対する式 (I I I) の化合物のw t / w t比率で酢酸エチル / n - ヘプタン ($1:2 \text{ v / v}$) を用いて洗浄され得る。ウェットケーキは、およそ $1:1$ のE / Z比率を有するE / Zエンドキシフェン混合物を得るために、減圧下で乾燥され得る。乾燥は $30^{\circ}\text{C} \sim 70^{\circ}\text{C}$ の範囲の温度で行われ得る。いくつかの実施形態では、およそ $1:1$ ($45:55 \sim 55:45$) のE / Z比率を有するE / Zエンドキシフェン混合物を得るために、ウェットケーキを、 60°C 以下で減圧あるいは真空下で乾燥させる。

20

30

【 0 1 2 9 】

さらに別の態様では、以下に記載されるような実質的に純粋な(Z) - エンドキシフェンを得るために、式 (I I I) の化合物は、さらに精製されるか、富化されるか、あるいは、再平衡化され得る。

【 0 1 3 0 】

(Z) - エンドキシフェン遊離塩基の濃縮精製

さらに他の態様において、本開示は、(Z) - エンドキシフェン遊離塩基の濃縮および精製によって産業上拡張可能な製造方法に関する。(Z) - エンドキシフェンの産業上拡張可能な濃縮および精製は、例示的なスキーマ1の工程3の方法を使用して、本明細書に記載されるように、ならびに、実施例1、2、4および9にさらに記載されるように実施され得る。分別結晶に使用される(E) - エンドキシフェンおよび(Z) - エンドキシフェンの出発混合物は、任意のE / Z比、例えば、 $99:1 \sim 1:10$ の範囲に及ぶE / Z比を有し得る。いくつかの実施形態において、出発(Z) / (E) - エンドキシフェン混合物のE / Z比は、 $30:70 \sim 70:30$ の範囲である。いくつかの実施形態において、出発(Z) / (E) - エンドキシフェン混合物のE / Z比は、 $99:1 \sim 1:99$ の範囲である。いくつかの実施形態において、出発(Z) / (E) - エンドキシフェン混合物のE / Z比は、 $51:1$ 、 $1:1$ 、 8 または $1:5.6$ である。

40

【 0 1 3 1 】

E / Z混合物は、上記のように得られた式 (I I I) の化合物であり得るか、あるいは

50

、（例えば、Sigma-Aldrichから）商業的に供給され得る。（E）-エンドキシフェンおよび（Z）-エンドキシフェンの混合物（E/Z混合）を分別結晶化して、（Z）-エンドキシフェン遊離塩基で強化された第1の結晶性固体および第1の母液を得る（実施例1）。（Z）-エンドキシフェンが濾液中に残りやすいように、エンドキシフェンおよびその誘導体を粉砕することができる第1の溶媒を使用して、分別結晶化が行われる。適切な第1の溶媒は、エンドキシフェン異性体の特異的に可溶化し、および、限定されないが、酢酸エチル、イソプロパノール、イソプロパノール/PPW、アセトニトリル、アセトニトリル/PPW、およびジクロロメタンを含むものである。いくつかの実施形態では、第1の溶媒は酢酸エチルである。第1の溶媒、例えば、酢酸エチルは、1:1 ~ 1:20の範囲の式（III）の化合物対第1の溶媒のwt/wt比で加えられる。いくつかの実施形態において、式（III）の化合物は、第1の溶媒において溶解され、および、50°C ~ 80°Cの範囲の温度に加熱され、35°C以下に冷却される。

10

【0132】

混合物の酸性化が（E）-エンドキシフェンの（Z）-エンドキシフェンへの変換を増強することは、驚くべき発見であった。従って、いくつかの実施形態では、式（III）の化合物は酸で前処理され、その後、塩基で中和される。

【0133】

非限定的な例として、適切な反応装置に式（III）の化合物を充填し、それに第1の溶媒を加えて、0°C ~ 5°Cに冷却する。次に、HClまたはTFAなどの酸がゆっくりと加えられ得る。いくつかの実施形態において、酸は、1:1 ~ 1:5の範囲の式（III）の化合物対酸のwt/wt比で、E/Z-エンドキシフェン混合物に加えられる。その後、反応混合物を攪拌しながら、50°C ~ 70°Cの範囲の温度に加熱する場合もある。いくつかの実施形態において、上記反応が還流下で行なわれる。上記反応は、4時間以上、例えば、6時間以上、12時間以上、24時間以上、および48時間以上にわたって行なわれ得る。反応混合物は0°C ~ 5°Cに冷却され、中和剤で中和される。

20

【0134】

いくつかの実施形態において、中和剤は、1:1 ~ 1:5の範囲の式（III）の化合物対中和剤のwt/wt比で反応混合物に加えられる。適切な中和剤は、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化アンモニウム、アミノメチルプロパノールなどを含む。いくつかの実施形態において、中和剤は8Nの水酸化ナトリウムである。反応混合物のpHは、好ましくはアルカリ性である。いくつかの実施形態において、pHは10、例えば、11または12である。

30

【0135】

いくつかの実施形態において、（Z）-エンドキシフェンを、有機質層へと抽出して収集し、および、水相を、酢酸エチルなどの第1の溶媒（1:1 ~ 1:10の範囲の式（III）の化合物対第1の溶媒のwt/wt比で添加）で1回以上洗浄する。有機質層をプールして、ブライン（20%のNaCl；1:1 ~ 1:10の範囲の式（III）の化合物対NaClのwt/wt比で添加）で1回以上洗浄する。有機質層は活性炭で処理され、二酸化ケイ素（Celite（登録商標））ベッド（1.01 ~ 1:0.1の範囲の式（III）の化合物対シリカのwt/wt比で添加）上で濾過される。生成物を、第1の溶媒（1:1 ~ 1:10の範囲の式（III）の化合物対第1の溶媒のwt/wt比で添加）でさらに1回以上洗浄して、蒸留する。蒸留は50°C ~ 80°Cの範囲の温度で実施され得る。いくつかの実施形態において、温度は75°C以下であってもよい。

40

【0136】

第1の母液は、実施例1、表2および3で見られるように、（Z）-エンドキシフェンが豊富である。いくつかの実施形態において、第1の母液は、E-エンドキシフェンおよびZ-エンドキシフェンの混合物のE/Z比の場合と比較して、少なくとも50%富化される。他の実施形態では、第1の母液は、E-エンドキシフェンおよびZ-エンドキシフェンの混合物のE/Z比と比較して、（Z）-エンドキシフェンが少なくとも70%富化される。

50

【 0 1 3 7 】

第 1 の母液を濃縮するか、あるいは第 1 の母液からの第 1 の溶媒を 1 回以上交換することによって、第 1 の母液を再結晶化にさらして、第 2 の結晶性固体および第 2 の母液を得ることができる（表 5）。再結晶化は、交換用の第 2 の溶媒を使用して実施される。第 2 の溶媒を、1 : 1 ~ 1 : 10 の範囲の式（I I I）の化合物対第 2 の溶媒の w t / w t 比で加えて、スラリーを作る。適切な第 2 の溶媒は、I P A、I P A / P P W、アセトン、アセトン / M T B E、エタノール、E t O A c、E t O A c / n - ヘプタンを含む。いくつかの実施形態では、第 2 の溶媒は I P A である。驚くべきことに、I P A は、E t O A c よりも高いレベルで（Z）- エンドキシフェンを固形分へと粉砕することが分かっている。従って、いくつかの実施形態では、第 1 の溶媒が E t O A c である場合、第 2 の溶媒は I P A または I P A / P P W である。これは、（Z）- エンドキシフェンを初めに E t O A c から濾液（第 1 の母液）へと向け、その後、I P A または I P A / P P W から固形分へと向けるのに有用である。少なくとも 1 つの実施形態において、第 2 の溶媒は I P A / P P W である（表 7）。さらに他の実施形態において、第 2 の溶媒はアセトン / M T B E である。第 2 の結晶性固体は、（Z）- エンドキシフェン、（Z）- 4 - （1 - （4 - （2 - （メチルアミノ）エトキシ）フェニル）- 2 - フェニルブト - 1 - エニル）フェノール、式（I V）の化合物である。分子量 373.49；分子式：C₂₅H₂₇NO₂；融点 139 °C - 143 °C。第 2 の結晶性固体は、70 % の（Z）- エンドキシフェン、例えば、75 % の（Z）- エンドキシフェン、80 % の（Z）- エンドキシフェン、または 90 % の（Z）- エンドキシフェンである。いくつかの実施形態において、第 2 の結晶性固体は、90 % の（Z）- エンドキシフェンである。

【 0 1 3 8 】

第 2 の結晶性固体を随意に再結晶化にさらして、第 3 の結晶性固体、（Z）- エンドキシフェンを得ることができる（表 5）。第 3 の結晶性固体は、90 % の（Z）- エンドキシフェン、例えば、91 % の（Z）- エンドキシフェン、92 % の（Z）- エンドキシフェン、93 % の（Z）- エンドキシフェン、94 % の（Z）- エンドキシフェン、95 % の（Z）- エンドキシフェン、96 % の（Z）- エンドキシフェン、97 % の（Z）- エンドキシフェン、98 % の（Z）- エンドキシフェン、または 99 % の（Z）- エンドキシフェンであってもよい。いくつかの実施形態において、第 3 の結晶性固体は、90 % の（Z）- エンドキシフェンである。いくつかの実施形態において、第 3 の結晶性固体は、95 % の（Z）- エンドキシフェンである。この随意の再結晶化は第 3 の溶媒を使用して実行される。第 3 の溶媒は、エタノール、メタノール、酢酸エチル、I P A、I P A / P P W、アセトン、アセトン / M T B E および E t O A c / n - ヘプタンからなる群から選択される。

【 0 1 3 9 】

一態様において、本開示は、第 1 の溶媒、第 2 の溶媒、および第 3 の溶媒を、使用前に予熱することに関する（表 2）。いくつかの実施形態において、第 1 の溶媒、第 2 の溶媒、および第 3 の溶媒の 1 つ以上は、それぞれ独立して、40 °C ~ 80 °C の範囲の温度に予熱され得る。分別結晶化および再結晶化の工程は、60 °C ~ 80 °C で蒸留する工程、および / または、結果として生じる溶液を 0 °C ~ 35 °C の範囲の温度に冷却する工程も含み得る。

【 0 1 4 0 】

いくつかの実施形態では、上記のように得られる第 1、第 2、および第 3 の結晶性固体、ならびに第 2 の母液を、上記のように 1 回以上さらに分別結晶化および再結晶化にさらして、精製された（Z）- エンドキシフェンを得ることが可能であることが理解されるべきである。第 1、第 2、および / または第 3 の結晶性固体は、カラムクロマトグラフィー技術を使用して随意に再処理され、より多くの（Z）- エンドキシフェンを得ることができることも理解されるべきである。

【 0 1 4 1 】

特定の実施形態において、本明細書に記載される産業上拡張可能な方法は、独立して、

本明細書の例に記載される追加の工程または処置（例えば、反応副産物を取り除くこと、または反応生成物をワークアップするか、単離するか、または精製すること）を含む。いくつかの実施形態において、(Z) - エンドキシフェン遊離塩基は、< 2 %、< 1 %、および < 0.5 % の不純物を有する。他の実施形態では、式 (III) の化合物は < 2 %、< 1 %、および < 0.5 % の不純物を有する。

【0142】

当業者は、所望の結果を得るために変更され得る前述のプロセスのいくつかのパラメータを認識するだろう。これらのパラメータは、例えば、反応成分および溶媒の精製の方法ならびに手段；前記反応成分および溶媒の反応混合物への添加の順序、前記反応成分および溶媒の反応の持続期間；ならびに、反応中の反応成分および溶媒の攪拌、混合、かき混ぜの温度と速度を含む。

10

【0143】

本明細書の方法によって具体化されたプロセス（特定のプロセス工程を含む）は、以下の基準の1つ以上を満たすことが分かった：式 (II)、(III) および (IV) の化合物を製造するための既知のプロセスと比較した場合に、より優れた安定性、より安全、より単純、より高い収率、より経済的であること。以下に開示されるプロセスによって調製される (Z) - エンドキシフェンは、5 °C および 25 °C で、60 % の相対湿度 (25 °C / 60 % の RH) で、少なくとも 9 ヶ月間、ならびに 40 °C / 75 % の RH で少なくとも 3 ヶ月間安定している（実施例 9）。高温での安定性は長期安定性を示す。したがって、本開示のプロセスによって調製される (Z) - エンドキシフェン遊離塩基は、少なくとも 6 ヶ月間、例えば、少なくとも 9 ヶ月間、少なくとも 12 ヶ月間、または少なくとも 18 ヶ月間安定している。さらに、本明細書に記載されるプロセスは、マルチキログラム操作 (multi-kilogram operations) で拡張可能であると考慮され、商業生産に適している。

20

【0144】

エンドキシフェン塩

さらに他の態様において、本出願は、エンドキシフェン塩、およびエンドキシフェン塩を製造する方法を提供する。当該技術分野で既知のエンドキシフェン塩は、塩酸塩 (Faquet al., Bioorg Med Chem Lett. 2010 May 15; 20(10): 3036-3038) およびエンドキシフェンのクエン酸塩 (米国特許第 9333190 号；米国特許出願公開第 2010/0112041 号) を含み、ならびに、被験体への経口投与について評価されている。

30

【0145】

特定の実施形態において、本開示は、アレコリン、ベシレート、重炭酸塩、重酒石酸塩、ブチルプロミド、クエン酸塩、カンシラート (camysylate)、グルコネート、グルタメート、グリコリルアルサニレート (glycollylarsanilate)、ヘキシルレゾルシネート、ヒドラバミン (hydrabamine)、臭化水素酸塩、塩酸塩、ヒドロキシナフトエート (hydroxynaphthanoate)、イセチオネート (isethionate)、マレート、マンデレート、メシレート、メチルプロマイド、メチルプロマイド、メチルニトラート、メチルスルファート、ムカート (mucate)、ナブシレート (napsylate)、ニトラート、パマオエート (pamaoate) (エンボネート (Embonate))、パントテナート、フォスフェート / ジホスフェート、ポリガラクトネート (polygalacturonate)、サリチラート、ステアレート、サルフェート、タンニン酸塩、テオクレート (Teoclate)、およびリエチオジド (triethiodide) からなる群から選択される、エンドキシフェンのアニオン塩を提供する。

40

【0146】

他の実施形態では、本開示は、ベンザチン、クレミゾール、クロロプロカイン、コリン、ジエチルアミン、ジエタノールアミン、エチレンジアミン、メグルミン、ピペラジン、プロカイン、アルミニウム、バリウム、ビスマス、リチウム、マグネシウム、カリウム、

50

および亜鉛からなる群から選択される、エンドキシフェンのカチオン塩を提供する。

【0147】

本開示のエンドキシフェン塩は、上記のように調製された化学式 (I)、(II)、(III) および (IV) の化合物のいずれかを使用して製造され得る。

【0148】

エンドキシフェングルコネート

いくつかの実施形態において、本開示は、エンドキシフェンのグルコン酸塩、またはその化学的同等物を提供する。従って、少なくとも1つの実施形態において、本開示の組成物に含まれるエンドキシフェンは、エンドキシフェングルコネートまたはその化学的同等物である。特に明記されない限り、本明細書のエンドキシフェングルコネートに言及する場合、その化学的同等物も含まれるであろうことが理解されるだろう。

10

【0149】

本開示の目的ために、エンドキシフェングルコネートの化学的同等物は、エンドキシフェン分子とグルコネート部分との間のアニオン性、カチオン性、および非イオン性の反応複合体のすべてを含む。そのような複合体は、典型的には、エンドキシフェン分子のヒドロキシル基と反応する。グルコネート部分は、D-グルコン酸、グルコン酸、グリコーゲン酸 (glycogenic acid)、グリカン-ラクトンなどを含む。いくつかの実施形態において、グルコネート部分は、薬学的に許容可能なグルコン酸塩である。そのような塩は、グルコン酸カルシウム、グルコン酸ナトリウム、ならびにアルカリ金属およびアルカリ土類金属の塩、例えば、グルコン酸カリウム、グルコン酸マグネシウム、グルコン酸リチウムなどを含む。

20

【0150】

グルコレートの両方の立体異性体であるD型およびL型が本開示に包含される。いくつかの実施形態において、本開示の組成物中に含まれるエンドキシフェングルコネートは、(Z)-エンドキシフェン D-グルコネート、(Z)-エンドキシフェン L-グルコネート、(E)-エンドキシフェン D-グルコネート、(E)-エンドキシフェン L-グルコネート、およびそれらの組み合わせからなる群から選択される。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、(Z)-エンドキシフェン L-グルコネートを含む。特定の実施形態において、医薬組成物は、(Z)-エンドキシフェン D-グルコネートを含む。特に明記されない限り、組成物は、ラセミ混合物、純粋な立体異性体 (例えば、鏡像体およびジアステレオ異性体)、立体が豊富な混合物などとして存在し得る。特定の立体異性体の本明細書に示されるか指定される場合、全体としての組成物の有用性がそのような他の異性体の存在によって排除されないことを条件に、少量の他の立体異性体の本開示の組成物中に存在し得ることが当業者によって理解されるだろう。個別の異性体は、適切なキラルの固定相または支持体を使用したキラルのクロマトグラフィーを含む、当技術分野で周知の多数の方法によって、あるいは、それらを化学的にジアステレオ異性体に変換し、クロマトグラフィーあるいは再結晶化などの従来の手段によってジアステレオ異性体を分離し、その後、元の立体異性体を再生成することによって得ることができる。

30

【0151】

本開示は、エンドキシフェングルコネートまたはその化学的同等物を製造する方法も含み、上記方法は、エンドキシフェングルコネートを得るために、エンドキシフェンをグルコレート部分と混合する工程を含む。治療剤のグルコン酸塩を製造する方法は、当技術分野において既知である (例えば、米国特許出願公開第2002/0127665号)。

40

【0152】

いくつかの実施形態において、エンドキシフェン Dグルコレート (例えば、(Z)-エンドキシフェン Dグルコレート) 塩は、遊離塩基としてのエンドキシフェン (例えば、上記方法によって調製された (Z)-エンドキシフェン) のエタノール性のスラリーを、水中のD-グルコノラクトンの20% w/vの溶液を70°Cで15~30分間加熱することによって加水分解することにより得られた、D-グルコネートの水溶液と混合することによって得ることができる。いくつかの実施形態において、最少量のエタノールが使

50

用され、1 g のエンドキシフェン遊離塩基につき 5 m l の水性 D - グルコン酸溶液が加えられる。その後、透明な溶液が得られるまで攪拌を継続する。次に、必要な量のこの溶液を 1 つ以上の他の賦形剤に加えて、「活性成分」が (Z) - エンドキシフェン D - グルコネートまたは (Z) - エンドキシフェン L - グルコネートである製剤を生成する。塩は、本明細書に開示される当該技術分野で既知の方法のいずれかによって精製され得る。

【 0 1 5 3 】

精製された (Z) - エンドキシフェン遊離塩基、または (E) / (Z) - エンドキシフェンの混合物の両方が、エンドキシフェングルコン酸塩の調製物の目的に有用である。(Z) - エンドキシフェン D グルコネートまたは (Z) - エンドキシフェン L - グルコネートの溶液は、分別結晶化または再結晶化 (実施例 1 - 3) によって、本明細書に記載される (E) / (Z) - エンドキシフェングルコン酸塩の混合物から精製されて、固形の精製された (Z) - エンドキシフェン塩を得ることもできる。固形塩は、次に使用されるまで N₂ 下で - 5 ° C で保存される。

10

【 0 1 5 4 】

グルコネート部分またはグルコン酸塩を有する出発原料として他のエンドキシフェン塩を使用して、エンドキシフェングルコネートまたはその化学的等価物を得ることができるが、当業者によって理解されるだろう。

【 0 1 5 5 】

エンドキシフェングルコネートまたはその化学的等価物は、上記のように調整された (Z) - エンドキシフェンを使用して、または容易に入手可能な出発反応物を用いて調製され得る。例えば、粗製のエンドキシフェン H C l (9 8 %) およびグルコン酸ナトリウムは、Sigma - Aldrich , U S A から容易に入手可能である。

20

【 0 1 5 6 】

いくつかの実施形態において、エンドキシフェングルコネートまたはその化学的同等物を得るために、エンドキシフェン H C l およびグルコン酸ナトリウムを適切な溶媒において溶解する。少なくとも 1 つの実施形態において、エンドキシフェングルコネートを含む組成物は、エンドキシフェン H C l も含む。他の実施形態では、エンドキシフェングルコネートまたはその化学的同等物を得るために、(E) / (Z) - エンドキシフェン混合物 (式 (I I I) の化合物) およびグルコン酸ナトリウムは、適切な溶媒において溶解される。

30

【 0 1 5 7 】

エンドキシフェングルコネートまたはその化学的同等物を製造するために適している溶媒としては、限定されないが、有機溶媒、例えば、アルコール類、アセトン、D M S O、ポリエチレングリコール、脂肪酸および脂肪族アルコール、およびそれらの誘導体、ヒドロキシル酸、ピロリドン、尿素、植物油、魚油などの動物油、芳香油などまたはそれらの混合物、および、水混和性アルコールなどの水混和性溶媒、ジメチルスルホキシド、ジメチルホルムアミド、水混和性エーテル、例えば、テトラヒドロフラン、水混和性ニトリル、例えば、アクリロニトリル、水混和性ケトン、例えば、アセトンまたはメチルエチルケトン、ジメチルアセトアミドなどのアミド、プロピレングリコール、グリセリン、ポリエチレングリコール 4 0 0、グリコフロール (g l y c o f u r o l)、テトラグリコール (t e t r a g l y c o l) など、あるいはそれらの混合物が挙げられる。

40

【 0 1 5 8 】

エンドキシフェングルコネートの調製に有用な水混和性溶媒は、グリセリン、エタノール、プロパノール、イソプロパノール、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、またはそれらの混合物である。有用な追加の溶媒は、ジグリコールモノエチルエーテル (t r a n s c u t o l) ; アルキレングリコール、例えば、ジプロピレングリコール、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、例えば、P E G 3 0 0、4 0 0、3 3 9 5、4 4 5 0 など; ジメチルイソソルビド; および無水アルコールを含む。いくつかの実施形態において、溶媒は、無水アルコール (a b s o l u t e a l c o h o l) などの無水アルコール (d e h y d r a t e d a l c o h o l) である。特定の実施形態

50

において、溶媒は、エンドキシフェン（遊離塩基、塩）およびグルコン酸塩を溶解するのに十分な量である。溶媒の濃縮も必要に応じて調整することができる。その反応は、室温で、および大気圧で実行することができる。

【0159】

エンドキシフェングルコネートまたはその化学的同等物を作るために使用することができるエンドキシフェン遊離塩基またはエンドキシフェン塩（エンドキシフェン HCl など）、およびグルコン酸塩（グルコン酸ナトリウムなど）の量は、使用される反応物の量に応じて変えることができる。結果として生じるエンドキシフェングルコネートは、1：1比のエンドキシフェン：グルコレート部分を有する。

【0160】

いくつかの実施形態において、エンドキシフェングルコネートの製造のために使用されるエンドキシフェンまたはエンドキシフェン塩の量は、総組成物の0.01～40（例えば、1%～10%、または3%～5%）重量%（wt/wt）である。いくつかの実施形態において、エンドキシフェングルコネートの製造のために使用されるグルコン酸塩は、0.01%～40%（wt/wt）（例えば、1%～10%（wt/wt）、または3%～5%（wt/wt））である。当業者は、限定されないが、所望の収率を達成するのに有効な反応物の量を含む、当該分野および本開示において技能および知識によって導かれるだろう。

【0161】

結晶形態

特定の態様において、本開示は、（Z）-エンドキシフェン遊離塩基の結晶形態、ならびに、（E）-エンドキシフェンと（Z）-エンドキシフェンの混合物の結晶形態を含む、結晶形態を提供する。本開示は、本明細書に記載される結晶形態を含むエンドキシフェンの医薬組成物をさらに提供する。エンドキシフェンの結晶形態は、医薬組成物における活性成分としての使用に適している、生物学的利用能および安定性の利点を提供することができる。医薬品原薬または活性成分の結晶構造における変化は、医薬品薬物製品あるいは活性成分の溶出速度（生物学的利用能などに影響を与え得る）、製造可能性（例えば、取り扱い易さ、および既知の強度の用量を一貫して調製する能力）および安定性（例えば、熱安定性、保存可能期間など）に影響を与える場合がある。そのような変化は、異なる用量、または錠剤およびカプセル剤を含む固形経口剤形などの送達形態における医薬組成物の調製物または製剤に影響を与える可能性もある。非晶質または無晶性の形態などの他の形態と比較して、結晶形態は、所望のまたは適切な、吸湿性、粒度制御、溶出速度、溶解度、純度、物理的および化学的安定性、製造可能性、収率、および/またはプロセス制御を提供することができる。したがって、エンドキシフェンの結晶形態は、活性薬剤の製造工程、あるいは化合物または活性成分の医薬品形態の安定性または貯蔵性を改善し、および/または、活性薬剤としての適切な生物学的利用能および/または安定性を有するなどの利点を提供することができる。

【0162】

特定の溶媒および分別結晶方法の使用は、多形形態I、IIおよびIIIの任意の1つ以上を含む、エンドキシフェンの異なる多形形態を生成することが分かっており、それは、上記の1つ以上の好ましい特徴を示す可能性がある。本明細書に記載される多形の調製のプロセス、およびこれらの多形体の特徴づけは、さらに詳細に以下に記載される。

【0163】

式III、形態I

特定の態様において、本開示は、式（III）の化合物の多形形態Iを提供し、ここで、組成物中の式（III）の化合物の少なくとも90重量%が、（Z）-異性体（すなわち、（Z）-エンドキシフェン）である。いくつかの実施形態において、多形形態Iは、図9または図10に実質的に示されるようなX線粉体回折（XRPD）パターンを示す。いくつかの実施形態において、多形形態Iは、図9または図10に実質的に示されるようなXRPDパターンとしての主要なピークの少なくとも2つ、少なくとも3つ、少なくとも

10

20

30

40

50

も 4 つ、少なくとも 5 つ、または少なくとも 6 つを含む、X R P D パターンを含む。

【 0 1 6 4 】

例えば、X R P D パターンに言及する際の用語「実質的に示されるような」とは、本明細書に表されるものと必ずしも同一である必要はないが、当業者によって考慮される際に、実験誤差または偏差の範囲内にあるパターンを含む。X R P D ピークの相対強度は、粒子径、サンプル調製技術、サンプル取り付け処置、および利用される特定の器機に応じて変えることができる。さらに、器機の変化および他の要因は 2 つのシータ (2θ) 値に影響を与える場合がある。従って、特定の 2 つのシータ角度が提供される場合、特定の 2 つのシータ角度は、特定の値 $\pm 0.5^\circ$ 、例えば、 $\pm 0.4^\circ$ 、 $\pm 0.3^\circ$ 、 $\pm 0.2^\circ$ 、または $\pm 0.1^\circ$ だけ変動する可能性があることが理解される。本明細書で使用されるように、「主要ピーク」とは、30 % より大きい、例えば、35 % より大きい相対強度を有する X R P D ピークを指す。相対強度は、X R P D パターンにおいて最大ピークのピーク強度に対する対象のピークのピーク強度の比率として算出される。

10

【 0 1 6 5 】

特定の実施形態において、多形形態 I は、 $16.8 \pm 0.3^\circ$ 、 $17.1 \pm 0.3^\circ$ 、および $21.8 \pm 0.3^\circ$ の 2 シータにおいて主要ピークを含む、X 線粉対回折パターンを特徴とする。いくつかの実施形態において、多形形態 I は、 $16.0 \pm 0.3^\circ$ 、 $18.8 \pm 0.3^\circ$ 、および $26.5 \pm 0.3^\circ$ の 2 シータにおいてピークを含む、X 線粉体回折パターンを特徴とする。いくつかの実施形態において、多形形態 I は、 $16.8 \pm 0.3^\circ$ 、 $17.1 \pm 0.3^\circ$ 、および $21.8 \pm 0.3^\circ$ の 2 シータにおいて主要ピーク、ならびに、 $16.0 \pm 0.3^\circ$ 、 $18.8 \pm 0.3^\circ$ 、および $26.5 \pm 0.3^\circ$ の 2 シータから選択される少なくとも 1 つのピークを含む、X 線粉体回折パターンを特徴とする。いくつかの実施形態において、多形形態 I は、 $12.3 \pm 0.3^\circ$ 、 $28.0 \pm 0.3^\circ$ 、および $29.0 \pm 0.3^\circ$ の 2 シータにおいてピークを含む、X 線粉体回折パターンを特徴とする。いくつかの実施形態において、多形形態 I は、 $16.8 \pm 0.3^\circ$ 、 $17.1 \pm 0.3^\circ$ 、および $21.8 \pm 0.3^\circ$ の 2 シータにおいて主要ピーク、ならびに、 $12.3 \pm 0.3^\circ$ 、 $28.0 \pm 0.3^\circ$ 、および $29.0 \pm 0.3^\circ$ の 2 シータから選択される少なくとも 1 つのピークを含む、X 線粉体回折パターンを特徴とする。いくつかの実施形態において、多形形態 I は、 $16.8 \pm 0.3^\circ$ 、 $17.1 \pm 0.3^\circ$ 、および $21.8 \pm 0.3^\circ$ の 2 シータにおいて主要ピーク、ならびに、 $12.3 \pm 0.3^\circ$ 、 $16.0 \pm 0.3^\circ$ 、 $18.8 \pm 0.3^\circ$ 、 $26.5 \pm 0.3^\circ$ 、 $28.0 \pm 0.3^\circ$ 、および $29.0 \pm 0.3^\circ$ の 2 シータから選択される少なくとも 1 つのピークを含む、X 線粉体回折パターンを特徴とする。いくつかの実施形態において、多形形態 I は、 $16.8 \pm 0.3^\circ$ 、 $17.1 \pm 0.3^\circ$ 、および $21.8 \pm 0.3^\circ$ の 2 シータにおいて主要ピーク、ならびに、 $12.3 \pm 0.3^\circ$ 、 $16.0 \pm 0.3^\circ$ 、 $18.8 \pm 0.3^\circ$ 、 $26.5 \pm 0.3^\circ$ 、 $28.0 \pm 0.3^\circ$ 、および $29.0 \pm 0.3^\circ$ の 2 シータにおいてピークを含む、X 線粉末体回折パターンを特徴とする。

20

30

【 0 1 6 6 】

特定の実施形態において、本開示は、多形形態 I を含む組成物を提供する。組成物中の式 (I I I) の化合物の 90 %、95 %、または 99 重量 % 以上が多形形態 I であってもよい。いくつかの実施形態において、組成物は、0.01 mg ~ 200 mg の多形形態 I を含む。いくつかの実施形態において、組成物は、約 1 mg、2 mg、4 mg、6 mg、10 mg、または 20 mg の多形形態 I を含む。

40

【 0 1 6 7 】

式 I I I、形態 I I

特定の態様において、本開示は、式 (I I I) の化合物の多形形態 I I を提供し、ここで、組成物は、0.9 ~ 1.3 の間、例えば、約 1.1 の E / Z 比で、式 (I I I) の化合物の (E) - 異性体および (Z) - 異性体 (すなわち、(E) - エンドキシフェンおよび (Z) - エンドキシフェン) を含む。いくつかの実施形態において、多形形態 I I は、図 11 または図 12 に実質的に示されるような X 線粉体回折 (X R P D) パターンを示す

50

。いくつかの実施形態において、多形形態ⅠⅠは、図１１または図１２に実質的に示されるようなXRPDパターンとして、少なくとも２つ、少なくとも３つ、少なくとも４つ、少なくとも５つ、または少なくとも６つの主要ピークを含む、XRPDパターンを有する。

【０１６８】

特定の実施形態において、多形形態ⅠⅠは、 $7.0 \pm 0.3^\circ$ 、 $11.9 \pm 0.3^\circ$ 、 $14.0 \pm 0.3^\circ$ 、および $18.4 \pm 0.3^\circ$ の２シートにおいて主要ピークを含む、X線粉体回折パターンを特徴とする。いくつかの実施形態において、多形形態ⅠⅠは、 $22.0 \pm 0.3^\circ$ の２シートにおいてピークを含む、X線粉体回折パターンを特徴とする。いくつかの実施形態において、多形形態ⅠⅠは、 $7.0 \pm 0.3^\circ$ 、 $11.9 \pm 0.3^\circ$ 、 $14.0 \pm 0.3^\circ$ 、および $18.4 \pm 0.3^\circ$ の２シートにおいて主要ピーク、ならびに、 $22.0 \pm 0.3^\circ$ の２シートにおいてピークを含む、X線粉体回折パターンを特徴とする。いくつかの実施形態において、多形形態ⅠⅠは、 $6.6 \pm 0.3^\circ$ 、 $13.3 \pm 0.3^\circ$ 、および $20.0 \pm 0.3^\circ$ の２シートから選択される少なくとも１つのピークを含む、X線粉体回折パターンを特徴とする。いくつかの実施形態において、多形形態ⅠⅠは、 $7.0 \pm 0.3^\circ$ 、 $11.9 \pm 0.3^\circ$ 、 $14.0 \pm 0.3^\circ$ 、および $18.4 \pm 0.3^\circ$ の２シートにおいて主要ピーク、ならびに、 $6.6 \pm 0.3^\circ$ 、 $13.3 \pm 0.3^\circ$ 、および $20.0 \pm 0.3^\circ$ の２シートから選択される少なくとも１つのピークを含む、X線粉体回折パターンを特徴とする。いくつかの実施形態において、多形形態ⅠⅠは、 $7.0 \pm 0.3^\circ$ 、 $11.9 \pm 0.3^\circ$ 、 $14.0 \pm 0.3^\circ$ 、および $18.4 \pm 0.3^\circ$ の２シートにおいて主要ピーク、ならびに、 $6.6 \pm 0.3^\circ$ 、 $13.3 \pm 0.3^\circ$ 、 $20.0 \pm 0.3^\circ$ 、および $22.0 \pm 0.3^\circ$ の２シートから選択される少なくとも１つのピークを含む、X線粉体回折パターンを特徴とする。いくつかの実施形態において、多形形態ⅠⅠは、 $7.0 \pm 0.3^\circ$ 、 $11.9 \pm 0.3^\circ$ 、 $14.0 \pm 0.3^\circ$ 、および $18.4 \pm 0.3^\circ$ の２シートにおいて主要ピーク、ならびに、 $6.6 \pm 0.3^\circ$ 、 $13.3 \pm 0.3^\circ$ 、 $20.0 \pm 0.3^\circ$ 、および $22.0 \pm 0.3^\circ$ の２シートにおいてピークを含む、X線粉体回折パターンを特徴とする。

【０１６９】

特定の実施形態において、本開示は、多形形態ⅠⅠを含む組成物を提供する。式（ⅠⅠⅠ）の化合物の組成物の９０％、９５％、または９９重量％以上が多形形態ⅠⅠであってもよい。いくつかの実施形態において、組成物は、 0.01 mg から 200 mg の多形形態ⅠⅠを含む。いくつかの実施形態において、組成物は、約 1 mg 、 2 mg 、 4 mg 、 6 mg 、 10 mg 、または 20 mg の多形形態ⅠⅠを含む。

【０１７０】

式ⅠⅠⅠ、形態ⅠⅠⅠ

特定の態様において、本開示は、式（ⅠⅠⅠ）の化合物の多形形態ⅠⅠⅠを提供し、ここで、組成物は、 $0.9 \sim 1.3$ の間、例えば、約 1.1 のE/Z比で、式ⅠⅠⅠの化合物の（E）-異性体および（Z）-異性体（すなわち、（E）-エンドキシフェンおよび（Z）-エンドキシフェン）を含む。いくつかの実施形態において、多形形態ⅠⅠⅠは、図１３に実質的に示されるようなX線粉体回折（XRPD）パターンを示す。いくつかの実施形態において、多形形態ⅠⅠⅠは、図１３に実質的に示されるようなXRPDパターンとして、少なくとも２つ、少なくとも３つ、少なくとも４つ、少なくとも５つ、または少なくとも６つの主要ピークを含む、XRPDパターンを有する。

【０１７１】

特定の実施形態において、多形形態ⅠⅠⅠは、 $11.9 \pm 0.3^\circ$ 、 $13.9 \pm 0.3^\circ$ 、 $17.1 \pm 0.3^\circ$ 、および $17.7 \pm 0.3^\circ$ の２シートにおいて主要ピークを含む、X線粉体回折パターンを特徴とする。いくつかの実施形態において、多形形態ⅠⅠⅠは、 $25.3 \pm 0.3^\circ$ の２シートにおいてピークを含む、X線粉体回折パターンを特徴とする。いくつかの実施形態において、多形形態ⅠⅠⅠは、 $11.9 \pm 0.3^\circ$ 、 $13.9 \pm 0.3^\circ$ 、 $17.1 \pm 0.3^\circ$ 、および $17.7 \pm 0.3^\circ$ の２シートにおいて主要

ピーク、ならびに、 $25.3 \pm 0.3^\circ$ の2シートにおいてピークを含む、X線粉体回折パターンを特徴とする。いくつかの実施形態において、多形形態IIIは、 $18.2 \pm 0.3^\circ$ 、 $22.5 \pm 0.3^\circ$ 、および $26.8 \pm 0.3^\circ$ の2シートから選択される少なくとも1つのピークを含む、X線粉体回折パターンを特徴とする。いくつかの実施形態において、多形形態IIIは、 $11.9 \pm 0.3^\circ$ 、 $13.9 \pm 0.3^\circ$ 、 $17.1 \pm 0.3^\circ$ 、および $17.7 \pm 0.3^\circ$ の2シートにおいて主要ピーク、ならびに、 $18.2 \pm 0.3^\circ$ 、 $22.5 \pm 0.3^\circ$ 、および $26.8 \pm 0.3^\circ$ の2シートから選択される少なくとも1つのピークを含む、X線粉体回折パターンを特徴とする。いくつかの実施形態において、多形形態IIIは、 $11.9 \pm 0.3^\circ$ 、 $13.9 \pm 0.3^\circ$ 、 $17.1 \pm 0.3^\circ$ 、および $17.7 \pm 0.3^\circ$ の2シートにおいて主要ピーク、ならびに、 $18.2 \pm 0.3^\circ$ 、 $22.5 \pm 0.3^\circ$ 、 $25.3 \pm 0.3^\circ$ 、および $26.8 \pm 0.3^\circ$ の2シートから選択される少なくとも1つのピークを含む、X線粉体回折パターンを特徴とする。いくつかの実施形態において、多形形態IIIは、 $11.9 \pm 0.3^\circ$ 、 $13.9 \pm 0.3^\circ$ 、 $17.1 \pm 0.3^\circ$ 、および $17.7 \pm 0.3^\circ$ の2シートにおいて主要ピーク、ならびに、 $18.2 \pm 0.3^\circ$ 、 $22.5 \pm 0.3^\circ$ 、 $25.3 \pm 0.3^\circ$ 、および $26.8 \pm 0.3^\circ$ の2シートにおいてピークを含む、X線粉体回折パターンを特徴とする。

10

【0172】

特定の実施形態において、本開示は、多形形態IIIを含む組成物を提供する。式(III)の化合物の組成物の90%、95%、または99重量%以上が多形形態IIIであってもよい。いくつかの実施形態において、組成物は、0.01mgから200mgの多形形態IIIを含む。いくつかの実施形態において、組成物は約1mg、2mg、4mg、6mg、10mg、または20mgの多形形態IIIを含む。

20

【0173】

エンドキシフェン遊離塩基組成物

一態様において、本開示は、安定した(Z)-エンドキシフェン遊離塩基またはその塩、および(Z)-エンドキシフェン遊離塩基またはその塩を含む組成物を提供する。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、(Z)-エンドキシフェン遊離塩基としてエンドキシフェンを主に含む。

【0174】

30

特定の実施形態において、組成物は、組成物中の総エンドキシフェンの少なくとも0.1%、少なくとも0.2%、少なくとも0.3%、少なくとも0.4%、少なくとも0.5%、少なくとも1%、少なくとも5%、少なくとも10%、少なくとも20%、少なくとも25%、少なくとも30%、少なくとも40%、少なくとも50%、少なくとも60%、少なくとも70%、少なくとも80%、少なくとも90%、少なくとも91%、少なくとも92%、少なくとも93%、少なくとも94%、少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、少なくとも99%、少なくとも99.5%、少なくとも99.99%、または100%の(Z)-エンドキシフェン遊離塩基のwt/wtとしてエンドキシフェンを含む。少なくとも1つの組成物において、組成物は、組成物中の総エンドキシフェンの90%の(Z)-エンドキシフェン遊離塩基のwt/wtを含む。別の実施形態では、組成物は、組成物中の総エンドキシフェンの95%の(Z)-エンドキシフェン遊離塩基のwt/wtを含む。さらに他の実施形態において、組成物は、組成物中の総エンドキシフェンの96%、97%、98%、99%、または99.5%の(Z)-エンドキシフェン遊離塩基のwt/wtを含む。

40

【0175】

他の実施形態では、エンドキシフェンを含む組成物は、組成物の0.01%~20%、0.05%~15%、または0.1%~10%の(Z)-エンドキシフェンのwt/wtまたはw/vを含む。少なくとも1つの実施形態において、エンドキシフェンを含む組成物は、組成物の0.01%~20%の(Z)-エンドキシフェンwt/wtまたはw/vを含む。様々な他の実施形態において、エンドキシフェンを含む組成物は、組成物の0.

50

0.1%、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%、または20%の(Z)-エンドキシフェンのwt/wtを含む。

【0176】

一態様において、(Z)-エンドキシフェンを含む組成物は(E)-エンドキシフェンをさらに含む。いくつかの実施形態において、組成物中のエンドキシフェンは、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; および70:30の(E)-エンドキシフェン対(Z)-エンドキシフェンの比(E/Z比率)を有する。他の実施形態では、組成物は、10:90~70:30の範囲のE/Z比を有するエンドキシフェンを含む。さらに別の実施形態において、組成物は、45:55~55:45の範囲のE/Z比を有するエンドキシフェンを含む。

10

【0177】

接頭辞(Z)、(E)、または(E/Z)によって特に言及されない限り、接頭辞を用いることなく一般的に使用されるエンドキシフェンは、任意のあるいは全てのエンドキシフェンアイソフォームを含むように本明細書で使用する。

【0178】

エンドキシフェン塩組成物

いくつかの実施形態において、本開示は、エンドキシフェンの塩を含む組成物を提供する。いくつかの実施形態において、本開示は、エンドキシフェンの薬学的に許容可能な塩を含む組成物を提供する。特定の実施形態において、エンドキシフェン塩の1%、5%、10%、20%、25%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、95%、96%、97%、98%、99%、99.5%、99.99%、または100%を含む組成物が本明細書で提供される。

20

【0179】

いくつかの実施形態において、塩は、アレコリン、ベシレート、重炭酸塩、重酒石酸塩、ブチルブロミド、クエン酸塩、カンシラート、グルコネート、グルタメート、グリコリルアルサニレート)、ヘキシルレゾルシノール、ヒドラバミン、臭化水素酸塩、塩酸塩、ヒドロキシナフトエート、イセチオネート、マレート、マンデレート、メシレート、メチルプロマイド、メチルプロマイド、メチルニトラート、メチルスルファート、ムカート、ナブシレート(napsylate)、ニトラート、パマオエート(エンボネート(Embonate))、パントテナート、フォスフェート/ジホスフェート、ポリガラクトネート、サリチラート、ステアレート、サルフェート、タンニン酸塩、テオクレート、およびリエチオジド、ベンザチン、クレミゾール、クロロプロカイン、コリン、ジエチルアミン、ジエタノールアミン、エチレンジアミン、メグルミン、ピペラジン、プロカイン、アルミニウム、バリウム、ビスマス、リチウム、マグネシウム、カリウム、および亜鉛からなる群から選択される。いくつかの実施形態では、塩はエンドキシフェングルコネートである。エンドキシフェングルコネートは、(Z)-エンドキシフェン D-グルコネート、(E)-エンドキシフェン D-グルコネート、(Z)-エンドキシフェン L-グルコネート、(E)-エンドキシフェン L-グルコネート、またはそれらの組み合わせからなる群から選択され得る。

30

40

【0180】

いくつかの実施形態において、エンドキシフェングルコネートを含む組成物は、組成物中の総エンドキシフェングルコネートのwt/wtベースで、10%~100%の(Z)-エンドキシフェン D-グルコネートで構成される。いくつかの実施形態において、エンドキシフェングルコネートを含む組成物は、組成物中の総エンドキシフェンのwt/wtベースで10%~100%の(Z)-エンドキシフェン L-グルコネートを含む。

【0181】

他の実施形態では、エンドキシフェングルコネートを含む組成物は、総エンドキシフェ

50

ングルコネートに対して、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%、または100%の(Z)-エンドキシフェン D グルコネートまたは(Z)-エンドキシフェン L - グルコネートを含む。いくつかの実施形態において、組成物は、少なくとも80%、少なくとも85%、少なくとも90%、少なくとも91%、少なくとも92%、少なくとも93%、少なくとも94%、少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、少なくとも99%、少なくとも99.5%、または少なくとも99.99%の(Z)-エンドキシフェン D グルコネート、(Z)-エンドキシフェン L - グルコネート、またはそれらの組み合わせを含む。

10

【0182】

いくつかの実施形態において、(Z)-エンドキシフェン D グルコネートおよび(E)-エンドキシフェン D グルコネートを含む組成物が本明細書で提供される。(Z)-エンドキシフェン D グルコネートおよび(E)-エンドキシフェン D グルコネートは、10:90~99:1のwt/wtまたはv/vの比で組成物に存在し得る。いくつかの実施形態において、(Z)-エンドキシフェン D グルコネート対(E)-エンドキシフェン D グルコネートの比(wt/wtまたはv/v)は、それぞれ10:90~99:1(例えば、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、または99.99:0.01)である。ある実施形態において、(Z)-エンドキシフェン D グルコネート対(E)-エンドキシフェン D グルコネート(wt/wtまたはv/v)の比は、90:10; 91:9; 92:8; 93:7; 94:8; 95:5、96:4、97:3、98:2、99:1、99.5:0.5、または99.99:0.01である。当業者は、エンドキシフェン グルコネート異性体の他の組み合わせが本開示に含まれることを認識するだろう。

20

【0183】

いくつかの実施形態において、エンドキシフェン グルコネートを含む組成物は、組成物の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%、または20%のエンドキシフェン グルコネート(wt/wt)または(w/v)を含む。いくつかの実施形態において、エンドキシフェン グルコネートを含む組成物は、組成物の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%、または20%の(Z)-エンドキシフェン グルコネート(wt/wt)または(w/v)を含む。

30

【0184】

本開示の化合物および組成物は、限定されないが、経口、非経口、局所、および管内の送達を含む、当技術分野において既知の任意の経路によって、それらを必要とする被験体に投与することができる。従って、本明細書に開示される組成物は、意図した投与経路に適合するように製剤化される。

40

【0185】

いくつかの実施形態において、エンドキシフェンを含む組成物は賦形剤をさらに含む。そのような賦形剤は意図した投与経路と適合し得る。

【0186】

エンドキシフェン多形組成物

一態様において、本開示は、1つ上の多形形態、例えば、エンドキシフェンの本明細書に記載される形態I、形態II、または形態IIIを含む組成物を提供する。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、主に多形形態Iとしてエンドキシフェンを含む。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、主に多形形態IIとしてエンドキシフェンを含

50

む。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、主に多形形態ⅠⅠⅠとしてエンドキシフェンを含む。

【0187】

特定の実施形態において、組成物は、組成物中の総エンドキシフェンの少なくとも0.1%、少なくとも0.2%、少なくとも0.3%、少なくとも0.4%、少なくとも0.5%、少なくとも1%、少なくとも5%、少なくとも10%、少なくとも20%、少なくとも25%、少なくとも30%、少なくとも40%、少なくとも50%、少なくとも60%、少なくとも70%、少なくとも80%、少なくとも90%、少なくとも91%、少なくとも92%、少なくとも93%、少なくとも94%、少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、少なくとも99%、少なくとも99.5%、少なくとも99.99%、または100%のエンドキシフェンの単一の多形形態、例えば、形態Ⅰ、形態ⅠⅠ、あるいは形態ⅠⅠⅠのwt/wtとして、エンドキシフェンを含む。少なくとも1つの組成物において、組成物は、組成物中の総エンドキシフェンの90%のエンドキシフェンの単一の多形形態、例えば、形態Ⅰ、形態ⅠⅠ、あるいは形態ⅠⅠⅠのwt/wtを含む。別の実施形態では、組成物は、組成物中の総エンドキシフェンの95%のエンドキシフェンの単一の多形形態、例えば、形態Ⅰ、形態ⅠⅠ、あるいは形態ⅠⅠⅠのwt/wtを含む。まだ他の実施形態において、組成物は、組成物中の総エンドキシフェンの96%、97%、98%、99%、または99.5%のエンドキシフェンの単一の多形形態、例えば、形態Ⅰ、形態ⅠⅠ、あるいは形態ⅠⅠⅠのwt/wtを含む。エンドキシフェンの特定の重量パーセントが単一の多形形態である場合、組成物中のエンドキシフェンの残りは、無晶性エンドキシフェンおよび/または単一の多形形態を除いたエンドキシフェンの1つ以上の多形形態のいくつかの組み合わせである。多形体のエンドキシフェンがエンドキシフェンの1つの特定の形態として定義される場合、残りは、無晶性エンドキシフェンおよび/または特定された特定の形態とは別の1つ以上の多形形態から構成される。単一の多形形態の例は、エンドキシフェンの形態Ⅰ、ⅠⅠ、およびⅠⅠⅠ、ならびに、本明細書に記載される1つ以上の特性を特徴とする単一の多形形態を含む。

10

20

【0188】

他の実施形態では、エンドキシフェンを含む組成物は、組成物の0.01%~20%、0.05%~15%、または0.1%~10%のエンドキシフェンの単一の多形形態、例えば、形態Ⅰ、形態ⅠⅠ、あるいは形態ⅠⅠⅠのwt/wtまたはw/vを含む。少なくとも1つの実施形態において、エンドキシフェンを含む組成物は、組成物の0.01%~20%のエンドキシフェンの単一の多形形態、例えば、形態Ⅰ、形態ⅠⅠ、あるいは形態ⅠⅠⅠのwt/wtまたはw/vを含む。様々な他の実施形態において、エンドキシフェンを含む組成物は、組成物の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%、または20%のエンドキシフェンの単一の多形形態、例えば、形態Ⅰ、形態ⅠⅠ、形態ⅠⅠⅠのwt/wtを含む。一態様において、エンドキシフェンの単一の多形形態、例えば、形態Ⅰ、形態ⅠⅠ、あるいは形態ⅠⅠⅠを含む組成物は、エンドキシフェンの第2の多形形態をさらに含む。

30

40

【0189】

経口製剤

いくつかの実施形態において、本開示の医薬組成物は経口送達のために製剤化される。経口使用を意図した組成物は、固体または流体の単位剤形で調製され得る。少なくともいくつかの実施形態において、組成物は、錠剤、カプレット、カプセル剤、丸剤、粉末、トローチ、エリキシル剤、懸濁液、シロップ剤、ウェハ、チューインガム、ドラジェ、ロゼンジなどとして、経口送達用に製剤化される。

【0190】

いくつかの実施形態において、経口剤形は、錠剤、カプレット、およびカプセル剤など

50

の固体の経口剤形である。いくつかの実施形態では、カプセルは、硬カプセルまたは軟カプセルである。他の実施形態では、カプセル剤は、ゼラチンカプセル剤、ゼラチンを含まないカプセル剤、「キャップ・イン・キャップ」のカプセル剤、アルギン酸カプセル剤、ヒドロキシプロピルメチル・セルロース（HPMC）カプセル剤、ポリビニルアルコール（PVA）カプセル剤、ヒプロメロースカプセル剤、またはデンプンカプセル剤である。

【0191】

賦形剤

いくつかの実施形態では、（Z）-エンドキシフェンまたはその塩を含む経口組成物は、1つ以上の賦形剤をさらに含む。いくつかの実施形態では、エンドキシフェンまたはその多形形態を含む経口組成物は、1つ以上の賦形剤をさらに含む。従って、経口投与のために設計された組成物は、本明細書に開示される不活性あるいは活性の賦形剤または食用担体を用いて製造することができる。

10

【0192】

様々な実施形態において、本明細書で提供される組成物は、約1～約99.99重量%、約5～約95重量%、約5～約90重量%、約10～約80重量%、約15～約70重量%、約20～約60重量%、約30～約95重量%、約50～約90重量%、約60～約90重量%、約60～約80重量%、または約70～約80重量%の1つ以上の賦形剤を含む。特定の実施形態において、本明細書で提供される組成物は、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%、または約50重量%の1つ以上の賦形剤を含む。特定の実施形態において、本明細書で提供される組成物は、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%、または約85重量%の1つ以上の賦形剤を含む。特定の実施形態において、本明細書で提供される組成物は、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%、または約65重量%の1つ以上の賦形剤を含む。特定の実施形態において、本明細書で提供される組成物は、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%、または約45重量%の1つ以上の賦形剤を含む。特定の実施形態において、本明細書で提供される組成物は、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%、または約20重量%の1つ以上の賦形剤を含む。

20

30

【0193】

経口投与用に製剤化される組成物において使用され得る賦形剤の例が本明細書で提供され、限定されないが、充填剤、結合剤、注入剤、崩壊剤、潤滑剤、滑剤、制御放出剤、腸溶コーティング、皮膜剤、可塑剤、着色剤、甘味料、香料などの1つ以上、またはそれらの任意の組み合わせを含む。

40

【0194】

本明細書で提供される医薬組成物において使用するのに適している結合剤としては、限定されないが、スクロース、デンプン、例えば、トウモロコシデンプン、ジャガイモデンプン、またはデンプンペーストなどのデンプン、化デンプン、およびデンプン1500、PEG 6000、メトセル、ワロセル（walocel）HM、ルビテック（Luvitec）、Luvicaparolactam、アビセル（Avicel）、SMCC、UNIPURE、ゼラチン、天然および合成ゴム、例えば、アカシア、アルギン酸ナトリウム、アルギン酸、他のアルギン酸塩、トラガント、グアーガム、セルロースおよびその誘導体（例えば、エチルセルロース、酢酸セルロース、カルボキシメチルセルロースカルシウム、カルボキシルメチルセルロースナトリウム）、ポリビニルピロリドン、メチ

50

ルセルロース、ポリビニルピロリドン、ヒドロキシプロピルメチルセルロース（例えば、番号 2208、2906、2910）、微結晶性セルロース、およびそれらの混合物が挙げられる。微結晶性セルロースの適切な形態は、限定されないが、AVICEL PH 101、AVICEL pH 103 AVICEL RC 581、AVICEL PH 105（FMC Corporation, American Viscose Division, Avicel Sales, Marcus Hook, Pa. から入手可能）およびそれらの混合物として販売される物質を含む。いくつかの実施形態において、結合剤は、微結晶性セルロースとカルボキシメチルセルロースナトリウムの混合物である。適切な無水または低水分の賦形剤あるいは添加剤は、AVICEL PH 103 およびデンプン 1500 LM を含む。

10

【0195】

本明細書で提供される医薬組成物に使用するのに適している充填剤の例としては、限定されないが、タルク、炭酸カルシウム（例えば、顆粒剤または粉末）、糖、例えば、デキストロース、スクロース、ラクトース、塩、例えば、炭酸カルシウム、リン酸カルシウム、炭酸ナトリウム、リン酸ナトリウム、デンプン、微結晶性セルロース、粉末セルロース、セルロースの塩基、例えば、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロースデキストレート、カオリン、マンニトール、ケイ酸、ソルビトール、デンプン、化デンプン、およびそれらの混合物が挙げられる。

【0196】

組成物中の 1 つ以上の結合剤または充填剤は、典型的には、組成物または剤形の約 10 % ~ 約 99 % (wt/wt) に存在する。いくつかの実施形態において、組成物中の結合剤および/または充填剤は、組成物の約 15 % ~ 99 %、約 20 % ~ 60 %、約 25 % ~ 55 %、約 30 % ~ 50 %、約 35 % ~ 60 %、約 50 % ~ 99 % (wt/wt) を含む。

20

【0197】

崩壊剤を組成物において使用して、水性環境にさらされたときに崩壊する錠剤を提供することができる。あまりにも多くの崩壊剤を含んでいる錠剤は保管中に崩壊する可能性があり、崩壊剤をほとんど含んでいない錠剤は、所望の速度で、または所望の条件下で崩壊しない可能性がある。したがって、活性成分の放出を不利益に変化させるのに多すぎず、あるいは少なすぎない十分な量の崩壊剤が、固形の経口剤形を形成するために使用されなければならない。いくつかの実施形態において、崩壊剤は、崩壊を遅らせるために経口の固形剤形の深いところにある。使用される崩壊剤の量は、製剤のタイプに基づいて変わり、当業者に容易に識別可能であり得る。

30

【0198】

典型的な組成物は、0.5 % ~ 15 % (wt/wt) の崩壊剤を含む。いくつかの実施形態において、組成物は、1 % ~ 5 % (wt/wt) の組成物中の崩壊剤を含む。別の実施形態では、崩壊剤は、組成物の 1 % ~ 25 %、2 % ~ 20 %、5 % ~ 15 %、8 % ~ 12 %、または約 10 % (wt/wt) である。

【0199】

本明細書で提供される医薬組成物において使用され得る崩壊剤としては、限定されないが、寒天、アルギン酸、炭酸カルシウム、微結晶性セルロース、クロスカルメロースナトリウム、クロスポビドン、ポラクリリンカリウム、ナトリウムデンプングリコレート、ジャガイモまたはタピオカのデンプン、予めゼラチン化されたデンプン、他のデンプン、粘土、他のアルギン、他のセルロース、ガム、およびそれらの混合物が挙げられる。

40

【0200】

本明細書で提供される医薬組成物において使用され得る潤滑剤としては、限定されないが、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、鉱油、軽油、グリセリン、ソルビトール、マンニトール、ポリエチレングリコール、他のグリコール、ステアリン酸、ラウリル硫酸ナトリウム、タルク、水素化植物油（例えば、落花生油、綿実油、ヒマワリ油、ゴマ油、オリーブ油、トウモロコシ油、および大豆油）、ステアリン酸亜鉛、ステア

50

リン酸マグネシウムあるいはステアリン酸カリウム、オレイン酸エチル、ラウリン酸エチル、寒天、およびそれらの混合物が挙げられる。追加の潤滑剤は、例えば、シロイドシリカゲル (syloid silica gel) (AEROSIL 200, W. R. Grace Co. of Baltimore, Md. によって製造される)、合成シリカの凝固エアロゾル (Degussa Co. of Plano, Tex. によって販売される)、CABOSIL (Cabot Co. of Boston, Mass. によって販売される発熱性の二酸化ケイ素生成物)、Q7-9120 (Dow Corning)、およびそれらの混合物を含む。少しでも使用される場合、潤滑剤は、典型的には、それが組み込まれる組成物または剤形の 1% (wt/wt) 未満の量で使用される。さらに他の実施形態において、潤滑剤は、組成物の 0.1% ~ 3%、例えば、0.5% から 1% (wt/wt) である。

10

【0201】

可塑剤を添加して、カプセル剤のシェル、カプレットまたは錠剤などの経口剤形の柔らかさまたは柔軟性を制御することができ、したがって、経口剤形のコーティングの pH 感応物質の機械的特性を改善することができる。適切な可塑剤としては、限定されないが、石油系油 (例えば、パラフィン系プロセスオイル、ナフテン系プロセスオイル、および芳香族系プロセスオイル)、スクアレン、スクアラン、植物油 (例えば、オリーブ油、ツバキ油、ヒマシ油、トール油、および落花生油)、シリコン油、二塩基酸エステル (例えば、フタル酸ジブチル、およびフタル酸ジオクチル)、液状ゴム (例えば、ポリブテンおよび液体イソブレンゴム)、液体脂肪酸エステル (例えば、イソプロピルミリスレート ISM)、イソプロピルミリスレート、ジエチルセバケート、およびジイソプロピルセバケート、トリエチルシトレート、トリアセチン、ジエチレングリコール、ポリエチレングリコール、ポリプロピレングリコール、フタレート、ソルビトール、グリコールサリチレート、クロタミトン、ならびにグリセリンまたはそれらの混合物が挙げられる。可塑剤の量は、製剤の化学組成物に基づいて変わり得る。一実施形態では、少なくとも 1 つの可塑剤は、ソルビトール、ジメチルイソソルビド、またはグリセロールである。別の実施形態では、可塑剤は、組成物の 1% ~ 10%、例えば、3% ~ 5% (wt/wt) である。

20

【0202】

滑剤の例としては、限定されないが、コロイド状二酸化ケイ素、セルロース、リン酸カルシウム、二塩基または三塩基 (di or tri-basic) などが挙げられる。

30

【0203】

甘味料または甘味剤の例は、スクロース、サッカリン、デキストロース、マルトース、代替糖、アスパルテム、キシリトール、マンニトール、シクラメート、スクラロース、マルチトール、ソルビトール、アセスルファム K などを含む。

【0204】

香料の例は、ペパーミント、メチルサリシレート、ペパーミント、スペアミント (spearmint)、メチルサリシレート、ラズベリー、レッドベリー、イチゴ、パイナップル、オレンジ、サクランボなどを含む。

【0205】

本明細書に記載される経口送達用の製剤化された組成物、例えば、錠剤、カプレット、およびカプセル剤は、胃腸管においてエンドキシフェンまたはその塩を含む組成物の崩壊および吸収を制御するか、あるいは遅らせ、それにより、より長時間にわたって持続作用を提供するために、1 つ以上の腸溶コーティング剤、制御放出剤、あるいは皮膜剤でコーティングされ得る。従って、いくつかの実施形態では、錠剤は腸溶錠剤であり得、カプレットは腸溶カプレットであり得、または、カプセル剤は腸溶カプセルであり得る。本開示の腸溶錠剤、腸溶カプレット、または腸溶カプセルは、当該技術分野で既知の技術によって調製され得る。

40

【0206】

本明細書に開示される製剤は、制御放出剤を含み得る。使用に適している制御放出剤の例としては、限定されないが、pH 依存性ポリマーおよび酸性の酸不溶性ポリマー、メチ

50

ルクリレート・メタクリル酸コポリマー、セルロースアセテートフタレート（CAP）、セルロースアセテートサクシネート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネート（ヒプロメロースアセテートサクシネート）、ポリビニルアセテートフタレート（PVAP）、メチルメタクリレート・メタクリル酸コポリマー、セラック、セルロースアセテートトリメリテート（cellulose acetate trimellitate, sodium alginate）、アルギン酸ナトリウム、ゼイン、合成ワックス、マイクロクリスタリンワックス、パラフィンワックス、カルナバワックスおよびミツロウを含むワックス；ポリエトキシ化ヒマシ油誘導体、硬化油、グリセリルモノベネート、ジベンベネート、トリベネート（tribenate）、モノステアリン酸グリセリン、ジステアリン酸グリセリル、長鎖アルコール、例えば、ステアリルアルコール、セチルアルコール、およびポリエチレングリコール；およびそれらの混合物が挙げられる。いくつかの実施形態において、モノステアリン酸グリセリンまたはジステアリン酸グリセリンなどの時間遅延物質が使用されてもよい。他の実施形態において、制御放出試薬は、固形パラフィンワックスなどの消化性ワックス状物質である。

10

20

30

40

50

【0207】

いくつかの実施形態において、組成物は、酸不溶性ポリマーなどのpH依存性ポリマーの1つ以上を含む。pH依存性ポリマーは、pH5.0を超えると次第に浸透性になるが、pH5.0下回ると不浸透性になり、一方で、酸不溶性ポリマーは中性～弱アルカリ性条件下で可溶性になる。そのような制御放出ポリマーは上部小腸および結腸を標的とする。酸不溶性ポリマーの非限定的な例は、セルロースアセテートフタレート、セルロースアセテートブチレート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、アルギン酸、例えば、アルギン酸ナトリウムあるいはアルギン酸カリウム、セラック、ペクチン、アクリル酸・メタクリル酸コポリマー（Rohm America Inc., Piscataway, NJから、粉末または30%の水分散液として、EUDRAGIT（登録商標）LおよびEUDRAGIT（登録商標）Sの商品名で市販されているか；または、Eastman Chemical Co., Kingsport, TNから、30%の分散体として、EASTACRYL（登録商標）の商品名で市販されている）を含む。追加の例は、EUDRAGIT（登録商標）L100-55、EUDRAGIT（登録商標）L30D-55、EUDRAGIT（登録商標）L100、EUDRAGIT（登録商標）L100-12、5、EUDRAGIT（登録商標）S100、EUDRAGIT（登録商標）S12、5、EUDRAGIT（登録商標）FS30D、EUDRAGIT（登録商標）E100、EUDRAGIT（登録商標）E12、5、およびEUDRAGIT（登録商標）POを含む。少なくとも1つの実施形態において、組成物はEUDRAGIT（登録商標）L100-55を含む。EUDRAGIT（登録商標）RSならびにRL、およびEUDRAGIT（登録商標）NEならびにNMは、本開示の目的のために有用なポリマーである。いくつかの実施形態において、組成物はEUDRAGIT（登録商標）L30D-55を含む。別の実施形態では、その調製物はEUDRAGIT（登録商標）FS30Dを含む。当業者は、本明細書に記載された少なくともいくつかの酸不溶性ポリマーが、生物分解性であることも認識するだろう。

【0208】

経口剤形の時間遅延または遅延放出製剤に関しては、モノステアリン酸グリセリン、ジステアリン酸グリセリン、および酸不溶性ポリマー、例えば、ポリメタクリレートpH感応ポリマーベースのコーティングが使用されてもよい（例えば、コーティング材料、すなわち、カプセル剤、カプレット、および錠剤の腸溶コーティングのための腸溶コーティング剤として）。遅延放出経口剤形の商業的供給源、例えば、Capsugel, USAからヒプロメロース（HPMC）で作られたDRCapsが利用可能である。そのような遅延放出経口剤形の形態は耐酸性であり、少なくとも30分、例えば、少なくとも1時間、少なくとも1.5時間、または少なくとも2時間、胃において見られるような酸性度に耐えることができる。そのような遅延放出経口剤形は、エンドキシフェンまたはその塩の

少なくとも40%、少なくとも50%、少なくとも60%、少なくとも70%、少なくとも80%、または少なくとも90%を腸（小腸、大腸／結腸など）において放出することができる。

【0209】

本開示の一態様において、腸溶錠剤、腸溶カプレット、および腸溶カプセルは、コーティングされなくてもよい。本質的に腸溶カプセル剤の技術（例えば、Capsugelから入手可能なEnttrinsic薬物送達）を使用した、腸溶性能力を有するハードコーティングされていないカプセル剤は、本開示の目的のために適切である。

【0210】

様々な実施形態において、腸溶錠剤は、(Z)-エンドキシフェンまたはその塩の流動性粉末で作られたハード錠剤である。様々な実施形態において、腸溶カプセルは、(Z)-エンドキシフェンまたはその塩の流動性粉末で作られたカプセル剤である。様々な実施形態において、腸溶錠剤は、エンドキシフェンの流動性粉末で作られたハード錠剤またはそれらの多形体である。様々な実施形態において、腸溶カプセルは、エンドキシフェンまたはその多形の流動性粉末で作られたカプセル剤である。

【0211】

いくつかの実施形態において、腸溶カプセルは、ヒプロメロースカプセル剤（例えば、市販されている自己ゲル化性Vcaps、VCaps Plus、腸溶性VCaps、CapsugelからのXcellodose、ENCODEの結腸送達技術、およびEnttrinsic（商標）薬物送達技術を使用して製造された他の腸溶カプセル、）などの非動物ベースのカプセル剤である。経口の固形剤形の腸溶形態を製剤するための、当該技術分野において既知であり、市販されている他の技術（例えば、Qualicaps, USA, Nutrascience, USAなど）も利用することができる。少なくとも1つの実施形態において、カプセル剤はカプセル内のAPI（API-in-capsule）であり、これは、(Z)-エンドキシフェン遊離塩基またはその塩がカプセル剤にきちんと充填されることを意味する。そのようなカプセル内のAPIの経口剤形において、活性成分、(Z)-エンドキシフェンまたはその塩は、流動性粉末あるいは微粒子化した粉末であってもよい。剤形がカプセル剤である場合、少なくとも1つの実施形態において、カプセル剤は、シームレスカプセルまたは結合されたカプセル剤（banded capsule）であってもよい。

【0212】

癌の成長速度をさらに低下することができる、エンドキシフェンなどの抗癌治療法の迅速な吸収および生物学的利用能が非常に望ましい。一態様において、本開示では、組成物は、特定の薬物動態（PK）特性のために製剤化される。

【0213】

一態様において、エンドキシフェンの最大レベルおよび定常状態の血漿レベルの迅速な達成は、本開示の特定の態様である。本開示は、組成物の投与後2～30時間以内、3～20時間以内、2～10時間以内、または4～8時間以内の範囲で、エンドキシフェンの最大の血漿レベルを達成する組成物を提供する。従って、いくつかの実施形態では、エンドキシフェンの最大の（ピーク）血漿レベルまで時間は、組成物の投与後2～10時間の範囲である。いくつかの実施形態では、エンドキシフェンの最大の血漿レベルまでの時間は、本明細書に開示される組成物の投与後4～8時間の範囲である。

【0214】

また、エンドキシフェンの定常状態の血漿レベルの迅速な達成が非常に望ましく、本開示の組成物は、定常状態を迅速に達成する、エンドキシフェン、(Z)-エンドキシフェンまたはそれらの塩の多形形態を含む組成物が投与された被験体における、エンドキシフェンの血漿レベルを提供することができる。定常状態の血漿レベルは、7日～21日目に達成することができる。いくつかの実施形態において、定常状態の血漿レベルは、本明細書に開示される組成物の毎日投与に際して、7日目までに達成することができる（図5）。

10

20

30

40

50

【0215】

一態様において、本開示は、本明細書に開示される組成物から放出された循環エンドキシフェン(circulating endoxifen)は、タモキシフェンよりも速く除去され得る。タモキシフェンの最終消失半減期は5 - 7日(Jordan C. Steroids, 2007 Nov; 72(13): 829 - 842)であると言われており、タモキシフェンのピーク濃度時間は投与後およそ5時間である。本明細書に開示される組成物から放出されたエンドキシフェンは、タモキシフェンよりも有意に短い、30 ~ 60時間の範囲の最終消失半減期を有し得る。いくつかの実施形態において、平均半減期は40 ~ 53時間の範囲である。1 mg ~ 4 mgの(Z) - エンドキシフェンまたはその塩を含む組成物について、 AUC_{24hr} (21日目) / AUC_{0-inf} (1日目)の平均比は、典型的には、0.7 ~ 1.2の範囲である。したがって、本明細書に開示される組成物から放出されるエンドキシフェンの蓄積は、継続的な処置にわたって有意に変化しない。

10

【0216】

他の態様では、本明細書に記載されたる組成物は、治療上有効なエンドキシフェンの吸収を達成する。

【0217】

曲線下面積 $AUC(0 - 24hr)$ (「 AUC_{24hr} 」)は、投与(0 hr)の時間から24時間の期間にわたる、薬物への被験体の総曝露を記載する。(Z) - エンドキシフェンまたはその塩を含む組成物は典型的に、1 mg ~ 4 mgの(Z) - エンドキシフェンを含む組成物の初回(第1の)量の1日目に、150時間* ng/mL ~ 600時間* ng/mLの平均(AUC_{24hr})を達成する。(Z) - エンドキシフェンまたはその塩を含む組成物は典型的に、1 mg ~ 4 mgの(Z) - エンドキシフェンを含む組成物の初回(第1の)量の21日目に、400時間* ng/mL ~ 2500時間* ng/mLの平均 AUC_{24hr} を達成する。

20

【0218】

AUC_{0-inf} (「 AUC_{0-inf} 」)、つまり、分析された体液(通常、血漿、血液、または血清)中を循環する薬物の時間平均濃縮は、薬物への被験体の総曝露を記載する。本開示では、エンドキシフェンへの曝露(AUC_{0-inf})は用量比例性であり得る。いくつかの実施形態において、 AUC_{0-inf} は、200時間* ng/mL ~ 10000時間* ng/mLの範囲である。他の実施形態において、 AUC_{0-inf} は、300時間* ng/mL ~ 8000時間* ng/mLの範囲である。特定の実施形態において、 AUC_{0-inf} は、1 mg ~ 4 mgの(Z) - エンドキシフェンの用量範囲にわたって400時間* ng/mL ~ 6000時間* ng/mLの範囲である(例えば、表17を参照)。

30

【0219】

本明細書に開示される経口剤形の溶解は、USP 711の現行方法の溶出試験によって試験される。いくつかの実施形態において、本明細書に開示される経口剤形は、胃の酸性環境から保護され、少なくとも2時間、少なくとも3時間、少なくとも4時間、少なくとも5時間、6時間、少なくとも7時間、または少なくとも8時間溶解しない。少なくとも1つの実施形態において、経口剤形は少なくとも6時間エンドキシフェンを放出しない。別の実施形態では、経口剤形は、エンドキシフェン又その塩を少なくとも2時間放出しない。

40

【0220】

他の実施形態では、本明細書に開示されるエンドキシフェンまたはその塩を含む組成物における(Z) - エンドキシフェンの10%未満が、投与の2時間後に胃において放出され; またはここで、(Z) - エンドキシフェンの40%未満が、投与の4時間後に胃において放出され; あるいは、USP 711の方法によって試験されるように、(Z) - エンドキシフェンの50%未満は、投与の6時間後に胃において放出される。

【0221】

50

別の実施形態では、本明細書に開示される組成物は、投与の4時間後に(Z)-エンドキシフェンの40%未満、投与の2時間後に10%未満の(Z)-エンドキシフェン；および、USP 711の方法によって試験されるように、投与の6時間後に(Z)-エンドキシフェンの50%未満を胃において放出する。

【0222】

さらに他の実施形態において、USP 711の方法によって試験されるように、エンドキシフェンの少なくとも10%が投与の4時間後に放出され；または、エンドキシフェンの少なくとも30%が投与の6時間後に放出され；または、エンドキシフェンの少なくとも40%が投与の7時間後に放出され；または、エンドキシフェンの少なくとも50%が投与の8時間後に放出されるように、組成物が小腸において放出するように製剤化される。 10

【0223】

さらなる実施形態において、USP 711の方法によって決定されるように、組成物は、投与の8時間後に結腸において、エンドキシフェンの少なくとも50%を放出するように製剤化される。

【0224】

さらなる実施形態において、組成物は、投与の4時間後に結腸において、エンドキシフェンの少なくとも20%；投与の6時間後にエンドキシフェンの少なくとも40%；投与の7時間後にエンドキシフェンの少なくとも60%；または投与の8時間後にエンドキシフェンの少なくとも80%を放出するように製剤化される。 20

【0225】

経口剤形は経口投与に適した任意の形状、例えば、球状(0.05 - 5 mL)、楕円形(0.05 - 7 mL)、楕円体、洋梨形(0.3 - 5 mL)、円柱状、立方体、規則形状および/または不規則形状であってもよい。経口剤形は、経口投与に適した任意のサイズ、例えば、サイズ0、サイズ2のものであってもよい。

【0226】

当業者は、本明細書に開示される組成物は、当技術分野において既知の賦形剤および本明細書に開示される賦形剤の1つ以上を、所望の製剤または調製物に適切な任意の組み合わせで含み得ることがさらに認識されるだろう。追加の賦形剤は、一般的に、RemingtonのThe Science and Practice of Pharmacy, Meade Publishing Co., United States Pharmacopeia/National Formularyで見られる。当業者は自身のスキルおよび当技術分野の知識ならびに本明細書の開示に基づいて、投与経路に適合する製剤および適切な剤形の調製物に必要な、適切な賦形剤を選択することができるだろう。すべての場合において、最終的な剤形は、製造および使用の条件下で、無菌であり、かつ安定していなければならない。 30

【0227】

本明細書に開示される固形剤の組成物の製剤に関しては、水分活性(A_w)が0.75未満であるため、典型的に、一般生菌数(TAC)およびUSP指標生物を試験する必要はない。出版物“Microbial Bioburden on Oral Solid Dosage Form, by Jose E. Martinez, Pharmaceutical Technology, February 2002, pages 58 to 70”が、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる。 40

【0228】

さらに、本明細書に開示される組成物の製剤も0.75未満の水分活性を有するため、典型的に、詳細な微生物試験を必要としない。TACは、原料、中間材料、または最終生成物のサンプルに存在する全ての生存好気性菌の推定である。サンプルは、最新のUSP 39 <61>、「非無菌製品の微生物学的試験：生菌数試験(Microbiological Examination of Nonsterile Products: Microbial Enumeration Tests)」に従って分析される。 50

【0229】

経口の固形剤形（OSDF）の容認可能なTACは、警告および対策レベルの観点から独創的な組成物の製剤のために確立され、それらのレベルは、それぞれ1000cfuのg/mL、および10,000cfuのg/mLであり得る。20,000cfuのg/mLであるTACは、容認できないとみなされる可能性がある。

【0230】

0.75未満の水分活性を有する液体または流体の製剤などの他の製剤に関しては、特定の微生物（黄色ブドウ球菌、シュードモナス・エルギノーサ（*Ps. aeruginosa*）、サルモネラ、カンジダ・アルビカンス（*C. albicans*）、クロストリジウム、大腸菌および胆汁酸抵抗性グラム陰性菌）についての検査は、USPガイドラインの62章に従って実行される必要がない場合もある。

【0231】

使用方法

化学式（I）、（II）、（III）、および（IV）の化合物、本明細書に開示されるエンドキシフェン塩 本明細書に開示されるエンドキシフェンの多形態、ならびに、それらを含む組成物は、それらを必要とする被験体、例えば、ホルモン依存性乳房障害、ホルモン依存性生殖器系障害、または両方を患っているか、あるいは患うリスクがある被験体の処置に使用するための薬剤の製造において使用することができる。

【0232】

ホルモン依存性乳房障害、ホルモン依存性生殖器系障害、またはその両方を患っているか、あるいは患うリスクがある被験体を寛解するか、治すことが意図される場合、本開示の組成物は、一次療法として、ネオアジュバント療法（一次療法に対する）の一部として、またはアジュバント療法レジメンの一部として、使用することができる。

【0233】

特定の実施形態において、障害はホルモン依存性乳房障害である。他の実施形態では、障害はホルモン依存性生殖器系障害である。さらに別の実施形態において、被験体は、ホルモン依存性乳房障害およびホルモン依存性生殖器系障害の両方を患っている。いくつかの実施形態において、ホルモン依存性障害は、良性乳房障害、過形成、非定型性、異型乳管過形成、異型小葉過形成、乳房密度の増加、女性化乳房、DCIS、LCIS、乳癌、子宮内膜癌、卵巣癌、子宮体癌、子宮頸癌、膣癌または外陰癌である。

【0234】

いくつかの実施形態では、乳房障害は乳房密度の増加である。例えば、乳房障害は、クラスB（以前はクラスII）、クラスC（以前はクラスIII）、またはクラスD（以前はクラスIV）の乳房密度である。

【0235】

いくつかの実施形態において、ホルモン依存性乳房障害またはホルモン依存性生殖器系障害は、思春期早発症である。他の実施形態では、ホルモン依存性乳房障害またはホルモン依存性生殖器系障害は、マッキューン・オルブライト症候群である。

【0236】

いくつかの実施形態において、乳房障害は女性化乳房である。いくつかの実施形態において、女性化乳房は、基礎疾患に二次的に現れる。従って、いくつかの実施形態では、被験体は、また前立腺癌、肝硬変および肝疾患、男性性腺機能低下症、甲状腺機能亢進症、腎不全、血液透析を受けている患者、またはI型糖尿病から成る群から選択される基礎疾患も患っている。特定の実施形態において、被験体は、基礎疾患として前立腺癌を患っており。ここで、被験体は女性化乳房を有しているか、あるいは有するリスクがある。

【0237】

特定の実施形態において、乳癌は、DCIS、LCIS、ILC、IDC、MIC、炎症性乳癌、ER陽性（ER+）乳癌、HER2+乳癌、腺様嚢胞癌、軽度の腺扁平上皮癌、髄様癌、粘液癌（または膠様癌）、乳頭癌、管状癌、化生癌、または微小乳頭癌である。少なくとも1つの実施形態において、単一の乳癌腫瘍は、前述のものの組み合わせであ

るか、あるいは浸潤性癌と上皮内癌の混合である場合がある。

【0238】

本開示は、腫瘍の発生および進行の様々な段階における本明細書で開示される化合物および組成物の使用を企図し、進行性および/または侵襲性腫瘍、すなわち、手術または放射線療法などの処置の局所的な様式によって治すのに適していない被験体の明らかな疾患、転移性疾患、あるいは、局所進行性疾患の処置を含む。従って、いくつかの実施形態では、乳癌は、前癌、初期段階の癌、非転移性癌、前転移性癌、または局所進行癌である。少なくとも1つの実施形態において、乳房障害は転移性癌である。いくつかの実施形態では、被験体は前立腺癌をさらに患っている。

【0239】

重篤な副作用、低い患者コンプライアンス、および被験体に見られる低い血漿エンドキシフェンレベルによる薬物への抵抗性にもかかわらず、そのような障害の治療法の現在の選択は、タモキシフェンのままである。そのような被験体は、例えば、CYP2D6、CYP3A4、またはCYP2C9においてCYP遺伝子突然変異を有するなどのいくつかの理由、例えば、その活性代謝物、エンドキシフェン、または低機能または機能障害のエストロゲン受容体に対して、タモキシフェンを代謝させることができなくして、十分なタモキシフェン摂取を妨げる（あるいは減少させる）などの理由のために、まだ特定されていない他の理由のために、タモキシフェンを投与する際に低いエンドキシフェンレベルを有する可能性がある。20mgの経口でタモキシフェンを投与された被験体の血漿タモキシフェンの報告された治療レベルは30nMである（(Lyone et al. Genet Med. 2012 Dec; 14(12): 990-1000)）。被験体における低い血漿エンドキシフェンの根底にあるメカニズムにもかかわらず、本開示の組成物はあらゆる疾病に有用であり、ここで、被験体は、低いエンドキシフェンを有するか、あるいは、被験体は、ホルモン依存性乳房障害またはホルモン依存性生殖器系障害を患っているか、あるいは患うリスクがある。したがって、本開示の組成物は、タモキシフェン抵抗性の、ホルモン依存性乳房障害またはホルモン性生殖器系障害の処置においてとりわけ重要であり得る。

【0240】

特定の実施形態において、医薬組成物がとりわけ有用である患者集団が本明細書で提供される。本開示の組成物はさらに、ホルモン依存性乳房障害またはホルモン依存性生殖器系障害を患っているタモキシフェン抵抗性の被験体の処置において、とりわけ重要である。従って、いくつかの実施形態では、本明細書に開示される組成物は、ホルモン依存性乳房障害、ホルモン依存性生殖器系障害、またはその両方を患っているか、あるいは患うリスクがある、タモキシフェン耐性またはタモキシフェン抵抗性の被験体の処置に有用である。いくつかの実施形態において、本明細書に開示される投与量でそのような被験体に投与される、エンドキシフェングルコネートなどのエンドキシフェン塩を含む組成物が有利であろう。

【0241】

さらに、Donneyongらは、タモキシフェンと、プロザックおよびパキシル（パロキセチン）などの選択的セロトニン再取り込み阻害剤（SSRI）の薬物との間に薬理相互作用が存在し、乳癌被験体に有害であることを示した（Donneyong et al. BMJ 2016; 354: i5014）。SSRI薬物は、SSRI薬物を服用している被験体のタモキシフェンからエンドキシフェンへの肝臓代謝を低下させるか、あるいは止める。したがって、特定の実施形態では、本開示の組成物での処置によって利益を得るであろうSSRI薬物で処置されているか、あるいは処置される患者集団が本明細書で提供される。

【0242】

経口的に投与される本明細書に開示される組成物は、30nMより大きい定常状態レベル、例えば、30nM～80nMの範囲のレベル、または30nM～300nMの範囲レベルで、被験体の血漿エンドキシフェンを維持する。いくつかの実施形態において、血漿

10

20

30

40

50

の定常状態のエンドキシフェンレベルは $> 40 \text{ nM}$ に維持される。 30 nM より大きい定常状態レベルのそのような血漿エンドキシフェンの維持は、 30 nM 未満の血漿エンドキシフェンレベルで、ホルモン依存性乳房障害またはホルモン依存性生殖器系障害、とりわけ、乳癌の再発の可能性を減少させるという点で効果的である。本明細書に開示される組成物を投与することは、タモキシフェン (16 nM 未満の血漿エンドキシフェンレベルを有する)、タモキシフェンの中間代謝物 (27 nM 未満の血漿エンドキシフェンレベルを有する) の代謝活性欠損者である被験体にとって特に有利である。このことは、SSRI 薬物などの抗うつ剤、例えば、シタロプラム (セレкса)、エスシタロプラム (レクサプロ)、フルオキセチン (プロザック)、パロキセチン (パキシル、 *Pexeva*)、セルトラリン (ゾロフト)、ビラゾドン (*Vibryd*) など処置されている、あるいは処置される被験体、例えば、うつを有するか、あるいは有する可能性が高い被験体に有利である。

10

【 0 2 4 3 】

被験体にタモキシフェンの初回量を投与し、被験体の血漿エンドキシフェンの定常状態レベルを決定することによって、被験体がタモキシフェン抵抗性であるか否かを判定することができる。タモキシフェンを投与された被験体における血漿エンドキシフェンの定常状態レベルは、タモキシフェン抵抗性のある被験体のバイオマーカーとして役立つ。血漿エンドキシフェンレベル (急性および / または定常状態) は、タモキシフェンを投与後の被験体から収集された試験サンプル (血液サンプルであり得る) を被験体から得ることによって決定することができる。血漿または血清は、バイオマーカーのエンドキシフェンレベルを試験するための血液サンプルから得ることができる。初回量は、少なくとも 1 日、2 日、3 日、15 日、1 週間、2 週間、4 週間、1 ヶ月、2 ヶ月、3 ヶ月、4 ヶ月、5 ヶ月、または 6 ヶ月にわたり、タモキシフェンを毎日投与することを含む。被験体はまた、少なくとも 1 日、2 日、3 日、15 日、1 週間、2 週間、4 週間、1 ヶ月、2 ヶ月、3 ヶ月、4 ヶ月、5 ヶ月、6 ヶ月、1 年、2 年、3 年、4 年、5 年、または 10 年にわたり、タモキシフェンを含む第 1 の組成物を毎日投与され得る。

20

【 0 2 4 4 】

被験体の血漿エンドキシフェンの定常状態レベルは、試験サンプルにおいてエンドキシフェンを測定することによって判定することができる。被験体の血漿エンドキシフェンの定常状態レベルは、基準血漿エンドキシフェンレベルと比較される。本開示の目的のために、基準血漿レベルは 30 nM である。被験体の血漿エンドキシフェンレベルが 30 nM 未満であると判定される場合、被験体はタモキシフェン抵抗性であると定義される。ホルモン依存性乳房障害またはホルモン依存性生殖器系障害を患っている、あるいは患うリスクがあるそのようなタモキシフェン抵抗性の被験体は、本明細書に開示される (Z) - エンドキシフェンまたはその塩を含む経口組成物、または本明細書に開示されるエンドキシフェンの多形形態を被験体に投与することによって、処置される。いくつかの実施形態において、そのような被験体に投与された組成物は (Z) - エンドキシフェン遊離塩基を含む。いくつかの実施形態において、そのような被験体に投与された組成物は、多形形態、例えば、エンドキシフェンの形態 I、形態 II、または形態 III を含む。他の実施形態では、そのような被験体に投与された組成物は、(Z) - エンドキシフェン D グルコネート、(Z) - エンドキシフェン L - グルコネート、(E) - エンドキシフェン D グルコネート、(E) - エンドキシフェン L - グルコネート、またはそれらの組み合わせからなる群から選択される、エンドキシフェン D グルコネートを含む。他の実施形態では、エンドキシフェンを含む組成物は、エンドキシフェン HCl またはエンドキシフェンシトレートである。本開示はまた、被験体の血漿エンドキシフェンレベルが、定期的にもまたは必要に応じて、追跡あるいはモニタリングされることを企図する。必要な場合、タモキシフェンの初回量を投与された被験体は、試験結果に基づいて、エンドキシフェンを含む組成物を継続的に投与することによって、自身の血漿エンドキシフェンの定常状態レベルを調整することができる。

30

40

【 0 2 4 5 】

50

10

20

30

40

50

他の態様では、被験体は、ホルモン依存性乳房障害、ホルモン依存性生殖器系障害、またはその両方を示すか、あるいはモニタリングすることができる自身のバイオマーカープロファイルに関して試験された試験サンプルを試験することができる。そのようなバイオマーカーは当技術分野において既知であり、非限定的な例として、バイオマーカー、例えば、CYP2D6、BRCA-1、BRCA-2、ER、PR、Her2、uPA、PAI、Tf、p53、Ki67、サイトケラチン、癌腫瘍抗原、およびMammaprint、OncotypeDx、PAM50、EndoxPredict、MammoStrat、および他の診断試験および予測試験によって測定される他のバイオマーカーを含む。被験体がホルモン依存性乳房障害、ホルモン依存性生殖器系障害、またはその両方を患っているか、あるいは患うリスクがあることを示す、バイオマーカープロファイルを有する被験体は、本明細書に開示される組成物を投与されることができる。一態様において、本開示は、ホルモン依存性乳房障害、ホルモン依存性生殖器系障害、またはその両方を患っているか、あるいは患うリスクがある被験体を処置する方法を提供し、上記方法は、被験体のタモキシフェン抵抗性またはタモキシフェン耐性の状態を判定し、本明細書に記載される組成物を被験体に投与する工程を含む。

【 0 2 4 9 】

いくつかの態様では、タモキシフェン抵抗性またはタモキシフェン耐性の被験体を処置する方法が本明細書で提供され、上記方法は、エンドキシフェン、またはその塩あるいは多形形態を含む組成物を被験体に投与する工程を含む。

【 0 2 5 0 】

いくつかの実施形態において、ホルモン感受性乳房障害、ホルモン感受性生殖器系障害、またはその両方を患っているか、あるいは患うリスクがある、タモキシフェン抵抗性の被験体を処置する方法が本明細書に開示され、上記方法は、エンドキシフェンまたはその塩を含む経口組成物を被験体に投与する工程を含み、ここで、被験体は、30 nM未満、25 nM未満、20 nM未満、15 nM未満、10 nM未満、5 nM未満、または1 nM 10
未満の血漿エンドキシフェンレベルを有する。特定の実施形態において、エンドキシフェン塩を含む組成物は、エンドキシフェングルコネート、エンドキシフェン HCl、またはエンドキシフェンシトレートである。他の実施形態では、少なくとも90%の(Z)-エンドキシフェンまたはその塩を含む経口の固形剤形が投与される。他の実施形態では、エンドキシフェンの多形形態I、形態II、または形態IIIの少なくとも90%を含む経口の固形剤形が投与される。

【 0 2 5 1 】

タモキシフェン抵抗性の被験体を処置する方法が本明細書でさらに提供され、上記方法は：(a)被験体から得られた試験サンプルにおける血漿エンドキシフェンレベルを決定するか、あるいは決定している工程と；(b)基準血漿エンドキシフェンレベルを有する 20
試験サンプルにおける血漿エンドキシフェンのレベルを比較するか、比較しているか、あるいは決定している工程と；(c)基準血漿エンドキシフェンレベルと比較して、試験サンプルにおける血漿エンドキシフェンレベルの低下を決定する工程と；(d)エンドキシフェンまたはその塩あるいは多形形態を含む組成物を被験体に投与する工程と、を含む。エンドキシフェンまたはその塩あるいは多形形態を含む組成物の投与は、被験体における血漿エンドキシフェンのレベルを、30 nMより大きい定常状態レベルに維持する。いくつかの実施形態において、被験体における血漿エンドキシフェンのレベルは、30 nM ~ 80 nMの範囲の定常状態レベルで維持される。

【 0 2 5 2 】

ホルモンの依存性乳房障害またはホルモンの依存性生殖器系障害を患っているか、あるいは患うリスクがある被験体を処置する方法が本明細書で提供され、上記方法は：(a)被験体にエンドキシフェンを含む第1の組成物を投与する工程と；(b)被験体から得られた試験サンプルにおける血漿エンドキシフェンのレベルを決定するか、決定している工程と；(c)基準レベルの血漿エンドキシフェンと比較して、試験サンプルにおける血漿 30
エンドキシフェンレベルの低下を決定するか、あるいは決定している工程と；(d)被験体に本明細書に開示される経口組成物を投与する工程と、を含む。被験体は、少なくとも1日、2日、3日、15日、1週間、2週間、4週間、1ヶ月、2ヶ月、3ヶ月、4ヶ月、5ヶ月、6ヶ月、1年、2年、3年、4年、5年、または10年にわたって、タモキシフェンを含む第1組成物を毎日投与され得る。いくつかの実施形態において、エンドキシフェンまたはその塩あるいは多形形態を含む経口組成物の投与は、30 nM以上のレベル 40
で被験体の血漿エンドキシフェンを維持する。他の実施形態では、エンドキシフェンまたはその塩あるいは多形形態を含む経口組成物の投与は、30 nM ~ 300 nM (例えば、30 nM ~ 200 nM、または30 nM ~ 80 nM)の範囲のレベルで被験体の血漿エンドキシフェンを維持する。いくつかの実施形態において、被験体は、(Z)-エンドキシフェン グルコネート、(Z)-エンドキシフェン L-グルコネート、(E)-エンドキシフェン D-グルコネート、(E)-エンドキシフェン L-グルコネート、またはそれらの組み合わせを含む経口組成物を投与される。他の実施形態では、エンドキシフェン塩を含む経口組成物は、エンドキシフェン HClまたはエンドキシフェンシトレートである。いくつかの実施形態において、被験体は、本明細書に開示されるエンドキシフェンの多形形態I、形態II、または形態IIIを含む経口組成物を投与される。 50

【 0 2 5 3 】

ホルモン依存性乳房障害またはホルモン依存性生殖器系障害を患っている被験体を処置する方法が本明細書で提供され、上記方法は：（a）タモキシフェンを含む第1の組成物を被験体に投与する工程と；（b）被験体から得られた試験サンプルにおける被験体のタモキシフェン代謝産物プロファイルを決するか、あるいは決定している工程と；（c）基準タモキシフェン代謝産物プロファイルにおける基準血漿エンドキシフェンレベルを比較するために、被験体のタモキシフェン代謝産物プロファイルに基づいて、被験体の血漿エンドキシフェンレベルの低下を判定する工程と；（d）エンドキシフェンまたはその塩あるいは多形形態を含む経口組成物を被験体に投与する工程と、を含む。特定の実施形態において、エンドキシフェンを含む組成物は、エンドキシフェングルコネート、エンドキシフェン H C 1、またはエンドキシフェンシトラートである。いくつかの実施形態において、組成物は、エンドキシフェンの多形形態 I、形態 I I、または形態 I I I を含む。

10

【 0 2 5 4 】

ホルモン依存性乳房障害またはホルモン依存性生殖器系障害を処置されている被験体における血漿エンドキシフェンレベルを調整する方法が本明細書で提供され、上記被験体は、1つ以上の C Y P 2 D 6 または C Y P 3 A 4 突然変異を有するか、あるいは以前にタモキシフェンの初回量を投与されたことがあり、および基準血漿エンドキシフェンレベル未満の血漿エンドキシフェンレベルを有し、上記方法は：（a）タモキシフェンの初回量投与の後に被験体の血漿エンドキシフェンレベルを測定する工程と；（b）被験体の血漿エンドキシフェンレベルを基準血漿エンドキシフェンレベルと比較する工程と；（c）3 0 n M より大きいレベルで被験体の血漿エンドキシフェンレベルを維持するために、エンドキシフェンまたはその塩あるいは多形形態を含む経口組成物を被験体に投与する工程と、を含む。いくつかの実施形態において、エンドキシフェンまたはその塩あるいは多形形態を含む経口組成物の投与は、3 0 n M ~ 3 0 0 n M（例えば、3 0 n M ~ 2 0 0 n M、または 3 0 n M ~ 8 0 n M）の範囲のレベルで被験体の血漿エンドキシフェンを維持する。いくつかの実施形態において、被験体の血漿エンドキシフェンレベルは、定常状態レベルで維持される。被験体は、少なくとも1日、2日、3日、15日、1週間、2週間、4週間、1ヶ月、2ヶ月、3ヶ月、4ヶ月、5ヶ月、または6ヶ月にわたって、タモキシフェンの初回量を毎日投与され得る。

20

【 0 2 5 5 】

以前にタモキシフェン初回量を投与されたことがあり、および3 0 n M 未満の血漿エンドキシフェンレベルを有する、ホルモン依存性乳房障害またはホルモン性生殖器系障害を処置されている被験体における血漿エンドキシフェンレベルを調整するための方法が本明細書で提供され、上記方法は：（a）タモキシフェンの初回量投与の後に、被験体の血漿タモキシフェン代謝産物のエンドキシフェンレベルを測定する工程と；（b）タモキシフェン代謝産物のエンドキシフェンの血漿レベルを、正常なタモキシフェン代謝産物エンドキシフェンレベルの基準レベルと比較する工程と；（c）合成的に調製されたエンドキシフェンを含む組成物の調整用量を投与する工程であって、ここで、合成的に調製されたエンドキシフェンの調節用量は、被験体の血漿エンドキシフェンを3 0 n M より大きいレベルに維持するのに十分である、工程と、を含む。いくつかの実施形態において、合成的に調製されたエンドキシフェンを含む第2の組成物の投与は、3 0 n M ~ 3 0 0 n M（例えば、3 0 n M ~ 2 0 0 n M、3 0 n M ~ 8 0 n M）の範囲のレベルで被験体の血漿エンドキシフェンを維持する。いくつかの実施形態において、被験体がエンドキシフェンの所望の血漿レベルを示すまで、工程（a）~（c）が繰り返され得る。

30

40

【 0 2 5 6 】

一態様において、本開示は、ホルモン依存性乳房障害、ホルモン依存性生殖器系障害、またはその両方を患っているか、あるいは患うリスクがある被験体を処置する方法を企図し、上記方法は、被験体の乳房組織を切除するか、被験体に対して放射線療法を行うか、あるいは、本明細書に開示されるエンドキシフェンまたはその塩あるいは多形形態を含む経口組成物を投与する工程を含む。他の態様では、本開示は、ホルモン依存性乳房障害、

50

ホルモン依存性生殖器官障害、またはその両方を患っているか、あるいは患うリスクがある被験体を処置する方法を企図し、上記方法は、被験体の乳房組織を切除する前、または被験体に対して放射線療法を行う前に、本明細書に開示される経口組成物を投与する工程を含む。

【0257】

被験体に投与される用量は通常、単位剤形であり得る。各投与単位形態におけるエンドキシフェンの範囲の例は、0.01 mg ~ 200 mg である。用量は、一般的に、所望の薬理学的および生理学的効果を達成するための活性遊離薬物の代謝放出の際の、投与製剤によって生成される薬理学的に活性な（Z）遊離型の、モルベースでの有効な量および当量であるものとする。いくつかの実施形態において、エンドキシフェンまたはエンドキシフェン塩あるいは多形形態を含む組成物は、0.01 mg ~ 200.0 mg の用量で被験体に投与される。他の実施形態において、エンドキシフェンまたはエンドキシフェン塩あるいは多形形態を含む経口組成物は、1 mg ~ 200.0 mg の用量で被験体に投与される。いくつかの実施形態において、エンドキシフェンまたはエンドキシフェン塩あるいは多形形態を含む経口組成物は、単位用量当たり、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 または 200 mg の用量で被験体に投与される。特定の実施形態において、エンドキシフェンの少なくとも90%の（Z）-エンドキシフェン（wt/wt）を含む経口組成物は、単位用量当たり、1 mg、2.0 mg、4.0 mg、6 mg、8 mg、10 mg、20 mg、40 mg、50 mg、100 mg または 200 mg の用量で投与される。いくつかの実施形態において、エンドキシフェン D-グルコネートを含む組成物は、単位用量当たり、0.5 mg、1 mg、2 mg、4.0 mg、6 mg、8 mg、10 mg、20 mg、40 mg、50 mg、100 mg、および 200 mg で投与される。いくつかの実施形態において、1 mg の（Z）-エンドキシフェン D-グルコネートを含む組成物が投与される。他の実施形態において、1 mg の（Z）-エンドキシフェン L-グルコネートを含む組成物が投与される。さらに他の実施形態において、2 mg の（Z）-エンドキシフェン D-グルコネートおよび（E）-エンドキシフェン D-グルコネートを含む組成物が投与される。特定の実施形態において、多形体、例えば、エンドキシフェン（wt/wt）の多形形態 I、形態 II、または形態 III の少なくとも90%を含む経口組成物が、単位用量当たり、1 mg、2.0 mg、4.0 mg、6 mg、8 mg、10 mg、20 mg、40 mg、50 mg、100 mg、または 200 mg の用量で投与される。いくつかの実施形態において、多形形態、例えば、エンドキシフェンの形態 I、形態 II、または形態 III を含む組成物が、0.01 ~ 20 mg の範囲の用量で投与される。

【0258】

乳癌を患う被験体のマンモグラフィ検診を用いた乳癌の成長速度試験は、50 ~ 59 歳の女性の第25のパーセンタイルにおける乳癌の成長速度が、治療法への被験体の迅速な曝露の満たされていない必要性を示すということを明らかにした（Weeden - Feckjaer et al. Breast Cancer Research 2008 10 : R41）。癌の成長速度をさらに減少することができるエンドキシフェンなどの抗癌の治療薬の迅速な吸収および生物学的利用能が非常に望ましい。

【0259】

一態様において、エンドキシフェンの最大レベルおよび定常状態の血漿レベルの迅速な達成は、本開示の特定の態様である。本開示は、本明細書に開示される組成物の被験体への投与は、組成物の投与後2 ~ 30時間以内、3 ~ 20時間以内、2 ~ 10時間以内、または4 ~ 8時間以内でエンドキシフェンの最大の血漿レベルを達成する。従って、いくつかの実施形態では、エンドキシフェンの最大の（ピーク）血漿レベルまでの時間は、組成物の投与後2 ~ 10時間の範囲である。いくつかの実施形態では、エンドキシフェンの最

大の血漿レベルまでの時間は、本明細書に開示される組成物の投与後 4 ~ 8 時間の範囲である。

【0260】

エンドキシフェンの定常状態の血漿レベルの迅速な達成もまた非常に望ましい。(Z) - エンドキシフェンまたはその塩あるいは多形形態を含む、本明細書に開示される組成物を投与された被験体におけるエンドキシフェンの血漿レベルは、迅速に定常状態を達成する。定常状態の血漿レベルは、7日目~21日目に達成することができる。いくつかの実施形態において、定常状態の血漿レベルは、本明細書に開示される組成物の毎日の投与後、7日目までに達成することができる(図5)。

【0261】

一態様において、本開示では、本明細書に開示される組成物から放出された循環エンドキシフェンが、タモキシフェンよりも速く除去され得る。タモキシフェンの最終消失半減期は5-7日(Jordan C. Steroids. 2007 Nov; 72(13): 829-842)であると言われており、タモキシフェンのピーク濃度時間は投与後およそ5時間である。本明細書に開示される組成物から放出されたエンドキシフェンは、タモキシフェンよりも有意に短い、30~60時間の範囲の最終消失半減期を有し得る。いくつかの実施形態において、平均半減期は40~53時間の範囲である。1mg~4mgの(Z) - エンドキシフェンまたはその塩あるいは多形形態を含む組成物について、 AUC_{24hr} (21日目)/ AUC_{0-inf} (1日目)の平均比率は、典型的には、0.7~1.2の範囲である。したがって、本明細書に開示される組成物から放出されるエンドキシフェンの蓄積は、継続的な処置にわたって有意に変化しない。

【0262】

他の態様では、本開示では、本明細書に開示される組成物の投与が、治療上有効なエンドキシフェンの吸収を達成する。

【0263】

曲線下面積 $AUC(0-24hr)$ (「 AUC_{24hr} 」)は、投与(0時間)の時間から24時間の期間にわたる、薬物への被験体の総曝露を記載する。(Z) - エンドキシフェンまたはその塩を含む組成物は典型的に、1mg~4mgの(Z) - エンドキシフェンを含む組成物の初回(第1の)量の1日目に、150時間*ng/mL~600時間*ng/mLの平均(AUC_{24hr})を達成する。(Z) - エンドキシフェンまたはその塩を含む組成物は典型的に、1mg~4mgの(Z) - エンドキシフェンを含む組成物の初回(第1の)量の21日目に、400時間*ng/mL~2500時間*ng/mLの平均 AUC_{24hr} を達成する。

【0264】

$AUC(0-inf)$ (「 AUC_{0-inf} 」)、つまり、分析された体液(通常、血漿、血液、または血清)中を循環する薬物の時間平均濃縮は、薬物への被験体の総曝露を記載する。本開示では、被験体へのエンドキシフェンへの曝露(AUC_{0-inf})は用量比例性であり得る。いくつかの実施形態において、 AUC_{0-inf} は、200時間*ng/mL~10000時間*ng/mLの範囲である。他の実施形態において、 AUC_{0-inf} は、300時間*ng/mL~8000時間*ng/mLの範囲である。特定の
実施形態において、 AUC_{0-inf} は、1mg~4mgの(Z) - エンドキシフェンの用量範囲にわたって400時間*ng/mL~6000時間*ng/mLの範囲である(例えば、表17を参照)。

【0265】

主治医などの医療従事者は、被験体における組成物の薬物動態プロファイルに基づいて投与計画を調整してもよい。

【0266】

一態様において、本開示の組成物は、単独でまたは併用療法で 사용할 ことができる。例えば、本明細書に開示される組成物は、一次療法、ネオアジュバント治療、またはアジュバント療法の一部として、1つ以上の治療剤と組み合わせて使用されてもよい。本開示

10

20

30

40

50

の組成物が、ネオアジュバントまたはアジュバント療法としての手術および放射などの他の治療と組み合わせて使用することができることを、本開示の態様は開示する。組成物の組み合わせは、治療剤の効果を改善するように作用することができ、したがって、標準的な癌治療薬を改善するために使用することができる。例えば、被験体が前立腺癌を患っており、前立腺癌の処置のためのピカルタミドまたはエンザルタミド治療を受けている場合、治療の結果として、被験体は女性化乳房を発症する可能性が高い。本明細書に開示される組成物は、女性化乳房を処置および/または予防するために、前立腺癌を患っている被験体に併用療法として投与することができる。別の例として、ER+/Her2+陽性乳癌を患っている被験体は、トラスツズマブまたは抗腫瘍性または免疫療法などの他の腫瘍薬物との併用療法を受けており、ならびに、本明細書に開示される組成物は、そのようなER+/Her2+陽性乳癌を患っている被験体を処置するために使用することができる。従って、いくつかの実施形態では、組成物は、ピカルタミド、エンザルタミドまたは抗癌薬、例えば、トラスツズマブ、抗悪性腫瘍薬、例えば、カベシタピン(Xeloda)、カルボプラチン(パラプラチン)、シスプラチン(Platinol)、シクロホスファミド(Neosar)、ドセタセル(Docefrez、タキソテル)、ドキソルビシン(アドリアマイシン)、ペグ化リポソームドキソルビシン(Doxil)、エピルビシン(Elleence)、フルオロウラシル(5-FU、Aducci)、ゲムシタピン(ジェムザール)、メトトレキサート(複数の商品名)、パクリタキセル(タキソール)、タンパク質結合パクリタキセル(Abraxane)、ピノレルピン(ナベルピン)、エリブリン(ハラヴェン)、イクサベピロン(Ixempra)、およびATPカセット結合タンパク質阻害剤を含む。

【0267】

他の態様では、本明細書に開示される組成物は、被験体におけるエンドキシフェンの生物学的利用能を増大する治療剤を含み得る。P-糖タンパク質(P-gp、ABCB1)は、脳、肝臓、および小腸だけでなく、癌細胞においても発現された非常に効率的な薬物排出ポンプであり、それは、薬物動態に影響を及ぼし、多くの抗癌薬に対して治療抵抗性を与える。従って、いくつかの実施形態では、組成物は、乳癌耐性タンパク質(BCRPタンパク質)およびP-gpの阻害剤などの、ATP結合カセット(ABCファミリー)輸送体の阻害剤をさらに含む。BCRPタンパク質およびP-Gpのいくつかの阻害剤は、当技術分野において既知である。例えば、BCRPタンパク質の阻害剤は、シクロスポリン、オメブラゾール、パントプラゾール、サキナビル、およびタクロリムスを含む。

【0268】

P-gp阻害剤の非限定的な例は、第一世代の阻害剤、例えば、ベラパミル、サイクロスポリンA、レセルピン、キニジン、ヨヒンビン、タモキシフェンおよびトレミフェン、第二世代の阻害剤、例えば、デクスベラパミル、デクスニグルジピン(dexniguldipine)、バルスポダール(valspodar)(PSC 833)、およびドフェキダールフマレート(Dofequidar fumarate)(MS-209)、第3の生成P-gp阻害剤、例えば、シクロプロピルベンゾスベランゾスキダル(cyclopropyl dibenzosuberane zosuquidar)(LY 335979)、ラニクイダル(laniquidar)(R101933)、マイトテイン(NSC-38721)、ビリコダル(biricodar)(VX-710)、エラクリダル(elacridar)(GF120918/GG918)、ONT-093、タリキダル(tariquidar)(XR9576)、ならびにHM30181および抗P-gpモノクローナル抗体、例えば、MRK-16を含む。

【0269】

本開示は、ホルモン依存性乳房障害、ホルモン依存性生殖器系障害、またはその両方を患っている、あるいは患うリスクがある被験体の処置に使用するための組成物の1つ以上を含有する治療キットをさらに提供する。本開示のキットは、本明細書に開示される経口組成物、経口組成物を収容するための密封容器、および経口投与される組成物の使用説明書を含み得る。一態様において、本開示のキットは第2の治療剤を含むことができる。そ

のような第2治療剤は、ピカルタミド、エンザルタミドまたは抗癌薬、例えば、トラスツズマブ、抗悪性腫瘍薬、例えば、カペシタピン（ゼローダ）、カルボプラチン（パラプラチン）、シスプラチン（Platinol）、シクロホスファミド（Neosar）、ドセタセル（Docetaxel）、タキソテル、ドキソルビシン（アドリアマイシン）、ベグ化リボソームドキソルビシン（Doxil）、エピルビシン（Ellence）、フルオロウラシル（5-FU、Aducci）、ゲムシタピン（ジェムザール）、メトトレキサート（複数の商品名）、パクリタキセル（タキソール）、タンパク質結合パクリタキセル（Abraxane）、ピノレルピン（ナベルピン）、エリブリン（ハラヴェン）、イキサベピロン（Ixempra）、およびATP結合カセット（ABCの輸送体）阻害剤、例えば、P-gp阻害剤を含む。

10

【0270】

例示的な組成物

例示的な非限定的な組成物が以下に提供される。上述のように、パーセンテージ（％）は、組成物の全重量（wt/wt）に基づいた重量による量（amounts by weight）を指す。組成物の異なる構成成分の合計は、組成物全体の最大100％（wt/wt）になる。少なくとも90％（90％）の（Z）-エンドキシフェン遊離塩基は、任意の組成物におけるエンドキシフェンの総重量と比較した、（Z）-エンドキシフェン異性体のパーセント重量を指す。

【0271】

一態様において、本開示は、（Z）-エンドキシフェン、式（I）の化合物、式（II）の化合物、およびそれらの塩ならびに多形形態を製造するための産業上拡張可能なプロセスに関する。

20

【0272】

一態様において、本開示は、（Z）-エンドキシフェンを製造する産業上拡張可能なプロセスに関し、上記プロセスは：（a）（E）-エンドキシフェンと（Z）-エンドキシフェンの混合物、式（III）の化合物を、EtOAc（1：1、1：20 wt/wt）中の6NのHCl（1：1、1：5 wt/wt）に対して反応させる工程；（b）8NのNaOH（1：1、1：20 wt/wt）で中和する工程；（c）EtOAc（1：1～1：10 wt/wt）で1回以上洗浄する工程；（d）20％のNaCl（1：1～1：5 wt/wt）で抽出する工程；（e）活性炭（1：0.01～1：1）と反応させる工程；（f）IPA（1：1～1：10 wt/wt）で1回以上洗浄し、MeOH/PPW（1：1～1：10 wt/wt）で抽出する工程を含み、ここで、wt/wtは、（E）-エンドキシフェンと（Z）-エンドキシフェンの混合物、例えば、式（III）の化合物に対するものである。

30

【0273】

一態様において、本開示は、以下のものを含む（E）-エンドキシフェンと（Z）-エンドキシフェンの混合物（式（III）の化合物）を製造するための産業上拡張可能なプロセスに関し、上記プロセスは：（a）式（II）の化合物を、THF（4.4 wt/wt）中のプロピオフェノンと反応させること；（b）THF（8.9 wt/wt）中のTiCl₄（1.4 wt/wt）およびZn（0.9 wt/wt）の溶液を調製すること；および、（c）（E）-エンドキシフェンと（Z）-エンドキシフェンの混合物を形成するために、工程（a）の式（II）の化合物を、工程（b）からのTHF中のTiCl₄およびZnと反応させること、を含み、ここで、wt/wtは式（II）の化合物に対するものである。

40

【0274】

一態様において、本開示は、（E）-エンドキシフェンと（Z）-エンドキシフェンの混合物、式（III）の化合物を製造する産業上拡張可能なプロセスに関し、上記プロセスは：（a）25％の塩化アンモニウム（1：20 wt/wt）およびシリカ（セライト）（1：1 wt/wt）で抽出する工程；（b）THF（1：1～1：5 wt/wt）で1回以上洗浄する工程；（c）20％の塩化ナトリウム（1：3 wt/wt）で1回以上

50

洗浄する工程；(c) EtOAc (1 : 4 . 5 w t / w t) を用いて蒸留する工程；および (d) (1 : 2 v / v) EtOAc / n - ヘプタン (1 : 3 . 8 w t / w t) を用いて結晶化する工程、の1つ以上の工程を含み、ここで、w t / w t は、式 (I I) の化合物に対するものである。

【 0 2 7 5 】

一態様において、本開示は、(E) - エンドキシフェンと(Z) - エンドキシフェンの混合物、式 (I I I) の化合物を製造する産業上拡張可能なプロセスに関し、上記プロセスは：(a) 4 0 % の K_2CO_3 (1 : 2 w t / w t) で1回以上抽出する工程；(b) 1 N NaOH (1 : 1 0 w t / w t) および MeTHF (1 : 1 ~ 1 : 1 0 w t / w t) で抽出する工程；(c) MeTHF (1 : 1 ~ 1 : 2 0 w t / w t) でさらに2回抽出する工程；(d) 2 0 % の塩化ナトリウム (1 : 5 w t / w t) で抽出する工程；(e) IPA (1 : 4 . 5 w t / w t) を用いて蒸留する工程；および、(f) (1 : 2 . 7 v / v) IPA / n - ヘプタン (1 : 3 . 4 w t / w t) を用いて結晶化する工程、の1つ以上の工程を含み、ここで、w t / w t は式 (I I) の化合物に対するものである。

10

【 0 2 7 6 】

一態様において、本開示は、含む式 (I I) の化合物を製造するための産業上拡張可能なプロセスに関し、上記プロセスは：(a) 式 (I) (1当量) の化合物を、THF (4 . 9 w t / w t) 中の DIPEA (3 w t / w t) と反応させる工程；(b) 1 - クロロエチル クロロホルメート (3 . 3 w t / w t) を加える工程；(c) メタノール (4 . 0 w t / w t) を用いて1 ~ 5 回蒸留する工程；(d) メタノール (3 . 2 w t / w t) を用いて蒸留する工程；(e) メタノール (3 . 2 w t / w t) / 6 N の HCl (4 w t / w t) と反応させる工程；および、(f) 8 N の NaOH (5 w t / w t) を用いて中和する工程を含み、ならびに、ここで、w t / w t は式 (I) の化合物に対するものである。

20

【 0 2 7 7 】

一態様において、本開示は、本明細書に記載されるプロセスに従って調製された(Z) - エンドキシフェン、(E) - エンドキシフェン、式 (I I I) の化合物、式 (I I) の化合物、およびそれらの塩に関する。一態様において、本開示は、本明細書に開示されるプロセスに従って調製された(Z) - エンドキシフェンに関し、ここで、(Z) - エンドキシフェンは、少なくとも6ヶ月、少なくとも9ヶ月、少なくとも12ヶ月、または少なくとも18ヶ月間、周囲温度で安定している。

30

【 0 2 7 8 】

本明細書に開示されるプロセスに従って調製された(Z) - エンドキシフェン遊離塩基は、< 1 % の不純物を有する。さらに他の態様において、本明細書に開示されるプロセスに従って調製された(E) / (Z) - エンドキシフェン遊離塩基は< 1 % の不純物を有する。

【 0 2 7 9 】

一態様において、本開示は、本明細書に開示される方法のいずれかに従って調製された(Z) - エンドキシフェン遊離塩基またはその塩を含む組成物に関する。

【 0 2 8 0 】

他の態様では、本開示は、本明細書に開示される方法のいずれかに従って調製された(Z) - エンドキシフェン遊離塩基またはその塩を含む組成物に関し、ここで、(Z) - エンドキシフェンは、組成物における総エンドキシフェンの少なくとも90 % の(Z) - エンドキシフェン遊離塩基 w t / w t である。

40

【 0 2 8 1 】

さらに他の態様において、組成物は(E) - エンドキシフェンをさらに含み、ここで、(E) - エンドキシフェン対(Z) - エンドキシフェンの比(E / Z 比)は、1 : 9 9 ; 5 : 9 5 ; 1 0 : 9 0 ; 1 5 : 8 5 ; 2 0 : 8 0 ; 2 5 : 7 5 ; 3 0 : 7 0 ; 4 0 : 7 0 ; 4 5 : 5 5 ; 5 0 : 5 0 ; 5 5 : 4 5 ; 6 0 : 4 0 ; 6 5 : 4 5 ; または7 0 : 3 0 である。

50

【0282】

さらなる態様において、組成物は（E）-エンドキシフェンを含み、ここで、E / Z比は45 : 55 ~ 55 : 45の範囲であるか、あるいはおよそ1 : 1である。

【0283】

一態様において、組成物は、本明細書に開示される方法のいずれかに従って調製された（Z）-エンドキシフェンまたはその塩あるいは多形形態を含み、ここで、（Z）-エンドキシフェンは、少なくとも6ヶ月、少なくとも9ヶ月、少なくとも12ヶ月、または少なくとも18ヶ月間、周囲温度で安定している。

【0284】

他の態様では、組成物は、本明細書に開示される方法のいずれかに従って調製された（Z）-エンドキシフェンまたはその塩を含み、ここで、 10

a . 上記組成物は20 , 000 g / mL以下の一般生菌数を有し ;

b . USP 921の方法Icによって試験されたときに、組成物の含水量は1 . 0 %以下であり ;

c . 組成物の水分活性（Aw）は0 . 9未満であり ;

d . USP 281の方法によって試験されたときに、強熱残分が0 . 1 %以下であり ;

e . USP 231の方法IIによって試験されたときに、重金属は20 ppm以下であり ; または、

f . 検証済みのHPLC方法によって試験されたときに、メタノールは3000 ppm以下であり、テトラヒドロフランは720 ppm以下であり、イソプロパノールは5000 ppm以下であり、酢酸エチルは5000 ppm以下であり ; n - ヘプタンは5000 ppm以下であり、および、エタノールは5000 ppm以下である。 20

【0285】

さらに他の態様において、本明細書に開示される方法のいずれかに従って調製された（Z）-エンドキシフェンまたはその塩を含む組成物は、単位用量当たり、0 . 01 mg ~ 200 mgの（Z）-エンドキシフェンまたはその塩あるいは多形形態を含む。

【0286】

さらに他の態様において、本明細書に開示される方法のいずれかに従って調製された（Z）-エンドキシフェンまたはその塩を含む組成物は、単位用量当たり、1 mg ~ 20 mgの（Z）-エンドキシフェンまたはその塩あるいは多形形態を含む。 30

【0287】

さらなる態様において、本明細書に開示される方法のいずれかに従って調製された（Z）-エンドキシフェンまたはその塩を含む組成物は、0 . 01 % ~ 20 %（wt / wt）のエンドキシフェンまたはそれらの塩あるいは多形形態を含む。

【0288】

さらなる態様において、本開示は、本明細書に開示される方法のいずれかに従って調製された（Z）-エンドキシフェンまたはその塩を含む組成物に関し、ここで、上記組成物は、0 . 1 % ~ 10 %（wt / wt）の（Z）-エンドキシフェンまたはその塩あるいは多形形態を含む。

【0289】

他の態様では、本開示は、本明細書に開示される方法のいずれかに従って調製された（Z）-エンドキシフェンその塩を含む組成物に関し、上記組成物は1つ以上の賦形剤をさらに含む。 40

【0290】

さらに他の態様において、本開示は、本明細書に開示される方法のいずれか従って調製された（Z）-エンドキシフェンまたはその塩を含む組成物に関し、上記組成物は、1つ以上の賦形剤をさらに含み、ここで、上記賦形剤は、結合剤、充填剤、崩壊剤、潤滑剤、滑剤、制御放出剤、腸溶コーティング剤、皮膜剤、可塑剤、甘味料、香料、またはそれらの組み合わせである。

【0291】

さらに他の態様において、本開示は、本明細書に開示される方法のいずれかに従っても調製された（Ｚ）-エンドキシフェンまたはその塩を含む組成物に関し、上記組成物は、１つ以上の賦形剤をさらに含み、ここで、上記賦形剤は、組成物の約０．１％～約９９％のｗｔ／ｗｔである。

【０２９２】

さらなる態様において、本開示は、本明細書に開示される方法のいずれかに従って調製された（Ｚ）-エンドキシフェンまたはその塩を含む組成物に関し、ここで、上記組成物は、酸不溶性ポリマー、メチルクリレート・メタクリル酸コポリマー、セルロースアセテートフタレート（ＣＡＰ）、セルロースアセテートサクシネート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネート（ヒプロメロースアセテートサクシネート）、ポリビニルアセテートフタレート（ＰＶＡＰ）、メチルメタクリレート・メタクリル酸コポリマー、セラック、セルロースアセテートトリメリテート（cellulose acetate trimellitate, sodium alginate）、アルギン酸ナトリウム、ゼイン、合成ワックス、マイクロクリスタリンワックス、パラフィンワックス、カルナバワックスおよびミツロウを含むワックス、ポリエトキシ化ヒマシ油誘導体、硬化油、グリセリルモノベネート、ジベネート、トリベネート、モノステアリン酸グリセリン、ジステアリン酸グリセリル、長鎖アルコール、例えば、ステアリルアルコール、セチルアルコール、およびポリエチレングリコール、ならびにその混合物からなる群から選択される１つ以上の制御放出剤を含む。

10

20

【０２９３】

一態様において、本開示は、本明細書に開示される方法のいずれかに従って調製された（Ｚ）-エンドキシフェンまたはその塩を含む組成物に関し、ここで、上記組成物は、経口、非経口、局所、および管内の送達のために製剤化される。

【０２９４】

他の態様では、本開示は、本明細書に開示される方法のいずれかに従って調製された（Ｚ）-エンドキシフェンまたはその塩を含む組成物に関し、ここで、経口送達のために製剤化された上記組成物は、錠剤、カプレット、カプセル剤、丸剤、粉末、トローチ、エリキシル剤、懸濁液、シロップ、ウェハ、チューインガム、ドラジェ、およびロゼンジである。

30

【０２９５】

さらに他の態様において、本開示は、本明細書に開示される方法のいずれかに従っても調製された（Ｚ）-エンドキシフェンまたはその塩を含む組成物に関し、ここで、経口送達のために製剤化された上記組成物は、腸溶錠剤として製剤化された錠剤、腸溶カプレットとして製剤化されたカプレット、および腸溶カプセルとして製剤化されたカプセル剤である。

【０２９６】

さらに他の態様において、本開示は、本明細書に開示される方法のいずれかに従って調製された（Ｚ）-エンドキシフェンまたは塩を含む組成物に関し、ここで、経口送達のために製剤化された上記組成物は、遅延放出錠剤として製剤された錠剤、遅延放出カプレットとして製剤化されたカプレット、または遅延放出カプセル剤として製剤化されたカプセル剤である。

40

【０２９７】

さらに他の態様において、本開示は、本明細書に開示される方法のいずれかに従って調製された（Ｚ）-エンドキシフェンまたはその塩を含む組成物に関し、ここで、上記組成物は、経口の送達のために製剤化され、およびここで、ＵＳＰ ７１１または７０１の方法によって試験されるように、上記組成物は：

- a．投与後２時間でエンドキシフェンの１０％未満；
- b．投与後２時間でエンドキシフェンの２０％未満；
- c．投与後２時間でエンドキシフェンの３０％未満；

50

- d . 投与後 4 時間でエンドキシフェンの 4 0 % 未満 ; または、
 - e . 投与後 6 時間でエンドキシフェンの 5 0 % 未満
- を、胃において放出する。

【 0 2 9 8 】

さらに他の態様において、本開示は、本明細書に開示される方法のいずれかに従って調製された (Z) - エンドキシフェンまたはその塩を含む組成物に関し、ここで、上記組成物は、経口送達のために製剤化され、およびここで、 U S P 7 1 1 または 7 0 1 の方法によって試験されるように、上記組成物は :

- a . 投与後 2 時間で (Z) エンドキシフェンの 1 0 % 未満 ;
 - b . 投与後 2 時間で (Z) エンドキシフェンの 2 0 % 未満 ;
 - c . 投与後 4 時間で (Z) エンドキシフェンの 4 0 % 未満 ; または、
 - d . 投与後 6 時間で (Z) エンドキシフェンの 5 0 % 未満
- を、胃において放出する。

10

【 0 2 9 9 】

他の態様では、本開示は、本明細書に開示される方法のいずれかに従って調製された (Z) - エンドキシフェンまたはその塩を含む組成物に関し、ここで、上記組成物は、経口送達のために製剤化され、およびここで、 U S P 7 1 1 または 7 0 1 の方法によって試験されるように、上記組成物は、エンドキシフェンの少なくとも 4 0 % 、少なくとも 5 0 % 、少なくとも 6 0 % 、少なくとも 7 0 % 、少なくとも 8 0 % 、または少なくとも 9 0 % を腸において放出する。

20

【 0 3 0 0 】

他の態様では、本開示は、本明細書に開示される方法のいずれかに従って調製された (Z) - エンドキシフェンまたはその塩を含む組成物に関し、ここで、上記組成物は、経口送達のために製剤化され、およびここで、 U S P 7 1 1 または 7 0 1 の方法によって試験されるように、上記組成物は、投与後 2 時間で、エンドキシフェンの少なくとも 4 0 % 、少なくとも 5 0 % 、少なくとも 6 0 % 、少なくとも 7 0 % 、少なくとも 8 0 % 、または少なくとも 9 0 % を、腸において放出する。

【 0 3 0 1 】

他の態様では、本開示は、本明細書に開示される方法のいずれかに従って調製された (Z) - エンドキシフェンまたはその塩を含む組成物に関し、ここで、上記組成物は、経口送達のために製剤化され、およびここで、 U S P 7 1 1 または 7 0 1 の方法によって試験されるように、上記組成物は、投与後 3 時間で、エンドキシフェンの少なくとも 4 0 % 、少なくとも 5 0 % 、少なくとも 6 0 % 、少なくとも 7 0 % 、少なくとも 8 0 % 、または少なくとも 9 0 % を腸において放出する。

30

【 0 3 0 2 】

他の態様では、本開示は、本明細書に開示される方法のいずれかに従って調製された (Z) - エンドキシフェンまたはその塩を含む組成物に関し、ここで、上記組成物は、経口送達のために製剤化され、およびここで、 U S P 7 1 1 または 7 0 1 の方法によって試験されるように、上記組成物は、投与後 4 時間で、エンドキシフェンの少なくとも 4 0 % 、少なくとも 5 0 % 、少なくとも 6 0 % 、少なくとも 7 0 % 、少なくとも 8 0 % 、または少なくとも 9 0 % を腸において放出する。

40

【 0 3 0 3 】

他の態様において、本開示は、本明細書に開示される方法のいずれかに従って調製された (Z) - エンドキシフェンまたはその塩を含む組成物に関し、ここで、上記組成物は、経口送達のために製剤化され、およびここで、 U S P 7 1 1 または 7 0 1 の方法によって試験されるように、上記組成物は :

- a . 投与の 4 時間後にエンドキシフェンの少なくとも 1 0 % ;
- b . 投与の 6 時間後にエンドキシフェンの少なくとも 3 0 % ;
- c . 投与の 7 時間後にエンドキシフェンの少なくとも 4 0 % ;
- d . 投与の 8 時間後にエンドキシフェンの少なくとも 5 0 % ;

50

- e . 投与の 2 時間後にエンドキシフェンの少なくとも 5 0 % ;
- f . 投与の 2 時間後にエンドキシフェンの少なくとも 6 0 % ;
- g . 投与の 2 時間後にエンドキシフェンの少なくとも 7 0 % ;
- h . 投与の 2 時間後にエンドキシフェンの少なくとも 8 0 % ; または
- i . 投与の 2 時間後にエンドキシフェンの少なくとも 9 0 %

を、小腸において放出する。

【 0 3 0 4 】

他の態様では、本開示は、本明細書に開示される方法のいずれかに従って調製された (Z) - エンドキシフェンまたはその塩を含む組成物に関し、ここで、上記組成物は、経口送達のために製剤化され、およびここで、USP 711の方法によって試験されるように、上記組成物は、投与の 8 時間後にエンドキシフェンの少なくとも 5 0 % を結腸において放出するように製剤化される。

10

【 0 3 0 5 】

他の態様では、本開示は経口投与のために製剤化された組成物に関し、上記組成物は：単位用量当たり 1 m g ~ 2 0 0 m g のエンドキシフェンを含み；およびここで、上記組成物は少なくとも 6 ヶ月間安定している。

【 0 3 0 6 】

他の態様では、本開示は経口投与のために製剤化された組成物に関し、上記組成物は：単位用量当たり 1 m g ~ 2 0 0 m g のエンドキシフェンを含み；ここで、エンドキシフェンは、少なくとも 9 0 % の (Z) - エンドキシフェン遊離塩基であり；および

20

ここで：

上記組成物は、20,000 g / m l 以下の一般生菌数を有し；

USP 921の方法Icによって決定されたときに、(Z) - エンドキシフェンの含水量は 1 % 以下であり；

USP 281の方法によって試験されたときに、(Z) - エンドキシフェンの強熱残分は 0 . 1 0 % 以下であり；または、

USP 231の方法IIによって試験されたときに、重金属は 2 0 p p m 以下である。

【 0 3 0 7 】

他の態様では、本開示は経口投与のために製剤化された組成物に関し、上記組成物は：単位用量当たり 1 m g ~ 2 0 0 m g のエンドキシフェンを含み、

30

ここで、上記組成物は、腸溶錠剤、腸溶カプレット、および腸溶カプセルとして製剤され；

ここで、USP 711の方法によって決定されるように、上記組成物は：

投与の 4 時間後のエンドキシフェンの少なくとも 2 5 % ；

投与の 6 時間後のエンドキシフェンの少なくとも 3 0 % ；

投与の 7 時間後のエンドキシフェンの少なくとも 4 0 % ；または、

投与の 8 時間後のエンドキシフェンの少なくとも 5 0 % ；

が小腸において放出されるように製剤化され、あるいは、

ここで、USP 711の方法によって決定されるように、上記組成物は、結腸において少なくとも 5 0 % のエンドキシフェンを放出するように製剤化される。

40

【 0 3 0 8 】

他の態様では、本開示は経口の固形剤形の組成物に関し、上記組成物は：単位用量当たり 1 m g ~ 2 0 0 m g のエンドキシフェンを含み；

ここで、エンドキシフェンは、少なくとも 9 0 % の (Z) - エンドキシフェン遊離塩基を有し；および、

上記組成物は、20,000 g / m l 以下の一般生菌数を有し；

USP 921の方法Icによって決定されたときに、(Z) - エンドキシフェンの含水量は 1 % 以下であり；

USP 281の方法によって試験されたときに、(Z) - エンドキシフェンの強熱残分は 0 . 1 0 % 以下であり；または、

50

USP 231の方法IIによって試験されたときに、重金属は20 ppm以下であり；および、

上記組成物は、腸溶錠剤、腸溶カプレットおよび腸溶カプセルとして製剤化され；ならびに、

エンドキシフェンはニート (neat) であり；または、

上記組成物は、結合剤、充填剤、崩壊剤、潤滑剤、滑剤、制御放出剤、腸溶コーティング剤、皮膜剤、可塑剤、着色剤、甘味料、および香料、またはそれらの組み合わせからなる群から選択される賦形剤を含む。

【0309】

他の態様では、本開示は、本明細書に記載されるプロセスによって調製された (Z) - エンドキシフェン遊離塩基を含む腸溶カプセルに関する。 10

【0310】

他の態様では、本開示は、単位用量当たり、ニートエンドキシフェンを1 mg ~ 200 mg 含む腸溶カプセルに関し；

ここで、エンドキシフェンは、少なくとも90%の (Z) - エンドキシフェン遊離塩基を有し；および、

上記組成物は、20,000 g/ml以下の一般生菌数を有し；

USP 921の方法Icによって決定されたときに、(Z) - エンドキシフェンの含水量は1%以下であり；

USP 281の方法によって試験されたときに、(Z) - エンドキシフェンの強熱残分は0.10%以下であり；ならびに、 20

USP 231の方法IIによって試験されたときに、重金属は20 ppm以下である。

【0311】

他の態様では、本開示は、本明細書に記載されるプロセスのいずれかによって調製された (Z) - エンドキシフェンまたはその塩あるいは多形形態を含む組成物に関し、ここで、エンドキシフェン塩は、アレコリン、ベシレート、重炭酸塩、重酒石酸塩、ブチルプロミド、クエン酸塩、カンシラート、グルコネート、グルタメート、グリコリルアルサニレート、ヘキシルレゾルシノール、ヒドラバミン、臭化水素酸塩、塩酸塩、ヒドロキシナフトエート、イセチオネート、マレート、マンデレート、メシレート、メチルプロマイド、メチルプロマイド、メチルニトラート、メチルスルファート、ムカート、ナプシレート、ニトラート、パマオエート (エンボネート)、パントテナート、フォスフェート/ジホスフェート、ポリガラクトネート、サリチラート、ステアレート、サルフェート、タンニン酸塩、テオクレート、およびリエチオジド、ベンザチン、クレミゾール、クロロプロカイン、コリン、ジエチルアミン、ジエタノールアミン、ジエタノールアミン、エチレンジアミン、メグルミン、ピペラジン、プロカイン、アルミニウム、バリウム、ビスマス、リチウム、マグネシウム、カリウム、および亜鉛からなる群から選択される。 30

【0312】

さらに他の態様において、本開示は、本明細書に記載されるプロセスのいずれかによって調製された (Z) - エンドキシフェンまたはそれらの塩あるいは多形形態を含む組成物に関し、ここで、エンドキシフェン塩はエンドキシフェングルコネートである。 40

【0313】

さらに他の態様において、本開示は、本明細書に記載されるプロセスのいずれかによって調製された (Z) - エンドキシフェンまたはその塩あるいは多形形態を含む組成物に関し、ここで、エンドキシフェン塩は、(Z) - エンドキシフェン D グルコネート、(E) - エンドキシフェン D グルコネート、(Z) - エンドキシフェン L - グルコネート、および (E) - エンドキシフェン L - グルコネート、またはそれらの組み合わせからなる群から選択されるエンドキシフェングルコネートである。

【0314】

さらに他の態様において、本開示は、本明細書に記載されるプロセスのいずれかによって調製された (Z) - エンドキシフェンまたはその塩あるいは多形形態を含む組成物に関 50

し、ここで、エンドキシフェン塩は、エンドキシフェングルコネートであり、および、エンドキシフェングルコネートは、1%、5%、10%、20%、25%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、95%、96%、97%、98%、99%、99.5%、99.99%、または100%(wt/wt)の(Z)-エンドキシフェン Dグルコネートあるいは(Z)-エンドキシフェン L-グルコネートを含む。

【0315】

さらに他の態様において、本開示は、本明細書に記載されるプロセスのいずれかによって調製された(Z)-エンドキシフェンまたはその塩あるいは多形形態を含む組成物に関し、ここで、エンドキシフェン塩は、エンドキシフェングルコネートであり、および、エンドキシフェングルコネートは、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; または、99.99:0.01のZ/E-比で、(Z)-エンドキシフェン Dグルコネートおよび(E)-エンドキシフェン Dグルコネート(wt/wt)を含む。

10

【0316】

さらに他の態様において、本開示は、ホルモン依存性乳房障害、ホルモン依存性生殖系障害、またはその両方の処置および予防のために、本明細書に記載されるプロセスのいずれかによって調製された(Z)-エンドキシフェンまたはその塩あるいは多形形態を含む組成物に関する。

【0317】

20

さらに他の態様において、本開示は、ホルモン依存性乳房障害、ホルモン依存性生殖系障害、またはその両方の処置および予防のために、本明細書に記載されるプロセスのいずれかによって調製された(Z)-エンドキシフェンまたはその塩あるいは多形形態を含む組成物に関し、ここで、ホルモン依存性乳房障害またはホルモン依存性生殖系障害は、良性乳房障害、過形成、非定型性、異型乳管過形成、異型小葉過形成、乳房密度の増加、女性化乳房、DCIS、LCIS、乳癌、思春期早発症、マッキューン・オルブライト症候群、子宮内膜癌、卵巣癌、子宮体癌、子宮頸癌、陰癌、または外陰癌である。

【0318】

さらに他の態様において、本開示は、ホルモン依存性乳房障害、ホルモン依存性生殖系障害、またはその両方の処置および予防のために、本明細書に記載されるプロセスのいずれかによって調製された(Z)-エンドキシフェンまたはその塩あるいは多形形態を含む組成物に関し、ここで、ホルモン依存性乳房障害は乳癌である。

30

【0319】

さらに他の態様において、本開示は、ホルモン依存性乳房障害、ホルモン依存性生殖系障害、またはその両方の処置および予防のために、本明細書に記載されるプロセスのいずれかによって調製された(Z)-エンドキシフェンまたはその塩あるいは多形形態を含む組成物に関し、ここで、ホルモン依存性乳房障害は、乳癌であり、ならびに、乳癌は、前癌、初期段階の癌、非転移性癌、前転移性癌、局所進行癌、または転移性癌である。

【0320】

さらに他の態様において、本開示は、ホルモン依存性乳房障害、ホルモン依存性生殖系障害、またはその両方の処置および予防のために、本明細書に記載されるプロセスのいずれかによって調製された(Z)-エンドキシフェンまたはその塩あるいは多形形態を含む組成物に関し、ここで、ホルモン依存性乳房障害またはホルモン依存性生殖系障害は、タモキシフェン抵抗性あるいはタモキシフェン耐性である。

40

【0321】

また別の態様において、本開示は、本明細書に記載されるプロセスの何れかにより調製される、(Z)-エンドキシフェンまたはその塩あるいは多形体を含む、組成物に関するものであり、前記組成物は必要とする被験体に投与される。

【0322】

また別の態様において、本開示は、本明細書に記載されるプロセスの何れかにより調製

50

される、(Z) - エンドキシフェンまたはその塩あるいは多形体を含む、組成物に関するものであり、前記組成物は必要とする被験体に投与され、前記被験体は、ホルモン依存性乳房障害、ホルモン依存性生殖器障害、またはその両方を抱えている、あるいはそれらを抱えるリスクがある。

【0323】

また別の態様において、本開示は、本明細書に記載されるプロセスの何れかにより調製される、(Z) - エンドキシフェンまたはその塩あるいは多形体を含む、組成物に関するものであり、前記組成物は必要とする被験体に投与され、前記被験体のホルモン依存性乳房障害またはホルモン依存性生殖器障害は、良性乳房障害、過形成、非定型性、異型乳管過形成、非定型小葉過形成、乳房密度の増加、女性化乳房、DCIS、LCIS、乳癌、思春期早発症、マッキューン・オルブライト症候群、子宮内膜癌、卵巣癌、子宮体癌、子宮頸癌、膣癌、または外陰癌である。

10

【0324】

また別の態様において、本開示は、本明細書に記載されるプロセスの何れかにより調製される、(Z) - エンドキシフェンまたはその塩あるいは多形体を含む、組成物に関するものであり、前記組成物は必要とする被験体に投与され、前記被験体は乳癌を抱え、乳癌は、前癌、初期段階の癌、非転移性癌、前転移性癌、局所的に進行した癌、または転移性癌である。

【0325】

また別の態様において、本開示は、本明細書に記載されるプロセスの何れかにより調製される、(Z) - エンドキシフェンまたはその塩あるいは多形体を含む、組成物に関するものであり、前記組成物は必要とする被験体に投与され、前記被験体は前立腺癌を抱え、および前記被験体は前立腺癌治療を受けている、またはそれを開始する予定がある。

20

【0326】

また別の態様において、本開示は、本明細書に記載されるプロセスの何れかにより調製される、(Z) - エンドキシフェンまたはその塩あるいは多形体を含む、組成物に関するものであり、前記組成物は必要とする被験体に投与され、前記被験体は前立腺癌を抱え、前記被験体は女性化乳房を抱えている、またはそのリスクがある。

【0327】

また別の態様において、本開示は、本明細書に記載されるプロセスの何れかにより調製される、(Z) エンドキシフェンまたはその塩あるいは多形体を含む、組成物に関するものであり、前記組成物は、ホルモン依存性乳房障害、ホルモン依存性生殖器障害、またはその両方を抱えているあるいはそれらを抱えるリスクがある被験体に投与され、被験体のホルモン依存性乳房障害またはホルモン依存性生殖器障害には、タモキシフェン抵抗性またはタモキシフェン耐性がある。

30

【0328】

また別の態様において、本開示は、本明細書に記載されるプロセスの何れかにより調製される、(Z) エンドキシフェンまたはその塩あるいは多形体を含む、組成物に関するものであり、前記組成物は被験体に、0.01mg、0.05mg、0.1mg、0.25mg、0.5mg、0.75mg、1.0mg、1.5mg、2.0mg、4mg、5mg、10mg、20mg、25mg、50mg、または200mgの単位投与量の(Z) - エンドキシフェンにおいて投与される。

40

【0329】

また別の態様において、本開示は、本明細書に記載されるプロセスの何れかにより調製される、(Z) エンドキシフェンまたはその塩あるいは多形体を含む、組成物に関するものであり、前記組成物は被験体に、0.01mg、0.05mg、0.1mg、0.25mg、0.5mg、0.75mg、1.0mg、1.5mg、2.0mg、4mg、5mg、10mg、20mg、25mg、50mg、または200mgの投与量の(Z) - エンドキシフェンにおいて投与される。

【0330】

50

本明細書に記載されるプロセスの何れかにより調製される、(Z)エンドキシフェンまたはその塩あるいは多形体を含む、組成物に関するものであり、前記組成物は被験体に、1日1回、1日2回、1日3回、1日4回、隔日、週に2回、毎週、隔週、月に2回、4ヶ月に1回、6ヶ月に1回、または毎年投与される。

【0331】

また別の態様において、本開示は、本明細書に記載されるプロセスの何れかにより調製される、(Z)エンドキシフェンまたはその塩あるいは多形体を含む、組成物に関するものであり、前記組成物の経口投与は、被験体の血漿エンドキシフェンを、30 nMを超えるレベルに維持する。

【0332】

また別の態様において、本開示は、本明細書に記載されるプロセスの何れかにより調製される、(Z)-エンドキシフェンまたはその塩あるいは多形体を含む、組成物に関するものであり、前記組成物は被験体に併用療法薬として投与される。

【0333】

また別の態様において、本開示は、本明細書に記載されるプロセスの何れかにより調製される、(Z)エンドキシフェンまたはその塩あるいは多形体を含む、組成物に関するものであり、前記組成物は被験体に、一時治療薬、ネオアジュバント療法薬、またはアジュバント療法薬として投与される。

【0334】

また別の態様において、本開示は、本明細書に記載されるプロセスの何れかにより調製される、(Z)-エンドキシフェンまたはその塩あるいは多形体を含む、組成物に関するものであり、前記組成物は被験体に単独で、または第2の治療薬と組み合わせて投与される。

【0335】

また別の態様において、本開示は、本明細書に記載されるプロセスの何れかにより調製される、(Z)-エンドキシフェンまたはその塩あるいは多形体を含む、組成物に関するものであり、前記組成物は被験体に単独で、または第2の治療薬と組み合わせて投与され、第2の治療薬は、ピカルタミド、エンザルタミド、または抗癌薬、例えばトラスツズマブ、抗悪性腫瘍剤、例えばカペシタピン(ゼローダ)、カルボプラチン(パラプラチン)、シスプラチン(プラチノール)、シクロホスファミド(Neosar)、ドセタセル(Docetaxel)、タキソテル、ドキソルビシン(アドリマイシン)、ペグ化リポソームドキソルビシン(ドキシル)、エピルビシン(Ellence)、フルオロウラシル(5-FU、アドルシル)、ゲムシタピン(ジェムザール)、メトトレキサート(複数の商標)、パクリタキセル(タキソール)、タンパク質結合パクリタキセル(アブラキサン)、ビンORELBIN(ナベルピン)、エリブリン(ハラヴェン)、イクサベピロン(イグゼンプラ)、またはATP結合カセット輸送体の阻害剤である。

【0336】

また別の態様において、本開示は被験体を処置する方法に関し、該方法は、本明細書に開示されるプロセスの何れか1つに従い調製された組成物を投与する工程を含む。

【0337】

また別の態様において、本開示は被験体を処置する方法に関し、該方法は、本明細書に開示されるプロセスの何れか1つに従い調製された、(Z)-エンドキシフェンまたはその塩あるいは多形体を含む組成物を投与する工程を含む。

【0338】

また別の態様において、本開示は被験体を処置する方法に関し、該方法は、本明細書に開示されるプロセスの何れか1つに従い調製された、(Z)-エンドキシフェンまたはその塩あるいは多形体を含む組成物を投与する工程を含み、前記被験体は、ホルモン依存性乳房障害、ホルモン依存性生殖器障害、またはその両方を抱えている、あるいはそれらを抱えるリスクがある。

【0339】

10

20

30

40

50

また別の態様において、本開示は被験体を処置する方法に関し、該方法は、本明細書に開示されるプロセスの何れか1つに従い調製された、(Z)-エンドキシフェンまたはその塩あるいは多形体を含む組成物を投与する工程を含み、前記被験体は、ホルモン依存性乳房障害、ホルモン依存性生殖器障害、またはその両方を抱えている、あるいはそれらを抱えるリスクがあり、ホルモン依存性乳房障害またはホルモン依存性生殖器障害は、良性乳房障害、過形成、非定型性、異型乳管過形成、非定型小葉過形成、乳房密度の増加、女性化乳房、DCIS、LCIS、乳癌、思春期早発症、マッキューン・オルブライト症候群、子宮内膜癌、卵巣癌、子宮体癌、子宮頸癌、膣癌、または外陰癌である。

【0340】

また別の態様において、本開示は被験体を処置する方法に関し、該方法は、本明細書に開示されるプロセスの何れか1つに従い調製された、(Z)-エンドキシフェンまたはその塩あるいは多形体を含む組成物を投与する工程を含み、前記被験体は乳癌を抱えている。

10

【0341】

また別の態様において、本開示は被験体を処置する方法に関し、該方法は、本明細書に開示されるプロセスの何れか1つに従い調製された、(Z)-エンドキシフェンまたはその塩あるいは多形体を含む組成物を投与する工程を含み、前記被験体は乳癌を抱え、乳癌は、前癌、初期段階の癌、非転移性癌、前転移性癌、局所的に進行した癌、または転移性癌である。

【0342】

また別の態様において、本開示は被験体を処置する方法に関し、該方法は、本明細書に開示されるプロセスの何れか1つに従い調製された、(Z)-エンドキシフェンまたはその塩あるいは多形体を含む組成物を投与する工程を含み、前記被験体は前立腺癌を抱え、前記被験体は更に女性化乳房を抱える、またはそのリスクがある。

20

【0343】

また別の態様において、本開示は被験体を処置する方法に関し、該方法は、本明細書に開示されるプロセスの何れか1つに従い調製された、(Z)-エンドキシフェンまたはその塩あるいは多形体を含む組成物を投与する工程を含み、前記被験体は、タモキシフェン抵抗性またはタモキシフェン耐性のあるホルモン依存性乳房障害、あるいはホルモン依存性生殖器障害を抱える。

30

【0344】

また別の態様において、本開示は被験体を処置する方法に関し、該方法は、本明細書に開示されるプロセスの何れか1つに従い調製された、(Z)-エンドキシフェンまたはその塩あるいは多形体を含む組成物を投与する工程を含み、前記組成物は被験体に、0.01mg、0.05mg、0.1mg、0.25mg、0.5mg、0.75mg、1.0mg、1.5mg、2.0mg、4mg、5mg、6mg、8mg、10mg、20mg、25mg、50mg、100mg、または200mgの単位投与量において投与される。

【0345】

また別の態様において、本開示は被験体を処置する方法に関し、該方法は、本明細書に開示されるプロセスの何れか1つに従い調製された、(Z)-エンドキシフェンまたはその塩あるいは多形体を含む組成物を投与する工程を含み、前記組成物は被験体に、1日1回、1日2回、1日3回、1日4回、隔日、週に2回、毎週、隔週、月に2回、4ヶ月に1回、6ヶ月に1回、または毎年投与される。

40

【0346】

また別の態様において、本開示は被験体を処置する方法に関し、該方法は、本明細書に開示されるプロセスの何れか1つに従い調製された、(Z)-エンドキシフェンまたはその塩あるいは多形体を含む組成物を投与する工程を含み、前記組成物の経口投与は、被験体の血漿エンドキシフェンを、30nMを超える定常状態レベルに維持する。

【0347】

50

また別の態様において、本開示は被験体を処置する方法に関し、該方法は、本明細書に開示されるプロセスの何れか1つに従い調製された、(Z)-エンドキシフェンまたはその塩あるいは多形体を含む組成物を投与する工程を含み、前記組成物の経口投与は、最初の投与量の投与(1日目)後14日までに30 nMを超える定常状態レベルの被験体の血漿エンドキシフェンを達成する。

【0348】

また別の態様において、本開示は被験体を処置する方法に関し、該方法は、(Z)-エンドキシフェンまたはその塩あるいは多形体を含む組成物を投与する工程を含み、前記組成物の経口投与は、最初の投与量の投与(1日目)後14日までに30 nMを超える定常状態レベルの被験体の血漿エンドキシフェンを達成する。

10

【0349】

また別の態様において、本開示は被験体を処置する方法に関し、該方法は、本明細書に開示されるプロセスの何れか1つに従い調製された、(Z)-エンドキシフェンまたはその塩あるいは多形体を含む組成物を投与する工程を含み、前記組成物の経口投与は、投与後(投与後(post-dose))2~10時間までの被験体におけるエンドキシフェンの最大血漿レベルまでの時間を達成する。

【0350】

また別の態様において、本開示は被験体を処置する方法に関し、該方法は、(Z)-エンドキシフェンまたはその塩あるいは多形体を含む組成物を投与する工程を含み、前記組成物の経口投与は、投与後(投与後(post-dose))2~10時間までの被験体におけるエンドキシフェンの最大血漿レベルまでの時間を達成する。

20

【0351】

また別の態様において、本開示は被験体を処置する方法に関し、該方法は、(Z)-エンドキシフェンまたはその塩あるいは多形体を含む組成物を投与する工程を含み、被験体におけるエンドキシフェンの平均末端排出半減期は、投与後30~60時間に及ぶ。

【0352】

また別の態様において、本開示は被験体を処置する方法に関し、該方法は、(Z)-エンドキシフェンまたはその塩あるいは多形体を含む組成物を投与する工程を含み、被験体におけるエンドキシフェンの平均末端排出半減期は、投与後40~55時間に及ぶ。

【0353】

別の態様において、本開示は、ホルモン依存性乳房障害、ホルモン依存性生殖器障害、またはその両方を抱えている、あるいはそのリスクがある被験体を処置する方法に関し、該方法は、(Z)-エンドキシフェンまたはその塩あるいは多形体を含む経口組成物を投与する工程を含み、前記組成物の投与は：

- a. 投与後30時間~60時間に及ぶ被験体におけるエンドキシフェンの平均半減期；
- b. 投与後2時間~10時間に及ぶエンドキシフェンの最大血漿レベルまでの時間；および
- c. 30 nMを超えるエンドキシフェンの定常状態血漿レベル、を達成する。

【0354】

別の態様において、本開示は、良性乳房障害、過形成、非定型性、異型乳管過形成、非定型小葉過形成、乳房密度の増加、女性化乳房、DCIS、LCIS、乳癌、思春期早発症、マッキューン・オルブライト症候群、子宮内膜癌、卵巢癌、子宮体癌、子宮頸癌、陰癌、および外陰癌から成る群から選択されるホルモン依存性乳房障害またはホルモン依存性生殖器障害を抱えている、あるいはそのリスクがある被験体を処置する方法に関し、該方法は、(Z)-エンドキシフェンまたはその塩あるいは多形体を含む経口組成物を投与する工程を含み、前記組成物の投与は：

40

- a. 投与後30時間~60時間に及ぶ被験体におけるエンドキシフェンの平均半減期；
- b. 投与後2時間~10時間に及ぶエンドキシフェンの最大血漿レベルまでの時間；および
- c. 30 nMを超えるエンドキシフェンの定常状態血漿レベル、を達成する。

50

【 0 3 5 5 】

別の態様において、本開示は、良性乳房障害、過形成、非定型性、異型乳管過形成、非定型小葉過形成、乳房密度の増加、女性化乳房、DCIS、LCIS、乳癌、思春期早発症、マッキューン・オルブライト症候群、子宮内膜癌、卵巣癌、子宮体癌、子宮頸癌、膣癌、および外陰癌から成る群から選択されるホルモン依存性乳房障害またはホルモン依存性生殖器障害を抱えている、あるいはそのリスクがある被験体を処置する方法に関し、該方法は、腸溶錠剤、腸溶カプレット、腸溶カプセル、遅延放出錠剤、遅延放出カプレット、あるいは遅延放出カプセルとして製剤化される、(Z)-エンドキシフェンまたはその塩あるいは多形体を含む経口組成物を投与する工程を含み、前記組成物の投与は：

- a. 投与後30時間～60時間に及ぶ被験体におけるエンドキシフェンの平均半減期； 10
- b. 投与後2時間～10時間に及ぶエンドキシフェンの最大血漿レベルまでの時間；および
- c. 30 nMを超えるエンドキシフェンの定常状態血漿レベル、を達成する。

【 0 3 5 6 】

別の態様において、本開示は、良性乳房障害、過形成、非定型性、異型乳管過形成、非定型小葉過形成、乳房密度の増加、女性化乳房、DCIS、LCIS、乳癌、思春期早発症、マッキューン・オルブライト症候群、子宮内膜癌、卵巣癌、子宮体癌、子宮頸癌、膣癌、および外陰癌から成る群から選択されるホルモン依存性乳房障害またはホルモン依存性生殖器障害を抱えている、あるいはそのリスクがある被験体を処置する方法に関し、該方法は、腸溶錠剤、腸溶カプレット、腸溶カプセル、遅延放出錠剤、遅延放出カプレット、あるいは遅延放出カプセルとして製剤化される、(Z)-エンドキシフェンまたはその塩あるいは多形体を含む経口組成物を投与する工程を含み、前記組成物の投与は：

- a. 投与後30時間～60時間に及ぶ被験体におけるエンドキシフェンの平均半減期； 20
 - b. 投与後2時間～10時間に及ぶエンドキシフェンの最大血漿レベルまでの時間；および
 - c. 30 nMを超えるエンドキシフェンの定常状態血漿レベル、を達成し；および
- ここで、エンドキシフェンの少なくとも50%、エンドキシフェンの少なくとも60%、少なくとも70%、少なくとも80%、あるいは少なくとも90%は、腸に放出される。

【 0 3 5 7 】

別の態様において、本開示は、良性乳房障害、過形成、非定型性、異型乳管過形成、非定型小葉過形成、乳房密度の増加、女性化乳房、DCIS、LCIS、乳癌、思春期早発症、マッキューン・オルブライト症候群、子宮内膜癌、卵巣癌、子宮体癌、子宮頸癌、膣癌、および外陰癌から成る群から選択されるホルモン依存性乳房障害またはホルモン依存性生殖器障害を抱えている、あるいはそのリスクがある被験体を処置する方法に関し、該方法は、腸溶錠剤、腸溶カプレット、腸溶カプセル、遅延放出錠剤、遅延放出カプレット、あるいは遅延放出カプセルとして製剤化される、0.01 mg～200 mgの(Z)-エンドキシフェンまたはその塩あるいは多形体を含む経口組成物を投与する工程を含み、前記組成物の投与は：

- a. 投与後30時間～60時間に及ぶ被験体におけるエンドキシフェンの平均半減期； 30
 - b. 投与後2時間～10時間に及ぶエンドキシフェンの最大血漿レベルまでの時間；および 40
 - c. 30 nMを超えるエンドキシフェンの定常状態血漿レベル、を達成し；および
- ここで、エンドキシフェンの少なくとも50%、エンドキシフェンの少なくとも60%、少なくとも70%、少なくとも80%、あるいは少なくとも90%は、腸に放出される。

【 0 3 5 8 】

別の態様において、本開示は、良性乳房障害、過形成、非定型性、異型乳管過形成、非定型小葉過形成、乳房密度の増加、女性化乳房、DCIS、LCIS、乳癌、思春期早発症、マッキューン・オルブライト症候群、子宮内膜癌、卵巣癌、子宮体癌、子宮頸癌、膣癌、および外陰癌から成る群から選択されるホルモン依存性乳房障害またはホルモン依存性生殖器障害を抱えている、あるいはそのリスクがある被験体を処置する方法に関し、該 50

方法は、腸溶錠剤、腸溶カプレット、腸溶カプセル、遅延放出錠剤、遅延放出カプレット、あるいは遅延放出カプセルとして製剤化される、 $0.01\text{ mg} \sim 200\text{ mg}$ の(Z)-エンドキシフェンまたはその塩あるいは多形体を含む経口組成物を投与する工程を含み、前記組成物の投与は：

- a. 投与後30時間～60時間に及ぶ被験体におけるエンドキシフェンの平均半減期；
- b. 投与後2時間～10時間に及ぶエンドキシフェンの最大血漿レベルまでの時間；および
- c. 30 nM を超えるエンドキシフェンの定常状態血漿レベル、を達成する。

【0359】

別の態様において、本開示は、良性乳房障害、過形成、非定型性、異型乳管過形成、非定型小葉過形成、乳房密度の増加、女性化乳房、DCIS、LCIS、乳癌、思春期早発症、マッキューン・オルブライト、子宮内膜癌、卵巣癌、子宮体癌、子宮頸癌、膣癌、および外陰癌から成る群から選択されるホルモン依存性乳房障害またはホルモン依存性生殖器障害を抱えている、あるいはそのリスクがある被験体を処置する方法に関し、該方法は、腸溶錠剤、腸溶カプレット、腸溶カプセル、遅延放出錠剤、遅延放出カプレット、あるいは遅延放出カプセルとして製剤化される、 $0.01\text{ mg} \sim 200\text{ mg}$ の(Z)-エンドキシフェンまたはその塩あるいは多形体を含む経口組成物を投与する工程を含み、前記組成物の投与は以下を達成する：

- a. 投与後30時間～60時間に及ぶ被験体におけるエンドキシフェンの平均半減期；
 - b. 投与後2時間～10時間に及ぶエンドキシフェンの最大血漿レベルまでの時間；および
 - c. 30 nM を超えるエンドキシフェンの定常状態血漿レベル、を達成し；および
- ここで、エンドキシフェンの少なくとも50%、エンドキシフェンの少なくとも60%、少なくとも70%、少なくとも80%、あるいは少なくとも90%は、腸に放出される。

【0360】

別の態様において、本開示は、良性乳房障害、過形成、非定型性、異型乳管過形成、非定型小葉過形成、乳房密度の増加、女性化乳房、DCIS、LCIS、乳癌、思春期早発症、マッキューン・オルブライト症候群、子宮内膜癌、卵巣癌、子宮体癌、子宮頸癌、膣癌、および外陰癌から成る群から選択されるホルモン依存性乳房障害またはホルモン依存性生殖器障害を抱えている、あるいはそのリスクがある被験体を処置する方法に関し、該方法は、腸溶錠剤、腸溶カプレット、腸溶カプセル、遅延放出錠剤、遅延放出カプレット、あるいは遅延放出カプセルとして製剤化される、 $0.01\text{ mg} \sim 200\text{ mg}$ の(Z)-エンドキシフェンまたはその塩あるいは多形体を含む経口組成物を投与する工程を含み、前記組成物の投与は：

- a. 投与後30時間～60時間に及ぶ被験体におけるエンドキシフェンの平均半減期；
- b. 投与後2時間～10時間に及ぶエンドキシフェンの最大血漿レベルまでの時間；および
- c. 30 nM を超えるエンドキシフェンの定常状態血漿レベル、を達成し；

ここで、無限時間まで外挿される平均曲線下面積(AUC_{0-inf})は、 $200\text{ hr} \cdot \text{ng/mL} \sim 10000\text{ hr} \cdot \text{ng/mL}$ 、 $300\text{ hr} \cdot \text{ng/mL} \sim 8000\text{ hr} \cdot \text{ng/mL}$ 、 $400\text{ hr} \cdot \text{ng/mL} \sim 6000\text{ hr} \cdot \text{ng/mL}$ 、または $700\text{ hr} \cdot \text{ng/mL} \sim 6000\text{ hr} \cdot \text{ng/mL}$ であり；および

ここで、エンドキシフェンの少なくとも50%、エンドキシフェンの少なくとも60%、少なくとも70%、少なくとも80%、あるいは少なくとも90%は、腸に放出される。

【0361】

また別の態様において、本開示は被験体を処置する方法に関し、該方法は、本明細書に開示されるプロセスの何れか1つに従い調製された、(Z)-エンドキシフェンまたはその塩あるいは多形体を含む組成物を投与する工程を含み、前記方法は、一次治療、ネオアジュバント療法、またはアジュバント療法である。

【0362】

また別の態様において、本開示は被験体を処置する方法に関し、該方法は、本明細書に開示されるプロセスの何れか1つに従い調製された、(Z)-エンドキシフェンまたはその塩あるいは多形体を含む組成物を投与する工程を含み、組成物は被験体に併用療法薬として投与される。

【0363】

また別の態様において、本開示は被験体を処置する方法に関し、該方法は、本明細書に開示されるプロセスの何れか1つに従い調製された、(Z)-エンドキシフェンまたはその塩あるいは多形体を含む組成物を投与する工程を含み、組成物は被験体に単独で、または第2の治療薬と組み合わせて投与される。

【0364】

また別の態様において、本開示は被験体を処置する方法に関し、該方法は、本明細書に開示されるプロセスの何れか1つに従い調製された、(Z)-エンドキシフェンまたはその塩あるいは多形体を含む組成物を投与する工程を含み、組成物は被験体に第2の治療薬と共に投与され、前記第2の治療薬は、ピカルタミド、エンザルタミド、または抗癌薬、例えばトラスツズマブ、抗悪性腫瘍剤、例えばカベシタピン(ゼローダ)、カルボプラチン(パラプラチン)、シスプラチン(プラチノール)、シクロホスファミド(Neosar)、ドセタセル(Docefriz、タキソテール)、ドキソルピシン(アドリアマイシン)、ペグ化リボソームドキソルピシン(ドキシル)、エピルピシン(Elleence)、フルオロウラシル(5-FU、アドルシル)、ゲムシタピン(ジェムザール)、メトトレキサート(複数の商標)、パクリタキセル(タキソール)、タンパク質結合パクリタキセル(アブラキサン)、ビノレルビン(ナベルピン)、エリブリン(ハラヴェン)、イクサベピロン(イグゼンプラ)、およびATPカセット結合タンパク質輸送体阻害剤から成る群から選択される。

【0365】

また別の態様において、本開示は、被験体におけるホルモン依存性乳房障害、ホルモン依存性生殖器障害、またはその両方の処置および予防のための使用に関し、前記使用は、タモキシフェンを含む第1の組成物を被験体に投薬すること；

被験体から得た試験サンプルに中の被験体のタモキシフェン代謝産物プロファイルを決定すること；

基準タモキシフェン代謝産物プロファイルにおける血漿エンドキシフェンのレベルと比較して、被験体のタモキシフェン代謝産物プロファイルに基づいて被験体の血漿エンドキシフェンのレベルの低下を判定すること；および

被験体に本開示の組成物を投与すること、を含む。

【0366】

また別の態様において、本開示は、被験体におけるホルモン依存性乳房障害、ホルモン依存性生殖器障害、またはその両方の処置および予防のための使用に関し、前記使用は、タモキシフェンを含む第1の組成物を被験体に投薬すること；

被験体から得た試験サンプルに中の被験体のタモキシフェン代謝産物プロファイルを決定すること；

基準タモキシフェン代謝産物プロファイルにおける血漿エンドキシフェンのレベルと比較して、被験体のタモキシフェン代謝産物プロファイルに基づいて被験体の血漿エンドキシフェンのレベルの低下を判定すること；および

被験体に本開示の組成物を投与すること、を含み；

ここで、組成物は、被験体の血漿エンドキシフェンを、30nMを超える定常状態レベルに維持するのに十分な投与量において経口投与され；

ここで、タモキシフェン代謝産物プロファイルは、少なくともタモキシフェン、4-ヒドロキシタモキシフェン、n-デスメチルタモキシフェン、またはエンドキシフェンのパネルを含み；

ここで、ホルモン依存性乳房障害またはホルモン依存性生殖器障害は、良性乳房障害、過形成、非定型性、異型乳管過形成、非定型小葉過形成、乳房密度の増加、女性化乳房、D

10

20

30

40

50

C I S、L C I S、乳癌、思春期早発症、マツキューン・オルブライト症候群、子宮内膜癌、卵巣癌、子宮体癌、子宮頸癌、膣癌、または外陰癌；ここで、ホルモン依存性乳房障害は、前癌、初期段階の癌、非転移性癌、前転移性癌、局所的に進行した癌、または転移性癌であり；

ここで、ホルモン依存性乳房障害は非転移性癌であり；

ここで、被験体は前立腺癌を抱え、前記被験体は更に女性化乳房を抱えている、またはそのリスクがあり；または

ここで、ホルモン依存性乳房障害またはホルモン依存性生殖器障害は、タモキシフェン抵抗性またはタモキシフェン耐性である。

【0367】

10

また別の態様において、本開示は、ホルモン依存性乳房障害、ホルモン依存性生殖器障害、またはその両方を抱えている、またはそのリスクがある被験体を処置するためのキットに関し、前記キットは、以下を含む：(a)本開示の組成物；(b)組成物を収容するための密閉容器；および(c)経口投与される組成物の使用説明書。

【0368】

また別の態様において、本開示は、ホルモン依存性乳房障害、ホルモン依存性生殖器障害、またはその両方を抱えている、またはそのリスクがある被験体を処置するためのキットに関し、前記キットは、以下を含む：(a)本開示の組成物；(b)組成物を収容するための密閉容器；および(c)経口投与される組成物の使用説明書、ここで、前記キットは第2の治療薬を含み、前記第2の治療薬は、ピカルタミド、エンザルタミド、および抗癌薬、例えばトラスツズマブ、抗悪性腫瘍剤、例えばカペシタビン(ゼローダ)、カルボプラチン(パラプラチン)、シスプラチン(ブラチノール)、シクロホスファミド(Neosar)、ドセタセル(Docefréz、タキソテール)、ドキソルビシン(アドリアマイシン)、ペグ化リポソームドキソルビシン(ドキシル)、エピルピシン(Elleence)、フルオロウラシル(5-FU、アドルシル)、ゲムシタビン(ジェムザール)、メトトレキサート(複数の商標)、パクリタキセル(タキソール)、タンパク質結合パクリタキセル(アブラキサン)、ビノレルビン(ナベルピン)、エリブリン(ハラヴェン)、イクサベピロン(イグゼンプラ)、およびATPカセット結合タンパク質輸送体阻害剤から成る群から選択される。

20

【0369】

30

また別の態様において、本開示は、本明細書に記載されるプロセスの何れかに従い調製された組成物を、必要とする被験体へ、前記組成物を含むキットに含まれる使用説明書に従って投与する方法に関連する。

【実施例】

【0370】

本明細書に使用される略語

A C N / P P W = アセトニトリル / プロセス精製水

N a H C O ₃ = 炭酸水素ナトリウム

H C l = 塩酸

T H F = テトラヒドロフラン

40

M e T H F = 2 - メチルテトラヒドロフラン

C H ₂ C l ₂ = ジクロロメタン

E t O H = エタノール

M e O H = メタノール

E t O A c = 酢酸エチル

I P A = イソプロピルアルコール；イソプロパノール

T F A = トリフルオロ酢酸

T C A = トリクロロ酢酸

P P W = プロセス精製水

I P A / P P W = イソプロピルアルコール / プロセス精製水

50

【0371】

実施例1：(Z)-エンドキシフェン遊離塩基の富化および調製

A. 分別結晶

(Z)-エンドキシフェン遊離塩基(製剤原料)は、(E)-エンドキシフェンと(Z)-エンドキシフェンとの混合物から、本明細書に記載される分別結晶により調製可能である。簡単に、市販で入手可能な、(E)-エンドキシフェンアイソフォームと(Z)-エンドキシフェンアイソフォームとの粗製エンドキシフェン混合物(Astataech Ltd., China)を出発物質として使用することで、(Z)-エンドキシフェンを遊離塩基として調製した。

【0372】

i. E/Z-エンドキシフェン溶液を、各々10倍の容量の溶媒、即ちイソプロパノール(IPA)中にある、51/1、1/1.8、および1/5.8の比率(E/Z比率)において、(E)-エンドキシフェンおよび(Z)-エンドキシフェンを含む1gのエンドキシフェンを懸濁することにより、調製した。溶液の第2のセットを、10倍の容量の溶媒EtOAc中にある51/1、1/1.8、および1/5.8のE/Z比率において1gの各エンドキシフェンを懸濁することにより調製した。溶液を第1の温度50°Cに加熱し、熱いスラリーを作成して、50°Cで一晩撹拌した。熱いスラリーサンプルを、孔径0.5µmのセルロースフィルターを使用して濾過した。その後、混合物を第2の温度、即ち室温23°Cに冷却しつつ12時間撹拌して、結晶化を達成した。冷却サンプルのアリコート、孔径0.5µmのセルロースフィルターを使用して濾過した。固形物および濾液のアリコートを、50°Cおよび23°Cの各温度において得て、HPLC-UVによってモニタリングして、それらのE/Z-エンドキシフェン比率を判定した。(Z)-エンドキシフェンが豊富な濾液、および(E)-エンドキシフェンが豊富な濾液を、それら各々の母液に戻した。

【0373】

サンプルのHPLC-UV解析を、Lunaのフェニル-ヘキシルカラム(粒子径4.6mm×150mm×3µm)を使用して実行した。カラム温度は40°Cであり、サンプル区画温度を周囲温度で維持した。サンプルを、サンプル緩衝液としてメタノール中の0.2mg/mlのサンプルにおける固形物および濾液を溶解することにより調製した。その後、サンプルをカラムへと20µlの注入容量で注入した。同様に、勾配溶離を伴う移動相における軽度酸性(pH4.3)のギ酸アンモニウム緩衝液/メタノールを使用した。移動相系は以下から構成される：移動相A(MPA)緩衝液は水中の0.03%のHCOOH緩衝液を有する10mMのHCOONH₄であり、移動相B(MPB)緩衝液は勾配プログラムが使用されるメタノール中の10mMのHCOONH₄であった。

【0374】

【表1】

表1: 勾配プログラム

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

【0375】

実行時間は30分であり、流量は1.0mL/mであり、遅延時間は5分であった。サンプルをUV検出により243nmにて検出した。保持時間は典型的に、(E)-エンドキシフェンでは12.95~13.20分、および(Z)-エンドキシフェンでは14.0~14.33分であった。(E)-エンドキシフェンに対する相対保持時間(RRT)

は 0.4 ~ 0.9 であり、(Z) - エンドキシフェンでは 1.0 であった。

【 0 3 7 6 】

【 表 2 】

表 2: IPA 及び EtOAc における E/Z-エンドキシフェン 混合物の熱いスラリーからのエンドキシフェンの(Z)-異性体及び(E)-異性体の富化

		サンプル					
		1	2	3	4	5	6
E/Z-エンドキシフェン 比率		51/1	1/1.8	1/5.8	51/1	1/1.8	1/5.8
E/Z-エンドキシフェン		1 g	1 g	1 g	1 g	1 g	1 g
溶剤		IPA (10 X)			EtOAc (10 X)		
50 °C	固形物	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	固形物	≥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%)

10

20

【 0 3 7 7 】

結果 (表 2) は、Z - エンドキシフェンが、IPA および EtOAc により作成されたエンドキシフェン混合物の熱いスラリーからの市販の粗製 E / Z エンドキシフェン出発物質を使用して富化可能であることを示す。Z - エンドキシフェンは、1 : 1 の E / Z を有する E / Z - エンドキシフェン混合物から精製可能であり、混合物中では Z - エンドキシフェンのレベルの方が高く、例えば 1 : 8 および 1 : 5.8 であった。実質的な Z - エンドキシフェン富化を、単一工程において分別結晶方法を使用して達成し、例えば、E / Z 比率は、本明細書に記載される実施例 1 A では 1 : 90 であった。(Z) - エンドキシフェンは、EtOAc 中の (E) - エンドキシフェンよりも可溶性であることが分かった。(Z) - エンドキシフェンはまた、IPA と比較して多くの量で EtOAc の濾液の中に残る傾向があった。固形物および濾液の両方は、(Z) - エンドキシフェン遊離塩基の調製に有用である。濾液を第 1 の濾液 (第 1 の母液) に戻すことによる Z - エンドキシフェンの連続富化も、実行可能である。

30

【 0 3 7 8 】

同様に、E - エンドキシフェンは、E / Z 混合物中に高い E - エンドキシフェンレベルを有する E / Z - エンドキシフェン混合物から精製可能である。

【 0 3 7 9 】

i i . E / Z エンドキシフェン混合物を、IPA / PPW (1 : 1 v / v) の混合物により調製した熱いスラリー中に懸濁させ、抽出し、事前冷却した IPA / PPW (1 : 1) により洗浄して、富化された (Z) - エンドキシフェンを含む結晶固形物および濾液を形成する実験において、同様の結果を得た。

40

【 0 3 8 0 】

B . 固形物画分からの再結晶

(Z) - エンドキシフェンの連続富化は、51 : 1、1 : 1.8、および 1 : 5.6 の E / Z - エンドキシフェン比率を伴うエンドキシフェン混合物、および、分別結晶から得た固形物および母液を、1 回以上の再結晶にさらすことにより実行可能である。

【 0 3 8 1 】

(Z) - エンドキシフェンは、本明細書に記載されるような条件下で、溶媒、例えばエ

50

タノール、酢酸エチル / n - ヘプタン、アセトン / M T B E、I P A、I P A / P P W などによる再結晶により、粗製 E / Z - エンドキシフェン混合物、(Z) が豊富な結晶固形物、および (Z) が豊富な母液から実質的に精製された形態において富化可能である。

【 0 3 8 2 】

エタノール。上記の E / Z - エンドキシフェンの熱い I P A スラリー混合物から得た結晶固形物を使用し、更に精製された Z - エンドキシフェンを得た。23 ° C に冷却後、上記表 2 におけるサンプル 2 の固形物画分 (80 g) およびサンプル 3 の固形物画分 (79 g) を組み合わせ、1000 mL (1 L) の E t O H を使用して再結晶化した。エタノール混合物を加熱還流した。溶解点は 75 ° C であった。加熱した溶液を、セルロースフィルター (孔径 0 . 5 μ m) を使用して濾過し、研磨濾過 (p o l i s h f i l t r a t i o n) により綿繊維などの外部不純物を取り除いた。濾液溶液をその後、最初に 70 ° C で 30 分間攪拌した。その後、溶液を 0 ° C ~ 5 ° C に冷却し、断続的に 0 ° C ~ 5 ° C で 5 時間攪拌した。溶液を再び濾過した。フィルター上の結晶を 200 mL の E t O H により洗浄した。

10

【 0 3 8 3 】

結果は、エンドキシフェンの固形物結晶には 1 / 100 (0 . 22 % / 99 . 48 %) の E / Z 比率があり、濾液中のエンドキシフェンには E t O H による再結晶ときに 1 / 5 . 9 (13 . 93 % / 82 . 48 %) の E / Z 比率があったことを示す。この方法により実行された少なくとも 3 つの異なる実験の H P L C 分析は、(Z) エンドキシフェンの保持時間が 14 . 00 分であり、(E) - エンドキシフェンの保持時間が 13 . 14 m であったことを示した。(Z) - エンドキシフェンのレベルは 97 % ~ 99 . 48 % におよび、一方で (E) - エンドキシフェンのレベルは 0 . 22 % ~ 2 . 14 % に及んだ。他の不純物は < 1 % であった。

20

【 0 3 8 4 】

酢酸エチル / n - ヘプタン。E t O A c / n - ヘプタンによる再結晶の実現可能性を後述のように研究した。

【 0 3 8 5 】

5 g のエンドキシフェン (E / Z 比率 1 / 5 . 8) を、E t O A c / n - ヘプタン (140 mL、1 / 1 v / v) に加え、加熱還流 (~ 82 ° C) しつつ、一晚攪拌することで透明な溶液を得た。混合物の曇点は 30 ° C であった。その後、混合物を室温に冷却して生成物を沈殿させ、濾過した。上述のような単離後、固形生成物のエンドキシフェンは、H P L C によって、66 % (3 . 3 g) の製品収率を持つ 1 / 8 . 1 (10 . 9 % : 88 . 60 %) の E / Z 比率を有すると判定された。濾液中の (Z) - エンドキシフェンを、1 : 3 (23 . 94 % : 74 . 47 %) の E / Z 比率により富化した。E t O A c / n - ヘプタンを使用する再結晶はまた、表 3 に示されるような熱い I P A スラリーと同様の比率において精製された Z - エンドキシフェンを提供することができる。

30

【 0 3 8 6 】

40

【表 3】

表 3: EtOAc/n-ヘプタン溶剤を用いる、E/Z-エンドキシフェン混合物からの(Z)-エンドキシフェンの再結晶

パラメータ		結果
E/Z エンドキシフェン – E/Z 比率 1/5.8		5 g
EtOAc/n-ヘプタン 溶剤 (1:1)		140 mL
溶解熱		~82 °C (還流)
曇点		~30 °C
RT に冷却、及び濾過		23 °C, 1 hr
生成物の E/Z 比率	固形物	3.3 g, 1/8.1 (10.90%/ 88.60%)
	濾液	1/3.0 (23.94%/ 72.47%)

10

【 0 3 8 7 】

アセトン / M T B E 。 0 . 5 g のエンドキシフェン (E / Z 比率 1 / 1 . 8) をアセトン (1 0 v ; 5 m L) 溶媒に加え、逆溶媒 M T B E (9 m L) を溶液に加えて、加熱還流 (~ 8 2 ° C) しつつ一晩攪拌して、透明な溶液を得た。混合物の曇点は ~ 2 2 ° C であった。その後、混合物を室温に冷却して生成物を沈殿させ、濾過した。固形生成物中のエンドキシフェンは H P L C により 3 9 / 1 の E / Z 比率を有すると判定され、一方で濾液は 1 : 2 . 6 の E / Z 比率を有する (Z) - エンドキシフェンにより富化された。アセトン / M T B E 溶媒系は濾液中の (Z) - エンドキシフェンから E - エンドキシフェンを固形物へと分離するのに有用である。

20

【 0 3 8 8 】

C . 母液からの再結晶

精製された (Z) - エンドキシフェンは、以下の表 4 および 5 に示されるように (Z) - エンドキシフェンにより富化された母液から回収可能である。

30

【 0 3 8 9 】

i . 粗製 E / Z - エンドキシフェン混合物の出発物質を、第 1 の溶媒、酢酸エチル中で溶解することで、第 1 の母液を形成することができ、そこから、(Z) - エンドキシフェンを、表 4 に示されるような n - ヘプタンまたはエタノールなどの第 2 の溶媒を追加する第 2 の工程により回収することができる。

【 0 3 9 0 】

40

50

【表 4】

表 4. Z-エンドキシフェンの再結晶

パラメータ		結果	
		ロット番号	
		1	2
E/Z-エンドキシフェン (E/Z = 1/1.8)		5 g	10 g
EtOAc (第 1 の溶剤)		50 mL	50 mL
溶解熱		~68 °C	~78 °C (還流)
曇点		~33 °C	~38 °C
RT に冷却、及び濾過		23 °C, 1 h	23 °C, 1 h
生成物の E/Z 比率	固形物	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%)
濾液の濃度 溶解熱		5 mL, 25 mL まで ~68 °C	乾燥まで ~68C
溶剤/逆溶剤 (第 2 の溶剤)を追 加		n-ヘプタン, 40 mL, 沈殿 は観察されず	EtOH, 50 mL, 溶解熱
RT に冷却、及び濾過		23 °C, 一晚	23 °C (曇点 ~28C)
生成物の E/Z 比率	固形物	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%)

10

20

【 0 3 9 1 】

i i . (Z) - エンドキシフェンを、以下を含むプロセスにより調製した： E / Z - エンドキシフェン混合物を第 1 の溶媒、酢酸エチル中で溶解し、(Z) - エンドキシフェンを第 1 の母液へと富化する、第 1 の工程；第 2 の溶媒、IPA を加えて、結晶性 (Z) - エンドキシフェンおよび第 2 の母液を形成する、第 2 の工程；および第 3 の溶媒であるエタノールを加えて、第 2 の母液から (Z) - エンドキシフェンを再結晶化し且つ回収する、工程。

30

【 0 3 9 2 】

簡単に、エンドキシフェン (E / Z = 1 / 1 . 8 、 3 0 g) および (E / Z = 1 . 2 / 1 、 5 0 g の非 GMP) をそれぞれ 3 0 0 m L および 5 0 0 m L の E t O A c 中で溶解し、溶解するまで加熱した (~ 7 0 ° C) 。その後、混合物を 2 5 ° C に冷却しつつ、沈降反応のために一晚撹拌した。懸濁液を濾過し、固形物および濾液の E / Z 比率を H P L C により判定した。

40

【 0 3 9 3 】

次に、濾液を濃縮乾固し、IPA 2 3 0 m L および 9 0 0 m L をそれぞれ加えて、熱いスラリー (5 0 ° C) を形成しつつ撹拌した。熱いスラリーを継続的に、5 0 ° C で一晚撹拌した。その後、スラリーをそれぞれ 0 . 5 時間および 1 時間かけて 2 5 ° C に冷却し、濾過した。固形物および濾液中の Z - エンドキシフェンを再び判定した。

【 0 3 9 4 】

各サンプル (1 4 . 8 g および 2 1 . 6 g) の固形物は 1 4 8 m L および 2 2 0 m L の E t O H から、7 0 ° C 以下で加熱溶解し、且つそれぞれ 0 . 5 時間および 1 時間かけて 2 5 ° C に冷却することによって更に再結晶化された。サンプルを更に 1 時間かけて 0 °

50

C ~ 5 ° C に冷却し、濾過した。固形物および濾液の E / Z 比率を H P L C により再び判定した。各サンプルの E / Z 比率および純度を下記表 5 に提供する。

【 0 3 9 5 】

【 表 5 】

表 5: (Z)-エンドキシフェンが豊富な母液からの(Z)-エンドキシフェンの回収

パラメータ		結果 s	
		ロット番号	
		1	2
E/Z-エンドキシフェン 比率		1/1.8	1.2/1
E/Z-エンドキシフェン 量		30 g	50 g
EtOAc		300 mL	500 mL
溶解熱		~70 °C	~70 °C
曇点		~33 °C	~33 °C
RT に冷却		25 °C, 3 h	25 °C, 一晩
生成物の E/Z 比率	固形物	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%)
濾液の濃度		EtOAc を除去	IP (400 ml X 2) と交換
IPA を追加		230 mL	900 mL
最終容量			250 mL
熱いスラリー		50 °C 一晩	50 °C, 一晩
RT に冷却、及び濾過		25 °C, 4 h	25 °C, 4 h
生成物の E/Z 比率	固形物	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%)
再結晶に対する E/Z-エンド キシフェン		14.8 g	21.6 g
EtOH		148 mL	220 mL
溶解熱		~70 °C	~70 °C
RT に冷却		25 °C, 0.5 h	25 °C, 1 h
生成物の E/Z 比率	固形物	-	1/76.9 (1.26%/91.91%)
	濾液	-	1/20.1 (4.57%/91.91%)
0 °C-5 °C に冷却、及び濾過		0 °C-5 °C, 1 h	0 °C-5 °C, 1 h
生成物の E/Z 比率	固形物 (?)	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%)
総収率		31%	29%

【 0 3 9 6 】

結果は、90%を超える精製された結晶性 (Z) - エンドキシフェンが、E / Z - エンドキシフェン混合物を第 1 の溶媒、酢酸エチルによる分別結晶にさらすことで結晶固形物および第 1 の母液を形成すること、第 1 の母液を第 2 の溶媒、例えば熱い IPA などによる結晶化にさらすことで第 2 の結晶固形物および第 2 の母液を形成すること、およびその後、固形物をエタノールなどの第 3 の溶媒から再結晶化することにより、取得可能であることを示している。95%を超える (Z) - エンドキシフェンの収率も実現可能である。(E) / (Z) - エンドキシフェンの比率は、~ 1 . 2 : 1 および 1 : 1 . 8 から、1 : 51 ~ 1 : 118 超まで改善され得る。(Z) - エンドキシフェンの不純物プロファイル

を、上述のような H P L C 方法により分析して、＜ 2 % 未満であることが分かった。(Z) - エンドキシフェンおよび (E) - エンドキシフェンの保持時間はそれぞれ 1 4 . 1 9 分および 1 3 . 2 分であった。

【 0 3 9 7 】

実施例 2 : (E) - エンドキシフェンが豊富な E / Z 混合物の再平衡化 (R e e q u i l i b r i a t i o n)

(E) - エンドキシフェンが豊富な E / Z エンドキシフェン混合物も、Z - エンドキシフェン遊離塩基の調製に有用である (加えて、精製された (E) - エンドキシフェンの調製にも有用である) 。 (E) - エンドキシフェンが豊富な E / Z - エンドキシフェン混合物を、 1 . 5 : 1 の E / Z 比率 (例えば 5 1 : 1 の E / Z 比率) から約 ~ 1 : 1 の混合物へと再平衡化する。本開示は、再平衡化が、あらゆる E / Z 比率、例えば 9 9 : 1 ~ 1 : 9 9 を有する出発 E / Z - エンドキシフェン混合物により実行され得るという観念を包含する。このような再平衡化は、安定した (E) / (Z) - エンドキシフェンの ~ 1 : 1 混合物の調製その他、上記実施例 1 に記載されるような Z - エンドキシフェン遊離塩基の更なる富化および精製にも有用である。

【 0 3 9 8 】

簡単に、(E) - エンドキシフェンは、酸、例えば塩酸、トリクロロ酢酸、またはトリフルオロ酢酸などの存在下で、不活性溶媒、例えばアセトニトリル / 水 (8 : 1) またはジクロロメタンなどにおいて粗製 E / Z - エンドキシフェンを溶解することにより、(Z) - エンドキシフェンへと変換される。A C N / P P W を有する反応混合物を 6 0 ° C で 1 時間攪拌し、一方でジクロロメタンおよび T F A を有する反応混合物を室温で 1 時間攪拌した。ワークアップを表 6 に記載されるように行った後、生成物の E / Z 比率は、9 0 % を超える純度を有する E / Z - エンドキシフェン (約 1 : 1 の比率) であると判定された。

【 0 3 9 9 】

【表 6】

表 6: E/Z-エンドキシフェン (E/Z 比率 51/1) の約 1:1 の E/Z 比率への再平衡化

パラメータ	結果	
	サンプル	
	1	2
E/Z-エンドキシフェン (E/Z 比率 = 51/1)	0.5 g (オフホワイト粉末)	0.5 g (オフホワイト粉末)
溶剤	ACN/PPW = 8/1, 5 mL (白色のスラリー)	CH ₂ Cl ₂ , 5 mL (白色のスラリー)
酸	6N HCl, 5 mL	TFA, 5 mL
攪拌	~60 °C, 6 h (桃色の溶液から透明な溶液)	~23 °C, 1 h (オレンジ色の透明な溶液)
ワークアップ	NaHCO ₃ の飽和溶液によりクエンチし、ブラインにより有機質層を洗浄し、有機質層を蒸発乾固させる	NaHCO ₃ の飽和溶液によりクエンチし、ブラインにより有機質層を洗浄し、有機質層を蒸発乾固させる
生成物	ベージュ色の固形物	オフホワイト固形物
E/Z 比率	~1/1 (49.28%/47.70%)	~1.3/1 (54.51%/41.9%)
純度	96.98%	96.20%

【 0 4 0 0 】

実施例 3 : (E) - エンドキシフェンの精製

(E) - エンドキシフェンを同様に、反応混合物を 7 0 ° C 以下に加熱することで透明な溶液を得ることによる E t O H (5 0 0 m L) 中の再結晶によって精製し、 0 ° C ~ 5 ° C に冷却し、生成物を沈殿させた。本明細書に記載される方法による精製後、 3 8 . 1 g の (E) - エンドキシフェンを、 7 6 % の収率、 9 7 . 6 % の純度と共に得た。

【 0 4 0 1 】

実施例 4 : スケールアップ

本明細書に開示される合成および精製の方法も、工業用の薬物製品の剤形、例えば、経口、経皮 / 局所、経鼻、管内非経口の剤形を被験体における臨床的使用のために製造するための (Z) - エンドキシフェンの調製物をスケールアップするのに有用である。 5 g 、 1 0 0 g 、 および 1 1 0 g の E / Z エンドキシフェン混合物、式 (I I I) の化合物を 1 / 5 . 8 の E / Z 比率において使用した結晶化の実行可能性調査を、 E / Z エンドキシフェン混合物を 1 0 倍の容量の I P A において懸濁させ、 5 0 ° C に加熱し、 5 0 ° C で 4 時間攪拌することにより実行した。サンプルを、孔径 0 . 5 μ m のセルロースフィルターを使用して濾過し、 E / Z 比率を固形物において判定した。濾過後、サンプルを 2 3 ° C に冷却し、継続的に 2 3 ° C で 4 時間攪拌した。サンプルを再び濾過した。固形物および濾液を、上述のような H P L C により (E) - エンドキシフェンおよび (Z) - エンドキシフェンのレベルについてモニタリングし、結果を以下表 7 に提供する。

【 0 4 0 2 】

【表 7】

表 7. (Z)-エンドキシフェンのスケールアップ調製

パラメータ		結果		
		サンプル		
		1	2	3
E/Z-エンドキシフェン比率 1/5.8		5 g	100 g	110 g
IPA (10 X)		50 mL	1000 mL	1100 mL
50 °C	固形物	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%)
23 °C に冷却し、4 時間攪拌	固形物	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%)

【 0 4 0 3 】

結果は、 Z - エンドキシフェンを、結晶固形物として 9 0 % を超える濃度にて I P A 溶媒からの E / Z - エンドキシフェンの他、濾液中の 6 5 % の (Z) - エンドキシフェンから得ることができることを示す。 I P A は故に、第 1 の溶媒、第 2 の溶媒、またはその両方として有用である。

【 0 4 0 4 】

実施例 5 : [4 - [2 - (メチルアミノ) エトキシ] フェニル] (4 - ヒドロキシフェニル) メタノンの産業上スケラブルな (I n d u s t r i a l l y S c a l a b l e) 調製

【 0 4 0 5 】

10

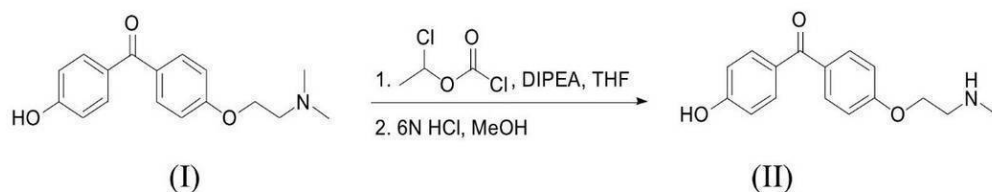
20

30

40

50

【化 8】



【0406】

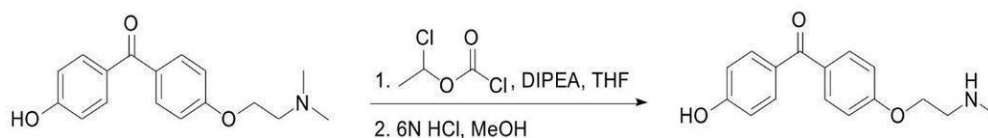
適切な10Lの反応装置に出発物質[4-[2-(ジメチルアミノ)エトキシ]フェニル](4-ヒドロキシフェニル)メタノン、式(I)の化合物(0.5kg、1.0当量)、DIPEA(1.5kg、6.65当量、3.0wt./wt.)、およびテトラヒドロフラン(5L、10vol./wt.、8.9wt./wt.)をN₂雰囲気下で充填した。クロロギ酸1-クロロエチル(1.7kg、6.65当量、3.3wt./wt.)をゆっくり加え、一方で内部温度を20°C以下に維持する。混合物を加熱還流し、還流において12時間以上かけて攪拌した。容量が最低の攪拌可能な容量に達するまで、混合物を75°C以上にて減圧下で蒸発させた。メタノール(2.5L、5vol./wt.、4.0wt./wt.)をゆっくり加え、容量が最低の攪拌可能な容量に達するまで、混合物を75°C以上にて減圧下で蒸留させた。メタノール(2.5L、5vol./wt.、4.0wt./wt.)を加え、容量が最低の攪拌可能な容量に達するまで、混合物を75°C以上にて減圧下で更に蒸留させた。メタノール(2L、4vol./wt.、3.2wt./wt.)および6N HCl(2L、4vol./wt.、4.0wt./wt.)を混合物に加えて、混合物を加熱還流した。混合物を還流において12時間以上かけて攪拌した。反応の完了後、MeOHの大半が取り除かれるまで、混合物を75°C以上にて減圧下で蒸発させた。混合物を25±5°Cに冷却し、混合物のpHが11-12になるまで、8N NaOH(2.5L、5vol./wt.、5.0wt./wt.)をゆっくり加えた。混合物を0~5°Cで2時間以上かけて攪拌した。混合物を濾過し、H₂O(1L、2vol./wt.)および酢酸エチル(1L、2vol./wt.、1.8wt./wt.)により洗浄した。湿潤ケーキを減圧下で50°C以下にて乾燥させ、(4-ヒドロキシフェニル)(4-(2-(メチルアミノ)エトキシ)フェニル)メタノンである式(II)の化合物を得た。収率：297gm、63%；純度：100%(予想収率-60-90%)

【0407】

実施例6：[4-[2-(メチルアミノ)エトキシ]フェニル](4-ヒドロキシフェニル)メタノンの産業上スケラブルな調製

【0408】

【化 9】



【0409】

適切な2Lの反応装置に出発物質[4-[2-(ジメチルアミノ)エトキシ]フェニル](4-ヒドロキシフェニル)メタノンである式(I)の化合物(70gm、1.0当量)、N-エチルジイソプロピルアミン(126gm、4.0当量、1.8wt.)およびテトラヒドロフラン(700mL、10.0vol.、8.9wt.)をN₂雰囲気下で

充填した。混合物を60°C以上に加熱し、クロロギ酸1-クロロエチル(140gm、4.0当量、2.0wt.)に加熱した。混合物を加熱還流し、12時間以上かけて撹拌した。容量が3vol.に到達するまで混合物を濃縮した。メタノール(350mL、5.0vol.、4.0wt.)をゆっくり加え、容量が3vol.(210mL)に到達するまで混合物を濃縮した。次に、メタノール(350mL、5.0vol.、4.0wt.)を加え、容量が4vol.(280mL)に到達するまで混合物を濃縮した。6N HCl(280mL、4.0vol.、4.0wt.)を加え、混合物を加熱還流した。混合物を還流において12時間以上かけて撹拌した。反応の完了後、容量が~4vol.(280mL)に到達するまで混合物を濃縮した。混合物を周囲温度に冷却し、混合物のpHが13以上になるまで8N NaOH(350mL以上、5.0vol.、5.0wt.)をゆっくり加えた。酢酸エチル(280mL、4.0vol.、3.6の重量)を、抽出のために混合物に加えた。相分離の後、pHが8-10になるまで、水層に6N HCl(42mL以上、0.6vol.、0.6wt.)を加えた。混合物を0±5°Cに冷却し、2時間以上かけて撹拌した。混合物を濾過し、精製水(140mL以上、2.0vol.、2.0wt.)および酢酸エチル(140mL以上、2.0vol.、1.8wt.)により洗浄した。湿潤ケーキを減圧下で60°C以上にて乾燥させ、(4-ヒドロキシフェニル)(4-(2-(メチルアミノ)エトキシ)フェニル)メタノンである式(II)の化合物を得た。収率:55.2gm、83%;純度:100%(予想収率-70%以上)

10

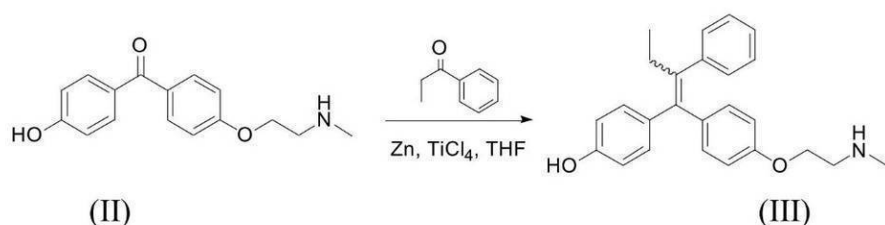
20

【0410】

実施例7:マクマリー反応におけるE/Z-エンドキシフェン混合物の産業上スケラブルな調製

【0411】

【化10】



30

【0412】

適切な10Lの反応装置に、Zn粉末(0.27kg、4.0当量、0.9wt./wt.)およびテトラヒドロフラン(1.5L、5vol./wt.、4.4wt./wt.)をN₂雰囲気下で充填した。TiCl₄(0.42kg、2.0当量、1.4wt./wt.)をゆっくり加え、一方で内部温度を15°C以下に維持する。反応物を加熱還流し、還流において2時間以上かけて撹拌した。テトラヒドロフラン(3.0L、10vol./wt.、8.9wt./wt.)における(4-ヒドロキシフェニル)(4-(2-(メチルアミノ)エトキシ)フェニル)メタノン、工程1から得た式(II)の化合物(0.297kg、1.0当量)、およびプロピオフェノン(0.21kg、1.5当量、0.7wt./wt.)の懸濁液を加え、還流を8時間以上にわたり継続させた。混合物を20-30°Cに冷却し、Sigma Aldrichの混合物(0.3kg、1.0wt./wt.)から入手可能な25%の塩化アンモニウム(5.9L、20vol./wt.、20wt./wt.)/シリカ(珪藻土/二酸化ケイ素;商標名Celite(登録商標)S)へと加えた。混合物を濾過し、テトラヒドロフラン(0.9L、3vol./wt.、2.7wt./wt.)により洗浄した。

40

【0413】

混合物を相分離のために固定した。有機質層を集め、水層をテトラヒドロフラン(0.9L、3vol./wt.、2.7wt./wt.)により洗浄した。有機質層を再び集

50

め、第1の有機質層と組み合わせた。組み合わせた有機質層を、40%の K_2CO_3 (1.2 L、4 vol. / wt.、5.6 wt. / wt.) により洗浄した。容量が最低の攪拌可能な容量に達するまで、有機質層を減圧下で75°C以上にて濃縮した。酢酸エチル (1.5 L、5 vol. / wt.、4.5 wt. / wt.) を加え、容量が最低の攪拌可能な容量に達するまで、混合物を75°C以上にて減圧下で蒸留させた。酢酸エチル (1.5 L、5 vol. / wt.、4.5 wt. / wt.) を加え、容量が5 vol. (1.5 L) に達するまで、混合物を75°C以上にて減圧下で蒸留させた。混合物を加熱溶解し、n-ヘプタン (3.0 L、10 vol. / wt.、6.8 wt. / wt.) を加えた。混合物を $0 \pm 5^\circ C$ に冷却し、 $0 \pm 5^\circ C$ で2時間以上かけて攪拌した。混合物を濾過し、残留物を酢酸エチル/n-ヘプタン = 1/2 (v/v、1.5 L、5 vol. / wt.、3.7 wt. / wt.) により洗浄した。残留物である湿潤ケーキを減圧下で60°C以下にて乾燥させ、(Z)-エンドキシフェンおよび(E)-エンドキシフェンの混合物、(E/Z)-4-[1-[4-[2-(メチルアミノ)エトキシ]フェニル]-2-フェニル-1-ブテン-1-イル]-フェノール、式(III)の化合物を得た。収率：176 g、42%；純度：81.96%。E/Z比率：3.1:1 (予想収率 - 40 - 60%)

【0414】

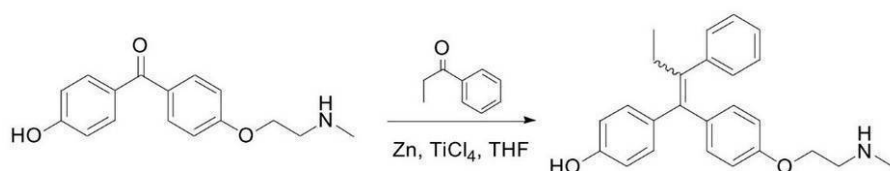
適切な10 Lの反応装置に、上記の(E/Z)-エンドキシフェン (0.250 kg、1.0 wt.)、イソプロパノール (1.25 L、5 vol. / wt.、3.9 wt. / wt.)、および精製水 (1.25 L、5 vol. / wt.、5.0 wt. / wt.) を充填した。混合物を $70 \pm 5^\circ C$ に加熱し、 $70 \pm 5^\circ C$ で2時間以上かけて攪拌した。混合物を $0 \pm 5^\circ C$ に冷却し、 $0 - 5^\circ C$ で2時間以上かけて攪拌した。混合物を濾過し、事前冷却したイソプロパノール/精製水 = 1/1 (0.5 L、2 vol. / wt.、3.6 wt. / wt.) により洗浄した。残留物である湿潤ケーキを60°C以下にて乾燥させ、(Z)-エンドキシフェンおよび(E)-エンドキシフェンの混合物、(E/Z)-4-[1-[4-[2-(メチルアミノ)エトキシ]フェニル]-2-フェニル-1-ブテン-1-イル]-フェノール、式(III)の化合物を得た。収率：105 g、41%；純度：96.79%。E/Z比率：48.61 (予想収率 - 40 - 60%)

【0415】

実施例8：マクマリー反応におけるE/Z-エンドキシフェン混合物の産業上スケラブルな調製

【0416】

【化11】



【0417】

適切な反応装置に、亜鉛粉末 (10 gm、4.0 当量、1.0 wt.) およびテトラヒドロフラン (50 mL、5.0 vol.、4.3 wt.) を充填した。塩化チタン(IV) (14 gm、2.0 当量、1.4 wt.) をゆっくり加え、一方で内部温度を45°C以下に維持した。反応物を $65 \pm 5^\circ C$ に加熱し、2時間以上かけて攪拌した。テトラヒドロフラン (100 mL、10.0 vol.、8.5 wt.) における(4-ヒドロキシフェニル) (4-(2-(メチルアミノ)エトキシ)フェニル)メタノン、実施例5から得た式(II)の化合物 (10 gm、1.0 当量)、およびプロピオフェノン (5 gm、1.0 当量、0.5 wt.) の懸濁液を上記混合物に加えて、 $65 \pm 5^\circ C$ で8時間以上かけて攪拌した。混合物を30°C以下に冷まし、40%の K_2CO_3 (20 mL、2.0 vol.、2.0 wt.) を加える。混合物を1時間以上かけて攪拌した。混合物を濾

過し、Me - THF (40 mL、4.0 vol.、3.5 wt.) により洗浄した。濾液を40%の K_2CO_3 (30 mL、3.0 vol.、3.0 wt.) に加え、30分以上かけて攪拌した。混合物を濾過し、Me - THF (20 mL、2.0 vol.、1.7 wt.) により洗浄した。濾液を相分離のために固定し、容量が3 vol. (30 mL) に達するまで有機質層を濃縮する。混合物を1N NaOH (100 mL、10.0 vol.、10.0 wt.) により抽出し、有機質層を捨てた。水層に塩化ナトリウム (1 g、0.10 wt.) を加え、その後、Me - THF (50 mL、5.0 vol.、4.3 wt.) により4回抽出した。4つの有機質層を組み合わせ、容量が5 vol. に達するまで濃縮した。混合物を20%のNaCl (50 mL、5.0 vol.、5.0 wt.) により抽出する。有機質層にイソプロパノール (50 mL、5.0 vol.、3.9 wt.) を加え、容量が3 vol. に達するまで混合物を濃縮した。イソプロパノール (50 mL、5.0 vol.、4.5 wt.) を加え、容量が3 vol. (30 mL) に達するまで混合物を濃縮した。混合物を $65 \pm 5^\circ C$ に加熱し、n - ヘプタン (120 mL、12.0 vol.、8.2 wt.) を加えた。混合物を $5^\circ C$ 以下に冷却し、 $5^\circ C$ 以下で2時間以上かけて攪拌した。混合物を濾過し、n - ヘプタン (50 mL、5 vol.、3.4 wt.) により洗浄した。湿潤ケーキを $70^\circ C$ 以下にて減圧下で乾燥させ、(Z) - エンドキシフェンおよび(E) - エンドキシフェンの混合物、(E/Z) - 4 - [1 - [4 - [2 - (メチルアミノ) エトキシ] フェニル] - 2 - フェニル - 1 - プテン - 1 - イル] - フェノール、式(III)の化合物を得た。収率：6.7 g、45%；純度：96.79%。E/Z比率：48.6：1（予想収率 - 30%以上）。

10

20

【0418】

実施例9：Z - エンドキシフェンの産業上スケラブルな富化

【0419】

【化12】



30

【0420】

適切な反応装置に、(Z) - エンドキシフェンおよび(E) - エンドキシフェンの混合物、式(III)の化合物 (0.105 kg、1.0 wt.)、および第1の溶媒である酢酸エチル (1.1 L、10 vol./wt.、9.0 wt./wt.) を充填した。混合物を $0 - 5^\circ C$ に冷却し、6N HCl (0.3 L、3 vol./wt.、3.0 wt./wt.) を混合物にゆっくり加えた。混合物を $60 \pm 5^\circ C$ に加熱し、 $60 \pm 5^\circ C$ で6時間以上かけて攪拌した。混合物を $0 \pm 5^\circ C$ に冷却し、混合物のpHが12になるまで、8N NaOH (0.3 L、3.0 vol./wt.、3.0 wt./wt.) をゆっくり加えた。

40

【0421】

混合物を相分離のために固定し、有機質層を集め、水層を第1の溶媒である酢酸エチル (0.5 L、5 vol./wt.、4.5 wt./wt.) により洗浄した。有機質層を集めた。組み合わせた有機質層を、20%のNaCl (0.3 L、3 vol./wt.、3.0 wt./wt.) により洗浄した。有機質層を活性炭 (チャコール) (0.005 kg、0.05 wt.) により処理し、 $50 \pm 5^\circ C$ で1時間以上かけて攪拌した。混合物を珪藻土/シリカのベッド (Celite (登録商標) S) に通して濾過し、酢酸エチル (0.5 L、5 vol./wt.、4.5 wt./wt.) により洗浄した。容量が10 vol. (1.1 L) に達するまで、濾液を $75^\circ C$ 以上で濃縮した。混合物を $0 - 5$

50

°C に冷却し、0 - 5 °C で 2 時間以上かけて撹拌した。混合物を濾過し、濾液を集めた。容量が最低の撹拌可能な容量に達するまで、濾液を 75 °C 以上で濃縮した。

【0422】

第 2 の溶媒であるイソプロパノール (1.1 L、10 vol. / wt、7.9 wt. / wt.) を加え、容量が最低の撹拌可能な容量に達するまで、混合物を 75 °C 以上で濃縮した。イソプロパノール (1.1 L、10 vol. / wt、7.9 wt. / wt.) を再び加え、容量が最低の撹拌可能な容量に達するまで、混合物を 75 °C 以上で濃縮した。イソプロパノール (1.1 L、10 vol. / wt、7.9 wt. / wt.) を加え、容量が 5 vol. (0.5 L) に達するまで、混合物を 75 °C 以上で濃縮した。懸濁液を 50 ± 5 °C で 6 時間以上かけて撹拌した。混合物を 20 ± 5 °C に冷まし、20 ± 5 °C で 4 時間以上かけて撹拌した。混合物を濾過し、イソプロパノール (0.2 L、2 vol. / wt.、1.6 wt. / wt.) により洗浄した。湿潤ケーキを 60 °C 以下で乾燥させて、式 (IV) の精製された (Z - エンドキシフェン) 固形化合物をオフホワイト固形物として得た。収率：39.5 g、36 %、(E) / (Z) 比率：1 / 12.2；純度 (Z)：HPLC により 89.59 %、予想収率 (20 - 40 %)。

10

【0423】

適切な 1 L の反応装置に、上記式 (IV) の Z - エンドキシフェン (39 g) 固形化合物および第 3 の溶媒であるイソプロパノール (390 mL、10 vol. / wt.) を充填した。懸濁液を 50 ± 5 °C で 6 時間以上かけて撹拌した。混合物を 20 ± 5 °C に冷まし、20 ± 5 °C で 4 時間以上かけて撹拌した。混合物を濾過し、イソプロパノール (78 mL、2 vol. / wt.) により洗浄した。湿潤ケーキを 60 °C 以下で乾燥させて、式 (IV) の精製された (Z - エンドキシフェン) 固形化合物をオフホワイト固形物として得た。収率：25 g、61 %、(E) / (Z) 比率：1 / 55.1；純度 (Z)：95.81 %、予想収率 (50 - 70 %)。

20

【0424】

このように、エンドキシフェンの多形形態 I を調製した。結果として生じた多形体の 2 つのバッチに対する XRPD パターンを図 9 および 10 に提供する。図 9 および 10 の XRPD ピークを表 8 に提供する。

【0425】

30

40

50

【表 8】

表 8: 図 9 及び 10 の XRPD ピーク

図 9		図 10	
ピーク位置 (°2θ)	相対的強度 (%)	ピーク位置 (°2θ)	相対的強度 (%)
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

【 0 4 2 6 】

実施例 10：～ 1：1 の E - エンドキシフェン / Z - エンドキシフェン 混合物の産業上スケラブルな富化

適切な反応装置に、(Z) - エンドキシフェンおよび (E) - エンドキシフェンの混合物、式 (I I I) の化合物 (0 . 4 2 0 k g 、 1 . 0 w t .) 、および酢酸エチル (4 . 2 L 、 1 0 v o l . / w t . 、 9 . 0 w t . / w t .) を充填した。混合物を 0 - 5 ° C に冷却し、6 N H C l (1 . 3 L 、 3 v o l . / w t . 、 3 . 0 w t . w t .) をゆっくり加えた。混合物を 6 0 ± 5 ° C に加熱し、6 0 ± 5 ° C で 6 時間以上かけて攪拌した。混合物を 0 ± 5 ° C に冷却し、混合物の p H が 1 2 になるまで、8 N N a O H (1 . 3 L 、 3 . 0 v o l . / w t . 、 3 . 0 w t . / w t .) をゆっくり加えた。

【 0 4 2 7 】

混合物を相分離のために固定し、有機質層を集め、水層を酢酸エチル (2 . 0 L 、 5 v o l . / w t . 、 4 . 5 w t . / w t .) により洗浄した。有機質層を集めた。組み合わせた有機質層を、2 0 % の N a C l (1 . 3 L 、 3 v o l . / w t . 、 3 . 0 w t . / w t .) により洗浄した。有機質層を活性炭 (チャコール) (0 . 0 2 k g 、 0 . 0 5 w t .) により処理し、5 0 ± 5 ° C で 1 時間以上かけて攪拌した。混合物を珪藻土 / シリカのベッド (C e l l i t e (登録商標) S) に通して濾過し、酢酸エチル (2 . 0 L 、 5 v o l . / w t . 、 4 . 5 w t . / w t .) により洗浄した。容量が 5 v o l . (2 . 0 L

）に達するまで、濾液を 75 °C 以上で濃縮した。混合物を加熱還流し、その後、50 ± 5 °C に冷ました。n - ヘプタンを 50 ± 5 °C でゆっくり加えた。混合物を 0 ± 5 °C に冷却し、0 ± 5 °C で 2 時間以上かけて攪拌した。混合物を濾過し、EtOAc / n - ヘプタン = 1 / 2 (v / v) により洗浄した。湿潤ケーキを 60 °C 以下にて減圧下で乾燥させて、実質的に純粋な ~ 1 : 1 の E / Z - エンドキシフェンを得た。[収率：106 g、25 %；(E) / (Z) 比率：1.1 / 1；純度 (E / Z)：97.94 %、予想収率 (20 - 40 %)]。

【0428】

このように、エンドキシフェンの多形形態 II と III を調製した。多形形態 II および III の調製に対する詳細なパラメータを表 9 に提供し、XRPD パターンを図 11 - 13 に提供する。図 11 - 13 の XRPD ピークを表 10 に提供する。

10

【0429】

【表 9】

表 9: 多形形態 II 及び III のパラメータ

エントリー	1	2	3
反応装置の容量	10 L	10 L	50 L
E/Z-エンドキシフェン入力	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.)
反応時間	60 °C, 6 hr	60 °C, 6 hr	60 °C, 6 hr
IPC における E/Z 比率	1.1	1.1	1.1
8N NaOH 中和後の pH	14	13	14
NaCl 抽出	20% NaCl, 1.1 kg	20% NaCl, 1.0 kg	5% NaCl, 2.5 kg
5 vol まで有機質層を濃縮	1.9 L (5.1 vol.) まで	1 L (5.8 vol.) まで	4 L (4.8 vol.) まで
50 °C での n-ヘプタン (10 vol.) の追加	2.5 kg, 40 min	1.2 kg, 30 min	5.6 kg, 36 min
50 °C での攪拌	150 rpm, 40 min	130 rpm, 1 hr	150 rpm, 2 hr
0 °C に冷却	2 hr	4 hr	5 hr
0 °C での攪拌	150 rpm, 2 hr	140 rpm, 6 hr	150 rpm, 6 hr
濾過時間	10 min	10 min	20 min
乾燥	50 °C, 4 hr	68 °C, 18 hr	69 °C, 26 hr
API の E/Z 比率	1.1	0.92	1.1
XRPD パターン	形態 II (図 11)	形態 III (図 13)	形態 II (図 12)

20

30

40

【0430】

50

【表 10】

表 10: 図 11、12、及び 13 の XRPD ピーク

図 11		図 12		図 13	
ピーク 位置 (°2θ)	相対的強度 (%)	ピーク 位置 (°2θ)	相対的強度 (%)	ピーク 位置 (°2θ)	相対的強度 (%)
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
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

10

20

30

【0431】

実施例 11: Z - エンドキシフェン遊離塩基の安定性

営利上、エンドキシフェンは、E / Z 異性体遊離塩基混合物の他、98%の(Z) - エンドキシフェンHClおよび(Z) - エンドキシフェンクエン酸塩として利用可能である。水性形態および固体形態のZ - エンドキシフェンHCl塩の安定性は、以前に公開されている(Elkins et al., J Pharm Biomed Anal., 2014 January; 88: 174 - 179)。Elkinsらは、25°C / 60% RHでは53ヶ月、および40°C / 75% RHでは4.3ヶ月の固形状態における(Z) - エンドキシフェンHClの(E) - エンドキシフェンへの10%変換に関する予測されたt90値を提供している。変換は、溶液環境中でより迅速であると推測される。水性培地において、Elkinsらは、室温で149日、および45°Cで9日の(Z) - エンドキシフェンHClのt90値を提供している。例えば周囲温度の他、より高い温度および湿度にて、被験体への投与に適切な医薬組成物の調製に十分に適している(Z) - エンドキシフェン遊離塩基調製物の必要性が依然として存在している。

40

【0432】

本開示に提供されものは、実質的に純粋、即ち少なくとも90%の(Z) - エンドキシ

50

フェン遊離塩基であり、且つ、周囲および高い温度と湿度の条件下で少なくとも９ヶ月間適切である、エンドキシフェン遊離塩基の調製物である。安定性は、本開示の目的のために、少なくとも６ヶ月間にわたり組成物中に少なくとも９０％の（Ｚ）-エンドキシフェンの連続的な存在として定義され、および、合成の日から始めて（Ｅ）-エンドキシフェンへの（Ｚ）-エンドキシフェンの変換により測定可能である。

【 0 4 3 3 】

A．（Ｚ）-エンドキシフェン遊離塩基に関する加速的な１０日間の安定性研究

表１１のサンプル１である（Ｚ）-エンドキシフェン遊離塩基の安定性を、様々な温度での個体形態およびエタノール（ＥｔＯＨ）溶液における保管時に調べた。（Ｅ）-エンドキシフェンおよび（Ｚ）-エンドキシフェンのレベルを、乾燥Ｎ₂の下で１８０ｍＬのＨＤＰＥボトル中の精製された（Ｚ）-エンドキシフェン遊離塩基の１ｇアリコートの配置後２日目、７日目、および１０日目に測定し、その後、前記アリコートを二重ＬＤＰＥバッグに入れた。各サンプルを包含している二重バッグのＨＤＰＥボトルをアルミニウム箔バッグに個々に包装して、サンプルの安定性の試験のために開かれるまで熱密封した。エンドキシフェンの（Ｅ）-異性体および（Ｚ）-異性体を、上記に開示されるようなＨＰＬＣによりモニタリングした。固体形態での（Ｚ）-エンドキシフェンの純度は、４０℃、６０℃、および８０℃で、最大１０日間、約９７％にとどまった。加速的な１０日間の研究の結果は、固体形態での（Ｚ）-エンドキシフェンが試験温度にて最大１０日間、（Ｅ）-エンドキシフェンへと相互変換しないことを示す。

【 0 4 3 4 】

【表 1 1】

表 11: 固形(Z)-エンドキシフェン遊離塩基の加速度的な安定性試験

No.		1	2	3
Z-エンドキシフェン		1 g	1 g	1 g
温度		40 °C	60 °C	80 °C
2 日	E/Z 比率	1/76 (1.27%/97.45%)	1/75 (1.30%/97.43%)	1/76 (1.28%/97.42%)
	総不純物	1.28%	1.27%	1.30%
7 日	E/Z 比率	1/81 (1.2%/97.11%)	1/83 (1.17%/87.11%)	1/72 (1.34%/96.92%)
	総不純物	1.69%	1.72%	1.74%
10 日	E/Z 比率	1/75 (1.29%/97.31%)	1/82 (1.27%/97.48%)	1/77 (1.27%/97.33%)
	総不純物	1.40%	1.33%	1.40%

【 0 4 3 5 】

【表 1 2】

表 12: エタノール中の(Z)-エンドキシフェン遊離塩基溶液の加速度的な安定性研究

No.		1	2	3	4
(Z)-エンドキシフェン		0.1 g	0.1 g	0.05	0.05 g
溶剤		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
温度		25 °C	40 °C	25 °C	40 °C
2 日	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%)
	総不純物	1.3%	1.32%	1.33%	1.34%
7 日	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%)
	総不純物	1.72%	1.73%	1.71%	1.73%
10 日	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%)
	総不純物	1.39%	1.34%	1.34%	1.32%

10

20

【0 4 3 6】

結果は、(Z) - エンドキシフェン遊離塩基が、10日にわたって高温(40 °C)およびより高い濃度でも、アルコール性(例えばエタノールおよびイソプロパノール(図示せず))溶液において驚くほど安定していることを示す。より高い温度での加速度的な安定性は一般的に、周囲温度での長期(少なくとも18m)の安定性の予測と考慮される。

30

【0 4 3 7】

B. バルク原薬安定性試験

本明細書に開示される方法により調製された本開示の(Z) - エンドキシフェン遊離塩基は、バルク形態において驚くほど安定している。バルク安定性試験に関して、(Z) - エンドキシフェン遊離塩基の~1gのアリコートが、ナイロン・ケーブル・タイにより結ばれた二重LDPEバッグの内部に個々に入れられた。その後、LDPEバッグをアルミニウム箔バッグに入れ、熱密封した。安定性に関するサンプルを、きつくキャップをした180mLのHDPEボトルの中に、不活性条件(乾燥窒素)下で、5 °Cおよび25 °C / 60 % RHにて12ヶ月間、および40 °C / 75 % RHにて3ヶ月間入れた。サンプルを、0日目、10日、1m、および3mの時点での、(E) - エンドキシフェンおよび(Z) - エンドキシフェンの濃度と不純物、カール・フィッシャー滴定による湿気または含水量、好気性細菌コロニー形成単位、および外観について試験した。下記の表13は、様々な保存条件でのエンドキシフェン遊離塩基の9mでのバルク原薬安定性データを提供する。

40

【0 4 3 8】

50

【表 1 3】

表 13: (Z)-エンドキシフェン遊離塩基のバルク原薬安定性

エンドキシフェン (遊離塩基)	%純度 保管 (5 °C)				%純度 保管 25 °C/60%RH				%純度 保管 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)-エンドキシフェン	99.5	99.6	99.5	99.5	99.5	99.6	99.5	99.5	99.5	99.5
(E)-エンドキシフェン	0.19	0.17	0.18	0.19	0.19	0.17	0.18	0.19	0.19	0.17
含水量 (Karl Fischer)	0.06	0.05	0.05	0.05	0.06	0.05	0.06	0.07	0.06	0.07
最大の個々の不純物	0.11	0.10	0.11	0.11	0.11	0.11	0.11	0.11	0.11	0.11
(Z)-エンドキシフェン USP <921> プレートカウント (cfu/g/mL)	13990				14030				13776	

10

20

【0 4 3 9】

結果は、固形 Z - エンドキシフェン遊離塩基が少なくとも 9 ヶ月間、5 °C および 25 °C / 60 % RH にて安定していることを示す。高温での加速的な安定性は、周囲温度での長期（少なくとも 18 m）の安定性を予測すると考慮される。（Z）から（E）へのエンドキシフェン相互変換は、研究された保存条件では最小限であり、含水量は 1 % 以下であり、好気性細菌プレートカウント TAC（cfu）は 20,000 cfu/g/mL 未満であった。最大の個々の不純物を各時点にて判定し、0.10 % ~ 0.11 % に及んでいた。

30

【0 4 4 0】

実施例 12：精製された固形 Z - エンドキシフェン遊離塩基の特徴

本明細書に開示される方法により生成した（Z）-エンドキシフェン遊離塩基は白色～オフホワイト粉末であった。そのような粉末の含水量は、USP 921 の方法 1c（カル・フィッシャー滴定）を使用して判定されるように 1 % 以下であった。残留溶媒を測定した。メタノールは 3000 ppm 以下（NMT）であり、テトラヒドロフランは 720 ppm 以下であり、イソプロパノール、酢酸エチル、n - ヘプタン、およびエタノールは各々 5000 ppm であった。

40

【0 4 4 1】

（Z）-エンドキシフェンの強熱残分は、USP 281 の方法 II により決定されたときに 0.1 % 以下であった。（Z）-エンドキシフェンの強熱残分は 0.02 % ~ 0.099 % に及んだ。いくつかの実施形態において、強熱残分は、0.02 %、0.03 %、0.04 %、0.05 %、0.06 %、0.07 %、0.08 %、0.09 %、および 0.1 % 以下である。別の態様において、重金属は、USP 231 の方法 II により試験されたときに 20 ppm 以下であった。

【0 4 4 2】

固形物（Z）-エンドキシフェン遊離塩基中の要素のレベルを、USP 232 および U

50

S P 4 0 の試験方法を使用して試験する。

【 0 4 4 3 】

故に、本明細書に記載されるプロセス、およびこれらプロセスを使用して調製されたエンドキシフェンは、臨床的および商業上の等級の (Z) - エンドキシフェンの製造に適している。

【 0 4 4 4 】

Z - エンドキシフェンの F T I R スペクトル

【 0 4 4 5 】

(Z) - エンドキシフェンを、標準光源および T G S 検出器を伴うフーリエ変換赤外分光法 (器機のタイプ: F T / I R 4 6 0 0 T y p e A ; J a s c o : S / N 比 2 5 , 0 0 0 : 1 、最大分解能 0.7 cm^{-1}) を使用して分析した。赤外線スペクトルを、A g B r 窓を使用して、硫酸トリグリシン (T G S) 検出器および K B r ビームスプリッターを搭載した F T I R 光度計 (モデル F T / I R 4 6 0 0 T y p e A ; 製造者 J a s c o) 上に記録した。約 10 mg の (Z) - エンドキシフェン遊離塩基を A T R クリスタル上へと配して、圧力を先端に加えて、サンプルスペクトルを集めた。水和フィルムを使用して、 2 mm / sec までの走査速度によりスペクトルを集めた。インターフェログラムを、 0.4 cm^{-1} および 3 2 のスキャンの名目上の分解能を伴うスペクトル領域 $4000 - 650 \text{ cm}^{-1}$ にわたって蓄積した。図 2 は (Z) - エンドキシフェン遊離塩基の代表的な I R スペクトルを示す。

【 0 4 4 6 】

図 2 は、精製された (Z) - エンドキシフェンが 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 の波長 $\text{cm}^{-1} + / - 0.4 \text{ cm}^{-1}$ にてピークを有することを示す。遊離エンドキシフェンの以前に公開された F T / I R スペクトルは、ピークが 706 、 831 、 1053 、 1171 、 1240 、 1465 、 1507 、および 1604 の波長 cm^{-1} にあることを示した (A g u d e l o e t a l . P L o S O N E 8 (3) : e 6 0 2 5 0 . d o i : 1 0 . 1 3 7 1 / j o u r n a l . p o n e . 0 0 6 0 2 5 0) 。

【 0 4 4 7 】

【表 1 4 】

表 14: (Z)-エンドキシフェン 遊離塩基の IR スペクトルのスペクトル割当

割当	頻度	強度
N-H 伸縮 O-H 伸縮	3200 – 3500	弱い
C=C 伸縮	1500 – 1680	中程度
CH ₂ & CH ₃ 変角	1200 - 1500	中程度
C-N 伸縮 C-O 伸縮	1000 - 1200	中程度
=C-H 変角 =CH ₂ 変角	690 - 1000	中程度

【 0 4 4 8 】

実施例 1 3 : Z - エントリーの経口組成物

カプセル中の A P I (A P I - i n - C a p s u l e) 。 9 0 % の Z - エンドキシフェン遊離塩基を上記の開示のように調製した。乾燥した白色 ~ オフホワイトの粉末を、安定した流動性の良い粉末として製剤化し、カプセル中の薬物 (D I C 、カプセル中の A P

I、A I Cとも呼ばれる)の経口固形剤形としてカプセルへと適切に充填した。1 m g、2 m g、および4 m gのエンドキシフェンは少なくとも90%の(Z)-エンドキシフェンであり、X c e l l o d o s e技術(C a p s u g e l)を使用してV C a p s(登録商標)P l u s腸溶カプセルに適切に充填された。A I Cはサイズ0であり、色はスウェーデンオレンジ(S w e d i s h o r a n g e)であった。

【0449】

V C a p s(登録商標)P l u s腸溶カプセル(C a p s u g e l)を、(Z)-エンドキシフェンなどの湿気に敏感な成分に適した低含水量を伴うグルテンフリーの非動物性の自己ゲル化生成物であるヒプロメロース(セルロースのメチルおよびヒドロキシプロピル混合エーテル)により製造される。カプセルを、コールらの方法(C o l e e t a l., I n t. J o u r n a l o f P h a r m a c e u t i c s V o l. 2 3 1 8 3 - 9 5, 2 0 0 2)によって、腸の標的化(上位G Iおよび結腸)を達成するべく設計された腸溶コーティングで覆う。E u d r a g i t F S D 3 0を、結腸を標的とした放出のための腸溶コーティングとして使用し、E u d r a g i t L 3 0 D 5 5を、上位胃腸管を標的とした放出のための腸溶コーティングとして使用する。

10

【0450】

A I C中の(Z)-エンドキシフェン遊離塩基は、腸(上位G Iおよび結腸)において顕著に放出され、少なくとも6時間にわたり胃の中の酸性環境から保護される。U S P 7 1 1の方法により試験されるように、カプセルの腸溶コーティングは、少なくとも6時間にわたり胃の中の(Z)-エンドキシフェンの放出を防ぐ。

20

【0451】

本明細書に開示される腸溶性A I Cは少なくとも6ヶ月にわたり安定している。

【0452】

本開示の経口固形剤形の微生物汚染に対する標準および試験。本明細書に開示される固形剤形組成物の製剤について、含水量が1%以下であり且つ水分活性(A w)が0.75未満であると、T A CおよびU S Pの指標生物の試験は必要ではない。J o s e E. M a r t i n e z, P h a r m a c e u t i c a l T e c h n o l o g yによる2002年2月付の公報「M i c r o b i a l B i o b u r d e n o n O r a l S o l i d D o s a g e F o r m」の58~70ページが、その全体を引用することにより本明細書に組み込まれる。

30

【0453】

更に、明細書に開示される組成物の製剤には0.75未満の水分活性があるので、それに対する詳細な微生物試験を行う必要はない。総好気性プレートカウント(T A C)は、原料、中間材料、または最終製品のサンプルに存在する全体的な生存可能な好気性菌の推定値である。サンプルは、最新のU S P G u i d e l i n e s C h a p t e r 6 1(M i c r o b i a l L i m i t s T e s t s)に従って分析される。

【0454】

経口固形剤形(O S D F)に対して許容可能なT A Cは、警戒レベルと作用レベルの観点において本発明の組成物の製剤に対して確立され、それぞれ1000 c f u / m lおよび10,000 c f u / m lであり得る。20,000 c f u / m lであるT A Cは、許容不能と考慮される。

40

【0455】

実施例14:(Z)-エンドキシフェン塩の調製

(Z)-エンドキシフェン・D-グルコン酸塩は、(Z)-エンドキシフェンのエタノール性スラリーを遊離塩基としてD-グルコン酸の水溶液と混合し、その後、水中のD-グルコノラクトンの20% w / v溶液を加水分解し且つ70°Cで15~30分間加熱することにより、調製される。最少量のエタノールを使用し、5 m lの水性D-グルコン酸溶液を、エンドキシフェン遊離塩基1 gごとに加える。その後、透明な溶液を得るまで攪拌を継続させる。(Z)-エンドキシフェン・D-グルコネートを、上記実施例1乃至4に開示される方法を用いて結晶化し、(Z)-エンドキシフェン・D-グルコン酸塩を得

50

る。

【 0 4 5 6 】

1 m g、2 m g、5 m g、1 0 m g、2 0 m g、および 4 0 m g の A I C 腸溶カプセルを上述のように調製する。同様に、1 m g ~ 5 0 m g の錠剤を、腸溶コーティングである E U D R A G I T（登録商標）F S D 3 0 および E U D R A G I T（登録商標）L 3 0 D 5 5 と共に（Z）- エンドキシフェン・D - グルコン酸塩を使用して調製して、小腸および結腸を標的とする。

【 0 4 5 7 】

【表 1 5 】

表 15: 典型的な錠剤

成分	組成物の wt/wt
(Z)-エンドキシフェン D-グルコネート	0.1% to 20%
クロスカルメロースナトリウム	0.5% to 15%
微結晶性セルロース	15% to 90%
マンニトール	5% to 30%
腸溶コーティング EUDRAGIT® L30D 55	0.01% to 3%

10

20

【 0 4 5 8 】

実施例 1 5：経口（Z）- エンドキシフェンのプラセボ制御した用量漸増安全性の薬物動態研究

研究の目的は、健康な女性ボランティアへの乳房の局所適用として、または経口カプセルとして投与した時の経口（Z）- エンドキシフェンの安全性および耐容性を評価することであった。2 つ目の目的は、被験体における経口（Z）- エンドキシフェンの複数回投与の薬物動態を評価することであった。

30

【 0 4 5 9 】

一般的に、健康な女性で 1 8 歳 ~ 6 5 歳のボランティアを登録した。2 4 人の参加者を 3 つのコホートに登録し、治験薬を経口投与する。経口投与した（Z）- エンドキシフェンの 3 つの投与量レベルを 3 つのコホートにおいて調べた。各コホートにおいて、参加者を無作為化させて、経口（Z）- エンドキシフェンまたはプラセボを盲検様式で投与した。研究に使用される腸溶耐性カプセルを遅延放出カプセルとして設計することで、少なくとも 3 0 分間ではあるが典型的には約 2 時間にわたり胃の条件下で破裂に対する耐性を持ち、その後、腸液中で完全に開く（D R C a p s ; C a p s u g e l , a L o n z a C o m p a n y , U S A）。G M P 要件に遵守して適切な 1、2、または 4 m g の（Z）- エンドキシフェンを手動で充填された腸溶耐性（S w e d i s h O r a n g e s i z e Z e r o（0）; C a p s u g e l , U S A）D R C a p s カプセルを使用した。プラセボカプセルには微結晶性セルロース、不活性な一般的なカプセルおよび錠剤賦形剤が含まれていた。

40

【 0 4 6 0 】

各コホートに登録した 8 人の参加者のうち、6 人の参加者は、1 m g（コホート 1）、2 m g（コホート 2）、または 4 m g（コホート 3）の投与量で（Z）- エンドキシフェン 1 m g のカプセルの経口投与を受け、2 人の参加者は対応するプラセボカプセルを受ける。

コホート 1（投与量レベル = 1 m g）において、2 人の参加者（センチネル（s e n t i n e l s））には、残りの参加者の 2 4 時間前に投与を行った。一方のセンチネルには（

50

Z) - エンドキシフェンを、他方にはプラセボを投与した。安全性への懸念がセンチネル参加者において確認されなくなると、コホート 1 における残り 6 人の参加者に投与を行った。コホート 1 における非センチネル参加者は、センチネル患者よりも少なくとも 1 日遅く臨床調査施設に受け入れられた。コホート 2 および 3 にはセンチネル参加者はなかった。

【0461】

この研究における参加者の契約は 5 6 日間であった。この期間には、28 日のスクリーニング期間、および薬物動態 (PK) サンプルングのための 7 日の後処置期間が含まれていた。2 つの制約期間が存在し、一方は投薬期間の始め、もう一方は投薬期間の終わりであった。参加者は、- 1 日目 ~ 2 日目、21 日目、および 22 日目に臨床施設に閉じ込められた。参加者は、研究中に何らかの臨床的に有意な有害事象を経験していた場合、主任研究員 (PI) の判断において更なる観察のために臨床施設にとどまることを要求される。

10

【0462】

健康な女性ボランティアを、投薬開始前の 28 日以内にスクリーニングした。参加者は、最大 3 日間、- 1 日目に臨床施設に受け入れられた。(Z) - エンドキシフェンまたはプラセボカプセル第 1 の投与量を 1 日目に投与した。PK 解析のために全ての安全性評価およびサンプルングを完了した後、参加者は 2 日目に臨床施設から解放された。1 日目の第 1 の投与の後、6 日の処置無し期間 (2 - 7 日目) を設けた。各参加者は臨床施設に戻り、研究 4 日目と 6 日目に処置無し期間中に PK 採血および安全性評価を受けた。8 日目に、参加者は、14 日連続 (8 - 21 日目) にわたり (Z) - エンドキシフェンカプセルまたはプラセボカプセルの毎日の投与を始めた。参加者に治験薬カプセルを提供し、毎日自身で投与することを求めた。参加者は、PK 採血および安全性評価のために、投与前に 11 日目、14 日目、および 17 日目に臨床施設を訪れた。21 日目の朝に、各参加者は臨床施設に戻った後に投与を受け、22 日目まで施設に閉じ込められて、PK 採血および安全性評価の収集が可能となった。21 日目の投与量は治験薬の最後の投与であった。参加者は 22 日目に臨床施設から解放され、研究 24 日目、26 日目、および 28 日目に PK 採血および安全性評価のために施設に戻った。

20

【0463】

研究評価には被験体の病歴の取得が挙げられ、あらゆる研究時の有害事象および併用薬使用；身長および体重；身体検査；周期的なバイタルサイン（体温、心拍数、呼吸数、血圧）；周期的な 12 誘導心電図の評価が含まれている。検体検査には、血液学、凝結、尿検査、血清化学、およびバイオマーカー解析（例えば CYP2D6、BRCA1/2、Ki67、タモキシフェン代謝産物など）が含まれていた。処置の安全性を評価するための特異的な評価には、以下が挙げられる：有害事象、臨床検査室試験、12 誘導心電図、およびバイタルサインの頻度およびタイプ。修飾された FACT - ESR スコアリングのアンケートを用いて総体症状を評価した。

30

【0464】

PK 解析のための採血を 1 日目と 21 日目に、投与前 (10 分以内に)、および、治験薬投与の 0.5、1、2、3、4、6、8、10、12、および 24 時間後に集めた。他の全ての研究日の PK サンプルを、投与前 10 分以内に集めた。PK サンプルを 4 日目と 6 日目に、処置無し期間中に得た。追加の PK サンプルを、8、11、14、および 17 日目に、(投与前 10 分以内に) 毎日の投与期間中に集めた。処置の完了後の PK サンプルを、24 日目、26 日目、および 28 日目に集める。AUC (inf) を 1 日目に採血サンプルに対して測定した。定常状態血漿レベルの判定を、この判定のために 8 日目以降 (0 日目として機能する) から始めた。

40

【0465】

安全性および耐容性

安全性エンドポイントを投与量コホートごとに要約し、プラセボをコホートにわたりプールした。処置で発現した AE は、逐語的な用語から分類される、器官別大分類 (SOC

50

）および優先語による MedDRA の最新版を使用してコードされる。AE および SAE の発生および頻度を、SOC および優先語に従いコホートごとに、および重症度および関連性ごとに要約した。AE の持続期間を判定し、得られた作用と結果と共にリストに含めた。バイタルサイン、ECG、および安全性検査のパラメータを、記述的統計を使用して予定された時点それぞれにおいて要約した。投与後の評価をベースライン測定と比較した。検査異常の発生を要約した。身体検査所見をリストに提示した。

【0466】

（おそらくまたは潜在的に）治験薬に関連すると認められる、処置で発現した AE が、（Z）-エンドキシフェンを受けた 18 人の被験体のうち 15 人に（83%、41 の AE）、およびプラセボを受けた 6 人の被験体のうち 4 人に（67%、20 の AE）報告された。最も処置に関連した AE は重症度において軽度であり、中程度の重症度である処置関連の AE は、（Z）-エンドキシフェンを受けた 18 人の被験体のうち 5 人に（28%、6 の AE）、およびプラセボを受けた 6 人の被験体のうち 2 人に（33%、2 の AE）報告された。

10

【0467】

全ての AE を、重症度において軽度（84 の AE のうち 75）、または中程度（84 の AE のうち 9）として分類し、重度のものとしては分類されなかった。緊張性頭痛、頭痛、腹痛、吐き気、月経困難症、および疲労の一般的な有害事象は、経口（Z）-エンドキシフェンを受けた被験体、およびプラセボを受けた被験体の両方において報告された。上気道感染、顔面潮紅、腹部膨満、口内乾燥症、および月経遅延は、（Z）-エンドキシフェンを受けた被験体にのみ報告された。

20

【0468】

局所または経口で（Z）-エンドキシフェンを受けた被験体における、臨床検査により評価されるような安全性、バイタルサイン、ECG 評価、FACT - ES 反応には、プラセボを受けた被験体と比べて明らかな差はなく、（Z）-エンドキシフェンを受けた被験体におけるこれら安全性評価において用量相関性の傾向はなかった。

【0469】

薬物動態

平均および個々の（Z）-エンドキシフェン血清濃度 - 時間曲線を、各投与量コホートに対して作表し、等分目盛および対数目盛上に表示された濃度と共にグラフ式に提示した。薬物動態パラメータを各参加者に対して判定し、記述的統計（算術平均、標準偏差、変動係数、サンプルサイズ、最小値、最大値、および中央値）を使用してコホートごとに要約した。加えて、幾何平均を AUC および C_{max} に対して算出した。線形モデルを使用する解析を実行して、用量比例性（単回投与および複数回投与両方の後）、時間の依存および蓄積（経口での複数回投与）、および定常状態の達成（複数回投与）を評価した。

30

【0470】

最初および最後の投与量（1日目および21日目）に対して判定されたパラメータは、最大濃度までの時間（T_{max}）、最大濃度（C_{max}）、薬物投与後 0 ~ 24 時間の濃度 - 時間曲線下面積（AUC_{0-24h}）、末端消失速度定数（k_{el}）、末端半減期（t_{1/2}）、末端クリアランス（CL/F）、および分布容積（V_d/F）を含んでいた。時間 0 から無限までの濃度 - 時間曲線下面積（AUC_{0-inf}）も、1日目の最初の投与に対して判定した。

40

【0471】

薬物動態パラメータを、非コンパートメント方法を使用して判定した。薬物動態パラメータの記述的統計には、平均、標準偏差（SD）、および変動係数（CV）、最小値（min）、および最大値（max）が含まれていた。薬物動態パラメータにおける投与量に関連する傾向を評価した。

【0472】

平均および個々のエンドキシフェン血清濃度 - 時間曲線を、各投与量コホートに対して作表した。薬物動態パラメータを各参加者に対して判定し、記述的統計（算術平均、SD

50

、C V、サンプルサイズ[N]、min、max、および中央値)を使用してコホートごとに要約した。加えて、幾何平均をAUCおよびCmaxに対して算出した。線形モデルを使用した解析を実行して、用量比例性(単回投与(経口)および複数回投与(局所および経口)両方の後)を評価した。統計分析を、SAS v9.3およびPhoenix WinNonLinのバージョン7.0以上を使用して薬物動態パラメータに対して実行した。

【0473】

使用される略語：

C V 変動係数

Tmax 最大濃度までの時間

Cmax 最大濃度

AUC_{0-24h} (「AUC_{24hr}」) 薬物投与後0～24時間の濃度-時間曲線下面積

kel 末端消失速度定数、およびその容量

t_{1/2} 末端半減期

CL/F 末端クリアランス

Vd/F 分布

AUC_{0-inf} (「AUC_{0-inf}」) 時間0から無限までの濃度-時間曲線下面積も1日目に最初の投与に対して判定される。

【0474】

(Z)-エンドキシフェンの末端半減期、末端排出半減期、Tmax、Cmax、およびAUCを伴う薬物動態パラメータの概要を以下表16に提供する。

【0475】

【表16】

表 16: モデル血清の薬物動態パラメータ

日	(Z)-エンドキシフェン 投与量/日 (mg)	中間 (範囲)	算術平均 (CV%)		
		T _{max} (hr)	C _{max} (ng/mL)	AUC _{24hr} (hr*ng/mL)	t _{1/2} (hr)
1 日目	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%)
21 日目	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%)

【0476】

1日1回の遅延放出(酸耐性)(Z)-エンドキシフェンカプセルの経口投与では、研究に使用される3つの投与量レベルにわたってエンドキシフェンのCmaxおよびAUC_{24hr}に用量比例性(線形用量応答)が存在した。Cmaxは、1日目の1mg～4mgの投与量では9.6 ng/mL～32.5 ng/mL、および21日目では24.6 ng/mL～

g / mL ~ 115.0 ng / mL 増大した。1日目と21日目の投与量レベルごとの中央 T max は4 ~ 8 時間に及んだ。投与量ごとの明らかな末端半減期 (t 1 / 2) は42 ~ 53 時間におよび、定常状態は約7日後に到達すると考えられた (図5 - 8 日目での投薬、および14日目での C s s)。最大血中濃度に達する時間は4 ~ 8 時間に及んだ (図4)。

【0477】

【表17】

表 17: モデル AUC_(0-inf): 1 mg、2 mg、及び 4 mg の (Z)-エンドキシフェン

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

10

20

【0478】

【表18A】

表 18A: 投与量1mgの (Z)-エンドキシフェンでの処置による経時的なモデル血清の濃度 (nM)

統計	投与 前	1日目										4日 目	6日 目	8日 目	11日 目	14日 目	17日目 投与前
		hr 0.5	hr 1	hr 2	hr 3	hr 4	hr 5	hr 8	hr 10	hr 12	hr 24	Hr 72	Hr 120	投与 前	投与 前	投与 前	
平均	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
標準偏差	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
中間	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
最小	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
最大	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	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

30

【0479】

【表18B】

表 18B: 処置によるモデル薬物動態パラメータ; 投与量 2 mg (Z)-エンドキシフェン (n=6).

平均	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
標準偏差	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%
中央	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	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	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	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

40

【0480】

50

【表 18 C】

表 18C: 処置によるモデル薬物動態パラメータ; 投与量 4 mg (Z)-エンドキシフェン (n=6)

N	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	5	6	5	6	6
平均	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
標準偏差	0.41	0.41	1.72	8.0	13.7	12.1	18.0	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%	43%	59%	53%	62%	68%	93%	84%	50%	66%	62%
中央	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	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	3.00	1.00
最大	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	1.00	1.00	2.62	18.9	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

10

【0 4 8 1】

【表 19 A】

表 19A: 処置による1日目のモデル薬物動態パラメータ; 投与量 1 mg (Z)-エンドキシフェン, N=5

統計	1 日目								
	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	AUC _{Tlast} (hr*ng/mL)	Kel (1/hr)	Thalf (hr)	AUC _{0-inf} (hr*ng/mL)	AUC _{24hr} (hr*ng/mL)	CL/F (L/hr)	Vz/F (L)
平均	9.6	5.62	471	0.015	46.1	567	158	1.82	119.9
標準偏差	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
中間	10.0	6.0	472	0.015	47.2	534	171	1.87	107.6
最小	7.0	2.0	367	0.013	37.5	441	102	1.35	102.7
最大	12.0	8.08	582	0.018	54.4	739	183	2.27	168.4
幾何平均	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

20

30

【0 4 8 2】

【表 19 B】

表 19B: 処置による 1 日目のモデル薬物動態パラメータ; 投与量 2 mg

N	6	6	6	6	6	6	6	6	6
平均	17.7	4.28	889	0.015	49.0	1106	305	1.89	130.6
標準偏差	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
中央	17.5	4.17	955	0.016	44.0	1099	303	1.83	118.0
最小	13.0	3.00	537	0.010	37.8	755	248	1.34	98.2
最大	22.0	6.00	1137	0.018	68.1	1489	380	2.65	194.8
幾何平均	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

40

【0 4 8 3】

50

【表 19 C】

表 19C: 処置による 1 日目のモデル薬物動態パラメータ; 投与量 4 mg

N	6	6	6	6	6	6	6	6	6
平均	32.5	5.56	1654	0.017	41.6	2017	587	2.73	154.5
標準偏差	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
中央	29.5	5.08	1423	0.017	39.9	1763	539	2.28	130.7
最小	14.0	3.00	691	0.012	31.6	736	258	0.87	69.9
最大	62.0	10.00	3574	0.022	56.0	4624	1116	5.43	258.4
幾何平均	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

10

【0 4 8 4】

【表 19 D】

表 19D: 処置による 21 日目のモデル薬物動態パラメータ; 投与量 1 mg (Z)-エンドキシフ
エン, N=5

N	5	5	5	5	5	5	5	5
平均	24.6	6.88	458	19.1	0.014	52.6	2.49	181.3
標準偏差	8.6	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
中央	29.0	8.00	527	22.0	0.014	49.3	1.90	170.1
最小	14.0	4.00	248	10.3	0.011	40.6	1.57	116.7
最大	34.0	8.42	636	26.5	0.017	65.8	4.03	286.8
幾何平均	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

20

【0 4 8 5】

【表 19 E】

表 19E: 処置による 21 日目のモデル薬物動態パラメータ; 投与量 2 mg (Z)-エンドキシフ
エン,

N	6	6	6	6	6	6	6	6
平均	50.0	4.01	911	38.0	0.016	43.4	2.27	139.1
標準偏差	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
中央	51.0	4.00	910	37.9	0.015	45.7	2.21	131.6
最小	35.0	2.00	716	29.8	0.014	33.0	1.70	119.6
最大	65.0	6.05	1177	49.1	0.021	50.8	2.79	179.4
幾何平均	48.8	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

30

40

【0 4 8 6】

50

【表 19 F】

表 19F: 処置による 21 日目のモデル薬物動態パラメータ; 投与量 4 mg (Z)-エンドキシフェン.

N	6	6	6	6	6	6	6	6
平均	115.0	5.33	2041	85.1	0.016	45.1	2.83	189.0
標準偏差	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
中央	131.0	5.00	2469	102.9	0.015	45.3	1.63	106.1
最小	42.0	2.00	616	25.7	0.013	34.0	1.32	73.0
最大	178.0	10.00	3034	126.4	0.020	54.3	6.49	461.5
幾何平均	100.5	4.75	1744	72.7	0.016	44.6	2.29	147.7
GeoCV%	67.4	58.5	76.1	76.1	15.9	15.9	76.1	84.6

10

【0487】

【表 20】

表 20: 薬物動態パラメータの平均比率 (21 日目)/(1 日目)

(Z)-エンドキシフェン 投与量	薬物動態パラメータの平均比率 (21 日目)/(1 日目)		
	$C_{max}(21 \text{ 日目})/C_{max}(1 \text{ 日目})$	$AUC_{24hr}(21 \text{ 日目})/AUC_{24hr}(1 \text{ 日目})$	$AUC_{0-inf}(21 \text{ 日目})/AUC_{0-inf}(1 \text{ 日目})$
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)

20

【0488】

21 日目と 1 日目のパラメータの比率を比較したように、平均蓄積比率は C_{max} では 2.74 ~ 3.56 におよび、 AUC_{24hr} では 3.04 ~ 3.47 に及んだ。1 日目および 21 日目でのクリアランス (Cl/F) および分布容積 (Vd/F) において投与量レベルごとに著しい傾向は存在しなかった。

30

【0489】

最大血清エンドキシフェンレベルまでの時間は約 10 時間までに達成され、血清エンドキシフェンレベルには投与量に関連した増加が存在した (図 3 および図 4)。血清エンドキシフェンレベルは約 25 nM ~ 約 80 nM に及んだ。

【0490】

8 日目 ~ 21 日目の投与前トラフ濃度の薬物動態評価 (図 4) は、14 日目の後に直線の到達を示した。血清エンドキシフェンの定常状態レベルは、毎日の投薬により 7 日目までに達成されると考えられる。投与前血清濃度は、4 mg の (Z)-エンドキシフェンでは 17 日後に蓄積をほとんど示さない。

40

【0491】

【表 2 1】

表 21: エンドキシフェンに対する用量比例のパラメータ推定値

薬物動態パラメータ (対数)	分析物	日	β 推定値	両側の 95% 信頼区間	r^2
Cmax	エンドキシフェン	1	0.808	(0.487 – 1.130)	0.66
		21	1.055	(0.655 – 1.455)	0.68
AUC _{24hr}	エンドキシフェン	1	0.873	(0.548 – 1.199)	0.69
		21	1.008	(0.582 – 1.433)	0.63

10

【0 4 9 2】

【表 2 2】

表 22. (Z)-エンドキシフェン濃度 (経口) と発表文献との比較

(Z)-エンドキシフェン 投与量	平均血漿 (Z)-エンドキシフェン C _{ss} の発表文献での結果		平均血清 (Z)-エンドキシフェン C _{ss} の研究結果		C _{ss} 研究/文献の% 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	-	-	-

20

C_{ss} = 安定状態での平均濃度 (AUC_{tau}/tau)

【0 4 9 3】

公開文献

1. Wu X et al. Cancer Res. 2009 Mar 1; 69 (5): 1722 - 7. PubMed PMID: 19244106
2. Ahmad A et al. Breast Cancer Res Treat. 2010 Jul; 122 (2): 579 - 84. PubMed PMID: 20052538
3. Ahmad A et al. J Clin Oncol 30, 2012 (suppl; abstr 3089)
4. Goetz MP et al. San Antonio Breast Conference 2013 [PD3 - 4]
5. Goetz MP et al. San Antonio Breast Conference 2015. [PD203]
6. Ahmad A et al. Clin Transl Sci. 2016 Jun 27. doi: 10.1111/cts.12407. PubMed PMID: 27346789
7. Lee O et al. Cancer Chemother Pharmacol. 2015 Dec; 76 (6): 1235 - 46

30

40

【0 4 9 4】

故に、この研究からのデータは、経口エンドキシフェンの安全性および耐容性が全体的に経口タモキシフェンに匹敵すること、および、(Z)-エンドキシフェン組成物を投与された被験体には、乳癌の女性におけるアジュバント設定において治療効果があると示さ

50

れた範囲内にある血漿エンドキシフェンレベルがあることを示唆している。(Z) - エンドキシフェンは急速に吸収され、全身で利用可能であり、血清中のピーク薬物濃度(C_{max})、および投与量範囲1 mg - 4.0 mgにわたり0から無限まで外挿された濃度 - 時間曲線下面積(AUC_{0 - inf})における投与量比例性を示すものである。

【0495】

実施例16：Z - エンドキシフェン遊離塩基の経口投与によるタモキシフェン耐性のある乳癌の治療的処置

研究の目的は、安定し且つ治療的な(Z) - エンドキシフェンレベルが、タモキシフェンに(Z) - エンドキシフェンを補足することによりタモキシフェン耐性のある患者において達成可能であることを実証することである。血漿エンドキシフェンレベルをサロゲートエンドポイントとして使用して、臨床的な利益のほか、この集団における再発率を予測し、且つ、タモキシフェンと比較した場合の(Z) - エンドキシフェン投与の安全性および耐容性を確認する。

10

【0496】

初期段階のエストロゲン受容体陽性乳癌を抱える全体的に健康な被験体は、少なくとも30日間タモキシフェンのアジュバント治療を受け、最大6ヶ月間この研究に登録される。少なくとも75のタモキシフェン耐性のある乳癌被験体をこの研究に登録することで、少なくとも25のタモキシフェンおよび25の(Z) - エンドキシフェン被験体で構成される評価可能な集団が達成されることを確実にする。追加の被験体を登録することで、タモキシフェン耐性のある被験体の所望の集団を達成する。これら被験体は乳癌と診断され、乳房切除術または乳腺腫瘍摘出を受ける。

20

【0497】

少なくとも30日間経口タモキシフェンの投与後、エンドキシフェン血漿レベルを測定する。エンドキシフェンレベルが30または40 nM未満の場合、1 mgの経口(Z) - エンドキシフェンを経口タモキシフェンアジュバント・レジメンに加える。少なくとも40 nMであるが80 nM以下の安定したエンドキシフェンが達成されるまで、追加の(Z) - エンドキシフェン投与量が加えられる。エンドポイントは、少なくとも6ヶ月間、タモキシフェン + エンドキシフェンの群において治療上安定したエンドキシフェンレベルを確立することである。

【0498】

実施例17：Z - エンドキシフェン - D - グルコネートの経口投与によるエストロゲン受容体陽性乳癌の手術前処置

目的は、Z - エンドキシフェン - D - グルコネートが手術前のエストロゲン受容体陽性乳癌患者における腫瘍活性を減少させるかどうかを判定することである。ER + 乳癌の初期診断に際して、8人の患者が3つの群のうち1つに割り当てられ、そこでは各患者は、1、2、または4 mgの(Z) - エンドキシフェン - D - グルコネートを21日間、手術前に受ける。

30

【0499】

腫瘍のバイオマーカーKI - 67レベルは初期生検の時間から比較され、外科サンプルは、3つの投与量のうち1つが腫瘍活性の減少をもたらすかどうかを判定するために比較される。

40

【0500】

実施例18：(Z) - エンドキシフェンD - グルコネートの経口投与による乳癌の治療的処置

研究の目的は、被験体の血漿中の治療的(Z) - エンドキシフェンレベルはアジュバント乳癌治療を開始するタモキシフェン耐性のある患者において達成可能であることを実証することである。血漿エンドキシフェンレベルをサロゲートエンドポイントとして使用して、臨床的な利益の他、この集団における再発率を予測し、且つ、タモキシフェンと比較した場合の経口(Z) - エンドキシフェンD - グルコネート投与の安全性および耐容性を確認する。

50

【 0 5 0 1 】

エストロゲン受容体陽性乳癌を抱える全体的に健康な被験体は、タモキシフェンが完全な処置レジメンの一部として示され、最大 6 ヶ月間研究に登録される。少なくとも 75 のタモキシフェン耐性のある乳癌被験体をこの研究に登録することで、少なくとも 25 のタモキシフェンおよび 25 の (Z) - エンドキシフェン被験体で構成される評価可能な集団が達成されることを確実にする。追加の被験体に登録することで、タモキシフェン耐性のある被験体の所望の集団を達成する。これら被験体は乳癌と診断され、乳房切除術または乳腺腫瘍摘出を受ける。

【 0 5 0 2 】

乳房切除術または乳腺腫瘍摘出直後に、25 人の被験体をタモキシフェン群に割り当て、3 ヶ月の期間にわたり 20 mg の経口タモキシフェンを毎日投与する。更に 25 人の被験体を (Z) - エンドキシフェン群に割り当て、3 ヶ月の期間にわたり (Z) - エンドキシフェン D - グルコネートの 10 mg の経口錠剤を毎日投与する。血液を各被験体から、0 日目 (ベースライン)、および 7 日目、14 日目、21 日目、28 日目、60 日目、および 90 日目に採取する。血漿 (Z) - エンドキシフェンレベル、血液学、化学、および凝結のパラメータを、両方の処置セットに対して、0 日目 (ベースライン測定) の他、7 日目、14 日目、21 日目、28 日目、60 日目、および 90 日目に採取する。

【 0 5 0 3 】

2 つの処置セットの血漿 (Z) - エンドキシフェンレベルを互いに比較する。タモキシフェンにより処置された被験体の血漿エンドキシフェンレベルが 30 nM 未満の場合、被験体は (Z) - エンドキシフェン治療群へと移されて、処置が更に 6 ヶ月間継続する。タモキシフェンにより処置された被験体の血漿エンドキシフェンレベルが 30 nM を超える場合、被験体はタモキシフェンによる処置を継続される。血液サンプルをこの研究が終わるまで毎週採取し続けて、被験体の血漿 (Z) - エンドキシフェンレベル、血液学、化学、および凝結のパラメータをモニタリングする。被験体における癌の再発をモニタリングし、処置群間で比較する。安全性および効果を、研究が終わるまで 3 ヶ月毎に評価する。

【 0 5 0 4 】

本発明の好ましい実施形態が本明細書中で示され且つ記載されてきたが、このような実施形態はほんの一例として提供されるものであることは、当業者に明らかであろう。多数の変形、変更、および置き換えは、本発明から逸脱することなく、当業者によって現在想到されるものである。本明細書に記載される本発明の実施形態の様々な代案が、本発明の実施において利用されるかもしれないことを理解されたい。以下の特許請求の範囲は本発明の範囲を定義するものであり、この特許請求の範囲およびその同等物の範囲内の方法および構造は、それにより包含されることが、意図されている。

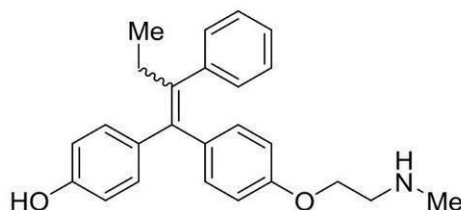
【 0 5 0 5 】

本発明の好ましい実施形態によれば、例えば、以下が提供される。

(項 1)

式 (I I I) の化合物の結晶形態を含む組成物。

【 化 1 】



式 (III).

(項 2)

組成物中の式 (I I I) の化合物の少なくとも 90 重量 % は、(Z) - 異性体である、

上記項 1 に記載の組成物。

(項 3)

結晶形態は式 (I I I) の化合物の形態 I である、上記項 2 に記載の組成物。

(項 4)

結晶形態は、 $16.8 \pm 0.3^\circ$ 、 $17.1 \pm 0.3^\circ$ 、および $21.8 \pm 0.3^\circ$ 2 において主ピークを含む X 線粉末回折パターンを特徴とする、上記項 3 に記載の組成物。

(項 5)

X 線粉末回折パターンはさらに、 $16.0 \pm 0.3^\circ$ 、 $18.8 \pm 0.3^\circ$ 、および $26.5 \pm 0.3^\circ$ 2 から選択された少なくとも 1 つのピークを含む、上記項 4 に記載の組成物。 10

(項 6)

X 線粉末回折パターンはさらに、 $12.3 \pm 0.3^\circ$ 、 $28.0 \pm 0.3^\circ$ 、および $29.0 \pm 0.3^\circ$ 2 から選択された少なくとも 1 つのピークを含む、上記項 4 または 5 に記載の組成物。

(項 7)

X 線粉末回折パターンはさらに、 $12.3 \pm 0.3^\circ$ 、 $16.0 \pm 0.3^\circ$ 、 $18.8 \pm 0.3^\circ$ 、 $26.5 \pm 0.3^\circ$ 、 $28.0 \pm 0.3^\circ$ 、および $29.0 \pm 0.3^\circ$ 2 におけるピークを含む、上記項 4 に記載の組成物。 20

(項 8)

結晶形態は、図 9 あるいは図 10 に実質的に記載される X 線粉末回折パターンを特徴とする、上記項 3 - 7 のいずれか 1 つに記載の組成物。

(項 9)

組成物中の式 (I I I) の化合物の 90 重量%、95 重量%、あるいは 99 重量%が、結晶形態 I である、上記項 3 - 8 のいずれか 1 つに記載の組成物。

(項 10)

組成物は $0.01 \text{ mg} \sim 200 \text{ mg}$ の結晶形態 I を含む、上記項 3 - 9 のいずれか 1 つに記載の組成物。

(項 11)

組成物は、約 1 mg 、 2 mg 、 4 mg 、 6 mg 、 10 mg 、あるいは 20 mg の結晶形態 I を含む、上記項 10 に記載の組成物。 30

(項 12)

組成物は、式 (I I I) の化合物の (E) - 異性体と (Z) - 異性体を、0.9 から 1.3 の間の E / Z 比率で含む、上記項 1 に記載の組成物。

(項 13)

E / Z 比率は約 1.1 である、上記項 12 に記載の組成物。

(項 14)

結晶形態は式 (I I I) の化合物の形態 I I である、上記項 12 または 13 に記載の組成物。

(項 15)

結晶形態は、 $7.0 \pm 0.3^\circ$ 、 $11.9 \pm 0.3^\circ$ 、 $14.0 \pm 0.3^\circ$ 、および $18.4 \pm 0.3^\circ$ 2 において主ピークを含む X 線粉末回折パターンを特徴とする、上記項 14 に記載の組成物。 40

(項 16)

X 線粉末回折パターンはさらに、 $22.0 \pm 0.3^\circ$ 2 においてピークを含む、上記項 15 に記載の組成物。

(項 17)

X 線粉末回折パターンはさらに、 $6.6 \pm 0.3^\circ$ 、 $13.3 \pm 0.3^\circ$ 、および $20.0 \pm 0.3^\circ$ 2 から選択された少なくとも 1 つのピークを含む、上記項 15 または 16 に記載の組成物。 50

(項 18)

X線粉末回折パターンはさらに、 $6.6 \pm 0.3^\circ$ 、 $13.3 \pm 0.3^\circ$ 、 $20.0 \pm 0.3^\circ$ 、および $22.0 \pm 0.3^\circ$ におけるピークを含む、上記項 15 に記載の組成物。

(項 19)

結晶形態は、図 11 あるいは図 12 に実質的に記載される X 線粉末回折パターンを特徴とする、上記項 14 - 18 のいずれか 1 つに記載の組成物。

(項 20)

組成物中の式 (III) の化合物の 90 重量%、95 重量%、あるいは 99 重量%が、結晶形態 II である、上記項 14 - 19 のいずれか 1 つに記載の組成物。

10

(項 21)

組成物は $0.01 \text{ mg} \sim 200 \text{ mg}$ の結晶形態 II を含む、上記項 14 - 20 のいずれか 1 つに記載の組成物。

(項 22)

組成物は、約 1 mg 、 2 mg 、 4 mg 、 6 mg 、 10 mg 、あるいは 20 mg の結晶形態 II を含む、上記項 21 に記載の組成物。

(項 23)

結晶形態は式 (III) の化合物の形態 III である、上記項 12 または 13 に記載の組成物。

(項 24)

結晶形態は、 $11.9 \pm 0.3^\circ$ 、 $13.9 \pm 0.3^\circ$ 、 $17.1 \pm 0.3^\circ$ 、および $17.7 \pm 0.3^\circ$ において主ピークを含む X 線粉末回折パターンを特徴とする、上記項 23 に記載の組成物。

20

(項 25)

X 線粉末回折パターンはさらに、 $25.3 \pm 0.3^\circ$ においてピークを含む、上記項 24 に記載の組成物。

(項 26)

X 線粉末回折パターンはさらに、 $18.2 \pm 0.3^\circ$ 、 $22.5 \pm 0.3^\circ$ 、および $26.8 \pm 0.3^\circ$ から選択された少なくとも 1 つのピークを含む、上記項 24 または 25 に記載の組成物。

30

(項 27)

X 線粉末回折パターンはさらに、 $18.2 \pm 0.3^\circ$ 、 $22.5 \pm 0.3^\circ$ 、 $25.3 \pm 0.3^\circ$ 、および $26.8 \pm 0.3^\circ$ におけるピークを含む、上記項 24 に記載の組成物。

(項 28)

結晶形態は、図 13 に実質的に記載される X 線粉末回折パターンを特徴とする、上記項 23 - 27 のいずれか 1 つに記載の組成物。

(項 29)

組成物中の式 (III) の化合物の 90 重量%、95 重量%、あるいは 99 重量%が、結晶形態 III である、上記項 23 - 28 のいずれか 1 つに記載の組成物。

40

(項 30)

組成物は $0.01 \text{ mg} \sim 200 \text{ mg}$ の結晶形態 III を含む、上記項 23 - 29 のいずれか 1 つに記載の組成物。

(項 31)

組成物は、約 1 mg 、 2 mg 、 4 mg 、 6 mg 、 10 mg 、あるいは 20 mg の結晶形態 III を含む、上記項 30 に記載の組成物。

(項 32)

薬学的に許容可能な担体あるいは希釈剤、および、上記項 1 - 31 のいずれか 1 つの組成物を含む、医薬組成物。

(項 33)

50

組成物は経口、非経口、局所、あるいは、管内の送達のために製剤化される、上記項 1 - 3 2 のいずれか 1 つに記載の組成物。

(項 3 4)

組成物は、錠剤、カプレット、カプセル、あるいは丸剤として経口送達のために製剤化される、上記項 1 - 3 3 のいずれか 1 つに記載の組成物。

(項 3 5)

組成物を用いて処置された被験体のエンドキシフェンの平均半減期は、30 時間から 60 時間である、上記項 1 - 3 4 のいずれか 1 つに記載の組成物。

(項 3 6)

組成物は、腸溶錠剤、腸溶カプレット、腸溶カプセル、遅延放出錠剤、遅延放出カプレット、あるいは遅延放出カプセルとして製剤化される、上記項 1 - 3 5 のいずれか 1 つに記載の組成物。 10

(項 3 7)

組成物は、被験体におけるホルモン依存性乳房障害、ホルモン依存性生殖器系障害、あるいはその両方の処置または予防のために被験体に投与される、上記項 1 - 3 6 のいずれか 1 つに記載の組成物。

(項 3 8)

被験体への投与のための、1 単位投与量当たり 1 mg ~ 200 mg の上記項 1 - 3 7 のいずれか 1 つの組成物を含む経口組成物であって、

経口組成物の毎日の投与は、被験体において： 20

7 ~ 21 日以内のエンドキシフェンの定常状態の血漿レベル；

25 nM から 300 nM に及ぶエンドキシフェンの定常状態の血漿レベル；

30 nM よりも大きいエンドキシフェンの定常状態の血漿レベル；

投与後の 2 ~ 10 時間以内のエンドキシフェンの最大の血漿レベル；または、

これらの組み合わせ、

を達成する、経口組成物。

(項 3 9)

組成物を用いて処置された被験体のエンドキシフェンの平均半減期は、40 時間から 55 時間である、上記項 3 8 に記載の経口組成物。

(項 4 0)

組成物は、腸溶錠剤、腸溶カプレット、腸溶カプセル、遅延放出錠剤、遅延放出カプレット、あるいは遅延放出カプセルとして製剤化される、上記項 3 8 または 3 9 に記載の経口組成物。 30

(項 4 1)

組成物中のエンドキシフェンの少なくとも 40 %、少なくとも 50 %、少なくとも 60 %、少なくとも 70 %、少なくとも 80 %、あるいは少なくとも 90 % は、腸で放出される、上記項 1 - 4 0 のいずれか 1 つに記載の組成物。

(項 4 2)

200 hr * ng / mL ~ 10000 hr * ng / mL、300 hr * ng / mL ~ 8

000 hr * ng / mL、400 hr * ng / mL ~ 6000 hr * ng / mL、あるい 40

は、700 hr * ng / mL ~ 6000 hr * ng / mL のエンドキシフェンの時間無限

(AUC_{0 - inf}) に対して外挿された曲線下での平均面積を有する、上記項 1 - 4 1

のいずれか 1 つに記載の組成物。

(項 4 3)

被験体を処置する方法であって、前記方法は、上記項 1 ~ 4 2 のいずれか 1 つの組成物を被験体に投与する工程を含む、方法。

(項 4 4)

被験体は、ホルモン依存性乳房障害、ホルモン依存性生殖器系障害、あるいはその両方を患っているか、患うリスクがある、上記項 4 3 に記載の方法。

(項 4 5)

ホルモン依存性乳房障害あるいはホルモン依存性生殖器系障害は、良性の乳房障害、過形成、異型性、異型乳管過形成、異型小葉過形成、増加した乳房密度、女性化乳房、DCIS、LCIS、乳癌、思春期早発症、マッキューン・オルブライト症候群、子宮内膜癌、卵巣癌、子宮体癌、子宮頸癌、膣癌、あるいは外陰癌である、上記項 4 4 に記載の方法。

(項 4 6)

被験体は前立腺癌を患っており、被験体はさらに女性化乳房を患っているか、患うリスクがある、上記項 4 3 - 4 5 のいずれか 1 つに記載の方法。

(項 4 7)

被験体は、タモキシフェン抵抗性あるいはタモキシフェン耐性のホルモン依存性乳房障害あるいはホルモン依存性生殖器系障害を患っている、上記項 4 3 - 4 6 のいずれか 1 つに記載の方法。

(項 4 8)

被験体は、シタロプラム、エスシタロプラム、フルオキセチン、パロキセチン、セルトラリン、およびピラゾドンからなる群から選択されたSSRI薬物で処置されているか、処置される、上記項 4 3 - 4 7 のいずれか 1 つに記載の方法。

(項 4 9)

組成物は、0.01mg ~ 200mgの(Z)-エンドキシフェンを含む、上記項 4 3 - 4 8 のいずれか 1 つに記載の方法。

(項 5 0)

被験体は、約1mg、2mg、4mg、6mg、10mg、あるいは20mgの(Z)-エンドキシフェンを毎日投与される、上記項 4 3 - 4 9 のいずれか 1 つに記載の方法。

(項 5 1)

被験体のエンドキシフェンの定常状態の血漿レベルは、30nMよりも大きい、上記項 4 3 - 5 0 のいずれか 1 つに記載の方法。

(項 5 2)

エンドキシフェンの定常状態の血漿レベルは、組成物の最初の投与の7 ~ 21日以内に達成される、上記項 4 3 - 5 1 のいずれか 1 つに記載の方法。

(項 5 3)

エンドキシフェンの最大血漿レベルまでの時間は、組成物の投与後、2時間 ~ 10時間あるいは4時間 ~ 8時間に及ぶ、上記項 4 3 - 5 2 のいずれか 1 つに記載の方法。

(項 5 4)

ホルモン依存性乳房障害、ホルモン依存性生殖器系障害、あるいはその両方を患っているか、患うリスクがある被験体を処置する方法であって、前記方法は、上記項 1 - 4 2 のいずれか 1 つに記載の組成物を投与する工程を含み、組成物の投与は：

投与後30 ~ 60時間までの範囲の被験体のエンドキシフェンの平均半減期；

投与後4 ~ 8時間までの範囲のエンドキシフェンの最大血漿レベルまでの時間；

30nMよりも大きいエンドキシフェンの定常状態の血漿レベル、

を達成する、方法。

(項 5 5)

ホルモン依存性乳房障害あるいはホルモン依存性生殖器系障害は、良性の乳房障害、過形成、異型性、異型乳管過形成、異型小葉過形成、増加した乳房密度、女性化乳房、DCIS、LCIS、乳癌、思春期早発症、マッキューン・オルブライト症候群、子宮内膜癌、卵巣癌、子宮体癌、子宮頸癌、膣癌、および、外陰癌からなる群から選択される、上記項 5 4 に記載の方法。

(項 5 6)

組成物は、0.01mg ~ 200mgの(Z)-エンドキシフェンを含む、上記項 5 4 または 5 5 に記載の方法。

(項 5 7)

10

20

30

40

50

被験体は、約 1 mg、2 mg、4 mg、6 mg、10 mg、あるいは 20 mg の (Z) - エンドキシフェンを投与される、上記項 56 に記載の方法。

(項 58)

エンドキシフェンの時間無限 ($AUC_{0-\infty}$) に対して外挿された曲線下での平均面積は、 $200\text{ hr} \cdot \text{ng} / \text{mL} \sim 10000\text{ hr} \cdot \text{ng} / \text{mL}$ 、 $300\text{ hr} \cdot \text{ng} / \text{mL} \sim 8000\text{ hr} \cdot \text{ng} / \text{mL}$ 、 $400\text{ hr} \cdot \text{ng} / \text{mL} \sim 6000\text{ hr} \cdot \text{ng} / \text{mL}$ 、あるいは、 $700\text{ hr} \cdot \text{ng} / \text{mL} \sim 6000\text{ hr} \cdot \text{ng} / \text{mL}$ である、上記項 43 - 57 のいずれか 1 つに記載の方法。

(項 59)

組成物は、腸溶錠剤、腸溶カプレット、腸溶カプセル、遅延放出錠剤、遅延放出カプレット、あるいは遅延放出カプセルとして製剤化される、上記項 43 - 58 のいずれか 1 つに記載の方法。

(項 60)

組成物中のエンドキシフェンの少なくとも 40 %、少なくとも 50 %、少なくとも 60 %、少なくとも 70 %、少なくとも 80 %、あるいは少なくとも 90 % は、腸で放出される、上記項 43 - 59 のいずれか 1 つに記載の方法。

(項 61)

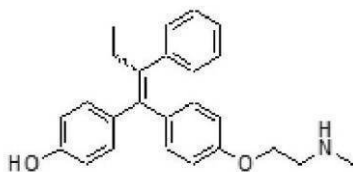
組成物は 1 日 1 回、1 日 2 回、1 日 3 回、1 日 4 回、一日おき、週に 2 回、毎週、2 週に 1 回、月に 2 回、毎月、年に 4 回、6 ヶ月に 1 回、あるいは毎年、投与される、上記項 43 - 60 のいずれか 1 つに記載の方法。

(項 62)

(Z) - エンドキシフェンを製造するための産業上拡張可能なプロセスであって、前記プロセスは：

(a) 第 1 の結晶性固体と第 1 の母液を形成するために、(E) - エンドキシフェンと (Z) - エンドキシフェンの混合物、

【化 2】



で表される式 (I I I) の化合物を、第 1 の溶媒からの分別結晶にさらす工程であって、第 1 の母液は、(E) - エンドキシフェンと (Z) - エンドキシフェンの混合物の E / Z 比率と比較して、少なくとも 50 % 高い (Z) エンドキシフェンの E / Z 比率を有する、工程；

(b) 第 2 の結晶性固体と第 2 の母液を形成するために、第 1 の母液を濃縮することによって、あるいは、第 1 の母液からの第 1 の溶剤を 1 回以上、第 2 の溶剤と取り替えることによって、第 2 の溶剤からの再結晶化に第 1 の母液をさらす工程であって、第 2 の結晶性固体が、90 % (Z) - エンドキシフェンである、工程；および、

(c) 随意に、第 3 の結晶性固体を形成するために、第 2 の結晶性固体を、第 3 の溶剤からの再結晶化あるいはクロマトグラフィー処理に 1 回以上さらす工程、を含む、プロセス。

(項 63)

上記項 1 ~ 11 のいずれか 1 つの結晶形態を製造するための産業上拡張可能なプロセスであって、

(a) 第 1 の結晶性固体と第 1 の母液を形成するために、(E) - エンドキシフェンと (Z) - エンドキシフェンの混合物、

10

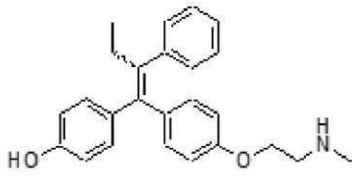
20

30

40

50

【化 3】



で表される式 (I I I) の化合物を、第 1 の溶媒からの分別結晶にさらす工程であって、第 1 の母液は、(E) - エンドキシフェンと (Z) - エンドキシフェンの混合物の E / Z 比率と比較して、少なくとも 5 0 % 高い (Z) エンドキシフェンの E / Z 比率を有する、工程；

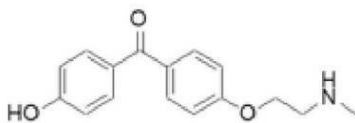
(b) 第 2 の結晶性固体と第 2 の母液を形成するために、第 1 の母液を濃縮することによって、あるいは、第 1 の母液からの第 1 の溶剤を 1 回以上、第 2 の溶剤と取り替えることによって、第 2 の溶剤からの再結晶化に第 1 の母液をさらす工程であって、第 2 の結晶性固体が、9 0 % (Z) - エンドキシフェンである、工程；および、

(c) 第 3 の結晶性固体を形成するために、第 2 の結晶性固体を、第 3 の溶剤からの再結晶化あるいはクロマトグラフィー処理に 1 回以上さらす工程であって、第 3 の結晶性固体が、上記項 1 ~ 1 1 のいずれか 1 つの結晶形態である、工程、を含む、プロセス。

(項 6 4)

(E) - エンドキシフェンと (Z) - エンドキシフェンの混合物を形成するために、(E) - エンドキシフェンと (Z) - エンドキシフェンの混合物は、不活性な有機溶剤中でのチタン塩と還元剤によるマクマリー反応によって媒介されたプロピオフェノンに、式 (I I) の化合物、(4 - ヒドロキシフェニル) (4 - (2 - (メチルアミノ) エトキシ) フェニル) メタノンと結合することにより、調製され、ここで、式 (I I) の化合物は、

【化 4】

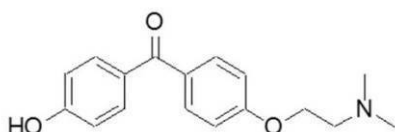


で表される構造を有する、上記項 6 2 または 6 3 に記載のプロセス。

(項 6 5)

[4 - [2 - (ジメチルアミノ) エトキシ] フェニル] (4 - ヒドロキシフェニル) メタノン、式 (I) の化合物、を脱メチル化することにより、式 (I I) の化合物を調製する工程をさらに含み、式 (I) の化合物は、式 (I I) の化合物を形成するために、不活性な有機溶剤中において脱メチル化剤とプロトン受容体とともに、以下の構造

【化 5】



を有する、上記項 6 4 に記載のプロセス。

(項 6 6)

第 1 の溶剤は、酢酸エチル、IPA、IPA / PPW、ACN、ACN / PPW、あるいはアセトンである、上記項 6 2 - 6 5 のいずれか 1 つに記載のプロセス。

(項 6 7)

第 2 の溶剤は、IPA、IPA / PPW、アセトン、エタノール、酢酸エチル、あるいはアセトン / MTBE である、上記項 6 2 - 6 6 のいずれか 1 つに記載のプロセス。

(項 6 8)

第 3 の溶剤は、エタノール、メタノール、酢酸エチル、IPA、IPA / PPW、n - ヘプタン、あるいはアセトンである、上記項 6 2 - 6 7 のいずれか 1 つに記載のプロセス。

(項 6 9)

第 1 の溶剤、第 2 の溶剤、および第 3 の溶剤のいずれか 1 つ以上を、40 °C から 80 °C までの範囲の温度に予熱する工程をさらに含む、上記項 6 2 - 6 8 のいずれか 1 つに記載のプロセス。

(項 7 0)

分別結晶と再結晶化の工程はそれぞれ独立して、50 °C ~ 80 °C における蒸留の工程と、0 °C から 35 °C 以下の範囲の温度まで溶液を冷やす工程とを含む、上記項 6 2 - 6 9 のいずれか 1 つに記載のプロセス。

(項 7 1)

(a) 不活性な有機溶剤中でプロピオフェノンと式 (II) の化合物を反応させる工程；

(b) 不活性な有機溶剤中でチタン塩と還元剤を調製する工程；および、

(c) (E) - エンドキシフェンと (Z) - エンドキシフェンの混合物を形成するために、工程 (a) の式 (II) の化合物を、工程 (b) の不活性な有機溶剤中のチタン塩と還元剤と反応させる工程をさらに含む、上記項 6 4 ~ 7 0 のいずれか 1 つに記載のプロセス。

(項 7 2)

(a) 不活性な有機溶剤 (1 : 1 ~ 1 : 20 wt / wt) 中で式 (II) の化合物をプロピオフェノン (1 : 0.01 ~ 1 : 5 wt / wt) と反応させる工程；

(b) 不活性な有機溶剤 (1 : 1 ~ 1 : 20 wt / wt) 中でチタン塩 (1 : 0.1 ~ 1 : 12 wt / wt) と還元剤 (1 : 0.01 ~ 1 : 10 wt / wt) を調製する工程；

(c) (E) - エンドキシフェンと (Z) - エンドキシフェンの混合物を形成するために、工程 (a) の式 (II) の化合物を、工程 (b) の不活性な有機溶剤中のチタン塩と還元剤と反応させる工程をさらに含む、

wt / wt が式 (II) の化合物に対するものである、上記項 6 4 ~ 7 1 のいずれか 1 つに記載のプロセス。

(項 7 3)

チタン塩は、チタンハロゲン化物 (三塩化チタン (TiCl₃)、四塩化チタン (TiCl₄)、チタンヨウ化物、チタン臭化物、およびチタンフッ化物など)、チタン (IV) トリクロリドイソプロポキシド、ならびにチタンイソプロポキシドからなる群から選択される、上記項 6 4 - 7 2 のいずれか 1 つに記載のプロセス。

(項 7 4)

還元剤は、亜鉛、ジルコニウム、バナジウム、ニオブ、モリブデン、タングステン、アルミニウム、マグネシウム、カリウム、銅 - 亜鉛カップル、アルカリとアルカリ土類金属、ブチリウム、リチウム、および水素化アルミニウムリチウムからなる群から選択される、上記項 6 4 - 7 3 のいずれか 1 つに記載のプロセス。

(項 7 5)

不活性な有機溶剤は、ジクロロメタン、ジクロロエタン、クロロホルム、四塩化炭素、クロロベンゼン、ジエチルエーテル、1, 4 - ジオキサン、tert - ブチルメチルエーテル、テトラヒドロフラン、N, N - ジメチルホルムアミド、N - メチルピロリドン、ジ

10

20

30

40

50

グリム、ニトロメタン、1, 2 - ジメトキシエタン、ピリジン、アセトン、アセトニトリル、ベンゼン、o - キシレン、m - キシレン、p - キシレン、キシレン、ヘキサン、シクロヘキサン、ヘプタン、オクタン、ノナン、および、デカン、あるいはこれらの組み合わせからなる群から選択される、上記項 64 - 74 のいずれか 1 つに記載のプロセス。

(項 76)

工程 (b) における不活性な有機溶剤中でのチタン塩と還元剤の調製はさらに、チタン塩が還元剤と不活性な有機溶剤に添加される場合、75 °C 以下、65 °C 以下、55 °C 以下、50 °C 以下、45 °C 以下、40 °C 以下、35 °C 以下、30 °C 以下、25 °C 以下、20 °C 以下、あるいは 15 °C 以下の温度で反応の温度を維持することを含む、上記項 64 - 75 のいずれか 1 つに記載のプロセス。

10

(項 77)

不活性な有機溶剤中でのチタン塩と還元剤の調製はさらに、チタン塩が還元剤と不活性な有機溶剤に添加される場合、75 °C 以下、70 °C 以下、65 °C 以下、60 °C 以下、55 °C 以下、50 °C 以下、あるいは 45 °C 以下の温度で反応の温度を維持することを含む、上記項 64 - 76 のいずれか 1 つに記載のプロセス。

(項 78)

工程 (b) における不活性な有機溶剤中でのチタン塩と還元剤の調製はさらに、20 °C から 250 °C、40 °C から 70 °C まで、50 °C から 230 °C まで、50 °C から 120 °C、および 150 °C から 200 °C までの範囲の温度まで、不活性な有機溶剤中のチタン塩と還元剤を加熱することを含む、上記項 64 - 77 のいずれか 1 つに記載のプロセス。

20

(項 79)

工程 (b) における不活性な有機溶剤中でのチタン塩と還元剤の調製はさらに、N₂ またはアルゴン下で、30 分以上、1 時間以上、2 時間以上、4 時間以上、6 時間以上、あるいは 8 時間以上にわたって還流下で不活性な有機溶剤中のチタン塩と還元剤を加熱することを含む、上記項 64 - 78 のいずれか 1 つに記載のプロセス。

(項 80)

(E) - エンドキシフェンと (Z) - エンドキシフェンの混合物を形成するために、工程 (a) の式 (II) の化合物は、還流下において工程 (b) の不活性な有機溶剤中のチタン塩と還元剤と反応させられる、上記項 64 - 79 のいずれか 1 つに記載のプロセス。

30

(項 81)

工程 (a) の式 (II) の化合物は、4 時間以上、6 時間以上、8 時間以上、12 時間以上、24 時間以上、あるいは 48 時間以上にわたって、(E) - エンドキシフェンと (Z) - エンドキシフェンの混合物を形成するために、40 °C ~ 80 °C の範囲の温度で、工程 (b) における不活性な有機溶剤中のチタン塩と還元剤と反応させられる、上記項 64 - 80 のいずれか 1 つに記載のプロセス。

(項 82)

0 °C ~ 30 °C の範囲の温度まで (E) - エンドキシフェンと (Z) - エンドキシフェンの混合物を冷やす工程をさらに含む、上記項 64 - 81 のいずれか 1 つに記載のプロセス。

40

(項 83)

(a) (E) - エンドキシフェンと (Z) - エンドキシフェンの混合物の抽出；

(b) (E) - エンドキシフェンと (Z) - エンドキシフェンの混合物の洗浄；

(c) (E) - エンドキシフェンと (Z) - エンドキシフェンの混合物の蒸留；および、

(d) (E) - エンドキシフェンと (Z) - エンドキシフェンの結晶性固体混合物を得るための結晶化、

の 1 つ以上の工程をさらに含む、上記項 64 - 82 のいずれか 1 つに記載のプロセス。

(項 84)

抽出は MeTHF または THF 中で 1 回以上実行される、上記項 83 に記載のプロセス

50

。

(項 85)

式 (I I) の化合物を形成するために、式 (I) の化合物を、不活性な有機溶剤 (1 : 1 ~ 1 : 20 wt / wt) 中で脱メチル化剤 (1 : 0.5 ~ 1 : 10 wt / wt) とプロトン受容体 (1 : 0.5 ~ 1 : 10 wt / wt) で脱メチル化することによって、式 (I I) の化合物を生成する工程をさらに含み、
wt / wt 比率が式 (I) の化合物に対するものである、上記項 65 - 84 のいずれか 1 つに記載のプロセス。

(項 86)

プロトン受容体は、炭酸ナトリウムと炭酸カリウムなどのカーボネート、および、炭酸水素ナトリウムと炭酸水素カリウムなどのビスカーボネート、プロトンスポンジ、および D I P E A からなる群から選択される、上記項 65 - 85 のいずれか 1 つに記載のプロセス。

10

(項 87)

脱メチル化剤は、N - ヨードスクシンアミド、エチルクロロホルメート (1 - クロロエチルクロロホルメート、ジクロロエチルクロロホルメート、トリクロロエチルクロロホルメート、 - クロロエチルクロロホルメート)、ビニルクロロホルメート、臭化シアン、ジエチルアゾジカルボキシレート、およびピリジニウム塩化物からなる群から選択される、上記項 65 - 86 のいずれか 1 つに記載のプロセス。

(項 88)

式 (I) の化合物は、20 °C から 250 °C、40 °C から 80 °C、50 °C から 230 °C、50 °C から 120 °C、および 150 °C から 200 °C の範囲の温度で脱メチル化剤とプロトン受容体と反応させられる、上記項 65 - 87 のいずれか 1 つに記載のプロセス。

20

(項 89)

式 (I) の化合物は、還流下において脱メチル化剤とプロトン受容体と反応させられる、上記項 65 - 88 のいずれか 1 つに記載のプロセス。

(項 90)

式 (I) の化合物は、5 時間以上、8 時間以上、12 時間以上、24 時間以上、36 時間以上、48 時間以上、あるいは、72 時間以上にわたって、脱メチル化剤とプロトン受容体と反応させられる、上記項 65 - 89 のいずれか 1 つに記載のプロセス。

30

(項 91)

- (a) 蒸留；
- (b) 溶剤 / 酸混合物を用いる反応；
- (c) 中和剤を用いる中和；および、
- (d) 減圧下での乾燥

の 1 つ以上の工程をさらに含む、上記項 3 または 85 ~ 90 のいずれか 1 つに記載のプロセス。

(項 92)

蒸留工程は、酢酸エチル、アルコール、例えば、メタノール、エタノール、n - プロパノール、およびイソプロパノール、ベンゼン、アセトン、アセトニトリル、トルエン、ジクロロメタン、1, 2 - ジクロロエタン、ならびにクロロホルムからなる群から選択された有機的な蒸留溶剤を用いる 1 回以上の溶剤の交換を含む、上記項 91 に記載のプロセス。

40

(項 93)

溶剤 / 酸混合物は、メタノール / H C l、エタノール / H C l、プロパノール / H C l、イソプロパノール / H C l、メタノール / 硫酸、メタノール / リン酸、エタノール / 硫酸、エタノール / リン酸、プロパノール / 硫酸、プロパノール / リン酸、イソプロパノール / 硫酸、イソプロパノール / リン酸、メタノール / 酢酸、エタノール / 酢酸、プロパノール / 酢酸、イソプロパノール / 酢酸、メタノール / ギ酸、エタノール / ギ酸、プロパノ

50

ールノギ酸、およびイソプロパノールノギ酸からなる群から選択される、上記項 9 1 または 9 2 に記載のプロセス。

(項 9 4)

中和剤は、水酸化ナトリウム、水酸化アンモニウム、水酸化カリウム、あるいはアミノメチルプロパノールである、上記項 9 1 - 9 3 のいずれか 1 つに記載のプロセス。

(項 9 5)

溶剤 (1 : 1 ~ 1 : 20 w t / w t) 中で酸 (1 : 1 ~ 1 : 5 w t / w t) に対して (E) - エンドキシフェンと (Z) - エンドキシフェンの混合物を反応させることによって、(E) - エンドキシフェンを (Z) - エンドキシフェンに変換する工程をさらに含み、w t / w t 比率が式 (I I I) の化合物に対するものである、上記項 6 2 - 9 4 のいずれか 1 つに記載のプロセス。 10

(項 9 6)

酸は H C l、T C A、あるいは T F A である、上記項 9 5 に記載のプロセス。

(項 9 7)

溶剤は、アセトニトリル、アセトニトリル / P P W、I P A、I P A / P P W、ジクロロメタン、あるいは酢酸エチルである、上記項 9 5 または 9 6 に記載のプロセス。

(項 9 8)

(E) - エンドキシフェンと (Z) - エンドキシフェンの混合物は、還流下において溶剤中で酸を用いて加熱され、4 時間以上、6 時間以上、1 2 時間以上、2 4 時間以上、あるいは 4 8 時間以上にわたって攪拌される、上記項 9 5 - 9 7 のいずれか 1 つに記載のプロセス。 20

(項 9 9)

(a) 中和剤を用いる中和；

(b) 抽出；

(c) 1 回以上の洗浄；および、

(d) 活性炭素を用いる処置、

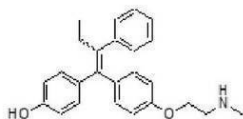
の 1 つ以上の工程をさらに含む、上記項 9 5 - 9 8 のいずれか 1 つに記載のプロセス。

(項 1 0 0)

(Z) - エンドキシフェンを製造するための産業上拡張可能なプロセスであって、前記プロセスは、 30

(a) 第 1 の結晶性固体と第 1 の結晶性の母液を形成するために、(E) - エンドキシフェンと (Z) - エンドキシフェンの混合物、

【化 6】



で表される式 (I I I) の化合物を、酢酸エチルからの分別結晶にさらす工程であって、第 1 の母液は、(E) - エンドキシフェンと (Z) - エンドキシフェンの混合物の E / Z 比率と比較して、少なくとも 5 0 % 高い (Z) エンドキシフェンの E / Z 比率を有する、工程； 40

(b) 第 2 の結晶性固体と第 2 の母液を形成するために、第 1 の母液を濃縮することによって、あるいは、第 1 の母液から酢酸エチルを 1 回以上、I P A あるいは I P A / P P W (1 : 1 v / v) と取り替えることによって、I P A あるいは I P A / P P W からの再結晶化に第 1 の母液をさらす工程であって、第 2 の結晶性固体が、9 0 % (Z) - エンドキシフェンである、工程；および、

(c) 随意に、第 3 の結晶性固体を形成するために、第 2 の結晶性固体を、エタノールからの再結晶化あるいはカラムクロマトグラフィー処理に 1 回以上さらす工程、 50

を含む、プロセス。

(項 101)

工程 (a) における (E) - エンドキシフェンと (Z) - エンドキシフェンの混合物、式 (III) の化合物は 6 N の HCl で前処理され、8 N の NaOH で中和される、上記項 99 または 100 に記載のプロセス。

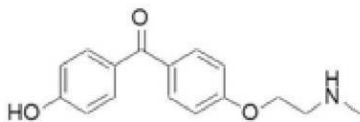
(項 102)

(E) - エンドキシフェンと (Z) - エンドキシフェンの混合物、式 (III) の化合物は、(E) - エンドキシフェンと (Z) - エンドキシフェンの混合物を形成するために、THF 中の TiCl_4 と Zn によるマクマリー反応で触媒されたプロピオフェノンに、式 (II) の化合物、(4 - ヒドロキシフェニル) (4 - (2 - (メチルアミノ) エトキシ) フェニル) メタノンを結合することによって、調製され、

10

ここで、式 (II) の化合物は、

【化 7】



で表される構造を有する、上記項 99 - 101 のいずれか 1 つに記載のプロセス。

20

(項 103)

(a) THF 中でプロピオフェノンと式 (II) の化合物を反応させる工程；

(b) THF 中で TiCl_4 と Zn を調製する工程；および、

(c) (E) - エンドキシフェンと (Z) - エンドキシフェンの混合物を形成するために、工程 (a) の式 (II) の化合物を、工程 (b) の THF 中の TiCl_4 と Zn と反応させる工程、を含む、上記項 102 に記載のプロセス。

(項 104)

(a) THF (1 : 1 ~ 1 : 20 wt / wt) 中でプロピオフェノンと式 (II) の化合物を反応させる工程；

(b) THF (1 : 1 ~ 1 : 20 wt / wt) 中で TiCl_4 (0.1 ~ 1.2 wt / wt) と Zn (0.01 ~ 1 : 10 wt / wt) を調製する工程；および、

30

(c) (E) - エンドキシフェンと (Z) - エンドキシフェンの混合物を形成するために、工程 (a) の式 (II) の化合物を、工程 (b) の THF 中の TiCl_4 と Zn と反応させる工程を含み、

wt / wt が式 (II) の化合物に対するものである、上記項 102 または 103 に記載のプロセス。

(項 105)

THF 中での TiCl_4 と Zn の調製はさらに、 N_2 下で 2 時間以上にわたって還流下で加熱することを含む、上記項 102 - 104 のいずれか 1 つに記載のプロセス。

(項 106)

抽出精製、蒸留、および結晶化の工程をさらに含む、上記項 102 - 105 のいずれか 1 つに記載のプロセス。

40

(項 107)

(E) - エンドキシフェンと (Z) - エンドキシフェンの混合物は、

(a) 塩化アンモニウム、二酸化ケイ素、40 % K_2CO_3 、および THF を用いる 1 回以上の抽出；

(b) K_2CO_3 と MeTHF を用いる 1 回以上の抽出；

(c) NaOH、NaCl、および MeTHF を用いる 1 回以上の抽出；

(d) MeTHF または THF を用いる 1 回以上の抽出；

(e) 20 % の NaCl を用いる 1 回以上の抽出；あるいは、

50

(f) これらの組み合わせ、
の工程を含む抽出精製にさらされる、上記項 1 0 2 - 1 0 6 のいずれか 1 つに記載のプロセス。

(項 1 0 8)

(E) - エンドキシフェンと (Z) - エンドキシフェンの混合物は、

(a) 4 0 % の K_2CO_3 (1 : 1 ~ 1 : 1 0 w t / w t) と Me T H F (1 : 1 ~ 1 : 1 0 w t / w t) を用いる 1 回以上の抽出；

(b) 1 N の Na O H (1 : 1 ~ 1 : 2 0 w t / w t) 、 Na C l (1 : 0 . 0 1 ~ 1 : 0 . 5 w t / w t) 、 および Me T H F (1 : 1 ~ 1 : 1 0 w t / w t) を用いる 1 回以上の抽出；

(c) Me T H F (1 : 1 ~ 1 : 5 w t / w t) を用いる 1 回以上の抽出；および、

(d) 2 0 % の Na C l (1 : 1 ~ 1 : 1 0 w t / w t) を用いる抽出；

の工程を含む抽出精製にさらされ、

w t / w t は式 (I) の化合物に対するものである、上記項 1 0 2 - 1 0 7 のいずれか 1 つに記載のプロセス。

(項 1 0 9)

(E) - エンドキシフェンと (Z) - エンドキシフェンの混合物は、

(a) 2 5 % の塩化アンモニウム (1 : 1 0 ~ 1 : 3 0 w t / w t) 、 二酸化ケイ素 (1 : 0 . 0 1 ~ 1 : 5 w t / w t) 、 および T H F (1 : 1 ~ 1 : 5 w t / w t) を用いる抽出；

(b) T H F (1 : 1 ~ 1 : 5 w t / w t) を用いる 1 回以上の洗浄；および、

(c) 4 0 % の K_2CO_3 (1 : 1 ~ 1 : 1 0 w t / w t) を用いる 1 回以上の洗浄；

の工程を含む抽出精製にさらされ、

w t / w t は式 (I) の化合物に対するものである、上記項 1 0 2 - 1 0 8 のいずれか 1 つに記載のプロセス。

(項 1 1 0)

蒸留の工程は、E t O A c (1 : 1 ~ 1 : 1 0 w t / w t) あるいは I P A (1 : 1 ~ 1 : 1 0 w t / w t) を用いて 1 ~ 5 回実行される、上記項 1 0 8 または 1 0 9 に記載のプロセス。

(項 1 1 1)

蒸留の工程は 3 0 ° C から 9 0 ° C の範囲の温度で実行される、上記項 1 0 6 - 1 1 0 のいずれか 1 つに記載のプロセス。

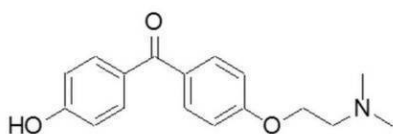
(項 1 1 2)

蒸留は 7 5 ° C 以下で実行される、上記項 1 0 6 - 1 1 1 のいずれか 1 つに記載のプロセス。

(項 1 1 3)

式 (I I) の化合物は [4 - [2 - (ジメチルアミノ) エトキシ] フェニル] (4 - ヒドロキシフェニル) メタノン、式 (I) の化合物を脱メチル化することにより調製され、式 (I) の化合物は、式 (I I) の化合物を形成するために、T H F 中に 1 - クロロエチルクロロホルメートと D I P E A とともに、

【化 8】



の構造を有する、上記項 1 0 2 - 1 1 2 のいずれか 1 つに記載のプロセス。

(項 1 1 4)

(a) テトラヒドロフラン中で D I P E A と式 (I) の化合物を反応させる工程；

(b) 1 - クロロエチルクロロホルメートを追加する工程；
 (c) メタノールを用いて蒸留する工程；
 (d) メタノール / 6 N の H C l と反応させる工程；および、
 (e) 8 N の N a O H を用いて中和する工程、
 を含む、上記項 1 1 3 に記載のプロセス。

(項 1 1 5)

(a) T H F (1 : 2 0 w t / w t) 中で式 (I) の化合物を D I P E A (1 : 1 ~ 1 : 1 0 w t / w t) と反応させる工程；
 (b) 1 - クロロエチルクロロホルメート (1 : 1 ~ 1 : 1 0 w t / w t) を追加する工程；

10

(c) メタノール (1 : 1 ~ 1 : 1 0 w t / w t) で 1 回以上蒸留する工程；
 (d) メタノール (1 : 1 ~ 1 : 5 w t / w t) / 6 N の H C l (1 : 1 ~ 1 : 1 0 w t / w t) と反応させる工程；および、
 (e) 8 N の N a O H (1 : 1 ~ 1 : 1 0 w t / w t) で中和させる工程を含み、
 w t / w t が式 (I) の化合物に対するものである、上記項 1 1 3 または 1 1 4 に記載のプロセス。

(項 1 1 6)

(a) 精製水 (1 : 1 ~ 1 : 5 v o l / w t) を用いて式 (I I) の化合物を洗浄する工程；

(b) 酢酸エチル (1 : 1 ~ 1 : 5 w t / w t) を用いて式 (I I) の化合物を洗浄する工程；および、

20

(c) 5 0 ° C 以下において減圧下で式 (I I) の化合物を乾燥させる工程；
 の 1 つ以上の工程をさらに含み、
 w t / w t が式 (I) の化合物に対するものである、上記項 1 1 3 - 1 1 5 のいずれか 1 つに記載のプロセス。

(項 1 1 7)

E t O A c (1 : 1 ~ 1 : 2 0 w t / w t) 中で 6 N の H C l (1 : 1 ~ 1 : 5 w t / w t) に対して、(E) - エンドキシフェンと (Z) - エンドキシフェンの混合物を反応させることによって、(E) - エンドキシフェンを (Z) - エンドキシフェンへ変換する工程をさらに含み、ここで、w t / w t は、(E) - エンドキシフェンと (Z) - エンドキシフェンの混合物に対するものである、上記項 6 2 - 1 1 6 のいずれか 1 つに記載のプロセス。

30

(項 1 1 8)

(a) 8 N の N a O H (1 : 1 ~ 1 : 2 0 w t / w t) を用いて中和する工程；

(b) 酢酸エチル (1 : 1 ~ 1 : 1 0 w t / w t) を用いる抽出工程；

(c) 2 0 % の N a C l (1 : 1 ~ 1 : 1 0 w t / w t) を用いる 1 回以上の洗浄工程；および、

(d) 活性炭素 (1 : 0 . 0 1 ~ 1 : 0 . 1 w t / w t) を用いる処置工程をさらに含み、

w t / w t が式 (I) の化合物に対するものである、上記項 1 1 7 に記載のプロセス。

40

(項 1 1 9)

上記項 6 2 ~ 1 1 8 のいずれか 1 つの方法に従って生成された式 (I I I) の化合物の結晶形態。

(項 1 2 0)

結晶形態は式 (I I I) の化合物の形態 I である、上記項 1 1 9 に記載の結晶形態。

(項 1 2 1)

4 5 : 5 5 ~ 5 5 : 4 5 の範囲の E / Z 比率を有する (E) - エンドキシフェンと (Z) - エンドキシフェンの混合物を再平衡化する産業上拡張可能なプロセスであって、

(a) 酢酸エチル (1 : 1 ~ 1 : 2 0 w t / w t) 中の 6 N の H C l (1 : 1 ~ 1 : 5 w t / w t) に対して、9 9 : 1 ~ 6 0 : 4 0 の範囲の E / Z 比率を有する (E) - エン

50

ドキシフェンと (Z) - エンドキシフェンの出発混合物を反応させる工程 ;

(b) 8 N の NaOH (1 : 1 ~ 1 : 20 wt / wt) を用いて中和する工程 ;

(c) 酢酸エチルを用いて 1 回以上洗浄する工程 ; および、

(d) IPA を用いて 1 回以上洗浄する工程、

を含み、

wt / wt は、(E) - エンドキシフェンと (Z) - エンドキシフェンの出発混合物に対するものである、プロセス。

(項 1 2 2)

上記項 1 2 ~ 3 1 のいずれか 1 つの結晶形態を製造するための産業上拡張可能なプロセスであって、

(a) 酢酸エチル (1 : 1 ~ 1 : 20 wt / wt) 中の 6 N の HCL (1 : 1 ~ 1 : 5 wt / wt) に対して、99 : 1 ~ 40 : 60 の範囲の E / Z 比率を有する (E) - エンドキシフェンと (Z) - エンドキシフェンの出発混合物を反応させる工程 ;

(b) 8 N の NaOH (1 : 1 ~ 1 : 20 wt / wt) を用いて中和する工程 ;

(c) 酢酸エチルを用いて 1 回以上洗浄する工程 ;

(d) 酢酸エチルと n - ヘプタンの混合物で 1 回以上洗浄する工程 ; および、

(e) 上記項 1 2 ~ 3 1 のいずれか 1 つの結晶形態を回収する工程を含み、

wt / wt は、(E) - エンドキシフェンと (Z) - エンドキシフェンの出発混合物に対するものである、プロセス。

(項 1 2 3)

上記項 1 2 1 または 1 2 2 の方法に従って生成された式 (I I I) の化合物の結晶形態。

(項 1 2 4)

結晶形態は式 (I I I) の化合物の形態 I I あるいは形態 I I I である、上記項 1 2 3 に記載の結晶形態。

(項 1 2 5)

(Z) - エンドキシフェンは、(Z) - エンドキシフェン L - グルコネートあるいは (Z) - エンドキシフェン D - グルコネートを形成するために、D - グルコネートあるいは L - グルコネートと反応させられる、上記項 6 2 - 1 2 2 のいずれか 1 つに記載のプロセス。

(項 1 2 6)

(Z) - エンドキシフェン遊離塩基は < 1 % の不純物を有する、上記項 6 2 - 1 2 5 のいずれか 1 つに記載のプロセス。

(項 1 2 7)

(Z) - エンドキシフェン遊離塩基は少なくとも 9 ヶ月間、周囲温度で安定している、上記項 6 2 - 1 2 6 のいずれか 1 つに記載のプロセス。

(項 1 2 8)

上記項 6 2 ~ 1 2 7 のいずれか 1 つのプロセスによって調製された、(Z) - エンドキシフェン、(E) - エンドキシフェン、式 (I I I) の化合物、式 (I I) の化合物、あるいはその塩。

(項 1 2 9)

上記項 6 2 ~ 1 2 7 のいずれか 1 つのプロセスによって調製された、(Z) - エンドキシフェン遊離塩基あるいはその塩を含む組成物。

(項 1 3 0)

組成物は経口、非経口、局所、あるいは管内の送達のために製剤化される、上記項 1 2 9 に記載の組成物。

(項 1 3 1)

組成物は、錠剤、カプレット、カプセル、あるいは丸剤として経口送達のために製剤化される、上記項 1 2 9 または 1 3 0 に記載の組成物。

(項 1 3 2)

10

20

30

40

50

投与後 30 ～ 60 時間までの範囲の被験体のエンドキシフェンの平均半減期を有する、上記項 131 に記載の組成物。

(項 133)

組成物は、腸溶錠剤、腸溶カプレット、腸溶カプセル、遅延放出錠剤、遅延放出カプレット、あるいは遅延放出カプセルとして経口送達のために製剤化される、上記項 129 - 132 のいずれか 1 つに記載の組成物。

(項 134)

組成物は、被験体におけるホルモン依存性乳房障害、ホルモン依存性生殖器系障害、あるいはその両方の処置または予防のために被験体に投与される、上記項 129 - 133 のいずれか 1 つに記載の組成物。

(項 135)

被験体への投与のための、単位投与量当たり 1 mg から 200 mg の (Z) - エンドキシフェン遊離塩基あるいはその塩を含む経口組成物であって、ここで、経口組成物の毎日の投与は、被験体において：

(a) 7 ～ 21 日以内のエンドキシフェンの定常状態の血漿レベル；

(b) 25 nM から 300 nM に及ぶエンドキシフェンの定常状態の血漿レベル；

(c) 30 nM よりも大きいエンドキシフェンの定常状態の血漿レベル；

(d) 投与後の 2 ～ 10 時間以内のエンドキシフェンの最大の血漿レベル；または、

(e) これらの任意の組み合わせ、

を達成する、経口組成物。

(項 136)

投与後 40 ～ 55 時間までの範囲の被験体のエンドキシフェンの平均半減期を有する、上記項 135 に記載の経口組成物。

(項 137)

組成物は、腸溶錠剤、腸溶カプレット、腸溶カプセル、遅延放出錠剤、遅延放出カプレット、あるいは遅延放出カプセルとして製剤化される、上記項 135 または 136 に記載の経口組成物。

(項 138)

エンドキシフェンの少なくとも 40 %、少なくとも 50 %、少なくとも 60 %、少なくとも 70 %、少なくとも 80 %、あるいは少なくとも 90 % が腸で放出される、上記項 133 または 137 に記載の経口組成物。

(項 139)

200 hr * ng / mL ～ 10000 hr * ng / mL、300 hr * ng / mL ～ 8000 hr * ng / mL、400 hr * ng / mL ～ 6000 hr * ng / mL、あるいは、700 hr * ng / mL ～ 6000 hr * ng / mL の時間無限 (AUC_{0-inf}) に対して外挿された曲線下での平均面積を有する、上記項 129 ～ 138 のいずれか 1 つに記載の組成物あるいは経口組成物。

(項 140)

被験体を処置する方法であって、上記項 129 ～ 139 のいずれか 1 つの経口組成物を被験体に投与する工程を含む、方法。

(項 141)

被験体は、ホルモン依存性乳房障害、ホルモン依存性生殖器系障害、あるいはその両方を患っているか、患うリスクがある、上記項 140 に記載の方法。

(項 142)

ホルモン依存性乳房障害あるいはホルモン依存性生殖器系障害は、良性の乳房障害、過形成、異型性、異型乳管過形成、異型小葉過形成、増加した乳房密度、女性化乳房、DCIS、LCIS、乳癌、思春期早発症、マッキューン・オルブライト症候群、子宮内膜癌、卵巣癌、子宮体癌、子宮頸癌、陰癌、あるいは外陰癌である、上記項 141 に記載の方法。

(項 143)

10

20

30

40

50

被験体は前立腺癌を患っており、被験体はさらに女性化乳房を患っているか、患うリスクがある、上記項 1 4 1 または 1 4 2 に記載の方法。

(項 1 4 4)

被験体は、タモキシフェン抵抗性あるいはタモキシフェン耐性のホルモン依存性乳房障害あるいはホルモン依存性生殖器系障害を患っている、上記項 1 4 1 - 1 4 3 のいずれか 1 つに記載の方法。

(項 1 4 5)

被験体は、シタロプラム、エスシタロプラム、フルオキセチン、パロキセチン、セルトラリン、およびピラゾドンからなる群から選択された S S R I 薬物で処置されているか、処置される、上記項 1 4 1 - 1 4 4 のいずれか 1 つに記載の方法。

10

(項 1 4 6)

被験体は、0.01 mg ~ 200 mg の (Z) - エンドキシフェンが投与される、上記項 1 4 1 - 1 4 5 のいずれか 1 つに記載の方法。

(項 1 4 7)

被験体は、1 mg、2 mg、4 mg、6 mg、10 mg、あるいは 20 mg の (Z) - エンドキシフェンを毎日投与される、上記項 1 4 1 - 1 4 6 のいずれか 1 つに記載の方法。

(項 1 4 8)

被験体のエンドキシフェンの定常状態の血漿レベルは、30 nM よりも大きい、上記項 1 4 1 - 1 4 7 のいずれか 1 つに記載の方法。

20

(項 1 4 9)

エンドキシフェンの定常状態の血漿レベルは、組成物の最初の投与の 7 ~ 21 日以内に達成される、上記項 1 4 1 - 1 4 8 のいずれか 1 つに記載の方法。

(項 1 5 0)

エンドキシフェンの最大血漿レベルまでの時間は、組成物の投与後、2 時間 ~ 10 時間あるいは 4 時間 ~ 8 時間に及ぶ、上記項 1 4 1 - 1 4 9 のいずれか 1 つに記載の方法。

(項 1 5 1)

ホルモン依存性乳房障害あるいはホルモン依存性生殖器系障害、あるいはその両方を患っているか、あるいは、患うリスクのある被験体を処置する方法であって、前記方法は、(Z) - エンドキシフェンあるいはその塩を含む経口組成物を投与する工程を含み、

30

ここで、組成物の投与は：

(a) 投与後 30 ~ 60 時間までの範囲の被験体のエンドキシフェンの平均半減期；

(b) 投与後 4 ~ 8 時間までの範囲のエンドキシフェンの最大血漿レベルまでの時間；

および、

(c) 30 nM よりも大きいエンドキシフェンの定常状態の血漿レベル、

を達成する、方法。

(項 1 5 2)

被験体は、1 mg、2 mg、4 mg、6 mg、10 mg、あるいは 20 mg の (Z) - エンドキシフェンを投与される、上記項 1 5 1 に記載の方法。

40

(項 1 5 3)

時間無限 (AUC_{0 - inf}) に対して外挿された曲線下での平均面積は、200 hr * ng / mL ~ 10000 hr * ng / mL、300 hr * ng / mL ~ 8000 hr * ng / mL、400 hr * ng / mL ~ 6000 hr * ng / mL、あるいは、700 hr * ng / mL ~ 6000 hr * ng / mL である、上記項 1 5 1 または 1 5 2 に記載の方法。

(項 1 5 4)

組成物は、腸溶錠剤、腸溶カプレット、腸溶カプセル、遅延放出錠剤、遅延放出カプレット、あるいは遅延放出カプセルとして製剤化される、上記項 1 5 1 - 1 5 3 のいずれか 1 つに記載の方法。

50

(項 1 5 5)

エンドキシフェンの少なくとも40%、少なくとも50%、少なくとも60%、少なくとも70%、少なくとも80%、あるいは少なくとも90%は、腸で放出される、上記項151 - 154のいずれか1つに記載の方法。

(項 1 5 6)

組成物は1日1回、1日2回、1日3回、1日4回、一日おき、週に2回、毎週、2週に1回、月に2回、毎月、年に4回、6ヶ月に1回、あるいは毎年、投与される、上記項151または155に記載の方法。

(項 1 5 7)

ホルモン依存性乳房障害あるいはホルモン依存性生殖器系障害は、良性の乳房障害、過形成、異型性、異型乳管過形成、異型小葉過形成、増加した乳房密度、女性化乳房、DCIS、LCIS、乳癌、思春期早発症、マッキューン・オルブライト症候群、子宮内膜癌、卵巣癌、子宮体癌、子宮頸癌、膣癌、および、外陰癌からなる群から選択される、上記項151 - 156のいずれか1つに記載の方法。

10

20

30

40

50