



(19)대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(51) 。 Int. Cl.

A61K 31/663 (2006.01)

A61P 19/10 (2006.01)

(11) 공개번호 10-2007-0043043

(43) 공개일자 2007년04월24일

(21) 출원번호 10-2007-7005922

(22) 출원일자 2007년03월14일

심사청구일자 2007년03월14일

번역문 제출일자 2007년03월14일

(86) 국제출원번호 PCT/US2005/030500

(87) 국제공개번호 WO 2006/024024

국제출원일자 2005년08월23일

국제공개일자 2006년03월02일

(30) 우선권주장 60/604,026 2004년08월23일 미국(US)
60/690,867 2005년06월16일 미국(US)

(71) 출원인 테바 파마슈티컬 인더스트리즈 리미티드
이스라엘 파타크-티크바 49131 피.오.박스 3190 바젤 스트리트 5

(72) 발명자 리프쉬츠-리론, 레비텔
이스라엘 46739 헤르츨리아 하팔마치 17/1
베이어, 토마스
이스라엘 64246 텔 아비브 벤 예즈라 11/2
아론힘, 주디스
이스라엘 76217 레호보트 하라브 마오르 요세프 스트리트5에이
핀차소브 마이클
이스라엘 리손-레지온 75831 트누오트-하노르 스트리트1/21

(74) 대리인 김진희
강승욱

전체 청구항 수 : 총 59 항

(54) 고체 및 결정 이반드로네이트 나트륨 및 이들의 제조 방법

(57) 요약

본 발명은 고체 무정형 및 결정형의 이반드로네이트 나트륨에 관한 것이다.

대표도

도 1

특허청구의 범위

청구항 1.

무정형 이반드로네이트 나트륨.

청구항 2.

물 중 이반드로네이트 나트륨의 용액을 분무 건조하는 단계를 포함하는 무정형 이반드로네이트 나트륨의 제조 방법.

청구항 3.

- a) 약 4.7, 5.0, 17.2, 18.3, 및 $19.5 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 에서의 x-선 반사를 특징으로 하는 이반드로네이트 나트륨의 결정형;
- b) 약 4.8, 9.3, 18.5, 23.1, 및 $36.1 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 에서의 x-선 반사를 특징으로 하는 이반드로네이트 나트륨의 결정형;
- c) 약 4.6, 4.8, 5.3, 9.3, 및 $34.7 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 에서의 x-선 반사를 특징으로 하는 이반드로네이트 나트륨의 결정형;
- d) 약 4.9, 5.1, 6.0, 20.0, 및 $36.4 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 에서의 x-선 반사를 특징으로 하는 이반드로네이트 나트륨의 결정형;
- e) 약 4.7, 9.2, 17.4, 18.4, 및 $19.9 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 에서의 x-선 반사를 특징으로 하는 이반드로네이트 나트륨의 결정형;
- f) 약 4.8, 5.7, 17.3, 19.5, 및 $26.0 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 에서의 x-선 반사를 특징으로 하는 이반드로네이트 나트륨의 결정형;
- g) 약 4.6, 9.2, 18.3, 19.6, 및 $25.6 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 에서의 x-선 반사를 특징으로 하는 이반드로네이트 나트륨의 결정형;
- h) 약 5.0, 5.9, 17.2, 20.0, 및 $25.9 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 에서의 x-선 반사를 특징으로 하는 이반드로네이트 나트륨의 결정형;
- i) 약 5.1, 6.1, 17.3, 20.1, 및 $21.5 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 에서의 x-선 반사를 특징으로 하는 이반드로네이트 나트륨의 결정형;
- j) 약 5.1, 6.2, 17.3, 19.7, 및 $20.1 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 에서의 x-선 반사를 특징으로 하는 이반드로네이트 나트륨의 결정형;
- k) 약 5.0, 6.1, 17.2, 25.7, 및 $30.9 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 에서의 x-선 반사를 특징으로 하는 이반드로네이트 나트륨의 결정형;
- l) 약 4.7, 6.0, 17.2, 26.2, 및 $31.0 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 에서의 x-선 반사를 특징으로 하는 이반드로네이트 나트륨의 결정형;
- m) 약 4.9, 6.2, 25.9, 31.0, 및 $37.1 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 에서의 x-선 반사를 특징으로 하는 이반드로네이트 나트륨의 결정형;
- n) 약 5.9, 17.1, 19.6, 20.2, 및 $21.3 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 에서의 x-선 반사를 특징으로 하는 이반드로네이트 나트륨의 결정형;
- o) 약 6.1, 17.2, 19.6, 20.3, 및 $21.4 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 에서의 x-선 반사를 특징으로 하는 이반드로네이트 나트륨의 결정형;
- p) 약 6.1, 17.2, 19.6, 20.1, 및 $21.5 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 에서의 x-선 반사를 특징으로 하는 이반드로네이트 나트륨의 결정형;
- q) 약 6.1, 17.3, 19.6, 21.5, 및 $30.8 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 에서의 x-선 반사를 특징으로 하는 이반드로네이트 나트륨의 결정형;
- r) 약 6.2, 25.9, 26.7, 31.1, 및 $37.2 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 에서의 x-선 반사를 특징으로 하는 이반드로네이트 나트륨의 결정형;
- s) 약 5.3, 6.0, 17.2, 18.7, 및 $20.0 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 에서의 x-선 반사를 특징으로 하는 이반드로네이트 나트륨의 결정형;
- t) 약 4.8, 5.1, 5.3, 5.4, 및 $6.1 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 에서의 x-선 반사를 특징으로 하는 이반드로네이트 나트륨의 결정형;

u) 약 6.2, 15.7, 26.3, 32.6, 및 $35.6 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 에서의 x-선 반사를 특징으로 하는 이반드로네이트 나트륨의 결정형으로 이루어진 군으로부터 선택되는 이반드로네이트 나트륨의 결정형.

청구항 4.

제3항에 있어서, C형으로 명명되는, 약 4.7, 5.0, 17.2, 18.3, 및 $19.5 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 에서의 x-선 반사를 특징으로 하고, 약 17.6, 19.7, 20.2, 20.6, 및 $23.8 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 에서의 x-선 반사를 추가의 특징으로 하는 것인 이반드로네이트 나트륨의 결정형.

청구항 5.

제4항에 있어서, 실질적으로 도 1에 도시된 바와 같은 분말 x-선 회절도를 갖는 것인 이반드로네이트 나트륨의 결정형.

청구항 6.

제4항에 있어서, 결정형이 모노에탄올레이트인 이반드로네이트 나트륨의 결정형.

청구항 7.

제3항에 있어서, D형으로 명명되는, 약 4.8, 9.3, 18.5, 23.1, 및 $36.1 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 에서의 x-선 반사를 특징으로 하고, 약 15.3, 19.9, 26.3, 27.2, 및 $30.4 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 에서의 x-선 반사를 추가의 특징으로 하는 것인 이반드로네이트 나트륨의 결정형.

청구항 8.

제7항에 있어서, 실질적으로 도 2에 도시된 바와 같은 분말 x-선 회절도를 갖는 것인 이반드로네이트 나트륨의 결정형.

청구항 9.

제3항에 있어서, E형으로 명명되는, 약 4.6, 4.8, 5.3, 9.3, 및 $34.7 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 에서의 x-선 반사를 특징으로 하고, 약 18.6, 23.3, 24.5, 27.1, 및 $30.1 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 에서의 x-선 반사를 추가의 특징으로 하는 것인 이반드로네이트 나트륨의 결정형.

청구항 10.

제9항에 있어서, 실질적으로 도 3에 도시된 바와 같은 분말 x-선 회절도를 갖는 것인 이반드로네이트 나트륨의 결정형.

청구항 11.

제9항에 있어서, 결정형이 헤미부탄올레이트인 이반드로네이트 나트륨의 결정형.

청구항 12.

제3항에 있어서, F형으로 명명되는, 약 4.9, 5.1, 6.0, 20.0, 및 $36.4 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 에서의 x-선 반사를 특징으로 하고, 약 18.6, 26.0, 28.5, 30.4, 및 $31.3 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 에서의 x-선 반사를 추가의 특징으로 하는 것인 이반드로네이트 나트륨의 결정형.

청구항 13.

제12항에 있어서, 실질적으로 도 4에 도시된 바와 같은 분말 x-선 회절도를 갖는 것인 이반드로네이트 나트륨의 결정형.

청구항 14.

제3항에 있어서, G형으로 명명되는, 약 4.7, 9.2, 17.4, 18.4, 및 $19.9 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 에서의 x-선 반사를 특징으로 하고, 약 10.1, 15.2, 18.7, 26.3, 및 $27.1 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 에서의 x-선 반사를 추가의 특징으로 하는 것인 이반드로네이트 나트륨의 결정형.

청구항 15.

제14항에 있어서, 실질적으로 도 5에 도시된 바와 같은 분말 x-선 회절도를 갖는 것인 이반드로네이트 나트륨의 결정형.

청구항 16.

제3항에 있어서, H형으로 명명되는, 약 4.8, 5.7, 17.3, 19.5, 및 $26.0 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 에서의 x-선 반사를 특징으로 하고, 약 18.5, 20.1, 23.8, 31.1, 및 $37.1 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 에서의 x-선 반사를 추가의 특징으로 하는 것인 이반드로네이트 나트륨의 결정형.

청구항 17.

제16항에 있어서, 실질적으로 도 6에 도시된 바와 같은 분말 x-선 회절도를 갖는 것인 이반드로네이트 나트륨의 결정형.

청구항 18.

제3항에 있어서, J형으로 명명되는, 약 4.6, 9.2, 18.3, 19.6, 및 $25.6 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 에서의 x-선 반사를 특징으로 하고, 약 17.5, 18.9, 21.7, 22.9, 및 $29.5 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 에서의 x-선 반사를 추가의 특징으로 하는 것인 이반드로네이트 나트륨의 결정형.

청구항 19.

제18항에 있어서, 실질적으로 도 7에 도시된 바와 같은 분말 x-선 회절도를 갖는 것인 이반드로네이트 나트륨의 결정형.

청구항 20.

제3항에 있어서, K형으로 명명되는, 약 5.0, 5.9, 17.2, 20.0, 및 $25.9 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 에서의 x-선 반사를 특징으로 하고, 약 18.5, 19.7, 21.4, 26.5, 및 $31.1 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 에서의 x-선 반사를 추가의 특징으로 하는 것인 이반드로네이트 나트륨의 결정형.

청구항 21.

제20항에 있어서, 실질적으로 도 8에 도시된 바와 같은 분말 x-선 회절도를 갖는 것인 이반드로네이트 나트륨의 결정형.

청구항 22.

제3항에 있어서, K2형으로 명명되는, 약 5.1, 6.1, 17.3, 20.1, 및 $21.5 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 에서의 x-선 반사를 특징으로 하고, 약 18.6, 19.6, 26.1, 26.8, 및 $31.1 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 에서의 x-선 반사를 추가의 특징으로 하는 것인 이반드로네이트 나트륨의 결정형.

청구항 23.

제22항에 있어서, 실질적으로 도 9에 도시된 바와 같은 분말 x-선 회절도를 갖는 것인 이반드로네이트 나트륨의 결정형.

청구항 24.

제3항에 있어서, K3형으로 명명되는, 약 5.1, 6.2, 17.3, 19.7, 및 $20.1 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 에서의 x-선 반사를 특징으로 하고, 약 18.5, 21.5, 23.8, 25.8, 및 $31.1 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 에서의 x-선 반사를 추가의 특징으로 하는 것인 이반드로네이트 나트륨의 결정형.

청구항 25.

제24항에 있어서, 실질적으로 도 10에 도시된 바와 같은 분말 x-선 회절도를 갖는 것인 이반드로네이트 나트륨의 결정형.

청구항 26.

제3항에 있어서, Q형으로 명명되는, 약 5.0, 6.1, 17.2, 25.7, 및 $30.9 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 에서의 x-선 반사를 특징으로 하고, 약 16.8, 21.4, 26.7, 29.1, 및 $36.9 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 에서의 x-선 반사를 추가의 특징으로 하는 것인 이반드로네이트 나트륨의 결정형.

청구항 27.

제26항에 있어서, 실질적으로 도 11에 도시된 바와 같은 분말 x-선 회절도를 갖는 것인 이반드로네이트 나트륨의 결정형.

청구항 28.

제3항에 있어서, Q1형으로 명명되는, 약 4.7, 6.0, 17.2, 26.2, 및 $31.0 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 에서의 x-선 반사를 특징으로 하고, 약 19.5, 21.4, 25.8, 29.1, 및 $37.1 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 에서의 x-선 반사를 추가의 특징으로 하는 것인 이반드로네이트 나트륨의 결정형.

청구항 29.

제28항에 있어서, 실질적으로 도 12 또는 도 12a에 도시된 바와 같은 분말 x-선 회절도를 갖는 것인 이반드로네이트 나트륨의 결정형.

청구항 30.

제3항에 있어서, Q2형으로 명명되는, 약 4.9, 6.2, 25.9, 31.0, 및 $37.1 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 에서의 x-선 반사를 특징으로 하고, 약 16.9, 17.3, 19.0, 26.6, 및 $29.2 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 에서의 x-선 반사를 추가의 특징으로 하는 것인 이반드로네이트 나트륨의 결정형.

청구항 31.

제30항에 있어서, 실질적으로 도 13 또는 도 13a에 도시된 바와 같은 분말 x-선 회절도를 갖는 것인 이반드로네이트 나트륨의 결정형.

청구항 32.

제3항에 있어서, Q3형으로 명명되는, 약 5.9, 17.1, 19.6, 20.2, 및 $21.3 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 에서의 x-선 반사를 특징으로 하고, 약 18.0, 18.5, 23.6, 24.7, 및 $30.8 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 에서의 x-선 반사를 추가의 특징으로 하는 것인 이반드로네이트 나트륨의 결정형.

청구항 33.

제32항에 있어서 실질적으로 도 14에 도시된 바와 같은 분말 x-선 회절도를 갖는 것인 이반드로네이트 나트륨의 결정형.

청구항 34.

제3항에 있어서, Q4형으로 명명되는, 약 6.1, 17.2, 19.6, 20.3, 및 $21.4 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 에서의 x-선 반사를 특징으로 하고, 약 16.9, 18.1, 18.5, 23.7, 및 $24.8 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 에서의 x-선 반사를 추가의 특징으로 하는 것인 이반드로네이트 나트륨의 결정형.

청구항 35.

제34항에 있어서, 실질적으로 도 15에 도시된 바와 같은 분말 x-선 회절도를 갖는 것인 이반드로네이트 나트륨의 결정형.

청구항 36.

제3항에 있어서, Q5형으로 명명되는, 약 6.1, 17.2, 19.6, 20.1, 및 $21.5 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 에서의 x-선 반사를 특징으로 하고, 약 16.8, 24.7, 25.7, 29.0, 및 $30.9 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 에서의 x-선 반사를 추가의 특징으로 하는 것인 이반드로네이트 나트륨의 결정형.

청구항 37.

제36항에 있어서, 실질적으로 도 16에 도시된 바와 같은 분말 x-선 회절도를 갖는 것인 이반드로네이트 나트륨의 결정형.

청구항 38.

제3항에 있어서, Q6형으로 명명되는, 약 6.1, 17.3, 19.6, 21.5, 및 $30.8 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 에서의 x-선 반사를 특징으로 하고, 약 16.9, 20.2, 25.6, 26.9, 및 $29.1 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 에서의 x-선 반사를 추가의 특징으로 하는 것인 이반드로네이트 나트륨의 결정형.

청구항 39.

제38항에 있어서, 실질적으로 도 17에 도시된 바와 같은 분말 x-선 회절도를 갖는 것인 이반드로네이트 나트륨의 결정형.

청구항 40.

제3항에 있어서, QQ형으로 명명되는, 약 6.2, 25.9, 26.7, 31.1, 및 $37.2 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 에서의 x-선 반사를 특징으로 하고, 약 16.9, 17.3, 21.5, 24.7, 및 $29.2 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 에서의 x-선 반사를 추가의 특징으로 하는 것인 이반드로네이트 나트륨의 결정형.

청구항 41.

제40항에 있어서, 실질적으로 도 18에 도시된 바와 같은 분말 x-선 회절도를 갖는 것인 이반드로네이트 나트륨의 결정형.

청구항 42.

제40항에 있어서, 100μ 이하의 입도 분포를 갖는 것인 이반드로네이트 나트륨의 결정형.

청구항 43.

제42항에 있어서, 60μ 이하의 입도 분포를 갖는 것인 이반드로네이트 나트륨의 결정형.

청구항 44.

제3항에 있어서, R형으로 명명되는, 약 5.3, 6.0, 17.2, 18.7, 및 $20.0 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 에서의 x-선 반사를 특징으로 하고, 약 20.5, 25.0, 26.5, 29.1, 및 $31.0 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 에서의 x-선 반사를 추가의 특징으로 하는 것인 이반드로네이트 나트륨의 결정형.

청구항 45.

제44항에 있어서, 실질적으로 도 19에 도시된 바와 같은 분말 x-선 회절도를 갖는 것인 이반드로네이트 나트륨의 결정형.

청구항 46.

제44항에 있어서, 결정형이 헤미에탄올레이트인 이반드로네이트 나트륨의 결정형.

청구항 47.

제3항에 있어서, S형으로 명명되는, 약 4.8, 5.1, 5.3, 5.4, 및 $6.1 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 에서의 x-선 반사를 특징으로 하고, 약 10.5, 21.0, 26.3, 33.0, 및 $38.2 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 에서의 x-선 반사를 추가의 특징으로 하는 것인 이반드로네이트 나트륨의 결정형.

청구항 48.

제47항에 있어서, 실질적으로 도 20 또는 도 20a에 도시된 바와 같은 분말 x-선 회절도를 갖는 것인 이반드로네이트 나트륨의 결정형.

청구항 49.

제47항에 있어서, 결정형이 헤미에탄올레이트인 이반드로네이트 나트륨의 결정형.

청구항 50.

제3항에 있어서, T형으로 명명되는, 약 6.2, 15.7, 26.3, 32.6, 및 $35.6 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 에서의 x-선 반사를 특징으로 하고, 약 17.6, 19.4, 26.9, 31.7, 및 $38.7 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 에서의 x-선 반사를 추가의 특징으로 하는 것인 이반드로네이트 나트륨의 결정형.

청구항 51.

제50항에 있어서, 실질적으로 도 21에 도시된 바와 같은 분말 x-선 회절도를 갖는 것인 이반드로네이트 나트륨의 결정형.

청구항 52.

결정 이반드로네이트 나트륨 용매화물.

청구항 53.

결정 이반드로네이트 나트륨 알콜레이트.

청구항 54.

결정 이반드로네이트 나트륨 에탄올레이트.

청구항 55.

제52항에 있어서, 에탄올레이트가 모노에탄올레이트인 이반드로네이트 나트륨의 결정형.

청구항 56.

제52항에 있어서, 에탄올레이트가 헤미에탄올레이트인 이반드로네이트 나트륨의 결정형.

청구항 57.

결정 이반드로네이트 나트륨 부탄올레이트.

청구항 58.

제57항에 있어서, 부탄올레이트가 헤미부탄올레이트인 이반드로네이트 나트륨의 결정형.

청구항 59.

제1항 또는 제58항의 이반드로네이트 나트륨 및 약학적 허용 담체를 포함하는 약학 조성물.

명세서

기술분야

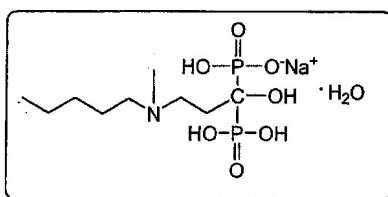
이 출원은, 2004년 8월 23일자 출원된 미국 가 특허 출원 60/604,026호 및 2005년 6월 16일자 출원된 가출원 60/690,867호를 우선권으로 주장한다.

기술 분야

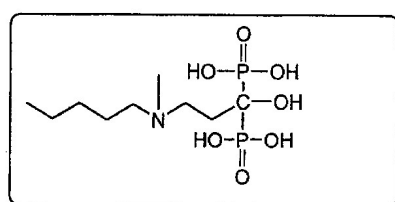
본 발명은 이반드로네이트 나트륨의 고체 상태 화학에 관한 것이다.

배경기술

이반드로네이트 나트륨의 실험식은 $C_9H_{22}NO_7P_2NaH_2O$ 이다. 이반드로네이트 나트륨의 화학명은(1-히드록시-3-(N-메틸-N-펜틸아미노)프로필리덴)비스포스포산 모노나트륨 염이다. 이반드로네이트 나트륨의 화학 구조는 하기와 같다:



이반드로네이트 나트륨(IBD-Na)의 화학 구조는 하기와 같다:



이반드로네이트 나트륨은 지방족 3차 아민 결사슬을 특징으로 하는, 제3세대 질소-함유 비스포스포네이트이다. 이반드로네이트 나트륨은 백색 분말이다.

미국 특허 4,972,814호에 디포스폰산 유도체, 이들의 제조 방법, 및 이들을 함유하는 약학 조성물이 개시되어 있다.

Boniva®(이반드로네이트 나트륨)는 악성 고칼슘혈증, 골용해, 폐이췌병, 골다공증, 및 전이성 골질환과 같은 골장애의 치료를 위해 Hoffmann-La Roche가 개발하였다. 이것은 매 2-3 달마다 투여하는 정맥 주사 및 경구용 제제로서 이용할 수 있다.

Boniva®는 또한 유럽에서, 암-관련 골 합병증에 사용하는, Bondronat®라는 이름으로 시판되고 있다. Bondronat®은 1 mg의 이반드로네이트에 해당하는 1.125 mg의 이반드로네이트 모노나트륨 염 일수화물을 포함하는 주입액의 용액에 1 ml 농축물을 갖는 앰플로 이용할 수 있다.

본 발명은 이반드로네이트 나트륨의 고체 상태 물리적 특성에 관한 것이다. 이 특성들은 이반드로네이트 나트륨을 고형으로 얻는 조건을 조절함으로써 영향을 받을 수 있다. 고체 상태 물리적 특성에는 예컨대, 밀링된 고체의 유동성이 포함된다. 유동성은 약학 생성물로 가공하는 동안 재료의 취급 용이성에 영향을 준다. 분말화된 화합물의 입자가 서로 용이하게 흘러 지나지 않을 경우, 조제자는 콜로이드성 이산화규소, 탈크, 전분, 또는 삼염기성 인산칼슘과 같은 유동화제를 사용해야만 한다.

약학 화합물의 또 다른 중요한 고체 상태 특성은 수성 유체에서의 그것의 용해도이다. 경구 투여된 활성 성분이 환자의 혈류에 도달할 수 있는 속도에서 상한이 주어지기 때문에, 환자의 위액에서 활성 성분의 용해도는 치료에 영향을 미칠 수 있다. 용해도는 제제 시럽, 엘릭시르, 및 다른 액체 약제에서도 고려의 대상이다. 화합물의 고체형은 압축시에 화합물의 성질, 및 화합물의 저장 안정성에 영향을 줄 수 있다.

이 실질적인 물리적 특성들은 물질의 특정 다형태를 규정짓는, 단위 셀 내 분자의 배좌 및 배향의 영향을 받는다. 다형태는 무정형 재료 또는 다른 다형태의 열적 거동과는 다른 열적 거동을 발생시킬 수 있다. 열적 거동은 실험실에서 용점 측정관, 열중량 분석법(TGA), 및 시차주사열계량법(DSC)과 같은 기술로 측정하고, 일부 다형태를 다른 것들과 구별하는 데 사용할 수 있다. 특정 다형태는 또한 분말 x-선 결정학, 고체 상태 ^{13}C NMR 분광계, 및 적외선 분광계로 검출할 수 있는 독특한 분광 특성을 발생시킬 수 있다.

일반적으로, 결정 고체는 무정형 및 낮은 결정도를 갖는 형태보다 향상된 화학적 및 물리적 안정성을 가진다. 또한 이들은 향상된 용해도, 흡습성, 부피 특성, 및/또는 유동성을 보인다.

약학적으로 유용한 화합물의 신규한 다형태의 발견은, 약학 생성물의 성능 특성을 향상시키는 새로운 기회를 제공한다. 이는 제제 학자들이, 예컨대 표적 방출 프로필 또는 다른 소정 특징을 갖는 약물의 약학 제형을 설계하는 데 이용할 수 있는 재료 범위를 확장시킨다. 이반드로네이트 나트륨의 추가적 다형태를 업계에서 필요로 하고 있다.

발명의 개요

한 측면에서, 본 발명은 이반드로네이트 나트륨의 신규한 결정형, 이반드로네이트 나트륨의 무정형, 및 이들 형태의 제조 방법을 제공한다.

다른 측면에서, 본 발명은 고체 결정 이반드로네이트 나트륨 용매화물을 제공한다.

다른 측면에서, 본 발명은 고체 결정 이반드로네이트 나트륨 알콜레이트를 제공한다.

다른 측면에서, 본 발명은 고체 결정 이반드로네이트 나트륨 에탄올레이트를 제공한다.

다른 측면에서, 본 발명은 고체 결정 이반드로네이트 나트륨 부탄올레이트를 제공한다.

다른 측면에서, 본 발명은 4.7, 5.0, 17.2, 18.3, 및 $19.5 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 에서의 x-선 분말 회절 반사를 특징으로 하는 고체 결정 이반드로네이트 나트륨(C형으로 명명)을 제공한다. C형은 모노에탄올레이트로 존재할 수 있다.

다른 측면에서, 본 발명은 4.8, 9.3, 18.5, 23.1, 및 $36.1 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 에서의 x-선 분말 회절 반사를 특징으로 하는 고체 결정 이반드로네이트 나트륨(D형으로 명명)을 제공한다.

다른 측면에서, 본 발명은 4.6, 4.8, 5.3, 9.3, 및 $34.7 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 에서의 x-선 분말 회절 반사를 특징으로 하는 고체 결정 이반드로네이트 나트륨(E형으로 명명)을 제공한다. E형은 헤미부탄올레이트로 존재할 수 있다.

다른 측면에서, 본 발명은 4.9, 5.1, 6.0, 20.0, 및 $36.4 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 에서의 x-선 분말 회절 반사를 특징으로 하는 고체 결정 이반드로네이트 나트륨(F형으로 명명)을 제공한다.

다른 측면에서, 본 발명은 4.7, 9.2, 17.4, 18.4, 및 $19.9 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 에서의 x-선 분말 회절 반사를 특징으로 하는 고체 결정 이반드로네이트 나트륨(G형으로 명명)을 제공한다.

다른 측면에서, 본 발명은 4.8, 5.7, 17.3, 19.5, 및 $26.0 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 에서의 x-선 분말 회절 반사를 특징으로 하는 고체 결정 이반드로네이트 나트륨(H형으로 명명)을 제공한다.

다른 측면에서, 본 발명은 4.6, 9.2, 18.3, 19.6, 및 $25.6 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 에서의 x-선 분말 회절 반사를 특징으로 하는 고체 결정 이반드로네이트 나트륨(J형으로 명명)을 제공한다.

다른 측면에서, 본 발명은 5.0, 5.9, 17.2, 20.0, 및 $25.9 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 에서의 x-선 분말 회절 반사를 특징으로 하는 고체 결정 이반드로네이트 나트륨(K형으로 명명)을 제공한다.

다른 측면에서, 본 발명은 5.1, 6.1, 17.3, 20.1, 및 $21.5 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 에서의 x-선 분말 회절 반사를 특징으로 하는 고체 결정 이반드로네이트 나트륨(K2형으로 명명)을 제공한다.

다른 측면에서, 본 발명은 5.1, 6.2, 17.3, 19.7, 및 $20.1 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 에서의 x-선 분말 회절 반사를 특징으로 하는 고체 결정 이반드로네이트 나트륨(K3형으로 명명)을 제공한다.

다른 측면에서, 본 발명은 5.0, 6.1, 17.2, 25.7, 및 $30.9 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 에서의 x-선 분말 회절 반사를 특징으로 하는 고체 결정 이반드로네이트 나트륨(Q형으로 명명)을 제공한다.

다른 측면에서, 본 발명은 4.7, 6.0, 17.2, 26.2, 및 $31.0 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 에서의 x-선 분말 회절 반사를 특징으로 하는 고체 결정 이반드로네이트 나트륨(Q1형으로 명명)을 제공한다.

다른 측면에서, 본 발명은 4.9, 6.2, 25.9, 31.0, 및 $37.1 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 에서의 x-선 분말 회절 반사를 특징으로 하는 고체 결정 이반드로네이트 나트륨(Q2형으로 명명)을 제공한다.

다른 측면에서, 본 발명은 5.9, 17.1, 19.6, 20.2, 및 $21.3 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 에서의 x-선 분말 회절 반사를 특징으로 하는 고체 결정 이반드로네이트 나트륨(Q3형으로 명명)을 제공한다.

다른 측면에서, 본 발명은 6.1, 17.2, 19.6, 20.3, 및 $21.4 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 에서의 x-선 분말 회절 반사를 특징으로 하는 고체 결정 이반드로네이트 나트륨(Q4형으로 명명)을 제공한다.

다른 측면에서, 본 발명은 6.1, 17.2, 19.6, 20.1, 및 $21.5 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 에서의 x-선 분말 회절 반사를 특징으로 하는 고체 결정 이반드로네이트 나트륨(Q5형으로 명명)을 제공한다.

다른 측면에서, 본 발명은 6.1, 17.3, 19.6, 21.5, 및 $30.8 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 에서의 x-선 분말 회절 반사를 특징으로 하는 고체 결정 이반드로네이트 나트륨(Q6형으로 명명)을 제공한다.

다른 측면에서, 본 발명은 6.2, 25.9, 26.7, 31.1, 및 $37.2 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 에서의 x-선 분말 회절 반사를 특징으로 하는 고체 결정 이반드로네이트 나트륨(QQ형으로 명명)을 제공한다.

다른 측면에서, 본 발명은 5.3, 6.0, 17.2, 18.7, 및 $20.0 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 에서의 x-선 분말 회절 반사를 특징으로 하는 고체 결정 이반드로네이트 나트륨(R형으로 명명)을 제공한다. R형은 헤미에탄올레이트로 존재할 수 있다.

다른 측면에서, 본 발명은 4.8, 5.1, 5.3, 5.4, 및 $6.1 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 에서의 x-선 분말 회절 반사를 특징으로 하는 고체 결정 이반드로네이트 나트륨(S형으로 명명)을 제공한다. S형은 헤미에탄올레이트로 존재할 수 있다.

다른 측면에서, 본 발명은 6.2, 15.7, 26.3, 32.6, 및 $35.6 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 에서의 x-선 분말 회절 반사를 특징으로 하는 고체 결정 이반드로네이트 나트륨(T형으로 명명)을 제공한다.

또 다른 측면에서, 본 발명은 고체 무정형 이반드로네이트 나트륨을 제공한다.

도면의 간단한 설명

도 1은 이반드로네이트 나트륨 C형의 x-선 분말 회절도이다.

도 2는 이반드로네이트 나트륨 D형의 x-선 분말 회절도이다.

도 3은 이반드로네이트 나트륨 E형의 x-선 분말 회절도이다.

도 4는 이반드로네이트 나트륨 F형의 x-선 분말 회절도이다.

도 5는 이반드로네이트 나트륨 G형의 x-선 분말 회절도이다.

도 6은 이반드로네이트 나트륨 H형의 x-선 분말 회절도이다.

도 7은 이반드로네이트 나트륨 J형의 x-선 분말 회절도이다.

도 8은 이반드로네이트 나트륨 K형의 x-선 분말 회절도이다.

도 9는 이반드로네이트 나트륨 K2형의 x-선 분말 회절도이다.

도 10은 이반드로네이트 나트륨 K3형의 x-선 분말 회절도이다.

도 11은 이반드로네이트 나트륨 Q형의 x-선 분말 회절도이다.

도 12는 이반드로네이트 나트륨 Q1형의 x-선 분말 회절도이다.

도 12a는 이반드로네이트 나트륨 Q1형의 x-선 분말 회절도이다.

도 13은 이반드로네이트 나트륨 Q2형의 x-선 분말 회절도이다.

도 13a는 이반드로네이트 나트륨 Q2형의 x-선 분말 회절도이다.

도 14는 이반드로네이트 나트륨 Q3형의 x-선 분말 회절도이다.

도 15는 이반드로네이트 나트륨 Q4형의 x-선 분말 회절도이다.

도 16은 이반드로네이트 나트륨 Q5형의 x-선 분말 회절도이다.

도 17은 이반드로네이트 나트륨 Q6형의 x-선 분말 회절도이다.

도 18은 이반드로네이트 나트륨 QQ형의 x-선 분말 회절도이다.

도 19는 이반드로네이트 나트륨 R형의 x-선 분말 회절도이다.

도 20은 이반드로네이트 나트륨 S형의 x-선 분말 회절도이다.

도 20a는 이반드로네이트 나트륨 S형의 x-선 분말 회절도이다.

도 21은 이반드로네이트 나트륨 T형의 x-선 분말 회절도이다.

도 22는 무정형 이반드로네이트 나트륨의 x-선 분말 회절도이다.

발명의 상세한 설명

본 발명은 이반드로네이트 나트륨의 무정형뿐만 아니라 이반드로네이트 나트륨의 신규한 결정형도 제공한다. 한 구체예에서, 본 발명은 실질적으로 다른 결정형을 포함하지 않는, 즉, 또 다른 결정형을 약 5% 이하로 포함하는, 각각의 결정형을 제공한다. 본 발명은 이반드로네이트 나트륨의 각각 개시된 고체형을 제조하는 방법도 제공한다.

또한 본 발명은 이반드로네이트 나트륨의 용매화물형도 제공한다. 이러한 용매화물에 사용하는 용매 함량의 범위는 하기에 규정되어 있다:

용매화물형 용매 함량의 범위(중량으로)

1/3 에탄올레이트: 4-5%

모노에탄올레이트: 8-12%

헤미부탄올레이트 8-10%

본 발명은 고체 결정 이반드로네이트 나트륨 알콜레이트를 제공한다.

본 발명은 고체 결정 이반드로네이트 나트륨 에탄올레이트를 제공한다. 또한 본 발명은 고체 결정 이반드로네이트 나트륨 모노에탄올레이트 및 헤미에탄올레이트를 제공한다.

본 발명은 고체 결정 이반드로네이트 나트륨 부탄올레이트를 더 제공한다. 또한 본 발명은 고체 결정 이반드로네이트 나트륨 헤미부탄올레이트를 제공한다.

한 구체예에서, 본 발명은 이반드로네이트 나트륨의 고체 결정형(C형으로 명명)을 제공한다. C형은 4.7, 5.0, 17.2, 18.3, 및 $19.5 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 에서의 x-선 분말 회절 반사를 특징으로 한다. C형은 17.6, 19.7, 20.2, 20.6, 및 $23.8 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 에서의 x-선 분말 회절 반사를 추가의 특징으로 할 수 있다. 도 1은 C형의 전형적인 분말 x-선 회절도를 도시한다. C형은 일수화물 및/또는 모노에탄올레이트일 수 있다. C형은 약 15 내지 약 16%의 중량 감소를 보이는, TGA를 추가의 특징으로 할 수 있다.

다른 구체예에서, 본 발명은 이반드로네이트 나트륨의 고체 결정형(D형으로 명명)을 제공한다. D형은 4.8, 9.3, 18.5, 23.1, 및 $36.1 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 에서의 x-선 분말 회절 반사를 특징으로 하며, D형은 15.3, 19.9, 26.3, 27.2, 및 $30.4 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 에서의 x-선 분말 회절 반사를 추가의 특징으로 할 수 있다. 도 2는 D형의 전형적인 분말 x-선 회절도를 도시한다. D형은 육수화물일 수 있다. D형은 약 24 내지 약 26%의 중량 감소를 보이는, TGA를 추가의 특징으로 할 수 있다.

다른 구체예에서, 본 발명은 이반드로네이트 나트륨의 고체 결정형(E형으로 명명)을 제공한다. E형은 4.6, 4.8, 5.3, 9.3, 및 $34.7 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 에서의 x-선 분말 회절 반사를 특징으로 한다. E형은 18.6, 23.3, 24.5, 27.1, 및 $30.1 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 에서의 x-선 분말 회절 반사를 추가의 특징으로 할 수 있다. 도 3은 E형의 전형적인 분말 x-선 회절도를 도시한다. E형은 헤미부탄올레이트 및/또는 1.5수화물일 수 있다. E형은 약 14 내지 약 21%의 중량 감소를 보이는, TGA를 추가의 특징으로 할 수 있다.

다른 구체예에서, 본 발명은 이반드로네이트 나트륨의 고체 결정형(F형으로 명명)을 제공한다. F형은 4.9, 5.1, 6.0, 20.0, 및 $36.4 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 에서의 x-선 분말 회절 반사를 특징으로 한다. 추가로 F형은 18.6, 26.0, 28.5, 30.4, 및 $31.3 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 에서의 x-선 분말 회절 반사를 특징으로 할 수 있다. 도 4는 F형의 전형적인 분말 x-선 회절도를 도시한다. F형은 약 10 내지 약 32%의 중량 감소를 보이는, TGA를 추가의 특징으로 할 수 있다.

다른 구체예에서, 본 발명은 이반드로네이트 나트륨의 고체 결정형(G형으로 명명)을 제공한다. G형은 4.7, 9.2, 17.4, 18.4, 및 $19.9 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 에서의 x-선 분말 회절 반사를 특징으로 한다. G형은 10.1, 15.2, 18.7, 26.3, 및 $27.1 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 에서의 x-선 분말 회절 반사를 추가의 특징으로 할 수 있다. 도 5는 G형의 전형적인 분말 x-선 회절도를 도시한다. G형은 육수화물일 수 있다. G형은 약 22 내지 약 25%의 중량 감소를 보이는, TGA를 추가의 특징으로 할 수 있다.

다른 구체예에서, 본 발명은 이반드로네이트 나트륨의 고체 결정형(H형으로 명명)을 제공한다. H형은 4.8, 5.7, 17.3, 19.5, 및 $26.0 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 에서의 x-선 분말 회절 반사를 특징으로 한다. 이반드로네이트 나트륨 H형은 18.5, 20.1, 23.8, 31.1, 및 $37.1 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 에서의 x-선 분말 회절 반사를 추가의 특징으로 할 수 있다. 도 6은 H형의 전형적인 분말 x-선 회절도를 도시한다. H형은 약 13 내지 약 16%의 중량 감소를 보이는, TGA를 추가의 특징으로 할 수 있다.

다른 구체예에서, 본 발명은 이반드로네이트 나트륨의 고체 결정형(J형으로 명명)을 제공한다. J형은 4.6, 9.2, 18.3, 19.6, 및 $25.6 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 에서의 x-선 분말 회절 반사를 특징으로 한다. J형은 17.5, 18.9, 21.7, 22.9, 및 $29.5 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 에서의 x-선 분말 회절 반사를 추가의 특징으로 할 수 있다. 도 7은 J형의 전형적인 분말 x-선 회절도를 도시한다. J형은 육수화물일 수 있다. J형은 약 22 내지 약 23%의 중량 감소를 보이는, TGA를 추가의 특징으로 할 수 있다.

다른 구체예에서, 본 발명은 이반드로네이트 나트륨의 고체 결정형(K형으로 명명)을 제공한다. K형은 5.0, 5.9, 17.2, 20.0, 및 $25.9 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 에서의 x-선 분말 회절 반사를 특징으로 한다. K형은 18.5, 19.7, 21.4, 26.5, 및 $31.1 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 에서의 x-선 분말 회절 반사를 추가의 특징으로 할 수 있다. 도 8은 K형의 전형적인 분말 x-선 회절도를 도시한다. K형은 1.5수화물일 수 있다. K형은 약 10 내지 약 15%의 중량 감소를 보이는, TGA를 추가의 특징으로 할 수 있다.

다른 구체예에서, 본 발명은 이반드로네이트 나트륨의 고체 결정형(K2형으로 명명)을 제공한다. K2형은 5.1, 6.1, 17.3, 20.1, 및 $21.5 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 에서의 x-선 분말 회절 반사를 특징으로 한다. K2형은 18.6, 19.6, 26.1, 26.8, 및 $31.1 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 에서의 x-선 분말 회절 반사를 추가의 특징으로 할 수 있다. 도 9는 K2형의 전형적인 분말 x-선 회절도를 도시한다. K2형은 약 9 내지 약 10%의 중량 감소를 보이는, TGA를 추가의 특징으로 할 수 있다.

다른 구체예에서, 본 발명은 이반드로네이트 나트륨의 고체 결정형(K3형으로 명명)을 제공한다. K3형은 5.1, 6.2, 17.3, 19.7, 및 $20.1 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 에서의 x-선 분말 회절 반사를 특징으로 한다. K3형은 18.5, 21.5, 23.8, 25.8, 및 $31.1 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 에서의 x-선 분말 회절 반사를 추가의 특징으로 할 수 있다. 도 10은 K3형의 전형적인 분말 x-선 회절도를 도시한다. K3형은 약 7 내지 약 8%의 중량 감소를 보이는, TGA를 추가의 특징으로 할 수 있다.

다른 구체예에서, 본 발명은 이반드로네이트 나트륨의 고체 결정형(Q형으로 명명)을 제공한다. Q형은 5.0, 6.1, 17.2, 25.7, 및 $30.9 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 에서의 x-선 분말 회절 반사를 특징으로 한다. Q형은 16.8, 21.4, 26.7, 29.1, 및 $36.9 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 에서의 x-선 분말 회절 반사를 추가의 특징으로 할 수 있다. 도 11은 Q형의 전형적인 분말 x-선 회절도를 도시한다. Q형은 일수화물 내지 육수화물의 범위 내에 있을 수 있다. Q형은 약 5 내지 약 25%의 중량 감소를 보이는, TGA를 추가의 특징으로 할 수 있다.

다른 구체예에서, 본 발명은 이반드로네이트 나트륨의 고체 결정형(Q1형으로 명명)을 제공한다. Q1형은 4.7, 6.0, 17.2, 26.2, 및 $31.0 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 에서의 x-선 분말 회절 반사를 특징으로 한다. Q1형은 19.5, 21.4, 25.8, 29.1, 및 $37.1 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 에서의 x-선 분말 회절 반사를 추가의 특징으로 할 수 있다. 도 12 및 12a는 Q1형의 전형적인 분말 x-선 회절도를 도시한다. Q1형은 이수화물 내지 삼수화물의 범위 내에 있을 수 있다. Q1형은 약 9 내지 약 16%의 중량 감소를 보이는, TGA를 추가의 특징으로 할 수 있다.

다른 구체예에서, 본 발명은 이반드로네이트 나트륨의 고체 결정형(Q2형으로 명명)을 제공한다. Q2형은 4.9, 6.2, 25.9, 31.0, 및 $37.1 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 에서의 x-선 분말 회절 반사를 특징으로 한다. Q2형은 16.9, 17.3, 19.0, 26.6, 및 $29.2 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 에서의 x-선 분말 회절 반사를 추가의 특징으로 할 수 있다. 도 13 및 13a는 Q2형의 전형적인 분말 x-선 회절도를 도시한다. Q2형은 이수화물 내지 사수화물의 범위 내에 있을 수 있다. Q2형은 약 8 내지 약 17%의 중량 감소를 보이는, TGA를 추가의 특징으로 할 수 있다.

다른 구체예에서, 본 발명은 이반드로네이트 나트륨의 고체 결정형(Q3형으로 명명)을 제공한다. Q3형은 5.9, 17.1, 19.6, 20.2, 및 $21.3 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 에서의 x-선 분말 회절 반사를 특징으로 한다. Q3형은 18.0, 18.5, 23.6, 24.7, 및 $30.8 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 에서의 x-선 분말 회절 반사를 추가의 특징으로 할 수 있다. 도 14는 Q3형의 전형적인 분말 x-선 회절도를 도시한다. Q3형은 약 7 내지 약 9%의 중량 감소를 보이는, TGA를 추가의 특징으로 할 수 있다.

다른 구체예에서, 본 발명은 이반드로네이트 나트륨의 고체 결정형(Q4형으로 명명)을 제공한다. Q4형은 6.1, 17.2, 19.6, 20.3, 및 $21.4 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 에서의 x-선 분말 회절 반사를 특징으로 한다. 추가로 Q4형은 16.9, 18.1, 18.5, 23.7, 및 $24.8 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 에서의 x-선 분말 회절 반사를 특징으로 한다. 도 15는 Q4형의 전형적인 분말 x-선 회절도를 도시한다. Q4형은 약 7 내지 약 8%의 중량 감소를 보이는, TGA를 추가의 특징으로 할 수 있다.

다른 구체예에서, 본 발명은 이반드로네이트 나트륨의 고체 결정형(Q5형으로 명명)을 제공한다. Q5형은 6.1, 17.2, 19.6, 20.1, 및 $21.5 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 에서의 x-선 분말 회절 반사를 특징으로 한다. Q5형은 16.8, 24.7, 25.7, 29.0, 및 $30.9 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 에서의 x-선 분말 회절 반사를 추가의 특징으로 할 수 있다. 도 16은 Q5형의 전형적인 분말 x-선 회절도를 도시한다. Q5형은 약 5 내지 약 11%의 중량 감소를 보이는, TGA를 추가의 특징으로 할 수 있다.

다른 구체예에서, 본 발명은 이반드로네이트 나트륨의 고체 결정형(Q6형으로 명명)을 제공한다. Q6형은 6.1, 17.3, 19.6, 21.5, 및 $30.8 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 에서의 x-선 분말 회절 반사를 특징으로 한다. Q6형은 16.9, 20.2, 25.6, 26.9, 및 $29.1 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 에서의 x-선 분말 회절 반사를 추가의 특징으로 할 수 있다. 도 17은 Q6형의 전형적인 분말 x-선 회절도를 도시한다. Q6형은 약 9 내지 약 10%의 중량 감소를 보이며, TGA를 추가의 특징으로 할 수 있다.

다른 구체예에서, 본 발명은 이반드로네이트 나트륨의 고체 결정형(QQ형으로 명명)을 제공한다. QQ형은 6.2, 25.9, 26.7, 31.1, 및 $37.2 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 에서의 x-선 분말 회절 반사를 특징으로 한다. QQ형은 16.9, 17.3, 21.5, 24.7, 및 $29.2 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 에서의 x-선 분말 회절 반사를 추가의 특징으로 할 수 있다. 도 18은 QQ형의 전형적인 분말 x-선 회절도를 도시한다. 이 결정형은 예컨대 3일간 40°C 에서 100% 상대 습도 하에 저장되었을 경우 5%를 초과하여 다른 다형태로 변형되지 않는다. 또한 QQ형은 $100\ \mu$ 이하, 바람직하게는 $60\ \mu$ 이하의 입도 분포를 갖는다. Q2형은 일수화물 내지 삼수화물의 범위 내에 있을 수 있다. QQ형은 약 5 내지 약 12%의 중량 감소를 보이는, TGA를 추가의 특징으로 할 수 있다.

광학 현미경은 입자의 최대 크기 및 형태를 직접 관찰 및 평가하는 데 사용할 수 있다. (실리콘 유체 중 샘플로서)재료의 현탁액을 슬라이드에 두고 현미경의 여러 가지 렌즈로 관찰할 수 있다. 입도는 내부 구경 기준으로 어림잡을 수 있다.

다른 구체예에서, 본 발명은 이반드로네이트 나트륨의 고체 결정형(R형으로 명명)을 제공한다. R형은 5.3, 6.0, 17.2, 18.7, 및 $20.0 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 에서의 x-선 분말 회절 반사를 특징으로 한다. R형은 20.5, 25.0, 26.5, 29.1, 및 $31.0 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 에서의 x-선 분말 회절 반사를 추가의 특징으로 할 수 있다. 도 19는 R형의 전형적인 분말 x-선 회절도를 도시한다. R형은 헤미에탄올레이트 및/또는 일수화물일 수 있다. R형은 약 10 내지 약 11%의 중량 감소를 보이는, TGA를 추가의 특징으로 할 수 있다.

다른 구체예에서, 본 발명은 이반드로네이트 나트륨의 고체 결정형(S형으로 명명)을 제공한다. S형은 4.8, 5.1, 5.3, 5.4, 및 $6.1 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 에서의 x-선 분말 회절 반사를 특징으로 한다. S형은 10.5, 21.0, 26.3, 33.0, 및 $38.2 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 에서의 x-선 분말 회절 반사를 추가의 특징으로 할 수 있다. 도 20 및 20a는 S형의 전형적인 분말 x-선 회절도를 도시한다. S형은 헤미에탄올레이트 및/또는 반수화물일 수 있다. S형은 약 11 내지 약 12%의 중량 감소를 보이는, TGA를 추가의 특징으로 할 수 있다.

다른 구체예에서, 본 발명은 이반드로네이트 나트륨의 고체 결정형(T형으로 명명)을 제공한다. T형은 6.2, 15.7, 26.3, 32.6, 및 $35.6 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 에서의 x-선 분말 회절 반사를 특징으로 한다. T형은 17.6, 19.4, 26.9, 31.7, 및 $38.7 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 에서의 x-선 분말 회절 반사를 추가의 특징으로 할 수 있다. 도 21은 T형의 전형적인 분말 x-선 회절도를 도시한다. T형은 약 5 내지 약 7%의 중량 감소를 보이는, TGA를 추가의 특징으로 할 수 있다.

다른 구체예에서, 본 발명은 고체 무정형 이반드로네이트 나트륨을 제공한다. 도 22는 무정형 이반드로네이트 나트륨의 전형적인 분말 x-선 회절도를 도시한다. 무정형은 약 6.8 내지 약 24.4%의 중량 감소를 보이는, TGA를 추가의 특징으로 할 수 있다.

다른 구체예에서, 본 발명은 용매 중에 이반드로네이트 나트륨을 용해시키는 단계 및 이 반응 혼합물로부터 이반드로네이트 나트륨의 결정형을 분리시키는 단계를 포함하는, 이반드로네이트 나트륨의 결정형의 제조 방법을 제공한다.

다른 구체예에서, 본 발명은 수산화나트륨을 이반드로네이트(바람직하게는 무정형 이반드로네이트)과, 용매와 조합하는 단계 및, 이 조합물로부터 이반드로네이트 나트륨의 결정형을 분리하는 단계를 포함하는, 이반드로네이트 나트륨의 결정형의 제조 방법을 제공한다. 용매는 유기 용매, 예컨대 $\text{C}_3\text{-C}_7$ 케톤 또는 에스테르, $\text{C}_1\text{-C}_3$ 알콜, 또는 아세토니트릴; 물; 또는 이들의

혼합물일 수 있다. 본 발명의 이 구체예에서 사용하기 바람직한 용매에는 아세톤, 메탄올, 에탄올, 이소프로판올, 아세토니트릴, 물, 및 이들의 혼합물이 포함된다. 수산화나트륨은 고체, 수성상일 수 있거나, 또는 바람직하게는, 수산화나트륨은 수산화나트륨 및 이반드로네이트 나트륨이 조합되는 용매 중 용액으로 존재한다. 결정 이반드로네이트 나트륨은 바람직하게는 약 3 내지 약 5, 바람직하게는 약 4의 pH를 갖는 용액으로부터 침전된다.

최초의 조합물은 용액일 수 있고 통상적으로 그러하다. 본 발명의 방법에는 용액을 반응매와 조합하는 단계가 더 포함될 수 있다. 본원에서 사용한 바와 같이, 반응매는 물질 X가 용액으로부터 더 빠르게 또는 반응매가 없는 같은 조건 하의 같은 용액으로부터 침전하는 것보다 훨씬 많이 침전되도록 하는 액체이다. 용액을 반응매에 첨가하거나 또는 그 반대로 첨가할 수 있다. 반응매는 적가하거나 전부 한번에 첨가할 수 있다. 반응매는 예를 들어, C₃-C₇ 케톤 또는 에스테르, 예컨대 아세톤; C₁-C₄ 알콜, 예컨대 메탄올, 에탄올, 이소프로판올, 1-부탄올, 또는 2-부탄올; DMSO; 아세토니트릴; 테트라히드로푸란; 또는 C₅-C₇ 환식 또는 비환식 포화 탄화수소, 예컨대 헥산을 포함하는 유기 용매일 수 있다.

또한 본 발명의 방법에는, 조합물(용액일 수 있음)을 가열하는 단계 및/또는 조합물을 냉각시키는 단계가 포함될 수 있다. 예를 들면, 조합물은 실온 이상, 약 50℃ 내지 약 130℃, 바람직하게는 대략 환류 온도 이하의 온도로 가열할 수 있다. 조합물은 약 실온 내지 약 0℃, 바람직하게는 약 실온의 온도로 냉각시킬 수 있다. 용액은 한번에 또는 단계적으로 냉각시킬 수 있다. 냉각 단계를 이반드로네이트 및 NaOH로 시작하는 방법으로 실시할 경우, 용액을 바람직하게는 단계적으로 냉각시키고, 가장 바람직하게는 먼저 실온으로 냉각시킨 다음, 빙조로 더 냉각시킨다.

바람직하게는, 조합물은 용액이고, 이 용액을 1 이상의 단계 동안 교반하여 완전한 침전을 촉진한다. 바람직하게는, 이 용액을 약 10분 내지 약 72시간, 바람직하게는 약 1 내지 약 20시간, 가장 바람직하게는 약 16시간 동안 1 이상의 단계 내내 교반한다.

결정형의 분리는 업계에 공지된 임의의 방법으로 실시할 수 있다. 예를 들면, 결정형을 흡인 여과로 분리할 수 있다. 이 방법에는 침전된 결정형을 세정 및/또는 건조하는 단계가 더 포함될 수도 있다. 예를 들면, 결정형을 용해에 사용한 동일한 용매로 세정할 수 있다. 세정한 것을 진공 오븐에서 약 50℃로 약 24시간 동안 건조할 수 있거나 또는 증발시켜 건조할 수 있다.

한 구체예에서 본 발명은, 디메틸설폭시드(DMSO) 중에 이반드로네이트 나트륨을 용해시켜 용액을 형성하는 단계, 이 용액을 부탄올과 조합하여 슬러리를 형성하는 단계, 이 슬러리로부터 이반드로네이트 나트륨 C형을 분리하는 단계를 포함하는, 이반드로네이트 나트륨 C형의 제조 방법을 제공한다. 바람직하게는, 상기 용액을 약 120℃ 내지 약 125℃의 온도로 가열한다. 바람직하게는, 이 가열된 온도에서 상기 슬러리를 약 1 내지 5시간 동안, 더 바람직하게는 약 3시간 동안 교반한다. 바람직하게는, 이 방법은 슬러리를 대략 실온으로 냉각시키는 단계를 더 포함한다.

한 구체예에서 본 발명은, 수중에 이반드로네이트 나트륨을 용해시켜 용액을 형성하는 단계, 이 용액을 아세톤과 조합하여 슬러리를 형성하는 단계, 이 슬러리로부터 결정 이반드로네이트 나트륨을 분리하는 단계를 포함하는, 이반드로네이트 나트륨 D형의 제조 방법을 제공한다. 바람직하게는, 이 방법은 상기 용액을 대략 환류 온도로 가열하는 단계를 포함한다. 바람직하게는, 상기 슬러리를 약 1 내지 약 5시간, 바람직하게는 약 4.5시간 동안 대략 환류 온도에서 교반한다. 바람직하게는, 이 방법은 대략 실온으로 슬러리를 냉각시키는 단계를 더 포함한다.

다른 구체예에서, 본 발명은 수중에 이반드로네이트 나트륨을 용해시켜 용액을 형성하는 단계, 이 용액을 메탄올 또는 1-부탄올과 조합하여 슬러리를 형성하는 단계, 이 슬러리로부터 이반드로네이트 나트륨 E형을 분리하는 단계를 포함하는, 이반드로네이트 나트륨 E형의 제조 방법을 제공한다. 이 방법은 상기 용액을 가열하고 냉각시키는 단계도 포함할 수 있다. 이 방법에 용액을 가열하는 단계가 포함될 경우, 용액을 바람직하게는 대략 환류 온도로 가열한다. 용액을 가열하는 경우, 슬러리를 바람직하게는 대략 환류 온도에서 약 1 내지 약 5시간, 더 바람직하게는 약 4 내지 약 4.5시간 동안 교반한다. 가열된 슬러리를 대략 실온으로 더 냉각시킬 수 있다. 임의로, 1-부탄올을 사용할 경우, 이 방법을 대략 실온에서 실시한다.

한 구체예에서, 본 발명은 수중에 이반드로네이트 나트륨을 용해시켜 용액을 형성하고, 이 용액을 이소프로판올과 조합하여 슬러리를 형성하며, 이 슬러리로부터 이반드로네이트 나트륨 F형을 분리하는 단계를 포함하는, 이반드로네이트 나트륨 F형의 제조 방법을 제공한다. 바람직하게는, 이 방법에 상기 용액을 대략 환류 온도로 가열하는 단계가 포함된다. 바람직하게는, 상기 슬러리를 대략 환류 온도에서 약 1 내지 약 5시간, 더 바람직하게는 4시간 동안 교반한다. 바람직하게는, 이 방법에 슬러리 대략 실온으로 냉각시키는 단계가 더 포함된다.

다른 구체예에서, 본 발명은 수산화나트륨을 물 및 이소프로판올의 혼합물(물 대 이소프로판올의 비율은 약 20:80 내지 약 60:40임) 중 이반드론산과 조합하는 단계, 이 반응 혼합물로부터 이반드로네이트 나트륨 F형을 분리하는 단계를 포함하는, 이반드로네이트 나트륨 F형의 제조 방법을 제공한다. 바람직하게는, 이 방법은 상기 반응 혼합물을 대략 환류 온도로 가열하는 단계를 포함한다. 바람직하게는, 상기 반응 혼합물을 대략 환류 온도에서 약 0.5 내지 약 5시간 동안 교반한다. 바람직하게는, 이 방법은 슬러리를 대략 실온으로 냉각시키는 단계를 포함한다.

한 구체예에서, 본 발명은 수중에 이반드로네이트 나트륨을 용해시켜 용액을 형성하는 단계, 이 용액을 DMSO와 조합하여 슬러리를 형성하는 단계, 이 슬러리로부터 이반드로네이트 나트륨 G형을 분리하는 단계를 포함하는, 이반드로네이트 나트륨 G형의 제조 방법을 제공한다. 바람직하게는, 상기 용액을 대략 실온에 둔다. 바람직하게는, 상기 슬러리를 대략 실온에서 약 16시간 동안 교반한다.

다르게는, 본 발명의 방법은 DMSO 중에 이반드로네이트 나트륨을 용해시켜 용액을 형성하는 단계, 이 용액을 에탄올과 조합하여 슬러리를 형성하는 단계, 이 용액으로부터 이반드로네이트 나트륨 G형을 분리하는 단계를 포함한다. 바람직하게는, 이 방법은 상기 용액을 약 120℃ 내지 약 125℃, 더 바람직하게는 약 120℃로 가열하는 단계를 포함한다. 바람직하게는, 용액을 실온으로 더 냉각시키고 약 16시간 동안 교반한다. 바람직하게는, 상기 슬러리를 대략 실온에서 약 1 내지 약 3시간, 더 바람직하게는 약 2시간 동안 교반한다.

한 구체예에서, 본 발명은 수중에 이반드로네이트 나트륨을 용해시켜 용액을 형성하는 단계, 이 용액을 메탄올, 에탄올, 또는 이소프로판올과 조합하여 슬러리를 형성하는 단계, 이 슬러리로부터 이반드로네이트 나트륨 H형을 분리하는 단계를 포함하는, 이반드로네이트 나트륨 H형의 제조 방법을 제공한다. 바람직하게는, 상기 용액을 대략 실온에 둔다. 바람직하게는, 상기 슬러리를 대략 실온에서 약 16시간 동안 교반한다.

한 구체예에서, 본 발명은 수중에 이반드로네이트 나트륨을 용해시켜 용액을 형성하는 단계, 이 용액을 DMSO와 조합하여 슬러리를 형성하는 단계, 이 슬러리로부터 이반드로네이트 나트륨 J형을 분리하는 단계를 포함하는, 이반드로네이트 나트륨 J형의 제조 방법을 제공한다. 바람직하게는, 이 방법은 상기 용액을 대략 환류 온도로 가열하는 단계를 포함한다. 바람직하게는, 상기 슬러리를 대략 환류 온도에서 약 1 내지 약 10시간, 더 바람직하게는 약 6시간 동안 교반한다. 바람직하게는, 이 방법은 슬러리를 대략 실온으로 냉각시키는 단계를 더 포함한다.

다른 구체예에서, 본 발명은 수산화나트륨을 이소프로판올 중 이반드론산과 조합하는 단계, 그 용액으로부터 이반드로네이트 나트륨 K형을 분리하는 단계를 포함하는, 이반드로네이트 나트륨 K형의 제조 방법을 제공한다. 바람직하게는, 이 방법은 반응 혼합물을 대략 환류 온도로 가열하는 단계를 포함한다. 바람직하게는, 상기 반응 혼합물을 대략 환류 온도에서 약 1 내지 약 5시간, 더 바람직하게는 약 4시간 동안 교반한다. 바람직하게는, 이 방법은 슬러리를 대략 실온으로 냉각시키는 단계를 더 포함한다.

한 구체예에서, 본 발명은 수중에 이반드로네이트 나트륨을 용해시키는 단계, 그 반응 혼합물로부터 이반드로네이트 나트륨 K2형을 분리하는 단계를 포함하는, 이반드로네이트 나트륨 K2형의 제조 방법을 제공한다. 바람직하게는, 이 방법은 상기 반응 혼합물을 대략 환류 온도로 가열하는 단계를 포함한다. 바람직하게는, 이 방법은 상기 반응 혼합물을 대략 실온으로 냉각시키는 단계를 포함한다.

다른 구체예에서, 본 발명은 수산화나트륨을 수중에 이반드론산과 조합하여 용액을 형성하는 단계, 이 용액을 이소프로판올과 조합하여 슬러리를 형성하는 단계, 이 슬러리로부터 이반드로네이트 나트륨 K3형을 분리하는 단계를 포함하는, 이반드로네이트 나트륨 K3형의 제조 방법을 제공한다. 바람직하게는, 이 방법은 수중에 이반드론산의 용액을 약 70℃로 가열하는 단계를 포함한다. 바람직하게는, 상기 이소프로판올은 저온이고, 상기 슬러리는 바람직하게는 약 0℃로 더 냉각시킨다. 바람직하게는, 슬러리를 약 0℃에서 약 16시간 동안 교반한다.

한 구체예에서, 본 발명은 수중에 이반드로네이트 나트륨을 용해시켜 용액을 형성하는 단계, 이 용액을 아세톤 또는 아세토니트릴과 조합하여 슬러리를 형성하는 단계, 이 용액으로부터 이반드로네이트 나트륨 Q형을 분리하는 단계를 포함하는, 이반드로네이트 나트륨 Q형의 제조 방법을 제공한다. 바람직하게는, 상기 용액을 대략 실온에 둔다. 바람직하게는, 상기 슬러리를 대략 실온에서 약 16시간 동안 교반한다. 임의로, 용매가 아세톤인 경우, 상기 용액을 대략 환류 온도로 가열하고, 슬러리를 대략 환류 온도에서 약 4 내지 약 5시간 동안 교반한다. 바람직하게는, 슬러리를 대략 환류 온도에 둘 경우, 이 방법은 슬러리를 대략 실온으로 냉각시키는 단계를 더 포함한다.

다른 구체예에서, 본 발명은 수산화나트륨을 아세톤, 에탄올, 물, 또는 물과 아세토니트릴의 혼합물(물 대 아세토니트릴의 비율은 약 20:80 또는 약 60:40임) 중 이반드로산과 조합하는 단계, 그 반응 혼합물로부터 이반드로네이트 나트륨 Q형을 분리하는 단계를 포함하는, 이반드로네이트 나트륨 Q형의 제조 방법을 제공한다. 용매가 물인 경우, 이 방법은 상기 반응 혼합물을 아세톤과 조합하는 단계를 더 포함한다. 용매가 물인 경우, 반응 혼합물을 바람직하게는 실온에 둔다. 용매가 아세톤, 에탄올, 또는 물과 아세토니트릴의 혼합물(물 대 아세토니트릴의 비율은 약 20:80 또는 약 60:40임)인 경우, 반응 혼합물을 바람직하게는 환류 온도에 둔 뒤, 그 반응 혼합물을 대략 실온으로 냉각시킨다.

한 구체예에서, 본 발명은 수중에 이반드로네이트 나트륨을 용해시켜 용액을 형성하는 단계, 이 용액을 2-부탄올 또는 테트라히드로푸란과 조합하여 슬러리를 형성하는 단계, 이 슬러리로부터 이반드로네이트 나트륨 Q1형을 분리하는 단계를 포함하는, 이반드로네이트 나트륨 Q1형의 제조 방법을 제공한다. 바람직하게는, 상기 용액을 대략 실온에 둔다. 바람직하게는, 상기 슬러리를 대략 실온에서 약 16시간 동안 교반한다.

한 구체예에서, 본 발명은 수중에 이반드로네이트 나트륨을 용해시켜서 용액을 형성하는 단계, 이 용액을 아세토니트릴과 조합하여 슬러리를 형성하는 단계, 이 슬러리로부터 이반드로네이트 나트륨 Q2형을 분리하는 단계를 포함하는, 이반드로네이트 나트륨 Q2형의 제조 방법을 제공한다. 바람직하게는, 이 방법은 반응 혼합물을 대략 환류 온도로 가열하는 단계를 포함한다. 바람직하게는, 이 방법은 상기 슬러리를 대략 환류 온도에서 약 1 내지 약 5시간, 바람직하게는 4.5시간 동안 교반하는 단계를 포함한다. 바람직하게는, 이 방법은 슬러리를 대략 실온으로 냉각시키는 단계를 포함한다.

다른 구체예에서, 본 발명은 수산화나트륨을 수중에 이반드로산과 조합하여 용액을 형성하는 단계, 이 용액을 2-부탄올과 조합하는 단계, 그 반응 혼합물로부터 이반드로네이트 나트륨 Q2를 분리하는 단계를 포함하는, 이반드로네이트 나트륨 Q2형의 제조 방법을 제공한다. 바람직하게는, 상기 용액을 대략 실온에 둔다. 바람직하게는, 상기 반응 혼합물을 대략 실온에서 약 16시간 동안 교반한다.

다른 구체예에서, 본 발명은 수산화나트륨을 메탄올 또는 물과 메탄올의 혼합물(물 대 메탄올의 비율은 약 60:40임) 중 이반드로산과 조합하는 단계, 그 반응 혼합물로부터 이반드로네이트 나트륨 Q3형을 분리하는 단계를 포함하는, 이반드로네이트 나트륨 Q3형의 제조 방법을 제공한다. 바람직하게는, 상기 반응 혼합물을 대략 환류 온도로 가열한다. 바람직하게는, 이 방법은 반응 혼합물을 대략 환류 온도에서 약 1 내지 약 5시간 동안 교반하는 단계를 포함한다. 바람직하게는, 이 방법은 반응 혼합물을 대략 실온으로 냉각시키는 단계를 포함한다.

다른 구체예에서, 본 발명은 수산화나트륨을 수중에 이반드로산과 조합하여 용액을 형성하는 단계, 이 용액을 아세톤과 조합하는 단계, 그 반응 혼합물로부터 이반드로네이트 나트륨 Q4형을 분리하는 단계를 포함하는, 이반드로네이트 나트륨 Q4형의 제조 방법을 제공한다. 바람직하게는, 상기 용액을 대략 환류 온도로 가열한다. 바람직하게는, 상기 아세톤은 저온의 아세톤이다. 바람직하게는, 아세톤을 첨가한 경우, 반응 혼합물을 약 0℃ 내지 약 5℃, 더 바람직하게는 약 3℃에서, 약 1 내지 약 5시간 동안, 더 바람직하게는 약 2시간 동안 교반한다.

다른 구체예에서, 본 발명은 수산화나트륨을 물과 아세토니트릴의 혼합물(물 대 아세토니트릴의 비율은 약 40:60임), 에탄올, 또는 메탄올 중 이반드로산과 조합하는 단계, 그 반응 혼합물로부터 이반드로네이트 나트륨 Q5형을 분리하는 단계를 포함하는, 이반드로네이트 나트륨 Q5형의 제조 방법을 제공한다. 용매가 에탄올인 경우, 상기 수산화나트륨은 바람직하게는 수성 NaOH이다. 바람직하게는, 용매가 에탄올 또는 메탄올인 경우, 그 반응 혼합물을 대략 실온에 둔다. 바람직하게는, 용매가 물 및 아세토니트릴(물 대 아세토니트릴의 비는 약 40:60임)인 경우, 그 반응 혼합물을 바람직하게는 대략 환류 온도로 가열한 후, 대략 실온으로 냉각시킨다.

다른 구체예에서, 본 발명은 수산화나트륨을 약 96% 에탄올 중 이반드로산과 조합하는 단계, 그 반응 혼합물로부터 이반드로네이트 나트륨 Q6형을 분리하는 단계를 포함하는, 이반드로네이트 나트륨 Q6형의 제조 방법을 제공한다. 바람직하게는, 상기 수산화나트륨을 대략 환류 온도에서 이반드로산 및 96% 에탄올의 용액에 첨가한다. 바람직하게는, 이 방법에 상기 반응 혼합물을 대략 실온에서 약 10 내지 약 30시간, 바람직하게는 약 20시간 동안 교반하는 단계가 포함된다.

한 구체예에서, 본 발명은 수중에 이반드로네이트 나트륨을 용해시켜 용액을 형성하는 단계, 이 용액을 THF와 조합하여 슬러리를 형성하는 단계, 이 슬러리로부터 이반드로네이트 나트륨 QQ형을 분리하는 단계를 포함하는, 이반드로네이트 나트륨 QQ형의 제조 방법을 제공한다. 바람직하게는, 상기 슬러리를 대략 실온에서 약 16시간 동안 교반한다.

다른 구체예에서, 본 발명은 수산화나트륨을 물과 아세톤의 혼합물(물 대 아세톤의 비율은 약 40:60임), 에탄올, 또는 수중에 이반드로산과 혼합하여 용액을 형성하는 단계, 이 용액으로부터 이반드로네이트 나트륨 QQ형을 분리하는 단계를 포함

하는, 이반드로네이트 나트륨 QQ형의 제조 방법을 제공한다. 용매가 에탄올인 경우, 그 에탄올은 바람직하게는 약 93% 에탄올이다. 다르게는, 용매는 에탄올일 수 있고 이반드로네이트 나트륨은 물과 함께 용액에 첨가한다. 용매가 물인 경우, 이반드로네이트 나트륨은 에탄올과 슬러리에 첨가한다.

또 다른 구체예에서, 본 발명은 수중에 이반드로네이트 나트륨을 용해시켜 용액을 형성하는 단계, 이 용액을 포화 상태의 아세톤 하에 유지시키는 단계, 그 용액을 디캔팅하여 이반드로네이트 나트륨 QQ형을 얻는 단계를 포함하는, 이반드로네이트 나트륨 QQ형의 제조 방법을 제공한다.

한 구체예에서, 본 발명은 수중에 이반드로네이트 나트륨을 용해시켜 용액을 형성하는 단계, 이 용액을 에탄올과 조합하여 슬러리를 형성하는 단계, 이 슬러리로부터 이반드로네이트 나트륨 R형을 분리하는 단계를 포함하는, 이반드로네이트 나트륨 R형의 제조 방법을 제공한다. 바람직하게는, 상기 슬러리를 실온에서 약 16시간 동안 교반한다.

다른 구체예에서, 본 발명은 수산화나트륨을 물과 에탄올의 혼합물(물 대 에탄올의 비율은 약 60:40임) 또는 물과 메탄올의 혼합물(물 대 메탄올의 비율은 약 20:80 내지 약 40:60임) 중 이반드로네이트 나트륨과 조합하는 단계, 그 반응 혼합물로부터 이반드로네이트 나트륨 R형을 분리하는 단계를 포함하는, 이반드로네이트 나트륨 R형의 제조 방법을 제공한다. 바람직하게는, 상기 반응 혼합물을 대략 환류 온도에 둔다. 바람직하게는, 이 방법은 반응 혼합물을 대략 실온으로 냉각시키는 단계를 더 포함한다.

다른 구체예에서, 본 발명은 수산화나트륨을 물과 에탄올의 혼합물(물 대 에탄올의 비율은 약 40:60임) 중 이반드로네이트 나트륨과 조합하는 단계, 그 반응 혼합물로부터 이반드로네이트 나트륨 S형을 분리하는 단계를 포함하는, 이반드로네이트 나트륨 S형의 제조 방법을 제공한다. 바람직하게는, 이 방법은 상기 반응 혼합물을 대략 환류 온도에서 약 1 내지 약 5시간, 가장 바람직하게는 약 3.5시간 동안 교반하는 단계를 포함한다.

다른 구체예에서, 본 발명은 수산화나트륨을 물과 아세톤의 혼합물(물 대 아세톤의 비율은 약 20:80임) 중 이반드로네이트 나트륨과 조합하는 단계, 그 반응 혼합물로부터 이반드로네이트 나트륨 T형을 분리하는 단계를 포함하는, 이반드로네이트 나트륨 T형의 제조 방법을 제공한다. 바람직하게는, 이 방법은 상기 반응 혼합물을 대략 환류 온도에서 약 1 내지 약 5시간, 가장 바람직하게는 약 1.5시간 동안 교반하는 단계를 포함한다. 바람직하게는, 이 방법은 반응 혼합물을 대략 실온으로 냉각시키는 단계를 더 포함한다.

한 구체예에서, 본 발명은 DMSO 중 이반드로네이트 나트륨을 용해시켜 용액을 형성하는 단계, 이 용액을 아세톤과 조합하여 슬러리를 형성하는 단계, 이 슬러리로부터 무정형 이반드로네이트 나트륨을 분리하는 단계를 포함하는, 무정형 이반드로네이트 나트륨의 제조 방법을 제공한다. 바람직하게는, 이 방법은 용액을 약 120°C의 온도로 가열하는 단계를 포함한다. 바람직하게는, 상기 슬러리를 대략 환류 온도에서 10분 내지 약 5시간, 더 바람직하게는 약 10분 내지 약 3.5시간 동안 교반한다. 바람직하게는, 본 방법은 용액을 대략 실온으로 냉각시키는 단계를 더 포함한다.

다른 구체예에서, 본 발명은 수산화나트륨을 물과 에탄올의 혼합물(물 대 에탄올의 비율은 약 80:20임), 물과 이소프로판올의 혼합물(물 대 이소프로판올의 비율은 약 80:20임), 아세트니트릴, 물과 아세트니트릴의 혼합물(물 대 아세트니트릴의 비율은 약 60:40 내지 약 80:20임), 또는 수중에 이반드로네이트 나트륨과 조합하는 단계, 그 반응 혼합물로부터 무정형 이반드로네이트 나트륨을 분리하는 단계를 포함하는, 무정형 이반드로네이트 나트륨의 제조 방법을 제공한다. 이 방법은 용액을 반응매와 조합하는 단계를 더 포함할 수 있다. 예를 들면, 용매가 아세트니트릴인 경우, 아세톤을 반응 혼합물과 조합할 수 있다. 용매가 물인 경우, 헥산을 용액과 조합할 수 있다.

한 구체예에서, 이반드로네이트 나트륨의 용액을 분무 건조하여 무정형 이반드로네이트 나트륨을 얻는다. 용어 "분무 건조"는 광의로는 액체 혼합물을 작은 비말로 분쇄하고(분무), 그 혼합물로부터 용매를 빠르게 제거하는 것을 수반하는 방법을 의미한다. 전형적인 분무 건조 장치에서, 강한 추진력은, 건조 기체를 제공함으로써 제공할 수 있는 비말로부터 용매를 증발시킨다. 분무 건조는 본 발명의 공정 중에 종래의 방법으로 실시할 수 있다(참조: Remington, *The Science and Practice of Pharmacy* 681, 20th ed., 2000). 본 발명에 사용하는 건조 기체는 비활성 기체, 예컨대 질소, 질소-농축 공기, 및 아르곤이 바람직하긴 하지만, 임의의 적합한 기체일 수 있다. 질소 기체는 본 발명의 방법의 용도에 특히 바람직한 건조 기체이다. 분무 건조로 생성된 이반드로네이트 나트륨 생성물은, 사이클론 또는 여과기를 사용하는 것과 같은 업제에서 통상적으로 사용하는 기술에 의해 회수할 수 있다. 바람직하게는, 수중에 이반드로네이트 나트륨의 용액을 분무 건조하여 무정형 이반드로네이트 나트륨을 얻는다.

본 발명의 약학 제제에는 결정 이반드로네이트 나트륨, 예컨대 본원에 개시된 형태, 또는 무정형 이반드로네이트 나트륨, 및 임의로 이반드로네이트 나트륨의 1 이상의 다른 형태가 포함된다. 활성 성분에 더하여, 본 발명의 약학 제제는 1 이상의 부형제를 포함할 수 있다. 부형제는 여러 가지 목적으로 제제에 첨가한다.

희석제로 고체 약학 조성물의 부피를 증대시키고, 환자 및 간병인이 더 취급하기 용이한 조성물을 포함하는 약학 제형을 제조할 수 있다. 고체 약학 조성물에 사용하는 희석제에는, 예컨대 미세정질 셀룰로오스(예를 들면, Avicel®), 초미세 셀룰로오스, 락토오스, 전분, 호화 전분, 탄산칼슘, 황산칼슘, 당, 텍스트레이트, 텍스트린, 텍스트로스, 이염기성 인산칼슘 이수화물, 삼염기성 인산칼슘, 고령토, 탄산마그네슘, 산화마그네슘, 말토덱스트린, 만니톨, 폴리메타크릴레이트(예를 들면, Eudragit®), 염화칼륨, 분말 셀룰로오스, 염화나트륨, 소르비톨, 및 탈크가 포함된다.

정제와 같은, 제형으로 압축한 고체 약학 조성물에는, 압축 후에 활성 성분 및 다른 부형제가 함께 결합하도록 돕는 작용을 하는 부형제가 포함될 수 있다. 고체 약학 조성물에 사용하는 결합체에는 아카시아, 알긴산, 카르보머(예를 들면, 카르보폴), 카르복시메틸셀룰로오스 나트륨, 텍스트린, 에틸 셀룰로오스, 젤라틴, 구아검, 식물성 경화유, 히드록시에틸 셀룰로오스, 히드록시프로필 셀룰로오스(예를 들면, Klucel®), 히드록시프로필 메틸 셀룰로오스(예를 들면, Methocel®), 액체 글루코오스, 마그네슘 알루미늄 실리케이트, 말토덱스트린, 메틸셀룰로오스, 폴리메타크릴레이트, 포비돈(예를 들면, Kollidon®, Plasdone®), 호화 전분, 알긴산나트륨, 및 전분이 포함된다.

환자의 위(胃)에서, 압축된 고체의 약학 조성물의 용해도는 이 조성물에 붕괴제를 첨가함으로써 증가시킬 수 있다. 붕괴제에는 알긴산, 카르복시메틸셀룰로오스 칼슘, 카르복시메틸셀룰로오스 나트륨(예를 들면, Ac-Di-Sol®, Primellose®), 콜로이드성 이산화규소, 크로스카멜로스 나트륨, 크로스포비돈(예를 들면, Kollidon®, Polyplasdone®), 구아검, 마그네슘 알루미늄 실리케이트, 메틸 셀룰로오스, 미세정질 셀룰로오스, 폴라크릴린 칼륨, 분말 셀룰로오스, 호화 전분, 알긴산나트륨, 전분 글리콜산 나트륨(예를 들면, Explotab®), 및 전분이 포함된다.

유동화제는 비-압축된 고체 조성물의 유동성을 증진시키고 투약의 정확성을 개선시키기 위해 첨가될 수 있다. 유동화제와 같은 작용을 할 수 있는 부형제에는 콜로이드성 이산화규소, 삼규산마그네슘, 분말 셀룰로오스, 전분, 탈크 및 삼염기성 인산칼슘이 포함된다.

정제와 같은 제형을 분말 조성물의 압축으로 제조할 때, 조성물에 펀치(punch) 및 다이로 압력을 가한다. 일부 부형제 및 활성 성분은 펀치 및 다이의 표면에 부착하려는 경향이 있어 생성물이 점부식 및 다른 표면의 불균일성을 갖는 원인이 될 수 있다. 부착을 감소시키고 생성물이 염료로부터 방출되기 쉽도록 하기 위해, 윤활제를 조성물에 첨가할 수 있다. 윤활제에는 스테아린산마그네슘, 스테아린산칼슘, 글리세릴 모노스테아레이트, 글리세릴 팔미토스테아레이트, 피마자 경화유, 식물성 경화유, 광유, 폴리에틸렌 글리콜, 벤조산나트륨, 라우릴황산나트륨, 스테아릴푸마르산나트륨, 스테아르산, 탈크 및 스테아르산아연이 포함된다.

향미제 및 향미증진제는 제형을 환자에게 좀 더 입맛에 맞게 만들 수 있다. 본 발명의 조성물에 포함될 수도 있는, 약학 생성물을 위한 일반적인 향미제 및 향미증진제에는 말톨, 바닐린, 에틸 바닐린, 멘톨, 시트르산, 푸마르산, 에틸 말톨 및 타르타르산이 포함된다.

고체 및 액상 조성물도 그들의 외관을 개선시키고 또는 환자들이 생성물 및 단위 투약 수준을 확인하기 쉽도록 하기 위해 임의의 약학적 허용 착색제를 사용하여 염색할 수 있다.

본 발명의 액상의 약학 조성물에서, 이반드로네이트 나트륨 및 임의의 다른 고체 부형제는, 물, 식물성 유지, 알콜, 폴리에틸렌 글리콜, 프로필렌 글리콜 또는 글리세린과 같은 액상 담체에서 용해시키거나 또는 현탁시킬 수 있다.

액상의 약학 조성물은 활성 성분이나 또는 액상 담체에 용해되지 않는 다른 부형제를 조성물을 통해 균일하게 분산시키기 위하여 유화제를 포함할 수 있다. 본 발명의 액상 조성물에 유용할 수 있는 유화제에는, 예를 들어 젤라틴, 난황, 카세인, 콜레스테롤, 아카시아, 트래거캔스, 콘드루스, 펙틴, 메틸 셀룰로오스, 카르보머, 세토스테아릴 알콜 및 세틸 알콜이 포함된다.

본 발명의 액상 약학 조성물은 또한 제품의 맛을 개선시키고 및/또는 위장관의 내벽을 덮을 수 있도록 점증제를 포함할 수 있다. 그런 제제에는 아카시아, 알긴산 벤토나이트, 카르보머, 카르복시메틸셀룰로오스 칼슘 또는 나트륨, 세토스테아릴

알콜, 메틸셀룰로오스, 에틸셀룰로오스, 젤라틴 구아검, 히드록시에틸 셀룰로오스, 히드록시프로필 셀룰로오스, 히드록시프로필 메틸 셀룰로오스, 말토덱스트린, 폴리비닐 알콜, 포비돈, 탄산프로필렌, 알긴산 프로필렌 글리콜, 알긴산나트륨, 전분 글리콜산 나트륨, 전분 트래거캔스 및 크산탄검이 포함된다.

감미제, 예컨대 소르비톨, 사카린, 나트륨 사카린, 수크로오스, 아스파탐, 과당, 만니톨 및 전화당을 첨가하여 맛을 개선시킬 수 있다.

알콜, 벤조산나트륨, 부틸화 히드록시톨루엔, 부틸화 히드록시아니솔, 및 에틸렌디아민 테트라아세트산과 같은 보존제 및 킬레이트제를 소화에 안전한 수준으로 첨가하여 저장 안정성을 향상시킬 수 있다.

본 발명에 있어서, 액상 조성물은 글루콘산, 젖산, 시트르산 또는 아세트산, 글루콘산나트륨, 젖산나트륨, 시트르산나트륨 또는 아세트산나트륨과 같은 완충제도 포함할 수 있다. 부형제 및 사용되는 양의 선정은 경험을 기초로 하고 이 분야의 표준 절차 및 참고 자료를 고려하여 제제학자들이 용이하게 결정할 수 있다.

본 발명의 고체 조성물에는 분말, 과립물, 응집물 및 압축 조성물이 포함된다. 투여량은 경구, 구강, 직장, 비경구(피하, 근육 내, 및 정맥 내 포함), 흡입 및 안구 투약에 적합한 투여량을 포함한다. 임의의 주어진 상황에서, 가장 적합한 투약은 치료할 병태의 양상이나 정도에 좌우되긴 하겠지만, 본 발명의 가장 바람직한 경로는 경구이다. 투여량은 편리하게는 단위 제형으로 제공될 수 있고 약학 업계에 잘 알려진 임의의 방법으로 조제될 수 있다.

제형에는 고체 제형, 예컨대 정제, 산제, 캡슐, 좌약, 향낭, 트로키 및 로젠지, 게다가 액상 시럽, 현탁액 및 엘릭시르도 포함된다.

본 발명의 제형은 조성물, 바람직하게는 분말 또는 과립상의 본 발명 고체 조성물을 경질 또는 연질 외피 속에 포함하는 캡슐일 수 있다. 외피는 젤라틴으로 제조할 수 있고, 글리세린 및 소르비톨과 같은 가소제 및, 조영제 또는 착색제를 임의로 포함할 수 있다.

활성 성분 및 부형제는, 업계에 공지된 방법에 따라 조성물 및 제형으로 제제화될 수 있다.

정제로 만들거나 또는 캡슐을 충전하기 위한 조성물은 습식 과립화로 제조할 수 있다. 습식 과립화에서, 분말형 활성 성분 및 부형제의 일부 또는 전부를 혼합한 다음, 분말을 과립으로 응집시키는 액체, 일반적으로 물의 존재하에 더 혼합한다. 과립화물을 선별 및/또는 분쇄하고, 건조한 다음, 선별 및/또는 분쇄하여 소정 입자 크기로 얻는다. 그 다음, 과립화물을 타정하거나, 또는 타정하기 전에 유동화제 및/또는 윤활제와 같은 다른 부형제를 첨가할 수 있다.

타정 조성물은 통상 건식 혼합으로 제조할 수 있다. 예를 들면, 활성 성분 및 부형제의 혼합된 조성물은 압축하여 작은 덩어리(slug) 또는 박판으로 얻은 다음, 분쇄하여 압축된 과립으로 얻을 수 있다. 이어서, 압축된 과립은 압착하여 정제를 얻을 수 있다.

건식 과립화의 대안으로, 혼합된 조성물을 '직접 압착 기술'을 이용하여 압착해 압축된 제형을 바로 얻을 수 있다. 직접 압착은 과립 없는 더 균일한 정제를 생산한다. 직접 압착 타정에 특히 적합한 부형제에는 미세정질 셀룰로오스, 분무 건조 락토오스, 인산이칼슘 이수화물, 및 콜로이드성 실리카가 포함된다. 이들 및 다른 부형제의 직접 압착 정제에서의 적합한 사용법은, 특히 직접 압착 타정의 제제 개발에서의 경험자 및 당업자에게 공지되어 있다.

본 발명의 캡슐 충전은 타정과 관련하여 개시된 기술한 혼합물 및 과립물 중 임의의 것을 포함할 수 있지만, 이것들은 최종 타정 단계를 거치지 않는다.

본 발명은 이반드로네이트 나트륨의 약학 제제를 투여하는 방법을 포함하는 방법도 제공한다. 이반드로네이트 나트륨은 포유동물, 바람직하게는 인간에게 주사로 투여하기 위해 조제되는 것이 바람직하다. 이반드로네이트 나트륨은 주사를 위해서 예를 들어 점성 액체 용액 또는 현탁액, 바람직하게는 맑은 용액으로 제제화할 수 있다. 제제는 1 이상의 용매를 포함할 수 있다. 적합한 용매는 다양한 pH 수준, 점도(주사능을 고려함), 유동성, 비등점, 혼화성, 및 순도에서 용매의 물리적 및 화학적 안정성을 고려하여 선택될 수 있다. 적합한 용매에는 알콜 USP, 벤질 알콜 NF, 벤질 벤조에이트 USP, 및 피마자유 USP가 포함된다. 추가의 물질, 예컨대 완충제, 가용화제, 및 산화방지제, 다른 것들이 제제에 첨가될 수 있다(Ansel et al., *Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems*, 7th ed.).

Boniva® 및/또는 Bondronat®를 제제의 가이드런스(guidance)로 사용할 수 있다. Boniva®는 매 2-3 개월 마다 투여하는 정맥 주사로 또는 경구용 제제로 이용 가능하다. Bondronat®는, 1 mg의 이반드론산에 해당하는 1.125 mg의 이반드론 모노나트륨 염 일수화물을 포함하는 주입액 1 ml 농축액의 앰플로 이용 가능하다.

본 발명을 개시하였고, 하기의 비-제한 실시예로써 더 예시한다. 표 1은 이하에서 더 상세히 개시되는 실시예의 개요이다.

[표 1]

형태	실시예	잔류 용매	TGA에 의한 건조감량	DSC		용매화물/수화물
				pT	dH	
C	1	11.1%	15.0%	183.1 197.8	-105.8 - 32.2	모노에탄올레이트
C	2		16.0%	118.7 183.7	- 3.6 -129.3	
D	3		25.0%	102.1 130.4 164.5	- 4.7 - 1.9 -123.2	
E	4		14.4%	79.6 126.9 144.9 190.5 205.8	- 3.0 - 1.1 - 9.1 - 74.4 - 41.5	
E	5	9.1%	15.8%	126.9 192.0 204.8	- 5.0 -114.0 - 33.7	해미부탄올레이트
E	6		20.7%	191.9	- 13.0	
F	7		14.8%	101.7 142.3 181.2 193.9	- 1.5 - 7.9 - 55.0 - 34.3	
F	8		13.6%	142.9 193.0 198.6	- 1.1 - 97.2 - 57.9	
F	9		16.4%	143.2 203.9	- 1.2 -177.1	
F	10		31.4%	149.4 177.9 188.7 196.5	- 3.2 - 24.8 - 31.2 - 54.4	
G	11	0.0%	22.4%	151.5	-173.7	
G	12		25.0%	75.9 148.4	- 9.9 -165.8	
H	13		15.6%	141.1 183.9 204.8	- 44.7 -120.9 - 35.0	
H	14		14.5%	187.0 202.2	- 90.2 - 19.9	
H	15		13.8%	191.7 203.8	- 81.4 - 55.8	
J	16	0.1%	22.8%	151.1 188.6	-254.1 -17.5	
K	17		14.0%	70.2 167.7 183.2 194.4	- 8.0 - 13.0 - 73.5 - 54.2	
K2	18		9.3%	164.4 192.1	- 95.5 - 41.9	
K3	19		7.6%	154.8 201.2	- 43.7 - 38.5	
Q	20	0.6%	9.3%	153.5 179.1	- 99.8 - 73.2	
Q	21		15.9%	149.6 177.3	- 4.9 - 79.1	

형태	실시예	잔류 용매	TGA에 의한 건조감량	DSC		용매화물/수화물
				190.3	- 36.5	
Q	22	0.0%	24.1%	102.1 130.4 164.5	- 4.7 - 1.9 -123.2	
Q	23		8.2%	73.3 154.1 184.2	- 0.9 -135.6 - 1.4	
Q	24		10.1%	80.3 159.1	- 2.7 -142.1	
Q	25		6.7%	163.8 171.0	- 66.6 - 78.2	
Q	26		5.9%	156.0 175.3	- 97.1 - 80.4	
Q	27		5.8%	178.0	-143.5	
Q1	28	0.9%	15.9%	145.1 180.0 190.5	- 5.2 - 76.0 - 83.0	
Q1	29		9.3%	163.1 189.7 197.9	- 32.3 -122.7 - 88.4	
Q2	30	0.9%	8.8%	156.3 176.7 191.0	- 12.1 - 53.3 - 34.6	
Q2	31		16.9%	131.1 184.1 192.5	- 20.4 - 76.9 - 56.2	
Q3	32		8.4%	127.3 178.4 201.1	+24.2 - 87.3 + 5.4	
Q3	33		7.7%	177.6 196.8	- 61.3 - 39.1	
Q4	34		7.7%	162.6	-103.1	
Q5	35		5.7%	166.1 173.4	- 78.1 - 71.3	
Q5	36		10.9%	86.7 166.8 193.1	- 1.6 -136.8 - 41.1	
Q5	37		7.3%	159.8	-127.6	
Q6	38		9.3%	165.9 192.2	- 83.7 - 4.6	
QQ	39		5.6%	143.8 175.6	-128.0 - 29.0	
QQ	40		6.1%	133.1 173.9	- 7.9 -149.3	
QQ			6.0%	160.5 176.4	- 96.6 - 97.0	
QQ	41		8.8%	131.6 173.0 193.1	- 14.1 - 98.5 - 39.4	
QQ	42		6.3%	163.6 180.4	- 70.9 - 94.5	
QQ	43		9.6%	153.2 167.2 178.0	-123.4 - 46.5 - 20.4	
QQ	44		11.4%	141.6	- 21.0	

형태	실시예	잔류 용매	TGA에 의한 건조감량	DSC		용매화물/수화물
				167.0	- 23.5	
				192.3	- 72.9	
				200.2	- 65.4	
R	45	10.5%	15.6%	141.1	- 44.7	모노에탄올레이트
				183.9	-120.9	
				204.8	- 35.0	
R	46	4.6%	10.3%	165.9	- 54.9	1/3 에탄올레이트
				196.5	- 52.9	
R	47		10.4%	171.6	- 75.4	
				195.7	- 23.2	
R	48		10.5%	161.5	- 30.0	
				174.5	- 39.1	
				183.4	- 63.6	
R	49		10.5%	158.3	- 12.1	
				177.2	- 83.2	
				197.9	- 24.5	
R	50		10.3%	133.1	- 7.9	
				173.9	-149.3	
S	51	8.6%	11.4%	150.4	- 0.9	모노에탄올레이트
				200.9	-188.4	
T	52		6.0%	174.0	-149.2	
무정형	53		24.4%	54.6	+ 28.6	
				88.5	-143.6	
				145.4	-133.2	
무정형	54		16.2%	66.7	+ 26.3	
				92.5	- 94.6	
				150.0	- 92.8	
무정형	55			56.6	- 21.1	
				88.2	- 84.6	
			7.8%	177.5	- 31.7	
무정형	56			60.5	- 32.0	
				81.2	- 63.9	
			8.4%	133.3	- 2.9	
무정형	57			80.7	- 95.2	
			10.0%	152.7	- 2.0	
무정형	58		8.4%	56.0	- 11.3	
				105.2	- 66.4	
무정형	59		8.0%	51.5	- 6.9	
				105.4	- 9.0	
				163.5	- 55.1	
무정형	60		7.3%	83.3	-268.1	
무정형	61		7.2%	56.0	- 2.5	
				96.2	- 88.8	
무정형	62		9.1%	100.8	-321.0	
				180.9	+180.9	
				214.8	- 5.0	
무정형	63		6.8%	47.4	- 3.1	
				99.1	-112.0	

실시예

X-선 분말 회절:

업계에 공지된 방법으로, 고체 상태 검출기가 장착된 SCINTAG 분말 x-선 회절계 모델 X'TRA를 사용하여 X-선 분말 회절 데이터를 얻었다. 1.5418 Å의 구리 방사를 사용했다. 25(직경) * 0.5(깊이) mm의 구멍을 갖는, 원형 무배경 석영판을 갖는 원형 알루미늄 샘플 홀더.

주사 매개 변수:

범위 : 2-40°2θ(± 0.2°2θ).

주사 방식: 연속 주사.

단계 크기: 0.05 도.

주사 속도: 5 도/분.

열중량분석(TGA):

Mettler 모델 TG50 기계를 사용하여 10°C/분의 가열 속도에서 열중량분석(TGA)을 실시하였다. 샘플 크기는 7-15 mg이었다.

환류 매질을 사용하는 일부 실시예에서, 환류 매질은 용매의 혼합물이다. 이러한 혼합-용매 매질의 조성물은 부피에 대한 부피(v/v) 비로 나타낸다. 환류 매질에 첨가해야 할 물의 양은 하기의 공식에 따라 계산한다:

Y가 알콜 및 물 모두의 총량인 경우는

$(\text{IBD-Ac의 그램당 알콜의 } 10 \text{ 부피} \times 100) / \text{알콜의 } X\% = Y$ 이고,

Z가 첨가해야 할 물의 부피인 경우는

$Y \times \text{물의 } (100-X)\% / 100 = Z$ 이다.

시차 주사 열계량법

시차 주사 열계량(DSC) 분석은 Mettler Toledo DSC 821^e 열량계로 실시하였다. 구멍이 난(3-구멍) 도가니에 들어있는, 약 3 내지 약 5 밀리그램의 샘플을 분당 10℃의 가열 속도에서 분석하였다.

분무 건조

Buchi Mini Spray 건조기 B-290 상에서, 물은 1 L/시간, 및 유기 용매는 그 이상의 증발 용량으로 분무 건조를 실시하였다. 최대 온도 입력은 220℃였고, 기류는 35 m²/시간의 최대치였으며, 분무 기체는 200-800 L/시간 및 5-8 bar에서의 압축 기체 또는 질소였다. 노즐 직경은 0.7 mm(표준)였고, 노즐 캡은 1.4 mm 및 1.5 mm였다.

이반드로네이트 나트륨 C형

실시예 1

이반드로네이트 나트륨(3 g)을 125℃에서 디메틸설폭시드(DMSO)(20 ml)에 용해시켰다. 이로 얻어진 용액에, 2-부탄올(40 ml)을 적가하여 백색의 침전물을 얻었다. 그 슬러리를 125℃에서 3시간 동안 교반한 다음, 실온으로 냉각시키고 16시간 동안 교반하였다. 침전물을 진공 여과로 분리하고, 2-부탄올(2x5 ml)로 세정하며, 진공 오븐에서 50℃로 24시간 동안 교반하여 3 g의 이반드로네이트 나트륨 결정 C형을 얻었다. C형은 상기에 개시된 바와 같이 실시하는, TGA에서 약 15% 내지 약 16%의 중량 감소를 보일 수 있다.

실시예 2

이반드로네이트 나트륨(3 g)을 120℃에서 DMSO(20 ml)에 용해시켰다. 얻어진 용액에, 1-부탄올(40 ml)을 적가하여 백색의 침전물을 얻었다. 그 슬러리를 120℃에서 3시간 동안 교반한 다음, 실온으로 냉각시키고 16시간 동안 교반하였다. 이 침전물을 진공 여과로 분리하고, 1-부탄올(2x5 ml)로 세정하며, 진공 오븐에서 50℃로 24시간 동안 건조하여 3 g의 이반드로네이트 나트륨 결정 C형을 얻었다.

이반드로네이트 나트륨 D형

실시예 3

이반드로네이트 나트륨(3 g)을 환류 온도에서 물(6 ml)에 용해시켰다. 얻어진 용액에, 아세톤(50 ml)을 환류 온도에서 적가하여 백색의 침전물을 얻었다. 그 슬러리를 환류 온도에서 4.5시간 동안 교반한 다음, 실온으로 냉각시켰다. 침전물을 진공 여과로 분리하고, 아세톤(3x13 ml)으로 세정하며, 진공 오븐에서 50℃로 22시간 동안 건조하여 3.3 g의 이반드로네이트 나트륨 결정 D형을 얻었다. D형은 TGA에서 약 25%의 중량 감소를 보일 수 있다.

이반드로네이트 나트륨 E형

실시예 4

이반드로네이트 나트륨(3 g)을 환류 온도에서 물(6 ml)에 용해시켰다. 얻어진 용액에, 메탄올(45 ml)을 환류 온도에서 적가하여 백색의 침전물을 얻었다. 그 슬러리를 환류 온도에서 4.5시간 동안 교반한 다음, 실온으로 냉각시켰다. 침전물을 진공 여과로 분리하고, 메탄올(2x20 ml)로 세정하며, 진공 오븐에서 50℃로 26시간 동안 건조하여 2.95 g의 이반드로네이트 나트륨 결정 E형을 얻었다. E형은 TGA에서 약 14% 내지 약 21%의 중량 감소를 보일 수 있다.

실시예 5

이반드로네이트 나트륨(3 g)을 실온에서 물(18 ml)에 용해시켰다. 얻어진 용액에, 1-부탄올(40 ml)을 첨가하여 백색의 침전물을 얻었다. 그 슬러리를 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 그 침전물을 진공 여과로 분리하고, 1-부탄올(2x16 ml)로 세정하며, 진공 오븐에서 50℃로 23시간 동안 건조하여 2.3 g의 이반드로네이트 나트륨 결정 E형을 얻었다.

실시예 6

이반드로네이트 나트륨(3 g)을 환류 온도에서 물(6 ml)에 용해시켰다. 얻어진 용액에, 1-부탄올(50 ml)을 적가하여 백색의 침전물을 얻었다. 그 슬러리를 환류 온도에서 4시간 동안 교반한 다음, 실온으로 냉각시켰다. 그 침전물을 진공 여과로 분리하고, 1-부탄올(2x20 ml)로 세정하며, 진공 오븐에서 50℃로 19시간 동안 건조하여 2.8 g의 이반드로네이트 나트륨 결정 E형을 얻었다.

이반드로네이트 나트륨 F형

실시예 7

이반드로네이트 나트륨(3 g)을 환류 온도에서 물(6 ml)에 용해시켰다. 얻어진 용액에, 이소프로판올(IPA)(50 ml)을 적가하여 백색의 침전물을 얻었다. 그 슬러리를 환류 온도에서 4시간 동안 교반한 다음, 실온으로 냉각시키고 16시간 동안 교반하였다. 그 침전물을 진공 여과로 분리하고, IPA(2x20 ml)로 세정하며, 진공 오븐에서 50℃로 24시간 동안 건조하여 3 g의 이반드로네이트 나트륨 결정 F형을 얻었다. F형은 TGA에서 약 13% 내지 약 32%의 중량 감소를 보일 수 있다.

실시예 8

환류 온도에서, 물:IPA(20:80 v/v, 9.5 ml) 중 수산화나트륨(0.63 g)의 용액을 물:IPA(20:80 v/v, 53 ml) 중 무정형 이반드로산(5 g)의 용액에 적가하였다. 이 반응 혼합물을 환류 온도에서 추가의 4시간 동안 가열하여 3.93-4.01의 pH를 얻었다. 이어서 이 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고 72시간 동안 교반하였다. 얼음조를 사용하여 추가의 냉각을 실시하였다. 침전물을 여과하고, IPA(2x25 ml)로 세정하며, 진공 오븐에서 50℃로 24시간 동안 건조하여 4.4 g의 이반드로네이트 나트륨 결정 F형을 얻었다.

실시예 9

환류 온도에서, 물:IPA(40:60 v/v, 12 ml) 중 수산화나트륨(0.63g)의 용액을 물:IPA(40:60 v/v, 71 ml) 중 무정형 이반드로산(5 g)의 용액에 적가하였다. 이 반응 혼합물을 환류 온도에서 추가의 4시간 동안 가열하여 4.0-4.12의 pH를 얻었다. 이어서 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고 16시간 동안 교반하였다. 얼음조를 사용하여 추가의 냉각을 실시하였다. 그 침전물을 여과하고, IPA(2x25 ml)로 세정하며, 진공 오븐에서 50℃로 24시간 동안 건조하여 4.3 g의 이반드로네이트 나트륨 결정 F형을 얻었다.

실시예 10

환류 온도에서, 물:IPA(60:40 v/v, 19 ml) 중 수산화나트륨(0.63g)의 용액을 물:IPA(60:40 v/v, 106 ml) 중 무정형 이반드로산(5 g)의 용액에 적가하였다. 이 반응 혼합물을 환류 온도에서 추가의 30분간 가열하여 4.14의 pH를 얻었다. 이어서 그 반응 혼합물을 실온으로 냉각하고 16시간 동안 교반하였다. 얼음조를 사용하여 추가의 냉각을 실시하였다. 그 침전물을 여과하고, IPA(2x25 ml)로 세정하며, 진공 오븐에서 50℃로 23시간 동안 건조하여 5.2 g의 이반드로네이트 나트륨 결정 F형을 얻었다.

이반드로네이트 나트륨 G형

실시예 11

이반드로네이트 나트륨(3 g)을 실온에서 물(18 ml)에 용해시켰다. 얻어진 용액에, DMSO(40 ml)을 한 부분에 첨가하여 백색의 침전물을 얻었다. 그 슬러리를 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 그 침전물을 진공 여과로 분리하고, DMSO(2x17 ml)로 세정하며, 진공 오븐에서 50℃로 23시간 동안 건조하여 2.5 g의 이반드로네이트 나트륨 결정 G형을 얻었다. G형은 TGA에서 약 22% 내지 약 25%의 중량 감소를 보일 수 있다.

실시예 12

이반드로네이트 나트륨(3 g)을 120℃에서 DMSO(60 ml)에 용해시켰다. 얻어진 용액을 120℃에서 25분간 교반하였다. 이 용액을 실온으로 냉각시키고 16시간 동안 교반하였다. 에탄올(250 ml)을 일부분 첨가하여 침전물을 얻었다. 그 슬러리를 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 이어서 그 침전물을 진공 여과로 분리하고 진공 오븐에서 50℃로 24시간 동안 건조하여 3.3 g의 이반드로네이트 나트륨 결정 G형을 얻었다.

이반드로네이트 나트륨 H형실시예 13

이반드로네이트 나트륨(3 g)을 실온에서 물(18 ml)에 용해시켰다. 얻어진 용액에, 에탄올(40 ml)을 한 부분에 첨가하여 백색의 침전물을 얻었다. 그 슬러리를 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 그 침전물을 진공 여과로 분리하고, 에탄올(2x20 ml)로 세정하며, 진공 오븐에서 50℃로 28시간 동안 건조하여 2.5 g의 이반드로네이트 나트륨 결정 H형을 얻었다. H형은 TGA에서 약 13% 내지 약 16%, 또는 그 미만의 중량 감소를 보일 수 있다.

실시예 14

이반드로네이트 나트륨(3 g)을 실온에서 물(18 ml)에 용해시켰다. 얻어진 용액에, IPA(40 ml)를 한 부분에 첨가하여 백색의 침전물을 얻었다. 그 슬러리를 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 그 침전물을 진공 여과로 분리하고, IPA(2x20 ml)로 세정하며, 진공 오븐에서 50℃로 27시간 동안 건조하여 2.2 g의 이반드로네이트 나트륨 결정 H형을 얻었다.

실시예 15

이반드로네이트 나트륨(3 g)을 실온에서 물(18 ml)에 용해시켰다. 얻어진 용액에, 메탄올(40 ml)을 한 부분에 첨가하여 백색의 침전물을 얻었다. 그 슬러리를 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 그 침전물을 진공 여과로 분리하고, 메탄올(2x30 ml)로 세정하며, 진공 오븐에서 50℃로 27시간 동안 건조하여 2.5 g의 이반드로네이트 나트륨 결정 H형을 얻었다.

이반드로네이트 나트륨 J형실시예 16

이반드로네이트 나트륨(3 g)을 환류 온도에서 물(6 ml)에 용해시켰다. 얻어진 용액에, DMSO(45 ml)를 적가하여 백색의 침전물을 얻었다. 그 슬러리를 환류 온도에서 6시간 동안 교반한 다음, 실온으로 냉각시키고 16시간 동안 교반하였다. 그 침전물을 진공 여과로 분리하고, DMSO(2x20 ml)로 세정하며, 진공 오븐에서 50℃로 25시간 동안 건조하여 3.1 g의 이반드로네이트 나트륨 결정 J형을 얻었다. J형은 TGA에서 약 22% 내지 약 23%의 중량 감소를 보일 수 있다.

이반드로네이트 나트륨 K형실시예 17

IPA(50 ml) 중 무정형 이반드로네이트 나트륨의 슬러리(5 g)를 환류 온도로 가열하였다. 수산화나트륨(0.63 g, 고체)을 첨가하고, 그 반응 혼합물을 환류 온도에서 추가의 4시간 동안 가열하여 4.19의 pH를 얻었다. 이어서 이 반응 혼합물을 실온으로 냉각시켰다. 얼음조를 사용하여 추가의 냉각을 실시하였다. 그 침전물을 여과하고, IPA(2x25 ml)로 세정하며, 진공 오븐에서 50℃로 24시간 동안 가열하여 5.5 g의 이반드로네이트 나트륨 결정 K형을 얻었다. K형은 TGA에서 약 10% 내지 약 14%의 중량 감소를 보일 수 있다.

이반드로네이트 나트륨 K2형**실시예 18**

이반드로네이트 나트륨(3 g)을 환류 온도에서 물(6 ml)에 용해시켰다. 이 용액을 실온으로 냉각시켰다. 이 결과로 생성된 침전물을 진공 여과로 분리하고, 물(1.5 ml)로 세정하며, 진공 오븐에서 50℃로 20시간 동안 건조하여 0.4 g의 이반드로네이트 나트륨 결정 K2형을 얻었다. K2형은 TGA에서 약 9% 내지 약 10%의 중량 감소를 보일 수 있다.

이반드로네이트 나트륨 K3형**실시예 19**

물(25 ml) 및 수산화나트륨(0.34 g, 고체) 중 무정형 이반드론산(2.7 g)의 용액을 70℃에서 교반하였다. 그 용액을 저온의 IPA(500 ml)에 부었다. 이 결과로 생성된 침전물을 0℃에서 16시간 동안 교반하였다. 그 침전물을 진공 여과로 분리하고 진공 오븐에서 50℃로 24시간 동안 건조하여 2.7 g의 이반드로네이트 나트륨 결정 K3형을 얻었다. K3형은 TGA에서 약 7% 내지 약 8%의 중량 감소를 보일 수 있다.

이반드로네이트 나트륨 Q형**실시예 20**

이반드로네이트 나트륨(3 g)을 실온에서 물(18 ml)에 용해시켰다. 얻어진 용액에, 아세톤(72 ml)을 한 부분에 첨가하여 백색의 침전물을 얻었다. 그 슬러리를 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 그 침전물을 진공 여과로 분리하고, 아세톤(2x20 ml)으로 세정하며, 진공 오븐에서 50℃로 20시간 동안 건조하여 2.8 g의 이반드로네이트 나트륨 결정 Q형을 얻었다. Q형은 TGA에서 약 5% 내지 약 25%의 중량 감소를 보일 수 있다.

실시예 21

이반드로네이트 나트륨(3 g)을 실온에서 물(18 ml)에 용해시켰다. 얻어진 용액에, 아세토니트릴(70 ml)을 한 부분에 첨가하여 백색의 침전물을 얻었다. 그 슬러리를 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 그 침전물을 진공 여과로 분리하고, 아세토니트릴(3x15 ml)로 세정하며, 진공 오븐에서 50℃로 24시간 동안 건조하여 2.5 g의 이반드로네이트 나트륨 결정 Q형을 얻었다.

실시예 22

이반드로네이트 나트륨(3 g)을 환류 온도에서 물(6 ml)에 용해시켰다. 얻어진 용액에, 아세톤(50 ml)을 환류 온도에서 첨가하여 백색의 침전물을 얻었다. 그 슬러리를 환류 온도에서 4.5시간 동안 교반한 다음, 실온으로 냉각시켰다. 그 침전물을 진공 여과로 분리하고 아세톤(3x13 ml)으로 세정하여 4.1 g의 습한 이반드로네이트 나트륨 결정 Q형을 얻었다.

실시예 23

아세톤(96 ml) 중 무정형 이반드론산(4.6 g)의 슬러리를 환류 온도로 가열하였다. 수산화나트륨(0.58 g, 고체)을 첨가하고, 그 반응 혼합물을 환류 온도에서 추가의 10시간 동안 교반하여 3.35의 pH를 얻었다. 이어서 이 반응 혼합물을 실온으로 냉각시켰다. 얼음조를 사용하여 추가의 냉각을 실시하였다. 백색의 고체를 여과하고, 아세톤(2x25 ml)으로 세정하며, 진공 오븐에서 50℃로 21시간 동안 건조하여 4.5 g의 이반드로네이트 나트륨 결정 Q형을 얻었다.

실시예 24

에탄올(50 ml) 중 무정형 이반드론산(5 g)의 슬러리를 환류 온도로 가열하였다. 수산화나트륨(0.63 g, 고체)을 첨가하고, 그 반응 혼합물을 환류 온도에서 추가의 4시간 동안 교반하여 3.5의 pH를 얻었다. 이어서 그 반응 혼합물을 실온으로 냉각시켰다. 얼음조를 사용하여 추가의 냉각을 실시하였다. 백색의 고체를 여과하고, 에탄올(2x25 ml)로 세정하며, 진공 오븐에서 50℃로 20시간 동안 건조하여 5.5 g의 이반드로네이트 나트륨 결정 Q형을 얻었다.

실시예 25

물(11 ml) 및 수산화나트륨(0.56 g, 고체) 중 무정형 이반드론산(4.5 g)의 용액을 실온에서 교반하였다. 그 용액을 아세톤(100 ml)에 적가하였다. 이 결과로 생성된 침전물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 그 침전물을 진공 여과로 분리하고, 아세톤(2x10 ml)으로 세정하며, 진공 오븐에서 50℃로 24시간 동안 건조하여 4.8 g의 이반드로네이트 나트륨 결정 Q형을 얻었다.

실시예 26

물:아세토니트릴(20:80 v/v, 12.5 ml) 중 수산화나트륨(0.63g)의 용액을 환류 온도에서 물:아세토니트릴(20:80 v/v, 50 ml) 중 무정형 이반드론산(5 g)의 용액에 적가하였다. 그 반응 혼합물을 환류 온도에서 추가의 20분간 가열하여 3.80의 pH를 얻었다. 이어서 이 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고 16시간 동안 교반하였다. 그 침전물을 진공 여과로 분리하고, 아세토니트릴(2x10 ml)로 세정하며, 진공 오븐에서 50℃로 22.5시간 동안 건조하여 4.0 g의 이반드로네이트 나트륨 결정 Q형을 얻었다.

실시예 27

물:아세토니트릴(60:40 v/v, 19 ml)의 혼합물 중 수산화나트륨(0.63g)의 용액을 환류 온도에서 물:아세토니트릴(60:40 v/v, 106 ml) 중 무정형 이반드론산(5 g)의 용액에 적가하였다. 그 용액을 환류 온도에서 추가의 1시간 동안 가열하였다. 이어서 그 반응 혼합물을 실온으로 냉각시켰다. 얼음조를 사용하여 추가의 냉각을 실시하였다. 시딩(Seeding)을 하였고, 그 반응 혼합물을 10℃에서 16시간 동안 교반하였다. 그 침전물을 진공 여과로 분리하고, 아세토니트릴(2x10 ml)로 세정하며, 진공 오븐에서 50℃로 23시간 동안 건조하여 1.0 g의 이반드로네이트 나트륨 결정 Q형을 얻었다.

이반드로네이트 나트륨 Q1형실시예 28

이반드로네이트 나트륨(3 g)을 실온에서 물(18 ml)에 용해시켰다. 얻어진 용액에, 2-부탄올(40 ml)을 한 부분에 첨가하여 백색의 침전물을 얻었다. 그 슬러리를 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 그 침전물을 진공 여과로 분리하고, 2-부탄올(2x16 ml)로 세정하며, 진공 오븐에서 50℃로 24시간 동안 건조하여 2.2 g의 이반드로네이트 나트륨 결정 Q1형을 얻었다. Q1형은 TGA에서 약 9% 내지 약 16%의 중량 감소를 보일 수 있다.

실시예 29

물(8 ml) 중 이반드로네이트 나트륨(1 g)의 용액을 실온에서 교반하면서 테트라히드로푸란(THF)에 적가하였다. 그 슬러리를 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 그 침전물을 진공 여과로 분리하고 진공 오븐에서 50℃로 22.5시간 동안 건조하여 0.98 g의 이반드로네이트 나트륨 결정 Q1형을 얻었다.

이반드로네이트 나트륨 Q2형실시예 30

이반드로네이트 나트륨(3 g)을 환류 온도에서 물(6 ml)에 용해시켰다. 얻어진 용액에, 아세토니트릴(50 ml)을 환류 온도에서 적가하여 백색의 침전물을 얻었다. 그 슬러리를 환류 온도에서 4.5시간 동안 교반하였다. 그 슬러리를 실온으로 냉각시키고 16시간 동안 교반하였다. 그 침전물을 진공 여과로 분리하고, 아세토니트릴(3x20 ml)로 세정하며, 진공 오븐에서 50℃로 24시간 동안 건조하여 3 g의 이반드로네이트 나트륨 결정 Q2형을 얻었다. Q2형은 TGA에서 약 16% 및 약 17%의 중량 감소를 보일 수 있다.

실시예 31

물(20 ml) 및 1 N 수성 수산화나트륨(14 ml) 중 무정형 이반드론산(4.5g)의 용액을 실온에서 교반하여 3.5의 pH를 얻었다. 그 용액을 교반하면서 2-부탄올(100 ml)에 적가하였다. 얻어진 침전물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 그 침전물을 진공 여과로 분리하고, 2-부탄올(2x20 ml)로 세정하며, 진공 오븐에서 50℃로 24시간 동안 교반하여 4.4 g의 이반드로네이트 나트륨 결정 Q2형을 얻었다.

이반드로네이트 나트륨 Q3형

실시예 32

물:메탄올(60:40 v/v, 19 ml) 중 수산화나트륨(0.63 g)의 용액을 환류 온도에서 물:메탄올(60:40 v/v, 106 ml) 중 무정형 이반드론산(5 g)의 용액에 적가하였다. 그 반응 혼합물을 환류 온도에서 추가의 1.5시간 동안 가열하여 4.01의 pH를 얻었다. 이어서 그 반응 혼합물을 실온으로 냉각시켰다. 얼음조를 사용하여 추가의 냉각을 실시하였다. 그 침전물을 여과하고, 메탄올(2x25 ml)로 세정하며, 진공 오븐에서 50℃로 19시간 동안 건조하여 5.2 g의 이반드로네이트 나트륨 결정 Q3형을 얻었다. Q3형은 TGA에서 약 7% 내지 약 9%의 중량 감소를 보일 수 있다.

실시예 33

메탄올(50 ml) 중 무정형 이반드론산(5 g)의 슬러리를 환류 온도로 가열하였다. 수산화나트륨(0.63 g, 고체)을 첨가하고, 그 반응 혼합물을 환류 온도에서 추가의 4시간 동안 교반하여 4.0의 pH를 얻었다. 이어서 그 반응 혼합물을 실온으로 냉각시켰다. 얼음조를 사용하여 추가의 냉각을 실시하였다. 백색의 고체를 여과하고, 메탄올(2x25 ml)로 세정하며, 진공 오븐에서 50℃로 19시간 동안 건조하여 4.7 g의 이반드로네이트 나트륨 결정 Q3형을 얻었다.

이반드로네이트 나트륨 Q4형

실시예 34

물(9 ml) 및 수산화나트륨(0.63 g, 고체) 중 무정형 이반드론산(4.5 g)의 용액을 환류 온도에서 교반하였다. 그 용액을 저온의 아세톤(100 ml)에 부었다. 이 결과로 생성된 침전물을 3℃에서 2시간 동안 교반하였다. 그 침전물을 진공 여과로 분리하고, 저온의 아세톤(2x15 ml)으로 세정하며, 진공 오븐에서 50℃로 24시간 동안 건조하여 5.0 g의 이반드로네이트 나트륨 결정 Q4형을 얻었다. Q4형은 TGA에서 약 7% 내지 약 8%의 중량 감소를 보일 수 있다.

이반드로네이트 나트륨 Q5형

실시예 35

물:아세토니트릴(40:60 v/v, 12.33 ml) 중 수산화나트륨(0.63 g)의 용액을 환류 온도에서 물:아세토니트릴(40:60 v/v, 71 ml) 중 무정형 이반드론산(5 g)의 용액에 적가하였다. 그 반응 혼합물을 환류 온도에서 추가의 1시간 동안 가열하여 4.05의 pH를 얻었다. 이어서 그 반응 혼합물을 실온으로 냉각시켰다. 얼음조를 사용하여 추가의 냉각을 실시하였다. 그 침전물을 진공 여과로 분리하고, 아세토니트릴(2x20 ml)로 세정하며, 진공 오븐에서 50℃로 20시간 동안 건조하여 3.9 g의 이반드로네이트 나트륨 결정 Q5형을 얻었다. Q5형은 TGA에서 약 5% 내지 약 11%의 중량 감소를 보일 수 있다.

실시예 36

에탄올(50 ml) 중 무정형 이반드론산(5 g)의 용액을 실온에서 교반하였다. 수성 수산화나트륨(0.63 g, 12.5 ml)을 첨가하고, 그 반응 혼합물을 실온에서 추가의 2시간 동안 교반하였다. 그 침전물을 진공 여과로 분리하고, 에탄올(50 ml)로 세정하며, 진공 오븐에서 50℃로 24시간 동안 건조하여 5.5 g의 이반드로네이트 나트륨 결정 Q5형을 얻었다.

실시예 37

메탄올(100 ml) 중 무정형 이반드론산(5 g)의 용액을 실온에서 교반하였다. 고체 수산화나트륨(0.63 g)을 첨가하였다. 얻어진 침전물을 실온에서 추가의 22시간 동안 교반하였다. 그 침전물을 진공 여과로 분리하고, 메탄올(30 ml)로 세정하며, 진공 오븐에서 50℃로 24시간 동안 건조하여 5.4 g의 이반드로네이트 나트륨 결정 Q5형을 얻었다.

이반드로네이트 나트륨 Q6형**실시예 38**

수성 에탄올 96%(70 ml) 중 무정형 이반드로논산(5 g)의 용액을 환류 온도에서 교반하였다. 고체 수산화나트륨(0.63 g)을 첨가하였다. 얻어진 침전물을 실온으로 냉각하고 추가의 20시간 동안 교반하였다. 그 침전물을 진공 여과로 분리하고, 수성 에탄올 96%(2x10 ml)로 세정하며 진공 오븐에서 50℃로 24시간 동안 건조하여 6.0 g의 이반드로네이트 나트륨 결정 Q6형을 얻었다. Q6형은 TGA에서 약 9% 내지 약 10%의 중량 감소를 보일 수 있다.

이반드로네이트 나트륨 QQ형**실시예 39**

이반드로네이트 나트륨(3 g)을 실온에서 물(18 ml)에 용해시켰다. 얻어진 용액에, THF(40 ml)을 한 부분에 첨가하여 백색의 침전물을 얻었다. 그 슬러리를 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 그 침전물을 진공 여과로 분리하고, THF(2x20 ml)로 세정하며, 진공 오븐에서 50℃로 18시간 동안 건조하여 2.1 g의 이반드로네이트 나트륨 결정 QQ형을 얻었다. QQ형은 TGA에서 약 5% 내지 약 12%, 또는 그 미만의 중량 감소를 보일 수 있다.

실시예 40

물:아세톤(40:60 v/v, 11.4 ml) 중 수산화나트륨(0.57 g)의 용액을 환류 온도에서 물:아세톤(40:60 v/v, 64.4 ml) 중 무정형 이반드로논산(4.5 g)의 용액에 적가하였다. 그 반응 혼합물을 환류 온도에서 추가의 2시간 동안 가열하여 4.5의 pH를 얻었다. 이어서 그 용액을 실온으로 냉각시켰다. 얼음조를 사용하여 추가의 냉각을 실시하였다. 그 침전물을 진공 여과로 분리하고, 아세톤(2x15 ml)으로 세정하며, 진공 오븐에서 50℃로 21시간 동안 건조하여 3.9 g의 이반드로네이트 나트륨 결정 QQ형을 얻었다.

실시예 41

무정형 이반드로논산(5 g)을 55℃에서 93% 에탄올(100 ml)에 용해된 고체 수산화나트륨(0.6 g)의 용액에 첨가하였다. 얻어진 슬러리를 55℃에서 3시간 동안 교반하였다. 이어서 그 슬러리를 실온으로 냉각시켰다. 그 침전물을 진공 여과로 분리하고, 93% 에탄올(3x25 ml)로 세정하며, 진공 오븐에서 50℃로 24시간 동안 건조하여 4.5 g의 이반드로네이트 나트륨 결정 QQ형을 얻었다.

실시예 42

이반드로네이트 나트륨(1.5 g) 및 물(9 ml)의 용액을 실온에서 아세톤(9 ml)의 포화 대기 하에 2주간 보관하였다. 이어서 그 용액을 디캔팅하였고 그 생성물을 진공 오븐에서 50℃로 18시간 동안 건조하여 0.9 g의 이반드로네이트 나트륨 결정 QQ형을 얻었다.

실시예 43

물(12.5 ml) 중 수산화나트륨(0.63 g)의 용액을 환류 온도에서 에탄올(70 ml) 중 무정형 이반드로논산(5 g)의 슬러리에 적가하였다. 이어서 그 용액을 실온으로 냉각시키고 72시간 동안 교반하여 4.15의 pH를 얻었다. 그 침전물을 진공 여과로 분리하고, 에탄올(2x25 ml)로 세정하며, 진공 오븐에서 50℃로 23시간 동안 건조하여 4.97 g의 이반드로네이트 나트륨 결정 QQ형을 얻었다.

실시예 44

에탄올(14 ml) 중 수산화나트륨(0.63 g)의 용액을 실온에서 물(50 ml) 중 이반드로논산(5 g)의 용액에 적가하였다. 얻어진 슬러리를 3시간 동안 교반하여 4.1의 pH를 얻었다. 그 침전물을 진공 여과로 분리하고, 에탄올(2x25 ml)로 세정하며 진공 오븐에서 50℃로 22시간 동안 건조하여 5.4 g의 이반드로네이트 나트륨 결정 QQ형을 얻었다.

이반드로네이트 나트륨 R형

실시예 45

이반드로네이트 나트륨(3 g)을 실온에서 물(18 ml)에 용해시켰다. 얻어진 용액에, 에탄올(40 ml)을 한 부분에 첨가하여 백색의 침전물을 얻었다. 그 슬러리를 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 그 침전물을 진공 여과로 분리하고 에탄올(2x20 ml)로 세정하여 3.3 g의 습한 이반드로네이트 나트륨 결정 R형을 얻었다. R형은 TGA에서 약 10% 내지 약 16%, 또는 그 미만의 중량 감소를 보일 수 있다.

실시예 46

물:에탄올(60:40 v/v, 19 ml) 중 수산화나트륨(0.63 g)의 용액을 환류 온도에서 물:에탄올(60:40 v/v, 106 ml) 중 무정형 이반드로산(5 g)의 용액에 적가하였다. 그 반응 혼합물을 환류 온도에서 추가의 3.5시간 동안 가열하여 4.03의 pH를 얻었다. 이어서 그 반응 혼합물을 실온으로 냉각시켰다. 얼음조를 사용하여 추가의 냉각을 실시하였다. 그 침전물을 여과하고, 에탄올(2x25 ml)로 세정하며, 진공 오븐에서 50℃로 19시간 동안 건조하여 4.7 g의 이반드로네이트 나트륨 결정 R형을 얻었다.

실시예 47

물:메탄올(20:80 v/v, 10 ml) 중 수산화나트륨(0.63 g)의 용액을 환류 온도에서 물:메탄올(20:80 v/v, 53 ml) 중 무정형 이반드로산(5 g)의 용액에 적가하였다. 그 반응 혼합물을 환류 온도에서 추가의 1.5시간 동안 가열하여 4.15의 pH를 얻었다. 이어서 그 반응 혼합물을 실온으로 냉각시켰다. 얼음조를 사용하여 추가의 냉각을 실시하였다. 그 침전물을 여과하고, 메탄올(2x25 ml)로 세정하며, 진공 오븐에서 50℃로 21시간 동안 건조하여 5.2 g의 이반드로네이트 나트륨 결정 R형을 얻었다.

실시예 48

물:메탄올(40:60 v/v, 12 ml) 중 수산화나트륨(0.63 g)의 용액을 환류 온도에서 물:메탄올(40:60 v/v, 71 ml) 중 무정형 이반드로산(5 g)의 용액에 적가하였다. 그 반응 혼합물을 환류 온도에서 추가의 1.5시간 동안 가열하여 4.04의 pH를 얻었다. 이어서 그 반응 혼합물을 실온으로 냉각시켰다. 얼음조를 사용하여 추가의 냉각을 실시하였다. 그 침전물을 여과하고, 메탄올(2x25 ml)로 세정하며, 진공 오븐에서 50℃로 21시간 동안 건조하여 5.1 g의 이반드로네이트 나트륨 결정 R형을 얻었다.

실시예 49

수산화나트륨(0.63 g, 고체)을 환류 온도에서 물:에탄올(60:40 v/v, 125 ml) 중 무정형 이반드로산(5 g)의 용액에 첨가하였다. 그 반응 혼합물을 환류 온도에서 추가의 25분간 가열하였다. 이어서 그 반응 혼합물을 실온으로 냉각시켜 침전물을 얻었다(pH=4.10). 얼음조를 사용하여 추가의 냉각을 실시하였다. 그 침전물을 여과하고, 에탄올(2x25 ml)로 세정하며, 및 진공 오븐에서 50℃로 21시간 동안 건조하여 5.2 g의 이반드로네이트 나트륨 결정 R형을 얻었다.

실시예 50

물:에탄올(60:40 v/v, 19 ml) 중 수산화나트륨(0.63 g)의 용액을 실온에서 물:에탄올(60:40 v/v, 106 ml) 중 무정형 이반드로산(5 g)의 용액에 적가하였다. 그 반응 혼합물을 실온에서 추가의 16시간 동안 교반하여 4.11의 pH를 얻었다. 백색의 고체를 여과하고, 에탄올(2x25 ml)로 세정하며, 진공 오븐에서 50℃로 21시간 동안 건조하여 5.1 g의 이반드로네이트 나트륨 결정 R형을 얻었다.

이반드로네이트 나트륨 S형실시예 51

물:에탄올(40:60 v/v, 12 ml) 중 수산화나트륨(0.63 g)의 용액을 환류 온도에서 물:에탄올(40:60 v/v, 71 ml) 중 무정형 이반드로산(5 g)의 용액에 적가하였다. 그 반응 혼합물을 환류 온도에서 추가의 3.5시간 동안 가열하여 4.03의 pH를 얻었다.

다. 이어서 그 반응 혼합물을 실온으로 냉각하였다. 얼음조를 사용하여 추가의 냉각을 실시하였다. 그 침전물을 여과하고, 에탄올(2x25 ml)로 세정하며, 진공 오븐에서 50℃로 18시간 동안 건조하여 4.9 g의 이반드로네이트 나트륨 결정 S형을 얻었다. S형은 TGA에서 약 11% 내지 약 12%, 또는 그 미만의 중량 감소를 보일 수 있다.

이반드로네이트 나트륨 T형

실시예 52

물:아세톤(20:80 v/v, 9 ml) 중 수산화나트륨(0.58 g)의 용액을 환류 온도에서 물:아세톤(20:80 v/v, 49 ml) 중 무정형 이반드로네이트(5 g)의 용액에 적가하였다. 그 반응 혼합물을 환류 온도에서 추가의 1.5시간 동안 가열하여 4.0의 pH를 얻었다. 이어서 그 반응 혼합물을 실온으로 냉각하였다. 얼음조를 사용하여 추가의 냉각을 실시하였다. 그 침전물을 여과하고, 아세톤(1x50 ml)으로 세정하며, 진공 오븐에서 50℃로 21시간 동안 건조하여 3.8 g의 이반드로네이트 나트륨 결정 T형을 얻었다. T형은 TGA에서 약 5% 및 약 7%의 중량 감소를 보일 수 있다.

무정형 이반드로네이트 나트륨

실시예 53

이반드로네이트 나트륨(3 g)을 120℃에서 DMSO(10 ml)에 용해시켰다. 얻어진 용액에, 아세톤(40 ml)을 적가하여 백색의 침전물을 얻었다. 그 슬러리를 환류에서 3.5시간 동안 교반하였다. 그 용액을 실온으로 냉각하고 16시간 동안 교반하였다. 그 아교질의 침전물을 진공 여과로 분리하고 진공 오븐에서 50℃로 24시간 동안 건조하여 2.7 g의 무정형 이반드로네이트 나트륨을 얻었다. 무정형 이반드로네이트 나트륨은 TGA에서 약 6.8% 내지 약 24.4%, 또는 그 미만의 중량 감소를 보일 수 있다.

실시예 54

이반드로네이트 나트륨(3 g)을 120℃에서 DMSO(10 ml)에 용해시켰다. 얻어진 용액에, 아세톤(40 ml)을 적가하여 백색의 침전물을 얻었다. 그 슬러리를 환류에서 10분간 교반하였다. 그 용액을 실온으로 냉각하고 16시간 동안 교반하였다. 그 아교질의 침전물을 진공 여과로 분리하고 진공 오븐에서 50℃로 24시간 동안 건조하여 2.2 g의 무정형 이반드로네이트 나트륨을 얻었다.

실시예 55

물:에탄올(80:20 v/v, 38 ml) 중 수산화나트륨(0.63g)의 용액을 환류 온도에서 물:에탄올(80:20 v/v, 212 ml) 중 무정형 이반드로네이트(5 g)의 용액에 적가하였다. 그 반응 혼합물을 환류 온도에서 추가의 3시간 동안 가열하여 3.24의 pH를 얻었다. 이어서 그 반응 혼합물을 실온으로 냉각하였다. 맑은 용액을 건조될 때까지 증발시켜 5.7 g의 무정형 이반드로네이트 나트륨을 얻었다.

실시예 56

물:IPA(80:20 v/v, 38 ml) 중 수산화나트륨(0.63g)의 용액을 환류 온도에서 물:IPA(80:20 v/v, 212 ml) 중 무정형 이반드로네이트(5 g)의 용액에 적가하였다. 그 반응 혼합물을 환류 온도에서 추가의 45분간 가열하였다. 이어서 그 반응 혼합물을 실온으로 냉각시켰다. 맑은 용액을 건조될 때까지 증발시켜 5.9 g의 무정형 이반드로네이트 나트륨을 얻었다.

실시예 57

아세토니트릴(50 ml) 중 무정형 이반드로네이트(5 g)의 슬러리를 환류 온도로 가열하였다. 고체 수산화나트륨(0.63 g)을 첨가하였다. 그 반응 혼합물을 환류 온도에서 추가의 6시간 동안 교반하였다. 이어서 그 반응 혼합물 실온으로 냉각시켰다. 얼음조를 사용하여 추가의 냉각을 실시해 맑은 젤을 얻었다(pH=4.05). 그 아교질의 생성물을 진공 오븐에서 50℃로 24시간 동안 건조하여 2.6 g의 무정형 이반드로네이트 나트륨을 얻었다.

실시예 58

물:아세트니트릴(60:40 v/v, 19 ml) 중 수산화나트륨(0.63 g)의 용액을 환류 온도에서 물:아세트니트릴(60:40 v/v, 106 ml) 중 무정형 이반드로네이트(5 g)의 용액에 적가하였다. 그 반응 혼합물을 환류 온도에서 추가의 1시간 동안 가열하였다. 이어서 그 반응 혼합물을 실온으로 냉각시켰다. 얼음조를 사용하여 추가의 냉각을 실시하였다. 맑은 용액을 이반드로네이트 나트륨 K1형으로 시딩(seed)하고, 16시간 동안 교반하였다. 모액을 건조될 때까지 증발시켜 3.5 g의 무정형 이반드로네이트 나트륨을 얻었다.

실시예 59

물:아세트니트릴(80:20 v/v, 33 ml) 중 수산화나트륨(0.55 g)의 용액을 환류 온도에서 물:아세트니트릴(80:20 v/v, 187 ml) 중 무정형 이반드로네이트(4 g)의 용액에 적가하였다. 이어서 그 반응 혼합물을 실온으로 냉각시켰다. 맑은 용액을 건조될 때까지 증발시켜 5.2 g의 무정형 이반드로네이트 나트륨을 얻었다.

실시예 60

물(50 ml) 중 무정형 이반드로네이트(5 g)의 용액을 환류 온도로 가열하였다. 고체 수산화나트륨(0.63 g)을 첨가하고, 그 반응 혼합물을 환류 온도에서 추가의 1시간 동안 교반하였다. 이어서 그 반응 혼합물 실온으로 냉각시켰다. 맑은 용액을 증발시켜 5.6 g의 무정형 이반드로네이트 나트륨을 얻었다.

실시예 61

아세트니트릴(50 ml) 중 무정형 이반드로네이트(5 g)의 슬러리를 실온에서 교반하였다. 고체 수산화나트륨(0.63 g)을 첨가하고, 그 반응 혼합물을 실온에서 추가의 72시간 동안 교반하였다. 그 침전물을 진공 여과로 분리하고 진공 오븐에서 50℃로 20시간 동안 건조하여 5.0 g의 무정형 이반드로네이트 나트륨을 얻었다.

실시예 62

아세트니트릴(200 ml) 중 무정형 이반드로네이트(5 g)의 슬러리를 환류 온도에서 교반하였다. 고체 수산화나트륨(0.63 g)을 첨가하고, 그 반응 혼합물을 환류 온도에서 추가의 2시간 동안 교반하였다. 아세톤(50 ml)을 적가하였다. 이어서 그 반응 혼합물을 실온으로 냉각하고 16시간 동안 교반하였다. 그 침전물을 진공 여과로 분리하고, 아세톤(50 ml)으로 세정하며, 진공 오븐에서 50℃로 22시간 동안 건조하여 3.5 g의 무정형 이반드로네이트 나트륨을 얻었다.

실시예 63

물(30 ml) 중 무정형 이반드로네이트(5 g)의 용액을 실온에서 교반하였다. 수성 수산화나트륨(20 mL 수중에 0.63 g NaOH)을 첨가하고, 그 반응 혼합물을 실온에서 추가의 1시간 동안 교반하였다. 그 용액을 건조될 때까지 증발시켰다. 헥산(100 ml)을 잔류물에 첨가하고 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 그 침전물을 진공 여과로 분리하고, 헥산(1x50 ml)으로 세정하며, 진공 오븐에서 50℃로 45시간 동안 건조하여 5.1 g의 무정형 이반드로네이트 나트륨을 얻었다.

실시예 64

이반드로네이트 나트륨(9 g)을 실온에서 물(90 ml)에 용해시켰다. 그 용액을 세 부분으로 분할하고, 각 부분을 1.4 또는 1.5 mm의 노즐 캡을 갖는, 직경 0.7 mm의 표준 노즐을 사용하는 Buchi 소형 분무 건조기 B-290을 사용하여 분무 건조하였다. 각각의 경우에서, 무정형 이반드로네이트 나트륨을 얻었다.

부분 1에서, 질소 기체는 50℃의 입구 온도에 두었다. 증발된 용매 및 질소는 41-34℃의 온도에서 분무 건조기로부터 배출되었다.

부분 2에서, 질소 기체는 100℃의 입구 온도에 두었다. 증발된 용매 및 질소는 77-62℃의 온도에서 분무 건조기로부터 배출되었다.

부분 3에서, 질소 기체는 150℃의 입구 온도에 두었다. 증발된 용매 및 질소는 96-109℃의 온도에서 분무 건조기로부터 배출되었다.

[표 2]

이반드로네이트 모노나트륨 염의 제조:

	EtOH	MeOH	IPA	ACN	아세톤
0% v/v H ₂ O	Q	Q3	K	무정형	Q
20% v/v H ₂ O	R+Q	R	F	Q	T
40% v/v H ₂ O	S	R	F	Q5	QQ
60% v/v H ₂ O	R	Q3	F	Q	-
80% v/v H ₂ O	무정형	무정형 +T	무정형	무정형	무정형 >T
출발 물질로 무정형 IBD-Ac를 사용함					

무정형 이반드론산

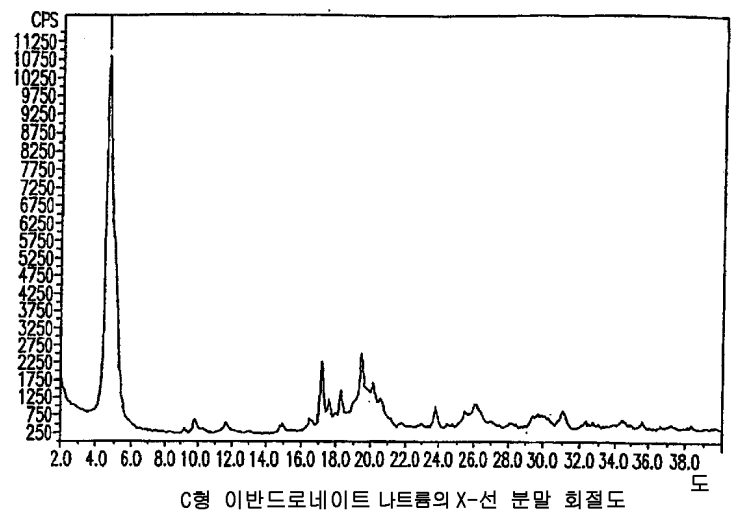
실시예 65

이반드론산(150 ml)의 수성 용액(40% w/w)을, 수조에서 플라스크를 가열시키면서(70℃까지) 진공(20-30 mmHg) 하에 건조될 때까지 증발시켜 무정형 이반드론산(67 g)을 얻었다.

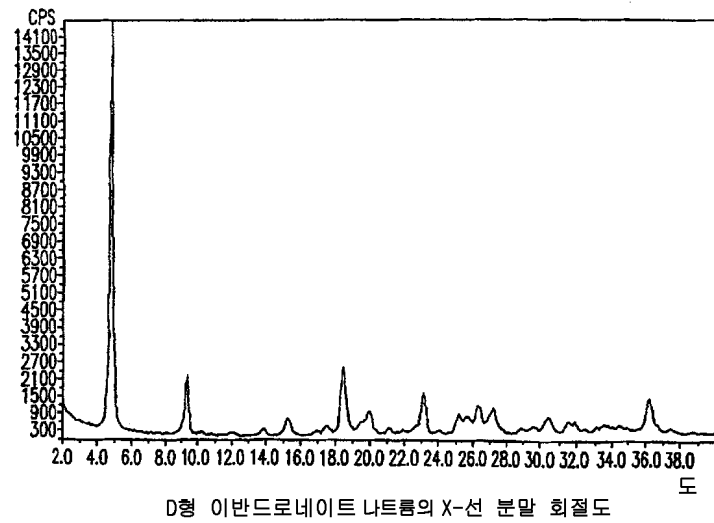
이렇게 개개의 바람직한 구체에 및 실례(實例)가 되는 실시예와 관련하여 본 발명을 개시하였고, 당업자는 본원에 개시된 바와 같이 본 발명의 개념 및 범위에서 벗어나지 않는, 개시 및 예시한 바와 같은 본 발명의 변화를 인식할 수 있을 것이다. 실시예에는 본 발명의 이해를 돕기 위해 설명하였지만, 어떤 식으로든, 그 범위를 제한할 의도는 아니며 제한할 의도로 해석 되어도 안된다. 실시예에는 종래의 방법들에 대한 상세한 서술이 포함되지 않는다. 이러한 방법들은 보통의 당업 숙련자에게 잘 공지되어 있고 다수의 공보에 개시되어 있다. *Polymorphism in Pharmaceutical Solid, Drugs and the Pharmaceutical Sciences, Volume 95*를 지침서로 사용할 수 있다. 본원에서 언급된 모든 참조는 그 전체가 인용되어 있다.

도면

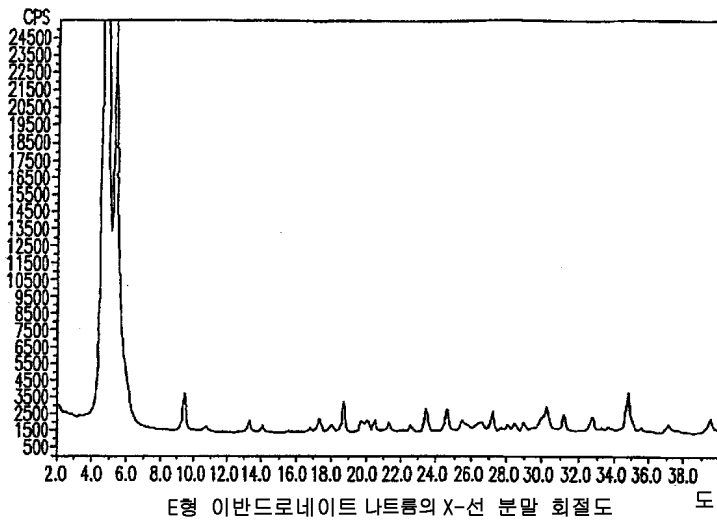
도면1



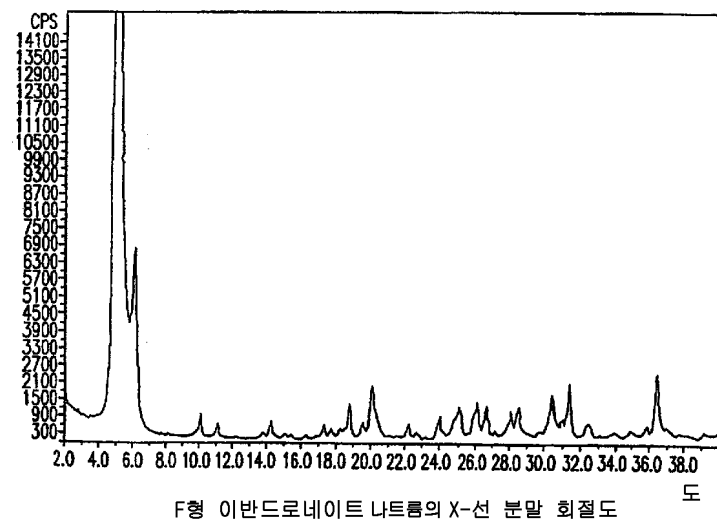
도면2



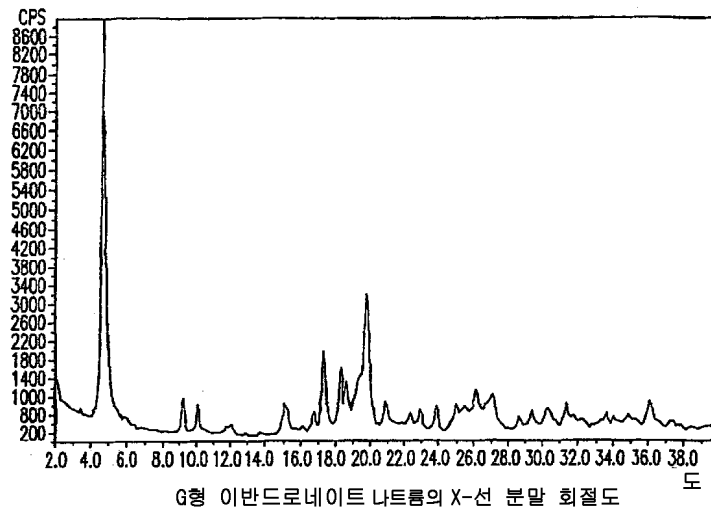
도면3



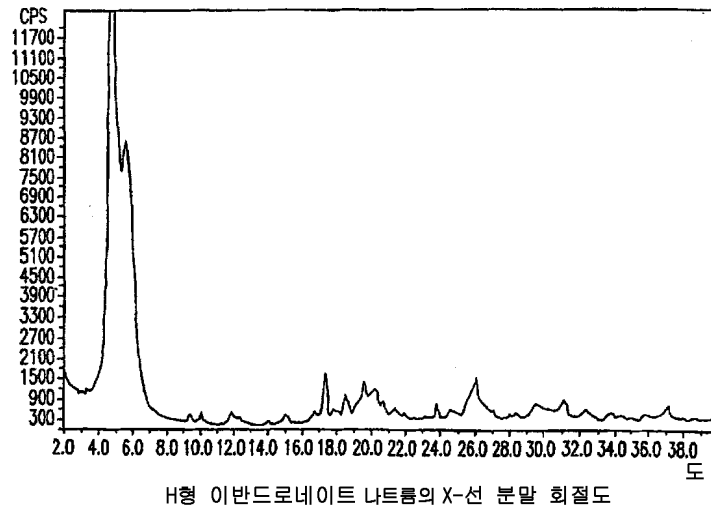
도면4



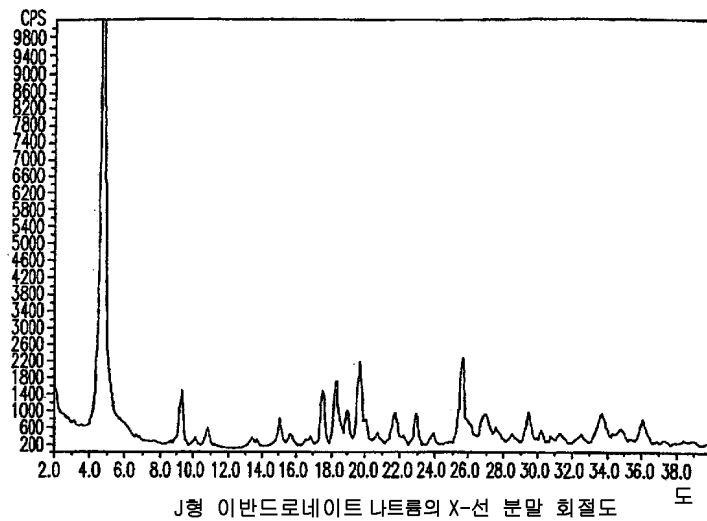
도면5



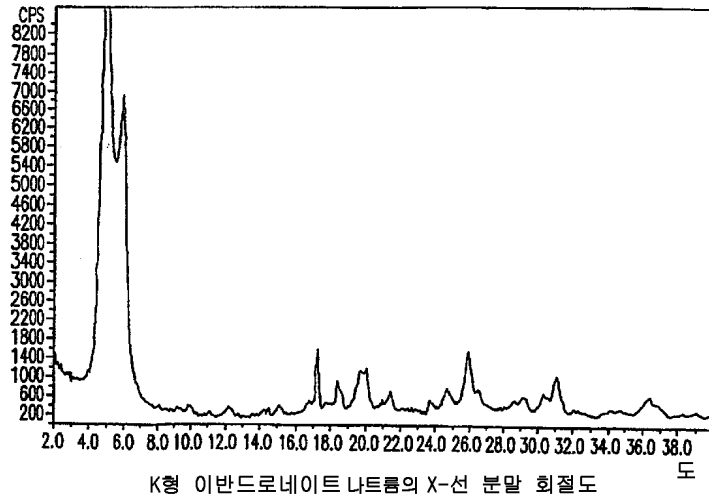
도면6



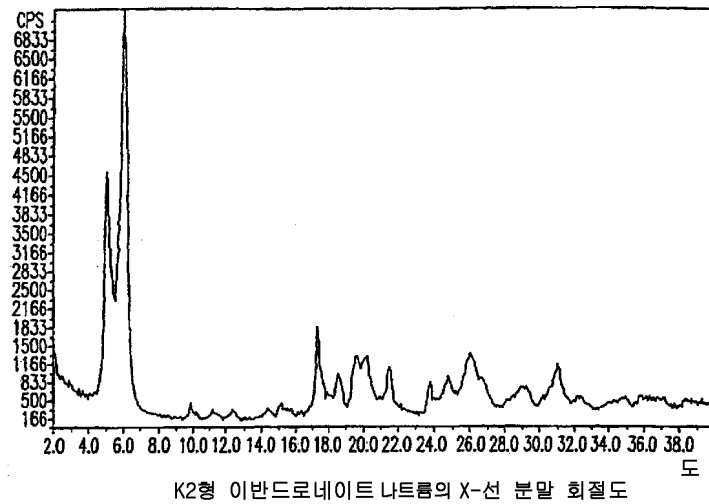
도면7



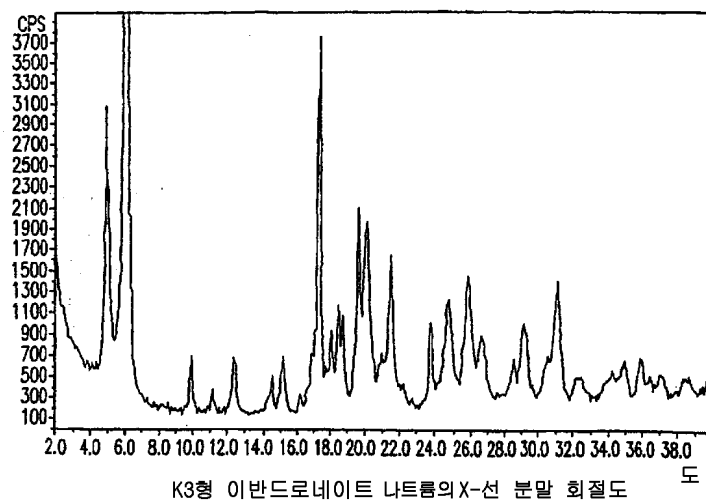
도면8



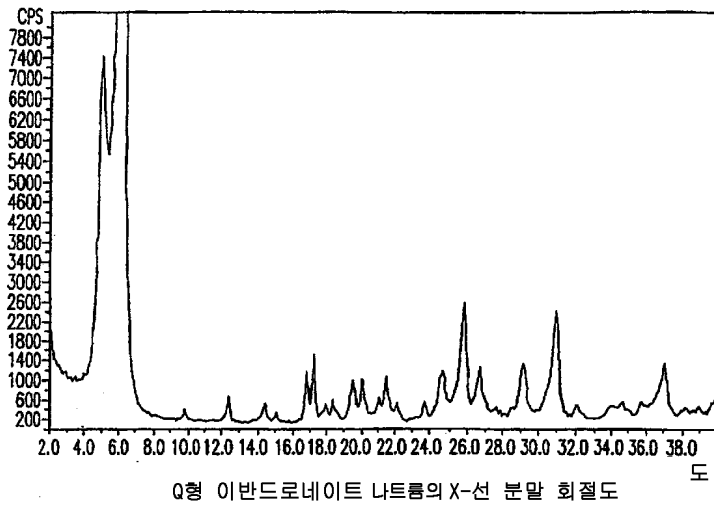
도면9



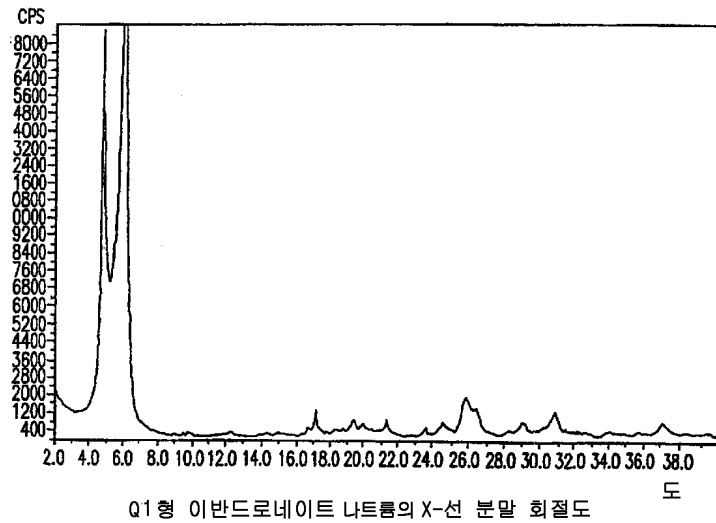
도면10



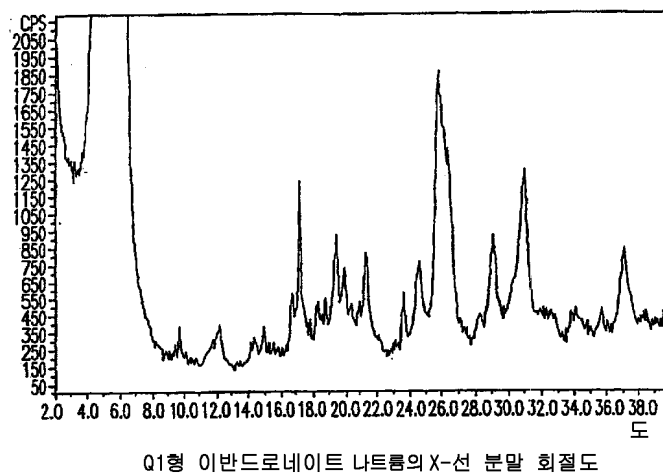
도면11



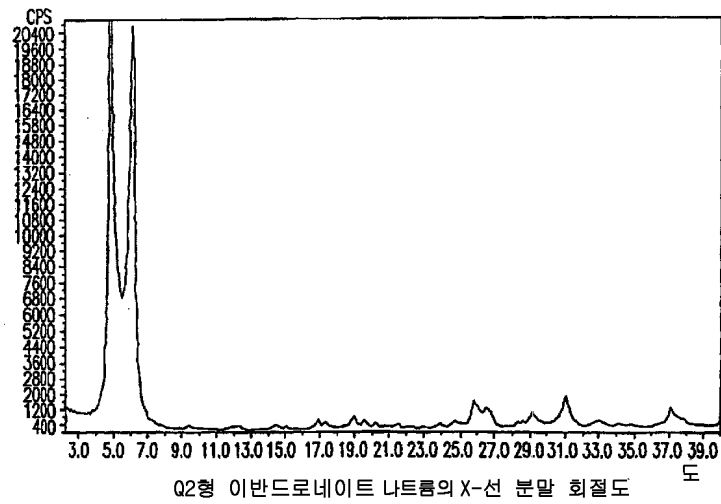
도면12



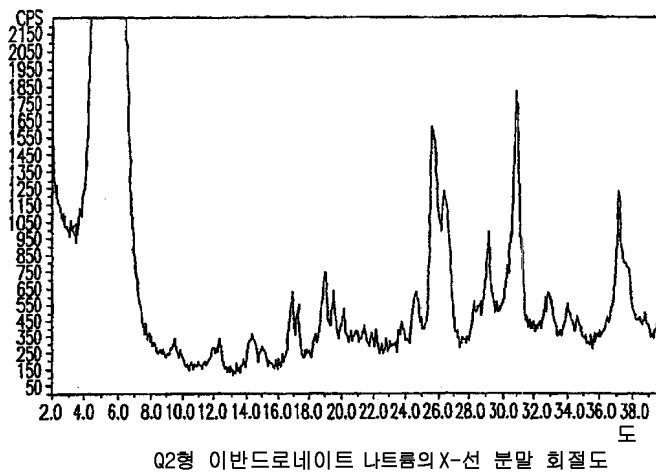
도면12a



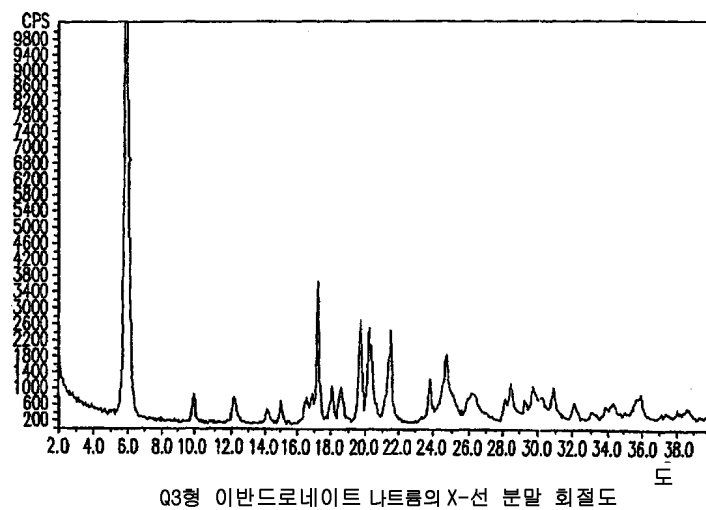
도면13



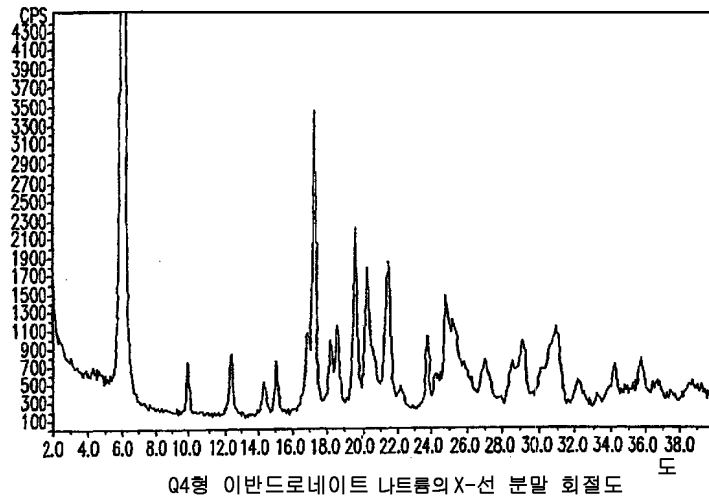
도면13a



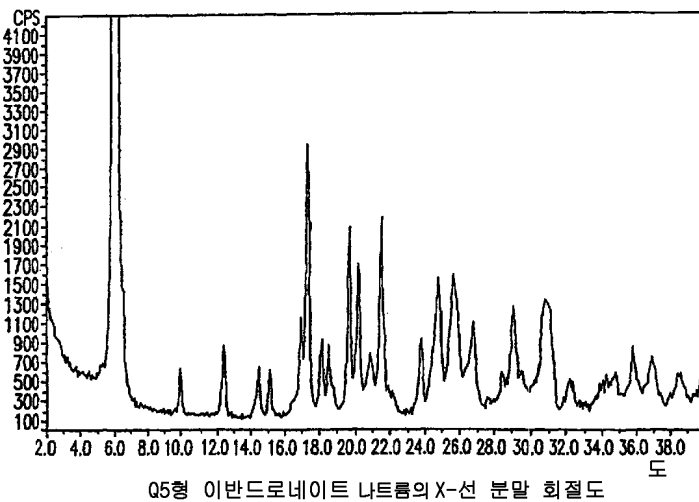
도면14



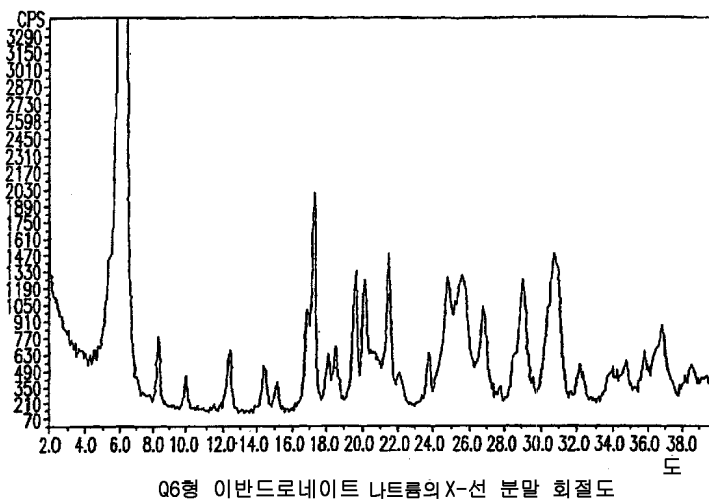
도면15



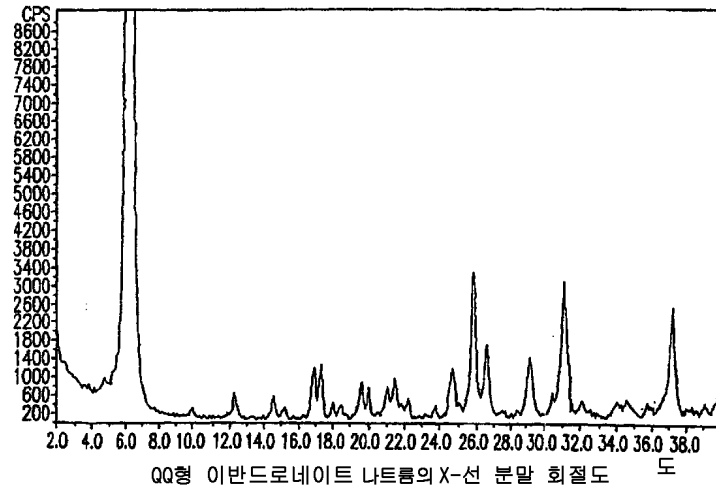
도면16



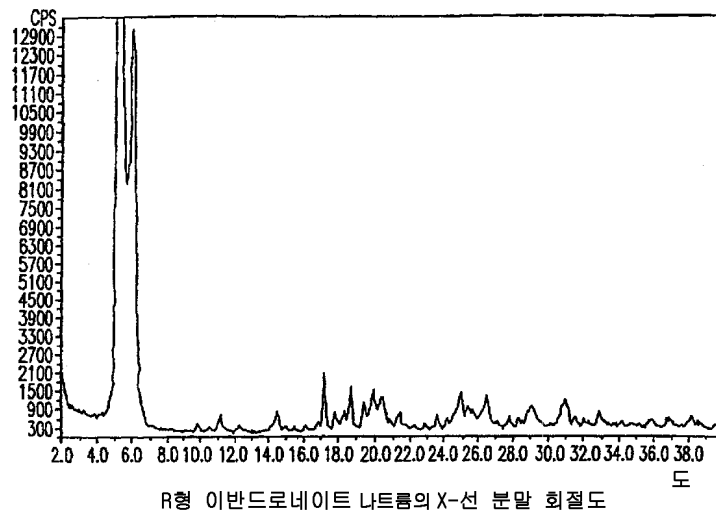
도면17



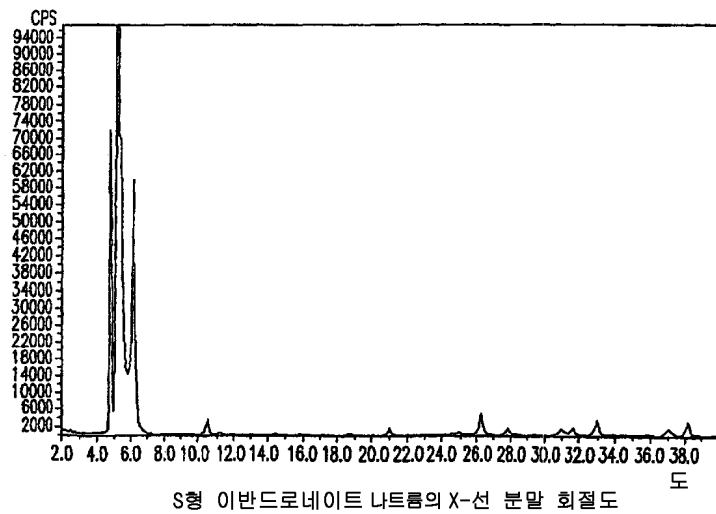
도면18



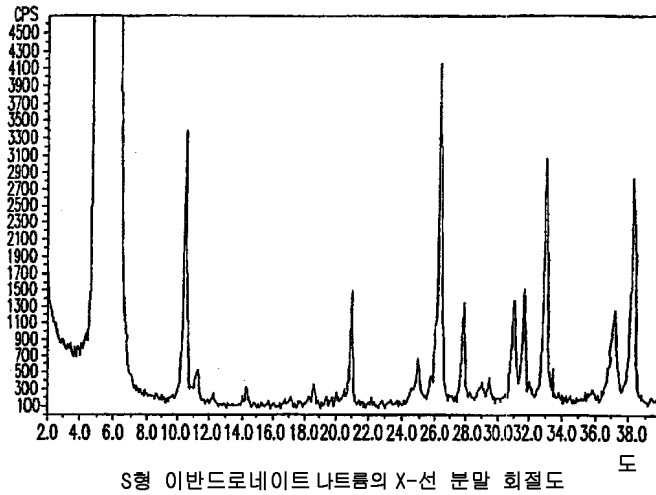
도면19



도면20

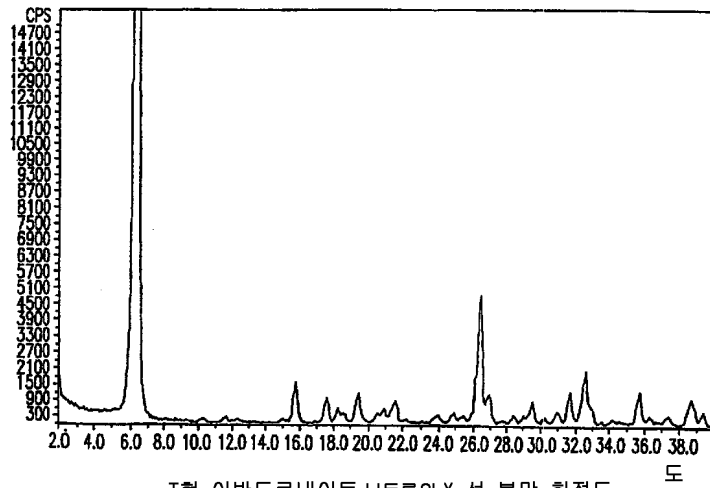


도면20a



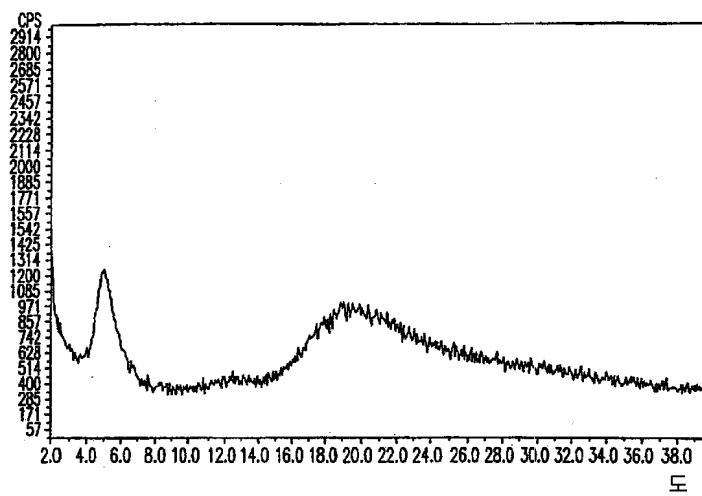
S형 이반드로네이트 나트륨의 X-선 분말 회절도

도면21



T형 이반드로네이트 나트륨의 X-선 분말 회절도

도면22



무정형 이반드로네이트 나트륨의 X-선 분말 회절도