



SUOMI-FINLAND

(FI)

Patentti- ja rekisterihallitus
Patent- och registerstyrelsen

- C (45) Patentti myönnetty
Patent publicerad 20 08 1980
- (51) Kv.1k.4 - Int.c1.4
C 07F 9/38
- (21) Patentihakemus - Patentansökning 852986
- (22) Hakemispäivä - Ansökningsdag 02.08.85
- (24) Alkupäivä - Löpdag 02.08.85
- (41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig 07.02.86
- (44) Nähtäväksipanon ja kuul.julkaisun pvm. -
Ansökan utlagd och utl.skriften publicerad 31.10.89
- (32) (33) (31) Etuoikeus - Prioritet
06.08.84 CH 3768/84

(71) Hakija - Sökande

1. Ciba-Geigy AG, Klybeckstrasse 141, Basel, Switzerland, (CH)
2. Henkel Kommanditgesellschaft auf Aktien, Henkelstrasse 67, Düsseldorf-Holthausen, BRD, (DE)

(72) Keksijä - Uppfinnare

1. Stahl, Peter Heinrich, Lerchenstrasse 28, Freiburg i/Br., BRD, (DE)
2. Schmitz, Beat, Maiengasse 27, Allschwil, Switzerland, (CH)

(74) Asiamies - Ombud: Oy Jalo Ant-Wuorinen Ab

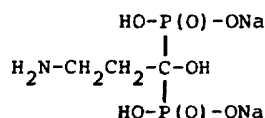
(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning

Menetelmä terapeuttisesti käyttökelpoisen dinatrium-3-amino-1-hydroksi-propaani-1,1-di-
-fosfonaatin valmistamiseksi
Förfarande för framställning av terapeutiskt användbart dinatrium-3-amino-1-hydroxi-propan-
-1,1-difosfonat

(56) Viitejulkaisut - Anförda publikationer

(57) Tiivistelmä - Sammandrag

Keksintö koskee dinatrium-3-amino-1-hydroksi-propaani-
1,1-difosfonaatin, jonka kaavan on I

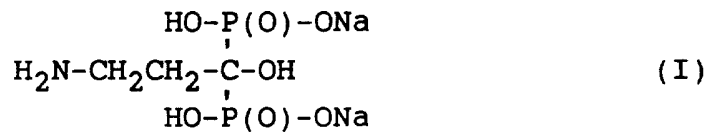


uutta, kidevettä sisältävää kidemuunnosta ja menetelmää
sen valmistamiseksi. Yhdistettä käytetään hoidettaessa
oraalisesti kalsium- ja fosfaattiaineenvaihduntahäiriöitä
ja niihin liittyviä sairauksia lämmilverisillä.

Uppfinningen avser en ny, kristallvatten innehållande
kristallmodifikation av dinatrium-3-amino-1-hydroxi-
propan-1,1-difosfonat med formeln I och förfarande för
dess framställning. Föreningen används för oral behandling
av störningar i kalcium- och fosfatämnesomsättningen och
därmed förbundna sjukdomar hos varmblodiga.

Menetelmä terapeuttisesti käyttökelpoisen dinatrium-3-amino-1-hydroksi-propaani-1,1-di-fosfonaatin valmistamiseksi -
Förfarande för framställning av terapeutiskt användbart dinatrium-3-amino-1-hydroxi-propan-1,1-difosfonat

Keksintö koskee menetelmää kaavan (I) mukaisen terapeuttisesti käyttökelpoisen dinatrium-3-amino-1-hydroksi-propaani-1,1-difosfonaatin



uuden, ei-hygroskoopin, kidevettä sisältävän kidemuunnoksen valmistamiseksi.

Kaavan (I) mukaisen dinatriumsuolan perustana oleva 3-amino-1-hydroksi-propaani-1,1-difosfonihappo, menetelmä sen valmistamiseksi ja sen käyttö kompleksia muodostavana pesuainekomponenttina on esitetty DE-kuulutuspäätöksessä n:o 2 130 794. DE-hakemusjulkaisun n:o 2 405 254 mukaisesti mainittu happo ja sen vesiliukoiset suolat ovat myös sopivia lääkkeitä, hoidessaessa kalsium- ja fosfaattien vaihtuvuuden häiriöitä ja siihen liittyviä sairauksia lämmenverisillä. Erityisesti DE-hakemusjulkaisun n:o 2 553 963 mukaan annostamalla samanaikaisesti oraalisesti 3-amino-1-hydroksi-propaani-1,1-difosfonihappoa ja sen vesiliukoista suolaa, nimittäin kaavan (I) mukaista dinatrium-3-amino-1-hydroksi-propaani-1,1-difosfonaattia, voidaan saavuttaa määrätty terapeuttinen vaikutus alentamalla tarvittavaa kalsitoniiniannosta verrattuna kalsitoniini-monoterapiaan.

Vaikka kaavan (I) mukainen dinatrium-3-amino-1-hydroksi-propaani-1,1-difosfonaatti sekä sen käyttö lääkkeinä aktiivisena on katsottava tunnetuksi tekniikan tasosta, eivät mainitut julkaisut sisällä minkäänlaista tarkkaa tietoa sen valmistuksesta. Niinpä DE-hakemusjulkaisussa n:o 2 443 963 mainitaan ainoastaan, että 3-amino-1-hydroksi-propaani-1,1-difosfonihappo voidaan "täydelli-

sesti tai osittain neutraloimalla muuttaa toivotuksi suolaksi".

Tavanomaisella neutralointimenetelmällä dinatrium-3-amino-1-hydroksi-propaani-1,1-difosfonaatti saadaan kuitenkin hygrooskooppisessa muodossa ja riittämättömästi kiteytyneenä. Jos neutralointi suoritetaan esimerkiksi US-patenttijulkaisun n:o 4.304.734 esimerkissä 2 kuvatun homologisen dinatrium-6-amino-1-hydroksi-heksaani-1,1-difosfonaatin valmistusmenetelmän mukaisesti (vertailuesimerkki 1), saadaan amorfinen tuote, joka vielä sen jälkeen, kun se on kuivattu vakiopainoon 60°C:ssa alennetussa paineessa, omaa hygrooskooppisia ominaisuuksia, t.s. ympäristön kosteuspitoisuudesta riippuen se sisältää vaihtelevia määriä vettä. Tästä johtuen sen valmistaminen enteraaliseen, kuten oraaliseen annostukseen sopiviksi farmaseuttisiksi lääkkeiksi on erittäin vaikeaa ja haittaa mitä suurimmassa määrin tällaisten lääkkeiden varastointistabiilisuutta.

Yritykset muuttaa neutralointi- tai työskentelyolosuhteita määrätyn, lähes normaaleissa ympäristöoloissa varastoinnin kestävän dinatrium-3-amino-1-hydroksi-propaani-1,1-difosfonaatin kiteisen esiintymismuodon saamiseksi ja siten esiintyvien vaikeuksien voittamiseksi, ovat lähinnä epäonnistuneet. Riippuen aina menetelmätavasta voidaan todeta, useamman erilaisen kiinteän esiintymismuodon muodostuminen, jotka ovat erotettavissa röntgenjauhediagrammin ja IR-spektriensä perusteella. Jos esimerkiksi dinatrium-3-amino-1-hydroksi-propaani-1,1-difosfonaatin vesipitoinen liuos haihdutetaan noin 75°C:ssa voimakkaasti, annetaan tuotteen kiteytyä jäädyttämällä hitaasti lämpötilassa, joka on noin 45°C - noin huoneen lämpötila, imusuodatetaan ja kuivataan huoneen lämpötilassa alennetussa paineessa vakiopainoon (vertailuesimerkki 2), saadaan dinatrium-3-amino-1-hydroksi-propaani-1,1-difosfonaatti

röntgenjauhedigramminsa karakterisoinnin mukaan kide-
muotona, jota kutsutaan "muunnos B":ksi. Jos työskennel-
lään samalla tavalla, mutta kuivaus suoritetaan kuitenkin
noin 120°C:ssa (vertailuesimerkki 3), saadaan toinen, nyt
5 suurimmaksi osaksi vedetön, "muunnoksena A" merkitty
kidemuoto. Työskentelemällä jälleen samalla tavalla, mutta
lisäämällä haihduttamisen jälkeen noin 70-80°C:ssa etano-
lia, antamalla kiteytyä jäähtyessä ja kuivaamalla noin
120°C:ssa alennetussa paineessa vakiopainoon (esimerkki 5,
10 lähtöaine), saadaan vain jonkin verran kiteinen "muunnos
C". Yksikään näistä muunnoksista ei omaa enteraaliselta,
kuten oraaliselta lääkeaktiiviaineelta vaadittavaa varas-
tointistabiilisuutta. Lisäksi vielä yksikään mainituista
menetelmätavoista ei ole toistettavissa edes puoliteknii-
15 sessä mittakaavassa.

Vasta äskettäin on yllättäen todettu, että dinatrium-3-
amino-1-hydroksi-propaani-1,1-difosfonaatti saadaan
varastointia kestävässä, kidevettä sisältävässä, jäljem-
pänä "muunnoksena E" merkittynä kidemuunnoksena, kun kide-
20 muodostus alkaa ainakin 50°C:ssa ja kuivaaminen tapahtuu
normaalissa tai hiukan korotetussa lämpötilassa, tai kun
dinatrium-3-amino-1-hydroksi-propaani-1,1-difosfonaatin
niukkavetisempi kiinteä esiintymismuoto käsitellään
vedellä.

25 Dinatrium-3-amino-1-hydroksi-propaani-1,1-difosfonaatin
uusi, kidevettä sisältävä kidemuunnos (muunnos E) omaa
tunnusomaisen (karakteristisen) röntgenjauhedigrammin,
joka erottaa sen yksiselitteisesti muunnoksista A, B ja
C ja jota voidaan käyttää uuden muunnoksen E karakteri-
30 soimiseen. Karakterisoimiseen voidaan kuitenkin käyttää
myös sen valmistusmenetelmää.

Dinatrium-3-amino-1-hydroksi-propaani-1,1-difosfonaatin

muunnos E sisältää noin 24,1 - noin 24,5 paino-%, t.s. moolia kohden noin 5 moolia vettä. Sen vuoksi on huomattava, että kidekemiallisesti on kysymys pentahydraatista.

5 Tämä omaa erinomaisen kiteisyyden ja lähes normaaleissa ympäristöoloissa on täysin varastoinnin kestävä. Niinpä on todettu, että ei suhteellisen ilmakosteuden muuttuminen noin 10 - 95 %, eikä kuumentaminen noin 60°C:seen, itsessään näennäisesti isotermitset olosuhteet eikä 3
10 kuukauden varastointi noin 40-60°C:ssa ja noin 30 - 55 % suhteellisessa ilmakosteudessa, eikä 3-viikkoinen varastointi huoneen lämpötilassa ja noin 92 % suhteellisessa kosteudessa aikaansaa havaittavia muutoksia röntgenjauhe-
diagrammissa tai IR-spektrissä.

15 Dinatrium-3-amino-1-hydroksi-propaani-1,1-difosfonaatin keksinnön mukainen muunnos E voidaan siten ilman vaikeuksia valmistaa varastoinnin kestäviksi, enteraaliseen, kuten oraaliseen annostukseen sopiviksi lääkeainevalmisteiksi. Täten sen valmistus avaa ensi kerran käyttökelpoisen menetelmän dinatrium-3-amino-1-hydroksi-propaani-
20 1,1-difosfonaatin enteraaliseen, kuten oraaliseen annostukseen tarkoitettujen tiettyjen lääkeainekoostumusten valmistamiseksi.

25 Dinatrium-3-amino-1-hydroksi-propaani-1,1-difosfonaatin uuden kidevettä sisältävän kidemuunnoksen uudentlaiselle valmistusmenetelmälle on tunnusomaista, että dinatrium-3-amino-1-hydroksi-propaani-1,1-difosfonaatti saatetaan kiteytymään vesipitoisesta liuoksesta tai dinatrium-3-amino-1-hydroksi-propaani-1,1-difosfonaatin niukkavetisempi, kiinteä esiintymismuoto käsitellään vedellä, tuote
30 kulloinkin eristetään ja kuivataan normaalissa tai hiukan korotetussa lämpötilassa.

Dinatrium-3-amino-1-hydroksi-propaani-1,1-difosfonaatin vettä sisältävä liuos on esimerkiksi dinatrium-3-amino-1-hydroksi-propaani-1,1-difosfonaatin liuos vedessä tai veden ja veden kanssa sekoittuvan orgaanisen liuottimen tai laimennusaineen seoksessa. Liuottimina tai laimennusaineina tulevat kysymykseen erityisesti alempialkanolit, t.s. 1 - 7, ennen kaikkea 1 - 4 hiiliatomia sisältävät alkanolit, esimerkiksi etanoli tai toiseksi metanoli. Edullisia ovat vesi- tai vesi-etanoliliuokset, joiden etanolipitoisuus ei ylitä 40 tilavuus-%.

Dinatrium-3-amino-1-hydroksi-propaani-1,1-difosfonaatin niukkavetisempiä, kiinteitä esiintymismuotoja ovat esimerkiksi sen kiteiset, kiinteät esiintymismuodot, jotka sisältävät kidevettä vähemmän kuin noin 24 paino-%, esimerkiksi noin 5 - noin 7,3 paino-%, erityisesti suurimaksi osaksi vedetön, dinatrium-3-amino-1-hydroksi-propaani-1,1-difosfonaatti (muunnos A) sekä sen kidevettä sisältävä muunnos C.

Dinatrium-3-amino-1-hydroksi-propaani-1,1-difosfonaatin kiteyttäminen vettä sisältävästä liuoksesta tapahtuu tavalliseen tapaan vähintään kyllästetystä liuoksesta, jolloin voidaan erottaa kiteen muodostumisfaasi ja kiteen kasvufaasi.

Kiteen muodostuminen voi tapahtua spontaanisti, esimerkiksi liuoksen sisältämille kiinteille suspensio-osille tai reaktioastian tai sekoituslaitteen pinnalle, mutta on kuitenkin tarkoituksenmukaista aikaansaada kiteytyminen ymppeämällä, t.s. lisäämällä liuokseen ymppekiteet. Ellei näitä ymppekiteitä ole käytettävissä, voidaan ne valmistaa edullisesti pienessä määrässä liuosta tavanomaiseen tapaan, esimerkiksi voimakkaasti ravistelemalla, käyttäen lasisauvaa, naarmuttamalla astian seinää ja jäähdyttämäl-

lä. Voidaan myöskin jäähdyttää kerätty liuostilavuus alhaiseen, t.s. muutaman, esim. 2-5°C:n lämpötilaan spontaanin kiteytymisen aikaansaamiseksi ja sen jälkeen taas lämmitetään aloituslämpötilaan.

- 5 Kiteen kasvamiseen vaikuttaa erityisesti kyllästymis-
konsentraation alentaminen, esimerkiksi jäähdyttämällä
tai lisäämällä laimennusainetta, johon dinatrium-3-amino-
1-hydroksi-propaani-1,1-difosfonaatti liukenee vähemmän
kuin veteen, kuten jotain mainittua veden kanssa sekoit-
10 tuvaa laimennusainetta tai tekemällä molemmat ja suorit-
tamalla mahdollisesti muita toimepiteitä. Tällöin täytyy
laimennusaineen jäähdyttämisenopeus ja lisäysnopeus sovit-
taa kiteen kasvunopeuteen siten, että vältetään liuoksen
selvä ylikyllästymisen.
- 15 Muodostunut uusi, kidevettä sisältävä kidemuunnos voidaan
binääriselle kiinteälle/nestemäiselle systeemille käytet-
tävässä olevien edullisten erottamismenetelmien avulla
eristää sen vettä sisältävästä suspensiosta, esimerkiksi
suodattamalla, painesuodattamalla ("imusuodatus"), sentri-
20 fugoimalla tai dekantoimalla. Jäljellä olevien emäs-
liuosjäännösten poistamiseksi saatu puhdistamaton tuote
voidaan pestä vedellä tai mieluummin vesipitoisella,
1 - 7, ennen kaikkea 1 - 4 hiiliatomia sisältävällä alka-
nolilla, esim. noin 40 - 60-%:sella etanolilla tai 50 -
25 75-%:sella metanolilla.

- Kuivaaminen suoritetaan normaalissa tai hiukan korotetussa
lämpötilassa, esimerkiksi lämpötilassa, joka on noin
15°C - noin 60°C, mieluummin noin 18°C - noin 25°C (huo-
neen lämpötila) tai noin 35°C - noin 40°C:ssa ja jatketaan
30 kunnes saavutetaan lähes vakiopaino. Kuivumisen nopeutta-
miseksi voidaan työskennellä alennetussa paineessa,
jolloin on edullista käyttää n.s. vesisuihkutyhjöä
(noin 5 - noin 20 mbar).

Dinatrium-3-amino-1-hydroksi-propaani-1,1-difosfonaatin vähintään kyllästetyn liuoksen valmistaminen tapahtuu tavalliseen tapaan, esimerkiksi liuottamalla sen kiinteä esiintymismuoto tai mieluummin in situ osittain neutra-

5 loitu 3-amino-1-hydroksi-propaani-1,1-difosfonihappo yhdessä emäksisen natriumsuolan kanssa vesipitoiseen väliaineeseen ja tarvittaessa dinatrium-3-amino-1-hydroksi-propaani-1,1-difosfonaatin alussa kyllästämätön liuos muutetaan kyllästetyksi.

10 3-amino-1-hydroksi-propaani-1,1-difosfonihapon osittaiseen neutralointiin sopivia, emäksisiä natriumsuoloja ovat esimerkiksi natriumhydroksidi tai natriumkarbonaatti.

Mieluummin 3-amino-1-hydroksi-propaani-1,1-difosfonihappo saatetaan reagoimaan vesipitoisessa suspensiossa ainakin

15 dinatrium-3-amino-1-hydroksi-propaani-1,1-difosfonaatin muodostumiseksi tarvittavan määrän kanssa vesipitoista natriumhydroksidia, t.s. 3-amino-1-hydroksi-propaani-1,1-difosfonihapon vesipitoiseen suspensioon lisätään niin paljon vesipitoista, mieluummin noin 30 - 40-%:sta

20 natriumhydroksidia, kunnes reaktioseoksen pH-arvo nousee ainakin arvoon 7, mieluummin noin 7,2 - 7,5.

Dinatrium-3-amino-1-hydroksi-propaani-1,1-difosfonaatin kyllästämättömän, mieluummin vesipitoisen liuoksen muuttaminen kyllästetyksi tapahtuu tavalliseen tapaan, esi-

25 merkiksi haihduttamalla, t.s. haihduttamalla ylimääräinen liuotin, mieluummin vesi, lisäämällä jotain veden kanssa sekoitettavaa laimennusainetta, johon dinatrium-3-amino-1-hydroksi-propaani-1,1-difosfonaatti liukenee huonommin kuin veteen tai epäsuorasti, alentamalla dinatrium-3-

30 amino-1-hydroksi-propaani-1,1-difosfonaatin kyllästymiskonsentraatiota, esim. jäädyttämällä tai vaihtoehtoisesti lisäämällä samoja ioneja, kuten erottamalla suolana.

Dinatrium-3-amino-1-hydroksi-propaani-1,1-difosfonaatin kyllästymiskonsentraatio vesipitoisessa liuoksessa on suuresti lämpötilasta riippuva. Jos mahdollista valitsemalla sopiva aloituslämpötila, kiteytymistä voidaan ohjata siten, että kiteen kasvaminen tapahtuu yleensä sopivasti, hallittavissa olevalla lämpötila-alueella, joka on noin 0°C - noin 50°C. Mieluimmin kiteenmuodostus aloitetaan kuitenkin ainakin 50°C:ssa, mieluimmin noin 50°C - noin 80°C:ssa, erityisesti noin 55°C-70°C:ssa. Tällöin on varmistuttava siitä, että 0°C-5°C:ssa ainakin 95 % liuotusta dinatrium-3-amino-1-hydroksi-propaani-1,1-difosfonaatista kiteytyy keksinnön mukaisessa, kidevettä sisältävän kidemuunnoksen muodossa (muunnos E). Jos kiteen muodostuminen alkaa alle 50°C, esim. noin 45°C:ssa, voi muodostua muunnosta B, joka voidaan kuitenkin kuumentamalla muuttaa muunnokseksi A, joka puolestaan voidaan käsittelemällä vedellä muuttaa keksinnön mukaiseksi muunnokseksi E.

Edellä kuvatun kiteyttämismenetelmän eräässä edullisessa suoritusmuodossa haihdutetaan esimerkiksi dinatrium-3-amino-1-hydroksi-propaani-1,1-difosfonaatin noin 10 - 55-%:nen, mieluimmin noin 12 - 28-%:nen vesipitoinen liuos noin 70°C - noin 80°C:ssa, esim. noin 75°C:ssa, kunnes saavutetaan dinatrium-3-amino-1-hydroksi-propaani-1,1-difosfonaatin kyllästymiskonsentraatio, annetaan kiteytymisen alkaa, jäähdytetään hitaasti noin 0°C-5°C:seen ja kuivataan eristettyä tuotetta noin 20°C-40°C:ssa, mieluimmin noin 35°C - noin 40°C:ssa, kunnes saavutetaan lähes vakiopaino. Eräässä toisessa, erityisen edullisessa suoritusmuodossa noin 35 - 45-%:sta, esim. noin 40-%:sta, 70°C-80°C:seen kuumennettua vesipitoista liuosta jäähdytetään hitaasti, ei kuitenkaan alle 55°C:seen, kunnes kiteenmuodostuminen alkaa, sen jälkeen jäähdytetään hitaasti esim. noin 2 tunnin kuluessa, ensin

noin 20°C-25°C:seen, lisätään noin 35 - 45, esim. 40 til-% (laskettuna kokonaisvesimäärästä) etanolia, jäädytetään edelleen hitaasti, esim. tunnin kuluessa 0°C - noin 5°C:seen, hämmennetään jonkin aikaa, esim. noin 1 tunti tässä lämpötilassa ja eristetty tuote kuivataan noin 20°C - noin 40°C:ssa, mieluummin noin 35°C - noin 40°C:ssa, kunnes saavutetaan lähes vakiopaino.

3-amino-1-hydroksi-propaani-1,1-difosfonihapon neutraloinnissa vapautuva neutralointilämpö voidaan edullisesti hyödyntää, sen korvattaessa ainakin osan energiatarpeesta, joka tarvitaan kiteytymislämpötilan saavuttamiseksi.

Keksintö koskee näin ollen myös menetelmää dinatrium-3-amino-1-hydroksi-propaani-1,1-difosfonaatin valmistamiseksi uudessa, kidevettä sisältävän muunnoksen E muodossa, saattamalla 3-amino-1-hydroksi-propaani-1,1-difosfonihappo reagoimaan osittain, neutraloidun, sopivan emäksisen natriumsuolan kanssa. Menetelmälle on tunnusomaista, että 3-amino-1-hydroksi-propaani-1,1-difosfonihappo vettä sisältävässä suspensiossa ja/tai liuoksessa saatetaan reagoimaan tarvittavan määrän kanssa vesipitoista natriumhydroksidia, muodostunut dinatrium-3-amino-1-hydroksi-propaani-1,1-difosfonaatti saatetaan kiteytymään vähintään kyllästetystä, vettä sisältävästä liuoksesta uuden, kidevettä sisältävän kidemuodon muodossa, tuote eristetään ja kuivataan normaalissa tai hiukan korotetussa lämpötilassa.

Reaktio-olosuhteet valitaan tällöin mieluummin niin, että neutralointi tapahtuu lämpötilassa, joka on noin 35°C - noin 85°C, mieluummin noin 35°C - noin 55°C, tai noin 50°C - noin 85°C, kiteen muodostumisen tapahtuessa vähintään noin 50°C:ssa, esimerkiksi noin 50°C - noin 75°C:ssa, mieluummin noin 50°C - noin 55°C:ssa, tai noin 55°C - noin

70°C:ssa ja kiteen kasvaminen tapahtuu tavallisesti lämpötilassa, joka on noin 50°C - noin 0°C.

Eräässä edullisessa suoritusmuodossa dinatrium-3-amino-1-hydroksi-propaani-1,1-difosfonaatin kiteytyminen uutena, kidevettä sisältävänä kidemuunnoksena tapahtuu vähintään kyllästetystä, vettä sisältävästä liuoksesta ja tällaisen liuoksen in situ-valmistukseen liittyvässä meneteltävissä tavassa neutraloidaan esimerkiksi 10 paino-osaa 3-amino-1-hydroksi-propaani-1,1-difosfonihappoa suspendoituna noin 18 - 23, esim. noin 20 tilavuusosaan vettä noin 65°C - noin 85°C:ssa lisäämällä dinatrium-3-amino-1-hydroksi-propaani-1,1-difosfonaatin muodostumiseksi tarvittava määrä, noin 27,5 - noin 32,5 %, esim. noin 8,5 - 8,7, t.s. noin 8,6 tilavuusosaa (noin 11,4 % paino-osaa) noin 30-%:sta vesipitoista natriumhydroksidia, muodostunut liuos tarvittaessa suodatetaan, suodatin pestään noin 1,2 - 1,6, esim. noin 1,4 tilavuusosalla vettä, jäähdytetään vähintään kyllästymiseen asti, esimerkiksi noin 70°C - noin 55°C:seen, ympätään, jäähdytetään hitaasti esimerkiksi noin 2 tunnin kuluessa noin 20°C - noin 25°C:seen, lisätään noin 7 - 12, esim. noin 10 tilavuusosaa etanolia, jäähdytetään hitaasti, esimerkiksi tunnin kuluessa, edelleen noin 0°C - 5°C:seen, hämmennetään tässä lämpötilassa jonkin aikaa, esimerkiksi noin 1 - 15 tuntia, imusuodatetaan tai sentrifugoidaan, pestään annoksittain yhteensä noin 7,5 - 12,5, esim. noin 10 tilavuusosalla noin 40 - 60-%:sta, esim. noin 50-%:sta vesipitoista etanolia ja kuivataan hiukan korotetussa lämpötilassa, esimerkiksi noin 30°C - noin 60°C:ssa, mieluummin noin 35°C - 40°C:ssa, edullisesti alennetussa paineessa, vakiotilavuuteen.

Eräässä toisessa edullisessa suoritusmuodossa suspendoidaan esimerkiksi 10 paino-osaa 3-amino-1-hydroksi-

propaani-1,1-difosfonihappoa noin 25 - noin 35, esim. noin 32,5 tilavuusosaan vettä, kuumennetaan noin 35°C:seen, jonka jälkeen lisätään dinatrium-3-amino-1-hydroksi-propaani-1,1-difosfonaatin muodostumiseksi tarvittava
5 määrä noin 27,5 - 32 %, esim. noin 8,5 - 8,7, t.s. noin 8,6 tilavuusosaa (noin 11,4 paino-osaa) noin 30-%:sta vesipitoista natriumhydroksidia niin nopeasti, että lämpötila kohoaa noin 52 - 58°C:seen, esim. noin 54°C:seen, suurin piirtein tässä lämpötilassa alkaa kiteytyminen,
10 jäädytetään hitaasti huoneen lämpötilaan, samalla hämmentäen, imusuodatetaan, pestään annoksittain yhteensä noin 15 - 25, esim. noin 18 tilavuusosalla, noin 50 - 70-%:sta, esim. noin 66-%:sta vesipitoista metanolia ja kuivataan edellä esitetyllä tavalla.

15 Dinatrium-3-amino-1-hydroksi-propaani-1,1-difosfonaatin keksinnön mukaiseen muunnokseen E verrattuna niukkaveti-
semmän kiinteän esiintymismuodon käsittely vedellä tapah-
tuu tavalliseen tapaan antamalla vähintään uuden, kide-
vettä sisältävän muodon syntymiseksi tarvittavan määrän
20 vettä vaikuttaa. Vesi voi olla tällöin nestemäisessä tai kaasumaisessa olomuodossa.

Käsiteltäessä vedellä nestemäisessä olotilassa riippuu yllämainittu tarvittava veden määrä dinatrium-3-amino-1-hydroksi-propaani-1,1-difosfonaatin liukoisuudesta; sen
25 ei tarvitse saavuttaa täydelliseen liukenemiseen tarvittavaa raja-arvoa, t.s. dinatrium-3-amino-1-hydroksi-propaani-1,1-difosfonaatin kyllästymispitoisuuden noin yhdellä vähennetyn käänteisarvon monikertaa. Toisaalta lähdeettäessä suurimmaksi osaksi vedettömästä dinatrium-3-
30 amino-1-hydroksi-propaani-1,1-difosfonaatista tarvitaan ainakin noin 32 paino-% vettä. Optimaaliseksi on osoittautunut noin 2-3-kertainen, esim. 2,5-kertainen painomäärä vettä. Lämpötila, käsiteltäessä vedellä, joka on neste-
mäisessä olotilassa, ei itsessään ole kriittinen. Lämpö-

tilan voimakkaalla kohottamisella pidetään liukoisuuden häviö mahdollisimman pienenä, on kuitenkin suositeltavaa työskennellä normaalissa tai erityisesti käsittelyn lopussa vähän alennetussa lämpötilassa, esim. noin 15°C -
5 noin 30°C:ssa, erityisesti noin 20°C - noin 25°C:ssa ja lopussa noin 0°C - 5°C:ssa.

Käsiteltäessä vedellä, joka on höyrymäisessä olotilassa, lisätään lähtöaine vesihöyryä sisältävään atmosfääriin, esim. kosteaan ilmaan. Muuttamiseen tarvittava aika
10 lyhenee suhteellisen ilmankosteuspitoisuuden kasvaessa. Sen ei tule alittaakaan sen tähden 90-%:a ja huomioonottaen veden mahdollisen kondensaation kidepinnalle, nousee ilmankosteus vähän alle 100 prosenttiin. Noin 20 - 25°C:ssa on osoittautunut hyväksi ilma; jonka suhteellinen
15 kosteus on noin 95 - noin 99 %, esim. noin 97 %.

Tämän menetelmämuunnoksen eräässä edullisessa suoritusmuodossa käsitellään esimerkiksi suurimmaksi osaksi vedetön dinatrium-3-amino-1-hydroksi-propaani-1,1-difosfonaatti tai sen toinen, niukkavetisempi kidemuoto, esim.
20 muunnos C, noin 20 - 25°C:ssa ilmalla, jonka suhteellinen kosteus on noin 90 - 99 %, esim. noin 95 - 99 %, kunnes vähintään tarvittava vesimäärä on kulunut, t.s. ainakin 32,2 paino-%, esim. noin 32,2 - noin 37,5 paino-% (huomioon ottaen lähtöaineen vesipitoisuus) ja sen jälkeen
25 kosteuspitoisuus lasketaan taas normaaliarvoon, t.s. noin 35 - noin 80 %, esim. noin 40 - noin 60-%:iin.

Lähtöaineena käytetyn dinatrium-3-amino-1-hydroksi-propaani-1,1-difosfonaatin niukkavetisen kiinteän esiintymismuodon valmistus tapahtuu neutraloimalla osittain 3-amino-
30 1-hydroksi-propaani-1,1-difosfonihappo natriumhydroksidilla tai natriumkarbonaatilla, muodostunut dinatrium-3-amino-1-hydroksi-propaani-1,1-difosfonaatti kiteytetään

ainakin kyllästetystä, vettä sisältävästä liuoksesta ja eristetään edellä esitetyllä tavalla ja jatkokäsittelään sopivasti. Se kuivataan tarkasti, kuumentamalla noin 100°C - noin 160°C :seen, esimerkiksi noin 120°C - noin 150°C :seen.

Niinpä saadaan suurimmaksi osaksi vedetön dinatrium-3-amino-1-hydroksi-propaani-1,1-difosfonaatti (muunnos A) esimerkiksi siten, että suspensioon, jossa on 10 paino-osaa 3-amino-1-hydroksi-propaani-1,1-difosfonihappoa noin 25 - 37,5, esim. noin 32 tilavuusosassa vettä, lisätään dinatrium-3-amino-1-hydroksi-propaani-1,1-difosfonaatin muodostumiseksi tarvittava määrä, noin 25 - 45 %, esim. noin 8,4 - 8,5, t.s. noin 8,5 paino-osaa, noin 40-%:sta vesipitoista natriumhydroksidia niin nopeasti, että reaktiolämpötila kohoaa noin 50°C - 55°C :seen, noin 45 - 52°C :ssa alkaa kiteytyminen, jäädytetään hitaasti huoneen lämpötilaan, imusuodatetaan, pestään annoksittain yhteensä noin 10 - 20, esim. noin 16 tilavuusosalla noin 50 - 75-%:sta, esim. noin 66-%:sta vesipitoista metanolia ja kuivataan vakiopainoon alennetussa paineessa noin 120°C - noin 150°C :ssa.

Lähtöaineena käyttökelpoisen dinatrium-3-amino-1-hydroksi-propaani-1,1-difosfonaatin kiteisen muunnoksen C valmistamiseksi kuumennetaan esimerkiksi suspensio, jossa on 10 paino-osaa 3-amino-1-hydroksi-propaani-1,1-difosfonihappoa noin 70 - 100, esim. noin 92 paino-osassa vettä, noin 60°C :seen, lisätään dinatrium-3-amino-1-hydroksi-propaani-1,1-difosfonaatin muodostumiseksi tarvittava määrä noin 27,5 - 32,5 %, esim. noin 8,5 - 8,7, t.s. noin 8,6 tilavuusosaa (noin 11,4 paino-osaa) noin 30-%:sta vesipitoista natriumhydroksidia, kuumennetaan noin 60°C :seen, haihdutetaan noin 75°C :ssa noin 50 osaa vettä pois, kunnes kiteytyminen alkaa, lisätään noin 10 - 15,

esim. noin 12,8 tilavuusosaa etanolia, jäädytetään sen jälkeen huoneen lämpötilaan, hämmennetään 1 tunti noin 0°C - 5°C:ssa, imusuodatetaan, pestään noin 20 tilavuusosalla noin 66-%:sta etanolia ja kuivataan alennetussa paineessa noin 120°C:ssa lähes vakiopainoon.

Dinatrium-3-amino-1-hydroksi-propaani-1,1-difosfonaatin uusi, kidevettä sisältävä kidemuunnos (muunnos E) on edullisen varastointistabiilisuutensa perusteella, kuten jo edellä mainittuun, lääkeaktiiviaineena enteraaliseen, kuten oraaliseen mutta myös rektaaliseen annostukseen tarkoitetuissa lääkevalmisteissa dinatrium-3-amino-1-hydroksi-propaani-1,1-difosfonaatin parhaiten sopiva kiinteä esiintymismuoto.

Dinatrium-3-amino-1-hydroksi-propaani-1,1-difosfonaatin uutta, kidevettä sisältävää kidemuunnosta voidaan käyttää aktiiviaineena valmistettaessa enteraaliseen, mieluummin oraaliseen annostukseen tarkoitettuja farmaseuttisia valmisteita.

Tällöin tulevat farmaseuttisina valmisteina kysymykseen erityisesti lämminverisille oraaliseen, myös rektaaliseen annostukseen tarkoitettut farmaseuttiset valmisteet, jotka sisältävät pelkkää farmakologista aktiiviainetta tai aktiiviainetta yhdessä farmaseuttisesti käyttökelpoisen kantoaineen kanssa. Aktiiviaineen annostus riippuu lämminverilajista, iästä ja yksilöllisestä olotilasta, sekä annostustavasta.

Normaalitapauksessa noin 75 kg painava lämminverinen saa oraalisesti annostettaessa suurin piirtein päivittäisannoksen, joka on noin 0,2 - noin 200, erityisesti noin 1 - noin 50 mg/kg, mieluummin useampaan yhtä suureen annososaan jaettuna.

Farmaseuttiset valmisteet sisältävät esim. noin 10 % -
aina noin 80 %, mieluummin noin 20 % - 60 % aktiiviainet-
ta, keksinnön mukaisia farmaseuttisia valmisteita ente-
raaliseen annostukseen ovat esim. sellaiset annosyksikkö-
5 muodot kuten rakeet, tabletit, kapselit tai suppositoriot.
Nämä valmistetaan sinänsä tunnetulla tavalla, esim.
tavanomaisilla sekoitus-, granulointi-, rakeistamis-,
liuottamis- tai lyofilisointimenetelmillä. Niinpä voidaan
farmaseuttiset valmisteet oraaliseen käyttöön saada siten,
10 että aktiiviaine yhdistetään kiinteisiin kantoaineisiin,
saatu seos mahdollisesti granuloidaan ja seos tai granu-
laatti, haluttaessa tai tarvittaessa, sopivien apuaineiden
lisäyksen jälkeen, valmistetaan tableteiksi tai rae-
ytimiksi.

15 Sopivia kantoaineita ovat erityisesti täyteaineet, kuten
sokerit, esim. laktoosi, sakkaroosi, manniitti tai sor-
biitti, selluloosavalmisteet ja/tai kalsiumfosfaatit,
esim. trikalsiumfosfaatti tai kalsiumvetyfosfaatti, myös
sideaineet, kuten tärkkelysliisterit, joissa käytetään
20 esim. maissi-, vehnä-, riisi- tai perunatärkkelystä,
gelatiini, tragantti, metyyli-selluloosa ja/tai polyvinyyli-
lipyrrolidoni ja/tai haluttaessa hajotusaineet, kuten jo
edellä mainitut tärkkelykset, myös karboksimeetyli-tärk-
kelys, ristiinkytetty polyvinyyli-lipyrrolidoni, agar,
25 algiinihappo tai sen suola, kuten natriumalginaatti. Apu-
aineita ovat ensisijassa juoksevuuatta säätelevät - ja
voiteluaineet, esim. piihappo, talkki, steariini tai sen
suolat, kuten magnesium- tai kalsiumstearaatti, ja/tai
polyetyleeniglykoli. Raeytimet voidaan varustaa sopivilla,
30 mahdollisesti mahanestettä kestäväillä päällysteillä,
jolloin käytetään mm. konsentroituja sokeriliuoksia, jotka
sisältävät mahdollisesti arabikumia, talkkia, polyvinyyli-
pyrrolidonia, polyetyleeniglykolia ja/tai titaanidioksi-
dia, lakkaliuoksia sopivissa orgaanisissa liuottimissa tai

liuotinseoksissa tai valmistettaessa mahanestettä kestäviä
pääallysteitä, käytetään sopivien selluloosavalmisteiden,
kuten asetyyliselluloosaftalaatin tai hydroksipropyli-
metyyliselluloosaftalaatin liuoksia. Tabletteihin tai
5 raepääallysteisiin voidaan lisätä väriaineita tai pigment-
tejä, esim. erilaisten aktiiviaineannosten identifioimi-
seksi tai tunnistamiseksi.

Muita oraalisesti käyttökelpoisia farmaseuttisia valmis-
teita ovat pistokapselit gelatiinista, sekä pehmeät,
10 suljetut kapselit gelatiinista ja pehmittimestä, kuten
glyserolista tai sorbitolista. Pistokapselit voivat
sisältää aktiiviaineen granulaatin muodossa, esim. seok-
sessa täyteaineiden, kuten laktoosin, sideaineiden, kuten
tärkkelysten ja/tai voiteluaineiden, kuten talkin tai
15 magnesiumstearaatin ja mahdollisesti stabilisaattoreiden
kanssa. Pehmeissä kapseleissa aktiiviaine on mieluummin
liuotettu tai suspendoitu sopiviin nesteisiin, kuten
rasvaöljyihin, paraffiiniöljyyn tai nestemäisiin poly-
etyleeniglykoleihin, jolloin mahdollisesti voidaan lisätä
20 myös stabilisaattoreita.

Rektaalisesti käyttökelpoisina farmaseuttisina valmisteina
tulevat kysymykseen esim. suppositoriot, jotka muodostuvat
aktiiviaineen kombinaatiosta suppositorioperusmassan
kanssa. Suppositorioperusmassaksi sopivat esim. luonnol-
25 liset tai synteettiset triglyseridit, paraffiinihiili-
vedyt, polyetyleeniglykolit tai korkeammat alkanolit.
Voidaan käyttää myös gelatiini-rektaalikapseleita, jotka
sisältävät aktiiviaineen kombinaation perusmassan kanssa;
perusmassa-aineina tulevat kysymykseen esim. nestemäiset
30 triglyseridit, polyetyleeniglykolit tai paraffiinihiili-
vedyt.

Seuraavat esimerkit kuvaavat edellä esitettyä keksintöä;

niiden tarkoituksena ei kuitenkaan ole rajoittaa keksinnön piiriä, lämpötilat on annettu Celsius-asteina, paineet mbaareina.

Esimerkki 1:

5 74,2 g suurimmaksi osaksi vedetöntä dinatrium-3-amino-1-hydroksi-propaani-1,1-difosfonaattia liuotetaan, samalla hämmentäen, 500 ml:aan demineralisoitua vettä, joka on 75^o:seen kuumennetussa vesihauteessa. Haihdutetaan hitaasti alennetussa paineessa, kunnes kiteytyminen alkaa, 10 jonka jälkeen poistetaan noin 375 ml vettä ja seoksen annetaan hitaasti jäähtyä huoneen lämpötilaan, samalla sitä hämmentäen. Seisotetaan yön yli, jonka jälkeen hämmentetään 1 tunti jäähauteessa, imusuodatetaan, pestään pienellä määrällä jääkylmää vettä ja kuivataan noin 20 15 mbar:ssa huoneen lämpötilassa vakiopainoon. Näin saadaan dinatrium-3-amino-1-hydroksi-propaani-1,1-difosfonaatti uuden, kidevettä sisältävän kidemuunnoksen (muunnoksen E) muodossa.

20 Tämä on karakterisoitu seuraavilla hilavakioilla (d-arvot) ja sen röntgenjauhediagrammin suhteellisilla viiva-intensiteeteillä (intensiteetit) (kamerana Guinier-de-Wolff, säteilynlähde: kupari-K_α):

<u>d-arvo (ångström)</u>	<u>intensiteetti</u>
10,2	keskinkertainen
9,9	keskinkertainen
9,2	hyvin voimakas
5,91	hyvin voimakas
5,57	voimakas
5,42	hyvin heikko
5,30	voimakas
5,14	keskinkertainen

d-arvo (ångström)intensiteetti

5,02	hyvin voimakas
4,97	hyvin voimakas
4,63	hyvin heikko
4,41	voimakas
4,16	voimakas
4,07	heikko
4,04	keskinkertainen
3,95	hyvin heikko
3,75	voimakas
3,67	heikko
3,63	keskinkertainen
3,61	hyvin heikko
3,58	hyvin heikko
3,51	keskinkertainen
3,43	voimakas
3,38	keskinkertainen
3,15	keskinkertainen
3,14	keskinkertainen
3,09	keskinkertainen
3,03	hyvin voimakas
3,01	hyvin voimakas
2,98	voimakas
2,97	hyvin heikko
2,91	hyvin voimakas
2,82	voimakas
2,80	keskinkertainen
2,78	keskinkertainen
2,75	voimakas
2,73	heikko
2,71	heikko
2,69	heikko
2,67	keskinkertainen
2,66	keskinkertainen
2,63	voimakas

<u>d-arvo (ångström)</u>	<u>intensiteetti</u>
2,62	voimakas
2,61	voimakas
2,58	hyvin voimakas
2,57	hyvin voimakas

Lähtöaine voidaan valmistaa esimerkiksi seuraavalla tavalla:

77,1 g 3-amino-1-hydroksi-propaani-1,1-difosfonihappoa suspendoidaan 250 ml:aan demineralisoitua vettä ja siihen
 5 lisätään, samalla voimakkaasti hämmentäen, 65,6 g
 40-%:sta vesipitoista natriumhydroksidia. Lisäysnopeus säädetään niin, että reaktioseoksen lämpötila neutraloinnin aikana nousee noin 50^o:seen. Kuumennetaan 52^o:seen, ympätään liuos, annetaan jäähtyä hitaasti huoneen lämpötilaan, seisoitetaan yön yli, saatu suolakakku imusuodattetaan, pestään 120 ml:lla noin 66 % metanolia ja kuivataan 10 - 20 mbar:ssa 150^o:ssa vakiopainoon. Saadaan
 10 dinatrium-3-amino-1-hydroksi-propaani-1,1-difosfonaatti kiteisessä, suurimmaksi osaksi vedettömässä muodossa
 15 (muunnos A). Tämä on karakterisoitu seuraavilla hilavakioilla (d-arvot) ja sen röntgenjauhediagrammin suhteellisilla viivaintensiteeteillä (intensiteetti) (kamerana Guinier-de-Wolff, säteilynlähde: kupari-K_α):

<u>d-arvo (ångström)</u>	<u>intensiteetti</u>
11,0	voimakas
7,0	hyvin voimakas
5,91	keskinkertainen
5,69	hyvin voimakas
5,63	hyvin heikko
5,52	keskinkertainen
5,21	voimakas
4,96	heikko

d-arvo (ångström)intensiteetti

4,84	hyvin heikko
4,73	keskinkertainen
4,63	heikko
4,54	hyvin voimakas
4,19	keskinkertainen
3,90	voimakas
3,83	hyvin heikko
3,79	hyvin heikko
3,74	voimakas
3,53	voimakas
3,47	keskinkertainen
3,44	hyvin voimakas
3,35	keskinkertainen
3,32	keskinkertainen
3,18	keskinkertainen
3,14	hyvin heikko
3,09	hyvin heikko
2,98	heikko
2,94	keskinkertainen
2,90	voimakas
2,85	voimakas
2,77	voimakas
2,75	hyvin heikko
2,72	heikko
2,68	heikko
2,67	keskinkertainen
2,63	heikko
2,61	voimakas
2,54	voimakas
2,48	hyvin voimakas
2,46	hyvin voimakas

Esimerkki 2:

40,0 g suurimmaksi osaksi vedetöntä dinatrium-3-amino-1-hydroksi-propaani-1,1-difosfonaattia suspendoidaan 125 ml:aan demineralisoitua vettä ja kuumennetaan, samalla
5 voimakkaasti hämmentäen, kunnes täydellinen liukeneminen tapahtuu. 59,5^o:ssa muodostunut kirkas liuos jäädytetään ensin 52^o:seen ja kiteytymisen alettua, jäädytetään edelleen hitaasti huoneen lämpötilaan. Hämmentetään edelleen 8 tuntia huoneen lämpötilassa, imusuodatetaan,
10 pestään noin 60 ml:lla seosta, jossa on 2 tilavuusosaa metanolia ja 1 tilavuusosa vettä, ja kuivataan 28-31^o:ssa noin 20 mbar:ssa vakiopainoon. Saadaan dinatrium-3-amino-1-hydroksi-propaani-1,1-difosfonaatti uudessa, kidevettä sisältävässä kidemuodossa (muunnos E), jonka IR-spektri
15 on identtinen esimerkissä 1 saadun tuotteen spektrin kanssa.

Esimerkki 3:

70,0 kg 3-amino-1-hydroksi-propaani-1,1-difosfonihappoa suspendoidaan 140 litraan demineralisoitua vettä, samalla
20 hämmentäen. Kuumennetaan 65-70^o:seen ja lisätään 59,9 litraa (79,5 kg) 30-%:sta vesipitoista natriumhydroksidia niin nopeasti, että reaktioseoksen lämpötila, kirkkaan liuoksen muodostuessa, nousee noin 85^o:seen. Liuoksen pH-arvon tulee olla välillä 7,2 - 7,5. Sitä voidaan tarvittaessa hienosäätää lisäämällä pieni määrä 30-%:sta
25 natriumhydroksidia tai 3-amino-1-hydroksi-propaani-1,1-difosfonihappoa. Liuos suodatetaan kirkkaaksi pienellä määrällä piimaata päällystetyn, etukäteen 75-80^o:seen kuumennetun suodattimen läpi samaan lämpötilaan etukäteen
30 kuumennettuun lasiastiaan. Ympätään liuos, jäädytetään, samalla hämmentäen, 2 tunnin kuluessa 20-25^o:seen, lisätään 2 tunnin kuluessa, samalla edelleen hämmentäen 70 l

96-%:sta etanolia, sen jälkeen jäädytetään 1 tunnin kuluessa 0-5^o:seen ja hämmennetään ainakin 1 tunti tässä lämpötilassa. Sen jälkeen erotetaan emäliuoksesta sentrifugoimalla ja pestään annoksittain seoksella, jossa on
5 25 l etanolia ja 45 l demineralisoitua vettä. Levitetään hyvin ja kuivataan tyhjökaapissa 35-40^o:ssa vakiopainoon (noin 24 tuntia). Saadaan dinatrium-3-amino-1-hydroksi-propaani-1,1-difosfonaatti uudessa, kidevettä sisältävässä kidemuodossa (muunnos E), jonka IR-spektri on identtinen
10 esimerkissä 1 saadun tuotteen spektrin kanssa.

Esimerkki 4:

32,7 g 3-amino-1-hydroksi-propaani-1,1-difosfonihappoa suspendoidaan 106 ml:aan demineralisoitua vettä. Kuumentetaan 35^o:seen ja lisätään tipoitain, samalla nopeasti
15 sekoittaen, 28 ml 30-%:sta vesipitoista natriumhydroksidia niin nopeasti, että reaktioseoksen lämpötila nousee 54^o:seen. Ensin muodostuu kirkas liuos, josta sen jälkeen alkaa kiteytyminen. Jäädytetään, edelleen hämmentäen, hitaasti huoneen lämpötilaan, hämmennetään 8 tuntia huoneen lämpötilassa, imusuodatetaan, pestään seoksella,
20 jossa on 2 tilavuusosaa metanolia ja 1 tilavuusosa vettä ja kuivataan 30^o:ssa noin 20 mbar:ssa vakiopainoon. Saadaan dinatrium-3-amino-1-hydroksi-propaani-1,1-difosfonaatti uudessa, kidevettä sisältävässä kidemuodossa
25 (muunnos E), jonka IR-spektri on identtinen esimerkissä 1 saadun tuotteen spektrin kanssa.

Esimerkki 5:

40,0 g dinatrium-3-amino-1-hydroksi-propaani-1,1-difosfonaatti muunnoksen C niukkavetisemmässä kidemuodossa suspendoidaan 100 ml:aan demineralisoitua vettä ja hämmennetään yön yli huoneen lämpötilassa. Annetaan seistä muuta-

30

5 mia tunteja emäliuoksessa jäähauteessa, imusuodatetaan, pestään pienellä määrällä jäävettä ja kuivataan huoneen lämpötilassa alennetussa paineessa (noin 20 mbar) vakio- painoon. Saadaan dinatrium-3-amino-1-hydroksi-propaani-
 1,1-difosfonaatti uudessa, kidevettä sisältävässä kide-
 muodossa (muunnos E), jonka IR-spektri on identtinen
 esimerkissä 1 saadun tuotteen IR-spektrin kanssa.

235 g 3-amino-1-hydroksi-propaani-1,1-difosfonihappoa
 suspendoidaan 2,17 litraan demineralisoitua vettä ja
 10 kuumennetaan, samalla hämmentäen, 60^o:seen. Sen jälkeen
 lisätään 30-%:sta vesipitoista natriumhydroksidia niin
 kauan, kunnes pH-arvo nousee 7,5, mikä vaatii noin 200 ml.
 Kuumennetaan 70^o:seen, tislataan alennetussa paineessa
 noin 1,2 litraa vettä pois, kunnes kiteytyminen alkaa ja
 15 lisätään, samalla hämmentäen, 300 ml etanolia. Sen jälkeen
 jäädytetään, samalla hämmentäen, huoneen lämpötilaan,
 hämmennetään 1 tunti jäähauteessa, imusuodatetaan, pestään
 400 ml:lla 66-%:sta etanolia ja kuivataan alennetussa
 paineessa (noin 20 mbar), 120^o:ssa vakiopainoon. Saadaan
 20 dinatrium-3-amino-1-hydroksi-propaani-1,1-difosfonaatin
 keksinnön mukaiseen kidevettä sisältävään kidemuunnokseen
 (muunnos E) verrattuna niukkavetisempi, kiteinen muunnos
 C. Tämä on karakterisoitu seuraavilla hilavakioilla
 (d-arvot) ja sen röntgenjauhediagrammin suhteellisilla
 25 viivaintensiteeteillä (intensiteetti) (kamerana Guinier-
 de-Wolff, säteilynlähde: kupari-K_α):

<u>d-arvo (ångström)</u>	<u>intensiteetti</u>
10,1	hyvin heikko
9,1	keskinkertainen
8,9	heikko
6,6	hyvin heikko
5,91	heikko
5,67	hyvin heikko

<u>d-arvo (ångström)</u>	<u>intensiteetti</u>
5,49	voimakas
4,90	voimakas
4,73	keskinkertainen
4,54	keskinkertainen
4,19	heikko
3,61	hyvin heikko
3,13	heikko
3,11	heikko
3,06	heikko
3,03	hyvin heikko
2,98	heikko
2,91	heikko
2,86	keskinkertainen

Esimerkki 6:

10 kg raakaa dinatrium-3-amino-1-hydroksi-propaani-1,1-difosfonaattia, jonka vesipitoisuus noin 7,3 paino-% (määritetty kuumentamalla noin 180^o:seen), levitetään
5 kuivauslevyille ja laitetaan kiertoilmakuivatusuuniin, jonka ylimmät levyt on täytetty vedellä. Sen jälkeen kuivuri käynnistetään kiertoilmakäyttöön heikoimmalle puhallusteholle, kunnes aine on lisääntynyt noin 23 -
10 26 %. Sen jälkeen vedellä täytetyt levyt poistetaan ja yhdiste kuivataan noin 35^o:ssa seosilmaa käyttäen vakio-
painoon. Saadaan dinatrium-3-amino-1-hydroksi-propaani-1,1-difosfonaatti uudessa, kidevettä sisältävässä kide-
muodossa (muunnos E), jonka IR-spektri on identtinen
esimerkissä 1 saadun tuotteen IR-spektrin kanssa.

15 Vertailuesimerkki 1

2,35 g 3-amino-1-hydroksi-propaani-1,1-difosfonihappoa suspendoidaan 100 ml:aan vettä ja siihen lisätään tipoit-

tain, samalla hämmentäen, n-natriumhydroksidia (noin 20,0 ml), kunnes neutralointi on täysin tapahtunut (pH = 7,4). Haihdutetaan alennetussa paineessa 60-70^o:ssa kuiviin ja kuivataan alennetussa paineessa (noin 20 mbar) vakiopainoon. Saadaan dinatrium-3-amino-1-hydroksi-propaani-1,1-difosfonaatti, joka on amorfinen, ilmassa vettyvä tuote ja joka Karl Fischer-titrauksen mukaan sisältää noin 12,9 paino-% vettä.

Vertailuesimerkki 2

10 50,0 g 3-amino-1-hydroksi-propaani-1,1-difosfonihappoa suspendoidaan 370 ml:aan demineralisoitua vettä ja kuumennetaan, samalla hämmentäen, 50^o:seen. Sen jälkeen lisätään 56,6 g 30-%:sta vesipitoista natriumhydroksidia siten, että reaktioseoksen lämpötila neutraloinnin aikana nousee 59^o:seen. Kuumennetaan 65^o:seen, suodatetaan kuuma piimaanläpi, kuumennetaan 75^o:seen ja tislataan, samalla hämmentäen, alennetussa paineessa 300 ml vettä pois. Jäähdytetään noin 52^o:seen ympätään ja annetaan jäähtyä hitaasti, samalla hämmentäen, huoneen lämpötilaan, jolloin kiteytyminen alkaa noin 45^o:ssa. Seisotetaan emäliuoksessa yön yli, hämmennetään 1 tunti jäähauteessa, imusuodatetaan, pestään pienellä määrällä jäävettä ja kuivataan alennetussa paineessa huoneen lämpötilassa vakiopainoon. Saadaan dinatrium-3-amino-1-hydroksi-propaani-1,1-difosfonaatti muodossa, joka keksinnön mukaiseen kidevettä sisältävään kidemuunnokseen (muunnos E) verrattuna on muunnoksen B niukkavetisempi, rakeis-kiteinen kidemuoto. Tämä on karakterisoitu seuraavilla hilavakioilla (d-arvot) ja röntgenjauhedigrammin suhteellisilla viivaintensiteeteillä (intensiteetti) (kamerana Guinier-de-Wolff, säteilynlähde: kupari-K_α):

<u>d-arvo (ångström)</u>	<u>intensiteetti</u>
11,7	voimakas
7,8	hyvin voimakas
6,8	hyvin voimakas
5,83	voimakas
5,66	voimakas
5,38	hyvin heikko
4,76	keskinkertainen
4,66	keskinkertainen
4,29	hyvin heikko
4,20	hyvin heikko
4,13	heikko
4,06	keskinkertainen
3,99	keskinkertainen
3,89	keskinkertainen
3,82	voimakas
3,76	hyvin heikko
3,63	keskinkertainen
3,51	heikko
3,46	voimakas
3,27	heikko
3,22	hyvin heikko
3,15	voimakas
3,08	voimakas
3,01	heikko
2,94	heikko
2,91	voimakas
2,89	voimakas
2,86	heikko
2,82	voimakas
2,78	keskinkertainen

Röntgenjauhediagrammi eroaa kunkin muunnoksen A, C ja E röntgenjauhediagrammista.

Vertailuesimerkki 3

- Työskennellään vertailuesimerkin 2 mukaisesti sillä erotuksella, että raakatuotteen kuivaamiseksi alennetussa paineessa vakiopainoon, nostetaan lämpötila 120^o:seen.
- 5 Saadaan dinatrium-3-amino-1-hydroksi-propaani-1,1-difosfonaatti suurimmaksi osaksi vedettömässä, kiteisessä muodossa (muunnos A). Tuote on IR-spektrin mukaan identtinen esimerkin 1 lähtöaineen kanssa.

Valmistusesimerkki 1

- 10 Gelatiinikapselit, jotka sisältävät aktiiviaineena 200 mg dinatrium-3-amino-1-hydroksi-propaani-1,1-difosfonaatin uutta, kidevettä sisältävää kidemuunnosta (muunnos E), voidaan valmistaa esim. seuraavalla tavalla:

Koostumus (1 000 kapselia varten)

- | | | |
|----|----------------------|-------|
| 15 | aktiiviainetta | 100 g |
| | laktoosia, jauhettua | 100 g |

- Aktiiviaine ja laktoosi (hienoksijauhettu) sekoitetaan hyvin keskenään. Saatu jauhe seulotaan ja sillä täytetään gelatiinikapselit, niin että jokaiseen tulee 0,20 g:n
- 20 annos seosta.

Valmistusesimerkki 2

- Tabletit, jotka sisältävät 25 mg dinatrium-3-amino-1-hydroksi-propaani-1,1-difosfonaatin uutta, kidevettä sisältävää kidemuunnosta (muunnos E), voidaan saada seuraavalla tavalla:
- 25

Aineosat (1 000 tablettia varten)

	aktiiviainetta	25,0 g
	laktoosia	100,7 g
	vehnätärkkelystä	7,5 g
5	polyetyleeniglykoli 6000	5,0 g
	talkkia	5,0 g
	magnesiumstearaattia	1,8 g
	demineralisoitua vettä	q.s.

Valmistus:

- 10 Kaikki kiinteät aineosat seulotaan ensin 0,6 mm:n seulalla. Sen jälkeen aktiiviaine, laktoosi, talkki ja magnesiumstearaatti ja puolet tärkkelyksestä sekoitetaan. Loput tärkkelyksestä suspendoidaan 40 ml:aan vettä ja tämä suspensio lisätään polyetyleeniglykolin kiehuvaan
- 15 liuokseen 100 ml:ssa vettä ja seos, tarvittaessa veden lisäyksen jälkeen, granuloidaan. Granulaatti kuivataan yön yli 35^o:ssa, seulotaan 1,2 mm:n seulalla ja puristetaan molemmiin puolin koveriksi tableteiksi, joiden läpimitta on noin 6 mm.

20 Valmistusesimerkki 3

Tabletit, jotka sisältävät 100 mg dinatrium-3-amino-1-hydroksi-propaani-1,1-difosfonaatin uutta, kidevettä sisältävää kidemuunnosta (muunnos E), voidaan valmistaa seuraavalla tavalla:

25 Aineosat (1 000 tablettia varten)

	aktiiviainetta	100,0 g
	laktoosia	50,7 g
	vehnätärkkelystä	7,5 g
	polyetyleeniglykoli 6000	5,0 g

Aineosat (jatko)

talkkia	5,0 g
magnesiumstearaattia	1,8 g
demineralisoitua vettä	q.s.

5 Valmistus:

Kaikki kiinteät aineet seulotaan ensin 0,6 mm:n seulalla. Sen jälkeen aktiiviaine, laktoosi, talkki, magnesiumstearaatti ja puolet tärkkelyksestä sekoitetaan. Loput tärkkelyksestä suspendoidaan 40 ml:aan vettä ja tämä

10 suspensio lisätään polyetyleeniglykolin kiehuvaan liuokseen 100 ml:ssa vettä ja seos, tarvittaessa veden lisäyksen jälkeen, granuloidaan. Granulaatti kuivataan yön yli 35^o:ssa, seulotaan 1,2 mm:n seulalla ja puristetaan

15 molemmin puolin koveriksi tableteiksi, joiden läpimitta on noin 6 mm.

Valmistusesimerkki 4

Tabletit, jotka sisältävät aktiiviaineena 75 mg dinatrium-3-amino-1-hydroksi-propaani-1,1-difosfonaatin uutta, kidevettä sisältävää kidemuunnosta (muunnos E), voidaan

20 valmistaa seuraavalla tavalla:

Aineosat (1 000 tablettia varten)

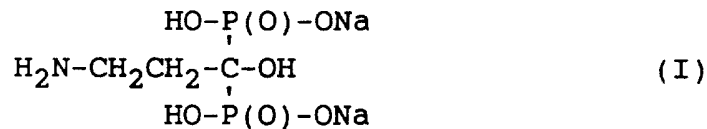
aktiiviainetta	75,0 g
laktoosia	100,7 g
vehnätärkkelystä	7,5 g
25 polyetyleeniglykoli 6000	5,0 g
talkkia	5,0 g
magnesiumstearaattia	1,8 g
demineralisoitua vettä	q.s.

Valmistus:

Kaikki kiinteät aineet seulotaan ensin 0,6 mm:n seulalla. Sen jälkeen aktiiviaine, laktoosi, talkki, magnesiumstearaatti ja puolet tärkkelyksestä sekoitetaan. Loput
5 tärkkelyksestä suspendoidaan 40 ml:aan vettä ja tämä suspensio lisätään polyetyleeniglykolin kiehuvaan liuokseen 100 ml:ssa vettä ja seos, tarvittaessa veden lisäyk-
sen jälkeen, granuloidaan. Granulaatti kuivataan yön yli 35^o:ssa, seulotaan 1,2 mm:n seulalla ja puristetaan
10 molemmin puolin koveriksi tableteiksi, joiden läpimitta on noin 6 mm.

Patenttivaatimukset:

1. Menetelmä kaavan (I) mukaisen terapeuttisesti käyttökel-
poisen dinatrium-3-amino-1-hydroksi-propaani-1,1-di-fosfo-
naatin valmistamiseksi



ei-hygroskooppisessa, kiteisessä, kidevettä sisältävässä muodossa, t u n n e t t u siitä, että dinatrium-3-amino-1-hydroksi-propaani-1,1-difosfonaatti saatetaan kiteytymään vettä sisältävästä liuoksesta tai dinatrium-3-amino-1-hydroksi-propaani-1,1-difosfonaatin niukkavetisempi kiinteä esiintymismuoto käsitellään vedellä, kulloinkin tuote eristetään ja kuivataan normaalissa tai hiukan korotetussa lämpötilassa.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että dinatrium-3-amino-1-hydroksi-propaani-1,1-difosfonaatin noin 10 %:nen - noin 55 %:nen vesipitoinen liuos noin 70 - 80°C:ssa haihdutetaan dinatrium-3-amino-1-hydroksi-propaani-1,1-difosfonaatin kyllästymiskonsentraatioon ja kiteytyminen aikaansaadaan jäädyttämällä hitaasti noin 0 - 5°C:seen.

3. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että dinatrium-3-amino-1-hydroksi-propaani-1,1-difosfonaatin noin 35 %:nen - noin 45 %:nen vesipitoinen liuos, joka on alussa noin 70 - noin 80°C:nen, jäädytetään kidemuodostuksen alkamiseksi ei kuitenkaan alle 55°C:n ja kiteytyminen aikaansaadaan jäädyttämällä hitaasti noin 20 - noin 25°C:seen, lisäämällä noin 35 - 45 til.-% (laskettuna kokonaisvesimäärästä) etanolia ja jäädyttämällä hitaasti noin 0 - noin 5°C:seen.

4. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t -
t u siitä, että 3-amino-1-hydroksi-propaani-1,1-difosfoni-
happo vettä sisältävässä suspensiossa ja/tai liuoksessa saa-
tetaan reagoimaan tarvittavan määrän kanssa vesipitoista
natriumhydroksidia, muodostunut dinatrium-3-amino-1-hydroksi-
propaani-1,1-difosfonaatti saatetaan kiteytymään vähintään
kyllästetystä, vettä sisältävästä liuoksesta uuden, kidevet-
tä sisältävän muunnoksen muodossa, tuote eristetään ja kui-
vataan normaalissa tai hiukan korotetussa lämpötilassa.

5. Jonkin patenttivaatimuksista 1, 2 ja 4 mukainen menetelmä,
t u n n e t t u siitä, että reaktio-olot valitaan siten,
että kiteytyminen tapahtuu vähintään 50°C:ssa.

6. Patenttivaatimuksen 4 mukainen menetelmä, t u n n e t -
t u siitä, että reaktio-olot valitaan siten, että neutra-
lointi tapahtuu noin 35 - noin 85°C:ssa.

7. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t -
t u siitä, että dinatrium-3-amino-1-hydroksi-propaani-1,1-
difosfonaatin niukkavetisempi kiteinen esiintymismuoto häm-
mennetään noin 2 - 3-kertaisen, mieluummin 2,5-kertaisen
painomäärän kanssa vettä.

8. Jonkin patenttivaatimuksista 1 - 6 mukainen menetelmä,
t u n n e t t u siitä, että kuivaaminen suoritetaan noin
18 - noin 25°C:ssa tai noin 35 - noin 40°C:ssa.

9. Jonkin patenttivaatimuksista 4 - 6 ja 8 mukainen menetel-
mä, t u n n e t t u siitä, että suspensio, jossa on 10 pai-
no-osaa 3-amino-1-hydroksi-propaani-1,1-difosfonihappoa noin
18 - 23 tilavuusosassa vettä neutraloidaan noin 65 - noin
85°C:ssa dinatrium-3-amino-1-hydroksi-propaani-1,1-difosfo-
naatin muodostumiseksi tarvittavalla määrällä, ts. noin 8,5
- 8,7, esim. noin 8,6 tilavuusosalla noin 30 %:sta vesipi-
toista natriumhydroksidia, saadun liuoksen annetaan jäähtyä

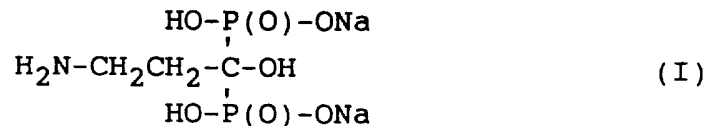
noin 70 - noin 55°C:seen, kidemuodostuksen alkamisen tai aloittamisen jälkeen jäädytetään hitaasti noin 20 - 25°C:seen, lisätään noin 7 - 12 tilavuusosaa etanolia, jäädytetään edelleen hitaasti 5 - 0°C:seen, tässä lämpötilassa hämmennetään noin 1 - 15 tuntia, tuote eristetään imusuodattamalla tai sentrifugoimalla, pestään annoksittain yhteensä noin 7,5 - 12,5 tilavuusosalla noin 40 - 60 %:sta vesipitoista etanolia.

10. Jonkin patenttivaatimuksista 4 - 6 ja 8 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että suspensio, jossa on 10 paino-osaa 3-amino-1-hydroksi-propaani-1,1-difosfonihappoa noin 25 - 37,5 tilavuusosassa vettä aluksi noin 35°C:ssa neutraloidaan dinatrium-3-amino-1-hydroksi-propaani-1,1-difosfonaatin muodostumiseksi tarvittavalla määrällä, ts. noin 8,5 - 8,7, esim. noin 8,6 tilavuusosalla noin 30 %:sta vesipitoista natriumhydroksidia, jolloin lisäysnopeus säädetään siten, että lämpötila nousee noin 50 - 55°C:seen, kiteytymisen alkamisen tai aloittamisen jälkeen annetaan jäähtyä hitaasti noin 18 - noin 25°C:seen, tuote eristetään imusuodattamalla, pestään annoksittain yhteensä noin 15 - 25 tilavuusosalla noin 50 - 75 %:sta vesipitoista etanolia ja kulloinkin kuivataan vakiopainoon noin 35 - noin 40°C:ssa.

11. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että dinatrium-3-amino-1-hydroksi-propaani-1,1-difosfonaatin niukkavetisempään kiteiseen esiintymismuotoon noin 20 - noin 25°C:ssa annetaan vaikuttaa kostean ilman, jonka suhteellinen kosteus on noin 90 - noin 99 %, kunnes saavutetaan ainakin noin 32,2 painoprosentin painonlisäys (huomioonottaen lähtöaineen vesipitoisuus) ja sen jälkeen ilman kosteuspitoisuus lasketaan vähitellen noin 35 - noin 80 %:iin.

Patentkrav:

1. Förfarande för framställning av terapeutiskt användbart dinatrium-3-amino-1-hydroxi-propan-1,1-difosfonat med formeln (I)



i icke-hygroskopisk, kristallin, kristallvattenhaltig form, k ä n n e t e c k n a t därav, att dinatrium-3-amino-1-hydroxi-propan-1,1-difosfonat bringas att kristallisera ur en vattenhaltig lösning, eller en vattenfattigare fast förekomstform av dinatrium-3-amino-1-hydroxi-propan-1,1-difosfonat behandlas med vatten, i vart fall isoleras produkten och torkas vid normal eller något förhöjd temperatur.

2. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k n a t därav, att en cirka 10%-ig - cirka 55%-ig vattenhaltig lösning av dinatrium-3-amino-1-hydroxi-propan-1,1-difosfonat indunstas vid cirka 70 - 80°C till mättnadskoncentrationen av dinatrium-3-amino-1-hydroxi-propan-1,1-difosfonat och kristallisation åstadkommes genom långsam avkyllning till cirka 0 - 5°C.

3. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k n a t därav, att en cirka 35%-ig - cirka 45%-ig vattenhaltig lösning av dinatrium-3-amino-1-hydroxi-propan-1,1-difosfonat, vilken till en början har en temperatur av cirka 70 - cirka 80°C, avkyls tills kristallbildningen börjar, dock inte under 55°C och kristallisationen åstadkommes genom avkyllning långsamt till cirka 20 - cirka 25°C, genom tillsats av cirka 35 - 45 vol%-ig (beräknat på den totala vattenmängden) etanol och långsam avkyllning till cirka 0 - cirka 5°C.

4. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k n a t därav, att 3-amino-1-hydroxi-propan-1,1-difosfonsyra omsätts i vattenhaltig suspension och/eller lösning med den erforderliga mängden vattenhaltig natriumhydroxid, det bildade dinatrium-3-amino-1-hydroxi-propan-1,1-difosfonatet bringas att kristallisera ur en åtminstone mättad, vattenhaltig lösning i form av den nya, kristallvattenhaltiga formen, produkten isoleras och torkas vid normal eller något förhöjd temperatur.

5. Förfarande enligt något av patentkraven 1, 2 och 4, k ä n n e t e c k n a t därav, att reaktionsbetingelserna väljs så att kristalliseringen sker vid minst 50°C.

6. Förfarande enligt patentkravet 4, k ä n n e t e c k n a t därav, att reaktionsbetingelserna väljs så att neutralisationen sker vid cirka 35 - cirka 85°C.

7. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k n a t därav, att den vattenfattigare kristallina förekomstformen av dinatrium-3-amino-1-hydroxi-propan-1,1-difosfonat omröres med den cirka 2 - 3-faldiga, företrädesvis 2,5-faldiga viktmängden vatten.

8. Förfarande enligt något av patentkraven 1 - 6, k ä n n e t e c k n a t därav, att torkningen sker vid cirka 18 - cirka 25°C, eller cirka 35 - cirka 40°C.

9. Förfarande enligt något av patentkraven 4 - 6 och 8, k ä n n e t e c k n a t därav, att en suspension som innehåller 10 viktdelar 3-amino-1-hydroxi-propan-1,1-difosfonsyra i cirka 18 - 23 volymdelar vatten neutraliseras vid cirka 65 - cirka 85°C med den för bildning av dinatrium-3-amino-1-hydroxi-propan-1,1-difosfonatet behövliga mängden, dvs cirka 8,5 - 8,7, t.ex. cirka 8,6 volymdelar cirka 30%-ig vattenhaltig natriumhydroxid, den erhållna lösningen får av-

kylas till cirka 70 - cirka 55°C, efter inledning eller utlösning av kristallbildningen avkyles långsamt till cirka 20 - 25°C, cirka 7 - 12 volymdelar etanol tillförs, avkyls ytterligare långsamt till 5 - 0°C, vid denna temperatur omröres cirka 1 - 15 timmar, produkten isoleras genom sugfiltrering eller centrifugering, tvättas i portioner med totalt cirka 7,5 - 12,5 volymdelar cirka 40 - 60%-ig vattenhaltig etanol.

10. Förfarande enligt något av patentkraven 4 - 6 och 8, k ä n n e t e c k n a t därav, att en suspension av 10 vikttdelar 3-amino-1-hydroxi-propan-1,1-difosfonsyra i cirka 25 - 37,5 volymdelar vatten inledningsvis vid en temperatur av cirka 35°C neutraliseras med den för bildning av dinatrium-3-amino-1-hydroxi-propan-1,1-difosfonatet behövliga mängden, dvs cirka 8,5 - 8,7, t.ex. cirka 8,6 volymdelar cirka 30%-ig vattenhaltig natriumhydroxid, varvid tillsatshastigheten inställs så att temperaturen stiger till cirka 50 - 55°C, efter inledning eller utlösning av kristalliseringen avkyls långsamt till cirka 18 - cirka 25°C, produkten avskiljs genom sugfiltrering, tvättas i portioner med totalt cirka 15 - 25 volymdelar cirka 50 - 75 %-ig vattenhaltig etanol och i vart fall torkas till konstant vikt vid cirka 35 - cirka 40°C.

11. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k n a t därav, att man låter fuktig luft med en relativ fuktighet av cirka 90 - cirka 99% inverka på en vattenfattigare kristallin förekomstform av dinatrium-3-amino-1-hydroxi-propan-1,1-difosfonat vid cirka 20 - cirka 25°C tills man uppnår en viktökning av åtminstone cirka 32,2 vikt-% (under beaktande av utgångsvattenhalten) och därefter sänker luftfuktigheten småningom till cirka 35 - cirka 80%.