(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2020-0085441
(43) 공개일자 2020년07월15일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07F 9/38 (2006.01)
(52) CPC특허분류
C07F 9/38 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2019-0001535
(22) 출원일자 2019년01월07일
심사청구일자 없음

(71) 출원인
엠에프씨 주식회사
경기도 화성시 마도면 청원산단7길 35
(72) 발명자
황성관
서울특별시 용산구 이촌로 310, 102동 3602호 (이촌동, 래미안첼리투스)
이홍우
경기도 용인시 수지구 성복2로 184, 206동 1401호(성복동, 성동마을 수지자이2차)
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
안소영

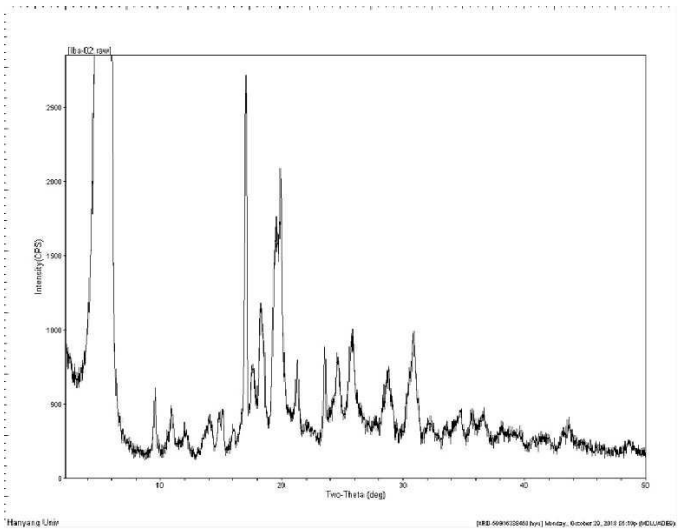
전체 청구항 수 : 총 37 항

(54) 발명의 명칭 **이반드로네이트의 신규한 결정형 및 이의 제조방법**

(57) 요 약

본 발명에 따른 이반드로네이트의 신규한 결정형은 안정성, 흡습성 및 용해도가 현저히 우수하다. 또한 본 발명의 이반드로네이트의 신규한 결정형의 제조방법에 따르면 이반드로네이트 나트륨염 일수화물을 온화한 조건에서 높은 수율 및 순도로 대량생산이 가능하다.

대 표 도 - 도1



(72) 발명자

박장하

경기도 안산시 상록구 해양1로 11, 620동 2201호(사동, 안산고잔6차푸르지오)

김경덕

경기도 남양주시 화도읍 경춘로 1790-1, 영진그린필 102동 1502호

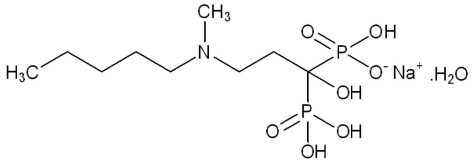
명 세 서

청구범위

청구항 1

하기 [화학식 1]로 표시되는 이반드로네이트 나트륨염 수화물 결정형으로서, CuKa 방사선을 사용하여 측정한 분말 X-선 회절 스펙트럼이 9.59° , 10.95° , 14.92° , 15.16° , 17.09° , 18.30° , 19.49° , 19.93° , 20.59° , 23.54° , 24.63° , 25.79° , 28.77° 및 30.86° 의 2Θ(±0.2°)값에서 회절 피크를 나타내는 것인 이반드로네이트 나트륨염 일수화물 결정형 I:

[화학식 1]



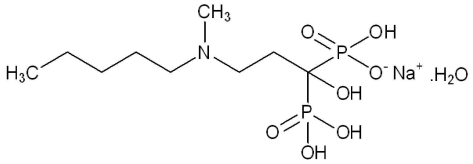
청구항 2

제1항에 있어서, [도 1]의 분말 X-선 회절 스펙트럼의 피크를 나타내는 이반드로네이트 나트륨염 일수화물 결정형 I.

청구항 3

하기 [화학식 1]로 표시되는 이반드로네이트 나트륨염 수화물 결정형으로서, CuKa 방사선을 사용하여 측정한 분말 X-선 회절 스펙트럼이 9.67° , 12.20° , 14.09° , 14.82° , 16.62° , 17.04° , 18.01° , 18.35° , 19.43° , 20.08° , 21.30° , 23.52° , 23.99° , 24.86° , 26.48° , 28.35° , 28.90° , 30.16° , 30.78° , 34.01° , 35.60° 및 36.26° 의 2Θ(±0.2°) 값에서 회절 피크를 나타내는 것인 이반드로네이트 나트륨염 일수화물 결정형 Ⅱ:

[화학식 1]



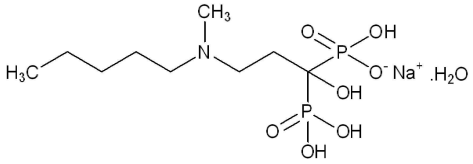
청구항 4

제3항에 있어서, [도 2]의 분말 X-선 회절 스펙트럼의 피크를 나타내는 이반드로네이트 나트륨염 일수화물 결정형 Ⅱ.

청구항 5

하기 [화학식 1]로 표시되는 이반드로네이트 나트륨염 수화물 결정형으로서, CuKa 방사선을 사용하여 측정한 분말 X-선 회절 스펙트럼이 14.21° , 17.21° , 18.60° , 20.07° , 24.99° , 26.00° , 28.79° , 30.58° , 30.94° , 31.28° 및 36.54° 의 2Θ(±0.2°) 값에서 회절 피크를 나타내는 것인 이반드로네이트 나트륨염 일수화물 결정형 Ⅲ:

[화학식 1]



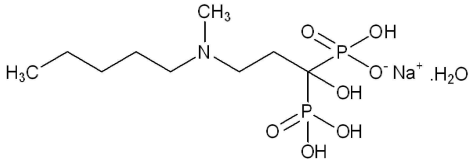
청구항 6

제5항에 있어서, [도 3]의 분말 X-선 회절 스펙트럼의 피크를 나타내는 이반드로네이트 나트륨염 일수화물 결정형 Ⅲ.

청구항 7

하기 [화학식 1]로 표시되는 이반드로네이트 나트륨염 수화물 결정형으로서, X-선 회절 스펙트럼이 9.87°, 14.03°, 18.56°, 19.87°, 23.79°, 24.90°, 25.94°, 26.47°, 30.26°, 31.28° 및 41.32°의 2Θ(±0.2°) 값에서 회절 피크를 나타내는 것인 이반드로네이트 나트륨염 일수화물 결정형 Ⅳ:

[화학식 1]



청구항 8

제7항에 있어서, [도 4]의 분말 X-선 회절 스펙트럼의 피크를 나타내는 이반드로네이트 나트륨염 일수화물 결정형 Ⅳ.

청구항 9

이반드로네이트 나트륨염 또는 이의 수화물을 물에 용해시켜 수용액을 제조하는 단계; 및

상기 수용액을 이소프로필알콜, 이소프로필알콜 및 이소프로필에테르의 혼합용매, 이소프로필알콜 및 테트라히드로퓨란의 혼합용매, 이소프로필알콜 및 메틸 tert-부틸에테르의 혼합용매, 이소프로필알콜 및 메탄올의 혼합용매, 이소프로필알콜 및 에탄올 수용액의 혼합용매 또는 이소프로필알콜 및 아세토니트릴의 혼합용매 중 어느 하나의 유기용매와 15 내지 25℃에서 혼합하여 결정화하는 단계를 포함하는 이반드로네이트 나트륨염 일수화물 결정형 I의 제조방법.

청구항 10

제9항에 있어서, 상기 이반드로네이트 나트륨염 또는 이의 수화물 1 중량부에 대하여 물을 2 중량부 내지 16 중량부로 혼합하여 제조되는 것인 이반드로네이트 나트륨염 일수화물 결정형 I의 제조방법.

청구항 11

제9항에 있어서, 상기 이소프로필알콜 및 이소프로필에테르의 혼합용매는 1.5~3.5 : 1 (w/w)의 비율로 혼합된 것인 이반드로네이트 나트륨염 일수화물 결정형 I의 제조방법.

청구항 12

제9항에 있어서, 상기 이소프로필알콜 및 메틸 tert-부틸에테르의 혼합용매는 1.5~3.5 : 1 (w/w)의 비율로 혼합된 것인 이반드로네이트 나트륨염 일수화물 결정형 I의 제조방법.

청구항 13

제9항에 있어서, 상기 이소프로필알콜 및 메탄올의 혼합용매는 0.5~1.5 : 0.5~1.5 (w/w)의 비율로 혼합된 것인

이반드로네이트 나트륨염 일수화물 결정형 I의 제조방법.

청구항 14

제9항에 있어서, 상기 이소프로필알콜 및 에탄올 수용액의 혼합용매는 0.5~1.5 : 0.5~1.5 (w/w)의 비율로 혼합된 것인 이반드로네이트 나트륨염 일수화물 결정형 I의 제조방법.

청구항 15

제9항에 있어서, 상기 이소프로필알콜 및 아세토니트릴의 혼합용매는 0.5~1.5 : 0.5~1.5 (w/w)의 비율로 혼합된 것인 이반드로네이트 나트륨염 일수화물 결정형 I의 제조방법.

청구항 16

제9항에 있어서, 상기 수용액과 유기용매는 1 : 0.1~5 (w/w)의 비율로 혼합된 것인 이반드로네이트 나트륨염 일수화물 결정형 I의 제조방법.

청구항 17

제9항에 있어서, 상기 방법은 60 내지 80℃ 의 온도에서 건조하는 단계를 더 포함하는 것인 이반드로네이트 나트륨염 일수화물 결정형 I의 방법.

청구항 18

이반드로네이트 나트륨염 또는 이의 수화물을 물에 용해시켜 수용액을 제조하는 단계; 및

상기 수용액을 테트라히드로퓨란, 아세토니트릴, 메탄올 및 에탄올 수용액의 혼합용매, 메탄올 및 메틸렌 클로라이드의 혼합용매, 메탄올 및 아세토니트릴의 혼합용매, 메탄올 및 톨루엔의 혼합용매, 이소프로필알콜 및 아세톤의 혼합용매, 이소프로필알콜 및 에탄올 수용액의 혼합용매 및 에틸아세테이트 및 에탄올 수용액의 혼합용매 중 어느 하나의 유기용매와 15 내지 25℃에서 혼합하여 결정화하는 단계를 포함하는 이반드로네이트 나트륨염 일수화물 결정형 Ⅱ의 제조방법.

청구항 19

제18항에 있어서, 상기 이반드로네이트 나트륨염 또는 이의 수화물 1 중량부에 대하여 물을 2 중량부 내지 16 중량부로 혼합하여 제조되는 것인 이반드로네이트 나트륨염 일수화물 결정형 Ⅱ의 제조방법.

청구항 20

제18항에 있어서, 상기 메탄올 및 에탄올 수용액의 혼합용매는 0.5~1.5 : 0.5~1.5 (w/w) 비율로 혼합된 것인 이반드로네이트 나트륨염 일수화물 결정형 Ⅱ의 제조방법.

청구항 21

제18항에 있어서, 상기 메탄올 및 메틸렌 클로라이드의 혼합용매는 1.5~3.5 : 1 (w/w) 비율로 혼합된 것인 이반드로네이트 나트륨염 일수화물 결정형 Ⅱ의 제조방법.

청구항 22

제18항에 있어서, 상기 메탄올 및 아세토니트릴의 혼합용매는 0.5~1.5 : 0.5~1.5 (w/w) 비율로 혼합된 것인 이반드로네이트 나트륨염 일수화물 결정형 Ⅱ의 제조방법.

청구항 23

제18항에 있어서, 상기 메탄올 및 톨루엔의 혼합용매는 0.5~1.5 : 0.5~1.5 (w/w) 비율로 혼합된 것인 이반드로네이트 나트륨염 일수화물 결정형 Ⅱ의 제조방법.

청구항 24

제18항에 있어서, 상기 이소프로필알콜 및 아세톤의 혼합용매는 0.5~1.5 : 0.5~1.5 (w/w) 비율로 혼합된 것인 이반드로네이트 나트륨염 일수화물 결정형 Ⅱ의 제조방법.

청구항 25

제18항에 있어서, 상기 이소프로필알콜 및 에탄올 수용액의 혼합용매는 1 : 1.5~3.5 (w/w) 비율로 혼합된 것인 이반드로네이트 나트륨염 일수화물 결정형 Ⅱ의 제조방법.

청구항 26

제18항에 있어서, 상기 에틸아세테이트 및 에탄올 수용액의 혼합용매는 0.5~1.5 : 0.5~1.5 (w/w) 비율로 혼합된 것인 이반드로네이트 나트륨염 일수화물 결정형 Ⅱ의 제조방법.

청구항 27

제18항에 있어서, 상기 수용액과 유기용매는 1 : 0.1~2 (w/w)의 비율로 혼합된 것인 이반드로네이트 나트륨염 일수화물 결정형 Ⅱ의 제조방법.

청구항 28

제18항에 있어서, 상기 방법은 60 내지 80 ℃의 온도에서 건조하는 단계를 더 포함하는 것인 이반드로네이트 나트륨염 일수화물 결정형 Ⅱ의 제조방법.

청구항 29

이반드로네이트 나트륨염 또는 이의 수화물을 물에 용해시켜 수용액을 제조하는 단계; 및

상기 수용액을 이소프로필알콜, 이소프로필알콜 및 이소프로필에테르의 혼합용매, 이소프로필알콜 및 메틸 tert-부틸에테르의 혼합용매, 이소프로필알콜 및 메탄올의 혼합용매, 이소프로필알콜 및 에탄올 수용액의 혼합용매 또는 이소프로필알콜 및 아세토니트릴의 혼합용매 중 어느 하나의 유기용매와 30~40℃에서 혼합하여 결정화하는 단계를 포함하는 이반드로네이트 나트륨염 일수화물 결정형 Ⅲ의 제조방법.

청구항 30

제29항에 있어서, 상기 유기용매는 이소프로필알콜 및 에탄올 수용액의 혼합용매인 것인 이반드로네이트 나트륨염 일수화물 결정형 Ⅲ의 제조방법.

청구항 31

제29항에 있어서, 상기 이반드로네이트 나트륨염 또는 이의 수화물 1 중량부에 대하여 물을 2 중량부 내지 16 중량부로 혼합하여 제조되는 것인 이반드로네이트 나트륨염 일수화물 결정형 Ⅲ의 제조방법.

청구항 32

제29항에 있어서, 상기 이소프로필알콜 및 에탄올 수용액의 혼합용매는 0.5~1.5 : 0.5~1.5 (w/w) 비율로 혼합된 것인 이반드로네이트 나트륨염 일수화물 결정형 Ⅲ의 제조방법.

청구항 33

제29항에 있어서, 상기 방법은 60 내지 80 ℃의 온도에서 건조하는 단계를 더 포함하는 것인 이반드로네이트 나트륨염 일수화물 결정형 Ⅲ의 제조방법.

청구항 34

이반드로네이트 나트륨염 또는 이의 수화물을 물에 용해시켜 수용액을 제조하는 단계; 및

상기 수용액을 이소프로필알콜, 이소프로필알콜 및 이소프로필에테르의 혼합용매, 이소프로필알콜 및 메틸 tert-부틸에테르의 혼합용매, 이소프로필알콜 및 메탄올의 혼합용매, 이소프로필알콜 및 에탄올 수용액의 혼합용매 또는 이소프로필알콜 및 아세토니트릴의 혼합용매 중 어느 하나의 유기용매와 50 내지 70 ℃에서 혼합하여 결정화하는 단계를 포함하는 이반드로네이트 나트륨염 일수화물 결정형 Ⅳ의 제조방법.

청구항 35

제34항에 있어서, 상기 유기용매는 이소프로필알콜인 것인 이반드로네이트 나트륨염 일수화물 결정형 Ⅳ의 제조

방법.

청구항 36

제34항에 있어서, 상기 이반드로네이트 나트륨염 또는 이의 수화물 1 중량부에 대하여 물을 2 중량부 내지 16 중량부로 혼합하여 제조되는 것인 이반드로네이트 나트륨염 일수화물 결정형 Ⅳ의 제조방법.

청구항 37

제34항에 있어서, 상기 방법은 60 내지 80 ℃의 온도에서 건조하는 단계를 더 포함하는 것인 이반드로네이트 나트륨염 일수화물 결정형 Ⅳ의 제조방법.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 본 발명은 이반드로네이트(Ibandronate)의 결정형 및 이의 제조방법에 관한 것이다.

배 경 기 술

[0002] 뼈는 다른 장기와 비슷하게 일생 동안 변화를 계속하는데 오래된 뼈는 일정하게 파괴되고 다시 새로운 뼈를 만들어내는 재형성 과정을 되풀이하는 살아있는 조직으로서, 1년에 전체 뼈의 약 15% 정도가 흡수되고 재형성된다. 이러한 뼈의 재구성은 연령층에 따라 다르게 나타나는데, 성장기 청소년의 뼈는 재형성 양이 많아 그 크기와 강도가 증가되어 성장이 지속되지만, 성년 및 중년기에 이르면 흡수와 형성이 비슷하게 일어나 뼈의 크기에는 큰 변화가 없게된다. 그러나, 40대 이후가 되면 흡수되는 양이 형성되는 양보다 점차 증가하면서 골량이 감소하게 된다. 특히 여성의 경우, 폐경기 이후 에스트로겐 분비 저하로 처음 5-10년 사이에 급격히 골밀도가 감소되므로, 굽은허리 (stooping), 척추후만증 (kyphosis) 및 골절 (fracture)의 위험성이 남성에 비해 현저히 크다. 남성의 경우에는 노화의 진행과 더불어 성호르몬 분비 감소가 완만하게 진행됨에 따라 골량 감소도 느린 편이다. 골다공증은 이러한 골흡수와 골형성에 균형이 깨져 나타나는 질환으로, 골격의 미세한 퇴화에 따른 골량 (bone mass) 감소로서 결과적으로 뼈를 약하게 하고 골절을 초래한다. 즉, 뼈의 화학적 조성에는 변화가 없고, 단위 부피 내의 골량이 감소하여 가벼운 충격에도 쉽게 골절을 일으키는 질환을 말한다.

[0003] 류마티스성 관절염 등과 같은 만성 염증성 질환 환자의 경우 골다공증이 합병증으로 병발하여 고생하는 경우가 많고, 에스트로겐 부족 및 노화 이외에도 스테로이드 제제 및 갑상선 호르몬제의 만성 복용, 알콜중독, 칼슘뇨증, 흡연 등에 의하여 골다공증을 가속화 할 수 있다. 그러므로, 골다공증은 남성, 여성 모두에게 피할 수 없는 병리적 현상이며 인류의 고령화와 더불어 더욱 치료 및 예방의 중요성이 부각되는 질환이다.

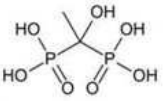
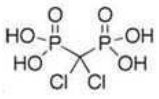
[0004] 최근에 골다공증을 비롯한 이러한 골대사성 질환의 치료를 위한 분자생물학적 연구가 활발하게 이루어지면서 골형성 촉진 인자와 파골 억제 인자가 개발되었고, 그 중 하나가 비스포스포네이트 (bisphosphonates)이다.

[0005] 비스포스포네이트는 몇몇 골 (bone)의 대사성 질병, 예를 들면 골다공증, 암 전이, 류마티스성 관절염과 관련된 골증 (osteopathies) 등의 대사성 골증의 예방이나 치료를 위한 약제로 사용된 잘 알려진 화학적 화합물이다.

[0006] 비스포스포네이트는 골흡수 작용이 강력한 제제로 현재 골다공증의 치료제로는 가장 많이 사용되고 있다. 비스포스포네이트는 칼슘과 결합력이 매우 높고, 파골세포의 기능을 억제하는 두 가지 기능을 갖고 있다. 이중 골다공증 치료제로 사용하기 위하여는 파골세포의 기능은 억제하면서 칼슘과 결합력은 약화시켜 무기화작용 (mineralization)을 억제하는 것은 미약하여야 한다. 비스포스포네이트는 피로인산 (pyrophosphate)과 비슷한 구조를 가진다. 즉, 피로인산의 P-O-P 구조 중 산소가 탄소로 바뀐 P-C-P 구조를 가지며, 탄소 원소에 결합하는 두 개의 측부 사슬 (R1, R2)이 무엇인가에 따라 효능의 차이를 나타낸다.

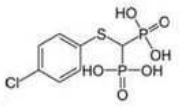
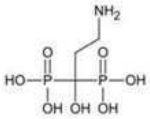
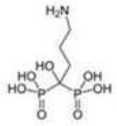
[0007] 비스포스포네이트가 사용되기 시작한 시기 및 골흡수 억제 효과 정도에 따라 1세대, 2세대 및 3세대로도 나누고, 질소 포함하지 않은 제제와 포함한 제제로도 나뉠 수 있다. 구체적으로, 1세대 비스포스포네이트에는 에티드로네이트 (etidronate), 클로드로네이트 (clodronate)가 있으며 질소를 포함하고 있지 않다 (표 1 참조). 2세대 비스포스포네이트에는 알렌드로네이트 (Alendronate)와 파미드로네이트 (Pamidronate)가 있으며, 질소 (아미노기)를 첨가하여 에티드로네이트에 비하여 골흡수 억제 효과를 100~1,000배 가량 증가시켰다 (표 2 참조). 3세대 비스포스포네이트에는 리즈드로네이트, 이반드로네이트 (Ibandronate) 및 졸레드로네이트 (Zoledronate)가 있으며, 1,000~10,000배의 약효가 있다 (표 3 참조).

[0008] [표 1]

1세대 약물		
화학구조		
약물명	Etidronate	Clodronate

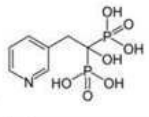
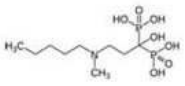
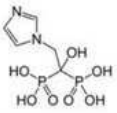
[0009]

[0010] [표 2]

2세대 약물			
화학구조			
약물명	Tiludronate	Pamidronate	Alendronate

[0011]

[0012] [표 3]

3세대 약물			
화학구조			
약물명	Risedronate	Ibandronate	Zoledronate

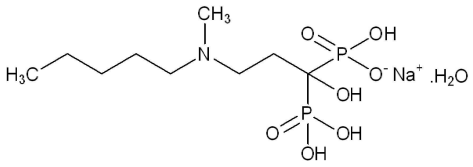
[0013]

[0014] 비스포스포네이트는 칼슘과 결합하는 능력이 매우 강하여 골표면의 히드록시 아파타이트 (hydroxyl apatite)와 강력하게 결합한다. 그리고 비스포스포네이트는 체내에서 대사되지 않으며, 혈액에 남아 있는 비스포스포네이트는 신장으로 배설된다. 한번 결합된 비스포스포네이트는 잘 분리가 되지 않으며, 알렌드로네이트의 반감기를 10년으로 보고 있다. 파골세포가 골흡수하는 과정에서 비스포스포네이트가 유리되어 나오고, 다시 파골세포 내로 들어가게 되며, 파골세포 내에서 기능을 억제함으로써 골흡수가 저하된다. 이와 같이 비스포스포네이트는 골조직의 히드록시 아파타이트와 결합하는 정도와 파골세포 내에서 파골세포의 기능을 저하시키는 정도에 따라 약효가 결정된다.

[0015] 비스포스포네이트가 파골세포 내에서 작용하는 기전은 질소를 함유하는 비스포스포네이트와 그렇지 않은 비스포스포네이트와 차이가 있다. 질소를 함유하는 비스포스포네이트는 3-히드록시-3-메틸글루타릴 CoA 환원효소 (3-hydroxy-3-methylglutaryl CoA reductase) 과정에서 파르네실 피로포스파타아제 (farnesyl pyrophosphatase) 효소 작용을 차단하여 파골세포의 골흡수 기능이 저하되고, 사멸에까지 이르게 한다. 한편 질소를 함유하지 않은 비스포스포네이트는 파골세포 내에서 세포 독성이 있는 ATP 유도체가 형성되어 파골세포의 기능을 억제하고, 사멸도 증가시키지만 질소를 함유하는 비스포스포네이트에 비하여 효능은 떨어진다. 비스포스포네이트가 파골세포 이외의 세포에 대한 작용에 대하여는 확실하지 않다.

[0016] 한편, 3세대 비스포스포네이트인 하기 [화학식 1]로 표시되는 소디움하이드로겐(1-하이드록시-3-(메틸(펜틸)아미노)-1-포스포노프로필)포스포네이트 하이드레이트 또는 3-(N-메틸-N-펜틸)아미노-1-하이드록시프로판-1,1-이포스폰산 일나트륨염 일수화물은 이반드로네이트 (Ibandronate)로 명명되며, 파골세포의 기능을 떨어뜨리고 그 수를 줄여 뼈의 파괴를 막는 골다공증 치료제로 이용되고 있다.

[0017] [화학식 1]



[0018]

[0020] 그러나, 상업적으로 제조하는데 사용될 수 있고 제형 및 치료 효율을 얻을 수 있는 신규 결정 형태의 필요가 지속적으로 요구되고 있다. 약물 물질의 일부 다형태는 저장시 다른 결정 형태로 전환되는 결정을 가지고 있으며, 약물 물리적 형태 및 형상에서 변화뿐만 아니라 뚜렷한 물리적 특성의 관련 변화를 초래한다. 일반적으로 분자는 더욱 열역학적으로 안정한 형태로 전환되기를 원하며, 이는 용해도가 낮은 형태로 전환이 되면 때때로 경구 투여용으로는 감소된 또는 적절한 값 아래의 생체이용률을 초래할 수 있다.

[0021] 따라서, 상기 문제를 해결하기 위하여, 이반드로네이트의 신규한 결정 형태에 대한 연구 개발이 필요하다.

선행기술문헌

특허문헌

[0022] (특허문헌 0001) 미국등록특허 제4,927,814호

(특허문헌 0002) 국제공개특허 제2003-097655호

(특허문헌 0003) 국제공개특허 제2006-002348호

(특허문헌 0004) 한국등록특허 제0908529호

(특허문헌 0005) 한국등록특허 제0908530호

발명의 내용

해결하려는 과제

[0023] 본 발명의 목적은 결정 형태의 강도를 갖고, 향상된 용해도를 가지며, 작용의 개시가 신속하면서도 열역학적으로 안정한 형태를 제공할 수 있는 이반드로네이트의 신규한 결정형을 제공하는 것이다.

[0024] 본 발명의 다른 목적은 결정 형태의 강도를 갖고, 향상된 용해도를 가지며, 작용의 개시가 신속하면서도 열역학적으로 안정한 형태를 제공할 수 있는 이반드로네이트의 신규한 결정형을 제조하는 방법을 제공하는 것이다.

[0025] 본 발명의 또 다른 목적은 새로운 결정형의 이반드로네이트를 포함하는 골대사성 질환의 예방 또는 치료용 약학적 조성물을 제공하는 것이다.

[0026] 본 발명의 또 다른 목적은 새로운 결정형의 이반드로네이트를 포함하는 골대사성 질환의 예방 또는 치료용 약학적 조성물을 치료학적으로 유효한 양으로 인간을 포함한 포유류에 투여하는 단계를 포함하는 골대사성 질환을 예방 또는 치료하는 방법을 제공하는 것이다.

[0027] 본 발명의 또 다른 목적은 새로운 결정형의 이반드로네이트를 포함하는 골대사성 질환의 예방 또는 치료용 약학적 조성물의 골대사성 질환을 예방 또는 치료를 위한 용도를 제공하는 것이다.

[0028] 본 발명의 또 다른 목적은 새로운 결정형의 이반드로네이트를 포함하는 골대사성 질환의 예방 또는 치료용 약학적 조성물의 골대사성 질환의 예방 또는 치료용 약제의제조를 위한 용도를 제공하는 것이다.

과제의 해결 수단

[0029] 상기 과제를 해결하기 위하여, 이반드로네이트의 신규한 결정형 및 이의 제조방법을 개발하였다.

[0030] 본 발명의 이반드로네이트의 신규한 결정형은 순도가 높고, 안전하며, 열, 광, 습도에 대한 안정성이 우수하여 장기적으로 함량의 변화 없이 안정적으로 유지될 수 있다. 따라서, 본 발명의 이반드로네이트의 신규한 결정형을 사용하여 제제를 제조하거나, 이를 포함하는 제제 제조 후에도 동일한 상태를 유지하여 제제의 함량 균일성이 장기간 동안 안정적으로 유지될 수 있어 대량생산에 용이하게 적용될 수 있다. 또한 본 발명의 이반드로네이트의 신규한 결정형은 높은 용해도를 나타내는 바, 우수한 약리효과를 나타낼 수 있어, 골다공증(osteoprosis), 파제트병 (paget disease), 치주질환 (periodontal disease), 골전이암 (metastatic cancer) 또는 류마티스 관절염 (rheumatoid arthiritis)과 같은 골대사성 질환을 치료할 수 있는 약학 조성물의 새로운 유효성분으로써 유효하게 사용할 수 있으며, 본 발명의 이반드로네이트의 신규한 결정형은 경구 투여 시 높은 생체 이용률을 나타내는 바 적은 양을 복용하여도 우수한 치료 효과를 나타낼 수 있어 환자의 복약 편의성을 현

저하게 개선할 수 있다. 또한 본 발명의 이반드로네이트의 신규한 결정형은 작용의 개시가 신속하며, 열역학적으로 안정한 형태를 가지고 있고, 본 발명의 이반드로네이트의 신규한 결정형은 상대습도 범위에서 낮은 흡습성을 나타내므로, 의약품의 가공 및 보관에 있어 매우 유리하여 제제화가 용이하고, 본 발명의 이반드로네이트의 신규한 결정형을 사용하여 제제를 제조하거나, 이를 포함하는 제제의 제조 후에도 동일한 상태를 유지하여 제제의 함량 균일성이 장기간 동안 안정적으로 유지될 수 있어 대량생산에 용이하게 적용될 수 있다.

[0031] 이에 더하여 결정형의 모폴로지 (habit)가 침상 형태를 나타내지 않거나, 침상 형태로 되는 것을 최소화할 수 있고 그 결과 벌크 밀도, 유동성, 압축성 등이 개선됨에 따라 약물 적재율을 증가시킬 수 있다. 추가적으로, 본 발명에 따른 이반드로네이트의 신규한 결정형은 이로운 포장성, 열역학성, 동력학성, 표면성, 기계적 특성, 여과성 또는 높은 화학 순도를 가질 수 있다.

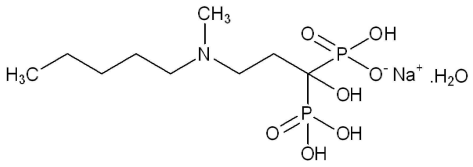
[0032] 또한, 본 발명의 이반드로네이트의 신규한 결정형의 제조방법의 경우, 저비용으로 높은 수율 및 순도로 대량생산이 가능하다. 이에 의하여 제조된 이반드로네이트의 신규한 결정형은 가속, 가혹의 보관조건에 따른 안정성, 광안정성, 열안정성, pH에 따른 안정성, 용해도 등에서 모두 우수한 효과를 나타낸다.

[0033] 이하, 본 발명을 상세히 설명한다.

[0035] **<u>이반드로네이트 나트륨염 일수화물 결정형 I</u>**

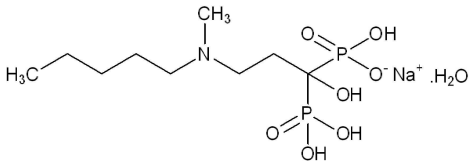
[0036] 본 발명은 하기 [화학식 1]로 표시되는 이반드로네이트 나트륨염 수화물 결정형으로서, CuKa 방사선을 사용하여 측정한 분말 X-선 회절 스펙트럼이 9.59° , 10.95° , 14.92° , 15.16° , 17.09° , 18.30° , 19.49° , 19.93° , 20.59° , 23.54° , 24.63° , 25.79° , 28.77° 및 30.86° 의 2Θ(±0.2°)값에서 회절 피크를 나타내는 것인 이반드로네이트 나트륨염 일수화물 결정형 I을 제공한다.

[0037] [화학식 1]

[0038] 

[0039] 본 발명의 하기 화학식 1로 표시되는 이반드로네이트 나트륨염 일수화물 결정형 I은 도 1에 나타난 분말 X-선 회절 스펙트럼과 실질적으로 동일한 스펙트럼을 가진다.

[0040] [화학식 1]

[0041] 

[0042] 본 발명의 이반드로네이트 나트륨염 일수화물 결정형 I은 단일 결정형으로 이루어지고, 안정된 양호한 물성을 지니며, 금속 등의 불순물을 함유하지 않으므로 순도가 높고 안전하다.

[0043] 본 발명의 이반드로네이트 나트륨염 일수화물 결정형 I은 순도가 높고, 안전하며, 열, 광, 습도에 대한 안정성이 우수하여 장기적으로 함량의 변화 없이 안정적으로 유지될 수 있다. 따라서, 본 발명의 이반드로네이트 나트륨염 일수화물 결정형 I을 사용하여 제제를 제조하거나, 이를 포함하는 제제 제조 후에도 동일한 상태를 유지하여 제제의 함량 균일성이 장기간 동안 안정적으로 유지될 수 있어 대량생산에 용이하게 적용될 수 있다. 또한 본 발명의 이반드로네이트 나트륨염 일수화물 결정형 I은 높은 용해도를 나타내는 바, 우수한 약리효과를 나타낼 수 있어, 골다공증 (osteoprosis), 파제트병 (paget disease), 치주질환 (periodontal disease), 골전이암 (metastatic cancer) 또는 류마티스 관절염 (rheumatoid arthiritis)과 같은 골대사성 질환을 치료할 수 있는 약학 조성물의 새로운 유효성분으로써 유효하게 사용할 수 있으며, 본 발명의 이반드로네이트 나트륨염 일수화물 결정형 I은 경구 투여 시 높은 생체 이용률을 나타내는 바 적은 양을 복용하여도 우수한 치료 효과를 나타낼 수 있어 환자의 복약 편의성을 현저하게 개선할 수 있다. 또한 본 발명의 이반드로네이트 나트륨염 일수화물 결정형 I은 작용의 개시가 신속하며, 열역학적으로 안정한 형태를 가지고 있고, 본 발명의 이반드로네이트

나트륨염 일수화물 결정형 I은 상대습도 범위에서 낮은 흡습성을 나타내므로, 의약품의 가공 및 보관에 있어 매우 유리하여 제제화가 용이하고, 본 발명의 이반드로네이트 나트륨염 일수화물 결정형 I을 사용하여 제제를 제조하거나, 이를 포함하는 제제의 제조 후에도 동일한 상태를 유지하여 제제의 함량 균일성이 장기간 동안 안정적으로 유지될 수 있어 대량생산에 용이하게 적용될 수 있다.

[0044] 이에 더하여 결정형의 모폴로지 (habit)가 침상 형태를 나타내지 않거나, 침상 형태로 되는 것을 최소화할 수 있고 그 결과 벌크 밀도, 유동성, 압축성 등이 개선됨에 따라 약물 적재율을 증가시킬 수 있다. 추가적으로, 본 발명에 따른 이반드로네이트 나트륨염 일수화물 결정형 I은 이로운 포장성, 열역학성, 동력학성, 표면성, 기계적 특성, 여과성 또는 높은 화학 순도를 가질 수 있다.

[0045] **이반드로네이트 나트륨염 일수화물 결정형 I의 제조방법**

[0046] 본 발명은 이반드로네이트 나트륨염 또는 이의 수화물을 물에 용해시켜 수용액을 제조하는 단계; 및 상기 수용액을 이소프로필알콜, 이소프로필알콜 및 테트라히드로퓨란, 이소프로필알콜 및 이소프로필에테르의 혼합용매, 이소프로필알콜 및 메틸 tert-부틸에테르의 혼합용매, 이소프로필알콜 및 메탄올의 혼합용매, 이소프로필알콜 및 에탄올 수용액의 혼합용매 또는 이소프로필알콜 및 아세토니트릴의 혼합용매 중 어느 하나의 유기용매와 15 내지 25℃ 에서 혼합하여 결정화하는 단계를 포함하는 이반드로네이트 나트륨염 일수화물 결정형 I의 제조방법을 제공한다.

[0047] 본 발명에 따른 이반드로네이트 나트륨염 일수화물 결정형 I의 제조방법은 온화한 조건에서 높은 수율 및 순도로 신규한 이반드로네이트 나트륨염 일수화물 결정형 I의 대량생산이 가능하다.

[0048] 본 발명의 일 구현예에 있어서, 상기 이반드로네이트 나트륨염 또는 이의 수화물 1 중량부에 대하여 물을 2 중량부 내지 16 중량부로 혼합하여 제조되는 것일 수 있다. 구체적으로, 이반드로네이트 1 중량부에 대하여 물을 2 내지 10 중량부 또는 3 중량부 내지 5 중량부로 혼합하여 제조될 수 있으며, 이에 한정되는 것은 아니다.

[0049] 본 발명의 일 구현예에 있어서, 상기 수용액은 이반드로네이트 나트륨염 또는 이의 수화물 1 중량부에 대하여 물을 2 중량부 내지 16 중량부로 혼합한 후 20~80℃ 또는 30~50℃에서 이반드로네이트 나트륨염 또는 이의 수화물을 용해하여 제조할 수 있다.

[0050] 본 발명의 일 구현예에 있어서, 상기 이소프로필알콜 및 이소프로필 에테르의 혼합용매는 1.5~3.5 : 1 (w/w)의 비율로 혼합된 것일 수 있으며, 이에 한정되는 것은 아니다.

[0051] 본 발명의 일 구현예에 있어서, 상기 이소프로필알콜 및 메틸 tert-부틸 에테르의 혼합용매는 1.5~3.5 : 1 (w/w)의 비율로 혼합된 것일 수 있으며, 이에 한정되는 것은 아니다.

[0052] 본 발명의 일 구현예에 있어서, 상기 이소프로필알콜 및 메탄올의 혼합용매는 0.5~1.5 : 0.5~1.5 (w/w)의 비율로 혼합된 것일 수 있으며, 이에 한정되는 것은 아니다.

[0053] 본 발명의 일 구현예에 있어서, 상기 이소프로필알콜 및 에탄올 수용액의 혼합용매는 0.5~1.5 : 0.5~1.5 (w/w)의 비율로 혼합된 것일 수 있으며, 이에 한정되는 것은 아니다. 이 때, 상기 에탄올 수용액은 50 내지 99% 에탄올 수용액 (w/w)일 수 있으며, 이에 한정되는 것은 아니다.

[0054] 본 발명의 일 구현예에 있어서, 상기 이반드로네이트 나트륨염 또는 이의 수화물이 용해된 수용액을 이소프로필알콜 및 에탄올 수용액의 혼합용매에 혼합 시, 상기 수용액은 이반드로네이트 나트륨염 또는 이의 수화물 1 중량부에 대하여 물을 3 중량부 내지 6 중량부로 혼합하여 이반드로네이트 나트륨염 또는 이의 수화물을 용해하여 제조된 것일 수 있다.

[0055] 본 발명의 일 구현예에 있어서, 상기 이소프로필알콜 및 아세토니트릴의 혼합용매는 0.5~1.5 : 0.5~1.5 (w/w)의 비율로 혼합된 것일 수 있으며, 이에 한정되는 것은 아니다.

[0056] 본 발명의 일 구현예에 있어서, 상기 수용액과 어느 하나의 유기용매를 혼합 시 15 내지 25℃ 에서 혼합될 수 있으며, 혼합이 완료된 후에는 15 내지 25℃ 에서 15 내지 120분 동안 결정화 교반을 통해 이반드로네이트를 결정화할 수 있으며, 이에 한정되는 것은 아니다.

[0057] 본 발명의 일 구현예에 있어서, 상기 수용액과 유기용매는 1 : 0.1~5 (w/w)의 비율로 혼합된 것일 수 있으나, 이에 한정되는 것은 아니다.

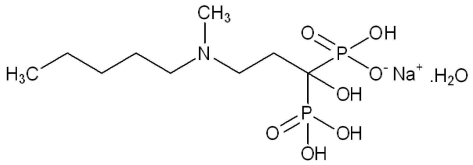
[0058] 본 발명의 일 구현예에 있어서, 상기 방법은 60 내지 80 ℃에서 건조하는 단계를 더 포함할 수 있으며, 일 예로

서, 상기 방법은 60 내지 80 ℃에서 4~20 시간 동안 2 내지 50 mmHg 조건에서 감압건조하는 단계를 더 포함할 수 있으며, 이에 한정되는 것은 아니다.

[0059] **이반드로네이트 나트륨염 일수화물 결정형 Ⅱ**

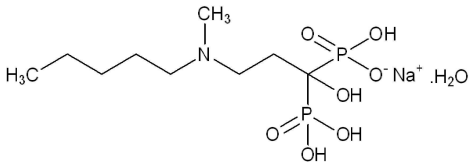
[0060] 본 발명 하기 [화학식 1]로 표시되는 이반드로네이트 나트륨염 수화물 결정형으로서, CuKa 방사선을 사용하여 측정한 분말 X-선 회절 스펙트럼이 9.67°, 12.20°, 14.09°, 14.82°, 16.62°, 17.04°, 18.01°, 18.35°, 19.43°, 20.08°, 21.30°, 23.52°, 23.99°, 24.86°, 26.48°, 28.35°, 28.90°, 30.16°, 30.78°, 34.01°, 35.60° 및 36.26° 의 2Θ(±0.2°) 값에서 회절 피크를 나타내는 것인 이반드로네이트 나트륨염 일수화물 결정형 Ⅱ를 제공한다.

[0061] [화학식 1]

[0062] 

[0063] 본 발명의 하기 화학식 1로 표시되는 이반드로네이트 나트륨염 일수화물 결정형 Ⅱ은 도 2에 나타난 분말 X-선 회절 스펙트럼과 실질적으로 동일한 스펙트럼을 가진다.

[0064] [화학식 1]

[0065] 

[0066] 본 발명의 이반드로네이트 나트륨염 일수화물 결정형 Ⅱ은 단일 결정형으로 이루어지고, 안정된 양호한 물성을 지니며, 금속 등의 불순물을 함유하지 않으므로 순도가 높고 안전하다.

[0067] 본 발명의 이반드로네이트 나트륨염 일수화물 결정형 Ⅱ은 순도가 높고, 안전하며, 열, 광, 습도에 대한 안정성이 우수하여 장기적으로 함량의 변화 없이 안정적으로 유지될 수 있다. 따라서, 본 발명의 이반드로네이트 나트륨염 일수화물 결정형 Ⅱ을 사용하여 제제를 제조하거나, 이를 포함하는 제제 제조 후에도 동일한 상태를 유지하여 제제의 함량 균일성이 장기간 동안 안정적으로 유지될 수 있어 대량생산에 용이하게 적용될 수 있다. 또한 본 발명의 이반드로네이트 나트륨염 일수화물 결정형 Ⅱ은 높은 용해도를 나타내는 바, 우수한 약리효과를 나타낼 수 있어, 골다공증 (osteoprosis), 파제트병 (paget disease), 치주질환 (periodontal disease), 골전이암 (metastatic cancer) 또는 류마티스 관절염 (rheumatoid arthiritis)과 같은 골대사성 질환을 치료할 수 있는 약학 조성물의 새로운 유효성분으로써 유효하게 사용할 수 있으며, 본 발명의 이반드로네이트 나트륨염 일수화물 결정형 Ⅱ은 경구 투여 시 높은 생체 이용률을 나타내는 바 적은 양을 복용하여도 우수한 치료 효과를 나타낼 수 있어 환자의 복약 편의성을 현저하게 개선할 수 있다. 또한 본 발명의 이반드로네이트 나트륨염 일수화물 결정형 Ⅱ은 작용의 개시가 신속하며, 열역학적으로 안정한 형태를 가지고 있고, 본 발명의 이반드로네이트 나트륨염 일수화물 결정형 Ⅱ은 상대습도 범위에서 낮은 흡습성을 나타내므로, 의약품의 가공 및 보관에 있어 매우 유리하여 제제화가 용이하고, 본 발명의 이반드로네이트 나트륨염 일수화물 결정형 Ⅱ을 사용하여 제제를 제조하거나, 이를 포함하는 제제의 제조 후에도 동일한 상태를 유지하여 제제의 함량 균일성이 장기간 동안 안정적으로 유지될 수 있어 대량생산에 용이하게 적용될 수 있다.

[0068] 이에 더하여 결정형의 모폴로지 (habit)가 침상 형태를 나타내지 않거나, 침상 형태로 되는 것을 최소화할 수 있고 그 결과 벌크 밀도, 유동성, 압축성 등이 개선됨에 따라 약물 적재율을 증가시킬 수 있다. 추가적으로, 본 발명에 따른 이반드로네이트 나트륨염 일수화물 결정형 Ⅱ은 이로운 포장성, 열역학성, 동력학성, 표면성, 기계적 특성, 여과성 또는 높은 화학 순도를 가질 수 있다.

[0069] **이반드로네이트 나트륨염 일수화물 결정형 Ⅱ의 제조방법**

[0070] 본 발명은 이반드로네이트 나트륨염 또는 이의 수화물을 물에 용해시켜 수용액을 제조하는 단계; 및 상기 수용액을 테트라히드로퓨란, 아세토니트릴, 메탄올 및 에탄올 수용액의 혼합용매, 메탄올 및 메틸렌 클로라이드의

혼합용매, 메탄올 및 아세토니트릴의 혼합용매, 메탄올 및 톨루엔의 혼합용매, 이소프로필알콜 및 아세톤의 혼합용매, 이소프로필알콜 및 에탄올 수용액의 혼합용매 및 에틸아세테이트 및 에탄올 수용액의 혼합용매 중 어느 하나의 유기용매와 15 내지 25 ℃ 에서 혼합하여 결정화하는 단계를 포함하는 이반드로네이트 나트륨염 일수화물 결정형 Ⅱ의 제조방법을 제공한다.

[0071] 본 발명에 따른 이반드로네이트 나트륨염 일수화물 결정형 Ⅱ의 제조방법은 온화한 조건에서 높은 수율 및 순도로 신규한 이반드로네이트 나트륨염 일수화물 결정형 Ⅱ의 대량생산이 가능하다.

[0072] 본 발명의 일 구현예에 있어서, 상기 이반드로네이트 나트륨염 또는 이의 수화물 1 중량부에 대하여 물을 2 중량부 내지 16 중량부로 혼합하여 제조되는 것일 수 있다. 구체적으로, 이반드로네이트 1 중량부에 대하여 물을 2 내지 10 중량부 또는 3 중량부 내지 5 중량부로 혼합하여 제조될 수 있으며, 이에 한정되는 것은 아니다.

[0073] 본 발명의 일 구현예에 있어서, 상기 수용액은 이반드로네이트 나트륨염 또는 이의 수화물 1 중량부에 대하여 물을 2 중량부 내지 16 중량부로 혼합한 후 20~80℃ 또는 30~50℃에서 이반드로네이트 나트륨염 또는 이의 수화물을 용해하여 제조할 수 있다.

[0074] 본 발명의 일 구현예에 있어서, 상기 메탄올 및 에탄올 수용액의 혼합용매는 0.5~1.5 : 0.5~1.5 (w/w) 비율로 혼합된 것일 수 있으며, 이에 한정되는 것은 아니다. 이 때, 상기 에탄올 수용액은 50 내지 99% 에탄올 수용액(w/w)일 수 있으며, 이에 한정되는 것은 아니다.

[0075] 본 발명의 일 구현예에 있어서, 상기 메탄올 및 메틸렌 클로라이드의 혼합용매는 1.5~3.5 : 1 (w/w) 비율로 혼합된 것일 수 있으며, 이에 한정되는 것은 아니다.

[0076] 본 발명의 일 구현예에 있어서, 상기 메탄올 및 아세토니트릴의 혼합용매는 0.5~1.5 : 0.5~1.5 (w/w) 비율로 혼합된 것일 수 있으며, 이에 한정되는 것은 아니다.

[0077] 본 발명의 일 구현예에 있어서, 상기 메탄올 및 톨루엔의 혼합용매는 0.5~1.5 : 0.5~1.5 (w/w) 비율로 혼합된 것일 수 있으며, 이에 한정되는 것은 아니다.

[0078] 본 발명의 일 구현예에 있어서, 상기 이소프로필알콜 및 아세톤의 혼합용매는 0.5~1.5 : 0.5~1.5 (w/w) 비율로 혼합된 것일 수 있으며, 이에 한정되는 것은 아니다.

[0079] 본 발명의 일 구현예에 있어서, 상기 이소프로필알콜 및 에탄올 수용액의 혼합용매는 1 : 1.5~3.5 (w/w) 비율로 혼합된 것일 수 있으며, 이에 한정되는 것은 아니다. 이 때, 상기 에탄올 수용액은 50 내지 99% 에탄올 수용액(w/w)일 수 있으며, 이에 한정되는 것은 아니다.

[0080] 본 발명의 일 구현예에 있어서, 상기 이반드로네이트 나트륨염 또는 이의 수화물이 용해된 수용액을 이소프로필알콜 및 에탄올 수용액의 혼합용매에 혼합 시, 상기 수용액은 이반드로네이트 나트륨염 또는 이의 수화물 1 중량부에 대하여 물을 5 중량부 내지 10 중량부로 혼합하여 이반드로네이트 나트륨염 또는 이의 수화물을 용해하여 제조된 것일 수 있다.

[0081] 본 발명의 일 구현예에 있어서, 상기 에틸아세테이트 및 에탄올 수용액의 혼합용매는 0.5~1.5 : 0.5~1.5 (w/w) 비율로 혼합된 것 일 수 있으며, 이에 한정되는 것은 아니다. 이 때, 상기 에탄올 수용액은 50 내지 99% 에탄올 수용액 (w/w)일 수 있으며, 이에 한정되는 것은 아니다.

[0082] 본 발명의 일 구현예에 있어서, 상기 수용액과 어느 하나의 유기용매를 혼합 시 15 내지 25℃ 에서 혼합될 수 있으며, 혼합이 완료된 후에는 15 내지 25℃ 에서 15 내지 120분 동안 결정화 교반을 통해 이반드로네이트를 결정화할 수 있으며, 이에 한정되는 것은 아니다.

[0083] 본 발명의 일 구현예에 있어서, 상기 수용액과 유기용매는 1 : 0.1~2 (w/w)의 비율로 혼합된 것일 수 있으나, 이에 한정되는 것은 아니다.

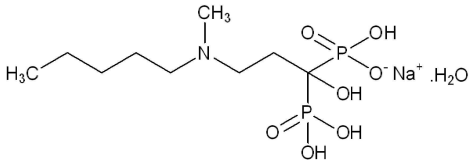
[0084] 본 발명의 일 구현예에 있어서, 상기 방법은 60 내지 80 ℃에서 건조하는 단계를 더 포함할 수 있으며, 일 예로서, 상기 방법은 60 내지 80 ℃에서 4~20 시간 동안 2 내지 50 ㎜Hg 조건에서 감압 건조하는 단계를 더 포함할 수 있으며, 이에 한정되는 것은 아니다.

[0085] **이반드로네이트 나트륨염 일수화물 결정형 Ⅲ**

[0086] 본 발명은 하기 [화학식 1]로 표시되는 이반드로네이트 나트륨염 수화물 결정형으로서, CuKa 방사선을 사용하여 측정한 분말 X-선 회절 스펙트럼이 14.21°, 17.21°, 18.60°, 20.07°, 24.99°, 26.00°, 28.79°,

30.58° , 30.94° , 31.28° 및 36.54° 의 2Θ(±0.2°) 값에서 회절 피크를 나타내는 것인 이반드로네이트 나트륨염 일수화물 결정형 Ⅲ을 제공한다.

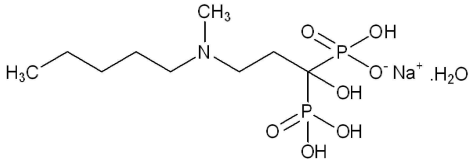
[0087] [화학식 1]



[0088]

[0089] 본 발명의 하기 화학식 1로 표시되는 이반드로네이트 나트륨염 일수화물 결정형 Ⅲ은 도 3에 나타난 분말 X-선 회절 스펙트럼과 실질적으로 동일한 스펙트럼을 가진다.

[0090] [화학식 1]



[0091]

[0092] 본 발명의 이반드로네이트 나트륨염 일수화물 결정형 Ⅲ은 단일 결정형으로 이루어지고, 안정된 양호한 물성을 지니며, 금속 등의 불순물을 함유하지 않으므로 순도가 높고 안전하다.

[0093] 본 발명의 이반드로네이트 나트륨염 일수화물 결정형 Ⅲ은 순도가 높고, 안전하며, 열, 광, 습도에 대한 안정성이 우수하여 장기적으로 함량의 변화 없이 안정적으로 유지될 수 있다. 따라서, 본 발명의 이반드로네이트 나트륨염 일수화물 결정형 Ⅲ을 사용하여 제제를 제조하거나, 이를 포함하는 제제 제조 후에도 동일한 상태를 유지하여 제제의 함량 균일성이 장기간 동안 안정적으로 유지될 수 있어 대량생산에 용이하게 적용될 수 있다. 또한 본 발명의 이반드로네이트 나트륨염 일수화물 결정형 Ⅲ은 높은 용해도를 나타내는 바, 우수한 약리효과를 나타낼 수 있어, 골다공증 (osteoprosis), 파제트병 (paget disease), 치주질환 (periodontal disease), 골전이암 (metastatic cancer) 또는 류마티스 관절염 (rheumatoid arthiritis)과 같은 골대사성 질환을 치료할 수 있는 약학 조성물의 새로운 유효성분으로써 유효하게 사용할 수 있으며, 본 발명의 이반드로네이트 나트륨염 일수화물 결정형 Ⅲ은 경구 투여 시 높은 생체 이용률을 나타내는 바 적은 양을 복용하여도 우수한 치료 효과를 나타낼 수 있어 환자의 복약 편의성을 현저하게 개선할 수 있다. 또한 본 발명의 이반드로네이트 나트륨염 일수화물 결정형 Ⅲ은 작용의 개시가 신속하며, 열역학적으로 안정한 형태를 가지고 있고, 본 발명의 이반드로네이트 나트륨염 일수화물 결정형 Ⅲ은 상대습도 범위에서 낮은 흡습성을 나타내므로, 의약품의 가공 및 보관에 있어 매우 유리하여 제제화가 용이하고, 본 발명의 이반드로네이트 나트륨염 일수화물 결정형 Ⅲ을 사용하여 제제를 제조하거나, 이를 포함하는 제제의 제조 후에도 동일한 상태를 유지하여 제제의 함량 균일성이 장기간 동안 안정적으로 유지될 수 있어 대량생산에 용이하게 적용될 수 있다.

[0094] 이에 더하여 결정형의 모폴로지 (habit)가 침상 형태를 나타내지 않거나, 침상 형태로 되는 것을 최소화할 수 있고 그 결과 벌크 밀도, 유동성, 압축성 등이 개선됨에 따라 약물 적재율을 증가시킬 수 있다. 추가적으로, 본 발명에 따른 이반드로네이트 나트륨염 일수화물 결정형 Ⅲ은 이로운 포장성, 열역학성, 동력학성, 표면성, 기계적 특성, 여과성 또는 높은 화학 순도를 가질 수 있다.

[0095] **이반드로네이트 나트륨염 일수화물 결정형 Ⅲ의 제조방법**

[0096] 본 발명은 이반드로네이트 나트륨염 또는 이의 수화물을 물에 용해시켜 수용액을 제조하는 단계; 및 상기 수용액을 이소프로필알콜, 이소프로필알콜 및 이소프로필에테르의 혼합용매, 이소프로필알콜 및 메틸 tert-부틸에테르의 혼합용매, 이소프로필알콜 및 메탄올의 혼합용매, 이소프로필알콜 및 에탄올 수용액의 혼합용매 또는 이소프로필알콜 및 아세토니트릴의 혼합용매 중 어느 하나의 유기용매와 30 내지 40℃ 에서 혼합하여 결정화하는 단계를 포함하는 이반드로네이트 나트륨염 일수화물 결정형 Ⅲ의 제조방법을 제공한다.

[0097] 본 발명에 따른 이반드로네이트 나트륨염 일수화물 결정형 Ⅲ의 제조방법은 온화한 조건에서 높은 수율 및 순도로 신규한 이반드로네이트 나트륨염 일수화물 결정형 Ⅲ의 대량생산이 가능하다.

[0098] 본 발명의 일 구현예에 있어서, 상기 유기용매는 이소프로필알콜 및 에탄올 수용액의 혼합용매일 수 있다.

[0099] 본 발명의 일 구현예에 있어서, 상기 이소프로필알콜 및 에탄올 수용액의 혼합용매는 0.5~1.5 : 0.5~1.5 (w/w) 비율로 혼합된 것 일 수 있으며, 이에 한정되는 것은 아니다. 이 때, 상기 에탄올 수용액은 50 내지 99% 에탄올 수용액 (w/w)일 수 있으며, 이에 한정되는 것은 아니다.

[0100] 본 발명의 일 구현예에 있어서, 상기 이반드로네이트 나트륨염 또는 이의 수화물 1 중량부에 대하여 물을 2 중량부 내지 16 중량부로 혼합하여 제조되는 것일 수 있다. 구체적으로, 이반드로네이트 1 중량부에 대하여 물을 2 내지 10 중량부 또는 3 중량부 내지 5 중량부로 혼합하여 제조될 수 있으며, 이에 한정되는 것은 아니다.

[0101] 본 발명의 일 구현예에 있어서, 상기 수용액은 이반드로네이트 나트륨염 또는 이의 수화물 1 중량부에 대하여 물을 2 중량부 내지 16 중량부로 혼합한 후 20~80℃ 또는 30~50℃에서 이반드로네이트 나트륨염 또는 이의 수화물을 용해하여 제조할 수 있다.

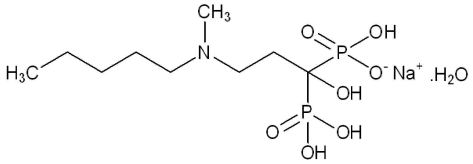
[0102] 본 발명의 일 구현예에 있어서, 상기 수용액과 어느 하나의 유기용매를 혼합 시 온도 30 내지 40℃ 에서 혼합될 수 있으며, 혼합이 완료된 후에는 30 내지 40℃ 에서 15 내지 120분 동안 결정화 교반을 통해 이반드로네이트를 결정화할 수 있으며, 이에 한정되는 것은 아니다.

[0103] 본 발명의 일 구현예에 있어서, 상기 방법은 60 내지 80 ℃에서 건조하는 단계를 더 포함할 수 있으며, 일 예로서, 상기 방법은 60 내지 80 ℃에서 4~20 시간 동안 2 내지 50 mmHg 조건에서 감압건조하는 단계를 더 포함할 수 있으며, 이에 한정되는 것은 아니다.

[0104] **<u>이반드로네이트 나트륨염 일수화물 결정형 Ⅳ</u>**

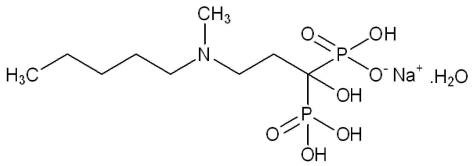
[0105] 본 발명은 하기 [화학식 1]로 표시되는 이반드로네이트 나트륨염 수화물 결정형으로서, X-선 회절 스펙트럼이 9.87° , 14.03° , 18.56° , 19.87° , 23.79° , 24.90° , 25.94° , 26.47° , 30.26° , 31.28° 및 41.32° 의 2Θ(±0.2°) 값에서 회절 피크를 나타내는 것인 이반드로네이트 나트륨염 일수화물 결정형 Ⅳ를 제공한다.

[0106] [화학식 1]

[0107] 

[0108] 본 발명의 하기 화학식 1로 표시되는 이반드로네이트 나트륨염 일수화물 결정형 Ⅳ은 도 4에 나타난 분말 X-선 회절 스펙트럼과 실질적으로 동일한 스펙트럼을 가진다.

[0109] [화학식 1]

[0110] 

[0111] 본 발명의 이반드로네이트 나트륨염 일수화물 결정형 Ⅳ은 단일 결정형으로 이루어지고, 안정된 양호한 물성을 지니며, 금속 등의 불순물을 함유하지 않으므로 순도가 높고 안전하다.

[0112] 본 발명의 이반드로네이트 나트륨염 일수화물 결정형 Ⅳ은 순도가 높고, 안전하며, 열, 광, 습도에 대한 안정성이 우수하여 장기적으로 함량의 변화 없이 안정적으로 유지될 수 있다. 따라서, 본 발명의 이반드로네이트 나트륨염 일수화물 결정형 Ⅳ을 사용하여 제제를 제조하거나, 이를 포함하는 제제 제조 후에도 동일한 상태를 유지하여 제제의 함량 균일성이 장기간 동안 안정적으로 유지될 수 있어 대량생산에 용이하게 적용될 수 있다. 또한 본 발명의 이반드로네이트 나트륨염 일수화물 결정형 Ⅳ은 높은 용해도를 나타내는 바, 우수한 약리효과를 나타낼 수 있어, 골다공증 (osteoprosis), 파제트병 (paget disease), 치주질환 (periodontal disease), 골전이암 (metastatic cancer) 또는 류마티스 관절염 (rheumatoid arthiritis)과 같은 골대사성 질환을 치료할 수 있는 약학 조성물의 새로운 유효성분으로써 유효하게 사용할 수 있으며, 본 발명의 이반드로네이트 나트륨염 일수화물 결정형 Ⅳ은 경구 투여 시 높은 생체 이용률을 나타내는 바 적은 양을 복용하여도 우수한 치료 효과를 나타낼 수 있어 환자의 복약 편의성을 현저하게 개선할 수 있다. 또한 본 발명의 이반드로네이트 나트륨염 일수화물 결정형 Ⅳ은 작용의 개시가 신속하며, 열역학적으로 안정한 형태를 가지고 있고, 본 발명의 이반드로네

이트 나트륨염 일수화물 결정형 Ⅳ은 상대습도 범위에서 낮은 흡습성을 나타내므로, 의약품의 가공 및 보관에 있어 매우 유리하여 제제화가 용이하고, 본 발명의 이반드로네이트 나트륨염 일수화물 결정형 Ⅳ을 사용하여 제제를 제조하거나, 이를 포함하는 제제의 제조 후에도 동일한 상태를 유지하여 제제의 함량 균일성이 장기간 동안 안정적으로 유지될 수 있어 대량생산에 용이하게 적용될 수 있다.

[0113] 이에 더하여 결정형의 모폴로지 (habit)가 침상 형태를 나타내지 않거나, 침상 형태로 되는 것을 최소화할 수 있고 그 결과 벌크 밀도, 유동성, 압축성 등이 개선됨에 따라 약물 적재율을 증가시킬 수 있다. 추가적으로, 본 발명에 따른 이반드로네이트 나트륨염 일수화물 결정형 Ⅳ은 이로운 포장성, 열역학성, 동력학성, 표면성, 기계적 특성, 여과성 또는 높은 화학 순도를 가질 수 있다.

[0114] **이반드로네이트 나트륨염 일수화물 결정형 Ⅳ의 제조방법**

[0115] 본 발명은 이반드로네이트 나트륨염 또는 이의 수화물을 물에 용해시켜 수용액을 제조하는 단계; 및 상기 수용액을 이소프로필알콜, 이소프로필알콜 및 이소프로필에테르의 혼합용매, 이소프로필알콜 및 메틸 tert-부틸 에테르의 혼합용매, 이소프로필알콜 및 메탄올의 혼합용매, 이소프로필알콜 및 에탄올 수용액의 혼합용매 또는 이소프로필알콜 및 아세토니트릴의 혼합용매 중 어느 하나의 유기용매와 50 내지 70 ℃에서 혼합하여 결정화하는 단계를 포함하는 이반드로네이트 나트륨염 일수화물 결정형 Ⅳ의 제조방법을 제공한다.

[0116] 본 발명에 따른 이반드로네이트 나트륨 일수화물 결정형 Ⅳ의 제조방법은 온화한 조건에서 높은 수율 및 순도로 신규한 이반드로네이트 나트륨염 일수화물 결정형 Ⅳ의 대량생산이 가능하다.

[0117] 본 발명의 일 구현예에 있어서, 상기 유기용매는 이소프로필알콜 일 수 있다.

[0118] 본 발명의 일 구현예에 있어서, 상기 이반드로네이트 나트륨염 또는 이의 수화물 1 중량부에 대하여 물을 2 중량부 내지 16 중량부로 혼합하여 제조되는 것일 수 있다. 구체적으로, 이반드로네이트 1 중량부에 대하여 물을 2 내지 10 중량부 또는 3 중량부 내지 5 중량부로 혼합하여 제조될 수 있으며, 이에 한정되는 것은 아니다.

[0119] 본 발명의 일 구현예에 있어서, 상기 수용액은 이반드로네이트 나트륨염 또는 이의 수화물 1 중량부에 대하여 물을 2 중량부 내지 16 중량부로 혼합한 후 20~80℃ 또는 30~50℃에서 이반드로네이트 나트륨염 또는 이의 수화물을 용해하여 제조할 수 있다.

[0120] 본 발명의 일 구현예에 있어서, 상기 수용액과 어느 하나의 유기용매를 혼합 시 온도 50 내지 70 ℃에서 혼합될 수 있으며, 혼합이 완료된 후에는 50 내지 70 ℃ 에서 15 내지 120분 동안 결정화 교반을 통해 이반드로네이트를 결정화할 수 있으며, 이에 한정되는 것은 아니다.

[0121] 본 발명의 일 구현예에 있어서, 상기 방법은 60 내지 80 ℃에서 건조하는 단계를 더 포함할 수 있으며, 일 예로서, 상기 방법은 60 내지 80 ℃에서 4~20 시간 동안 2 내지 50 ㎜Hg 조건에서 감압건조하는 단계를 더 포함할 수 있으며, 이에 한정되는 것은 아니다.

[0122] **이반드로네이트 나트륨염 일수화물의 신규 결정형을 포함하는 골대사성 질환의 예방 또는 치료용 약학적 조성물**

[0123] 본 발명의 골다공증의 예방 또는 치료용 약학적 조성물은 이반드로네이트 나트륨염 일수화물의 신규한 결정형 Ⅰ, Ⅱ, Ⅲ, Ⅳ, 또는 이들의 혼합물을 포함한다.

[0124] 상기 이반드로네이트 나트륨염 일수화물의 신규한 결정형은 결정 형태의 강도를 갖고, 향상된 용해도를 가지며, 작용의 개시가 신속하고, 생체이용률이 향상된 약물 물질의 열역학적으로 안정한 형태를 가지고 있으며 입자크기가 작고 균일하여 가공성이 우수하다. 또한, 본 발명의 이반드로네이트 나트륨염 일수화물의 신규한 결정형은 단일 결정형으로 이루어지고, 안정된 양호한 물성을 지니며, 금속 등의 불순물을 함유하지 않는다.

[0125] 본 발명에서 용어 「예방」은, 질병, 장애 또는 질환의 발병을 억제하거나 지연을 의미한다. 질병, 장애 또는 질환의 발병이 예정된 기간 동안 억제되거나 지연된 경우 예방은 완전한 것으로 간주될 수 있다.

[0126] 본 발명에서 용어 「치료」란, 특정 질병, 장애 및/또는 질환 또는 질환에 따른 증상을을 부분적으로 또는 완전히 경감, 개선, 완화, 저해 또는 지연시키며, 중증도를 감소시키거나, 하나 이상의 증상 또는 특징의 발생을 감소시키는 것을 의미한다.

[0127] 본 발명의 일 구현예에 있어서, 본 발명의 약학적 조성물은 당해 발명이 속하는 기술분야에서 통상의 지식을 가진 자가 용이하게 실시할 수 있는 방법에 따라, 약학적으로 허용되는 담체를 이용하여 제제화함으로써 단위 용량 형태로 제조되거나 또는 다용량 용기 내에 내입시켜 제조될 수 있다.

[0128] 본 발명에서 용어 「담체」는, 세포 또는 조직 내로의 화합물의 부가를 용이하게 하는 화합물을 의미하고, 용어 「약학적으로 허용되는」 이란, 생리학적으로 허용되고 인간에게 투여될 때, 통상적으로 위장 장애, 현기증과 같은 알레르기 반응 또는 이와 유사한 반응을 일으키지 않는 조성물을 말한다.

[0129] 상기 약학적으로 허용되는 담체는 제제시에 통상적으로 이용되는 것으로서, 락토스, 덱스트로스, 수크로스, 솔비톨, 만니톨, 전분, 아카시아 고무, 인산 칼슘, 알기네이트, 젤라틴, 규산 칼슘, 미결정셀룰로스, 폴리비닐피롤리돈, 셀룰로스, 물, 시럽, 메틸 셀룰로스, 메틸 히드록시벤조에이트, 프로필히드록시벤조에이트, 활석, 스테아르산 마그네슘 및 미네랄 오일 등을 포함하나, 이에 한정되는 것은 아니다.

[0130] 본 발명의 약학적 조성물은 상기 성분들 이외에 충전제, 항응집제, 윤활제, 습윤제, 향료, 유화제, 방부제 등의 첨가제를 추가로 포함할 수 있다. 본 발명에 있어서, 상기 약학적 조성물에 포함되는 첨가제의 함량은 특별히 한정되는 것은 아니며 통상의 제제화에 사용되는 함량 범위 내에서 적절하게 조절될 수 있다.

[0131] 본 발명의 약학적 조성물은 경구 투여용일 수 있다. 본 발명에서 용어 「경구 투여」는, 활성물질이 소화되도록 제조된 물질, 즉 흡수를 위한 위장기관으로 투여되는 것을 의미한다. 상기 경구 투여용 제제의 비제한적인 예로는, 정제, 트로키제 (troches), 로젠지 (lozenge), 수용성 현탁액, 유성 현탁액, 조제 분말, 과립, 에멀젼, 하드 캡슐, 소프트 캡슐, 시럽 또는 엘릭시르제 등을 들 수 있다. 본 발명의 약학적 조성물을 경구 투여용으로 제제화하기 위하여, 락토오스, 사카로오스, 솔비톨, 만니톨, 전분, 아밀로펙틴, 셀룰로오스 또는 젤라틴 등과 같은 결합제; 디칼슘 포스페이트 등과 같은 부형제; 옥수수 전분 또는 고구마 전분 등과 같은 붕해제; 스테아르산 마그네슘, 스테아르산 칼슘, 스테아릴 푸마르산 나트륨 또는 폴리에틸렌 글리콜 왁스 등과 같은 윤활유 등을 사용할 수 있으며, 감미제, 방향제, 시럽제 등도 사용할 수 있다. 나아가 캡슐제의 경우에는 상기 언급한 물질 외에도 지방유와 같은 액체 담체 등을 추가로 사용할 수 있다.

[0132] 본 발명에서 용어 「부형제」는, 치료제가 아닌, 어느 물질을 의미하며, 치료제의 전달을 위한 담체 또는 매체로 이용되거나 또는 약학적 조성물에 추가되는 것을 의미한다. 이에 의해, 취급 및 저장 특성을 개선하거나 또는 조성물의 단위 투여량 형성을 허용 및 촉진시키게 된다.

[0133] 본 발명의 조성물은 각각의 사용 목적에 맞게 통상의 방법에 따라 액제, 현탁제, 산제, 과립제, 정제, 캡슐제, 환제, 엑스제, 에멀젼, 시럽제, 에어로졸 등의 경구 제형, 멸균 주사용액의 주사제 등 다양한 형태로 제형화하여 사용할 수 있으며, 경구 투여하거나 정맥 내, 복강 내, 피하, 직장, 국소 투여 등을 포함한 다양한 경로를 통해 투여될 수 있다.

[0134] 본 발명에서 용어 「액제」는, 의약품을 물 또는 유기 용매에 용해한 물약 상태로 먹는 약을 의미한다. 상기 액제는 현탁제 또는 고형제에 비하여 장관에서의 전신 순환계로의 약물 흡수가 보다 효과적인 이점을 지니며, 상기 액제는 의약품 외에도 부가적인 용질도 포함할 수 있으며, 색깔, 냄새, 감미 혹은 안정성을 주는 첨가제도 포함할 수 있다.

[0135] 본 발명에서 용어 「현탁제」는, 알기네이트 함유 조성물의 요망되는 용해도 및/또는 분산도를 제공할 수 있는, 즉, 실질적으로 투명하며 침강 및 덩어리가 없는 수성 제제를 제공할 수 있는 어떠한 작용제를 의미한다.

[0136] 본 발명에서 용어 「산제」는, 잘게 분할된 약물, 화학물질 또는 양자의 건조상태의 혼합물을 의미한다. 투여 제형으로서 산제는, 분쇄 상태이므로, 이를 경구투여하는 경우, 약물의 불쾌한 맛을 강하게 느낄 수 있는 단점이 있다. 따라서, 별도의 처리 없이 황련 추출물을 산제 형태로 사용할 경우, 황련의 강한 쓴맛이 환자에게 불쾌감을 야기하게 되므로, 산제 형태로 사용하기 적절치 못한 면이 있다.

[0137] 본 발명에서 용어 「과립제」는, 의약용 또는 의약품의 혼합물을 입상으로 한 것으로, 보통 4.76 내지 20 ㎜의 체를 통과하는 범위의 것을 말한다. 과립은 일반적으로 분말, 또는 분말 혼합물을 적셔서 그 덩어리를 필요로 하는 과립의 크기에 따라 적당한 메쉬 사이즈의 체 또는 과립기를 통과시킴으로써 생성한다. 과립제 역시 산제와 마찬가지로, 입자 상태이기 때문에 약물이 혀에 닿는 정도가 커서, 쓴맛을 가지는 약물을 과립제 형태로 사용할 경우에는, 환자, 특히 어린이나 노약자에게는 불편함을 야기할 수 있다.

[0138] 본 발명에서 용어 「정제」는, 분말상의 의약품을 작은 원판 모양으로 압축하여 복용하기 쉽게 만든 것을 의미한다. 정제는 나정, 필름 코팅정, 당의정, 다층정, 유핵정, 내핵정, 구강붕해정, 추어블정, 발포정, 분산정, 용해정 등이 포함될 수 있다.

[0139] 본 발명에서 용어 「캡슐제」는, 의약품을 액상, 현탁상, 물상, 분말상, 과립상, 미니정제 또는 펠렛 등의 형태로 캡슐에 충전하거나 캡슐기제로 피포 성형하여 만든 것을 의미한다.

[0140] 본 발명에서 용어 「환제」는, 결합제 및 기타 부형제와 혼합된 복합입자를 포함하는 작고 둥근 고체 투여형을 포괄하는 의미이다.

[0141] 본 발명에서 용어 「엑스제」는, 식물성 또는 동물성 생약중의 약효성분을 적당한 침출제를 사용해서 침출하고 용매를 증발 시켜 규정된 농도로까지 농축하고 주성분함량의 규정이 있는 것에서는 부형제를 가해 함량을 조절해서 만든 반고형 또는 고형의 제제를 의미한다.

[0142] 본 발명에서 용어 「시럽제」는, 설탕 또는 설탕대용제의 농조한 수제를 의미한다. 본 발명에서 상기 시럽제는, 불쾌한 맛, 예컨대 쓴맛이 있는 의약품을 액제로 하여 복용하기 쉽게 한 것으로, 특히 어린이들이 복용하기에 적합한 제형이다. 본 발명에서 상기 시럽제는 정제수 및 황련 추출물 외에 사당 또는 감미와 점성을 주기 위하여 쓰이는 사당의 대용약품, 항균성 보존제, 착미제 플레이버(flavor), 또는 착색제 등을 포함할 수 있으나, 이에 한정되는 것은 아니다. 이러한 시럽제에 포함될 수 있는 감미제의 예로는 백당, 만니톨, 소르비톨, 자일리톨, 아스파탐, 스테비오사이드, 과당, 유당, 수크랄로스, 사카린 또는 멘톨 등이 있으나, 이에 한정되는 것은 아니다.

[0143] 본 발명의 약학적 조성물의 바람직한 투여량은 환자의 상태 및 체중, 연령, 성별, 건강상태, 식이 체질 특이성, 제제의 성질, 질병의 정도, 조성물의 투여시간, 투여방법, 투여기간 또는 간격, 배설율, 및 약물 형태에 따라 그 범위가 다양할 수 있으며, 이 분야 통상의 기술자에 의해 적절하게 선택될 수 있다. 예컨대, 약 0.1 내지 1,000 ㎎/㎏의 범위, 약 1 내지 800 ㎎/㎏의 범위, 약 5 내지 600 ㎎/㎏의 범위, 또는 약 10 내지 400 ㎎/㎏의 범위일 수 있으며, 바람직하게는 약 50 내지 500 ㎎/㎏의 범위일 수 있으나 이에 제한되지 않으며, 월 1회 투여될 수 있다.

[0144] 본 명세서에서 용어 「약학적 조성물의 유효 투여량」은, 특정한 증상을 치료하기 위해 충분한 활성성분의 조성물의 양을 의미한다. 약학적 조성물의 제제화 방법, 투여 방식, 투여 시간 및/또는 투여 경로 등에 의해 다양해질 수 있으며, 약학 조성물의 투여로 달성하고자 하는 반응의 종류와 정도, 투여 대상이 되는 개체의 종류, 연령, 체중, 일반적인 건강 상태, 질병의 증세나 정도, 성별, 식이, 배설, 해당 개체에 동시 또는 이시에 함께 사용되는 약물 기타 조성물의 성분 등을 비롯한 여러 인자 및 의약 분야에서 잘 알려진 유사 인자에 따라 다양해질 수 있으며, 당해 기술 분야에서 통상의 지식을 가진 자는 목적하는 치료에 효과적인 투여량을 용이하게 결정하고 처방할 수 있다.

[0145] 본 발명의 약학적 조성물의 투여는 하루에 1회 투여될 수 있고, 수회에 나누어 투여될 수도 있다. 본 발명의 약학적 조성물은 개별 치료제로 투여하거나 다른 치료제와 병용하여 투여될 수 있고 종래의 치료제와는 순차적 또는 동시에 투여될 수 있다. 상기 요소를 모두 고려하여 부작용 없이 최소한의 양으로 최대 효과를 얻을 수 있는 양으로 투여할 수 있으며, 이는 본 발명이 속하는 기술 분야의 통상의 기술자에 의해 용이하게 결정될 수 있다.

[0146] 본 발명의 일 구현예에 있어서, 골대사성 질환은 골다공증 (osteoprosis), 파제트병 (paget disease), 치주질환 (periodontal disease), 골전이암 (metastatic cancer) 또는 류마티스 관절염 (rheumatoid arthiritis) 일 수 있으며, 이에 한정되는 것은 아니다.

[0147] **골대사성 질환을 예방 또는 치료하는 방법**

[0148] 본 발명은 새로운 결정형의 이반드로네이트를 포함하는 골대사성 질환의 예방 또는 치료용 약학적 조성물을 치료학적으로 유효한 양으로 인간을 포함한 포유류에 투여하는 단계를 포함하는 골대사성 질환을 예방 또는 치료하는 방법을 제공한다.

[0149] 본 발명의 일 구현예에 있어서, 인간을 포함하는 포유류는, 인간, 원숭이, 소, 말, 개, 고양이, 토끼, 레트, 마우스 등의 포유류를 포함한다.

[0150] 본 발명에서 용어 「치료학적으로 유효한 양」이란, 골대사성 질환의 치료에 유효한 양으로, 예컨대 치료하고자 하는 대상에게 투여되는 조성물의 양으로, 골대사성 질환의 발생 또는 재발을 예방하거나, 증상을 완화시키거나, 직접 또는 간접적인 병리학적 결과를 저해시키거나, 전이를 예방하거나, 진행 속도를 감소시키거나, 상태를 경감 또는 일시적 완화시키거나, 예후를 개선시키는 조성물의 양을 모두 포함할 수 있다. 즉, 상기 치료학적 유효한 양은 상기 조성물에 의해 골대사성 질환의 증세가 호전되거나 완치되는 모든 용량을 포괄하는 것으로 해석될 수 있다.

[0151] 본 발명의 예방 또는 치료 방법은 상기 조성물을 투여함으로써, 징후의 발현 전에 질병 그 자체를 다룰 뿐만 아

니라, 이의 징후를 저해하거나 피하는 것을 또한 포함한다. 질환의 관리에 있어서, 특정 활성 성분의 예방적 또는 치료학적 용량은 질병 또는 상태의 본성(nature)과 심각도, 그리고 활성 성분이 투여되는 경로에 따라 다양할 것이다. 용량 및 용량의 빈도는 개별 환자의 연령, 체중 및 반응에 따라 다양할 것이다. 적합한 용량 용법은 이러한 인자를 당연히 고려하는 이 분야의 통상의 지식을 가진 자에 의해 쉽게 선택될 수 있다. 또한, 본 발명의 치료 방법은 상기 조성물과 함께 질환 치료에 도움이 되는 추가적인 활성 제제의 치료학적으로 유효한 양의 투여를 더 포함할 수 있으며, 추가적인 활성제제는 상기 조성물과 함께 시너지 효과 또는 상가적 효과를 나타낼 수 있다.

[0152] **골대사성 질환을 예방 또는 치료를 위한 용도**

[0153] 본 발명은 새로운 결정형의 이반드로네이트를 포함하는 골대사성 질환의 예방 또는 치료용 약학적 조성물의 골대사성 질환을 예방 또는 치료를 위한 용도를 제공한다.

[0154] **골대사성 질환의 예방 또는 치료용 약제의제조를 위한 용도**

[0155] 본 발명은 새로운 결정형의 이반드로네이트를 포함하는 골대사성 질환의 예방 또는 치료용 약학적 조성물의 골대사성 질환의 예방 또는 치료용 약제의제조를 위한 용도를 제공하는 것이다.

[0156] 약제의 제조를 위한 본 발명의 조성물은 허용되는 담체 등을 혼합할 수 있으며, 다른 작용제들을 추가로 더 포함할 수도 있다.

[0158] 본 발명의 조성물, 치료 방법 및 용도에서 언급된 사항은 서로 모순되지 않는 한 동일하게 적용된다.

발명의 효과

[0159] 본 발명의 이반드로네이트 나트륨염 일수화물의 신규한 결정형은 단일 결정형으로 이루어지고, 안정된 양호한 물성을 지니며, 금속 등의 불순물을 함유하지 않으므로 순도가 높고 안전하다.

[0160] 본 발명의 이반드로네이트 나트륨염 일수화물의 신규한 결정형은 열, 광, 습도에 대한 안정성이 우수하여 장기적으로 함량의 변화 없이 안정적으로 유지될 수 있다.

[0161] 본 발명의 이반드로네이트 나트륨염 일수화물의 신규한 결정형은 결정 형태의 강도를 갖는다.

[0162] 본 발명의 이반드로네이트 나트륨염 일수화물의 신규한 결정형은 작용의 개시가 신속하고, 생체이용률이 향상된 약물 물질의 열역학적으로 안정한 형태를 가지고 있다.

[0163] 본 발명의 이반드로네이트 나트륨염 일수화물의 신규한 결정형은 입자크기가 작고 균일하여 가공성이 우수하다.

[0164] 본 발명의 이반드로네이트 나트륨염 일수화물의 신규한 결정형을 사용하여 제제를 제조하거나, 이를 포함하는 제제 제조 후에도 동일한 상태를 유지하여 제제의 함량 균일성이 장기간 동안 안정적으로 유지될 수 있어 대량생산에 용이하게 적용될 수 있다.

[0165] 본 발명의 이반드로네이트 나트륨염 일수화물의 신규한 결정형은 높은 용해도를 나타내는 바, 우수한 약리효과를 나타낼 수 있다.

[0166] 본 발명에 따른 이반드로네이트 나트륨염 일수화물의 신규한 결정형의 제조방법은 온화한 조건에서 높은 수율 및 순도로 신규한 이반드로네이트 나트륨염 일수화물의 신규한 결정형의 대량생산이 가능하다.

도면의 간단한 설명

[0167] 도 1은 실시예 1 내지 6에서 수득된 화학식 1로 표시되는 이반드로네이트 나트륨염 일수화물 결정형 Ⅰ에 대한 분말 X-선 회절 스펙트럼이다.

도 2는 실시예 7 내지 13에서 수득된 화학식 1로 표시되는 이반드로네이트 나트륨염 일수화물 결정형 Ⅱ에 대한 분말 X-선 회절 스펙트럼이다.

도 3은 실시예 14에서 수득된 화학식 1로 표시되는 이반드로네이트 나트륨염 일수화물 결정형 Ⅲ에 대한 분말 X-선 회절 스펙트럼이다.

도 4는 실시예 15 및 16에서 수득된 화학식 1로 표시되는 이반드로네이트 나트륨염 일수화물 결정형 Ⅵ에 대한

분말 X-선 회절 스펙트럼이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0168] 이하, 본 발명의 이해를 돕기 위하여 실시예를 들어 상세하게 설명하기로 한다. 다만 하기의 실시예는 본 발명의 내용을 예시하는 것일 뿐 본 발명의 범위가 하기 실시예에 한정되는 것은 아니다. 본 발명의 실시예는 당업계에서 평균적인 지식을 가진 자에게 본 발명을 보다 완전하게 설명하기 위해 제공되는 것이다.

[0169] 또한, 이하에서 언급된 시약 및 용매는 특별한 언급이 없는 한 Sigma-Aldrich사로부터 구입하였고, 이반드로네이트 나트륨염 일수화물은 Gador S.A. Active pharmaceutical Ingredients Division에서 구입하여 사용하였다.

[0170] 분말 X-선 회절 장치는 MXLabo(MacScience 제조)을 사용하였고, 선공급원은 Cu, 파장은 1.54056A, 각도계는 수직각도계를 사용하였으며, 측정방법은 100 mg 샘플을 샘플용 유리판에 놓고 평평하게 한 후, 하기 조건하에서 측정한다.

[0171] 데이터범위: 3.040 내지 40.000 deg,

[0172] 데이터 포인트 수: 925

[0173] 주사 축: 2Θ/Θ

[0174] 샘플간격: 0.0400 deg,

[0175] 주사속도: 4.800 deg/분

[0176] <KF(칼피셔 수분측정) 기기 및 조건>

[0177] 제조사: METROHM

[0178] 모델명: METROHM 870KF Titrino

[0179] 분석방법: 칼피셔시액을 이용한 직접적정 분석

[0180] 데이터: 4% ~ 6%의 수분을 나타냄.

[0182] **<실시예 1> 이반드로네이트 나트륨염 일수화물 결정형 I의 제조**

[0183] 이반드로네이트 나트륨염 일수화물 0.5 g을 정제수 2.0 g에 첨가하고 40~50℃에서 용해시켰다. 다른 반응기에 이소프로필알코올 (IPA) 1.5 g을 투입하고 15~20℃ 에서 교반하였다. 이후 15~20℃에서 이소프로필알코올(IPA)이 들어있는 반응기에 상기 이반드로네이트 수용액을 천천히 적가한 후 상온 (20℃)에서 1시간 동안 교반하여 결정을 생성하였다. 상기 결정을 여과하고 이소프로필알코올 (IPA) 0.5 g으로 세척하였다. 이후 습체를 60℃ 감압오븐 5 내지 10 mmHg 에서 12시간 동안 건조하여 이반드로네이트 나트륨염 일수화물 결정형 I을 수득하였다.

[0184] 수율: 96%, 수분: 4.8%

[0185] 분말 X-선 회절 스펙트럼은 도 1에 나타난 바와 같으며, 특징적인 피크는 9.59° , 10.95° , 14.92° , 15.16° , 17.09° , 18.30° , 19.49° , 19.93° , 20.59° , 23.54° , 24.63° , 25.79° , 28.77° 및 30.86° 에서 나타났다.

[0186] **<실시예 2> 이반드로네이트 나트륨염 일수화물 결정형 I의 제조**

[0187] 이반드로네이트 나트륨염 일수화물 0.5 g을 정제수 2.0 g에 첨가하고 40~50℃에서 용해시켰다. 이소프로필알코올 (IPA) 3.2 g과 이소프로필에테르 (IPE) 1.5 g의 혼합용매에 상기 이반드로네이트 수용액을 천천히 적가한 후 상온 (20℃)에서 1시간 동안 교반하여 결정을 생성하였다. 상기 결정을 여과하고 이소프로필알코올 (IPA)과 이소프로필에테르 (IPE) 혼합용매 (2:1 w/w) 0.5 g으로 세척하였다. 이후 습체를 60℃ 감압오븐 5 내지 10 mmHg 에서 12시간 동안 건조하여 용매를 제거함으로써 이반드로네이트 나트륨염 일수화물 결정형 I을 수득하였다.

[0188] 수율: 96%, 수분: 5.2%

[0189] 분말 X-선 회절 스펙트럼은 실시예 1의 결정형과 실질적으로 동일하였다.

[0190] **<실시예 3> 이반드로네이트 나트륨염 일수화물 결정형 I의 제조**

[0191] 이반드로네이트 나트륨염 일수화물 0.5 g을 정제수 2.0 g에 첨가하고 40~50℃에서 용해시켰다. 이소프로필알코올 (IPA) 3.2 g과 메틸tert-부틸에테르 (MTBE) 1.5 g의 혼합용매에 상기 이반드로네이트 수용액을 천천히 적가한 후 15~20℃에서 1시간 동안 교반하여 결정을 생성하였다. 상기 결정을 여과하고 이소프로필알코올 (IPA)과 메틸tert-부틸에테르 (MTBE) 혼합용매 (2:1, w/w) 0.5 g으로 세척하였다. 이후 습체를 60℃ 감압오븐 5 내지 10 mmHg에서 12시간 동안 건조하여 용매를 제거함으로써 이반드로네이트 나트륨염 일수화물 결정형 I을 수득하였다.

[0192] 수율: 86%, 수분 5.1%

[0193] 분말 X-선 회절 스펙트럼은 실시예 1의 결정형과 실질적으로 동일하였다.

[0194] **<실시예 4> 이반드로네이트 나트륨염 일수화물 결정형 I의 제조**

[0195] 이반드로네이트 나트륨염 일수화물 0.5 g을 정제수 4.0 g에 첨가하고 40~50℃에서 용해시켰다. 다른 반응기에 이소프로필알코올 (IPA) 1.0 g과 메탄올 (MeOH) 1.0 g을 투입하고 15~20℃에서 교반하여 혼합하였다. 이후 메탄올 (MeOH)과 이소프로필알코올 (IPA) 혼합용매가 들어있는 반응기에 상기 이반드로네이트 수용액을 천천히 적가한 후 15~20℃에서 1시간 동안 교반하여 결정을 생성하였다. 상기 결정을 여과하고 이소프로필알코올 (IPA)과 메탄올 (MeOH)의 혼합용매 (1:1, w/w) 0.5 g으로 세척하였다. 습체를 60℃ 감압오븐 5 내지 10 mmHg에서 12시간 동안 건조하여 용매를 제거함으로써 이반드로네이트 나트륨염 일수화물 결정형 I을 수득하였다.

[0196] 수율: 86%, 수분 4.7%

[0197] 분말 X-선 회절 스펙트럼은 실시예 1의 결정형과 실질적으로 동일하였다.

[0198] **<실시예 5> 이반드로네이트 나트륨염 일수화물 결정형 I의 제조**

[0199] 이반드로네이트 나트륨염 일수화물 0.5 g을 정제수 4.0 g에 첨가하고 40~50℃ 에서 용해시켰다. 다른 반응기에 이소프로필알코올 (IPA) 1.0 g과 95% 에탄올 (EtOH) 수용액(w/w) 1.0 g을 투입하고 상온 (20℃)에서 교반하여 혼합하였다. 이후 이소프로필알코올 (IPA)과 95% 에탄올 (EtOH) 수용액(w/w) 혼합용매가 들어있는 반응기에 상기 이반드로네이트 수용액을 천천히 적가한 후 15~20℃에서 1시간 동안 교반하여 결정을 생성하였다. 상기 결정을 여과하고 이소프로필알코올 (IPA)과 95% 에탄올 (EtOH) 수용액(w/w)의 혼합용매 (1:1, w/w) 0.5 g으로 세척하였다. 습체를 60℃ 감압오븐 5 내지 10 mmHg에서 12시간 동안 건조하여 용매를 제거함으로써 이반드로네이트 나트륨염 일수화물 결정형 I을 수득하였다.

[0200] 수율: 87%, 수분: 5.0%

[0201] 분말 X-선 회절 스펙트럼은 실시예 1의 결정형과 실질적으로 동일하였다.

[0202] **<실시예 6> 이반드로네이트 나트륨염 일수화물 결정형 I의 제조**

[0203] 이반드로네이트 나트륨염 일수화물 0.5 g을 정제수 4.0 g에 첨가하고 40~50℃에서 용해시켰다. 다른 반응기에 이소프로필알코올 (IPA) 1.0 g과 아세토니트릴 (ACN) 1.0 g을 투입하고 상온 (20℃)에서 교반하여 혼합하였다. 이후 이소프로필알코올 (IPA)과 아세토니트릴 (ACN) 혼합용매가이 들어있는 반응기에 상기 이반드로네이트 수용액을 천천히 적가한 후, 15~20℃에서 1시간 동안 교반하여 결정을 생성하였다. 상기 결정을 여과하고 이소프로필알코올 (IPA)과 아세토니트릴 (ACN)의 혼합용매 (1:1, w/w) 0.5 g으로 세척하였다. 습체를 60℃ 감압오븐 5 내지 10 mmHg에서 12시간 동안 건조하여 용매를 제거함으로써 이반드로네이트 나트륨염 일수화물 결정형 I을 수득하였다.

[0204] 수율: 92%, 수분: 5.3%

[0205] 분말 X-선 회절 스펙트럼은 실시예 1의 결정형과 실질적으로 동일하였다.

[0206] **<실시예 7> 이반드로네이트 나트륨염 일수화물 결정형 Ⅱ의 제조**

[0207] 이반드로네이트 나트륨염 일수화물 0.5 g을 정제수 4.0 g에 첨가하고 40~50℃에서 용해시켰다. 다른 반응기에 메탄올 (MeOH) 1.5 g과 95% 에탄올 (EtOH) 수용액 1.5 g을 투입하고 15~20℃)에서 교반하여 혼합하였다. 이후 메탄올 (MeOH)과 95% 에탄올 (EtOH) 수용액 혼합용매가 들어있는 반응기에 상기 이반드로네이트 수용액을 천천히 적가한 후, 15~20℃에서 30분 동안 교반하여 결정을 생성하였다. 상기 결정을 여과하고 메탄올 (MeOH)과 95% 에탄올 (EtOH) 수용액 혼합용매 (1:1, w/w) 1 g으로 세척하였다. 습체를 60℃ 감압오븐 5 내지 10 mmHg에서 12시간 동안 건조하여 용매를 제거함으로써 이반드로네이트 나트륨염 일수화물 결정형 Ⅱ을 수득하였다.

[0208] 수율: 88%, 수분 5.1%

[0209] 분말 X-선 회절 스펙트럼은 도 2에 나타난 바와 같으며, 특징적인 피크는 9.67°, 12.20°, 14.09°, 14.82°, 16.62°, 17.04°, 18.01°, 18.35°, 19.43°, 20.08°, 21.30°, 23.52°, 23.99°, 24.86°, 26.48°, 28.35°, 28.90°, 30.16°, 30.78°, 34.01°, 35.60° 및 36.26°에서 나타났다.

[0210] **<실시예 8> 이반드로네이트 나트륨염 일수화물 결정형 Ⅱ의 제조**

[0211] 이반드로네이트 나트륨염 일수화물 0.5 g을 정제수 4.0 g에 첨가하고 40~50℃에서 용해시켰다. 다른 반응기에 메탄올 (MeOH) 3.0 g과 메틸렌 클로라이드 (MC) 1.5 g을 투입하고 15~20℃ 에서 교반하여 혼합하였다. 이후 메탄올 (MeOH)과 메틸렌 클로라이드 (MC) 혼합용매가 들어있는 반응기에 상기 이반드로네이트 수용액을 천천히 적가한 후, 15~20℃에서 1시간 동안 교반하여 결정을 생성하였다. 상기 결정을 여과하고 메탄올 (MeOH)과 메틸렌 클로라이드 (MC) 혼합용매 (1:2, w/w) 0.5 g으로 세척하였다. 습체를 60℃ 감압오븐 5 내지 10 mmHg에서 12시간 동안 감압건조하여 용매를 제거함으로써 이반드로네이트 나트륨염 일수화물 결정형 Ⅱ을 수득하였다.

[0212] 수율: 90%, 수분 5.1%

[0213] 분말 X-선 회절 스펙트럼은 실시예 7의 결정형과 실질적으로 동일하였다.

[0214] **<실시예 9> 이반드로네이트 나트륨염 일수화물 결정형 Ⅱ의 제조**

[0215] 이반드로네이트 나트륨염 일수화물 0.5 g을 정제수 4.0 g에 첨가하고 40~50℃에서 용해시켰다. 다른 반응기에 메탄올 (MeOH) 1.0 g과 아세토니트릴 (ACN) 1.0 g을 투입하고 15~20℃에서 교반하여 혼합하였다. 메탄올 (MeOH)과 아세토니트릴 (ACN) 혼합용매가 들어있는 반응기에 상기 이반드로네이트 수용액을 천천히 적가한 후, 15~20℃에서 1시간 동안 교반하여 결정을 생성하였다. 상기 결정을 여과하고 메탄올 (MeOH)과 아세토니트릴 (ACN) 혼합용매 (1:1, w/w) 0.5 g으로 세척하였다. 습체를 60℃ 감압오븐 5 내지 10 mmHg에서 12시간 동안 감압건조하여 용매를 제거함으로써 이반드로네이트 나트륨염 일수화물 결정형 Ⅱ을 수득하였다.

[0216] 수율: 86%, 수분: 5.5%

[0217] 분말 X-선 회절 스펙트럼은 실시예 7의 결정형과 실질적으로 동일하였다.

[0218] **<실시예 10> 이반드로네이트 나트륨염 일수화물 결정형 Ⅱ의 제조**

[0219] 이반드로네이트 나트륨염 일수화물 0.5 g을 정제수 4.0 g에 첨가하고 40~50℃에서 용해시켰다. 다른 반응기에 메탄올 (MeOH) 1.0 g과 톨루엔(Toluene) 1.0 g을 투입하고 15~20℃에서 교반하여 혼합하였다. 톨루엔 (Toluene)과 메탄올 (MeOH) 혼합용매가 들어있는 반응기에 상기 이반드로네이트 수용액을 천천히 적가한 후, 15~20℃에서 1시간 동안 교반하여 결정을 생성하였다. 상기 결정을 여과하고 메탄올 (MeOH)과 톨루엔(Toluene) 혼합용매 (1:1, w/w) 0.5 g으로 세척하였다 습체를 60℃ 감압오븐 5 내지 10 mmHg에서 12시간 동안 감압건조하여 용매를 제거함으로써 이반드로네이트 나트륨염 일수화물 결정형 Ⅱ을 수득하였다.

[0220] 수율: 72%, 수분 4.7%

[0221] 분말 X-선 회절 스펙트럼은 실시예 7의 결정형과 실질적으로 동일하였다.

[0222] **<실시예 11> 이반드로네이트 나트륨염 일수화물 결정형 Ⅱ의 제조**

[0223] 이반드로네이트 나트륨염 일수화물 1.0 g을 정제수 4.0 g에 첨가하고 40~50℃에서 용해시켰다. 다른 반응기에 이소프로필알코올 (IPA) 2.0 g과 아세톤 (Acetone) 2.0 g을 투입하고 15~20℃에서 교반하여 혼합하였다. 이소프로필알코올 (IPA)과 아세톤 (Acetone) 혼합용매가 들어있는 반응기에 상기 이반드로네이트 수용액을 천천히 적가한 후, 15~20℃에서 1시간 동안 교반하여 결정을 생성하였다. 상기 결정을 여과하고 이소프로필알코올 (IPA)과 아세톤 (Acetone) 혼합용매 (1:1, w/w) 0.5 g으로 세척하였다. 습체를 60℃ 감압오븐 5 내지 10 mmHg에서 12시간 동안 감압건조하여 용매를 제거함으로써 이반드로네이트 나트륨염 일수화물 결정형 Ⅱ을 수득하였다.

[0224] 수율: 97%, 수분: 5.5%

[0225] 분말 X-선 회절 스펙트럼은 실시예 7의 결정형과 실질적으로 동일하였다.

[0226] **<실시예 12> 이반드로네이트 나트륨염 일수화물 결정형 Ⅱ의 제조**

[0227] 이반드로네이트 나트륨염 일수화물 1.0 g을 정제수 4.0 g에 첨가하고 40~50℃에서 용해시켰다. 다른 반응기에

이소프로필알코올 (IPA) 2.0 g과 95% 에탄올 (EtOH) 수용액(w/w) 4.0 g을 투입하고 15~20℃에서 교반하여 혼합하였다. 이소프로필알코올 (IPA)과 95% 에탄올 (EtOH) 수용액(w/w) 혼합용매가 들어있는 반응기에 상기 이반드로네이트 수용액을 천천히 적가한 후, 15~20℃에서 1시간 동안 교반하여 결정을 생성하였다. 상기 결정을 여과하고 이소프로필알코올 (IPA)과 95% 에탄올 (EtOH) 수용액(w/w)혼합용매 (1:2, w/w) 0.5 g으로 세척하였다. 습체를 60℃ 감압오븐 5 내지 10 mmHg에서 12시간 동안 감압건조하여 용매를 제거함으로써 이반드로네이트 나트륨염 일수화물 결정형 Ⅱ을 수득하였다.

[0228] 수율: 98%, 수분 5.6%

[0229] 분말 X-선 회절 스펙트럼은 실시예 7의 결정형과 실질적으로 동일하였다.

[0230] **<실시예 13> 이반드로네이트 나트륨염 일수화물 결정형 Ⅱ의 제조**

[0231] 이반드로네이트 나트륨염 일수화물 1.0 g을 정제수 4.0 g에 첨가하고 40~50℃에서 용해시켰다. 다른 반응기에 에틸아세테이트 (EA) 2.0 g과 95% 에탄올 (EtOH) 수용액 2.0 g을 투입하고 15~20℃에서 교반하여 혼합하였다. 에틸아세테이트 (EA)와 95% 에탄올 (EtOH) 수용액 혼합용매가 들어있는 반응기에 상기 이반드로네이트 수용액을 천천히 적가한 후, 15~20℃에서 1시간 동안 교반하여 결정을 생성하였다. 상기 결정을 여과하고 에틸아세테이트 (EA)와 95% 에탄올 (EtOH) 수용액 혼합용매 (1:1, w/w) 0.5 g으로 세척하였다. 습체를 60℃ 감압오븐 5 내지 10 mmHg에서 12시간 동안 감압건조하여 용매를 제거함으로써 이반드로네이트 나트륨염 일수화물 결정형 Ⅱ을 수득하였다.

[0232] 수율: 88%, 수분 5.3%

[0233] 분말 X-선 회절 스펙트럼은 실시예 7의 결정형과 실질적으로 동일하였다.

[0234] **<실시예 14> 이반드로네이트 나트륨염 일수화물 결정형 Ⅲ의 제조**

[0235] 이반드로네이트 나트륨염 일수화물 7.0 g을 정제수 28.0 g에 첨가하고 40~50℃에서 용해시켰다. 다른 반응기에 이소프로필알코올 (IPA) 21.0 g과 95%에탄올 (EtOH) 수용액 21.0 g을 투입하고 30~40℃에서 혼합한다. 30~40℃에서 30분 동안 상기 이반드로네이트 수용액을 이소프로필알코올 (IPA)과 95% 에탄올 (EtOH) 수용액이 들어있는 반응기에 적가한 후 30~40℃에서 1시간 동안 교반하여 결정을 생성하였다. 상기 결정을 여과하고 이소프로필알코올 (IPA) 2.0 g과 95%에탄올 (EtOH) 수용액 2.0 g (1:1, w/w)으로 세척하였다. 습체를 60℃ 감압오븐 5 내지 10 mmHg에서 12시간 동안 감압건조하여 용매를 제거함으로써 이반드로네이트 나트륨염 일수화물 결정형 Ⅲ을 수득하였다.

[0236] 수율: 80%, 수분: 5.2%

[0237] 분말 X-선 회절 스펙트럼은 도 3에 나타난 바와 같으며, 특징적인 피크는 14.21°, 17.21°, 18.60°, 20.07°, 24.99°, 26.00°, 28.79°, 30.58°, 30.94°, 31.28° 및 36.54° 에서 나타났다.

[0238] **<실시예 15> 이반드로네이트 나트륨염 일수화물 결정형 Ⅳ의 제조**

[0239] 이반드로네이트 나트륨염 일수화물 0.5 g을 정제수 2.0 g에 첨가하고 40~50℃에서 용해시켰다. 다른 반응기에 이소프로필알코올 (IPA) 2.5 g을 투입하고 50 ~ 60℃에서 30분 동안 상기 이반드로네이트 수용액을 이소프로필알코올 (IPA)이 들어있는 반응기에 적가한 후 50 ~ 60℃에서 1시간 동안 교반하여 결정을 생성하였다. 상기 결정을 여과하고 이소프로필알코올 (IPA) 0.5 g으로 세척하였다. 습체를 60℃ 감압오븐 5 내지 10 mmHg에서 12시간 동안 감압건조하여 용매를 제거함으로써 이반드로네이트 나트륨염 일수화물 결정형 Ⅳ을 수득하였다.

[0240] 수율: 95%, 수분: 5.1%

[0241] 분말 X-선 회절 스펙트럼은 도 4에 나타난 바와 같으며, 특징적인 피크는 9.87°, 14.03°, 18.56°, 19.87°, 23.79°, 24.90°, 25.94°, 26.47°, 30.26°, 31.28° 및 41.32° 에서 나타났다.

[0242] **<실시예 16> 이반드로네이트 나트륨염 일수화물 결정형 Ⅳ의 제조**

[0243] 이반드로네이트 나트륨염 일수화물 0.5 g을 정제수 2.0 g에 첨가하고 40~50℃에서 용해시켰다. 다른 반응기에 이소프로필알코올 (IPA) 2.5 g을 투입하고 60 ~ 70℃에서 30분 동안 상기 이반드로네이트 수용액을 이소프로필알코올 (IPA)이 들어있는 반응기에 적가한 후 60 ~ 70℃에서 1시간 동안 교반하여 결정을 생성하였다. 상기 결정을 여과하고 이소프로필알코올 (IPA) 0.5 g으로 세척하였다. 습체를 60℃ 감압오븐 5 내지 10 mmHg에서 12시간 동안 감압건조하여 용매를 제거함으로써 이반드로네이트 나트륨염 일수화물 결정형 Ⅳ을 수득하였다.

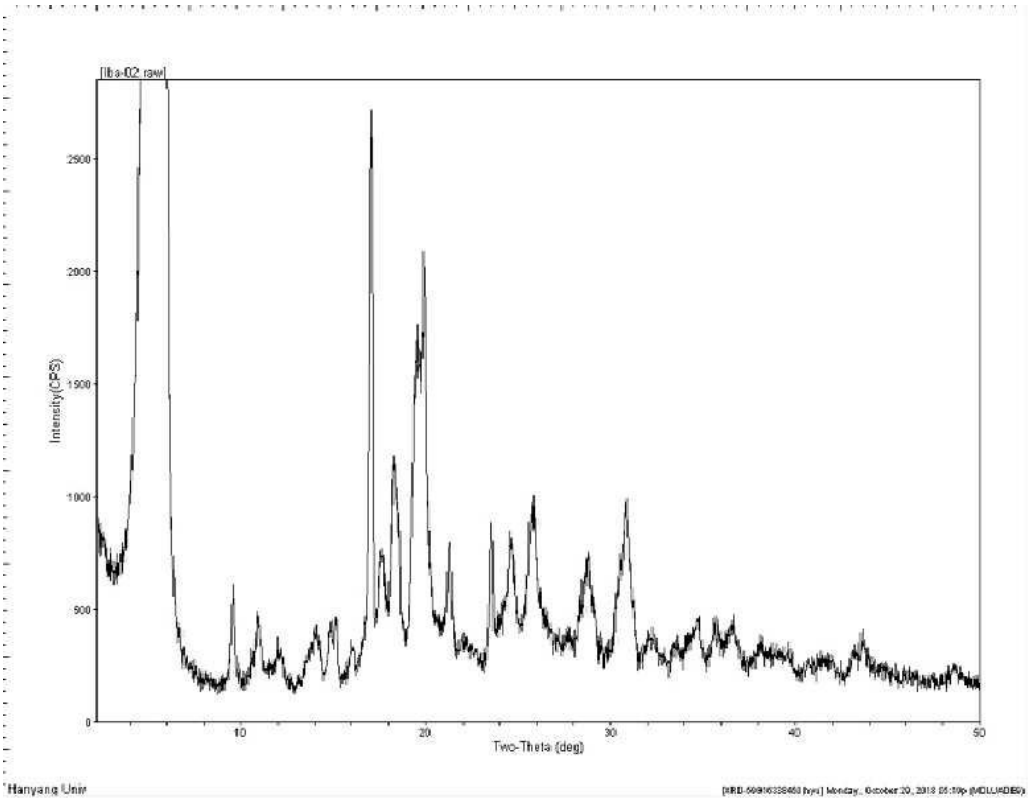
[0244] 수율: 98%, 수분: 5.0%

[0245] 분말 X-선 회절 스펙트럼은 실시예 15의 결정형과 실질적으로 동일하였다.

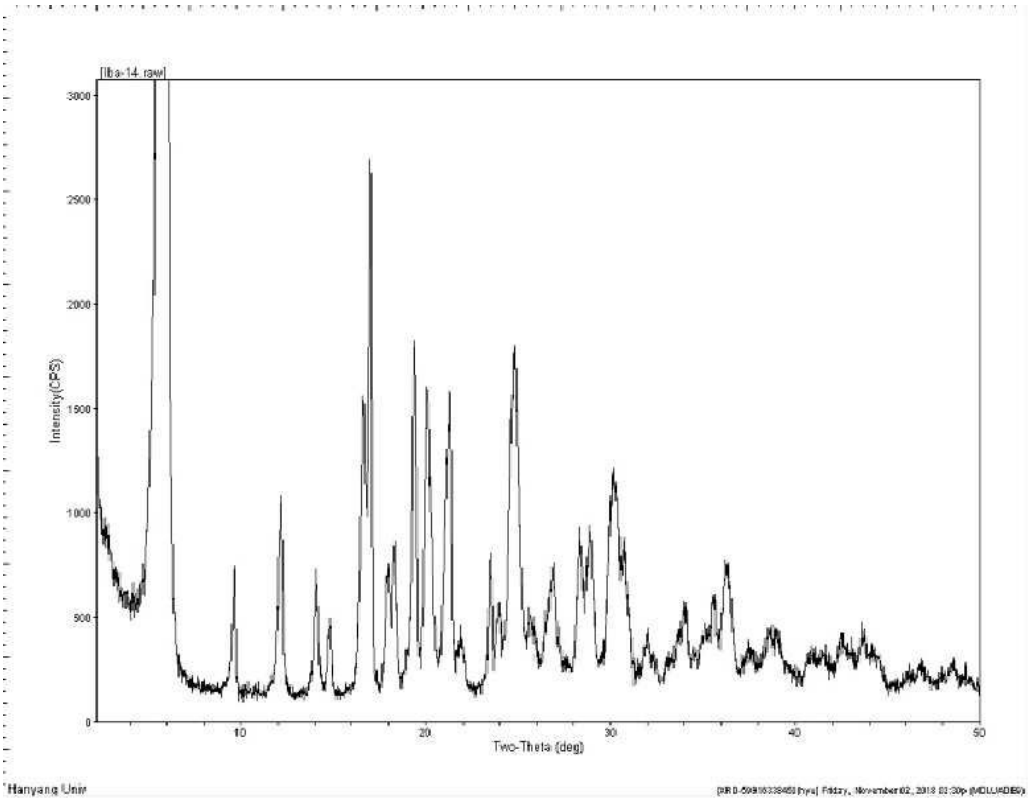
[0247] 이상으로 본 발명 내용의 특정한 부분을 상세히 기술하였는바, 당업계의 통상의 지식을 가진 자에게 있어서, 이러한 구체적 기술은 단지 바람직한 실시양태일 뿐이며, 이에 의해 본 발명의 범위가 제한되는 것이 아닌 점은 명백할 것이다. 따라서 본 발명의 실질적인 범위는 첨부된 청구항들과 그것들의 등가물에 의하여 정의된다고 할 것이다.

도면

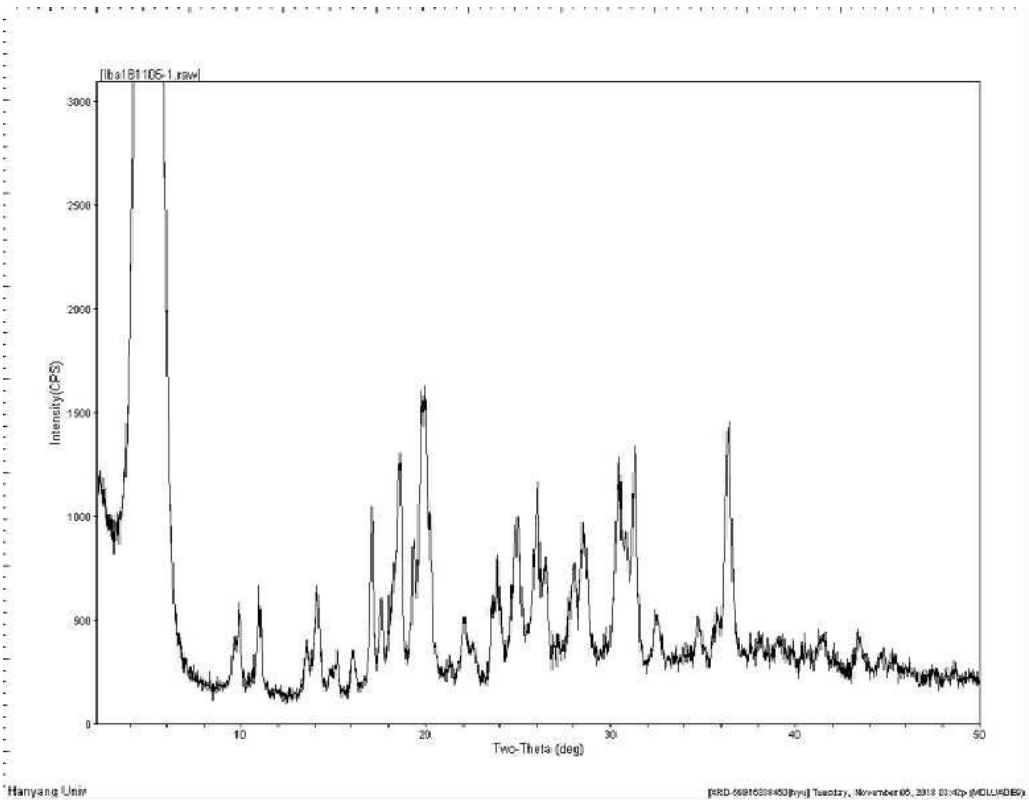
도면1



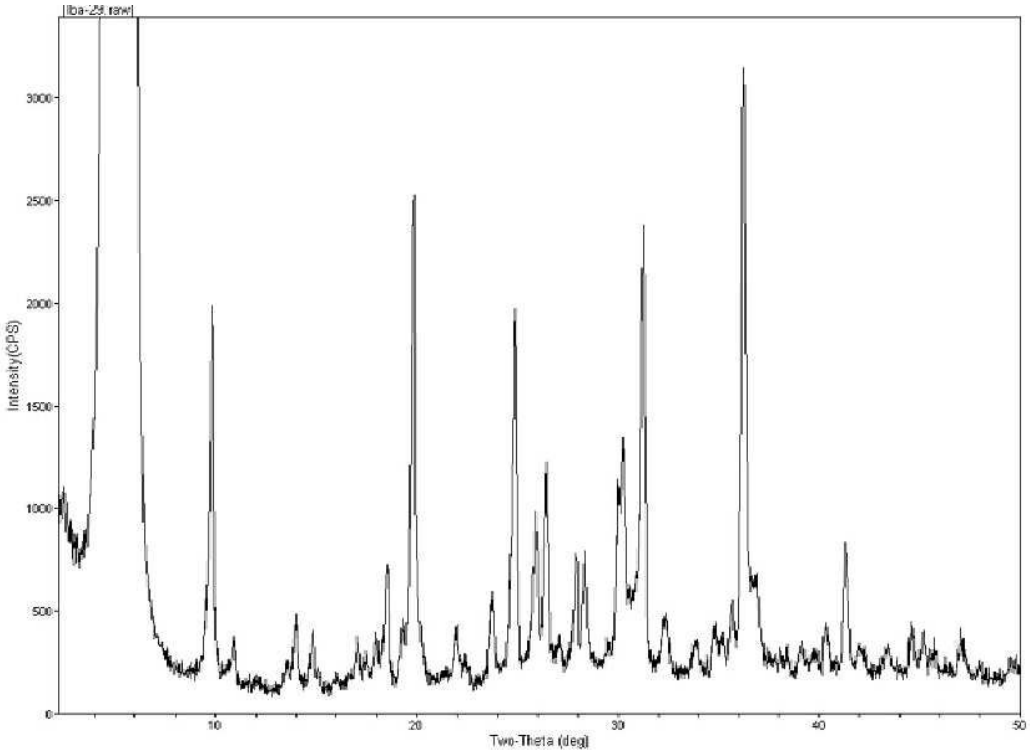
도면2


[lba-14.raw]
Intensity(CPS)
Two-Theta (deg)
Hanyang Univ

도면3


[lba1B1105-1.raw]
Intensity(CPS)
Two-Theta (deg)
Hanyang Univ

도면4


Iba-25.raw
Intensity(CPS)
Two-Theta (deg)
0
500
1000
1500
2000
2500
3000
10
20
30
40
50