

РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ



(19) **BG**

ОПИСАНИЕ КЪМ ПАТЕНТ

ЗА

ИЗОБРЕТЕНИЕ

(11) **65329 B1**

(51) Int. Cl.

C 07 D 409/14 (2006.01)

C 07 D 417/12 (2006.01)

C 07 D 335/06 (2006.01)

A 01 N 43/80 (2006.01)

ПАТЕНТНО ВЕДОМСТВО

(21) Регистров № 105292

(22) Заявено на 26.02.2001

(24) Начало на действие  
на патента от: 27.08.1999

Приоритетни данни

(31) 60/098,313 (32) 27.08.1998 (33) US  
60/129,743 16.04.1999 US  
60/144,461 19.07.1999 US

(41) Публикувана заявка в  
б летен № 12 на 29.12.2001

(45) Отпечатано на 29.02.2008

(46) Публикувано в б летен № 2  
на 29.02.2008

(56) Информационни източници:  
US 4407761; US 4621077; US 4705651;  
US 5039819; US 5159108; US 4922007

(62) Разделена заявка от рег. №

(73) Патентоприетжател(и):

**TEVA PHARMACEUTICAL  
INDUSTRIES LTD.**

**49131 PETAN TIQVA, 5 BASEL  
STREET, P. O. BOX 3190 (IL)**

(72) Изобретател(и):

**Nina Finkelstein  
Herzliya**

**Ramy Lidor-Hadas  
44242 Kfar Sava**

**Judith Aronhime  
Rehovot (IL)**

(74) Представител по индустриална собственост:

**Фани Владимирова Божинова,  
1000 София, п. к. 728**

(86) № и дата на РСТ заявка:

**PCT/US1999/019838, 27.08.1999**

(87) № и дата на РСТ публикация:

**WO2000/012517, 09.03.2000**

**(54) НОВИ ХИДРАТНИ ФОРМИ НА НАТРИЕВ АЛЕНДРОНАТ, МЕТОД ЗА НЕГОВОТО ПОЛУ-  
ЧАВАНЕ И ФАРМАЦЕВТИЧНИ СЪСТАВИ, КОИТО ГО СЪДЪРЖАТ**

(57) Съединенията са подходящи за вкл чване във фармацевтични състави, предназначени за борба с костната резорбция при заболявания на костите. Изобретението се отнася до нови хидратни форми на натриев алендронат с водно съдържание от 1,3 до 11,7 % и до методи за тяхното получаване. Създадени са също нови кристални форми на натриев алендронат В, D, E, F, G и H и методи за получаването им.

70 претенции, 8 фигури

**BG 65329 B1**

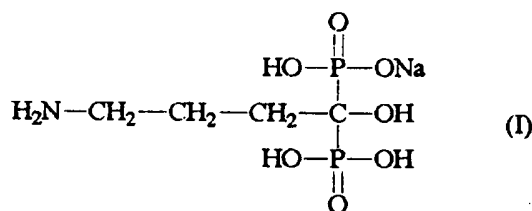
**(54) НОВИ ХИДРАТНИ ФОРМИ НА НАТРИЕВ АЛЕНДРОНАТ, МЕТОД ЗА НЕГОВОТО ПОЛУЧАВАНЕ И ФАРМАЦЕВТИЧНИ СЪСТАВИ, КОИТО ГО СЪДЪРЖАТ**

**Област на изобретението**

Настоящото изобретение се отнася до нови хидратни и кристални форми на натриев алендронат, методи за получаването му и фармацевтични състави, които го съдържат.

**Предшествашо състояние на техниката**

Натриевият алендронат, натриева сол на алендроновата киселина, известна също като мононатриева сол на 4-амино-1-хидроксипутилиден-1,1-бисфосфонова киселина, има формулата (I)



Натриевият алендронат е средство за борба с костната резорбция при болести на костите, вкл. значително остеопороза и болест на Paget.

Различни методи за получаване на алендроновата киселина са известни в областта и са описани в М. I. Kabachnik et al., *Synthesis and Acid-Base and Complexing Properties of Amino-Substituted alpha-Hydroxyalkylidene-diphosphonic Acids*, *Izv. Akad. Nauk USSR, Ser. Khim.*, 2,433 (1978) и в US 4,407,761, 4,621,077, 4,705,651, 5,039,819 и 5,159,108.

В US 4,922,007 се описва получаването на трихидрат на натриевия алендронат в присъствието на метансулфонова киселина, последвано от прибавянето на натриева основа.

**Техническа същност на изобретението**

Настоящото изобретение се отнася до нови хидратни форми на натриев алендронат, които имат съдържание на вода от 1,3 до 11,7% и метод за тяхното получаване. Настоящото изобретение се отнася до нови кристални форми на натриев алендронат, означени като В, D, E, F, G и H и методи за тяхното получаване.

Съгласно настоящото изобретение са създадени нови хидратни форми на натриев алендронат, които имат водно съдържание между 1,3 и 11,7 % вода. Без ограничение, настоящото изобретение се отнася до следните нови хидратни форми на мононатриев алендронат: 1/4 хидрат, 1/3 хидрат, хемихидрат, 2/3 хидрат, 3/4 хидрат, монохидрат, 5/4 хидрат, 4/3 хидрат, 3/2 хидрат, 5/3 хидрат, 7/4 хидрат и дихидрат.

Настоящото изобретение се отнася до нова кристална форма В на натриев алендронат, която има рентгенова дифракция по същество както е начертано на фиг. 1а, с характеристични пикове при  $12,2 \pm 0,2$ ,  $13,3 \pm 0,2$ ,  $14,8 \pm 0,2$ ,  $15,8 \pm 0,2$ ,  $16,3 \pm 0,2$ ,  $16,6 \pm 0,2$ ,  $17,2 \pm 0,2$ ,  $19,4 \pm 0,2$ ,  $21,3 \pm 0,2$ ,  $22,6 \pm 0,2$ ,  $23,2 \pm 0,2$ ,  $24,0 \pm 0,2$ ,  $25,2 \pm 0,2$ ,  $25,8 \pm 0,2$ ,  $27,4 \pm 0,2$ ,  $29,4 \pm 0,2$  и  $36,0 \pm 0,2$  степени 2 тета. Натриевият алендронат, форма В, има значими IR ивици както е начертано на фиг. 1с при  $654 \text{ cm}^{-1}$ ,  $955 \text{ cm}^{-1}$ ,  $1074 \text{ cm}^{-1}$ ,  $1261 \text{ cm}^{-1}$ ,  $1309 \text{ cm}^{-1}$  и  $1614 \text{ cm}^{-1}$ . TGA кривата, фиг. 1b, показва ясна двуетапна загуба при сушене от 7,2 %, което означава, че кристалната форма В съдържа стехиометрично количество вода, близко до това на монохидрата (очаквана стойност на загуба при сушене: 6,2 %).

Друго изпълнение на изобретението е нова кристална форма D на натриев алендронат, която има прахова рентгенова дифрактограма по същество както е начертано на фиг. 4а, с характеристични пикове при  $13,1 \pm 0,2$ ,  $15,2 \pm 0,2$ ,  $16,3 \pm 0,2$ ,  $18,4 \pm 0,2$ ,  $20,8 \pm 0,2$ ,  $22,3 \pm 0,2$ ,  $22,5 \pm 0,2$ ,  $23,4 \pm 0,2$ ,  $23,7 \pm 0,2$ ,  $31,4 \pm 0,2$  и  $35,7 \pm 0,2$  степени 2 тета. Форма D както е начертано на фиг. 4с има значими IR ивици при  $662 \text{ cm}^{-1}$ ,  $919 \text{ cm}^{-1}$ ,  $934 \text{ cm}^{-1}$ ,  $954 \text{ cm}^{-1}$ ,  $1054 \text{ cm}^{-1}$ ,  $1072 \text{ cm}^{-1}$ ,  $1297 \text{ cm}^{-1}$  и  $1318 \text{ cm}^{-1}$ . TGA кривата, както е начертана на фиг. 4b, показва степенна загуба при сушене 4,1 % до към  $180^\circ\text{C}$ .

Допълнително изпълнение е нова кристална форма Е на натриев алендронат, която в прахова рентгенова дифрактограма както е начертано на фиг. 5а, с характеристични пикове при  $7,0 \pm 0,2$ ,  $9,3 \pm 0,2$ ,  $11,8 \pm 0,2$ ,  $13,3 \pm 0,2$ ,  $14,0 \pm 0,2$ ,  $15,3 \pm 0,2$ ,  $16,2 \pm 0,2$ ,  $17,4 \pm 0,2$  и  $19,4 \pm 0,2$  степени 2 тета. Форма Е има значими IR ивици както е начертано на фиг. 5с при  $660 \text{ cm}^{-1}$ ,  $897 \text{ cm}^{-1}$ ,  $924 \text{ cm}^{-1}$ ,  $953 \text{ cm}^{-1}$ ,  $970 \text{ cm}^{-1}$ ,  $1017 \text{ cm}^{-1}$ ,  $1040 \text{ cm}^{-1}$ ,  $1093 \text{ cm}^{-1}$ ,  $1149 \text{ cm}^{-1}$ ,  $1177 \text{ cm}^{-1}$ ,  $1252 \text{ cm}^{-1}$ ,  $1293 \text{ cm}^{-1}$ ,  $1337 \text{ cm}^{-1}$ ,  $1535 \text{ cm}^{-1}$ ,  $1606 \text{ cm}^{-1}$  и  $1639 \text{ cm}^{-1}$ . TGA кривата

както е представена на фиг. 5b показва постепенна загуба при сушене от 4,1 % до 150°C.

Друго изпълнение на изобретението е нова кристална форма F на натриев алендронат, която има прахова рентгенова дифрактограма по същество както е начертана на фиг. 6a, с характеристични пикове при  $9,3\pm0,2$ ,  $11,7\pm0,2$ ,  $13,0\pm0,2$ ,  $13,4\pm0,2$ ,  $14,2\pm0,2$ ,  $15,3\pm0,2$ ,  $16,2\pm0,2$ ,  $17,4\pm0,2$ ,  $19,1\pm0,2$ ,  $19,4\pm0,2$  и  $25,5\pm0,2$  степени 2 тета. Форма F има значими IR ивици както е начертано на фиг. 6c при  $660\text{ cm}^{-1}$ ,  $893\text{ cm}^{-1}$ ,  $930\text{ cm}^{-1}$ ,  $953\text{ cm}^{-1}$ ,  $970\text{ cm}^{-1}$ ,  $982\text{ cm}^{-1}$ ,  $1010\text{ cm}^{-1}$ ,  $1033\text{ cm}^{-1}$ ,  $1052\text{ cm}^{-1}$ ,  $1060\text{ cm}^{-1}$ ,  $1069\text{ cm}^{-1}$ ,  $1109\text{ cm}^{-1}$  и  $1169\text{ cm}^{-1}$ ,  $1251\text{ cm}^{-1}$ ,  $1338\text{ cm}^{-1}$ ,  $1498\text{ cm}^{-1}$ ,  $1544\text{ cm}^{-1}$ ,  $1603\text{ cm}^{-1}$ ,  $1637\text{ cm}^{-1}$ ,  $1664\text{ cm}^{-1}$ . TGA кривата на фиг. 6b показва постепенна загуба при сушене 4,1 % до 150°C.

Друго изпълнение е нова кристална форма G на натриев алендронат, която има прахова рентгенова дифрактограма по същество както е начертана на фиг. 7a, с характеристични пикове при  $9,5\pm0,2$ ,  $10,1\pm0,2$ ,  $12,7\pm0,2$ ,  $16,2\pm0,2$ ,  $17,3\pm0,2$ ,  $17,6\pm0,2$ ,  $19,1\pm0,2$ ,  $20,4\pm0,2$ ,  $20,9\pm0,2$ ,  $22,1\pm0,2$ ,  $24,8\pm0,2$ ,  $25,5\pm0,2$ ,  $28,0\pm0,2$ ,  $29,0\pm0,2$ ,  $29,6\pm0,2$ ,  $30,4\pm0,2$ ,  $32,4\pm0,2$  и  $32,8\pm0,2$  степени 2 тета. Форма G има значими IR ивици както е начертано на фиг. 7c при  $665\text{ cm}^{-1}$ ,  $751\text{ cm}^{-1}$ ,  $856\text{ cm}^{-1}$ ,  $895\text{ cm}^{-1}$ ,  $913\text{ cm}^{-1}$ ,  $939\text{ cm}^{-1}$ ,  $1011\text{ cm}^{-1}$ ,  $1021\text{ cm}^{-1}$ ,  $1050\text{ cm}^{-1}$ ,  $1091\text{ cm}^{-1}$ ,  $1155\text{ cm}^{-1}$ ,  $1273\text{ cm}^{-1}$ ,  $1305\text{ cm}^{-1}$ ,  $1337\text{ cm}^{-1}$ ,  $1510\text{ cm}^{-1}$  и  $1639\text{ cm}^{-1}$ . TGA кривата, фиг. 7b, показва загуба при сушене 6,5 %, което сочи, че кристалната форма G съдържа стехиометрично количество вода отговарящо на това на монохидрата (стойност на очаквана загуба при сушене: 6,2 %). Този TGA етап е остър и настъпва при 195°C. Относително високата температура на дехидратация означава, че водата е свързана плътно за молекулата на алендроната. Етапът на дехидратация е непосредствено последван от друг етап дължащ се на разпадане. Благодарение на разпадния процес, който настъпва непосредствено след дехидратацията, конвенционалният метод на загуба при сушене не е осъществим и за определяне на загубата при сушене се използва TGA.

Още едно друго изпълнение е нова кристална форма H на натриев алендронат, която има прахова рентгенова дифрактограма по същество както е начертана на фиг. 8a, с характеристични пикове при  $9,2\pm0,2$ ,  $13,0\pm0,2$ ,  $14,2\pm0,2$ ,

$15,0\pm0,2$ ,  $17,1\pm0,2$ ,  $20,7\pm0,2$ ,  $22,0\pm0,2$ ,  $22,4\pm0,2$  степени две тета. Форма H има значими IR ивици както е начертано на фиг. 8c при  $664\text{ cm}^{-1}$ ,  $688\text{ cm}^{-1}$ ,  $722\text{ cm}^{-1}$ ,  $751\text{ cm}^{-1}$ ,  $863\text{ cm}^{-1}$ ,  $893\text{ cm}^{-1}$ ,  $918\text{ cm}^{-1}$ ,  $936\text{ cm}^{-1}$ ,  $984\text{ cm}^{-1}$ ,  $1010\text{ cm}^{-1}$ ,  $1036\text{ cm}^{-1}$ ,  $1052\text{ cm}^{-1}$ ,  $1092\text{ cm}^{-1}$ ,  $1157\text{ cm}^{-1}$ ,  $1273\text{ cm}^{-1}$ ,  $1303\text{ cm}^{-1}$  и  $1338\text{ cm}^{-1}$ ,  $1499\text{ cm}^{-1}$ ,  $1598\text{ cm}^{-1}$ ,  $1636\text{ cm}^{-1}$  и  $1664\text{ cm}^{-1}$ . TGA кривата фиг. 8b показва остра загуба при сушене от 3,7 % при 170°C.

Всичките кристални форми B, D, E, F, G и H на натриев алендронат съдържат вода в количества от 2,2 до 9,0 тегловни %.

Освен това, изобретението се отнася до нова хидратна форма на натриев алендронат, която има водно съдържание от 1,3 % до 3,1 %.

Друго изпълнение е нова хидратна форма на натриев алендронат, която има водно съдържание от 2,5 % до 3,5 %.

Друго изпълнение е нова хидратна форма на натриев алендронат, която има водно съдържание от 2,8 % до 3,9 %.

Допълнително изпълнение е нова хидратна форма на натриев алендронат, която има водно съдържание от 3,2 % до 5,8 %.

Друго изпълнение е нова хидратна форма на натриев алендронат, която има водно съдържание от 5,1 % до 7,0 %.

Още едно друго изпълнение е нова хидратна форма на натриев алендронат, която има водно съдържание от 6,4 % до 9,0 %.

Изобретението също се отнася до нова кристална форма B на натриев алендронат, която има водно съдържание от 6,4 % до 9,0 %.

Освен това, изобретението се отнася до нова кристална форма D на натриев алендронат, която има водно съдържание от 3,2 % до 5,8 %.

Освен това, изобретението се отнася до нова кристална форма F на натриев алендронат, която има водно съдържание от 1,3 % до 3,1 %.

Освен това, изобретението се отнася до нова кристална форма G на натриев алендронат, която има водно съдържание от 5,1 % до 7,0 %.

Освен това, изобретението се отнася до нова кристална форма E на натриев алендронат, която има водно съдържание от 2,8 % до 3,9 %.

Освен това, изобретението се отнася до нова кристална форма H на натриев алендронат, която има водно съдържание от 2,5 % до 3,5 %.

Изобретението се отнася до нов монохидрат и нов дихидрат на натриев алендронат, имащ

рентгенова дифрактограма по същество както е начертано на фиг. 2а и 3а съответно, с характеристични пикове при  $9,3 \pm 0,2$ ,  $12,4 \pm 0,2$ ,  $13,5 \pm 0,2$ ,  $17,1 \pm 0,2$ ,  $18,5 \pm 0,2$ ,  $19,7 \pm 0,2$ ,  $20,3 \pm 0,2$ ,  $21,0 \pm 0,2$ ,  $21,8 \pm 0,2$ ,  $23,4 \pm 0,2$ ,  $24,3 \pm 0,2$ ,  $24,9 \pm 0,2$ ,  $26,3 \pm 0,2$ ,  $30,0 \pm 0,2$  и  $34,4 \pm 0,2$  степени 2 тета. Форма С както е начертано във фиг. 2с и 3с има значими IR ивици при  $660 \text{ cm}^{-1}$ ,  $745 \text{ cm}^{-1}$ ,  $865 \text{ cm}^{-1}$ ,  $913^{-1}$ ,  $952 \text{ cm}^{-1}$ ,  $966 \text{ cm}^{-1}$ ,  $1017 \text{ cm}^{-1}$ ,  $1046 \text{ cm}^{-1}$ ,  $1128 \text{ cm}^{-1}$ ,  $1174 \text{ cm}^{-1}$ ,  $1235 \text{ cm}^{-1}$ ,  $1340 \text{ cm}^{-1}$ ,  $1402 \text{ cm}^{-1}$ ,  $1544 \text{ cm}^{-1}$ ,  $1606 \text{ cm}^{-1}$  и  $1644 \text{ cm}^{-1}$ . TGA кривата на монохидратната форма С (фиг. 2b) показва загуба при сушене 5,6 %, което означава, че кристалната форма С съдържа стехиометрично количество вода близко да това на монохидрата (стойност на очакваната загуба при сушене: 6,2 %). TGA кривата на дихидратната форма С (фиг. 3b) показва остра загуба при сушене 12,0 %, което означава, че кристалната форма С съдържа стехиометрично количество вода отговарящо на дихидрат (стойност на очакваната загуба при сушене: 11,7 %).

Настоящото изобретение се отнася също до метод за получаване на съединението 4-амино-1-хидроксипропилиден-1, 1-бифосфонова киселина, моносодиева сол, която има водно съдържание от 1,3% до 11,7%, чрез взаимодействие на алендренова киселина с един еквивалент натриева основа във водноорганичен разтворител, избран от групата, състояща се от ацетон, DMSO, DMF, ацетонитрил, алкохоли, полиалкохоли и/или техни етери, пиридин, сулфолан, N-метилпириролидинон и диоксан.

Изобретението се отнася и до метод за получаване на форма D на натриев алендронат, който се състои в обработване на безводна аленд-

ронова киселина в нисш алканол с 1 ек натриева основа и 0 до 4 ек вода, последвано от изолиране на кристален натриев алендронат форма D.

Изобретението се отнася и до метод за получаване на форма E на натриев алендронат, който се състои в обработване на алендренова киселина, която е безводна или монохидратна форма, в нисш алканол с 1 ек натриева основа и 9 до 15 ек вода, последвано от изолиране на кристален натриев алендронат форма E.

Изобретението се отнася и до метод за получаване на форма F на натриев алендронат, който се състои в обработване на алендренова киселина в нисш алканол с 1 ек натриева основа и 5 до 8 ек вода за безводната форма и 3 до 20 ек вода за монохидратната форма, последвано от изолиране на кристален натриев алендронат форма F.

Изобретението се отнася и до метод за получаване на натриев алендронат монохидрат, който се състои в обработване на алендренова киселина в нисш алканол с 1 ек натриева основа и вода при условията описани тук по-нататък, последвано от изолиране на натриев алендронат монохидрат.

Изобретението се отнася и до метод за получаване на форма G на натриев алендронат, който се състои в обработване на алендренова киселина в нисш алканол с 1 ек натриева основа и вода при условията описани тук по-нататък, последвано от изолиране на кристален натриев алендронат форма G.

Типични, но не ограничаващи условия за получаване на натриев алендронат форма G са описани в следващата таблица:

| Исходна алендренова киселина хидратна форма | Разтворител | Предпочитана граница на воден еквивалент | Граница на воден еквивалент |
|---------------------------------------------|-------------|------------------------------------------|-----------------------------|
| монохидрат                                  | метанол     | 20-200                                   | 40-175                      |
| монохидрат                                  | етанол      | 15-100                                   | 20-80                       |
| монохидрат                                  | изопропанол | 5-40                                     | 10-20                       |
| безводна                                    | метанол     | 50-125                                   | 80-100                      |
| безводна                                    | етанол      | 15-40                                    | 25-35                       |

Изобретението се отнася и до метод за получаване на форма G на натриев алендронат, който се състои в обработване на една или повече кристални форми на натриев алендронат, избрана от групата, състояща се от форма B, форма C, форма D, форма E, форма F и форма H, в нисш алканол, за предпочитане етанол, с 20-40 eq вода при условията, описани тук по-нататък, последвано от изолиране на кристален натриев алендронат форма G.

Изобретението се отнася и до метод за получаване на форма G на натриев алендронат, състоящ се в обработване на мононатриевалендронат трихидрат в нисш алканол, за предпочитане етанол, с 25-35 eq вода при условията, описани тук по-нататък, последвано от изолиране на кристален алендронат форма G.

Изобретението се отнася и до метод за получаване на форма G на натриев алендронат, който се състои в обработване на една или повече форми на натриеви алендронатни соли за предпочитане, избрани от групата, състояща се от мононатриева, динатриева, тринатриева и тетранатриева соли, в нисш алканол за предпочитане етанол с 20-40 eq вода при условията, описани тук по-нататък, последвано от изолиране на кристален натриев алендронат форма G. В случай, че изходната натриева сол е по-висока от мононатриева (напр. динатриева, тринатриева или тетранатриева) е необходимо да се прибави киселина, за предпочитане алендронтова киселина, с оглед да се поддържа pH при около 4,4.

Изобретението създава метод за получаване на форма H на натриев алендронат, състоящ се в обработване на алендронтова киселина, която е в безводна или монохидратна форма, в нисш алканол с 1 eq натриева основа и 25 до 35 eq вода, при условията описани тук по-нататък, последвано от изолиране на кристален натриев алендронат форма H.

Изобретението се отнася до метод за получаване на форма B на натриев алендронат, състоящ се в обработка на алендронтова киселина монохидрат в нисш алканол с 1 eq натриева основа и 0 до 4 eq вода, последвано от получаване на кристален натриев алендронат форма B.

Освен това изобретението се отнася до метод за получаване на натриев алендронат дихидрат, състоящ се в обработване на кристален натриев алендронат трихидрат с ефективно ко-

личество средство за сушене, последвано от изолиране на кристалния натриев алендронат дихидрат.

Освен това изобретението се отнася до метод за получаване на натриев алендронат монохидрат, който се състои в обработване на кристален натриев алендронат трихидрат с достатъчно количество средство за сушене, последвано от изолиране на кристален натриев алендронат монохидрат.

Освен това изобретението се отнася до метод за получаване на натриев алендронат монохидрат, който се състои в обработване на натриев алендронат дихидрат с достатъчно количество средство за сушене, последвано от изолиране на кристален натриев алендронат монохидрат.

Изобретението освен това се отнася до фармацевтичен състав, който съдържа натриев алендронат, с водно съдържание от 1,3 до 11,7 % в терапевтично ефективно количество и фармацевтично приемлив носител.

Освен това изобретението се отнася до фармацевтичен състав, който съдържа натриев алендронат във форма B, D, E, F, G и/или H в терапевтично ефективно количество и фармацевтично приемлив носител.

### Кратко описание на чертежите

Фигури 1a, 1b и 1c показват респективно спектъра на прахова рентгенова дифракция, термогравиметричната крива (TGA) и инфрачервения спектър на натриев алендронат форма B.

Фигури 2a, 2b и 2c показват респективно спектъра на прахова рентгенова дифракция, термогравиметричната (TGA) крива и инфрачервения спектър на натриев алендронат монохидрат форма C.

Фигури 3a, 3b и 3c показват респективно спектъра на прахова рентгенова дифракция, термогравиметричната крива (TGA) и инфрачервения спектър на натриев алендронат дихидрат форма C.

Фигури 4a, 4b и 4c показват респективно спектъра на прахова рентгенова дифракция, термогравиметричната крива (TGA) и инфрачервения спектър на натриев алендронат форма D.

Фигури 5a, 5b и 5c показват респективно спектъра на прахова рентгенова дифракция, термогравиметричната крива TGA и инфрачервения спектър на натриев алендронат форма E.

Фигури 6а, 6b и 6с показват респективно спектъра на прахова рентгенова дифракция, термогравиметричната крива (TGA) и инфрачервения спектър на натриев алендронат форма F.

Фигури 7а, 7b и 7с показват респективно спектъра на прахова рентгенова дифракция, термогравиметричната (TGA) крива и инфрачервения спектър на натриев алендронат форма G.

Фигури 8а, 8b и 8с показват респективно спектъра на прахова рентгенова дифракция, термогравиметричната (TGA) крива и инфрачервения спектър на натриев алендронат форма H.

Изобретението разкрива нови хидратни форми на натриев алендронат с водно съдържание от 1,3 % до 11,7 %.

Настоящото изобретение описва също нови кристални форми на натриев алендронат, които са означени като форми B, D, E, F, G и H.

Терминът “водно съдържание” се отнася до съдържанието на вода въз основа на метода загуба при сушене, описан в *Pharmaceutical Forum* vol. 24, № 1, страница 5438 (януари-февруари 1998). Изчисляването на водното съдържание се основава на процента от теглото, което е загубено чрез сушене. За формите G и H терминът “водно съдържание” се отнася до съдържанието на вода въз основа на TGA измервания и етапен анализ в температурен обхват от около 25°C-215°C за форма G и 25°C-200°C за форма H.

Терминът “нисш алканол” се отнася до алканоли, притежаващи 1 до 4 въглеродни атоми. Предпочитаните алканоли включват етанол, метанол и изопропанол.

Терминът “воден еквивалент” означава молни еквиваленти вода.

Терминът “еквиваленти от натриева основа” означава молни еквиваленти натриева основа.

Специалистите от областта ще преценят, че терминът “монохидрат”, когато е използван по отношение на алендроновата киселина се отнася до кристално вещество, което има водно съдържание 6,7 %. Специалистите в областта ще разберат също, че терминът “безводна”, когато е използван във връзка с алендроновата киселина се отнася до алендронена киселина, която по същество не съдържа вода.

Специалистът от областта ще прецени, че терминът “монохидрат”, когато е използван във връзка с мононатриевата сол на алендроновата киселина, се отнася до кристално вещество, ко-

ето има водно съдържание приблизително 6,2 %.

Специалистът в областта също ще прецени, че терминът “дихидрат”, когато е използван във връзка с мононатриевата сол на алендроновата киселина се отнася до кристално вещество, което има водно съдържание от приблизително 11,7 %.

Специалистът в областта също ще прецени, че терминът “1/4 хидрат”, когато е използван във връзка с мононатриевата сол на алендроновата киселина се отнася до кристално вещество, което има водно съдържание от приблизително 1,6 %.

Специалистът в областта също ще прецени, че терминът “1/3 хидрат”, когато е използван във връзка с мононатриевата сол на алендроновата киселина се отнася до кристално вещество, което има водно съдържание от приблизително 2,1 %.

Специалистът в областта също ще прецени, че терминът “хемихидрат”, когато е използван във връзка с мононатриевата сол на алендроновата киселина се отнася до кристално вещество, което има водно съдържание от приблизително 3,2 %.

Специалистът в областта също ще прецени, че терминът “2/3 хидрат”, когато е използван във връзка с мононатриевата сол на алендроновата киселина описва кристално вещество, което има водно съдържание от приблизително 4,2 %.

Специалистът в областта също ще прецени, че терминът “3/4 хидрат”, когато е използван във връзка с мононатриевата сол на алендроновата киселина се отнася до кристално вещество, което има водно съдържание от приблизително 4,7 %.

Специалистът в областта също ще прецени, че терминът “5/4 хидрат”, когато е използван във връзка с мононатриевата сол на алендроновата киселина се отнася до кристално вещество, което има водно съдържание от приблизително 7,6 %.

Специалистът в областта също ще прецени, че терминът “4/3 хидрат”, когато е използван във връзка с мононатриевата сол на алендроновата киселина се отнася до кристално вещество, което има водно съдържание от приблизително 8,1 %.

Специалистът в областта също ще прецени, че терминът “3/2 хидрат”, когато е използван във връзка с мононатриевата сол на алендроновата киселина се отнася до кристално вещество, което има водно съдържание от приблизително 9,1 %.

Накрая, специалистът в областта ще прецени, че терминът “трихидрат”, когато е използван във връзка с мононатриевата сол на алендроновата киселина се отнася до кристално

вещество, което има водно съдържание от приблизително 16,6 %.

Терминът "натриева основа" се отнася до натриев хидроксид и натриев алкоксид в нисш алкохол.

Алендронова киселина може да се получи по методи, които са добре известни в областта. M. I. Kabachnik et al., *Izv. Akad. Nauk USSR, Ser. Khim.*, 2, 433 (1978) описват реакция за получаване на алендронова киселина.

Алендронова киселина може да се получи също по метод описан в US 4,621,077. Ще бъде преценено, че когато алендронова киселина се прекристализира из вода, както в горния метод, се образува монохидрат.

Натриев алендронат трихидрат може да се получи по метод, описан в US 4,922,007.

Съдържанията на всички цитирани източници са включени за справка.

Монохидратът на алендроновата киселина може да се превърне в безводна алендронова киселина чрез нагриване във вакуум-сушилня при 110-220°C, при вакуум по-малко от 5 mm Hg, в продължение на 24 h.

В съгласие с аспекта на метода от настоящото изобретение, безводна алендронова киселина както е получена по който и да е от известните методи се прибавя към нисш алкохол, за предпочитане етанол, заедно с натриева основа, за предпочитане натриев хидроксид и количество вода, което зависи от желаната кристална форма на натриев алендронат. Молното съотношение на натриева основа към алендронова киселина е 1:1. Специалистите в областта ще преценят, че по-високо съотношение на NaOH ще даде нежеланите динатриева и тринатриева соли. Реакционната смес се кипи под обратен хладник, като се разбърква енергично в продължение на приблизително 15 h, като pH на течната фаза остава постоянно (приблизително pH 7). След това се изолира кристален натриев алендронат, за предпочитане чрез филтриране след охлаждане до стайна температура, промиване с абсолютен етанол, в даден случай промиване с абсолютен етилов етер и сушене една нощ във вакуум сушилня при стайна температура и при налягане от 10 до 15 mm живак. За целите на настоящото описание стайна температура е от около 20°C до около 25°C.

В съгласие с аспектите от настоящото

изобретение, в което монохидрат на алендроновата киселина се превръща в натриев алендронат, монохидрат на алендроновата киселина както е получен по някой от известните методи се прибавя към алкохол, за предпочитане етанол, заедно с натриева основа, за предпочитане натриев хидроксид и желаното количество вода. Количеството на водата зависи от желаната кристална форма. Молното съотношение на натриева основа към алендронова киселина е 1:1. Реакционната смес се кипи под обратен хладник като се разбърква енергично в продължение на приблизително 15 h, като pH на течната фаза остава постоянно (приблизително pH 7). След това кристалният натриев алендронат се изолира, за предпочитане чрез филтриране след охлаждане до стайна температура, последвано от промиване с абсолютен етанол, промиване с абсолютен етер и сушене една нощ във вакуум-сушилня при стайна температура и при налягане от 10 mm до 15 mm живак.

В съгласие с аспектите от настоящото изобретение, в което натриев алендронат трихидрат (форма C) се превръща в натриев алендронат дихидрат (форма C), натриев алендронат трихидрат, както е получен по някой от известните методи се прибавя към алкохол, който по същество не съдържа вода, за предпочитане абсолютен етанол. Тази смес се обработва със средство за сушене, за предпочитане чрез кипене на сместа под обратен хладник, при което образуваният кондензат преминава през 3 Å молекулни сита. Тегловно:тегловно съотношение на молекулните сита към натриевия алендронат трихидрат е за предпочитане 2:1 и особено за предпочитане 12:5. Кипенето на сместа под обратен хладник продължава за предпочитане 24 h с разбъркване. След това натриевият алендронат дихидрат се изолира, за предпочитане чрез филтриране след охлаждане до стайна температура, промиване с абсолютен етер и сушене една нощ във вакуум сушилня при стайна температура и при налягане от 10 mm до 15 mm живак.

В съгласие с аспектите от настоящото изобретение, в което натриев алендронат трихидрат (форма C) се превръща в натриев алендронат монохидрат (форма C), натриев алендронат трихидрат, както е получен по някой от известните в областта методи се прибавя към алкохол, който по същество не съдържа вода, за предпо-

читане абсолютен етанол. Тази смес се обработва със средство за сушене, за предпочитане чрез кипене на сместа под обратен хладник, при което образуваният кондензат преминава през 3 Å молекулни сита. Ако и когато първата част от молекулните сита се изчерпи, се използва втора порция пресни молекулни сита. Тегловно:тегловното съотношение на молекулните сита към натриевия алендронат трихидрат е около 2:1 и особено за предпочитане 12:5. Кипенето на сместа под обратен хладник се извършва за предпочитане в продължение на 24 h с разбъркване. Сместа се оставя да се охлади до стайна температура преди повторно зареждане с еквивалентно количество молекулни сита. След това натриевият алендронат монохидрат се изолира, за предпочитане чрез охлаждане до стайна температура, филтриране, промиване с абсолютен етер и сушене една нощ във вакуум-сушилня и налягане от 10 mm до 15 mm живак.

В съгласие с настоящото изобретение, новите кристални форми от натриев алендронат и новите хидратни форми натриев алендронат могат да се приготвят като фармацевтични състави, които са особено полезни за лечение на костна резорбция при болести на костите, включително остеопороза и болест на Paget. Такива състави могат да съдържат една от новите кристални и хидратни форми на натриев алендронат с фармацевтично приемливи носители и/или ексципиенти.

Например тези състави могат да се приготвят като лекарства, които да се прилагат орално, парентерално, ректално, трансдермално, букално или назално. Подходящите форми за орално приложение включват таблетки, пресовани или обвити пилули, дражета, сашети, твърди или желатинови капсули, подезични таблетки, сиропи и суспензии; за парентерално приложение изобретението създава ампули или флакони, които включват водни или неводни разтвори или емулсии; за ректално приложение са създадени супозитории с хидрофилни или хидрофобни ве-хикולי и за тонично приложение като унгвенти или аерозоли готови форми известни в областта; за трансдермално приложение са създадени системи за подаване, известни в областта; и за назално приложение са създадени подходящи аерозолни системи за подаване, известни в областта.

Образците от прахова рентгенова дифрак-

ция се получават по методи, известни в областта, като се използва Philips X-ray powder diffractometer, Goniometer model 1050/70 със скорост на сканиране 2° на минута.

Термогравиметричните криви се получават по методи, известни в областта като се използва Mettler TGA TG50. Теглото на пробите е около 10 mg. Температурният обхват е от 25°C до най-малко 200°C със скорост 10°C/min. Пробите се продухvat с азот-газ със скорост на потока 40 ml/min. Използват се стандартни 150 ml алуминиеви тигли.

Инфрачервените спектри се получават по методи, известни в областта като се използва спектрометър Perkin Elmer FT-IR Paragon. Пробите се анализират в нуйолов филм. Спектрите се получават при 4 cm<sup>-1</sup> разрешение и 16 сканирания всеки.

Атомен абсорбционен анализ се получава по познати методи от областта като се използва Perkin Elmer 5000 Flame Atomic Absorption instrument. Съдържанието на натрий се определя спрямо стандартни разтвори, получени от Merck и Aldrich.

## 25 Примери за изпълнение на изобретението

Настоящото изобретение ще бъде разбрано по-добре от експерименталните подробности, които следват. Обаче, специалистът в областта лесно ще прецени, че разглежданите специфични методи и резултати са просто илюстративни за изобретението, както е описано по-пълно в претенциите, които следват по-нататък.

### Пример 1

Получаване на монохидрат на алендроновата киселина

Алендренова киселина се кристализира из вода, за да се получи монохидрат. Полученият монохидрат на алендроновата киселина се суши при 50°C при 10 mm Hg налягане в продължение на 15 h, за да се получи сух монохидрат на алендроновата киселина съдържащ 6,9 % вода.

### Пример 2

Получаване на безводна алендренова киселина

Монохидратът на алендроновата киселина получен в пример 1 се суши по-нататък при 110-120°C при 1 mm Hg в продължение на 4 h, като се получава безводна алендренова киселина. Водното съдържание е 0,3 тегл. %.



## Пример 3

Получаване на натриев алендронат от безводна алендроновата киселина

Колба от 250 ml се снабдява с механична бъркалка, термометър и обратен хладник. Колбата се зарежда с 41,1 ml разтвор на натриев хидроксид в етанол (0,49 N, 20,1 mmol), 8,9 ml етанол, вода (0 до 40 mol eq. съгласно желаната кристална форма) и 5 g (20,1 mmol) безводна алендроновата киселина. Реакционната смес се кипи при енергично разбъркване в продължение на около 15 h, като рН на течната фаза остава постоянно (приблизително рН 7). След охлаждане на реакционната смес до стайна температура, твърдото вещество се филтрира, промива се с абсолютен етанол и се суши една нощ във вакуум-сушилня (10-15 mm Hg, стайна температура) като се получава 96-99 % натриев алендронат, който има следните кристални форми: кристална форма D, когато се използват 0-4 (за предпочитане 0-2) mol. eq. вода; кристална форма F, когато се използват 5-8 (за предпочитане 6-7) mol. eq. вода; кристална форма E, когато се използват 9-15 (за предпочитане 12) mol. eq. вода; и кристална форма G, когато се използват 15-40 (за предпочитане 25-35) mol. eq. вода. Мононатриевата сол се потвърждава чрез атомна абсорбция и чрез измерване на рН на 0,5 % воден разтвор на солта (приблизително рН 4,4).

## Пример 4

Получаване на натриев алендронат от монохидрат на алендроновата киселина

Колба от 250 ml се снабдява с механична бъркалка, термометър и обратен хладник. Колбата се зарежда с 38,2 ml разтвор на натриев хидроксид в етанол (0,49 N, 18,7 mmol), 4,8 ml етанол, вода (0 до 100 mol. eq. съгласно желаната кристална форма) и 5 g (18,7 mmol) монохидрат на алендроновата киселина. Реакционната смес се кипи при енергично разбъркване в продължение на около 15 h, докато се постигне стабилност на рН на течната фаза (приблизително рН 7). След охлаждане на реакционната смес до стайна температура утайката се филтрира, промива се с абсолютен етанол и се суши една нощ във вакуум-сушилня (10-15 mm Hg, стайна температура) като се получава 96-99 % натриев алендронат, който има следните кристални форми: кристална форма B (когато са използвани 0-4 (за предпочитане 0-2) mol. eq. вода; кристал-

на форма F, когато са използвани 3-5 mol. eq. вода; кристална форма E, когато са използвани 11-13 (за предпочитане 12) mol. eq. вода; и кристална форма G, когато са използвани 15-100 (за предпочитане 20-80) mol. eq. вода.

Мононатриевата сол се потвърждава чрез атомна абсорбция и чрез измерване на рН на 0,5 % воден разтвор на солта (приблизително рН 4,4).

Водното съдържание се определя като се използва TGA техника, нагряване на пробата до 230°C и изчисляване на острия етап на LOD (загуба при сушене), който настъпва над 150°C.

## Пример 5

Получаване на натриев алендронат дихидрат

Еднолитрова колба се снабдява с магнитна пръчка-бъркалка, фуния за екстракция по Soxhlet (оперативен обем 150 ml), заредена с 3Å молекулни сита (60 g) и обратен хладник свързан със сушилна тръба с 3Å молекулни сита. Колбата се зарежда с натриев алендронат трихидрат (25 g) и абсолютен етанол (450 ml, об. % вода < 0,1 %). Сместа се кипи с разбъркване в продължение на 24 h. След охлаждане до стайна температура твърдото вещество се филтрира, промива се с абсолютен етилов етер и се суши една нощ във вакуум-сушилня (10-15 mm Hg, стайна температура) като се получава натриев алендронат дихидрат.

## Пример 6

Получаване на натриев алендронат монохидрат

Еднолитрова колба се снабдява с бъркалка с магнитна пръчка, фуния за екстракция по Soxhlet (оперативен обем 150 ml) заредена с 3Å молекулни сита (60 g) и обратен хладник, свързан със сушилна тръба с 3Å молекулни сита. Колбата се зарежда с натриев алендронат трихидрат (25 g) и абсолютен етанол (450 ml, об. % вода < 0,1 %). Сместа се кипи с разбъркване в продължение на 24 h. След охлаждане до стайна температура, използваните молекулни сита се заместват с нова порция от 3Å молекулни сита (60 g) и кипенето под обратен хладник продължава допълнително още 24 h. След охлаждане до стайна температура твърдото вещество се филтрира, промива се с абсолютен етилов етер и се суши една нощ във вакуумна сушилня (10-15 mm Hg, стайна температура) като се получава натриев алендронат монохидрат.

## Пример 7

Получаване на натриев алендронат форма G от монохидрат на алендроновата киселина

Получаване на водноетанолов разтвор на натриев хидроксид

Смесват се абсолютен етанол (250 ml) и вода (59 ml, 35 x 0,094 mol). Натриев хидроксид (3,8 g, анализ 99 %, 0,094 mol) се разтваря в 45 ml от този воден етанол. Останалият воден етанол се използва за приготвяне на суспензия от монохидрат на алендроновата киселина.

Еднолитрова колба се снабдява с механична бъркалка, термометър и обратен хладник. Колбата се зарежда с монохидрат на алендроновата киселина (25 g, 0,094 mol) и воден етанол. Сместа се нагрява до кипене с разбъркване. Водно-етаноловият натриев хидроксид се прибавя на капки към суспензията от монохидрат на алендроновата киселина във воден етанол в продължение на 3 h при кипене под обратен хладник и енергично разбъркване. След това сместа се разбърква под обратен хладник допълнително в продължение на 15 h. Сместа се охлажда до стайна температура при разбъркване. Твърдото вещество се филтрира, промива се с абсолютен етанол, след това с абсолютен етилов етер и се суши една нощ във вакуум-сушилня (10-15 mm Hg, стайна температура) като се получават 26,2 g натриев алендронат, притежаващ кристална форма G.

## Пример 8

Получаване на натриев алендронат форма G от монохидрат на алендроната киселина

Получаване на водно-етанолов натриев хидроксид

Смесват се абсолютен етанол (250 ml) и вода (59 ml, 35 x 0,094 mol). Натриев хидроксид (3,8 g, анализ 99 %, 0,094 mol) се разтварят в 45 ml от този воден етанол. Оставащият воден етанол се използва да се получи суспензия от алендроната киселина монохидрат.

Еднолитрова колба се снабдява с механична бъркалка, термометър и обратен хладник. Колбата се зарежда с монохидрат на алендроновата киселина (25 g, 0,094 mol) и воден етанол. Сместа се нагрява до кипене, с разбъркване. Водно-етаноловият натриев хидроксид се прибавя на капки към суспензията от монохидрат на алендроновата киселина във воден етанол в продължение на 3 h при кипене под обратен хлад-

ник и енергично разбъркване. След това сместа се разбърква под обратен хладник допълнително в продължение на 15 h. Сместа се охлажда до стайна температура при разбъркване.

5 Твърдото вещество се филтрира, промива се с абсолютен етанол, след това с абсолютен етилов етер и се суши една нощ във вакуум-сушилня (10-15 mm Hg, стайна температура) като се получават 26,2 g натриев алендронат, притежаващ кристална форма G.

## Пример 9

Получаване на натриев алендронат форма G от монохидрат на алендроновата киселина

Получаване на водно-етанолов натриев хидроксид

15 Смесват се абсолютен етанол (250 ml) и вода (59 ml, 35 x 0,094 mol). Натриев хидроксид (3,8 g, анализ 99 %, 0,094 mol) се разтварят в 45 ml от този воден етанол. Оставащият воден етанол се използва да се получи суспензия от алендроната киселина монохидрат.

20 Еднолитрова колба се снабдява с механична бъркалка, термометър и обратен хладник. Колбата се зарежда с монохидрат на алендроновата киселина (25 g, 0,094 mol) и воден етанол. Сместа се нагрява до кипене с разбъркване. Водно-етаноловият натриев хидроксид се прибавя на капки към суспензията от монохидрат на алендроновата киселина във воден етанол в продължение на 3 h при кипене под обратен хладник и силно разбъркване. След това сместа се разбърква под обратен хладник допълнително в продължение на 15 h. Сместа се охлажда до стайна температура при разбъркване. Твърдото вещество се филтрира, промива се с абсолютен етанол, след това с абсолютен етилов етер и се суши една нощ във вакуум-сушилня (10-15 mm Hg, 40-50°C) като се получават 26,2 g натриев алендронат, притежаващ кристална форма G.

## Пример 10

Получаване на натриев алендронат форма G от монохидрат на алендроната киселина

Получаване на водно-етанолов натриев хидроксид

45 Смесват се абсолютен етанол (250 ml) и вода (59 ml, 35 x 0,094 mol). Натриев хидроксид (3,8 g, анализ 99 %, 0,094 mol) се разтварят в 45 ml от този воден етанол. Оставащият воден етанол се използва да се получи суспензия от алендроната киселина монохидрат.

Еднолитрова колба се снабдява с механична бъркалка, термометър и обратен хладник. Колбата се зарежда с монохидрат на алендроновата киселина (25 g, 0,094 mol) и воден етанол. Сместа се нагрива до кипене с разбъркване. Водно-етаноловият натриев хидроксид се прибавя на капки към суспензията от монохидрат на алендроновата киселина във воден етанол в продължение на 3 h при кипене под обратен хладник и силно разбъркване. След това сместа се разбърква под обратен хладник допълнително в продължение на 15 h. Сместа се охлажда до стайна температура при разбъркване. Твърдото вещество се филтрира, промива се с абсолютен етанол, след това с абсолютен етилов етер и се суши една нощ във вакуум-сушилня (10-15 mm Hg, 40-50°C) като се получават 26,2 g натриев алендронат, притежаващ кристална форма G.

#### Пример 11

Получаване на натриев алендронат форма G от натриев алендронат трихидрат

Суспензия от натриев алендронат трихидрат 1,0 g (3,08 mmol) във воден етанол (10 ml етанол + 1,9 ml вода) се кипи под обратен хладник с разбъркване в продължение на 15 h. След охлаждане до стайна температура твърдото вещество се филтрира, промива се с абсолютен етанол и етер и се суши една нощ във вакуум-сушилня (10-15 mm Hg, стайна температура) като се получават 0,9 g натриев алендронат съдържаш кристална форма G.

#### Пример 12

Получаване на натриев алендронат форма H от монохидрат на алендроновата киселина

Получаване на водно-етанолов натриев хидроксид

Смесват се абсолютен етанол (50 ml) и вода (6,7 ml, 20 x 0,019 mol). Натриева основа (0,76 g, анализ 99 %, 0,019 mol) се разтварят в 8,5 ml от този воден етанол. Оставащият воден етанол се използва да се получи суспензия от алендроновата киселина монохидрат.

Колба от 250 ml се снабдява с механична бъркалка, термометър, фуния за откапване и обратен хладник. Колбата се зарежда с монохидрат на алендроновата киселина (5 g, 0,019 mol) и воден етанол. Водно-етаноловият натриев хидроксид се прибавя на капки към суспензията от монохидрат на алендроновата киселина във воден етанол в продължение на 15 min при кипене

под обратен хладник и енергично разбъркване. След това сместа се разбърква под обратен хладник допълнително в продължение на 15 h. След това сместа се охлажда до стайна температура при разбъркване. Твърдото вещество се филтрира, промива се с абсолютен етанол, след това с абсолютен етилов етер и се суши една нощ във вакуум-сушилня (10-15 mm Hg, стайна температура) като се получават 5,2 g натриев алендронат, притежаващ кристална форма H.

Въпреки че тук са описани някои понастоящем предпочитани изпълнения на изобретението, на специалистите от областта ще бъде очевидно, че варианти и модификации на описаните изпълнения на изобретението могат да бъдат направени без да се излиза от духа и обхвата на изобретението. В съгласие с това, предвидено е изобретението да се ограничава само от обхвата изискван от приложените претенции и приложимите правила на закона.

#### Патентни претенции

1. Нова хидратна форма на натриев алендронат, представляващ съединението мононатриева сол на 4-амино-1-хидроксипутилен-1,1-бисфосфонова киселина с водно съдържание от 1.3 до 11.7 %.

2. Хидратна форма на съединение съгласно претенция 1, която е всяка от хидратните форми избрани от групата състояща се от 1/4 хидрат, 1/3 хидрат, хемихидрат, 2/3 хидрат, монохидрат, 5/4 хидрат, 4/3 хидрат, 3/2 хидрат и дехидрат.

3. Съединение съгласно претенция 1, при което съединението има съдържание на вода от 5,1 до 7,0 %.

4. Съединение съгласно претенция 3, при което съединението има съдържание на вода 6,2 %.

5. Съединение съгласно претенция 1, при което съединението е мононатриев алендронат хемихидрат.

6. Съединение съгласно претенция 3, при което съединението има пикове на прахова рентгенова дифракция, със стойност на две тета  $12.7 \pm 0.2$ ,  $16.2 \pm 0.2$ ,  $17.3 \pm 0.2$ ,  $17.6 \pm 0.2$ ,  $24.8 \pm 0.2$  и  $25.5 \pm 0.2$ .

7. Метод за получаване на съединение съгласно всяка от претенциите от 3 до 6, характеризиращ се с това, че включва етапите на:

a) въздействие на 1 eq на 4-амино-1-хид-

роксибутилен-1,1-бисфосфонова киселина с 1 eq натриева база в нисш алканол, съдържащ 5 до 200 eq вода, и

b) изолиране на съединението съгласно всяка от претенциите от 3 до 6.

8. Метод съгласно претенция 7, характеризира се с това, че съединението 4-амино-1-хидроксибутилен-1,1-бисфосфонова киселина е под формата на монохидрат.

9. Метод съгласно претенция 7, характеризира се с това, че нисшия алканол е избран от група, състояща се от метанол, етанол и изопропанол.

10. Метод съгласно претенция 7, характеризира се с това, че натриевата база е избрана от група, състояща се от натриев хидроксид, натриев метоксид и натриев етоксид.

11. Метод съгласно претенция 7, характеризира се с това, че съединението 4-амино-1-хидроксибутилен-1,1-бисфосфонова киселина е в безводна форма.

12. Метод за получаване на съединението съгласно всяка от претенциите от 3 до 6, характеризира се с това, че включва етапите:

a) въздействие на 4-амино-1-хидроксибутилен-1,1-бисфосфонова киселина моонатриева сол в нисш алканол с 20-40 eq вода и

b) изолиране на съединението.

13. Метод съгласно претенция 12, характеризира се с това, че нисшия алканол от етап a) е етанол.

14. Метод за получаване на съединението съгласно всяка от претенциите от 3 до 6, характеризира се с това, че включва етапите:

a) въздействие на 4-амино-1-хидроксибутилен-1,1-бисфосфонова киселина динатриева сол в нисш алканол с 20-40 eq вода и 1 eq алендренова киселина и

b) изолиране на съединението.

15. Метод съгласно претенция 14, характеризира се с това, че нисшия алканол от етап a) е етанол.

16. Метод за получаване на съединението съгласно всяка от претенциите от 3 до 6, характеризира се с това, че включва етапите:

a) въздействие на 4-амино-1-хидроксибутилен-1,1-бисфосфонова киселина тринатриева сол в нисш алканол с 20-40 eq вода и 2 eq алендренова киселина и

b) изолиране на съединението.

17. Метод съгласно претенция 16, характеризира се с това, че нисшия алканол от етап a) е етанол.

18. Метод за получаване на съединението съгласно всяка от претенциите от 3 до 6, характеризира се с това, че включва етапите:

a) въздействие на 4-амино-1-хидроксибутилен-1,1-бисфосфонова киселина тетранатриева сол в нисш алканол с 20-40 eq вода и 3 eq алендренова киселина и

b) изолиране на съединението.

19. Метод съгласно претенция 18, характеризира се с това, че нисшия алканол от етап a) е етанол.

20. Метод съгласно претенция 12, характеризира се с това, че натриевата сол на 4-амино-1-хидроксибутилен-1,1-бисфосфоновата киселина е моонатриева сол трихидрат.

21. Съединение съгласно претенция 3, което се характеризира с пикове на прахова рентгенова дифракция при стойности на две тета  $9.3 \pm 0.2$ ,  $12.4 \pm 0.2$ ,  $13.5 \pm 0.2$ ,  $26.3 \pm 0.2$  и  $30.0 \pm 0.2$ .

22. Метод за получаване на съединение съгласно претенция 21, характеризира се с това, че се състои от следните етапи:

a) въздействие на 4-амино-1-хидроксибутилен-1,1-бисфосфонова киселина моонатриев трихидрат с ефективно количество средство за сушене и

b) изолиране на съединението.

23. Метод съгласно претенция 22, характеризира се с това, че реакцията от етап a) се провежда в етанол.

24. Съединение съгласно претенция 1, с водно съдържание от 2.8 до 3.9%.

25. Съединение съгласно претенция 24, с водно съдържание от 3.2 %.

26. Съединение съгласно претенция 24, което се характеризира с пикове на прахова рентгенова дифракция при стойности на две тета  $7.0 \pm 0.2$ ,  $9.3 \pm 0.2$  и  $14.0 \pm 0.2$ .

27. Метод за получаване на съединение съгласно претенция 5 и 24, характеризира се с това, че се състои от следните етапи:

a) въздействие на 4-амино-1-хидроксибутилен-1,1-бисфосфонова киселина в нисш алканол с 1 eq натриева база и 9 до 15 eq вода и

b) изолиране на съединението.

28. Метод съгласно претенция 27, характеризира се с това, че съединението 4-амино-

1-хидроксипутилен-1,1-бисфосфонова киселина е във форма на монохидрат.

29. Метод съгласно претенция 27, характеризира се с това, че нисшия алканол е избран от групата, състояща се от метанол, етанол и изопропанол.

30. Метод съгласно претенция 27, характеризира се с това, че натриевата база е избрана от групата, състояща се от натриев хидроксид, натриев метоксид и натриев етоксид.

31. Метод съгласно претенция 27, характеризира се с това, че съединението 4-амино-1-хидроксипутилен-1,1-бисфосфонова киселина е в безводна форма.

32. Съединение съгласно претенция 1, с водно съдържание от 2,5 до 3,5%.

33. Съединение съгласно претенция 32, което се характеризира с пикове на прахова рентгенова дифракция при стойности на две тета  $9.2 \pm 0.2$ ,  $14.2 \pm 0.2$ ,  $15.0 \pm 0.2$ ,  $17.1 \pm 0.2$ ,  $20.7 \pm 0.2$ ,  $22.0 \pm 0.2$  и  $22.4 \pm 0.2$ .

34. Метод за получаване на съединение съгласно претенция 2 или 32, характеризира се с това, че се състои от следните етапи:

а) въздействие на 4-амино-1-хидроксипутилен-1,1-бисфосфонова киселина в нисш алканол с 1 ек натриева база и 17 до 22 ек вода и  
б) изолиране на съединението.

35. Метод съгласно претенция 34, характеризира се с това, че съединението 4-амино-1-хидроксипутилен-1,1-бисфосфонова киселина е във форма на монохидрат.

36. Метод съгласно претенция 34, характеризира се с това, че нисшия алканол е избран от групата, състояща се от метанол, етанол и изопропанол.

37. Метод съгласно претенция 34, характеризира се с това, че натриевата база е избрана от групата, състояща се от натриев хидроксид, натриев метоксид и натриев етоксид.

38. Съединение съгласно претенция 1, с водно съдържание от 6,4 до 9,0 %.

39. Съединение съгласно претенция 38, което се характеризира с пикове на прахова рентгенова дифракция при стойности на две тета  $12.2 \pm 0.2$ ,  $13.3 \pm 0.2$ ,  $14.8 \pm 0.2$ ,  $15.8 \pm 0.2$ ,  $16.3 \pm 0.2$  и  $17.2 \pm 0.2$ .

40. Метод за получаване на съединение съгласно претенция 2 или 38, характеризира се с това, че включва следните етапи:

а) въздействие на 4-амино-1-хидроксипутилен-1,1-бисфосфонова киселина в нисш алканол с 1 ек натриева база и 0 до 4 ек вода и  
б) изолиране на съединението.

41. Метод съгласно претенция 40, характеризира се с това, че съединението 4-амино-1-хидроксипутилен-1,1-бисфосфонова киселина е във форма на монохидрат.

42. Метод съгласно претенция 40, характеризира се с това, че нисшия алканол е избран от групата, състояща се от метанол, етанол и изопропанол.

43. Метод съгласно претенция 40, характеризира се с това, че натриевата база е избрана от групата, състояща се от натриев хидроксид, натриев метоксид и натриев етоксид.

44. Съединение съгласно претенция 1, с водно съдържание от 3,2 до 5,8 %.

45. Съединение съгласно претенция 44, което се характеризира с пикове на прахова рентгенова дифракция при стойности на две тета  $13.1 \pm 0.2$ ,  $15.2 \pm 0.2$ ,  $16.3 \pm 0.2$ ,  $22.3 \pm 0.2$ ,  $22.5 \pm 0.2$ ,  $23.4 \pm 0.2$  и  $23.7 \pm 0.2$ .

46. Метод за получаване на съединение съгласно претенция 2 или 44, характеризира се с това, че включва следните етапи:

а) въздействие на безводна 4-амино-1-хидроксипутилен-1,1-бисфосфонова киселина в нисш алканол с 1 ек натриева база и 0 до 4 ек вода и  
б) изолиране на съединението.

47. Метод съгласно претенция 46, характеризира се с това, че съединението 4-амино-1-хидроксипутилен-1,1-бисфосфонова киселина е в безводна форма.

48. Метод съгласно претенция 47, характеризира се с това, че нисшия алканол е избран от групата, състояща се от метанол, етанол и изопропанол.

49. Метод съгласно претенция 47, характеризира се с това, че натриевата база е избрана от групата, състояща се от натриев хидроксид, натриев метоксид и натриев етоксид.

50. Съединение съгласно претенция 1, с водно съдържание от 1,3 до 3,1 %.

51. Съединение съгласно претенция 50, което се характеризира с пикове на прахова рентгенова дифракция при стойности на две тета  $13.0 \pm 0.2$ ,  $13.4 \pm 0.2$ ,  $14.2 \pm 0.2$ ,  $19.1 \pm 0.2$  и  $19.4 \pm 0.2$ .

52. Метод за получаване на съединение съгласно претенция 2 или 50, характеризиращ се с това, че включва следните етапи:

- а) въздействие на 4-амино-1-хидроксипутилен-1,1-бисфосфонова киселина в нисш алканол с 1 eq натриева база и 3 до 20 eq вода и
- б) изолиране на съединението.

53. Метод съгласно претенция 52, характеризиращ се с това, че съединението 4-амино-1-хидроксипутилен-1,1-бисфосфонова киселина е в монохидратна форма.

54. Метод съгласно претенция 52, характеризиращ се с това, че нисшия алканол е избран от групата, състояща се от метанол, етанол и изопропанол.

55. Метод съгласно претенция 52, характеризиращ се с това, че натриевата база е избрана от групата, състояща се от натриев хидроксид, натриев метоксид и натриев етоксид.

56. Метод съгласно претенция 52, характеризиращ се с това, че съединението 4-амино-1-хидроксипутилен-1,1-бисфосфонова киселина е в безводна форма.

57. Съединение съгласно претенция 1, при което съединението е алендронат мононатриев дихидрат.

58. Съединение съгласно претенция 1, с водно съдържание 11,7 %.

59. Съединение съгласно претенция 58, което се характеризира с пикове на прахова рентгенова дифракция при стойности на две тета  $9.5 \pm 0.2$ ,  $12.4 \pm 0.2$ ,  $13.5 \pm 0.2$ ,  $26.3 \pm 0.2$  и  $30.0 \pm 0.2$ .

60. Метод за получаване на съединение съгласно претенция 57 или 58, характеризиращ се с това, че включва следните етапи:

- а) въздействие на 4-амино-1-хидроксипутилен-1,1-бисфосфонова киселина мононатриева сол трихидрат с ефективно количество средство за сушене и
- б) изолиране на 4-амино-1-хидроксипутилен-1,1-бисфосфонова киселина мононатриева сол дихидрат.

61. Фармацевтичен състав, характеризиращ се с това, че включва фармацевтично ефективно количество от съединение съгласно претенции 1, 3, 24, 32, 38, 44 и 50.

62. Използване на съединение съгласно всяка от претенциите 1, 3, 24, 32, 38, 44 и 50 за производство на медикамент за лечение и/или предпазване от загуба на костна маса в субект.

63. Метод за получаване на съединение съгласно претенция 1, характеризиращ се с това, че включва етапите:

- а) взаимодействие на 1 eq 4-амино-1-хидроксипутилен-1,1-бисфосфонова киселина с 1 eq натриева база във водноорганичен разтворител, избран от групата, състояща се от ацетон, DMSO, DMF, ацетонитрил, алкохоли, полиалкохоли, полиалкохолетери, пиридин, сулфолан, N-метилпириролидинон и диоксан и
- б) изолиране на съединението съгласно претенция 1.

64. Метод за получаване на съединение съгласно претенция 3, характеризиращ се с това, че включва етапите на:

- а) взаимодействие на 1 eq от 4-амино-1-хидроксипутилен-1,1-бисфосфонова киселина с 1 eq натриева база във водноорганичен разтворител, избран от групата, състояща се от ацетон, DMSO, DMF, ацетонитрил, алкохоли, полиалкохоли, полиалкохолетери, пиридин, сулфолан, N-метилпириролидинон и диоксан и
- б) изолиране на съединението съгласно претенция 3.

65. Метод за получаване на съединение съгласно претенция 24, характеризиращ се с това, че включва етапите:

- а) взаимодействие на 4-амино-1-хидроксипутилен-1,1-бисфосфонова киселина с 1 eq натриева база във водноорганичен разтворител, избран от групата, състояща се от ацетон, DMSO, DMF, ацетонитрил, алкохоли, полиалкохоли, полиалкохолетери, пиридин, сулфолан, N-метилпириролидинон и диоксан, и
- б) изолиране на споменатото съединение съгласно претенция 24.

66. Метод за получаване на съединение съгласно претенция 38, характеризиращ се с това, че се състои в:

- а) взаимодействие на 4-амино-1-хидроксипутилен-1,1-бисфосфонова киселина с 1 eq натриева основа във водноорганичен разтворител, избран от групата, състояща се от ацетон, DMSO, DMF, ацетонитрил, алкохоли, полиалкохоли, полиалкохолетери, пиридин, сулфолан, N-метилпириролидинон и диоксан, и
- б) изолиране на споменатото съединение съгласно претенция 38.

67. Метод за получаване на съединение съгласно претенция 44, характеризиращ се с това, че се състои в:

- а) взаимодействие на 4-амино-1-хидроксипутилен-1,1-бисфосфонова киселина с 1 eq натриева основа във водноорганичен разтворител, избран от групата, състояща се от ацетон, DMSO, DMF, ацетонитрил, алкохоли, полиалкохоли, полиалкохолетери, пиридин, сулфолан, N-метилпириролидинон и диоксан, и
- б) изолиране на споменатото съединение съгласно претенция 44.

а) взаимодействие на 4-амино-1-хидрок-  
сibuтилиден-1,1-бисфосфонова киселина с 1 eq  
натриева основа във водноорганичен  
разтворител, избран от групата, състояща се от  
ацетон, DMSO, DMF, ацетонитрил, алкохоли, 5  
полиалкохоли, полиалкохолетери, пиридин,  
сулфолан, N-метилпиролидинон и диоксан, и

б) изолиране на споменатото съединение  
съгласно претенция 44.

68. Метод за получаване на съединение 10  
съгласно претенция 50, характеризиращ се с  
това, че се състои в:

а) взаимодействие на 4-амино-1-хидрок-  
сibuтилиден-1,1-бисфосфонова киселина с 1 eq  
натриева основа във водноорганичен разтво- 15  
рител, избран от групата, състояща се от ацетон,  
DMSO, DMF, ацетонитрил, алкохоли, полиал-  
кохоли, полиалкохолетери, пиридин, сулфолан,  
N-метилпиролидинон и диоксан, и

б) изолиране на споменатото съединение 20  
съгласно претенция 50.

69. Метод за получаване на съединение  
съгласно претенция 58, характеризиращ се с  
това, че се състои в:

а) взаимодействие на 4-амино-1-хидрок-  
сibuтилиден-1,1-бисфосфонова киселина с 1 eq  
натриева основа във водноорганичен разтво-  
рител, избран от групата, състояща се от ацетон,  
DMSO, DMF, ацетонитрил, алкохоли, полиал-  
кохоли, полиалкохолетери, пиридин, сулфолан,  
N-метилпиролидинон и диоксан, и

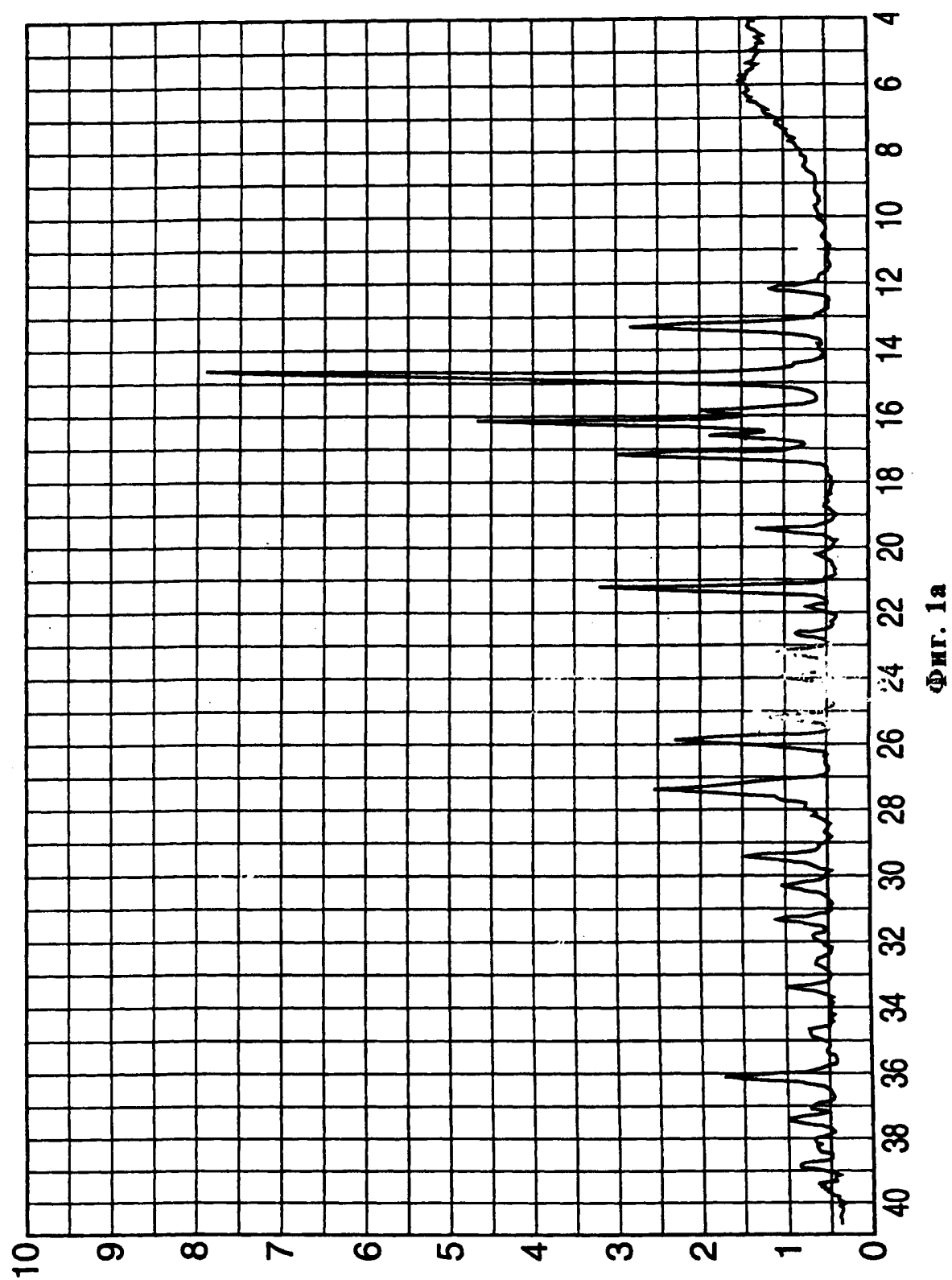
б) изолиране на споменатото съединение  
съгласно претенция 58.

70. Метод за получаване на съединение  
съгласно претенция 3, характеризиращ се с това,  
че се състои в:

а) взаимодействие на 1 eq 4-амино-1-хид-  
роксibuтилиден-1,1-бисфосфонова киселина с 1 eq  
натриева основа във водноорганичен разтвори- 15  
тел, избран от групата, състояща се от ацетон,  
DMSO, DMF, ацетонитрил, алкохоли, полиалко-  
холи, полиалкохолетери, пиридин, сулфолан, N-  
метилпиролидинон и диоксан, и

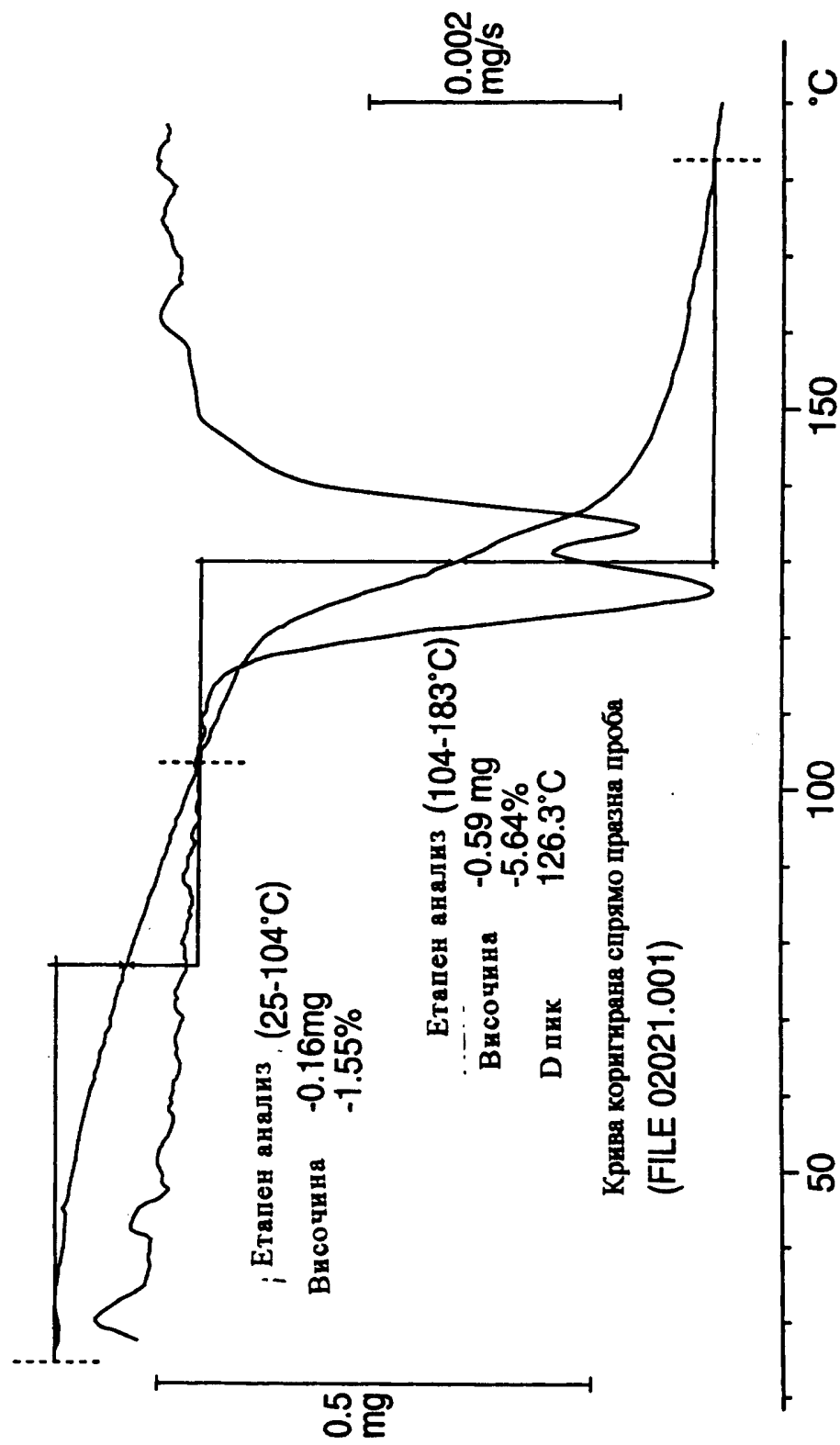
б) изолиране на съединението съгласно  
претенция 3.

**Приложение: 8 фигури**

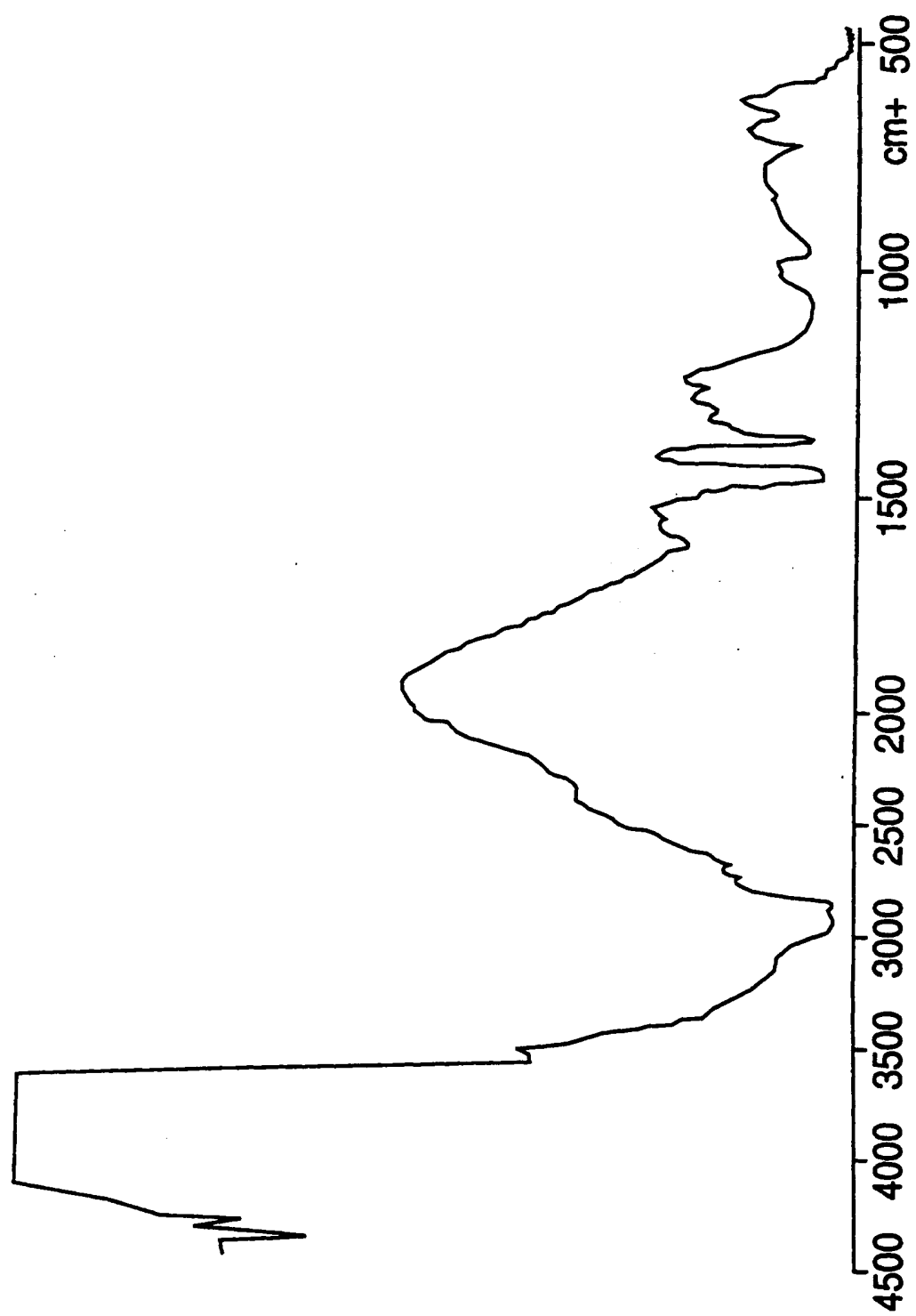




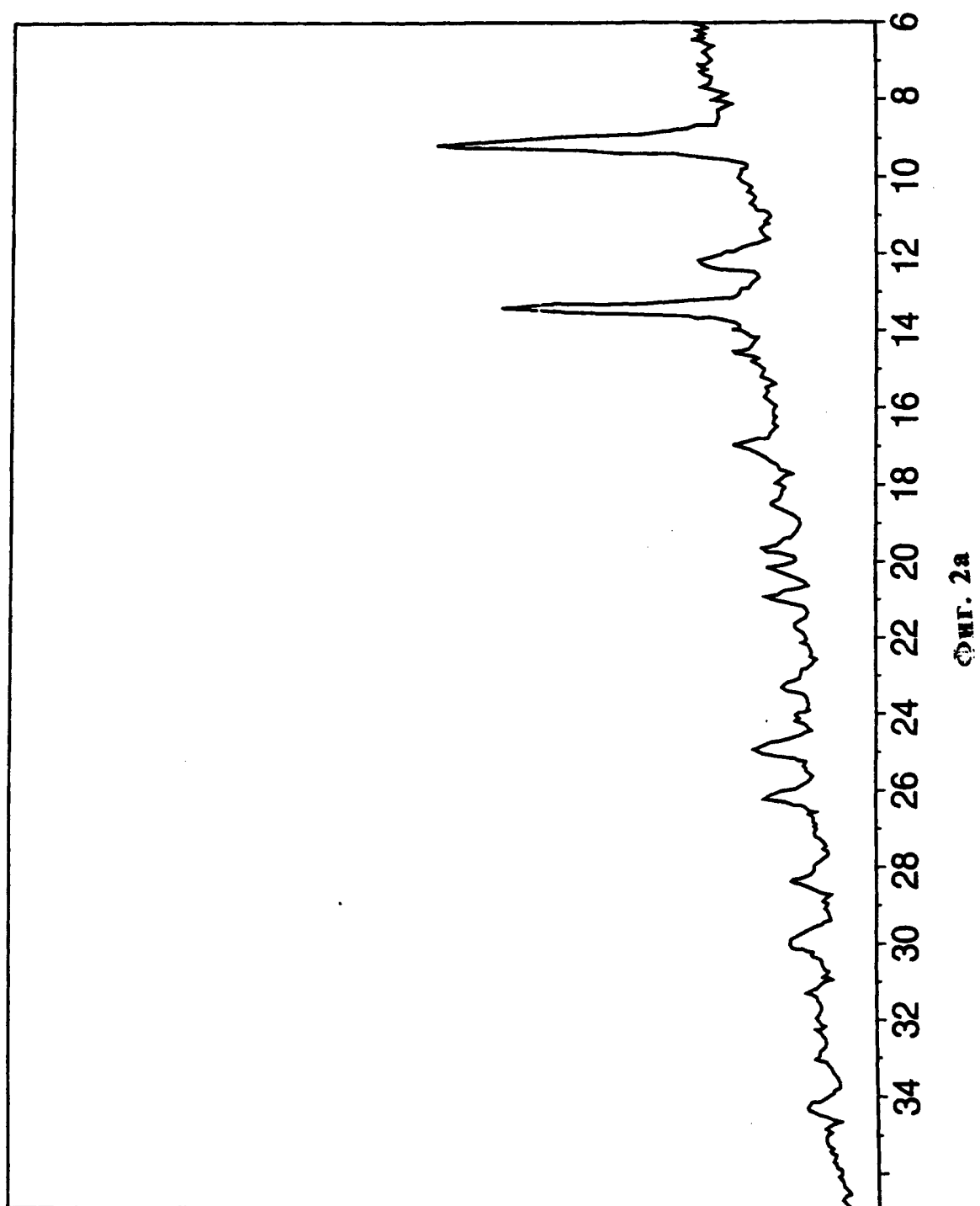
Натриев алендронат NF-600  
10.470 mg Rate 10.0 °C/min

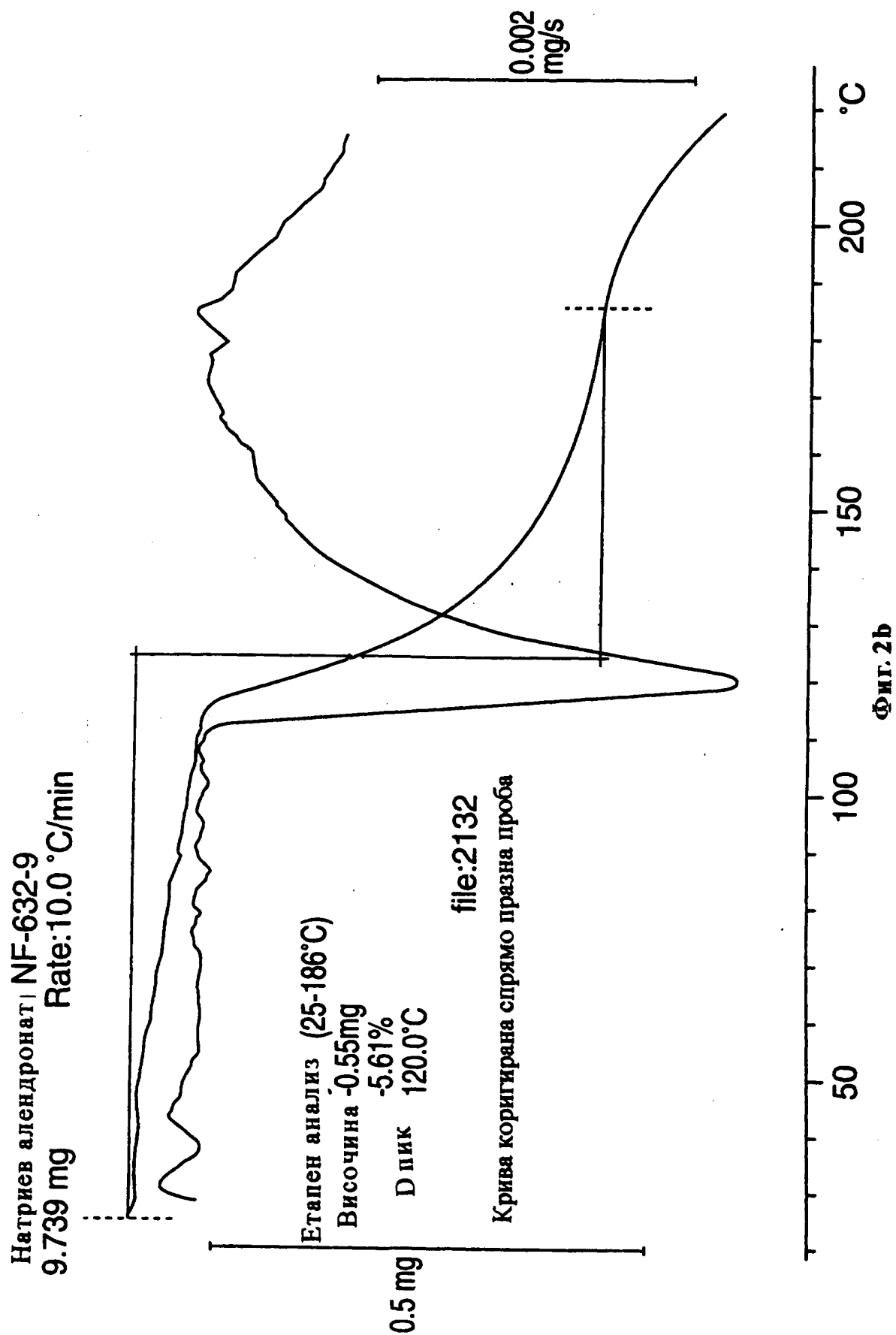


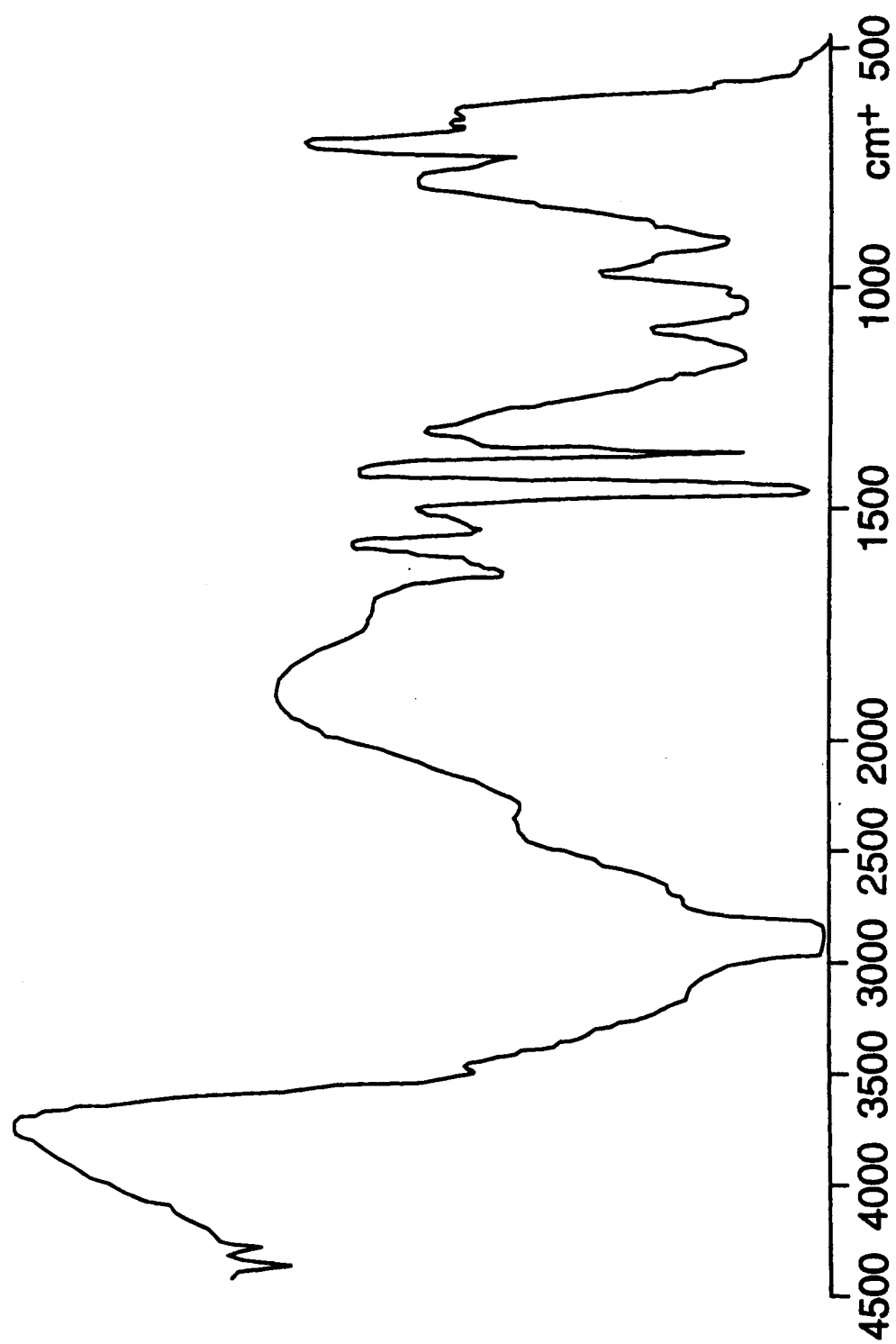
Фиг. 1b



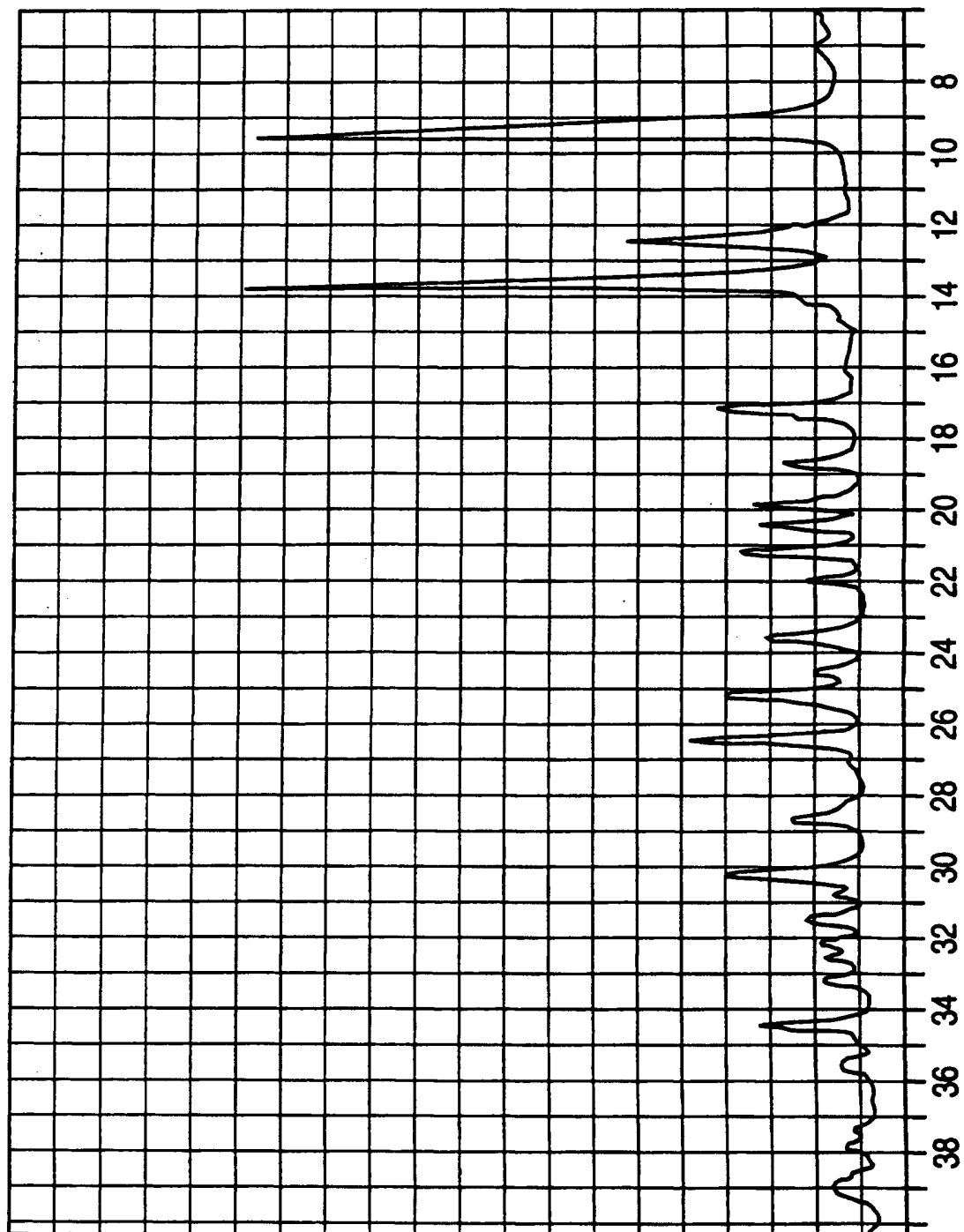
Фиг. 1с





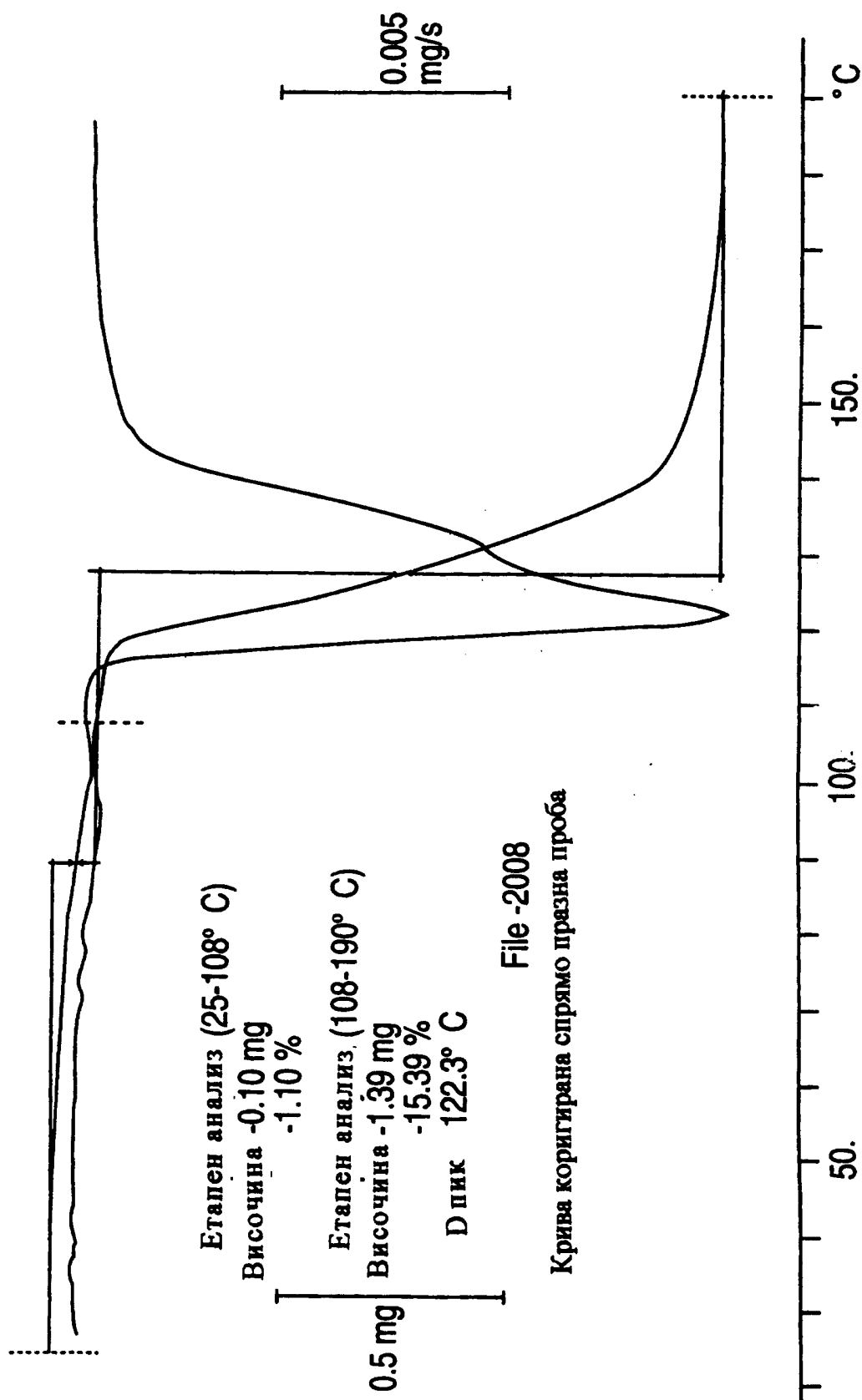


Фиг. 2с



Фиг 3а

Натриев алендронат NF-595  
9.038 mg Rate: 10.0 °C/min

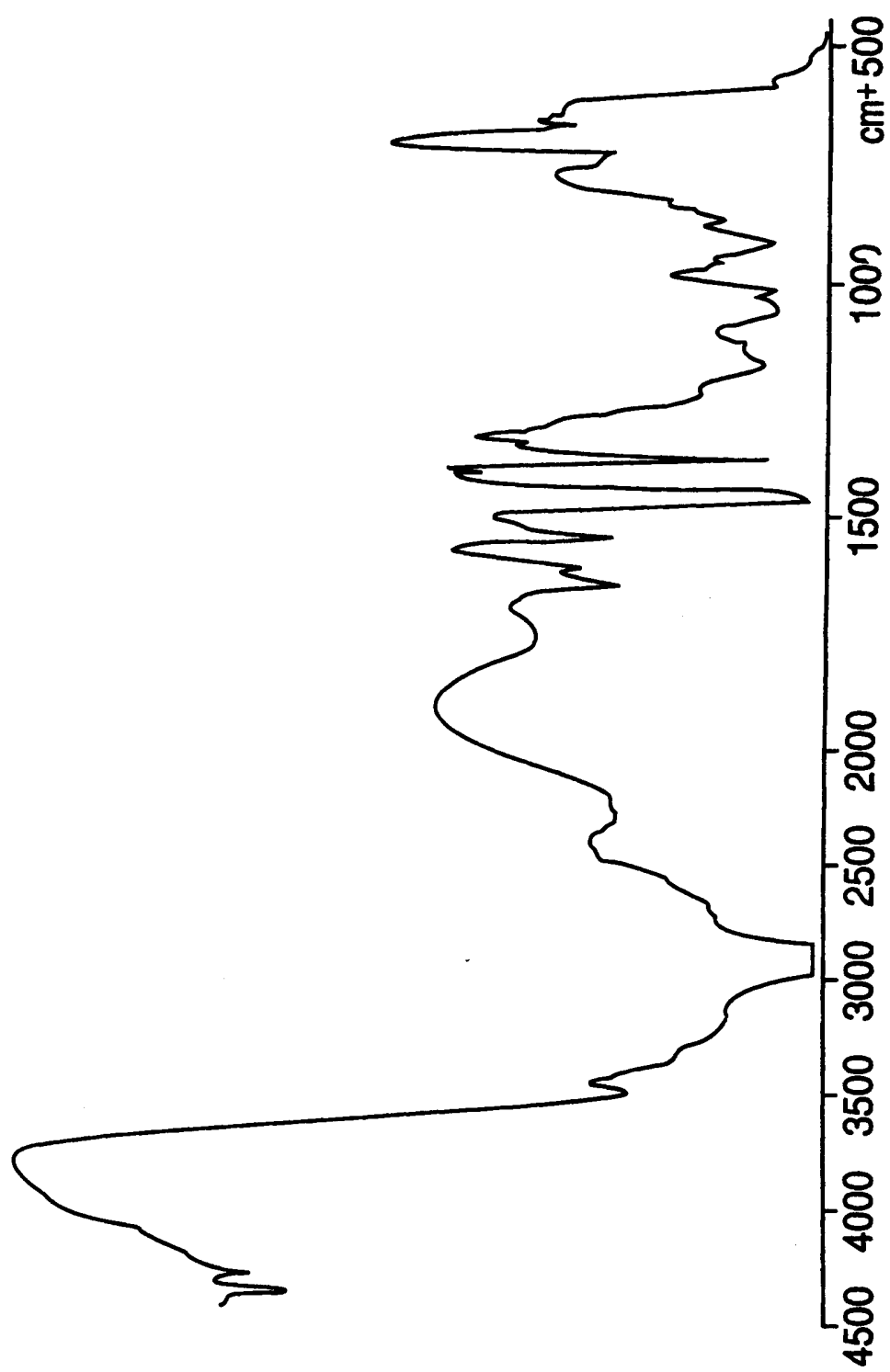


File -2008

Крива коригирана спрямо празна проба

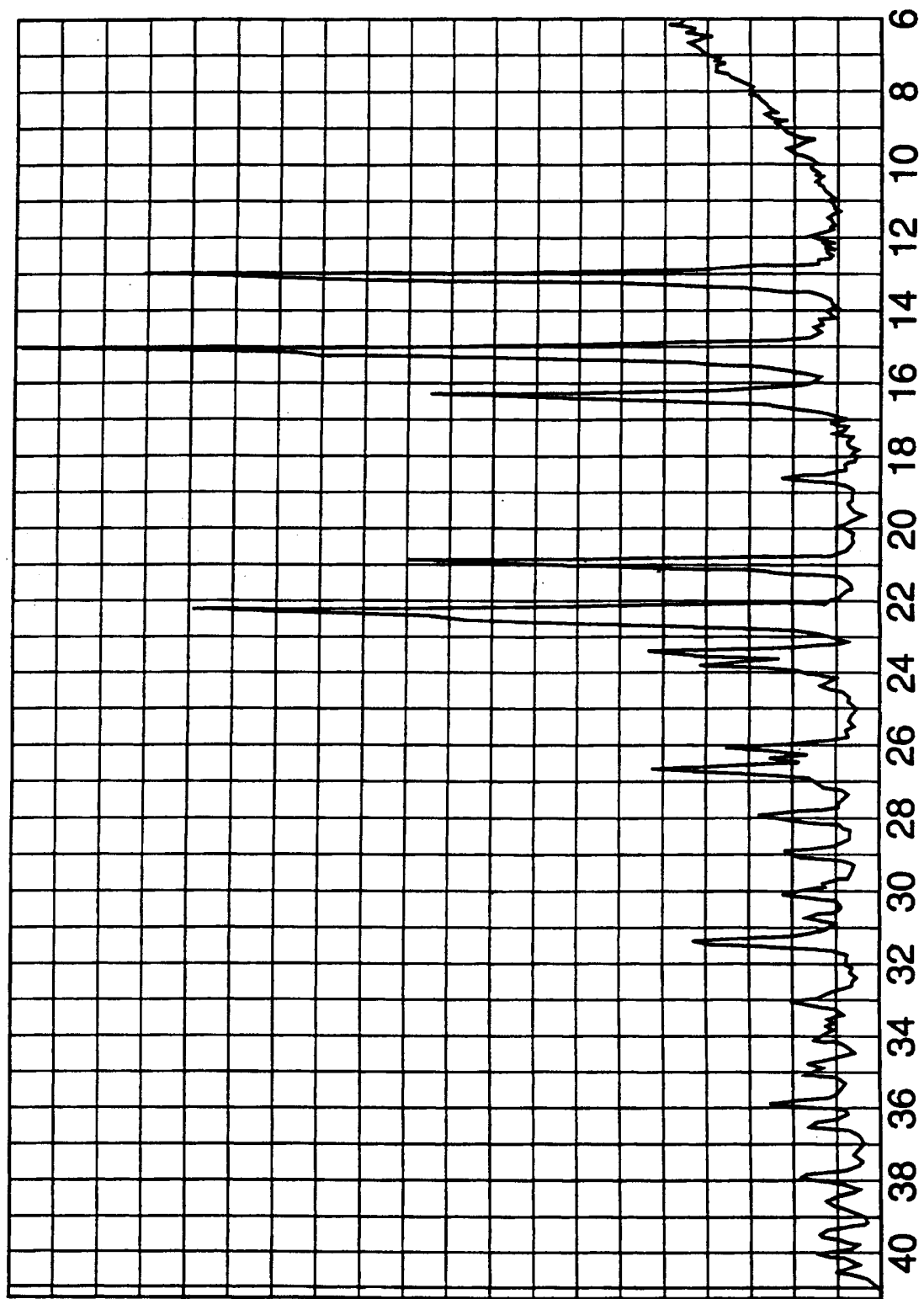
Фиг. 3b

65329 B1



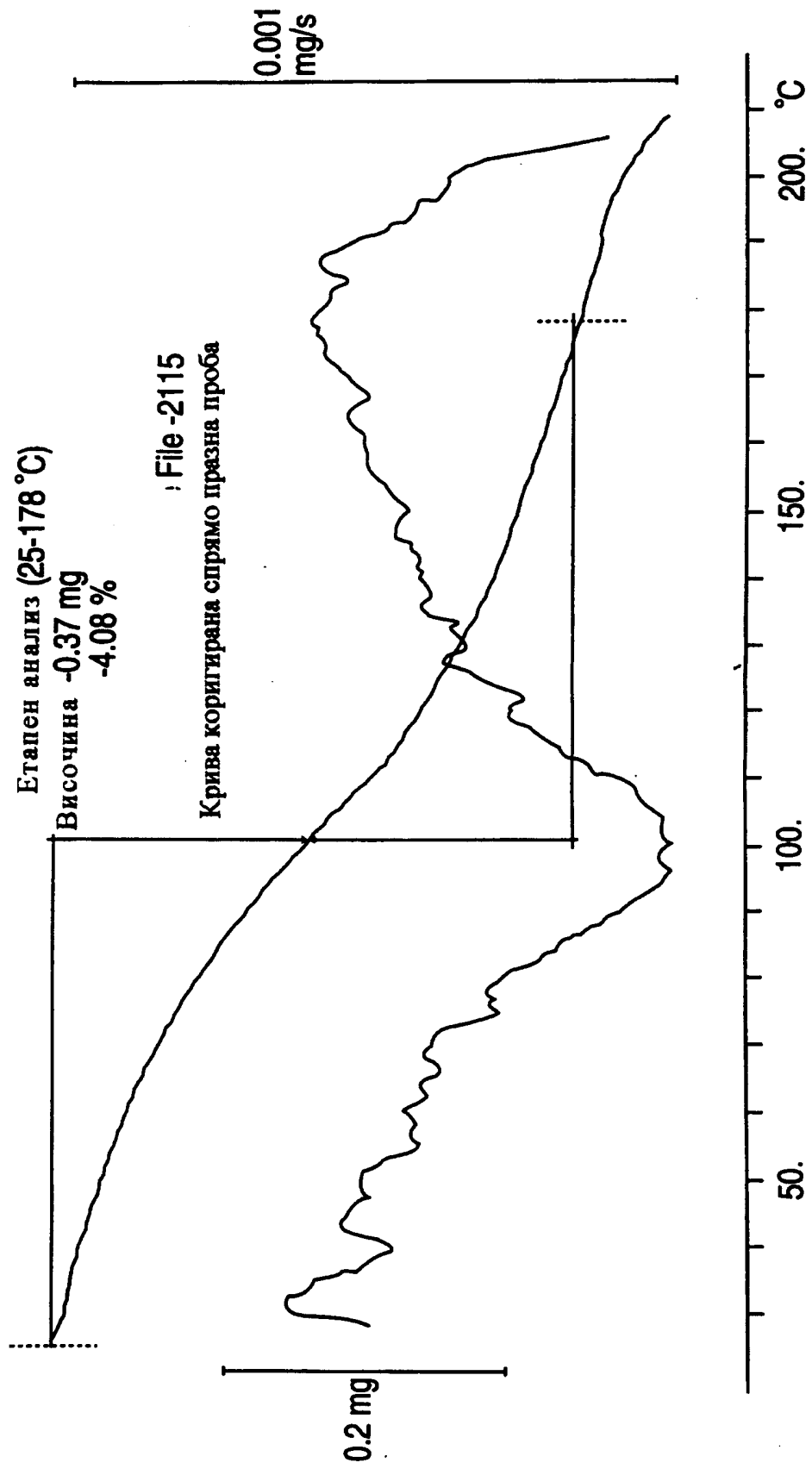
Фиг. 3с



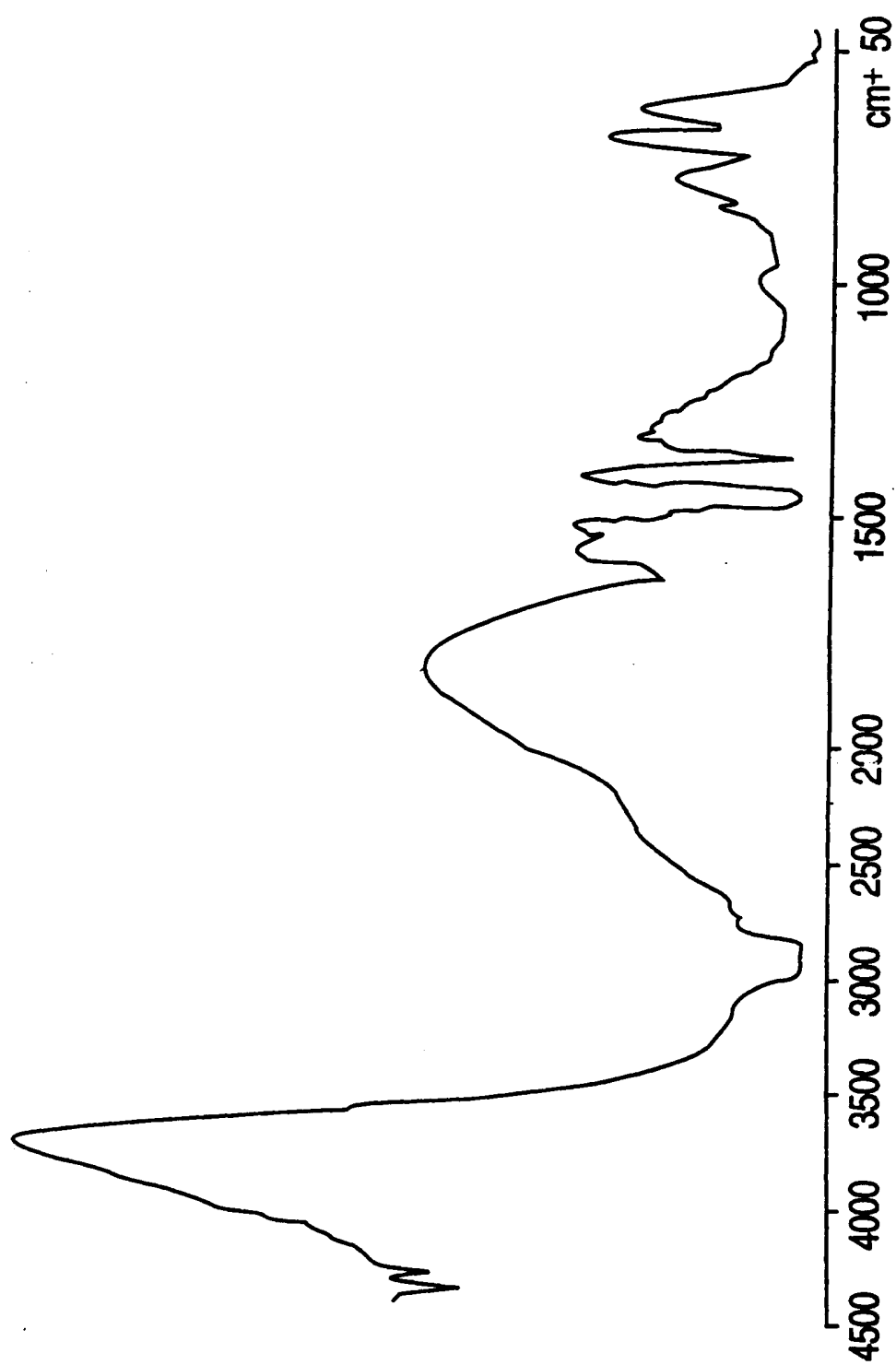


Фиг. 4а

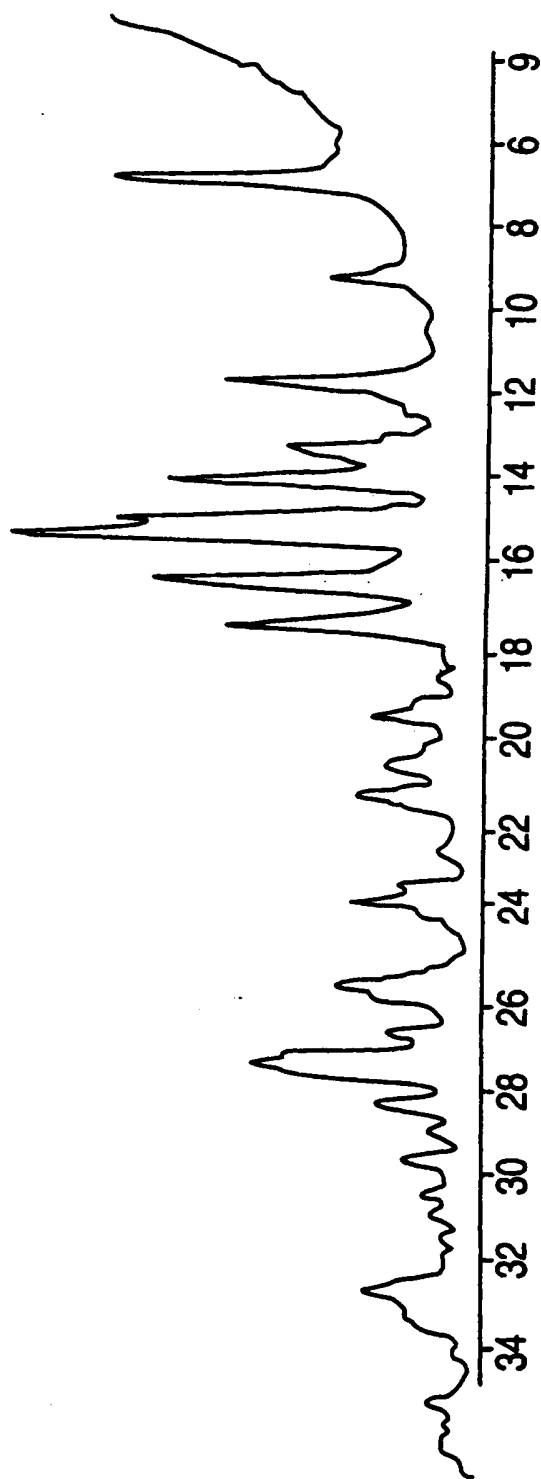
Натриев алендронат NF-636  
9.143 mg Rate: 10.0 °C/min



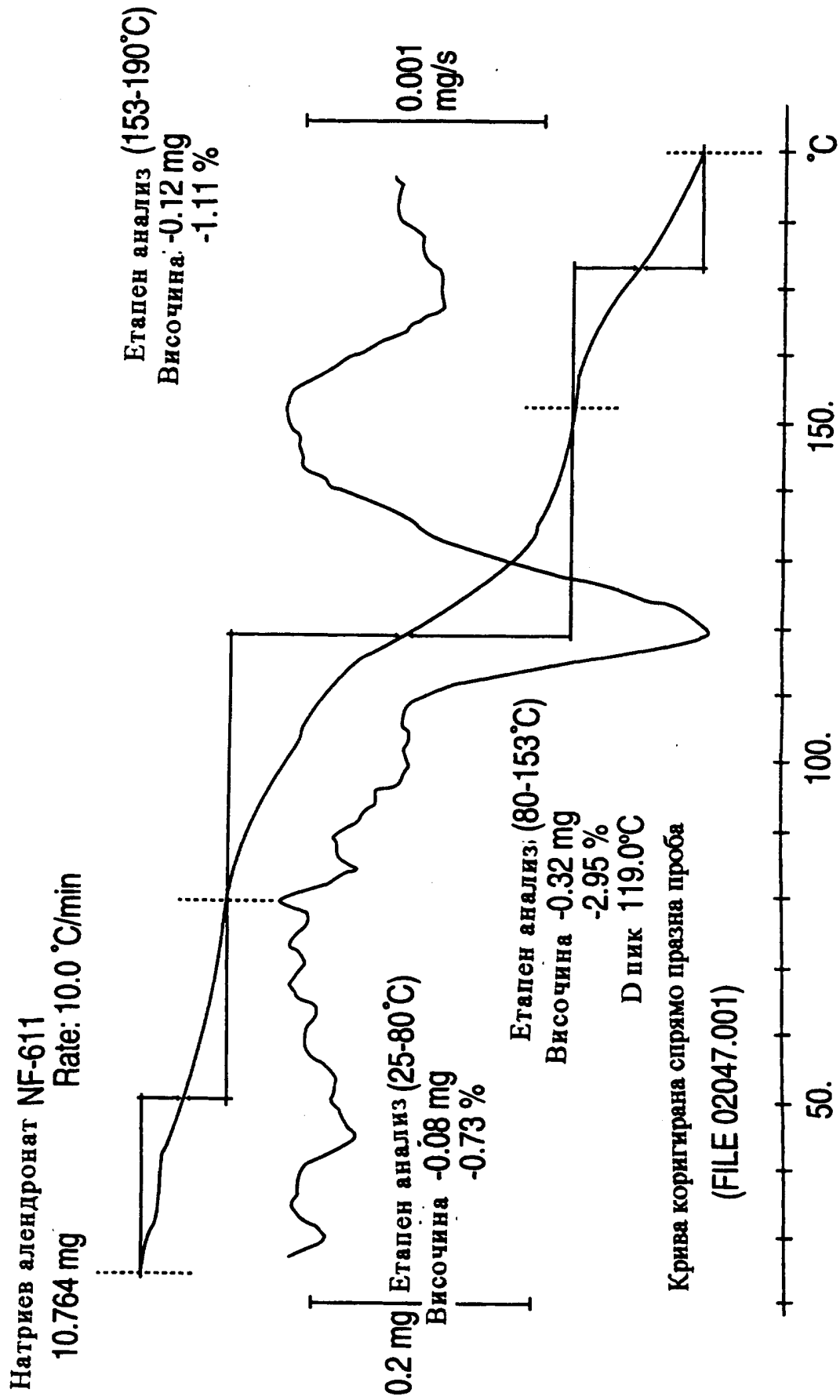
Фиг. 4b



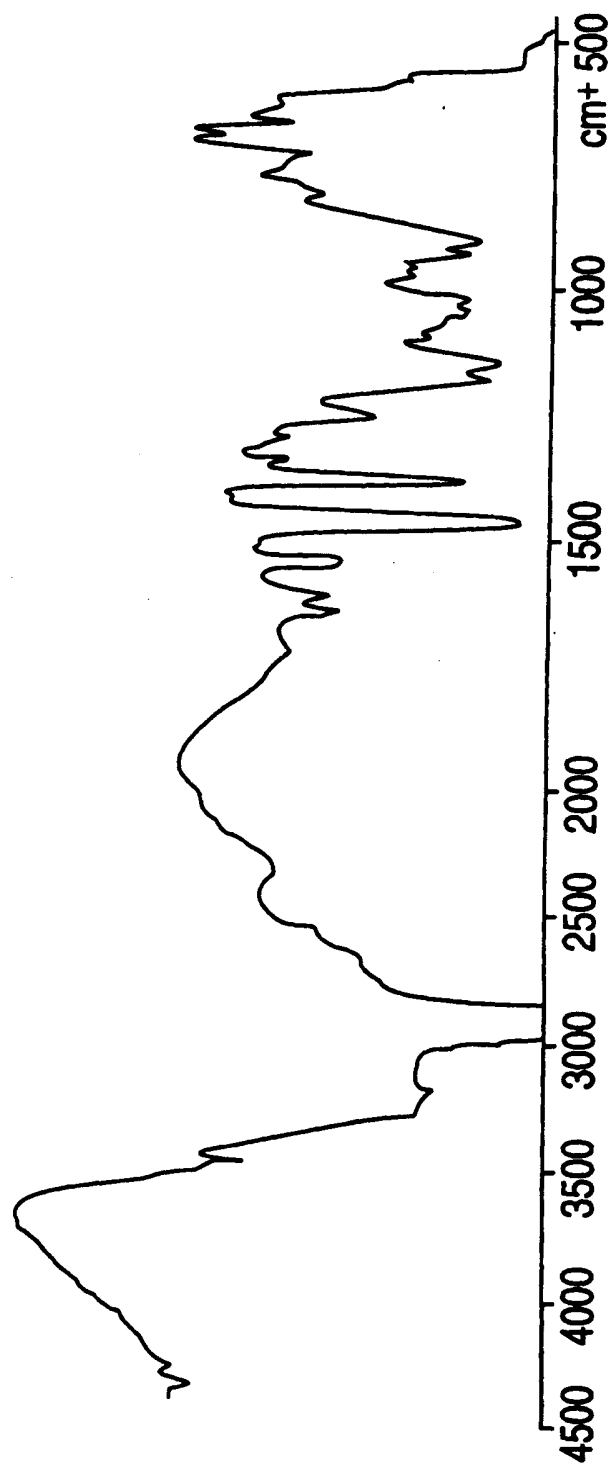
Фиг. 4с



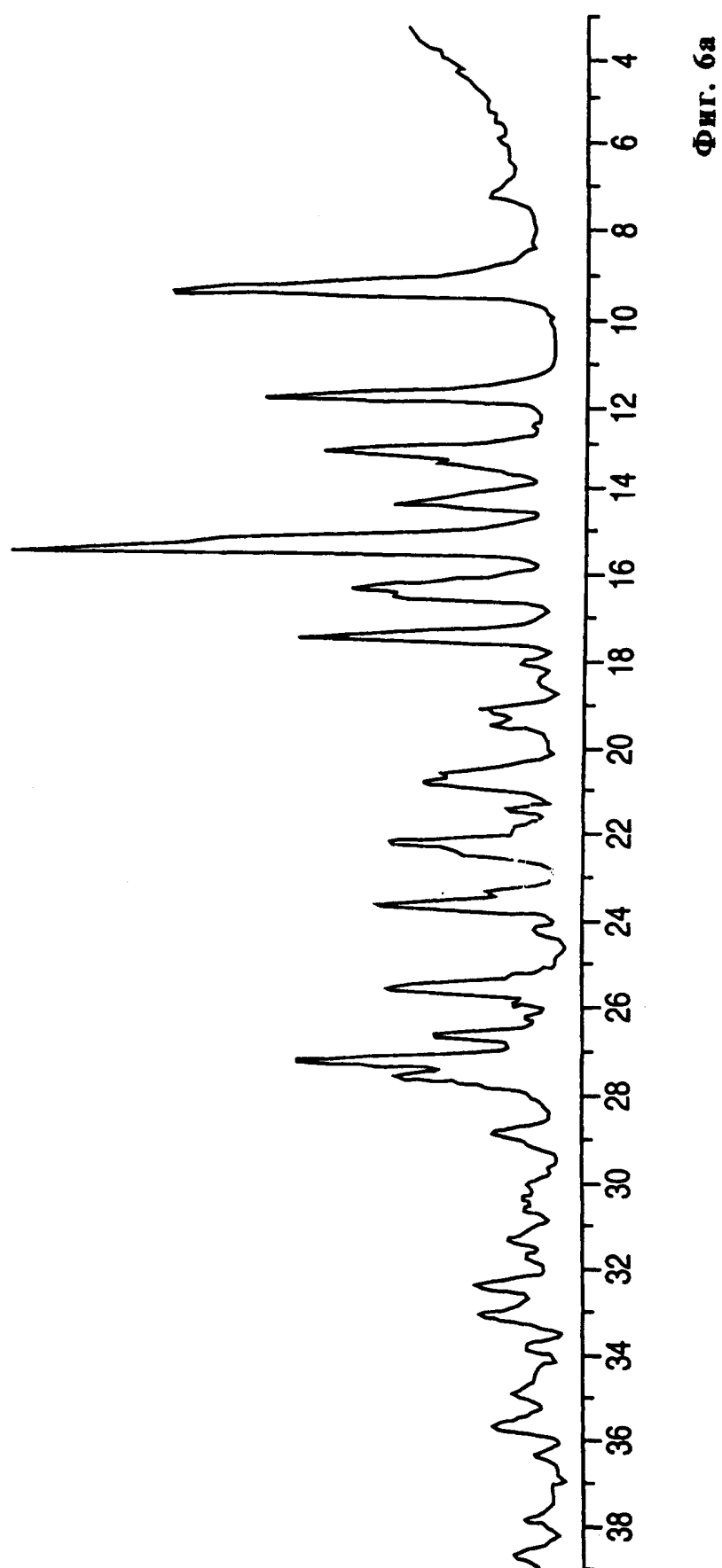
Фиг. 5а



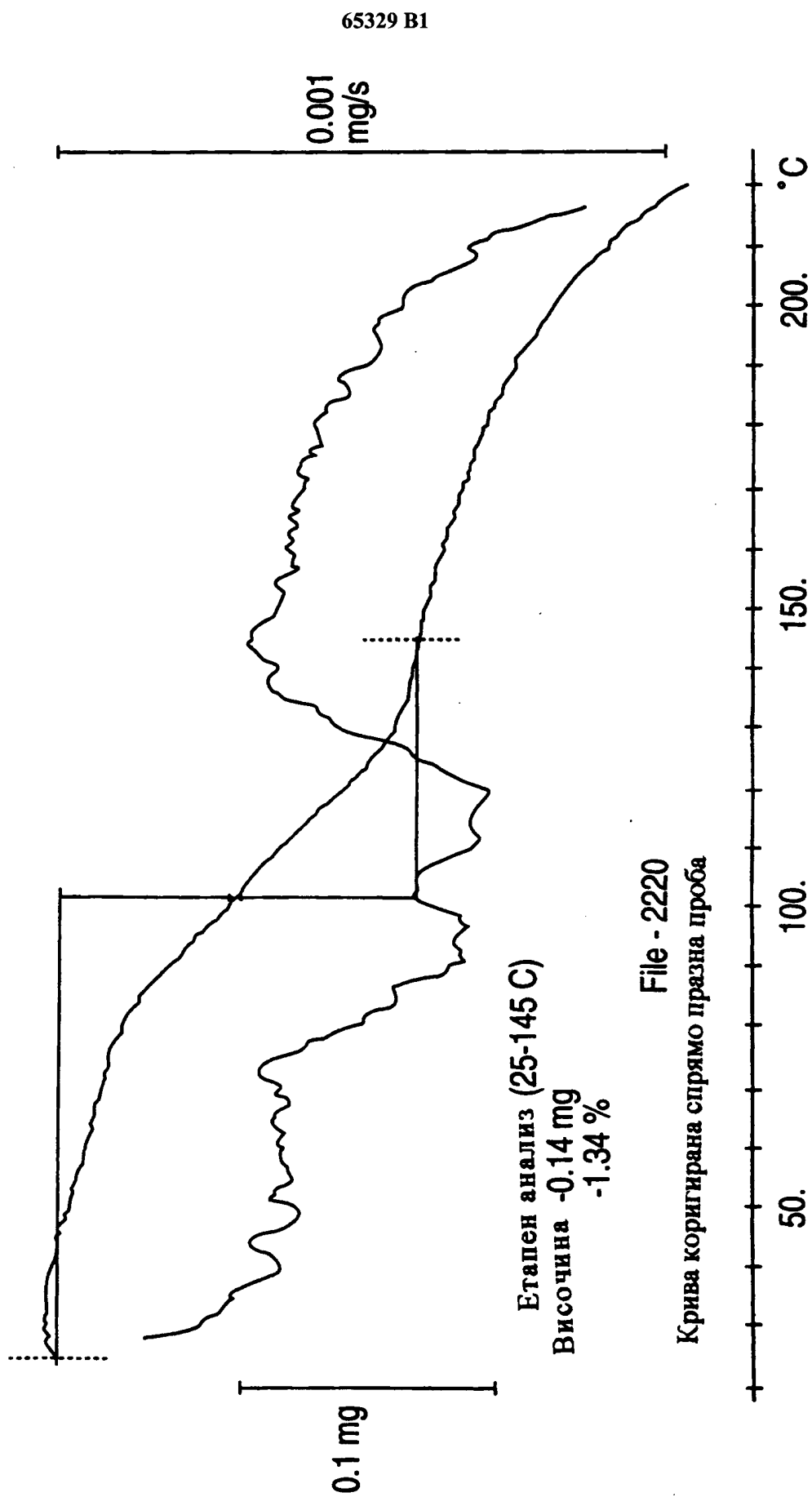
Фиг. 5b



Фиг. 5с

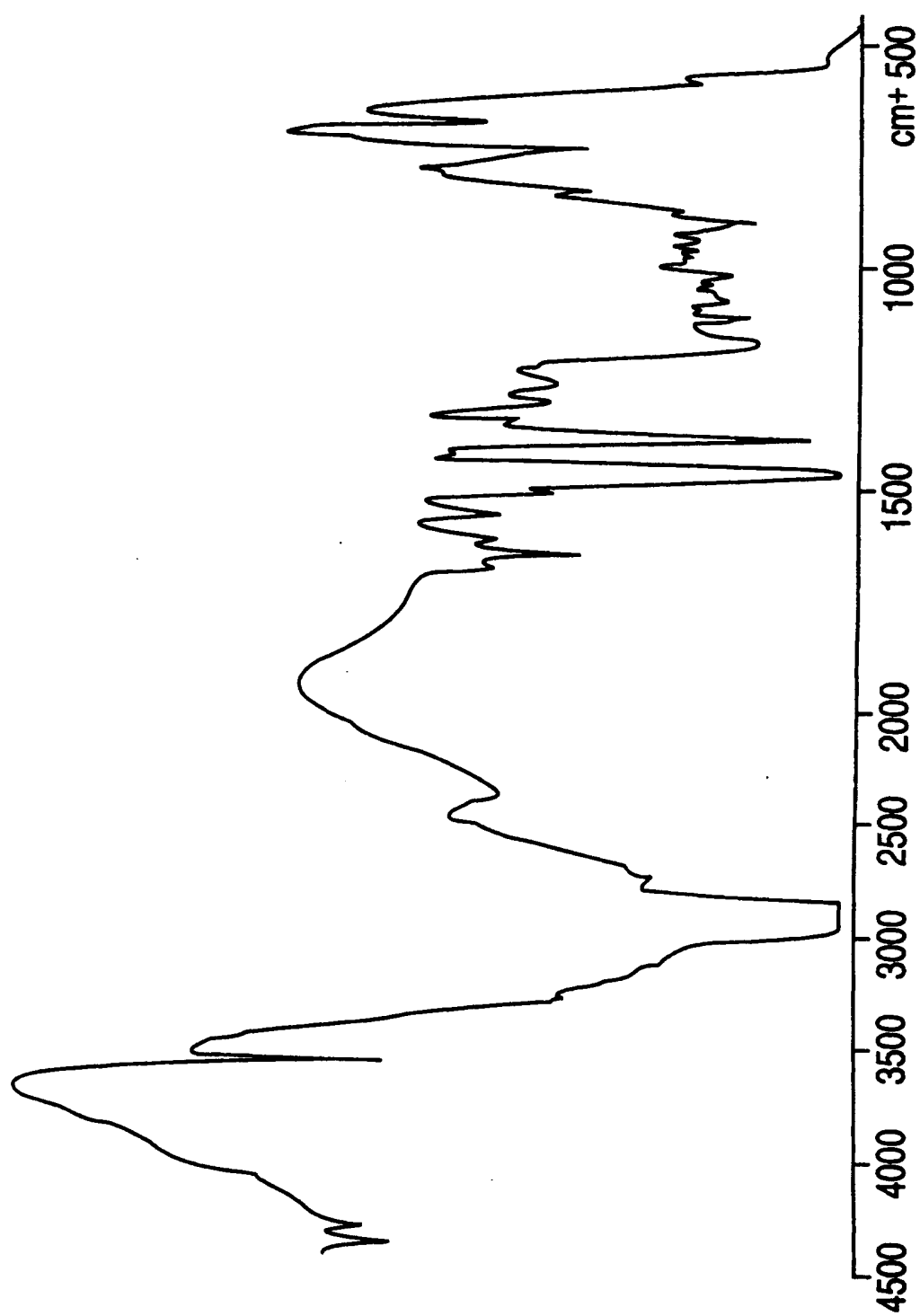


Натриев алендронат NF-662  
10.450 mg Rate:10.0 °C/min

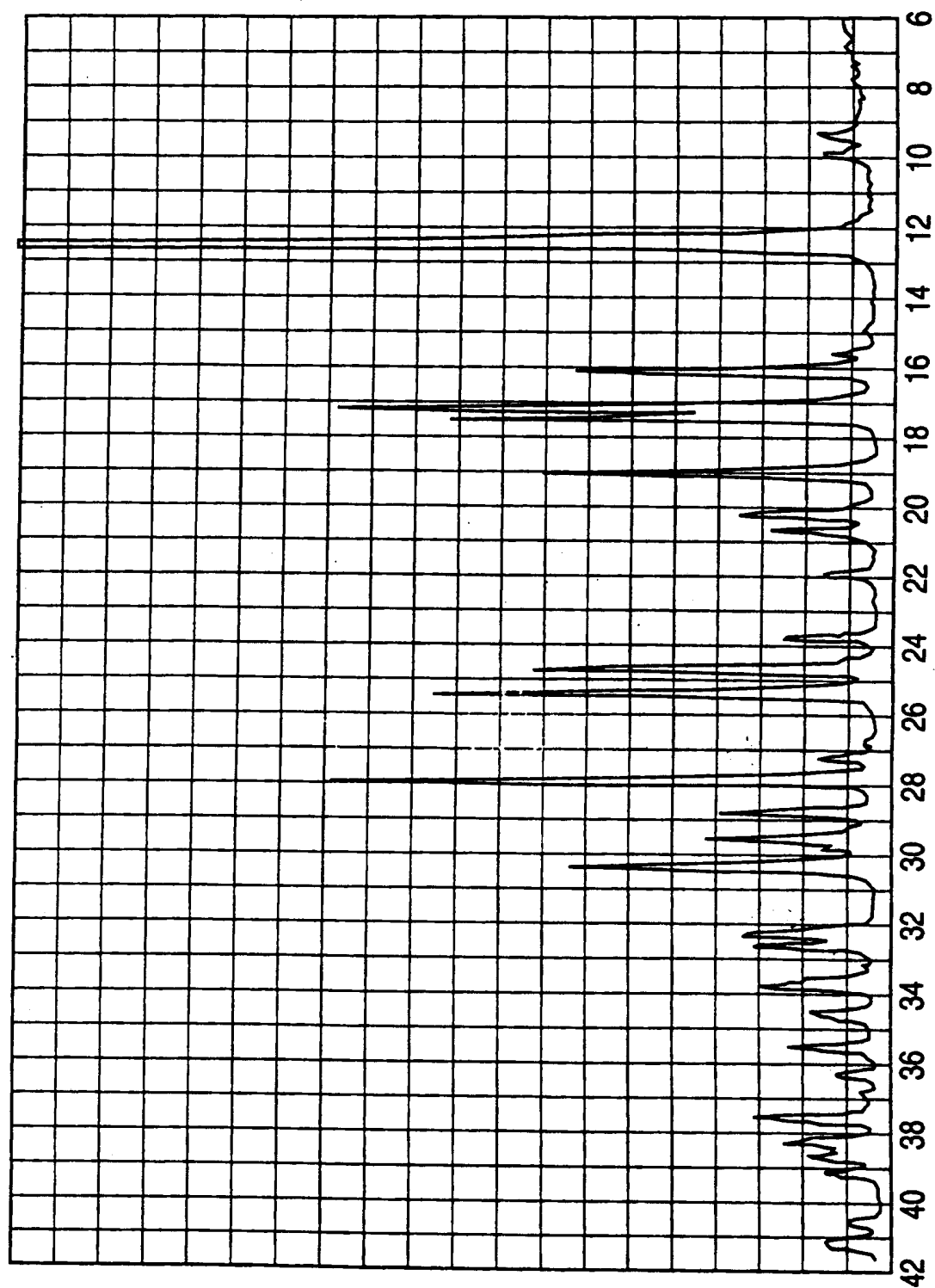


Фиг. 6b



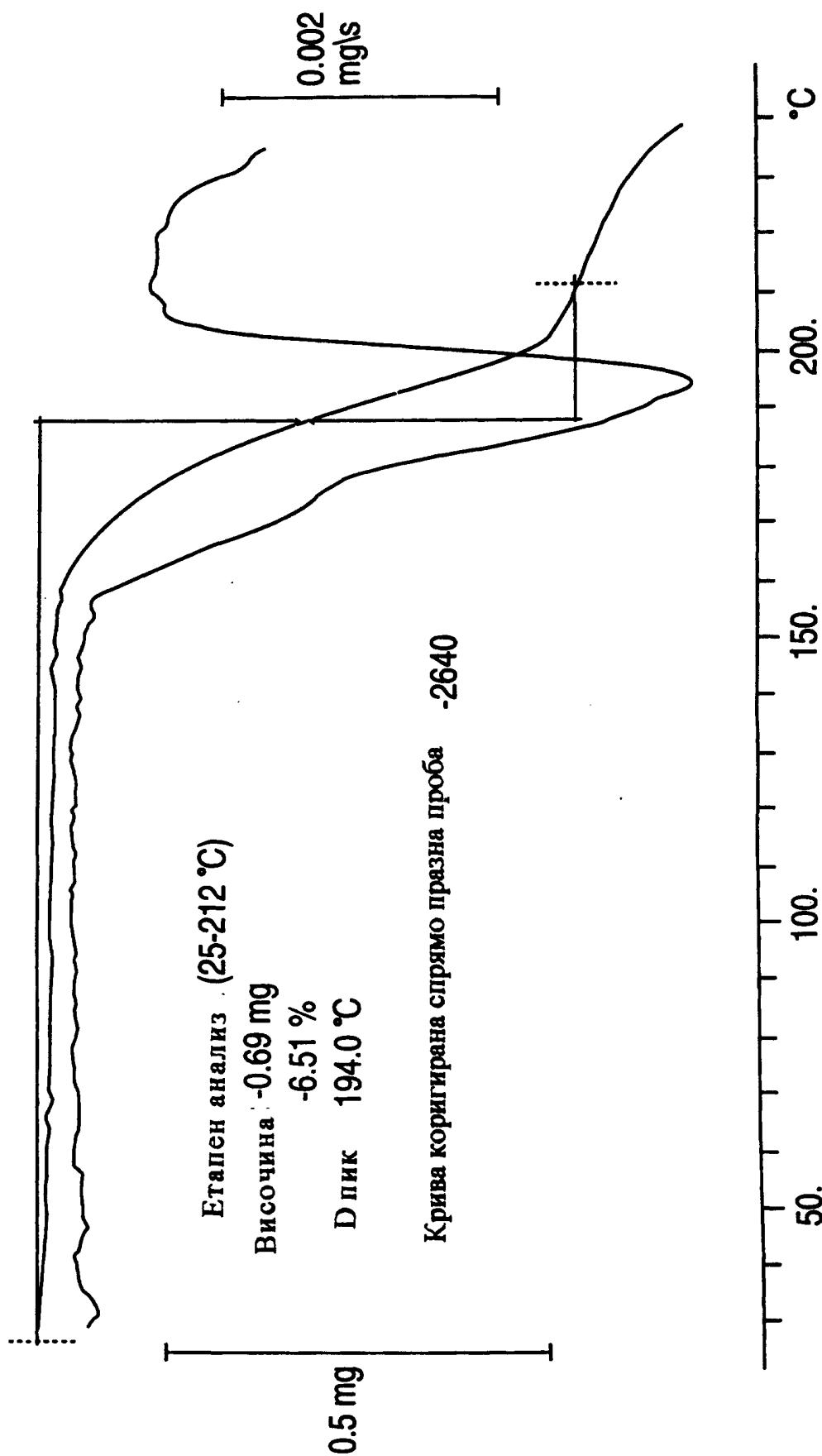


Фиг. 6с

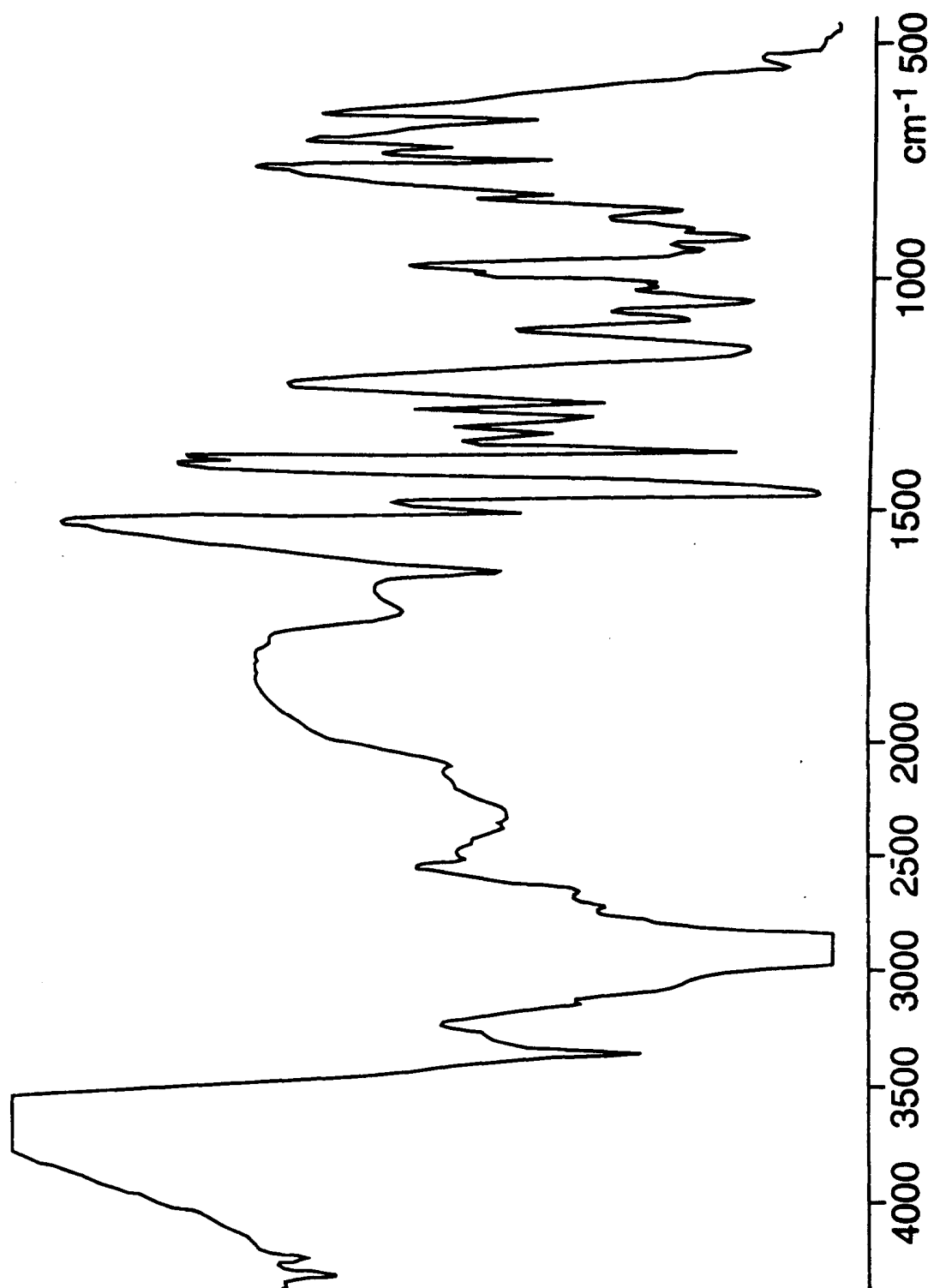


Фиг. 7а

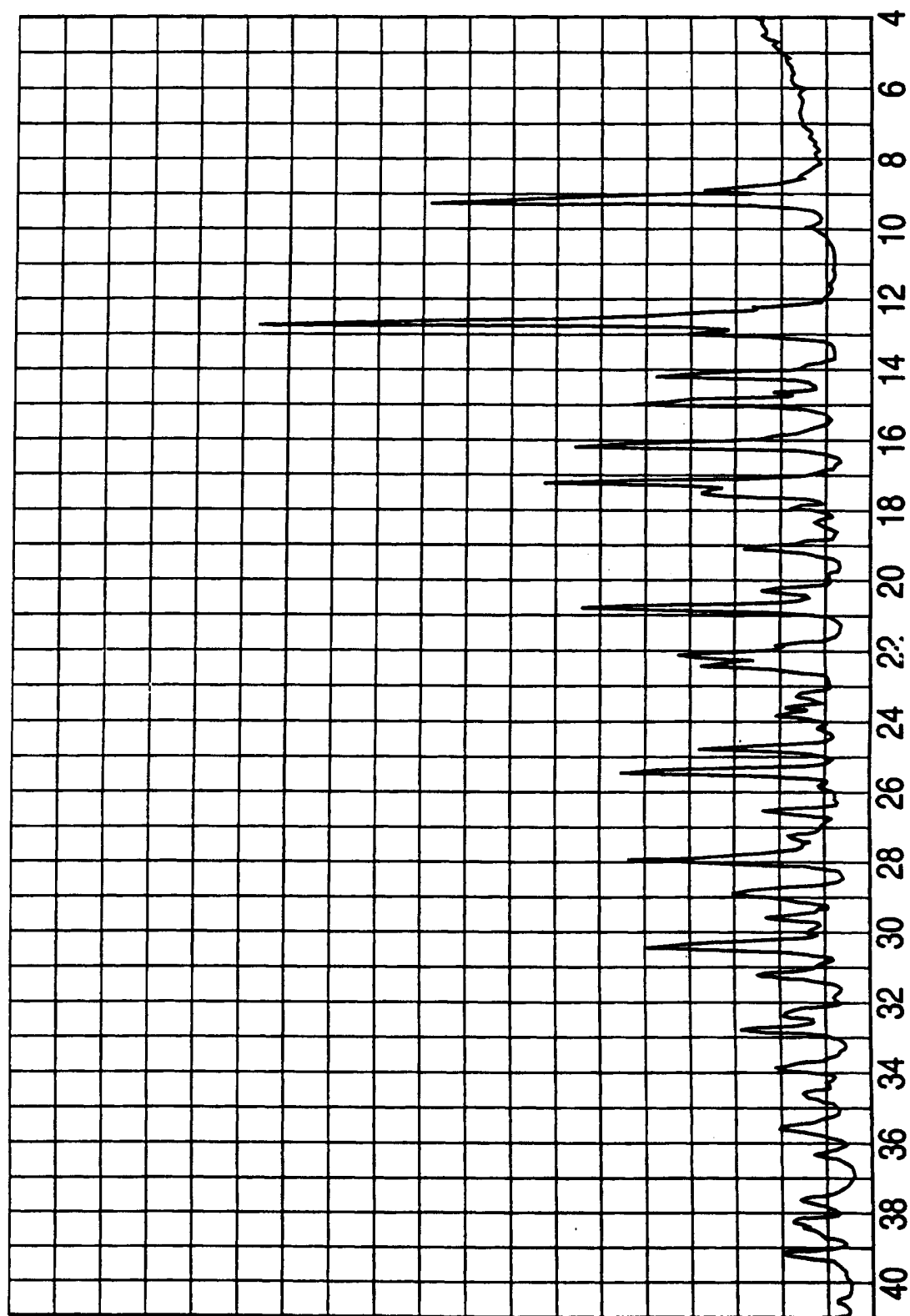
Натриев алендронат NF-796  
10.673 mg RATE: 10.0 °C/min



Фиг. 7b

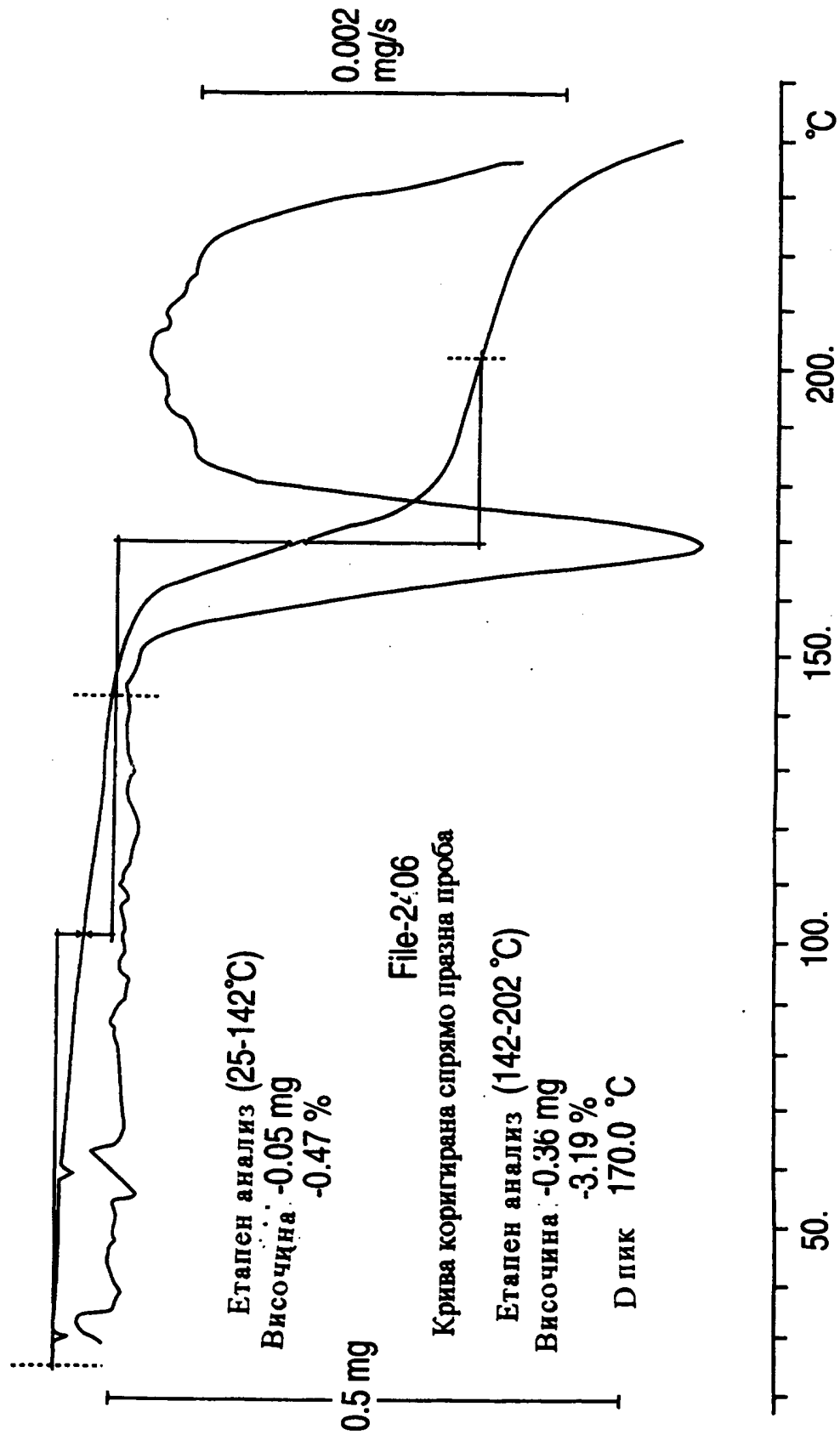


Фиг. 7с :

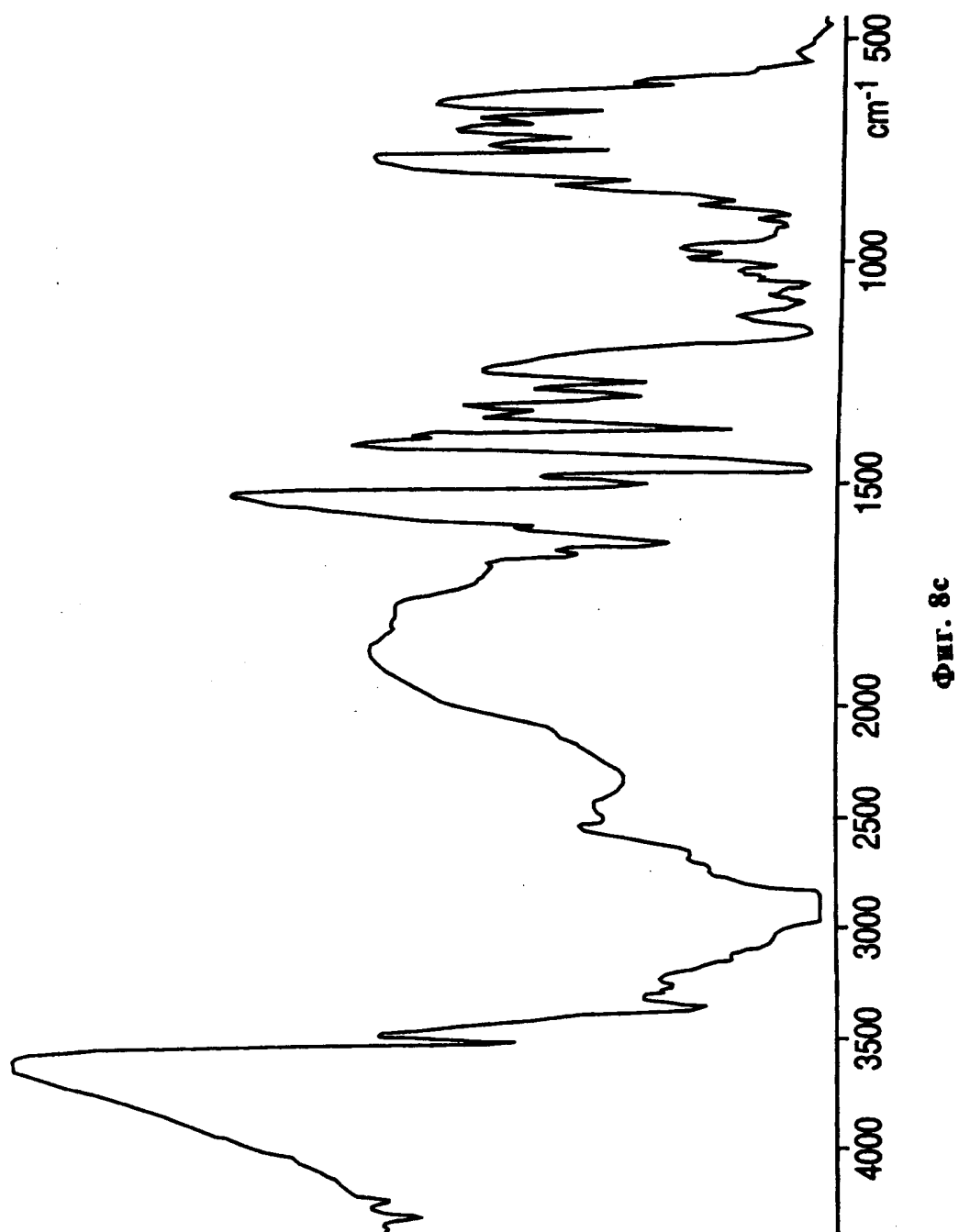


Фиг. 8а

Натриев алендронат PI - 19075 BM - 4103/5  
11.171 mg Rate: 10.0 °C/min



Фиг. 8b



Издание на Патентното ведомство на Република България  
1797 София, бул. "Д-р Г. М. Димитров" 52-Б

Експерт: А. Колева

Редактор: Р. Георгиева

Пор. № 63950

Тираж: 40 ВК