



(19) **RU** ⁽¹¹⁾ **2 236 415** ⁽¹³⁾ **C2**
(51) МПК⁷ **C 07 F 9/58, A 61 K 31/675, A 61 P 19/00**

РОССИЙСКОЕ АГЕНТСТВО
ПО ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

(21), (22) Заявка: 2002123369/04, 01.02.2001
(24) Дата начала действия патента: 01.02.2001
(30) Приоритет: 01.02.2000 US 60/179,505
(43) Дата публикации заявки: 10.01.2004
(46) Дата публикации: 20.09.2004
(56) Ссылки: SU 1475487 A3, 23.04.1987. EP 0186405 A2, 02.07.1986. EP 0891979 A1, 20.01.1999. US 5583122 A, 10.12.1996.
(85) Дата перевода заявки РСТ на национальную фазу: 02.09.2002
(86) Заявка РСТ: US 01/03336 (01.02.2001)
(87) Публикация РСТ: WO 01/56983 (09.08.2001)
(98) Адрес для переписки: 129010, Москва, ул. Б. Спасская, 25, стр. 3, ООО "Юридическая фирма Городисский и Партнеры", пат.пов. Н.Г.Лебедевой

(72) Изобретатель: КАЗЕР Фредрик Дана (US), ПЕРРИ Грегори Юджин (US), БИЛЛИНГЗ Дэннис Майкл (US), РЕДМЭН-ФЕРИ Нэнси Ли (US)
(73) Патентообладатель: ДЗЕ ПРОКТЕР ЭНД ГЭМБЛ КОМПАНИ (US)
(74) Патентный поверенный: Лебедева Наталья Георгиевна

(54) СПОСОБ СЕЛЕКТИВНОГО ПОЛУЧЕНИЯ ПОЛУПЕНТАГИДРАТА И МОНОГИДРАТА НАТРИЕВОЙ СОЛИ 3-ПИРИДИЛ -1-ГИДРОКСИЭТИЛИДЕН-1,1-БИСФОСФОНОВОЙ КИСЛОТЫ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПОЗИЦИЯ НА ИХ ОСНОВЕ

(57) Изобретение относится к новому способу получения полупентагидрата и моногидрата натриевой соли 3-пиридил-1-гидроксиэтилиден-1,1-бисфосфоновой кислоты (А), который включает следующие стадии: (а) приготовления водного раствора соединения (А); (в) нагревания водного раствора до температуры от около 45 до около 75°C; (с) добавления растворителя к водному раствору соединения (А), причем

растворитель выбирают из группы, включающей спирты, сложные и простые эфиры, кетоны, амиды и нитрилы; и (d) необязательного охлаждения водного раствора. Описываемый способ позволяет получить гидратные формы соединения (А), которые отличаются от безводной формы как по растворимости, так и по биодоступности и могут быть использованы в фармацевтических композициях для лечения костных заболеваний и нарушений кальциевого обмена. 2 с. и 8 з.п. ф-лы, 1 табл.



RUSSIAN AGENCY
FOR PATENTS AND TRADEMARKS

(19) **RU** ⁽¹¹⁾ **2 236 415** ⁽¹³⁾ **C2**
(51) Int. Cl.⁷ **C 07 F 9/58, A 61 K 31/675, A 61 P 19/00**

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(21), (22) Application: 2002123369/04, 01.02.2001
(24) Effective date for property rights: 01.02.2001
(30) Priority: 01.02.2000 US 60/179,505
(43) Application published: 10.01.2004
(46) Date of publication: 20.09.2004
(85) Commencement of national phase: 02.09.2002
(86) PCT application:
US 01/03336 (01.02.2001)
(87) PCT publication:
WO 01/56983 (09.08.2001)
(98) Mail address:
129010, Moskva, ul. B. Spasskaja, 25, str.
3, OOO "Juridicheskaja firma Gorodisskij i
Partnery", pat.pov. N.G.Lebedevoj

(72) Inventor: KAZER Fredrik Dana (US),
PERRI Gregori Judzhin (US), BILLINGZ Dehnnis
Majkl (US), REDMEhN-FERI Nehnsi Li (US)
(73) Proprietor:
DZE PROKTER EhND GEhMBL KOMPANI (US)
(74) Representative:
Lebedeva Natal'ja Georgievna

(54) METHOD FOR SELECTIVE PREPARING 3-PYRIDYL-1-HYDROXYETHYLIDENE-1,1-BISPHOSPHONIC ACID SODIUM SALT SEMIPENTAHYDRATE AND MONOHYDRATE AND PHARMACEUTICAL COMPOSITION BASED ON THEREOF

(57) Abstract:
FIELD: organic chemistry, chemical technology, medicine, pharmacy.
SUBSTANCE: invention relates to a new method for preparing 3-pyridyl-1-hydroxyethylidene-1,1-bisphosphonic acid sodium salt semipentahydrate and monohydrate (A) that involves the following stages: (a) preparing an aqueous solution of compound (A); (b) heating an aqueous solution to temperature from about 45°C to about 75°C; (c) addition of solvent to an

aqueous solution of compound (A) being solvent is taken among the group including alcohols, esters and ethers, ketones, amides and nitriles; and (d) optional cooling an aqueous solution. This method allows preparing hydrate forms of compound (A) that differ from anhydrous form by both solubility and by bioavailability and can be used in pharmaceutical compositions for treatment of osseous diseases and disturbances in calcium metabolism.

EFFECT: improved preparing method.
10 cl, 1 tbl, 2 ex

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ, К КОТОРОЙ ОТНОСИТСЯ ИЗОБРЕТЕНИЕ

Настоящее изобретение относится к моногидрату и полупентагидрату натриевой соли

3-пиридил-1-гидроксиэтилиден-1,1-бисфосфоновой кислоты, композициям, содержащим вышеуказанный полупентагидрат и/или моногидрат, и способам селективной кристаллизации полупентагидрата или моногидрата.

По данной заявке испрашивается приоритет по Предварительной заявке No. 60/179, 505, поданной 1 февраля 2000 г., в соответствии со ст. 35 United States Code 119(e).

ПРЕДПОСЫЛКИ ДЛЯ СОЗДАНИЯ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Бисфосфонаты, такие как 3-пиридил-1-гидроксиэтилиден-1,1-бисфосфоновая кислота (РИЗЕДРОНАТ)(Risedronate), предлагаются для лечения костных заболеваний и нарушений кальциевого обмена. К таким заболеваниям относятся остеопороз, гиперпаратиреоз, злокачественная гиперкальциемия, остеолитические метастазы костной ткани, прогрессирующий миозит, связанный с нарушениями костной ткани (miosistis ossificans progressive), кальциноз, артрит, неврит, бурсит, тендинит и другие заболевания воспалительного характера. В настоящее время болезнь Педжета и гетеротропное окостенение успешно лечат как с помощью ЭГДФ (этан-1-гидрокси-1,1-дифосфоновой кислоты), так и с помощью РИЗЕДРОНАТА.

Бисфосфонаты способны подавлять резорбцию костной ткани, что дает положительный эффект при лечении больных, страдающих остеопорозом. Однако, несмотря на определенные аналогии в биологической активности, не все бисфосфонаты проявляют одинаково высокую биологическую активность. Некоторые из них обладают серьезными недостатками, связанными со степенью их токсичности для животных, с переносимостью их человеком или наличием отрицательных побочных эффектов. Солевые и гидратные формы бисфосфонатов отличаются как по растворимости, так и по биодоступности.

Известно из литературы, что некоторые бисфосфоновые кислоты и их соли способны образовывать гидраты; так, ризедронат натрия существует в трех гидратных состояниях: безводном, в виде моногидрата и в виде полупентагидрата. Имеется потребность в методиках кристаллизации, использование которых позволяет избирательно получать полупентагидратную или моногидратную формы. В данной заявке описываются кристаллические формы полупентагидрата и моногидрата, и селективное образование этих кристаллов.

КРАТКОЕ ИЗЛОЖЕНИЕ СУЩЕСТВА ИЗОБРЕТЕНИЯ

Настоящим изобретением предлагаются полупентагидрат и моногидрат натриевой соли

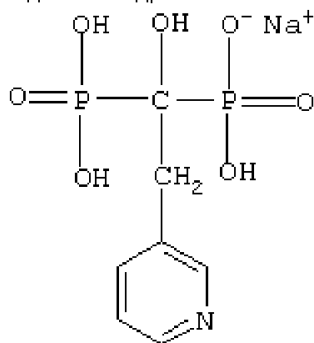
3-пиридил-1-гидроксиэтилиден-1,1-бисфосфоновой кислоты, композиции, содержащие вышеуказанные полупентагидрат и/или моногидрат, и способы селективной кристаллизации полупентагидрата и

моногидрата. Температура образования центров кристаллизации и скорость кристаллизации являются решающими факторами, которые определяют соотношение образующихся гидратов.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Настоящее изобретение относится к полупентагидрату и моногидрату натриевой соли

3-пиридил-1-гидроксиэтилиден-1,1-бисфосфоновой кислоты и к композиции, содержащей вышеуказанные полупентагидрат и/или моногидрат. Описан также новый способ селективной кристаллизации натриевой соли 3-пиридил-1-гидроксиэтилиден-1,1-бисфосфоновой кислоты (геминального бисфосфоната, ризедроната натрия) в виде полупентагидрата и в виде моногидрата



Ризедронат натрия

Ризедронат натрия, моносодиевая соль ризедроната, существует в трех кристаллических гидратных состояниях, а именно: безводном, в виде моногидрата и в виде полупентагидрата. Моногидрат и полупентагидрат являются предпочтительными формами.

Полупентагидрат является термодинамически более выгодной кристаллической формой в обычных условиях обработки: как показывают наблюдения, кристаллы моногидрата превращаются в полупентагидрат.

Моногидрат содержит от около 5 до около 7.1 мас.% воды, более предпочтительно от около 5.6 до около 6.5% и наиболее предпочтительно около 5.6%. Моногидрат дополнительно характеризуют данными рентгеноструктурного анализа и термогравиметрии. Моногидратная форма имеет, кроме того, опознаваемые характеристики, получаемые при исследовании методами порошковой рентгеновской дифрактометрии, дифференциальной сканирующей калориметрии, инфракрасной спектроскопии с Фурье-преобразованием или спектроскопии в ближней ИК-области.

Полупентагидрат содержит от около 11.9 до около 13.9 мас.% воды, более предпочтительно от около 12.5 до около 13.2% и наиболее предпочтительно около 12.9%. Полупентагидрат дополнительно характеризуют данными рентгеноструктурного анализа и термогравиметрии. Полупентагидратная форма также имеет опознаваемые характеристики, получаемые при исследовании методами порошковой рентгеновской дифрактометрии, дифференциальной сканирующей калориметрии, инфракрасной спектроскопии с Фурье-преобразованием или спектроскопии в

ближней ИК-области.

Температура образования центров кристаллизации и скорость кристаллизации являются определяющими факторами, с помощью которых регулируют соотношение гидратных форм. Температуру образования центров кристаллизации можно регулировать путем изменения соотношения воды и растворенного вещества, температуры раствора и соотношения органического растворителя и воды.

Полупентагидрат ризедроната натрия является термодинамически предпочтительной формой кристаллогидрата в обычных условиях обработки. Композиции гидратов ризедроната натрия содержат полупентагидрат в количестве от около 50 до около 100 мас.%, предпочтительнее от около 80 до около 100%, наиболее предпочтительно от около 90 до около 100%; и моногидрат в количестве от около 50 до около 0%, предпочтительнее от около 20 до около 0% и наиболее предпочтительно от около 10 до около 0%.

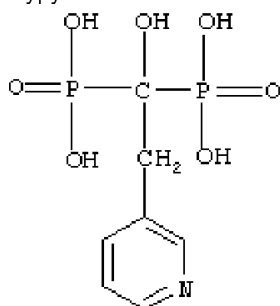
Изменение условий обработки, как описано в данной заявке, позволяет избирательно получать моногидратную кристаллическую форму. Композиции гидратов ризедроната натрия содержат моногидрат в количестве от около 50 до около 99%, предпочтительнее от около 80 до около 99%, наиболее предпочтительно от около 95 до около 99%; и полупентагидрат в количестве от около 50 до около 1%, предпочтительнее от около 20 до около 1%, и предпочтительнее всего от около 5 до около 1%.

Изобретение дополнительно включает фармацевтические композиции, содержащие полупентагидрат и моногидрат.

Определения и используемая терминология

Определения терминов, используемых в данной заявке, приводятся ниже.

Термин "ризедронат" в данной заявке используют для обозначения 3-пиридил-1-гидроксиэтилиден-1,1-бисфосфоновой кислоты, которая имеет следующую структуру:



Соединение под названием ризедронат, кроме того, описано в следующих источниках: U.S. Patent 5583122, Benedict et al., (Procter & Gamble Co. issued December 10, 1996) и в "An American Conference, Bisphosphonates: Current Status and Future Prospects," The Royal College of Physicians, London, England, May 21-22, 1990, organized by IBC Technical Services; которые включены в данную заявку в качестве ссылок.

Термин "растворитель" в данной заявке используют для обозначения вещества, способного растворять другое вещество, образуя однородный раствор. Растворитель

может быть или полярным, или неполярным. Растворители выбирают из группы, включающей спирты, простые и сложные эфиры, кетоны, амиды и нитрилы. Наиболее предпочтительным растворителем является изопропанол.

СПОСОБ

Способ согласно настоящему изобретению отличается тем, что может быть легко адаптирован для промышленного производства. Не ограничивающие примеры, приводимые далее, иллюстрируют способы осуществления настоящего изобретения.

Степень гидратирования моноватриевой соли

3-пиридил-1-гидроксиэтилиден-1,1-бисфосфоновой кислоты можно регулировать путем варьирования параметров кристаллизации: температуры образования центров кристаллизации и скорости кристаллизации. Соотношение кристаллических моногидратной и полупентагидратной форм в продукте можно эффективно регулировать путем изменения соотношения воды и натриевой соли

3-пиридил-1-гидроксиэтилиден-1,1-бисфосфоновой кислоты, соотношения изопропанола и воды, а также температуры (см. ниже).

Общая методика

Из водного раствора натриевой соли 3-пиридил-1-гидроксиэтилиден-1,1-бисфосфоновой кислоты при 0-75°C, предпочтительнее при 25-75°C, наиболее предпочтительно при 45-75°C избирательно получают или моногидратную, или полупентагидратную кристаллическую форму в зависимости от условий кристаллизации. Температура образования центров кристаллизации и скорость кристаллизации определяют состав образующегося гидрата; путем изменения соотношения вода : изопропанол, варьирования температуры и режима охлаждения регулируют соотношение двух образующихся гидратных состояний.

В таблице приводятся 8 примеров условий реакции, использование которых позволяет селективно получать натриевую соль 3-пиридил-1-гидроксиэтилиден-1,1-бисфосфоновой кислоты, содержащую различные соотношения моно- и полупентагидратов. Теоретическое содержание влаги в моногидрате составляет 5.6%, в полупентагидрате - 12.9%.

Пример 1. Полупентагидрат

Полупентагидрат получают в условиях, приводящих к образованию центров кристаллизации в интервале температур от 25 до 70°C, предпочтительнее при 50-70°C, и при режиме охлаждения 0.1-5 °C в минуту, предпочтительнее 0.1-2°C в минуту. Полупентагидрат получают

сuspендированием 3-пиридил-1-гидроксиэтилиден-1,1-бисфосфоновой кислоты в воде при температуре около 60°C, доведением pH до 4.7-5.0 с помощью гидроксида натрия, добавлением изопропанола к полученному раствору, охлаждением сuspензии и выделением продукта фильтрованием.

Пример 2. Моногидрат

Моногидрат получают в условиях, приводящих к образованию центров кристаллизации при температуре выше 45°C, предпочтительнее выше 55°C, и затем или

поддерживают эту температуру в течение соответствующего времени (без постепенного охлаждения), или быстро охлаждают. При выдерживании раствора моносоднатриевой соли 3-пиридил-1-гидроксиэтилиден-1,1-бисфосфоновой кислоты при температуре 70°C моногидрат медленно кристаллизуется, и его кристаллы выделяют фильтрованием горячего раствора. Кристаллический моногидрат также получают при быстром охлаждении горячего (70°C) водного раствора холодным (0°C) изопропанолом.

Композиции

Соединения, полученные согласно данной заявке, могут быть использованы в фармацевтических композициях. Термин "фармацевтическая композиция" обозначает лекарственную форму, которая содержит безопасное и эффективное количество активного ингредиента и фармацевтически приемлемые инертные наполнители. Фармацевтические композиции, описанные в настоящей заявке, включают бисфосфонатный активный ингредиент в количестве от около 0.1 до около 99%, преимущественно около 5 до около 95% и фармацевтически приемлемые инертные наполнители в количестве от около 1 до около 99.9%, преимущественно от около 5.00 до около 99.90%. Композиции для перорального введения на основе моногидрата и полупентагидрата ризедроната натрия содержат ризедронатный активный ингредиент от около 0.25 до около 40%, преимущественно от около 0.5 до около 30% и фармацевтически приемлемые инертные наполнители в количестве от около 60 до около 97%, преимущественно от около 70 до около 99.5%.

Выражение "безопасное и эффективное количество" здесь используется для обозначения количества активного ингредиента или его композиции, которое достаточно велико, чтобы оказать существенное положительное воздействие на симптомы и/или состояние, которые подлежат лечению, но достаточно мало, чтобы избежать серьезных побочных эффектов (при разумном соотношении пользы и риска) в рамках обоснованной оценки медиков. Безопасное и эффективное количество активного ингредиента для использования в методе по данному изобретению изменяется в зависимости от конкретного состояния, которое подлежит лечению, возраста и физического состояния больного, тяжести состояния, продолжительности лечения, характера сопутствующей терапии, природы конкретного активного ингредиента и конкретных фармацевтически приемлемых инертных наполнителей и других тому подобных факторов, обусловленных знаниями и опытом лечащего врача.

Термин "ризедронатный активный ингредиент" включает ризедронат (3-пиридил-1-гидроксиэтилиден-1,1-бисфосфоновую кислоту), соли и сложные эфиры ризедроната или любые их смеси. Любые фармацевтически приемлемые нетоксичные соли или сложные эфиры ризедроната могут использоваться в качестве ризедронатного активного ингредиента в лекарственных формах по настоящему изобретению. Солями ризедроната могут быть кислотно-аддитивные соли, в частности ризедронат гидрохлорид, но

можно использовать любые фармацевтически приемлемые нетоксичные соли неорганической или органической кислоты.

Кроме того, могут использоваться соли, образованные фосфоновой кислотной группой ризедроната, в том числе соли щелочных (K, Na) и щелочноземельных металлов (Ca, Mg), но не ограничиваются ими; причем соли Ca и Na предпочтительны.

Сложными эфирами бисфосфоната, которые могут использоваться в качестве активных ингредиентов, являются C₁-C₁₈ алкиловые эфиры с линейной или разветвленной цепью, в том числе метиловый, этиловый, пропиловый, изопропиловый, бутиловый, изобутиловый, амиловый, гексиловый, гептиловый, октиловый, нониловый, дециловый, лауриловый, миристиловый, цетиловый и стеариловый, но не ограничиваются ими; сложные C₂-C₁₈ алкениловые эфиры с линейной или разветвленной цепью, в том числе виниловый, алкиловый, ундецениловый и линолениловый; но не ограничиваются ими; C₃-C₈ циклоалкиловые сложные эфиры, в том числе циклопропиловый, циклобутиловый, цикlopентиловый, циклогексиловый, циклогептиловый и циклооктиловый, но не ограничиваются ими; ариловые сложные эфиры, включающие фениловый, толуиловый, ксилиловый и нафтиловый, но не ограничиваются ими; алициклические сложные эфиры, включающие ментиловый, но не ограничиваются им; араильные сложные эфиры, включающие бензиловый и фенетиловый, но не ограничиваются ими.

Термин "фармацевтически приемлемые инертные наполнители" используется здесь для обозначения любого физиологически инертного, фармакологически неактивного вещества, известного специалисту в данной области, которое совместимо по физическим и химическим характеристикам с конкретным активным ингредиентом, выбранным для применения. Фармацевтически приемлемые инертные наполнители включают полимеры, смолы, пластификаторы, наполнители, смазывающие вещества, связывающие вещества, разрыхлители, растворители, сорастворители, буферные системы, поверхностно-активные вещества, консерванты, подсластители, ароматизаторы, красители и пигменты фармакологической чистоты, но не ограничиваются ими. Все или часть фармацевтически приемлемых инертных наполнителей, содержащихся в фармацевтических композициях, описанных здесь, используют для создания пленочных покрытий, которые должны использоваться в новых лекарственных формах для перорального введения, описанных в данной заявке.

Термин "лекарственная форма для перорального введения" используется в данной заявке для обозначения любой фармацевтической композиции, предназначенной для введения в желудок индивидуума через рот.

Как указано выше, фармацевтически приемлемыми инертными наполнителями являются полимеры, смолы, пластификаторы, наполнители, смазывающие вещества, связывающие вещества, разрыхлители, растворители, сорастворители, буферные системы, поверхностно-активные вещества,

консерванты, подсластители, ароматизаторы, красители и пигменты фармакологической чистоты, но не ограничиваются ими. Предпочтительным растворителем является вода.

Ароматизаторами, используемыми здесь, являются ароматизаторы, описанные в книге Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th Edition, Mack Publishing Company, 1990, pp. 1288-1300 (которая включена в данную заявку в качестве ссылки). Красителями или пигментами, используемыми здесь, являются красители и пигменты, описанные в руководстве Handbook of Pharmaceutical Excipients, Second Edition pp. 126-134, 1994 by the American Pharmaceutical Association & the Pharmaceutical Press, которое включено в данную заявку в качестве ссылки.

Предпочтительные сорастворители включают этанол, глицерин, пропиленгликоль, полиэтиленгликоль, но не ограничиваются ими.

Предпочтительные буферные системы включают ацетат калия, соли уксусной, борной, угольной, фосфорной, янтарной, яблочной, винной, лимонной, уксусной, бензойной, молочной, глицериновой, глюконовой, глутаровой и глутаминовой кислот, но не ограничиваются ими. Наиболее предпочтительными являются соли фосфорной, винной и лимонной кислот и ацетат калия.

Предпочтительные ПАВ включают сложные эфиры жирных кислот и полиоксиэтиленсорбитана, полиоксиэтиленовые моноалкиловые эфиры, сложные моноэфиры сахарозы, простые и сложные эфиры ланолина, но не ограничиваются ими.

Предпочтительные консерванты включают фенол, алкиловые сложные эфиры пара-гидроксibenзойной кислоты, бензойную кислоту и ее соли, борную кислоту и ее соли, сорбиновую кислоту и ее соли, хлорбутанол, бензиловый спирт, тимеросал, нитромерсол, алкилбензилдиметиламмоний хлорид, цетилпиридиний хлорид, метилпарабен и пропилпарабен, но не ограничиваются ими. Наиболее предпочтительными являются соли бензойной кислоты, цетилпиридиний хлорид, метилпарабен и пропилпарабен.

Предпочтительные подсластители включают сахарозу, глюкозу, сахарин и аспартам, но не ограничиваются ими. Наиболее предпочтительны сахароза и сахарин.

Предпочтительные связующие вещества включают метилцеллюлозу, натриевую соль карбоксиметилцеллюлозы, гидроксипропилметилцеллюлозу, карбомер (carbomer), повидон, аравийскую камедь (acacia), (гуановую камедь, guar gum), ксантановую камедь (xanthan gum) и трагакант, но не ограничиваются ими. Особенно предпочтительными являются метилцеллюлоза, карбомер, гуановая и ксантановая камеди, повидон и натриевая соль карбоксиметилцеллюлозы.

Предпочтительные наполнители включают лактозу, сахарозу, мальтодекстрин, маннитол, крахмал и микрокристаллическую целлюлозу, но не ограничиваются ими.

Предпочтительные пластификаторы включают полиэтиленгликоль,

пропиленгликоль, дибутилфталат, касторовое масло, ацетилованные моноглицериды и триацетин, но не ограничиваются ими.

Предпочтительные смазывающие вещества включают стеарат магния, стеариновую кислоту и тальк, но не ограничиваются ими.

Предпочтительные разрыхлители включают кросповидон (crospovidone), натриевые соли карбоксиметилового крахмала и крахмал глюколакта натрия, натриевую соль карбоксиметилцеллюлозы, алгиновую кислоту, глины и ионообменные смолы, но не ограничиваются ими.

Предпочтительные полимеры включают, (но не ограничиваются нижеперечисленными примерами), гидроксипропилметилцеллюлозу (ГПМЦ) в чистом виде и/или в сочетании с гидроксипропилцеллюлозой (ГПЦ); карбоксиметилцеллюлозу; акриловые смолы, такие как Eudragit® RL30D, выпускаемый компанией Rohm Pharma GmbH (Weiderstadt, West Germany); метилцеллюлозу, этилцеллюлозу и поливинилпирролидон или другие коммерческие полимеры для пленочных покрытий, такие как Dri-Klear, выпускаемый Crompton & Knowles Corp., Mahwah, NJ или Qpadry, выпускаемый Colorson, West Point, PA.

Другие препаративные формы, которые могут использоваться для введения бисфосфонатного активного ингредиента, включают гели, описанные в патенте WO 97/29754 и EP 0407344; шипучие препаративные формы, описанные в патентах WO 97/44017; препаративные формы для электрофореза, описанные в US Patent 5730715; и трансдермальные препаративные формы, описанные в EP 0407345, но не ограничиваются перечисленными.

Композиции по настоящему изобретению предоставляют врачу больше возможностей выбора при назначении и дозировании лекарственного средства. Например, композиции по настоящему изобретению можно использовать для ежедневного приема, приема 1 раз в неделю, 1 раз в 2 недели, 1 раз в месяц. Безопасное и эффективное количество изменяют в зависимости от конкретного состояния, которое подлежит лечению, возраста и физического состояния больного, тяжести состояния, продолжительности лечения и характера сопутствующей терапии.

50

55

60

При- мер	Числовая формула (X= на- веска содержи- теля 2)	Навеска используемая	Температура при прибытии используемая (°C)	Режим охлаждения (°C)	Содержание H ₂ O (%)
1	8.72X	2.94X	70	70 (поддерживают)	5.7
2	22X	160X @ 0°C	70	70-0 в течение 2 мин резкое быстрое охлаждение	5.9
3	7.2X	1.08X	75	75-60 в течение 4 ч, 60-25 в течение 2 ч	9.6
4	9X	1.25X	75	75-60 в течение 4 ч, 60-25 в течение 2 ч	11.4
5	8.2X	0.9X	80	80 (поддерживают в течение 4 ч) 60-25 в течение 2 ч	12.3
6	9.5X	1.05X	80	80-25 в течение 2 ч	13.0
7	8.2X	1.35X	80	80 (поддерживают в течение 4 ч) 60-25 в течение 2 ч	13.0
8	9.7X	1.15X	80	80-25 в течение 2 ч	13.1

Формула изобретения:

1. Способ селективного получения

полупентагидрата и моногидрата натриевой соли
 3-пиридил-1-гидроксиэтилиден-1,1-бисфосфо
 новой кислоты, включающий стадии (а)
 приготовления водного раствора натриевой
 соли
 3-пиридил-1-гидроксиэтилиден-1,1-бисфосфо
 новой кислоты; (b) нагревания водного
 раствора до температуры от около 45 до
 около 75°C; (с) добавления растворителя к
 водному раствору, заключающийся в том, что
 растворитель выбирают из группы,
 включающей спирты, сложные и простые
 эфиры, кетоны, амиды и нитрилы, и (d)
 необязательного охлаждения водного
 раствора.
 2. Способ по п.1, отличающийся тем, что
 водный раствор нагревают до температуры от
 около 55 до около 75°C.
 3. Способ по п.1, отличающийся тем, что
 водный раствор нагревают до температуры
 около 70°C и водный раствор не охлаждают.
 4. Способ по п.1, отличающийся тем, что
 водный раствор нагревают до температуры от
 около 50 до около 70°C.
 5. Способ по п.4, отличающийся тем, что
 водный раствор охлаждают со скоростью от
 около 0,1 до около 2°C мин.
 6. Способ по п.1, отличающийся тем, что

водный раствор нагревают до около 60°C и
 затем охлаждают до около 25°C в течение
 около 2 ч.
 7. Способ по п.1, отличающийся тем, что
 водный раствор нагревают до около 60°C и
 выдерживают при около 60°C в течение около
 4 ч, затем охлаждают до около 25°C в
 течение около 2 ч.
 8. Способ по любому из предшествующих
 пунктов, отличающийся тем, что в качестве
 растворителя используют изопропанол.
 9. Фармацевтическая композиция для
 лечения костных заболеваний и нарушений
 кальциевого обмена, включающая натриевую
 соль
 3-пиридил-1-гидроксиэтилиден-1,1-бисфосфо
 новой кислоты, отличающаяся тем, что
 натриевая соль
 3-пиридил-1-гидроксиэтилиден-1,1-бисфосфо
 новой кислоты является на от около 50 до
 около 100% полупентагидратом и на от около
 50 до около 0% моногидратом.
 10. Фармацевтическая композиция по п.9,
 отличающаяся тем, что натриевая соль
 3-пиридил-1-гидроксиэтилиден-1,1-бисфосфо
 новой кислоты является на от около 90 до
 около 100% полупентагидратом и на от около
 10% до около 0% моногидратом.

5
 10
 15
 20
 25

30

35

40

45

50

55

60