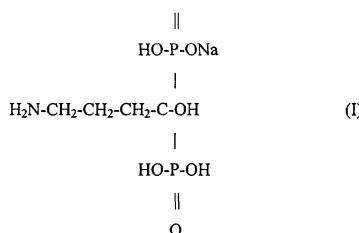


### Область изобретения

Данное изобретение относится к новым гидратным и кристаллическим формам аленидрона натрия, способам их получения и их фармацевтическим композициям.

### Предпосылки изобретения

Аленидронат натрия, натриевая соль аленидроновой кислоты, также известная как мононатрий 4-амино-1-гидроксибутилиден-1,1-бисфосфонат имеет формулу (I)



Это агент для лечения костной резорбции при болезнях костей, включая остеопороз и болезнь Педжета.

Известны различные способы получения аленидроновой кислоты, например описанные в работе М.И. Кабачник и др. Синтез и кислотно-основные и комплексующие свойства аминозамещенных  $\alpha$ -гидроксиалкилиденфосфоновых кислот. Изд. Академии Наук СССР, сер. хим. 2,433 (1978) и в патентах США №№ 4407761, 4621077, 4705651, 5039819 и 5159108.

В патенте США № 4922007 описывается получение тригидрата аленидроната натрия по реакции 4-аминомасляной кислоты с фосфористой кислотой и треххлористым фосфором в присутствии метансульфокислоты с последующим прибавлением гидроокиси натрия.

Данное изобретение относится к новым гидратным формам аленидроната натрия с содержанием воды от 1,3 до 11,7% и способам их получения. Кроме того, данное изобретение относится к новым кристаллическим формам аленидроната натрия, обозначенным В, Д, Е, F, G и H, и способам их получения.

### Цель и краткое изложение описания изобретения

Предлагаются новые гидратные формы аленидроната натрия с содержанием воды от 1,3 до 11,7%. В основном, но не ограничиваясь этим, данное изобретение относится к следующим новым гидратным формам мононатрия аленидроната: 1/4 гидрату, 1/3 гидрату, полугидрату, 2/3 гидрату, 3/4 гидрату, моногидрату, 5/4 гидрату, 3/2 гидрату, 5/3 гидрату, 7/4 гидрату и дигидрату.

Предлагается новая В кристаллическая форма аленидроната натрия, порошковая рентгенограмма которой с характерными пиками (максимумами) при  $12,2\pm0,2$ ;  $13,3\pm0,2$ ;  $14,8\pm0,2$ ;  $15,8\pm0,2$ ;  $16,3\pm0,2$ ;  $16,6\pm0,2$ ;  $17,2\pm0,2$ ;  $19,4\pm0,2$ ;  $21,3\pm0,2$ ;  $22,6\pm0,2$ ;  $23,2\pm0,2$ ;  $24,0\pm0,2$ ;  $25,2\pm0,2$ ;  $25,8\pm0,2$ ;  $27,4\pm0,2$ ;  $29,4\pm0,2$  и  $36,0\pm0,2$  градусах  $2\theta$  представлена на фиг. 1а. Форма В аленидро-

на натрия имеет ИК-спектр, изображенный на фиг. 1в, с полосами поглощения при  $654\text{ cm}^{-1}$ ,  $955\text{ cm}^{-1}$ ,  $1074\text{ cm}^{-1}$ ,  $1261\text{ cm}^{-1}$ ,  $1309\text{ cm}^{-1}$  и  $1614\text{ cm}^{-1}$ . Кривая TGA, фиг. 1б, четко показывает наличие двуступенчатой потери веса при высушивании - 7,2%, которое означает, что В кристаллическая форма содержит стехиометрическое количество воды, близкое к количеству воды моногидрата (величина ожидаемой потери веса при высушивании - 6,2%).

Другой вариант изобретения представляет собой новую D кристаллическую форму аленидроната натрия, порошковая рентгенограмма которой с характерными пиками (максимумами) при  $13,1\pm0,2$ ;  $15,2\pm0,2$ ;  $16,3\pm0,2$ ;  $18,4\pm0,2$ ;  $20,8\pm0,2$ ;  $22,3\pm0,2$ ;  $22,5\pm0,2$ ;  $23,4\pm0,2$ ;  $23,7\pm0,2$ ;  $31,4\pm0,2$  и  $35,7\pm0,2$   $2\theta$  изображена на фиг. 4а. Форма D, как изображено на фиг. 4в, имеет полосы поглощения в ИК-спектре при  $662\text{ cm}^{-1}$ ,  $919\text{ cm}^{-1}$ ,  $934\text{ cm}^{-1}$ ,  $954\text{ cm}^{-1}$ ,  $1054\text{ cm}^{-1}$ ,  $1072\text{ cm}^{-1}$ ,  $1297\text{ cm}^{-1}$  и  $1318\text{ cm}^{-1}$ . Кривая TGA, как изображено на фиг. 4б, показывает постепенную потерю веса при высушивании - 4,1% при температуре вплоть до  $180^\circ\text{C}$ .

Другой вариант представляет новую E кристаллическую форму аленидроната натрия, порошковая рентгенограмма которой с характерными пиками (максимумами) при  $7,0\pm0,2$ ;  $9,3\pm0,2$ ;  $11,8\pm0,2$ ;  $13,3\pm0,2$ ;  $14,0\pm0,2$ ;  $15,3\pm0,2$ ;  $16,2\pm0,2$ ;  $17,4\pm0,2$  и  $19,4\pm0,2$   $2\theta$  изображена на фиг. 5а. Форма E имеет полосы поглощения в ИК-спектре при  $660\text{ cm}^{-1}$ ,  $897\text{ cm}^{-1}$ ,  $924\text{ cm}^{-1}$ ,  $953\text{ cm}^{-1}$ ,  $970\text{ cm}^{-1}$ ,  $1017\text{ cm}^{-1}$ ,  $1040\text{ cm}^{-1}$ ,  $1093\text{ cm}^{-1}$ ,  $1149\text{ cm}^{-1}$ ,  $1177\text{ cm}^{-1}$ ,  $1252\text{ cm}^{-1}$ ,  $1293\text{ cm}^{-1}$ ,  $1337\text{ cm}^{-1}$ ,  $1535\text{ cm}^{-1}$ ,  $1606\text{ cm}^{-1}$  и  $1639\text{ cm}^{-1}$ , как изображено на фиг. 5в. TGA кривая показывает, как это изображено на фиг. 5б, постепенную потерю веса при высушивании - 4,1% при температуре до  $150^\circ\text{C}$ .

Еще один вариант изобретения представляет новую F кристаллическую форму аленидроната натрия, порошковая рентгенограмма которой с характерными пиками (максимумами) при  $9,3\pm0,2$ ;  $11,7\pm0,2$ ;  $13,0\pm0,2$ ;  $13,4\pm0,2$ ;  $14,2\pm0,2$ ;  $15,3\pm0,2$ ;  $16,2\pm0,2$ ;  $17,4\pm0,2$ ;  $19,1\pm0,2$ ;  $19,4\pm0,2$  и  $25,5\pm0,2$  градусов  $2\theta$  изображена на фиг. 6а. Форма F имеет полосы поглощения в ИК-спектре при  $660\text{ cm}^{-1}$ ,  $893\text{ cm}^{-1}$ ,  $930\text{ cm}^{-1}$ ,  $953\text{ cm}^{-1}$ ,  $970\text{ cm}^{-1}$ ,  $982\text{ cm}^{-1}$ ,  $1010\text{ cm}^{-1}$ ,  $1033\text{ cm}^{-1}$ ,  $1052\text{ cm}^{-1}$ ,  $1060\text{ cm}^{-1}$ ,  $1069\text{ cm}^{-1}$ ,  $1109\text{ cm}^{-1}$ ,  $1169\text{ cm}^{-1}$ ,  $1251\text{ cm}^{-1}$ ,  $1338\text{ cm}^{-1}$ ,  $1498\text{ cm}^{-1}$ ,  $1544\text{ cm}^{-1}$ ,  $1603\text{ cm}^{-1}$ ,  $1637\text{ cm}^{-1}$  и  $1664\text{ cm}^{-1}$ , как изображено на фиг. 6в. TGA кривая на фиг. 6б показывает постепенную потерю веса при высушивании - 4,1% при температуре вплоть до  $150^\circ\text{C}$ .

Следующий вариант представляет собой новую G кристаллическую форму аленидроната натрия, порошковая рентгенограмма которой с характерными пиками (максимумами) при  $9,5\pm0,2$ ;  $10,1\pm0,2$ ;  $12,7\pm0,2$ ;  $16,2\pm0,2$ ;  $17,3\pm0,2$ ;  $17,6\pm0,2$ ;  $19,1\pm0,2$ ;  $20,4\pm0,2$ ;  $20,9\pm0,2$ ;  $22,1\pm0,2$   $2\theta$  представлена на фиг. 7а. Форма G аленидро-

24,8±0,2; 25,5±0,2; 28,0±0,2; 29,0±0,2; 29,6±0,2; 30,4±0,2; 32,4±0,2 и 32,8±0,2 градусов 2θ изображена на фиг. 7а. Форма G имеет полосы поглощения в ИК-спектре при 665 см<sup>-1</sup>, 751 см<sup>-1</sup>, 856 см<sup>-1</sup>, 895 см<sup>-1</sup>, 913 см<sup>-1</sup>, 939 см<sup>-1</sup>, 1011 см<sup>-1</sup>, 1021 см<sup>-1</sup>, 1050 см<sup>-1</sup>, 1091 см<sup>-1</sup>, 1155 см<sup>-1</sup>, 1273 см<sup>-1</sup>, 1305 см<sup>-1</sup>, 1337 см<sup>-1</sup>, 1510 см<sup>-1</sup> и 1639 см<sup>-1</sup>, как изображено на фиг. 7в. ТГА кривая на фиг. 7б показывает потерю веса при высушивании - 6,5%, которая показывает, что кристаллическая G форма содержит стехиометрическое количество воды, соответствующее количеству воды моногидрата (величина ожидаемой потери веса при высушивании - 6,2%). Данная ТГА кривая имеет острую (четкую) форму при 195°C. Относительно высокая температура дегидратации означает, что вода крепко связана с молекулой алендроната. За стадией дегидратации непосредственно следует другая стадия разложения. Вследствие процесса разложения, который происходит наряду с дегидратацией, общепринятый способ потери веса при высушивании не выполним и для определения потери веса при высушивании применяют ТГА.

Еще один вариант представляет новую Н кристаллическую форму алендроната натрия, порошковая рентгенограмма которой с характерными пиками (максимумами) при 9,2±0,2; 13,0±0,2; 14,2±0,2; 15,0±0,2; 17,1±0,2; 20,7±0,2; 22,0±0,2 и 22,4±0,2 градусов 2θ изображена на фиг. 8а. Форма Н имеет полосы поглощения в ИК-спектре, как изображено на фиг. 8в, при 664 см<sup>-1</sup>, 688 см<sup>-1</sup>, 722 см<sup>-1</sup>, 751 см<sup>-1</sup>, 863 см<sup>-1</sup>, 893 см<sup>-1</sup>, 918 см<sup>-1</sup>, 936 см<sup>-1</sup>, 984 см<sup>-1</sup>, 1010 см<sup>-1</sup>, 1036 см<sup>-1</sup>, 1052 см<sup>-1</sup>, 1092 см<sup>-1</sup>, 1157 см<sup>-1</sup>, 1273 см<sup>-1</sup>, 1303 см<sup>-1</sup>, 1338 см<sup>-1</sup>, 1499 см<sup>-1</sup>, 1598 см<sup>-1</sup>, 1636 см<sup>-1</sup> и 1664 см<sup>-1</sup>. Кривая ТГА фиг. 8б показывает резкую потерю веса при высушивании - 3,7% при температуре 170°C.

Все B, D, E, F, G и H кристаллические формы алендроната натрия содержат воду в количестве от 2,2 до 9,0% (вес).

Изобретение дополнительно предлагает новую гидратную форму алендроната натрия с содержанием воды от 1,3 до 3,1%.

Другой вариант относится к новой гидратной форме алендроната натрия с содержанием воды от 2,5 до 3,5%.

Другой вариант представляет новую гидратную форму алендроната натрия с содержанием воды от 2,8 до 3,9%.

Дополнительный вариант представляет новую гидратную форму алендроната натрия с содержанием воды от 3,2 до 5,8%.

Другой вариант представляет новую гидратную форму алендроната натрия с содержанием воды от 5,1 до 7,0%.

Еще дополнительный вариант представляет новую гидратную форму алендроната натрия с содержанием воды от 6,4 до 9,0%.

Изобретение также предлагает новую кристаллическую В форму алендроната натрия с содержанием воды от 6,4 до 9,0%.

Изобретение дополнительно относится к новой D кристаллической форме алендроната натрия с содержанием воды от 3,2 до 5,8%.

Изобретение дополнительно относится к новой F кристаллической форме алендроната натрия с содержанием воды от 1,3 до 3,1%.

Изобретение дополнительно предлагает новую G кристаллическую форму алендроната натрия с содержанием воды от 5,1 до 7,0%.

Изобретение также относится к новой Е кристаллической форме алендроната натрия с содержанием воды от 2,8 до 3,9%.

Изобретение, кроме того, предлагает новую Н кристаллическую форму алендроната натрия с содержанием воды от 2,5 до 3,5%.

Изобретение предлагает новый моногидрат и новый дигидрат алендроната натрия с рентгенограммой, изображенной на фиг. 2а и 3а, с характерными пиками при 9,3±0,2; 12,4±0,2; 13,5±0,2; 17,1±0,2; 18,5±0,2; 19,7±0,2; 20,3±0,2; 21,0±0,2; 21,8±0,2; 23,4±0,2; 24,3±0,2; 24,9±0,2; 26,3±0,2; 30,0±0,2 и 34,4±0,2 градусов 2θ. Форма С, как изображено на фиг. 2в и фиг. 3в, с полосами поглощения в ИК-спектре при 660 см<sup>-1</sup>, 745 см<sup>-1</sup>, 865 см<sup>-1</sup>, 913 см<sup>-1</sup>, 952 см<sup>-1</sup>, 966 см<sup>-1</sup>, 1017 см<sup>-1</sup>, 1046 см<sup>-1</sup>, 1128 см<sup>-1</sup>, 1174 см<sup>-1</sup>, 1235 см<sup>-1</sup>, 1340 см<sup>-1</sup>, 1402 см<sup>-1</sup>, 1544 см<sup>-1</sup>, 1606 см<sup>-1</sup> и 1644 см<sup>-1</sup>. ТГА кривая моногидратной формы С (фиг. 2б) показывает потерю веса при высушивании - 5,6%, которая означает, что кристаллическая форма С содержит стехиометрическое количество воды, близкое для моногидрата (величина предполагаемой потери веса при высушивании составляет 6,2%). ТГА кривая дигидратной формы С (фиг. 3с) показывает резкую потерю веса при высушивании - 12,0%, которая означает, что кристаллическая С форма содержит стехиометрическое количество воды, соответствующее дигидрату (величина предполагаемой потери веса при высушивании - 11,7%).

Данное изобретение также относится к способу получения мононатриевой соли 4-амино-1-гидроксибутилиден-1,1-бисfosфоновой кислоты с содержанием воды от 1,3 до 11,7% при взаимодействии алендроновой кислоты с одним эквивалентом натриевого основания в одном органическом растворителе, который выбирают из группы, состоящей из ацетона, диметилсульфоксида, диметилформамида, ацетонитрила, спиртов, полиспиртов и/или их эфиров, пиридина, сульфолана, N-метилпирролидиона и диоксана.

Изобретение, кроме того, относится к способу получения D формы алендроната натрия, включающего обработку безводной алендроновой кислоты в низшем спирте одним эквивалентом натриевого основания и 0-4 эквивалентами воды с последующим выделением кристаллической D формы алендроната натрия.

Изобретение, кроме того, предлагает способ получения Е формы алендроната натрия, включающий обработку алендроновой кислоты, которая представляет собой безводную или моногидратную форму, в низшем спирте одним эквивалентом натриевого основания и 9-15 эквивалентами воды, с последующим выделением кристаллической Е формы алендроната натрия.

Изобретение также предлагает способ получения F формы алендроната натрия, включающий обработку алендроновой кислоты в низшем спирте одним эквивалентом натриевого основания и 5-8 эквивалентами воды для безводной формы и 3-20 эквивалентами воды для моногидратной формы, с последующим выделением кристаллической F формы алендроната натрия.

Изобретение дополнительно предлагает способ получения алендроната натрия моногидрата, включающий обработку алендроновой кислоты в низшем спирте одним эквивалентом натриевого основания и воды в условиях, описанных ниже с последующим выделением алендроната натрия моногидрата.

Кроме того, изобретение также предлагает способ получения G формы алендроната натрия, включающий обработку алендроновой кислоты в низшем спирте одним эквивалентом натриевого основания и воды в условиях, описанных ниже, с последующим выделением кристаллической G формы алендроната натрия.

Типичные, но не ограничивающиеся этим, условия получения G формы алендроната натрия, описываются в следующей таблице.

Исходная гидратная форма алендроновой кислоты	Растворитель	Предпочтительный интервал эквивалентов воды	Интервал эквивалентов воды
Моногидрат	Метанол	20-200	40-175
Моногидрат	Этанол	15-100	20-80
Моногидрат	Изопропанол	5-40	10-20
Безводная	Метанол	50-125	80-100
Безводная	Этанол	15-40	25-35

Далее изобретение предлагает способ получения G формы алендроната натрия, включающий обработку любой одной или нескольких кристаллических форм алендроната натрия, которые выбирают из группы, состоящей из В формы, С формы, D формы, Е формы, F формы и Н формы в низшем спирте, предпочтительно этаноле, 20-40 эквивалентами воды в условиях, описанных ниже, с последующим выделением кристаллической G формы алендроната натрия.

Кроме того, изобретение предлагает способ получения G формы алендроната натрия, включающий обработку тригидрата мононатрия алендроната в низшем спирте, предпочтительно этаноле, 25-35 эквивалентами воды в условиях, описанных ниже, с последующим выделением кристаллической G формы алендроната натрия.

Изобретение, кроме того, предлагает способ получения G формы алендроната натрия, включающий обработку одной или нескольких форм солей алендроната натрия, предпочтительно выбираемых из группы, состоящей из мононатриевых, динатриевых, тринатриевых и тетранатриевых солей в низшем спирте, предпочтительно этаноле, 20-40 эквивалентами воды в условиях, описанных ниже, с последующим выделением кристаллической G формы алендроната натрия. В случае если исходная натриевая соль более чем мононатриевая соль (например, динатриевая, тринатриевая или тетранатриевая), необходимо добавить кислоту, предпочтительно алендроновую кислоту, чтобы поддержать pH на уровне 4,4.

Кроме того, изобретение предлагает способ получения Н формы алендроната натрия,

включающий обработку алендроновой кислоты, которая представляет безводную или моногидратную форму, в низшем спирте, одним эквивалентом натриевого основания и 25-35 эквивалентами воды в условиях, описанных ниже, с последующим выделением кристаллической Н формы алендроната натрия.

Далее изобретение предлагает способ получения В формы алендроната натрия, включающий обработку моногидрата алендроновой кислоты в низшем спирте одним эквивалентом натриевого основания и 0-4 эквивалентами воды с последующим получением кристаллической В формы алендроната натрия.

Кроме того, изобретение предлагает способ получения дигидрата алендроната натрия, включающий обработку кристаллического тригидрата алендроната натрия эффективным количеством обезвоживающего агента (осушителя) с последующим выделением кристаллического дигидрата алендроната натрия.

Далее изобретение предлагает способ получения моногидрата алендроната натрия, включающий обработку кристаллического тригидрата алендроната натрия достаточным количеством обезвоживающего агента (осушителя) с последующим выделением кристаллического моногидрата алендроната натрия.

Изобретение, кроме того, предлагает способ получения моногидрата алендроната натрия, включающий обработку кристаллического дигидрата алендроната натрия достаточным количеством обезвоживающего агента (осушителя) с последующим выделением кристаллического моногидрата алендроната натрия.

Изобретение также относится к фармацевтической композиции, которая включает терапевтически эффективное количество алендроната натрия с содержанием воды от 1,3 до 11,7% и фармацевтически приемлемый носитель.

Изобретение, кроме того, относится к фармацевтической композиции, которая включает терапевтически эффективное количество алендроната натрия в B, D, E, F, G и/или H форме и фармацевтически приемлемый носитель.

#### **Краткое описание чертежей**

На фиг. 1а, 1б и 1в соответственно показаны спектр порошковой рентгенограммы, термогравиметрическая кривая (TGA) и инфракрасный спектр В формы алендроната натрия;

на фиг. 2а, 2б и 2в соответственно показаны спектр порошковой рентгенограммы, термогравиметрическая кривая (TGA) и инфракрасный спектр С формы моногидрата алендроната натрия;

на фиг. 3а, 3б и 3в соответственно показаны спектр порошковой рентгенограммы, термогравиметрическая кривая (TGA) и инфракрасный спектр С формы дигидрата алендроната натрия;

на фиг. 4а, 4б и 4в соответственно показаны спектр порошковой рентгенограммы, термогравиметрическая кривая (TGA) и инфракрасный спектр D формы алендроната натрия;

на фиг. 5а, 5б и 5в соответственно показаны спектр порошковой рентгенограммы, термогравиметрическая кривая (TGA) и инфракрасный спектр Е формы алендроната натрия;

на фиг. 6а, 6б и 6в соответственно показаны спектр порошковой рентгенограммы, термогравиметрическая кривая (TGA) и инфракрасный спектр F формы алендроната натрия;

на фиг. 7а, 7б и 7в соответственно показаны спектр порошковой рентгенограммы, термогравиметрическая кривая (TGA) и инфракрасный спектр G формы алендроната натрия;

на фиг. 8а, 8б и 8в соответственно показаны спектр порошковой рентгенограммы, термогравиметрическая кривая (TGA) и инфракрасный спектр H формы алендроната натрия.

#### **Подробное описание изобретения**

В изобретении описаны новые гидратные формы алендроната натрия с содержанием воды от 1,3 до 11,7%.

В данном изобретении также описаны новые кристаллические формы алендроната натрия, которые обозначены B, D, E, F, G и H формами.

Термин «содержание воды» относится к содержанию воды по методу потери веса при высушивании, как описано в *Pharmacopeial Forum*, Vol. 24, № 1, page 5438 (Jan.-Feb. 1998). Расчет содержания воды - это есть процент от веса, который потерян при высушивании. Для G и H форм термин «содержание воды» относится к содержанию воды по TGA измерениям и ана-

лизу в температурном интервале 25-215°C для G формы и 25-200°C для формы H.

Понятие «низший спирт» относится к спирту с 1-4 атомами углерода. Предпочтительные низшие спирты включают этанол, метанол и изопропанол.

Термин «эквиваленты воды» означает мольные эквиваленты воды.

Термин «эквиваленты натриевого основания» означает молярные эквиваленты натриевого основания.

Специалистам понятно, что понятие «моногидрат», когда оно используется для алендроновой кислоты, описывает кристаллическое вещество с содержанием воды 6,7%. Специалистам также понятно, что термин «безводный», если он используется для алендроновой кислоты, описывает алендроновую кислоту, которая, по существу, не содержит воды.

Специалистам понятно, что термин «моногидрат», когда он относится к мононатриевой соли алендроновой кислоты, описывает кристаллическое вещество с содержанием воды примерно 6,2%.

Специалистам понятно, что термин «дигидрат», когда он относится к мононатриевой соли алендроновой кислоты, описывает кристаллическое вещество с содержанием воды примерно 11,7%.

Специалистам понятно, что термин «1/4 гидрат», когда он относится к мононатриевой соли алендроновой кислоты, описывает кристаллическое вещество с содержанием воды примерно 1,6%.

Специалистам понятно, что термин «1/3 гидрат», когда он относится к мононатриевой соли алендроновой кислоты, описывает кристаллическое вещество с содержанием воды примерно 2,1%.

Специалистам понятно, что термин «полугидрат», когда он относится к мононатриевой соли алендроновой кислоты, описывает кристаллическое вещество с содержанием воды примерно 3,2%.

Специалистам понятно, что термин «2/3 гидрат», когда он относится к мононатриевой соли алендроновой кислоты, описывает кристаллическое вещество с содержанием воды примерно 4,2%.

Специалистам понятно, что термин «3/4 гидрат», когда он относится к мононатриевой соли алендроновой кислоты, описывает кристаллическое вещество с содержанием воды примерно 4,7%.

Специалистам понятно, что термин «5/4 гидрат», когда он относится к мононатриевой соли алендроновой кислоты, описывает кристаллическое вещество с содержанием воды примерно 7,6%.

Специалистам понятно, что термин «4/3 гидрат», когда он относится к мононатриевой соли алендроновой кислоты, описывает кри-

сталлическое вещество с содержанием воды примерно 8,1%.

Специалистам понятно, что термин «3/2 гидрат», когда он относится к мононатриевой соли аллендроновой кислоты, описывает кристаллическое вещество с содержанием воды примерно 9,1%.

Наконец, специалистам понятно, что термин «тригидрат», когда он относится к мононатриевой соли аллендроновой кислоты, описывает кристаллическое вещество с содержанием воды примерно 16,6%.

Понятие «натриевое основание» означает гидроокись натрия и алкоголят натрия низшего спирта.

Аллендроновую кислоту можно получить по известному методу. В издании М.И. Кабачник и др. Изд. АН СССР, сер. хим., 2,433 (1978) описана реакция получения аллендроновой кислоты.

Аллендроновую кислоту можно также получить по методу, описанному в патенте США № 4621077. Понятно, что когда аллендроновую кислоту перекристаллизовывают из воды, как в вышеупомянутом способе, получают моногидрат.

Тригидрат аллендроната натрия получают по способу, описанному в патенте США № 4922007.

Содержание всех процитированных ссылок включено в изобретение.

Моногидрат аллендроновой кислоты можно превратить в безводную аллендроновую кислоту при нагревании в вакуумном сушильном шкафу при 110-220°C и вакууме менее 5 мм рт.ст. в течение 24 ч.

Согласно способу, описанному в данном изобретении, безводную аллендроновую кислоту, полученную известными способами, прибавляют к низшему спирту, предпочтительно к этанолу, вместе с натриевым основанием, предпочтительно гидроокисью натрия и количеством воды, которое зависит от требуемой кристаллической формы аллендроната натрия. Молярное отношение натриевого основания к аллендроновой кислоте составляет 1:1. Специалистам ясно, что большее соотношение NaOH будет приводить к нежелательным динатриевым и тринатриевым солям. Реакционную смесь кипятят с обратным холодильником при энергичном перемешивании в течение примерно 15 ч до тех пор, пока pH жидкой фазы станет постоянным (примерное значение pH равно 7). Затем кристаллический аллендронат натрия выделяют предпочтительно фильтрованием после охлаждения до температуры окружающей среды, промывают абсолютным этиловым эфиром и высушивают в течение ночи в вакуумном сушильном шкафу при температуре окружющей среды и давлении 10-15 мм рт.ст. Согласно данному описанию температура окружющей среды в пределах 20-25°C.

Особенностью изобретения является то, что моногидрат аллендроновой кислоты превращают в аллендронат натрия; моногидрат аллендроновой кислоты, полученный любым из известных способов, прибавляют к спирту, предпочтительно этанолу, вместе с натриевым основанием, предпочтительно гидроокисью натрия, и необходимым количеством воды. Количество воды зависит от кристаллической формы, которую необходимо получить. Молярное отношение натриевого основания к аллендроновой кислоте составляет 1:1. Реакционную смесь кипятят с обратным холодильником при энергичном перемешивании в течение примерно 15 ч до тех пор, пока pH жидкой фазы перестает изменяться (примерно pH 7). Затем выделяют кристаллический аллендронат натрия, предпочтительно фильтрованием после охлаждения до температуры окружающей среды с последующим промыванием абсолютным этиловым эфиром, промыванием абсолютным эфиром и высушиванием в течение ночи в вакуумном сушильном шкафу при комнатной температуре и давлении от 10 до 15 мм рт.ст.

В соответствии с одним вариантом предлагаемого изобретения тригидрат аллендроната натрия (форма С) превращают в дигидрат аллендроната натрия (форма С); тригидрат аллендроната натрия, полученный известными способами, прибавляют к спирту, который практически не содержит воды, предпочтительно абсолютному этиловому эфиру. Данную смесь обрабатывают обезвоживающим агентом (осушителем), предпочтительно при кипячении смеси с обратным холодильником, где образующийся конденсат, пропускают через молекулярные сита 3 Å. Весовое отношение молекулярных сит к тригидрату аллендроната натрия предпочтительно составляет 2:1 и наиболее предпочтительно 12:5. Кипячение смеси предпочтительно осуществляют в течение 24 ч с перемешиванием. Дигидрат аллендроната натрия далее выделяют предпочтительно фильтрованием после охлаждения до комнатной температуры, промывают абсолютным этиловым эфиром и высушивают в течение ночи в вакуумном сушильном шкафу при комнатной температуре и давлении от 10 до 15 мм рт.ст.

Согласно одному варианту предлагаемого изобретения тригидрат аллендроната натрия (форма С) превращают в моногидрат аллендроната натрия (форма С); тригидрат аллендроната натрия, полученный известными способами, прибавляют к спирту, который практически не содержит воды, предпочтительно абсолютному этиловому эфиру.

Данную смесь обрабатывают обезвоживающим агентом (осушителем), предпочтительно при кипячении смеси с обратным холодильником, где образующийся конденсат пропускают через молекулярные сита 3 Å. Если первая порция молекулярных сит отработана, используют вторую порцию новых молекулярных сит.

Весовое отношение молекулярных сит к тригидрату алэндроната натрия предпочтительно составляет 2:1 и наиболее предпочтительно 12:5. Кипячение смеси предпочтительно осуществляют в течение 24 ч с перемешиванием. Смеси дают возможность охладиться до комнатной температуры перед повторной загрузкой эквивалентного количества молекулярных сит. Моногидрат алэндроната натрия далее выделяют, предпочтительно охлаждением до комнатной температуры, фильтрованием, промывкой абсолютным эфиром и высушиванием в течение ночи в вакуумном сушильном шкафу при комнатной температуре и давлении от 10 до 15 мм рт. ст.

В соответствии с данным изобретением новые кристаллические формы алэндроната натрия и новые гидратные формы алэндроната натрия могут быть получены в виде фармацевтических композиций, которые особенно пригодны для лечения резорбции костей при костных заболеваниях, включая остеопороз и болезнь Педжета. Такие композиции могут включать одну из новых кристаллических и гидратных форм алэндроната натрия с фармацевтически приемлемыми носителями и/или наполнителями.

Например, данные композиции можно получить в виде лекарственных препаратов, которые вводят орально, парентерально, ректально, трансдермально, трансбукиально или назально. Пригодные для орального ведения формы включают таблетки, спрессованные или покрытые таблетки, драже, сашеты, твердые или желатиновые капсулы, сублингвальные (подъязычные) таблетки, сиропы и супензии; для парентерального введения изобретение предусматривает ампулы или флаконы, которые включают водный или неводный раствор или эмульсию; для ректального введения предусматриваются суппозитории с гидрофильными или гидрофобными наполнителями; и для местного применения в виде известных мазей или аэрозольных композиций; трансдермальное введение предусматривает соответствующие известные системы доставки лекарственного вещества и для назальной доставки предусматриваются известные пригодные аэрозольные системы доставки.

Порошковые рентгенограммы получали известными методами, используя рентгеновский порошковый дифрактометр Philips, Goniometer model 1050/70 при скорости сканирования 2°/мин.

Термогравиметрические кривые получали известными методами с использованием Mettler TGA TG50. Вес образцов около 10 мг. Интервал температур от 25°C до, по крайней мере, 200°C при скорости 10°C/мин. Образцы продували азотом со скоростью потока 40 мл/мин. Использовали стандартные 150 мл алюминиевые тигли.

Инфракрасные спектры получали известными методами с использованием спектрометра Perkin Elmer FT-IR Paragon 1000. Образцы анализировали в нюйоле. Спектры получали при 4 см<sup>-1</sup> разрешении и 16 сканирований каждого.

Атомно-абсорбционный анализ проводили известными способами с применением прибора Perkin Elmer 5000 Flame Atomic Absorption. Содержание натрия определяли относительно стандартных растворов, полученных от Merck и Aldrich.

#### Примеры

Данное изобретение будет лучше понято из экспериментальных подробностей, которые приводятся ниже. Однако специалистам ясно, что обсуждаемые конкретные способы и результаты исключительно иллюстрируют изобретение, как описано более детально в формуле изобретения, которая следует ниже.

Пример 1. Получение моногидрата алэндроновой кислоты.

Алэндроновую кислоту перекристаллизовали из воды с получением моногидрата алэндроновой кислоты. Полученный моногидрат алэндроновой кислоты сушили при 50°C при давлении 10 мм рт.ст. в течение 15 ч с получением сухого моногидрата алэндроновой кислоты, содержащей 6,9% воды.

Пример 2. Получение безводной алэндроновой кислоты.

Моногидрат алэндроновой кислоты, полученный в примере 1, дополнительно высушивали при 110-120°C и давлении 1 мм рт.ст. в течение 4 ч с получением безводной алэндроновой кислоты. Содержание воды составляло 0,3 вес.%.

Пример 3. Получение алэндроната натрия из безводной алэндроновой кислоты.

Колба, объемом 250 мл, снабжена механической мешалкой, термометром и обратным холодильником. В колбу загружали 41,1 мл раствора гидроокиси натрия в этаноле (0,49 N, 20,1 ммоль), 8,9 мл этанола, воду (от 0 до 40 мольных эквивалентов согласно нужной кристаллической формы) и 5 г (20,1 ммоль) безводной алэндроновой кислоты. Реакционную смесь кипятили при энергичном перемешивании в течение 15 ч до тех пор, пока pH жидкой фазы становился изменяться (примерно pH 7). После охлаждения реакционной смеси до комнатной температуры, твердое вещество отфильтровывали, промывали абсолютным этанолом и сушили в течение ночи в вакуумном сушильном шкафу (10-15 мм рт.ст., комнатная температура) с получением 96-99% алэндроната натрия следующих кристаллических форм: кристаллической формы D, когда использовали 0-4 (предпочтительно 0-2) мольных эквивалента воды; кристаллической формы F, когда применяли 5-8 (предпочтительно 6-7) мольных эквивалентов воды; кристаллической формы E, когда использовали 9-15 (предпочтительно 12) мольных эк-

вивалентов воды; и кристаллической формы G, когда применяли 15-40 (предпочтительно 25-35) мольных эквивалентов воды. Мононатриевую соль анализировали с помощью атомно-абсорбционного анализа и измерением pH 0,5% водного раствора соли (примерно pH 4,4).

Пример 4. Получение алендроната натрия из моногидрата алендроновой кислоты.

Колба, объемом 250 мл, снабжена механической мешалкой, термометром и обратным холодильником. В колбу загружали 38,2 мл раствора гидроокиси натрия в этаноле (0,49 N, 18,7 ммоль), 4,8 мл этанола, воду (от 0 до 100 мольных эквивалентов в соответствии с нужной кристаллической формой) и 5 г (18,7 моль) моногидрата алендроновой кислоты. Реакционную смесь кипятили при энергичном перемешивании в течение примерно 15 ч пока достигалась стабильность pH жидкой фазы (примерно pH 7). После охлаждения реакционной смеси до комнатной температуры, отфильтровывали осадок, промывали его абсолютным этанолом и сушили в течение ночи в вакуумном сушильном шкафу (10-15 мм рт.ст. при комнатной температуре) с получением 96-99% алендроната натрия следующих кристаллических форм: кристаллической формы B, когда использовали 0-4 (предпочтительно 0-2) мольных эквивалента воды; кристаллической формы F, когда применяли 3-5 мольных эквивалентов воды; кристаллической формы E, когда использовали 11-13 (предпочтительно 12) мольных эквивалентов воды; и кристаллической формы G, когда применяли 15-100 (предпочтительно 20-80) мольных эквивалентов воды.

Мононатриевую соль анализировали атомно-абсорбционным анализом и измерением pH 0,5% водного раствора соли (примерно pH 4,4).

Содержание воды определяли с помощью метода TGA, нагревая образец до 230°C и вычисляя резкую LOD (потерю веса при высушивании), которая происходит при температуре выше 150°C.

Пример 5. Получение дигидрата алендроната натрия.

Колба, объемом 1 л, снабжена магнитной мешалкой, экстрактором Сокслета (действующий объем 150 мл), заполненного 3 Å молекулярными ситами (60 г) и обратным холодильником, соединенным с осушающей трубкой с 3 Å молекулярными ситами. В колбу загружали тригидрат алендроната натрия (25 г) и абсолютный этанол (450 мл, менее 0,1 об.% воды). Смесь кипятили с перемешиванием в течение 24 ч. После охлаждения до комнатной температуры твердое вещество отфильтровывали, промывали абсолютным этиловым эфиром и сушили в течение ночи в вакуумном сушильном шкафу (10-15 мм рт.ст., комнатная температура) с получением дигидрата алендроната натрия.

Пример 6. Получение моногидрата алендроната натрия.

Колба, объемом 1 л, снабжена магнитной мешалкой, экстрактором Сокслета (действующий объем 150 мл), заполненного 3 Å молекулярными ситами (60 г) и обратным холодильником, соединенным с осушающей трубкой с 3 Å молекулярными ситами. В колбу загружали тригидрат алендроната натрия (25 г) и абсолютный этанол (450 мл, содержание воды менее 0,1%). Смесь кипятили с перемешиванием в течение 24 ч. После охлаждения до комнатной температуры отработанные молекулярные сита заменяли новой порцией 3 Å молекулярных сит (60 г) и кипячение дополнительно продолжали 24 ч. После охлаждения до комнатной температуры твердое вещество отфильтровывали, промывали абсолютным этиловым эфиром и сушили в течение ночи в вакуумном сушильном шкафу (10-15 мм рт.ст., комнатная температура) с получением моногидрата алендроната натрия.

Пример 7. Получение алендроната натрия формы G из моногидрата алендроновой кислоты.

Получение водно-этанольного раствора гидроокиси натрия.

Смешали абсолютный этанол (250 мл) и воду (59 мл, 35×0,094 моль). Гидроокись натрия (3,8 г, содержание основного вещества 99%, 0,094 моль) растворяли в 45 мл данного водно-этанольного раствора. Оставшийся водно-этанольный раствор использовали для получения суспензии моногидрата алендроновой кислоты.

Колба, объемом 1 л, снабжена механической мешалкой, термометром и обратным холодильником. В колбу загружали моногидрат алендроновой кислоты (25 г, 0,094 моль) и водный этанол. Смесь нагревали до кипения с перемешиванием. К суспензии моногидрата алендроновой кислоты в водном этаноле по каплям добавляли водно-этанольный раствор гидроокиси натрия в течение 3 ч при кипячении с энергичным перемешиванием. Далее смесь дополнительно перемешивали при кипении в течение 15 ч. Смесь при перемешивании охлаждали до комнатной температуры. Твердое вещество отфильтровывали, промывали абсолютным этанолом, затем абсолютным этиловым эфиром и сушили в течение ночи в вакуумном сушильном шкафу (10-15 мм рт.ст., комнатная температура) с получением 26,2 г алендроната натрия кристаллической формы G.

Пример 8. Получение алендроната натрия формы G из моногидрата алендроновой кислоты.

Получение водно-этанольного раствора гидроокиси натрия.

Смешивали абсолютный этанол (250 мл) и воду (59 мл, 35×0,094 моль). Гидроокись натрия (3,8 г, содержание основного вещества

99%, 0,094 моль) растворяли в 45 мл данного водно-этанольного раствора. Оставшийся водно-этанольный раствор использовали для получения суспензии моногидрата алендроновой кислоты.

Колба, объемом 1 л, снабжена механической мешалкой, термометром и обратным холодильником. В колбу загружали моногидрат алендроновой кислоты (25 г, 0,094 моль) и водный этанол. Смесь нагревали до кипения с перемешиванием. К суспензии моногидрата алендроновой кислоты в водном этаноле по каплям добавляли водно-этанольный раствор гидроокиси натрия в течение 3 ч при кипячении с энергичным перемешиванием. Далее смесь дополнительно перемешивали при кипении в течение 15 ч. Смесь при перемешивании охлаждали до комнатной температуры. Твердое вещество отфильтровывали, промывали абсолютным этанолом и сушили в течение ночи в вакуумном сушильном шкафу (10-15 мм рт.ст., комнатная температура) с получением 26,2 г алендроната натрия кристаллической формы G.

Пример 9. Получение алендроната натрия формы G из моногидрата алендроновой кислоты.

Получение водно-этанольного раствора гидроокиси натрия.

Смешивали абсолютный этанол (250 мл) и воду (59 мл,  $35 \times 0,094$  моль). Гидроокись натрия (3,8 г, содержание основного вещества 99%, 0,094 моль) растворяли в 45 мл данного водно-этанольного раствора. Оставшийся водно-этанольный раствор использовали для получения суспензии моногидрата алендроновой кислоты.

Колба, объемом 1 л, снабжена механической мешалкой, термометром и обратным холодильником. В колбу загружали моногидрат алендроновой кислоты (25 г, 0,094 моль) и водный этанол. Смесь нагревали до кипения с перемешиванием. К суспензии моногидрата алендроновой кислоты в водном этаноле по каплям добавляли водно-этанольный раствор гидроокиси натрия в течение 3 ч при кипячении с энергичным перемешиванием. Далее смесь дополнительно перемешивали при кипении в течение 15 ч. Смесь при перемешивании охлаждали до комнатной температуры. Твердое вещество отфильтровывали, промывали абсолютным этанолом и сушили в течение ночи в вакуумном сушильном шкафу (10-15 мм рт.ст., комнатная температура) с получением 26,2 г алендроната натрия кристаллической формы G.

Пример 10. Получение алендроната натрия формы G из моногидрата алендроновой кислоты.

Получение водно-этанольного раствора гидроокиси натрия.

Смешивали абсолютный этанол (250 мл) и воду (59 мл,  $35 \times 0,094$  моль). Гидроокись натрия

(3,8 г, содержание основного вещества 99%, 0,094 моль) растворяли в 45 мл данного водно-этанольного раствора. Оставшийся водно-этанольный раствор использовали для получения суспензии моногидрата алендроновой кислоты.

Колба, объемом 1 л, снабжена механической мешалкой, термометром и обратным холодильником. В колбу загружали моногидрат алендроновой кислоты (25 г, 0,094 моль) и водный этанол. Смесь нагревали до кипения с перемешиванием. К суспензии моногидрата алендроновой кислоты в водном этаноле по каплям добавляли водно-этанольный раствор гидроокиси натрия в течение 3 ч при кипячении с энергичным перемешиванием. Далее смесь дополнительно перемешивали при кипении в течение 15 ч. Смесь при перемешивании охлаждали до комнатной температуры. Твердое вещество отфильтровывали, промывали абсолютным этанолом затем абсолютным этиловым эфиром и сушили в течение ночи в вакуумном сушильном шкафу (10-15 мм рт.ст., 40-50°C) с получением 26,2 г алендроната натрия кристаллической формы G.

Пример 11. Получение алендроната натрия формы G из тригидрата алендроната натрия.

Суспензию тригидрата алендроната натрия 1,0 г (3,08 ммоль) в водно-этанольном растворе (10 мл этанола + 1,9 мл воды) кипятили с обратным холодильником при перемешивании в течение 15 ч. После охлаждения до комнатной температуры твердое вещество отфильтровывали, промывали абсолютным спиртом и эфиром и сушили в течение ночи в вакуумном сушильном шкафу (10-15 мм рт.ст., комнатная температура) с получением 0,9 г алендроната натрия кристаллической формы G.

Пример 12. Получение алендроната натрия формы Н из моногидрата алендроновой кислоты.

Получение водно-этанольного раствора гидроокиси натрия.

Смешивали абсолютный этанол (50 мл) и воду (6,7 мл,  $20 \times 0,019$  моль). Гидроокись натрия (0,76 г, содержание основного вещества 99%, 0,019 моль) растворяли в 8,5 мл данного водно-этанольного раствора. Оставшийся водно-этанольный раствор использовали для получения суспензии моногидрата алендроновой кислоты.

Колба, объемом 250 мл, снабжена механической мешалкой, термометром, капельной воронкой и обратным холодильником. В колбу загружали моногидрат алендроновой кислоты (5 г, 0,019 моль) и водно-этанольный раствор. Водно-этанольный раствор гидроокиси натрия прибавляли по каплям к суспензии моногидрата алендроновой кислоты в водно-этанольном растворе в течение 15 мин при кипячении и энергичном перемешивании. Затем смесь дополнительно кипятили 15 ч. Далее смесь охлаждали

до комнатной температуры при перемешивании. Твердое вещество отфильтровывали, промывали абсолютным этанолом, затем абсолютным этиловым эфиром и сушили в течение ночи в вакуумном сушильном шкафу (10-15 мм рт.ст., комнатная температура) с получением 5,2 г алендроната натрия кристаллической формы Н.

Хотя описаны некоторые предпочтительные варианты данного изобретения, специалистам, к которым относится изобретение, ясно, что изменения и модификации описанных вариантов могут быть осуществлены в пределах сущности и объема изобретения. Таким образом, предполагается, что изобретение ограничивается только объемом прилагаемой формулы изобретения и соответствующими правовыми нормами.

#### ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение мононатриевой соли 4-амино-1-гидроксибутилиден-1,1-бисфосфоновой кислоты с содержанием воды от 1,3 до 11,7%.

2. Соединение по п.1, являющееся любой гидратной формой, выбранной из группы, состоящей из 1/4 гидрата, 1/3 гидрата, полугидрата, 2/3 гидрата, 3/4 гидрата, моногидрата, 5/4 гидрата, 4/3 гидрата, 3/2 гидрата и дигидрата.

3. Кристаллический моногидрат однозамещенного алендроната натрия.

4. Кристаллический моногидрат однозамещенного алендроната натрия по п.3 с содержанием воды около 6,2 вес.%.

5. Кристаллический моногидрат однозамещенного алендроната натрия, характеризующийся стабильностью в отношении дегидратации при температуре вплоть до 150°C.

6. Кристаллический моногидрат однозамещенного алендроната натрия по п.5, дополнительно характеризующийся пиками на порошковой рентгенограмме при значениях 2θ, равных  $12,7 \pm 0,2$ ;  $16,2 \pm 0,2$ ;  $17,3 \pm 0,2$ ;  $17,6 \pm 0,2$ ;  $24,8 \pm 0,2$  и  $25,5 \pm 0,2$ .

7. Способ получения кристаллического моногидрата однозамещенного алендроната натрия по любому из пп.3-6, включающий стадии

а) суспендирования одного эквивалента 4-амино-1-гидроксибутилиден-1,1-бисфосфоновой кислоты в низшем спирте,

б) прибавления раствора одного эквивалента натриевого основания и 5-200 эквивалентов воды в низшем спирте к суспензии 4-амино-1-гидроксибутилиден-1,1-бисфосфоновой кислоты и

в) выделения кристаллического моногидрата однозамещенного алендроната натрия.

8. Способ по п.7, отличающийся тем, что соединение 4-амино-1-гидроксибутилиден-1,1-бисфосфоновой кислоты в форме моногидрата.

9. Способ по п.7, отличающийся тем, что низший спирт выбирают из группы, состоящей из метанола, этанола и изопропанола.

10. Способ по п.7, отличающийся тем, что натриевое основание выбирают из группы, состоящей из гидроокиси натрия, метилата натрия и этилата натрия.

11. Способ по п.7, отличающийся тем, что соединение 4-амино-1-гидроксибутилиден-1,1-бисфосфоновой кислоты в безводной форме.

12. Способ получения соединения по любому из пп.3-6, включающий стадии

а) обработки одного эквивалента мононатриевой соли 4-амино-1-гидроксибутилиден-1,1-бисфосфоновой кислоты в низшем спирте 20-40 эквивалентами воды, и

б) выделения указанного соединения.

13. Способ по п.12, отличающийся тем, что низший спирт в стадии а) является этанолом.

14. Способ получения соединения по любому из пп.3-6, включающий стадии

а) обработки одного эквивалента динатриевой соли 4-амино-1-гидроксибутилиден-1,1-бисфосфоновой кислоты в низшем спирте 20-40 эквивалентами воды и одним эквивалентом алендроновой кислоты и

б) выделения указанного соединения.

15. Способ по п.14, отличающийся тем, что низший спирт в стадии а) является этанолом.

16. Способ получения соединения по любому из пп.3-6, включающий стадии

а) обработки одного эквивалента тринатриевой соли 4-амино-1-гидроксибутилен-1,1-бисфосфоновой кислоты в низшем спирте 20-40 эквивалентами воды и двумя эквивалентами алендроновой кислоты и

б) выделения указанного соединения.

17. Способ по п.16, отличающийся тем, что низший спирт в стадии а) является этанолом.

18. Способ получения соединения по любому из пп.3-6, включающий стадии

а) обработки одного эквивалента тетранатриевой соли 4-амино-1-гидроксибутилен-1,1-бисфосфоновой кислоты в низшем спирте 20-40 эквивалентами воды и тремя эквивалентами алендроновой кислоты и

б) выделения указанного соединения.

19. Способ по п.18, отличающийся тем, что низший спирт в стадии а) является этанолом.

20. Способ по п.12, отличающийся тем, что натриевая соль 4-амино-1-гидроксибутилен-1,1-бисфосфоновой кислоты является тригидратом мононатриевой соли.

21. Кристаллический моногидрат однозамещенного алендроната натрия, характеризующийся пиками (максимумами) на порошковой рентгенограмме при значениях 2θ, равных  $9,3 \pm 0,2$ ;  $12,4 \pm 0,2$ ;  $13,5 \pm 0,2$ ;  $26,3 \pm 0,2$  и  $30,0 \pm 0,2$ .

22. Способ получения соединения по п.21, включающий стадии

а) обработки тригидрата мононатриевой соли 4-амино-1-гидроксибутилен-1,1-бисфос-

фоновой кислоты эффективным количеством обезвоживающего агента (осушителя) и

б) выделения указанного соединения.

23. Способ по п.22, отличающийся тем, что стадию (а) реакции проводят в этаноле.

24. Полугидрат алэндроната натрия.

25. Соединение мононатриевой соли 4-амино-1-гидроксибутилиден-1,1-бисфосфоновой кислоты с содержанием воды от 2,8 до 3,9%.

26. Соединение по п.25, характеризующееся пиками (максимумами) на порошковой рентгенограмме при значениях  $2\theta$ , равных  $7,0\pm0,2$ ;  $9,3\pm0,2$  и  $14,0\pm0,2$ .

27. Способ получения соединения по п.24 или 25, включающий стадии

а) обработки 4-амино-1-гидроксибутилиден-1,1-бисфосфоновой кислоты в низшем спирте одним эквивалентом натриевого основания и 0-4 эквивалентами воды и

б) выделения соединения по любому из п.24 или 25.

28. Способ по п.27, отличающийся тем, что соединение 4-амино-1-гидроксибутилиден-1,1-бисфосфоновой кислоты в форме моногидрата.

29. Способ по п.27, отличающийся тем, что низший спирт выбирают из группы, состоящей из метанола, этанола и изопропанола.

30. Способ по п.27, отличающийся тем, что натриевое основание выбирают из группы, состоящей из гидроокиси натрия, метилата натрия и этилата натрия.

31. Способ по п.27, отличающийся тем, что соединение 4-амино-1-гидроксибутилен-1,1-бисфосфоновой кислоты является безводным.

32. Соединение мононатриевой соли 4-амино-1-гидроксибутилиден-1,1-бисфосфоновой кислоты с содержанием воды от 2,5 до 3,5%.

33. Соединение по п.32, характеризующееся пиками (максимумами) на порошковой рентгенограмме при значениях  $2\theta$ , равных  $9,2\pm0,2$ ;  $14,2\pm0,2$ ;  $15,0\pm0,2$ ;  $17,1\pm0,2$ ;  $20,7\pm0,2$ ;  $22,0\pm0,2$  и  $22,4\pm0,2$ .

34. Способ получения соединения по п.2 или 32, включающий стадии

а) обработки 4-амино-1-гидроксибутилиден-1,1-бисфосфоновой кислоты в низшем спирте одним эквивалентом натриевого основания и 17-20 эквивалентами воды и

б) выделения соединения по п.2 или 32.

35. Способ по п.34, отличающийся тем, что соединение 4-амино-1-гидроксибутилиден-1,1-бисфосфоновой кислоты в форме моногидрата.

36. Способ по п.34, отличающийся тем, что низший спирт выбирают из группы, состоящей из метанола, этанола и изопропанола.

37. Способ по п.34, отличающийся тем, что натриевое основание выбирают из группы, состоящей из гидроокиси натрия, метилата натрия и этилата натрия.

38. Соединение мононатриевой соли 4-амино-1-гидроксибутилиден-1,1-бисфосфоновой кислоты с содержанием воды от 6,4 до 9,0%.

39. Соединение по п.38, характеризующееся пиками (максимумами) на порошковой рентгенограмме при значениях  $2\theta$ , равных  $12,2\pm0,2$ ;  $13,3\pm0,2$ ;  $14,8\pm0,2$ ;  $15,8\pm0,2$ ;  $16,3\pm0,2$  и  $17,2\pm0,2$ .

40. Способ получения соединений по п.2 или 38, включающий стадии

а) обработки 4-амино-1-гидроксибутилиден-1,1-бисфосфоновой кислоты в низшем спирте одним эквивалентом натриевого основания и 0-4 эквивалентами воды и

б) выделения соединения по п.2 или 38.

41. Способ по п.40, отличающийся тем, что соединение 4-амино-1-гидроксибутилиден-1,1-бисфосфоновой кислоты используют в форме моногидрата.

42. Способ по п.40, отличающийся тем, что низший спирт выбирают из группы, состоящей из метанола, этанола и изопропанола.

43. Способ по п.40, отличающийся тем, что натриевое основание выбирают из группы, состоящей из гидроокиси натрия, метилата натрия и этилата натрия.

44. Соединение мононатриевой соли 4-амино-1-гидроксибутилиден-1,1-бисфосфоновой кислоты с содержанием воды от 3,2 до 5,8%.

45. Соединение по п.44, характеризующееся пиками (максимумами) на порошковой рентгенограмме при значениях  $2\theta$ , равных  $13,1\pm0,2$ ;  $15,2\pm0,2$ ;  $16,3\pm0,2$ ;  $22,3\pm0,2$ ;  $22,5\pm0,2$ ;  $23,4\pm0,2$  и  $23,7\pm0,2$ .

46. Способ получения соединений по п.2 или 44, включающий стадии

а) обработки безводной 4-амино-1-гидроксибутилиден-1,1-бисфосфоновой кислоты в низшем спирте одним эквивалентом натриевого основания и 0-4 эквивалентами воды и

б) выделения соединения по п.2 или 44.

47. Способ по п.46, отличающийся тем, что соединение 4-амино-1-гидроксибутилиден-1,1-бисфосфоновой кислоты является безводным.

48. Способ по п.47, отличающийся тем, что низший спирт выбирают из группы, состоящей из метанола, этанола и изопропанола.

49. Способ по п.47, отличающийся тем, что натриевое основание выбирают из группы, состоящей из гидроокиси натрия, метилата натрия и этилата натрия.

50. Соединение мононатриевой соли 4-амино-1-гидроксибутилиден-1,1-бисфосфоновой кислоты с содержанием воды от 1,3 до 3,1%.

51. Соединение по п.50, характеризующееся пиками (максимумами) на порошковой рентгенограмме при значениях  $2\theta$ , равных  $13,0\pm0,2$ ;  $13,4\pm0,2$ ;  $14,2\pm0,2$ ;  $19,1\pm0,2$  и  $19,4\pm0,2$ .

52. Способ получения соединения по п.2 или 50, включающий стадии

а) обработки 4-амино-1-гидроксибутилиден-1,1-бисфосфоновой кислоты в низшем

спирте одним эквивалентом натриевого основания и 3-20 эквивалентами воды и

б) выделения соединения по п.2 или 50.

53. Способ по п.52, отличающийся тем, что соединение 4-амино-1-гидроксибутилиден-1,1-бисфосфоновой кислоты в форме моногидрата.

54. Способ по п.52, отличающийся тем, что низший спирт выбирают из группы, состоящей из метанола, этанола и изопропанола.

55. Способ по п.52, отличающийся тем, что натриевое основание выбирают из группы, состоящей из гидроокиси натрия, метилата натрия и этилата натрия.

56. Способ по п.52, отличающийся тем, что соединение 4-амино-1-гидроксибутилиден-1,1-бисфосфоновой кислоты является безводным.

57. Дигидрат алендроната натрия.

58. Соединение по п.57, характеризующееся пиками (максимумами) на порошковой рентгенограмме при значениях  $2\theta$ , равных  $9,3\pm0,2$ ;  $12,4\pm0,2$ ;  $13,5\pm0,2$ ;  $26,3\pm0,2$  и  $30,0\pm0,2$ .

59. Способ получения соединения по п.57, включающий стадии

а) обработки тригидрата мононатриевой соли 4-амино-1-гидроксибутилиден-1,1-бисфосфоновой кислоты эффективным количеством обезвоживающего агента (осушителя) и

б) выделения соединения по п.57.

60. Фармацевтическая композиция, включающая фармацевтически эффективное количества соединения по любому из пп.1, 3, 25, 32, 38, 44 и 50.

61. Способ лечения и/или профилактики остеопороза у пациентов, включающий введение данному пациенту эффективного количества фармацевтической композиции, как определено в п.60.

62. Способ получения соединения по п.1, включающий стадии

а) взаимодействия одного эквивалента 4-амино-1-гидроксибутилиден-1,1-бисфосфоновой кислоты с одним эквивалентом натриевого основания в водном органическом растворителе, который выбирают из группы, состоящей из ацетона, диметилсульфоксида, диметилформамида, ацетонитрила, спиртов, полиспиртов, эфиров полиспиртов, пиридина, сульфолана, N-метилпирролидиона и диоксана; и

б) выделения соединения по п.1.

63. Способ получения кристаллического моногидрата однозамещенного алендроната натрия по п.3, включающий стадии

а) суспендирования одного эквивалента 4-амино-1-гидроксибутилиден-1,1-бисфосфоновой кислоты с одним эквивалентом натриевого основания в смеси растворителей, включающих органический растворитель, выбираемый из ацетона, DMSO, DMF, ацетонитрила, спиртов, полиспиртов, эфиров полиспиртов, пиридина, сульфолана, N-метилпирролидиона и диоксана, и воды, и

б) отделения кристаллического моногидрата однозамещенного алендроната натрия от смеси растворителей.

64. Способ получения соединения по п.25, включающий стадии

а) взаимодействия одного эквивалента 4-амино-1-гидроксибутилиден-1,1-бисфосфоновой кислоты с одним эквивалентом натриевого основания в водном органическом растворителе, который выбирают из группы, состоящей из ацетона, диметилсульфоксида, диметилформамида, ацетонитрила, спиртов, полиспиртов, эфиров полиспиртов, пиридина, сульфолана, N-метилпирролидиона и диоксана, и

б) выделения соединения по п.25.

65. Способ получения соединения по п.32, включающий стадии

а) взаимодействия одного эквивалента 4-амино-1-гидроксибутилиден-1,1-бисфосфоновой кислоты с одним эквивалентом натриевого основания в водном органическом растворителе, который выбирают из группы, состоящей из ацетона, диметилсульфоксида, диметилформамида, ацетонитрила, спиртов, полиспиртов, эфиров полиспиртов, пиридина, сульфолана, N-метилпирролидиона и диоксана, и

б) выделения соединения по п.32.

66. Способ получения соединения по п.38, включающий стадии

а) взаимодействия одного эквивалента 4-амино-1-гидроксибутилиден-1,1-бисфосфоновой кислоты с одним эквивалентом натриевого основания в водном органическом растворителе, который выбирают из группы, состоящей из ацетона, диметилсульфоксида, диметилформамида, ацетонитрила, спиртов, полиспиртов, эфиров полиспиртов, пиридина, сульфолана, N-метилпирролидиона и диоксана, и

б) выделения соединения по п.38.

67. Способ получения соединения по п.44, включающий стадии

а) взаимодействия одного эквивалента 4-амино-1-гидроксибутилиден-1,1-бисфосфоновой кислоты с одним эквивалентом натриевого основания в водном органическом растворителе, который выбирают из группы, состоящей из ацетона, диметилсульфоксида, диметилформамида, ацетонитрила, спиртов, полиспиртов, эфиров полиспиртов, пиридина, сульфолана, N-метилпирролидиона и диоксана, и

б) выделения соединения по п.44.

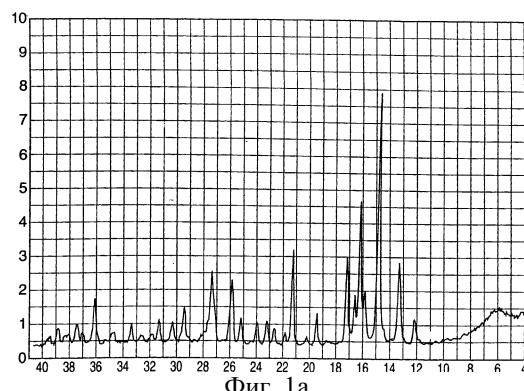
68. Способ получения соединения по п.50, включающий стадии

а) взаимодействия одного эквивалента 4-амино-1-гидроксибутилиден-1,1-бисфосфоновой кислоты с одним эквивалентом натриевого основания в водном органическом растворителе, который выбирают из группы, состоящей из ацетона, диметилсульфоксида, диметилформамида, ацетонитрила, спиртов, полиспиртов, эфиров полиспиртов, пиридина, сульфолана, N-метилпирролидиона и диоксана, и

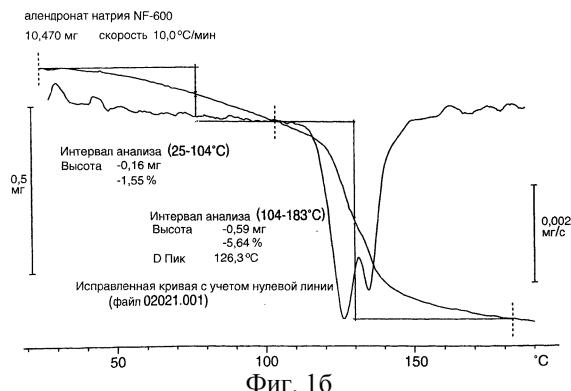
б) выделения соединения по п.50.

69. Способ получения соединения по п.57, включающий стадии

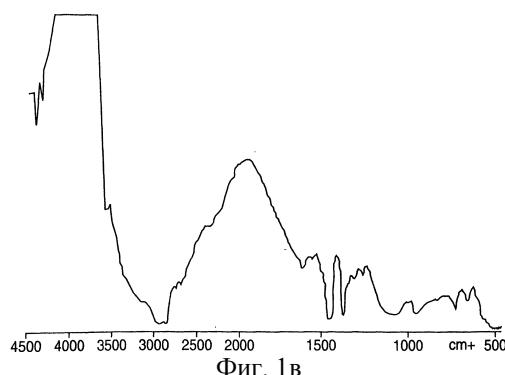
а) взаимодействия одного эквивалента 4-амино-1-гидроксибутилиден-1,1-бисфосфоновой кислоты с одним эквивалентом натриевого основания в водном органическом растворителе,



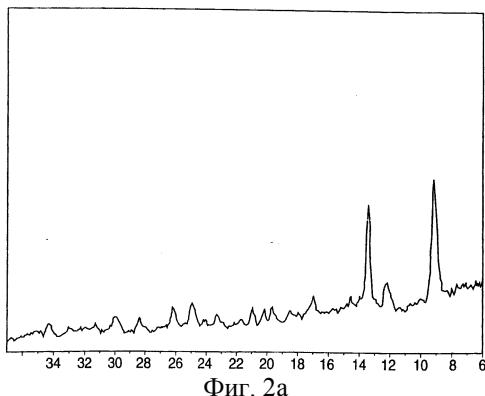
Фиг. 1а



Фиг. 1б



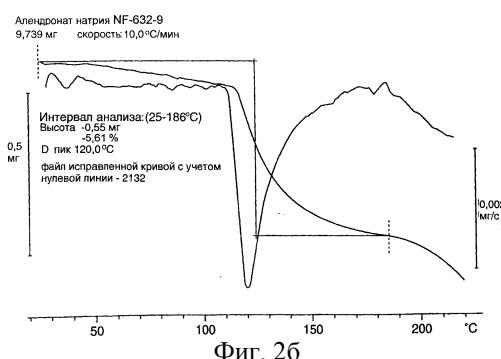
Фиг. 1в



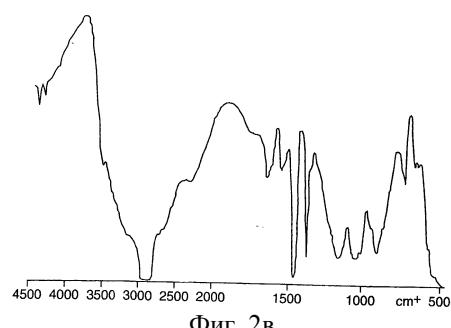
Фиг. 2а

который выбирают из группы, состоящей из ацетона, диметилсульфоксида, диметилформамида, ацетонитрила, спиртов, полиспиртов, эфиров полиспиртов, пиридина, сульфолана, N-метилпирролидиона и диоксана, и

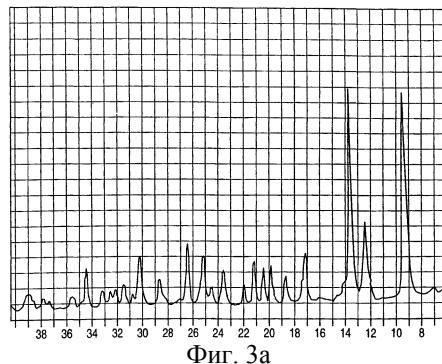
б) выделения соединения по п.57.



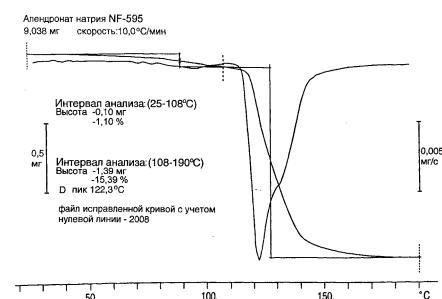
Фиг. 2б



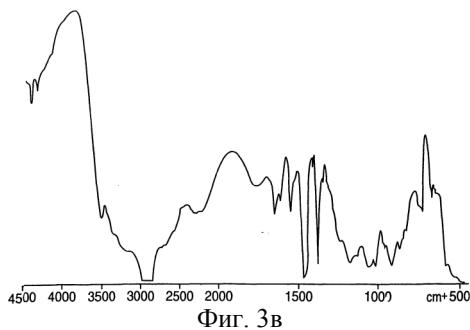
Фиг. 2в



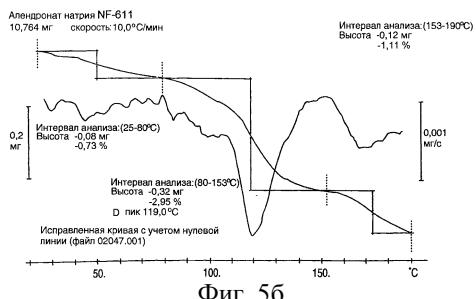
Фиг. 3а



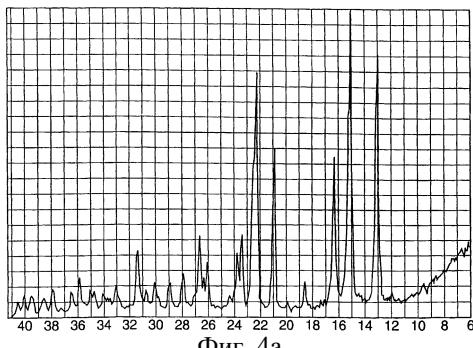
Фиг. 3б



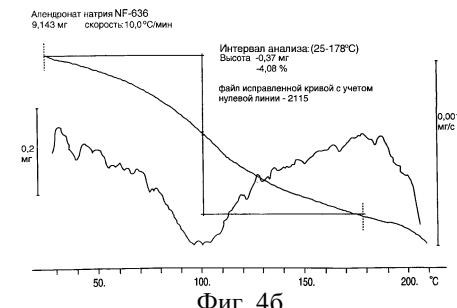
Фиг. 3в



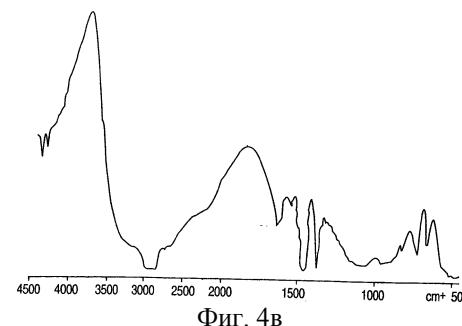
Фиг. 5б



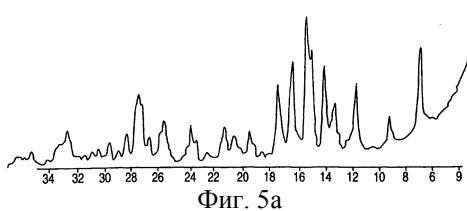
Фиг. 4а



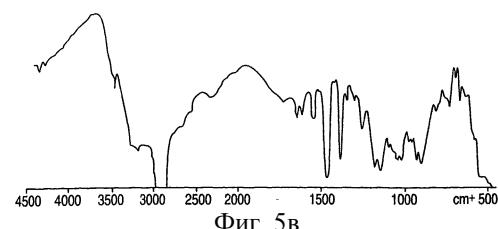
Фиг. 4б



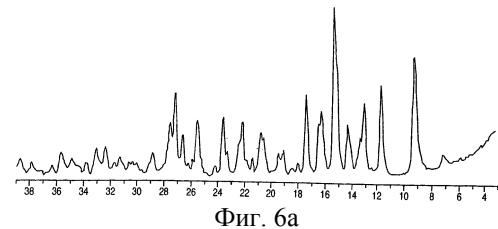
Фиг. 4в



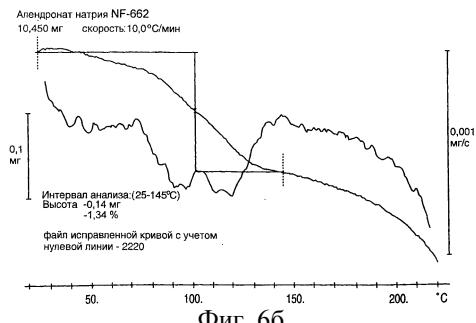
Фиг. 5а



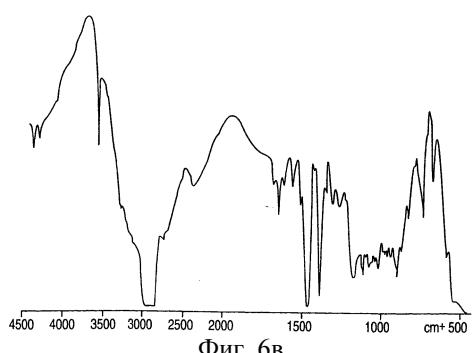
Фиг. 5в



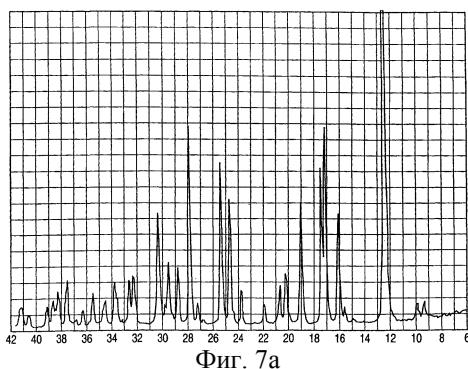
Фиг. 6а



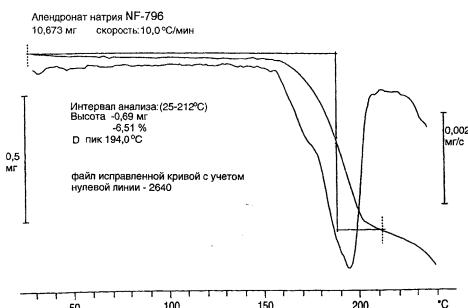
Фиг. 6б



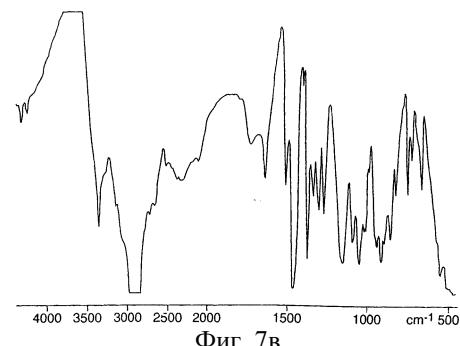
Фиг. 6в



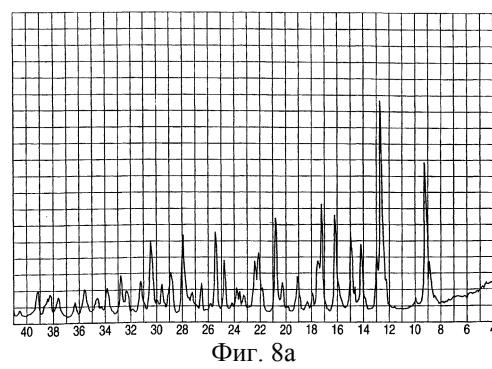
Фиг. 7а



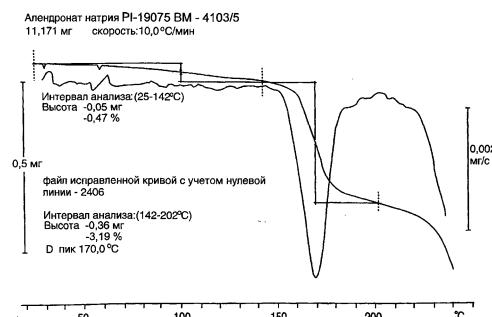
Фиг. 7б



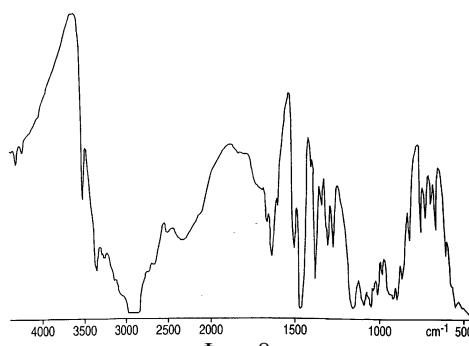
Фиг. 7в



Фиг. 8а



Фиг. 8б



Фиг. 8в

