



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 699 32 620 T2** 2006.12.14

(12) **Übersetzung der europäischen Patentschrift**

(97) **EP 1 107 974 B1**

(51) Int Cl.⁸: **C07F 9/38** (2006.01)

(21) Deutsches Aktenzeichen: **699 32 620.6**

(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/US99/19838**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **99 944 004.3**

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 2000/012517**

(86) PCT-Anmeldetag: **27.08.1999**

(87) Veröffentlichungstag
der PCT-Anmeldung: **09.03.2000**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **20.06.2001**

(97) Veröffentlichungstag
der Patenterteilung beim EPA: **02.08.2006**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **14.12.2006**

(30) Unionspriorität:

98313 P	27.08.1998	US
129743 P	16.04.1999	US
144461 P	19.07.1999	US

(84) Benannte Vertragsstaaten:

**AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT,
LI, LU, MC, NL, PT, SE**

(73) Patentinhaber:

**Teva Pharmaceutical Industries Ltd., Petah Tiqva,
IL**

(72) Erfinder:

**FINKELSTEIN, Nina, Herzliya, IL; LIDOR-HADAS,
Ramy, 44242 Kfar Sava, IL; ARONHIME, Judith,
Rehovot, IL**

(74) Vertreter:

**Dr. Weber, Dipl.-Phys. Seiffert, Dr. Lieke, 65183
Wiesbaden**

(54) Bezeichnung: **HYDRATFORMEN DES NATRIUMSALZES VON ALENDRONAT, VERFAHREN ZU IHRER HERSTELLUNG UND PHARMAZEUTISCHE ZUSAMMENSETZUNGEN, DIE DIESE ENTHALTEN**

Anmerkung: Innerhalb von neun Monaten nach der Bekanntmachung des Hinweises auf die Erteilung des europäischen Patents kann jedermann beim Europäischen Patentamt gegen das erteilte europäische Patent Einspruch einlegen. Der Einspruch ist schriftlich einzureichen und zu begründen. Er gilt erst als eingelegt, wenn die Einspruchsgebühr entrichtet worden ist (Art. 99 (1) Europäisches Patentübereinkommen).

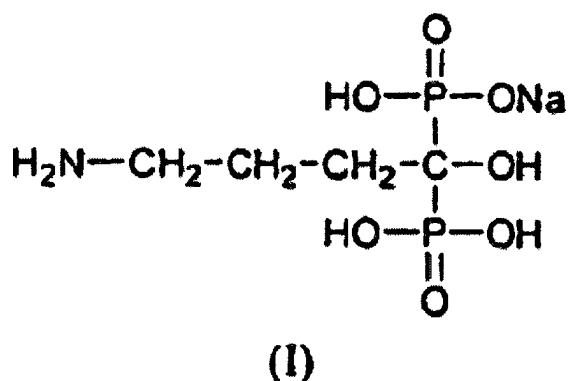
Die Übersetzung ist gemäß Artikel II § 3 Abs. 1 IntPatÜG 1991 vom Patentinhaber eingereicht worden. Sie wurde vom Deutschen Patent- und Markenamt inhaltlich nicht geprüft.

Beschreibung**GEBIET DER ERFINDUNG**

[0001] Diese Erfindung betrifft neue Hydratformen und kristalline Formen von Alendronat-Natrium, Verfahren zu deren Herstellung und pharmazeutische Zusammensetzungen davon.

HINTERGRUND DER ERFINDUNG

[0002] Alendronat-Natrium, das Natriumsalz von Alendronsäure, auch bekannt als 4-Amino-1-hydroxybutylen-1,1-bisphosphonsäure-mononatrium, hat die Formel I:



[0003] Es ist ein Mittel zur Bekämpfung von Knochenresorption bei Knochenerkrankungen, einschließlich Osteoporose und Paget'scher Krankheit.

[0004] Im Stand der Technik sind verschiedene Verfahren zur Herstellung von Alendronsäure bekannt und wurden von M.I. Kabachnik et al. in Synthesis and Acid – Base and Complexing Properties of Amino-Substituted α -Hydroxyalkylidene-diphosphonic Acids, Izv. Akad. Nauk USSR, Ser. Khim., 2, 433 (1978) und in den US-Patenten Nr. 4,407,761, 4,621,077, 4,705,651, 5,039,819 und 5,159,108 offenbart.

[0005] Das US-Patent Nr. 4,922,007 beschreibt die Herstellung eines Trihydrats von Alendronat-Natrium durch Umsetzen von 4-Aminobuttersäure mit Phosphorsäure und Phosphortrichlorid in der Gegenwart von Methansulfonsäure, gefolgt von der Zugabe von Natriumhydroxid.

[0006] Das US-Patent Nr. 4,711,880 beschreibt ein kristallines Dinatrium-3-amino-1-hydroxypropan-1,1-diphosphonatpentahydrat.

[0007] Das US-Patent Nr. 5,019,651 beschreibt ein Verfahren zur Herstellung von Alendronsäure und Salzen davon.

[0008] Die WO 96/39410 und die WO 96/39149 beschreiben Formulierungen von Dinatrium-Alendronat bzw. von wasserfreiem Alendronat-Mononatriumsalz.

[0009] Die vorliegende Erfindung liefert eine neue Monohydratform von Alendronat-Natrium mit einem Wassergehalt von 5,1 bis 7,0 Prozent und Verfahren zu deren Herstellung.

ZIELE UND ZUSAMMENFASSUNG DER ERFINDUNG

[0010] Die vorliegende Erfindung liefert eine neue Hydratform von Alendronat-Natrium mit einem Wassergehalt von zwischen 5,1 und 7,0 Prozent. Die vorliegende Erfindung betrifft ein neues Alendronat-Mononatrium-monohydrat.

[0011] Die vorliegende Erfindung betrifft eine neue kristalline Form G von Alendronat-Natrium mit einem Pulverröntgenbeugungsdiagramm, im wesentlichen wie es in [Fig. 7a](#) gezeigt ist, mit charakteristischen Peaks bei $9,5 \pm 0,2$, $10,1 \pm 0,2$, $12,7 \pm 0,2$, $16,2 \pm 0,2$, $17,3 \pm 0,2$, $17,6 \pm 0,2$, $19,1 \pm 0,2$, $20,4 \pm 0,2$, $20,9 \pm 0,2$, $22,1 \pm 0,2$, $24,8 \pm 0,2$, $25,5 \pm 0,2$, $28,0 \pm 0,2$, $29,0 \pm 0,2$, $29,6 \pm 0,2$, $30,4 \pm 0,2$, $32,4 \pm 0,2$ und $32,8 \pm 0,2$ Grad 2-Theta. Form G hat signifikante IR-Banden, wie sie in [Fig. 7b](#) dargestellt sind, bei 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} und 1639 cm^{-1} . Die TGA-Kurve in [Fig. 7b](#) zeigt einen Trocknungsverlust von 6,5%, was darauf hindeutet, daß die Kristallform G eine stöchiometrische Menge an Wasser enthält, die der des Monohydrats entspricht (erwarteter Wert des Trocknungsverlusts: 6,2%). Diese TGA-Stufe ist scharf und tritt bei 195°C auf. Die relativ hohe Dehydratisierungstemperatur zeigt an, daß das Wasser fest an das Alendronatmolekül gebunden ist. Der Dehydratisierungsstufe folgt unmittelbar eine weitere Stufe der Zersetzung. Aufgrund des Zersetzungs Vorgangs, der neben der Dehydratisierung stattfindet, ist das konventionelle Trocknungsverlustverfahren nicht ausführbar, und für die Bestimmung des Trocknungsverlusts wird TGA verwendet.

[0012] Weitere kristalline Formen von Alendronat werden unten beschrieben und können verwendet werden, wie es bei der Herstellung von Form G beschrieben ist.

[0013] Die kristalline Form B von Alendronat-Natrium kann so definiert werden, daß sie ein Pulverröntgenbeugungsdiagramm, im wesentlichen wie es in [Fig. 1a](#) dargestellt ist, hat mit charakteristischen Peaks bei $12,2 \pm 0,2$, $13,3 \pm 0,2$, $14,8 \pm 0,2$, $15,8 \pm 0,2$, $16,3 \pm 0,2$, $16,6 \pm 0,2$, $17,2 \pm 0,2$, $19,4 \pm 0,2$, $21,3 \pm 0,2$, $22,6 \pm 0,2$, $23,2 \pm 0,2$, $24,0 \pm 0,2$, $25,2 \pm 0,2$, $25,8 \pm 0,2$, $27,4 \pm 0,2$, $29,4 \pm 0,2$ und $36,0 \pm 0,2$ Grad 2-Theta. Alendronat-Natrium Form B hat signifikante IR-Banden, wie sie in [Fig. 1c](#) gezeigt sind, bei 654 cm^{-1} , 955 cm^{-1} , 1074 cm^{-1} , 1261 cm^{-1} , 1309 cm^{-1} und 1614 cm^{-1} . Die TGA-Kurve in [Fig. 1b](#) zeigt einen klaren zweistufigen Trocknungsverlust von 7,2%, was anzeigt, daß die Kristallform B eine stöchiometrische Menge an Wasser enthält, die derjenigen des Monohydrats nahekommt (erwarteter Wert des Trocknungsverlusts: 6,2%).

[0014] Die kristalline Form D von Alendronat-Natrium kann so definiert werden, daß sie ein Pulverröntgenbeugungsmuster, im wesentlichen wie es in [Fig. 4a](#) gezeigt ist, hat mit charakteristischen Peaks bei $13,1 \pm 0,2$, $15,2 \pm 0,2$, $16,3 \pm 0,2$, $18,4 \pm 0,2$, $20,8 \pm 0,2$, $22,3 \pm 0,2$, $22,5 \pm 0,2$, $23,4 \pm 0,2$, $23,7 \pm 0,2$, $31,4 \pm 0,2$ und $35,7 \pm 0,2$ Grad 2-Theta. Form D, wie sie in [Fig. 4c](#) gezeigt ist, hat signifikante IR-Banden bei 662 cm^{-1} , 919 cm^{-1} , 934 cm^{-1} , 954 cm^{-1} , 1054 cm^{-1} , 1072 cm^{-1} , 1297 cm^{-1} und 1318 cm^{-1} . Die TGA-Kurve, wie sie in [Fig. 4b](#) gezeigt ist, zeigt einen allmählichen Trocknungsverlust von 4,1 % bei bis zu 180°C .

[0015] Die kristalline Form E von Alendronat-Natrium kann so definiert werden, daß sie ein Pulverröntgenbeugungsdiagramm, im wesentlichen wie es in [Fig. 5a](#) gezeigt ist, hat mit charakteristischen Peaks bei $7,0 \pm 0,2$, $9,3 \pm 0,2$, $11,8 \pm 0,2$, $13,3 \pm 0,2$, $14,0 \pm 0,2$, $15,3 \pm 0,2$, $16,2 \pm 0,2$, $17,4 \pm 0,2$ und $19,4 \pm 0,2$ Grad 2-Theta. Form E, wie sie in [Fig. 5c](#) gezeigt ist, hat signifikante IR-Banden bei 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} und 1639 cm^{-1} . Die TGA-Kurve zeigt einen allmählichen Trocknungsverlust von 4,1 % bei bis zu 150°C .

[0016] Die kristalline Form F von Alendronat-Natrium kann so definiert werden, daß sie ein Pulverröntgenbeugungsdiagramm, im wesentlichen wie es in [Fig. 6a](#) gezeigt ist, hat mit charakteristischen Peaks bei $9,3 \pm 0,2$, $11,7 \pm 0,2$, $13,0 \pm 0,2$, $13,4 \pm 0,2$, $14,2 \pm 0,2$, $15,3 \pm 0,2$, $16,2 \pm 0,2$, $17,4 \pm 0,2$, $19,1 \pm 0,2$, $19,4 \pm 0,2$ und $25,5 \pm 0,2$ Grad 2-Theta. Form F hat, wie in [Fig. 6c](#) gezeigt, signifikante IR-Banden bei 660 cm^{-1} , 893 cm^{-1} , 930 cm^{-1} , 9953 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} und 1169 cm^{-1} , 1251 cm^{-1} , 1338 cm^{-1} , 1498 cm^{-1} , 1544 cm^{-1} , 1603 cm^{-1} , 1637 cm^{-1} , 1664 cm^{-1} . Die TGA-Kurve zeigt einen allmählichen Trocknungsverlust von 4,1% bei bis zu 150°C .

[0017] Die kristalline Form H von Alendronat-Natrium kann so definiert werden, daß sie ein Pulverröntgenbeugungsdiagramm, im wesentlichen wie es in [Fig. 8a](#) gezeigt ist, hat mit charakteristischen Peaks bei $9,2 \pm 0,2$, $13,0 \pm 0,2$, $14,2 \pm 0,2$, $15,0 \pm 0,2$, $17,1 \pm 0,2$, $20,7 \pm 0,2$, $22,0 \pm 0,2$, $22,4 \pm 0,2$ Grad 2-Theta. Form H hat, wie in [Fig. 8b](#) gezeigt, signifikante IR-Banden bei 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} und 1338 cm^{-1} , 1499 cm^{-1} , 1598 cm^{-1} , 1636 cm^{-1} und 1664 cm^{-1} . Die TGA-Kurve in [Fig. 8b](#) zeigt einen scharfen Trocknungsverlust von 3,7% bei 170°C .

[0018] Alle kristallinen Formen B, D, E, F, G und H von Alendronat-Natrium enthalten Wasser in einer Menge von 2,2 bis 9,0 Gew.-%.

[0019] Die kristalline Form G von Alendronat-Natrium hat einen Wassergehalt von 5,1 % bis 7,0%. Ein weiteres Monohydrat und ein Dihydrat von Alendronat-Natrium können so definiert werden, daß sie ein Pulverröntgenbeugungsdiagramm, im wesentlichen wie es in [Fig. 2a](#) und [Fig. 3a](#) gezeigt ist, haben mit entsprechenden charakteristischen Peaks bei $9,3 \pm 0,2$, $12,4 \pm 0,2$, $13,5 \pm 0,2$, $17,1 \pm 0,2$, $18,5 \pm 0,2$, $19,7 \pm 0,2$, $20,3 \pm 0,2$, $21,0 \pm 0,2$, $21,8 \pm 0,2$, $23,4 \pm 0,2$, $24,3 \pm 0,2$, $24,9 \pm 0,2$, $26,3 \pm 0,2$, $30,0 \pm 0,2$ und $34,4 \pm 0,2$ Grad 2-Theta. Form C, wie sie in den [Fig. 2c](#) und [Fig. 3c](#) gezeigt ist, hat signifikante IR-Banden bei 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} und 1644 cm^{-1} . Die TGA-Kurve des Monohydrats Form C (Fig. 2c) zeigt einen Trocknungsverlust von 5,6%, was anzeigt, daß die Kristallform C eine stöchiometrische Menge an Wasser enthält, die der des Monohydrats nahe kommt (erwarteter Wert des Trocknungsverlusts: 6,2%). Die TGA-Kurve des Dihydrats Form C zeigt einen scharfen Trocknungsverlust von 12,0%, was anzeigt, daß die Kristallform C eine stöchiometrische Menge an Wasser enthält, die einem dehydratisierten Zustand entspricht (erwarteter Wert des Trocknungsverlusts: 11,7%).

[0020] Die vorliegende Erfindung betrifft auch das Verfahren zur Herstellung der Verbindung 4-Amino-1-hydroxybutyriden-1,1-bisphosphonsäure-mononatriumsalz mit einem Wassergehalt von 5,1% bis 7,0% durch Umsetzen von Alendronsäure mit einem Äquivalent Natriumbase in einem wäßrigen organischen Lösungsmittel, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus Aceton, DMSO, DMF, Acetonitril, Alkoholen, Polyalkoholen und/oder deren Ethern, Pyridin, Sulfolan, N-Methylpyrrolidinon und Dioxan, und Isolieren von Form G, wie oben definiert.

[0021] Die Erfindung liefert weiterhin ein Verfahren zur Herstellung von Form G von Alendronat-Natrium, welches das Behandeln von Alendronsäure in einem niederen Alkanol mit einem Äquivalent Natriumbase und Wasser unter den im folgenden beschriebenen Bedingungen, gefolgt von Isolieren der kristallinen Form G von Alendronat-Natrium umfaßt.

[0022] Typische, aber nicht beschränkende Bedingungen für die Herstellung von Alendronat-Natrium Form G sind wie in der nachstehenden Tabelle angegeben:

Hydratform des Ausgangsstoffs Alendronsäure	Lösungsmittel	Bevorzugter Bereich der Äquivalente Wasser	Bereich der Äquivalente Wasser
Monohydrat	Methanol	20-200	40-175
Monohydrat	Ethanol	15-100	20-80
Monohydrat	Isopropanol	5-40	10-20
Wasserfrei	Methanol	50-125	80-100
Wasserfrei	Ethanol	15-40	25-35

[0023] Die Erfindung liefert weiterhin ein Verfahren zur Herstellung von Form G von Alendronat-Natrium, welches das Behandeln irgendeiner oder mehrerer der Kristallformen von Alendronat-Natrium, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus Form B, Form C, Form D, Form E, Form F und Form H, in einem niederen Alkanol, vorzugsweise Ethanol, mit 20-40 Äquivalenten Wasser unter den nachfolgend beschriebenen Bedingungen, gefolgt von Isolieren der kristallinen Form G von Alendronat-Natrium umfaßt.

[0024] Die Erfindung liefert weiterhin ein Verfahren zur Herstellung von Form G von Alendronat-Natrium, welches das Behandeln von Alendronat-Mononatrium-Trihydrat in einem niederen Alkanol, vorzugsweise Ethanol, mit 25-35 Äquivalenten Wasser unter den nachfolgend beschriebenen Bedingungen, gefolgt von Isolieren der kristallinen Form G von Alendronat-Natrium umfaßt.

[0025] Die Erfindung liefert weiterhin ein Verfahren zur Herstellung von Form G von Alendronat-Natrium, welches das Behandeln irgendeiner oder mehrerer Formen von Alendronat-Natriumsalzen, vorzugsweise ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus Mononatrium-, Dinatrium-, Trinatrium- und Tetranatriumsalzen, in einem niederen Alkanol, vorzugsweise Ethanol, mit 20-40 Äquivalenten Wasser unter den nachfolgend beschriebenen Bedingungen, gefolgt von Isolieren der kristallinen Form G von Alendronat-Natrium umfaßt. Falls das Ausgangs-Natriumsalz höherwertig ist als Mononatriumsalz (z.B. Dinatrium-, Trinatrium- oder Tetranatriumsalz), ist es notwendig, eine Säure, vorzugsweise Alendronsäure, zuzugeben, um den pH-Wert auf etwa 4,4 zu halten.

[0026] Form D von Alendronat-Natrium kann mittels eines Verfahrens hergestellt werden, welches das Behandeln von wasserfreier Alendronsäure in einem niederen Alkanol mit einem Äquivalent Natriumbase und 0 bis 4 Äquivalenten Wasser, gefolgt von Isolieren der kristallinen Form D von Alendronat-Natrium umfaßt.

[0027] Form E von Alendronat-Natrium kann mittels eines Verfahrens hergestellt werden, welches das Behandeln von Alendronsäure, die in wasserfreier oder in Monohydratform vorliegt, in einem niederen Alkanol mit einem Äquivalent Natriumbase und 9 bis 15 Äquivalenten Wasser, gefolgt von Isolieren der kristallinen Form

E von Alendronat-Natrium umfaßt.

[0028] Form F von Alendronat-Natrium kann mittels eines Verfahrens hergestellt werden, welches das Behandeln von Alendronsäure in einem niederen Alkanol mit einem Äquivalent Natriumbase und 5 bis 8 Äquivalenten Wasser für die wasserfreie Form und 3 bis 20 Äquivalenten Wasser für die Monohydratform, gefolgt von Isolieren der kristallinen Form F von Alendronat-Natrium umfaßt.

[0029] Alendronat-Natrium-Monohydrat kann mittels eines Verfahrens hergestellt werden, welches das Behandeln von Alendronsäure in einem niederen Alkanol mit einem Äquivalent Natriumbase und Wasser unter den nachfolgend beschriebenen Bedingungen, gefolgt von Isolieren des Alendronat-Natrium-Monohydrats umfaßt.

[0030] Form H von Alendronat-Natrium kann mittels eines Verfahrens hergestellt werden, welches das Behandeln von Alendronsäure, die in wasserfreier oder in Monohydratform vorliegt, in einem niederen Alkanol mit einem Äquivalent Natriumbase und 25 bis 35 Äquivalenten Wasser unter den nachfolgend beschriebenen Bedingungen, gefolgt von Isolieren der kristallinen Form H von Alendronat-Natrium umfaßt.

[0031] Form B von Alendronat-Natrium kann mittels eines Verfahrens hergestellt werden, welches das Behandeln von Alendronsäuremonohydrat in einem niederen Alkanol mit einem Äquivalent Natriumbase und 0 bis 4 Äquivalenten Wasser, gefolgt von Erhalten der kristallinen Form B von Alendronat-Natrium umfaßt.

[0032] Alendronat-Natrium-Dihydrat kann mittels eines Verfahrens hergestellt werden, welches das Behandeln von kristallinem Alendronat-Natrium-Trihydrat mit einer wirksamen Menge an Trocknungsmittel, gefolgt von Isolieren des kristallinen Alendronat-Natrium-Dihydrats umfaßt.

[0033] Alendronat-Natrium-Monohydrat kann mittels eines Verfahrens hergestellt werden, welches das Behandeln von kristallinem Alendronat-Natrium-Trihydrat mit einer ausreichenden Menge an Trocknungsmittel, gefolgt von Isolieren des kristallinen Alendronat-Natrium-Monohydrats umfaßt.

[0034] Alendronat-Natrium-Monohydrat kann mittels eines Verfahrens hergestellt werden, welches das Behandeln von kristallinem Alendronat-Natrium-Dihydrat mit einer ausreichenden Menge an Trocknungsmittel, gefolgt von Isolieren des kristallinen Alendronat-Natrium-Monohydrats umfaßt.

[0035] Die Erfindung betrifft weiterhin eine pharmazeutische Zusammensetzung, welche Alendronat-Natrium mit einem Wassergehalt von 5,1 bis 7,0 Prozent in einer therapeutisch wirksamen Menge und einen pharmazeutisch verträglichen Träger umfaßt.

[0036] Die Erfindung betrifft weiterhin eine pharmazeutische Zusammensetzung, welche Alendronat-Natrium Form G in einer therapeutisch wirksamen Menge und einen pharmazeutisch verträglichen Träger umfaßt.

KURZE BESCHREIBUNG DER ZEICHNUNGEN

[0037] Die [Fig. 1a](#), [Fig. 1b](#) bzw. [Fig. 1c](#) zeigen das Pulverröntgenbeugungsspektrum, die thermogravimetrische (TGA-) Kurve bzw. das Infrarotspektrum von Alendronat-Natrium Form B.

[0038] Die [Fig. 2a](#), [Fig. 2b](#) bzw. [Fig. 2c](#) zeigen das Pulverröntgenbeugungsspektrum, die thermogravimetrische (TGA-) Kurve bzw. das Infrarotspektrum von Alendronat-Natrium-Monohydrat Form C.

[0039] Die [Fig. 3a](#) bzw. [Fig. 3c](#) zeigen das Pulverröntgenbeugungsspektrum bzw. das Infrarotspektrum von Alendronat-Natrium-Dihydrat Form C.

[0040] Die [Fig. 4a](#), [Fig. 4b](#) bzw. [Fig. 4c](#) zeigen das Pulverröntgenbeugungsspektrum, die thermogravimetrische (TGA-) Kurve bzw. das Infrarotspektrum von Alendronat-Natrium Form D.

[0041] Die [Fig. 5a](#) bzw. [Fig. 5c](#) zeigen das Pulverröntgenbeugungsspektrum bzw. das Infrarotspektrum von Alendronat-Natrium Form E.

[0042] Die [Fig. 6a](#) bzw. [Fig. 6c](#) zeigen das Pulverröntgenbeugungsspektrum bzw. das Infrarotspektrum von Alendronat-Natrium Form F.

[0043] Die [Fig. 7a](#), [Fig. 7b](#) bzw. [Fig. 7c](#) zeigen das Pulverröntgenbeugungsspektrum, die thermogravimetrische (TGA-) Kurve bzw. das Infrarotspektrum von Alendronat-Natrium Form G.

[0044] Die [Fig. 8a](#), [Fig. 8b](#) bzw. [Fig. 8c](#) zeigen das Pulverröntgenbeugungsspektrum, die thermogravimetrische (TGA-) Kurve bzw. das Infrarotspektrum von Alendronat-Natrium Form H.

AUSFÜHRLICHE BESCHREIBUNG DER ERFINDUNG

[0045] Die Erfindung offenbart eine neue Monohydratform von Alendronat-Natrium mit einem Wassergehalt von 5,1 Prozent bis 7,0 Prozent.

[0046] Die vorliegende Erfindung betrifft eine neue kristalline Form von Alendronat-Natrium, die als Form G bezeichnet wird.

[0047] Der Begriff "Wassergehalt" bezieht sich auf den Wassergehalt auf Basis des Trocknungsverlust-Verfahrens, wie es in Pharmacopeial Forum, Band 24, Nr. 1, Seite 5438 (Jan.-Feb. 1998) beschrieben ist. Die Berechnung des Wassergehalts basiert auf dem Gewichtsprozentanteil, der beim Trocknen verlorengeht. Für die Formen G und H bezieht sich der Begriff "Wassergehalt" auf den Wassergehalt auf Basis einer TGA-Messung und einer Stufenanalyse im Temperaturbereich von etwa 25°C-215°C für Form G und 25°C-200°C für Form H.

[0048] Der Begriff "niederer Alkanol" bezieht sich auf Alkanole mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen. Bevorzugte niedrigere Alkanole umfassen Ethanol, Methanol und Isopropanol.

[0049] Der Begriff "Äquivalente Wasser" bedeutet molare Äquivalente von Wasser.

[0050] Der Begriff "Äquivalente Natriumbase" bedeutet molare Äquivalente von Natriumbase.

[0051] Für Fachleute auf dem Gebiet versteht es sich, daß der Begriff "Monohydrat", wenn er in Bezug auf Alendronsäure verwendet wird, ein kristallines Material mit einem Wassergehalt von 6,7% bezeichnet. Für Fachleute auf dem Gebiet versteht es sich ebenfalls, daß der Begriff "wasserfrei", wenn er in Bezug auf Alendronsäure verwendet wird, Alendronsäure bezeichnet, welche im wesentlichen frei von Wasser ist.

[0052] Für Fachleute auf dem Gebiet ist es offensichtlich, daß der Begriff "Monohydrat", wenn er in Bezug auf das Mononatriumsalz von Alendronsäure verwendet wird, ein kristallines Material bezeichnet, welches einen Wassergehalt von ungefähr 6,2% hat.

[0053] Für Fachleute auf dem Gebiet liegt es auf der Hand, daß der Begriff "Trihydrat", wenn er in Bezug auf das Mononatriumsalz von Alendronsäure verwendet wird, sich auf ein kristallines Material bezieht, welches einen Wassergehalt von ungefähr 16,6% hat.

[0054] Der Begriff "Natriumbase" bezieht sich auf Natriumhydroxid und das Natriumalkoxid eines niederen Alkanols.

[0055] Alendronsäure kann mittels im Stand der Technik gut bekannter Verfahren hergestellt werden. M.I. Kabachnik et al., Izv. Akad. Nauk USSR, Ser. Khim, 2, 433 (1978) offenbaren eine Reaktion zur Herstellung von Alendronsäure.

[0056] Alendronsäure kann auch nach dem in dem US-Patent Nr. 4,621,077 offenbarten Verfahren hergestellt werden. Es versteht sich, daß das Monohydrat gebildet wird, wenn Alendronsäure aus Wasser umkristallisiert wird, wie es in dem obigen Verfahren der Fall ist.

[0057] Alendronat-Natrium-Trihydrat kann nach dem in dem US-Patent Nr. 4,922,007 beschriebenen Verfahren hergestellt werden.

[0058] Alendronsäuremonohydrat kann durch Erhitzen in einem Vakuumofen bei 110-220°C unter einem Vakuum von weniger als 5 mm Hg für 24 Stunden in wasserfreie Alendronsäure umgewandelt werden.

[0059] Gemäß dem Verfahrensaspekt der vorliegenden Erfindung wird wasserfreie Alendronsäure, die nach einem der bekannten Verfahren hergestellt wurde, zusammen mit einer Natriumbase, vorzugsweise Natriumhydroxid, und einer Wassermenge, die von der gewünschten Kristallform von Alendronat-Natrium abhängig ist,

zu einem niederen Alkanol, vorzugsweise Ethanol, zugegeben. Das molare Verhältnis von Natriumbase zu Alendronsäure beträgt 1:1. Für Fachleute auf dem Gebiet versteht es sich, daß ein höheres Verhältnis von NaOH die unerwünschten Dinatrium- und Trinatriumsalze liefern würde. Das Reaktionsgemisch wird unter kräftigem Rühren für etwa 15 Stunden rückflußgekocht, bis der pH-Wert der flüssigen Phase konstant bleibt (ungefähr pH 7). Dann wird nach Kühlen auf Umgebungstemperatur, Waschen mit absolutem Ethanol, optional Waschen mit absolutem Ethylether und Trocknen über Nacht in einem Vakuumofen bei Umgebungstemperatur und einem Druck von 1,33 bis 2 kPa (10 mm bis 15 mm Quecksilbersäule) kristallines Alendronat-Natrium vorzugsweise mittels Filtration isoliert. Für die Zwecke dieser Beschreibung beträgt die Umgebungstemperatur von etwa 20°C bis etwa 25°C.

[0060] Gemäß den Aspekten dieser Erfindung, bei denen Alendronsäuremonohydrat in Alendronat-Natrium umgewandelt wird, wird gemäß irgendeinem der bekannten Verfahren hergestelltes Alendronsäuremonohydrat zusammen mit einer Natriumbase, vorzugsweise Natriumhydroxid, und einer gewünschten Menge an Wasser zu einem Alkanol, vorzugsweise Ethanol, zugegeben. Die Wassermenge hängt von der gewünschten Kristallform ab. Das molare Verhältnis von Natriumbase zu Alendronsäure beträgt 1:1. Das Reaktionsgemisch wird unter kräftigem Rühren für etwa 15 Stunden rückflußgekocht, bis der pH-Wert der flüssigen Phase konstant bleibt (ungefähr pH 7). Dann wird nach Kühlen auf Umgebungstemperatur, gefolgt von Waschen mit absolutem Ethanol, Waschen mit absolutem Ether und Trocknen über Nacht in einem Vakuumofen bei Umgebungstemperatur und bei einem Druck von 1,33 bis 2 kPa (10 mm bis 15 mm Quecksilbersäule) kristallines Alendronat-Natrium vorzugsweise mittels Filtration isoliert.

[0061] Gemäß den Aspekten dieser Erfindung, bei denen Alendronat-Natrium-Trihydrat (Form C) in Alendronat-Natrium-Dihydrat (Form C) umgewandelt wird, wird gemäß im Stand der Technik bekannten Verfahren hergestelltes Alendronat-Natrium-Trihydrat zu einem Alkanol zugegeben, der im wesentlichen frei von Wasser ist, vorzugsweise absolutem Ethanol. Dieses Gemisch wird mit einem Trocknungsmittel behandelt, vorzugsweise unter Rückflußkochen des Gemischs in einem Rückflußkondensator, wobei das gebildete Kondensat durch 3A-Molekularsiebe hindurchtritt. Das Gewicht:Gewicht-Verhältnis der Molekularsiebe zu Alendronat-Natrium-Trihydrat beträgt vorzugsweise etwa 2:1 und am meisten bevorzugt 12:5. Das Rückflußkochen des Gemischs findet vorzugsweise für 24 Stunden unter Rühren statt. Dann wird nach Kühlen auf Umgebungstemperatur, Waschen mit absolutem Ether und Trocknen über Nacht in einem Vakuumofen bei Umgebungstemperatur und bei einem Druck von 1,33 bis 2 kPa (10 mm bis 15 mm Quecksilbersäule) Alendronat-Natrium-Dihydrat vorzugsweise mittels Filtration isoliert.

[0062] Gemäß den Aspekten dieser Erfindung, bei denen Alendronat-Natrium-Trihydrat (Form C) in Alendronat-Natrium-Monohydrat (Form C) umgewandelt wird, wird gemäß irgendeinem der im Stand der Technik bekannten Verfahren hergestelltes Alendronat-Natrium-Trihydrat zu einem Alkanol zugegeben, der im wesentlichen frei von Wasser ist, vorzugsweise absolutem Ethanol. Dieses Gemisch wird mit einem Trocknungsmittel behandelt, vorzugsweise unter Rückflußkochen des Gemischs in einem Rückflußkondensator, wobei das gebildete Kondensat durch 3A-Molekularsiebe hindurchtritt. Falls und wenn ein erster Teil der Molekularsiebe verbraucht ist, wird ein zweiter Teil frischer Molekularsiebe verwendet. Das Gewicht:Gewicht-Verhältnis der Molekularsiebe zu Alendronat-Natrium-Trihydrat beträgt vorzugsweise etwa 2:1 und am meisten bevorzugt 12:5. Das Rückflußkochen des Gemischs findet vorzugsweise für 24 Stunden unter Rühren statt. Man läßt das Gemisch auf Umgebungstemperatur abkühlen, ehe es mit einer äquivalenten Menge von Molekularsieben versehen wird. Dann wird Alendronat-Natrium-Monohydrat vorzugsweise durch Kühlen auf Umgebungstemperatur, Filtration, Waschen mit absolutem Ether und Trocknen über Nacht in einem Vakuumofen bei Umgebungstemperatur und einem Druck von 1,33 bis 2 kPa (10 mm bis 15 mm Quecksilbersäule) isoliert.

[0063] Gemäß der vorliegenden Erfindung kann die neue kristalline Form von Alendronat-Natrium-Monohydrat-Natrium in Form von pharmazeutischen Zusammensetzungen formuliert werden, die insbesondere für die Behandlung von Knochenresorption bei Knochenerkrankungen, einschließlich Osteoporose und Paget'scher Krankheit, von Nutzen sind. Solche Zusammensetzungen können eine der neuen Kristall- und Hydratformen von Alendronat-Natrium mit pharmazeutisch verträglichen Trägern und/oder Hilfsstoffen umfassen.

[0064] Beispielsweise können diese Zusammensetzungen als Medikamente für die orale, parenterale, rektale, transdermale, bukkale oder nasale Verabreichung hergestellt werden. Geeignete Formen für die orale Verabreichung umfassen Tabletten, komprimierte oder beschichtete Pillen, Dragees, Duftsäckchen, harte Kapseln oder Gelatinekapseln, Sublingualtabletten, Sirupe und Suspensionen, für die parenterale Verabreichung liefert die Erfindung Ampullen oder Fläschchen, die eine wäßrige oder nicht-wäßrige Lösung oder Emulsion enthalten, für die rektale Verabreichung werden Suppositorien mit hydrophilen oder hydrophoben Vehikeln bereitgestellt, und für die topische Verabreichung werden im Stand der Technik bekannte Salben oder Aerosolformu-

lierungen bereitgestellt, für die transdermale Verabreichung werden geeignete Verabreichungssysteme bereitgestellt, wie sie im Stand der Technik bekannt sind, und für die nasale Verabreichung werden geeignete Aerosol-Verabreichungssysteme bereitgestellt, wie sie im Stand der Technik bekannt sind.

[0065] Die Pulverröntgenbeugungsmuster wurden unter Verwendung von im Stand der Technik bekannten Verfahren unter Verwendung eines Philips Pulverröntgendiffraktometers, Goniometer Modell 1050/70 mit einer Abtastgeschwindigkeit von 2° pro Minute erhalten.

[0066] Die thermogravimetrischen Kurven wurden mittels im Stand der Technik bekannter Verfahren unter Verwendung eines Mettler TGA TG50 erhalten. Das Gewicht der Proben betrug etwa 10 mg. Die Temperatur lag im Bereich von 25°C bis wenigstens 200°C bei einer Geschwindigkeit von 10°C/Min. Die Proben wurden mit Stickstoffgas bei einer Strömungsgeschwindigkeit von 40 ml/Min. gereinigt. Es wurden standardmäßige 150 ml-Aluminiumtiegel verwendet.

[0067] Die Infrarotspektren wurden mittels im Stand der Technik bekannter Verfahren unter Verwendung eines FT-IR Paragon 1000-Spektrometers von Perkin Elmer erhalten. Die Proben wurden in Nujol-Mull analysiert. Die Spektren wurden mit einer Auflösung von 4 cm⁻¹ und jeweils 16 Abtastungen erhalten.

[0068] Die Atomabsorptionsanalyse wurde mittels im Stand der Technik bekannter Verfahren unter Verwendung eines 5000 Flammenatomabsorptionsinstruments von Perkin Elmer erhalten. Der Natriumgehalt wurde im Vergleich zu von Merck und Aldrich erhaltenen Standardlösungen bestimmt.

BEISPIELE

[0069] Diese Erfindung läßt sich anhand der nachfolgenden experimentellen Einzelheiten besser verstehen. Für einen Fachmann auf dem Gebiet versteht es sich jedoch, daß die diskutierten spezifischen Verfahren und Ergebnisse für die Erfindung, wie sie in den anhängenden Ansprüchen ausführlicher beschrieben wird, lediglich veranschaulichend sind.

Vergleichsbeispiel 1

Herstellung von Alendronsäuremonohydrat

[0070] Alendronsäure wurde unter Erzeugung von Alendronsäuremonohydrat aus Wasser kristallisiert. Das resultierende Alendronsäuremonohydrat wurde bei 50°C und einem Druck von 10 mm Hg für 15 Stunden getrocknet, was Alendronsäuremonohydrat mit einem Wassergehalt von 6,9% lieferte.

Vergleichsbeispiel 2

Herstellung von wasserfreier Alendronsäure

[0071] Das Alendronsäuremonohydrat aus Beispiel 1 wurde bei 110-120°C und 0,133 kPa (1 mm Hg) für 4 weiter getrocknet, was wasserfreie Alendronsäure lieferte. Der Wassergehalt betrug 0,3 Gew.-%.

Beispiel 3

Herstellung von Alendronat-Natrium als wasserfreier Alendronsäure

[0072] Ein 250 ml-Kolben wurde mit einem mechanischen Rührer, einem Thermometer und einem Rückflußkondensator ausgestattet. Der Kolben wurde mit 41,1 ml einer Lösung von Natriumhydroxid in Ethanol (0,49N, 20,1 mmol), 8,9 ml Ethanol, Wasser (0 bis 40 Moläq., entsprechend der gewünschten Kristallform) und 5 g (20,1 mmol) wasserfreier Alendronsäure befüllt. Das Reaktionsgemisch wurde unter kräftigem Rühren für etwa 15 Stunden gekocht, bis der pH-Wert der flüssigen Phase konstant blieb (ungefähr pH 7). Nach Kühlen des Reaktionsgemischs auf Umgebungstemperatur wurde das feste Material filtriert, mit absolutem Ethanol gewaschen und über Nacht in einem Vakuumofen (1,33 bis 2 kPa (10-15 mm Hg, Umgebungstemperatur) getrocknet unter Erhalt von 96-99% Natriumalendronat mit den folgenden Kristallformen: Kristallform D, wenn 0-4 (bevorzugt 0-2) Moläq. Wasser verwendet wurden, Kristallform F, wenn 5-8 (bevorzugt 6-7) Moläq. Wasser verwendet wurden, Kristallform E, wenn 9-15 (bevorzugt 12) Moläq. Wasser verwendet wurden, und Kristallform G, wenn 15-40 (bevorzugt 25-35) Moläq. Wasser verwendet wurden. Das Mononatriumsalz wurde durch Atomabsorption und durch Messen des pH-Wertes einer 0,5%-igen wäßrigen Lösung des Salzes (ungefähr pH 4,4)

bestätigt.

Beispiel 4

Herstellung von Alendronat-Natrium aus Alendronsäuremonohydrat

[0073] Ein 250 ml-Kolben wurde mit einem mechanischen Rührer, einem Thermometer und einem Rückflußkondensator ausgestattet. Der Kolben wurde mit 38,2 ml einer Lösung von Natriumhydroxid in Ethanol (0,49 N, 18,7 mmol), 4,8 ml Ethanol, Wasser (0 bis 100 Moläq., entsprechend der gewünschten Kristallform) und 5 g (18,7 mmol) Alendronsäuremonohydrat befüllt. Das Reaktionsgemisch wurde unter kräftigem Rühren für etwa 15 Stunden gekocht, bis der pH-Wert der flüssigen Phase stabil war (ungefähr pH 7). Nach Kühlen des Reaktionsgemischs auf Umgebungstemperatur wurde das Präzipitat filtriert, mit absolutem Ethanol gewaschen und über Nacht in einem Vakuumofen (1,33 bis 2 kPa (10-15 mm Hg), Umgebungstemperatur) getrocknet unter Erhalt von 96-99% Natriumalendronat mit den folgenden Kristallformen: Kristallform B, wenn 0-4 (bevorzugt 0-2) Moläq. Wasser verwendet wurden, Kristallform F, wenn 3-5 Moläq. Wasser verwendet wurden, Kristallform E, wenn 11-13 (bevorzugt 12) Moläq. Wasser verwendet wurden, und Kristallform G, wenn 15-100 (bevorzugt 20-80) Moläq. Wasser verwendet wurden.

[0074] Das Mononatriumsalz wurde durch Atomabsorption und durch Messen des pH-Wertes einer 0,5%-igen wäßrigen Lösung des Salzes (ungefähr pH 4,4) bestätigt.

[0075] Der Wassergehalt wird unter Verwendung der TGA-Technik durch Erhitzen der Probe auf 230°C und Berechnen der scharfen LOD- (Trocknungsverlust-) Stufe, die oberhalb von 150°C auftritt, bestimmt.

Vergleichsbeispiel 5

Herstellung von Natriumalendronat-Dihydrat

[0076] Ein Einliterkolben wurde mit einer Magnetrührstange, einem Soxhlet-Extraktionstrichter (Arbeitsvolumen 150 ml), der mit 3Å-Molekularsieben (60 g) versehen war, und einem Rückflußkondensator, der mit einem Trocknungsrohr mit 3Å-Molekularsieben verbunden war, ausgestattet. Der Kolben wurde mit Natriumalendronat-Trihydrat (25 g) und absolutem Ethanol (450 ml, Vol.% Wasser < 0,1%) befüllt. Das Gemisch wurde unter Rühren für 24 Stunden gekocht. Nach Kühlen auf Umgebungstemperatur wurde das feste Material filtriert, mit absolutem Ethylether gewaschen und über Nacht in einem Vakuumofen (1,33 bis 2 kPa (10-15 mm Hg), Umgebungstemperatur) getrocknet unter Erhalt von Natriumalendronat-Dihydrat.

Vergleichsbeispiel 6

Herstellung von Natriumalendronat-Monohydrat

[0077] Ein Einliterkolben wurde mit einer Magnetrührstange, einem Soxhlet-Extraktionstrichter (Arbeitsvolumen 150 ml), der mit 3Å-Molekularsieben (60 g) versehen war, und einem Rückflußkondensator, der mit einem Trocknungsrohr mit 3Å-Molekularsieben verbunden war, ausgestattet. Der Kolben wurde mit Natriumalendronat-Trihydrat (25 g) und absolutem Ethanol (450 ml, Vol.-% Wasser < 0,1%) befüllt. Das Gemisch wurde unter Rühren für 24 Stunden gekocht. Nach Kühlen auf Umgebungstemperatur wurden die verwendeten Molekularsiebe durch einen neuen Satz von 3Å-Molekularsieben (60 g) ersetzt, und das Rückflußkochen wurde für weitere 24 Stunden fortgesetzt. Nach Kühlen auf Umgebungstemperatur wurde das feste Material filtriert, mit absolutem Ethylether gewaschen und über Nacht in einem Vakuumofen (1,33 bis 2 kPa (10-15 mm Hg), Umgebungstemperatur) getrocknet, was Natriumalendronat-Monohydrat lieferte.

Beispiel 7

Herstellung von Alendronat-Natrium Form C aus Alendronsäuremonohydrat Herstellung von wäßrigem ethanolischem Natriumhydroxid:

[0078] Absoluter Ethanol (250 ml) und Wasser (59 ml, 35 x 0,094 mol) wurden gemischt. Natriumhydroxid (3,8 g, Test 99%, 0,094 mol) wurde in 45 ml dieses wäßrigen Ethanols gelöst. Der verbleibende wäßrige Ethanol wurde zur Herstellung einer Suspension von Alendronsäuremonohydrat verwendet.

[0079] Ein Einliterkolben wurde mit einem mechanischen Rührer, einem Thermometer und einem Rückfluß-

kondensator ausgestattet. Der Kolben wurde mit Alendronsäuremonohydrat (25 g, 0,094 mol) und wäßrigem Ethanol befüllt. Das Gemisch wurde unter Rühren bis zum Kochen erhitzt. Das wäßrige ethanolische Natriumhydroxid wurde für 3 Stunden unter Rückfluß und kräftigem Rühren tropfenweise zu der Suspension von Alendronsäuremonohydrat in wäßrigem Ethanol zugegeben. Dann wurde das Gemisch für weitere 15 Stunden bei Rückflußtemperatur gerührt. Das Gemisch wurde unter Rühren auf Raumtemperatur gekühlt. Der Feststoff wurde filtriert, mit absolutem Ethanol und dann mit absolutem Ethylether gewaschen und über Nacht in einem Vakuumofen (1,33 bis 2 kPa (10-15 mm Hg), Umgebungstemperatur) getrocknet unter Erhalt von 26,2 g Alendronat-Natrium in der Kristallform G.

Beispiel 8

Herstellung von Alendronat-Natrium Form G aus Alendronsäuremonohydrat Herstellung von wäßrigem ethanolischem Natriumhydroxid:

[0080] Absoluter Ethanol (250 ml) und Wasser (59 ml, 35 x 0,094 mol) wurden gemischt. Natriumhydroxid (3,8 g, Test 99%, 0,094 mol) wurde in 45 ml dieses wäßrigen Ethanols gelöst. Der verbleibende wäßrige Ethanol wurde zur Herstellung einer Suspension von Alendronsäuremonohydrat verwendet.

[0081] Ein Einliterkolben wurde mit einem mechanischen Rührer, einem Thermometer und einem Rückflußkondensator ausgestattet. Der Kolben wurde mit Alendronsäuremonohydrat (25 g, 0,094 mol) und wäßrigem Ethanol befüllt. Das Gemisch wurde unter Rühren bis zum Kochen erhitzt. Das wäßrige ethanolische Natriumhydroxid wurde für 3 Stunden unter Rückfluß und kräftigem Rühren tropfenweise zu der Suspension von Alendronsäuremonohydrat in wäßrigem Ethanol zugegeben. Dann wurde das Gemisch bei Rückflußtemperatur für weitere 15 Stunden gerührt. Das Gemisch wurde unter Rühren auf Raumtemperatur gekühlt. Der Feststoff wurde filtriert, mit absolutem Ethanol gewaschen und über Nacht in einem Vakuumofen (1,33 bis 2 kPa (10-15 mm Hg), Umgebungstemperatur) getrocknet unter Erhalt von 26,2 g Alendronat-Natrium in der Kristallform G.

Beispiel 9

Herstellung von Alendronat-Natrium Form G aus Alendronsäuremonohydrat Herstellung von wäßrigem ethanolischem Natriumhydroxid:

[0082] Absoluter Ethanol (250 ml) und Wasser (59 ml, 35 x 0,094 mol) wurden gemischt. Natriumhydroxid (3,8 g, Test 99%, 0,094 mol) wurden in 45 ml dieses wäßrigen Ethanols gelöst. Der verbleibende wäßrige Ethanol wurde zur Herstellung einer Suspension von Alendronsäuremonohydrat verwendet.

[0083] Ein Einliterkolben wurde mit einem mechanischen Rührer, einem Thermometer und einem Rückflußkondensator ausgestattet. Der Kolben wurde mit Alendronsäuremonohydrat (25 g, 0,094 mol) und wäßrigem Ethanol befüllt. Das Gemisch wurde unter Rühren bis zum Kochen erhitzt. Das wäßrige ethanolische Natriumhydroxid wurde für 3 Stunden unter Rückfluß und kräftigem Rühren tropfenweise zu der Suspension von Alendronsäuremonohydrat in wäßrigem Ethanol zugegeben. Dann wurde das Gemisch bei Rückflußtemperatur für weitere 15 Stunden gerührt. Das Gemisch wurde unter Rühren auf Raumtemperatur gekühlt. Der Feststoff wurde filtriert, mit absolutem Ethanol gewaschen und über Nacht in einem Vakuumofen (1,33 bis 2 kPa (10-15 mm Hg), 40-50°C) getrocknet unter Erhalt von 26,2 g Alendronat-Natrium in der Kristallform G.

Beispiel 10

Herstellung von Alendronat-Natrium Form G aus Alendronsäuremonohydrat Herstellung von wäßrigem ethanolischem Natriumhydroxid:

[0084] Absoluter Ethanol (250 ml) und Wasser (59 ml, 35 x 0,094 mol) wurden gemischt. Natriumhydroxid (3,8 g, Test 99%, 0,094 mol) wurde in 45 ml dieses wäßrigen Ethanols gelöst. Der verbleibende wäßrige Ethanol wurde zur Herstellung einer Suspension von Alendronsäuremonohydrat verwendet.

[0085] Ein Einliterkolben wurde mit einem mechanischen Rührer, einem Thermometer und einem Rückflußkondensator ausgestattet. Der Kolben wurde mit Alendronsäuremonohydrat (25 g, 0,094 mol) und wäßrigem Ethanol befüllt. Das Gemisch wurde unter Rühren bis zum Kochen erhitzt. Das wäßrige ethanolische Natriumhydroxid wurde für 3 Stunden unter Rückfluß und kräftigem Rühren tropfenweise zu der Suspension von Alendronsäuremonohydrat in wäßrigem Ethanol zugegeben. Dann wurde das Gemisch bei Rückflußtemperatur für weitere 15 Stunden erhitzt. Das Gemisch wurde unter Rühren auf Raumtemperatur gekühlt. Der Feststoff wurde

de filtriert, mit absolutem Ethanol und dann mit absolutem Ethylether gewaschen und über Nacht in einem Vakuumofen (1,33 bis 2 kPa (10-15 mm Hg), 40-50°C) getrocknet unter Erhalt von 26,2 g Alendronat-Natrium in der Kristallform G.

Beispiel 11

Herstellung von Alendronat-Natrium Form G aus Alendronat-Natrium-Trihydrat

[0086] Eine Suspension von Alendronat-Natrium-Trihydrat (1,0 g, 3,08 mmol) in wäßrigem Ethanol (10 ml Ethanol + 1,9 ml Wasser) wurde unter Rühren für 15 Stunden rückflußgekocht. Nach Kühlen auf Umgebungstemperatur wurde der Feststoff filtriert, mit absolutem Ethanol und Ether gewaschen und über Nacht in einem Vakuumofen (1,33 bis 2 kPa (10-15 mm Hg), Umgebungstemperatur) getrocknet unter Erhalt von 0,9 g Alendronat-Natrium in der Kristallform G.

Vergleichsbeispiel 12

Herstellung von Alendronat-Natrium Form H aus Alendronsäuremonohydrat Herstellung von wäßrigem ethanolischem Natriumhydroxid:

[0087] Absoluter Ethanol (50 ml) und Wasser (6,7 ml, 20 x 0,019 mol) wurden gemischt. Natriumhydroxid (0,76 g, Test 99%, 0,019 mol) wurde in 8,5 ml dieses wäßrigen Ethanols gelöst. Der verbleibende wäßrige Ethanol wurde zur Herstellung einer Suspension von Alendronsäuremonohydrat verwendet.

[0088] Ein 250 ml-Kolben wurde mit einem mechanischen Rührer, einem Thermometer, einem Tropftrichter und einem Rückflußkondensator ausgestattet. Der Kolben wurde mit Alendronsäuremonohydrat (5 g, 0,019 mol) und wäßrigem Ethanol befüllt. Das wäßrige ethanolische Natriumhydroxid wurde für 15 Minuten unter Rückfluß und kräftigem Rühren tropfenweise zu der Suspension von Alendronsäuremonohydrat in wäßrigem Ethanol zugegeben. Das Gemisch wurde dann für weitere 15 Minuten rückflußgekocht. Das Gemisch wurde dann unter Rühren auf Raumtemperatur gekühlt. Der Feststoff wurde filtriert, mit absolutem Ethanol und dann mit absolutem Ethylether gewaschen und über Nacht in einem Vakuumofen (1,33 bis 2 kPa (10-15 mm Hg), Umgebungstemperatur) getrocknet unter Erhalt von 5,2 g Alendronat-Natrium in der Kristallform H.

Patentansprüche

1. Die Verbindung 4-Amino-1-hydroxybutyliden-1,1-bisphosphonsäure-Mononatriumsalz mit einem Wassergehalt von 5,1 % bis 7,0%.

2. Kristallines Alendronat-Mononatriummonohydrat nach Anspruch 1.

3. Verbindung nach Anspruch 1, gekennzeichnet durch Pulverröntgenbeugungspeaks bei Werten von Zwei-Theta von $12,7 \pm 0,2$, $16,2 \pm 0,2$, $17,3 \pm 0,2$, $17,6 \pm 0,2$, $24,8 \pm 0,2$ und $25,5 \pm 0,2$.

4. Verfahren zur Herstellung der Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 3, welches die folgenden Stufen umfaßt:

- a) Umsetzen eines Äquivalents 4-Amino-1-hydroxybutyliden-1,1-bisphosphonsäure mit einem Äquivalent Natriumbase in einem Alkanol, der 1 bis 4 Kohlenstoffatome hat, wobei 5 bis 200 Äquivalente Wasser enthalten sind, und
- b) Isolieren der Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 3.

5. Verfahren zur Herstellung der Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 3, welches die folgenden Stufen umfaßt:

- a) Behandeln von 4-Amino-1-hydroxybutyliden-1,1-bisphosphon-Mononatriumsalz in einem Alkanol, der 1 bis 4 Kohlenstoffatome hat, mit 20-40 Äquivalenten Wasser und
- b) Isolieren der Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 3.

6. Verfahren zur Herstellung der Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 3, welches die folgenden Stufen umfaßt:

- a) Behandeln von 4-Amino-1-hydroxybutyliden-1,1-bisphosphonsäure-Dinatriumsalz in einem Alkanol, der 1 bis 4 Kohlenstoffatome hat, mit 20-40 Äquivalenten Wasser und einem Äquivalent Alendronsäure und
- b) Isolieren der Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 3.

7. Verfahren zur Herstellung der Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 3, welches die folgenden Stufen umfaßt:

- a) Behandeln von 4-Amino-1-hydroxybutyriden-1,1-bisphosphonsäure-Trinatriumsalz in einem Alkanol, der 1 bis 4 Kohlenstoffatome hat, mit 20-40 Äquivalenten Wasser und zwei Äquivalenten Alendronsäure und
- b) Isolieren der Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 3.

8. Verfahren zur Herstellung der Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 3, welches die folgenden Stufen umfaßt: a) Behandeln von 4-Amino-1-hydroxybutyriden-1,1-bisphosphonsäure-Tetranatriumsalz in einem Alkanol, der 1 bis 4 Kohlenstoffatome hat, mit 20-40 Äquivalenten Wasser und drei Äquivalenten Alendronsäure und

- b) Isolieren der Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 3.

9. Verfahren nach einem der Ansprüche 5, 6, 7 oder 8, wobei der niedere Alkanol aus Stufe a) Ethanol ist.

10. Verfahren nach Anspruch 5, wobei das 4-Amino-1-hydroxybutyriden-1,1-bisphosphonsäure-Natriumsalz ein Mononatriumsalztrihydrat ist.

11. Verfahren nach Anspruch 4, wobei die Verbindung 4-Amino-1-hydroxybutyriden-1,1-bisphosphonsäure in Monohydratform vorliegt.

12. Verfahren nach einem der Ansprüche 4 bis 8, wobei der niedere Alkanol aus der Gruppe ausgewählt ist, bestehend aus Methanol, Ethanol und Isopropanol.

13. Verfahren nach Anspruch 4, wobei die Natriumbase aus der Gruppe ausgewählt ist, bestehend aus Natriumhydroxid, Natriummethoxid und Natriumethoxid.

14. Verfahren nach Anspruch 4, wobei die Verbindung 4-Amino-1-hydroxybutyriden-1,1-bisphosphonsäure in wasserfreier Form vorliegt.

15. Kristallines Alendronat-Mononatriumsalz, gekennzeichnet durch Pulverröntgenbeugungspeaks bei Werten von Zwei-Theta von $12,7 \pm 0,2$, $16,2 \pm 0,2$, $17,3 \pm 0,2$, $17,6 \pm 0,2$, $24,8 \pm 0,2$ und $25,5 \pm 0,2$.

16. Pharmazeutische Zusammensetzung, welche eine pharmazeutisch wirksame Menge einer Verbindung umfaßt, die wie in einem der Ansprüche 1 bis 3 oder 15 definiert oder nach einem der Ansprüche 4 bis 14 hergestellt ist.

17. Verwendung einer pharmazeutischen Zusammensetzung nach Anspruch 16 für die Herstellung eines Medikaments zur Behandlung und/oder Prävention des Abbaus von Knochensubstanz in einem Subjekt.

18. Verfahren zur Herstellung der Verbindung nach Anspruch 1, welches die folgenden Stufen umfaßt:

- a) Umsetzen eines Äquivalents von 4-Amino-1-hydroxybutyriden-1,1-bisphosphonsäure mit einem Äquivalent Natriumbase in einem wäßrigen organischen Lösungsmittel, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus Aceton, DMSO, DMF, Acetonitril, Alkoholen, Polyalkoholen, Polyalkoholethern, Pyridin, Sulfolan, N-Methylpyrrolidinon und Dioxan, und
- b) Isolieren der Verbindung nach Anspruch 1.

Es folgen 24 Blatt Zeichnungen

Anhängende Zeichnungen

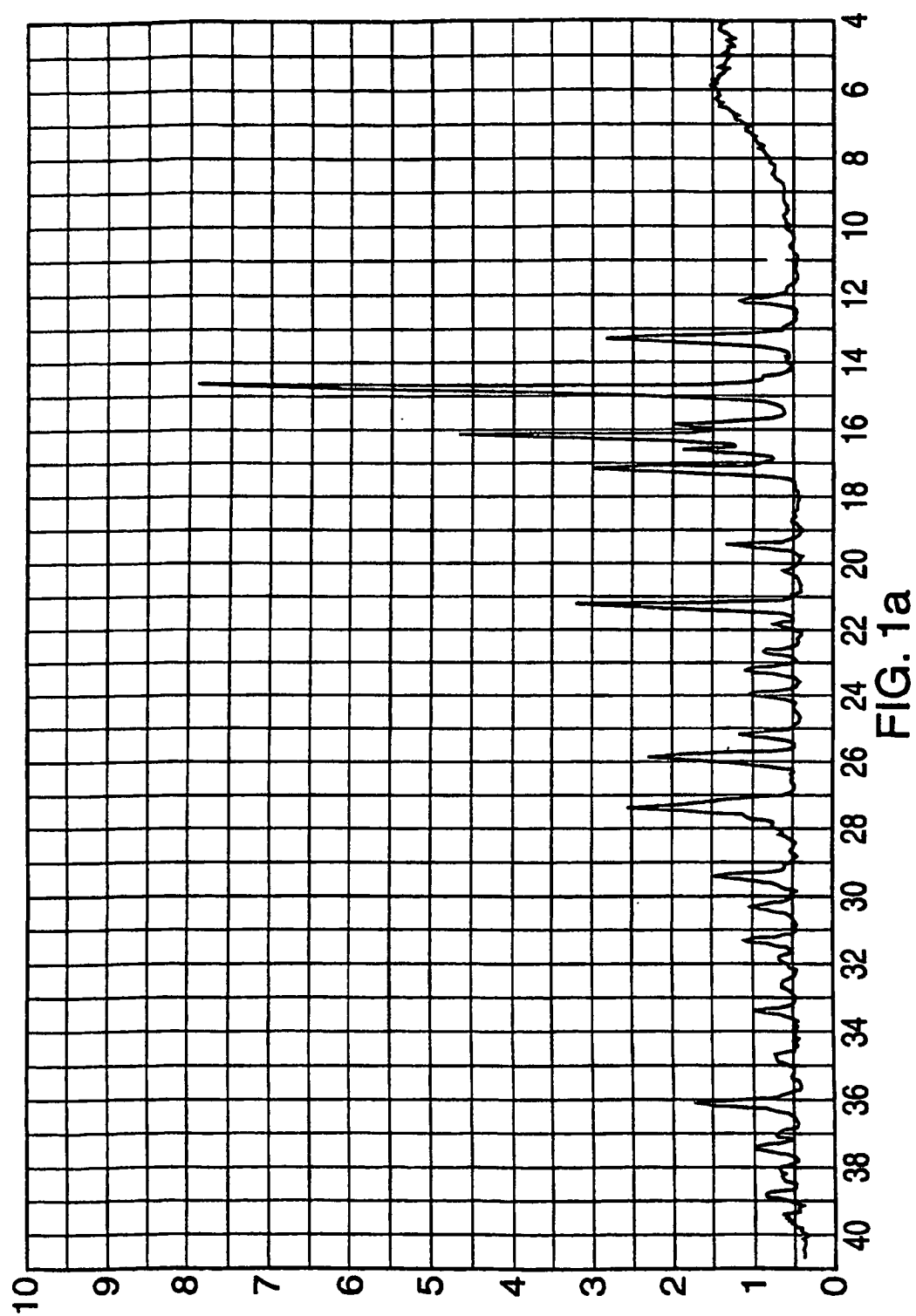


FIG. 1a

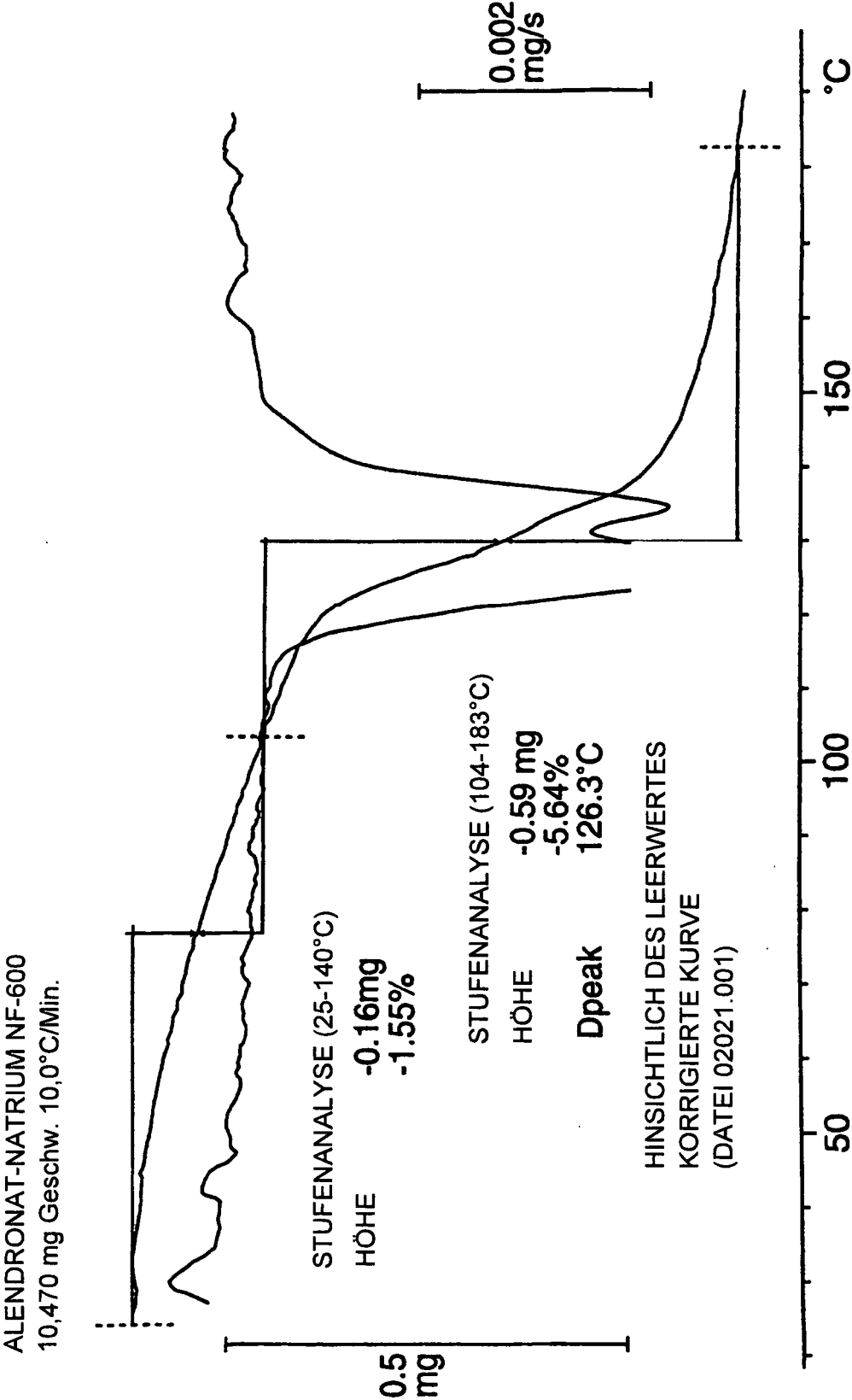


FIG. 1b

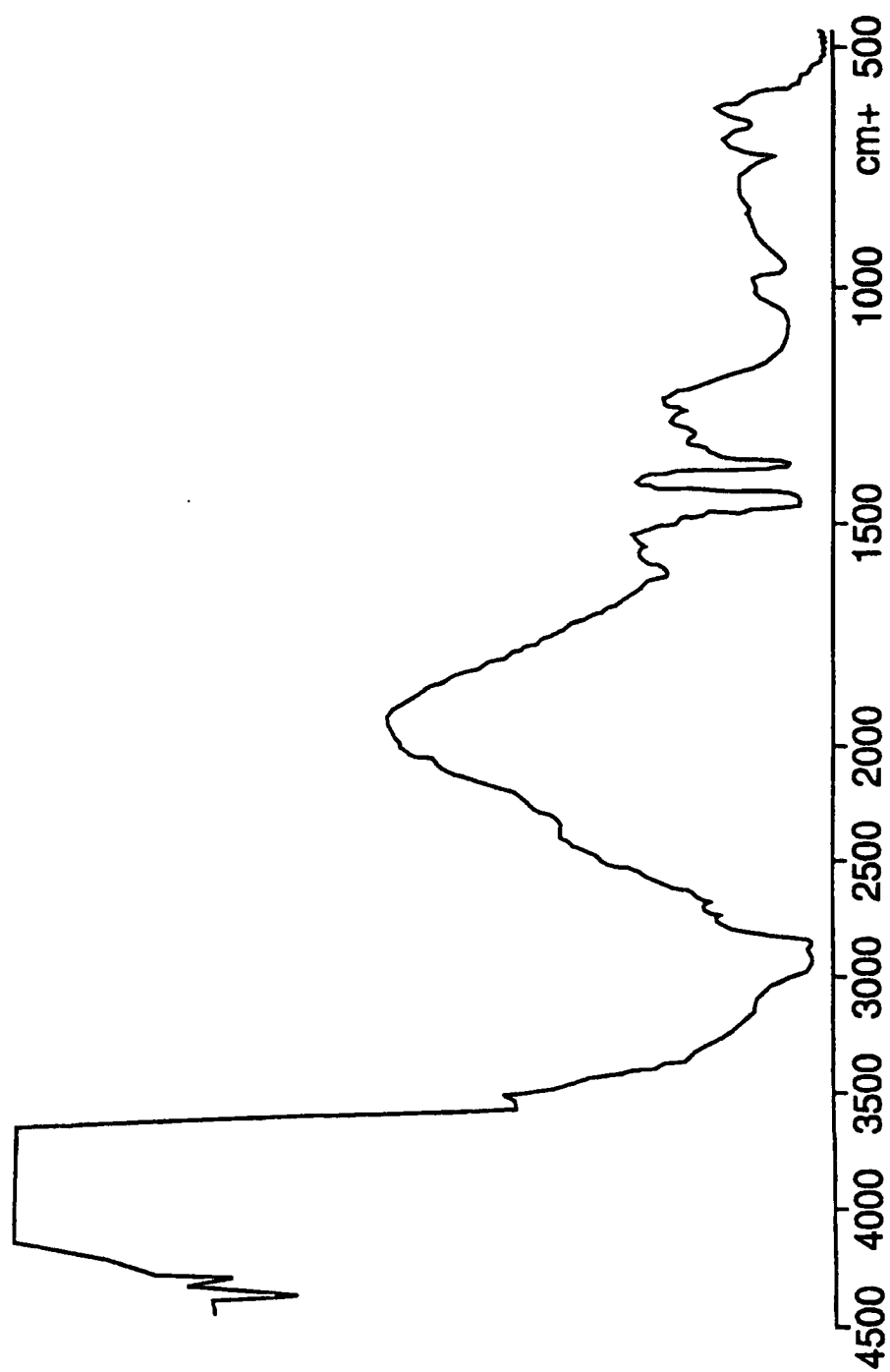


FIG. 1c

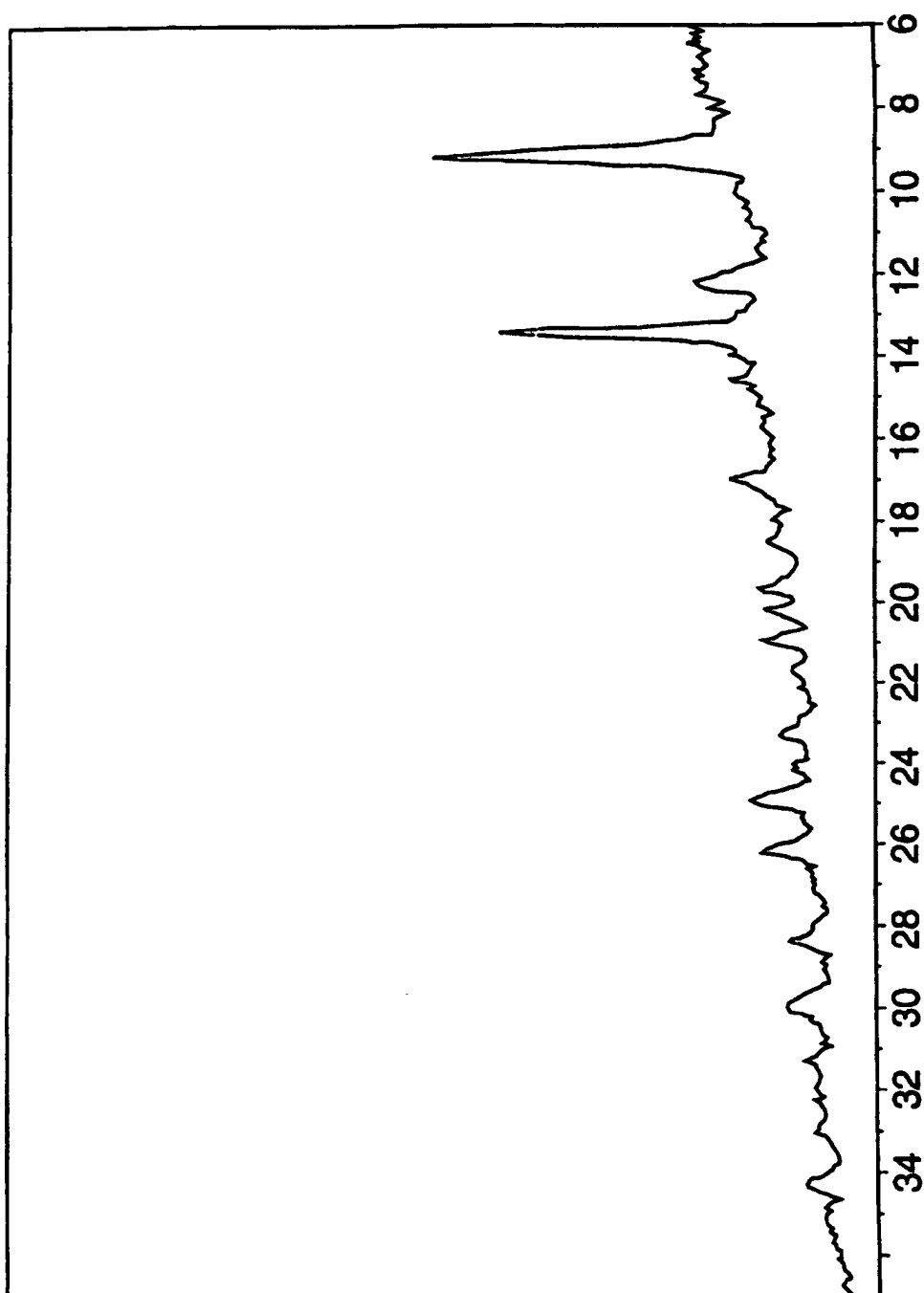
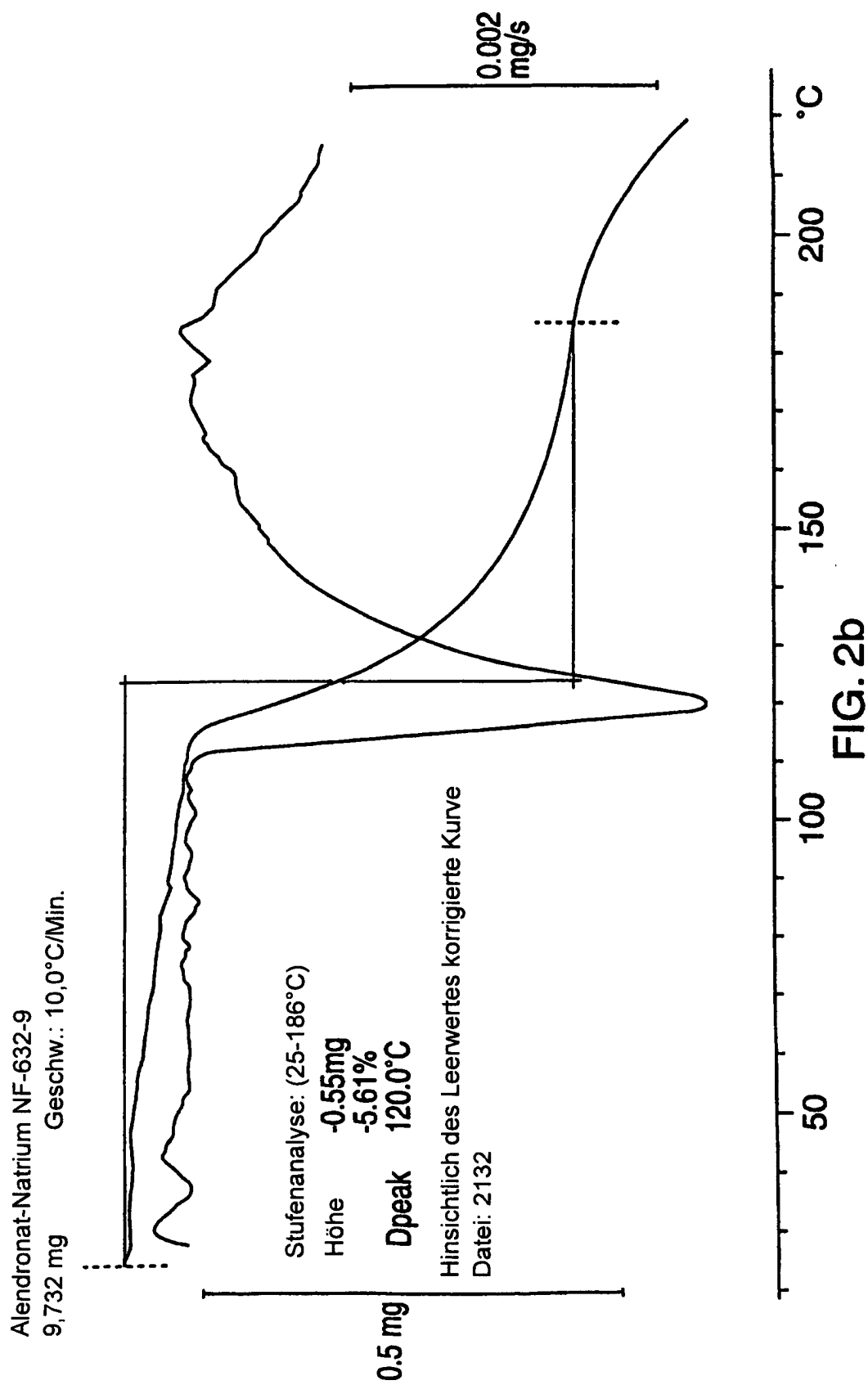


FIG. 2a



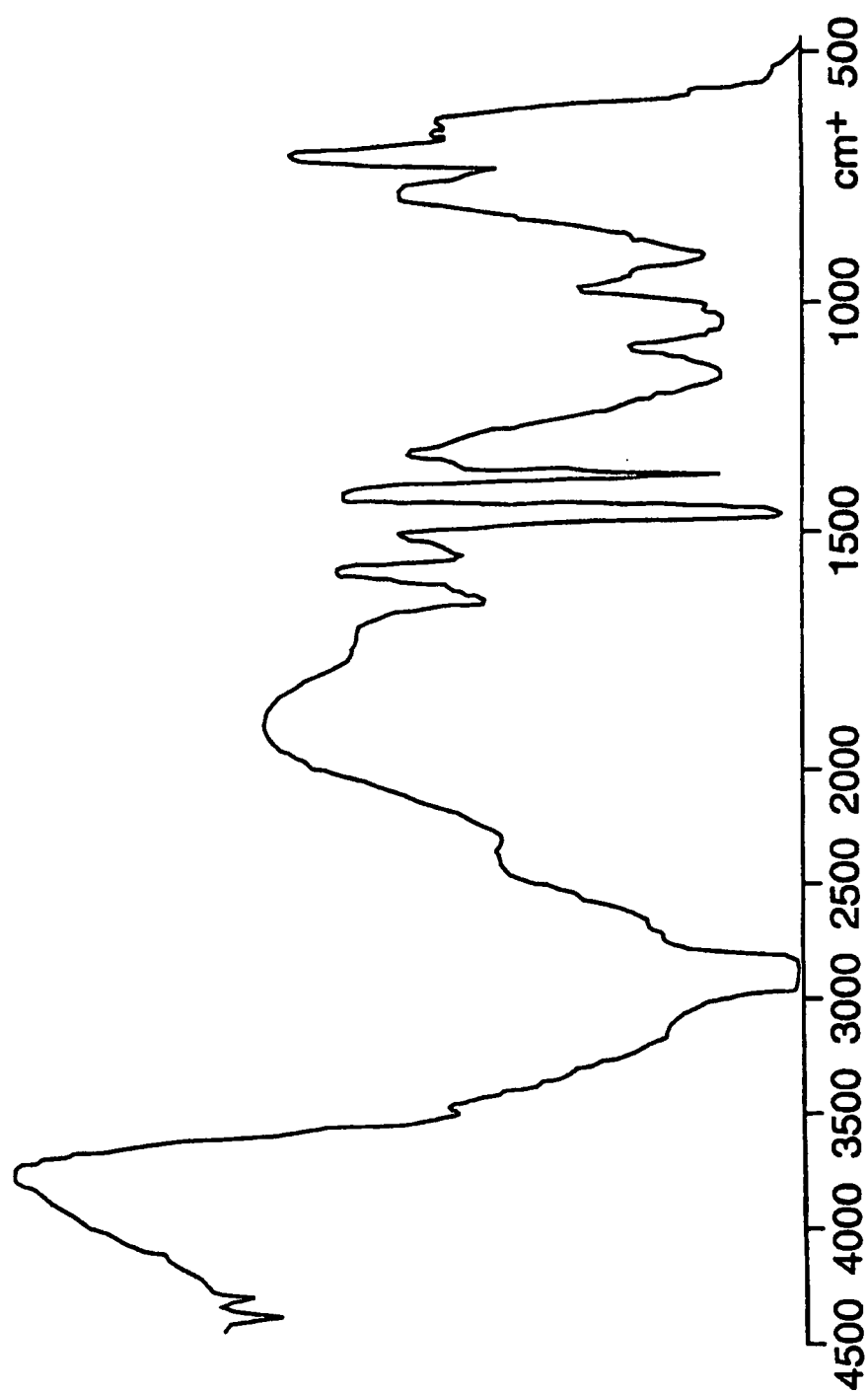


FIG. 2c

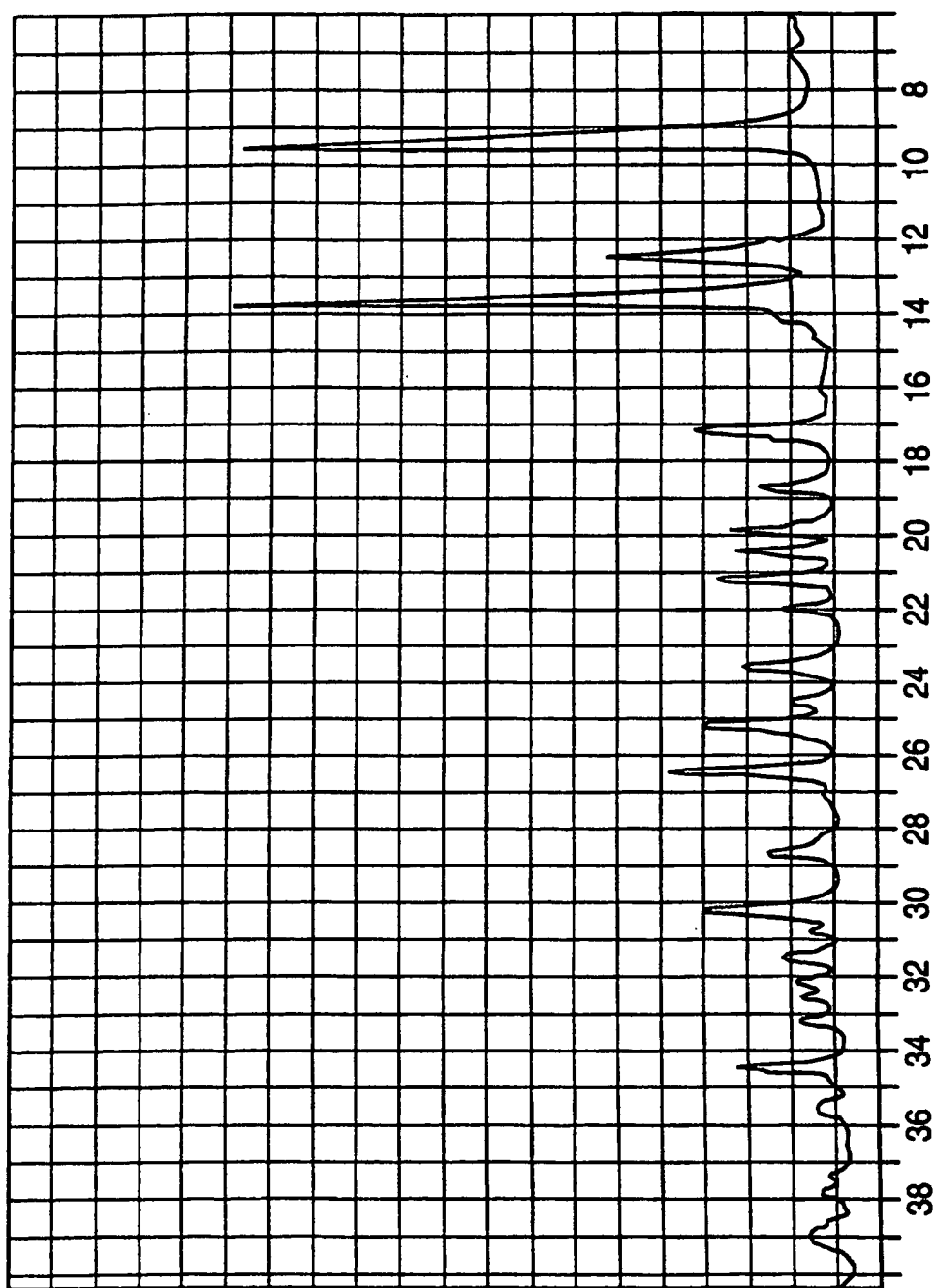
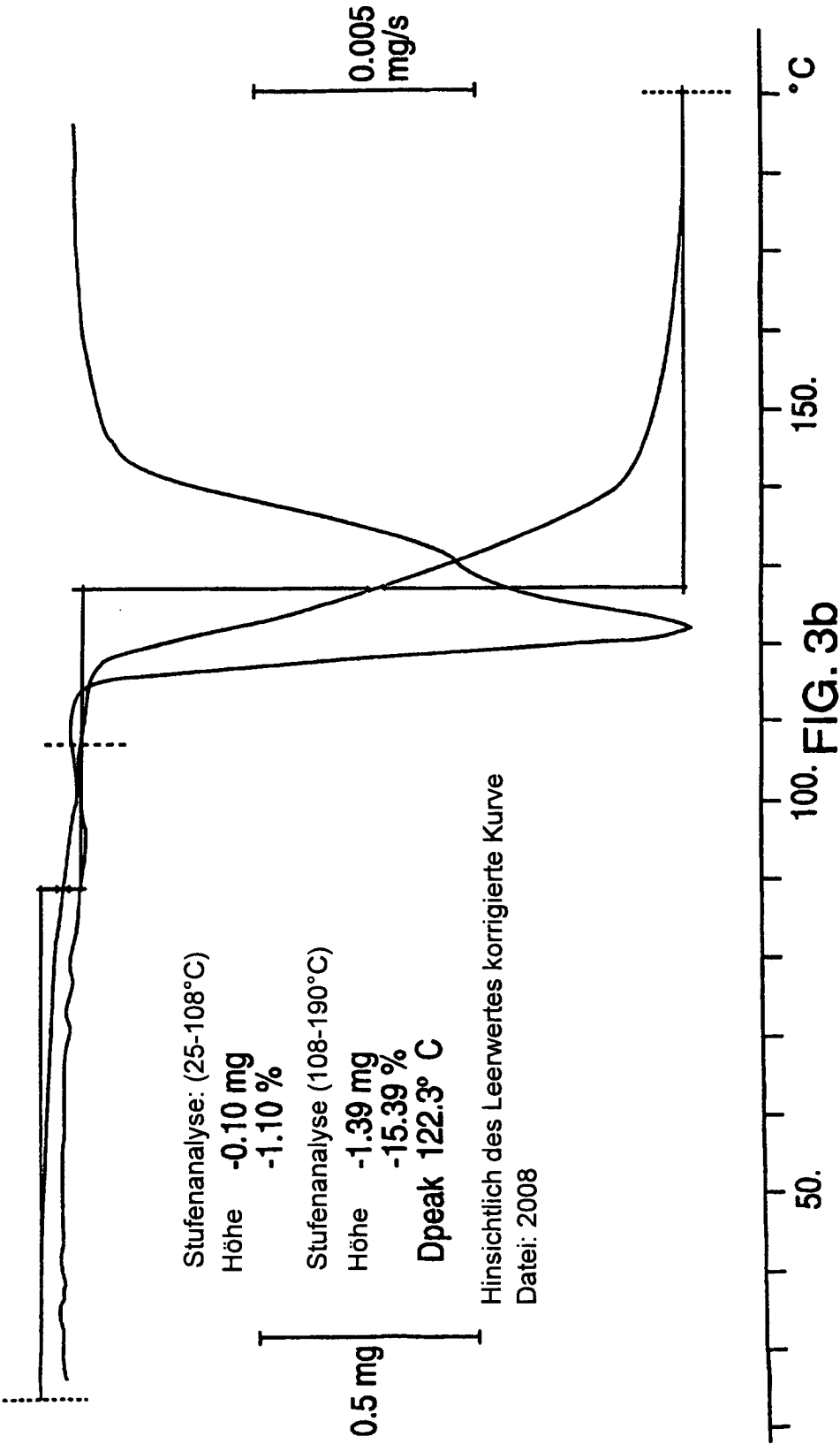


FIG. 3a

Alendronat-Natrium NF-595
9,038 mg Geschw.: 10,0°C/Min.



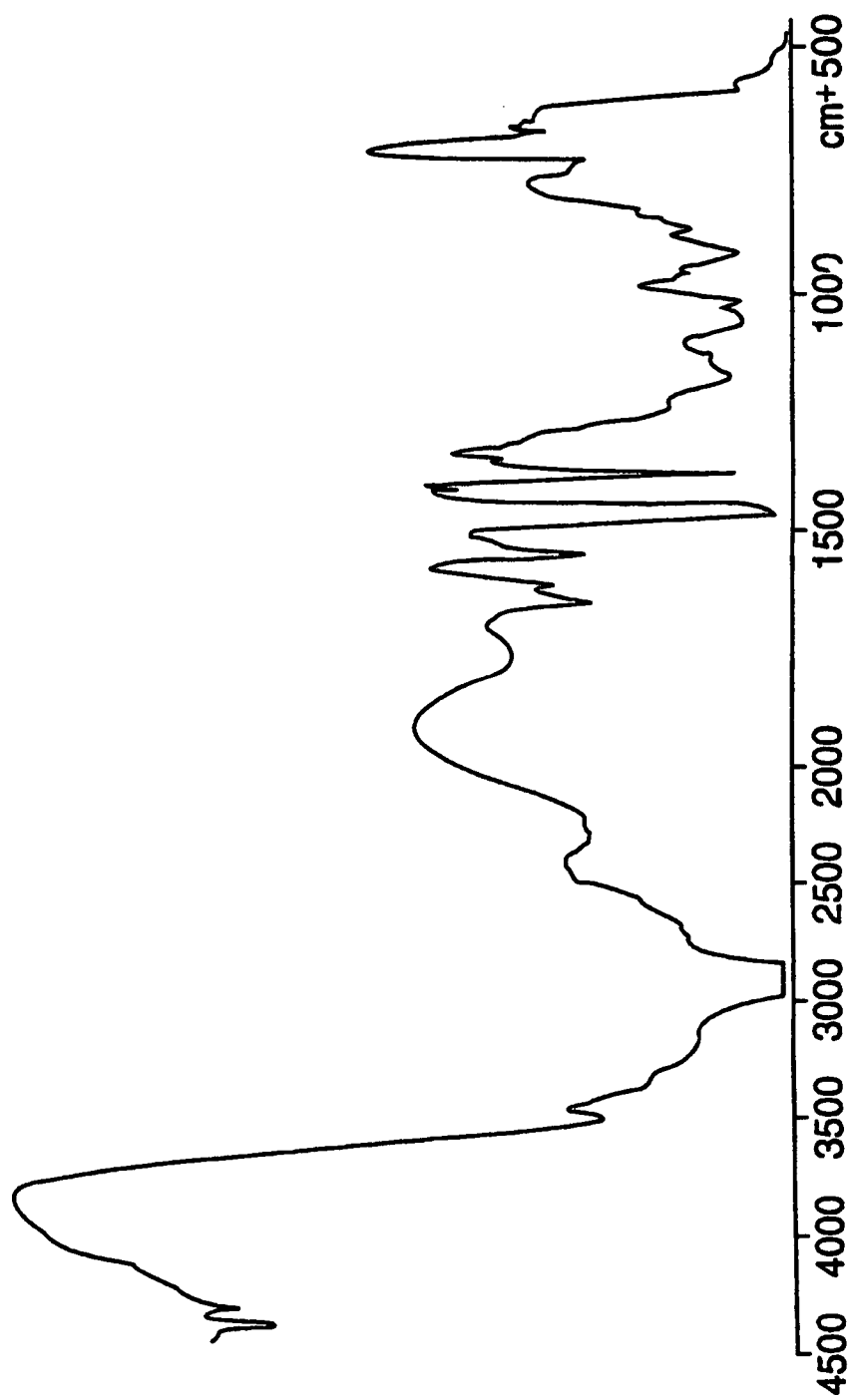


FIG. 3c

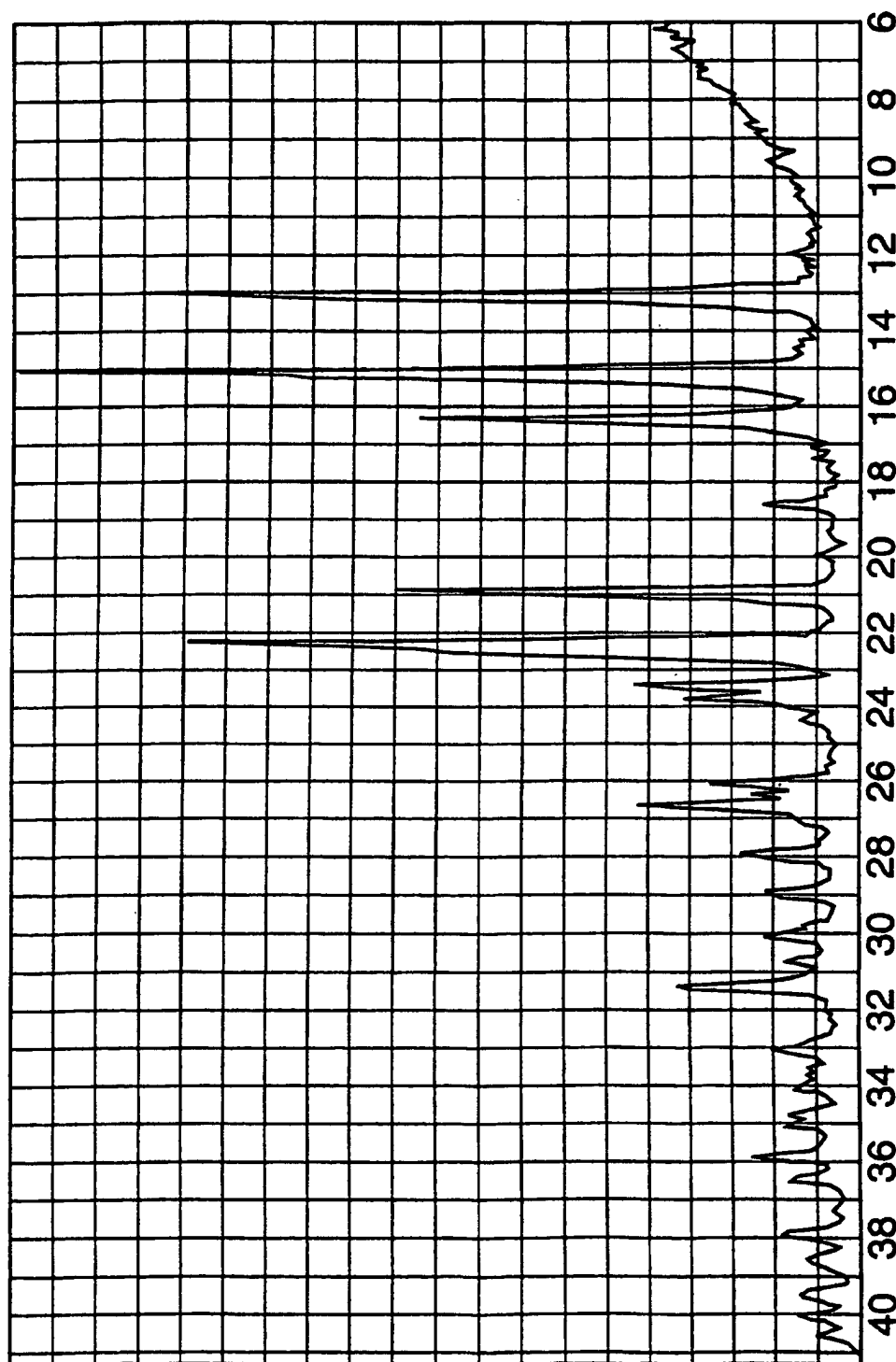


FIG. 4a

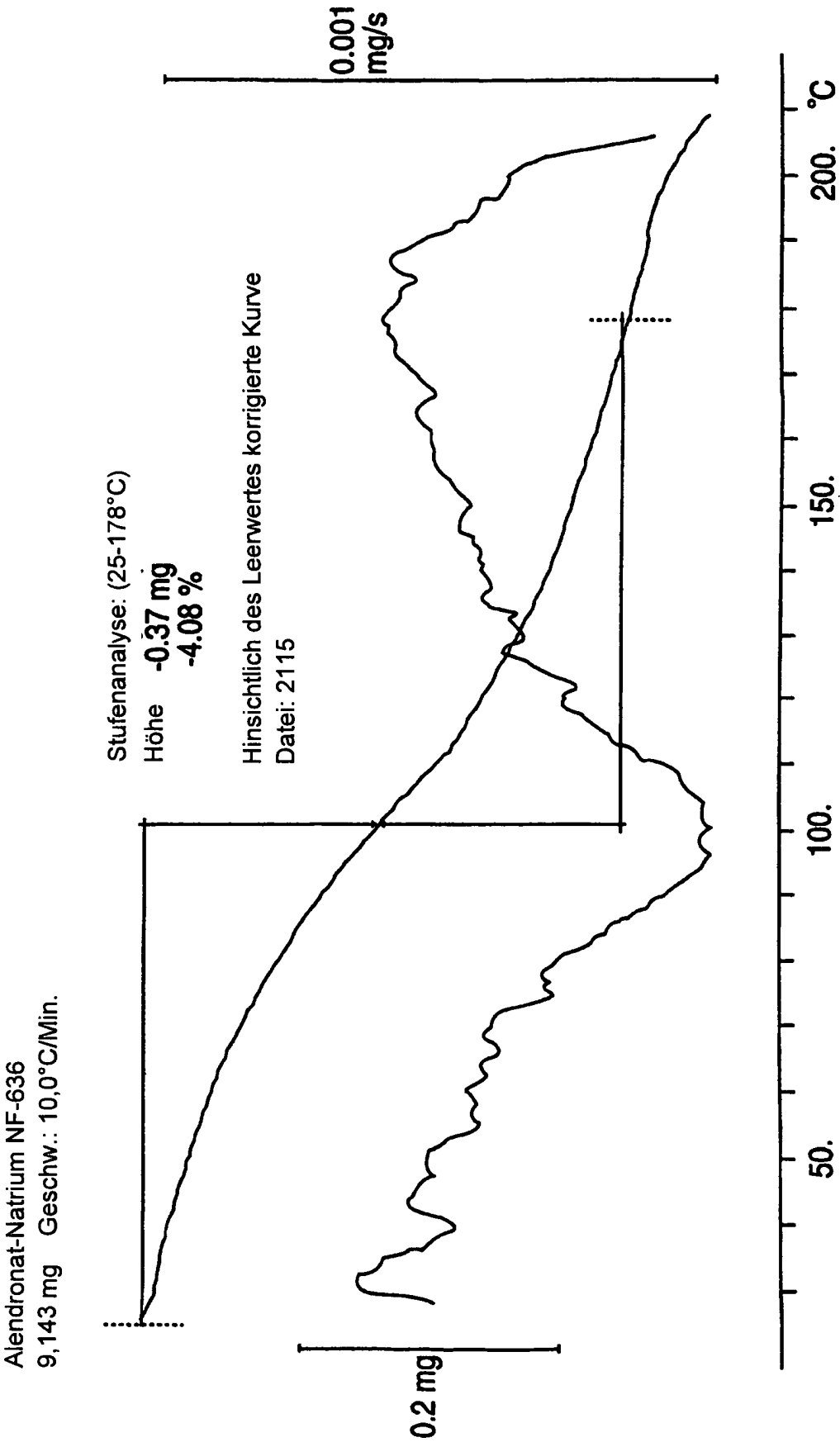


FIG. 4b

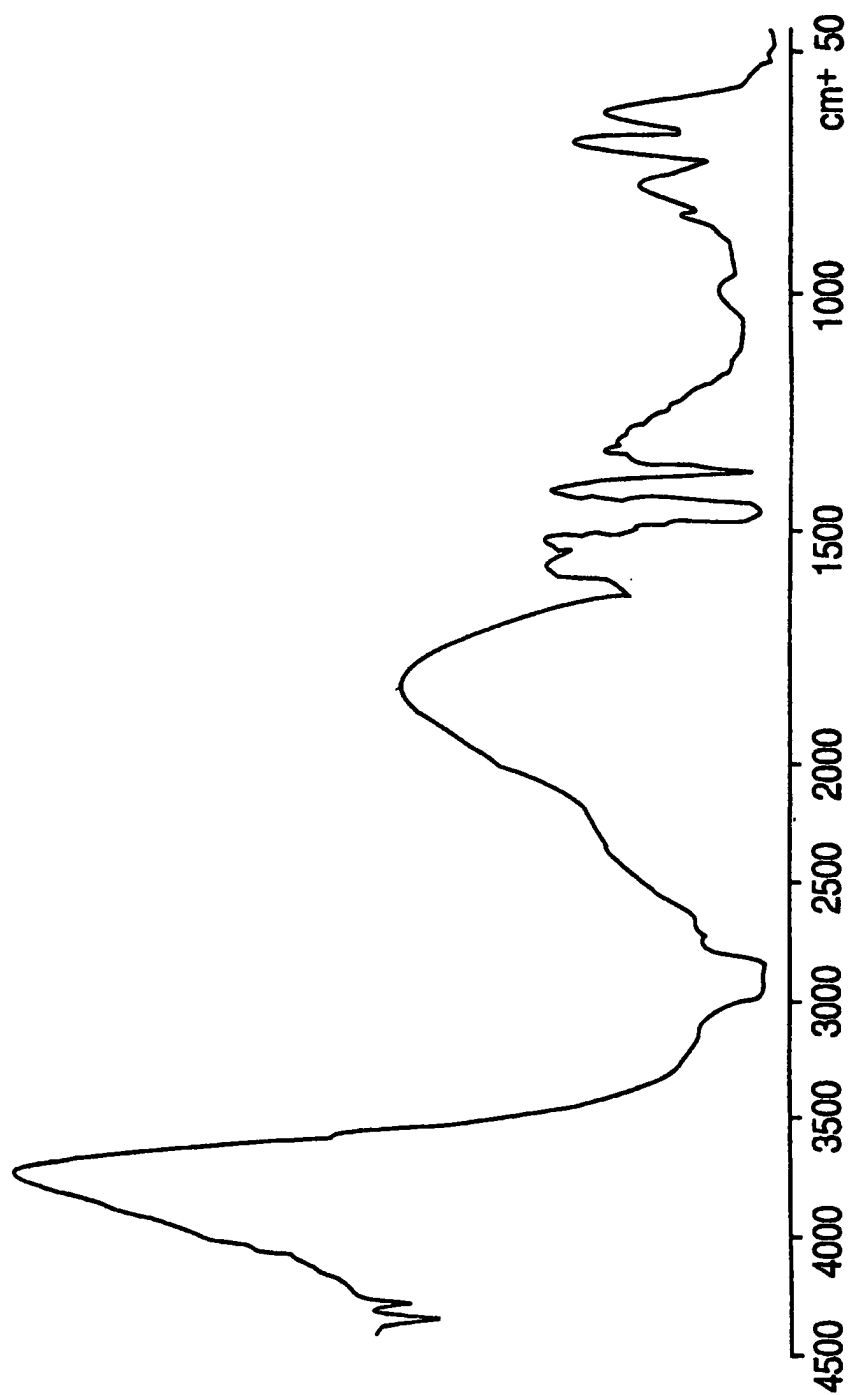


FIG. 4c

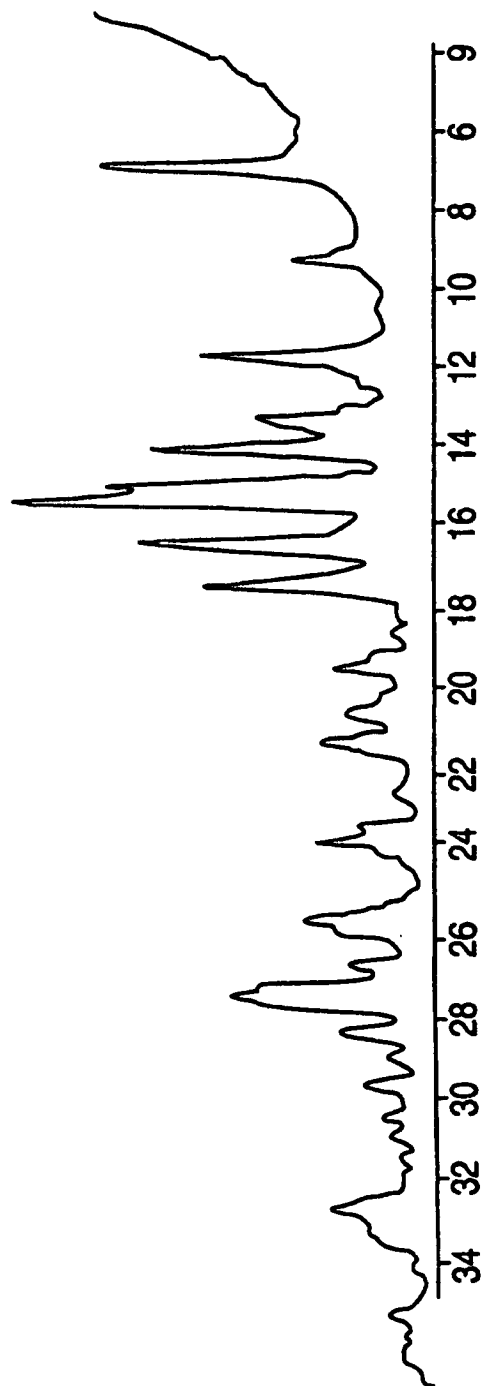


FIG. 5a

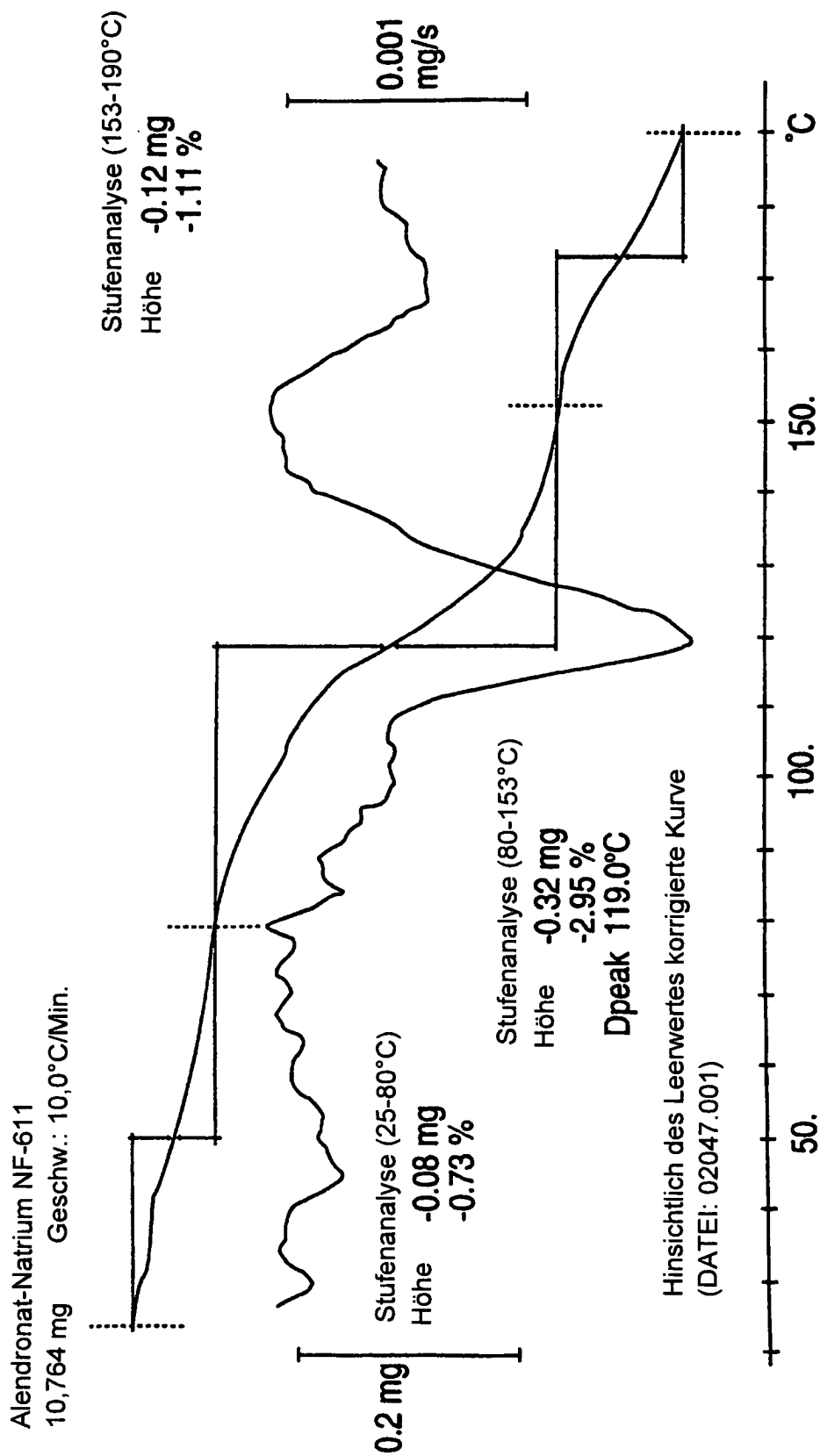


FIG. 5b

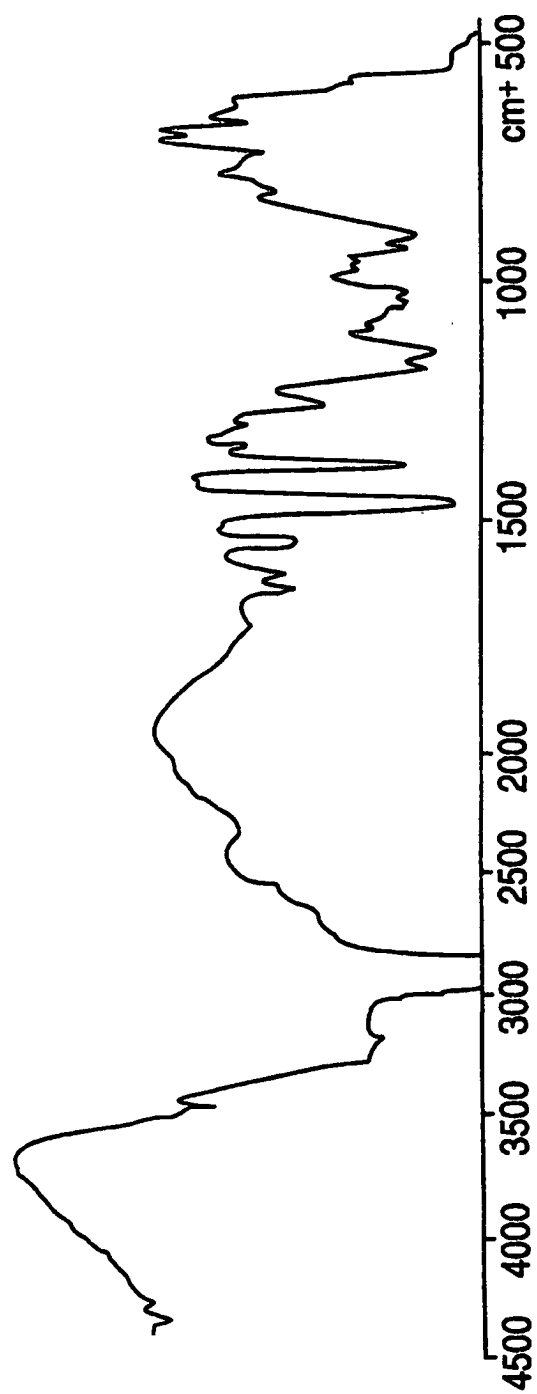
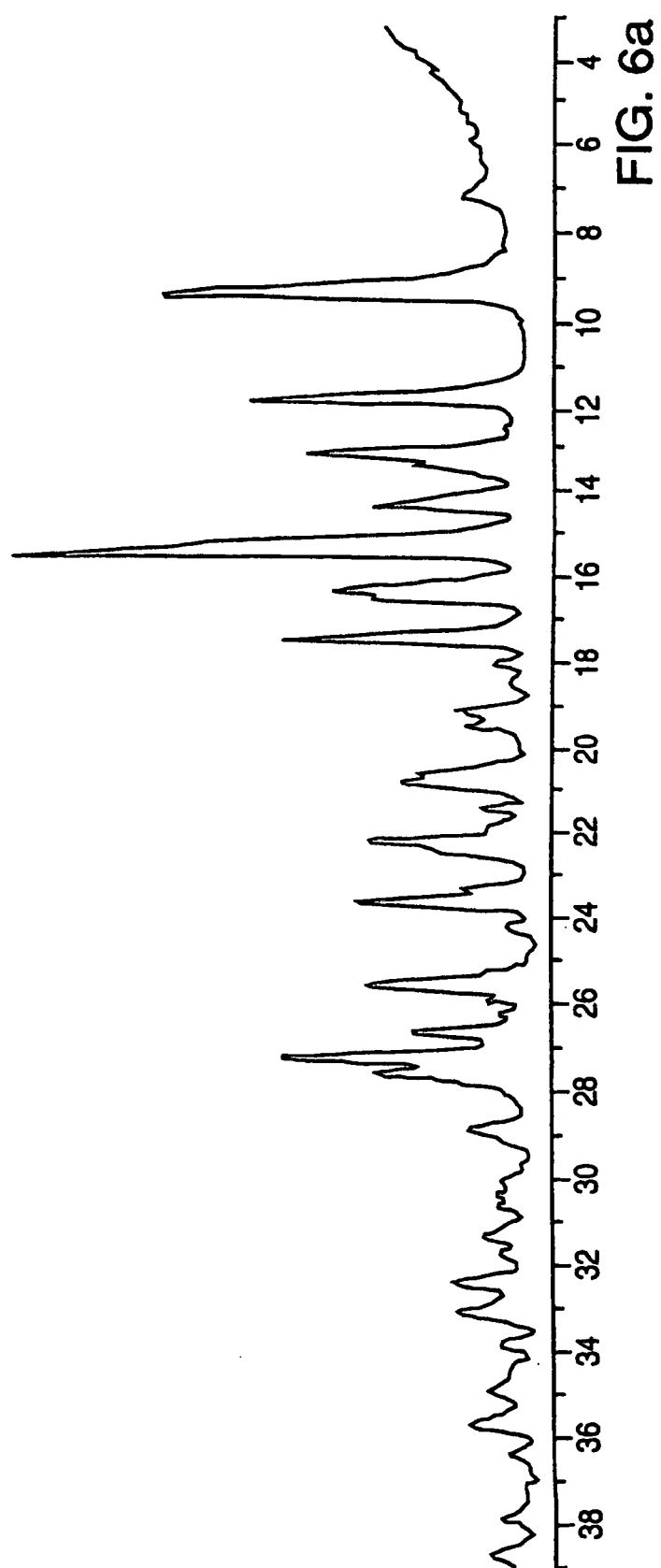
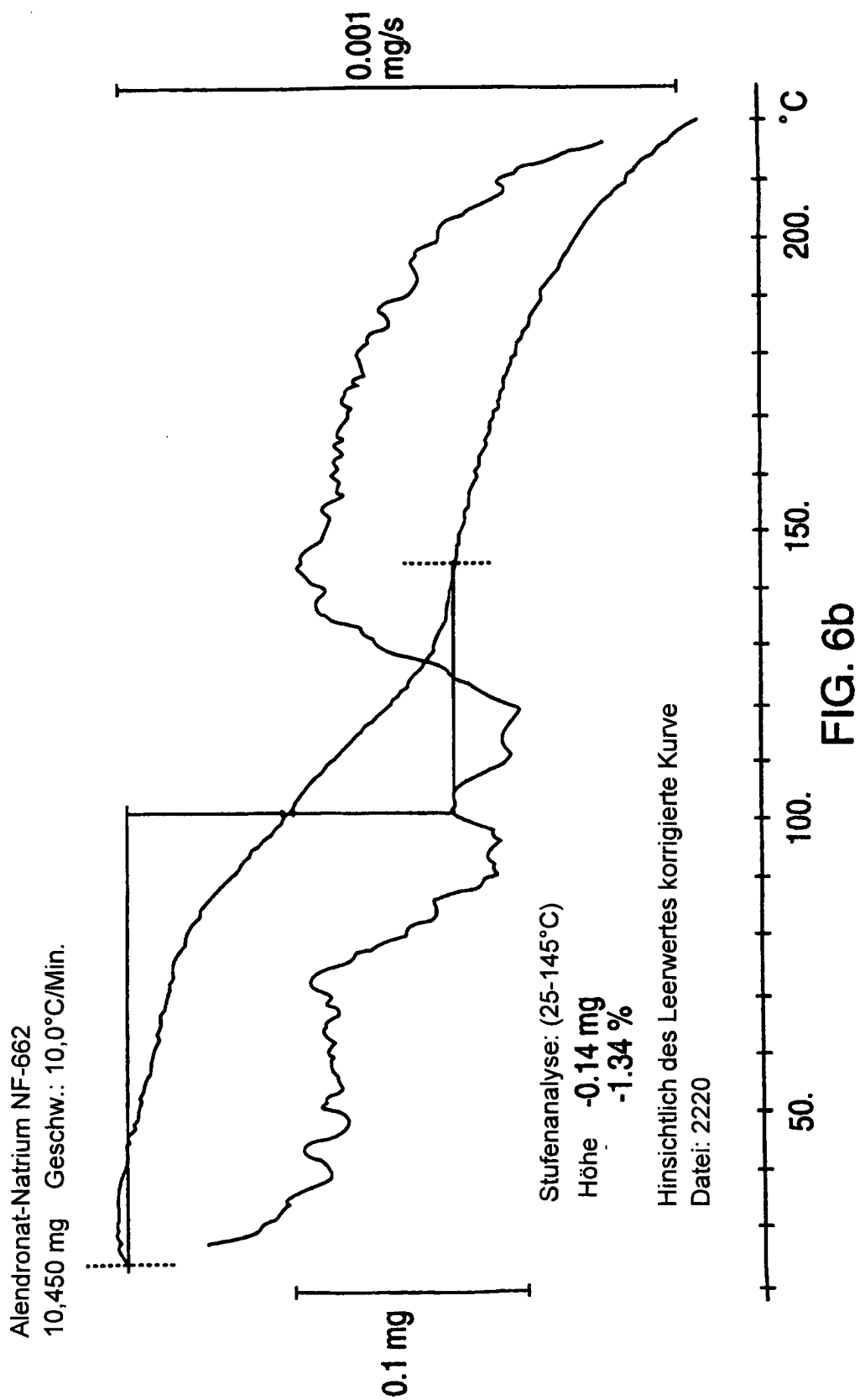


FIG. 5c





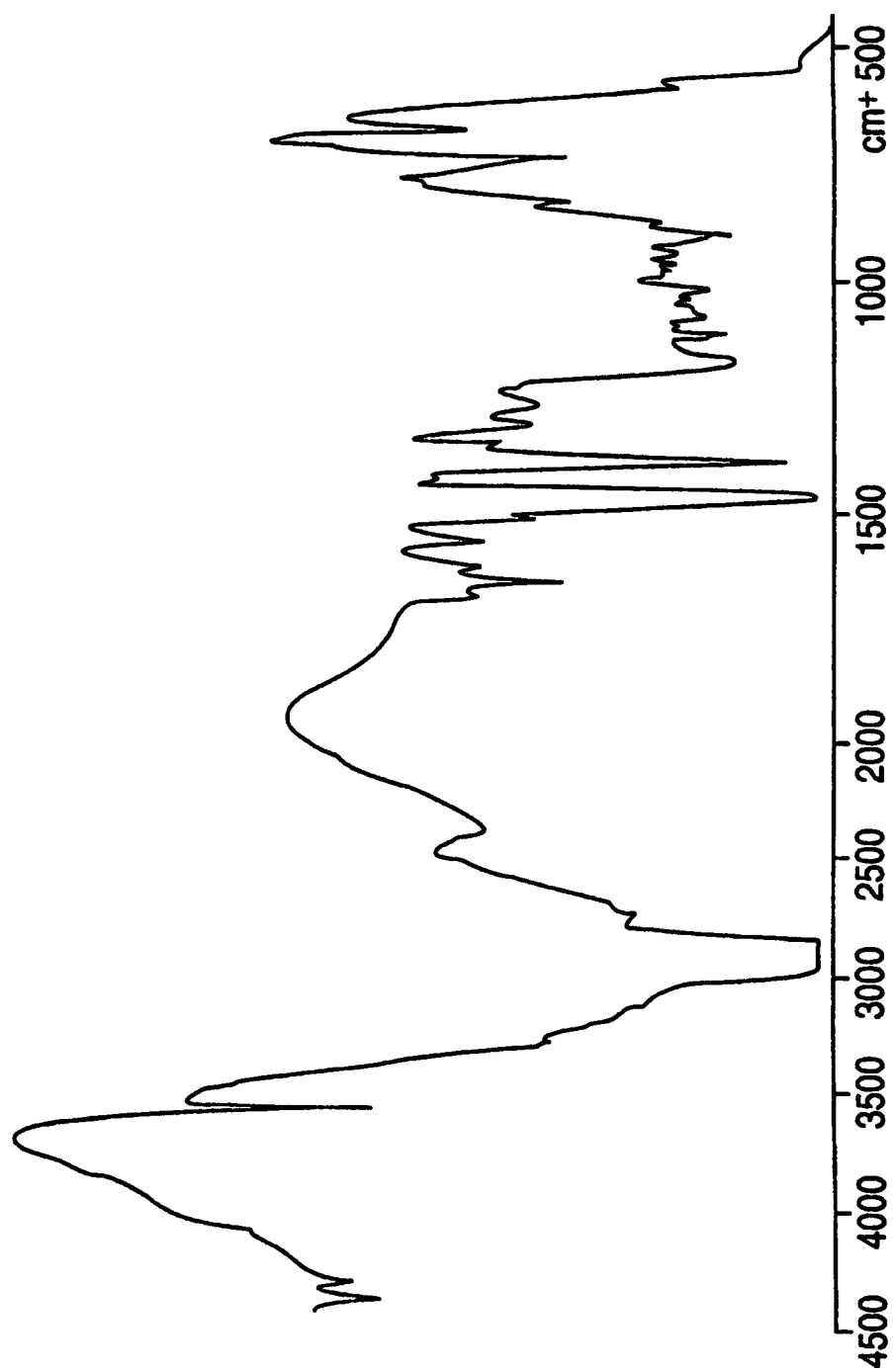
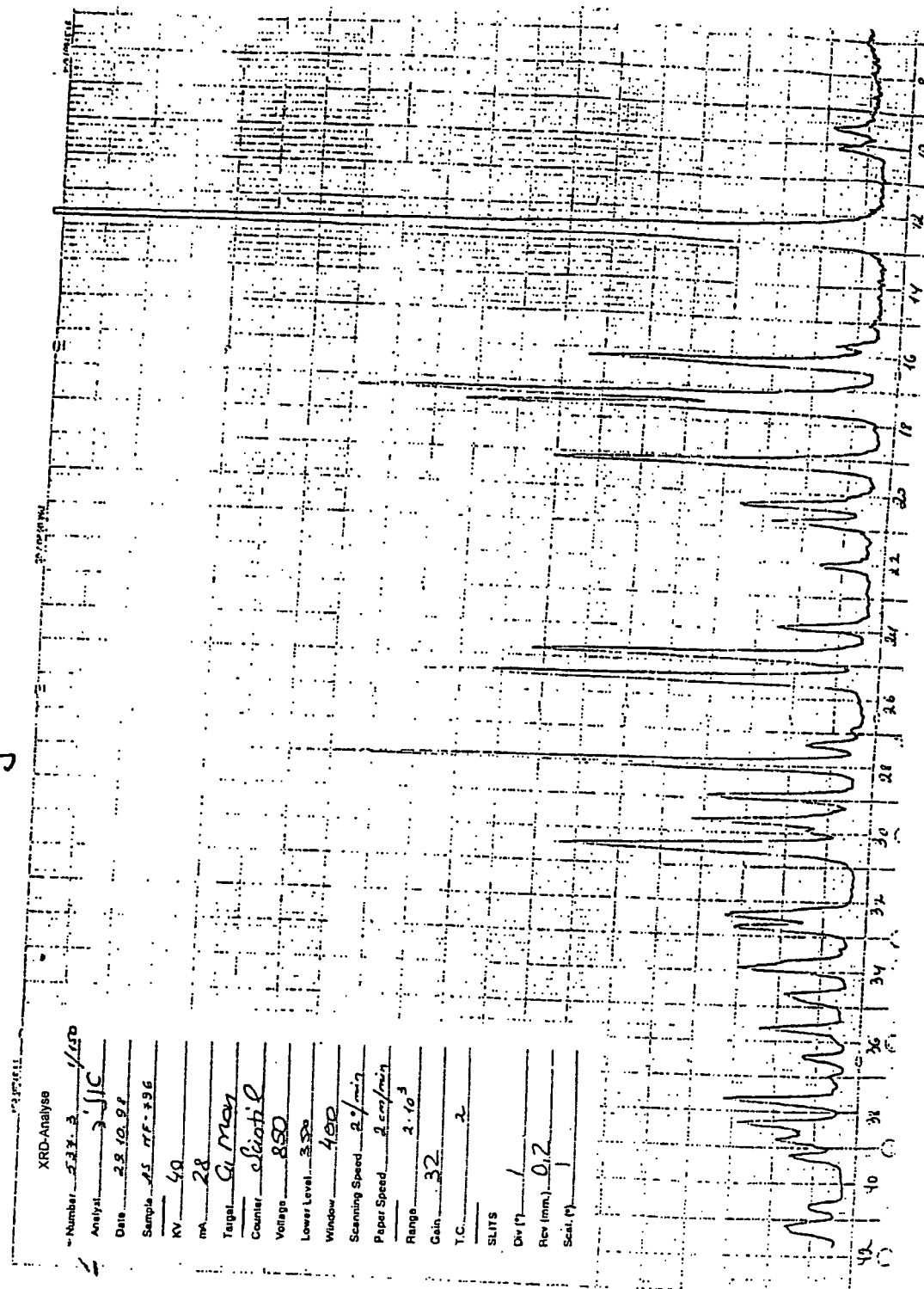


FIG. 6c

Fig. 7a



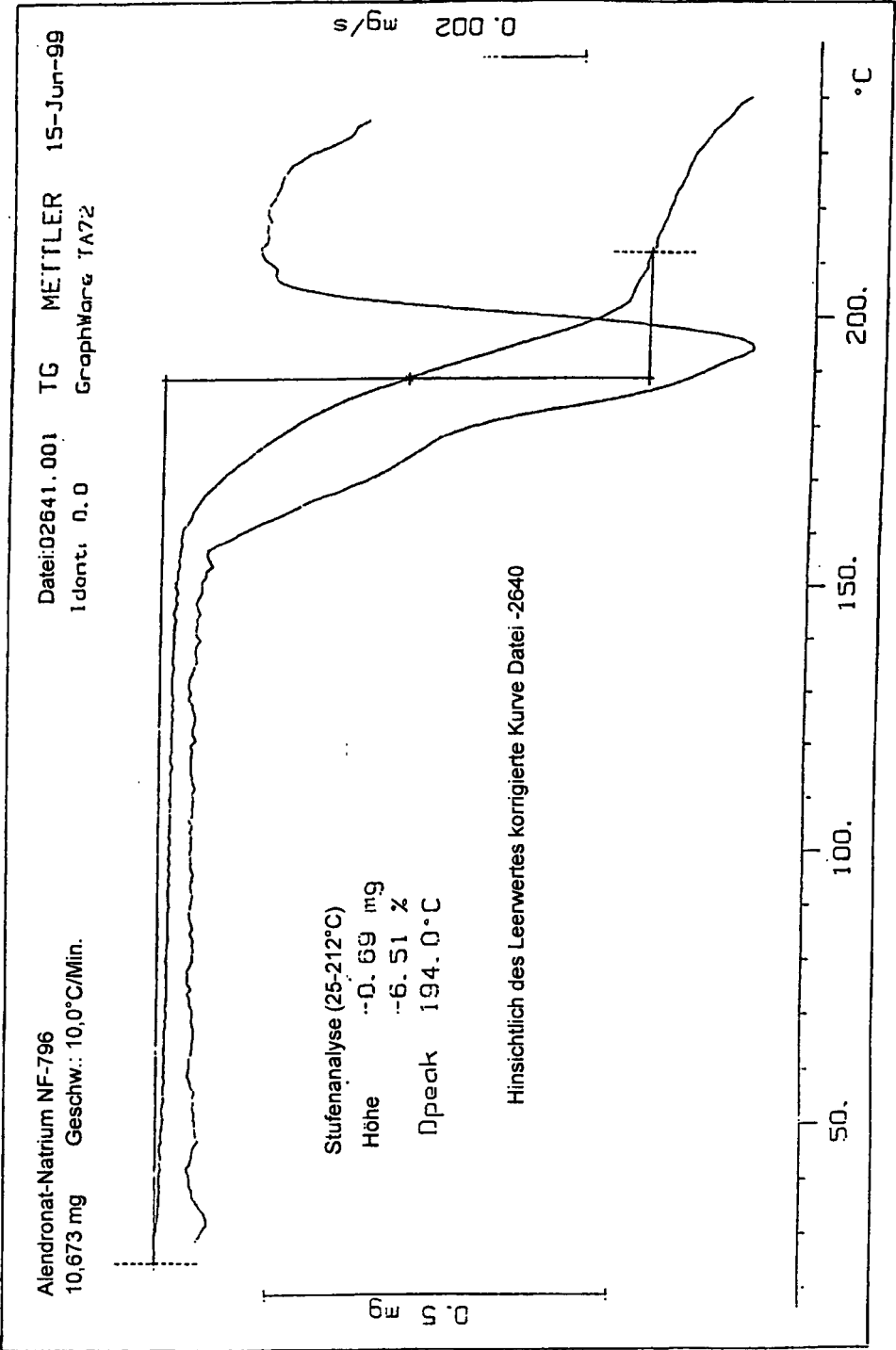


Fig. 7b

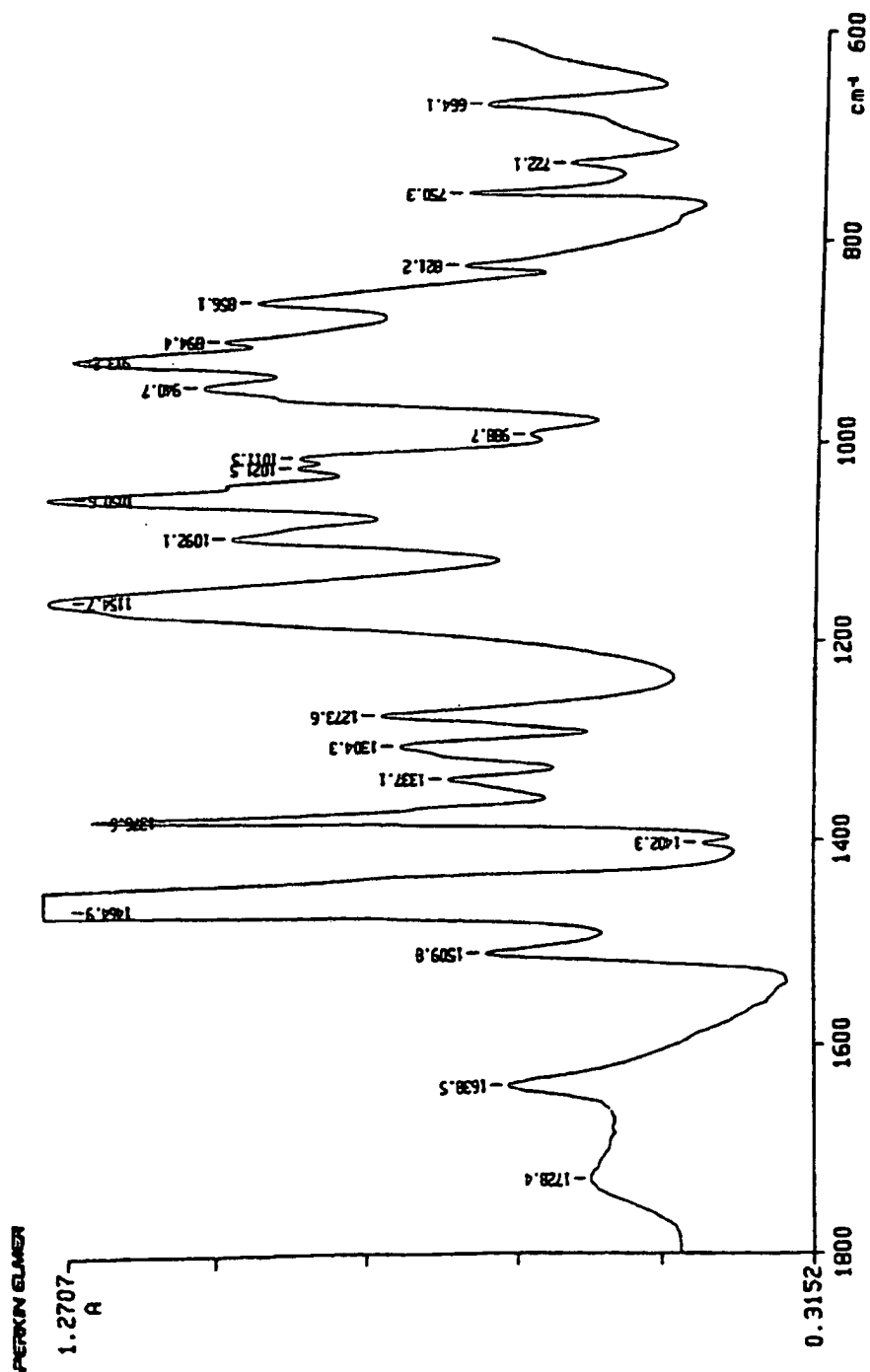


Fig. 7c

99/06/15 09:43 TEVA ASIA
ale796: 16 Abtastungen, 4.0 cm⁻¹
Alendronat-Natrium NF-796 Nujol

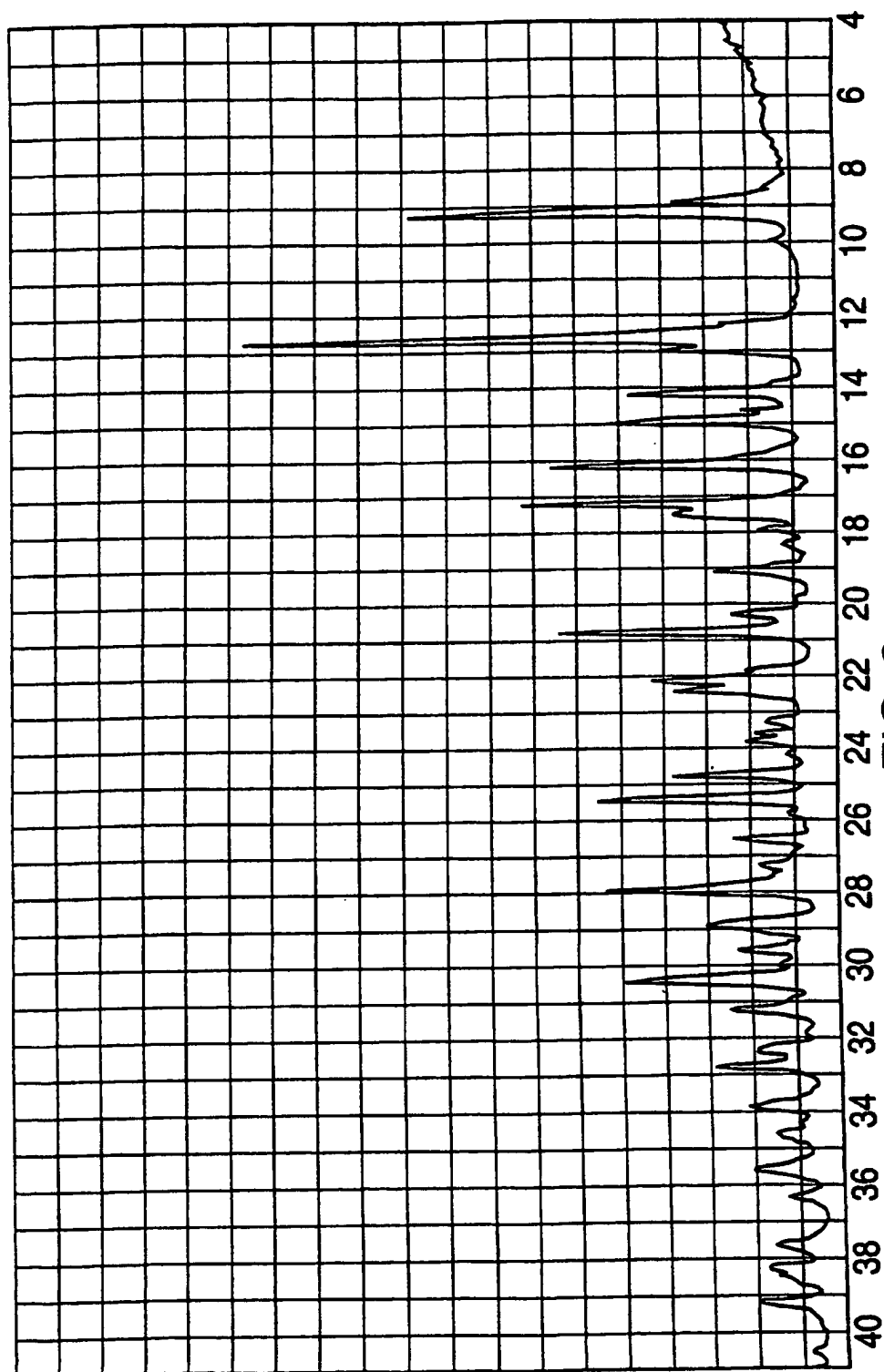
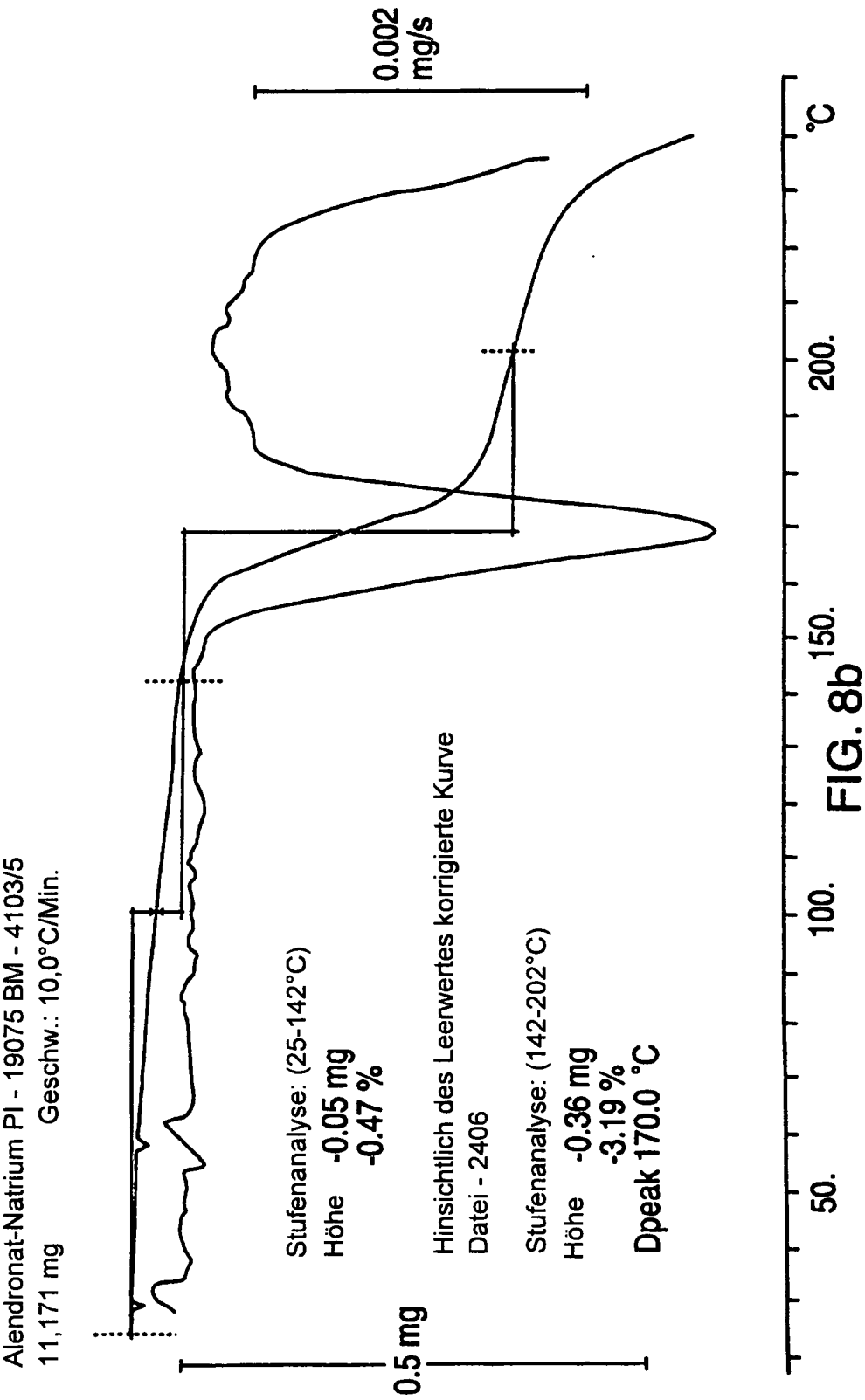


FIG. 8a



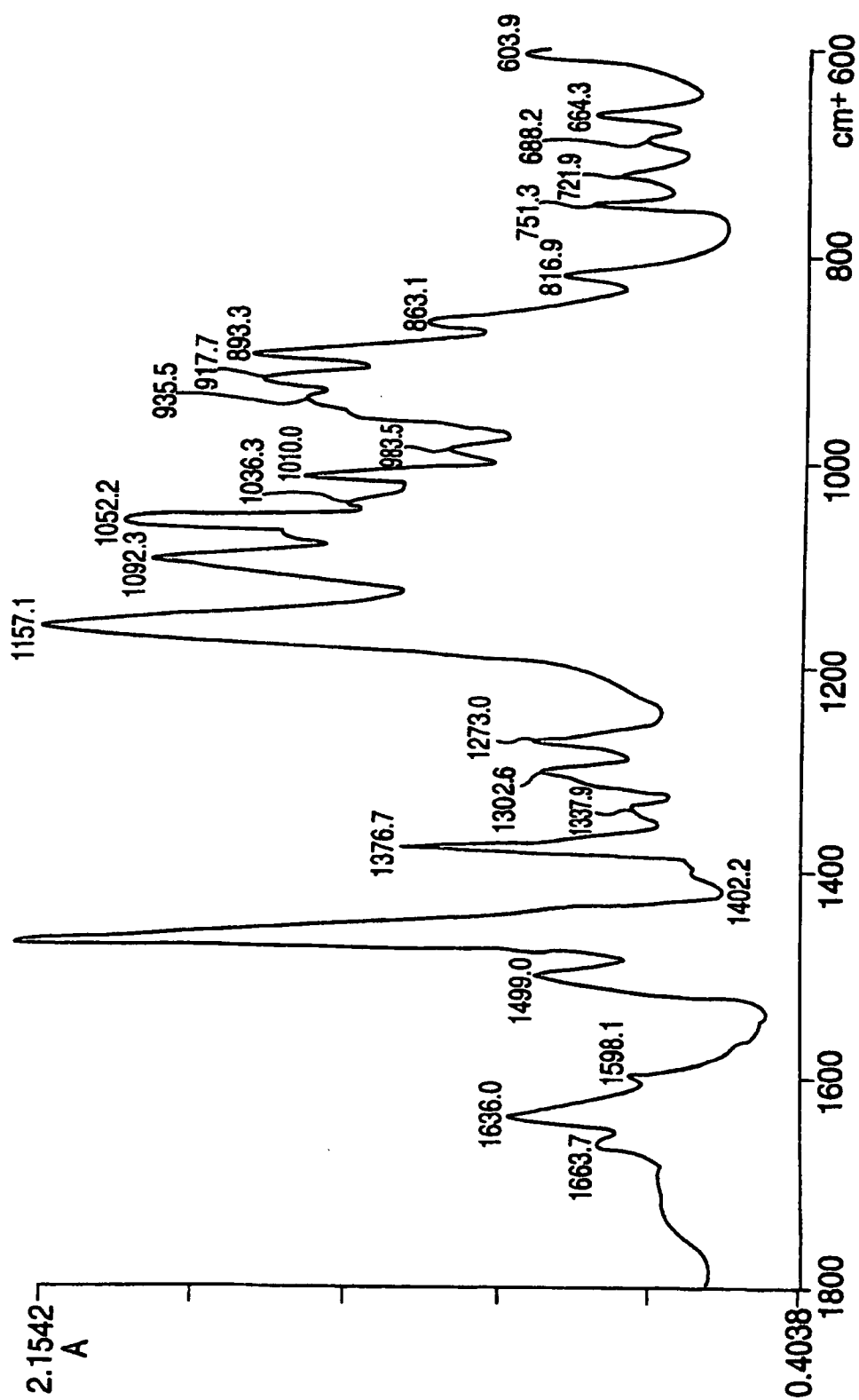


FIG. 8c