

# 發明專利說明書

(本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※ 申請案號： 96143551

A61K 31/663 (2006.01)

※ 申請日期： 96.11.16

※IPC 分類：~~C07C~~

C07F 9/38 (2006.01)

## 一、發明名稱：(中文/英文)

伊班膦酸鈉(IBANDRONATE SODIUM)之結晶型

CRYSTALLINE FORMS OF IBANDRONATE SODIUM

## 二、申請人：(共 1 人)

姓名或名稱：(中文/英文)

以色列商泰瓦藥品工業有限公司

TEVA PHARMACEUTICAL INDUSTRIES LTD.

代表人：(中文/英文)

1. 葉胡達 里維納

LIVNEH, YEHUDAH

2. 尤茲 卡尼爾

KARNIEL, UZI

住居所或營業所地址：(中文/英文)

以色列派塔提瓦市郵政信箱3190號貝索街5號

5 BASEL STREET, P.O. BOX 3190, PETAH TIQVA 49131, ISRAEL

國 籍：(中文/英文)

以色列 ISRAEL

三、發明人：(共 4 人)

姓 名：(中文/英文)

1. 依蓮 特吉曼  
TURGEMAN, ERAN
2. 芮維托 里夫席茲一里隆  
LIFSHITZ-LIRON, REVITAL
3. 克勞德 辛格  
SINGER, CLAUDE
4. 塔瑪斯 柯爾泰  
KOLTAI, TAMAS

國 籍：(中文/英文)

1. 以色列 ISRAEL
2. 以色列 ISRAEL
3. 以色列 ISRAEL
4. 以色列 ISRAEL

#### 四、聲明事項：

主張專利法第二十二條第二項  第一款或  第二款規定之事實，其事實發生日期為： 年 月 日。

申請前已向下列國家（地區）申請專利：

【格式請依：受理國家（地區）、申請日、申請案號 順序註記】

有主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1. 美國；2006年11月16日；60/859,685

2. 美國；2006年12月27日；60/877,572

3. 美國；2007年08月09日；60/954,959

4. 美國；2007年11月06日；60/985,837

無主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1.

2.

主張專利法第二十九條第一項國內優先權：

【格式請依：申請日、申請案號 順序註記】

主張專利法第三十條生物材料：

須寄存生物材料者：

國內生物材料 【格式請依：寄存機構、日期、號碼 順序註記】

國外生物材料 【格式請依：寄存國家、機構、日期、號碼 順序註記】

不須寄存生物材料者：

所屬技術領域中具有通常知識者易於獲得時，不須寄存。

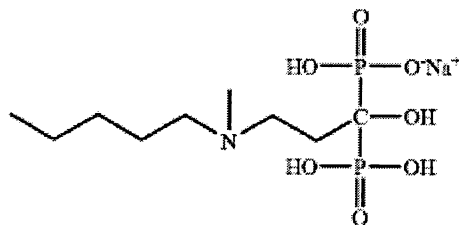
## 九、發明說明：

### 【發明所屬之技術領域】

本發明涵蓋伊班膦酸鈉之結晶型以及其製備方法。

### 【先前技術】

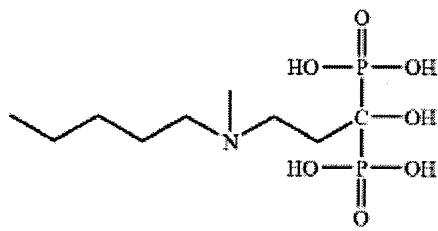
伊班膦酸鈉(亦即(1-羥基-3-(N-甲基-N-戊基胺基)亞丙基)雙膦酸一鈉鹽)為以脂族第三胺側鏈為特徵之第三代含氮雙膦酸鹽。伊班膦酸鈉通常為白色粉末。伊班膦酸鈉具有經驗式 $C_9H_{22}NO_7P_2Na$ 及下列化學結構。



伊班膦酸鈉

當前在美國由 Hoffmann-La Roche 以商標 BONIVA<sup>®</sup> 出售呈單水合物形式之伊班膦酸鈉。BONIVA<sup>®</sup> 適用於治療及預防絕經後婦女之骨質疏鬆症。可以每 2-3 個月靜脈內注射投與方式或以口服調配物形式利用 BONIVA<sup>®</sup>。在歐洲以商標 BONDRONAT<sup>®</sup> 出售 BONIVA<sup>®</sup> 以用於治療患有乳癌及骨轉移之患者的骨骼相關事件。可以具有 1 ml 輸注用濃縮溶液之安瓿形式利用 BONDRONAT<sup>®</sup>；據報導 1 ml 溶液含有 1.125 mg 伊班膦酸一鈉鹽單水合物，相當於 1 mg 伊班膦酸。

伊班膦酸鹽(諸如伊班膦酸鈉)通常係由具有下列化學結構之伊班膦酸("IBD-Ac")製備。



伊班膦酸

美國專利第4,927,814號揭示二膦酸(諸如伊班膦酸)、其衍生物、製備該等酸及衍生物之方法及含彼之醫藥組合物。

本發明係關於伊班膦酸鈉之固態物理性質。可藉由控制獲得呈固體形式之伊班膦酸鈉所用之條件來影響該等性質。固態物理性質包括(例如)經研磨固體之流動性。流動性影響物質在加工成醫藥產品期間處理之簡易性。當粉狀化合物顆粒不易於流過彼此時，調配專家必定需要使用助流劑(諸如膠狀二氧化矽、滑石、澱粉或磷酸三鈣)。

醫藥化合物之另一重要固態性質為其於水性流體中之溶解速率。因為活性成份於患者胃部流體中之溶解速率對經口投與之活性成份可達至患者血流中之速率施加上限，所以其可具有治療重要性。亦考慮於調配糖漿、酏劑及其他液體藥物中之溶解速率。固態形式之化合物亦可能影響其壓實行為及其儲存穩定性。

該等實際物理特性受界定物質之特定多晶型的分子於單位晶胞中之構形及定向的影響。該多晶型可產生不同於非晶型物質或另一多晶型之熱行為。在實驗室中藉由諸如毛細管熔點、熱解重量分析("TGA")及差示掃描熱量測定("DSC")之技術來量測熱行為且可將其用於區分某些多晶

型與其他多晶型。特定多晶型亦可產生可由粉末X射線晶體分析法、固態<sup>13</sup>C NMR譜法及紅外光譜分析法偵測之獨特光譜特性。

一般而言，結晶固體具有優於非晶型之改良化學及物理穩定性且以低結晶度形成。結晶型亦可展現改良溶解性、吸濕性、整體性質及/或流動性。

醫藥學上有用之化合物之新型多晶型之發現提供改良醫藥產品之效能特徵的新機會。其擴大調配科學家可用於設計(例如)具有目標釋放曲線或其他所需特徵之藥物之醫藥劑型的物質清單。

PCT公開案第WO 2006/024024號係關於伊班膦酸鈉之若干結晶型及其製備方法。

在此項技術中存在對伊班膦酸鈉之其他多晶型的需要。

### 【發明內容】

在另一實施例中，本發明涵蓋一種命名為V型之伊班膦酸鈉之結晶型。V型之特徵為在5.3、17.2、17.8及18.4°2θ ± 0.2°2θ處之x射線粉末繞射反射。V型結晶伊班膦酸鈉可藉由包含將C型伊班膦酸鈉在約20°C至約30°C下儲存約3個月以上之方法製備。或者，V型結晶伊班膦酸鈉可藉由包含將H型伊班膦酸鈉在約20°C至約30°C下儲存約3個月以上之方法製備。V型結晶伊班膦酸鈉亦可藉由包含以下步驟之方法製備：將伊班膦酸及1-丙醇或2-丙醇調成漿；加熱；添加選自由四硼酸鈉及乙酸鈉組成之群的鹼；及冷卻以獲得沈澱物。

在另一實施例中，本發明涵蓋一種命名為W型之伊班膦酸鈉之結晶型。W型之特徵為在 $5.4$ 、 $11.4$ 、 $16.5$ 及 $17.5^{\circ}2\theta \pm 0.2^{\circ}2\theta$ 處之x射線粉末繞射反射。W型結晶伊班膦酸鈉可藉由包含以下步驟之方法製備：將伊班膦酸，水，及選自由氫氧化鈉、 $\text{Na}_2\text{CO}_3$ 、 $\text{NaHCO}_3$ 及 $\text{NaOAc}$ 組成之群之鹼組合，以獲得溶液；及使該溶液與異丙醇("IPA")組合，以獲得W型結晶伊班膦酸鈉。

在一實施例中，本發明涵蓋一種命名為L型之伊班膦酸鈉之結晶型。L型之特徵為在 $5.0$ 、 $10.9$ 、 $13.8$ 及 $17.7^{\circ}2\theta \pm 0.2^{\circ}2\theta$ 處之x射線粉末繞射反射。該L型結晶伊班膦酸鈉係藉由包含將伊班膦酸鈉於2-丁醇中調成漿之方法製備。

在另一實施例中，本發明涵蓋一種製備G型結晶伊班膦酸鈉之方法，其包含將伊班膦酸鈉與選自由二甲亞砜("DMSO")及乙醇組成之群之溶劑組合，以獲得G型結晶伊班膦酸鈉之漿液。

在一實施例中，本發明亦涵蓋一種製備Q型結晶伊班膦酸鈉之方法，其包含將Q2型、R型或S型結晶伊班膦酸鈉於約 $15^{\circ}\text{C}$ 至約 $30^{\circ}\text{C}$ 之溫度下儲存約3個月以上。

在一實施例中，本發明涵蓋一種製備QQ型結晶伊班膦酸鈉之方法，其包含將結晶型F或結晶型L結晶伊班膦酸鈉於約室溫下儲存約3個月以上。

在另一實施例中，本發明涵蓋一種製備QQ型結晶伊班膦酸鈉之方法，其包含將Q型、Q3型、Q4型、K型或K3型結晶伊班膦酸鈉於約室溫下及在約60-100%之RH下儲存約

1週。

在另一實施例中，本發明涵蓋一種製備T型結晶伊班膦酸鈉之方法，其包含將非晶型伊班膦酸鈉於約室溫下儲存約3個月以上。

在一實施例中，本發明涵蓋一種製備Q4型結晶伊班膦酸鈉之方法，其包含將Q3型結晶伊班膦酸鈉於約室溫下儲存約3個月以上。

在另一實施例中，本發明涵蓋一種製備C型結晶伊班膦酸鈉之方法，其包含使S1型伊班膦酸懸浮於正丁醇或2-丁醇中；加熱該懸浮液；將十水合四硼酸鈉添加至該懸浮液中以獲得伊班膦酸鈉；及冷卻該懸浮液以獲得C型結晶伊班膦酸鈉之沈澱物。

在另一實施例中，本發明涵蓋具有小於約500  $\mu\text{m}$ 、更佳小於約300  $\mu\text{m}$ 、甚至更佳小於約200  $\mu\text{m}$ 、甚至更佳小於約100  $\mu\text{m}$ 且最佳小於約50  $\mu\text{m}$ 之最大粒徑的L型、G型、V型或W型結晶伊班膦酸鈉。

在另一實施例中，本發明涵蓋一種包含上述V型、W型或L型結晶伊班膦酸鈉中之至少一者及至少一種醫藥學上可接受之賦形劑的醫藥調配物。

在一實施例中，本發明涵蓋一種製備醫藥調配物之方法，其包含使上述V型、W型或L型結晶伊班膦酸鈉中之至少一者與至少一種醫藥學上可接受之賦形劑組合。

在一實施例中，本發明涵蓋上述V型、W型或L型結晶伊班膦酸鈉用於製造醫藥組合物之用途。

在另一實施例中，本發明涵蓋適用於治療或預防骨骼相關事件之上述V型、W型或L型結晶伊班膦酸鈉中之至少一者，較佳為其中該骨骼相關事件為骨質疏鬆症。

### 【實施方式】

本發明藉由提供伊班膦酸鈉之其他結晶型以及其製備方法來滿足此項技術中之需要。本發明亦提供製備伊班膦酸鈉之已知結晶型的其他方法。

除非另作定義，否則如本文中所示，術語"室溫"係指約15°C至約30°C之溫度。

PCT公開案第WO 2006/024024號("WO '024")(據此以引用之方式併入本文中)提及伊班膦酸鈉之下列結晶型以及其製備方法：C型、D型、E型、F型、G型、H型、J型、K型、K2型、K3型、Q型、Q1型、Q2型、Q3型、Q4型、Q5型、Q6型、QQ型、R型、S型、T型。WO '024報導伊班膦酸鈉之各結晶型之若干特徵粉末X射線繞射("PXRD")反射。該等特徵反射概括於以下表1中。

表1：報導於WO '024中之伊班膦酸鈉之結晶型的特徵PXRD反射

結晶型	主要特徵PXRD反射	次要特徵PXRD反射
C型	4.7、5.0、17.2、18.3及19.5°2θ ± 0.2°2θ	17.6、19.7、20.2、20.6及23.8°2θ ± 0.2°2θ
D型	4.8、9.3、18.5、23.1及36.1°2θ ± 0.2°2θ	15.3、19.9、26.3、27.2及30.4°2θ ± 0.2°2θ
E型	4.6、4.8、5.3、9.3及34.7°2θ ± 0.2°2θ	18.6、23.3、24.5、27.1及30.1°2θ ± 0.2°2θ
F型	4.9、5.1、6.0、20.0及36.4°2θ ± 0.2°2θ	18.6、26.0、28.5、30.4及31.3°2θ ± 0.2°2θ
G型	4.7、9.2、17.4、18.4及19.9°2θ ± 0.2°2θ	10.1、15.2、18.7、26.3及27.1°2θ ± 0.2°2θ

H型	4.8、5.7、17.3、19.5及26.0°2θ ± 0.2°2θ	18.5、20.1、23.8、31.1及37.1°2θ ± 0.2°2θ
J型	4.6、9.2、18.3、19.6及25.6°2θ ± 0.2°2θ	17.5、18.9、21.7、22.9及29.5°2θ ± 0.2°2θ
K型	5.0、5.9、17.2、20.0及25.9°2θ ± 0.2°2θ	18.5、19.7、21.4、26.5及31.1°2θ ± 0.2°2θ
K2型	5.1、6.1、17.3、20.1及21.5°2θ ± 0.2°2θ	18.6、19.6、26.1、26.8及31.1°2θ ± 0.2°2θ
K3型	5.1、6.2、17.3、19.7及20.1°2θ ± 0.2°2θ	18.5、21.5、23.8、25.8及31.1°2θ ± 0.2°2θ
Q型	5.0、6.1、17.2、25.7及30.9°2θ ± 0.2°2θ	16.8、21.4、26.7、29.1及36.9°2θ ± 0.2°2θ
Q1型	4.7、6.0、17.2、26.2及31.0°2θ ± 0.2°2θ	19.5、21.4、25.8、29.1及37.1°2θ ± 0.2°2θ
Q2型	4.9、6.2、25.9、31.0及37.1°2θ ± 0.2°2θ	16.9、17.3、19.0、26.6及29.2°2θ ± 0.2°2θ
Q3型	5.9、17.1、19.6、20.2及21.3°2θ ± 0.2°2θ	18.0、18.5、23.6、24.7及30.8°2θ ± 0.2°2θ
Q4型	6.1、17.2、19.6、20.3及21.4°2θ ± 0.2°2θ	16.9、18.1、18.5、23.7及24.8°2θ ± 0.2°2θ
Q5型	6.1、17.2、19.6、20.1及21.5°2θ ± 0.2°2θ	16.8、24.7、25.7、29.0及30.9°2θ ± 0.2°2θ
Q6型	6.1、17.3、19.6、21.5及30.8°2θ ± 0.2°2θ	16.9、20.2、25.6、26.9及29.1°2θ ± 0.2°2θ
QQ型	6.2、25.9、26.7、31.1及37.2°2θ ± 0.2°2θ	16.9、17.3、21.5、24.7及29.2°2θ ± 0.2°2θ
R型	5.3、6.0、17.2、18.7及20.0°2θ ± 0.2°2θ	20.5、25.0、26.5、29.1及31.0°2θ ± 0.2°2θ
S型	4.8、5.1、5.3、5.4及6.1°2θ ± 0.2°2θ	10.5、21.0、26.3、33.0及38.2°2θ ± 0.2°2θ
T型	6.2、15.7、26.3、32.6及35.6°2θ ± 0.2°2θ	17.6、19.4、26.9、31.7及38.7°2θ ± 0.2°2θ

如本文中所示，C型、D型、E型、F型、G型、H型、J型、K型、K2型、K3型、Q型、Q1型、Q2型、Q3型、Q4型、Q5型、Q6型、QQ型、R型、S型及T型伊班膦酸鈉係如WO2006024024中所定義且可藉由其中所揭示之方法製造。因此，如本文中所示，C型、D型、E型、F型、G型、H型、J型、K型、K2型、K3型、Q型、Q1型、Q2型、Q3型、Q4型、Q5型、Q6型、QQ型、R型、S型及T型伊班膦酸之特徵為如以上表1之第二行中所列之"主要"PXRD峰且

其特徵另外可為以上表1之第三行中所列之"次要"PXRD峰。

本發明涵蓋命名為V型、W型及L型之伊班膦酸鈉之其他結晶型。

本發明涵蓋命名為V型之伊班膦酸鈉之結晶型。V型之特徵為在 $5.3$ 、 $17.2$ 、 $17.8$ 及 $18.4^\circ 2\theta \pm 0.2^\circ 2\theta$ 處之x射線粉末繞射反射。V型之特徵另外可為在 $19.6$ 及 $21.2^\circ 2\theta \pm 0.2^\circ 2\theta$ 處之x射線粉末繞射反射。圖3說明V型之代表性粉末X射線繞射圖。

一般熟習此項技術者認識到在PXRD技術中存在一定之固有實驗誤差。參見例如U.S. PHARMACOPEIA, 387-89(第30版, 2007), 其據此以引用之方式併入本文中。對於個別峰而言, 考慮到該實驗誤差, 將峰位置報導在 $\pm 0.2^\circ 2\theta$ 範圍內。對於其整體PXRD圖而言, 術語"如(特定圖中)所示"意謂考慮到該實驗誤差以及峰位置及強度由於諸如樣品製備之變化、儀器用法及儀器操作者之技能之因素而引起的變化。"如(特定圖中)所示"之PXRD圖意謂瞭解與粉末x射線繞射技術有關之實驗誤差的一般熟習此項技術者將會確定PXRD圖對應於與圖中所示之PXRD圖相同的結晶結構。

V型結晶伊班膦酸鈉可為1-丁醇之溶劑合物且可含有如由熱解重量分析(TGA)所測定之約15重量%的1-丁醇。V型結晶伊班膦酸鈉亦可為1或2-丙醇之溶劑合物且可分別含有如由TGA所測定之約16重量%的1或2-丙醇。V型結晶伊班膦酸鈉可為單丁醇鹽、單丙醇鹽或單異丙醇鹽。

可藉由包含將C型結晶伊班膦酸鈉在約20°C至約30°C下儲存約3個月以上之方法製備V型結晶伊班膦酸鈉。較佳地，該溫度為約室溫。較佳將C型伊班膦酸鈉儲存在約40%至約80%且更佳約50%至約70%之相對濕度下。

較佳將C型結晶伊班膦酸鈉儲存約2年。

或者，可藉由包含將H型伊班膦酸鈉在約20°C至約30°C下且較佳在約室溫下儲存約3個月以上之方法製備V型結晶伊班膦酸鈉。較佳將V型結晶伊班膦酸鈉儲存在約40%至約80%且較佳約50%至約70%之相對濕度下。較佳將H型伊班膦酸鈉儲存約2年。

或者，V型結晶伊班膦酸鈉可藉由包含以下步驟之方法製備：將伊班膦酸及1-丙醇或2-丙醇調成漿；加熱該漿液；將選自由四硼酸鈉及乙酸鈉組成之群的鹼添加至該漿液中；及冷卻該漿液以獲得V型結晶伊班膦酸鈉之沈澱物。

在加熱步驟之前，通常攪拌該漿液。

較佳將該漿液加熱至約75°C至約100°C且更佳加熱至約回流溫度。當加熱時通常攪拌該漿液。較佳當加熱時攪拌該漿液歷時約1小時至約5小時，隨後進行冷卻步驟。

較佳將該漿液冷卻至約30°C至約5°C且更佳冷卻至約室溫。當冷卻時通常攪拌該漿液。較佳當冷卻時攪拌該漿液歷時約10小時至約20小時且更佳至約16小時。

可藉由一般熟習此項技術者已知之任何方法自該漿液中回收經沈澱之V型結晶伊班膦酸鈉。較佳藉由以過濾方式

自漿液中收集V型結晶伊班膦酸鈉之沈澱物、洗滌該沈澱物且乾燥該沈澱物來回收V型結晶伊班膦酸鈉。較佳將該沈澱物以用於該方法中之相同溶劑洗滌。較佳將該沈澱物在真空下伴隨較佳在約30°C至約60°C之溫度下且更佳在約50°C下加熱進行乾燥。較佳在約20至約30毫巴之壓力下進行乾燥。可將該沈澱物乾燥約19小時至約25小時。

本發明亦涵蓋命名為W型之伊班膦酸鈉之結晶型。W型之特徵為在 $5.4$ 、 $11.4$ 、 $16.5$ 及 $17.5^{\circ}2\theta \pm 0.2^{\circ}2\theta$ 處之x射線粉末繞射反射。W型之特徵另外可為在 $19.0$ 及 $20.2 \pm 0.2^{\circ}2\theta \pm 0.2^{\circ}2\theta$ 處之x射線粉末繞射反射。圖4說明W型之代表性粉末x射線繞射圖。

W型結晶伊班膦酸鈉可藉由包含以下步驟之方法製備：將伊班膦酸、水及選自由氫氧化鈉、 $\text{Na}_2\text{CO}_3$ 、 $\text{NaHCO}_3$ 及 $\text{NaOAc}$ 組成之羥之鹼組合以獲得溶液；及使該溶液與異丙醇("IPA")組合以獲得W型結晶伊班膦酸鈉。

較佳當攪拌時加熱伊班膦酸、水及鹼之組合以獲得該溶液。較佳在約70°C至約80°C之溫度下且更佳在約72°C之溫度下加熱伊班膦酸、水及鹼之組合。

較佳藉由添加該溶液至異丙醇中將該溶液與異丙醇組合。通常，在與該溶液組合之前將該異丙醇冷卻。較佳將該異丙醇冷卻至約0°C至約-10°C之溫度且更佳冷卻至約-2°C之溫度。

通常，將該溶液與該異丙醇組合產生含有W型結晶伊班膦酸鈉之沈澱物的混合物。較佳當冷卻時攪拌該混合物，

隨後自混合物中回收W型結晶伊班膦酸鈉。較佳將該混合物攪拌約10小時至約24小時、更佳約15小時至約24小時且最佳約17小時。較佳將該混合物冷卻至約-5°C至約5°C之溫度且更佳冷卻至約0°C之溫度。

可藉由一般熟習此項技術者已知之任何方法自該混合物中回收W型結晶伊班膦酸鈉。較佳藉由以過濾方式自混合物中收集W型結晶伊班膦酸鈉之沈澱物且乾燥該沈澱物來回收W型結晶伊班膦酸鈉。較佳將該沈澱物在真空烘箱中在約50°C至約80°C之溫度下且更佳在約50°C之溫度下乾燥約20小時至約30小時且更佳約24小時。較佳在約10-200 mm Hg之壓力下進行乾燥。

本發明亦涵蓋命名為L型之伊班膦酸鈉之結晶型。L型之特徵為在 $5.0$ 、 $10.9$ 、 $13.8$ 及 $17.7^{\circ}2\theta \pm 0.2^{\circ}2\theta$ 處之x射線粉末繞射反射。L型之特徵另外可為在 $27.9^{\circ}2\theta \pm 0.2^{\circ}2\theta$ 處之X射線粉末繞射反射。圖1說明L型之代表性粉末x射線繞射圖。

藉由包含將QQ型結晶伊班膦酸鈉於2-丁醇中調成漿之方法製備L型結晶伊班膦酸鈉。

通常，將伊班膦酸鈉於2-丁醇中之漿液在攪拌下保持一段足以獲得L型結晶伊班膦酸鈉之時間。較佳將該漿液在攪拌下保持約0至約24小時且更佳約22小時以獲得L型結晶伊班膦酸鈉。較佳將該漿液保持在約100°C至約110°C之溫度下且更佳保持在約回流溫度下。

可藉由一般熟習此項技術者已知之任何方法自該漿液中

回收L型結晶伊班膦酸鈉。較佳藉由以過濾方式自漿液中收集沈澱物、洗滌該沈澱物且乾燥該沈澱物來回收L型結晶伊班膦酸鈉。較佳將該沈澱物以2-丁醇洗滌。較佳將該沈澱物在真空烘箱中在約50°C至約80°C之溫度下且更佳在約50°C之溫度下乾燥。較佳在約10 mmHg至200 mmHg之壓力下進行乾燥。較佳進行乾燥直至獲得恆重。更佳進行乾燥歷時約10小時至約48小時且較佳歷時約24小時。

本發明亦涵蓋製備WO '024中所提及之G型、Q型、QQ型、T型、Q4型及C型結晶伊班膦酸鈉的其他方法。

本發明涵蓋一種製備G型結晶伊班膦酸鈉之方法，其包含使伊班膦酸鈉與選自由二甲亞砜("DMSO")及乙醇組成之群之溶劑組合以獲得G型結晶伊班膦酸鈉之漿液。

通常，將該漿液較佳在攪拌下保持一段足以獲得G型結晶伊班膦酸鈉之時間。較佳將該漿液在攪拌下保持約20小時至約30小時且更佳保持約24小時至約26小時以獲得G型結晶伊班膦酸鈉。較佳將該漿液保持在約室溫下。

可藉由一般熟習此項技術者已知之任何方法回收G型結晶伊班膦酸鈉。較佳藉由以過濾方式自該漿液中收集沈澱物、洗滌該沈澱物且乾燥該沈澱物來回收G型結晶伊班膦酸鈉。較佳將該沈澱物以用以製備該漿液之相同溶劑洗滌。較佳將該沈澱物在真空下伴隨較佳在約50°C至約80°C之溫度下且更佳在約50°C之溫度下加熱進行乾燥。較佳在約10-200 mm Hg之壓力下進行乾燥。

本發明亦涵蓋一種製備Q型結晶伊班膦酸鈉之方法，其

包含將Q2型、R型或S型結晶伊班膦酸鈉於約15°C至約30°C之溫度下儲存約3個月以上。較佳將該伊班膦酸鈉儲存在約室溫下。較佳將該伊班膦酸鈉儲存約2年。可藉由WO '024中所提供之方法製備Q2型、R型或S型結晶伊班膦酸鈉。

本發明亦涵蓋一種製備QQ型結晶伊班膦酸鈉之方法，其包含將結晶型F或結晶型L結晶伊班膦酸鈉於約室溫下儲存約3個月以上。較佳將該伊班膦酸鈉儲存在約室溫下。較佳將該伊班膦酸鈉儲存約2年。可藉由WO '024中所提供之方法製備F型結晶伊班膦酸鈉。

本發明亦涵蓋一種製備QQ型結晶伊班膦酸鈉之方法，其包含將Q型、Q3型、Q4型、K型或K3型結晶伊班膦酸鈉於約室溫下在約60-100%相對濕度下儲存約1週。可藉由WO '024中所提供之方法製備Q型、Q3型、Q4型、K型或K3型結晶伊班膦酸鈉。

本發明亦涵蓋一種製備T型結晶伊班膦酸鈉之方法，其包含將非晶型伊班膦酸鈉於約室溫下儲存約3個月以上。較佳將該伊班膦酸鈉儲存約2年。可藉由WO '024中所提供之方法製備非晶型伊班膦酸鈉。

本發明亦涵蓋一種製備Q4型結晶伊班膦酸鈉之方法，其包含將Q3型結晶伊班膦酸鈉於約室溫下儲存約3個月以上。較佳將該伊班膦酸鈉儲存約2年。可藉由WO '024中所提供之方法製備Q3型結晶伊班膦酸鈉。

本發明亦涵蓋一種製備C型結晶伊班膦酸鈉之方法，其

包含使 S1 型伊班膦酸懸浮於正丁醇或 2-丁醇中；加熱該懸浮液；將十水合四硼酸鈉添加至該懸浮液中以獲得伊班膦酸鈉；及冷卻該懸浮液以獲得 C 型結晶伊班膦酸鈉之沈澱物。

可藉由 PCT 公開案第 WO 2006/002348 號(據此以引用之方式併入本文中)中所揭示之方法製備 S1 型伊班膦酸。S1 型伊班膦酸之特徵通常為在 8.2、11.5、11.9、13.9、18.6 及  $22.2^{\circ}2\theta \pm 0.2^{\circ}2\theta$  處之 x 射線粉末繞射反射。

在加熱步驟之前，通常攪拌該懸浮液。較佳將該懸浮液加熱至約 85°C 至約 115°C 之溫度且更佳加熱至約 114°C 之溫度。通常當加熱時攪拌該懸浮液。較佳當加熱時攪拌該懸浮液歷時約 1 小時至約 5 小時，隨後進行冷卻步驟。

較佳將該懸浮液冷卻至約 30°C 至約 10°C 之溫度且更佳冷卻至約室溫。通常當冷卻時攪拌該懸浮液。較佳當冷卻時攪拌該懸浮液歷時約 10 小時至約 24 小時且更佳歷時約 16 小時。

可藉由一般熟習此項技術者已知之任何方法自該懸浮液中回收經沈澱之 C 型結晶伊班膦酸鈉。較佳藉由以過濾方式自該懸浮液中收集 C 型結晶伊班膦酸鈉之沈澱物、洗滌該沈澱物且乾燥該沈澱物來回收 C 型結晶伊班膦酸鈉。較佳將該沈澱物以正丁醇洗滌。較佳將該沈澱物在真空下伴隨較佳在約 85°C 至約 115°C 之溫度下且更佳在約 50°C 之溫度下加熱進行乾燥。可將該沈澱物乾燥約 19 小時至約 20 小時。較佳在約 10-200 mm Hg 之壓力下進行乾燥。

如以下實例7中所述，發現D型、J型、E型、QQ型、K3型、Q4型、G型、K型及Q6型結晶伊班膦酸鈉在約15°C至約30°C之溫度下可穩定約3個月以上。

本發明亦涵蓋具有小於約500  $\mu\text{m}$ 、更佳小於約300  $\mu\text{m}$ 、甚至更佳小於約200  $\mu\text{m}$ 、甚至更佳小於約100  $\mu\text{m}$ 且最佳小於約50  $\mu\text{m}$ 之最大粒徑的L型、G型、V型或W型結晶伊班膦酸鈉。除非另作定義，否則如本文中所用，術語"最大粒徑"當用以描述結晶伊班膦酸鈉樣品時意謂樣品中99%之顆粒具有小於或等於最大粒徑之粒徑。可藉由諸如篩檢、沈降、電阻感應(庫爾特(coulter)計數器)、顯微鏡術及/或小角雷射光散射(LALLS)之方法量測伊班膦酸鈉結晶型之粒徑。

本發明亦涵蓋一種包含上述V型、W型或L型結晶伊班膦酸鈉中之至少一者及至少一種醫藥學上可接受之賦形劑的醫藥調配物。

本發明進一步涵蓋一種製備醫藥調配物之方法，其包含使上述V型、W型或L型結晶伊班膦酸鈉中之至少一者與至少一種醫藥學上可接受之賦形劑組合。

本發明進一步涵蓋上述V型、W型或L型結晶伊班膦酸鈉用於製造醫藥組合物之用途。

本發明之醫藥調配物含有結晶伊班膦酸鈉(諸如上述晶型中之一者)及(視情況)一或多種伊班膦酸鈉之其他晶型。除活性成份之外，本發明之醫藥調配物可含有一或多種賦形劑。出於各種目的，將賦形劑添加至調配物中。

稀釋劑增加固體醫藥組合物之體積且可使得含有該組合物之醫藥劑型易於患者及照護者處理。適於固體組合物之稀釋劑包括(例如)微晶纖維素(例如 AVICEL<sup>®</sup>)、微細纖維素、乳糖、澱粉、預膠凝化澱粉、碳酸鈣、硫酸鈣、糖、葡萄糖結合劑、糊精、右旋糖、二水合磷酸氫二鈣、磷酸三鈣、高嶺土、碳酸鎂、氧化鎂、麥芽糊精、甘露糖醇、聚甲基丙烯酸酯(例如 EUDRAGIT<sup>®</sup>)、氯化鉀、粉狀纖維素、氯化鈉、山梨糖醇及滑石。

經壓實成劑型(諸如錠劑)之固體醫藥組合物可包括作用包括有助於在壓縮之後使活性成份與其他賦形劑黏合在一起的賦形劑。固體醫藥組合物之黏合劑包括阿拉伯膠、褐藻酸、卡波姆(carbomer)(例如 CARBOPOL<sup>®</sup>)、羧甲基纖維素鈉、糊精、乙基纖維素、明膠、瓜爾膠、氫化植物油、羥乙基纖維素、羥丙基纖維素(例如 KLUCEL<sup>®</sup>)、羥基丙基甲基纖維素(例如 METHOCEL<sup>®</sup>)、液體葡萄糖、矽酸鎂鋁、麥芽糊精、甲基纖維素、聚甲基丙烯酸酯、聚維酮(例如 KOLLIDON<sup>®</sup>、PLASDONE<sup>®</sup>)、預膠凝化澱粉、海藻酸鈉及澱粉。

可藉由將崩解劑添加至組合物中來增加經壓實固體醫藥組合物於患者胃部中之溶解速率。崩解劑包括褐藻酸、羧甲基纖維素鈣、羧甲基纖維素鈉(例如 AC-DI-SOL<sup>®</sup>、PRIMELLOSE<sup>®</sup>)、膠狀二氧化矽、交聯羧甲基纖維素鈉、交聯聚乙烯吡咯酮(例如 KOLLIDON<sup>®</sup>、POLYPLASDONE<sup>®</sup>)、瓜爾膠、矽酸鎂鋁、甲基纖維素、微晶纖維素、波拉克林

鉀(polacrillin potassium)、粉狀纖維素、預膠凝化澱粉、海藻酸鈉、羥基乙酸澱粉鈉(例如EXPLOTAB<sup>®</sup>)及澱粉。

可添加助流劑來改良非壓實固體組合物之流動性且改良給藥精確度。可用作助流劑之賦形劑包括膠狀二氧化矽、三矽酸鎂、粉狀纖維素、澱粉、滑石及磷酸三鈣。

當藉由壓實粉狀組合物來製造劑型(諸如錠劑)時,使該組合物經受來自衝床及模具之壓力。某些賦形劑及活性成份具有黏附於衝床及模具之表面的傾向,該傾向可能會導致產物具有凹痕及其他表面不規則性。可將潤滑劑添加至組合物中以減少產物黏附模具且便於使產物自模具釋放。潤滑劑包括硬脂酸鎂、硬脂酸鈣、單硬脂酸甘油酯、棕櫚基硬脂酸甘油酯、氫化蓖麻油、氫化植物油、礦物油、聚乙二醇、苯甲酸鈉、月桂基硫酸鈉、硬脂醯反丁烯二酸鈉、硬脂酸、滑石及硬脂酸鋅。

調味劑及風味增強劑使得劑型對於患者而言更加可口。可包括於本發明之組合物中適於醫藥產品之常見調味劑及風味增強劑包括麥芽糖醇、香蘭素、乙基香蘭素、薄荷腦、檸檬酸、反丁烯二酸、乙基麥芽糖醇及酒石酸。

固體組合物亦可使用任何醫藥學上可接受之著色劑染色以改良其外觀且/或有助於患者識別產品及單位劑量含量。

本發明之固體組合物包括粉末、顆粒、聚集物及壓實組合物。劑量包括適合於經口、頰內、經直腸、非經腸(包括皮下、肌肉內及靜脈內)、經吸入及經眼投與之劑量。

該等劑量可便利地以單位劑型形式提供且可藉由醫藥技術中所熟知之方法中的任一種方法製備。

固體劑型包括錠劑、散劑、膠囊、栓劑、藥囊、片劑及口含劑以及懸浮液。

本發明之劑型可為含有本發明之組合物(較佳為粉狀或粒狀固體組合物)於硬殼或軟殼內之膠囊。該外殼可由明膠製造且視情況含有增塑劑(諸如甘油及山梨糖醇)及乳濁劑或著色劑。

可根據此項技術中已知之方法將活性成份及賦形劑調配成組合物及劑型。

可藉由溼式造粒法製備用於製錠或膠囊填充之組合物。在溼式造粒中，將某些或所有呈粉末形式之活性成份及賦形劑摻合且隨後進一步在液體(通常為水)存在下混合而使粉末結塊成顆粒。將顆粒篩檢且/或研磨，乾燥，並隨後篩檢且/或研磨至所需粒徑。可隨後使顆粒成錠或可在製錠之前添加其他賦形劑，諸如助流劑及/或潤滑劑。

習知可藉由乾摻合製備製錠組合物。舉例而言，可將活性物與賦形劑之摻合組合物壓實成塊狀或薄片狀且隨後粉碎成壓實顆粒。隨後可將壓實顆粒壓縮成錠劑。

作為乾式造粒之替代方法，可使用直接壓縮技術將摻合組合物直接壓縮成壓實劑型。直接壓縮產生無顆粒之較為均勻的錠劑。特別適合於直接壓縮製錠之賦形劑包括微晶纖維素、噴霧乾燥乳糖、二水合磷酸氫鈣及膠狀二氧化矽。該等及其他賦形劑於直接壓縮製錠中之適度使用為彼

等對直接壓縮製錠之特殊調配難題具有經驗及技能之此項技術者所已知。

本發明之膠囊填充可包含上述關於製錠所描述之摻合物及顆粒中的任一者，但其不經受最終製錠步驟。

本發明亦涵蓋治療或預防骨骼相關事件(諸如骨質疏鬆症)之方法，其包含向有需要之患者投與包含治療有效量之上述伊班膦酸鈉之結晶型中之至少一者及至少一種醫藥學上可接受之賦形劑的醫藥調配物。伊班膦酸鈉可經調配以藉由注射投與哺乳動物(較佳為人類)。可將結晶伊班膦酸鈉調配成(例如)注射用懸浮液。該調配物可含有一或多種溶劑。可藉由考慮溶劑在各種pH水平下之物理及化學穩定性、黏度(其將允許達成可注射性)、流動性、沸點、可混性及純度來選取適當溶劑。適當溶劑包括乙醇USP、苜醇NF、苯甲酸苜酯USP及蓖麻油USP。尤其可將其他物質(諸如緩衝劑、增溶劑及抗氧化劑)添加至調配物中。參見例如 Ansel, H.C.等人, *Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems*(第7版, 1999), 其以引用之方式併入本文中。

可將BONIVA<sup>®</sup>及/或BONDRONAT<sup>®</sup>作為指導用於調配。可以每2-3個月靜脈內注射投與方式及以口服調配物形式利用BONIVA<sup>®</sup>。可以具有1 ml輸注用濃縮溶液之安瓿形式利用BONDRONAT<sup>®</sup>。1 ml該溶液含有1.125 mg伊班膦酸一鈉鹽單水合物，其相當於1 mg伊班膦酸。

因此在關於特定較佳實施例描述了本發明後，彼等熟習

此項技術者可瞭解如所描述且說明之對本發明的修改並不悖離如說明書中所揭示之本發明之精神及範疇。闡述下列實例有助於瞭解本發明，但並不意欲且不應解釋為以任何方式限制其範疇。該等實例並不包括習知方法之詳細描述。該等方法為一般熟習此項技術者所熟知且描述於許多公開案中。可使用 Brittain, H.G., *Polymorphism in Pharmaceutical Solids, Drugs and the Pharmaceutical Sciences*, 第95卷 (Marcel Dekker, Inc. 1999) 作為指導。本文中提及之所有參考文獻全部併入本文中。

### 實例

#### X射線粉末繞射：

以具有固態偵測器之 Scintag X射線粉末繞射儀 X'TRA 型在室溫下進行 x 射線粉末繞射。使用 1.5418 Å 之銅輻射。樣品固持器為具有大致零背景之圓形標準鋁製樣品固持器。掃描參數為以下範圍之參數：2-40 度 2 $\theta$ ；掃描模式：連續掃描；步長：0.05 度；及速率為 5 度/分鐘。

#### 熱解重量分析：

通常為藉由熱解重量分析 (TGA) 測定乾燥失重 (LOD)，將樣品以每分鐘約 10°C 之加熱速率自約 25°C 加熱至約 250°C，同時使用氮氣以 40 毫升/分鐘之流速淨化。

#### 實例 1：製備 L 型結晶伊班膦酸鈉之方法

將伊班膦酸鈉 (3.0 g) 在回流溫度下於 2-丁醇 (32 ml) 中攪拌 22 小時。將該漿液冷卻至室溫。將白色固體藉由真空過濾分離，以 2-丁醇 (2×25 ml) 洗滌且在真空烘箱中在 50°C 下

乾燥20小時以獲得3.0 g L型結晶伊班膦酸鈉。

#### **實例2：製備G型結晶伊班膦酸鈉之方法**

將伊班膦酸鈉(3.0 g)在室溫下於DMSO(20 ml)中攪拌26小時。隨後將凝膠狀產物藉由真空過濾分離，以DMSO(2 ml)洗滌且在真空烘箱中在50°C下乾燥24小時以獲得3.3 g G型結晶伊班膦酸鈉。

#### **實例3：製備G型結晶伊班膦酸鈉之方法**

將伊班膦酸鈉(3.0 g)在室溫下於乙醇(20 ml)中攪拌25小時。隨後將白色固體藉由真空過濾分離，以乙醇(2×5 ml)洗滌且在真空烘箱中在50°C下乾燥24小時以獲得3.4 g G型結晶伊班膦酸鈉。

#### **實例4：製備G型結晶伊班膦酸鈉之方法**

將伊班膦酸鈉(3.0 g)在室溫下於DMSO(5 ml)中攪拌25小時。隨後將凝膠狀產物藉由真空過濾分離，以DMSO(6 ml)洗滌且在真空烘箱中在50°C下乾燥24小時以獲得3.2 g G型結晶伊班膦酸鈉。

#### **實例5：製備V型結晶伊班膦酸鈉之方法**

將C型結晶伊班膦酸鈉儲存在室溫下2年。將樣品在儲存時間之後再測試且藉由XRD發現其為V型結晶伊班膦酸鈉。

#### **實例6：製備V型伊班膦酸鈉之方法**

將H型結晶伊班膦酸鈉儲存在室溫下2年。將樣品在儲存時間之後再測試且藉由XRD發現其為H型與V型結晶伊班膦酸鈉之混合物。

實例7：當在室溫下儲存2年時伊班膦酸鈉之結晶型的穩定性

將1 g K1型、D型、J型、H型、E型、Q2型、QQ型、K3型、Q4型、L型、G型、C型、S型、R型、Q3型、K型及Q6型結晶伊班膦酸鈉以及非晶型伊班膦酸鈉之樣品各自置於獨立玻璃瓶中，隨後將瓶密封且在室溫下儲存2年。

表2概括在儲存前後之結果。

表2：在室溫下歷時兩年之儲存穩定性

時間為0時之晶型	2年後之晶型
QQ	QQ
K1	K
D	D
J	J
H	H+V
E	E
Q2	Q
QQ	QQ
K3	K3
Q4	Q4
L	QQ
G	G
C	V
S	Q加上在10.4、11.3、26.3、27.9及 31.6°2θ ± 0.2°2θ處之其他XRD反射
R	Q
非晶型	T
Q3	Q4
K	K
Q6	Q6

如以上表2所說明，在室溫下儲存2年之後D型、J型、E型、QQ型、K3型、Q4型、G型、K型及Q6型保持其結晶型。

實例8：當儲存在0-100%相對濕度下時伊班膦酸鈉之結晶型的穩定性

將0.5 g Q型、Q3型、Q4型、K3型及K型結晶伊班膦酸

鈉樣品各自置於獨立容器中，隨後將其在室溫下且在0%、80%及100%相對濕度下儲存1週。

表3概括在儲存前後之結果。

表3：在室溫及0-100%相對濕度下之儲存穩定性

時間為0時之晶型	RH [%]	儲存後之晶型
Q	80	QQ
	100	QQ
Q3	80	QQ
	100	QQ
Q4	100	QQ
K3	0	K3
	100	QQ
K	0	K3
	100	QQ

#### 實例9：製備W型結晶伊班膦酸鈉之方法

將伊班膦酸(40 g)於水(370 ml)及氫氧化鈉(5.05 g，固體)中之溶液在72°C下攪拌。將溶液傾入冷IPA [7400 ml；夾套T=(-2°C)]中。將所獲沈澱物在0°C下攪拌17小時。將沈澱物藉由真空過濾分離且在真空烘箱中在50°C下乾燥24小時以獲得32.7 g W型結晶伊班膦酸鈉。

#### 實例10：製備C型結晶伊班膦酸鈉之方法

將S1型伊班膦酸(5.0 g)在114°C下於正丁醇(100 ml)中攪拌。將十水合四硼酸鈉(3 g，1當量)添加至所獲部分溶液中。將所獲漿液在114°C下攪拌3小時且隨後將其冷卻至室溫。將該漿液於室溫下攪拌16小時。將沈澱物藉由真空過濾分離，以正丁醇(2×5 ml)洗滌且在真空烘箱中在50°C下乾燥19.5小時以獲得6.2 g C型結晶伊班膦酸鈉。

#### 實例11：製備V型結晶伊班膦酸鈉之方法

將伊班膦酸(5.0 g)在回流溫度下於1-丙醇(100 ml)中攪拌。添加四硼酸鈉(1.6 g, 1/2當量)(根據實例11(a)及11(b)製備)。將該漿液在回流溫度下攪拌4小時。隨後將該漿液冷卻至室溫。將該漿液於室溫下攪拌16小時。隨後將沈澱物藉由真空過濾分離, 以1-丙醇(2×5 ml)洗滌且在真空烘箱中在50°C下乾燥24小時以獲得6 g V型結晶伊班膦酸鈉。

#### 實例11(a): 製備無水四硼酸鈉之方法

將十水合四硼酸鈉(Aldrich)(20 g)及甲苯(Tech)(100 ml)以機械攪拌器攪拌且加熱至回流以便使用迪恩-斯達克裝置(dean stark apparatus)共沸蒸餾3小時。將該漿液冷卻至室溫且蒸發直至乾燥以獲得13.45 g無水四硼酸鈉。

#### 實例11(b): 製備無水四硼酸鈉之方法

將十水合四硼酸鈉(Aldrich)(5 g)及甲苯(Tech)(50 ml)以機械攪拌器攪拌且加熱至回流以便使用迪恩-斯達克裝置共沸蒸餾4小時。將該漿液冷卻至室溫且在室溫下攪拌, 過週末。隨後將該漿液蒸發直至乾燥以獲得3 g無水四硼酸鈉。

#### 實例12: 製備V型結晶伊班膦酸鈉之方法

將伊班膦酸(5.0 g)在回流溫度下於2-丙醇(100 ml)中攪拌。添加四硼酸鈉(1.6 g, 1/2當量)(根據實例12(a)製備)。將該漿液在回流溫度下攪拌4小時。隨後將該漿液冷卻至室溫。將該漿液於室溫下攪拌16小時。隨後將沈澱物藉由真空過濾分離, 以2-丙醇(2×10 ml)洗滌且在真空烘箱中在

50°C 下乾燥 24 小時以獲得 2.15 g V 型結晶伊班膦酸鈉。

#### 實例 12(a)：製備無水四硼酸鈉之方法

將十水合四硼酸鈉(Aldrich)(20 g)及甲苯(Tech)(100 ml)以機械攪拌器攪拌且加熱至回流以便使用迪恩-斯達克裝置共沸蒸餾 3 小時。將該漿液冷卻至室溫且蒸發直至乾燥以獲得 13.45 g 無水四硼酸鈉。

#### 實例 13：製備 V 型伊班膦酸鈉之方法

將伊班膦酸(5.0 g)在回流溫度下於 2-丙醇(100 ml)中攪拌。添加乙酸钠(1.3 g, 1 當量)(根據實例 13(a)製備)。將該漿液在回流溫度下攪拌 4 小時。隨後將該漿液冷卻至室溫。將該漿液於室溫下攪拌 16 小時。隨後將沈澱物藉由真空過濾分離，以 2-丙醇(2×5 ml)洗滌且在真空烘箱中在 50°C 下乾燥 24 小時以獲得 6 g V 型結晶伊班膦酸鈉。

#### 實例 13(a)：製備無水乙酸钠之方法

將乙酸钠(10 g)及甲苯(Tech)(50 ml)以機械攪拌器攪拌且加熱至回流以便使用迪恩-斯達克裝置共沸蒸餾 2.5 小時。將該漿液冷卻至室溫且蒸發直至乾燥以獲得 7.5 g 無水乙酸钠。

#### 【圖式簡單說明】

圖 1 說明 L 型結晶伊班膦酸鈉之特徵 x 射線粉末繞射圖。

圖 2 說明 G 型結晶伊班膦酸鈉之特徵 x 射線粉末繞射圖。

圖 3 說明 V 型結晶伊班膦酸鈉之特徵 x 射線粉末繞射圖。

圖 4 說明 W 型結晶伊班膦酸鈉之特徵 x 射線粉末繞射圖。

**五、中文發明摘要：**

本發明提供伊班膦酸鈉 (ibandronate sodium) 之結晶型以及其製備方法。

**六、英文發明摘要：**

Provided are crystalline forms of ibandronate sodium, as well as processes for the preparation thereof.

## 十、申請專利範圍：

1. 一種伊班膦酸鈉 (ibandronate sodium) 之結晶型，其特徵為在  $5.3$ 、 $17.2$ 、 $17.8$  及  $18.4^\circ 2\theta \pm 0.2^\circ 2\theta$  處之 x 射線粉末繞射反射。
2. 如請求項 1 之伊班膦酸鈉之結晶型，其進一步之特徵為在  $19.6$  及  $21.2^\circ 2\theta \pm 0.2^\circ 2\theta$  處之 x 射線粉末繞射反射。
3. 如請求項 1 之伊班膦酸鈉之結晶型，其進一步之特徵為如圖 3 中所示之粉末 x 射線繞射圖。
4. 如請求項 1 之伊班膦酸鈉之結晶型，其具有小於約  $500 \mu\text{m}$  之最大粒徑。
5. 如請求項 1 至 4 中任一項之伊班膦酸鈉之結晶型，其係呈與 1-丁醇、2-丙醇或 1-丙醇之溶劑合物之形式。
6. 如請求項 5 之伊班膦酸鈉之結晶型，其中該溶劑合物為單溶劑合物。
7. 一種製備特徵為在  $5.3$ 、 $17.2$ 、 $17.8$  及  $18.4^\circ 2\theta \pm 0.2^\circ 2\theta$  處之 X 射線粉末繞射反射之伊班膦酸鈉之結晶型的方法，其包含將特徵為在  $4.7$ 、 $5.0$ 、 $17.2$ 、 $18.3$  及  $19.5^\circ 2\theta \pm 0.2^\circ 2\theta$  處之 x 射線粉末繞射反射之伊班膦酸鈉之結晶型於約  $20^\circ\text{C}$  至約  $30^\circ\text{C}$  下儲存約 3 個月以上。
8. 如請求項 7 之方法，其中該特徵為在  $4.7$ 、 $5.0$ 、 $17.2$ 、 $18.3$  及  $19.5^\circ 2\theta \pm 0.2^\circ 2\theta$  處之 x 射線粉末繞射反射之伊班膦酸鈉之結晶型係儲存約 2 年。
9. 如請求項 7 之方法，其中該特徵為在  $4.7$ 、 $5.0$ 、 $17.2$ 、 $18.3$  及  $19.5^\circ 2\theta \pm 0.2^\circ 2\theta$  處之 x 射線粉末繞射反射之伊班膦

酸鈉之結晶型係於約40%至約80%之相對濕度下儲存。

10. 一種製備特徵為在 $5.3$ 、 $17.2$ 、 $17.8$ 及 $18.4^{\circ}2\theta \pm 0.2^{\circ}2\theta$ 處之x射線粉末繞射反射之伊班膦酸鈉之結晶型的方法，其包含將特徵為在 $4.8$ 、 $5.7$ 、 $17.3$ 、 $19.5$ 及 $26.0^{\circ}2\theta \pm 0.2^{\circ}2\theta$ 處之x射線粉末繞射反射之伊班膦酸鈉之結晶型在約 $20^{\circ}\text{C}$ 至約 $30^{\circ}\text{C}$ 下儲存約3個月以上。
11. 如請求項10之方法，其中該特徵為在 $4.8$ 、 $5.7$ 、 $17.3$ 、 $19.5$ 及 $26.0^{\circ}2\theta \pm 0.2^{\circ}2\theta$ 處之x射線粉末繞射反射之伊班膦酸鈉之結晶型係儲存約2年。
12. 如請求項10或11之方法，其中該特徵為在 $4.8$ 、 $5.7$ 、 $17.3$ 、 $19.5$ 及 $26.0^{\circ}2\theta \pm 0.2^{\circ}2\theta$ 處之x射線粉末繞射反射之伊班膦酸鈉之結晶型係於約40%至約80%之相對濕度下儲存。
13. 一種製備特徵為在 $5.3$ 、 $17.2$ 、 $17.8$ 及 $18.4^{\circ}2\theta \pm 0.2^{\circ}2\theta$ 處之x射線粉末繞射反射之伊班膦酸鈉之結晶型的方法，其包含將伊班膦酸及1-丙醇或2-丙醇調成漿；加熱該漿液；將選自由四硼酸鈉及乙酸鈉組成之群之鹼添加至該漿液中；及冷卻該漿液以獲得該結晶伊班膦酸鈉之沈澱物。
14. 如請求項13之方法，其中該漿液係加熱至約回流溫度。
15. 如請求項13或14之方法，其中該漿液係冷卻至約 $30^{\circ}\text{C}$ 至約 $5^{\circ}\text{C}$ 之溫度。
16. 一種伊班膦酸鈉之結晶型，其特徵為在 $5.4$ 、 $11.4$ 、 $16.5$ 及 $17.5^{\circ}2\theta \pm 0.2^{\circ}2\theta$ 處之x射線粉末繞射反射。

17. 如請求項16之伊班膦酸鈉之結晶型，其進一步之特徵為在 $19.0$ 及 $20.2 \pm 0.2^\circ 2\theta \pm 0.2^\circ 2\theta$ 處之x射線粉末繞射反射。
18. 如請求項16之伊班膦酸鈉之結晶型，其進一步之特徵為如圖4中所示之粉末x射線繞射圖。
19. 如請求項16至18中任一項之伊班膦酸鈉之結晶型，其具有小於約 $500 \mu\text{m}$ 之最大粒徑。
20. 一種製備特徵為在 $5.4$ 、 $11.4$ 、 $16.5$ 及 $17.5^\circ 2\theta \pm 0.2^\circ 2\theta$ 處之x射線粉末繞射反射之伊班膦酸鈉之結晶型的方法，其包含將伊班膦酸、水及鹼組合以獲得溶液；及將該溶液與異丙醇組合以獲得伊班膦酸鈉之結晶型，其中該鹼係選自由氫氧化鈉、碳酸鈉、碳酸氫鈉及乙酸鈉組成之群。
21. 如請求項20之方法，其中該伊班膦酸、水及鹼之組合係在攪拌下加熱以獲得該溶液。
22. 如請求項21之方法，其中該伊班膦酸、水及鹼之組合係在約 $70^\circ\text{C}$ 至約 $80^\circ\text{C}$ 之溫度下加熱。
23. 如請求項21或22之方法，其中異丙醇係於與該溶液組合之前冷卻。
24. 如請求項23之方法，其中異丙醇係冷卻至約 $0^\circ\text{C}$ 至約 $-10^\circ\text{C}$ 之溫度。
25. 如請求項20之方法，其進一步包含將該溶液與異丙醇之組合冷卻以使得伊班膦酸鈉之結晶型沈澱。
26. 如請求項25之方法，其中該溶液與異丙醇之組合係冷卻

至約 $-5^{\circ}\text{C}$ 至約 $5^{\circ}\text{C}$ 之溫度。

27. 一種伊班膦酸鈉之結晶型，其特徵為在 $5.0$ 、 $10.9$ 、 $13.8$ 及 $17.7^{\circ}2\theta \pm 0.2^{\circ}2\theta$ 處之x射線粉末繞射反射。
28. 如請求項27之伊班膦酸鈉之結晶型，其進一步之特徵為在 $27.9^{\circ}2\theta \pm 0.2^{\circ}2\theta$ 處之x射線粉末繞射反射。
29. 如請求項27之伊班膦酸鈉之結晶型，其進一步之特徵為如圖1中所示之粉末x射線繞射圖。
30. 如請求項27至29中任一項之伊班膦酸鈉之結晶型，其具有小於約 $500\ \mu\text{m}$ 之最大粒徑。
31. 一種製備特徵為在 $5.0$ 、 $10.9$ 、 $13.8$ 及 $17.7^{\circ}2\theta \pm 0.2^{\circ}2\theta$ 處之x射線粉末繞射反射之伊班膦酸鈉之結晶型的方法，其包含將特徵為在 $6.2$ 、 $25.9$ 、 $26.7$ 、 $31.1$ 及 $37.2^{\circ}2\theta \pm 0.2^{\circ}2\theta$ 處之x射線粉末繞射反射之伊班膦酸鈉之結晶型於2-丁醇中調成漿。
32. 如請求項31之方法，其中漿液係於攪拌下保持約0至約24小時以獲得伊班膦酸鈉之結晶型。
33. 如請求項31或32之方法，其進一步包含加熱漿液。
34. 如請求項33之方法，其中該漿液係在約 $100^{\circ}\text{C}$ 至約 $110^{\circ}\text{C}$ 下加熱。
35. 一種醫藥調配物，其包含至少一種選自由以下各結晶型組成之群之伊班膦酸鈉之結晶型：
  - a) 特徵為在 $5.3$ 、 $17.2$ 、 $17.8$ 及 $18.4^{\circ}2\theta \pm 0.2^{\circ}2\theta$ 處之x射線粉末繞射反射之伊班膦酸鈉的結晶型；
  - b) 特徵為在 $5.4$ 、 $11.4$ 、 $16.5$ 及 $17.5^{\circ}2\theta \pm 0.2^{\circ}2\theta$ 處之x射

線粉末繞射反射之伊班膦酸鈉的結晶型；及

c)特徵為在 $5.0$ 、 $10.9$ 、 $13.8$ 及 $17.7^{\circ}2\theta \pm 0.2^{\circ}2\theta$ 處之x射線粉末繞射反射之伊班膦酸鈉的結晶型，  
及至少一種醫藥學上可接受之賦形劑。

36. 一種製備醫藥調配物之方法，其包含使至少一種選自由以下各結晶型組成之群之伊班膦酸鈉的結晶型與至少一種醫藥學上可接受之賦形劑組合：

a)特徵為在 $5.3$ 、 $17.2$ 、 $17.8$ 及 $18.4^{\circ}2\theta \pm 0.2^{\circ}2\theta$ 處之x射線粉末繞射反射之伊班膦酸鈉的結晶型；

b)特徵為在 $5.4$ 、 $11.4$ 、 $16.5$ 及 $17.5^{\circ}2\theta \pm 0.2^{\circ}2\theta$ 處之x射線粉末繞射反射之伊班膦酸鈉的結晶型；及

c)特徵為在 $5.0$ 、 $10.9$ 、 $13.8$ 及 $17.7^{\circ}2\theta \pm 0.2^{\circ}2\theta$ 處之x射線粉末繞射反射之伊班膦酸鈉的結晶型。

37. 一種治療或預防骨骼相關事件之方法，其包括向有需要之患者投予包含治療有效量之至少一種選自由以下各結晶型組成之群之伊班膦酸鈉之結晶型及至少一種醫藥學上可接受之賦形劑的醫藥調配物：

a)特徵為在 $5.3$ 、 $17.2$ 、 $17.8$ 及 $18.4^{\circ}2\theta \pm 0.2^{\circ}2\theta$ 處之x射線粉末繞射反射之伊班膦酸鈉的結晶型；

b)特徵為在 $5.4$ 、 $11.4$ 、 $16.5$ 及 $17.5^{\circ}2\theta \pm 0.2^{\circ}2\theta$ 處之x射線粉末繞射反射之伊班膦酸鈉的結晶型；及

c)特徵為在 $5.0$ 、 $10.9$ 、 $13.8$ 及 $17.7^{\circ}2\theta \pm 0.2^{\circ}2\theta$ 處之x射線粉末繞射反射之伊班膦酸鈉的結晶型。

38. 如請求項37之方法，其中該骨骼相關事件為骨質疏鬆

症。

39. 一種製備特徵為在  $4.7$ 、 $9.2$ 、 $17.4$ 、 $18.4$  及  $19.9^\circ 2\theta \pm 0.2^\circ 2\theta$  處之 x 射線粉末繞射反射之伊班膦酸鈉之結晶型的方法，其包括使伊班膦酸鈉與溶劑組合以獲得該結晶伊班膦酸鈉之漿液，其中該溶劑係選自由二甲亞砷及乙醇組成之群。

40. 如請求項 39 之方法，其中該漿液係攪拌約 20 小時至約 30 小時以獲得伊班膦酸鈉之結晶型。

41. 一種特徵為在  $4.7$ 、 $9.2$ 、 $17.4$ 、 $18.4$  及  $19.9^\circ 2\theta \pm 0.2^\circ 2\theta$  處之 x 射線粉末繞射反射之伊班膦酸鈉之結晶型，其具有小於約  $500 \mu\text{m}$  之最大粒徑。

42. 一種製備特徵為在  $5.0$ 、 $6.1$ 、 $17.2$ 、 $25.7$  及  $30.9^\circ 2\theta \pm 0.2^\circ 2\theta$  處之 x 射線粉末繞射反射之伊班膦酸鈉之結晶型的方法，其包含將伊班膦酸鈉之結晶型於約  $15^\circ\text{C}$  至約  $30^\circ\text{C}$  之溫度下儲存約 3 個月以上，

其中該儲存之伊班膦酸鈉之結晶型係選自由以下各結晶型組成之群：特徵為在  $4.9$ 、 $6.2$ 、 $25.9$ 、 $31.0$  及  $37.1^\circ 2\theta \pm 0.2^\circ 2\theta$  處之 x 射線粉末繞射反射之伊班膦酸鈉之結晶型；特徵為在  $5.3$ 、 $6.0$ 、 $17.2$ 、 $18.7$  及  $20.0^\circ 2\theta \pm 0.2^\circ 2\theta$  處之 X 射線粉末繞射反射之伊班膦酸鈉之結晶型；及特徵為在  $4.8$ 、 $5.1$ 、 $5.3$ 、 $5.4$  及  $6.1^\circ 2\theta \pm 0.2^\circ 2\theta$  處之 x 射線粉末繞射反射之伊班膦酸鈉之結晶型。

43. 如請求項 42 之方法，其中該伊班膦酸鈉之結晶型係儲存約 2 年。

44. 一種製備特徵為在  $6.2$ 、 $25.9$ 、 $26.7$ 、 $31.1$  及  $37.2^\circ 2\theta \pm 0.2^\circ 2\theta$  處之 x 射線粉末繞射反射之伊班膦酸鈉之結晶型的方法，其包含將伊班膦酸鈉之結晶型於約室溫下儲存約 3 個月以上，

其中所儲存之伊班膦酸鈉之該結晶型係選自由以下各結晶型組成之群：特徵為在  $4.9$ 、 $5.1$ 、 $6.0$ 、 $20.0$  及  $36.4^\circ 2\theta \pm 0.2^\circ 2\theta$  處之 x 射線粉末繞射反射之伊班膦酸鈉之結晶型；及特徵為在  $5.0$ 、 $10.9$ 、 $13.8$  及  $17.7^\circ 2\theta \pm 0.2^\circ 2\theta$  處之 x 射線粉末繞射反射之伊班膦酸鈉之結晶型。

45. 如請求項 44 之方法，其中該伊班膦酸鈉之結晶型係儲存約 2 年。

46. 一種製備特徵為在  $6.2$ 、 $25.9$ 、 $26.7$ 、 $31.1$  及  $37.2^\circ 2\theta \pm 0.2^\circ 2\theta$  處之 x 射線粉末繞射反射之伊班膦酸鈉之結晶型的方法，其包含將伊班膦酸鈉之結晶型於約室溫下及於約 60-100% 相對濕度下儲存約 1 週，

其中該儲存之伊班膦酸鈉之結晶型係選自由以下各結晶型組成之群：特徵為在  $5.0$ 、 $6.1$ 、 $17.2$ 、 $25.7$  及  $30.9^\circ 2\theta \pm 0.2^\circ 2\theta$  處之 x 射線粉末繞射反射之伊班膦酸鈉之結晶型；特徵為在  $5.9$ 、 $17.1$ 、 $19.6$ 、 $20.2$  及  $21.3^\circ 2\theta \pm 0.2^\circ 2\theta$  處之 x 射線粉末繞射反射之伊班膦酸鈉之結晶型；特徵為在  $6.1$ 、 $17.2$ 、 $19.6$ 、 $20.3$  及  $21.4^\circ 2\theta \pm 0.2^\circ 2\theta$  處之 x 射線粉末繞射反射之伊班膦酸鈉之結晶型；特徵為在  $5.0$ 、 $5.9$ 、 $17.2$ 、 $20.0$  及  $25.9^\circ 2\theta \pm 0.2^\circ 2\theta$  處之 x 射線粉末繞射反射之伊班膦酸鈉之結晶型；及特徵為在  $5.1$ 、 $6.2$ 、 $17.3$ 、 $19.7$

及  $20.1^{\circ}2\theta \pm 0.2^{\circ}2\theta$  處之 x 射線粉末繞射反射之伊班膦酸鈉之結晶型。

47. 一種製備特徵為在  $6.2$ 、 $15.7$ 、 $26.3$ 、 $32.6$  及  $35.6^{\circ}2\theta \pm 0.2^{\circ}2\theta$  處之 x 射線粉末繞射反射之伊班膦酸鈉之結晶型的方法，其包含將非晶型伊班膦酸鈉於約室溫下儲存約 3 個月以上。
48. 如請求項 47 之方法，其中該非晶型伊班膦酸鈉係儲存約 2 年。
49. 一種製備特徵為在  $6.1$ 、 $17.2$ 、 $19.6$ 、 $20.3$  及  $21.4^{\circ}2\theta \pm 0.2^{\circ}2\theta$  處之 x 射線粉末繞射反射之伊班膦酸鈉之結晶型的方法，其包含將特徵為在  $5.9$ 、 $17.1$ 、 $19.6$ 、 $20.2$  及  $21.3^{\circ}2\theta \pm 0.2^{\circ}2\theta$  處之 x 射線粉末繞射反射之伊班膦酸鈉之結晶型於約室溫下儲存約 3 個月以上。
50. 如請求項 49 之方法，其中該非晶型伊班膦酸鈉係儲存約 2 年。
51. 一種製備特徵為在  $4.7$ 、 $5.0$ 、 $17.2$ 、 $18.3$  及  $19.5^{\circ}2\theta \pm 0.2^{\circ}2\theta$  處之 x 射線粉末繞射反射之伊班膦酸鈉之結晶型的方法，其包含使伊班膦酸懸浮於正丁醇或 2-丁醇中；加熱該懸浮液；將十水合四硼酸鈉添加至該懸浮液中以獲得伊班膦酸鈉；及冷卻該懸浮液以獲得該伊班膦酸鈉之結晶型的沈澱物。
52. 如請求項 51 之方法，其中該懸浮液係加熱至約  $85^{\circ}\text{C}$  至約  $115^{\circ}\text{C}$  之溫度。
53. 如請求項 51 或 52 之方法，其中該懸浮液係冷卻至約  $30^{\circ}\text{C}$  至約  $10^{\circ}\text{C}$  之溫度。

十一、圖式：

L型伊班膦酸鈉之特徵X射線粉末繞射圖

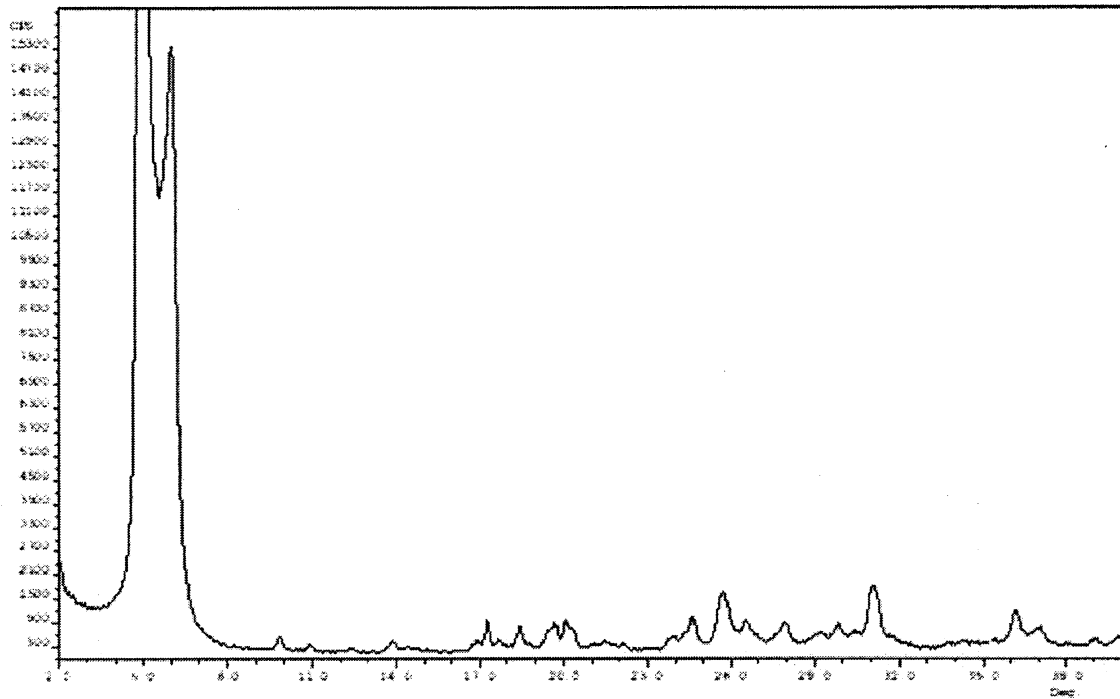


圖1

G型伊班膦酸鈉之特徵X射線粉末繞射圖

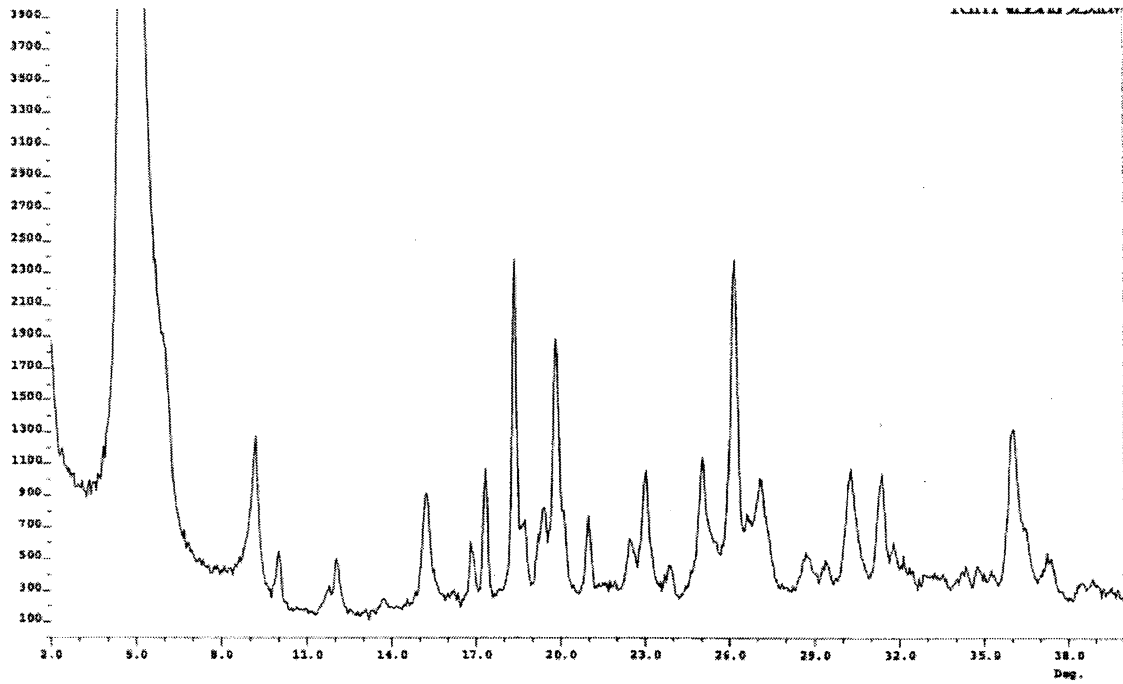


圖2

V型伊班膦酸鈉之特徵X射線粉末繞射圖

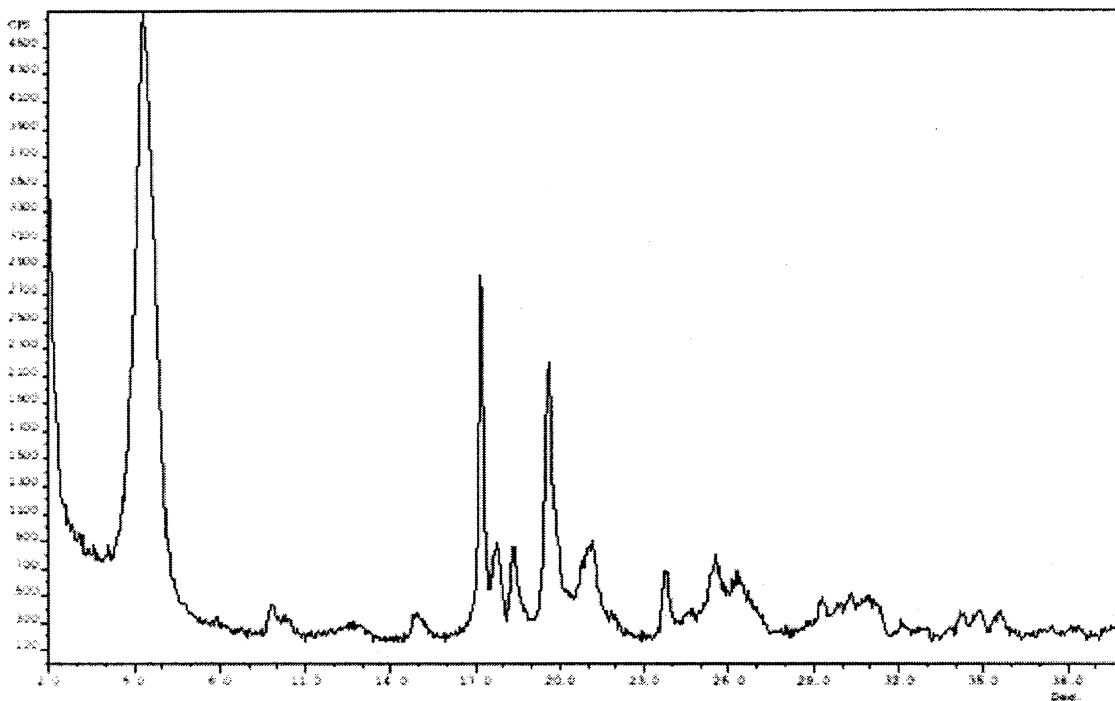


圖3

W型伊班膦酸鈉之特徵X射線粉末繞射圖

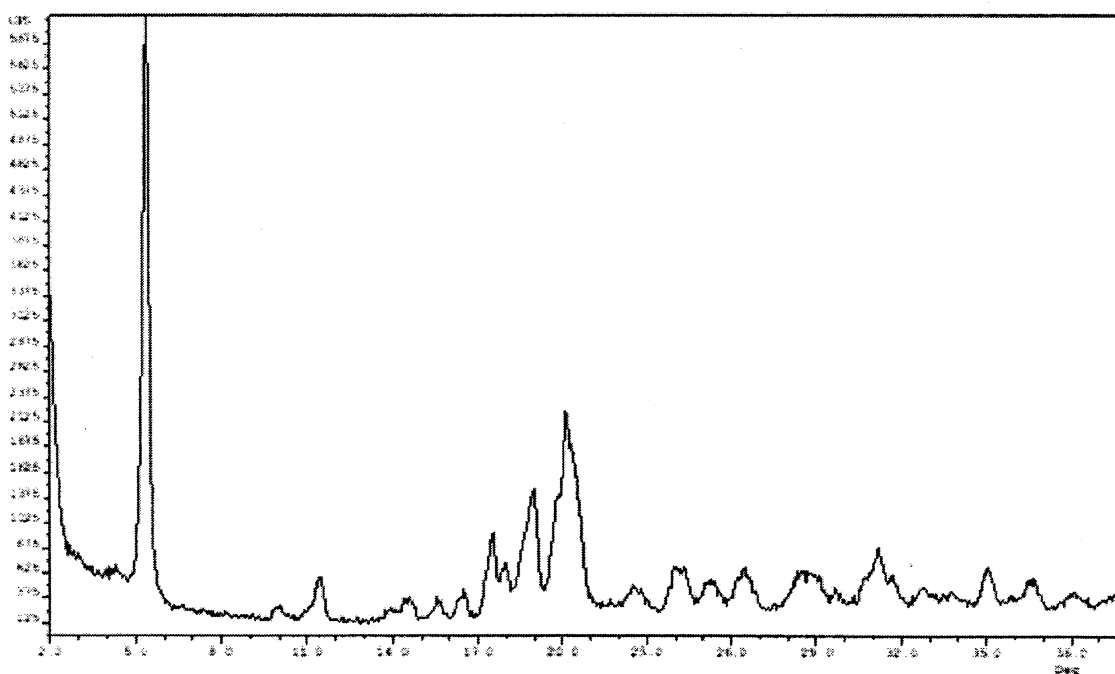


圖4

七、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：第(1)圖。

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

(無元件符號說明)

八、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

