

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第4559431号
(P4559431)

(45) 発行日 平成22年10月6日 (2010. 10. 6)

(24) 登録日 平成22年7月30日 (2010. 7. 30)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 F 9/38 (2006. 01)

C O 7 F 9/38 E

A 6 1 K 31/663 (2006. 01)

A 6 1 K 31/663

A 6 1 P 19/08 (2006. 01)

A 6 1 P 19/08

A 6 1 P 3/00 (2006. 01)

A 6 1 P 3/00

A 6 1 P 19/10 (2006. 01)

A 6 1 P 19/10

請求項の数 8 (全 37 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2006-536948 (P2006-536948)
 (86) (22) 出願日 平成17年8月23日 (2005. 8. 23)
 (65) 公表番号 特表2007-512237 (P2007-512237A)
 (43) 公表日 平成19年5月17日 (2007. 5. 17)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2005/030500
 (87) 国際公開番号 W02006/024024
 (87) 国際公開日 平成18年3月2日 (2006. 3. 2)
 審査請求日 平成18年4月21日 (2006. 4. 21)
 (31) 優先権主張番号 60/604, 026
 (32) 優先日 平成16年8月23日 (2004. 8. 23)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)
 (31) 優先権主張番号 60/690, 867
 (32) 優先日 平成17年6月16日 (2005. 6. 16)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(73) 特許権者 501079705
 テバ ファーマシューティカル インダス
 トリーズ リミティド
 イスラエル国, 4 9 1 3 1 ペターーティ
 クバ, ピー. オー. ボックス 3 1 9 0,
 バーゼル ストリート 5
 (74) 代理人 100099759
 弁理士 青木 篤
 (74) 代理人 100077517
 弁理士 石田 敬
 (74) 代理人 100087871
 弁理士 福本 積
 (74) 代理人 100087413
 弁理士 古賀 哲次

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 固体及び結晶イバンドロネートナトリウム及びその調製方法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

a) 6.2、25.9、26.7、31.1及び37.2±0.2°2 でのx - 線反射により特徴づけられる
 イバンドロネートナトリウム結晶形；および

b) 6.2、15.7、26.3、32.6及び35.6±0.2°2 でのx - 線反射により特徴づけられる
 イバンドロネートナトリウム結晶形

から成る群から選択されたイバンドロネートナトリウム結晶形。

【請求項 2】

フォームQQと称する、6.2、25.9、26.7、31.1及び37.2±0.2°2 でのx - 線反射によ
 り特徴づけられ、そして16.9、17.3、21.5、24.7及び29.2±0.2°2 でのx - 線反射によ
 りさらに特徴づけられる請求項 1 記載のイバンドロネートナトリウム結晶形。

【請求項 3】

図18に実質的に示されるような粉末x - 線回折図を有する請求項 2 記載のイバンドロネ
 ートナトリウム結晶形。

【請求項 4】

100 μ 以下の粒度分布を有する請求項 2 記載のイバンドロネートナトリウム結晶形。

【請求項 5】

60 μ 以下の粒度分布を有する請求項 4 記載のイバンドロネートナトリウム結晶形。

【請求項 6】

フォームTと称する、6.2、15.7、26.3、32.6及び35.6±0.2°2 でのx - 線反射により

10

20

特徴づけられ、そして17.6、19.4、26.9、31.7及び $38.7 \pm 0.2^\circ 2\theta$ でのx - 線反射によりさらに特徴づけられる請求項1記載のイバンドロネートナトリウム結晶形。

【請求項7】

図21に実質的に示されるような粉末x - 線回折図を有する請求項6記載のイバンドロネートナトリウム結晶形。

【請求項8】

請求項1乃至7のいずれか1項記載のイバンドロネートナトリウム及び医薬的に許容できるキャリアーを含んで成る医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

10

【0001】

発明の分野：

本発明は、イバンドロネートナトリウムの固体状態化学に関する。

【背景技術】

【0002】

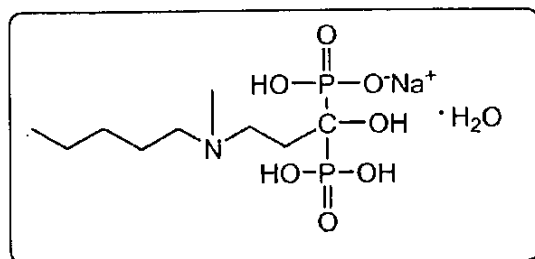
発明の背景：

イバンドロネートナトリウムについての実験式は、 $C_9H_{22}NO_7P_2Na \cdot H_2O$ である。イバンドロネートナトリウムの化学名称は、(1 - ヒドロキシ - 3 - (N - メチル - N - ペンチルアミノ)プロピリデン)ビスホスホン酸ナトリウム塩である。イバンドロネートナトリウムの化学構造は、次の通りである：

20

【0003】

【化1】

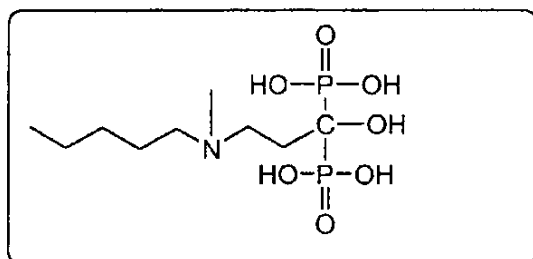


30

【0004】

イバンドロン酸 (IBD - Ac) の化学構造は、次の通りである：

【化2】



40

【0005】

イバンドロネートナトリウムは、脂肪族第三アミン側鎖により特徴づけられる第三 - 世代窒素含有ビスホスホネートである。イバンドロネートナトリウムは白色粉末である。

アメリカ特許第4,972,814号は、ジホスホン酸誘導体、その調製方法、及びそれを含む医薬組成物を開示する。

50

【 0 0 0 6 】

Boniva (商標) (イバンドロネートナトリウム) は、骨疾患、例えば悪性の高カルシウム血症、骨溶解、バジェット病、オステオポロシス及び転移性骨疾患の処理のために Hoffmann-La Roche により開発された。それは、2 ~ 3 ヶ月ごとに投与される静脈内注射として、及び経口製剤として利用できる。

Boniva (商標) はまた、癌関連の骨合併症のために、名称 Bondronat (商標) としてヨーロッパにおいて市販されている。Bondronat (商標) は、1mg のイバンドロン酸に応答する、1.125mg のイバンドロン酸ナトリウム塩一水和物を含む注入のための溶液のための 1ml の濃縮物を含むアンプルにおいて入手できる。

【 発明の開示 】

10

【 0 0 0 7 】

本発明は、イバンドロネートナトリウムの固体状態物性に関する。それらの性質は、イバンドロネートナトリウムが固体形で得られる条件を調節することにより影響され得る。固体状態の物性は、例えば微粉碎されて固形物の流動性を包含する。流動性は、材料が医薬生成物への加工の間、取り扱われる状況に影響を及ぼす。粉末化された化合物の粒子がお互い容易に流動しない場合、配合専門家は、滑剤、例えばコロイド状二酸化珪素、タルク、スターチ又はリン酸三カルシウムの使用を必要とする。

【 0 0 0 8 】

医薬化合物のもう 1 つの重要な固体状態の性質は、水性流体におけるその溶解速度である。患者の胃液における活性成分の溶解速度は、それが経口投与された活性成分が患者の血流に達することができる速度の上限に影響を及ぼすので、治療重要性を有する。溶解速度はまた、シロップ、エリキシル及び他の流体薬剤の配合においても考慮される。固形状態形の化合物はまた、圧縮に対するその挙動性及びその貯蔵安定性に影響を及ぼすことができる。

20

【 0 0 0 9 】

それらの実際的な物理学的特徴は、物質の特定の多形現象形を定義する、単位細胞における分子のコンホメーション及び配向により影響される。特定の多形現象形はまた、非晶性材料又はもう 1 つの多形現象形の熱挙動性とは異なる熱挙動性を生ぜしめることができる。熱挙動性は、細管融点、熱重量分析 (TGA) 及び示差走査熱量計 (DSC) のような技法により実験室で測定され、そしていくつかの多形現象形と他の形を区別するために使用され得る。特定の多形現象形は、粉末 X - 線回折、固形状態 ^{13}C NMR 分光法及び赤外分光法により検出できる明白な分光性質を生ぜしめることができる。

30

【 0 0 1 0 】

一般的に、結晶性固形物は、非晶性形及び低い結晶度を有する形よりも改良された化学的及び物理的安定性を有する。それらはまた、改良された溶解性、吸湿性、バルク性質及び/又は流動性を示すことができる。

新規多形現象形の医薬的に有用な化合物の発現は、医薬生成物の性能特徴を改良するための新規機会を提供する。配合科学者は例えば、標的化された開放プロフィール又は他の所望する特性を有する医薬用量形の薬剤の企画のために利用できることが、材料のレパートリーを拡大する。追加の多形現象形のイバンドロネートナトリウムに関する必要性が当業者に存在する。

40

【 0 0 1 1 】

発明の要約：

1 つの観点においては、本発明は、イバンドロネートナトリウムの新規結晶形、イバンドロネートナトリウムの非晶形、及びそれらの形の調製方法を提供する。

もう 1 つの観点においては、本発明は固体結晶性イバンドロネートナトリウム溶媒化合物を提供する。

もう 1 つの観点においては、本発明は固体結晶性イバンドロネートナトリウムアルコールを提供する。

もう 1 つの観点においては、本発明は固体結晶性イバンドロネートナトリウムエタノラ

50

ートを提供する。

【0012】

もう1つの観点においては、本発明は固体結晶性イバンドロネートナトリウムブタノラートを提供する。

もう1つの観点においては、本発明は、約4.7、5.0、17.2、18.3及び $19.5 \pm 0.2^\circ 2$ でのx-線粉末回折反射により特徴づけられる、フォームCと称する固体結晶性イバンドロネートナトリウムを提供する。フォームCは、モノエタノラートとして存在することができる。

【0013】

もう1つの観点においては、本発明は、約4.8、9.3、18.5、23.1及び $36.1 \pm 0.2^\circ 2$ でのx-線粉末回折反射により特徴づけられる、フォームDと称する固体結晶性イバンドロネートナトリウムを提供する。フォームDは、モノエタノラートとして存在することができる。

10

もう1つの観点においては、本発明は、約4.6、4.8、5.3、9.3及び $34.7 \pm 0.2^\circ 2$ でのx-線粉末回折反射により特徴づけられる、フォームEと称する固体結晶性イバンドロネートナトリウムを提供する。フォームEは、モノエタノラートとして存在することができる。

【0014】

もう1つの観点においては、本発明は、約4.9、5.1、6.0、20.0及び $36.4 \pm 0.2^\circ 2$ でのx-線粉末回折反射により特徴づけられる、フォームFと称する固体結晶性イバンドロネートナトリウムを提供する。

20

もう1つの観点においては、本発明は、約4.7、9.2、17.4、18.4及び $19.9 \pm 0.2^\circ 2$ でのx-線粉末回折反射により特徴づけられる、フォームGと称する固体結晶性イバンドロネートナトリウムを提供する。

【0015】

もう1つの観点においては、本発明は、約4.8、5.7、17.3、19.5及び $26.0 \pm 0.2^\circ 2$ でのx-線粉末回折反射により特徴づけられる、フォームHと称する固体結晶性イバンドロネートナトリウムを提供する。

もう1つの観点においては、本発明は、約4.6、9.2、18.3、19.6及び $25.6 \pm 0.2^\circ 2$ でのx-線粉末回折反射により特徴づけられる、フォームJと称する固体結晶性イバンドロネートナトリウムを提供する。

30

【0016】

もう1つの観点においては、本発明は、約5.0、5.9、17.2、20.0及び $25.9 \pm 0.2^\circ 2$ でのx-線粉末回折反射により特徴づけられる、フォームKと称する固体結晶性イバンドロネートナトリウムを提供する。

もう1つの観点においては、本発明は、約5.1、6.1、17.3、20.1及び $21.5 \pm 0.2^\circ 2$ でのx-線粉末回折反射により特徴づけられる、フォームK2と称する固体結晶性イバンドロネートナトリウムを提供する。

【0017】

もう1つの観点においては、本発明は、約5.1、6.2、17.3、19.7及び $20.1 \pm 0.2^\circ 2$ でのx-線粉末回折反射により特徴づけられる、フォームK3と称する固体結晶性イバンドロネートナトリウムを提供する。

40

もう1つの観点においては、本発明は、約5.0、6.1、17.2、25.7及び $30.9 \pm 0.2^\circ 2$ でのx-線粉末回折反射により特徴づけられる、フォームQと称する固体結晶性イバンドロネートナトリウムを提供する。

【0018】

もう1つの観点においては、本発明は、約4.7、6.0、17.2、26.2及び $31.0 \pm 0.2^\circ 2$ でのx-線粉末回折反射により特徴づけられる、フォームQ1と称する固体結晶性イバンドロネートナトリウムを提供する。

もう1つの観点においては、本発明は、約4.9、6.2、25.9、31.0及び $37.1 \pm 0.2^\circ 2$ で

50

のx - 線粉末回折反射により特徴づけられる、フォームQ2と称する固体結晶性イバンドロネートナトリウムを提供する。

【0019】

もう1つの観点においては、本発明は、約5.9、17.1、19.6、20.2及び $21.3 \pm 0.2^\circ 2$ でのx - 線粉末回折反射により特徴づけられる、フォームQ3と称する固体結晶性イバンドロネートナトリウムを提供する。

もう1つの観点においては、本発明は、約6.1、17.2、19.6、20.3及び $21.4 \pm 0.2^\circ 2$ でのx - 線粉末回折反射により特徴づけられる、フォームQ4と称する固体結晶性イバンドロネートナトリウムを提供する。

【0020】

もう1つの観点においては、本発明は、約6.1、17.2、19.6、20.1及び $21.5 \pm 0.2^\circ 2$ でのx - 線粉末回折反射により特徴づけられる、フォームQ5と称する固体結晶性イバンドロネートナトリウムを提供する。

もう1つの観点においては、本発明は、約6.1、17.3、19.6、21.5及び $30.8 \pm 0.2^\circ 2$ でのx - 線粉末回折反射により特徴づけられる、フォームQ6と称する固体結晶性イバンドロネートナトリウムを提供する。

【0021】

もう1つの観点においては、本発明は、約6.2、25.9、26.7、31.1及び $37.2 \pm 0.2^\circ 2$ でのx - 線粉末回折反射により特徴づけられる、フォームQQと称する固体結晶性イバンドロネートナトリウムを提供する。

もう1つの観点においては、本発明は、約5.3、6.0、17.2、18.7及び $20.0 \pm 0.2^\circ 2$ でのx - 線粉末回折反射により特徴づけられる、フォームRと称する固体結晶性イバンドロネートナトリウムを提供する。フォームRは、モノエタノラートとして存在することができる。

【0022】

もう1つの観点においては、本発明は、約4.8、5.1、5.3、5.4及び $6.1 \pm 0.2^\circ 2$ でのx - 線粉末回折反射により特徴づけられる、フォームSと称する固体結晶性イバンドロネートナトリウムを提供する。フォームSは、モノエタノラートとして存在することができる。

もう1つの観点においては、本発明は、約6.2、15.7、26.3、32.6及び $35.6 \pm 0.2^\circ 2$ でのx - 線粉末回折反射により特徴づけられる、フォームTと称する固体結晶性イバンドロネートナトリウムを提供する。

さらにもう1つの観点においては、本発明は、固体非晶性イバンドロネートナトリウムを提供する。

【発明を実施するための最良の形態】

【0023】

発明の特定の記載：

本発明は、イバンドロネートナトリウムの新規結晶形、及びイバンドロネートナトリウムの非晶形を提供する。1つの態様においては、本発明は、他の結晶形を実質的含まない、すなわち約5%以下のもう1つの結晶形を含む個々の結晶形を提供する。本発明はまた、それぞれ記載されるイバンドロネートナトリウムの固体形の調製方法を提供する。

本発明はまた、イバンドロネートナトリウムの溶媒和物形を提供する。そのような溶媒和物に関する溶媒含有率の範囲は、下記に定義される：

【0024】

溶媒和物形： 溶媒含有率の範囲（重量による）

1/3エタノラート	4-5%
モノエタノラート	8-12%
ヘミブタノラート	8-10%

本発明は、固体結晶性イバンドロネートナトリウムアルコラートを提供する。

本発明は、固体結晶性イバンドロネートナトリウムエタノラートを提供する。本発明は

10

20

30

40

50

また、固体結晶性イバンドロネートナトリウムヘミブタノラートを提供する。

【 0 0 2 5 】

1つの態様においては、本発明は、フォームCと称するイバンドロネートナトリウム固体結晶形を提供する。フォームCは、4.7、5.0、17.2、18.3及び $19.5 \pm 0.2^\circ 2$ でのx - 線粉末解析反射により特徴づけられる。フォームCはさらに、17.6、19.7、20.2、20.6及び $23.8 \pm 0.2^\circ 2$ でのx - 線粉末回折反射により特徴づけられる。図1は、フォームCについての代表的な粉末x - 線回折図を示す。フォームCは、一水和物及び/又はモノエタノラートであり得る。フォームCは、約15～約16%の重量損失を示すTGAによりさらに特徴づけられ得る。

【 0 0 2 6 】

もう1つの態様においては、本発明は、フォームDと称するイバンドロネートナトリウム固体結晶形を提供する。フォームDは、4.8、9.3、18.5、23.1及び $36.1 \pm 0.2^\circ 2$ でのx - 線粉末解析反射により特徴づけられる。フォームDはさらに、15.3、19.9、26.3、27.2及び $30.4 \pm 0.2^\circ 2$ でのx - 線粉末回折反射により特徴づけられる。図2は、フォームDについての代表的な粉末x - 線回折図を示す。フォームDは、六水和物であり得る。フォームDは、約24～約26%の重量損失を示すTGAによりさらに特徴づけられ得る。

【 0 0 2 7 】

もう1つの態様においては、本発明は、フォームEと称するイバンドロネートナトリウム固体結晶形を提供する。フォームEは、4.6、4.8、5.3、9.3及び $34.7 \pm 0.2^\circ 2$ でのx - 線粉末解析反射により特徴づけられる。フォームEはさらに、18.6、23.3、24.5、27.1及び $30.1 \pm 0.2^\circ 2$ でのx - 線粉末回折反射により特徴づけられる。図3は、フォームEについての代表的な粉末x - 線回折図を示す。フォームEは、ヘミブタノラート及び/又はセスキ水和物であり得る。フォームEは、約14～約21%の重量損失を示すTGAによりさらに特徴づけられ得る。

【 0 0 2 8 】

もう1つの態様においては、本発明は、フォームFと称するイバンドロネートナトリウム固体結晶形を提供する。フォームFは、4.9、5.1、6.0、20.0及び $36.4 \pm 0.2^\circ 2$ でのx - 線粉末解析反射により特徴づけられる。フォームFはさらに、18.6、26.0、28.5、30.4及び $31.3 \pm 0.2^\circ 2$ でのx - 線粉末回折反射により特徴づけられる。図4は、フォームFについての代表的な粉末x - 線回折図を示す。フォームFは、約10～約32%の重量損失を示すTGAによりさらに特徴づけられ得る。

【 0 0 2 9 】

もう1つの態様においては、本発明は、フォームGと称するイバンドロネートナトリウム固体結晶形を提供する。フォームGは、4.7、9.2、17.4、18.4及び $19.9 \pm 0.2^\circ 2$ でのx - 線粉末解析反射により特徴づけられる。フォームGはさらに、10.1、15.2、18.7、26.3及び $27.1 \pm 0.2^\circ 2$ でのx - 線粉末回折反射により特徴づけられる。図5は、フォームGについての代表的な粉末x - 線回折図を示す。フォームGは、六水和物であり得る。フォームGは、約22～約25%の重量損失を示すTGAによりさらに特徴づけられ得る。

【 0 0 3 0 】

もう1つの態様においては、本発明は、フォームHと称するイバンドロネートナトリウム固体結晶形を提供する。フォームHは、4.8、5.7、17.3、19.5及び $26.0 \pm 0.2^\circ 2$ でのx - 線粉末解析反射により特徴づけられる。フォームHはさらに、18.5、20.1、23.8、31.1及び $37.1 \pm 0.2^\circ 2$ でのx - 線粉末回折反射により特徴づけられる。図6は、フォームHについての代表的な粉末x - 線回折図を示す。フォームHは、約13～約16%の重量損失を示すTGAによりさらに特徴づけられ得る。

【 0 0 3 1 】

もう1つの態様においては、本発明は、フォームJと称するイバンドロネートナトリウム固体結晶形を提供する。フォームJは、4.6、9.2、18.3、19.6及び $25.6 \pm 0.2^\circ 2$ でのx - 線粉末解析反射により特徴づけられる。フォームJはさらに、17.5、18.9、21.7、22.9及び $29.5 \pm 0.2^\circ 2$ でのx - 線粉末回折反射により特徴づけられる。図7は、フォームJ

10

20

30

40

50

についての代表的な粉末 x - 線回折図を示す。フォームJは、六水和物であり得る。フォームJは、約22～約23%の重量損失を示すTGAによりさらに特徴づけられ得る。

【0032】

もう1つの態様においては、本発明は、フォームKと称するイバンドロネートナトリウム固体結晶形を提供する。フォームKは、5.0、5.9、17.2、20.0及び $25.9 \pm 0.2^\circ 2$ でのx - 線粉末解析反射により特徴づけられる。フォームKはさらに、18.5、19.7、21.4、26.5及び $31.1 \pm 0.2^\circ 2$ でのx - 線粉末回折反射により特徴づけられる。図8は、フォームKについての代表的な粉末 x - 線回折図を示す。フォームKは、約10～約15%の重量損失を示すTGAによりさらに特徴づけられ得る。

【0033】

もう1つの態様においては、本発明は、フォームK2と称するイバンドロネートナトリウム固体結晶形を提供する。フォームK2は、5.1、6.1、17.3、20.1及び $21.5 \pm 0.2^\circ 2$ でのx - 線粉末解析反射により特徴づけられる。フォームK2はさらに、18.6、19.6、26.1、26.8及び $31.1 \pm 0.2^\circ 2$ でのx - 線粉末回折反射により特徴づけられる。図9は、フォームK2についての代表的な粉末 x - 線回折図を示す。フォームK2は、約9～約10%の重量損失を示すTGAによりさらに特徴づけられ得る。

【0034】

もう1つの態様においては、本発明は、フォームK3と称するイバンドロネートナトリウム固体結晶形を提供する。フォームK3は、5.1、6.2、17.3、19.7及び $20.1 \pm 0.2^\circ 2$ でのx - 線粉末解析反射により特徴づけられる。フォームK3はさらに、18.5、21.5、23.8、25.8及び $31.1 \pm 0.2^\circ 2$ でのx - 線粉末回折反射により特徴づけられる。図10は、フォームK3についての代表的な粉末 x - 線回折図を示す。フォームK3は、約7～約8%の重量損失を示すTGAによりさらに特徴づけられ得る。

【0035】

もう1つの態様においては、本発明は、フォームQと称するイバンドロネートナトリウム固体結晶形を提供する。フォームQは、5.0、6.1、17.2、25.7及び $30.9 \pm 0.2^\circ 2$ でのx - 線粉末解析反射により特徴づけられる。フォームQはさらに、16.8、21.4、26.7、29.1及び $36.9 \pm 0.2^\circ 2$ でのx - 線粉末回折反射により特徴づけられる。図11は、フォームQについての代表的な粉末 x - 線回折図を示す。フォームQは、一水和物～六水和物であり得る。フォームQは、約5～約25%の重量損失を示すTGAによりさらに特徴づけられ得る。

【0036】

もう1つの態様においては、本発明は、フォームQ1と称するイバンドロネートナトリウム固体結晶形を提供する。フォームQ1は、4.7、6.0、17.2、26.2及び $31.0 \pm 0.2^\circ 2$ でのx - 線粉末解析反射により特徴づけられる。フォームQ1はさらに、19.5、21.4、25.8、29.1及び $37.1 \pm 0.2^\circ 2$ でのx - 線粉末回折反射により特徴づけられる。図12及び12aは、フォームQ1についての代表的な粉末 x - 線回折図を示す。フォームQ1は、二水和物～三水和物であり得る。フォームQ1は、約9～約16%の重量損失を示すTGAによりさらに特徴づけられ得る。

【0037】

もう1つの態様においては、本発明は、フォームQ2と称するイバンドロネートナトリウム固体結晶形を提供する。フォームQ2は、4.9、6.2、25.9、31.0及び $37.1 \pm 0.2^\circ 2$ でのx - 線粉末解析反射により特徴づけられる。フォームQ2はさらに、16.9、17.3、19.0、26.6及び $29.2 \pm 0.2^\circ 2$ でのx - 線粉末回折反射により特徴づけられる。図13及び13aは、フォームQ2についての代表的な粉末 x - 線回折図を示す。フォームQ2は、二水和物～四水和物であり得る。フォームQ2は、約8～約17%の重量損失を示すTGAによりさらに特徴づけられ得る。

【0038】

もう1つの態様においては、本発明は、フォームQ3と称するイバンドロネートナトリウム固体結晶形を提供する。フォームQ3は、5.9、17.1、19.6、20.2及び $21.3 \pm 0.2^\circ 2$ でのx - 線粉末解析反射により特徴づけられる。フォームQ3はさらに、18.0、18.5、23.6、

10

20

30

40

50

24.7及び $30.8 \pm 0.2^\circ 2$ でのx - 線粉末回折反射により特徴づけられる。図14は、フォームQ3についての代表的な粉末x - 線回折図を示す。フォームQ3は、約7～約9%の重量損失を示すTGAによりさらに特徴づけられ得る。

【0039】

もう1つの態様においては、本発明は、フォームQ4と称するイバンドロネートナトリウム固体結晶形を提供する。フォームQ4は、6.1、17.2、19.6、20.3及び $21.4 \pm 0.2^\circ 2$ でのx - 線粉末解析反射により特徴づけられる。フォームQ4はさらに、16.9、18.1、18.5、23.7及び $24.8 \pm 0.2^\circ 2$ でのx - 線粉末回折反射により特徴づけられる。図15は、フォームQ4についての代表的な粉末x - 線回折図を示す。フォームQ4は、約7～約8%の重量損失を示すTGAによりさらに特徴づけられ得る。

10

【0040】

もう1つの態様においては、本発明は、フォームQ5と称するイバンドロネートナトリウム固体結晶形を提供する。フォームQ5は、6.1、17.2、19.6、20.1及び $21.5 \pm 0.2^\circ 2$ でのx - 線粉末解析反射により特徴づけられる。フォームQ5はさらに、16.8、24.7、25.7、29.0及び $30.9 \pm 0.2^\circ 2$ でのx - 線粉末回折反射により特徴づけられる。図16は、フォームQ5についての代表的な粉末x - 線回折図を示す。フォームQ5は、約5～約11%の重量損失を示すTGAによりさらに特徴づけられ得る。

【0041】

もう1つの態様においては、本発明は、フォームQ6と称するイバンドロネートナトリウム固体結晶形を提供する。フォームQ6は、6.1、17.3、19.6、21.5及び $30.8 \pm 0.2^\circ 2$ でのx - 線粉末解析反射により特徴づけられる。フォームQ6はさらに、16.9、20.2、25.6、26.9及び $29.1 \pm 0.2^\circ 2$ でのx - 線粉末回折反射により特徴づけられる。図17は、フォームQ6についての代表的な粉末x - 線回折図を示す。フォームQ6は、約9～約10%の重量損失を示すTGAによりさらに特徴づけられ得る。

20

【0042】

もう1つの態様においては、本発明は、フォームQQと称するイバンドロネートナトリウム固体結晶形を提供する。フォームQQは、6.2、25.9、26.7、31.1及び $37.2 \pm 0.2^\circ 2$ でのx - 線粉末解析反射により特徴づけられる。フォームQQはさらに、16.9、17.3、21.5、24.7及び $29.2 \pm 0.2^\circ 2$ でのx - 線粉末回折反射により特徴づけられる。図18は、フォームQQについての代表的な粉末x - 線回折図を示す。この結晶形は、例えば40 での100%相対的湿度下で3日間、貯蔵される場合、5%以上、他の多形現象形に転換しない。フォームQQはまた、 100μ 以下、好ましくは 60μ 以下の粒度分布を有する。フォームQQは、一水和物～三水和物の範囲で存在することができる。フォームQQは、約5～約12%の重量損失を示すTGAによりさらに特徴づけられ得る。

30

【0043】

光学顕微鏡は、粒子の最大サイズ及び形状を直接的に観察し、そして評価するために使用され得る。材料の懸濁液（シリコン流体におけるサンプルとしての）がスライド上に配置され、そして顕微鏡の異なったレンズにより観察される。粒子のサイズは、検量された内部規則により評価され得る。

【0044】

もう1つの態様においては、本発明は、フォームRと称するイバンドロネートナトリウム固体結晶形を提供する。フォームRは、5.3、6.0、17.2、18.7及び $20.0 \pm 0.2^\circ 2$ でのx - 線粉末解析反射により特徴づけられる。フォームRはさらに、20.5、25.0、26.5、29.1及び $31.0 \pm 0.2^\circ 2$ でのx - 線粉末回折反射により特徴づけられる。図19は、フォームRについての代表的な粉末x - 線回折図を示す。フォームRは、ヘミエタノラート及び/又は一水和物であり得る。フォームRは、約10～約11%の重量損失を示すTGAによりさらに特徴づけられ得る。

40

【0045】

もう1つの態様においては、本発明は、フォームSと称するイバンドロネートナトリウム固体結晶形を提供する。フォームSは、4.8、5.1、5.3、5.4及び $6.1 \pm 0.2^\circ 2$ でのx -

50

線粉末解析反射により特徴づけられる。フォームSはさらに、10.5, 21.0, 26.3, 33.0及び $38.2 \pm 0.2^\circ 2\theta$ でのx-線粉末回折反射により特徴づけられる。図20及び20aは、フォームSについての代表的な粉末x-線回折図を示す。フォームSは、ヘミエタノラート及び/又は一水和物であり得る。フォームSは、約11~約12%の重量損失を示すTGAによりさらに特徴づけられ得る。

【0046】

もう1つの態様においては、本発明は、フォームTと称するイバンドロネートナトリウム固体結晶形を提供する。フォームTは、6.2, 15.7, 26.3, 32.6及び $35.6 \pm 0.2^\circ 2\theta$ でのx-線粉末解析反射により特徴づけられる。フォームTはさらに、17.6, 19.4, 26.9, 31.7及び $38.7 \pm 0.2^\circ 2\theta$ でのx-線粉末回折反射により特徴づけられる。図21は、フォームTについての代表的な粉末x-線回折図を示す。フォームTは、約5~約7%の重量損失を示すTGAによりさらに特徴づけられ得る。

10

【0047】

もう1つの態様においては、本発明は固体非晶性イバンドロネートナトリウムを提供する。図22は、非晶性イバンドロネートナトリウムについての代表的な粉末x-線回折図を示す。非晶形はさらに、約6.8~約24.4%の重量損失を示すTGAにより特徴づけられる。

もう1つの態様においては、本発明は、イバンドロネートナトリウムを溶媒に溶解し、そしてその反応混合物がイバンドロネートナトリウムの結晶形を単離する段階を包含する、イバンドロネートナトリウム結晶形の調製方法を提供する。

【0048】

20

もう1つの態様においては、本発明は、水酸化ナトリウムとイバンドロン酸、好ましくは非晶性イバンドロン酸、及び溶媒とを組合し、そしてその組合せからイバンドロネートナトリウムの結晶形を単離する段階を包含する、イバンドロネートナトリウムの結晶形の調製方法を提供する。溶媒は、有機溶媒、例えば C_3 - C_7 ケトン又はエステル、 C_1 - C_3 アルコール又はアセトニトリル；水；又はそれらの混合物であり得る。本発明のこの態様への使用のための好ましい溶媒は、アセトン、メタノール、エタノール、イソプロパノール、アセトニトリル、水及びそれらの混合物を包含する。水酸化ナトリウムは、固体又は水性であり得るか、又は好ましくは水酸化ナトリウムは、水酸化ナトリウム及びイバンドロン酸が組み合わされる溶媒における溶液において存在する。結晶性イバンドロネートナトリウムは好ましくは、約3~約5、好ましくは4のpHを有する溶液から沈殿せしめられる。

30

【0049】

初期組合せは、溶液であり得、そして通常、溶液である。前記方法はさらに、溶媒と抗溶媒との組合せを包含する。本明細書において使用される場合、抗溶媒とは、溶液から物質Xのより急速な、又は抗溶媒なしでの同じ条件下で同じ溶媒からのXの沈殿よりも高い程度の沈殿を引起す液体である。溶媒は、抗溶媒に添加され得るか、又は逆もまた同じである。抗溶媒は、滴下され得るか、又はすべて一度に添加され得る。抗溶媒は例えば、有機溶媒、例えば C_3 - C_7 ケトン又はエステル、例えばアセトン； C_1 - C_4 アルコール、例えばメタノール、エタノール、イソプロパノール、1-ブタノール又は2-ブタノール；DMSO；アセトニトリル；テトラヒドロフラン；又は C_5 - C_7 環状又は非環式飽和炭化水素、例えばヘキサンであり得る。

40

【0050】

前記方法はまた、前記組合せ（溶液であり得る）を加熱し、そして/又はその組合せを冷却することを包含する。例えば、前記組合せは、室温以上の温度、約50~約130の温度、好ましくは、ほぼ還流温度に加熱され得る。前記組合せは、ほぼ室温~約0の温度、好ましくはほぼ室温に冷却され得る。溶液は、一度に又は段階的に冷却され得る。冷却段階がイバンドロン酸及びNaOHによる開始する方法に使用される場合、溶液は好ましくは、段階的に、最も好ましくは、最初に室温に冷却し、そして次に、氷浴によりさらに冷却することにより冷却される。

【0051】

好ましくは、前記組合せは、溶液であり、そして前記溶液は、完全な沈殿を促進するた

50

めに、1又は複数の段階の間、攪拌される。好ましくは、溶液は、1又は複数の段階の間、約10分～約72時間、好ましくは約1～約20時間、最も好ましくは約16時間、攪拌される。

【0052】

結晶形の単離は、当業界において知られているいずれかの手段により行われ得る。例えば、結晶形は、吸引濾過により単離され得る。前記方法はまた、沈殿した結晶形の洗浄及び/又は乾燥を包含することができる。例えば、結晶形は、溶解のために使用される同じ溶媒により洗浄され得る。それは、約50 で約24時間、真空オープンにおいて乾燥され得るか、又はそれは蒸発により乾燥され得る。

【0053】

1つの態様においては、本発明は、イバンドロネートナトリウムをジメチルスルホキシド(DMSO)に溶解し、溶液を形成し、その溶液とブタノールとを組合し、スラリーを形成し、そしてそのスラリーからイバンドロネートナトリウムフォームCを単離する段階を包含する、イバンドロネートナトリウムフォームCの調製方法を提供する。好ましくは、前記溶液は約120～約125 の温度に加熱される。好ましくは、スラリーは、前記過熱された温度で約1～約5時間、より好ましくは3時間、攪拌される。好ましくは、前記方法はさらに、スラリーをほぼ室温に冷却することを包含する。

【0054】

1つの態様においては、本発明は、イバンドロネートナトリウムを水に溶解し、溶液を形成し、その溶液とアセトンとを組合し、スラリーを形成し、そしてそのスラリーから結晶性イバンドロネートナトリウムを単離する段階を包含する、イバンドロネートナトリウムフォームDの調製方法を提供する。好ましくは、スラリーは、ほぼ還流温度で約1～約5時間、より好ましくは4.5時間、攪拌される。好ましくは、前記方法はさらに、スラリーをほぼ室温に冷却することを包含する。

【0055】

1つの態様においては、本発明は、イバンドロネートナトリウムを水に溶解し、溶液を形成し、その溶液とメタノール又は1-ブタノールとを組合し、スラリーを形成し、そしてそのスラリーからイバンドロネートナトリウムフォームEを単離する段階を包含する、イバンドロネートナトリウムフォームEの調製方法を提供する。前記工程が溶液の加熱を包含する場合、溶液は好ましくは、ほぼ還流温度に加熱される。溶液が加熱される場合、スラリーは好ましくは、ほぼ還流温度で約1～約5時間、より好ましくは約4～約4.5時間、攪拌される。加熱されたスラリーは、さらに、ほぼ室温に冷却され得る。任意には、1-ブタノールが使用される場合、その方法は、ほぼ室温で行われる。

【0056】

1つの態様においては、本発明は、イバンドロネートナトリウムを水に溶解し、溶液を形成し、その溶液とイソプロパノールとを組合し、スラリーを形成し、そしてそのスラリーから結晶性イバンドロネートナトリウムフォームFを単離する段階を包含する、イバンドロネートナトリウムフォームFの調製方法を提供する。好ましくは、スラリーは、ほぼ還流温度で約1～約5時間、より好ましくは4時間、攪拌される。好ましくは、前記方法はさらに、スラリーをほぼ室温に冷却することを包含する。

【0057】

もう1つの態様においては、水酸化ナトリウムとイバンドロン酸とを、約20:80～約60:40の比の水:イソプロパノールの混合物において組合し、そしてその反応混合物からイバンドロネートナトリウムフォームFを単離することを包含する、イバンドロネートナトリウムFの調製方法を提供する。好ましくは、前記方法は、反応混合物をほぼ還流温度に加熱することを包含する。好ましくは、反応混合物は、ほぼ還流温度で約0.5～約5時間、攪拌される。好ましくは、前記方法はさらに、スラリーをほぼ室温に冷却することを包含する。

【0058】

1つの態様においては、本発明は、イバンドロネートナトリウムを水に溶解し、溶液を

10

20

30

40

50

形成し、その溶液とDMSOとを組合し、スラリーを形成し、そしてそのスラリーからイバンドロネートナトリウムフォームGを単離する段階を包含する、イバンドロネートナトリウムフォームGの調製方法を提供する。好ましくは、溶液は、ほぼ室温で存在する。好ましくは、スラリーは、ほぼ室温で約16時間、攪拌される。

【0059】

他方では、前記方法は、イバンドロネートナトリウムをDMSOに溶解し、溶液を形成し、その溶液とエタノールを組合し、スラリーを形成し、そしてその溶液からイバンドロネートナトリウムフォームGを単離する段階を包含する。好ましくは、前記方法は溶液を約120 ～ 約125 ℃、より好ましくは約120 ℃に加熱することを包含する。好ましくは、前記溶液はさらに、室温に冷却され、そして約16時間、攪拌される。好ましくは、スラリーは、

10

【0060】

1つの態様においては、本発明は、イバンドロネートナトリウムを水に溶解し、溶液を形成し、その溶液とメタノール、エタノール又はイソプロパノールとを組合し、スラリーを形成し、そしてそのスラリーからイバンドロネートナトリウムフォームHを単離する段階を包含する、イバンドロネートナトリウムフォームHの調製方法を提供する。好ましくは、溶液は、ほぼ室温で存在する。好ましくは、スラリーは、ほぼ室温で約16時間、攪拌される。

【0061】

1つの態様においては、本発明は、イバンドロネートナトリウムを水に溶解し、溶液を形成し、その溶液とDMSOとを組合し、スラリーを形成し、そしてそのスラリーからイバンドロネートナトリウムフォームJを単離する段階を包含する、イバンドロネートナトリウムフォームJの調製方法を提供する。好ましくは、前記方法は、溶液をほぼ還流温度に加熱することを包含する。好ましくは、スラリーは、ほぼ還流温度で約1 ～ 約10時間、より好ましくは約6時間、攪拌される。好ましくは、前記方法はさらに、スラリーをほぼ室温に冷却することを包含する。

20

【0062】

もう1つの態様においては、本発明は、水酸化ナトリウムとイバンドロン酸とをイソプロパノールにおいて組合し、そしてその溶液からイバンドロネートナトリウムKを単離する段階を包含する、イバンドロネートナトリウムフォームKの調製方法を提供する。好ましくは、前記方法は、反応混合物をほぼ還流温度に加熱することを包含する。好ましくは、反応混合物は、ほぼ還流温度で約1 ～ 約5時間、より好ましくは約4時間、攪拌される。好ましくは、前記方法はさらに、スラリーをほぼ室温に冷却することを包含する。

30

【0063】

1つの態様においては、本発明は、イバンドロネートナトリウムを水に溶解し、そしてその反応混合物からイバンドロネートナトリウムフォームK2を単離する段階を包含する、イバンドロネートナトリウムフォームK2の調製方法を提供する。好ましくは、前記方法は、前記反応混合物をほぼ還流温度に加熱することを包含する。好ましくは、前記方法はさらに、反応混合物をほぼ室温に冷却することを包含する。

【0064】

もう1つの態様においては、本発明は、イバンドロン酸と水酸化ナトリウムと水において組合し、溶液を形成し、その溶液とイソプロパノールとを組合し、スラリーを形成し、そしてそのスラリーからイバンドロネートナトリウムフォームK3を単離する段階を包含する、イバンドロネートナトリウムフォームK3の調製方法を提供する。好ましくは、前記方法は、水中、イバンドロン酸の溶液を約70 ℃に加熱することを包含する。好ましくは、イソプロパノールは冷たく、そしてスラリーはさらに、好ましくは約0 ℃に冷却される。好ましくは、スラリーは、約0 ℃で約16時間、攪拌される。

40

【0065】

1つの態様においては、本発明は、イバンドロネートナトリウムを水に溶解し、溶液を形成し、その溶液とアセトンとを組合し、スラリーを形成し、そしてその溶液からイバン

50

ドロネートナトリウムフォームQを単離する段階を包含する、イバンドロネートナトリウムフォームQの調製方法を提供する。好ましくは、前記溶液はほぼ室温である。好ましくは、スラリーは、ほぼ室温で約16時間、攪拌される。任意には、溶媒がアセトンである場合、溶液はほぼ還流温度に加熱され、そしてスラリーはほぼ還流温度で約4～約5時間、攪拌される。好ましくは、スラリーがほぼ還流温度で存在する場合、前記方法はさらに、スラリーをほぼ室温に冷却することを包含する。

【0066】

もう1つの態様においては、本発明は、イバンドロン酸と水酸化ナトリウムとアセトン、エタノール、水又は約20：80又は約60：40の比の水：アセトニトリルの混合物において組合し、そしてその反応混合物からイバンドロネートナトリウムフォームQを単離する段階を包含する、イバンドロネートナトリウムフォームQの調製方法を提供する。溶媒が水である場合、前記方法はさらに、反応混合物とアセトンとを組合す段階を包含する。溶媒が水である場合、反応混合物は好ましくは、室温で存在する。溶媒がアセトン、エタノール、又は約20：80又は約60：40の比の水：アセトニトリルの混合物である場合、その反応混合物は好ましくは、還流温度で存在し、そしてその後、反応混合物はほぼ室温に冷却される。

10

【0067】

1つの態様においては、本発明は、イバンドロネートナトリウムを水に溶解し、溶液を形成し、その溶液と2-ブタノール又はテトラヒドロフランとを組合し、スラリーを形成し、そしてそのスラリーからイバンドロネートナトリウムフォームQ1を単離する段階を包含する、イバンドロネートナトリウムフォームQ1の調製方法を提供する。好ましくは、前記溶液はほぼ室温である。好ましくは、スラリーは、ほぼ室温で約16時間、攪拌される。

20

【0068】

1つの態様においては、本発明は、イバンドロネートナトリウムを水に溶解し、溶液を形成し、その溶液とアセトニトリルとを組合し、スラリーを形成し、そしてそのスラリーからイバンドロネートナトリウムフォームQ2を単離する段階を包含する、イバンドロネートナトリウムフォームQ2の調製方法を提供する。好ましくは、前記方法は、反応混合物を、ほぼ還流温度に加熱することを包含する。好ましくは、前記方法は、スラリーを、ほぼ還流温度で約1～約5時間、好ましくは4.5時間、攪拌することを包含する。好ましくは、前記方法はさらに、スラリーをほぼ室温に冷却することを包含する。

30

【0069】

もう1つの態様においては、本発明は、水酸化ナトリウムとイバンドロン酸とを水中において組合し、前記溶液と2-ブタノールを組合し、そしてその反応混合物からイバンドロネートナトリウムフォームQ2を単離する段階を包含する、イバンドロネートナトリウムフォームQ2の調製方法を提供する。好ましくは、前記溶液は、ほぼ室温で存在する。好ましくは、反応混合物は、ほぼ室温で約16時間、攪拌される。

【0070】

もう1つの態様においては、水酸化ナトリウムとイバンドロン酸とを、メタノール又は約60：40の比の水：メタノールの混合物において組合し、そしてその反応混合物からイバンドロネートナトリウムフォームQ3を単離することを包含する、イバンドロネートナトリウムフォームQ3の調製方法を提供する。好ましくは、反応混合物は、ほぼ還流温度に加熱される。好ましくは、前記方法は、反応混合物を、ほぼ還流温度で約1～約5時間、攪拌することを包含する。好ましくは、前記方法はさらに、反応混合物をほぼ室温に冷却することを包含する。

40

【0071】

もう1つの態様においては、本発明は、水酸化ナトリウムとイバンドロン酸とを水中において組合し、前記溶液とアセトンとを組合し、そしてその反応混合物からイバンドロネートナトリウムフォームQ4を単離する段階を包含する、イバンドロネートナトリウムフォームQ4の調製方法を提供する。好ましくは、溶液はほぼ還流温度に加熱される。好ましくは、アセトンは、冷アセトンである。好ましくは、アセトンが添加される場合、反応混合

50

物は、約0 ~ 約5 で、より好ましくは約3 で、約1 ~ 約5 時間、より好ましくは約2 時間、攪拌される。

【0072】

もう1つの態様においては、水酸化ナトリウムとイバンドロン酸とを、約40：60の比の水：アセトニトリルの混合物、エタノール又はメタノールにおいて組合し、そしてその反応混合物からイバンドロネートナトリウムフォームQ5を単離することを包含する、イバンドロネートナトリウムQ5の調製方法を提供する。溶媒がエタノールである場合、水酸化ナトリウムは好ましくは、水性NaOHである。好ましくは、溶媒がエタノール又はメタノールである場合、反応混合物は、ほぼ室温で存在する。好ましくは、溶媒が約40：60の比の水：アセトニトリルである場合は、反応混合物は好ましくは、ほぼ室温に加熱され、そしてその後、ほぼ室温に冷却される。

10

【0073】

もう1つの態様においては、本発明は、水酸化ナトリウムとイバンドロン酸とを約96%エタノールにおいて組合し、そしてその反応混合物からイバンドロネートナトリウムフォームQ6を単離する段階を包含する、イバンドロネートナトリウムフォームQ6の調製方法を提供する。好ましくは、水酸化ナトリウムは、イバンドロン酸及び96%エタノールの溶液に、ほぼ還流温度で添加される。好ましくは、前記方法は、反応混合物を、ほぼ室温で約10 ~ 約30時間、好ましくは約20時間、攪拌することを包含する。

【0074】

1つの態様においては、本発明は、イバンドロネートナトリウムを水に溶解し、溶液を形成し、その溶液とTHFとを組合し、スラリーを形成し、そしてそのスラリーからイバンドロネートナトリウムフォームQQを単離する段階を包含する、イバンドロネートナトリウムフォームQQの調製方法を提供する。好ましくは、スラリーは、ほぼ室温で約16時間、攪拌される。

20

【0075】

もう1つの態様においては、水酸化ナトリウムとイバンドロン酸とを、約40：60の比の水：アセトンの混合物、エタノール又は水において組合し、そしてその溶液からイバンドロネートナトリウムフォームQQを単離することを包含する、イバンドロネートナトリウムQQの調製方法を提供する。溶媒がエタノールである場合、それは好ましくは、約93%のエタノールである。他方では、溶媒はエタノールであり得、そしてイバンドロン酸は、水との溶液において添加される。溶媒が水である場合、イバンドロン酸は、エタノールとのスラリーにおいて添加される。

30

【0076】

さらにもう1つの態様においては、本発明は、イバンドロネートナトリウムを水に溶解し、溶液を形成し、その溶液をアセトンの飽和環境下で維持し、そして溶液をデカントし、イバンドロネートナトリウムフォームQQを得る段階を包含する、イバンドロネートナトリウムフォームQQの調製方法を提供する。

【0077】

1つの態様においては、本発明は、イバンドロネートナトリウムを水に溶解し、溶液を形成し、その溶液とエタノールとを組合し、スラリーを形成し、そしてそのスラリーからイバンドロネートナトリウムフォームRを単離する段階を包含する、イバンドロネートナトリウムフォームRの調製方法を提供する。好ましくは、スラリーは、ほぼ室温で約16時間、攪拌される。

40

【0078】

もう1つの態様においては、水酸化ナトリウムとイバンドロン酸とを、約60：40の比の水：エタノールの混合物又は約20：80 ~ 40：60の比の水：メタノールの混合物において組合し、そしてその反応混合物からイバンドロネートナトリウムフォームRを単離することを包含する、イバンドロネートナトリウムRの調製方法を提供する。好ましくは、反応混合物は、ほぼ還流温度で存在する。好ましくは、前記方法はさらに、反応混合物を、ほぼ室温に冷却することを包含する。

50

【0079】

もう1つの態様においては、水酸化ナトリウムとイバンドロン酸とを、約40：60の比の水：エタノールの混合物において組合し、そしてその反応混合物からイバンドロネートナトリウムフォルSを単離することを包含する、イバンドロネートナトリウムSの調製方法を提供する。好ましくは、前記方法は、反応混合物を、ほぼ還流温度で約1～約5時間、最も好ましくは約3.5時間、攪拌することを包含する。

【0080】

もう1つの態様においては、水酸化ナトリウムとイバンドロン酸とを、約20：80の比の水：アセトンの混合物において組合し、そしてその反応混合物からイバンドロネートナトリウムフォルTを単離することを包含する、イバンドロネートナトリウムTの調製方法を提供する。好ましくは、前記方法は、反応混合物を、ほぼ還流温度で約1～約5時間、最も好ましくは約1.5時間、攪拌することを包含する。好ましくは、前記方法はさらに、反応混合物を、ほぼ室温に冷却することを包含する。

【0081】

1つの態様においては、本発明は、イバンドロネートナトリウムをDMSOに溶解し、溶液を形成し、その溶液とアセトンとを組合し、スラリーを形成し、そしてそのスラリーから非晶性イバンドロネートナトリウムを単離する段階を包含する、非晶性イバンドロネートナトリウムの調製方法を提供する。好ましくは、前記方法は、溶液を約120℃の温度に加熱することを包含する。好ましくは、スラリーは、ほぼ還流温度で、約10分～約5時間、より好ましくは、約10分～約3.5時間、攪拌される。好ましくは、前記方法はさらに、溶液を、ほぼ室温に冷却することを包含する。

【0082】

もう1つの態様においては、水酸化ナトリウムとイバンドロン酸とを、約80：20の比の水：エタノールの混合物、約80：20の比の水：イソプロパノールの混合物、約60：40～80：20の比の水：アセトニトリルの混合物、又は水において組合し、そしてその反応混合物から非晶性イバンドロネートナトリウムを単離することを包含する、非晶性イバンドロネートナトリウムの調製方法を提供する。前記方法はさらに、前記溶液と抗溶媒とを組合すことを包含する。例えば、溶媒がアセトニトリルである場合、アセトンが反応混合物と組合され得る。溶媒が水である場合、ヘキサンが溶液と組合され得る。

【0083】

1つの態様においては、非晶性イバンドロネートナトリウムは、イバンドロネートナトリウムの溶液を噴霧乾燥することにより得られる。用語“噴霧乾燥”とは、液体混合物を小さな液滴（微粒子）に分解し、そして急速に混合物から溶媒を除去することを包含する工程を言及する。典型的な噴霧乾燥装置においては、強い駆動力が液滴から溶媒を蒸発せしめ、これは乾燥ガスを供給することにより供給され得る。噴霧乾燥は、本発明の方法における従来の態様で行われ得る。Remington：The science and Practice of Pharmacy 681 (20th ed., 2000)を参照のこと。窒素ガスは、本発明の方法への使用のための特に好ましい乾燥ガスである。噴霧乾燥により生成されるイバンドロネートナトリウム生成物は、当業界において通常使用される技術、例えばサイクロ（登録商標）ン又はフィルターを用いることにより回収され得る。好ましくは、非晶性イバンドロネートナトリウムは、水中、イバンドロネートナトリウムの溶液を噴霧乾燥することにより得られる。

【0084】

本発明の医薬製剤は、結晶性イバンドロネートナトリウム、例えば本明細書に開示される形、又は非晶性イバンドロネートナトリウム、及び任意には、1又は複数の他の形のイバンドロネートナトリウムを含む。活性成分の他に、本発明の医薬製剤は、1又は複数の賦形剤を含むことができる。賦形剤は、種々の目的のために製剤に添加される。

【0085】

希釈剤は、固体医薬組成物の嵩を高め、そして前記組成物を含む医薬用量形を患者及び取り扱うケア提供者を、より容易にすることができる。固体組成物のための希釈剤は、例えば微晶性セルロース（例えば、AVICEL（商標））、微小セルロース、ラクトース、ス

10

20

30

40

50

ターチ、プレゲル化されたスターチ、炭酸カルシウム、硫酸カルシウム、糖、デキストレート、デキストリン、第二リン酸カルシウム・二水和物、第三リン酸カルシウム、カオリン、炭酸マグネシウム、酸化マグネシウム、マルトデキストリン、マンニトール、ポリメタクリレート（例えば、EUDRAGIT（商標））、塩化カリウム、粉末化されたセルロース、塩化ナトリウム、ソルビトール及びタルクを包含する。

【0086】

投与量形、例えば錠剤に圧縮される固体医薬組成物は、圧縮の後、活性成分及び他の賦形剤と一緒に結合することのための賦形剤を含むことができる。固体医薬組成物のための結合剤は、アカシア、アルギン酸、カルボマー（例えば、カルボポール）、カルボキシメチルセルロースナトリウム、デキストリン、エチルセルロース、ゼラチン、グアーガム、水素化された植物油、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース（例えば、KLUCEL（商標））、ヒドロキシプロピルメチルセルロース（例えば、METHOCEL（商標））、液体グルコース、珪酸アルミニウム・マグネシウム、マルトデキストリン、メチルセルロース、ポリメタクリレート、ポビドン（例えば、KOLLIDON（商標））、PLASDONE（商標））、プレゲル化されたスターチ、アルギン酸ナトリウム及びスターチを包含する。

10

【0087】

患者の胃における圧縮された固体医薬組成物の溶解速度は、組成物への砕解剤の添加により高められ得る。砕解剤は、アルギン酸、カルボキシメチルセルロースカルシウム、カルボキシメチルセルロースナトリウム（例えば、AC-DI-SOL（商標））、PRIMELLOSE（商標））、コロイド状二酸化珪素、クロスカルメロースナトリウム、クロスポビドン（例えば、KOLLIDON（商標））、POLYPLASDONE（商標））、グアーガム、珪酸アルミニウム・マグネシウム、メチルセルロース、微晶性セルロース、ボラクリリンカリウム、粉末化されたセルロース、プレゲル化されたスターチ、アルギン酸ナトリウム、ナトリウムスターチグリコレート（例えば、EXPLOTAB（商標））及びスタートを包含する。

20

【0088】

潤滑剤は、圧縮されていない固体組成物の流動性を改良するために、及び投与量の精度を改良するために添加され得る。潤滑剤として機能することができる賦形剤は、コロイド状二酸化珪素、三珪酸マグネシウム、粉末化されたセルロース、スターチ、タルク及び第三リン酸カルシウムを包含する。

【0089】

用量形、例えば錠剤が、粉末化された組成物の圧縮により製造される場合、その組成物は、パンチ及び染料からの圧縮にゆだねられる。パンチ及び染料からの圧縮にゆだねられる。いくつかの賦形剤及び活性成分は、ピット及び他の表面不規則性の生成物による獲得を引起すことができる、パンチ及び染料の表面への付着傾向を有する。滑剤は、付着性を低め、そして染料からの生成物の開放を容易にするために組成物に添加され得る。滑剤は、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、グリセリルモノステアレート、グリセリルパルミトステアレート、水素化されたヒマシ油、水素化された植物油、鉱油、ポリエチレングリコール、安息香酸ナトリウム、ラウリル硫酸ナトリウム、ステアリルフマル酸ナトリウム、ステアリン酸、タルク及びステアリン酸亜鉛を包含する。

30

【0090】

風味剤及び風味増強剤は、用量形を、患者に対して口に合うようにする。本発明の組成物に含まれ得る、医薬生成物のための通常の風味剤及び風味増強剤は、マルトール、バニリン、エチルバニリン、メンソール、クエン酸、フマル酸、エチルマルトール及び酒石酸を包含する。

40

【0091】

固体及び液体組成物はまた、それらの外観を改良し、そして/又は生成物及び/又は生成物及び単位用量レベルの患者による同定を促進するために、いずれか医薬的に許容できる着色剤を用いて着色され得る。

本発明の液体医薬組成物においては、イバンドロネートナトリウム及びいずれか他の固体賦形剤が、液体キャリアー、例えば水、植物油、アルコール、ポリエチレングリコール

50

、プロピレングリコール又はグリセリンに溶解されるか又は懸濁される。

【0092】

液体医薬組成物は、液体キャリアーに不溶性である活性成分又は他の賦形剤を、組生物を通して均等に分散するために乳化剤を含むことができる。本発明の流体組成物において有用である乳化剤は、例えばゼラチン、卵黄、カゼイン、コレステロール、アカシア、トラガカント、コンドラス、ペクチン、メチルセルロース、カルボマー、セトステアリルアルコール及びセチルアルコールを包含する。

【0093】

液体医薬組成物はまた、生成物の口内感触を改良し、そして/又は胃腸管の内層を被覆するために粘度増強剤を含むことができる。そのような剤は、アカシア、アルギン酸ベントナイト、カルボマー、カルボキシメチルセルロースカルシウム又はナトリウム、セトステアリルアルコール、メチルセルロース、エチルセルロース、ゼラチンガム、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、マルトデキストリン、ポリビニルアルコール、ポビドン、プロピレンカーボネート、プロピレングリコールアルギネート、アルギン酸ナトリウム、ナトリウムスターチグリコレート、スターチトラガカント及びキサントガムを包含する。

【0094】

甘味剤、例えばソルビトール、サッカリン、ナトリウムサッカリン、スクロース、アスパルタム、フルクトース、マンニトール、及び転化糖が、味覚を改良するために添加され得る。

保存剤及びキレート化剤、例えばアルコール、安息香酸ナトリウム、ブチル化されたヒドロキシトルエン、ブチル化されたヒドロキシアニソール、及びエチレンジアミン四酢酸が、貯蔵安定性を改良するために摂取のための安全レベルで添加され得る。

【0095】

本発明によれば、液体組成物はまた、緩衝液、例えばグルコン酸、乳酸、クエン酸又は酢酸、グルコン酸ナトリウム、乳酸ナトリウム、クエン酸ナトリウム、又は酢酸ナトリウムを含むことができる。賦形剤の選択及び使用される量は、この分野における標準の方法及び基準研究の経験及び考慮に基づいて配合科学者により容易に決定され得る。

【0096】

本発明の固体組成物は、粉末、顆粒、凝集体及び圧縮組成物を包含する。用量は、経口、頬、直腸、非経口（皮下、筋肉内及び静脈内）、吸入及び眼投与のために適切な用量である。いずれかの所定の場合における最も適切な投与は、処理される病状の性質及び重症度に依存するが、本発明の最も好ましい経路は経口である。その用量は、単位用量形で便利には提供され、そして医薬業界において良く知られているいずれかの方法により調製され得る。

【0097】

用量形は、固体用量形、例えば錠剤、粉末、カプセル、坐剤、サケット、トローチ及びロゼンジ、並びに液体シロップ、懸濁液及びエリキシルを包含する。

本発明の用量は、組成物、好ましくは本発明の粉末化された又は顆粒化された固体組成物を含むカプセル（ハード又はソフトシェルのいずれか）であり得る。シェルは、ゼラチンから製造され、そして任意には、可塑剤、例えばグリセリン及びソルビトール、及び不透明剤又は着色剤を含む。

【0098】

活性成分及び賦形剤は、当業界において知られている方法に従って、組成物及び用量形に配合され得る。

錠剤化又はカプセル充填のための組成物は、湿式顆粒化により調製され得る。湿式顆粒化においては、粉末形での活性成分及び賦形剤のいくらか又はすべてが、ブレンドされ、そして次に、液体、典型的には粉末の顆粒への凝集を引起す水の存在下で、さらに混合される。顆粒はスクリーンされ、そして/又は微粉碎され、乾燥され、そして次に、所望する粒度にスクリーンされ、そして/又は微粉碎される。次に顆粒は錠剤化されるか、又は

他の賦形剤、例えば滑剤及び/又は潤滑剤が、錠剤化の前、添加され得る。

【0099】

錠剤組成物は、便利には、ドライブレンドにより調製され得る。例えば、活性剤及び賦形剤のブレンドされた組成物が、スラグ又はシートに圧縮され、そして次に、圧縮された顆粒に微粉碎される。続いて、圧縮された顆粒が錠剤に圧縮され得る。

【0100】

乾燥顆粒化に変わるものとして、ブレンドされた組成物は、直接的圧縮技法を用いて、圧縮された用量形に直接的に圧縮され得る。直接的な圧縮は、顆粒を有さないより均等な錠剤を生成する。直接的な圧縮錠剤化のために特に適切である賦形剤は、微晶性セルロース、噴霧乾燥されたラクトース、リン酸二カルシウム・二水和物及びコロイド状シリカを包含する。直接的圧縮錠剤化におけるそれらの及び他の賦形剤の正しい使用は、当業者、特に直接的に圧縮錠剤化の配合専門家に知られている。

10

【0101】

本発明のカプセル充填は、錠剤化に関して記載された前述のブレンド及び顆粒のいずれかを含んで成るが、しかしながら、それらは最終錠剤化段階にゆだねられない。

【0102】

本発明はまた、イバンドロネートナトリウムの医薬製剤を投与することを含んで成る方法を提供する。イバンドロネートナトリウムは好ましくは、注入により哺乳類、好ましくはヒトに投与するために配合される。イバンドロネートナトリウムは、例えば注入のための粘性液体溶液又は懸濁液、好ましくは透明溶液として配合され得る。製剤は1又は複数の溶媒を含むことができる。適切な溶媒は、種々のpHレベルでの溶媒の物理的及び化学的安定性、粘度（注射能力）、流動性、沸点、混和性及び純度を考慮することにより選択され得る。適切な溶媒は、アルコールUSP、ベンジルアルコールNF、ベンジルベンゾエートUSP及びヒマシ油USPを包含する。追加の物質、例えば中でも緩衝液、溶解剤及び酸化防止剤が製剤に添加され得る。Ansel など., Pharmaceutical Dosage Forms Drug Delivery Systems, 7th ed. を参照のこと。

20

【0103】

Boniva（商標）及び/又はBondronat（商標）は、製剤に関する指図として使用され得る。Boniva（商標）は、2～3ヶ月ごとに投与される静脈内注射として及び経口製剤として入手できる。Bondronat（商標）は、1mgのイバンドロン酸に応答する、1.125mgのイバンドロン酸ナトリウム塩一水和物を含む注入のための溶液のための1mlの濃縮物を含むアンンプルにおいて入手できる。

30

本発明を記載して来たが、本発明はさらに、次に非制限的例により例示される。表1～3は、下記にさらに詳細に記載される例の要約を表わす。

【0104】

【表 1】

表 1

フォーム	例	残留溶媒	TGAによる乾燥に基づく損失 [%]	DSC		溶媒和物 ／水和物
				pT	dH	
C	1	11.1%	15.0%	183.1 197.8	-105.8 - 32.2	モノエタノラート
C	2		16.0%	118.7 183.7	- 3.6 -129.3	
D	3		25.0%	102.1 130.4 164.5	- 4.7 - 1.9 -123.2	
E	4		14.4%	79.6 126.9 144.9 190.5 205.8	- 3.0 - 1.1 - 9.1 - 74.4 - 41.5	
E	5	9.1%	15.8%	126.9 192.0 204.8	- 5.0 -114.0 - 33.7	ヘミブタノラート
E	6		20.7%	191.9	- 13.0	
F	7		14.8%	101.7 142.3 181.2 193.9	- 1.5 - 7.9 - 55.0 - 34.3	
F	8		13.6%	142.9 193.0 198.6	- 1.1 - 97.2 - 57.9	
F	9		16.4%	143.2 203.9	- 1.2 -177.1	
F	10		31.4%	149.4 177.9 188.7 196.5	- 3.2 - 24.8 - 31.2 - 54.4	
G	11	0.0%	22.4%	151.5	-173.7	
G	12		25.0%	75.9 148.4	- 9.9 -165.8	
H	13		15.6%	141.1 183.9 204.8	- 44.7 -120.9 - 35.0	
H	14		14.5%	187.0 202.2	- 90.2 - 19.9	
H	15		13.8%	191.7 203.8	- 81.4 - 55.8	
J	16	0.1%	22.8%	151.1 188.6	-254.1 - 17.5	
K	17		14.0%	70.2 167.7 183.2 194.4	- 8.0 - 13.0 - 73.5 - 54.2	
K 2	18		9.3%	164.4 192.1	- 95.5 - 41.9	
K 3	19		7.6%	154.8 201.2	- 43.7 - 38.5	
Q	20	0.6%	9.3%	153.5 179.1	- 99.8 - 73.2	

【表 2】

表 2

フォーム	例	残留溶媒	TGAによる乾燥に基づく損失 [%]	DSC		溶媒和物 ／水和物
				pT	dH	
Q	21		15.9%	149.6 177.3 190.3	- 4.9 - 79.1 - 36.5	
Q	22	0.0%	24.1%	102.1 130.4 164.5	- 4.7 - 1.9 -123.2	
Q	23		8.2%	73.3 154.1 184.2	- 0.9 -135.6 - 1.4	
Q	24		10.1%	80.3 159.1	- 2.7 -142.1	
Q	25		6.7%	163.8 171.0	- 66.6 - 78.2	
Q	26		5.9%	156.0 175.3	- 97.1 - 80.4	
Q	27		5.8%	178.0	-143.5	
Q 1	28	0.9%	15.9%	145.1 180.0 190.5	- 5.2 - 76.0 - 33.0	
Q 1	29		9.3%	163.1 189.7 197.9	- 32.3 -122.7 - 88.4	
Q 2	30	0.9%	8.8%	156.3 176.7 191.0	- 12.1 - 53.3 - 34.6	
Q 2	31		16.9%	131.1 184.1 192.5	- 20.4 - 76.9 - 56.2	
Q 3	32		8.4%	127.3 178.4 201.1	+ 24.2 - 87.3 + 5.4	
Q 3	33		7.7%	177.6 196.8	- 61.3 - 39.1	
Q 4	34		7.7%	162.6	-103.1	
Q 5	35		5.7%	166.1 173.4	- 78.1 - 71.3	
Q 5	36		10.9%	86.7 166.8 193.1	- 1.6 -136.8 - 41.1	
Q 5	37		7.3%	159.8	-127.6	
Q 6	38		9.3%	165.9 192.2	- 83.7 - 4.6	
QQ	39		5.6%	143.8 175.6	-128.0 - 29.0	
QQ	40		6.1%	133.1 173.9	- 7.9 -149.3	
QQ			6.0%	160.5 176.4	- 96.6 - 97.0	
QQ	41		8.8%	131.6 173.0 193.1	- 14.1 - 98.5 - 39.4	
QQ	42		6.3%	163.6 180.4	- 70.9 - 94.5	

【表 3】

表 3

フォーム	例	残留溶媒	TGAによる乾燥に基づく損失 [%]	DSC		溶媒和物／水和物
				pT	dH	
QQ	43		9.6%	153.2 167.2 178.0	-123.4 - 46.5 - 20.4	
QQ	44		11.4%	141.6 167.0 192.3 200.2	- 21.0 - 23.5 - 72.9 - 65.4	
R	45	10.5%	15.6%	141.1 183.9 204.8	- 44.7 -120.9 - 35.0	モノエタノラート
R	46	4.6%	10.3%	165.9 196.5	- 54.9 - 52.9	1/3エタノラート
R	47		10.4%	171.6 195.7	- 75.4 - 23.2	
R	48		10.5%	161.5 174.5 183.4	- 30.0 - 39.1 - 63.6	
R	49		10.5%	158.3 177.2 197.9	- 12.1 - 83.2 - 24.5	
R	50		10.3%	133.1 173.9	- 7.9 -149.3	
S	51	8.6%	11.4%	150.4 200.9	- 0.9 -188.4	モノエタノラート
T	52		6.0%	174.0	-149.2	
非晶性	53		24.4%	54.6 88.5 145.4	+ 28.6 -143.6 -133.2	
非晶性	54		16.2%	66.7 92.5 150.0	+ 26.3 - 94.6 - 92.8	
非晶性	55		7.8%	56.6 88.2 177.5	- 21.1 - 84.6 - 31.7	
非晶性	56		8.4%	60.5 81.2 133.3	- 32.0 - 63.9 - 2.9	
非晶性	57		10.0%	80.7 152.7	- 95.2 - 2.0	
非晶性	58		8.4%	56.0 105.2	- 11.3 - 66.4	
非晶性	59		8.0%	51.5 105.4 163.5	- 6.9 - 9.0 - 55.1	
非晶性	60		7.3%	83.3	-268.1	
非晶性	61		7.2%	56.0 96.2	- 2.5 - 88.8	
非晶性	62		9.1%	100.8 180.9 214.8	-321.0 +180.9 - 5.0	
非晶性	63		6.8%	47.4 99.1	- 3.1 -112.0	

【実施例】

【0107】

X - 線粉末回折：

X - 線粉末回折データを、固体状態検出器を備えたSCINTAG粉末X - 線回折測定器モデルXTRAを用いて、当業界において知られている方法により得た。1.5418 の銅放射線を使用した。丸型のゼロのバックグラウンド石英プレートを有する丸型アルミニウムサンプルホ

ルダ－を使用した（25（直径）×0.5（深さ）mmの穴を有する）。

走査パラメーター：

範囲：2～40° 2（±0.2° 2）

走査モード：連続走査

段階サイズ：0.05°

走査速度：5°/分

【0108】

熱重量分析（TGA）：

熱重量分析（TGA）を、MettlerモデルTG50装置を用いて、10°/分の加熱速度で行った。サンプルサイズは、7～15mgであった。

還流媒体を用いる例においては、還流媒体は、溶媒の混合物である。そのような混合された溶媒還流媒体の組成は、体積/体積（v/v）に基づいての比率として表わされる。還流媒体に添加されるべき水の量は、次の式に従って計算される：

【0109】

$(1gのIBD-Ac \text{ 当たり} 10 \text{ 体積のアルコール} \times 100) / X\% \text{ のアルコール} = Y$

Yが、アルコール及び水の合計量である場合；

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

Zが、添加されるべき水の体積である場合。

【0110】

示差走査熱量法：

示差走査熱量（DSC）分析を、Mettler Toledo DSC 821e熱量計により行った。穴開けられた（3個の穴）るつぼに保持される約3～約5mgのサンプルを、10°/分の加熱速度で分析した。

【0111】

噴霧乾燥：

噴霧乾燥を、水に関しては1L/時及び有機溶媒に関しては、それよりも早い蒸発能力を有するVuchiMini Sproh乾燥器B-290上で行った。最大温度入力は220°であり、空気流は最大35m²/時であり、そして噴霧ガスは200～800L/時及び5～8バールでの圧縮された空気又は窒素であった。ノズル直径は0.7mm（標準）であり、そしてノズルキャップは1.4mm及び1.5mmであった。

【0112】

イバンドロネートナトリウムフォームC：

例1：

イバンドロネートナトリウム（3g）を、125°でジメチルスルホキシド（DMSO）（20ml）に溶解した。その得られる溶液に、2-ブタノール（40ml）を、滴下し、白色沈殿物を得た。スラリーを125°で3時間、攪拌し、次に室温に冷却し、そして16時間、攪拌した。沈殿物を、真空濾過により単離し、2-ブタノール（2×5ml）により洗浄し、そして50°で24時間、真空オープンにおいて乾燥し、3gのイバンドロネートナトリウム結晶形Cを得た。フォームCは、上記のようにして行われるTGAにおいて約15%～約16%の重量損失を示す。

【0113】

例2：

イバンドロネートナトリウム（3g）を、120°でDMSO（20ml）に溶解した。その得られる溶液に、1-ブタノール（40ml）を、滴下し、白色沈殿物を得た。スラリーを120°で3時間、攪拌し、次に室温に冷却し、そして16時間、攪拌した。沈殿物を、真空濾過により単離し、1-ブタノール（2×5ml）により洗浄し、そして50°で24時間、真空オープンにおいて乾燥し、3gのイバンドロネートナトリウム結晶形Cを得た。

【0114】

イバンドロネートナトリウムフォームD：

例3：

イバンドロネートナトリウム (3g) を、還流温度で水 (6 ml) に溶解した。その得られる溶液に、アセトン (50ml) を、還流温度で滴下し、白色沈殿物を得た。スラリーを還流温度で4.5時間、攪拌し、次に室温に冷却した。沈殿物を、真空濾過により単離し、アセトン (3 × 13ml) により洗浄し、そして50 で22時間、真空オープンにおいて乾燥し、3.3gのイバンドロネートナトリウム結晶形Dを得た。フォームDは、TGAにおいて約25%の重量損失を示す。

【 0 1 1 5 】

イバンドロネートナトリウムフォームE:

例 4 :

イバンドロネートナトリウム (3g) を、還流温度で水 (6 ml) に溶解した。その得られる溶液に、メタノール (45ml) を、還流温度で滴下し、白色沈殿物を得た。スラリーを還流温度で4.5時間、攪拌し、次に室温に冷却した。沈殿物を、真空濾過により単離し、メタノール (2 × 20ml) により洗浄し、そして50 で26時間、真空オープンにおいて乾燥し、2.95gのイバンドロネートナトリウム結晶形Eを得た。フォームEは、TGAにおいて約14% ~ 約21%の重量損失を示す。

【 0 1 1 6 】

例 5 :

イバンドロネートナトリウム (3g) を、室温で水 (18ml) に溶解した。その得られる溶液に、1 - ブタノール (40ml) を、滴下し、白色沈殿物を得た。スラリーを室温で16時間、攪拌した。沈殿物を、真空濾過により単離し、1 - ブタノール (2 × 16ml) により洗浄し、そして50 で23時間、真空オープンにおいて乾燥し、2.3gのイバンドロネートナトリウム結晶形Eを得た。

【 0 1 1 7 】

例 6 :

イバンドロネートナトリウム (3g) を、還流温度で水 (6 ml) に溶解した。その得られる溶液に、1 - ブタノール (50ml) を滴下し、白色沈殿物を得た。スラリーを還流温度で4時間、攪拌し、次に室温に冷却した。沈殿物を、真空濾過により単離し、1 - ブタノール (2 × 20ml) により洗浄し、そして50 で19時間、真空オープンにおいて乾燥し、2.8gのイバンドロネートナトリウム結晶形Eを得た。

【 0 1 1 8 】

イバンドロネートナトリウムフォームF:

例 7 :

イバンドロネートナトリウム (3g) を、還流温度で水 (6 ml) に溶解した。その得られる溶液に、イソプロパノール (IPA) (50ml) を滴下し、白色沈殿物を得た。スラリーを還流温度で4時間、攪拌し、次に室温に冷却し、そして16時間、攪拌した。沈殿物を、真空濾過により単離し、IPA (2 × 20ml) により洗浄し、そして50 で24時間、真空オープンにおいて乾燥し、3gのイバンドロネートナトリウム結晶形Fを得た。フォームFは、TGAにおいて約13% ~ 約32%の重量損失を示す。

【 0 1 1 9 】

例 8 :

水 : IPA (20 : 80 v/v, 9.5ml) 中、水酸化ナトリウム (0.63g) の溶液を、水 : IPA (20 : 80 v/v, 53ml) 中、非晶性イバンドロン酸 (5g) の溶液に還流温度で滴下した。反応混合物を、還流温度でさらに4時間、加熱し、3.93 ~ 4.01のpHを得た。次に、反応混合物を室温に冷却し、そして72時間、攪拌した。さらなる冷却を、氷 - 浴を用いて行った。沈殿物を濾過し、IPA (2 × 25ml) により洗浄し、そして50 で24時間、真空オープンにおいて乾燥し、4.4gのイバンドロネートナトリウム結晶形Fを得た。

【 0 1 2 0 】

例 9 :

水 : IPA (40 : 60 v/v, 12ml) 中、水酸化ナトリウム (0.63g) の溶液を、水 : IPA (40 : 60 v/v, 71ml) 中、非晶性イバンドロン酸 (5g) の溶液に還流温度で滴下した。反応混合

10

20

30

40

50

物を、還流温度でさらに4時間、加熱し、4.0~4.12のpHを得た。次に、反応混合物を室温に冷却し、そして16時間、攪拌した。さらなる冷却を、氷 - 浴を用いて行った。沈殿物を濾過し、IPA (2×25ml) により洗浄し、そして50℃で24時間、真空オーブンにおいて乾燥し、4.3gのイバンドロネートナトリウム結晶形Fを得た。

【0121】

例10：

水：IPA (60：40 v/v, 19ml) 中、水酸化ナトリウム (0.63g) の溶液を、水：IPA (60：40 v/v, 106ml) 中、非晶性イバンドロン酸 (5g) の溶液に還流温度で滴下した。反応混合物を、還流温度でさらに30分間、加熱し、4.14のpHを得た。次に、反応混合物を室温に冷却し、そして16時間、攪拌した。さらなる冷却を、氷 - 浴を用いて行った。沈殿物を濾過し、IPA (2×25ml) により洗浄し、そして50℃で23時間、真空オーブンにおいて乾燥し、5.2gのイバンドロネートナトリウム結晶形Fを得た。

10

【0122】

イバンドロネートナトリウムフォームG：

例11：

イバンドロネートナトリウム (3g) を、室温で水 (18ml) に溶解した。その得られる溶液に、DMSO (40ml) を一部ずつ添加し、白色沈殿物を得た。スラリーを室温で16時間、攪拌した。沈殿物を、真空濾過により単離し、DMSO (2×17ml) により洗浄し、そして50℃で23時間、真空オーブンにおいて乾燥し、2.5gのイバンドロネートナトリウム結晶形Gを得た。フォームGは、TGAにおいて約22%~約25%の重量損失を示す。

20

【0123】

例12：

イバンドロネートナトリウム (3g) を、120℃でDMSO (60ml) に溶解した。その得られる溶液を、120℃で25分間、攪拌した。その溶液を室温に冷却し、そして16時間、攪拌した。エタノール (250ml) を一部ずつ添加し、白色沈殿物を得た。スラリーを室温度で2時間、攪拌した。沈殿物を、真空濾過により単離し、そして50℃で24時間、真空オーブンにおいて乾燥し、3.3gのイバンドロネートナトリウム結晶形Gを得た。

【0124】

イバンドロネートナトリウムフォームH：

例13：

イバンドロネートナトリウム (3g) を、室温で水 (18ml) に溶解した。その得られる溶液に、エタノール (40ml) を一部ずつ添加し、白色沈殿物を得た。スラリーを室温で16時間、攪拌した。沈殿物を、真空濾過により単離し、エタノール (2×20ml) により洗浄し、そして50℃で28時間、真空オーブンにおいて乾燥し、2.5gのイバンドロネートナトリウム結晶形Hを得た。フォームHは、TGAにおいて約13%~約16%、又はそれ以下の重量損失を示す。

30

【0125】

例14：

イバンドロネートナトリウム (3g) を、室温で水 (18ml) に溶解した。その得られる溶液に、IPA (40ml) を一部ずつ添加し、白色沈殿物を得た。スラリーを室温で16時間、攪拌した。沈殿物を、真空濾過により単離し、IPA (2×20ml) により洗浄し、そして50℃で27時間、真空オーブンにおいて乾燥し、2.2gのイバンドロネートナトリウム結晶形Hを得た。

40

【0126】

例15：

イバンドロネートナトリウム (3g) を、室温で水 (18ml) に溶解した。その得られる溶液に、メタノール (40ml) を一部ずつ添加し、白色沈殿物を得た。スラリーを室温で16時間、攪拌した。沈殿物を、真空濾過により単離し、メタノール (2×30ml) により洗浄し、そして50℃で27時間、真空オーブンにおいて乾燥し、2.5gのイバンドロネートナトリウム結晶形Hを得た。

50

【 0 1 2 7 】

イバンドロネートナトリウムフォームJ :例16 :

イバンドロネートナトリウム (3g) を、還流温度で水 (6 ml) に溶解した。その得られる溶液に、DMSO (45ml) を滴下し、白色沈殿物を得た。スラリーを還流温度で6時間、攪拌し、次に室温に冷却し、そして16時間、攪拌した。沈殿物を、真空濾過により単離し、DMSO (2 × 20ml) により洗浄し、そして50 °Cで25時間、真空オープンにおいて乾燥し、3.1gのイバンドロネートナトリウム結晶形Jを得た。フォームJは、TGAにおいて約22% ~ 約23%の重量損失を示す。

【 0 1 2 8 】

イバンドロネートナトリウムフォームK :例17 :

IPA (50ml) 中、非晶性イバンドロン酸 (5g) のスラリーを、還流温度に加熱した。水酸化ナトリウム (0.63g、固体) を添加し、そして反応混合物を、還流温度で、さらに4時間、加熱し、4.19のpHを得た。次に、反応混合物を室温に冷却した。さらなる冷却を、氷 - 浴を用いて行った。沈殿物を濾過し、IPA (2 × 25ml) により洗浄し、そして50 °Cで24時間、真空オープンにおいて乾燥し、5.5gのイバンドロネートナトリウム結晶形Kを得た。フォームKは、TGAにおいて約10% ~ 約14%の重量損失を示す。

【 0 1 2 9 】

イバンドロネートナトリウムフォームK2 :例18 :

イバンドロネートナトリウム (3g) を、還流温度で水 (6ml) に溶解した。その溶液を室温に冷却した。得られる沈殿物を、真空濾過により単離し、水 (1.5ml) により洗浄し、そして50 °Cで20時間、真空オープンにおいて乾燥し、0.4gのイバンドロネートナトリウム結晶形K2を得た。フォームK2は、TGAにおいて約9% ~ 約10%の重量損失を示す。

【 0 1 3 0 】

イバンドロネートナトリウムフォームK3 :例19 :

水 (25ml) 中、非晶性イバンドロン酸 (2.7g) 及び水酸化ナトリウム (0.34g、固体) の溶液を、70 °Cで攪拌した。その溶液を、冷IPA (500ml) 中に注いだ。得られる沈殿物を、0 °Cで16時間、攪拌した。沈殿物を真空濾過により単離し、そして50 °Cで24時間、真空オープンにおいて乾燥し、2.7gのイバンドロネートナトリウム結晶形K3を得た。フォームK3は、TGAにおいて約7% ~ 約8%の重量損失を示す。

【 0 1 3 1 】

イバンドロネートナトリウムフォームQ :例20 :

イバンドロネートナトリウム (3g) を、室温で水 (18ml) に溶解した。その得られる溶液に、アセトン (72ml) を一部ずつ添加し、白色沈殿物を得た。スラリーを室温で16時間、攪拌した。沈殿物を、真空濾過により単離し、アセトン (2 × 20ml) により洗浄し、そして50 °Cで20時間、真空オープンにおいて乾燥し、2.8gのイバンドロネートナトリウム結晶形Qを得た。フォームQは、TGAにおいて約5% ~ 約25%、又はそれ以下の重量損失を示す。

【 0 1 3 2 】

例21 :

イバンドロネートナトリウム (3g) を、室温で水 (18ml) に溶解した。その得られる溶液に、アセトニトリル (70ml) を一部ずつ添加し、白色沈殿物を得た。スラリーを室温で16時間、攪拌した。沈殿物を、真空濾過により単離し、アセトニトリル (3 × 15ml) により洗浄し、そして50 °Cで24時間、真空オープンにおいて乾燥し、2.5gのイバンドロネートナトリウム結晶形Qを得た。

【 0 1 3 3 】

例22：

イバンドロネートナトリウム（3g）を、還流温度で水（6ml）に溶解した。その得られる溶液に、アセトン（50ml）を滴下し、白色沈殿物を得た。スラリーを還流温度で4.5時間、攪拌し、次に室温に冷却した。沈殿物を、真空濾過により単離し、そしてアセトン（3×13ml）により洗浄し、4.1gの湿ったイバンドロネートナトリウム結晶形Qを得た。

【0134】

例23：

アセトン（96ml）中、非晶性イバンドロン酸（4.6g）のスラリーを、還流温度に加熱した。水酸化ナトリウム（0.58g、固体）を添加し、そして反応混合物を、還流温度で、さらに10時間、加熱し、3.35のpHを得た。次に、反応混合物を室温に冷却した。さらなる冷却を、氷 - 浴を用いて行った。沈殿物を濾過し、アセトン（2×25ml）により洗浄し、そして50℃で21時間、真空オープンにおいて乾燥し、4.5gのイバンドロネートナトリウム結晶形Qを得た。

【0135】

例24：

エタノール（50ml）中、非晶性イバンドロン酸（5g）のスラリーを、還流温度に加熱した。水酸化ナトリウム（0.63g、固体）を添加し、そして反応混合物を、還流温度で、さらに4時間、加熱し、3.5のpHを得た。次に、反応混合物を室温に冷却した。さらなる冷却を、氷 - 浴を用いて行った。沈殿物を濾過し、エタノール（2×25ml）により洗浄し、そして50℃で20時間、真空オープンにおいて乾燥し、5.5gのイバンドロネートナトリウム結晶形Qを得た。

【0136】

例25：

水（11ml）中、非晶性イバンドロン酸（4.5g）及び水酸化ナトリウム（0.56g、固体）の溶液を、室温で攪拌した。その溶液を、アセトン（100ml）中に注いだ。得られる沈殿物を、室温で16時間、攪拌した。沈殿物を真空濾過により単離し、アセトン（2×10ml）により洗浄し、そして50℃で24時間、真空オープンにおいて乾燥し、4.8gのイバンドロネートナトリウム結晶形Qを得た。

【0137】

例26：

水：アセトニトリル（20：80 v/v, 12.5ml）中、水酸化ナトリウム（0.63g）の溶液を、水：アセトニトリル（20：80 v/v, 50ml）中、非晶性イバンドロン酸（5g）の溶液に還流温度で滴下した。反応混合物を、還流温度でさらに20分間、加熱し、3.80のpHを得た。次に、反応混合物を室温に冷却し、そして16時間、攪拌した。沈殿物を真空濾過により単離し、アセトニトリル（2×10ml）により洗浄し、そして50℃で22.5時間、真空オープンにおいて乾燥し、4.0gのイバンドロネートナトリウム結晶形Qを得た。

【0138】

例27：

水：アセトニトリル（60：40 v/v, 19ml）中、水酸化ナトリウム（0.63g）の溶液を、水：アセトニトリル（60：40 v/v, 106ml）中、非晶性イバンドロン酸（5g）の溶液に還流温度で滴下した。その溶液を、還流温度でさらに1時間、加熱した。次に、反応混合物を室温に冷却した。さらなる冷却を、氷 - 浴を用いて行った。播種を行い、そして反応混合物を、10℃で16時間、攪拌した。沈殿物を真空濾過により単離し、アセトニトリル（2×10ml）により洗浄し、そして50℃で23時間、真空オープンにおいて乾燥し、1.0gのイバンドロネートナトリウム結晶形Qを得た。

【0139】

イバンドロネートナトリウムフォームQ1：例28：

イバンドロネートナトリウム（3g）を、室温で水（18ml）に溶解した。その得られる溶液に、2 - ブタノール（40ml）を一部づつ添加し、白色沈殿物を得た。スラリーを室温で

16時間、攪拌した。沈殿物を、真空濾過により単離し、2 - ブタノール (2 × 16ml) により洗浄し、そして50 で24時間、真空オープンにおいて乾燥し、2.2gのイバンドロネートナトリウム結晶形Q1を得た。フォームQ1は、TGAにおいて約 9 % ~ 約16%の重量損失を示す。

【 0 1 4 0 】

例29：

水 (8ml) 中、イバンドロネートナトリウム (1g) の溶液を、室温で攪拌しながら、テトラヒドロフラン (THF) 中に添加した。そのスラリーを室温で16時間、攪拌した。沈殿物を真空濾過により単離し、そして50 で22.5時間、真空オープンにおいて乾燥し、0.98 gのイバンドロネートナトリウム結晶形Q1を得た。

【 0 1 4 1 】

イバンドロネートナトリウムフォームQ2：

例30：

イバンドロネートナトリウム (3g) を、還流温度で水 (6 ml) に溶解した。その得られる溶液に、アセトニトリル (50ml) を還流温度で滴下し、白色沈殿物を得た。スラリーを還流温度で4.5時間、攪拌した。スラリーを室温に冷却し、そして16時間、攪拌した。沈殿物を、真空濾過により単離し、アセトニトリル (3 × 20ml) により洗浄し、そして50 で24時間、真空オープンにおいて乾燥し、3 gのイバンドロネートナトリウム結晶形Q2を得た。フォームQ2は、TGAにおいて約16% ~ 約17%の重量損失を示す。

【 0 1 4 2 】

例31：

水 (20ml) 及び1Nの水性水酸化ナトリウム (14ml) 中、非晶性イバンドロン酸 (4.5g) の溶液を、室温で攪拌し、3.5のpHを得た。その溶液を、2 - ブタノール (100ml) 中に攪拌しながら滴下した。得られる沈殿物を室温で16時間、攪拌した。沈殿物を、真空濾過により単離し、2 - ブタノール (2 × 20ml) により洗浄し、そして50 で24時間、真空オープンにおいて乾燥し、4.4gのイバンドロネートナトリウム結晶形Q2を得た。

【 0 1 4 3 】

イバンドロネートナトリウムフォームQ3：

例32：

水：メタノール (60 : 40 v/v, 19ml) 中、水酸化ナトリウム (0.63g) の溶液を、水：メタノール (60 : 40 v/v, 106ml) 中、非晶性イバンドロン酸 (5g) の溶液に還流温度で滴下した。反応混合物を、還流温度でさらに1.5時間、加熱し、4.01のpHを得た。次に、反応混合物を室温に冷却した。さらなる冷却を、氷 - 浴を用いて行った。沈殿物を濾過し、メタノール (2 × 25ml) により洗浄し、そして50 で19時間、真空オープンにおいて乾燥し、5.2gのイバンドロネートナトリウム結晶形Q3を得た。フォームQ3は、TGAにおいて約 7 % ~ 約 9 % の重量損失を示す。

【 0 1 4 4 】

例33：

エタノール (50ml) 中、非晶性イバンドロン酸 (5g) のスラリーを、還流温度に加熱した。水酸化ナトリウム (0.63g、固体) を添加し、そして反応混合物を、還流温度で、さらに4時間、加熱し、4.0のpHを得た。次に、反応混合物を室温に冷却した。さらなる冷却を、氷 - 浴を用いて行った。沈殿物を濾過し、メタノール (2 × 25ml) により洗浄し、そして50 で19時間、真空オープンにおいて乾燥し、4.7gのイバンドロネートナトリウム結晶形Q3を得た。

【 0 1 4 5 】

イバンドロネートナトリウムフォームQ4：

例34：

水 (9 ml) 中、非晶性イバンドロン酸 (4.5g) 及び水酸化ナトリウム (0.63g、固体) の溶液を、還流温度で攪拌した。その溶液を、冷アセトン (100ml) 中に注いだ。得られる沈殿物を、3 で2時間、攪拌した。沈殿物を真空濾過により単離し、冷アセトン (2

10

20

30

40

50

×25ml)により洗浄し、そして50℃で24時間、真空オープンにおいて乾燥し、5.0gのイバンドロネートナトリウム結晶形Q4を得た。フォームQ4は、TGAにおいて約7%～約8%の重量損失を示す。

【0146】

イバンドロネートナトリウムフォームQ5:

例35:

水:アセトニトリル(40:60 v/v, 12.33ml)中、水酸化ナトリウム(0.63g)の溶液を、水:アセトニトリル(40:60 v/v, 71ml)中、非晶性イバンドロン酸(5g)の溶液に還流温度で滴下した。その溶液を、還流温度でさらに1時間、加熱し、4.05のpHを得た。次に、反応混合物を室温に冷却した。さらなる冷却を、氷-浴を用いて行った。沈殿物を真空濾過により単離し、アセトニトリル(2×20ml)により洗浄し、そして50℃で20時間、真空オープンにおいて乾燥し、3.9gのイバンドロネートナトリウム結晶形Q5を得た。フォームQ5は、TGAにおいて約5%～約11%の重量損失を示す。

【0147】

例36:

エタノール(50ml)中、非晶性イバンドロン酸(5g)の溶液を室温で攪拌した。水性水酸化ナトリウム(0.63g、12.5ml)を添加し、そしてその反応混合物を室温でさらに2時間、攪拌した。沈殿物を真空濾過により単離し、エタノール(50ml)により洗浄し、そして50℃で24時間、真空オープンにおいて乾燥し、5.5gのイバンドロネートナトリウム結晶形Q5を得た。

【0148】

例37:

メタノール(100ml)中、非晶性イバンドロン酸(5g)の溶液を室温で攪拌した。固体水酸化ナトリウム(0.63g)を添加した。得られる沈殿物を、室温で、さらに22時間、攪拌した。その沈殿物を真空濾過により単離し、メタノール(30ml)により洗浄し、そして50℃で24時間、真空オープンにおいて乾燥し、5.4gのイバンドロネートナトリウム結晶形Q5を得た。

【0149】

イバンドロネートナトリウムフォームQ6:

例38:

水性エタノール96%(70ml)中、非晶性イバンドロン酸(5g)の溶液を還流温度で攪拌した。固体水酸化ナトリウム(0.63g)を添加した。得られる沈殿物を、室温に冷却し、そしてさらに20時間、攪拌した。その沈殿物を真空濾過により単離し、水性エタノール96%(2×10ml)により洗浄し、そして50℃で24時間、真空オープンにおいて乾燥し、6.0gのイバンドロネートナトリウム結晶形Q6を得た。フォームQ6は、TGAにおいて約9%～約10%の重量損失を示す。

【0150】

イバンドロネートナトリウムフォームQQ:

例39:

イバンドロネートナトリウム(3g)を、室温で水(18ml)に溶解した。その得られる溶液に、THF(40ml)を一部ずつ添加し、白色沈殿物を得た。スラリーを室温で16時間、攪拌した。沈殿物を、真空濾過により単離し、THF(2×20ml)により洗浄し、そして50℃で18時間、真空オープンにおいて乾燥し、2.1gのイバンドロネートナトリウム結晶形QQを得た。フォームQQは、TGAにおいて約5%～約12%の重量損失を示す。

【0151】

例40:

水:アセトン(40:60 v/v, 11.4ml)中、水酸化ナトリウム(0.57g)の溶液を、水:アセトン(40:60 v/v, 64.4ml)中、非晶性イバンドロン酸(4.5g)の溶液に還流温度で滴下した。反応混合物を、還流温度でさらに2時間、加熱し、4.5のpHを得た。次に、反応混合物を室温に冷却した。さらなる冷却を、氷-浴を用いて行った。沈殿物を濾過し、

アセトン (2 × 15ml) により洗浄し、そして50 で21時間、真空オープンにおいて乾燥し、3.9gのイバンドロネートナトリウム結晶形QQを得た。

【 0 1 5 2 】

例41：

非晶性イバンドロン酸 (5g) を、55 で93%エタノール (100ml) に溶解された固体水酸化ナトリウム (0.6g) の溶液に添加した。得られるスラリーを、55 で3時間、攪拌した。次に、スラリーを室温に冷却した。沈殿物を濾過し、93%エタノール (3 × 25ml) により洗浄し、そして50 で24時間、真空オープンにおいて乾燥し、4.5gのイバンドロネートナトリウム結晶形QQを得た。

【 0 1 5 3 】

10

例42：

イバンドロネートナトリウム (1.5g) 及び水 (9ml) の溶液を、室温で2週間、アセトン (9ml) の飽和雰囲気下で貯蔵した。次に、その溶液をデカントし、そして生成物を、50 で18時間、真空オープンにおいて乾燥し、0.9gのイバンドロネートナトリウム結晶形QQを得た。

【 0 1 5 4 】

例43：

水 (12.5ml) 中、水酸化ナトリウム (0.63g) の溶液を、還流温度で、エタノール (70ml) 中、非晶性イバンドロン酸 (5g) のスラリーに滴下した。次に、その溶液を室温に冷却し、そして72時間、攪拌し、4.15のpHを得た。沈殿物を真空濾過により単離し、エタノール (2 × 25ml) により洗浄し、そして50 で23時間、真空オープンにおいて乾燥し、4.97gのイバンドロネートナトリウム結晶形QQを得た。

20

【 0 1 5 5 】

例44：

エタノール (14ml) 中、水酸化ナトリウム (0.63g) の溶液を、室温で、水 (50ml) 中、イバンドロン酸 (5g) の溶液に滴下した。得られるスラリーを3時間、攪拌し、4.1のpHを得た。沈殿物を真空濾過により単離し、エタノール (2 × 25ml) により洗浄し、そして50 で22時間、真空オープンにおいて乾燥し、5.4gのイバンドロネートナトリウム結晶形QQを得た。

【 0 1 5 6 】

30

イバンドロネートナトリウムフォームR：

例45：

イバンドロネートナトリウム (3g) を、室温で水 (18ml) に溶解した。その得られる溶液に、エタノール (40ml) を一部づつ添加し、白色沈殿物を得た。スラリーを室温で16時間、攪拌した。沈殿物を、真空濾過により単離し、エタノール (2 × 20ml) により洗浄し、3.3gのイバンドロネートナトリウム結晶形Rを得た。フォームRは、TGAにおいて約10% ~ 約16%の重量損失を示す。

【 0 1 5 7 】

例46：

水：エタノール (60 : 40 v/v, 19ml) 中、水酸化ナトリウム (0.63g) の溶液を、水：エタノール (60 : 40 v/v, 106ml) 中、非晶性イバンドロン酸 (5g) の溶液に還流温度で滴下した。反応混合物を、還流温度でさらに3.5時間、加熱し、4.03のpHを得た。次に、反応混合物を室温に冷却した。さらなる冷却を、氷 - 浴を用いて行った。沈殿物を濾過し、エタノール (2 × 25ml) により洗浄し、そして50 で19時間、真空オープンにおいて乾燥し、4.7gのイバンドロネートナトリウム結晶形Rを得た。

40

【 0 1 5 8 】

例47：

水：メタノール (20 : 80 v/v, 10ml) 中、水酸化ナトリウム (0.63g) の溶液を、水：メタノール (20 : 80 v/v, 53ml) 中、非晶性イバンドロン酸 (5g) の溶液に還流温度で滴下した。反応混合物を、還流温度でさらに1.5時間、加熱し、4.15のpHを得た。次に、

50

反応混合物を室温に冷却した。さらなる冷却を、氷 - 浴を用いて行った。沈殿物を濾過し、メタノール (2×25ml) により洗浄し、そして50℃で21時間、真空オープンにおいて乾燥し、5.2gのイバンドロネートナトリウム結晶形Rを得た。

【0159】

例48：

水：メタノール (40：60 v/v, 12ml) 中、水酸化ナトリウム (0.63g) の溶液を、水：メタノール (40：60 v/v, 71ml) 中、非晶性イバンドロン酸 (5g) の溶液に還流温度で滴下した。反応混合物を、還流温度でさらに1.5時間、加熱し、4.04のpHを得た。次に、反応混合物を室温に冷却した。さらなる冷却を、氷 - 浴を用いて行った。沈殿物を濾過し、メタノール (2×25ml) により洗浄し、そして50℃で21時間、真空オープンにおいて乾燥し、5.1gのイバンドロネートナトリウム結晶形Rを得た。

10

【0160】

例49：

水酸化ナトリウム (0.63g、固体) を、水：エタノール (60：40 v/v, 125ml) 中、非晶性イバンドロン酸 (5g) の溶液に還流温度で滴下した。反応混合物を、還流温度でさらに25分間、加熱した。次に、反応混合物を室温に冷却し、沈殿物 (pH=4.10) を得た。さらなる冷却を、氷 - 浴を用いて行った。沈殿物を濾過し、エタノール (2×25ml) により洗浄し、そして50℃で21時間、真空オープンにおいて乾燥し、5.2gのイバンドロネートナトリウム結晶形Rを得た。

20

【0161】

例50：

水：エタノール (60：40 v/v, 19ml) 中、水酸化ナトリウム (0.63g) の溶液を、水：エタノール (60：40 v/v, 106ml) 中、非晶性イバンドロン酸 (5g) の溶液に還流温度で滴下した。反応混合物を、還流温度でさらに16時間、加熱し、4.11のpHを得た。白色固形物を濾過し、エタノール (2×25ml) により洗浄し、そして50℃で21時間、真空オープンにおいて乾燥し、5.1gのイバンドロネートナトリウム結晶形Rを得た。

【0162】

イバンドロネートナトリウムフォームS：

例51：

水：エタノール (40：60 v/v, 12ml) 中、水酸化ナトリウム (0.63g) の溶液を、水：エタノール (40：60 v/v, 71ml) 中、非晶性イバンドロン酸 (5g) の溶液に還流温度で滴下した。反応混合物を、還流温度でさらに3.5時間、加熱し、4.03のpHを得た。次に、反応混合物を室温に冷却した。さらなる冷却を、氷 - 浴を用いて行った。沈殿物を濾過し、エタノール (2×25ml) により洗浄し、そして50℃で18時間、真空オープンにおいて乾燥し、4.9gのイバンドロネートナトリウム結晶形Sを得た。フォームSは、TGAにおいて約1%～約12%の重量損失を示す。

30

【0163】

イバンドロネートナトリウムフォームT：

例52：

水：アセトン (20：80 v/v, 9ml) 中、水酸化ナトリウム (0.63g) の溶液を、水：アセトン (20：80 v/v, 49ml) 中、非晶性イバンドロン酸 (5g) の溶液に還流温度で滴下した。反応混合物を、還流温度でさらに1.5時間、加熱し、4.0のpHを得た。次に、反応混合物を室温に冷却した。さらなる冷却を、氷 - 浴を用いて行った。沈殿物を濾過し、アセトン (1×50ml) により洗浄し、そして50℃で21時間、真空オープンにおいて乾燥し、3.8gのイバンドロネートナトリウム結晶形Tを得た。フォームTは、TGAにおいて約5%～約7%の重量損失を示す。

40

【0164】

非晶性イバンドロネートナトリウム：

例53：

イバンドロネートナトリウム (3g) を、120℃でDMSO (10ml) に溶解した。その得られ

50

る溶液に、アセトン（40ml）を、滴下し、白色沈殿物を得た。スラリーを3.5時間、攪拌した。その溶液を室温に冷却し、そして16時間、攪拌した。ゲル状沈殿物を、真空濾過により単離し、そして50℃で24時間、真空オーブンにおいて乾燥し、2.7gの非晶性イバンドロネートナトリウムを得た。非晶性イバンドロネートナトリウムは、TGAにおいて約6.8%～約24.4%、又はそれ以下の重量損失を示す。

【0165】

例54：

イバンドロネートナトリウム（3g）を、120℃でDMSO（10ml）に溶解した。その得られる溶液に、アセトン（40ml）を、滴下し、白色沈殿物を得た。スラリーを還流下で10分間、攪拌した。その溶液を室温に冷却し、そして16時間、攪拌した。ゲル状沈殿物を、真空濾過により単離し、そして50℃で24時間、真空オーブンにおいて乾燥し、2.2gの非晶性イバンドロネートナトリウムを得た。

【0166】

例55：

水：エタノール（80：20 v/v，38ml）中、水酸化ナトリウム（0.63g）の溶液を、水：エタノール（80：20 v/v，212ml）中、非晶性イバンドロン酸（5g）の溶液に還流温度で滴下した。反応混合物を、還流温度でさらに3時間、加熱し、3.24のpHを得た。次に、反応混合物を室温に冷却した。透明な溶液を、乾燥まで蒸発し、5.7gの非晶性イバンドロネートナトリウムを得た。

【0167】

例56：

水：IPA（80：20 v/v，38ml）中、水酸化ナトリウム（0.63g）の溶液を、水：IPA（80：20 v/v，212ml）中、非晶性イバンドロン酸（5g）の溶液に還流温度で滴下した。反応混合物を、還流温度でさらに45分間、加熱した。次に、反応混合物を室温に冷却した。透明な溶液を、乾燥まで蒸発し、5.9gの非晶性イバンドロネートナトリウムを得た。

【0168】

例57：

アセトニトリル（50ml）中、非晶性イバンドロン酸（5g）のスラリーを、還流温度に加熱した。水酸化ナトリウム（0.63g）を添加した。その反応混合物を、還流温度で、さらに6時間、加熱した。次に、反応混合物を室温に冷却した。さらなる冷却を、氷 - 浴を用いて行い、透明なゲル（pH = 4.05）を得た。ゲル性生成物を、50℃で24時間、真空オーブンにおいて乾燥し、2.6gの非晶性イバンドロネートナトリウムを得た。

【0169】

例58：

水：アセトニトリル（60：40 v/v，19ml）中、水酸化ナトリウム（0.63g）の溶液を、水：アセトニトリル（60：40 v/v，106ml）中、非晶性イバンドロン酸（5g）の溶液に還流温度で滴下した。反応混合物を、還流温度でさらに1時間、加熱した。次に、反応混合物を室温に冷却した。さらなる冷却を、氷 - 浴を用いて行った。透明な溶液を、イバンドロネートナトリウムフォームK1により播種し、そして16時間、攪拌した。母液を、乾燥まで蒸発し、3.5gの非晶性イバンドロネートナトリウムを得た。

【0170】

例59：

水：アセトニトリル（80：20 v/v，33ml）中、水酸化ナトリウム（0.55g）の溶液を、水：アセトニトリル（80：20 v/v，187ml）中、非晶性イバンドロン酸（4g）の溶液に還流温度で滴下した。次に、反応混合物を室温に冷却した。透明な溶液を、乾燥まで蒸発し、5.2gの非晶性イバンドロネートナトリウムを得た。

【0171】

例60：

水（50ml）中、非晶性イバンドロン酸（5g）の溶液を、還流温度に加熱した。固形水酸化ナトリウム（0.63g）を添加し、そして反応混合物を、還流温度で、さらに1時間、加

10

20

30

40

50

熱した。次に、反応混合物を室温に冷却した。さらなる冷却を、氷 - 浴を用いて行った。透明な溶液を、蒸発し、5.6gの非晶性イバンドロネートナトリウムを得た。

【 0 1 7 2 】

例61：

アセトニトリル（50ml）中、非晶性イバンドロン酸（5g）の溶液を室温で攪拌した。固体水酸化ナトリウム（0.63g）を添加し、そして反応混合物を室温で、さらに72時間、攪拌した。その沈殿物を真空濾過により単離し、そして50℃で20時間、真空オープンにおいて乾燥し、5.0gの非晶性イバンドロネートナトリウムを得た。

【 0 1 7 3 】

例62：

アセトニトリル（200ml）中、非晶性イバンドロン酸（5g）のスラリーを、還流温度で攪拌した。固体水酸化ナトリウム（0.63g）を添加し、そしてその反応混合物を還流温度でさらに2時間、攪拌した。アセトン（50ml）を滴下した。次に、反応混合物を室温に冷却し、そして16時間、攪拌した。沈殿物を真空濾過により単離し、アセトン（50ml）により洗浄し、そして50℃で22時間、真空オープンにおいて乾燥し、3.5gの非晶性イバンドロネートナトリウムを得た。

【 0 1 7 4 】

例63：

水（30ml）中、非晶性イバンドロン酸（5g）のスラリーを、室温で攪拌した。水性水酸化ナトリウム（20mlの水中、0.63gの水酸化ナトリウム）を添加し、そして反応混合物を室温でさらに1時間、攪拌した。溶液を乾燥まで蒸発した。ヘキサン（100ml）を残余に添加し、室温で16時間、攪拌した。沈殿物を真空濾過により単離し、ヘキサン（1×50ml）により洗浄し、そして50℃で45時間、真空オープンにおいて乾燥し、5.1gの非晶性イバンドロネートナトリウムを得た。

【 0 1 7 5 】

例64：

イバンドロネートナトリウム（9g）を室温で水（90ml）に溶解した。その溶液を3つの部分に分け、そして個々の部分を、1.4又は1.5mmのノズルキャップと共に0.7mmの直径の標準ノズルを用いて、Buchi mini 噴霧乾燥機B - 290により噴霧乾燥した。個々の場合、非晶性イバンドロネートナトリウムを得た。

【 0 1 7 6 】

部分1に関しては、窒素ガスは、50℃の入口温度で存在した。蒸発される溶媒及び窒素は、41～34℃の温度で噴霧乾燥機に残った。

部分2に関しては、窒素ガスは、100℃の入口温度で存在した。蒸発される溶媒及び窒素は、77～62℃の温度で噴霧乾燥機に残った。

部分3に関しては、窒素ガスは、150℃の入口温度で存在した。蒸発される溶媒及び窒素は、96～109℃の温度で噴霧乾燥機に残った。

【 0 1 7 7 】

10

20

30

【表 4】

表4：イバンドロネートナトリウム塩の調製：

	EtOH	MeOH	IPA	ACN	アセトン
0% v/v H ₂ O	Q	Q 3	K	非晶性	Q
20% v/v H ₂ O	R + Q	R	F	Q	T
40% v/v H ₂ O	S	R	F	Q 5	QQ
60% v/v H ₂ O	R	Q 3	F	Q	—
80% v/v H ₂ O	非晶性	非晶性 + T	非晶性	非晶性	非晶性 > T

出発材料として非晶性IBD-Acを用いる：

【0178】

非晶性イバンドロン酸：

例65：

イバンドロン酸（150ml）の水溶液（40%w/v）を、水浴（70℃までの）においてフラスコを加熱しながら、乾燥まで真空（20 - 30mmHg）下で蒸発し、非晶性イバンドロン酸（67g）を得た。

【0179】

特定の好ましい態様及び例示により本発明を記載して来たが、当業者は、明細書に開示されるような本発明の範囲内で本発明を修飾することができる。例は、本発明の理解を助けるために例示されているが、しかし本発明の範囲を制限するものではない。例は、従来の方法に詳細な記載を包含しない。そのような方法は、当業者に良く知られており、そして多くの出版物に記載されている。Polymorphism in Pharmaceutical Solids, Drugs and the Pharmaceutical Sciences, Volume 95 が指針として使用され得る。本明細書に言及されるすべての引例は、全体を組込まれる。

【図面の簡単な説明】

【0180】

【図1】図1は、イバンドロネートナトリウムフォームCのx - 線粉末回折図である。

【図2】図2は、イバンドロネートナトリウムフォームDのx - 線粉末回折図である。

【図3】図3は、イバンドロネートナトリウムフォームEのx - 線粉末回折図である。

【図4】図4は、イバンドロネートナトリウムフォームFのx - 線粉末回折図である。

【図5】図5は、イバンドロネートナトリウムフォームGのx - 線粉末回折図である。

【図6】図6は、イバンドロネートナトリウムフォームHのx - 線粉末回折図である。

【図7】図7は、イバンドロネートナトリウムフォームJのx - 線粉末回折図である。

【0181】

【図8】図8は、イバンドロネートナトリウムフォームKのx - 線粉末回折図である。

【図9】図9は、イバンドロネートナトリウムフォームK2のx - 線粉末回折図である。

【図10】図10は、イバンドロネートナトリウムフォームK3のx - 線粉末回折図である。

【図11】図11は、イバンドロネートナトリウムフォームQのx - 線粉末回折図である。

【図12】図12は、イバンドロネートナトリウムフォームQ1のx - 線粉末回折図である。

【図12a】図12aは、イバンドロネートナトリウムフォームQ1のx - 線粉末回折図である。

【図13】図13は、イバンドロネートナトリウムフォームQ2のx - 線粉末回折図である。

【図13a】図13aは、イバンドロネートナトリウムフォームQ2のx - 線粉末回折図である。

【図14】図14は、イバンドロネートナトリウムフォームQ3のx - 線粉末回折図である。

【0182】

- 【図 1 5】図15は、イバンドロネートナトリウムフォームQ4の x - 線粉末回折図である。
 【図 1 6】図16は、イバンドロネートナトリウムフォームQ5の x - 線粉末回折図である。
 【図 1 7】図17は、イバンドロネートナトリウムフォームQ6の x - 線粉末回折図である。
 【図 1 8】図18は、イバンドロネートナトリウムフォームQQの x - 線粉末回折図である。
 【図 1 9】図19は、イバンドロネートナトリウムフォームRの x - 線粉末回折図である。
 【図 2 0】図20は、イバンドロネートナトリウムフォームSの x - 線粉末回折図である。
 【図 2 0 a】図20aは、イバンドロネートナトリウムフォームSの x - 線粉末回折図である。
 【図 2 1】図21は、イバンドロネートナトリウムフォームTの x - 線粉末回折図である。
 【図 2 2】図22は、非晶性イバンドロネートナトリウムの x - 線粉末回折図である。

10

【図 1】

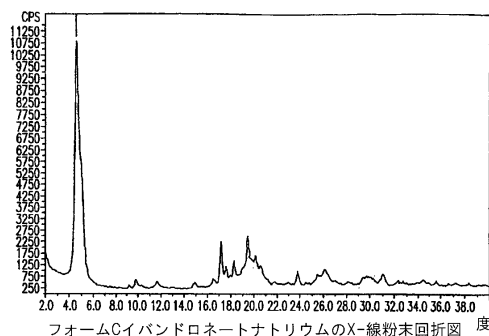


FIG.1

【図 3】

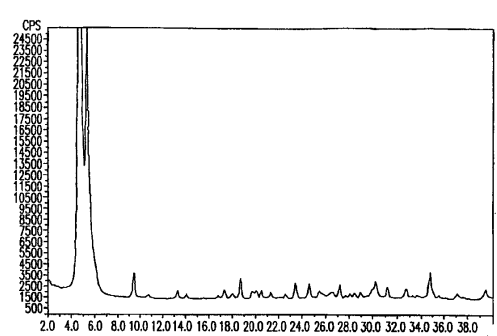


FIG.3

【図 2】

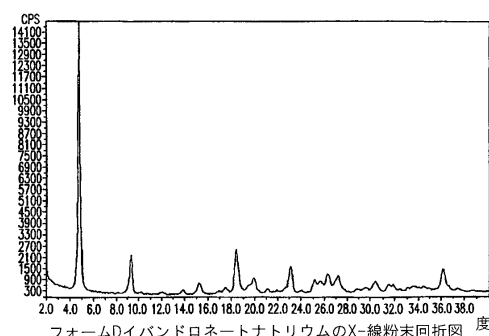


FIG.2

【図 4】

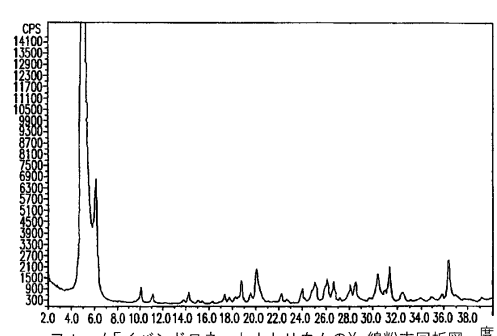
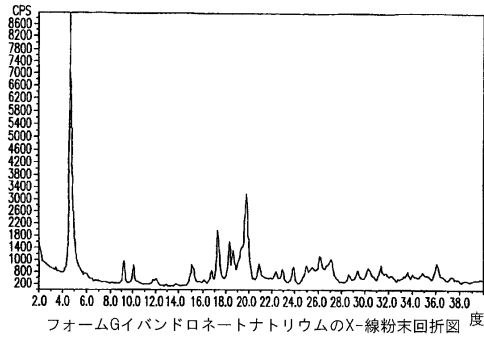
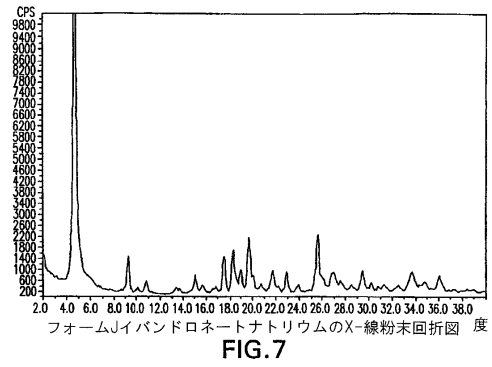


FIG.4

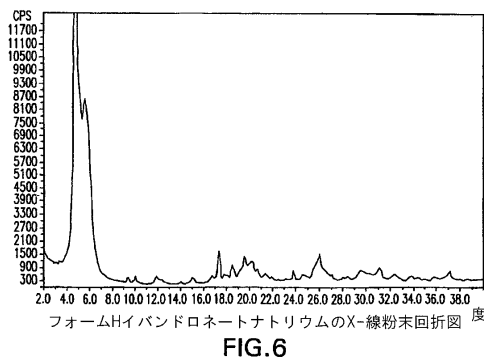
【図 5】



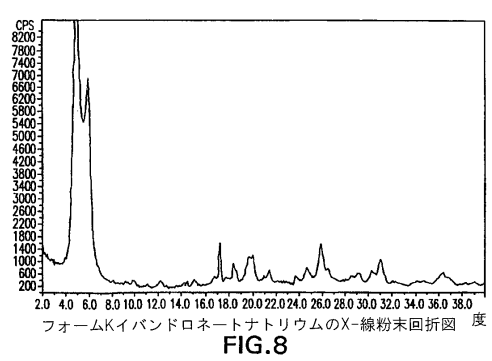
【図 7】



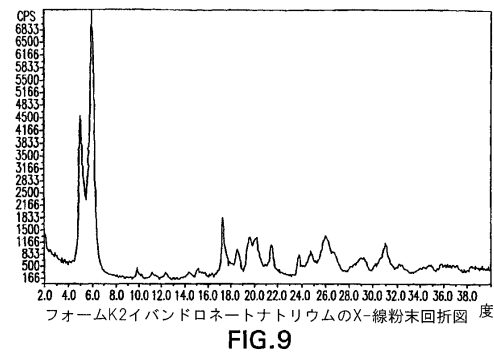
【図 6】



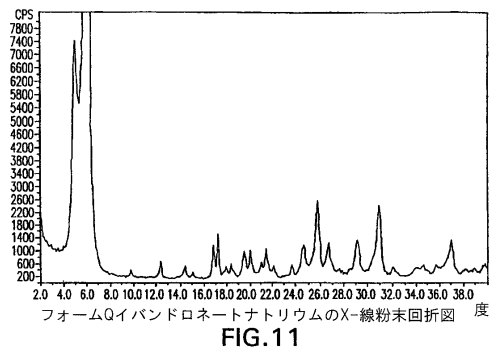
【図 8】



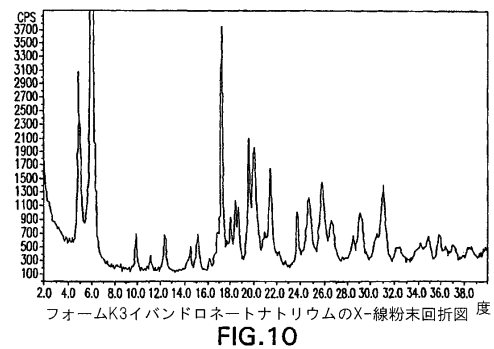
【図 9】



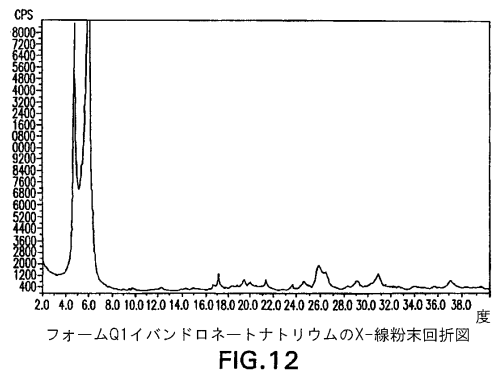
【図 11】



【図 10】



【図 12】



【図12a】

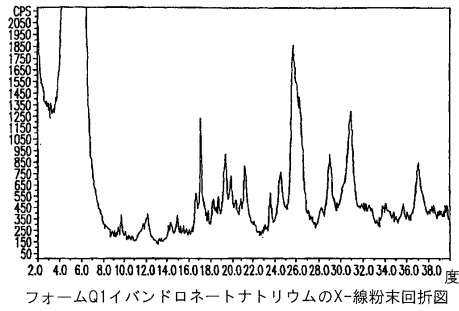


FIG.12a

【図13a】

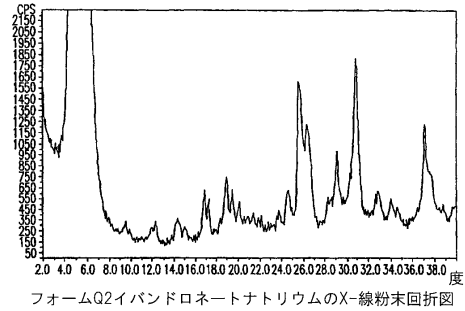


FIG.13a

【図13】

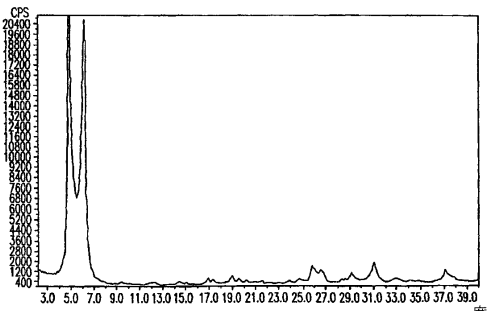


FIG.13

【図14】

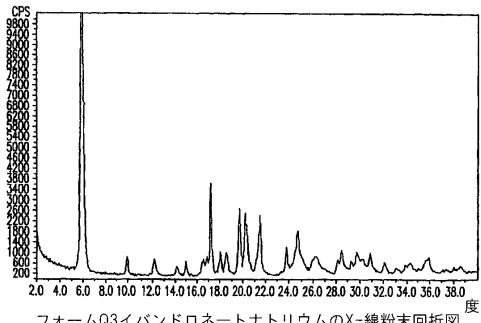


FIG.14

【図15】

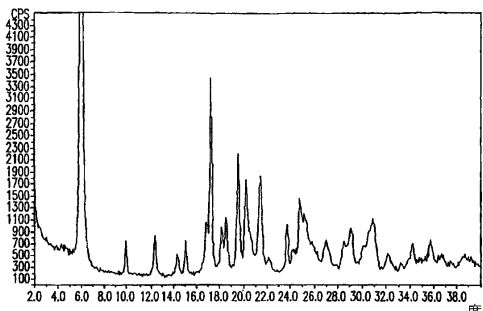


FIG.15

【図17】

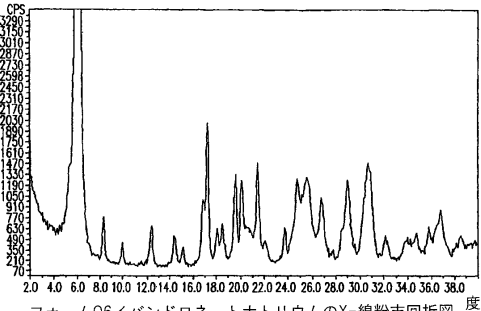


FIG.17

【図16】

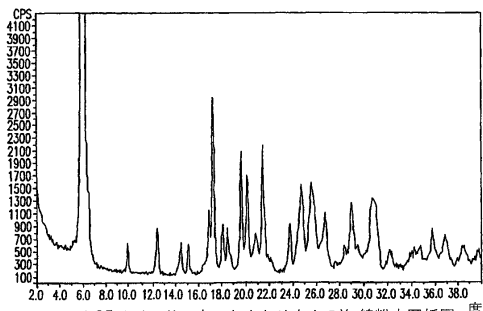


FIG.16

【図18】

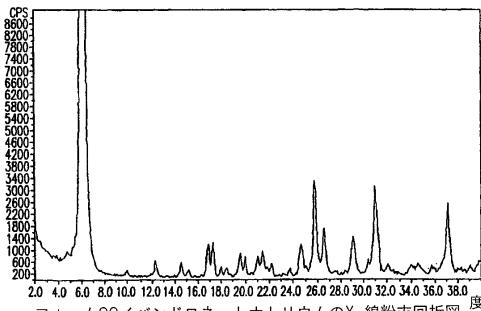


FIG.18

【図19】

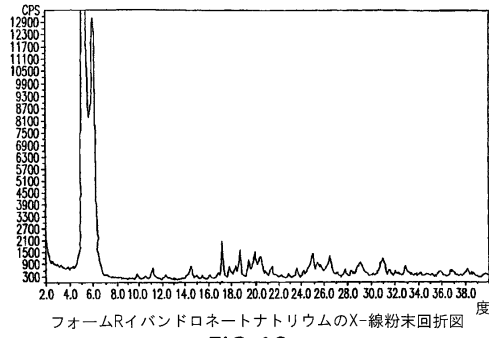


FIG.19

【図20a】

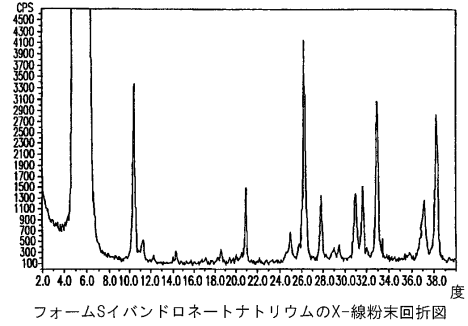


FIG.20a

【図20】

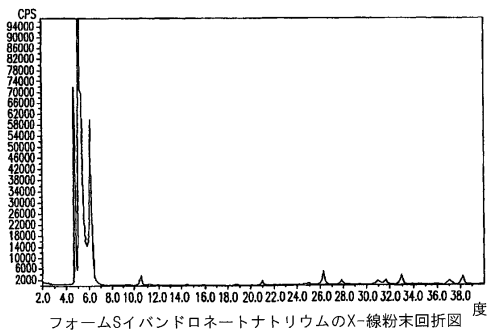


FIG.20

【図21】

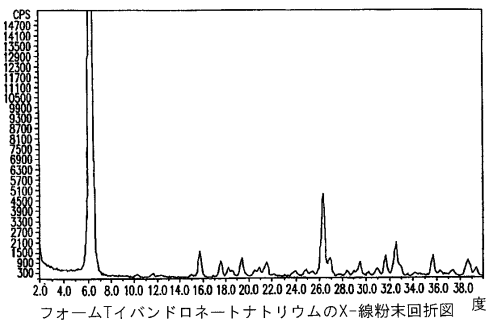


FIG.21

【図22】

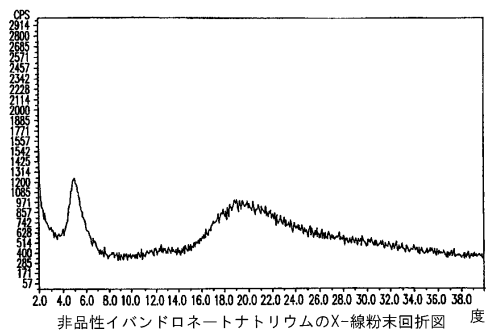


FIG.22

フロントページの続き

(51)Int.Cl. F I
A 6 1 P 35/00 (2006.01) A 6 1 P 35/00

(74)代理人 100108903

弁理士 中村 和広

(74)代理人 100120145

弁理士 田坂 一朗

(72)発明者 リフシツリロン, リビタル

イスラエル国, 4 6 3 2 2 ヘルツリア, キブツシュ ハーボーダ ストリート 1 2 エー, アパ
ートメント # 8

(72)発明者 バイヤー, トーマス

イスラエル国, 6 4 2 4 6 テル アビブ, ベン エツラ 1 1 / 2

(72)発明者 アロンヒメ, ジュデイス

イスラエル国, 7 6 2 1 7 レホボット, リホブ ハラブ マオル イオセフ 5 エー

審査官 本堂 裕司

(56)参考文献 特表 2 0 0 5 - 5 3 2 3 3 5 (J P , A)

特開 2 0 0 2 - 3 3 2 2 3 5 (J P , A)

国際公開第 2 0 0 4 / 0 5 6 3 7 3 (WO , A 1)

(58)調査した分野(Int.Cl. , D B 名)

C07F 9/38

A61K 31/663

A61P 3/00

A61P 19/08

A61P 19/10

A61P 35/00

CA/REGISTRY(STN)