



(19)대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(51) Int. Cl.

C07D 403/12 (2006.01)

C07D 209/12 (2006.01)

(11) 공개번호 10-2006-0135866

(43) 공개일자 2006년12월29일

(21) 출원번호 10-2006-7020649

(22) 출원일자 2006년10월02일

심사청구일자 없음

번역문 제출일자 2006년10월02일

(86) 국제출원번호 PCT/US2005/011724

(87) 국제공개번호 WO 2005/100316

국제출원일자 2005년04월06일

국제공개일자 2005년10월27일

(30) 우선권주장 60/560,582 2004년04월07일 미국(US)
60/660,178 2005년03월10일 미국(US)

(71) 출원인 와이어쓰
미합중국 뉴저지주 07940-0874 매디슨 파이프 지랄다 팜즈

(72) 발명자 데머슨 크리스토퍼
캐나다 에이치9에이치 4제트9 퀘백 커클랜드 제바이스 스트리트19
이에라 실비오
캐나다 에이치2비 2피4 퀘백 몬트리올 랜코트 10615
알리 카둠 에이
미국 10920 뉴욕주 롱거스 매사추세츠 애비뉴 32

(74) 대리인 특허법인코리아나

전체 청구항 수 : 총 94 항

(54) 바제독시펜 아세테이트의 결정질 다형체

(57) 요약

본 발명은 바제독시펜 아세테이트의 결정질 다형체, 동일물을 함유하는 조성물, 그의 제조, 및 그의 용도에 관한 것이다.

대표도

도 1

특허청구의 범위

청구항 1.

2 θ 로 환산 시, 약 12.7° 및 약 18.5°에서 특징적 피크를 포함하는 분말 X-선 회절 패턴을 갖는 바제독시펜 아세테이트의 결정질 다형체 (형태 A).

청구항 2.

제 1 항에 있어서, 상기 분말 X-선 회절 패턴이, 2 θ 로 환산 시, 약 16.0°, 약 20.7° 및 약 22.3°에서 특징적 피크를 추가로 포함하는 다형체.

청구항 3.

제 1 항에 있어서, 상기 분말 X-선 회절 패턴이, 2 θ 로 환산 시, 약 9.8°, 약 12.7°, 약 15.2°, 약 16.0°, 약 17.1°, 약 17.4°, 약 18.5°, 약 18.8°, 약 19.6°, 약 20.4°, 약 20.7°, 약 22.3°, 약 23.5°, 약 24.9°, 약 25.6°, 약 26.1°, 약 27.4°, 약 28.0°, 약 28.7°, 약 29.6°, 약 29.9°, 및 약 30.7° 로부터 선택되는 5 개 이상의 특징적 피크를 포함하는 다형체.

청구항 4.

제 1 항에 있어서, 실질적으로 도 1 에 나타낸 바와 같은 분말 X-선 회절 패턴을 갖는 다형체.

청구항 5.

제 1 항에 있어서, 약 1511, 약 1467, 및 약 1242 cm^{-1} 로부터 선택되는 하나 이상의 특징적 피크를 포함하는 KBr 에서의 적외선 스펙트럼을 갖는 다형체.

청구항 6.

제 1 항에 있어서, 실질적으로 도 2 에 나타낸 바와 같은 KBr 에서의 적외선 스펙트럼을 갖는 다형체.

청구항 7.

제 1 항에 있어서, 약 176 °C 에서 최대값을 나타내는 시차 주사 열량측정 결과를 갖는 다형체.

청구항 8.

제 1 항에 있어서, 실질적으로 도 3 에 나타낸 바와 같은 시차 주사 열량측정 결과를 갖는 다형체.

청구항 9.

제 1 항 내지 제 8 항 중 어느 한 항의 다형체를 포함하는 조성물.

청구항 10.

제 9 항에 있어서, 상기 조성물 내 총 바제독시펜 아세테이트의 약 50 중량% 이상이 상기 다형체로서 존재하는 조성물.

청구항 11.

제 9 항에 있어서, 상기 조성물 내 총 바제독시펜 아세테이트의 약 70 중량% 이상이 상기 다형체로서 존재하는 조성물.

청구항 12.

제 9 항에 있어서, 상기 조성물 내 총 바제독시펜 아세테이트의 약 80 중량% 이상이 상기 다형체로서 존재하는 조성물.

청구항 13.

제 9 항에 있어서, 상기 조성물 내 총 바제독시펜 아세테이트의 약 90 중량% 이상이 상기 다형체로서 존재하는 조성물.

청구항 14.

제 9 항에 있어서, 상기 조성물 내 총 바제독시펜 아세테이트의 약 95 중량% 이상이 상기 다형체로서 존재하는 조성물.

청구항 15.

제 9 항에 있어서, 상기 조성물 내 총 바제독시펜 아세테이트의 약 97 중량% 이상이 상기 다형체로서 존재하는 조성물.

청구항 16.

제 9 항에 있어서, 상기 조성물 내 총 바제독시펜 아세테이트의 약 98.0 중량% 이상이 상기 다형체로서 존재하는 조성물.

청구항 17.

제 9 항에 있어서, 상기 조성물 내 총 바제독시펜 아세테이트의 약 98.1 중량% 이상이 상기 다형체로서 존재하는 조성물.

청구항 18.

제 9 항에 있어서, 상기 조성물 내 총 바제독시펜 아세테이트의 약 98.2 중량% 이상이 상기 다형체로서 존재하는 조성물.

청구항 19.

제 9 항에 있어서, 상기 조성물 내 총 바제독시펜 아세테이트의 약 98.3 중량% 이상이 상기 다형체로서 존재하는 조성물.

청구항 20.

제 9 항에 있어서, 상기 조성물 내 총 바제독시펜 아세테이트의 약 98.4 중량% 이상이 상기 다형체로서 존재하는 조성물.

청구항 21.

제 9 항에 있어서, 상기 조성물 내 총 바제독시펜 아세테이트의 약 98.5 중량% 이상이 상기 다형체로서 존재하는 조성물.

청구항 22.

제 9 항에 있어서, 상기 조성물 내 총 바제독시펜 아세테이트의 약 98.6 중량% 이상이 상기 다형체로서 존재하는 조성물.

청구항 23.

제 9 항에 있어서, 상기 조성물 내 총 바제독시펜 아세테이트의 약 98.7 중량% 이상이 상기 다형체로서 존재하는 조성물.

청구항 24.

제 9 항에 있어서, 상기 조성물 내 총 바제독시펜 아세테이트의 약 98.8 중량% 이상이 상기 다형체로서 존재하는 조성물.

청구항 25.

제 9 항에 있어서, 상기 조성물 내 총 바제독시펜 아세테이트의 약 98.9 중량% 이상이 상기 다형체로서 존재하는 조성물.

청구항 26.

제 9 항에 있어서, 상기 조성물 내 총 바제독시펜 아세테이트의 약 99.0 중량% 이상이 상기 다형체로서 존재하는 조성물.

청구항 27.

제 9 항에 있어서, 상기 조성물 내 총 바제독시펜 아세테이트의 약 99.1 중량% 이상이 상기 다형체로서 존재하는 조성물.

청구항 28.

제 9 항에 있어서, 상기 조성물 내 총 바제독시펜 아세테이트의 약 99.2 중량% 이상이 상기 다형체로서 존재하는 조성물.

청구항 29.

제 9 항에 있어서, 상기 조성물 내 총 바제독시펜 아세테이트의 약 99.3 중량% 이상이 상기 다형체로서 존재하는 조성물.

청구항 30.

제 9 항에 있어서, 상기 조성물 내 총 바제독시펜 아세테이트의 약 99.4 중량% 이상이 상기 다형체로서 존재하는 조성물.

청구항 31.

제 9 항에 있어서, 상기 조성물 내 총 바제독시펜 아세테이트의 약 99.5 중량% 이상이 상기 다형체로서 존재하는 조성물.

청구항 32.

제 9 항에 있어서, 상기 조성물 내 총 바제독시펜 아세테이트의 약 99.6 중량% 이상이 상기 다형체로서 존재하는 조성물.

청구항 33.

제 9 항에 있어서, 상기 조성물 내 총 바제독시펜 아세테이트의 약 99.7 중량% 이상이 상기 다형체로서 존재하는 조성물.

청구항 34.

제 9 항에 있어서, 상기 조성물 내 총 바제독시펜 아세테이트의 약 99.8 중량% 이상이 상기 다형체로서 존재하는 조성물.

청구항 35.

제 9 항에 있어서, 상기 조성물 내 총 바제독시펜 아세테이트의 약 99.9 중량% 이상이 상기 다형체로서 존재하는 조성물.

청구항 36.

제 1 항 내지 제 9 항 중 어느 한 항의 상기 다형체 (형태 A) 및 형태 B 를 포함하는 조성물.

청구항 37.

제 36 항에 있어서, 약 70 내지 약 90 중량% 의 형태 A 및 약 10 내지 약 30 중량% 의 형태 B 를 포함하는 조성물.

청구항 38.

제 36 항에 있어서, 약 75 내지 약 85 중량% 의 형태 A 및 약 15 내지 약 25 중량% 의 형태 B 를 포함하는 조성물.

청구항 39.

제 36 항에 있어서, 약 78 내지 약 92 중량% 의 형태 A 및 약 18 내지 약 22 중량% 의 형태 B 를 포함하는 조성물.

청구항 40.

제 36 항에 있어서, 약 80 중량% 의 형태 A 및 약 20 중량% 의 형태 B 를 포함하는 조성물.

청구항 41.

조성물 중 총 바제독시펜 아세테이트의 중량에 대해 약 70% 내지 약 90% 가 제 1 항의 다형체 (형태 A) 로서 존재하고, 조성물 중 총 바제독시펜 아세테이트의 중량에 대해 약 10 내지 약 30% 가 형태 B 로서 존재하는, 바제독시펜 아세테이트를 포함하는 조성물.

청구항 42.

조성물 중 총 바제독시펜 아세테이트의 중량에 대해 약 75% 내지 약 85% 가 제 1 항의 다형체 (형태 A) 로서 존재하고, 조성물 중 총 바제독시펜 아세테이트의 중량에 대해 약 15 내지 약 25% 가 형태 B 로서 존재하는, 바제독시펜 아세테이트를 포함하는 조성물.

청구항 43.

조성물 중 총 바제독시펜 아세테이트의 중량에 대해 약 78% 내지 약 82% 가 제 1 항의 다형체 (형태 A) 로서 존재하고, 조성물 중 총 바제독시펜 아세테이트의 중량에 대해 약 18 내지 약 22% 가 형태 B 로서 존재하는, 바제독시펜 아세테이트를 포함하는 조성물.

청구항 44.

조성물 중 총 바제독시펜 아세테이트의 중량에 대해 약 80% 가 제 1 항의 다형체 (형태 A) 로서 존재하고, 조성물 중 총 바제독시펜 아세테이트의 중량에 대해 약 20% 가 형태 B 로서 존재하는 바제독시펜 아세테이트를 포함하는 조성물.

청구항 45.

제 1 항 내지 제 8 항 중 어느 한 항의 다형체 및 약학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 조성물.

청구항 46.

바제독시펜 아세테이트의 95 중량% 이상이 상기 조성물 내에 제 1 항 내지 제 8 항 중 어느 한 항의 다형체로서 존재하는, 주로 바제독시펜 아세테이트로 이루어진 조성물.

청구항 47.

바제독시펜 아세테이트의 97 중량% 이상이 상기 조성물 내에 제 1 항 내지 제 8 항 중 어느 한 항의 다형체로서 존재하는, 주로 바제독시펜 아세테이트로 이루어진 조성물.

청구항 48.

바제독시펜 아세테이트의 98.0 중량% 이상이 상기 조성물 내에 제 1 항 내지 제 8 항 중 어느 한 항의 다형체로서 존재하는, 주로 바제독시펜 아세테이트로 이루어진 조성물.

청구항 49.

바제독시펜 아세테이트의 98.1 중량% 이상이 상기 조성물 내에 제 1 항 내지 제 8 항 중 어느 한 항의 다형체로서 존재하는, 주로 바제독시펜 아세테이트로 이루어진 조성물.

청구항 50.

바제독시펜 아세테이트의 98.2 중량% 이상이 상기 조성물 내에 제 1 항 내지 제 8 항 중 어느 한 항의 다형체로서 존재하는, 주로 바제독시펜 아세테이트로 이루어진 조성물.

청구항 51.

바제독시펜 아세테이트의 98.3 중량% 이상이 상기 조성물 내에 제 1 항 내지 제 8 항 중 어느 한 항의 다형체로서 존재하는, 주로 바제독시펜 아세테이트로 이루어진 조성물.

청구항 52.

바제독시펜 아세테이트의 98.4 중량% 이상이 상기 조성물 내에 제 1 항 내지 제 8 항 중 어느 한 항의 다형체로서 존재하는, 주로 바제독시펜 아세테이트로 이루어진 조성물.

청구항 53.

바제독시펜 아세테이트의 98.5 중량% 이상이 상기 조성물 내에 제 1 항 내지 제 8 항 중 어느 한 항의 다형체로서 존재하는, 주로 바제독시펜 아세테이트로 이루어진 조성물.

청구항 54.

바제독시펜 아세테이트의 98.6 중량% 이상이 상기 조성물 내에 제 1 항 내지 제 8 항 중 어느 한 항의 다형체로서 존재하는, 주로 바제독시펜 아세테이트로 이루어진 조성물.

청구항 55.

바제독시펜 아세테이트의 98.7 중량% 이상이 상기 조성물 내에 제 1 항 내지 제 8 항 중 어느 한 항의 다형체로서 존재하는, 주로 바제독시펜 아세테이트로 이루어진 조성물.

청구항 56.

바제독시펜 아세테이트의 98.8 중량% 이상이 상기 조성물 내에 제 1 항 내지 제 8 항 중 어느 한 항의 다형체로서 존재하는, 주로 바제독시펜 아세테이트로 이루어진 조성물.

청구항 57.

바제독시펜 아세테이트의 98.9 중량% 이상이 상기 조성물 내에 제 1 항 내지 제 8 항 중 어느 한 항의 다형체로서 존재하는, 주로 바제독시펜 아세테이트로 이루어진 조성물.

청구항 58.

바제독시펜 아세테이트의 99.0 중량% 이상이 상기 조성물 내에 제 1 항 내지 제 8 항 중 어느 한 항의 다형체로서 존재하는, 주로 바제독시펜 아세테이트로 이루어진 조성물.

청구항 59.

바제독시펜 아세테이트의 99.1 중량% 이상이 상기 조성물 내에 제 1 항 내지 제 8 항 중 어느 한 항의 다형체로서 존재하는, 주로 바제독시펜 아세테이트로 이루어진 조성물.

청구항 60.

바제독시펜 아세테이트의 99.2 중량% 이상이 상기 조성물 내에 제 1 항 내지 제 8 항 중 어느 한 항의 다형체로서 존재하는, 주로 바제독시펜 아세테이트로 이루어진 조성물.

청구항 61.

바제독시펜 아세테이트의 99.3 중량% 이상이 상기 조성물 내에 제 1 항 내지 제 8 항 중 어느 한 항의 다형체로서 존재하는, 주로 바제독시펜 아세테이트로 이루어진 조성물.

청구항 62.

바제독시펜 아세테이트의 99.4 중량% 이상이 상기 조성물 내에 제 1 항 내지 제 8 항 중 어느 한 항의 다형체로서 존재하는, 주로 바제독시펜 아세테이트로 이루어진 조성물.

청구항 63.

바제독시펜 아세테이트의 99.5 중량% 이상이 상기 조성물 내에 제 1 항 내지 제 8 항 중 어느 한 항의 다형체로서 존재하는, 주로 바제독시펜 아세테이트로 이루어진 조성물.

청구항 64.

바제독시펜 아세테이트의 99.6 중량% 이상이 상기 조성물 내에 제 1 항 내지 제 8 항 중 어느 한 항의 다형체로서 존재하는, 주로 바제독시펜 아세테이트로 이루어진 조성물.

청구항 65.

바제독시펜 아세테이트의 99.7 중량% 이상이 상기 조성물 내에 제 1 항 내지 제 8 항 중 어느 한 항의 다형체로서 존재하는, 주로 바제독시펜 아세테이트로 이루어진 조성물.

청구항 66.

바제독시펜 아세테이트의 99.8 중량% 이상이 상기 조성물 내에 제 1 항 내지 제 8 항 중 어느 한 항의 다형체로서 존재하는, 주로 바제독시펜 아세테이트로 이루어진 조성물.

청구항 67.

바제독시펜 아세테이트의 99.9 중량% 이상이 상기 조성물 내에 제 1 항 내지 제 8 항 중 어느 한 항의 다형체로서 존재하는, 주로 바제독시펜 아세테이트로 이루어진 조성물.

청구항 68.

제 1 항 내지 제 8 항 중 어느 한 항의 다형체 및 하나 이상의 스테로이드성 에스트로겐을 포함하는 조성물.

청구항 69.

제 68 항에 있어서, 상기 스테로이드성 에스트로겐 성분이 결합형 에스트로겐을 포함하는 조성물.

청구항 70.

하기 a) 및 b) 를 포함하는 바제독시펜 아세테이트 다형체 형태 A 의 제조 방법:

a) 용매 중에, 그리고 임의로 수소화 촉매의 존재하에서 일정 시간 동안 바제독시펜 유리 염기를 포함하는 반응 혼합물을 형성하기에 적합한 조건하에서, 헥사메틸렌이미노 벤질옥시인들을 수소화 시약과 반응시킴;

b) 바제독시펜 아세테이트 다형체 형태 A 를 형성하기에 적합한 조건하에서 일정 시간 동안 상기 반응 혼합물에 아세트산을 처리함.

청구항 71.

제 70 항에 있어서, 상기 용매가 알코올을 포함하는 방법.

청구항 72.

제 71 항에 있어서, 상기 알코올이 에탄올을 포함하는 방법.

청구항 73.

제 70 항 또는 제 71 항에 있어서, 상기 용매가 에틸 아세테이트를 추가로 포함하는 방법.

청구항 74.

제 70 항 내지 제 73 항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 수소화 시약이 H_2 인 방법.

청구항 75.

제 70 항 내지 제 74 항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 수소화 촉매가 Pd/C 인 방법.

청구항 76.

제 70 항 내지 제 75 항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 단계 b) 의 처리가 황산화제의 존재하에서 수행되는 방법.

청구항 77.

제 76 항에 있어서, 상기 황산화제가 아스코르브산인 방법.

청구항 78.

제 70 항 내지 제 77 항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 단계 b) 의 처리가 약 25 °C 이하의 온도에서 수행되는 방법.

청구항 79.

제 70 항 내지 제 78 항 중 어느 한 항에 있어서, 단계 b) 의 반응 혼합물을 약 -20 내지 약 20 °C 의 온도에서 약 2 시간 이상 동안 유지시키는 것을 추가로 포함하는 방법.

청구항 80.

제 70 항 내지 제 78 항 중 어느 한 항에 있어서, 단계 b) 의 반응 혼합물을 약 20 °C 의 온도에서 약 2 시간 이상 동안 유지시키는 것을 추가로 포함하는 방법.

청구항 81.

제 70 항 내지 제 78 항 중 어느 한 항에 있어서, 단계 b) 의 반응 혼합물을 약 0 °C 의 온도에서 약 2 시간 이상 동안 유지시키는 것을 추가로 포함하는 방법.

청구항 82.

알코올을 포함하는 용액으로부터 바제독시펜 아세테이트를 결정화하는 것을 포함하며, 상기 용액을 약 20 °C 미만의 온도에서 유지시키는, 바제독시펜 아세테이트 다형체 형태 A 의 제조 방법.

청구항 83.

제 82 항에 있어서, 상기 용액을 약 10 °C 미만의 온도에서 유지시키는 방법.

청구항 84.

제 82 항 또는 제 83 항에 있어서, 상기 알코올이 에탄올을 포함하는 방법.

청구항 85.

에스트로겐 결핍 또는 에스트로겐 과다와 관련된 질환 또는 증후군을 갖는 포유동물에 치료학적 유효량의 제 1 항 내지 제 8 항 중 어느 한 항의 다형체를 투여하는 것을 포함하는, 상기 포유동물의 치료 방법.

청구항 86.

자궁내막 조직의 증식 또는 이상 발달과 관련된 질환 또는 장애를 갖는 포유동물에 치료학적 유효량의 제 1 항 내지 제 8 항 중 어느 한 항의 다형체를 투여하는 것을 포함하는, 상기 포유동물의 치료 방법.

청구항 87.

포유동물에 치료학적 유효량의 제 1 항 내지 제 8 항 중 어느 한 항의 다형체를 투여하는 것을 포함하는, 상기 포유동물에서의 콜레스테롤 저하 방법.

청구항 88.

포유동물에 치료학적 유효량의 제 1 항 내지 제 8 항 중 어느 한 항의 다형체를 투여하는 것을 포함하는, 상기 포유동물에서의 골 감소 저해 방법.

청구항 89.

포유동물에 치료학적 유효량의 제 1 항 내지 제 8 항 중 어느 한 항의 다형체를 투여하는 것을 포함하는, 상기 포유동물에서의 유방암 치료 방법.

청구항 90.

폐경기 후 여성에게 치료학적 유효량의 제 1 항 내지 제 8 항 중 어느 한 항의 다형체를 투여하는 것을 포함하는, 하나 이상의 혈관 운동 장애에 대한 폐경기 후 여성의 치료 방법.

청구항 91.

제 90 항에 있어서, 혈관운동 장애가 안면 홍조인 방법.

청구항 92.

제 70 항 내지 제 81 항 중 어느 한 항의 방법에 의해 제조되는 바제독시펜 아세테이트의 결정질 다형체 형태 A.

청구항 93.

하기 a) 및 b) 를 포함하는 방법에 의해 제조되는 제 1 항 내지 제 8 항 중 어느 한 항의 다형체:

- a) 용매 중에, 그리고 임의로 수소화 촉매의 존재하에서 일정 시간 동안 바제독시펜 유리 염기를 포함하는 반응 혼합물을 형성하기에 적합한 조건하에서, 헥사메틸렌이미노 벤질옥시인들을 수소화 시약과 반응시킴;
- b) 바제독시펜 아세테이트 다형체 형태 A 를 형성하기에 적합한 조건하에서 일정 시간 동안 상기 반응 혼합물에 아세트산을 처리함.

청구항 94.

알코올을 포함하는 용액으로부터 바제독시펜 아세테이트를 결정화하는 것을 포함하며, 상기 용액을 약 20 °C 미만의 온도에서 유지시키는 방법에 의해 제조되는, 제 1 항 내지 제 8 항 중 어느 한 항의 다형체.

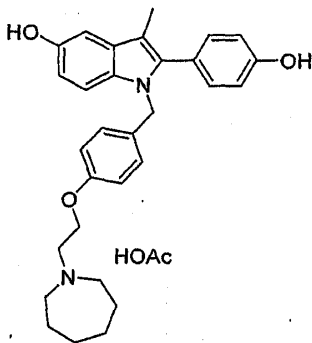
명세서

기술분야

본 발명은 선택적 에스트로겐 수용체 조절제 1-[4-(2-아제판-1-일-에톡시)-벤질]-2-(4-히드록시-페닐)-3-메틸-1H-인돌-5-올 아세트산 (바제독시펜 아세테이트) 의 지정된 형태 A, 결정질 다형체 (polymorph) 에 관한 것이다.

배경기술

하기 제시되는 화학식을 갖는, 바제독시펜 아세테이트 (1-[4-(2-아제판-1-일-에톡시)-벤질]-2-(4-히드록시-페닐)-3-메틸-1H-인돌-5-올 아세트산):



는 전형적으로 선택적 에스트로겐 수용체 조절제 (SERM) 로 언급되는 약물의 분류에 속한다. 그 분류에 일치하게, 바제독시펜은 에스트로겐 수용체 (ER) 에 대한 친화성을 나타내나, 조직 선택적 에스트로겐성 효과를 보인다. 예를 들어, 바제독시펜 아세테이트는 자궁 자극 전임상 모델에서 자궁 반응의 자극을 거의 또는 전혀 나타내지 않았다. 반대로, 바제독시펜 아세테이트는 골감소증의 난소 적출된 래트 모델에서 골 손실을 예방하고, 콜레스테롤을 감소시키는 에스트로겐 작용제와 같은 효과를 나타낸다. MCF-7 세포주 (인간 유방암 세포주) 에서, 바제독시펜 아세테이트는 에스트로겐 길항제로서 행동한다. 상기 데이터는 바제독시펜 아세테이트가 골 및 심혈관 지질 파라미터에 대해 에스트로겐성이고, 자궁 및 유방 조직에 항에스트로겐성이므로, 에스트로겐 수용체가 관련된 다수의 상이한 질환 또는 질환과 같은 상태의 치료에 잠재성을 가진다는 것을 나타낸다.

미국 특허 제 5,998,402 호 및 제 6,479,535 호는 바제독시펜 아세테이트의 제제를 보고하고 있으며, 174-178 °C 의 융점을 갖는 염을 특징으로 한다. 바제독시펜 아세테이트의 합성 제제는 또한 일반 문헌에 기재되어 있다. 예를 들어, 170.5-172.5 °C 의 융점을 갖는 결정질 고체로서의 염을 보고하는 [Miller et al., *J Med. Chem.*, **2001**, *44*, 1654-1657] 참조. 약물의 생물학적 활성의 추가 기재는 일반 문헌 (예를 들어, Miller, et al. *Drugs of the Future*, **2002**, *27*(2), 117-121) 에 기재되어 있다.

특정 약물의 결정질 다형체 형태가 종종 약물의 제조의 용이성, 안정성, 용해도, 저장 안정성, 제형화의 용이성 및 생체 내 약리학성의 중요한 결정요인이라는 것이 잘 알려져 있다. 동일한 해당 조성물이, 특정 다형체 형태에 특이적인 상이한 열역학적 특성 및 안정성을 가져오는 상이한 격자 배열로 결정화되는 경우 다형성 형태가 발생한다. 2 가지 이상의 다형체 물질이 생성될 수 있는 경우, 2 가지 다형체를 순수한 형태로 만드는 방법을 갖는 것이 바람직하다. 바람직한 다형체를 결정함에 있어, 수 많은 다형체의 특성이 비교되어야만 하고, 많은 물성 다양성에 기초해 선택된 바람직한 다형체가 선택된다. 하나의 다형체 형태가 제조의 용이성, 안정성, 등과 같은 특정 관점이 중요하게 간주되는 일부 환경에서 바람직할 수 있다는 것이 전적으로 가능하다. 다른 상황에서, 상이한 다형체는 더 큰 용해도 및/또는 더 우세한 약동학에 대해 바람직할 수 있다.

예를 들어, 더 양호한 생체이용률 또는 더 양호한 안정성을 나타내는 개선된 약물 제제가 끊임없이 모색되기 때문에, 존재하는 약물 분자의 신규 또는 더 순수한 다형체 형태에 대한 지속적인 요구가 있다. 본원에 기재된 바제독시펜 아세테이트의 다형체는 이러한, 그리고 다른 요구를 충족시키는 것을 돕는다.

발명의 상세한 설명

발명의 요약

본 발명은 본원에 제공된 분말 X-선 회절 데이터, IR 데이터, 및 DSC 데이터에 따라 특징화된 바제독시펜 아세테이트의 결정질 다형체 (형태 A) 를 제공한다.

또한 본 발명은 바제독시펜 아세테이트의 다형체 형태 A 를 함유하는 조성물을 제공한다.

또한 본 발명은 하기 a) 및 b) 를 포함하는 바제독시펜 아세테이트 다형체 형태 A 의 제조 방법을 제공한다:

a) 용매 중에, 그리고 임의로 수소화 촉매의 존재하에서 일정 시간 동안 바제독시펜 유리 염기를 포함하는 반응 혼합물을 형성하기에 적합한 조건하에서, 헥사메틸렌이미노 벤질옥시인들을 수소화 시약과 반응시킴;

b) 바제독시펜 아세테이트 다형체 형태 A 를 형성하기에 적합한 조건하에서 일정 시간 동안 상기 반응 혼합물에 아세트산을 처리함.

또한 본 발명은 에스트로겐 결핍 또는 과도한 에스트로겐과 관련된 질환 또는 증후군을 갖는 포유동물에 치료학적 유효량의 바제독시펜 아세테이트의 형태 A 다형체를 투여하는 것을 포함하는, 상기 포유동물의 치료 방법을 제공한다.

또한 본 발명은 자궁내막 조직의 증식 또는 이상 발달과 관련된 질환 또는 장애를 갖는 포유동물에 치료학적 유효량의 바제독시펜 아세테이트의 형태 A 다형체를 투여하는 것을 포함하는, 상기 포유동물의 치료 방법을 제공한다.

또한 본 발명은 포유동물에 치료학적 유효량의 바제독시펜 아세테이트의 형태 A 다형체를 투여하는 것을 포함하는, 상기 포유동물에서의 콜레스테롤 저하 방법을 제공한다.

또한 본 발명은 포유동물에 치료학적 유효량의 바제독시펜 아세테이트의 형태 A 다형체를 투여하는 것을 포함하는, 상기 포유동물에서의 골 손실 또는 유방암 저해 방법을 제공한다.

또한 본 발명은 폐경후기 여성에게 치료학적 유효량의 바제독시펜 아세테이트의 형태 A 다형체를 투여하는 것을 포함하는, 하나 이상의 혈관운동 장애 (예를 들어, 안면 홍조) 에 대한 폐경후기 여성의 치료 방법을 제공한다.

또한 본 발명은 본원에 기재된 방법 중 임의의 것에 의해 제조된 바제독시펜 아세테이트의 결정질 다형체 형태 A 를 제공한다.

또한 본 발명은 치료에 사용하기 위한 본 발명의 결정질 다형체를 제공한다.

또한 본 발명은 약제의 제조를 위한 본 발명의 결정질 다형체의 용도를 제공한다.

상세한 설명

본 발명은 하나 이상의 고체 상태 분석법에 의해 확인될 수 있는, 본원에서 형태 A 로 언급되는 바제독시펜 아세테이트의 무수, 비-용매화된 결정질 다형체를 제공한다. 예를 들어, 형태 A 는 도 1 에서 제공되는 그의 분말 X-선 회절 패턴에 의해 확인될 수 있다. 형태 A 에 일치하는 분말 X-선 회절 데이터는 하기 표 1 에서 제공된다.

[표 1]

각도 (2θ)	강도, 초당계수 (CPS)
9.8	180
12.7	3111
15.2	683
16.0	1347
17.1	591
17.4	220
18.5	1964
18.8	970
19.6	482
20.4	894
20.7	1440
22.3	1373
23.5	822
24.9	145
25.6	231
26.1	346
27.4	147
28.0	152
28.7	153
29.6	202
29.9	307
30.7	268

일부 구현예에서, 바제독시펜 아세테이트의 결정질 다형체 (형태 A) 는, 2θ 로 환산 시, 약 12.7° 및 약 18.5°에서 특징적 피크를 갖는 분말 X-선 회절 패턴을 갖는 것을 특징으로 한다. 또다른 구현예에서, 분말 X-선 회절 패턴은 추가로, 2θ 로 환산 시, 약 16.0°, 약 20.7° 및 약 22.3°에서 특징적 피크를 포함한다. 또다른 구현예에서, 형태 A 의 분말 X-선 회절 패턴은 2θ 로 환산 시, 약 9.8°, 약 12.7°, 약 15.2°, 약 16.0°, 약 17.1°, 약 17.4°, 약 18.5°, 약 18.8°, 약 19.6°, 약 20.4°, 약 20.7°, 약 22.3°, 약 23.5°, 약 24.9°, 약 25.6°, 약 26.1°, 약 27.4°, 약 28.0°, 약 28.7°, 약 29.6°, 약 29.9°, 및 약 30.7°로부터 선택되는 5 개 이상의 특징적 피크를 포함한다. 보다 추가적인 구현예에서, 형태 A 는 실질적으로 도 1 에 나타낸 바와 같은 분말 X-선 회절 패턴을 특징으로 한다. 피크의 상대적인 강도는 샘플 제조 기술, 샘플 고정 절차 및 이용된 특정 기구에 따라 변동될 수 있다. 또한, 기구 변동 및 기타 다른 인자가 2θ 값에 영향을 줄 수 있다. 그러므로, XRPD 피크 할당은 약 ±0.2°로 변동될 수 있다.

형태 A 는 또한 도 2 에 제공되는 것과 같은 그의 특징적 적외선 (IR) 흡수 스펙트럼에 의해 식별될 수 있다. 일부 구현예에서, 형태 A 는 약 1511, 약 1467 및 약 1242 cm⁻¹ 로부터 선택되는 하나 이상의 특징적 피크를 갖는 KBr 에서의 적외선 스펙트럼을 특징으로 한다.

형태 A 는 또한 도 3 에 나타내는 것과 같은 그의 특징적 시차 열량계 주사 (DSC) 결과에 의해 식별될 수 있다. 일부 구현예에서, 형태 A 는 약 176 °C 에서 최대값을 나타내는 DSC 결과를 특징으로 한다. DSC 에 대해서, 관찰된 온도는 온도 변화의 속도, 뿐만 아니라 샘플 제조 기술 및 이용된 특정 기구에 의존할 것임은 공지되어 있다. 그러므로, DSC 온도기록도와 관련하여 본원에 보고된 값은 약 ±4°로 변동될 수 있다.

바제독시펜 아세테이트 다형체 형태 A 는 다른 결정질 다형체, 예를 들어 덜 가용성인 형태 B 와 쉽게 구별된다. 몇몇 물성에 대한 샘플 데이터를 하기 표 2 에서 형태 A 및 형태 B 다형체에 대해 비교한다.

[표 2]

측정	형태 A	형태 B
용융점	176 °C	181 °C
용해열	94.6 J/G	108.4 J/G
용해도-물	0.49 mg/mL	0.23 mg/mL
용해도-유기 용매 (EtOH/EtOAc/Tol)	24.5 mg/mL	12.4 mg/mL
고유 용해 속도	0.125 mg/cm ² -분	0.09 mg/cm ² -분
DSC	단일 용융 흡열 176.1 °C	단일 용융 흡열 181.1 °C
TGA	유사함	유사함
X-선 분말	12.7° , 16.0° , 18.5° , 20.7° , 22.3° (2θ)	13.3° , 20.8° , 21.6° , 25.0° (2θ)
라만 (Raman) / IR	1511, 1467 cm ⁻¹	1513, 1449, 1406 cm ⁻¹

표 2 에서 볼 수 있는 바와 같이, 두 결정질 다형체는 식별가능한 물리적 특징 및 분광학적 특징을 가진다. 형태 A 는 특정 조성물의 용해도를 고려하는 경우 특히 제형 또는 투여량에서 유리한, 투여 형태 B 보다 수성 및 유기 용매계에서 더 높은 용해도를 갖는 것으로 보인다. 예를 들어, 더 높은 용해도는 약물의 더 양호한 생물학적 흡수 및 분포, 뿐만 아니라, 액체 담체 중에서의 제형화를 용이하게 하는데 기여할 수 있다.

형태 A 는, 예를 들어, 수소화 촉매 (예를 들어, 목탄 상 10% 팔라듐; Pd/C 10%) 존재 하에, 알코올 (예를 들어, 에탄올) 을 함유한 용매 중 가수소분해에 의해 헥사메틸렌 벤질옥시인돌 (예를 들어, 미국 특허 제 5,998,402 호 참조) 을 탈보호화시킴으로써 제조될 수 있다. 가수소분해는 임의 길이의 시간 동안 수행될 수 있고, 전형적으로는 HPLC 또는 임의의 다른 적절한 기술에 의해 모니터링할 수 있으므로 반응이 실질적으로 완료될 때까지 수행된다. 촉매는 이어서, 수소화 생성물의 가능한 산화적 분해를 저해하기 위해 첨가된 산화방지제 (예를 들어, 아스코르브산) 및 여과에 의해 제거될 수 있다. 용매 대 헥사메틸렌 벤질옥시인돌의 적절한 예시적인 중량비에는, 예를 들어, 약 10:1 내지 약 2:1, 약 8:1 내지 약 4:1, 또는 약 6:1 내지 약 7:1 이 포함된다.

아세트산은 수소화 생성물 (바제독시펜 유리 염기) 에 첨가되어 아세테이트 염을 형성할 수 있다. 아세트산의 적절한 양은 전형적으로는 반응 혼합물에 존재하는 모든 유리 염기를 염 형태로 전환시키기에 충분하다. 따라서, (헥사메틸렌 벤질옥시인돌 출발 물질의 양에 대해) 1 당량 이상의 아세트산이 첨가될 수 있다. 일부 구현예에서는, 약 1 내지 약 2 당량의 아세트산이 첨가된다. 전체 목적한 양의 아세트산을 한 번에 또는 여러 번에 첨가할 수 있다. 결정질 생성물은 전형적으로 아세트산의 첨가 시에 용매로부터 침전되어 나오며, 일상적인 방법에 따라 알코올-함유 용매로부터 재결정될 수 있다.

상기 제조 및 재결정화 공정의 용매 중에서 사용되는 적합한 알코올에는, 예를 들어, 메탄올, 에탄올, 이소프로판올, 이들의 혼합물 등이 포함될 수 있다. 일부 구현예에서, 알코올은 약 1 내지 10% v/v 톨루엔, 약 1 내지 10% v/v 헥산, 약 1 내지 10% v/v 에틸 아세테이트, 등으로 임의로 변성될 수 있는 에탄올이다. 또다른 구현예에서, 반응 용매 및/또는 재결정화 용매는 5% (부피에 대해) 에틸 아세테이트를 함유하는 에탄올이다. 또다른 구현예에서, 용매는 에탄올이다.

형태 A 의 제조에 수반된 단계는 임의의 적절한 온도, 예를 들어 약 25 °C 이하, 약 20 °C 이하, 또는 약 15 °C 이하에서 수행될 수 있다. 예를 들어, 수소화는 25 °C 와 같은 주위 온도에서 수행될 수 있다. 아세트산의 첨가는 약 20 °C 이하에서 수행될 수 있다. 바제독시펜 아세테이트를 함유하는 반응 혼합물은 임의 길이의 시간 (예를 들어, 약 1 시간 이상, 약 2 시간 이상, 약 6 시간 이상, 또는 약 12 시간 이상) 동안 약 -20 내지 약 20 °C 의 온도에서 유지시킬 수 있다. 일부 구현예에서는, 반응 혼합물을 약 2 시간 이상 동안 20 °C 에서 유지시킨다. 일부 구현예에서는, 반응 혼합물을 약 2 시간 이상 동안 0 °C 에서 유지시킨다.

형태 A 와 형태 B 의 혼합물을 함유하는 조성물에서, 형태 B 의 비율은 다음과 같은 방법에 따라서 증가될 수 있다. 예를 들어, 형태 B 는 출발 조성물 내 총 바제독시펜 아세테이트의 중량에 대해 약 10% 미만, 약 20% 미만, 약 30% 미만, 또는 약 40% 미만으로 포함될 수 있다. 형태 B 의 비율은 알코올을 함유하는 용매와 출발 조성물을 배합하고, 생성된 혼합물을 약 25 °C 이상 (예를 들어, 약 25 내지 약 60 °C, 약 25 내지 약 40 °C, 또는 약 25 내지 약 30 °C) 의 온도에서, 조성물 중 형태 B 의 비율을 증가시키기에 충분한 길이의 시간 동안 유지시킴으로써 증가될 수 있다. 용매는 실질적으로 전부 또는 전

부 미만의 바제독시펜 아세테이트 출발 물질을 용해시켜 균질 또는 불균질 혼합물을 각각 형성하기에 충분한 양으로 제공될 수 있다. 용매는, 예를 들어, 약 5:1, 약 3:1, 약 2:1, 또는 약 1:1의 총 용매 대 바제독시펜 출발 물질의 양의 중량비로 제공될 수 있다.

일부 구현예에서는, 바제독시펜 아세테이트와 용매의 혼합물을 환류 온도로, 예를 들어 수 시간(예를 들어, 약 1 내지 약 3 시간) 동안 가열한 다음, 단계적으로 서서히 냉각시킨다. 예를 들어, 혼합물을 제 1 기간 동안 약 45 내지 약 55 °C(예를 들어, 약 50 °C)로 냉각시킨 다음, 제 2 기간 동안 약 10 내지 약 30 °C(예를 들어, 약 20 °C)로 냉각시킬 수 있다. 제 1, 제 2 및 임의의 추가 기간은 수 시간, 예를 들어 약 1 내지 약 5 시간 또는 약 1 내지 약 3 시간 동안 지속될 수 있다. 일부 구현예에서, 제 1 기간은 약 1 시간이고, 제 2 기간은 약 3 시간이다. 혼합물은 추가로 냉각 온도(예를 들어, 약 10 내지 약 30 °C)에서, 생성물의 침전에 충분한 부가의 기간 동안 유지시킬 수 있다. 부가의 기간은, 예를 들어, 2 시간 내지 약 24 시간, 약 8 내지 약 18 시간, 또는 약 13 시간일 수 있다.

일부 구현예에서, 형태 A는 알코올을 포함하는 용액으로부터 바제독시펜 아세테이트를 결정화하여 제조할 수 있고, 용액은 약 20 °C 미만, 약 10 °C 미만, 또는 약 5 °C 미만의 온도에서 유지된다. 알코올은 메탄올, 에탄올, n-프로판올, 이소프로판올, 이들의 혼합물 등을 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 알코올은 에탄올을 포함한다.

형태 A의 제조 방법은 또한 바제독시펜 아세테이트를 함유하는 용액에 대한 형태 A 종자 결정의 접종을 포함할 수 있고, 형태 B의 제조 방법은 또한 바제독시펜 아세테이트를 함유하는 용액에 대한 형태 B 종자 결정의 접종을 포함할 수 있다.

형태 A의 예시적인 제조는 실시예 1에 제공된다. 형태 B의 예시적인 제조는 실시예 2에 제공된다.

본원에 제공된 형태 A의 제조 방법은 실질적으로 순수한 형태 A(예를 들어, 형태 B를 약 10% 미만, 약 5% 미만, 또는 약 3% 미만으로 함유하는 조성물), 뿐만 아니라, 형태 A가 풍부한 혼합물(예를 들어, 형태 B에 대해 형태 A가 약 50% 초과임)을 야기할 수 있다. 따라서, 본 발명은 형태 A를 함유하는 조성물을 추가로 제공한다. 일부 구현예에서, 조성물 중 총 바제독시펜 아세테이트의 중량에 대해 약 50% 이상, 약 70% 이상, 약 80% 이상, 약 90% 이상, 약 95% 이상, 약 97% 이상, 약 98.0% 이상, 약 98.1% 이상, 약 98.2% 이상, 약 98.3% 이상, 약 98.4% 이상, 약 98.5% 이상, 약 98.6% 이상, 약 98.7% 이상, 약 98.8% 이상, 약 98.9% 이상, 약 99.0% 이상, 약 99.1% 이상, 약 99.2% 이상, 약 99.3% 이상, 약 99.4% 이상, 약 99.5% 이상, 약 99.6% 이상, 약 99.7% 이상, 약 99.8% 이상, 또는 약 99.9% 이상이 형태 A로서 존재한다. 또다른 구현예에서, 본 발명의 조성물은, 바제독시펜 아세테이트의 중량에 대해 약 95% 이상, 약 97% 이상, 약 98.0% 이상, 약 98.1% 이상, 약 98.2% 이상, 약 98.3% 이상, 약 98.4% 이상, 약 98.5% 이상, 약 98.6% 이상, 약 98.7% 이상, 약 98.8% 이상, 약 98.9% 이상, 약 99.0% 이상, 약 99.1% 이상, 약 99.2% 이상, 약 99.3% 이상, 약 99.4% 이상, 약 99.5% 이상, 약 99.6% 이상, 약 99.7% 이상, 약 99.8% 이상, 또는 약 99.9% 이상이 조성물 중에 형태 A로서 존재하는 바제독시펜 아세테이트로 주로 이루어진다. 일부 구현예에서, 나머지 바제독시펜 아세테이트는 형태 B로서 또는 비결정 물질로서 존재한다. 조성물 중 바제독시펜 아세테이트의 다형체 형태 각각의 양은 임의의 적절한 분광학적 방법, 예를 들어 X-선 분말 회절 또는 DSC에 의해 측정할 수 있다.

또한 본 발명은 본 발명의 다형체(형태 A) 및 형태 B를 포함하는 조성물을 제공한다. 일부 구현예에서, 조성물은 약 70 내지 약 90 중량%의 형태 A 및 약 10 내지 약 30 중량%의 형태 B, 약 75 내지 약 85 중량%의 형태 A 및 약 15 내지 약 25 중량%의 형태 B, 78 내지 약 92 중량%의 형태 A 및 약 18 내지 약 22 중량%의 형태 B, 또는 약 80 중량%의 형태 A 및 약 20 중량%의 형태 B를 포함한다.

또한 본 발명은, 조성물 중 총 바제독시펜 아세테이트의 중량에 대해 약 70% 내지 약 90%가 본 발명의 다형체(형태 A)로서 존재하고, 조성물 중 총 바제독시펜 아세테이트의 중량에 대해 약 10 내지 약 30%가 형태 B로서 존재하거나, 또는 조성물 중 총 바제독시펜 아세테이트의 중량에 대해 약 75% 내지 약 85%가 본 발명의 다형체(형태 A)로서 존재하고, 조성물 중 총 바제독시펜 아세테이트의 중량에 대해 약 15 내지 약 25%가 형태 B로서 존재하거나, 또는 조성물 중 총 바제독시펜 아세테이트의 중량에 대해 약 78% 내지 약 82%가 본 발명의 다형체(형태 A)로서 존재하고, 조성물 중 총 바제독시펜 아세테이트의 중량에 대해 약 18 내지 약 22%가 형태 B로서 존재하거나, 또는 조성물 중 총 바제독시펜 아세테이트의 중량에 대해 약 80%가 본 발명의 다형체(형태 A)로서 존재하고, 조성물 중 총 바제독시펜 아세테이트의 중량에 대해 약 20%가 형태 B로서 존재하는, 바제독시펜 아세테이트를 포함하는 조성물을 제공한다.

형태 A 및 B를 함유하는 조성물은 예를 들어, 본원에 제공된 임의의 방법에 따라 제조된 실질적으로 순수한 형태 A 및 B의 혼합물을 포함하는 임의의 적합한 방법에 의해 제조할 수 있다.

방법

미국 특허 제 5,998,402 호에 기재된 바와 같이, 바제독시펜 및 그의 염은 에스트로겐 수용체에 대한 친화성을 갖는 선택적 에스트로겐 작용제이다. 다른 유형의 에스트로겐 작용제와 달리, 바제독시펜 및 그의 염은 자궁 내에서 항에스트로겐성이고, 자궁 조직 내에서 에스트로겐 작용제의 영양 효과를 상쇄시킬 수 있다. 따라서, 바제독시펜 아세테이트의 다형체 및 동일물을 함유하는 조성물은 에스트로겐 결핍 또는 에스트로겐 과다와 관련된 질환 상태 또는 증후군을 치료하는 것과 관련된 다수의 용도를 발견할 수 있다. 다형체는 또한 자궁내막 또는 자궁내막성 조직의 증식 또는 이상 발달, 작용 또는 성장으로부터 발생한 질환 또는 장애의 치료 방법에 사용될 수 있다.

바제독시펜 아세테이트의 본 다형체 형태는 콜레스테롤을 저하시키고 골 손실을 저해함으로써 에스트로겐 작용제처럼 작용하는 능력을 가진다. 따라서, 다형체는 골다공증, 전립선 비대증, 남성형 탈모증, 질 및 피부 위축증, 여드름, 기능장애성 자궁 출혈, 자궁내막 폴립, 양성 유방 질환, 자궁 근종, 자궁선근증, 난소암, 불임, 유방암, 자궁내막증, 자궁내막암, 다낭성 난소 증후군, 심혈관 질환, 피임, 알츠하이머병, 인지기능 저하 및 기타 다른 CNS 장애를 포함하는, 에스트로겐 효과 및 에스트로겐 과다 또는 결핍으로부터 발생한 다수의 병, 뿐만 아니라 다른 것들 중에서도 흑색종, 전립선암, 결장암, CNS 암을 포함하는 특정 암을 치료하는 데 유용하다. 부가적으로, 이들 다형체는 폐경기 전 여성에서의 피임, 뿐만 아니라 폐경기 후 여성에서의 호르몬 대체요법 (예를 들어 안면 홍조와 같은 혈관 운동 장애를 치료하기 위한 것) 또는 에스트로겐 보충이므로 기타 다른 에스트로겐 결핍 상태에서 사용할 수 있다. 이것은 또한 무월경이 유리한 질환 상태, 예를 들어 백혈병, 자궁내막 절제술, 만성 신장 또는 간 질환 또는 응고 질환 또는 장애에 사용될 수 있다.

본 발명의 다형체는 또한 골 손실의 저해 방법에 사용될 수 있다. 골 손실은 종종 개체의 새로운 골 조직 형성 및 골의 손실을 이끌어 내는 오래된 조직의 재흡수에서의 불균형으로부터 발생한다. 이러한 골 소모는 개체의 범위, 특히 폐경기 후 여성, 양측 난소적출술을 받은 여성, 연장된 코르티코스테로이드 요법을 받았거나 받고 있는 여성, 생식선 발육부전을 경험하고 있는 여성, 및 쿠싱 증후군 (Cushing's syndrome) 을 겪고 있는 여성에서 발생한다. 치아 및 구강 골을 포함하는 골 대체에 대한 특정한 요구가 또한, 골절, 골 구조 결함이 있는 개체, 및 골 관련 수술 및/또는 인공보철물의 이식을 받은 개체에서 이들 다형체를 사용하여 다루어질 수 있다. 전술한 문제 외에, 다형체는 골관절염, 저칼슘혈증, 고칼슘혈증, 파제트병 (Paget's disease), 골연화증, 골석회탈실증, 다발성 골수종 및 골 조직에 해로운 효과를 주는 기타 다른 형태의 암의 치료에 사용될 수 있다.

본원에 열거된 질환 및 증후군의 치료 방법은 이러한 치료를 필요로 하는 개체에 치료학적 유효량의 본 발명의 다형체, 또는 동일물을 함유하는 조성물을 투여하는 것을 수반하는 것으로 이해된다. 본원에서 사용된 바와 같은, 질환과 관련한 "치료" 라는 용어는 질환의 예방, 저해 및/또는 개선을 가리키는 의미이다.

본원에서 사용된 바와 같은, "개체" 또는 "환자" 라는 용어는 호환적으로 사용되며, 포유동물, 바람직하게는 마우스, 래트, 기타 다른 설치류, 토끼, 개, 고양이, 돼지, 소, 양, 말, 또는 영장류, 가장 바람직하게는 인간을 포함하는 임의의 동물을 가리킨다.

본원에서 사용된 바와 같은, "치료학적 유효량" 이라는 구는, 하기 중 하나 이상을 포함하는, 연구자, 의사, 의사 또는 기타 다른 임상가에 의해 조사되고 있는 조직, 계, 동물, 개체 또는 인간에서의 생물학적 또는 의학적 반응을 유발하는 활성 화합물 또는 약학적 작용제의 양을 말한다:

- (1) 질환의 예방; 예를 들어, 질환, 증상 또는 장애를 겪기 쉬울 수 있지만 아직 질환의 병상 또는 증후를 경험하거나 나타내지 않은 개체에서의 질환, 증상 또는 장애의 예방;
- (2) 질환의 저해; 예를 들어, 질환, 증상 또는 장애의 병상 또는 증후를 경험하고 있거나 나타내고 있는 개체에서의 질환, 증상 또는 장애의 저해 (즉, 병상 및/또는 증후의 추가적인 발달의 저지 또는 지체); 및
- (3) 질환의 개선; 예를 들어, 질환, 증상 또는 장애의 병상 또는 증후를 경험하고 있거나 나타내고 있는 개체에서의 질환, 증상 또는 장애의 개선 (즉, 병상 및/또는 증후의 후퇴).

투여량 및 제형

또한 본 발명은 하나 이상의 약학적으로 허용가능한 담체, 부형제 등과 함께 본 다형체 중 하나 이상을 이용한 약학적 조성물을 포함한다.

바제독시펜 아세테이트 형태 A 의 제형은 이를 필요로 하는 사람에게 0.1 mg 내지 1000 mg 범위의 1 일 투여량을 제공할 수 있는 치료학적 유효량을 포함한다. 예시적인 투여량 범위는 10 mg/일 내지 약 600 mg/일 또는 10 mg/일 내지 약 60 mg/일로 다양하다. 투여는 1 일에 1 회 투여 또는 2 회 이상의 분리된 투여로 수행할 수 있다. 이러한 투여량은 경구, 이식물 경로, 비경구 (정맥 내, 복강 내, 및 피하 주사 포함), 질, 직장, 및 경피를 포함하는, 화합물의 혈류 진입을 촉진하는 임의 방식으로 투여될 수 있다.

일부 구현예에서, 제형은 신체의 표면, 및 상피 및 점막 조직을 포함하는 신체 관의 내막을 관통하는 모든 투여를 포함하여 경피 투여될 수 있다. 이러한 투여는 로션, 크림, 콜로이드, 폼, 패치, 현탁액, 또는 용액의 형태로 수행할 수 있다.

본 다형체를 함유하는 경구 제형은 정제, 캡슐, 협착 형태, 트로키, 마름모꼴 정제 및 경구 액체, 현탁액 또는 용액을 포함하는 통상적으로 사용되는 임의의 경구 형태를 포함할 수 있다. 캡슐은 바제독시펜 아세테이트 또는 비결정질 바제독시펜 아세테이트의 임의의 다른 다형체(들)와 함께 목적한 비율의 결정질 형태 A 의 혼합물을 함유할 수 있다. 목적한 비율 조성의 목적한 결정질 형태의 캡슐 또는 정제는 또한 기타 다른 활성 화합물 또는 비활성 충전제 및/또는 희석제, 예를 들어 약학적으로 허용가능한 전분 (예를 들어, 옥수수, 감자 또는 타피오카 전분), 당, 인공 감미료, 분말 셀룰로오스, 예를 들어 결정질 및 미세결정질 셀룰로오스, 밀가루, 젤라틴, 검 등의 혼합물과 배합할 수 있다.

정제 제형은 통상의 압착, 습윤 과립화, 또는 건조 과립화 방법에 의해 제조될 수 있고, 스테아르산 마그네슘, 스테아르산, 활석, 라우릴 황산 나트륨, 미세결정질 셀룰로오스, 카르복시메틸셀룰로오스 칼슘, 폴리비닐피롤리돈, 젤라틴, 알긴산, 아카시아 검, 잔탄 검, 시트르산 나트륨, 복합 규산염, 탄산 칼슘, 글리신, 텍스트린, 수크로오스, 소르비톨, 인산 이칼슘, 황산 칼슘, 락토오스, 카올린, 만니톨, 염화 나트륨, 활석, 건조 전분 및 분말 당을 포함하지만 이에 제한되는 것은 아닌 약학적으로 허용가능한 희석제 (충전제), 결합제, 윤활제, 봉해제, 현탁제 또는 용해제를 이용할 수 있다. 본원에서 사용된 경구 제형은 표준 지연 또는 시간 방출 제형 또는 스펜슬 (spansule) 을 이용할 수 있다. 좌약 제형은 좌약 용융점을 변경시키기 위한 왁스, 및 글리세린의 첨가와 함께 또는 이것 없이, 코코아 버터를 포함하는 전통의 물질로부터 제조될 수 있다. 수용성 좌약 기제, 예를 들어 다양한 분자량의 폴리에틸렌 글리콜 또한 사용할 수 있다.

본 다형체의 제형을 제조하기에 적절한 예시적인 부형제 시스템에는 하나 이상의 충전제, 봉해제, 및 윤활제가 포함된다.

충전제 성분은 락토오스, 미세결정질 셀룰로오스, 수크로오스, 만니톨, 인산 칼슘, 탄산 칼슘, 분말 셀룰로오스, 말토덱스트린, 소르비톨, 전분, 또는 자일리톨을 포함하지만 이에 제한되는 것은 아닌, 당업계에 공지되어 있는 임의의 충전제 성분일 수 있다.

본 제형에서 사용하기에 적절한 봉해제는 전젤라틴화 전분 및 글리콜산 나트륨 전분을 포함하는, 당업계에 공지되어 있는 것으로부터 선택될 수 있다. 기타 다른 유용한 봉해제에는 크로스카르멜로오스 나트륨, 크로스포비돈, 전분, 알긴산, 알긴산 나트륨, 점토 (예를 들어, 비검 또는 잔탄 검), 셀룰로오스 플록, 이온 교환 수지, 또는 비등성 시스템, 예를 들어 식품 산 (예를 들어 시트르산, 타르타르산, 말산, 푸마르산, 락트산, 아디프산, 아스코르브산, 아스파르트산, 에리트로브산, 글루탐산, 및 숙신산) 을 이용한 것 및 알칼리성 탄산염 성분 (예를 들어 중탄산 나트륨, 탄산 칼슘, 탄산 마그네슘, 탄산 칼륨, 탄산 암모늄 등) 이 포함된다. 본원에서 유용한 봉해제(들)는 조성물의 중량에 대해 약 4% 내지 약 40%, 바람직하게는 약 15% 내지 약 35%, 더 바람직하게는 약 20% 내지 약 35% 로 포함될 수 있다.

약학적 제형은 또한 아스코르브산과 같은 산화방지제 또는 산화방지제의 혼합물을 함유할 수 있다. 사용할 수 있는 다른 산화방지제에는 바람직하게는 상당한 양의 아스코르브산과 함께, 아스코르브산 나트륨 및 아스코르빌 팔미테이트가 포함된다. 산화방지제(들)에 대한 예시적인 범위는 약 0.5 중량% 내지 약 15 중량%, 가장 바람직하게는 약 0.5 중량% 내지 약 5 중량% 이다.

예시적인 경구 제형은 본 다형체 및 하기 부형제 시스템을 함유한다:

a) 총 제형의 중량 (wght) 에 대해 약 5% 내지 약 82%, 바람직하게는 제형의 약 30% 내지 약 80% 로 함께 포함되고, 총 제형의 중량에 대해 약 4% 내지 약 40% 에는 하나 이상의 약학적으로 허용가능한 봉해제가 포함되는, 충전제 및 봉해제; 및

b) 스테아르산 마그네슘 또는 기타 다른 금속성 스테아르산염 (예를 들어, 스테아르산 칼슘 또는 스테아르산 아연), 지방산 에스테르 (예를 들어, 스테아릴 푸마르산 나트륨), 지방산 (예를 들어, 스테아르산), 지방성 알코올, 글리세릴 베헤네이트, 광유, 파라핀, 수소화 식물성 오일, 루신, 폴리에틸렌 글리콜, 금속성 라우릴 황산염 및 염화 나트륨의 군으로부터 선택되는 바와 같은, 조성물의 약 0.2% 내지 약 10% (wght) 로 포함되는 윤활제.

추가 부형제 시스템에는 하기가 포함될 수 있다:

a) 약 5.4 중량% 내지 약 89 중량%, 바람직하게는 약 32.5 중량% 내지 약 87 중량% 로 함께 포함되는 충전제 및 봉해제; 및

b) 약 0.22 중량% 내지 약 10.9 중량% 로 포함되는 윤활제.

부형제 시스템은 또한 임의로는 약학적으로 허용가능한 습윤제, 유동화제 및 산화방지제를 이용할 수 있다. 이러한 시스템에는 하기가 포함될 수 있다:

a) 총 제형의 중량 (wght) 에 대해 약 5% 내지 약 82%, 바람직하게는 제형의 약 30% 내지 약 80% 로 함께 포함되고, 총 제형의 중량에 대해 약 4% 내지 약 40% 에는 하나 이상의 약학적으로 허용가능한 봉해제가 포함되는, 충전제 및 봉해제 성분; 및

b) 임의로는, 라우릴 황산 나트륨, 폴리옥시에틸렌 소르비탄 지방산 에스테르, 폴리옥시에틸렌 알킬 에테르, 소르비탄 지방산 에스테르, 폴리에틸렌 글리콜, 폴리옥시에틸렌 피마자유 유도체, 도쿠세이트 나트륨, 4 차 암모늄 화합물, 지방산의 당 에스테르 및 지방산의 글리세리드의 군으로부터 선택되는 바와 같은, 조성물의 약 0.2 내지 약 5% (wght) 로 포함되는 습윤제;

c) 스테아르산 마그네슘 또는 기타 다른 금속성 스테아르산염 (예를 들어, 스테아르산 칼슘 또는 스테아르산 아연), 지방산 에스테르 (예를 들어, 스테아릴 푸마르산 나트륨), 지방산 (예를 들어, 스테아르산), 지방성 알코올, 글리세릴 베헤네이트, 광유, 파라핀, 수소화 식물성 오일, 루신, 폴리에틸렌 글리콜, 금속성 라우릴 황산염 및 염화 나트륨의 군으로부터 선택되는 바와 같은, 조성물의 약 0.2% 내지 약 10% (wght) 로 포함되는 윤활제; 및

d) 임의로는, 이산화 규소, 활석, 금속성 스테아르산염, 규산 칼슘, 또는 금속성 라우릴 황산염의 군으로부터 포함되는, 당 업자에게 공지되어 있는 것으로부터 선택되는 유동화제로서, 최종 조성물의 약 0.1% 내지 약 10% (wght) 로 포함되는 유동화제.

본 발명에 따른 추가 부형제 시스템에는 하기가 중량% 로 포함될 수 있다:

a) 제형의 약 54% 내지 약 80% 로 함께 포함되고, 그 중 봉해제(들)는 전체 제형의 중량에 대해 약 4% 내지 약 40% 로 포함되는, 충전제 및 봉해제;

b) 제형의 약 0.55% 내지 약 2.5% 로 포함되는 습윤제;

c) 제형의 약 0.2% 내지 약 5.5% 로 포함되는 윤활제; 및

d) 제형의 약 0.1% 내지 약 5.0% 로 포함되는 유동화제.

상기 부형제 시스템은 또한 임의로 산화방지제 성분, 예를 들어 아스코르브산을 약 0.5 중량% 내지 약 5.0 중량% 의 농도로 함유할 수 있다.

본 발명의 추가 부형제 시스템 중에서도 하기가 포함된다:

a) 중량에 의거하여, 제형의 약 50% 내지 약 87% 로 함께 포함되고, 그 중 봉해제(들)는 제형의 약 25% 내지 약 35% 로 포함되는, 앞서 기재된 바와 같은 충전제 및 봉해제;

b) 제형의 약 0.55% 내지 약 2.7% 로 포함되는 습윤제;

- c) 제형의 약 0.2% 내지 약 5.5% 로 포함되는 유효제; 및
- d) 제형의 약 0.1% 내지 약 5.5% 로 포함되는 유효화제; 및
- e) 약 0.5 중량% 내지 약 5.5 중량% 양의 산화방지제 성분, 예를 들어 아스코르브산.

충전제, 붕해제, 유효제 및 기타 다른 성분에 대해 앞서 열거된 백분율은 최종 약학적 조성물에 기초한 것이다. 최종 조성물의 나머지 백분율은, 본원에 기재된 바와 같은, 활성 약리학적 작용제(들) 및 임의적인 약학적으로 허용가능한 표면 외 피, 예를 들어 코팅 또는 캡슐로 구성된다. 본 발명의 일부 구현예에서, 활성 약리학적 작용제(들)는 최종 조성물의 중량에 대해 약 0.5% 내지 약 20%, 더 바람직하게는 약 1% 내지 약 5% 로 포함되고, 코팅 또는 캡슐은 최종 조성물의 중량에 대해 약 8% 이하로 포함된다.

본원에 기재된 제형은 비코팅 또는 비캡슐화 고체형으로 사용될 수 있다. 일부 구현예에서, 약리학적 조성물은 임의로, 예를 들어, 전체 조성물의 중량에 대해 약 0.3% 내지 약 8% 로 포함되는 필름 코팅으로 코팅된다. 본 제형에 유용한 필름 코팅은 당업계에 공지되어 있으며, 일반적으로는 중합체 (통상 셀룰로오스 유형의 중합체), 착색제 및 가소제로 이루어진다. 습윤제, 당, 향미료, 오일 및 유효제와 같은 부가 성분을 필름 코팅 제형에 포함시켜 필름 코트에 특정한 특징을 부여할 수도 있다. 본원에서 조성물 및 제형은 또한 배합되어 고체로 가공된 다음, 캡슐 형태, 예를 들어 젤라틴 캡슐에 분배될 수도 있다.

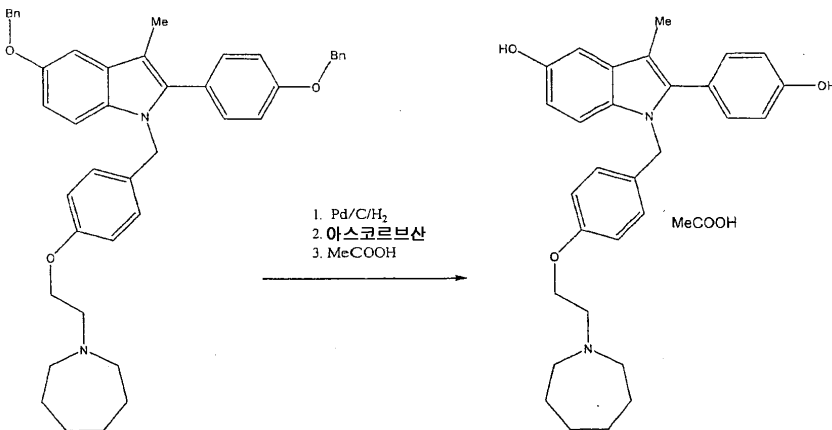
바제독시펜 아세테이트의 약학적 조성물은 스테로이드성 에스트로겐, 예를 들어 결합형 에스트로겐 (USP) 과 함께 제형화될 수 있다. 제형에 사용된 바제독시펜 아세테이트의 양은 특정 다형체 형태 또는 사용된 다형체 형태의 비율에 따라 조정될 수 있고, 제형 내 스테로이드성 에스트로겐의 양 및 유형 뿐만 아니라 특정한 치료적 지시도 고려된다. 일반적으로, 정의된 다형 조성비의 바제독시펜 아세테이트는 특정 에스트로겐의 효과를 목적인 수준까지 상쇄시키기에 충분한 양으로 사용될 수 있다. 결합형 에스트로겐의 투여량 범위는 약 0.3 mg 내지 약 2.5 mg, 약 0.3 mg 내지 약 1.25 mg, 또는 약 0.3 mg 내지 약 0.625 mg 일 수 있다. 배합 제형 중 바제독시펜 아세테이트의 양에 대한 예시적인 범위는 약 10 mg 내지 약 40 mg 이다. 스테로이드성 에스트로겐 메스트라놀에 대해서, 1 일 투여량은 약 1 µg 내지 약 150 µg 일 수 있고, 에티닐 에스트라디올에 대해서는, 약 1 µg 내지 300 µg 의 1 일 투여량을 사용할 수 있다. 일부 구현예에서는, 1 일 투여량이 약 2 µg 내지 약 150 µg 이다.

본원에 개시된 발명을 보다 효과적으로 이해할 수 있게 하기 위해서, 하기 실시예를 제공한다. 이들 실시예는 단지 설명의 목적을 위한 것이므로, 본 발명을 임의 방식으로 제한하는 것으로서 파악해서는 안 된다.

실시예

실시예 1

바제독시펜 아세테이트 형태 A 다형체의 제조



교반기가 장착된 2 갤런 수소화 용기를 헥사메틸렌이미노 벤질옥시인들 (250 g, 0.3841 mol; 제조를 위해 미국 특허 제 5,998,402 호 참조), 에탄올 (5 부피%의 에틸 아세테이트로 변성시킨 것) (1578 g, 2000 mL), 및 탄소 상 팔라듐 10% (25 g) 로 충전하였다. 반응물을 25 °C 및 50 psi 에서 20 시간 동안 수소화시켰다. 반응 경과를 HPLC (컬럼: CSC-S ODS 2, 25 cm; 이동상: 20% 0.02M NH₄H₂PO₄ (2 mL TEA/L, pH = 3) 및 80% MeCN; 유속: 2 mL/분; 검출기: 220 nm) 로 모니터링하였다. 반응은 1% 미만의 헥사메틸렌이미노 벤질옥시인들 (체류 시간 18.2 분) 또는 이의 모노-탈벤질화 유도체 (체류 시간 5.1 분) 가 검출될 때 종료된 것으로 간주하였다.

혼합물을 카트리지를 통해 여과한 다음, 상기 카트리지를 에탄올 (5 부피%의 에틸 아세테이트로 변성시킨 것) (2 x 198 g, 2 x 250 mL) 로 행구었다. 여과액을 질소 하에 L-아스코르브산 (2.04 g, 0.0116 mol) 으로 충전한, 교반기가 장착된 5 L 멀티-넥 (multi-neck) 플라스크로 옮겼다. 20 °C 에서 교반하면서 아세트산 (34.6 g, 0.5762 mol) 을 첨가하였다. 생성된 반응 혼합물을 2 시간 동안 교반하였다 (pH 는 약 5 였고, 결정화는 아세트산 첨가 후 약 10 분 내에 시작되었다). 그 다음, 반응 혼합물을 0 °C 로 냉각시키고, 이 온도에서 2 시간 동안 유지시켰다. 생성된 고체를 부흐너 (Buchner) 깔때기 상에서 여과 수집하여, 0 °C 에서 에탄올 (5 부피%의 에틸 아세테이트로 변성시킨 것) (2 x 150 g, 2 x 190 mL) 로 세척하였다.

3 L 멀티넥 플라스크 (질소 하 교반기, 온도계, 및 콘덴서 장착) 를 여과된 고체, 에탄올 (5 부피%의 에틸 아세테이트로 변성시킨 것) (1105 g, 1400 mL), 및 L-아스코르브산 (1.73 g, 0.01 mol) 으로 충전함으로써, 고체 생성물을 추가로 정제하였다. 생성된 혼합물을 2 시간의 과정에 걸쳐 75 °C 로 가열하고, 20 °C 로 냉각시켰다. 생성된 현탁액을 0 °C 로 추가 냉각시키고, 이 온도에서 2 시간 동안 유지시켰다. 생성된 고체 생성물을 부흐너 깔때기로 여과 수집하여, 0 °C 에서 에탄올 (5 부피%의 에틸 아세테이트로 변성시킨 것) (2 x 79 g, 2 x 100 mL) 로 세척하였다. 생성물을 60 °C, 5 mmHg 에서 24 시간 동안 진공 건조시켜, 151.3 g 의 바제독시펜 아세테이트 형태 A (74.2% 수율) 를 수득하였다.

실시예 2

바제독시펜 아세테이트 형태 A 로부터의 형태 B 의 제조

594 g 의 에탄올 (5% 의 아세톤 및 3% 의 시클로헥산으로 변성시킨 것) 및 184 g 의 에틸 아세테이트의 교반 용액에, 질소 하에서 400 g 의 바제독시펜 아세테이트 형태 A 를 첨가하였다 (예를 들어, 실시예 1 참조). 불균질 혼합물을 30 °C 에서 유지시키고, 질소 하에 하룻밤 동안 교반하였다.

결정질 변형의 완료를 DSC 분석으로 측정하였다. 혼합물을 0 °C 로 냉각시키고, 2 시간 동안 질소 하에서 교반하였다. 생성물을 여과하고, 상기와 같은 변성 에탄올과 에틸 아세테이트의 혼합물로 세척하고, 하룻밤 동안 60 °C 에서 진공 하에 건조시켜, 391 g (97.7% 수율) 의 바제독시펜 아세테이트 형태 B 다형체를 수득하였다.

무수 에탄올 또는 5% 톨루엔으로 변성시킨 에탄올을 사용하여 실질적으로 동일한 결과를 수득하였다.

실시예 3

X-선 분말 회절 (XRPD)

XRPD 분석 (예를 들어, 도 1 참조) 을 Cu K α 방사선을 사용하여 (Scintag X2) X-선 분말 회절계 상에서 수행하였다. 기구에는 관 동력이 장치되어 있고, 전류량은 45 kV 및 40 mA 로 설정하였다. 발산 및 산란 슬릿은 1°로 설정하였고, 수광 슬릿은 0.2 mm 로 설정하였다. 3 에서 40°2 θ 까지 3°/분 (0.4 초/0.02°간격) 의 θ -2 θ 연속 스캔을 사용하였다.

실시예 4

적외선 (IR) 분광법

IR 스펙트럼 (예를 들어, 도 2 참조) 을 하기와 같이 획득하였다. 샘플을 브롬화 칼륨 (KBr) 디스크 (또는 펠릿) 로서 준비하였다. 소량 (약 3 mg) 의 각 샘플을 외관에 윤이 날 때까지 경 표면 모르타르 내에서 분쇄하였다. 1/2 그램 (0.5 g) 의 KBr 을 상기 샘플에 첨가하고, 혼합물을 잘 혼합될 때까지 연속적으로 분쇄하였다. 그 다음, 혼합물을 다이로 옮겨서, 유압 프레스를 사용하여 디스크로 압착하였다.

도 2의 IR 스펙트럼은 4 cm^{-1} 해상도 및 400 내지 4000 cm^{-1} 에서 16 스캔으로 작동하는 DIGILAB EXCALIBUR 시리즈 FTS-4000 FT-IR 분광계를 사용하여 취득하였다.

실시예 5

시차 주사 열량측정법 (DSC)

Perkin-Elmer 로부터 입수한 Pyris 1 DSC 를 사용하여, 질소 정화 하에 $25\text{ }^{\circ}\text{C}$ 에서 $200\text{ }^{\circ}\text{C}$ 까지 $10\text{ }^{\circ}\text{C}/\text{분}$ 의 스캔 속도로, 밀폐 팬 및 통풍 팬 둘 다에서 DSC 측정 (예를 들어, 도 3 및 4 참조) 을 수행하였다.

본원에 기재된 것 외에도, 본 발명의 다양한 변형이 이전의 기재로부터 당업자에게 명백할 것이다. 이러한 변형 또한 첨부된 청구의 범위에 포함시키고자 한다. 본 출원에 언급된 각 참고문헌은 본원에서 전체가 참조로 인용된다.

도면의 간단한 설명

도 1 은 바제독시펜 아세테이트 형태 A 다형체의 분말 X-선 회절 패턴을 도시한 것으로서, 여기서 회절 각 (2θ) 은 0.02° 의 간격으로 5° 내지 40° 범위이다.

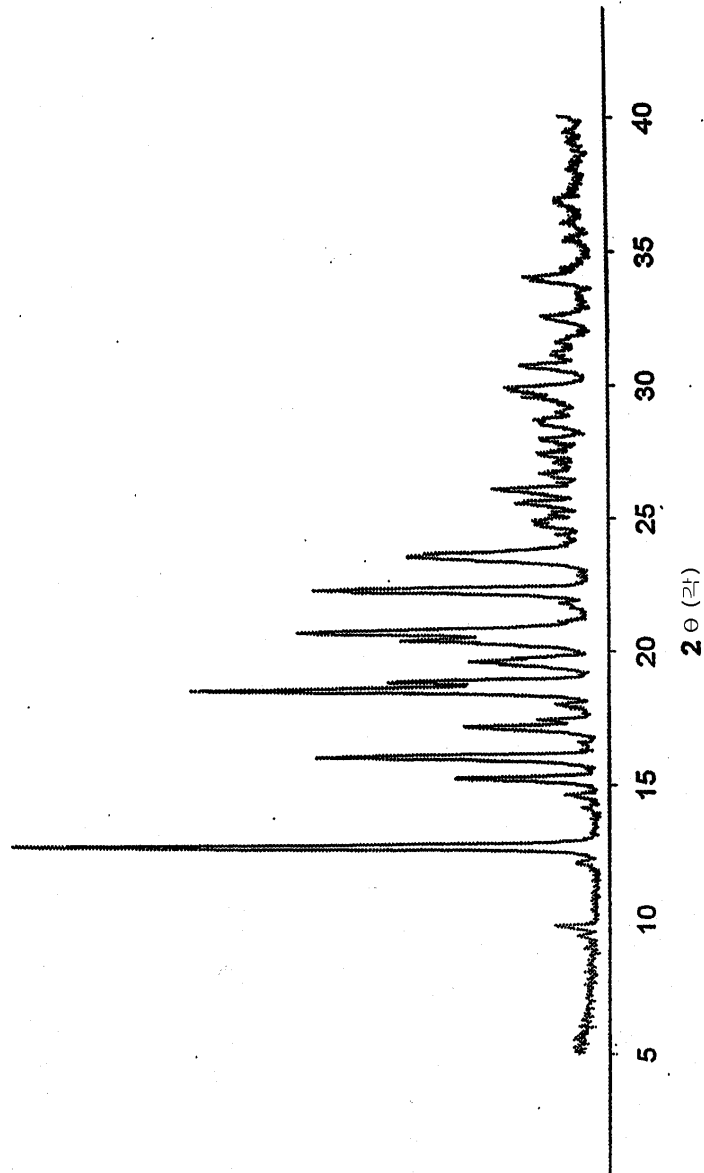
도 2 는 KBr 펠릿에서의 바제독시펜 아세테이트 형태 A 다형체의 IR 스펙트럼을 도시한 것이다.

도 3 은 바제독시펜 아세테이트 형태 A 다형체의 시차 주사 열량측정 (DSC) 결과를 도시한 것이다.

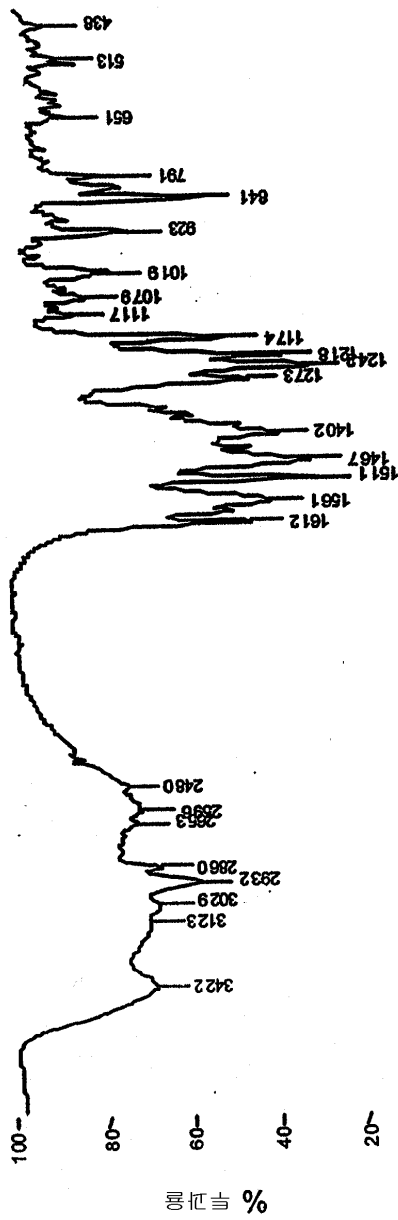
도 4 는 비교용으로서의 바제독시펜 아세테이트 형태 B 다형체의 DSC 결과를 도시한 것이다.

도면

도면1

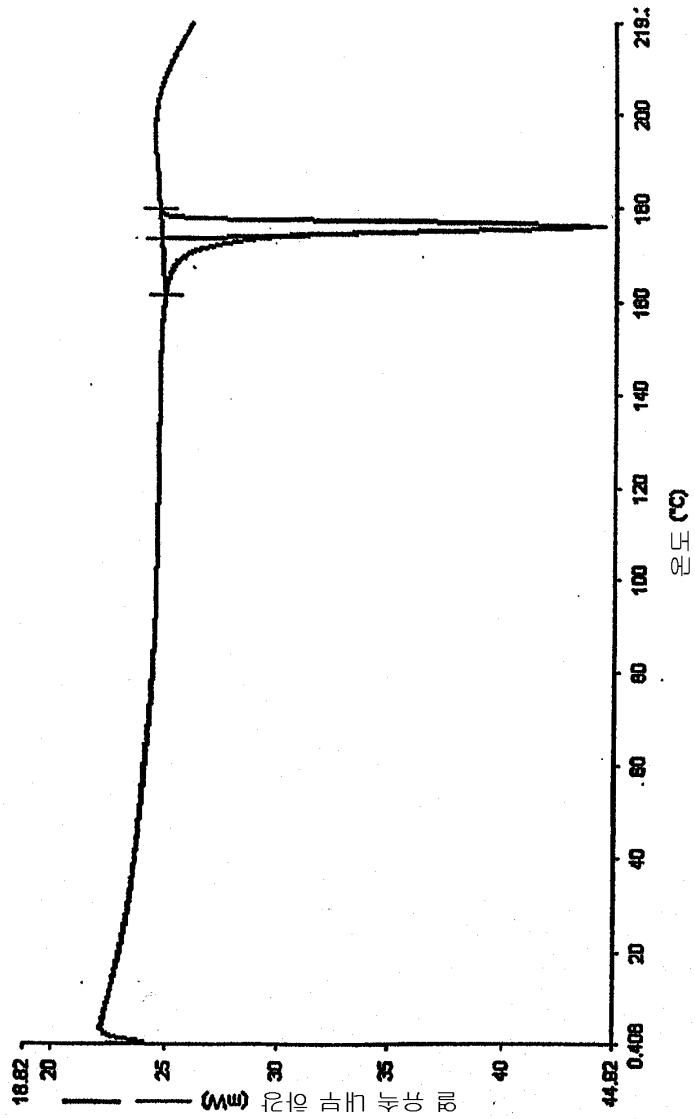


도면2



수

도면3



도면4

