



(12)

BREVET DE INVENȚIE

(21) Nr. cerere: **a 2001 00219**

(22) Data de depozit: **27.08.1999**

(45) Data publicării mențiunii acordării brevetului: **30.03.2010** BOPI nr. 3/2010

(30) Prioritate:

27.08.1998 US 60/098.313;
16.04.1999 US 60/129.743;
19.07.1999 US 60/144.461

(41) Data publicării cererii:

30.05.2005 BOPI nr. 5/2005

(86) Cerere internațională PCT:

Nr. **US 1999/19838**

(87) Publicare internațională:

Nr. **WO 00/12517 09.03.2000**

(73) Titular:

• TEVA PHARMACEUTICAL INDUSTRIES
LTD., 5 BASEL STREET, P.O. BOX 3190,
PATACH-TIQA IL

(72) Inventatori:

• FINKELSTEIN NINA, 23 KATSANELSON
STREET, HERZLIYA IL;
• LIDOR-HADAS RAMY, 19 MOR STREET,
44242, KFAR SAVA IL;
• ARONHIME JUDITH, 9 HAVALUTZKY
STREET, REHOVOT IL

(74) Mandatar:

ROMINVENT S.A.,
STR. ERMIL PANGRATTI, NR. 35,
SECTOR 1, BUCUREȘTI

(56) Documente din stadiul tehnicii:

US 4922007, 5019651; 9639410,
WO 9639149

(54) **ALENDRONAT DE SODIU HIDRAT,**
PROCEDEU DE OBTINERE ȘI COMPOZIȚIE FARMACEUTICĂ

(57) Rezumat:

Invenția se referă la noi forme de hidrat și cristaline de alendronat de sodiu, procedee de obținere a acestora, compoziții farmaceutice care le conțin, precum și

utilizarea acestora în tratarea resorbției osoase, în cazul afecțiunilor osoase.

Revendicări: 17

Figuri: 8

Examinator: Ing. MIHĂILESCU CĂTĂLINA



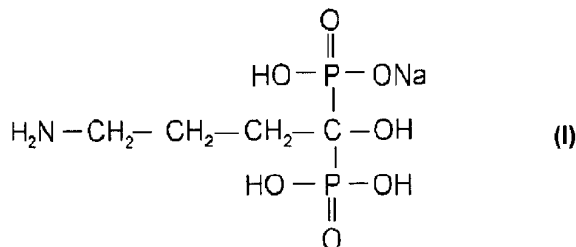
Orice persoană are dreptul să formuleze în scris și motivat, la OSIM, o cerere de revocare a brevetului de invenție, în termen de 6 luni de la publicarea mențiunii hotărârii de acordare a acesteia

RO 122854 B1

RO 122854 B1

Invenția se referă la noi forme de hidrat și cristaline de alendronat de sodiu, la procedeele de obținere a acestora, la compozițiile farmaceutice care le conțin, precum și utilizarea acestora.

Alendronatul de sodiu, sarea de sodiu a acidului alendronic, cunoscută și ca sare monosodică a acidului 4-amino-1-hidroxiutiliden-1,1-bifosfonic, are formula I:



Este un agent de combatere a resorbției osoase în cazul unor afecțiuni osoase precum osteoporoza și boala Paget.

Se cunosc diverse metode de preparare a acidului alendronic și au fost descrise de M. I. Kabachnik și colaboratorii în "Sinteza și proprietățile acido-bazice și de formare a complexilor acizilor α -hidroxialchiliden-difosfonici substituiți cu grupare amino", Izv. Akad. Nauk USSR, Ser. Khim, 2433 (1978) și în brevetele **US 4407761**, **4621077**, **4705651**, **5039819** și **5159108**.

În brevetul **US 4922007** este descrisă prepararea unui trihidrat de alendronat de sodiu prin reacția dintre acidul 4-aminobutiric cu acid fosforic și cu triclurură de fosfor în prezența acidului metansulfonic, urmată de adăugare de hidroxid de sodiu.

Se cunoaște, din brevetul **US 4922007**, un procedeu de preparare a acidului alendronic sau a alendronatului monosodic trihidrat prin reacția acidului 4-aminobutiric cu un amestec de H_3PO_4 și PCl_3 , în prezența acidului metansulfonic, urmată de recuperarea compusului dorit. De asemenea, brevetul **US 5019651** descrie un procedeu de obținere a acidului alendronic sau a sărurilor acestuia, care constă în reacția acidului 4-amino-butiric cu un amestec de acid fosforic și triclurură de fosfor în prezența acidului metansulfonic, contactarea amestecului din prima etapă cu un amestec apos pentru hidroliză, care este de fapt o soluție tampon formată din fosfat diacid de sodiu și fosfat monoacid de sodiu și recuperarea acidului alendronic sau a sărurilor lui; ambele documente citate menționează obținerea alendronatului de sodiu trihidrat prin procedeele descrise. În ambele documente sarea este preparată prin reacția acidului alendronic cu hidroxid de sodiu la pH 4,3 și produsul este spălat cu etanol.

Cererea de brevet **WO 9639410** descrie utilizarea sărurilor disodice ale alendronatului sau a hidraților acestuia în tratarea afecțiunilor datorate resorbției osoase. Compușii se obțin prin reacția acidului alendronic cu hidroxid de sodiu, triturare cu etanol și uscare în vid peste pentoxyd de fosfor. Tratarea și prevenirea pierderii osoase prin administrarea unei compoziții care conține alendronat monosodic anhidru este cunoscută și din **WO 9639149**.

Dezavantajele soluțiilor cunoscute din stadiul tehnicii constau în eficiența scăzută a acestora în tratarea sau prevenirea pierderii osoase.

Problema tehnică pe care o rezolvă invenția constă în îmbunătățirea eficienței tratamentelor resorbției osoase.

Sarea monosodică a acidului 4-amino-1-hidroxiutiliden-1,1-bifosfonic, conform invenției, înlătură dezavantajele menționate prin aceea că are un conținut de apă cuprins între 5,1 și 7%.

RO 122854 B1

Un alt obiect al invenției este alendronatul monosodic monohidrat cristalin.	1
Un obiect preferat al invenției este alendronatul monosodic monohidrat cristalin care prezintă vârfuri ale difracției cu raze X în pulbere având următoarele valori 2θ: 12,7 ± 0,2, 16,2 ± 0,2, 17,3 ± 0,2, 17,6 ± 0,2, 24,8 ± 0,2 și 25,5 ± 0,2.	3
Procedeul de preparare a compusului conform invenției cuprinde următoarele etape:	5
a) reacția unui echivalent de acid 4-amino-1-hidroxiutiliden-1, 1-bifosfonic cu un echivalent de bază sodică într-un alcanol cu 1 până la 4 atomi de carbon, cuprinzând 5 până la 200 echivalenți apă; și	7
b) izolarea compusului respectiv.	9
O altă variantă este procedeul de preparare a compusului conform invenției cuprinde următoarele etape:	11
a) tratarea sării monosodice a acidului 4-amino-1-hidroxiutiliden-1,1-bifosfonic într-un alcanol cu 1 până la 4 atomi de carbon cu 20-40 echivalenți de apă; și	13
b) izolarea compusului respectiv.	
Un alt obiect este procedeul de preparare a compusului conform invenției care constă în:	15
a) tratarea sării disodice a acidului 4-amino-1-hidroxiutiliden-1, 1-bifosfonic într-un alcanol cu 1 până la 4 atomi de carbon cu 20-40 echivalenți de apă și 1 echivalent de acid alendronic; și	17
b) izolarea compusului respectiv.	19
Un alt procedeu de preparare a compusului conform invenției cuprinde următoarele etape:	21
a) tratarea sării trisodice a acidului 4-amino-1-hidroxiutiliden-1, 1-bifosfonic într-un alcanol cu 1 până la 4 atomi de carbon cu 20-40 echivalenți de apă și 2 echivalenți de acid alendronic; și	23
b) izolarea compusului respectiv.	25
Un alt procedeu de preparare a compusului conform invenției cuprinde următoarele etape:	27
a) tratarea sării tetrasodice a acidului 4-amino-1-hidroxiutiliden-1, 1-bifosfonic într-un alcanol cu 1 până la 4 atomi de carbon cu 20-40 echivalenți de apă și 3 echivalenți de acid alendronic; și	29
b) izolarea compusului respectiv.	31
Compoziția farmaceutică conform invenției cuprinde o cantitate eficientă farmaceutică dintr-un compus conform invenției.	33
Compoziția farmaceutică conform invenției este utilizată pentru fabricarea unui medicament pentru tratarea și/sau prevenirea pierderii osoase la un pacient.	35
Procedeul pentru prepararea unui compus conform invenției cuprinde următoarele etape:	37
a) reacția unui echivalent de acid 4-amino-1-hidroxiutiliden-1, 1-bifosfonic cu un echivalent de bază sodică într-un solvent organic ales selectat din grupul constând din acetona, DMSO, DMF, acetonitril, alcooli, polialcooli, eteri polialcoolici, piridină, sulfolan, N-metil pirolidonă și dioxan și	39
b) izolarea compusului respectiv.	41
Prin aplicarea invenției se obțin compuși și compoziții care prezintă eficiență îmbunătățită în tratarea și prevenirea afecțiunilor provocate de pierderea osoasă, prin procedee care asigură randamente ridicate și puritate înaltă în compus util.	43
Fig. 1a, 1b și 1c prezintă spectrul de difracție în raze X a pulberii, curba termogravimetrică (TGA) și respectiv spectrul în infraroșu al formei B de alendronat de sodiu.	45
	47

Fig. 2a, 2b și 2c prezintă spectrul de difracție în raze X a pulberii, curba termogravimetrică (TGA) și respectiv spectrul în infraroșu al formei C de alendronat de sodiu monohidrat.

Fig. 3a, 3b și 3c prezintă spectrul de difracție în raze X a pulberii, curba termogravimetrică (TGA) și respectiv spectrul în infraroșu al formei C de alendronat de sodiu deshidratat.

Fig. 4a, 4b și 4c prezintă spectrul de difracție în raze X a pulberii, curba termogravimetrică (TGA) și respectiv spectrul în infraroșu al formei D de alendronat de sodiu.

Fig. 5a, 5b și 5c prezintă spectrul de difracție în raze X a pulberii, curba termogravimetrică (TGA) și respectiv spectrul în infraroșu al formei E de alendronat de sodiu.

Fig. 6a, 6b și 6c prezintă spectrul de difracție în raze X a pulberii, curba termogravimetrică (TGA) și respectiv spectrul în infraroșu al formei F de alendronat de sodiu.

Fig. 7a, 7b și 7c prezintă spectrul de difracție în raze X a pulberii, curba termogravimetrică (TGA) și respectiv spectrul în infraroșu al formei G de alendronat de sodiu.

Fig. 8a, 8b și 8c prezintă spectrul de difracție în raze X a pulberii, curba termogravimetrică (TGA) și respectiv spectrul în infraroșu al formei H de alendronat de sodiu.

Invenția are drept obiecte noi forme alendronat de sodiu hidrat care conțin apă în proporție de 1,3 până la 11,7% și procedeele de obținere a acestora. Mai mult, invenția descrie noi forme cristaline de alendronat de sodiu, denumite formele B, D, E, F, G și H, și procedeele de obținere a acestora.

Un alt obiect al invenției sunt noi forme de hidrat de alendronat de sodiu, conținând apă în proporție de 1,3 până la 11,7 %. În mod caracteristic, însă nu numai, invenția se referă la următoarele forme de alendronat monosodic hidrat: 1/4 hidrat, 1/3 hidrat, hemihidrat, 2/3 hidrat, 3/4 hidrat, monohidrat, 5/4 hidrat, 4/3 hidrat, 3/2 hidrat, 5/3 hidrat, 7/4 hidrat și deshidrat.

De asemenea, invenția are ca obiect o nouă formă cristalină B de alendronat de sodiu, având o difractogramă în raze X a pulberii similară cu cea descrisă în fig. 1a, cu vârfurile 2θ caracteristice la $12,2 \pm 0,2$, $13,3 \pm 0,2$, $14,8 \pm 0,2$, $15,8 \pm 0,2$, $16,3 \pm 0,2$, $16,6 \pm 0,2$, $17,2 \pm 0,2$, $19,4 \pm 0,2$, $21,3 \pm 0,2$, $22,6 \pm 0,2$, $23,2 \pm 0,2$, $24,0 \pm 0,2$, $25,2 \pm 0,2$, $25,8 \pm 0,2$, $27,4 \pm 0,2$, $29,4 \pm 0,2$ și $36,0 \pm 0,2$. Forma B de alendronat de sodiu prezintă benzi în IR semnificative precum cele ilustrate în fig. 1c la 654 cm^{-1} , 955 cm^{-1} , 1074 cm^{-1} , 1261 cm^{-1} , 1309 cm^{-1} și 1614 cm^{-1} . Curba TGA din fig. 1b prezintă o pierdere evidentă de apă prin uscare, în două etape, în proporție de 7,2%, ceea ce înseamnă că forma cristalină B conține o cantitate stoichiometrică de apă, apropiată de cea conținută de monohidrat (valoarea calculată pentru pierderea de apă prin uscare este de 6,2%).

O altă variantă a invenției este reprezentată de o nouă formă cristalină, forma D a alendronatului de sodiu, având o difractogramă în raze X a pulberii similară cu cea descrisă în fig. 4a, cu vârfurile 2θ caracteristice la $13,1 \pm 0,2$, $15,2 \pm 0,2$, $16,3 \pm 0,2$, $18,4 \pm 0,2$, $20,8 \pm 0,2$, $22,3 \pm 0,2$, $22,5 \pm 0,2$, $23,4 \pm 0,2$, $23,7 \pm 0,2$, $31,4 \pm 0,2$ și $35,7 \pm 0,2$. Forma D de alendronat de sodiu prezintă benzi IR semnificative precum cele ilustrate în fig. 4c la 662 cm^{-1} , 919 cm^{-1} , 934 cm^{-1} , 954 cm^{-1} , 1054 cm^{-1} , 1072 cm^{-1} , 1297 cm^{-1} și 1318 cm^{-1} . Curba TGA ilustrată în fig. 4b prezintă o pierdere de apă treptată prin uscare de 4,1% până la 180°C .

O altă variantă este reprezentată de o nouă formă cristalină E de alendronat de sodiu, având o difractogramă în raze X a pulberii similară cu cea descrisă în fig. 5a, cu vârfurile 2θ caracteristice la $7,0 \pm 0,2$, $9,3 \pm 0,2$, $11,8 \pm 0,2$, $13,3 \pm 0,2$, $14,0 \pm 0,2$, $15,3 \pm 0,2$, $16,2 \pm 0,2$, $17,4 \pm 0,2$ și $19,4 \pm 0,2$. Forma E de alendronat de sodiu prezintă benzi IR semnificative precum

RO 122854 B1

cele ilustrate în fig. 5c la 660 cm^{-1} , 897 cm^{-1} , 924 cm^{-1} , 953 cm^{-1} , 970 cm^{-1} , 1017 cm^{-1} , 1040 cm^{-1} , 1093 cm^{-1} , 149 cm^{-1} , 1177 cm^{-1} , 1252 cm^{-1} , 1293 cm^{-1} , 1337 cm^{-1} , 1535 cm^{-1} , 1606 cm^{-1} și 1639 cm^{-1} . Curba TGA ilustrată în fig. 5b prezintă o pierdere de apă treptată prin uscare de 4,1% până la 150°C.

O altă variantă este reprezentată de o nouă formă cristalină, forma F de alendronat de sodiu, având o difractogramă în raze X a pulberii similară cu cea descrisă în fig. 6a, cu vârfurile 2 θ caracteristice la 9,3 $\pm$ 0,2, 11,7 $\pm$ 0,2, 13,0 $\pm$ 0,2, 13,4 $\pm$ 0,2, 14,2 $\pm$ 0,2, 15,3 $\pm$ 0,2, 16,2 $\pm$ 0,2, 17,4 $\pm$ 0,2, 19,1 $\pm$ 0,2, 19,4 $\pm$ 0,2 și 25,5 $\pm$ 0,2. Forma F de alendronat de sodiu prezintă benzi de IR semnificative precum cele ilustrate în fig. 6c la 660 cm^{-1} , 893 cm^{-1} , 930 cm^{-1} , 953 cm^{-1} , 970 cm^{-1} , 982 cm^{-1} , 1010 cm^{-1} , 1033 cm^{-1} , 1052 cm^{-1} , 1060 cm^{-1} , 1069 cm^{-1} , 1109 cm^{-1} și la 1169 cm^{-1} , 1251 cm^{-1} , 1338 cm^{-1} , 1498 cm^{-1} , 1544 cm^{-1} , 1603 cm^{-1} , 1637 cm^{-1} , 1664 cm^{-1} . Curba TGA ilustrată în fig. 6b prezintă o pierdere de apă treptată prin uscare de 4,1% până la 150°C.

O altă variantă este reprezentată de o nouă formă cristalină, forma G de alendronat de sodiu, având o difractogramă în raze X a pulberii similară cu cea descrisă în fig. 7a, cu vârfurile 2 θ caracteristice la 9,5 $\pm$ 0,2, 10,1 $\pm$ 0,2, 12,7 $\pm$ 0,2, 16,2 $\pm$ 0,2, 17,3 $\pm$ 0,2, 17,6 $\pm$ 0,2, 19,1 $\pm$ 0,2, 20,4 $\pm$ 0,2, 20,9 $\pm$ 0,2, 22,1 $\pm$ 0,2, 24,8 $\pm$ 0,2, 25,5 $\pm$ 0,2, 28,0 $\pm$ 0,2, 29,0 $\pm$ 0,2, 29,6 $\pm$ 0,2, 30,4 $\pm$ 0,2, 32,4 $\pm$ 0,2 și 32,8 $\pm$ 0,2. Forma G de alendronat de sodiu prezintă benzi IR semnificative precum cele ilustrate în fig. 7c la 665 cm^{-1} , 751 cm^{-1} , 856 cm^{-1} , 895 cm^{-1} , 913 cm^{-1} , 939 cm^{-1} , 1011 cm^{-1} , 1021 cm^{-1} , 1050 cm^{-1} , 1091 cm^{-1} , 1155 cm^{-1} , 1273 cm^{-1} , 1305 cm^{-1} , 1337 cm^{-1} , 1510 cm^{-1} și 1639 cm^{-1} . Curba TGA din fig. 7b arată o pierdere prin uscare de 6,5%, ceea ce înseamnă că forma cristalină G conține o cantitate stoichiometrică de apă corespunzătoare formei monohidratate (valoarea calculată pentru pierderea prin uscare: 6,2 %). Această etapă TGA este exactă și are loc la 195°C. Temperatura relativ înaltă la care are loc procesul de deshidratare semnifică faptul că apa este legată strâns la molecula de alendronat. Etapa de deshidratare este urmată imediat de o altă etapă, datorită descompunerii. Datorită procesului de descompunere care apare concomitent cu deshidratarea, pierderea convențională în metoda prin uscare nu este fezabilă și de aceea determinarea pierderii de apă prin uscare se face prin TGA.

O altă variantă este reprezentată de o nouă formă cristalină, forma H de alendronat de sodiu, având o difractogramă în raze X a pulberii similară cu cea descrisă în fig. 8a, cu vârfurile 2 θ caracteristice la 9,2 $\pm$ 0,2, 13,0 $\pm$ 0,2, 14,2 $\pm$ 0,2, 15,0 $\pm$ 0,2, 17,1 $\pm$ 0,2, 20,7 $\pm$ 0,2, 22,0 $\pm$ 0,2, 22,4 $\pm$ 0,2. Forma H de alendronat de sodiu prezintă benzi IR semnificative precum cele ilustrate în fig. 8c la 664 cm^{-1} , 688 cm^{-1} , 722 cm^{-1} , 751 cm^{-1} , 863 cm^{-1} , 893 cm^{-1} , 918 cm^{-1} , 936 cm^{-1} , 984 cm^{-1} , 1010 cm^{-1} , 1036 cm^{-1} , 1052 cm^{-1} , 1092 cm^{-1} , 1157 cm^{-1} , 1273 cm^{-1} , 1303 cm^{-1} și 1338 cm^{-1} . Curba TGA, din fig. 8b, a prezentat o pierdere abruptă de apă prin uscare, de 3,7% la 170°C.

Toate formele cristaline de alendronat de sodiu B, D, E, F, G și H conțin apă în proporție de 2,2 până la 9,0% în greutate.

În continuare, invenția are ca obiect o nouă formă de hidrat de alendronat de sodiu, cu un conținut în apă de 1,3 până la 3,1%.

O altă variantă este reprezentată de o nouă formă de hidrat de alendronat de sodiu cu un conținut în apă de 2,5 până la 3,5%.

O altă variantă este reprezentată de o nouă formă de hidrat de alendronat de sodiu, cu un conținut în apă de 2,8 până la 3,9%.

O altă variantă este reprezentată de o nouă formă de hidrat de alendronat de sodiu, cu un conținut în apă de 3,2 până la 5,8%.

O altă variantă este reprezentată de o nouă formă de hidrat de alendronat de sodiu, cu un conținut în apă de 5,1 până la 7,0%.

RO 122854 B1

O altă variantă este reprezentată de o nouă formă de hidrat de alendronat de sodiu, cu un conținut în apă de 6,4 până la 9,0%.

În continuare, invenția are ca obiect și o nouă formă cristalină de alendronat de sodiu, forma B, cu un conținut în apă de 6,4 până la 9,0%.

De asemenea, invenția are ca obiect o nouă formă cristalină de alendronat de sodiu, forma D, cu un conținut în apă de 3,2 până la 5,8%.

În continuare, invenția are ca obiect o nouă formă cristalină de alendronat de sodiu, forma F, cu un conținut în apă de 1,3 până la 3,1%.

Mai departe, invenția are ca obiect o nouă formă cristalină de alendronat de sodiu, forma G, cu un conținut în apă de 5,1 până la 7,0%.

În continuare, invenția are ca obiect o nouă formă cristalină de alendronat de sodiu, forma E, cu un conținut în apă de 2,8 până la 3,9%.

De asemenea, invenția are ca obiect o nouă formă cristalină de alendronat de sodiu, forma H, cu un conținut în apă de 2,5 până la 3,5%.

Invenția are ca obiect o nouă formă monohidratată și o nouă formă dihidratată de alendronat de sodiu, cu o difractogramă în raze X similară cu cea ilustrată în fig. 2a și respectiv 3a, cu vârfuri 2θ caracteristice la $9,3 \pm 0,2$, $12,4 \pm 0,2$, $13,5 \pm 0,2$, $17,1 \pm 0,2$, $18,5 \pm 0,2$, $19,7 \pm 0,2$, $20,3 \pm 0,2$, $21,0 \pm 0,2$, $21,8 \pm 0,2$, $23,4 \pm 0,2$, $24,3 \pm 0,2$, $24,9 \pm 0,2$, $26,3 \pm 0,2$, $30,0 \pm 0,2$ și $34,4 \pm 0,2$. Forma C, așa cum se prezintă în fig. 2c și 3c are benzi IR semnificative la 660 cm^{-1} , 745 cm^{-1} , 865 cm^{-1} , 913 cm^{-1} , 952 cm^{-1} , 966 cm^{-1} , 1017 cm^{-1} , 1046 cm^{-1} , 1128 cm^{-1} , 1174 cm^{-1} , 1235 cm^{-1} , 1340 cm^{-1} , 1402 cm^{-1} , 1544 cm^{-1} , 1606 cm^{-1} și 1644 cm^{-1} . Curba TGA a formei monohidratate C (fig. 2b) prezintă o pierdere de apă prin uscare de 5,6% ceea ce înseamnă că forma cristalină C conține o cantitate de apă stoichiometrică apropiată de cea conținută de forma monohidratată (valoarea prevăzută pentru pierderea prin uscare: 6,2%). Curba TGA a formei dihidratate C (fig. 3b) prezintă o pierdere abruptă prin uscare de 12,0% ceea ce înseamnă că forma cristalină C conține o cantitate stoichiometrică de apă corespunzătoare formei dihidratate (valoarea calculată pentru pierderea prin uscare: 11,7%).

Invenția se referă, de asemenea, la procedeul de preparare a sării monosodice a acidului 4-amino-1-hidroxibutiliden-1,1-bifosonic, având un conținut în apă de 1,3 până la 11,7%, prin reacția acidului alendronic cu un echivalent de bază sodică într-o soluție apoasă de solvent organic selectat din grupul format din acetonă, DMSO, DMF, acetonitril, alcooli, polialcooli și/sau eterii lor, piridină, sulfolan, N-metil pirolidinonă și dioxan.

Invenția are în continuare ca obiect un procedeu de preparare a formei D de alendronat de sodiu, care cuprinde în tratarea acidului alendronic anhidru într-o soluție de alanol inferior, cu un echivalent de bază sodică și cu 0 până la 4 echivalenți de apă, urmată de izolarea formei cristaline D de alendronat de sodiu.

Un alt obiect al invenției este un procedeu de preparare a formei E de alendronat de sodiu, care cuprinde în tratarea acidului alendronic, aflat în formă anhidră sau monohidratată, într-o soluție de alanol inferior, cu un echivalent de bază sodică și cu 9 până la 15 echivalenți de apă, urmată de izolarea formei cristaline E de alendronat de sodiu.

De asemenea, invenția descrie un procedeu de preparare a formei F de alendronat de sodiu, care cuprinde tratarea acidului alendronic aflat într-o soluție de alanol inferior, cu un echivalent de bază sodică și cu 5 până la 8 echivalenți de apă în cazul formei anhidre de acid alendronic și cu 3 până la 20 de echivalenți de apă în cazul formei monohidratate, urmată de izolarea formei cristaline F de alendronat de sodiu.

RO 122854 B1

În continuare, invenția se referă la un procedeu de preparare a formei monohidratate de alendronat de sodiu, care cuprinde tratarea acidului alendronic aflat într-o soluție de alanol inferior, cu un echivalent de bază sodică și cu apă, în condițiile descrise mai sus, urmată de izolarea formei monohidratate de alendronat de sodiu.

Într-o variantă, invenția se referă la un procedeu de preparare a formei monohidratate de alendronat de sodiu, care constă în tratarea acidului alendronic aflat într-o soluție de alanol inferior, cu un echivalent de bază sodică și cu apă, în condițiile descrise mai sus, urmată de izolarea formei monohidratate de alendronat de sodiu.

În continuare, invenția se referă la un procedeu de preparare a formei G de alendronat de sodiu, care constă în tratarea acidului alendronic aflat într-o soluție de alanol inferior, cu un echivalent de bază sodică și cu apă, în condițiile descrise mai sus, urmată de izolarea formei cristaline G de alendronat de sodiu.

Forma G de alendronat de sodiu se prepară în mod caracteristic în următoarele condiții, și nu numai:

Forma acidului alendronic utilizat ca materie primă	Solvent	Intervalul preferat de echivalenți de apă	Intervalul de echivalenți de apă
Monohidrat	Metanol	20-200	40-175
Monohidrat	Etanol	15-100	20-80
Monohidrat	Izopropanol	5-40	10-20
Anhidru	Metanol	50-125	80-100
Anhidru	Etanol	15-40	25-35

Invenția se referă în continuare la un procedeu de preparare a formei G de alendronat de sodiu, care cuprinde tratarea uneia sau mai multor forme cristaline de alendronat de sodiu selectate din grupul format din forma B, forma C, forma D, forma E, forma F și forma H, într-o soluție de alanol inferior, preferabil etanol, cu 20 - 40 de echivalenți de apă, în condițiile descrise mai sus, urmată de izolarea formei cristaline G de alendronat de sodiu.

Invenția se referă în continuare la un procedeu de preparare a formei G de alendronat de sodiu, care cuprinde tratarea trihidratului de alendronat monosodic, într-o soluție de alanol inferior, preferabil etanol, cu 25 - 35 de echivalenți de apă, în condițiile descrise mai sus, urmată de izolarea formei cristaline G de alendronat de sodiu.

Invenția se referă în continuare la un procedeu de preparare a formei G de alendronat de sodiu, care cuprinde tratarea uneia sau mai multor forme de săruri de alendronat de sodiu, preferabil selectate din grupul format din sare monosodică, sare disodică, sare trisodică și sare tetrasodică într-o soluție de alanol inferior, preferabil etanol, cu 20-40 de echivalenți de apă, în condițiile descrise mai sus, urmată de izolarea formei cristaline G de alendronat de sodiu. În cazul în care sarea sodică folosită ca materie primă este superioară sării monosodice (de exemplu sare disodică, trisodică, tetrasodică), este necesară adăugarea unui acid, preferabil acid alendronic, pentru menținerea pH-ului la o valoare în jur de 4,4.

Invenția se referă și la un procedeu de preparare a formei H de alendronat de sodiu, care cuprinde tratarea acidului alendronic aflat în formă anhidră sau monohidratată într-o soluție de alanol inferior, cu un echivalent de bază sodică și cu 25 până la 35 echivalenți de apă în condițiile descrise mai sus, urmată de izolarea formei cristaline H de alendronat de sodiu.

RO 122854 B1

În continuare, invenția se referă la un procedeu de preparare a formei B de alendronat de sodiu, care cuprinde tratarea acidului alendronic aflat în formă monohidratată într-o soluție de alcanol inferior, cu un echivalent de bază sodică și cu 0 până la 4 echivalenți de apă, urmată de obținerea formei cristaline B de alendronat de sodiu.

În continuare, invenția se referă la un procedeu de preparare a formei dihidratate de alendronat de sodiu, care constă în tratarea trihidratului cristalin de alendronat de sodiu cu o cantitate eficientă de agent de uscare, urmată de izolarea formei cristaline dihidratate de alendronat de sodiu.

Într-o altă variantă, invenția se referă la un procedeu de preparare a formei monohidratate de alendronat de sodiu, care cuprinde tratarea trihidratului cristalin de alendronat de sodiu cu o cantitate suficientă de agent de uscare, urmată de izolarea formei cristaline monohidratate de alendronat de sodiu.

Într-o variantă preferată, invenția descrie un procedeu de preparare a formei monohidratate de alendronat de sodiu, care cuprinde tratarea formei cristaline dihidratate de alendronat de sodiu cu o cantitate eficientă de agent de uscare, urmată de izolarea formei cristaline monohidratate de alendronat de sodiu.

Un obiect al invenției îl reprezintă compoziția farmaceutică care conține alendronat de sodiu cu un conținut în apă de 1,3 până la 11,7% în cantitate eficientă din punct de vedere terapeutic și un material de suport acceptabil din punct de vedere farmaceutic.

De asemenea, invenția se referă la o compoziție farmaceutică care conține alendronat de sodiu în forma B, D, E, F, G și/sau H în cantitate eficientă din punct de vedere terapeutic și un material de suport acceptabil din punct de vedere farmaceutic.

Invenția descrie noi forme hidratate de alendronat de sodiu, care conțin apă în proporție de 1,3 până la 11,7%.

Invenția descrie de asemenea și noi forme cristaline de alendronat de sodiu, denumite formele B, D, E, F, G și H.

Termenul de "conținut în apă" se referă la apa pe care o conține conform metodei de pierdere prin uscare descrisă în *Forumul farmaceutic*, vol. 24, nr. 1, pagina 5438 (ian.-feb. 1998). Conținutul în apă se calculează pe baza procentului în greutate care se pierde prin uscare. Pentru formele G și H, termenul de "conținut în apă" se referă la conținutul în apă bazat pe măsurători TGA și o analiză în trepte în intervalul de temperatură de aproximativ 25 - 215°C pentru forma G și 25 - 200°C pentru forma H.

Termenul de "alcanol inferior" se referă la alcanoli ce au 1 până la 4 atomi de carbon. Alcanolii inferiori preferați includ etanol, metanol și izopropanol.

Termenul "echivalenți de apă" semnifică echivalenți molari de apă.

Termenul "echivalenți de bază sodică" semnifică echivalenți molari de bază sodică.

Este evident pentru persoana de specialitate în domeniu că termenul de "monohidrat", atunci când se utilizează referitor la acidul alendronic, descrie o substanță cristalină cu un conținut în apă de 6,7%. Este de asemenea evident pentru specialiști că termenul "anhidru", utilizat referitor la acidul alendronic, se referă la acidul alendronic care nu conține deloc apă.

Este evident pentru persoana de specialitate în domeniu că termenul de "monohidrat" atunci când se utilizează referitor la sarea monosodică a acidului alendronic descrie o substanță cristalină cu un conținut în apă de aproximativ 6,2%.

Este de asemenea evident pentru persoana de specialitate în domeniu că termenul de "dihidratat" atunci când se utilizează referitor la sarea monosodică a acidului alendronic descrie o substanță cristalină cu un conținut în apă de aproximativ 11,7%.

RO 122854 B1

Este evident pentru persoana de specialitate în domeniu că termenul de "1/4 hidrat" atunci când se utilizează referitor la sarea monosodică a acidului alendronic descrie o substanță cristalină cu un conținut în apă de aproximativ 1,6%.	1 3
Este de asemenea evident pentru persoana de specialitate în domeniu că termenul de "1/3 hidrat" atunci când se utilizează referitor la sarea monosodică a acidului alendronic descrie o substanță cristalină cu un conținut în apă de aproximativ 2,1%.	5
Este evident pentru persoana de specialitate în domeniu că termenul de "semihidrat" atunci când se utilizează referitor la sarea monosodică a acidului alendronic descrie o substanță cristalină cu un conținut în apă de aproximativ 3,2%.	7 9
Este de asemenea evident pentru persoana de specialitate în domeniu că termenul de "2/3 hidrat" atunci când se utilizează referitor la sarea monosodică a acidului alendronic descrie o substanță cristalină cu un conținut în apă de aproximativ 4,2%.	11
Este evident pentru persoana de specialitate în domeniu că termenul de "3/4 hidrat" atunci când se utilizează referitor la sarea monosodică a acidului alendronic descrie o substanță cristalină cu un conținut în apă de aproximativ 4,7%.	13 15
Este de asemenea evident pentru persoana de specialitate în domeniu că termenul de "5/4 hidrat" atunci când se utilizează referitor la sarea monosodică a acidului alendronic descrie o substanță cristalină cu un conținut în apă de aproximativ 7,6%.	17
Este evident pentru persoana de specialitate în domeniu că termenul de "4/3 hidrat" atunci când se utilizează referitor la sarea monosodică a acidului alendronic descrie o substanță cristalină cu un conținut în apă de aproximativ 8,1%.	19 21
Este de asemenea evident pentru persoana de specialitate în domeniu că termenul de "3/2 hidrat" atunci când se utilizează referitor la sarea monosodică a acidului alendronic descrie o substanță cristalină cu un conținut în apă de aproximativ 9,1%.	23
În sfârșit, este evident pentru persoana de specialitate în domeniu că termenul de "trihidrat" atunci când se utilizează referitor la sarea monosodică a acidului alendronic descrie o substanță cristalină cu un conținut în apă de aproximativ 16,6%.	25 27
Termenul de "bază sodică" se referă la hidroxidul de sodiu și la alcoxidul de sodiu al unui alcanol inferior.	29
Acidul alendronic se poate prepara prin metode bine cunoscute în domeniu. MI Kabachnik și colaboratorii, Izv. Akad. Nauk USSR, Ser. Khim, 2, 433 (1978) dezvăluie o reacție de preparare a acidului alendronic.	31
Acidul alendronic poate de asemenea să fie preparat prin procedeul descris în brevetul US 4621077 . Se va lua în considerare că atunci când acidul alendronic se recristalizează din apă ca în cazul procedeului de mai sus, se formează forma monohidratată.	33 35
Trihidratul de alendronat de sodiu se poate prepara prin procedeul descris în brevetul US 4922007 .	37
Forma monohidratată a acidului alendronic poate fi transformată în acid alendronic anhidru prin încălzire în etuvă vidată la 110-220°C, timp de 24 h, vidul fiind mai mic de 5 mm Hg.	39
În conformitate cu procedeul prezentei invenții, se adaugă acidul alendronic anhidru, preparat prin oricare dintre metodele cunoscute, într-un alcanol inferior, preferabil în etanol, împreună cu o bază sodică, preferabil hidroxid de sodiu și cu o cantitate de apă variabilă în funcție de forma cristalină de alendronat de sodiu dorită. Raportul molar al bazei sodice față de acidul alendronic este de 1:1. Persoana de specialitate în domeniu poate aprecia faptul că un raport mai mare în favoarea NaOH conduce la formarea de săruri disodice și trisodice nedorite. Amestecul de reacție se fierbe la reflux, agitându-se puternic timp de aproximativ	41 43 45 47

RO 122854 B1

15 h, până ce pH-ul fazei lichide rămâne constant (aproximativ pH 7). Se izolează apoi alendronatul de sodiu cristalin, preferabil prin filtrare după răcire la temperatura ambiantă, spălare cu etanol absolut, opțional spălare cu eter etilic absolut și uscare peste noapte în etuvă vidată la temperatura camerei și la o presiune de 10 până la 15 mm Hg. În acest caz, prin temperatura ambiantă se înțelege o temperatură cuprinsă între aproximativ 20 și aproximativ 25°C.

În conformitate cu aspectele acestei invenții, în cazul conversiei monohidratului de acid alendronic la alendronat de sodiu, se adaugă monohidratul de acid alendronic preparat prin orice metodă cunoscută, într-un alcanol, preferabil etanol, împreună cu o bază sodică, preferabil hidroxid de sodiu și cu cantitatea de apă dorită, cantitatea de apă depinde de forma cristalină dorită. Raportul molar al bazei sodice față de acidul alendronic este de 1:1. Amestecul de reacție se fierbe la reflux, agitându-se puternic timp de aproximativ 15 h, până ce pH-ul fazei lichide rămâne constant (aproximativ pH 7). Se izolează apoi alendronatul de sodiu cristalin, preferabil prin filtrare după răcire la temperatura ambiantă, spălare cu etanol absolut, spălare cu eter absolut și uscare peste noapte în etuvă vidată la temperatura camerei și la o presiune de 10 până la 15 mm Hg.

În conformitate cu aspectele acestei invenții, în cazul conversiei trihidratului de alendronat de sodiu (forma C) la alendronat de sodiu dihidratat (forma C), se adaugă trihidrat de alendronat de sodiu preparat prin metode cunoscute în domeniu, într-un alcanol care nu conține absolut de loc apă, preferabil în etanol absolut. Se tratează acest amestec cu un agent de uscare, preferabil aducând amestecul la reflux într-un condensator de reflux în care condensul format trece prin site moleculare de 3Å. Raportul în greutate al sitelor moleculare față de trihidratul de alendronat de sodiu este în mod preferabil de aproximativ 2:1, cel mai preferabil fiind raportul de 12:5. Se preferă refluxarea amestecului timp de 24 h cu agitare. Se izolează apoi alendronatul de sodiu dihidratat, preferabil prin filtrare după răcire la temperatura ambiantă, spălare cu eter absolut și uscare peste noapte în etuvă vidată la temperatura camerei și la o presiune de 10 până la 15 mm Hg.

În conformitate cu aspectele acestei invenții, în cazul conversiei trihidratului de alendronat de sodiu (forma C) la monohidrat de alendronat de sodiu (forma C), se adaugă alendronat de sodiu trihidrat preparat prin metode cunoscute în domeniu, într-un alcanol anhidru, preferabil în etanol absolut. Se tratează acest amestec cu un agent de uscare, preferabil aducând amestecul la reflux într-un condensator de reflux în care condensul format trece prin site moleculare de 3Å. Atunci când o primă porțiune de site moleculare se consumă, se adaugă o nouă porție proaspătă de site moleculare. Raportul în greutate al sitelor moleculare față de trihidratul de alendronat de sodiu este în mod preferabil de aproximativ 2:1, cel mai preferabil fiind raportul de 12:5. Se preferă refluxarea amestecului timp de 24 h, cu agitare. Amestecul este lăsat să se răcească la temperatura camerei înainte de a fi reîncărcat cu o cantitate echivalentă de site moleculare. Se izolează apoi monohidratul de alendronat de sodiu, preferabil prin răcire la temperatura ambiantă, filtrare, spălare cu eter absolut și uscare peste noapte în etuvă vidată la temperatura camerei și la o presiune de 10 până la 15 mm Hg.

În conformitate cu prezenta invenție, noile forme cristaline de alendronat de sodiu și noile forme de hidrat de alendronat de sodiu pot fi preparate sub formă de compoziții farmaceutice care sunt utile în special la tratamentul resorbției osoase în cazul afecțiunilor osoase precum osteoporoza și boala Paget. Aceste compoziții pot conține una din noile forme cristaline și hidratate de alendronat de sodiu, împreună cu materiale de suport și/sau excipienți acceptabili din punct de vedere farmaceutic.

RO 122854 B1

De exemplu, aceste compoziții pot fi preparate sub formă de medicamente care se administrează pe cale orală, parenterală, rectală, transdermică, bucală sau nazală. Formele adecvate pentru administrarea orală sunt reprezentate de tablete, pilule comprimate sau cu peliculă, drajeuri, cașete, capsule dure sau din gelatină, tablete pentru administrare sublinguală, siropuri și suspensii; pentru administrarea parenterală invenția prevede ampule sau fiole care conțin o soluție sau emulsie apoasă sau nonapoasă; pentru administrarea rectală, se prepară supozitoare cu un purtător hidrofil sau hidrofob; iar pentru aplicații locale se utilizează unguente sau formulări cu aerosoli cunoscute în domeniu; pentru administrare transdermică, se utilizează sisteme adecvate de eliberare a substanței medicamentoase, cunoscute în domeniu; iar în cazul administrării intranazale, se utilizează sisteme adecvate de eliberare a substanței medicamentoase sub formă de aerosoli, cunoscute în domeniu.

Profilurile difracției în raze X a pulberii se obțin prin metode cunoscute în domeniu, utilizând un difractometru cu raze X pentru pulberi de tip Philips, Goniometru model 1050/70, cu o viteză de scanare de 2° pe minut.

Curbele termogravimetrice se obțin prin metode cunoscute în domeniu, utilizând un termogravimetru MettlerTG 50. Greutatea probelor a fost de aproximativ 10 mg. Intervalul de temperatură a fost de la 25 până la cel puțin 200°C, la o viteză de 10°C pe minut. Probele au fost tratate cu azot în fază gazoasă la o viteză a fluxului de 40 ml/min. S-au utilizat creuzete de aluminiu standard de 150 ml.

Spectrele în infraroșu se obțin de asemenea prin metode cunoscute în domeniu, cu ajutorul unui spectrometru Perkin Elmer FT-IR Paragon 1000. Probele se analizează în tifoane Nujol. Spectrele se obțin la o rezoluție de 4 cm⁻¹ și la 16 explorări fiecare.

Analiza absorbției atomice se face de asemenea prin metode cunoscute în domeniu, cu ajutorul unui instrument de măsurare a absorbției atomice în flacără Perkin Elmer 5000. Conținutul de sodiu se determină față de soluții standard obținute de la Merck și Aldrich.

Invenția este ilustrată prin 12 exemple nelimitative de realizare a invenției, în legătură cu fig. 1-8.

Exemplul 1. Prepararea acidului alendronic monohidrat

Se cristalizează acidul alendronic din apă pentru a se obține acid alendronic monohidrat. Acidul alendronic monohidrat rezultat se usucă la 50°C la o presiune de 10 mm Hg timp de 15 h, obținându-se acid alendronic monohidrat uscat care conține 6,9% apă.

Exemplul 2. Prepararea acidului alendronic anhidru

Se usucă în continuare acidul alendronic monohidrat de la exemplul 1 la 110-120°C în vid de 1 mm Hg timp de 4 h, obținându-se acid alendronic anhidru. Conținutul acestuia în apă este de 0,3% în greutate.

Exemplul 3. Prepararea alendronatului de sodiu din acid alendronic anhidru

La un balon cu capacitate de 250 ml se atașează un agitator mecanic, un termometru și un condensator de reflux. Se încarcă balonul cu 41,1 ml, de soluție de hidroxid de sodiu în etanol (0,49N 20,1 mmol), 8,9 ml de etanol, apă în cantitate de 0 până la 40 de echivalenți molari în conformitate cu forma cristalină dorită, și 5 g (20,1 mmoli) de acid alendronic anhidru. Amestecul de reacție se fierbe, agitându-se puternic timp de aproximativ 15 h, până ce pH-ul fazei lichide rămâne constant (aproximativ pH 7). După răcirea amestecului de reacție la temperatura camerei, se filtrează substanța solidă, se spală cu etanol absolut și se usucă peste noapte într-o etuvă vidată (10-15 mm Hg, temperatura ambiantă), obținându-se 96-99% alendronat de sodiu având următoarele forme cristaline: forma cristalină D, când se utilizează 0-4 (preferabil 0-2) echivalenți molari de apă; forma cristalină F, când se utilizează

5-8 (preferabil 6-7) echivalenți molari de apă; forma cristalină E, când se utilizează 9-15 (preferabil 12) echivalenți molari de apă; și forma cristalină G, când se utilizează 15-40 (preferabil 25-35) echivalenți molari de apă. Sarea monosodică este confirmată prin absorbție atomică și prin măsurarea pH-ului unei soluții apoase de sare 0,5% (pH aproximativ 4,4).

Exemplul 4. Prepararea alendronatului de sodiu din acid alendronic monohidrat

La un balon cu capacitate de 250 ml se atașează un agitator mecanic, un termometru și un condensator de reflux. Se încarcă balonul cu 38,2 ml, dintr-o soluție de hidroxid de sodiu în etanol (0,49N 18,7 mmol), 4,8 ml de etanol, apă în cantitate de 0 până la 100 de echivalenți molari în conformitate cu forma cristalină dorită, și 5 g (18,7 mmol) acid alendronic monohidrat. Amestecul de reacție se fierbe, agitându-se puternic timp de aproape 15 h, până ce se ajunge la un pH stabil al fazei lichide (aproximativ pH 7). După răcirea amestecului de reacție la temperatura ambiantă, se filtrează precipitatul, se spală cu etanol absolut și se usucă peste noapte într-o etuvă vidată (10-15 mm Hg, temperatura ambiantă), obținându-se 96-99% alendronat de sodiu având următoarele forme cristaline: forma cristalină B, când se utilizează 0-4 (preferabil 0-2) echivalenți molari de apă; forma cristalină F, când se utilizează 3-5 echivalenți molari de apă; forma cristalină E, când se utilizează 11-13 (preferabil 12) echivalenți molari de apă; și forma cristalină G, când se utilizează 15-100 (preferabil 20-80) echivalenți molari de apă.

Sarea monosodică este confirmată prin absorbție atomică și prin măsurarea pH-ului unei soluții apoase de sare 0,5% (pH aproximativ 4,4).

Conținutul în apă se determină cu ajutorul tehnicii TGA, încălzind proba la 230°C și calculând treapta abruptă de pierdere a apei prin uscare, care are loc la o temperatură mai mare de 150°C.

Exemplul 5. Prepararea alendronatului de sodiu dihidrat

La un balon cu capacitate de un litru se atașează un agitator mecanic tip bară, o pâlnie de extracție Soxhlet (care operează cu un volum de 150 ml) în care se introduc site moleculare de 3 Å (60 g) și un condensator de reflux conectat la un tub de uscare ce conține site moleculare de 3 Å. Se introduce în balon alendronat de sodiu trihidrat (25 g) și etanol absolut (450 ml, apă < 0,1% în volume). Se fierbe amestecul agitându-se timp de 24 h. După răcire la temperatura ambiantă, se filtrează produsul solid, se spală cu eter etilic absolut și se usucă peste noapte într-o etuvă vidată (10-15 mm Hg, temperatura ambiantă), obținându-se alendronat de sodiu dihidrat.

Exemplul 6. Prepararea alendronatului de sodiu monohidrat

La un balon cu capacitate de un litru se atașează un agitator mecanic tip bară, o pâlnie de extracție Soxhlet (cu un volum de lucru de 150 ml) în care se introduc 60 g site moleculare de 3 Å și un condensator de reflux conectat la un tub de uscare ce conține site moleculare de 3 Å. Se introduce în balon 25 g alendronat de sodiu trihidrat și 450 ml etanol absolut (apă < 0,1% în volume). Se fierbe amestecul agitându-se timp de 24 h. După răcire la temperatura ambiantă, sitele moleculare uzate se înlocuiesc cu o nouă porție de 60 g site moleculare de 3 Å și se continuă refluxarea timp de încă 24 h. După răcire la temperatura ambiantă, se filtrează produsul solid, se spală cu eter etilic absolut și se usucă peste noapte într-o etuvă vidată (10-15 mm Hg, temperatura ambiantă), obținându-se alendronat de sodiu monohidrat.

Exemplul 7. Prepararea formei G de alendronat de sodiu din acid alendronic monohidrat

Prepararea soluției etanolice groase de hidroxid de sodiu:

Se amestecă 250 ml etanol absolut și 59 ml (35 x 0,094 moli) apă. Se dizolvă 3,8 g hidroxid de sodiu (analiză 99%, 0,094 mol) în 45 ml din această soluție apoasă de etanol. Restul de soluție apoasă de etanol se utilizează la prepararea unei suspensii de monohidrat de acid alendronic.

RO 122854 B1

La un balon cu capacitate de un litru se atașează un agitator mecanic, un termometru și un condensator de reflux. Se încarcă balonul cu 25 g (0,094 moli) monohidrat de acid alendronic și cu soluție apoasă de etanol. Se încălzește amestecul la fierbere, sub agitare. Se adaugă soluția etanolică apoasă de hidroxid de sodiu, picătură cu picătură, în suspensia de acid alendronic monohidrat în soluție apoasă de etanol, timp de 3 h la reflux, sub agitare puternică. Se agită apoi amestecul la reflux timp de încă 15 h. Se răcește amestecul la temperatura camerei, sub agitare. Se filtrează solidul, se spală cu etanol absolut, apoi cu eter etilic absolut și se usucă peste noapte într-o etuvă vidată (10-15 mm Hg, temperatura ambiantă), obținându-se 26,2 g de alendronat de sodiu, având forma cristalină G.

Exemplul 8. *Prepararea formei G de alendronat de sodiu din acid alendronic monohidrat*

Prepararea soluției etanolice apoase de hidroxid de sodiu:

Se amestecă 250 ml etanol absolut și 59 ml (35 x 0,094 moli) apă. Se dizolvă 3,8 g hidroxid de sodiu (analiză 99%, 0,094 moli) în 45 ml din această soluție apoasă de etanol. Restul de soluție apoasă de etanol se utilizează la prepararea unei suspensii de monohidrat de acid alendronic.

La un balon cu capacitate de un litru se atașează un agitator mecanic, un termometru și un condensator de reflux. Se încarcă balonul cu 25 g (0,094 moli) monohidrat de acid alendronic și cu soluție apoasă de etanol. Se încălzește amestecul la fierbere, sub agitare. Se adaugă soluția etanolică apoasă de hidroxid de sodiu, picătură cu picătură, în suspensia de monohidrat de acid alendronic în soluție apoasă de etanol, timp de 3 h la reflux, sub agitare puternică. Se agită apoi amestecul la reflux timp de încă 15 h. Se răcește amestecul la temperatura camerei, agitându-se. Se filtrează solidul, se spală cu etanol absolut și se usucă peste noapte într-un etuvă vidată (10-15 mm Hg, temperatura ambiantă), obținându-se 26,2 g de alendronat de sodiu, având forma cristalină G.

Exemplul 9. *Prepararea formei G de alendronat de sodiu din acid alendronic monohidrat*

Prepararea soluției etanolice apoase de hidroxid de sodiu:

Se amestecă 250 ml etanol absolut și 59 ml (35 x 0,094 moli) apă. Se dizolvă 3,8 g hidroxid de sodiu (analiză 99%, 0,094 moli) în 45 ml din această soluție apoasă de etanol. Restul de soluție apoasă de etanol se utilizează la prepararea unei suspensii de acid alendronic monohidrat.

La un balon cu capacitate de un litru se atașează un agitator mecanic, un termometru și un condensator de reflux. Se încarcă balonul cu 25 g (0,094 moli) acid alendronic monohidrat și cu soluție apoasă de etanol. Se încălzește amestecul la fierbere, sub agitare. Se adaugă soluția etanolică apoasă de hidroxid de sodiu, picătură cu picătură, în suspensia de acid alendronic monohidrat în soluție apoasă de etanol, timp de 3 h la reflux, sub agitare puternică. Amestecul se menține sub agitare la reflux timp de încă 15 h. Se răcește amestecul la temperatura camerei, continuând agitarea. Se filtrează solidul, se spală cu etanol absolut și se usucă peste noapte într-o etuvă vidată (10-15 mm Hg, 40-50°C), obținându-se 26,2 g de alendronat de sodiu, având forma cristalină G.

Exemplul 10. *Prepararea formei G de alendronat de sodiu din acid alendronic monohidrat*

Prepararea soluției etanolice de hidroxid de sodiu:

Se amestecă 250 ml etanol absolut și 59 ml (35 x 0,094 moli) apă. Se dizolvă hidroxid de sodiu (3,8 g, analiză 99%, 0,094 moli) în 45 ml din această soluție apoasă de etanol. Restul de soluție apoasă de etanol se utilizează la prepararea unei suspensii de acid alendronic monohidrat.

1 La un balon cu capacitate de un litru se atașează un agitator mecanic, un termometru
și un condensator de reflux. Se încarcă balonul cu 25 g (0,094 moli) acid alendronic mono-
3 hidrat și cu soluție apoasă de etanol. Se încălzește amestecul la fierbere, sub agitare. Se
adaugă soluția etanolică apoasă de hidroxid de sodiu, picătură cu picătură, în suspensia de
5 acid alendronic monohidrat în soluție apoasă de etanol, timp de 3 h la reflux, sub agitare
puternică. Se agită apoi amestecul la reflux timp de încă 15 h. Se răcește amestecul la tem-
7 peratura camerei, continuând agitarea. Se filtrează solidul, se spală cu etanol absolut, apoi
cu eter etilic absolut și se usucă peste noapte într-un etuvă vidată (10-15 mm Hg, 40-50°C),
9 obținându-se 26,2 g de alendronat de sodiu, având forma cristalină G.

Exemplul 11. *Prepararea formei G de alendronat de sodiu din acid alendronic trihidrat*

11 Se fierbe la reflux, sub agitare timp de 15 h, o suspensie de 1,0 g (3,08 mmoli) alen-
dronat de sodiu trihidrat în soluție apoasă de etanol (10 ml de etanol + 1,9 ml de apă). După
13 răcire la temperatura ambiantă se filtrează solidul, se spală cu etanol absolut și cu eter, se
15 usucă peste noapte într-un etuvă vidată (10-15 mm Hg, temperatura ambiantă), obținându-se
0,9 g de alendronat de sodiu, conținând forma cristalină G.

Exemplul 12. *Prepararea formei H de alendronat de sodiu din acid alendronic monohidrat*

19 Prepararea soluției etanolice apoase de hidroxid de sodiu:

21 Se amestecă 50 ml etanol absolut și 6,7 ml (20 x 0,019 moli) apă. Se dizolvă 0,76 g
hidroxid de sodiu (analiză 99%, 0,019 moli) în 8,5 ml din această soluție apoasă de etanol.
23 Restul de soluție apoasă de etanol se utilizează la prepararea unei suspensii de monohidrat
de acid alendronic.

25 La un balon cu capacitate de 250 ml se atașează un agitator mecanic, un termo-
metru, o pâlnie de picurare și un condensator de reflux. Se încarcă balonul cu 5 g (0,019
moli) acid alendronic monohidrat și cu soluție apoasă de etanol. Se adaugă soluția etanolică
27 apoasă de hidroxid de sodiu, picătură cu picătură, în suspensia de acid alendronic mono-
hidrat în soluție apoasă de etanol, timp de 15 min, la reflux, sub agitare puternică. Amestecul
29 se menține la reflux timp de încă 15 h. Se răcește apoi amestecul la temperatura camerei,
sub agitare. Se filtrează solidul, se spală cu etanol absolut, apoi cu eter etilic absolut și se
31 usucă peste noapte într-o etuvă vidată (10-15 mm Hg, temperatura ambiantă), obținându-se
5,2 g de alendronat de sodiu, având forma cristalină H.

33 Deși au fost descrise în prezenta invenție câteva din variantele preferate ale acestei
invenții, este evident că persoanele de specialitate în domeniu cărora li se adresează
35 această invenție vor lua în considerare și alte modificări ale exemplurilor descrise, fără a se
îndepărta de la obiectul și esența invenției. Prin urmare, invenția este limitată doar în sensul
37 revendicărilor anexate și de legile în vigoare.

RO 122854 B1

Revendicări	1
1. Sare monosodică a acidului 4-amino-1-hidroxitiliden-1,1-bifosfonic, caracterizată prin aceea că are un conținut de apă cuprins între 5,1 și 7%.	3
2. Alendronat monosodic monohidrat cristalin conform revendicării 1.	5
3. Alendronat monosodic monohidrat cristalin, conform revendicării 1, caracterizat prin aceea că prezintă vârfuri ale difracției cu raze X în pulbere, având următoarele valori 2θ: 12,7 ± 0,2, 16,2 ± 0,2, 17,3 ± 0,2, 17,6 ± 0,2, 24,8 ± 0,2 și 25,5 ± 0,2.	7
4. Procedeu de preparare a compusului definit în oricare din revendicările de la 1 la 3, caracterizat prin aceea că acesta cuprinde următoarele etape:	9
a) reacția unui echivalent de acid 4-amino-1-hidroxitiliden-1, 1-bifosfonic cu un echivalent de bază sodică într-un alcanol cu 1 până la 4 atomi de carbon, cuprinzând 5 până la 200 echivalenți apă; și	11
b) izolarea compusului respectiv.	13
5. Procedeu de preparare a compusului definit în oricare din revendicările de la 1 la 3, caracterizat prin aceea că acesta cuprinde următoarele etape:	15
a) tratarea sării monosodice a acidului 4-amino-1-hidroxitiliden-1,1-bifosfonic într-un alcanol cu 1 până la 4 atomi de carbon cu 20-40 echivalenți de apă; și	17
b) izolarea compusului respectiv.	19
6. Procedeu de preparare a compusului definit în oricare din revendicările de la 1 la 3, caracterizat prin aceea că acesta cuprinde următoarele etape:	21
a) tratarea sării disodice a acidului 4-amino-1-hidroxitiliden-1, 1-bifosfonic într-un alcanol cu 1 până la 4 atomi de carbon cu 20-40 echivalenți de apă și 1 echivalent de acid alendronic; și	23
b) izolarea compusului respectiv.	25
7. Procedeu de preparare a compusului definit în oricare din revendicările de la 1 la 3, caracterizat prin aceea că acesta cuprinde următoarele etape:	27
a) tratarea sării trisodice a acidului 4-amino-1-hidroxitiliden-1, 1-bifosfonic într-un alcanol cu 1 până la 4 atomi de carbon cu 20-40 echivalenți de apă și 2 echivalenți de acid alendronic; și	29
b) izolarea compusului respectiv.	31
8. Procedeu de preparare a compusului definit în oricare din revendicările de la 1 la 3, caracterizat prin aceea că acesta cuprinde următoarele etape:	33
a) tratarea sării tetrasodice a acidului 4-amino-1-hidroxitiliden-1, 1-bifosfonic într-un alcanol cu 1 până la 4 atomi de carbon cu 20-40 echivalenți de apă și 3 echivalenți de acid alendronic; și	35
b) izolarea compusului respectiv.	37
9. Procedeu conform oricăreia din revendicările de la 5 la 8, în care alcanolul cu 1 până la 4 atomi de carbon din etapa a) este etanol.	39
10. Procedeu conform revendicării 5, în care sarea de sodiu a acidului 4-amino- 1-hidroxitiliden-1, 1-bifosfonic este sarea monosodică trihidrat.	41
11. Procedeu conform revendicării 4, în care acidul 4-amino-1-hidroxitiliden-1, 1-bifosfonic este monohidrat.	43
12. Procedeu conform oricăreia din revendicările de la 4 la 8, în care alcanolul inferior este selectat din grupul constând din metanol, etanol și izopropanol.	45
13. Procedeu conform revendicării 4, în care baza sodică este selectată din grupul constând din hidroxid de sodiu, metoxid de sodiu și etoxid de sodiu.	47

RO 122854 B1

1 14. Procedeu conform revendicării 4, în care acidul 4-amino-1-hidroxiutiliden-1,
1-bifosfonic este anhidru.

3 15. Compoziție farmaceutică care cuprinde o cantitate eficientă farmaceutic dintr-un
compus definit în oricare dintre revendicările 1 până la 3.

5 16. Utilizare a compoziției farmaceutice conform revendicării 15, pentru fabricarea
unui medicament pentru tratarea și/sau prevenirea pierderii osoase la un pacient.

7 17. Procedeu pentru prepararea unui compus definit în revendicarea 1, care cuprinde
următoarele etape:

9 a) reacția unui echivalent de acid 4-amino-1-hidroxiutiliden-1, 1-bifosfonic cu un
echivalent de bază sodică într-un solvent organic apos selectat din grupul constând din
11 acetona, DMSO, DMF, acetonitril, alcoolii, polialcoolii, eteri polialcoolici, piridină, sulfolan,
N-metil pirolidonă și dioxan și

13 b) izolarea compusului respectiv.

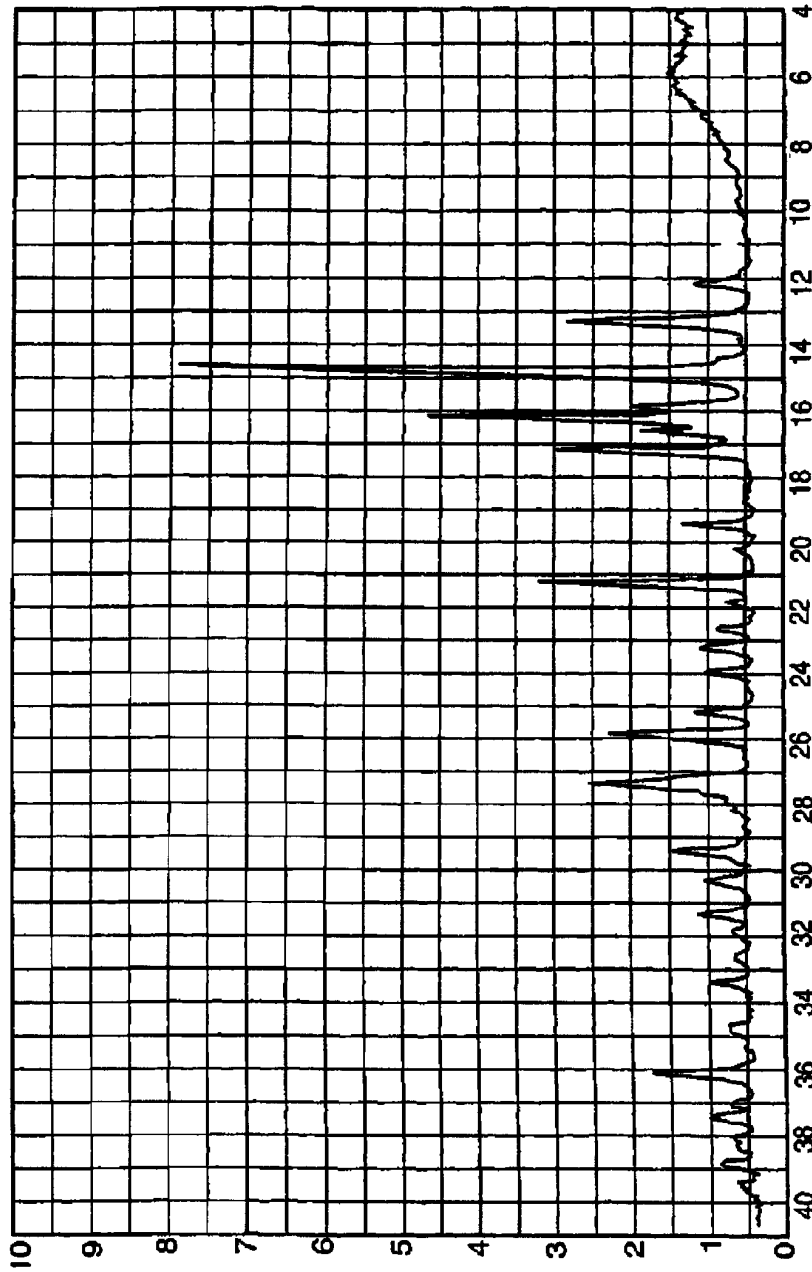


Fig. 1a

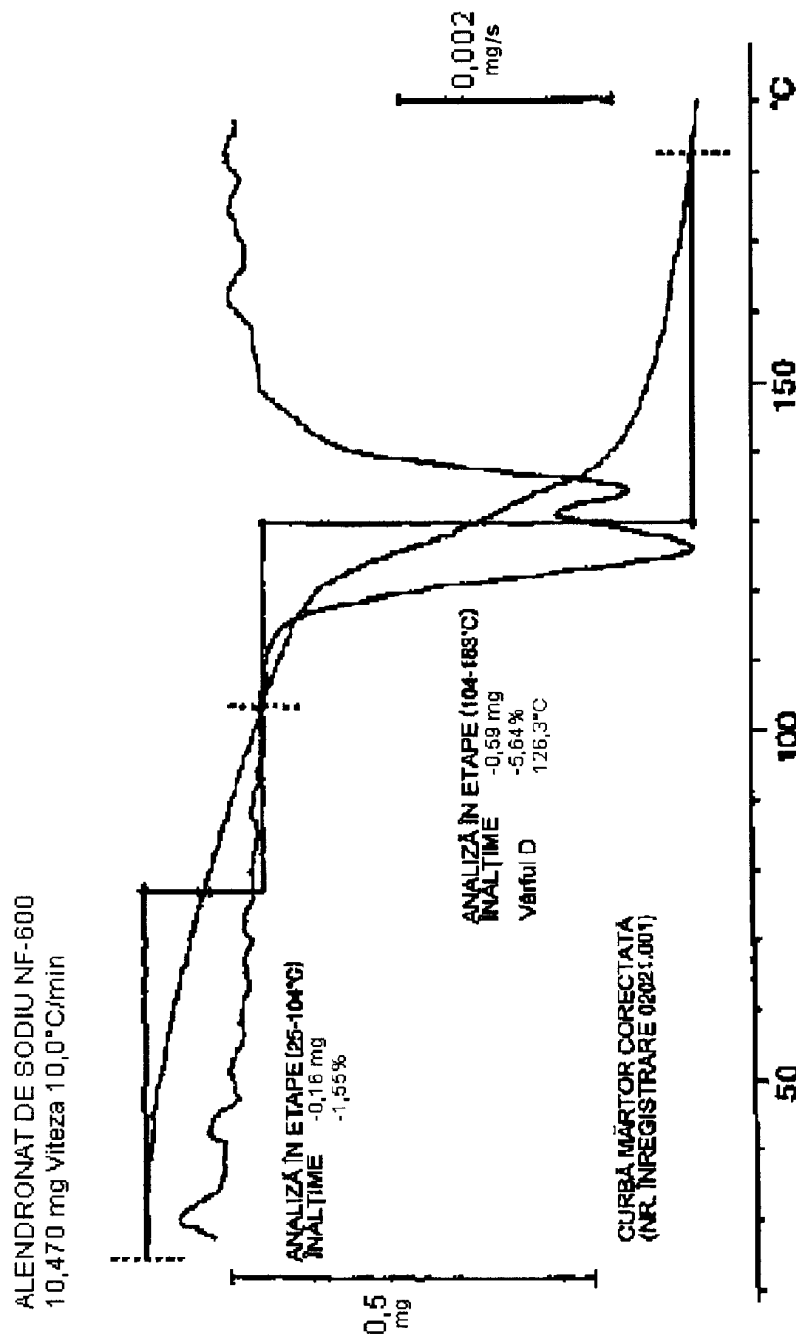


Fig. 1b

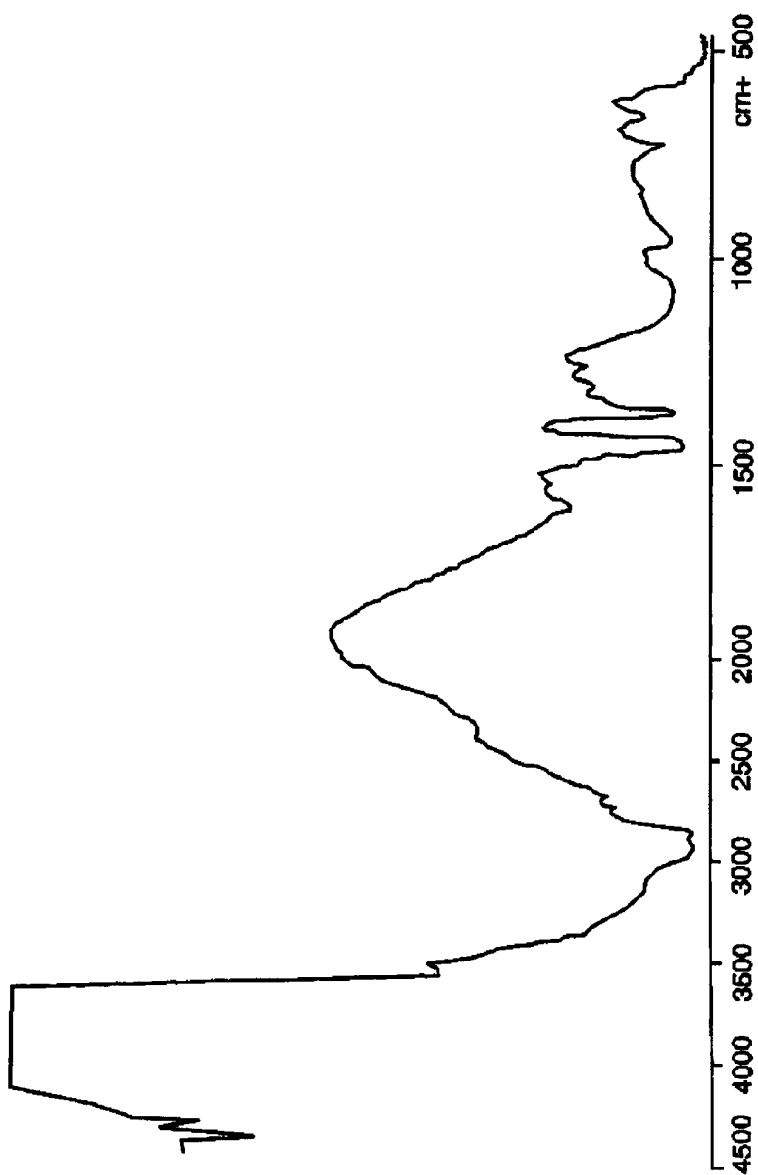


Fig. 1c

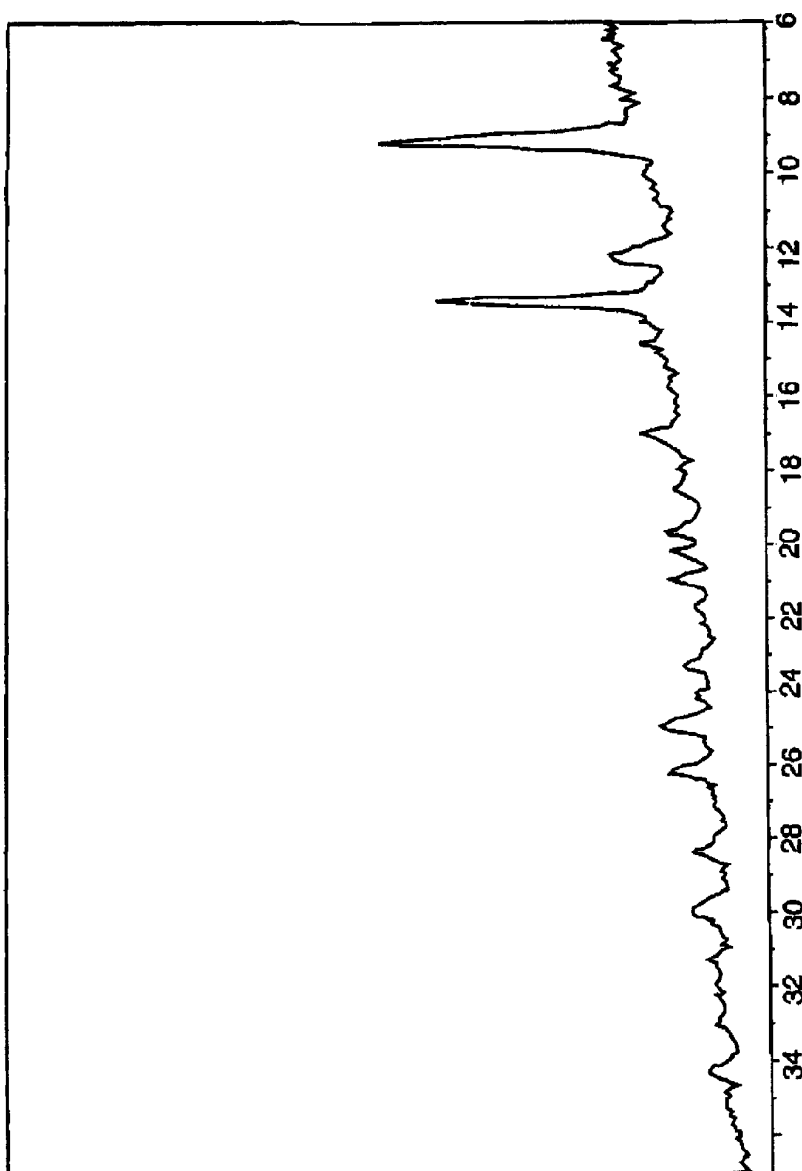


Fig. 2a

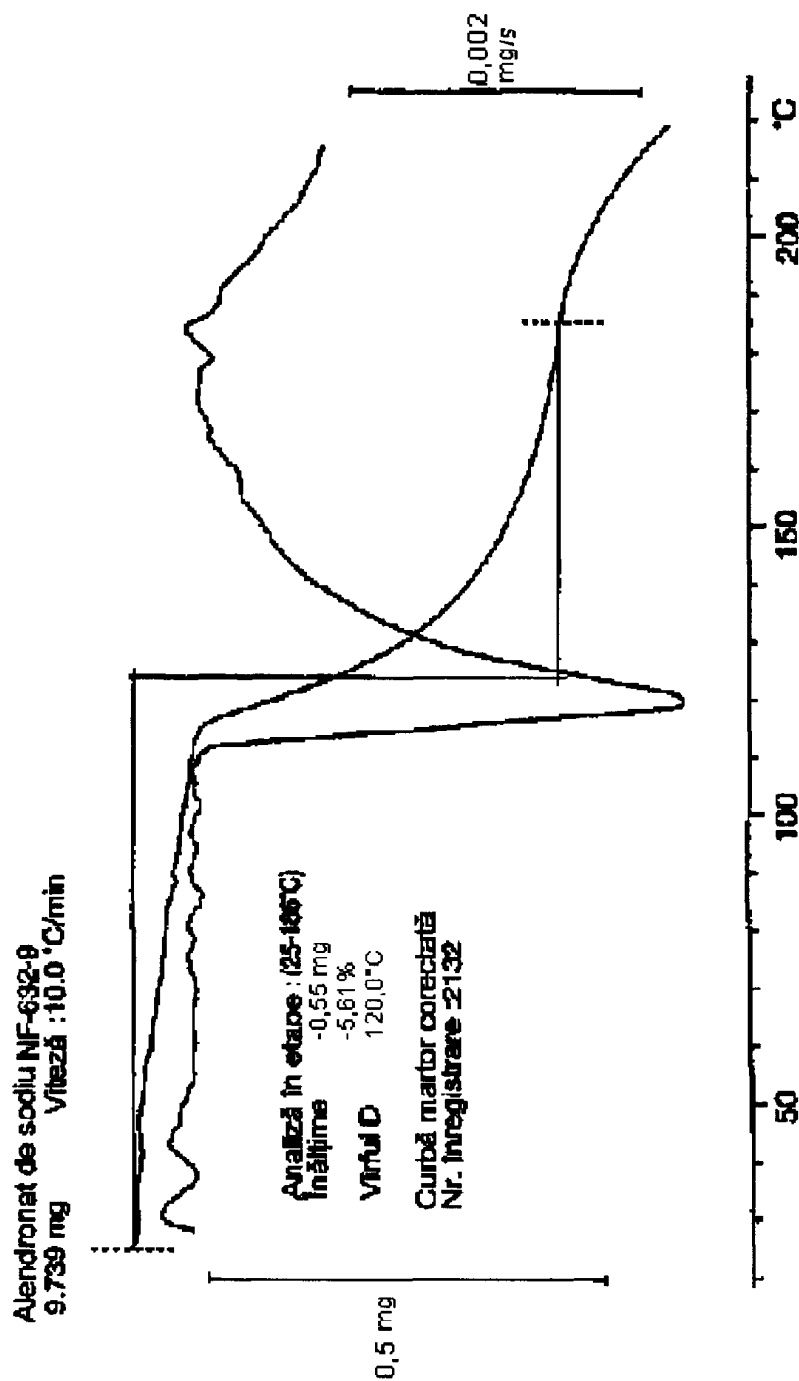


Fig. 2b

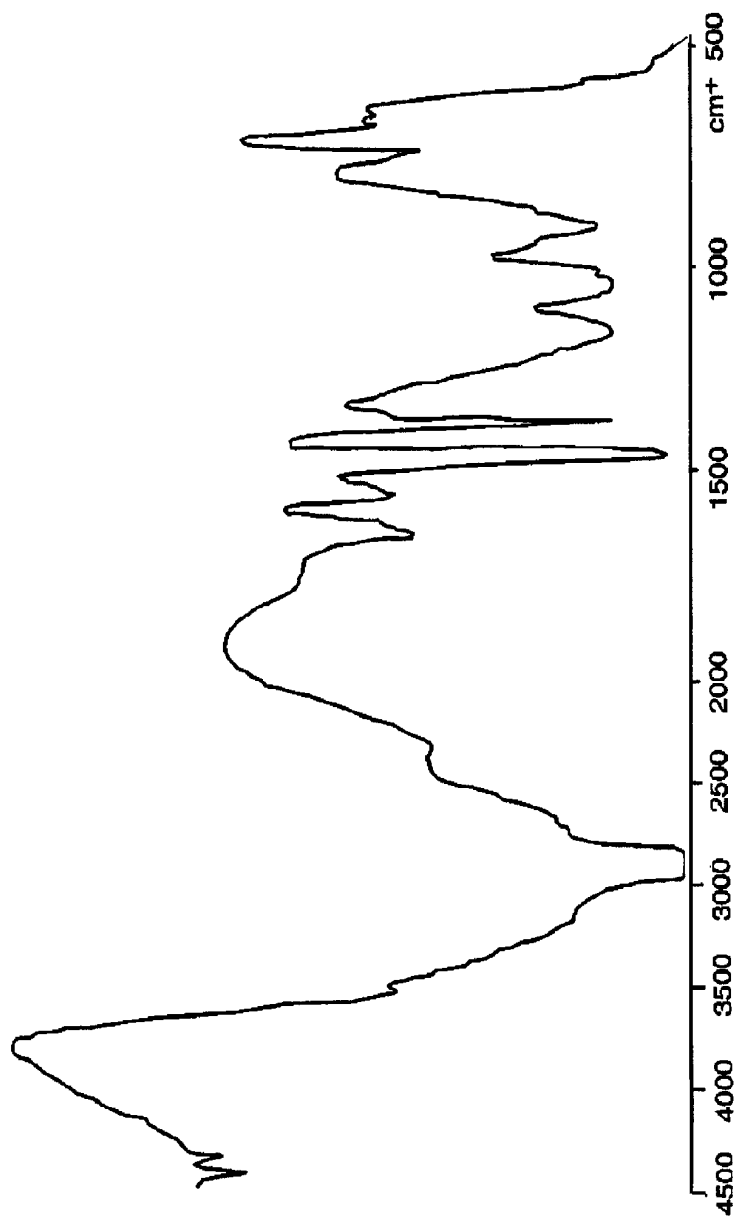


Fig. 2c

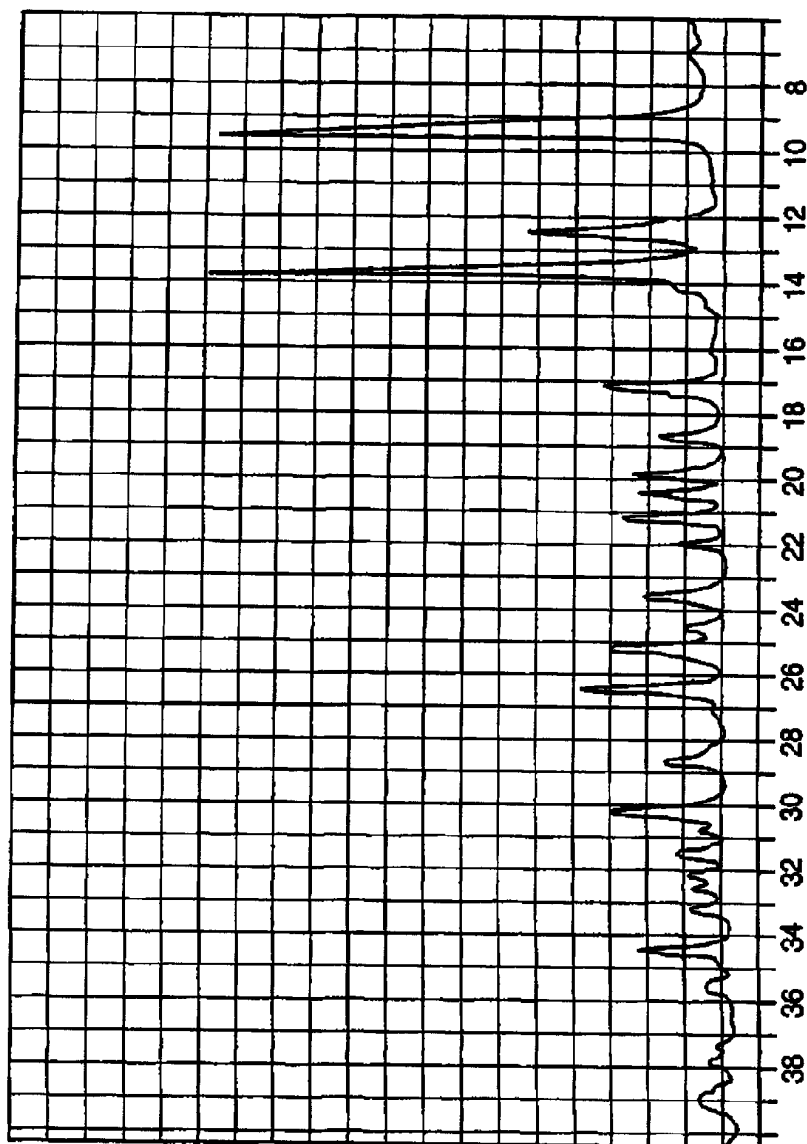


Fig. 3a

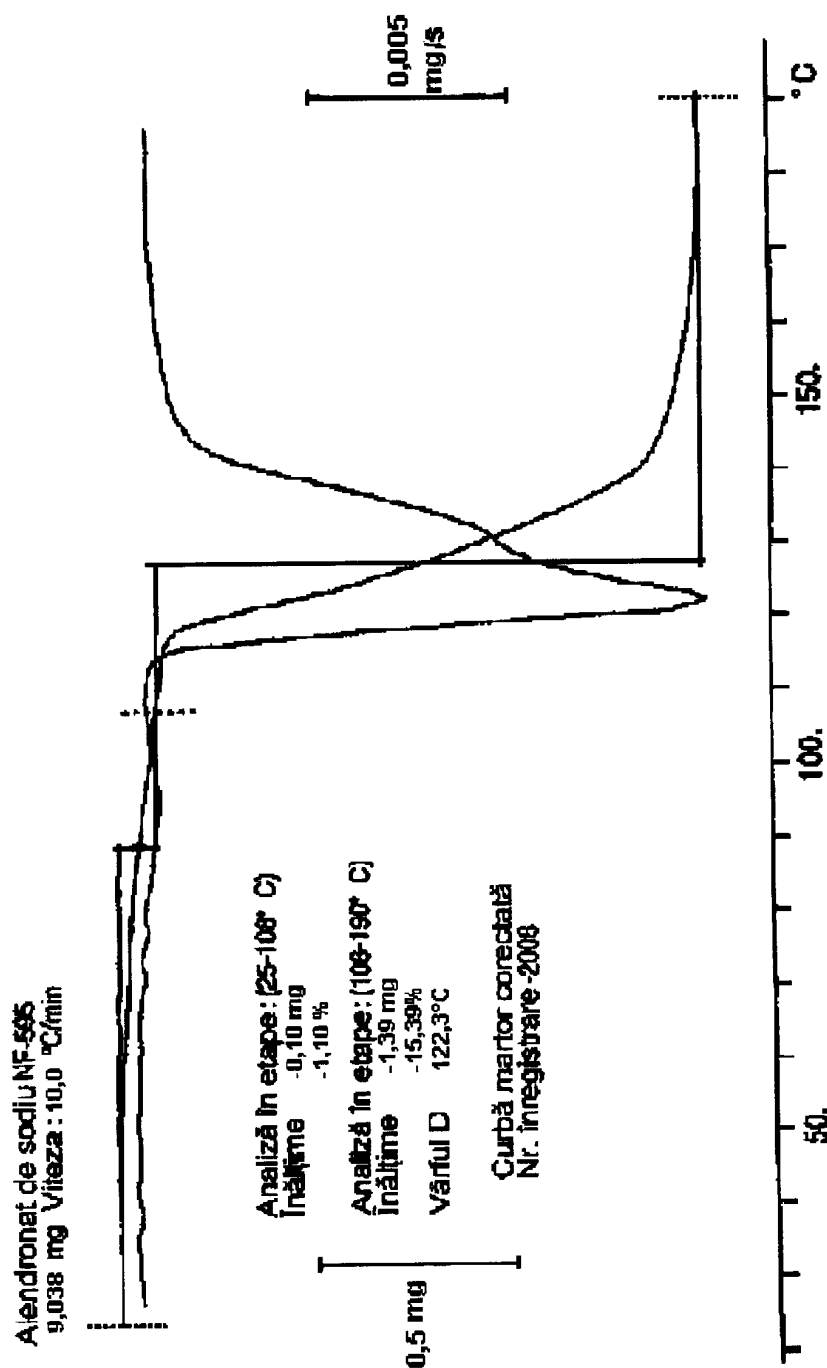


Fig. 3b

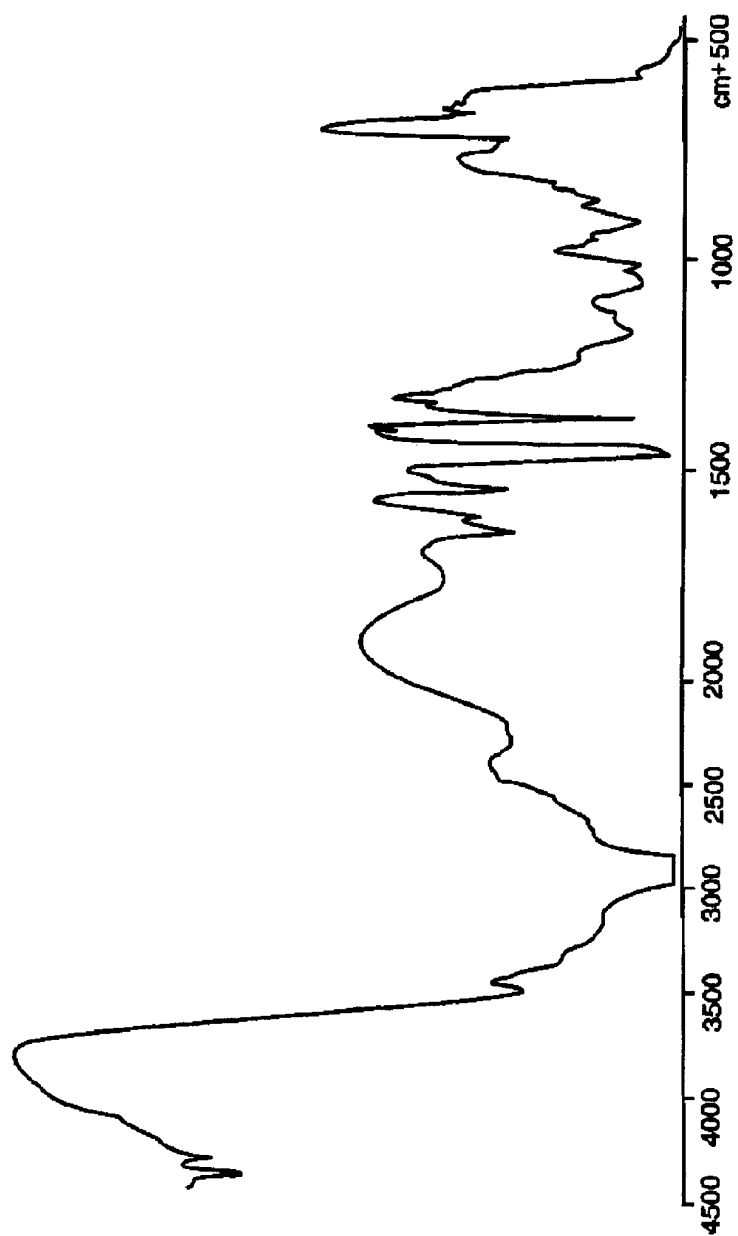


Fig. 3c

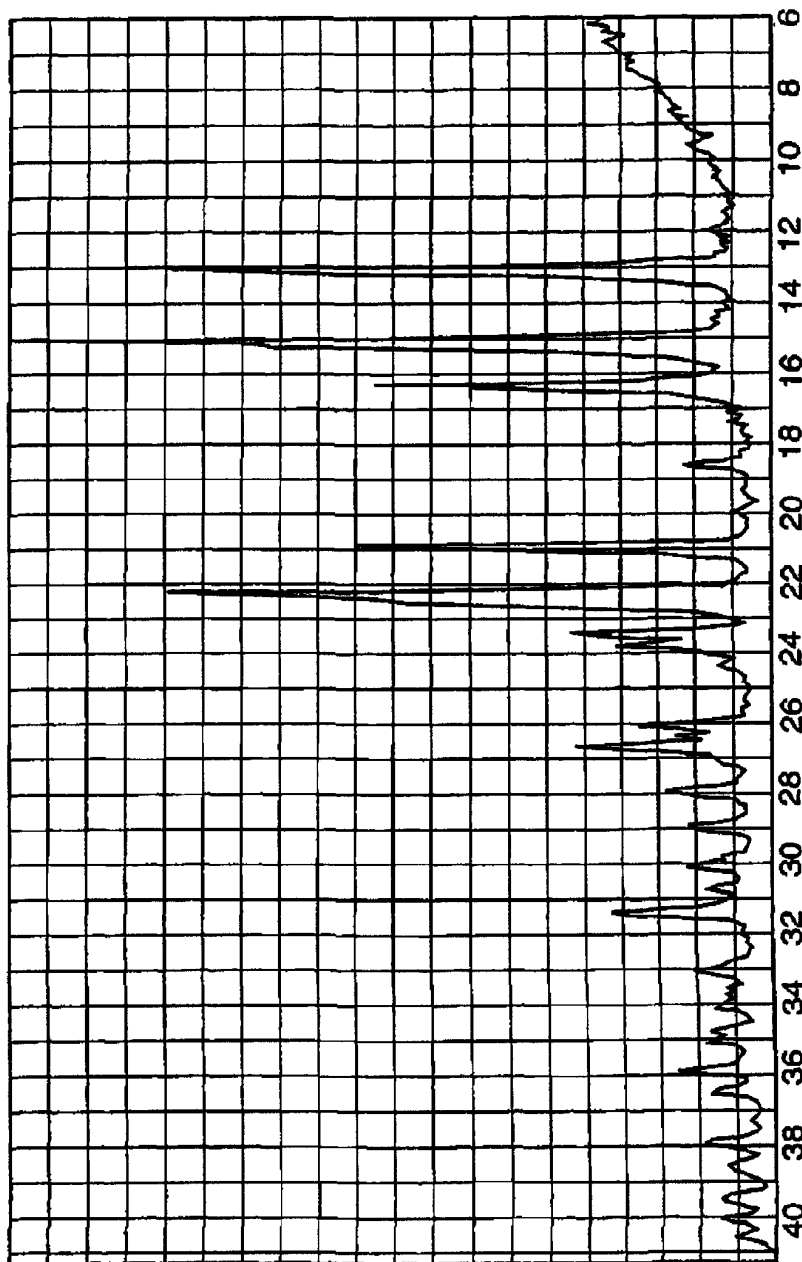


Fig. 4a

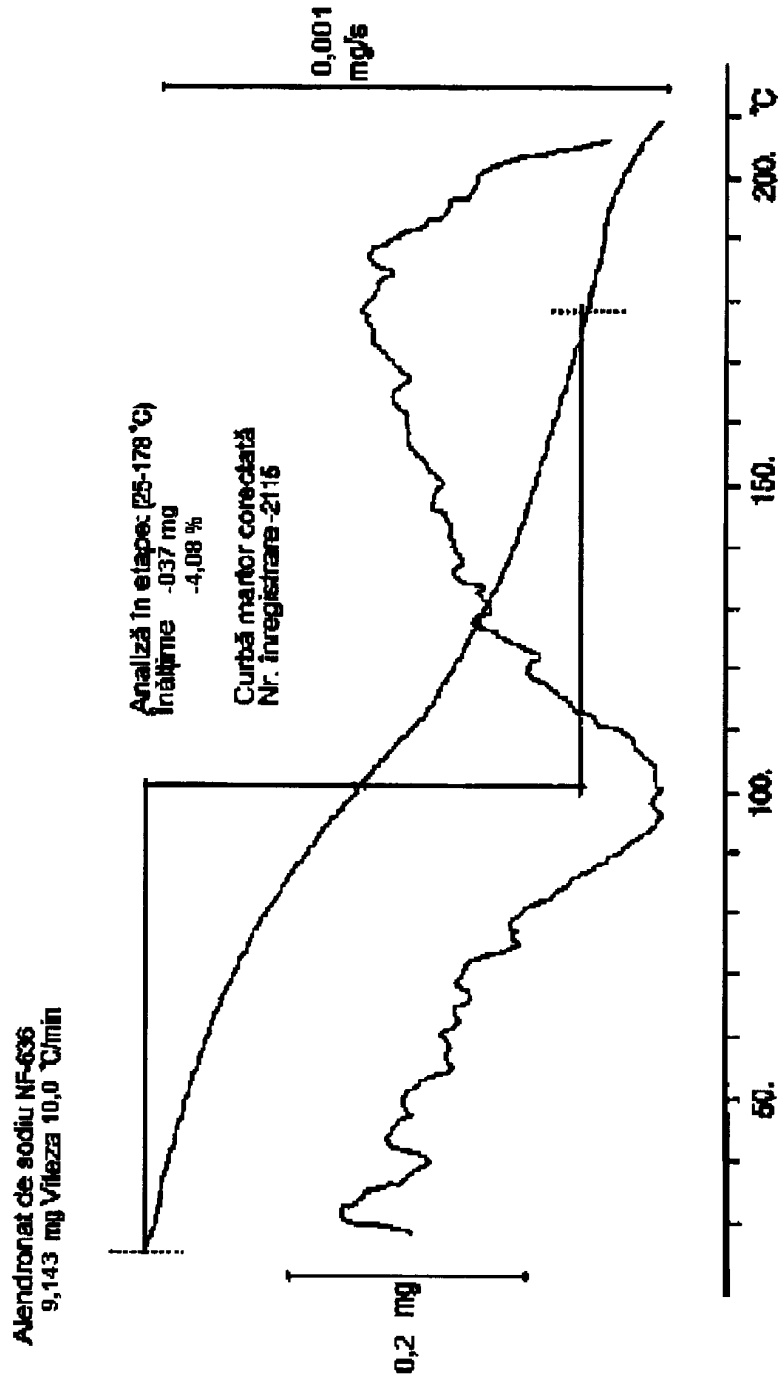


Fig. 4b

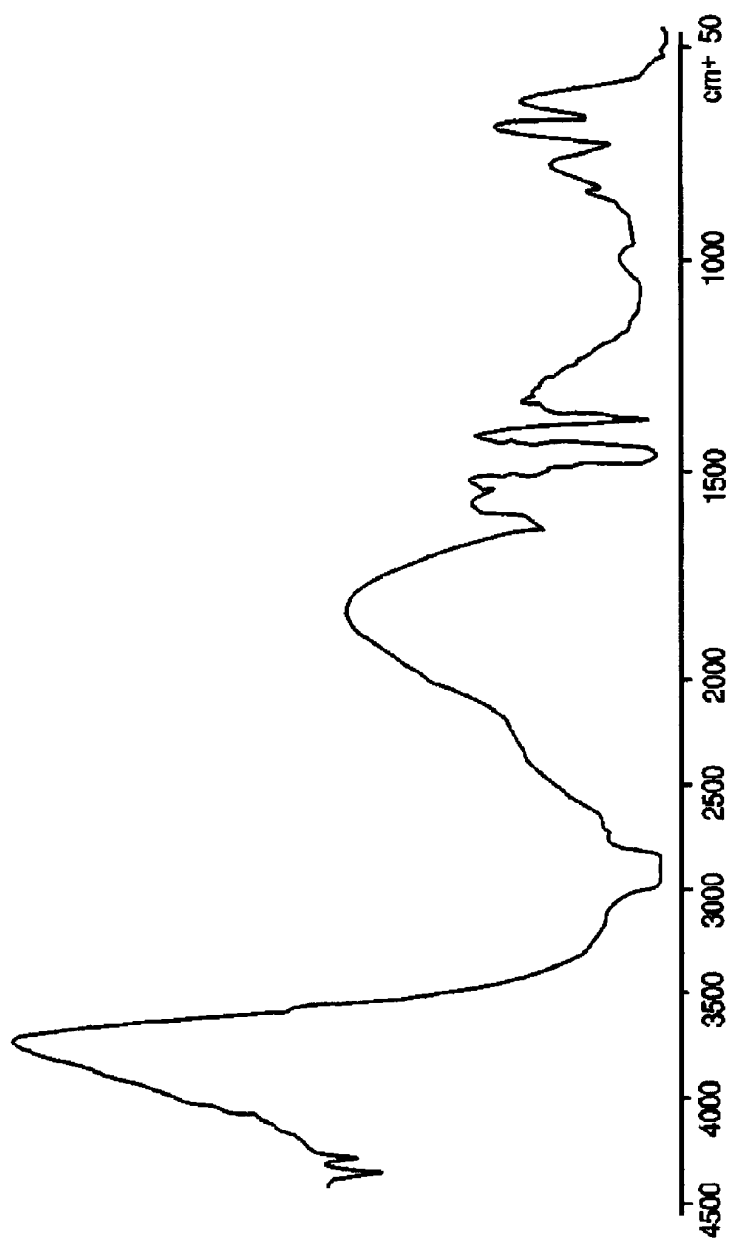


Fig. 4c

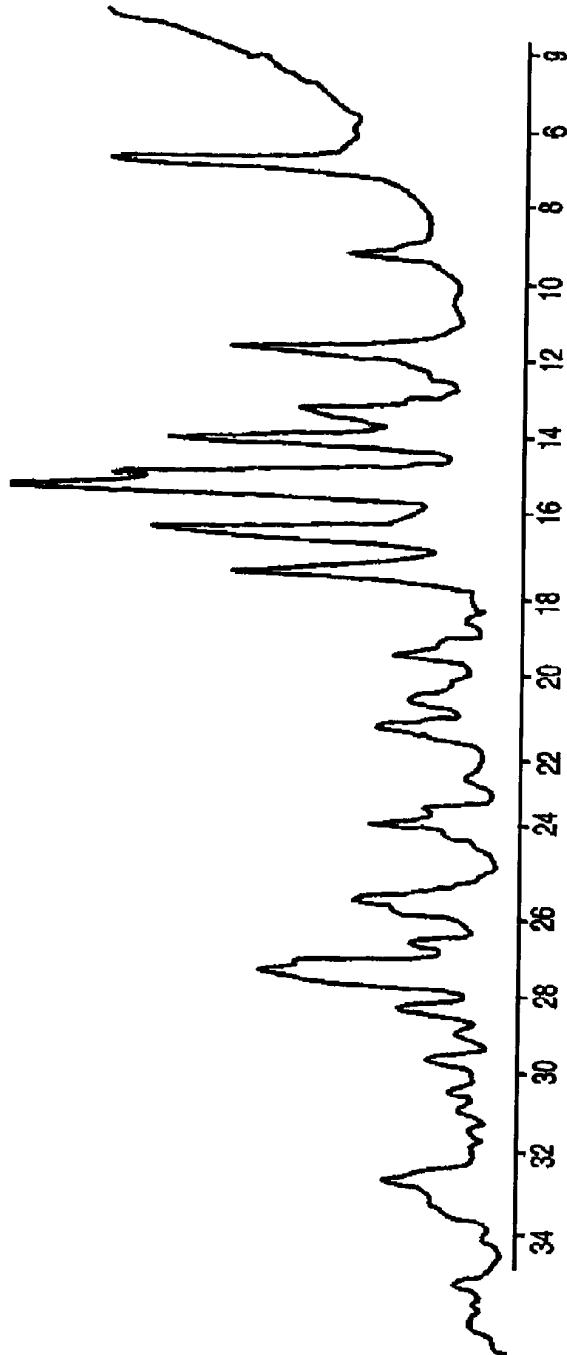


Fig. 5a

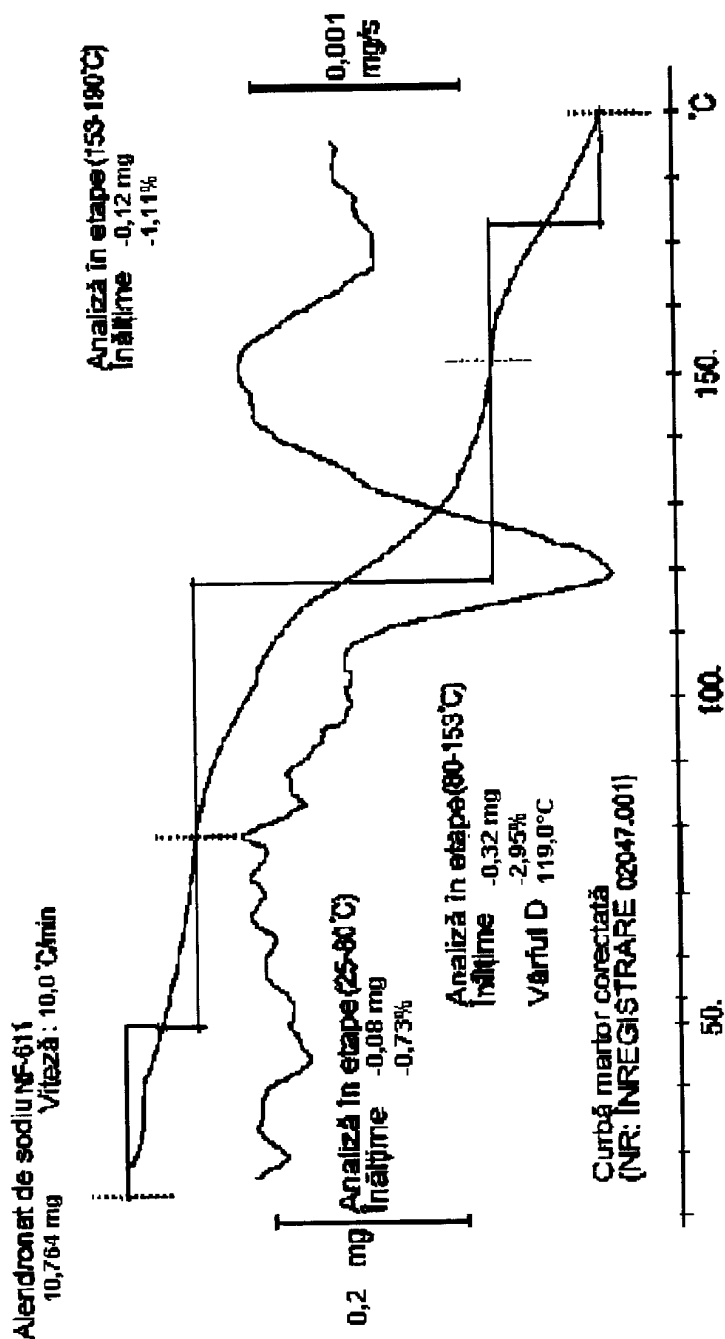


Fig. 5b

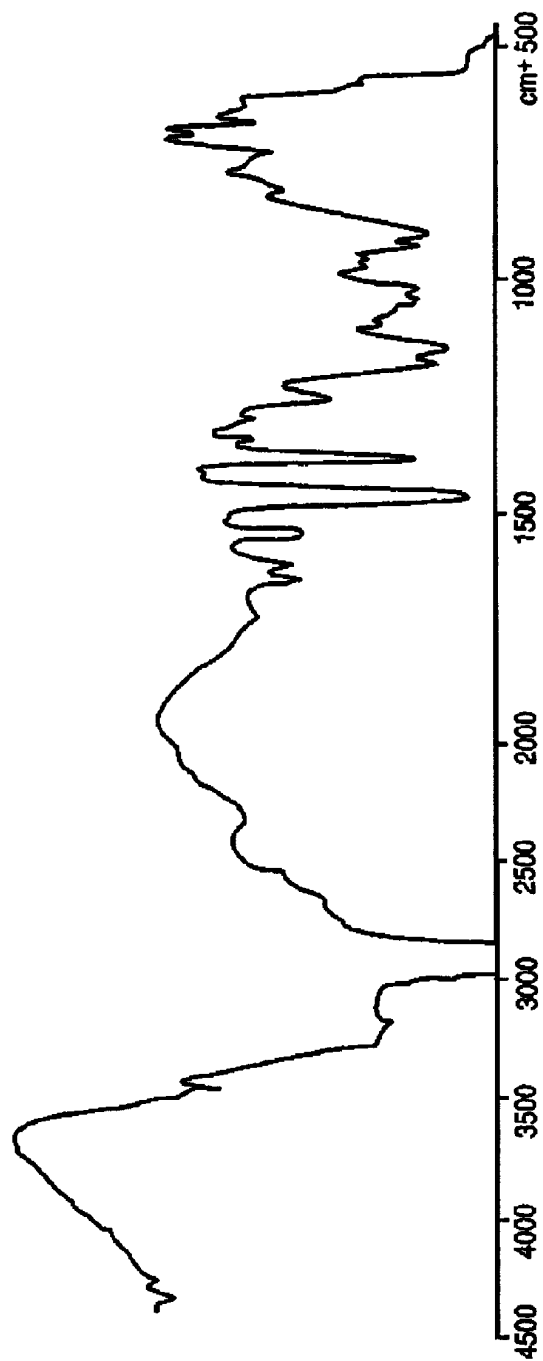


Fig. 5c

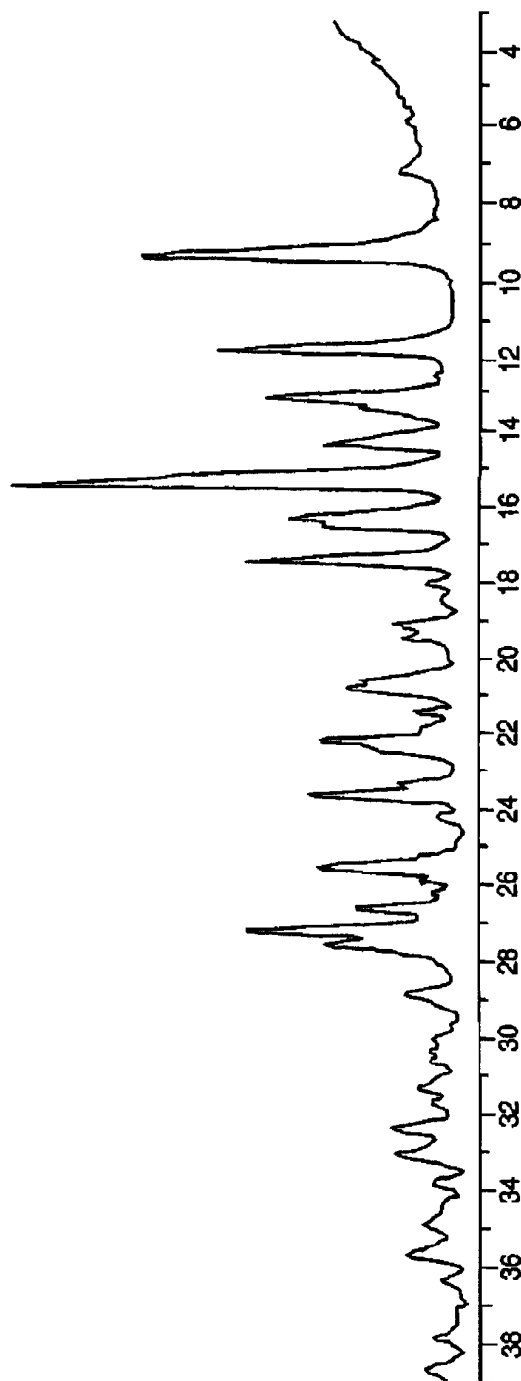


Fig. 6a

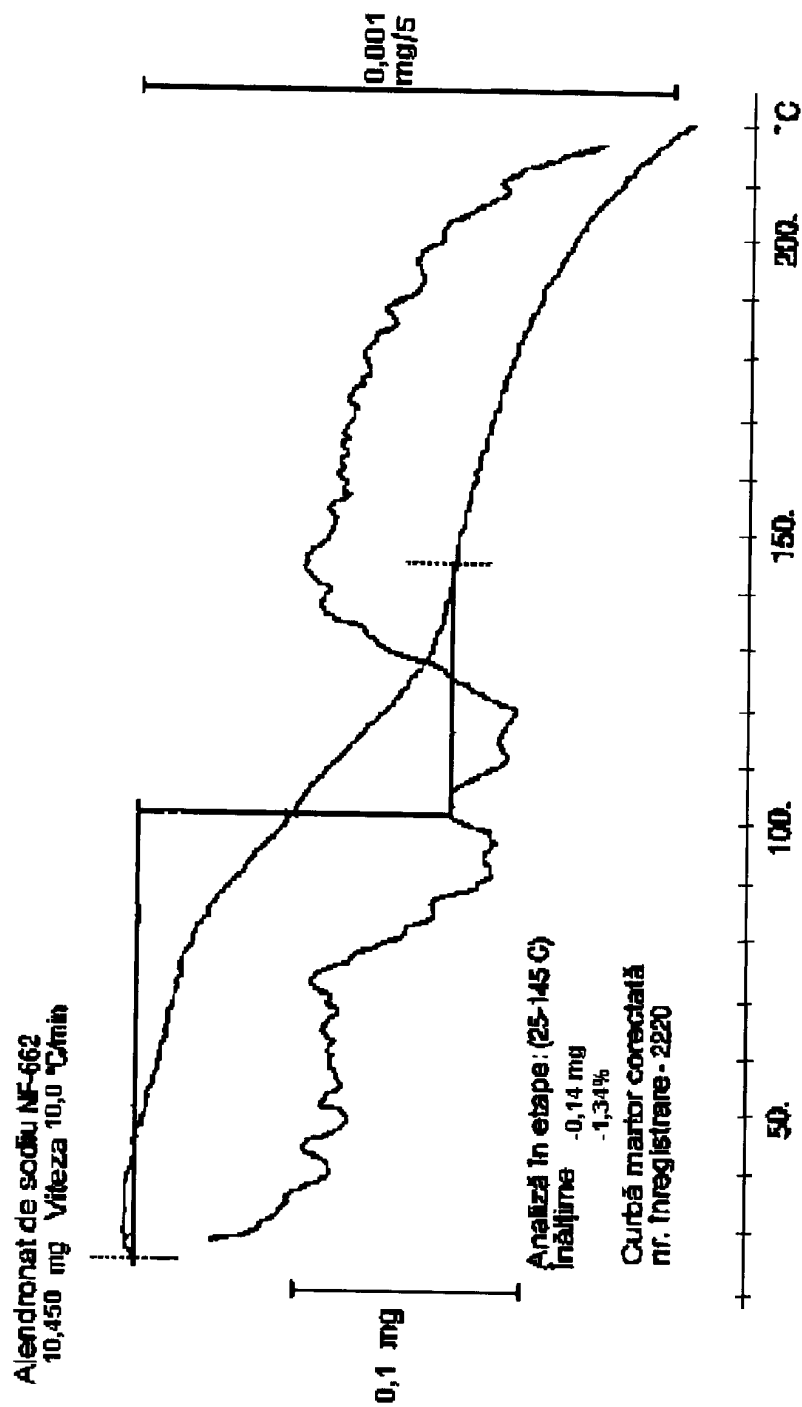


Fig. 6b

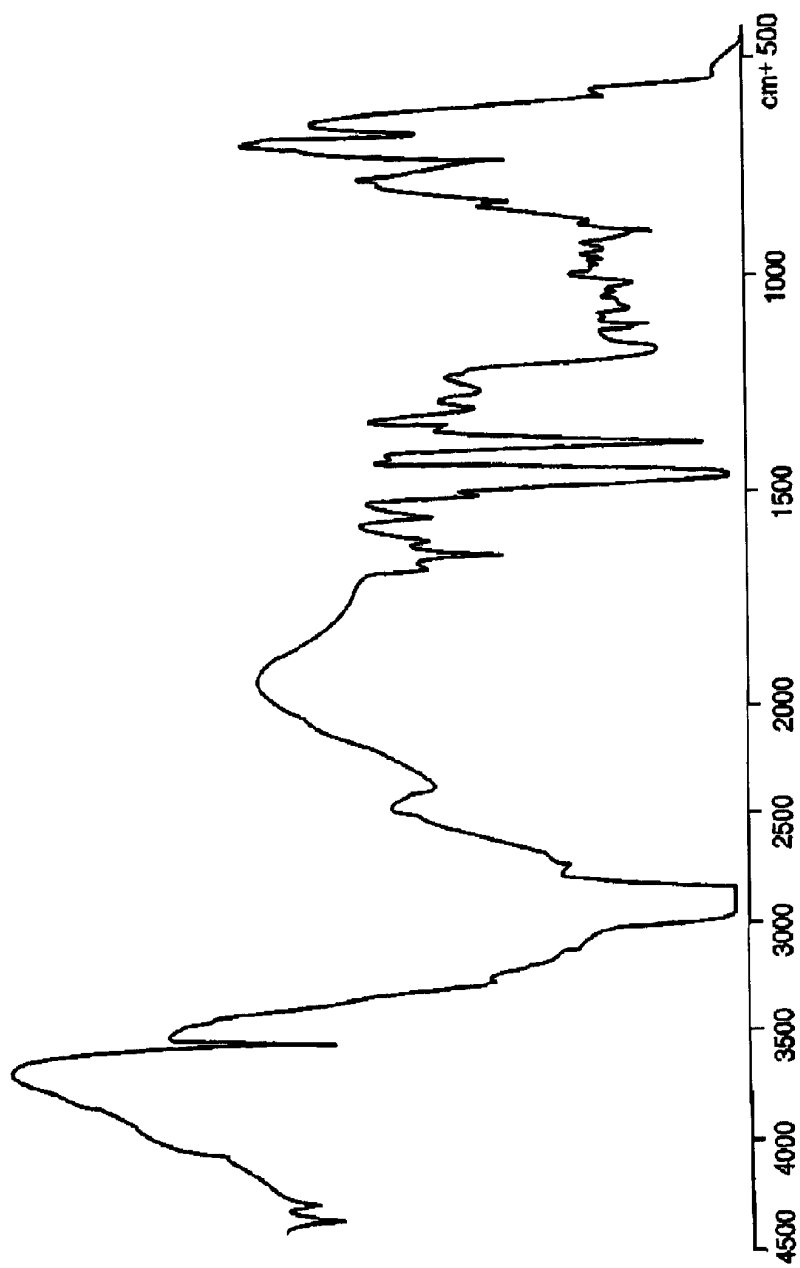


Fig. 6c

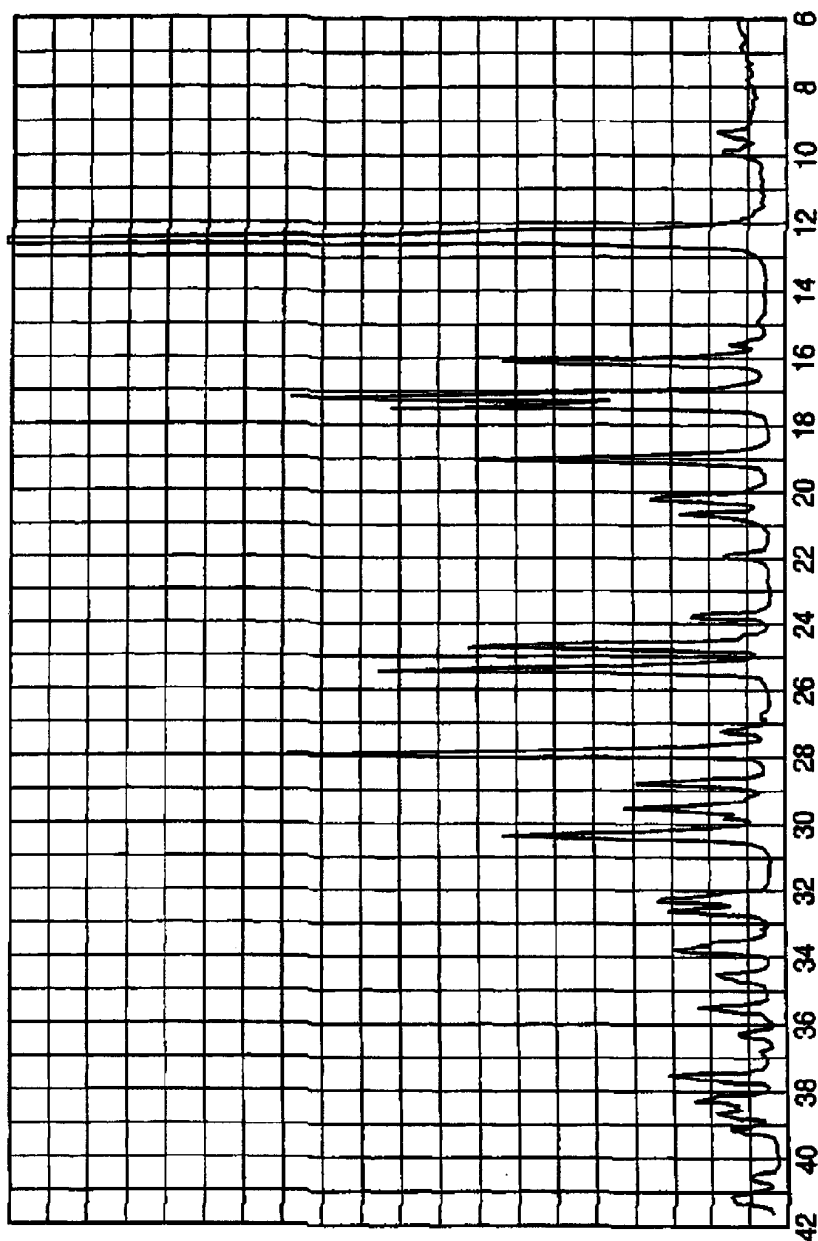


Fig. 7a

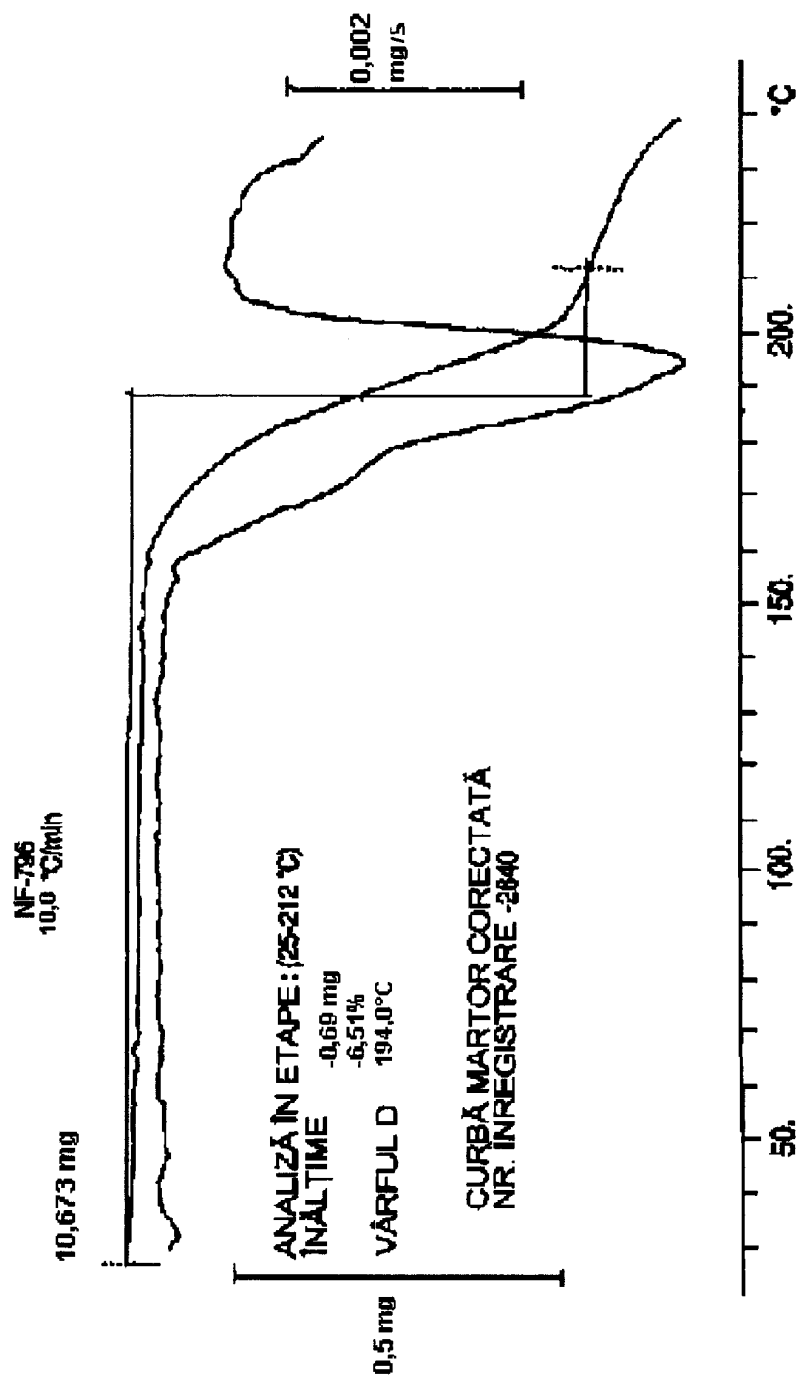


Fig. 7b

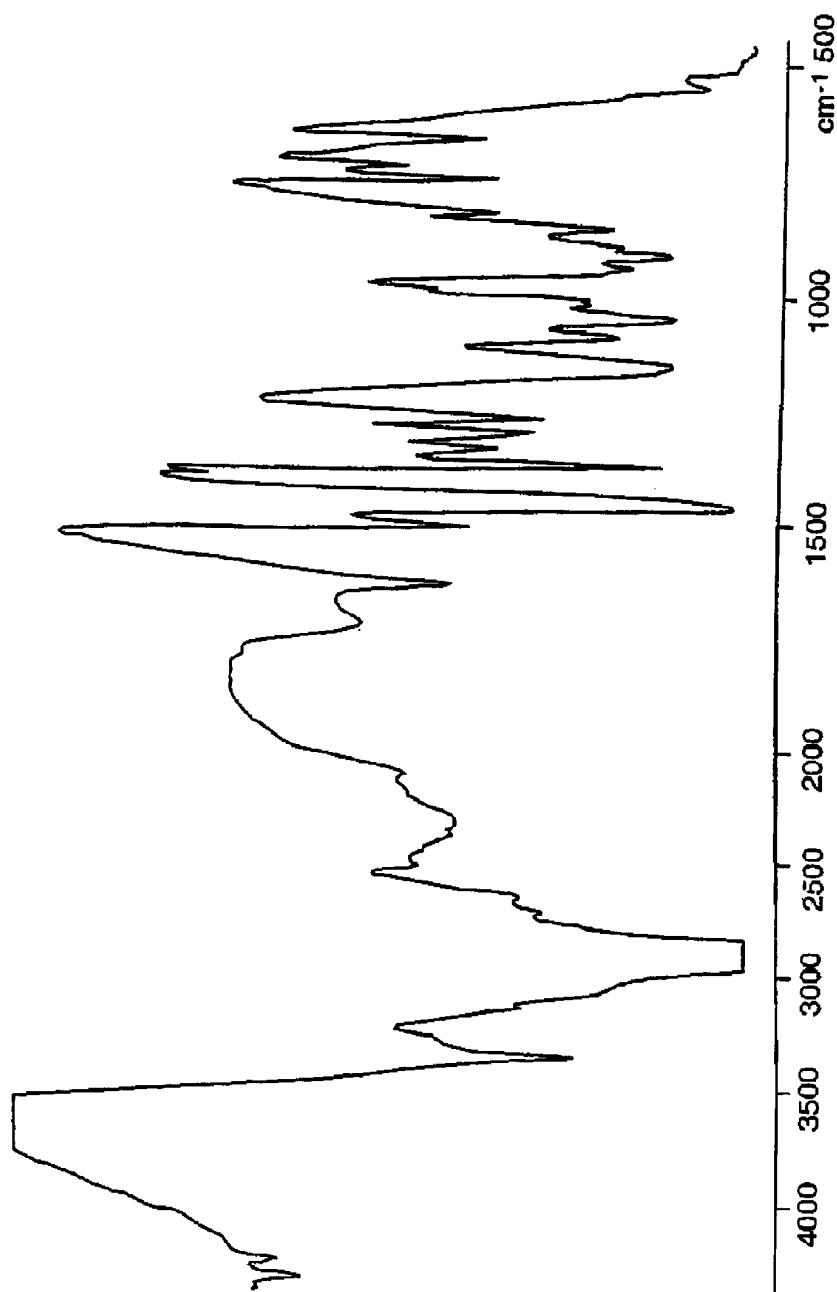


Fig. 7c

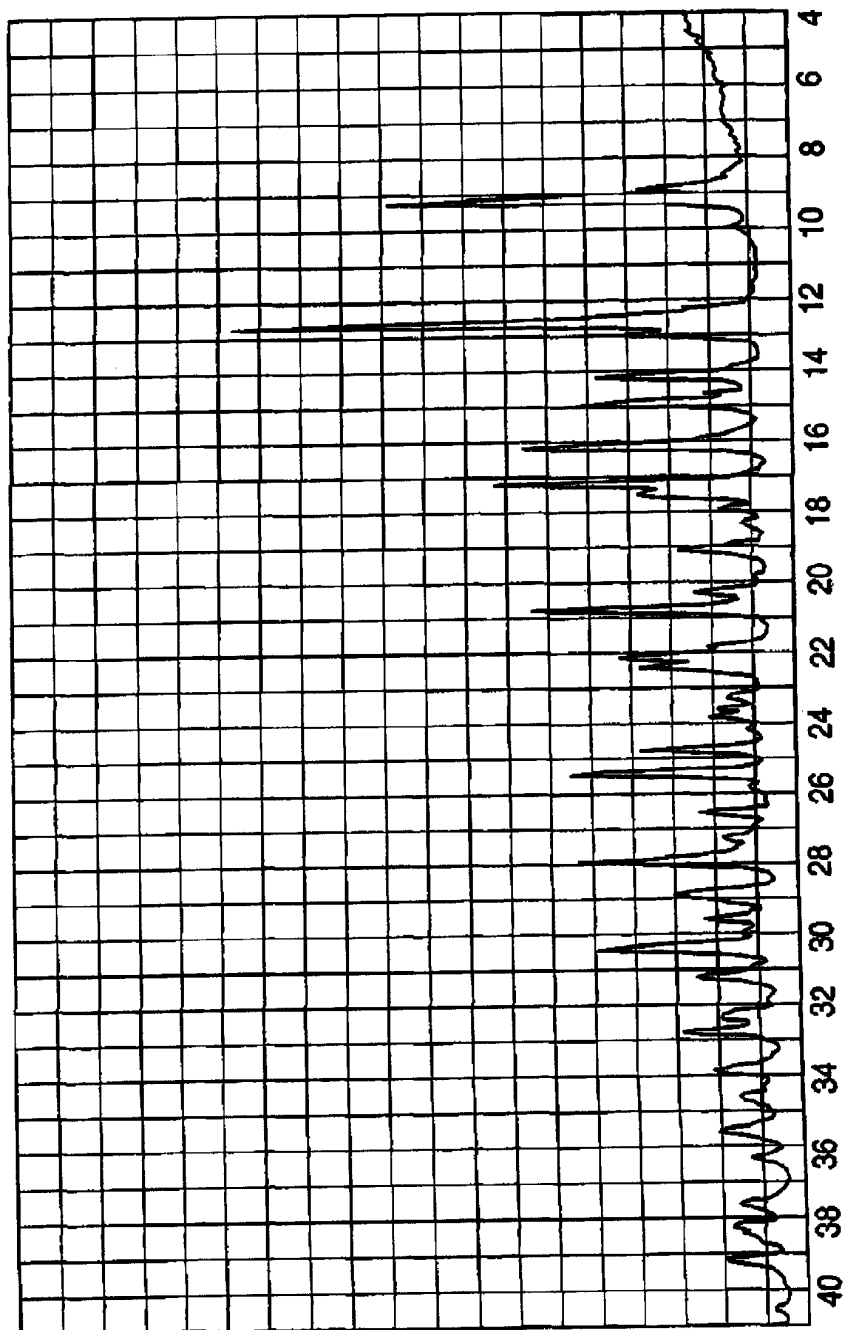


Fig. 8a

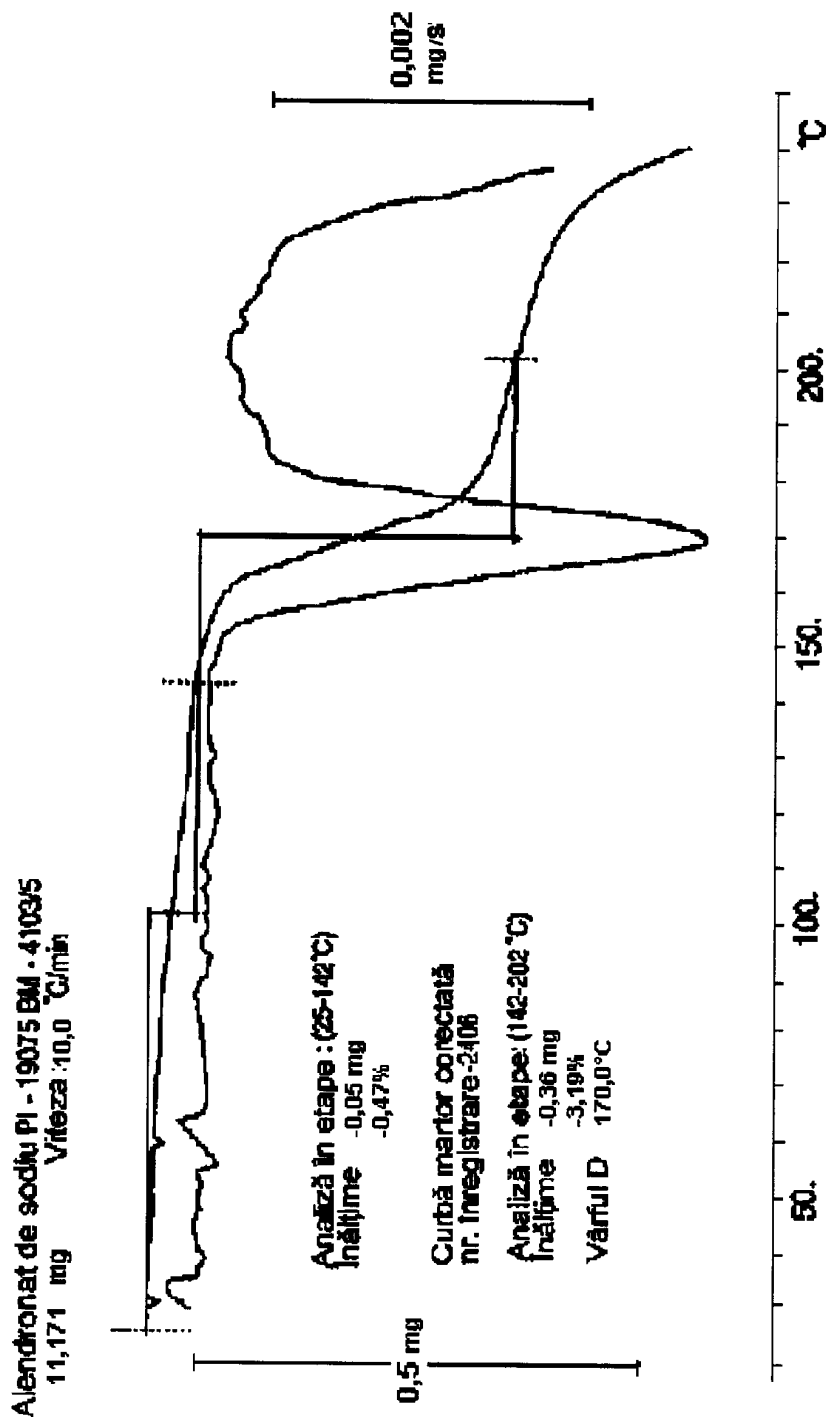


Fig. 8b

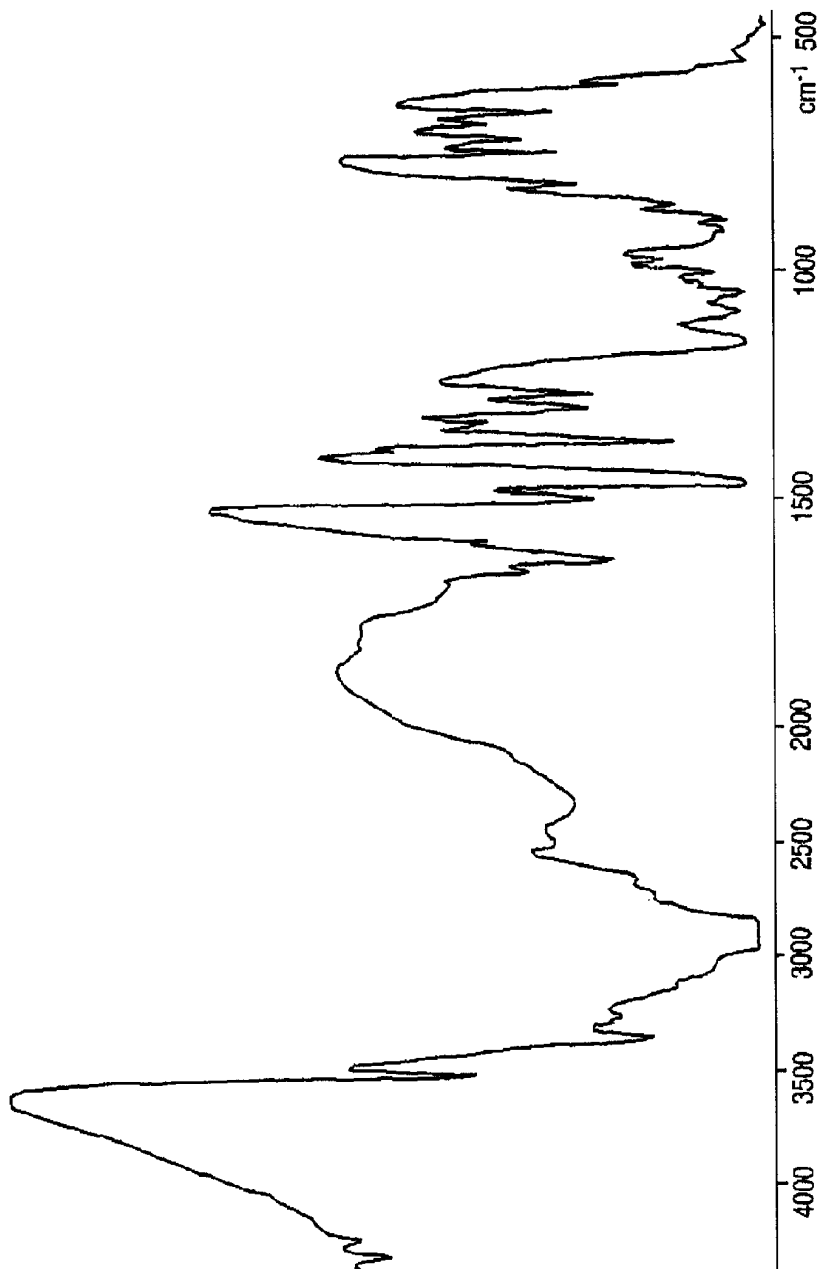


Fig. 8c



Editare și tehnoredactare computerizată - OSIM
Tipărit la: Oficiul de Stat pentru Invenții și Mărci