



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2009년07월20일
(11) 등록번호 10-0908530
(24) 등록일자 2009년07월13일

(51) Int. Cl.

C07F 9/38 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)

(21) 출원번호 10-2007-7019802

(22) 출원일자 2006년01월24일

심사청구일자 2007년08월30일

(85) 번역문제출일자 2007년08월30일

(65) 공개번호 10-2007-0100395

(43) 공개일자 2007년10월10일

(86) 국제출원번호 PCT/EP2006/000579

(87) 국제공개번호 WO 2006/081962

국제공개일자 2006년08월10일

(30) 우선권주장

05100687.2 2005년02월01일

유럽특허청(EPO)(EP)

(56) 선행기술조사문헌

WO2001052859 A1*

*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

(73) 특허권자

에프. 호프만-라 로슈 아게

스위스 체하-4070 바젤 그렌짜체스트라체 124

(72) 발명자

에이어만 우베

독일 68526 라덴부르그 세펠스트라체 34

융한스 베르트

독일 68535 에딘젠-넥카르하우센 비헤른스트라체 8

(뒷면에 계속)

(74) 대리인

김창세

전체 청구항 수 : 총 10 항

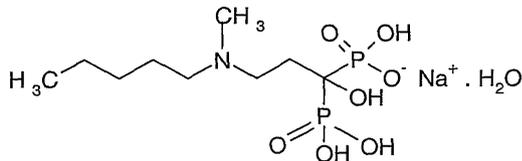
심사관 : 강영진

(54) 이반드로네이트 다형체 비

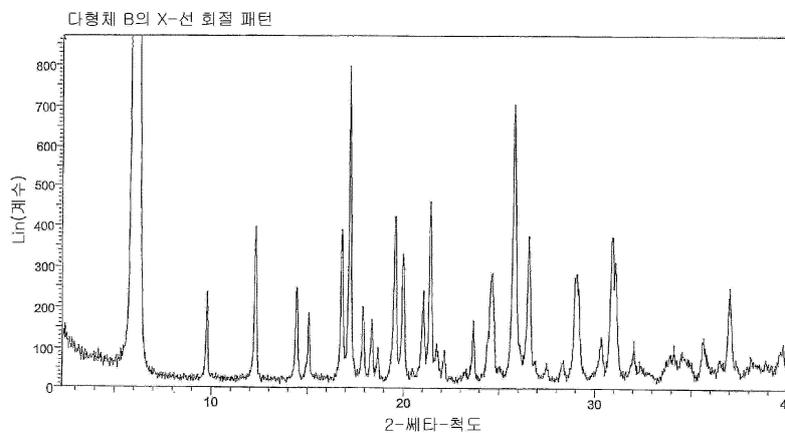
(57) 요약

본 발명은 하기 화학식 I의 3-(*N*-메틸-*N*-펜틸)아미노-1-하이드록시프로판-1,1-이포스폰산 일나트륨염 일수화물 (이반드로네이트)의 새로운 결정성 다형체에 관한 것이다:

화학식 I



대표도



(72) 발명자

크니프 베른하르트

독일 51515 쿠에르텐-올페 하우스프트스트라세 22

사텔카우 팀

독일 67065 루트비히스하펜 알트립퍼 스트라쎄 67

특허청구의 범위

청구항 1

대략 하기 값에서 각 2-세타(θ)로 표현되는 특성 피크를 갖는 X-선 분말 회절 패턴을 특징으로 하는 3-(*N*-메틸-*N*-펜틸)아미노-1-하이드록시프로판-1,1-이포스폰산 일나트륨염 일수화물(이반드로네이트)의 결정성 다형체:

각 2-세타
9,7°
12,2°
14,4°
16,8°
25,8°

청구항 2

삭제

청구항 3

대략 3679cm^{-1} , 3164cm^{-1} , 2955cm^{-1} , 2854cm^{-1} , 1377cm^{-1} , 1290cm^{-1} , 1157cm^{-1} , 1093cm^{-1} , 1068cm^{-1} , 1035cm^{-1} , 965cm^{-1} , 951cm^{-1} , 933cm^{-1} , 905cm^{-1} , 761cm^{-1} 및 723cm^{-1} 에서 cm^{-1} 로 표현되는 특성 피크를 갖는 IR 흡수 스펙트럼을 특징으로 하는 결정성 이반드로네이트 다형체.

청구항 4

삭제

청구항 5

진동 라만(Raman) 스펙트럼에서 대략 2968cm^{-1} 에서 cm^{-1} 로 표현되는 특성 피크를 특징으로 하는 결정성 이반드로네이트 다형체.

청구항 6

제 5 항에 있어서,

진동 라만 스펙트럼에서 대략 2968cm^{-1} , 2951cm^{-1} , 2928cm^{-1} , 2887cm^{-1} , 2849cm^{-1} , 1441cm^{-1} , 1308cm^{-1} , 1136cm^{-1} , 1056cm^{-1} , 1023cm^{-1} , 954cm^{-1} , 907cm^{-1} , 839cm^{-1} , 762cm^{-1} 및 678cm^{-1} 에서 cm^{-1} 로 표현되는 특성 피크를 특징으로 하는 결정성 이반드로네이트 다형체.

청구항 7

삭제

청구항 8

제 1 항, 제 3 항, 제 5 항 및 제 6 항중 어느 한 항에 의해 특정되는 결정성 다형체를 80% 이상으로 포함하는 이반드로네이트.

청구항 9

3-(*N*-메틸-*N*-펜틸)아미노-1-하이드록시프로판-1,1-이포스폰산 일나트륨염 또는 일수화물, 그의 다형체 또는 다형체의 혼합물을 극성 용매 중에서 10 내지 45℃의 온도에서 결정화하고, 극성 비양성자성 용매를 첨가하여 결정화를 개시함을 포함하는, 제 1 항, 제 3 항, 제 5 항 및 제 6 항중 어느 한 항에 의해 특정되는 결정성 이반드로네이트 다형체의 제조 방법.

청구항 10

제 9 항에 있어서,
상기 극성 용매가 물이고, 상기 극성 비양성자성 용매가 지방족 케톤 또는 환식 에테르인 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 11

제 10 항에 있어서,
극성 비양성자성 용매로서 테트라하이드로퓨란을 사용하는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 12

제 1 항, 제 3 항, 제 5 항 및 제 6 항중 어느 한 항에 따른 결정성 다형체 또는 제 9 항의 방법에 따라 수득된 결정성 다형체, 및 약학적으로 허용되는 담체 및/또는 보조제를 포함하는, 골다공증 또는 파제트 질환의 치료 또는 예방을 위한 약학 조성물.

청구항 13

치료적 활성 물질로서 사용하기 위한, 제 1 항, 제 3 항, 제 5 항 및 제 6 항중 어느 한 항에 따른 결정성 다형체 또는 제 9 항의 방법에 따라 수득된 결정성 다형체.

청구항 14

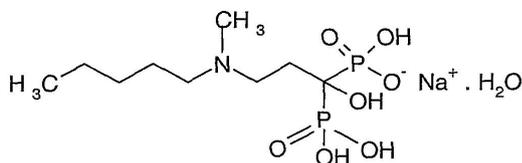
삭제

명세서

기술분야

<1> 본 발명은 하기 화학식 I의 3-(*N*-메틸-*N*-펜틸)아미노-1-하이드록시프로판-1,1-이포스폰산 일나트륨염 일수화물 (이반드로네이트(Ibandronate))의 새로운 다형체 결정 형태 및 이의 제조 방법에 관한 것이다:

화학식 I



<2>

<3>

배경기술

<4> 이반드로네이트는 파골세포(osteoclast) 활성을 직접적으로 억제하고 파칼슘혈증(hypercalcemia)을 제어하는 데 대한 효과적인 약리학적 대안을 제공하는 가장 효능있는 항-재흡수(anti-resorptive) 약물의 일종이다. 이반드로네이트는 석회화된 뼈에서 하이드록시아파타이드에 결합하고, 인산 분해 효소에 의한 가수분해성 용해에 내성으로 만듦으로써, 정상적 및 비정상적 뼈 재흡수를 둘 다 억제한다. 이 약물은 뼈 밀도를 증가시키고 골절의 위험을 감소시킴으로써, 예를 들어 골다공증 또는 파제트(Paget) 질환 같은 뼈 및 칼슘 대사 질환에 특히 매우

적합하다(유럽 특허 공개 EP-A 0252504 호 참조).

- <5> 이반드로네이트는 여러 가지 다형체로 존재할 수 있음이 확인되었다.
- <6> 이후 또한 다형체 A로 표시되는 이반드로네이트의 한 다형체는 열역학적으로 더욱 안정한 것으로 확인된 한편, 이후 다형체 B로 표시되는 이반드로네이트의 제 2 다형체는 제조 공정 내에서 분리되기 쉽다.
- <7> 하나 이상의 결정 형태로 존재하는 물질의 능력은 다형성(polymorphism)으로서 정의되고, 이들 상이한 결정 형태는 "다형체 변형체" 또는 "다형체"로서 공지되어 있다. 다형성은 약물의 고체 상태 특성의 많은 측면에 영향을 미칠 수 있다. 한 물질의 상이한 결정 변형체는, 예를 들어 용해도에 직접적으로 영향을 미칠 수 있는 여러 가지 물리적 특성이 서로 상당히 다를 수 있다. 다형성은 여러 유기 화합물에서 발견된다.
- <8> 약학 및 분자 결정에서 다형성의 완전한 처리는, 예를 들어 문헌[H. G. Brittain in *Polymorphism in Pharmaceutical Solids*, H. G. Brittain or, Marcel Dekker Inc., New York, 1999] 및 [*Solid-State Chemistry of Drugs*, SSCI Inc., West Lafayette; Indiana, 1999]에 제공된다.
- <9> 본 발명의 목적은 이반드로네이트 다형체 B를 특이적으로 단리하고 특성확인하는 것, 및 이반드로네이트 다형체 B의 제조 방법을 개발하는 것이다.
- <10> 이 목적은 본 출원에서 청구되는 이반드로네이트의 결정성 다형체 B의 확인과 이의 제조 방법으로써 달성되었다.
- <11> 달리 표시하지 않으면, 하기에 기재되는 정의가 본 명세서중에 사용되고 기술되는 다양한 용어의 의미와 범위를 정의한다.
- <12> 용어 "이반드로네이트 다형체 B"는 본 발명의 청구의 범위 및 상세한 설명에서 정의되는 바의 3-(*N*-메틸-*N*-펜틸)아미노-1-하이드록시프로판-1,1-이포스포산 일나트륨염 일수화물의 다형체 결정 형태를 가리킨다.
- <13> 용어 "결정성 다형체"는 분석 방법, 예를 들어 X-선 분말 회절, IR 분광법 및 라만(Raman) 분광법에 의해 특성이 결정될 수 있는 결정 변형체를 가리킨다.
- <14> 용어 IR은 적외선을 의미한다.

발명의 상세한 설명

- <15> 본 발명의 결정성 이반드로네이트 다형체 B는 대략 하기 값으로 각 2-세타(θ)에서 표현되는 특성 피크를 갖는 X-선 분말 회절 패턴을 특징으로 한다:

각 2-세타	강도(%)
9,7°	0.6
12,2°	1
14,4°	0.6
16,8°	1
25,8°	1.8

- <16>
- <17> 각 2-세타는 ± 0.2 (도로 표시됨)의 불확실성을 의미하고, 2-세타는 브래그(Bragg)의 법에 따르는 반사각을 나타낸다. 스침각(glancing angle) θ 에서의 반사는 입사 광선의 방향에 대해 각 2θ 에서 반사를 일으킨다.
- <18> 전술한 결정성 이반드로네이트 다형체 B는 추가로 도 1에 나타낸 바의 X-선 분말 회절 패턴을 특징으로 한다.
- <19> 더 나아가, 결정성 이반드로네이트 다형체 B는 대략 하기 값에서 cm^{-1} 로 나타내는 특성 피크를 갖는 IR 흡수 스펙트럼을 특징으로 한다:

대역 [cm^{-1}]
3679
3164
2955
2854
1377
1290
1157
1093
1068
1035
965
951
933
905
761
723

<20>

<21> 용어 대략은 이 문맥에서 cm^{-1} 값이 $\pm 4\text{cm}^{-1}$ 만큼 변할 수 있음을 의미한다.

<22> 결정성 이반드로네이트 다형체 B는 추가로 도 2에 나타난 IR 흡수 스펙트럼을 특징으로 한다.

<23> 전술한 결정성 이반드로네이트 다형체 B는 추가로 라만 진동 분광법으로 기술될 수 있다. 라만 스펙트럼은 대략 하기 값으로 cm^{-1} 로 표시되는 특성 피크를 갖는다:

대역 [cm^{-1}]
2968
2951
2928
2887
2849
1441
1308
1136
1056
1023
954
907
839
762
678

<24>

<25> 용어 대략은 이 문맥에서 cm^{-1} 값이 $\pm 8\text{cm}^{-1}$ 만큼 변할 수 있음을 의미한다.

<26> 결정성 이반드로네이트 다형체 B는 추가로 도 3에 나타난 라만 스펙트럼을 특징으로 한다.

- <27> 전술한 결정성 이반드로네이트 다형체 B는 추가로 25℃에서 물 중 약 279g/l의 용해도를 특징으로 한다(부분적으로 결정성 이반드로네이트 다형체 A로 전환됨).
- <28> 본 발명에 따른 방법은 3-(*N*-메틸-*N*'-펜틸)아미노-1-하이드록시프로판-1,1-이포스포산 일나트륨염 또는 일수화물, 이의 다형체, 또는 이들 다형체의 혼합물을 극성 용매 중에서 10 내지 45℃의 온도에서 결정화하고, 극성 비양성자성 용매를 첨가하여 결정화를 개시함을 특징으로 한다.
- <29> 극성 용매로서 바람직하게는 물이 사용된다.
- <30> 적합한 극성 비양성자성 용매는 아세톤 또는 메틸 에틸 케톤 같은 지방족 케톤, 또는 테트라하이드로퓨란 또는 다이옥산 같은 환식 에테르이다. 바람직한 극성 비양성자성 용매는 아세톤 및 테트라하이드로퓨란이고, 테트라하이드로퓨란이 가장 바람직하다.
- <31> 바람직하게는, 결정화는 약 35℃의 온도에서 일어난다.
- <32> 편리하게는, 결정화 온도를 15 내지 120분 동안 유지한다.
- <33> 본 발명의 방법에서 출발 물질은, 예를 들어 참조 실시예 1에서 개괄된 방법으로 수득되는 3-(*N*-메틸-*N*'-펜틸)아미노-1-하이드록시프로판-1,1-이포스포산 일나트륨염, 또는 참조 실시예 2에 따라 수득되는 결정성 이반드로네이트 다형체 A, 또는 결정성 이반드로네이트 다형체 A와 결정성 이반드로네이트 다형체 B의 혼합물중 어느 하나일 수 있다.
- <34> 출발 물질을 약 실온에서 극성 용매 중에 용해한 후, 결정화 온도로 승온시키거나, 다르게는 더 높은 온도에서 용해한 후 전술한 바의 결정화 온도로 냉각시킬 수 있다.
- <35> (참조 실시예 1에 따른) 제조 방법에 존재할 수 있는 에탄올 잔기는 공지의 방법으로, 예를 들어 공비혼합물(azeotrope)로서 에탄올을 증류하여 제거함으로써 쉽게 제거될 수 있다.
- <36> 일반적으로 결정화는 자발적으로 일어나지만, 또한 이반드로네이트 다형체 B의 결정을 첨가함으로써 개시될 수 있다.
- <37> 이렇게 얻은 결정 현탁액은 일반적으로 결정화가 완료될 때까지 교반하면서 냉각한 후, 여과를 수행한다.
- <38> 전체 결정화 공정은 숙련된 업자에게 통상적인 장비로 온도, 가열 및 냉각 시간에 관하여 조절될 수 있다.
- <39> 목적하는 다형체의 분리는 통상적인 여과 기법으로 수행될 수 있다. 일반적으로, 침전물을 결정화에 사용되는 극성 용매로, 바람직하게는 물 및 아세톤의 약 1:1(V/V) 비의 혼합물로 세척한다.
- <40> 결정성 이반드로네이트 다형체 B의 건조는 바람직하게는 30 내지 60℃의 온도에서 약 24 내지 72시간 동안 상압 또는 감압에서 수행된다.
- <41> 이반드로네이트는 80% 이상의 결정성 이반드로네이트 다형체 B 함량으로 수득될 수 있다.
- <42> 본 발명의 결정성 이반드로네이트 다형체 B는 파골세포 활성을 직접적으로 억제하고, 따라서 또한 뼈 밀도를 증가시키는 효율적인 항-재흡수 약물로서 작용하는 약학적 활성 화합물로서 사용될 수 있다. 따라서, 이 다형체는, 예를 들어 골다공증 또는 파제트(Paget) 질환 같은 뼈 및 칼슘 대사 질환과 연관된 질환의 치료 및/또는 예방에 사용될 수 있다.
- <43> 그러므로 본 발명은 또한 상기 정의되는 바의 결정성 이반드로네이트 다형체 B 및 약학적으로 허용되는 담체 및/또는 보조제를 포함하는 약학 조성물에 관한 것이다.
- <44> 또한, 본 발명은 치료학적 활성 물질로서 사용하기 위한 전술한 바의 결정성 이반드로네이트 다형체 B를 포함한다.
- <45> 하기 실시예는 본 발명의 실례로서 역할을 한다.

실시예

- <52> X-선 분말 회절 측정 방법
- <53> 브루커(Bruker) D8 어드밴스(Advance) AXS 회절분석법(기하: 브래그-브렌타노(Bragg-Brentano); 방사: 각 범위 2θ=2 내지 40° 의 CuKα; Cu 2차 단색화기; 0.02° 의 단계 스캔, 및 예를 들어 단계당 4.0초의 측정 시간)으로

각각의 결정성 이반드로네이트 다형체 A 및 B의 X-선 분말 회절 패턴을 기록하였다. 약 500mg의 시료를 캐리어 웰(carrier well)에 적재하고 CuK α 방사에 노출시켰다. 격자 수준에서 회절되는 방사를 섬광(scintillation) 계수기에 의해 전자 신호로 전환하고 소프트웨어 패키지 "디프랙 플러스(Diffrac plus)"에 의해 처리하였다. 각각의 결정성 이반드로네이트 다형체 A 및 B의 X-선 분말 회절 패턴을 도 1 및 도 4에 나타내었다.

<54> IR 측정 방법

<55> 각각의 결정성 이반드로네이트 다형체 A 및 B의 IR 스펙트럼을 2개의 염화 나트륨 판 사이의 누졸(Nujol) 약 15mg 중의 시료 약 15mg으로 구성된 누졸 현탁액의 필름으로서 기록하였다. 측정은 FT-IR 분광계(IFS55(브루커) 또는 상응하는 장비)를 사용하여 투과 방식(분리능 4cm⁻¹, 검출기: DTGS)으로 수행하였다. 각각의 결정성 이반드로네이트 다형체 A 및 B의 IR 스펙트럼을 도 2 및 도 5에 나타내었다.

<56> 라만 측정 방법

<57> 각각의 결정성 이반드로네이트 다형체 A 및 B의 라만 스펙트럼을 분말 약 20mg의 시료로서 기록하였고, 유리관 (단축 NMR 관)에 충전하였다. 마그나(Magna) 860(니콜렛(Nicolet))에 연결된 니콜렛의 FT-라만을 사용하여 90° 산란 배열, 검출기: InGaAs에서 시료를 측정하였다. 측정 매개변수, 분리능 8cm⁻¹; 레이저 출력 0.95W, 스캔수 300. 각각의 결정성 이반드로네이트 다형체 A 및 B의 FT-라만 스펙트럼을 도 3 및 도 6에 나타내었다.

<58> 용해도 측정

<59> 각각의 결정성 이반드로네이트 다형체 A 및 B의 용해도를 여러 가지 용액에 대하여 측정하였다. 해당 다형체 A 또는 B 약 10g을 pH 2, pH 4(타이트리졸(Titrisol)-완충액, 시트레이트/HCl), 및 pH 7(메테인아민 완충액, HCl)의 3가지 다른 완충 용액에, 또는 물에 현탁하였다. 현탁액을 25°C에서 24시간 동안 교반하고 같은 온도에서 추가 24시간 동안 교반하지 않고 방치하였다. 하기 방법에 따라 적정하여 용해도를 계산하였다.

<60> 잔사를 여과하고 여과물 2ml을 취하고 타이트리플렉스(Titriplex) III 용액 5ml를 첨가하고 물로 100ml가 되도록 희석하였다. 이 용액 2ml을 자일레놀 오렌지 지시약 약 0.1ml에 첨가하고, 메테인아민 완충 용액 또는 0.1M 염화수소산을 소량 첨가하여 pH를 6.5로 조정하였다. 색이 황색에서 붉은 보라색으로 변할 때까지 Th-DCTA-자일레놀 오렌지 착체로 즉시 용액을 적정하였다. 종료점은 광도측정법으로 결정하였다.

<61> 결과를 하기 표에 요약한다:

	다형체 A 용해도(g/l)	다형체 B 용해도(g/l)*
pH 2	280	274
pH 4	276	278
pH 7	292	299
물	278	279

<62> * 적어도 부분적으로 다형체 A로의 전환중.

<63> 참조 실시예 1

<64> 3-(N-메틸-N-펜틸)아미노-1-하이드록시프로판-1,1-이포스포산 일나트륨염의 제조

<65> N-메틸-N-펜틸- β -알라닌 염산염 250g(1.19mol), 아인산 233g(2.84mol), 아인산 옥시클로라이드 151ml(1.65mol) 및 다이에틸 카보네이트 900ml를 단계적으로 80°C로 가열하였다. 계속된 가열 하에서 2시간 반응 시간 후, 혼합물을 60°C로 냉각하고 탈염수 1733ml를 첨가한 후, 90 내지 101°C에서 다이에틸 카보네이트/물의 공비혼합 증류를 행하였다. 탈염수 358ml를 첨가하고, 혼합물을 환류하고 물을 증류하여 제거하였다. 탈염수 316ml를 첨가하고 물을 2회 증류하여 제거하였다. 최종적으로, 탈염수 2040ml를 첨가하고 잔사를 24°C로 냉각하였다. 23°C에서 수산화 나트륨 용액(50%)으로 pH를 4.4로 조정하였다. 이어서, 에탄올 1100ml를 첨가하여 결정화를 시작시켰다. 현탁액을 21 내지 22°C에서 8시간 동안 교반하였다. 이어서, 고체를 분리하고, 차가운 에탄올/탈염수(7/5 V/V) 344ml로 세척하고, 이어서 아세톤/탈염수(5/2 V/V) 344ml로 세척하고, 60°C에서 건조하였다. 표제 생성물 315.6g(73.7%)을 무색 결정의 형태로 수득하였다.

<66> 분석(착물화법(complexometric) 적정): 100.6%(무수 및 용매 부재 기준으로 계산됨)

<67> 잔류 용매: 에탄올 2.3%(GC), 물 3.9%(KF)

<68> 참조 실시예 2

<69> 결정성 이반드로네이트 다형체 A의 제조

<70> 3-(*N*-메틸-*N*-펜틸)아미노-1-하이드록시프로판-1,1-이포스폰산 일나트륨염(참조 실시예 1에 따라 수득됨) 150g을 약 70 내지 90℃에서 탈염수 390ml에 용해하였다. 물 205ml를 증류하여 제거하였다. 여과 후, 여과물을 60℃로 냉각하고 45분 동안 교반하였다. 결정성 다형체 A의 방법에 의해 결정화를 개시하였다. 결정화 후, 미리 50℃로 가열한 탈염수/아세톤(290ml/518ml)의 혼합물을 교반하면서 첨가하였다. 이어서, 현탁액을 교반하면서 약 20 내지 25℃로 냉각하여 결정화를 완료하였다. 생성물을 분리하고 1:1(V/V) 비의 아세톤/탈염수 혼합물 50ml로 세척하였다. 생성물을 60℃에서 150 내지 20mbar의 진공에서 48시간 동안 건조하였다.

<71> 수율: 85%

<72> X-선 분말 회절에 의해 결정성 이반드로네이트 다형체 A로서 확인됨(도 4)

<73> 분석(착물화법 적정): 101.0%(무수 및 용매 부재 기준으로 계산됨)

<74> 실시예 1

<75> 결정성 이반드로네이트 다형체 B의 제조

<76> 3-(*N*-메틸-*N*-펜틸)아미노-1-하이드록시프로판-1,1-이포스폰산 일나트륨염(참조 실시예 1에 따라 수득됨) 55g을 탈염수 240ml에 용해하였다. 물 75ml를 증류하여 제거하였다. 여과 후, 남은 용액을 35℃로 만들고 아세톤 190ml를 20분 동안 첨가하였다. 이어서, 혼합물을 교반하면서 25℃ 이하로 냉각하여 결정화를 완료하였다. 생성물을 분리하고 1:1(V/V) 비의 아세톤/탈염수의 혼합물로 세척하였다. 생성물을 40℃에서 12시간 동안 및 60℃에서 24시간 동안 150 내지 20mbar의 진공에서 건조하였다.

<77> 수율: 81%

<78> X-선 분말 회절에 의해 결정성 이반드로네이트 다형체 B로서 확인됨(도 1)

<79> 실시예 2

<80> 결정성 이반드로네이트 B의 제조

<81> 3-(*N*-메틸-*N*-펜틸)아미노-1-하이드록시프로판-1,1-이포스폰산 일나트륨염(참조 실시예 1에 따라 수득됨) 55g을 탈염수 240ml에 용해하였다. 물 75ml를 증류하여 제거하였다. 여과 후, 남은 용액을 35℃로 만든 후, 아세톤 47ml를 첨가하고 결정성 이반드로네이트 다형체 B 0.5g에 의해 결정화를 개시한 후, 아세톤 144ml를 첨가하였다. 이어서, 혼합물을 교반하면서 25℃ 이하로 냉각하여 결정화를 완료하였다. 생성물을 분리하고 1:1(V/V) 비의 아세톤/탈염수의 혼합물로 세척하였다. 생성물을 40℃에서 12시간 동안 및 60℃에서 24시간 동안 150 내지 20mbar의 진공에서 건조하였다.

<82> 수율: 82%

<83> X-선 분말 회절에 의해 결정성 이반드로네이트 다형체 B로서 확인됨(도 1).

<84> 실시예 3

<85> 결정성 이반드로네이트 다형체 B의 제조

<86> 3-(*N*-메틸-*N*-펜틸)아미노-1-하이드록시프로판-1,1-이포스폰산 일나트륨염(참조 실시예 1에 따라 수득됨) 55g을 탈염수 240ml에 용해하였다. 물 75ml를 증류하여 제거하였다. 여과 후, 남은 용액을 35℃로 만들고 아세톤 382ml를 20분 동안 첨가하고 동시에 결정성 이반드로네이트 다형체 B 0.5g을 첨가하였다. 이어서, 혼합물을 교반하면서 25℃ 이하로 냉각하여 결정화를 완료하였다. 생성물을 분리하고 1:1(V/V) 비의 아세톤/탈염수의 혼합물로 세척하였다. 생성물을 40℃에서 12시간 동안 및 60℃에서 24시간 동안 150 내지 20mbar의 진공에서 건조하였다.

<87> 수율: 88%

<88> X-선 분말 회절에 의해 결정성 이반드로네이트 다형체 B로서 확인됨(도 1).

<89> 실시예 4

<90> 결정성 이반드로네이트 다형체 B의 제조

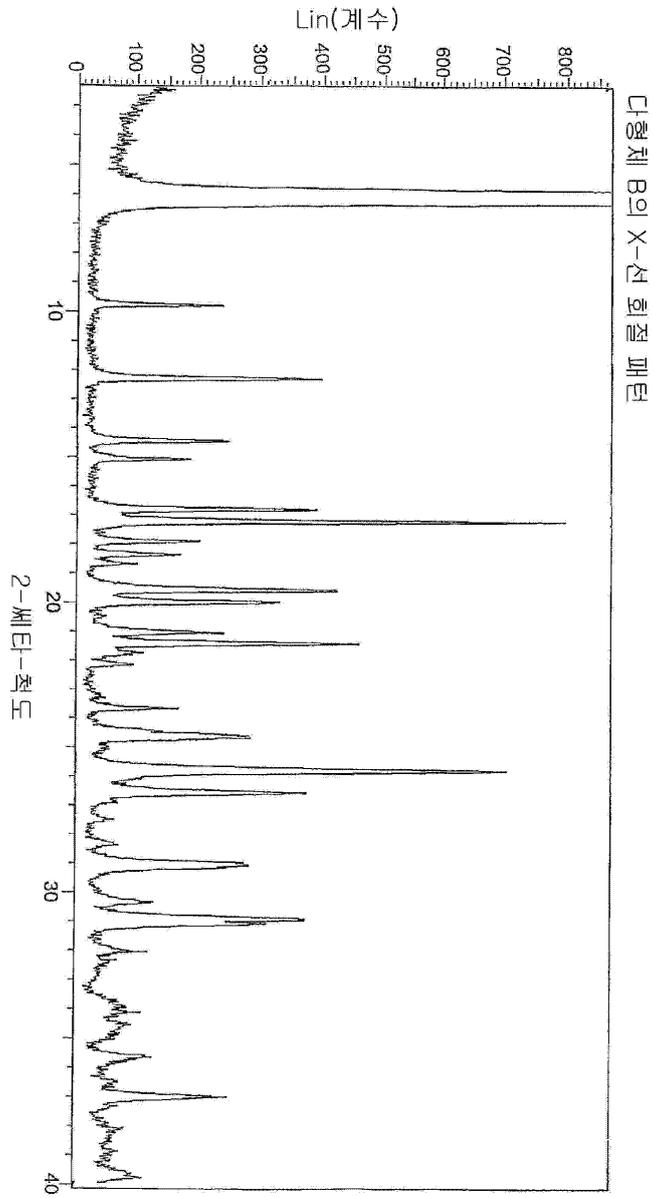
- <91> 이반드로네이트 일나트륨염(참조 실시예 1에 따라 수득됨) 55g을 탈염수 240ml에 용해하였다. 물 75ml를 증류하여 제거하였다. 여과 후, 남은 용액을 35℃로 만들고 테트라하이드로퓨란(THF) 190ml를 20분 동안 첨가하였다. 이어서, 혼합물을 교반하면서 25℃ 이하로 냉각하여 결정화를 완료하였다. 생성물을 분리하고 THF 20ml로 세척하였다. 생성물을 40℃에서 12시간 동안 및 60℃에서 24시간 동안 150 내지 10mbar의 진공에서 건조하였다.
- <92> 수율: 82%
- <93> X-선 분말 회절에 의해 결정성 이반드로네이트 다형체 B로서 확인됨(도 1).
- <94> 실시예 5
- <95> 결정성 이반드로네이트 다형체 B의 제조
- <96> 이반드로네이트 일나트륨염(참조 실시예 1에 따라 수득됨) 55g을 탈염수 240ml에 용해하였다. 물 75ml를 증류하여 제거하였다. 여과 후, 남은 용액을 35℃로 만든 후, 테트라하이드로퓨란(THF) 47ml를 첨가하고 이반드로네이트 결정 변형체 B 0.5g에 의해 결정화를 개시한 후, THF 143ml를 첨가하였다. 이어서, 혼합물을 교반하면서 25℃ 이하로 냉각하여 결정화를 완료하였다. 생성물을 분리하고 THF 20ml로 세척하였다. 생성물을 40℃에서 12시간 동안 및 60℃에서 24시간 동안 150 내지 10mbar의 진공에서 건조하였다.
- <97> 수율: 79%
- <98> X-선 분말 회절에 의해 결정성 이반드로네이트 다형체 B로서 확인됨(도 1).
- <99> 실시예 6
- <100> 이반드로네이트 일나트륨염, 일수화물 다형체 B의 제조
- <101> 이반드로네이트 일나트륨염(참조 실시예 1에 따라 수득됨) 55g을 탈염수 240ml에 용해하였다. 물 75ml를 증류하여 제거하였다. 여과 후, 남은 용액을 55℃로 만들고 테트라하이드로퓨란(THF) 190ml를 1시간 동안 첨가하였다. 이어서, 혼합물을 교반하면서 25℃ 이하로 냉각하여 결정화를 완료하였다. 생성물을 분리하고 THF 20ml로 세척하였다. 생성물을 40℃에서 12시간 동안 및 60℃에서 24시간 동안 150 내지 10mbar의 진공에서 건조하였다.
- <102> 수율: 78.5%
- <103> X-선 분말 회절에 의해 결정성 이반드로네이트 다형체 B로서 확인됨(도 1).

도면의 간단한 설명

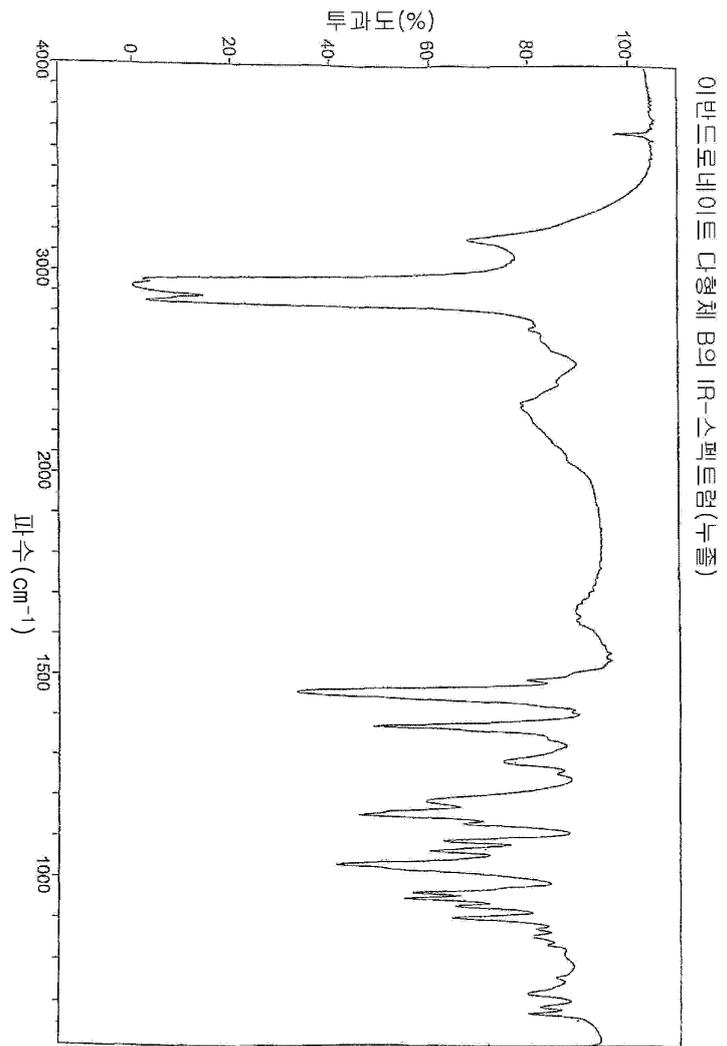
- <46> 도 1은 실시예 1에서 수득된 결정성 이반드로네이트 다형체 B의 X-선 회절 패턴을 보여준다.
- <47> 도 2는 결정성 이반드로네이트 다형체 B의 IR-스펙트럼을 보여준다.
- <48> 도 3은 이반드로네이트 다형체 B의 라만 스펙트럼을 보여준다.
- <49> 도 4는 참조 실시예 2에서 수득한 결정성 이반드로네이트 다형체 A의 X-선 회절 패턴을 보여준다.
- <50> 도 5는 결정성 이반드로네이트 다형체 A의 IR-스펙트럼을 보여준다.
- <51> 도 6은 결정성 이반드로네이트 다형체 A의 라만 스펙트럼을 보여준다.

도면

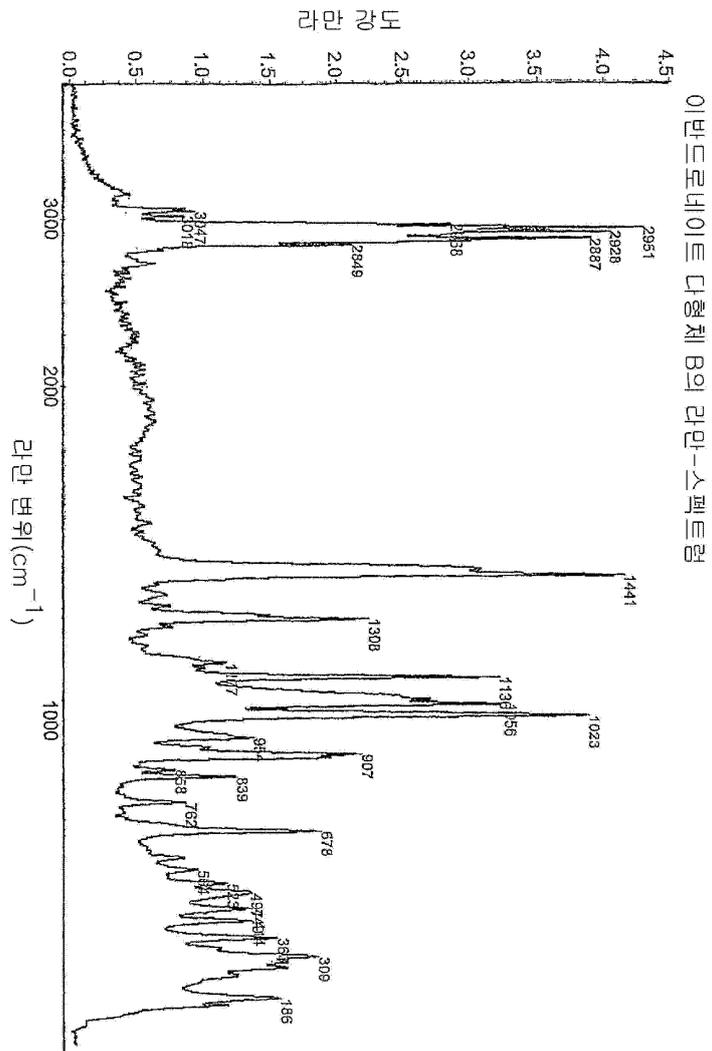
도면1



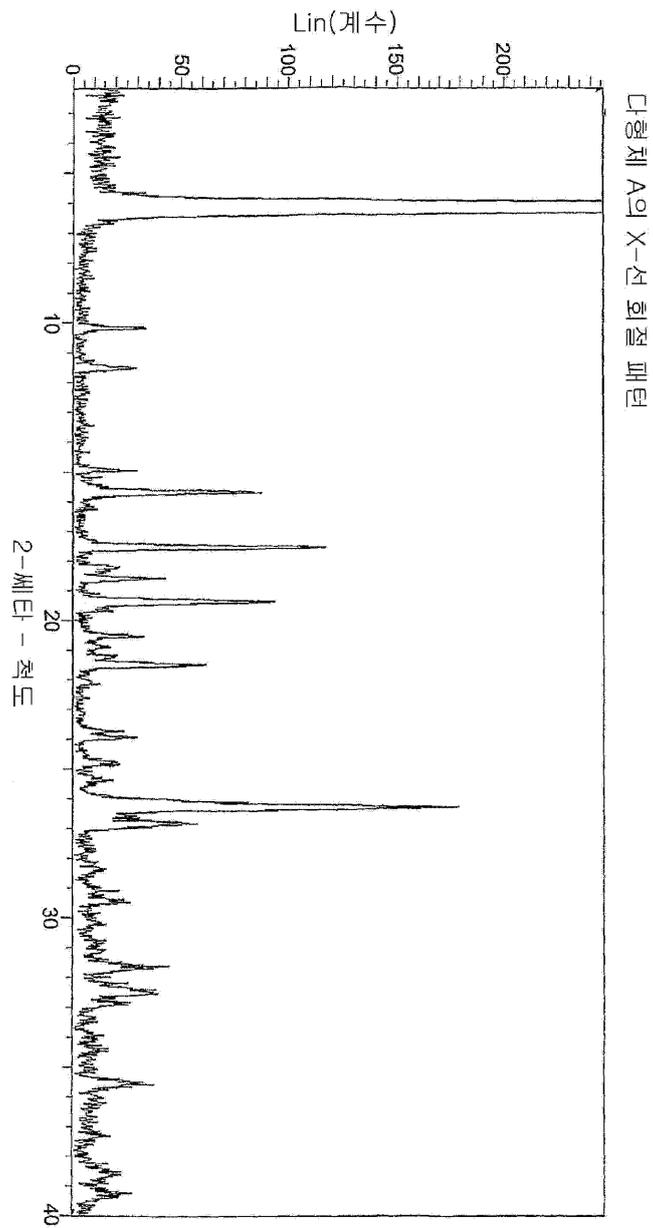
도면2



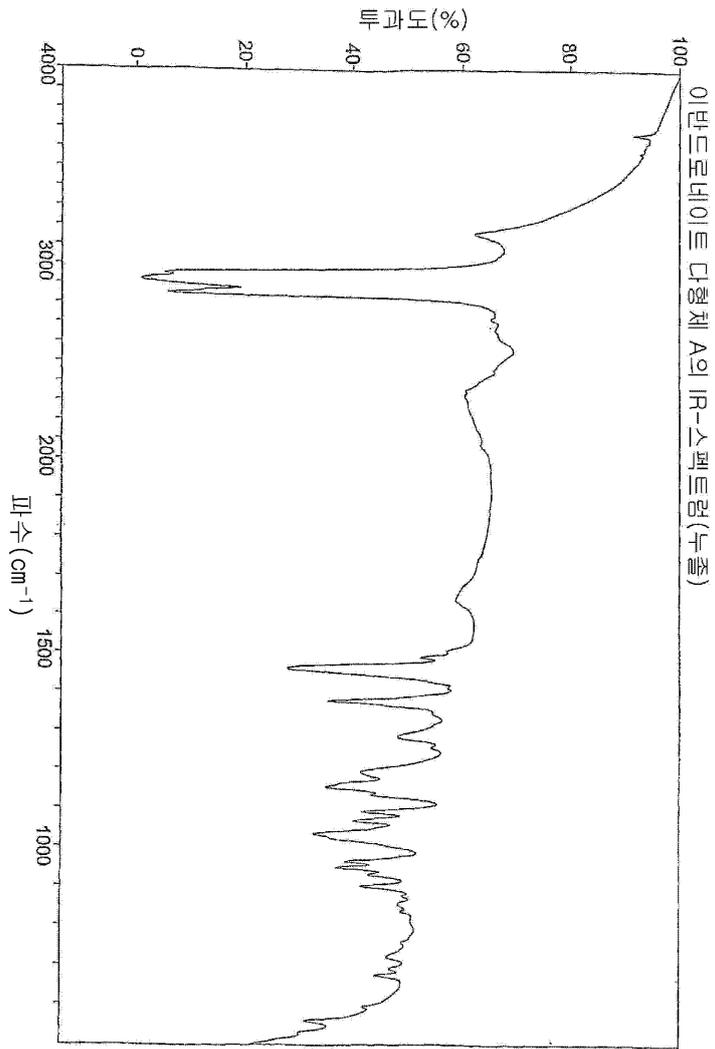
도면3



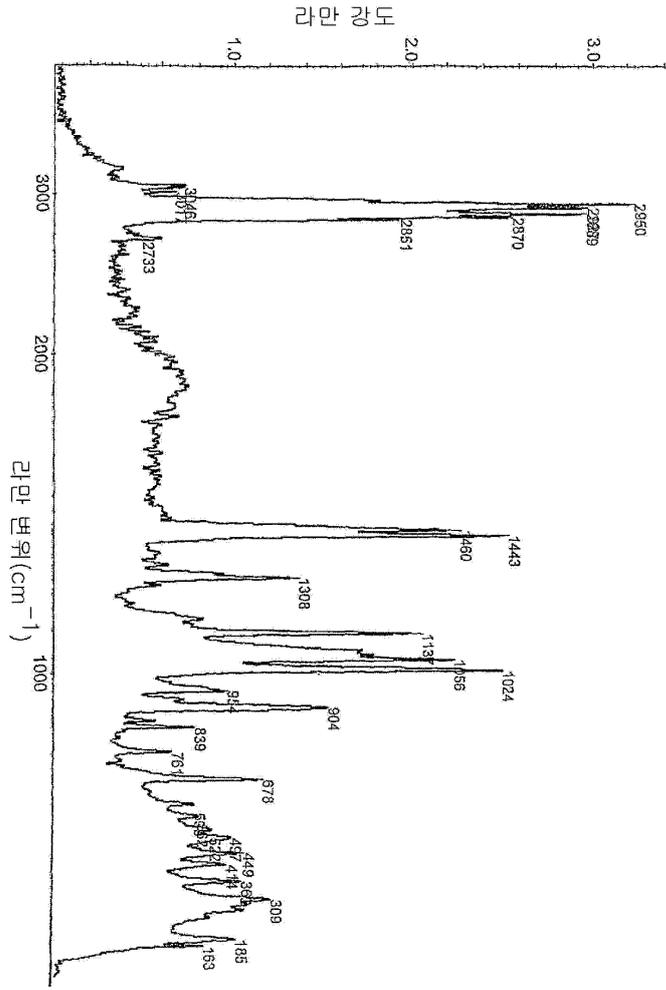
도면4



도면5



이반드론네이트 다형체 A의 라만-스펙트럼



도면6