

# PATENTOVÝ SPIS

(11) Číslo dokumentu:

## 293 349

(13) Druh dokumentu: **B6**

(51) Int. Cl. : <sup>7</sup>

C 07 F 9/58

A 61 K 31/675

A 61 P 19/10

(19)  
ČESKÁ  
REPUBLIKA



ÚŘAD  
PRŮMYSL OVÉHO  
VLASTNICTVÍ

(21) Číslo přihlášky: **2002-3574**

(22) Přihlášeno: **25.10.2002**

(40) Zveřejněno: **14.04.2004**  
(Věstník č: 04/2004)

(47) Uděleno: **09.02.04**

(24) Oznámení o udělení ve Věstníku: **14.04.2004**  
(Věstník č: 4/2004)

(73) Majitel patentu:  
LÉČIVA, A.S., Praha, CZ

(72) Původce:  
Richter Jindřich Ing., Pardubice, CZ  
Jirman Josef Ing. CSc., Praha, CZ

(74) Zástupce:  
Jirotková Ivana Ing., Nad Štolou 12, Praha 7, 17000

(54) Název vynálezu:  
**Nová krystalická forma sodné soli kyseliny 3-  
pyridyl-1-hydroxyethyliden-1,1-bisfosfonové**

(57) Anotace:  
Krystalická, hydratovaná forma sodné soli kyseliny 3-pyridyl-1-hydroxyethyliden-1,1-bisfosfonové (risedronát) obsahuje 6,4 až 22 % hmotnostních sodíku, vztaženo na bezvodou látku, a 15 až 23 % hmotnostních krystalické vody, je-li obsah sodíku menší než 7,5 % hmotnostních, nebo 4,5 až 18 % hmotnostních, je-li obsah sodíku větší než 7,5 % hmotnostních.

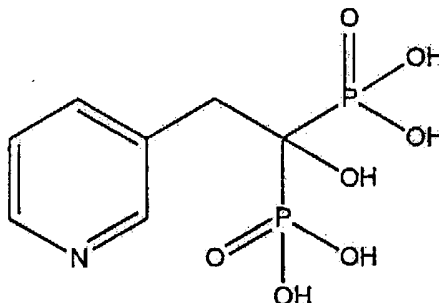
CZ 293349 B6

# Nová krystalická forma sodné soli kyseliny 3-pyridyl-1-hydroxyethyliden-1,1-bisfosfonové

## Oblast techniky

5

Vynález se týká nových krystalických hydrátů kyseliny 3-pyridyl-1-hydroxyethyliden-1,1-bisfosfonové vzorce



kyselina risedronová

10

resp. jejich solí a způsobu jejich výroby.

## Dosavadní stav techniky

15

Geminální bisfosfonáty, jako například soli 3-pyridyl-1-hydroxyethyliden-1,1-bisfosfonové kyseliny (risedronát) nebo 4-amino-1-hydroxybutyliden-1,1-bisfosfonové kyseliny (alendronát), jsou již delší čas používány k léčbě nemocí kostí a k úpravě metabolismu vápníku.

20

Příprava risedronové kyseliny spočívá v reakci kyseliny 3-pyridyl-1-hydroxyethyliden-1,1-bisfosfonové s kyselinou fosforitou a chloridem fosforitým a následné hydrolýze vzniklých intermediátů. Obecná metoda této přípravy bisfosfonových kyselin byla uvedena v JP 80-98193 (1980), JP 80-98105 (1980) firmy Nissan Chemical Industries a v článku W. Ploger et al., Z. Anorg. Allg. Chem. 389, 119, (1972). Příprava risedronátu byla uvedena v EP 186 405 (1986) firmy Prictor & Gamble.

25

Bisfosfonové kyseliny jsou používány ve formě různých netoxických a farmaceuticky akceptovatelných esterů, solí alkalických kovů a kovů alkalických zemin a jejich různých hydrátů. Forma substance může mít zásadní vliv na její rozpustnost a její biologickou dostupnost. Preferovanou formou risedronátu je sodná a vápenatá sůl. 3-Pyridyl-1-hydroxyethyliden-1,1-bisfosfonová kyselina je používána zejména ve formě monosodné soli (risedronát sodný). Tato sůl, podobně jako řada dalších geminálních bisfosfonových kyselin a jejich solí, je schopna tvořit hydráty. Dosud byla popsána bezvodá krystalická forma 3-pyridyl-1-hydroxyethyliden-1,1-bisfosfonátu monosodného, jeho monohydrát a pentahemihydrát a to v přihlášce WO 01 56 983 firmy Procter & Gamble. Z obou uvedených hydrátů je termodynamicky stálá pouze forma pentahemihydrátu. Monohydrát samovolně přechází na stabilní pentahemihydrát.

35

40

Nevýhodou nižších hydrátů nebo bezvodých forem 3-pyridyl-1-hydroxyethyliden-1,1-bisfosfonátu monosodného je jejich hygroskopičnost a s ní související nestabilita obsahu účinné látky. Pokles obsahu účinné složky s časem, pak znamená omezenou dobu skladovatelnosti látky. Hygroskopičnost může dále způsobovat nestabilitu farmaceutického přípravku. Například u tablet může vlivem vzdušné vlhkosti docházet k jejich rozpadu.

U farmaceutického přípravku obsahující směs monohydrátu a hemipentahydrátu 3-pyridyl-1-hydroxyethyliden-1,1-bisfosfonátu monosodného, jak je popsáno ve WO 01 56 983, může být zdrojem nestability zejména monohydrát, o němž je známo, že není termodynamicky stálý.

- 5 Řešení pomocí dvojitých nebo hermeticky uzavřených obalů, popřípadě s předáním vysoušecího činidla do balení vždy vyvolá další náklady na výrobu.

10 Tento problém je řešen předkládaným vynálezem, který se týká nových stabilních hydrátů sodných solí kyseliny 3-pyridyl-1-hydroxyethyliden-1,1-bisfosfonové. Tyto hydráty jsou navíc lépe rozpustné ve zředěné kyselině chlorovodíkové, která tvoří žaludeční šťávy.

### Podstata vynálezu

- 15 Definice pojmů použitých v popisu vynálezu:

Pod pojmem risedronová kyselina se rozumí 3-pyridyl-1-hydroxyethyliden-1,1-bisfosfonová kyselina.

- 20 Pojem risedronát představuje jak kyselinu risedronovou, tak její farmaceuticky využitelné soli.

Pod pojmem monohydrát sodné soli risedronátu se rozumí krystalická forma 3-pyridyl-1-hydroxyethyliden-1,1-bisfosfonátu monosodného, která obsahuje od 5 do 7,1 hmotnostních % vody od 5,5 do 7,5 % sodíku vztaženého na bezvodou sůl.

- 25 Pod pojmem pentahemihydrát sodné soli risedronátu se rozumí krystalická forma 3-pyridyl-1-hydroxyethyliden-1,1-bisfosfonátu monosodného, která obsahuje od 11,9 do 13,9 hmotnostních % vody a 5,5 až 7,5 % sodíku vztaženého na bezvodou sůl.

- 30 Pod pojmem pentahydrát sodné soli risedronátu se rozumí krystalická forma 3-pyridyl-1-hydroxyethyliden-1,1-bisfosfonátu monosodného, která obsahuje od 20 do 23 % hmotnostních vody a 5,5 až 7,5 % sodíku vztaženého na bezvodou sůl.

- 35 Pod pojmem monohydrát disodné soli risedronátu se rozumí krystalická forma 3-pyridyl-1-hydroxyethyliden-1,1-bisfosfonátu disodného, která obsahuje 4,5 až 6,5 % vody a 13 až 15 % sodíku vztaženo na bezvodou sůl.

- 40 Pod pojmem trihydrát trisodné soli risedronátu se rozumí krystalická forma 3-pyridyl-1-hydroxyethyliden-1,1-bisfosfonátu trisodného, která obsahuje 12 až 14 % vody a 19 až 21 % sodíku vztaženého na bezvodou sůl.

Není-li uvedeno jinak, jsou v tomto spise všechny procentuální údaje uvedeny ve hmotnostních procentech.

- 45 Vynález se týká 3-pyridyl-1-hydroxyethyliden-1,1-bisfosfonátu sodného (risedronátu sodného) v dosud nepopsaných krystalických formách. Přesněji řečeno, jedná se o hydráty, které obsahují 6,4 až 22 % sodíku, vztaženo na bezvodou látku, a vodu zabudovanou v krystalické mřížce 15 až 23 % hmotnostních, vztaženo na celkovou hmotnost krystalu, a je-li obsah sodíku větší než 7,5 % je obsah vody v krystalické mřížce 4,5 až 18 % hmotnostních.

- 50 Výhodným případem takového hydrátu je modifikace, která se vyznačuje obsahem vody 20 až 23 % hmotnostních, speciálně s obsahem vody 22,8 % hmotnostních, s obsahem sodíku 5,5 až 7,5 % hmotnostních, speciálně 6,4 až 6,7 % hmotnostních. Uvedené množství vody je zabudováno v krystalové mřížce a uvedená krystalová modifikace je termodynamicky stálá. Sušením 55 několika různými sušicími režimy byla uvedená krystalová modifikace usušena na obsah vody

odpovídající pentahemihydrátu, monohydrátu a bezvodé formě 3-pyridyl-1-hydroxyethyliden-1,1-bisfosfonátu sodného. Vodným stáním substance se obsah vody samovolně ustálí na původní hodnotě. Doba, za jakou k tomuto ustálení množství obsažené vody dojde, je závislá na relativní vlhkosti prostředí, ve kterém je usušena substance umístěna. Pohybuje se v rozmezí 2 až 12 hodin u látky vysušené na úroveň pentahemihydrátu a v rozmezí 2 hodiny až 12 dní u substance vysušené na úroveň monohydrátu.

Uvedená nová krystalická forma se také vyznačuje lepší rozpustností v kyselině chlorovodíkové 0,1N (pH 1,1), což je výhodné pro biologickou dostupnost substance.

Nová krystalická forma byla dále charakterizována práškovým rentgenovým difraktogramem, infračervenou spektroskopií, CP-MAS NMR v pevné fázi a termogravimetrickou analýzou.

Výhodná struktura tohoto hydrátu je charakterizována difraktogramem s mezirovinovými vzdálenostmi s přibližně 16,3; 13,0; 9,1 a 4,9  $10^{-10}$  m (Å).

Jinou charakteristiku poskytuje infračervené spektrum s pásy 1169; 1060; 1046 a 891  $\text{cm}^{-1}$ .

Termogravimetrická analýza výhodného složení poskytuje inflexní bod při teplotě asi 173 °C.

Jinou charakteristikou výhodné struktury hydrátu s daným složením je 31PCP-MAS NMR spektrum, která poskytuje signály 13,7 a 20,0 ppm. Tímto dubletem se významně odlišuje od dříve známého pentahemihydrátu, který poskytuje odpovídající singlet s posunem asi 15,9 ppm.

Jinou látkou s výhodnými vlastnostmi je hydrát risedronátu sodného s obsahem 12 až 14 % vody a 19 až 21 % sodíku vztaženo na bezvodou sůl. Sušením této látky za různých podmínek a následným stáním v prostředí s vysokou relativní vlhkostí se obsah vody rovněž ustálí na dané hodnotě za dobu 2 hodiny až 12 dní, většinou však za méně než 12 hodin. Rovněž tato modifikace je tedy ve vlhkém prostředí stálá.

Výhodná struktura látky je charakterizována infračerveným spektrem s pásy přibližně 1114; 1085; 956; 616 a 544  $\text{cm}^{-1}$ .

Další z výhodných látek je monohydrát disodné soli risedronátu, která obsahuje 4,5 až 6,5 % vody a 13 až 15 % sodíku vztaženo na bezvodou sůl. Sušením této látky za různých podmínek a následným stáním v prostředí s vysokou relativní vlhkostí se obsah vody rovněž ustálí na dané hodnotě za dobu 2 hodiny až 12 dní, většinou však za méně než 12 hodin. Rovněž tato modifikace je tedy ve vlhkém prostředí stálá.

Výhodná struktura látky je charakterizována infračerveným spektrem s pásy přibližně 1183; 1158; 1071 a 1042  $\text{cm}^{-1}$ .

Příprava hydrátů sodných solí 3-pyridyl-1-hydroxyethyliden-1,1-bisfosfonátu v nových krystalických formách spočívá v přípravě vodného roztoku 3-pyridyl-1-hydroxyethyliden-1,1-bisfosfonátu sodného, zahřátí roztoku na teplotu 50 až 80 °C a jeho nalití do podchlazeného organického rozpouštědla, zejména ze skupiny jednoduchých alkoholů z řady  $C_1$  až  $C_5$ , speciálně 2-propanolu. S výhodou je možné využití očkování několika krystalky příslušného hydrátu.

Pro svoji stabilitu ve vlhkém prostředí jsou tyto nové hydráty sodných solí kyseliny 3-pyridyl-1-hydroxyethyliden-1,1-bisfosfonové vhodné k použití jako účinná látka k léčbě nemocí spojených s poruchami resorpce kostí. K těmto onemocněním patří především osteoporóza, a to jak spojená s hormonální změnou v určitém stádiu života žen, tak i osteoporóza indukovaná užíváním různých přípravků.

Preferovaná léková forma k využití těchto hydrátů je orální, speciálně ve formě tablet. Kromě účinné látky jsou pro výrobu tablet použita vhodná ředidla, pojiva, rozvolňovadla a kluzné látky.

- 5 Mimořádně vhodnou kombinací je přímo tabletovatelná směs, kde funkci ředidla vykonává směs látek manitol a mikrokrytalická celulóza. tato kombinace prokazuje mimořádnou stabilitu, zejména ve vlhkém prostředí.

#### Přehled obrázků na výkresech

10

Obrázek 1 představuje XR difraktogram pentahydrátu monosodné soli risedronátu.

Obrázek 2 představuje srovnávací XR difraktogram pentahemihydrátu monosodné soli risedronátu.

15

Obrázek 3 představuje TGA pentahydrátu monosodné soli risedronátu.

Obrázek 4 představuje srovnávací TGA pentahemihydrátu monosodné soli risedronátu.

20

Obrázek 5 představuje  $^{31}\text{P}$  CP-MAS NMR spektrum pentahydrátu monosodné soli risedronátu.

Obrázek 6 představuje srovnávací  $^{31}\text{P}$  CP-MAS-NMR spektrum pentahemihydrátu monosodné soli risedronátu.

25

Obrázek 7 představuje IČ spektrum pentahydrátu monosodné soli risedronátu.

Obrázek 8 představuje srovnávací IČ spektrum pentahemihydrátu monosodné soli risedronátu.

Obrázek 9 představuje IČ spektrum trihydrátu trisodné soli risedronátu.

30

Obrázek 10 představuje IČ spektrum monohydrátu disodné soli risedronátu.

#### Příklady provedení vynálezu

35

Obsah vody v substanci byl stanovován metodou dle Karl Fischera a pomocí TGA analýz. Obsah sodíku v substanci byl stanovován acidobazickou titrací a AAS. Zkoušky rozpustnosti substance byly provedeny dle Technical Guide European Pharmacopeia.

40

##### Příklad 1

- 45 Monohydrát 3-pyridyl-1-hydroxyethyliden-1,1-bisfosfonové kyseliny se rozpustí ve 30násobku destilované vody, obsahující jeden ekvivalent louhu sodného. Roztok se zahřeje na 80 °C a náraz vlije do 120násobku 2-propanolu ochlazeného na teplotu -7 až -10 °C. Teplota roztoku po smíchání vystoupí na cca +7 °C. Během 5 minut se vznikající suspenze ochladí na -1 °C. Vznikající suspenze se udržuje 4 hodiny na této teplotě. Produkt se izoluje filtrací a suší se volně.

- 50 Zkouškou podle KF produkt obsahuje přibližně 22,8 % hmotnostních vody. Analýza sodíku AAS přepočtena na sušinu prokázala jeho obsah 6,6 % hmotnostních. Připravená látka poskytla difraktogram zobrazený na obrázku 1 a  $^{31}\text{P}$  CP-MAS NMR spektrum zobrazené na obrázku 5.

## Příklad 2

V pentahydrátu monosodné soli risedronátu (obsah vody asi 22,8 % hmotn.) sušeném ve vakuové sušárně při teplotě 50 °C klesne po 6 hodinách obsah vody v substanci na 11,5 %. Usušený produkt je hygroskopický. Volným stáním při laboratorní teplotě a při běžné relativní vlhkosti vzduchu se obsah vody vrátí během 12 hodin na původní hodnotu.

## Příklad 3

V pentahydrátu sušeném ve vakuové sušárně při teplotě 105 °C klesne po 6 hodinách obsah vody v substanci na hodnotu 3 %. Usušený produkt je hygroskopický. Volným stáním při laboratorní teplotě a při běžné relativní vlhkosti vzduchu vzrůstá obsah vody rychlostí cca 0,5 % za hodinu. Během 11 dnů se obsah vody v substanci vrátí na asi 20 % hmotnostních. Umístěním látky do prostoru se 100% relativní vlhkostí vzduchu se během dvou hodin vrátí obsah vody v substanci na 22,7 %. Tento obsah vody je stálý a za běžných laboratorních podmínek neměnný.

## Příklad 4

3-Pyridyl-1-hydroxyethyliden-1,1-bisfosfonová kyselina se rozpustí ve vodném roztoku louhu obsahující 4 ekvivalenty NaOH. Roztok se ohřeje na 70 °C a vlije se do 2-propanolu podchlazeného na teplotu -7 až -10 °C. Postupně vypadne polotuhá léčně zbarvená hmota, která se při teplotě refluxu rozpouštědla rozpadne na pevnou bílou suspenzi. Po filtraci a usušení ve vakuové sušárně se získá produkt s 97% výtěžkem. Produktem je 3-pyridyl-1-hydroxyethyliden-1,1-bisfosfonát trisodný s obsahem sodíku asi 19,8 % hmotnostních (vztaženo na sucho sůl) a asi 12,7 % vody. Toto množství obsažené vody odpovídá trihydrátu 3-pyridyl-1-hydroxyethyliden-1,1-bisfosfonátu trisodného. IČ spektrum takto získané látky je zobrazeno na obrázku 9.

Rozpuštěním 1 molárního ekvivalentu trisodné soli ve vodě se získá čirý roztok. Přídavkem dvou molárních ekvivalentů risedronové kyseliny a zahřátím na 70 °C se získá čirý roztok monosodné soli, která se podle příkladu 1 získá v nové krystalové formě obsahující asi 22,8 % vody.

## Příklad 5

3-Pyridyl-1-hydroxyethyliden-1,1-bisfosfonová kyselina se rozpustí ve vodném roztoku louhu obsahující 2 ekvivalenty NaOH. Roztok se ohřeje na 70 °C a vlije se do 2-propanolu podchlazeného na teplotu -7 až -10 °C. Téměř ihned vypadne mléčně zbarvená rosolovitá hmota, která se při teplotě refluxu rozpouštědla rozpadne na pevnou bílou suspenzi. Po ochlazení suspenze na laboratorní teplotu se produkt izoluje filtrací.

Získaný produkt po volném usušení obsahuje asi 14 % sodíku vztaženého na bezvodou substanci a asi 14 % vody. Po vysušení ve vakuové sušárně se obsah vody stabilizuje na hodnotě asi 5,2 %. Látka s tímto stabilizovaným obsahem vody poskytla IČ spektrum zobrazené na obrázku 10.

## Příklad 6

Ke 100,25 mg vzorku pentahemihydrátu monosodné soli risedronátu bylo postupně přidáno 0,1 ml; 0,9 ml a 2,0 ml vody. Suspenze byla 1 min míchána a 15 min temperována na 25 °C po každém přídavku vody. Za těchto podmínek byla látka zcela rozpuštěna. Podíl rozpuštěné látky byl určen pomocí HPLC jako 100 %.

K 98,78 mg vzorku pentahydrátu monosodné soli risedronátu bylo postupně přidáno 0,1 ml, 0,9 ml a 2,0 ml vody. Suspenze byla 1 min míchána a 15 min temperována na 25 °C po každém přidavku vody. Za těchto podmínek byl vzorek substance zcela rozpuštěn. Podíl rozpuštěné látky byl určen pomocí HPLC jako 100 %.

Obě soli jsou dobře rozpustné ve vodě.

#### Příklad 7

Ke vzorku 106,08 mg pentahemihydrátu monosodné soli risedronátu bylo postupně přidáno 0,1; 0,9; 2,0 a 7,0 ml 0,1 mM HCl o pH 1,1. Suspenze byla 1 min míchána a 15 min temperována na 25 °C po každém přidavku kyseliny. Vzorek byl zcela rozpuštěn. Podíl rozpuštěné látky byl určen pomocí HPLC jako 9,46 %. Rozpuštěním pentahemihydrátu monosodné soli risedronátu v 0,1M HCl se tedy získá roztok o koncentraci aktivní složky 874 mg/l.

Ke vzorku 99,07 mg vzorku pentahydrátu monosodné soli risedronátu bylo postupně přidáno 0,1; 0,9; 2,0 a 7,0 ml 0,1 M HCl o pH 1,1. Suspenze byla 1 min. míchána a 15 min temperována na 25 °C po každém přidavku kyseliny. Vzorek nebyl zcela rozpuštěn. Podíl rozpuštěné látky byl určen pomocí HPLC jako 31,62 %. Rozpuštěním pentahydrátu monosodné soli risedronátu v 0,1M HCl se získá roztok o koncentraci aktivní složky 2418 mg/l.

Z tohoto pokusu je zřejmé, že forma pentahydrátu monosodné soli risedronátu je výrazně rozpustnější v 0,1M kyselině chlorovodíkové než forma pentahemihydrátu monosodné soli risedronátu.

#### Příklad 8

V trihydrátu trisodné soli sušením ve vakuové sušárně při teplotě 105 °C klesne po 6 hodinách obsah vody v substanci na hodnotu 1,1 %. Usušený produkt je hygroskopický. Umístěním látky do prostoru se 100% relativní vlhkostí vzduchu se během dvou hodin vrátí obsah vody v substanci na původní hodnotu. Tento obsah vody je stálý a za běžných laboratorních podmínek neměnný.

#### Příklad 9

V trihydrátu disodné soli sušeném ve vakuové sušárně při teplotě 105 °C klesne po 6 hodinách obsah vody v substanci na hodnotu přibližně 1,7 %. Usušený produkt je hygroskopický. Umístěním látky do prostoru se 100% relativní vlhkostí vzduchu se během dvou hodin vrátí obsah vody v substanci na hodnotu přibližně 5,2. Tento obsah vody je stálý a za běžných laboratorních podmínek neměnný.

#### Příklad 10

Monohydrát 3-pyridyl-1-hydroxyethyliden-1,1-bisfosfonové kyseliny se rozpustí v 10násobku destilované vody, obsahující jeden ekvivalent louhu sodného. Roztok se zahřeje na 80 °C a přilije se do něj 3násobek teplého 2-propanolu. Roztok se nechá samovolně chladnout na teplotu cca 62 °C a přisype se malé množství očkovacích krystalů pentahydrátu monosodné soli risedronátu a vznikající suspenze se nechá volně vypadávat. Produkt se odfiltruje při teplotě směsi 0 °C. Produkt se suší volně.

Zkouškou podle KF produkt obsahuje přibližně 22,8 % hmotnostních vody. Analýza sodíku AAS, přepočtena na sušinu, prokázala jeho obsah 6,6 % hmotnostních.

## Příklad 11

Monohydrát 3-pyridyl-1-hydroxyethyliden-1,1-bisfosfonové kyseliny se rozpustí v 10násobku  
 5 destilované vody, obsahující jeden ekvivalent louhu sodného. Roztok se zahřeje na 60 °C a přefiltruje přes vrstvu křemeliny. Filtrát se ochladí na 0 °C a naočkuje se požadovaným hydrátem. Do naočkováného roztoku se vlije 2,5 násobek 2-propanolu vychlazeného na teplotu okolo  
 -17 °C. Teplota roztoku po smíchání vystoupí na cca +7 °C. Během 5 minut se vznikající  
 10 suspenze ochladí na 0 až 5 °C. Vzniklá suspenze se udržuje 4 hodiny na této teplotě. Produkt se izoluje filtrací a suší se volně.

Zkouška podle KF produkt obsahuje 20 % hmotnostních vody.

## 15 Příklad 12

Monohydrát 3-pyridyl-1-hydroxyethyliden-1,1-bisfosfonové kyseliny se suspenduje v 10násobku  
 destilované vody. Suspenze se zahřeje na 60 °C a pomocí NaOH se upraví pH na hodnotu  
 4,09. Vzniklý roztok se přefiltruje přes vrstvu křemeliny. Filtrát se ochladí na 0 °C a vlije se do  
 20 něj 2,5 násobek 2-propanolu vychlazeného na teplotu okolo +7 °C. Během 5 minut se vznikající  
 suspenze ochladí na 0 až 5 °C. Vznikající suspenze se udržuje 4 hodiny na této teplotě. Produkt  
 se izoluje filtrací a suší se volně.

Zkouškou podle KF produkt obsahuje 19 % hmotnostních vody.

25

## PATENTOVÉ NÁROKY

30

1. Krystalická, hydratovaná forma sodné soli kyseliny 3-pyridyl-1-hydroxyethyliden-1,1-bis-  
 fosfonové, kde tato forma obsahuje 6,4 až 22 % hmotnostních sodíku, vztaženo na bezvodou  
 látku, a vodu zabudovanou v krystalické mřížce, přičemž je-li obsah sodíku menší než 7,5 %  
 35 hmotnostních, je obsah vody v krystalické mřížce 15 až 23 % hmotnostních, vztaženo na celko-  
 vou hmotnost krystalu, a je-li obsah sodíku větší než 7,5 % hmotnostních, je obsah vody v krys-  
 talické mřížce 4,5 až 18 % hmotnostních.

2. Krystalická forma podle nároku 1, kterou je pentahydrát monosodné soli kyseliny 3-  
 40 pyridyl-1-hydroxyethyliden-1,1-bisfosfonové, kde tato forma obsahuje 20 až 23 % hmotnost-  
 ních vody zabudované v krystalické mřížce a 5,5 až 7,5 % hmotnostních sodíku.

3. Krystalická forma podle nároku 2, kde tato forma obsahuje 22,8 % hmotnostních vody  
 zabudovaných v krystalické mřížce a 6,4 až 6,7 % hmotnostních sodíku.

45

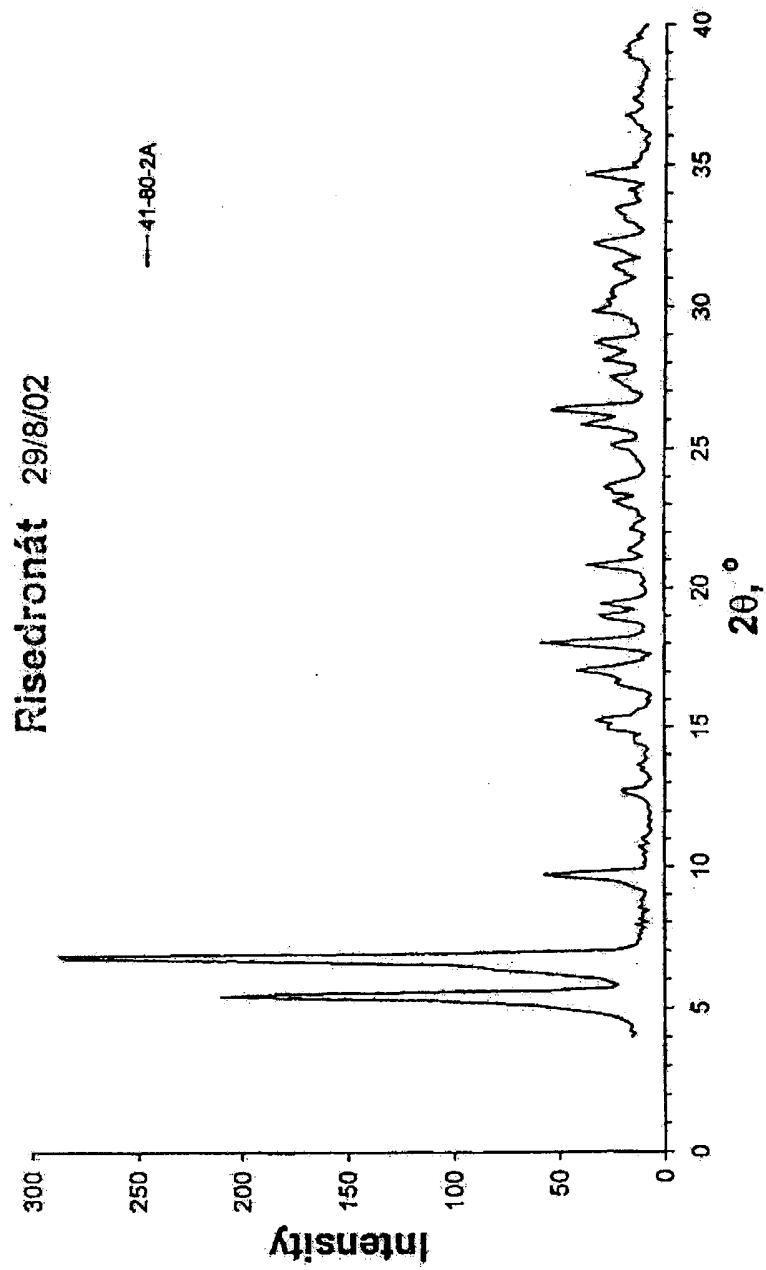
4. Krystalická forma podle nároku 2 nebo 3, kde tato forma vykazuje práškový rentgenový  
 difraktogram s meziovinými vzdálenostmi d přibližně 1,63; 1,30; 0,91 a 0,49 nm.

5. Krystalická forma podle nároku 2 nebo 3, kde tato forma vykazuje infračervené spektrum  
 50 s pásy 1169; 1060; 1046 a 891 cm<sup>-1</sup>.

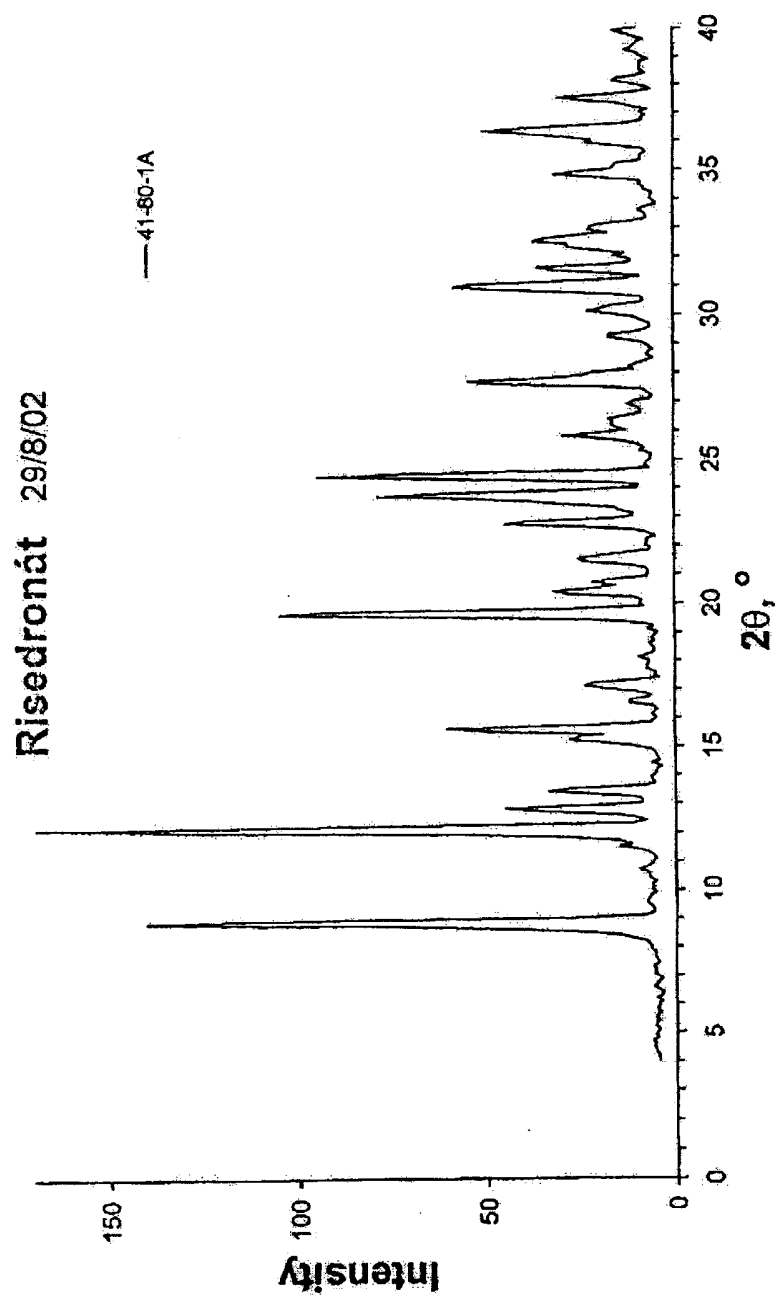
6. Krystalická forma podle nároku 2 nebo 3, jejíž termogravimetrická analýza vykazuje plato  
 při teplotě asi 173 °C.

7. Krystalická forma podle nároku 2 nebo 3, jejíž  $^{31}\text{P}$  CP-MAS NMR spektrum poskytuje signály 13,7 a 20,0 ppm.
8. Krystalická forma podle nároku 1, kterou je trihydrát trisodné soli kyseliny 3-pyridyl-1-hydroxyethyliden-1,1-bisfosfonové, kde tato forma obsahuje 19 až 21 % hmotnostních sodíku a 12 až 14 % hmotnostních vody v krystalické mřížce.
9. Krystalická forma podle nároku 8, kde tato forma vykazuje infračervené spektrum s pásy přibližně 1114; 1085; 956; 616 a 544  $\text{cm}^{-1}$ .
10. Krystalická forma podle nároku 1, kterou je monohydrát disodné soli kyseliny 3-pyridyl-1-hydroxyethyliden-1,1-bisfosfonové, kde tato forma obsahuje 13 až 15 % hmotnostních sodíku, vztaženo na bezvodou látku, a 4,5 až 6,5 % hmotnostních vody v krystalické mřížce.
11. Krystalická forma podle nároku 10, kde tato forma vykazuje infračervené spektrum s pásy přibližně 1183; 1158; 1071 a 1042  $\text{cm}^{-1}$ .
12. Způsob výroby krystalické formy podle kteréhokoliv z předchozích nároků **v y z n a č u - j í c í s e t í m**, že se vodný roztok sodné soli kyseliny 3-pyridyl-1-hydroxyethyliden-1,1-bisfosfonové ohřátý na 50 až 80 °C vpraví do organického rozpouštědla.
13. Způsob podle nároku 12, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že se organické rozpouštědlo volí ze skupiny jednoduchých alkoholů z řady  $\text{C}_1$  až  $\text{C}_5$ , speciálně 2-propanolu.
14. Způsob výroby krystalické formy podle kteréhokoli z nároků 1 až 11, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že se do roztoku sodné soli 3-pyridyl-1-hydroxyethyliden-1,1-bisfosfonové kyseliny předloží očkovací krystaly příslušného hydrátu sodného soli 3-pyridyl-1-hydroxyethyliden-1,1-bisfosfonátu a roztok se pozvolna chladí.
15. Způsob podle nároku 14, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že krystalizace se provádí z roztoku sodné soli ve směsi vody a s vodou mísitelné organické látky.
16. Farmaceutická kompozice určená k léčbě nemocí spojených s poruchou resorpce kostí, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že jako účinnou látku obsahuje hydrát sodné soli kyseliny 3-pyridyl-1-hydroxyethyliden-1,1-bisfosfonové podle kteréhokoli z nároků 1 a 11 a alespoň jednu pomocnou látku.

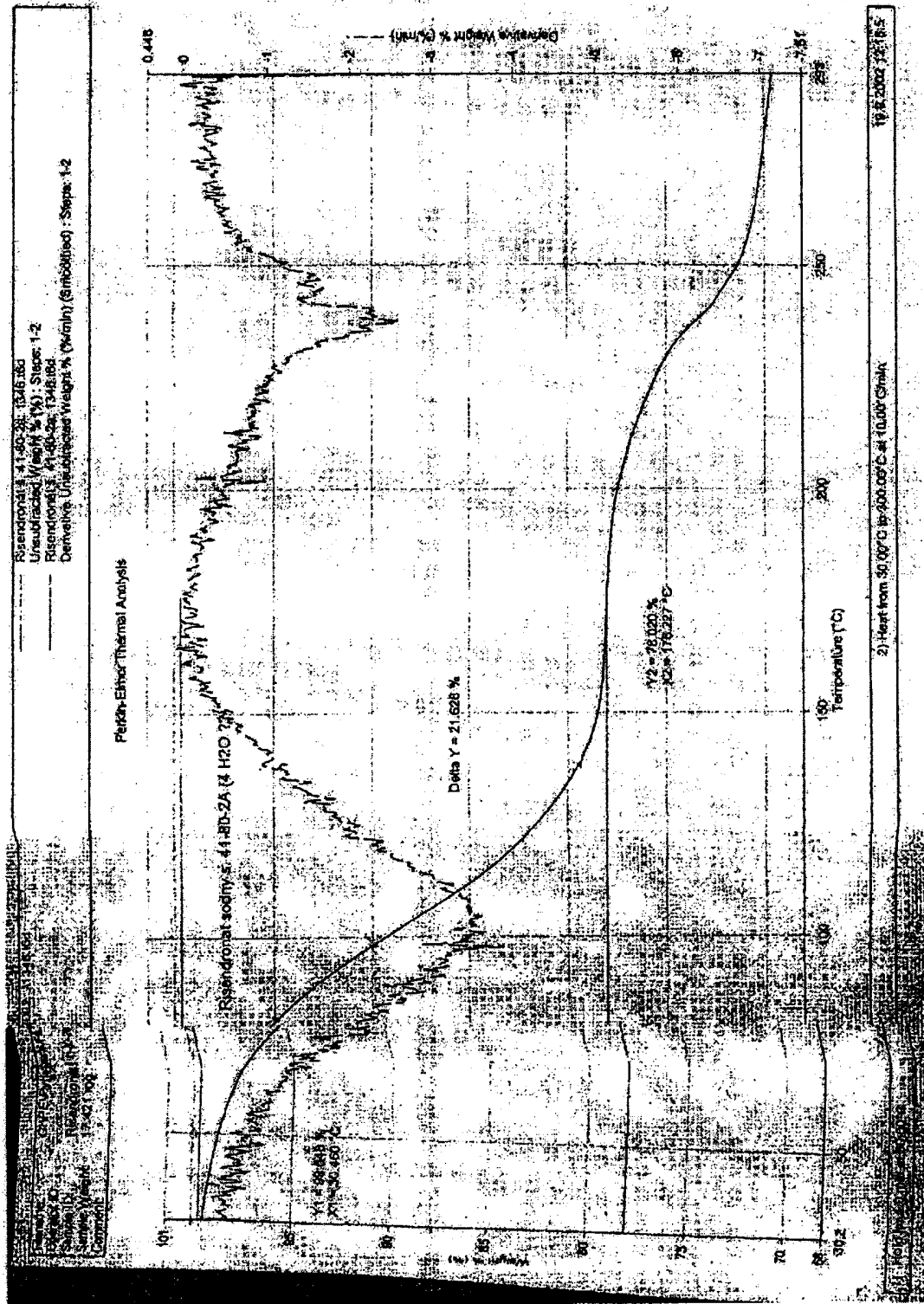
8 výkresů



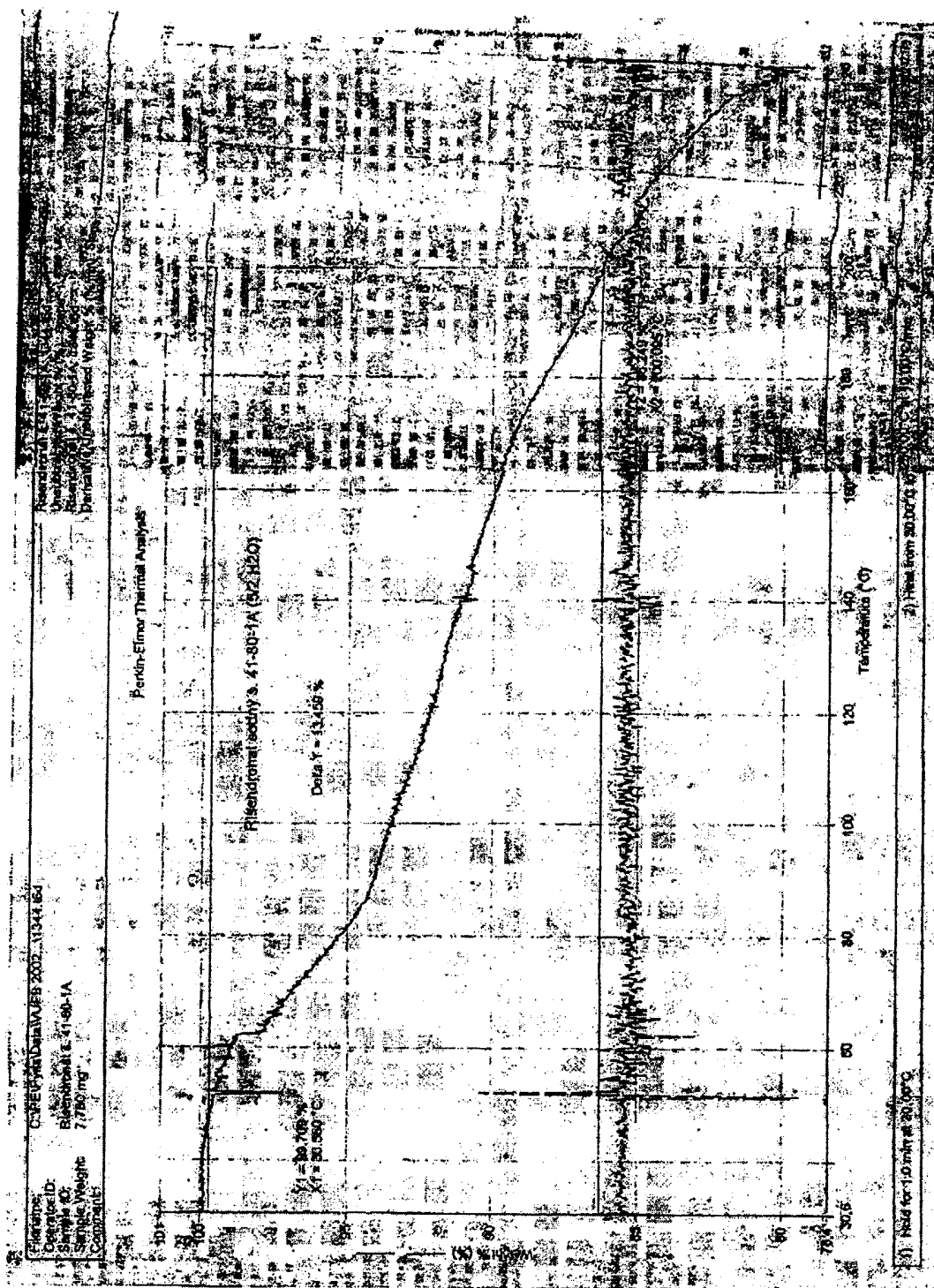
obrázek 1



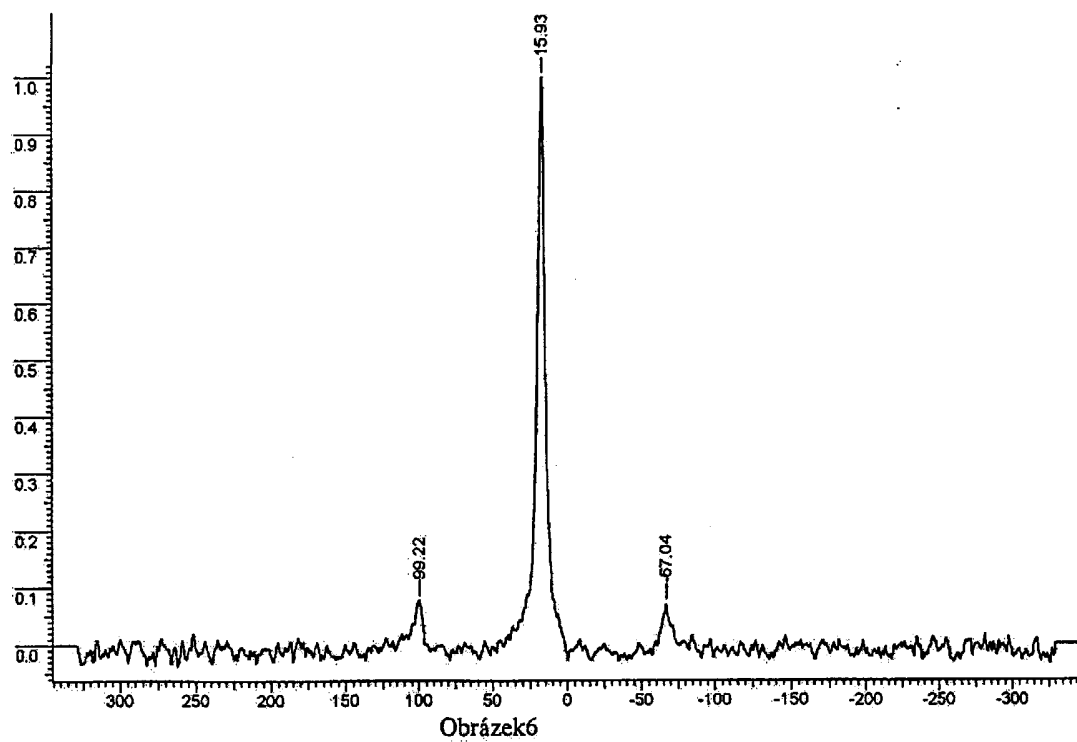
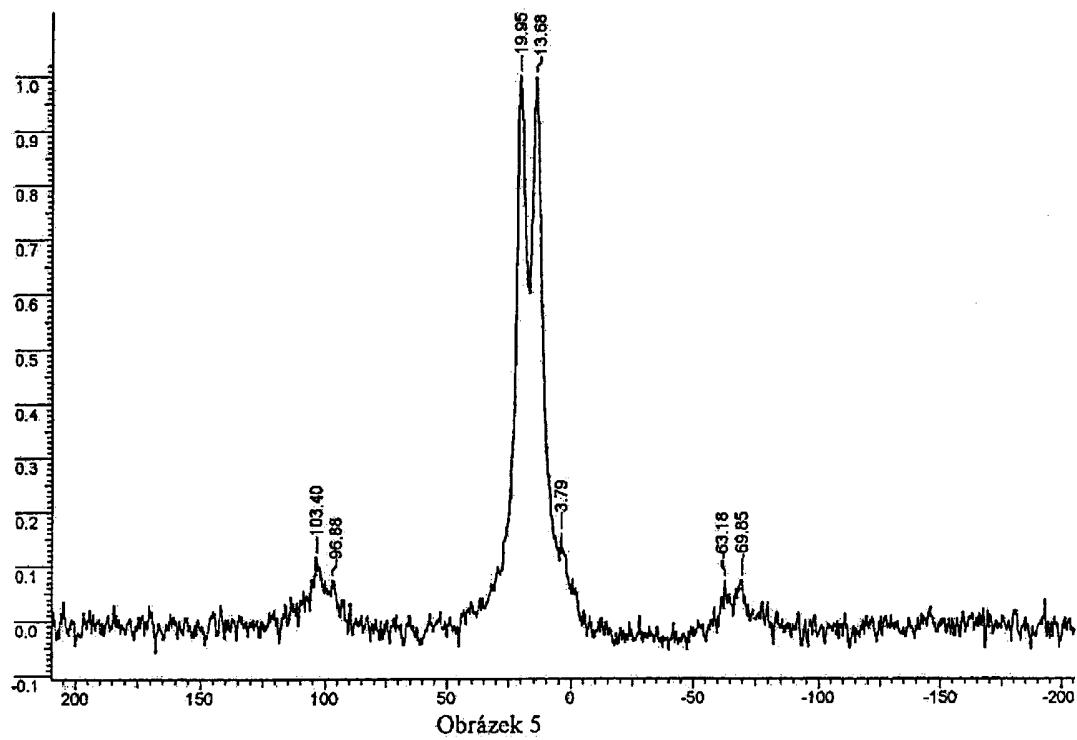
Obrázek 2

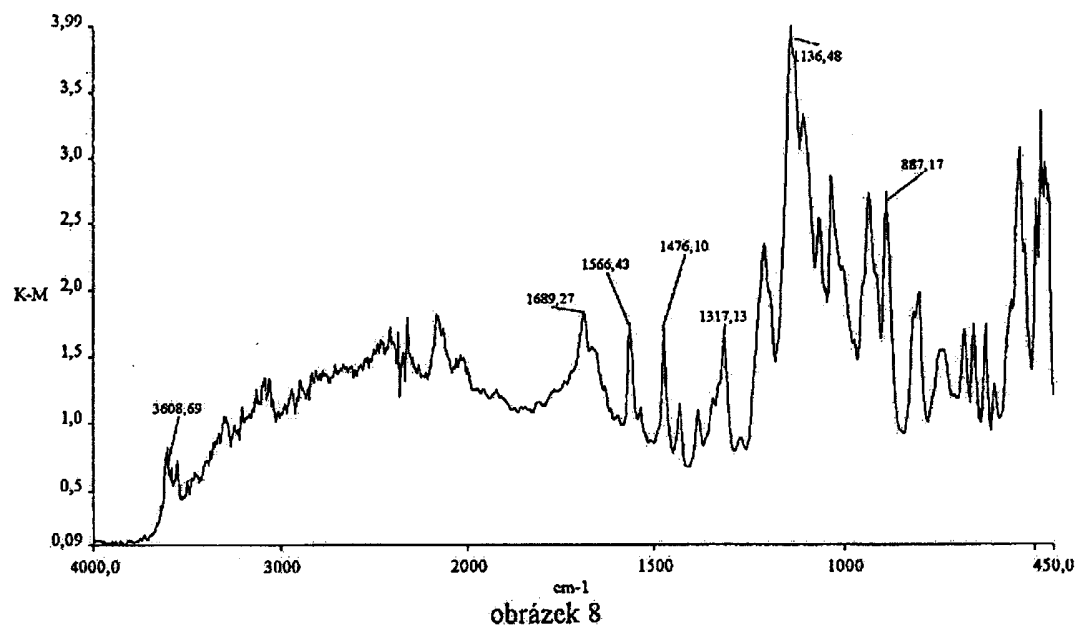
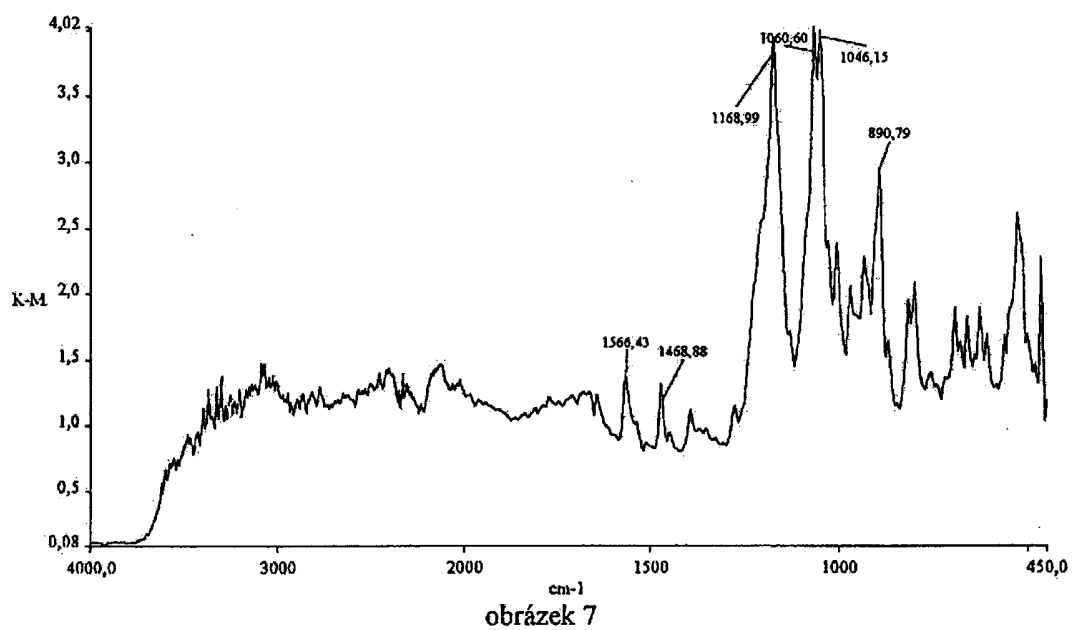


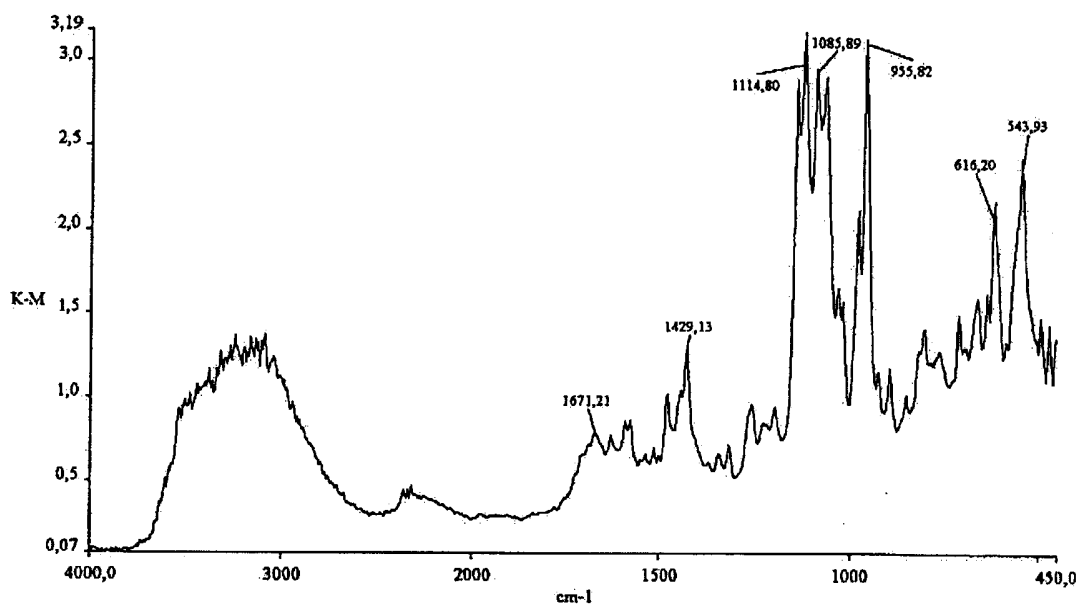
Obrázek 3



Obrázek 4







obrázek 9

