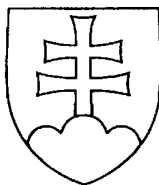


SLOVENSKÁ REPUBLIKA

(19)

SK



ÚRAD
PRIEMYSELNÉHO
VLASTNÍCTVA
SLOVENSKEJ REPUBLIKY

**ZVEREJNENÁ
PATENTOVÁ PRIHLÁŠKA**

(11), (21) Číslo dokumentu:

5042-2005

(13) Druh dokumentu: A3

(51) Int. Cl.⁷ :

**A61K 31/4406,
A61K 31/663,
C07F 9/38,
C07F 9/58**

- (22) Dátum podania prihlášky: **21. 10. 2003**
(31) Číslo prioritnej prihlášky: **PV 2002-3574**
(32) Dátum podania prioritnej prihlášky: **25. 10. 2002**
(33) Krajina alebo regionálna organizácia priority: **CZ**
(40) Dátum zverejnenia prihlášky: **4. 8. 2005**
Vestník ÚPV SR č.: **8/2005**
(62) Číslo pôvodnej prihlášky v prípade vylúčenej prihlášky:
(86) Číslo podania medzinárodnej prihlášky podľa PCT: **PCT/CZ2003/000056**
(87) Číslo zverejnenia medzinárodnej prihlášky podľa PCT: **WO2004/037252**

(71) Prihlasovateľ: **Zentiva, a. s., Praha - Dolní Měcholupy, CZ;**

(72) Pôvodca: **Richter Jindřich, Pardubice, CZ;
Jirman Josef, Praha, CZ;**

(74) Zástupca: **ROTT, RŮŽIČKA & GUTTMANN, v. o. s., Bratislava, SK;**

(54) Názov: **Kryštalická forma sodnej soli kyseliny 3-pyridyl-1-hydroxyetylidén-1,1-bisfosfónovej**

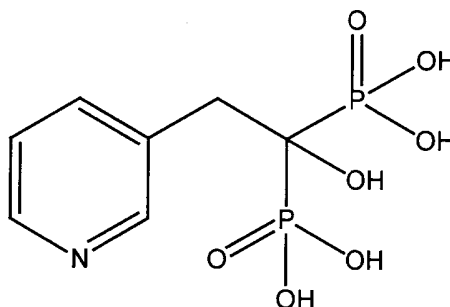
(57) Anotácia:
Kryštalická, hydratovaná forma sodnej soli kyseliny 3-pyridyl-1-hydroxyetylidén-1,1-bisfosfónovej obsahuje 6,4 až 22 % hmotnostných sodíka a 15 až 23 % kryštalickej vody, ak je obsah sodíka menší než 7,5 %, vzťahnuté na celú molekulu, alebo 4,5 až 18 % kryštalickej vody, ak je obsah sodíka rovný alebo väčší než 13 %, vzťahnuté na bezvodú substanciu.

SK 5042-2005 A3

Kryštalická forma sodnej soli kyseliny 3-pyridyl-1-hydroxyetylidén-1,1-bisfosfónovej

Oblasť techniky

Vynález sa týka nových kryštalických hydrátov kyseliny 3-pyridyl-1-hydroxyetylidén-1,1-bisfosfónovej vzorca



kyselina risedrónová

resp. jej solí a spôsobu ich výroby.

Doterajší stav techniky

Geminálne bisfosfonáty, ako napríklad soli 3-pyridyl-1-hydroxyetylidén-1,1-bisfosfónovej kyseliny (risedronát) alebo 4-amino-1-hydroxybutylidén-1,1-bisfosfónovej kyseliny (alendronát), sú už dlhší čas používané na liečbu ochorení kostí a na úpravu metabolizmu vápnika.

Príprava risedronovej kyseliny spočíva v reakcii kyseliny 3-pyridyl-1-hydroxyetylidén-1,1-bisfosfónovej s kyselinou fosforitou a chloridom fosforitým a následnej hydrolýze vzniknutých intermediátov. Všeobecná metóda tejto prípravy bisfosfónových kyselín bola uvedená v JP 80-98193 (1980), JP 80-98105 (1980) firmy Nissan Chemical Industries a v článku W. Ploger et al., Z. Anorg. Allg. Chem., 389, 119, (1972). Príprava risedronátu bola uvedená v EP 186405 (1986) firmy Procter & Gamble.

Bisfosfónové kyseliny sú používané vo forme rôznych netoxických a farmaceuticky akceptovateľných esterov, solí alkalických kovov a kovov alkalických zemín a ich rôznych hydrátov. Forma substancie môže mať zásadný vplyv na jej rozpustnosť a jej biologickú dostupnosť. Preferovanou formou risedronátu je sodná a vápenatá soľ.

3-pyridyl-1-hydroxyetylidén-1,1-bisfosfónová kyselina je používaná najmä vo forme monosodnej soli (risedronát sodný). Táto soľ, podobne ako rad ďalších geminálnych bisfosfónových kyselín a ich solí, je schopná tvoriť hydráty. Doposiaľ bola opísaná bezvodá kryštalická forma 3-pyridyl-1-hydroxyetylidén-1,1-bisfosfonátu monosodného, jeho monohydrát a pentahemihydrát, a to v prihláške WO 0156983 A2 firmy Procter & Gamble. Z oboch uvedených hydrátov je termodynamicky stála len forma pentahemihydrátu. Monohydrát samovoľne prechádza na stabilný pentahemihydrát.

Nevýhodou nižších hydrátov alebo bezvodých foriem 3-pyridyl-1-hydroxyetylidén-1,1-bisfosfonátu monosodného je ich hygroskopickosť a s ňou súvisiaca nestabilita obsahu účinnej látky. Pokles obsahu účinnej zložky s časom potom znamená obmedzenú dobu skladovateľnosti látky. Hygroskopickosť môže ďalej spôsobovať nestabilitu farmaceutického prípravku. Napríklad u tabliet môže vplyvom vzdušnej vlhkosti dochádzať k ich rozpadu. Pri farmaceutickom prípravku obsahujúcom zmes monohydrátu a hemipentahydrátu 3-pyridyl-1-hydroxyetylidén-1,1-bisfosfonátu monosodného, ako je opísaný vo WO 0156983, môže byť zdrojom nestability najmä monohydrát, o ktorom je známe, že nie je termodynamicky stály.

Riešenie pomocou dvojitéch alebo hermeticky uzavretých obalov, prípadne s pridaním vysušacieho činidla do balenia, vždy vyvolá ďalšie náklady na výrobu.

Tento problém je riešený predkladaným vynálezom, ktorý sa týka nových stabilných hydrátov sodných solí kyseliny 3-pyridyl-1-hydroxyetylidén-1,1-bisfosfónovej. Tieto hydráty sú navyše lepšie rozpustné v zriedenej kyseline chlorovodíkovej, ktorá tvorí žalúdočné šťavy.

Podstata vynálezu

Definície pojmov použitých v opisu vynálezu:

Pod pojmom risedronová kyselina sa rozumie 3-pyridyl-1-hydroxyetylidén-1,1-bisfosfónová kyselina.

Pojem risedronát predstavuje ako kyselinu risedronovú, tak jej farmaceuticky využiteľné soli.

Pod pojmom monohydrát sodnej soli risedronátu sa rozumie kryštalická forma 3-pyridyl-1-hydroxyetylidén-1,1-bisfosfonátu monosodného, ktorá obsahuje od 5 do 7,1 hmotnostných % vody a od 5,5 do 7,5 % sodíka, vzťahnuté na celú molekulu.

Pod pojmom pentahemihydrát sodnej soli risedronátu sa rozumie kryštalická forma 3-pyridyl-1-hydroxyetylidén-1,1-bisfosfonátu monosodného, ktorá obsahuje od 11,9 do 13,9 hmotnostných % vody a 5,5 až 7,5 % sodíka, vzťahnuté na celú molekulu.

Pod pojmom pentahydrát sodnej soli risedronátu sa rozumie kryštalická forma 3-pyridyl-1-hydroxyetylidén-1,1-bisfosfonátu monosodného, ktorá obsahuje od 20 do 23 % hmotnostných vody a 5,5 až 7,5 % sodíka, vzťahnuté na celú molekulu.

Pod pojmom monohydrát disodnej soli risedronátu sa rozumie kryštalická forma 3-pyridyl-1-hydroxyetylidén-1,1-bisfosfonátu disodného, ktorá obsahuje 4,5 až 6,5 % vody a 13 až 15 % sodíka, vzťahnuté na bezvodú soľ.

Pod pojmom trihydrát trisodnej soli risedronátu sa rozumie kryštalická forma 3-pyridyl-1-hydroxyetylidén-1,1-bisfosfonátu trisodného, ktorá obsahuje 12 až 14 % vody a 19 až 21 % sodíka, vzťahnuté na bezvodú soľ.

Ak nie je uvedené inak, sú v tomto spise všetky percentuálne údaje uvedené v hmotnostných percentách.

Náš vynález sa týka 3-pyridyl-1-hydroxyetylidén-1,1-bisfosfonátu sodného (risedronátu sodného) v doposiaľ neopísaných kryštalických formách. Presnejšie povedané, jedná sa o hydráty, ktoré obsahujú 6,4 až 22 % sodíka a súčasne 15 až 23 % kryštalickej vody, ak je obsah sodíka menší než 7,5 %, vzťahnuté na celú molekulu, alebo 4,5 až 18 % kryštalickej vody, ak je obsah sodíka rovný alebo väčší než 13 %, vzťahnuté na bezvodú substanciu.

Výhodným prípadom takeého hydrátu je modifikácia, ktorá sa vyznačuje obsahom vody 20 až 23 %, špeciálne s obsahom vody 22,8 % hmotnostných, a obsahom sodíka 5,5 až 7,5 %, špeciálne 6,4 až 6,7 % hmotnostných. Uvedené množstvo vody je zabudované v kryštálovej mriežke a uvedená kryštalová modifikácia je termodynamicky stála. Sušením niekoľkými rôznymi sušiacimi režimami bola uvedená kryštalová modifikácia usušená na obsah vody zodpovedajúci pentahemihydrátu, monohydrátu a bezvodej forme 3-pyridyl-1-hydroxyetylidén-1,1-bisfosfonátu sodného. Voľným státím substancie sa obsah vody samovoľne ustáli na pôvodnej hodnote. Doba, za akú k tomuto ustáleniu množstva obsiahnutej vody dôjde, je závislá od relatívnej vlhkosti prostredia, v ktorom je usušená substancija umiestnená. Pohybuje sa v rozmedzí 2 až 12 hodín u látky vysušenej na úroveň pentahemihydrátu a v rozmedzí 2 hodiny až 12 dní u substancie vysušenej na úroveň monohydrátu.

Uvedená nová kryštalická forma sa tiež vyznačuje lepšou rozpustnosťou v kyseline chlorovodíkovej 0,1N (pH 1,1), čo je výhodné pre biologickú dostupnosť substancie.

Nová kryštalická forma bola ďalej charakterizovaná práškovým röntgenovým difraktogramom, infračervenou spektroskopiou, CP-MAS NMR v pevnej fáze a termogravimetrickou analýzou.

Výhodná štruktúra tohto hydrátu je charakterizovaná difraktogramom s medzirovinnými vzdialenosťami d približne 16,3; 13,0; 9,1 a 4,9 Å.

Inú charakteristiku poskytuje infračervené spektrum s pásmi 1169; 1060; 1046 a 891 cm^{-1} .

Termogravimetrická analýza výhodného zloženia poskytuje inflexný bod pri teplote asi 173 °C.

Inou charakteristikou výhodnej štruktúry hydrátu s daným zložením je ^{31}P CP-MAS NMR spektrum, ktoré poskytuje signály 13,7 a 20,0 ppm. Týmto dubletom sa významne odlišuje od skôr známeho pentahemihydrátu, ktorý poskytuje zodpovedajúci singlet s posunom asi 15,9 ppm.

Inou látkou s výhodnými vlastnosťami je hydrát risedronátu sodného s obsahom 12 až 14 % vody a 19 až 21 % sodíka vzťahnuté na bezvodú soľ. Sušením tejto látky za rôznych podmienok a následným státím v prostredí s vysokou relatívnou vlhkosťou sa obsah vody taktiež ustáli na danej hodnote za dobu 2 hodín až 12 dní, väčšinou však za menej než 12 hodín. Taktiež táto modifikácia je teda vo vlhkom prostredí stála.

Výhodná štruktúra látky je charakterizovaná infračerveným spektrom s pásmi približne 1114; 1085; 956; 616 a 544 cm^{-1} .

Ďalšia z výhodných látok je monohydrát disodnej soli risedronátu, ktorá obsahuje 4,5 až 6,5 % vody a 13 až 15 % sodíka, vzťahnuté na bezvodú soľ. Sušením tejto látky za rôznych podmienok a následným státím v prostredí s vysokou relatívnou vlhkosťou sa obsah vody taktiež ustáli na danej hodnote za dobu 2 hodín až 12 dní, väčšinou však za menej než 12 hodín. Taktiež táto modifikácia je teda vo vlhkom prostredí stála.

Výhodná štruktúra látky je charakterizovaná infračerveným spektrom s pásmi približne 1183; 1158; 1071 a 1042 cm^{-1} .

Príprava hydrátov sodných solí 3-pyridyl-1-hydroxyetyliden-1,1-bisfosfonátu v nových kryštalických formách spočíva v príprave vodného roztoku 3-pyridyl-1-hydroxyetyliden-1,1-bisfosfonátu sodného, zahriatí roztoku na teplotu 50 až 80 °C a jeho naliatí do podchladeného organického rozpúšťadla, najmä zo skupiny jednoduchých alkoholov z radu C_1 až C_5 , špeciálne 2-propanolu. Výhodne je možné využitie očkovania niekoľkými kryštálkami príslušného hydrátu.

Pre svoju stabilitu vo vlhkom prostredí sú tieto nové hydráty sodných solí kyseliny 3-pyridyl-1-hydroxyetyliden-1,1-bisfosfónovej vhodné na použitie ako účinná látka na liečbu ochorení spojených s poruchami resorpcie kostí. K týmto ochoreniam patrí predovšetkým osteoporóza, a to ako spojená s hormonálnou zmenou v určitom štádiu života žien, tak i osteoporóza indukovaná užívaním rôznych prípravkov.

Preferovaná lieková forma na využitie týchto hydrátov je orálna, špeciálne vo forme tabliet. Okrem účinnej látky sú na výrobu tablety použité vhodné riedidlá, spojivá, dezintegračné činidlá a klzné látky.

Mimoriadne vhodnou kombináciou je priamo tabletovateľná zmes, kde funkciu riedidla vykonáva zmes látok manitol a mikrokryštalická celulóza. Táto kombinácia preukazuje mimoriadnu stabilitu, najmä vo vlhkom prostredí.

Prehľad obrázkov na výkresoch

Obrázok 1 predstavuje XR difraktogram pentahydrátu monosodnej soli risedronátu.

Obrázok 2 predstavuje porovnávací XR difraktogram pentahemihydrátu monosodnej soli risedronátu.

Obrázok 3 predstavuje TGA pentahydrátu monosodnej soli risedronátu.

Obrázok 4 predstavuje porovnávaciu TGA pentahemihydrátu monosodnej soli risedronátu.

Obrázok 5 predstavuje ^{31}P CP-MAS NMR spektrum pentahydrátu monosodnej soli risedronátu.

Obrázok 6 predstavuje porovnávacie ^{31}P CP-MAS NMR spektrum pentahemihydrátu monosodnej soli risedronátu.

Obrázok 7 predstavuje IČ spektrum pentahydrátu monosodnej soli risedronátu.

Obrázok 8 predstavuje porovnávacie IČ spektrum pentahemihydrátu monosodnej soli risedronátu.

Obrázok 9 predstavuje IČ spektrum trihydrátu trisodnej soli risedronátu.

Obrázok 10 predstavuje IČ spektrum monohydrátu disodnej soli risedronátu.

Príklady uskutočnenia vynálezu

Obsah vody v substancii bol stanovovaný metódou podľa Karl Fischera a pomocou TGA analýz. Obsah sodíka v substancii bol stanovovaný acidobázickou titráciou a AAS.

Skúšky rozpustnosti substancie boli uskutočnené podľa Technical Guide European Pharmacopeia.

Príklad 1

Monohydrát 3-pyridyl-1-hydroxyetyliden-1,1-bisfosfónovej kyseliny sa rozpustí v 30-násobku destilovanej vody, obsahujúcej jeden ekvivalent líhu sodného. Roztok sa zahreje na 80 °C a naraz vleje do 120-násobku 2-propanolu ochladeného na teplotu –7 až –10 °C. Teplota roztoku po zmiešaní vystúpi na cca +7 °C. Počas 5 minút sa vznikajúca suspenzia ochladí na –1 °C. Vznikajúca suspenzia sa udržiava 4 hodiny na tejto teplote. Produkt sa izoluje filtráciou a suší sa voľne.

Skúškou podľa KF produkt obsahuje približne 22,8 % hmotnostných vody. Analýza sodíka AAS prepočítaná na sušinu preukázala jeho obsah 6,6 % hmotnostných. Pripravená látka poskytla difraktogram znázornený na obrázku 1 a ³¹P CP-MAS NMR spektrum znázornené na obrázku 5.

Príklad 2

V pentahydráte monosodnej soli risedronátu (obsah vody asi 22,8 % hmotn.) sušenom vo vákuovej sušiarňi pri teplote 50 °C klesne po 6 hodinách obsah vody v substancii na 11,5 %. Usušený produkt je hygroskopický. Voľným státím pri laboratórnej teplote a pri bežnej relatívnej vlhkosti vzduchu sa obsah vody vráti počas 12 hodín na pôvodnú hodnotu.

Príklad 3

V pentahydráte sušenom vo vákuovej sušiarňi pri teplote 105 °C klesne po 6 hodinách obsah vody v substancii na hodnotu 3 %. Usušený produkt je hygroskopický. Voľným státím pri laboratórnej teplote a pri bežnej relatívnej vlhkosti vzduchu vzrastá obsah vody rýchlosťou cca 0,5 % za hodinu. Počas 11 dní sa obsah vody v substancii vráti na asi 20 % hmotnostných. Umiestnením látky do priestoru so 100 % relatívnou vlhkosťou vzduchu sa počas dvoch hodín vráti obsah vody v substancii na 22,7 %. Tento obsah vody je stály a za bežných laboratórnych podmienok nemenný.

Príklad 4

3-pyridyl-1-hydroxyetyliden-1,1-bisfosfónová kyselina sa rozpustí vo vodnom roztoku ľúhu obsahujúceho 4 ekvivalenty NaOH. Roztok sa ohreje na 70 °C a vleje sa do 2-propanolu podchladeného na teplotu –7 až –10 °C. Postupne vypadne polotuhá mliečne sfarbená hmota, ktorá sa pri teplote refluxu rozpúšťadla rozpadne na pevnú bielu suspenziu. Po filtrácii a usušení vo vákuovej sušiarni sa získa produkt s 97 % výťažkom. Produktom je 3-pyridyl-1-hydroxyetyliden-1,1-bisfosfonát trisodný s obsahom sodíka asi 19,8 % hmotnostných (vzťahnuté na suchú soľ) a asi 12,7 % vody. Toto množstvo obsiahnutej vody zodpovedá trihydrátu 3-pyridyl-1-hydroxyetyliden-1,1-bisfosfonátu trisodného. IČ spektrum takto získanej látky je znázornené na obrázku 9.

Rozpustením 1 molárneho ekvivalentu trisodnej soli vo vode sa získa číry roztok. Prídavkom dvoch molárnych ekvivalentov risedrónovej kyseliny a zahriatím na 70 °C sa získa číry roztok monosodnej soli, ktorá sa podľa príkladu 1 získa v novej kryštálovej forme obsahujúcej asi 22,8 % vody.

Príklad 5

3-pyridyl-1-hydroxyetyliden-1,1-bisfosfónová kyselina sa rozpustí vo vodnom roztoku ľúhu obsahujúceho 2 ekvivalenty NaOH. Roztok sa ohreje na 70 °C a vleje sa do 2-propanolu podchladeného na teplotu –7 až –10 °C. Takmer ihneď vypadne mliečne sfarbená rôsolovitá hmota, ktorá sa pri teplote refluxu rozpúšťadla rozpadne na pevnú bielu suspenziu. Po ochladení suspenzie na laboratórnu teplotu sa produkt izoluje filtráciou.

Získaný produkt po voľnom usušení obsahuje asi 14 % sodíka vzťahnutého na bezvodú substanciu a asi 14 % vody. Po vysušení vo vákuovej sušiarni sa obsah vody stabilizuje na hodnote asi 5,2 %. Látka s týmto stabilizovaným obsahom vody poskytla IČ spektrum znázornené na obrázku 10.

Príklad 6

K 100,25 mg vzorky pentahemihydrátu monosodnej soli risedronátu bolo postupne pridaných 0,1 ml; 0,9 ml a 2,0 ml vody. Suspenzia bola 1 min miešaná a 15 min temperovaná na 25 °C po každom prídavku vody. Za týchto podmienok bola látka celkom rozpustená. Podiel rozpustenej látky bol určený pomocou HPLC ako 100 %.

K 98,78 mg vzorky pentahydrátu monosodnej soli risedronátu bolo postupne pridaných 0,1 ml, 0,9 ml a 2,0 ml vody. Suspenzia bola 1 min miešaná a 15 min temperovaná na 25 °C po každom prídavku vody. Za týchto podmienok bola vzorka substancie celkom rozpustená. Podiel rozpustenej látky bol určený pomocou HPLC ako 100 %.

Obe soli sú dobre rozpustné vo vode.

Príklad 7

K 106,08 mg vzorky pentahemihydrátu monosodnej soli risedronátu bolo postupne pridaných 0,1; 0,9; 2,0 a 7,0 ml 0,1 M HCl s pH 1,1. Suspenzia bola 1 min miešaná a 15 min temperovaná na 25 °C po každom prídavku kyseliny. Vzorka nebola celkom rozpustená. Podiel rozpustenej látky bol určený pomocou HPLC ako 9,46 %. Rozpustením pentahemihydrátu monosodnej soli risedronátu v 0,1 M HCl sa teda získa roztok s koncentráciou aktívnej zložky 874 mg/l.

K 99,07 mg vzorky pentahydrátu monosodnej soli risedronátu bolo postupne pridaných 0,1; 0,9; 2,0 a 7,0 ml 0,1 M HCl s pH 1,1. Suspenzia bola 1 min miešaná a 15 min temperovaná na 25 °C po každom prídavku kyseliny. Vzorka nebola celkom rozpustená. Podiel rozpustenej látky bol určený pomocou HPLC ako 31,62 %. Rozpustením pentahydrátu monosodnej soli risedronátu v 0,1 M HCl sa získa roztok s koncentráciou aktívnej zložky 2418 mg/l.

Z tohto pokusu je zrejmé, že forma pentahydrátu monosodnej soli risedronátu je výrazne rozpustnejšia v 0,1 M kyseline chlorovodíkovej než forma pentahemihydrátu monosodnej soli risedronátu.

Príklad 8

V trihydráte trisodnej soli sušenom vo vákuovej sušiarni pri teplote 105 °C klesne po 6 hodinách obsah vody v substancii na hodnotu 1,1 %. Usušený produkt je hygroskopický. Umiestnením látky do priestoru so 100 % relatívnou vlhkosťou vzduchu sa počas dvoch hodín vráti obsah vody v substancii na pôvodnú hodnotu. Tento obsah vody je stály a za bežných laboratórnych podmienok nemenný.

Príklad 9

V trihydráte disodnej soli sušenom vo vákuovej sušiarňi pri teplote 105 °C klesne po 6 hodinách obsah vody v substancii na hodnotu približne 1,7 %. Usušený produkt je hygroskopický. Umiestnením látky do priestoru so 100 % relatívnou vlhkosťou vzduchu sa počas dvoch hodín vráti obsah vody v substancii na hodnotu približne 5,2. Tento obsah vody je stály a za bežných laboratórnych podmienok nemenný.

Príklad 10

Monohydrát 3-pyridyl-1-hydroxyetyliden-1,1-bisfosfónovej kyseliny sa rozpustí v 10-násobku destilovanej vody, obsahujúcej jeden ekvivalent líhu sodného. Roztok sa zahreje na 80 °C a prileje sa do nej 3-násobok teplého 2-propanolu. Roztok sa nechá samovoľne chladnúť na teplotu cca 62 °C a prísype sa malé množstvo očkovacích kryštálov pentahydrátu monosodnej soli risedronátu a vznikajúca suspenzia sa nechá voľne vypadávať. Produkt sa odfiltruje pri teplote zmesi 0 °C. Produkt sa suší voľne.

Skúškou podľa KF produkt obsahuje približne 22,8 % hmotnostných vody. Analýza sodíku AAS, prepočítaná na sušinu, preukázala jeho obsah 6,6 % hmotnostných.

Príklad 11

Monohydrát 3-pyridyl-1-hydroxyetyliden-1,1-bisfosfónovej kyseliny sa rozpustí v 10-násobku destilovanej vody, obsahujúcej jeden ekvivalent líhu sodného. Roztok sa zahreje na 60 °C a prefiltruje cez vrstvu kremeliny. Filtrát sa ochladí na 0 °C a naočkuje sa požadovaným hydrátom. Do naočkovaného roztoku sa vleje 2,5-násobok 2-propanolu vychladeného na teplotu okolo -17 °C. Teplota roztoku po zmiešaní vystúpi na cca +7 °C. Počas 5 minút sa vznikajúca suspenzia ochladí na 0 až 5 °C. Vzniknutá suspenzia sa udržiava 4 hodiny na tejto teplote. Produkt sa izoluje filtráciou a suší sa voľne.

Skúškou podľa KF produkt obsahuje 20 % hmotnostných vody.

Príklad 12

Monohydrát 3-pyridyl-1-hydroxyetyliden-1,1-bisfosfónovej kyseliny sa suspenduje v 10-násobku destilovanej vody. Suspenzia sa zahreje na 60 °C a pomocou NaOH sa upraví

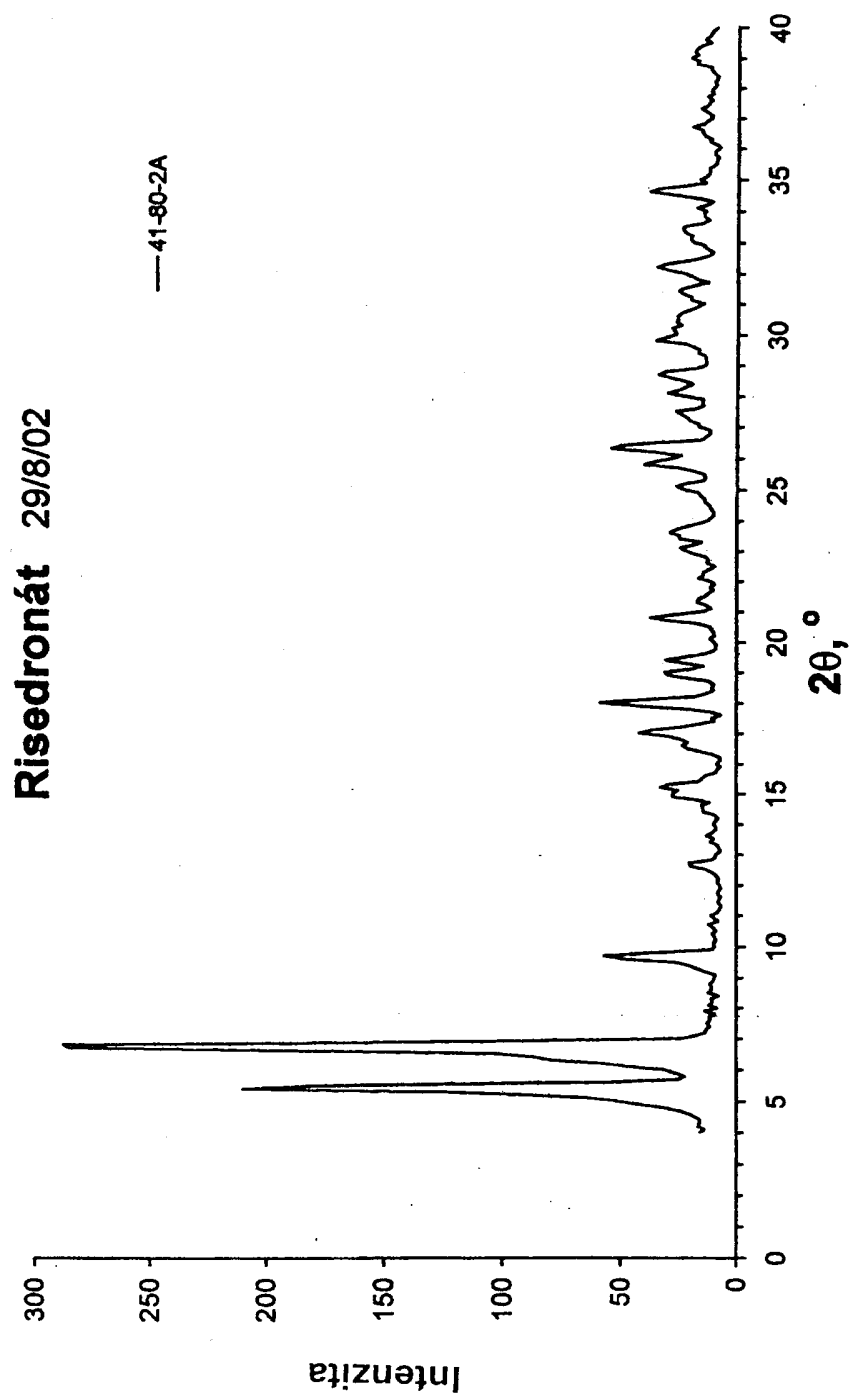
pH na hodnotu 4,09. Vzniknutý roztok sa prefiltruje cez vrstvu kremeliny. Filtrát sa ochladí na 0 °C a vleje sa do neho 2,5-násobok 2-propanolu vychladeného na teplotu okolo +7 °C. Počas 5 minút sa vznikajúca suspenzia ochladí na 0 až 5 °C. Vznikajúca suspenzia sa udržiava 4 hodiny na tejto teplote. Produkt sa izoluje filtráciou a suší sa voľne.

Skúškou podľa KF produkt obsahuje 19 % hmotnostných vody.

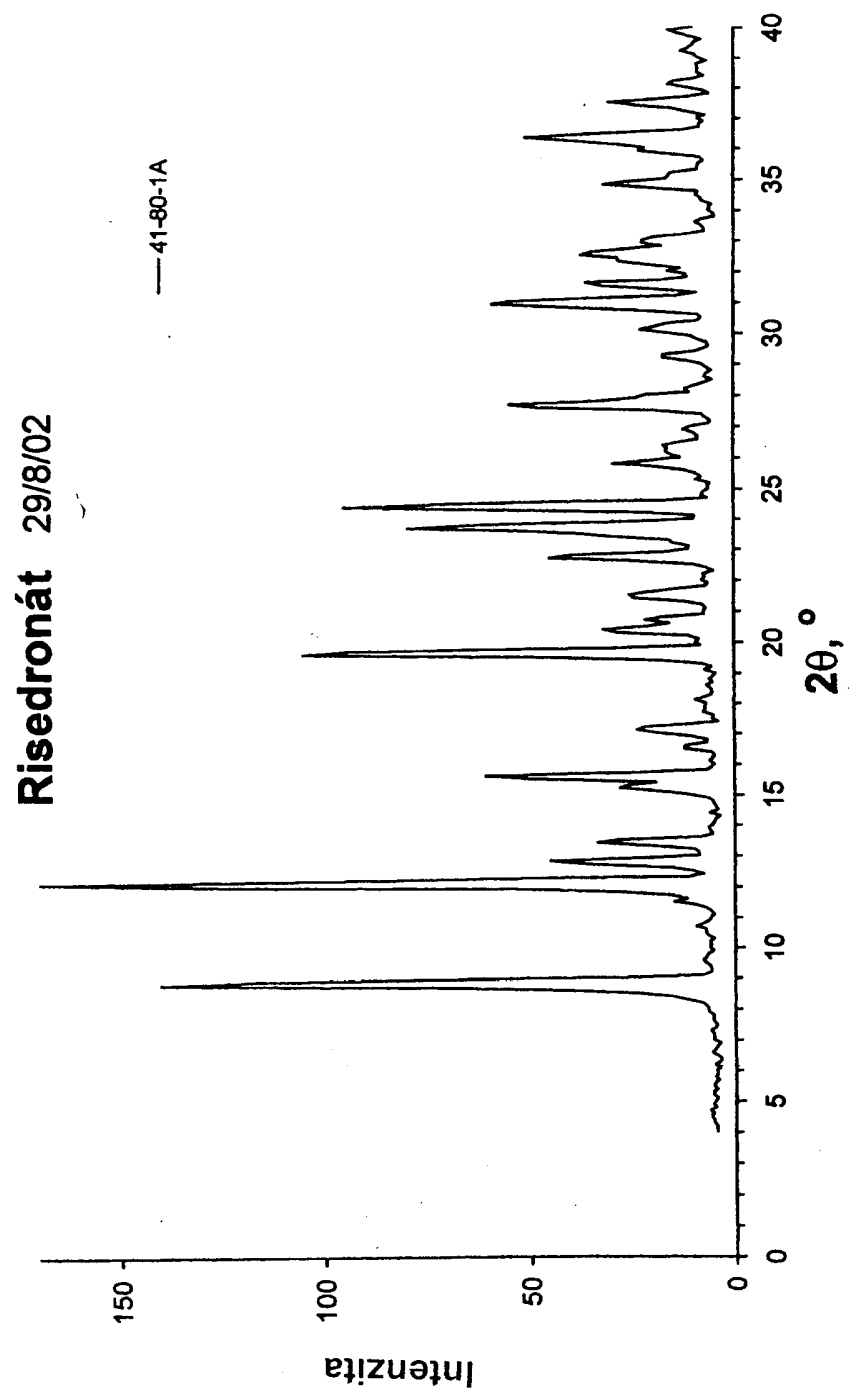
PATENTOVÉ NÁROKY

1. Kryštalická, hydratovaná forma sodnej soli kyseliny 3-pyridyl-1-hydroxyetylidén-1,1-bisfosfónovej, kde táto forma obsahuje 6,4 až 22 % hmotnostných sodíka a 15 až 23 % kryštalickej vody, ak je obsah sodíka menší než 7,5 %, vzťahnuté na celú molekulu, alebo 4,5 až 18 % kryštalickej vody, ak je obsah sodíka rovný alebo väčší než 13 %, vzťahnuté na bezvodú substanciu.
2. Kryštalická forma podľa nároku 1, ktorou je pentahydrát monosodnej soli kyseliny 3-pyridyl-1-hydroxyetylidén-1,1-bisfosfónovej, kde táto forma obsahuje 20 až 23 % hmotnostných vody zabudovanej v kryštalickej mriežke a 5,5 až 7,5 % hmotnostných sodíka, vzťahnuté na celú molekulu.
3. Kryštalická forma podľa nároku 2, kde táto forma obsahuje 22,8 % hmotnostných vody zabudovaných v kryštalickej mriežke a 6,4 až 6,7 % hmotnostných sodíka, vzťahnuté na celú molekulu.
4. Kryštalická forma podľa nároku 2 alebo 3, kde táto forma vykazuje práškový röntgenový difraktogram s medzirovinnými vzdialenosťami d približne 1,63; 1,30; 0,91 a 0,49 nm.
5. Kryštalická forma podľa nároku 2 alebo 3, kde táto forma vykazuje infračervené spektrum s pásmi 1169; 1060; 1046 a 891 cm^{-1} .
6. Kryštalická forma podľa nároku 2 alebo 3, ktorej termogravimetrická analýza vykazuje plató pri teplote asi 173 °C.
7. Kryštalická forma podľa nároku 2 alebo 3, ktorej ^{31}P CP-MAS NMR spektrum poskytuje signály 13,7 a 20,0 ppm.
8. Kryštalická forma podľa nároku 1, ktorou je trihydrát trisodnej soli kyseliny 3-pyridyl-1-hydroxyetylidén-1,1-bisfosfónovej, kde táto forma obsahuje 19 až 21 % hmotnostných sodíka a 12 až 14 % hmotnostných vody v kryštalickej mriežke.

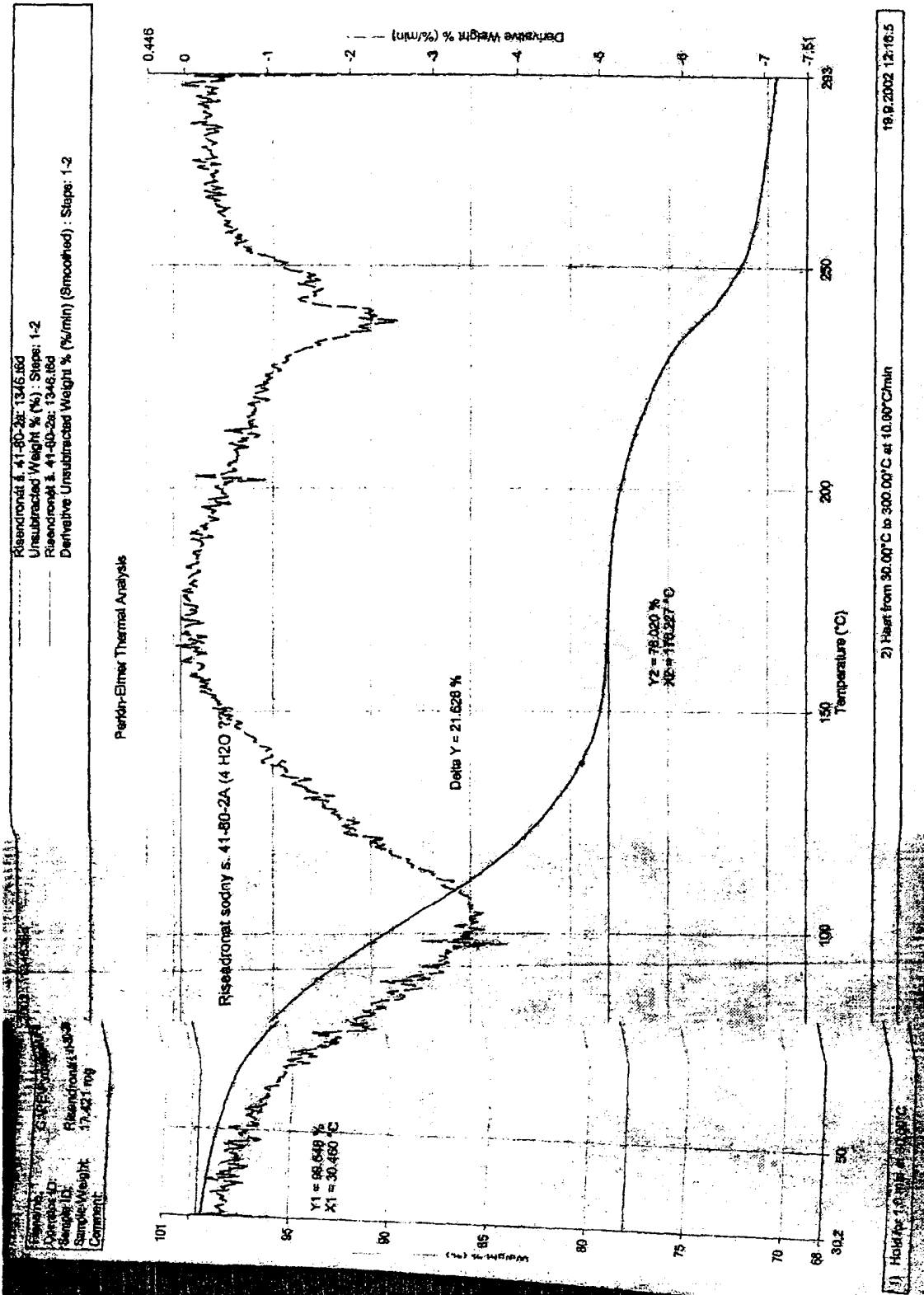
9. Kryštalická forma podľa nároku 8, kde táto forma vykazuje infračervené spektrum s pásmi približne 1114; 1085; 956; 616 a 544 cm^{-1} .
10. Kryštalická forma podľa nároku 1, ktorou je monohydrát disodnej soli kyseliny 3-pyridyl-1-hydroxyetyliden-1,1-bisfosfónovej, kde táto forma obsahuje 13 až 15 % hmotnostných sodíka, vzťahnuté na bezvodú substanciu, a 4,5 až 6,5 % hmotnostných vody v kryštalickej mriežke.
11. Kryštalická forma podľa nároku 10, kde táto forma vykazuje infračervené spektrum s pásmi približne 1183; 1158; 1071 a 1042 cm^{-1} .
12. Spôsob výroby kryštalickej formy podľa ktoréhokoľvek z predchádzajúcich nárokov, **vyznačujúci sa tým**, že sa vodný roztok sodnej soli kyseliny 3-pyridyl-1-hydroxyetyliden-1,1-bisfosfónovej ohriaty na 50 až 80 °C spojí s organickým rozpúšťadlom.
13. Spôsob podľa nároku 12, **vyznačujúci sa tým**, že sa organické rozpúšťadlo volí zo skupiny jednoduchých alkoholov z radu C_1 až C_5 , špeciálne 2-propanolu.
14. Spôsob výroby kryštalickej formy podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 až 11, **vyznačujúci sa tým**, že sa do roztoku sodnej soli 3-pyridyl-1-hydroxyetyliden-1,1-bisfosfónovej kyseliny predložia očkovacie kryštály príslušného hydrátu sodnej soli 3-pyridyl-1-hydroxyetyliden-1,1-bisfosfonátu a roztok sa pozvoľna chladí.
15. Spôsob podľa nároku 14, **vyznačujúci sa tým**, že kryštalizácia sa uskutočňuje z roztoku sodnej soli v zmesi vody a s vodou miesiteľnej organickej látky.
16. Farmaceutická kompozícia určená na liečbu ochorení spojených s poruchou resorpcie kostí, **vyznačujúca sa tým**, že ako účinnú látku obsahuje hydrát sodnej soli kyseliny 3-pyridyl-1-hydroxyetyliden-1,1-bisfosfónovej podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 až 11 a aspoň jednu pomocnú látku.



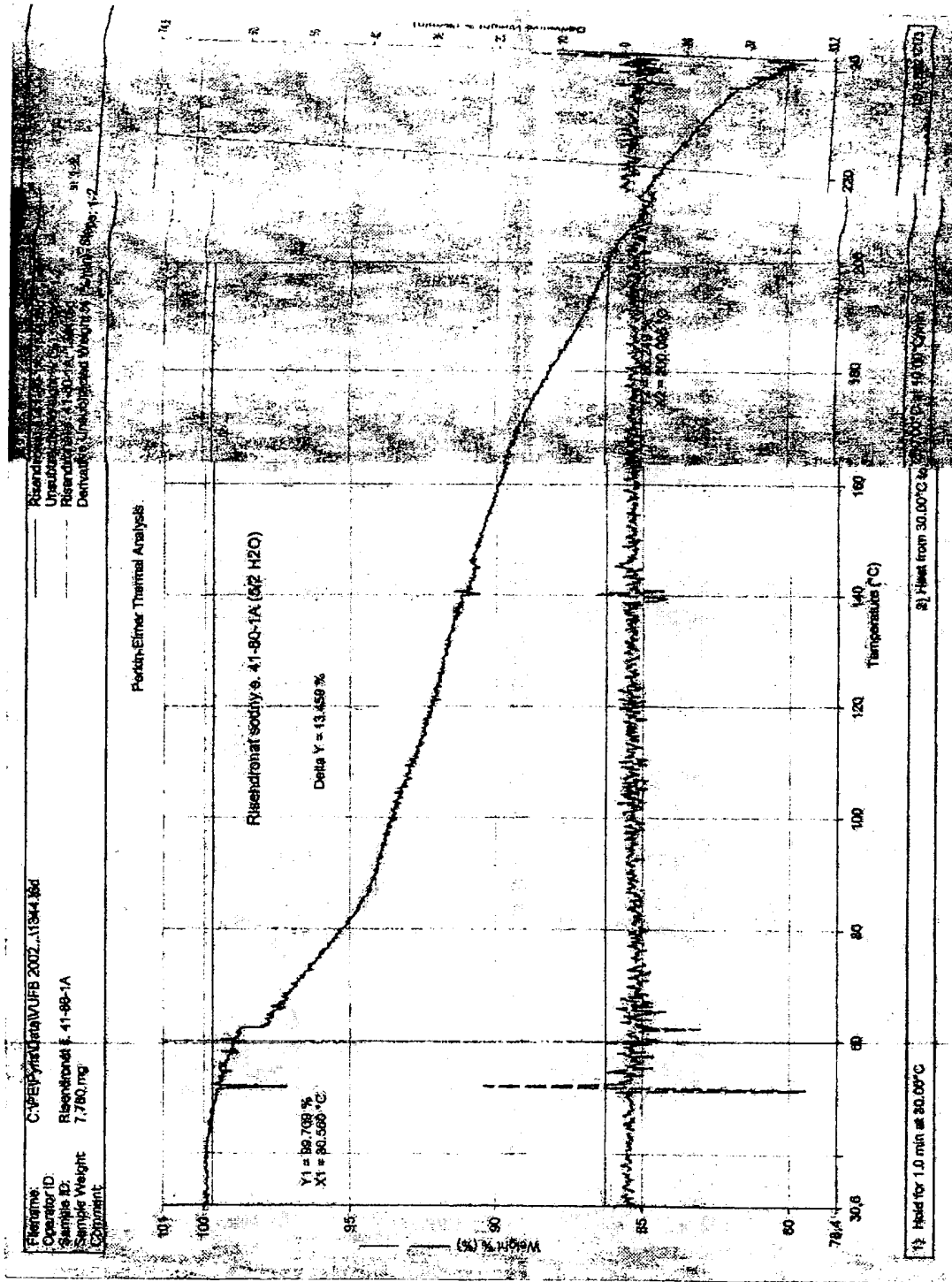
Obrázok 1



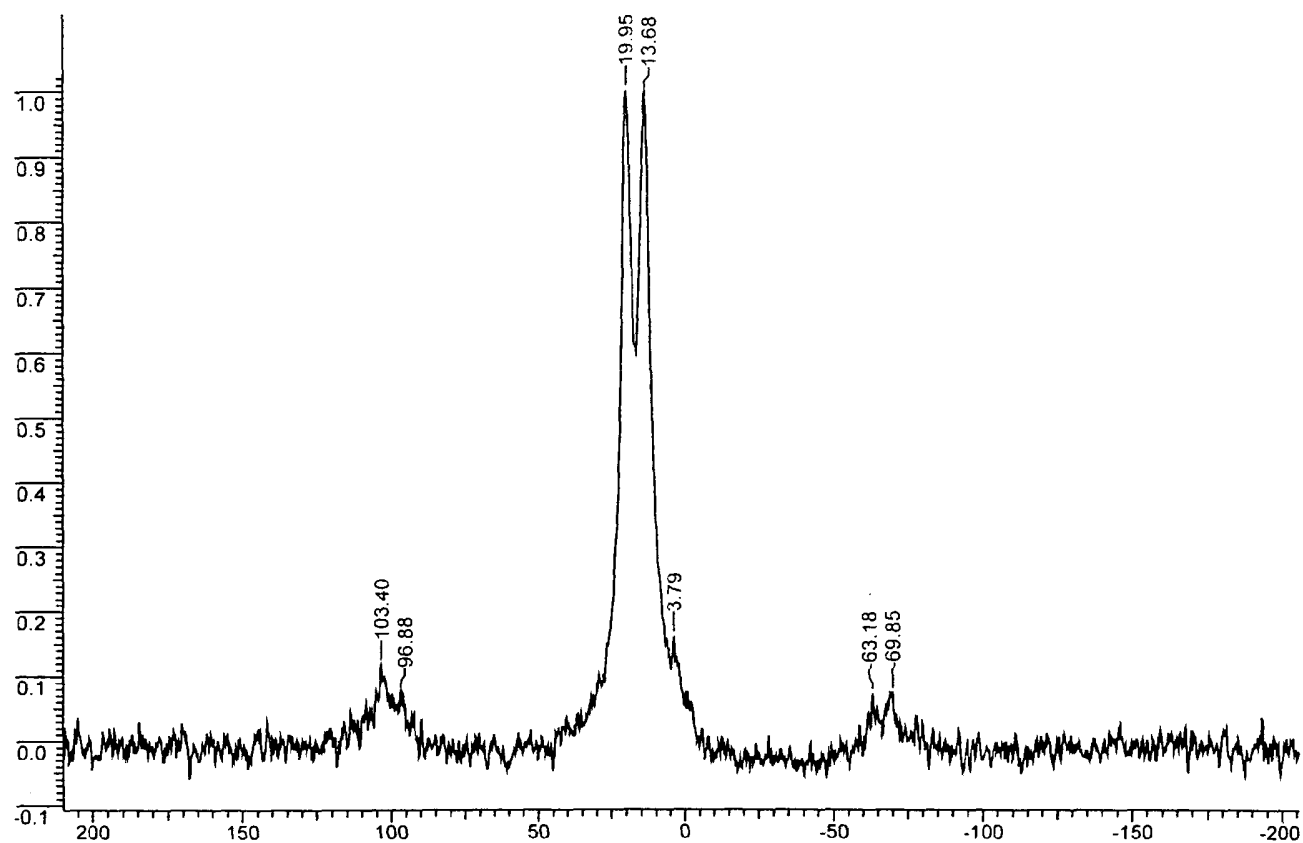
Obrázok 2



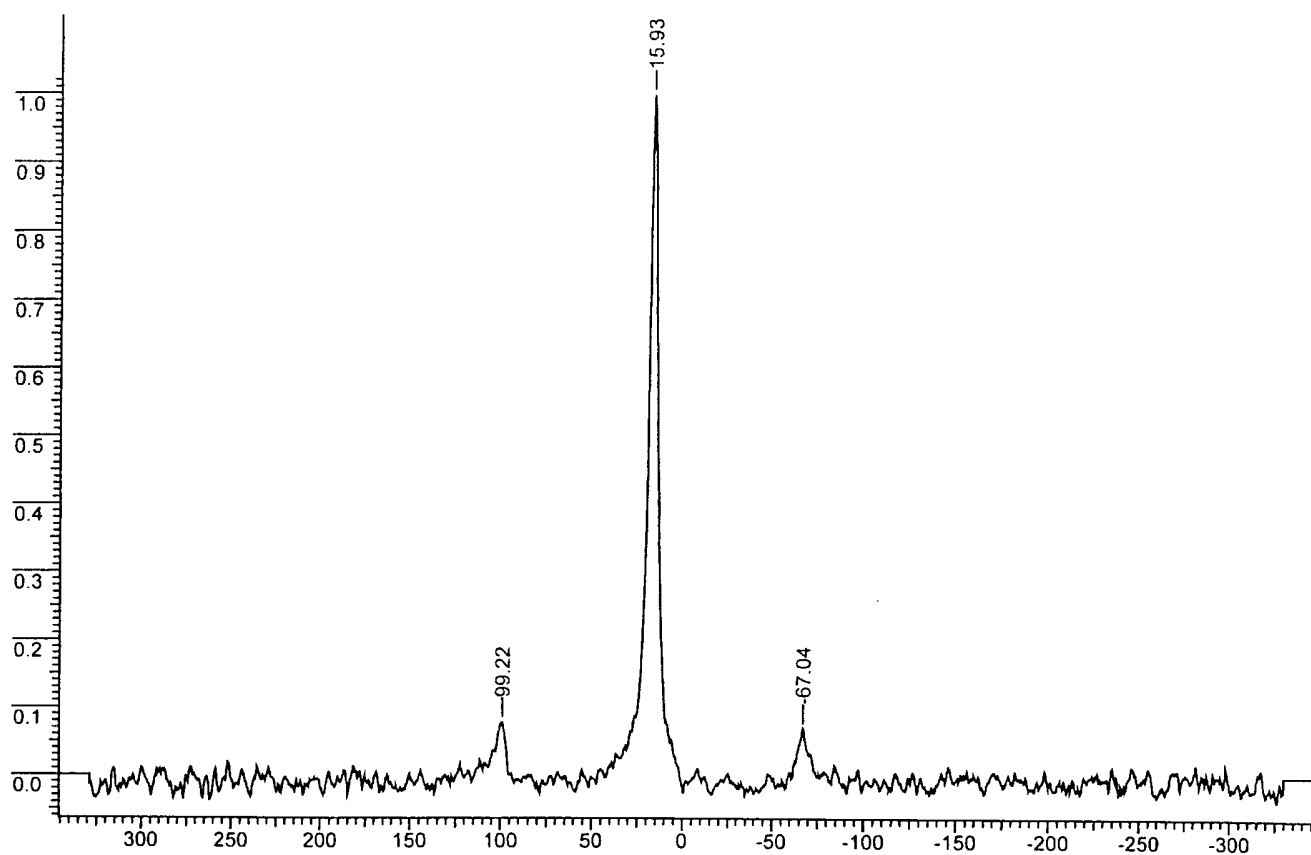
Obrázok 3



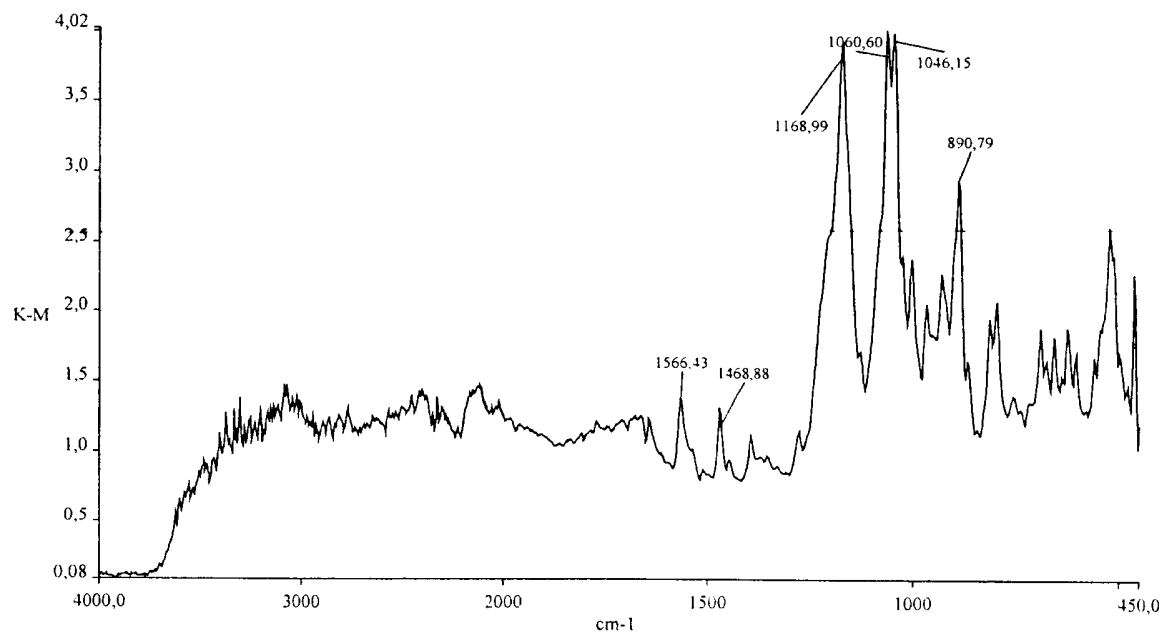
Obrázok 4



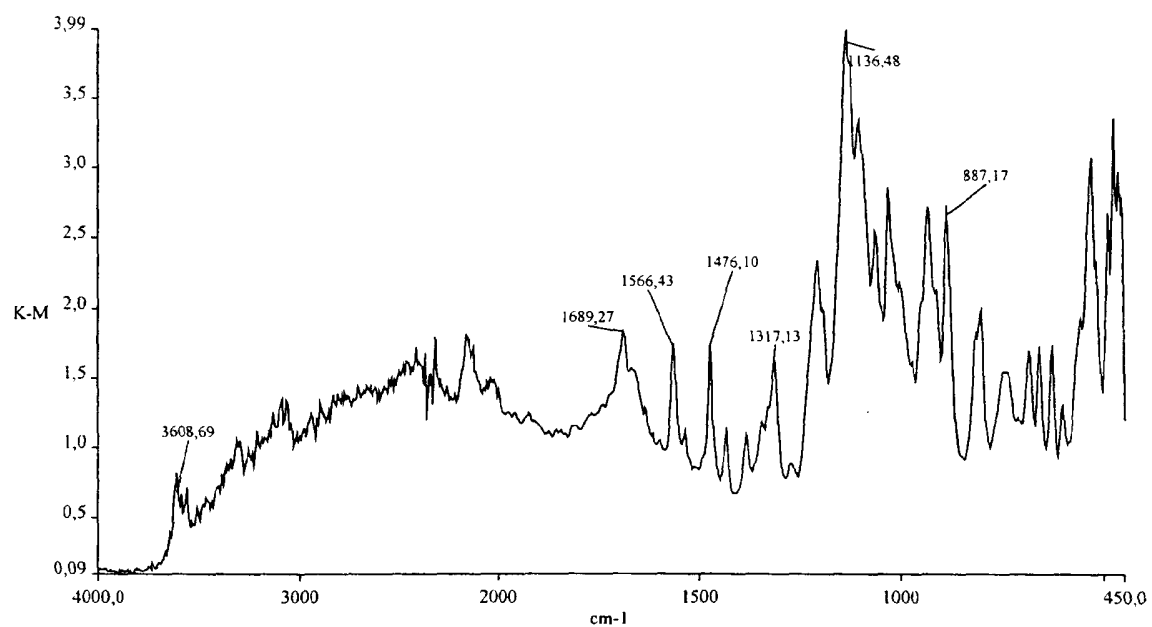
Obrázok 5



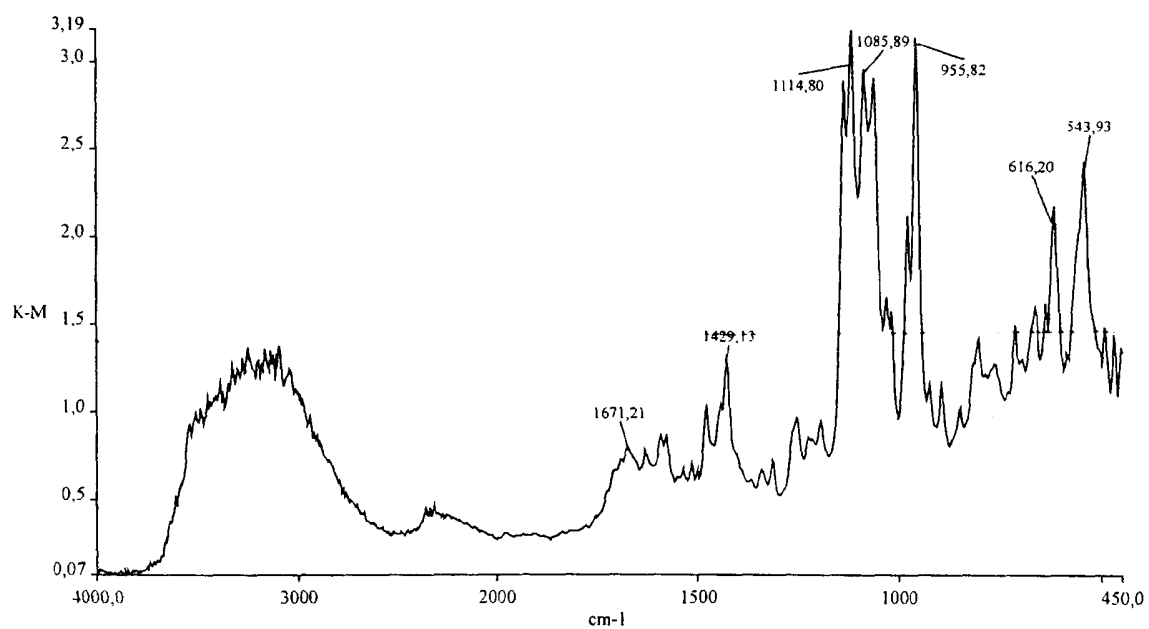
Obrázok 6



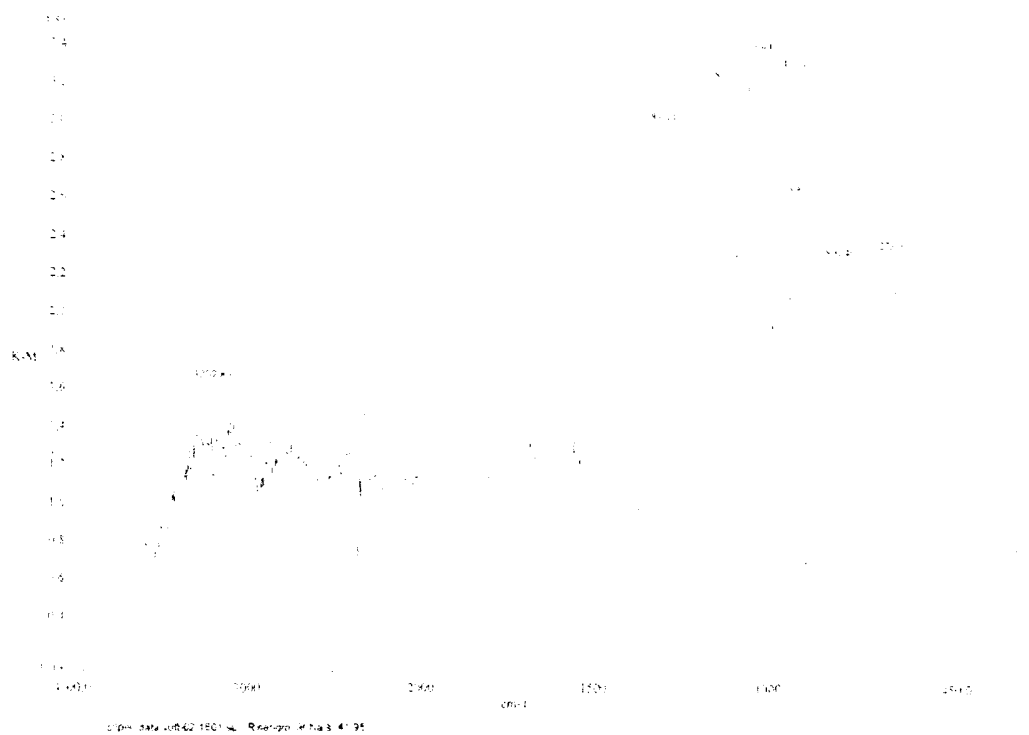
Obrázok 7



Obrázok 8



Obrázok 9



Obrázok 10