

(19)



(10) **LT 4888 B**

(12) **PATENTO APRAŠYMAS**

- (11) Patent numeris: **4888** (51) Int. Cl.⁷: **C07F 9/38**
- (21) Paraiškos numeris: **2001 016**
- (22) Paraiškos padavimo data: **2001 02 26**
- (41) Paraiškos paskelbimo data: **2001 10 25**
- (45) Patent paskelbimo data: **2002 02 25**
- (62) Paraiškos, iš kurios dokumentas išskirtas, numeris: —
- (86) Tarptautinės paraiškos numeris: **PCT/US99/19838**
- (86) Tarptautinės paraiškos padavimo data: **1999 08 27**
- (85) Nacionalinio PCT lygio procedūros pradžios data: **2001 02 26**
- (30) Prioritetas: **60/098, 313, 1998 08 27, US**
60/129, 743, 1999 04 16, US
60/144, 461, 1999 07 19, US
- (72) Išradėjas:
Nina FINKELSTEIN, IL
Ramy LIDOR-HADAS, IL
Judith ARONHIME, IL
- (73) Patent savininkas:
TEVA PHARMACEUTICAL INDUSTRIES LTD, Basel Street 5, P.O. Box 3190,
49131 Patach-Tiqva, IL
- (74) Patentinis patikėtinis:
Rita LAURINAVIČIŪTĖ, UAB "Metida", Pilies g. 8/1-2, 2600 MTP Vilnius, LT

- (54) Pavadinimas:
Naujos natrio alendronato hidratinės formos, jų pagaminimo būdai ir jų farmacinės kompozicijos
- (57) Referatas:

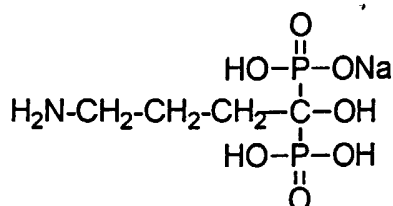
Aprašytos naujos natrio alendronato hidratinės formos, turinčios nuo maždaug 1 % iki maždaug 12 % vandens, ir jų gavimo būdai. Taip pat yra aprašytos naujos natrio alendronato kristalinės B, D, E, F, G ir H formos ir jų gavimo būdai. Šios naujos natrio alendronato formos tinka būti įterptomis į farmacines kompozicijas, skirtas kovai su kaulų dezorbcija kaulų ligų atveju.

Išradimo sritis

Šis išradimas yra susijęs su naujomis natrio alendronato hidratinėmis ir kristalinėmis formomis, jų pagaminimo būdais ir jų farmacinėmis kompozicijomis.

Išradimo sritis

Natrio alendronatas – alendrono rūgšties natrio druska – taip pat žinomas kaip 4-amino-1-hidroksibutiliden-1,1-bisfosfonio rūgšties mononatrio druska, turi formulę I:



(I).

Jis yra agentas kovai su kaulų rezorbcija kaulų ligų atveju, įskaitant osteoporozę ir Pedžeto ligą.

Specialistams yra žinomi įvairūs alendrono rūgšties pagaminimo būdai; jie yra aprašyti M.I. Kabachnik et al., Synthesis and Acid-Base and Complexing Properties of Aminosubstituted α -Hydroxyalkylidene-diphosphonic Acids, Izv. Akad. Nauk USSS, Ser. Khim. 2, 433 (1978) ir U.S. Patent Nos. 4,407,761, 4,621,077, 4,705,651, 5,039,819 ir 5,159,108.

U.S. Patent No. 4,922,007 aprašomas natrio alendronato trihidrato gavimas veikiant 4-aminosviesto rūgštį fosforo rūgštimi ir fosforo trichloridu, esant metansulfonrūgšties, o po to pridodant natrio hidroksido.

Šiame išradime pateikiamos naujos natrio alendronato hidratinės formos, turinčios nuo 1,3 iki 11,7 procentų vandens, ir jų pagaminimo būdai. Be to, šiame išradime pateikiamos naujos natrio alendronato kristalinės formos, pažymėtos B, D, E, F, G ir H formomis, ir jų pagaminimo būdai.

Išradimo objektai ir santrauka

Šiame išradime pateikiamos naujos natrio alendronato hidratinės formos, kuriose yra nuo 1,3 iki 11,7 procentų vandens. Paprastai, tačiau tuo neapribojant, šis išradimas yra susijęs su tokiais naujomis mononatrio alendronato hidratinėmis formomis: 1/4 hidratas, 1/3 hidratas, hemihidratas, 2/3 hidratas, 3/4 hidratas, monohidratas, 5/4 hidratas, 4/3 hidratas, 3/2 hidratas, 5/3 hidratas, 7/4 hidratas ir dihidratas.

Šiame išradime pateikiama nauja natrio alendronato kristalinė B forma, kurios miltelių Rentgeno spindulių difraktograma yra iš esmės tokia, kaip parodyta fig.1a, turinti charakteringas smailes ties $12,2 \pm 0,2$, $13,3 \pm 0,2$, $14,8 \pm 0,2$, $15,8 \pm 0,2$, $16,3 \pm 0,2$, $16,6 \pm 0,2$, $17,2 \pm 0,2$, $19,4 \pm 0,2$, $21,3 \pm 0,2$, $22,6 \pm 0,2$, $23,2 \pm 0,2$, $24,0 \pm 0,2$, $25,2 \pm 0,2$, $25,8 \pm 0,2$, $27,4 \pm 0,2$, $29,4 \pm 0,2$ ir $36,0 \pm 0,2$ 2θ (teta) laipsnių. B formos natrio alendronatas turi intensyvias IR juostas, kaip parodyta fig.1c, ties 654 cm^{-1} , 955 cm^{-1} , 1074 cm^{-1} , 1261 cm^{-1} , 1309 cm^{-1} ir 1614 cm^{-1} . TGA kreivė (fig.1b) rodo aiškų dvilaitį 7,2 % masės sumažėjimą džiovinant, kuris reiškia, kad kristalinėje B formoje yra stechiometrinis vandens kiekis, artimas monohidratui (laukiamas masės sumažėjimas džiovinant: 6,2 %).

Kitas šio išradimo įgyvendinimo variantas yra nauja natrio alendronato kristalinė D forma, kurios miltelių Rentgeno spindulių difraktograma yra iš esmės tokia, kaip parodyta fig.4a, turinti charakteringas smailes ties $13,1 \pm 0,2$, $15,2 \pm 0,2$, $16,3 \pm 0,2$, $18,4 \pm 0,2$, $20,8 \pm 0,2$, $22,3 \pm 0,2$, $22,5 \pm 0,2$, $23,4 \pm 0,2$, $23,7 \pm 0,2$, $31,4 \pm 0,2$ ir $35,7 \pm 0,2$ 2θ laipsnių. D forma, kaip parodyta fig.4c, turi intensyvias IR juostas ties 662 cm^{-1} , 919 cm^{-1} , 934 cm^{-1} , 954 cm^{-1} , 1054 cm^{-1} , 1072 cm^{-1} , 1297 cm^{-1} ir 1318 cm^{-1} . TGA kreivė, kaip parodyta fig.4b, rodo laipsnišką 4,1 % masės sumažėjimą kaitinant iki 180 °C.

Dar vienas įgyvendinimo variantas yra nauja natrio alendronato kristalinė E forma, kurios miltelių Rentgeno spindulių difraktograma yra iš esmės tokia, kaip parodyta fig.5a, turinti charakteringas smailes ties $7,0 \pm 0,0$, $9,3 \pm 0,2$, $11,8 \pm 0,2$, $13,3 \pm 0,2$, $14,0 \pm 0,2$, $15,3 \pm 0,2$, $16,2 \pm 0,2$, $17,4 \pm 0,2$ ir $19,4 \pm 0,2$ 2θ laipsnių. E forma, kaip parodyta fig.5c, turi intensyvias IR juostas ties 660 cm^{-1} , 897 cm^{-1} , 924 cm^{-1} , 953 cm^{-1} , 970 cm^{-1} , 1017 cm^{-1} , 1040 cm^{-1} , 1093 cm^{-1} , 1149 cm^{-1} , 1177 cm^{-1} , 1253 cm^{-1} , 1293 cm^{-1} , 1337 cm^{-1} , 1535 cm^{-1} ,

1606 cm^{-1} ir 1639 cm^{-1} . TGA kreivė, kaip parodyta fig.5b, rodo laipsnišką 4,1 % masės sumažėjimą kaitinant iki 150 °C.

Dar kitas išradimo įgyvendinimo variantas yra nauja natrio alendronato kristalinė F forma, kurios miltelių Rentgeno spindulių difraktograma yra iš esmės tokia, kaip parodyta fig.6a, turinti charakteringas smailes ties 9,3±0,2, 11,7±0,2, 13,0±0,2, 13,4±0,2, 14,2±0,2, 15,3±0,2, 16,2±0,2, 17,4±0,2, 19,1±0,2, 19,4±0,2 ir 25,5±0,2 2 θ laipsnių. F forma, kaip parodyta fig.6c, turi intensyvias IR juostas ties 660 cm^{-1} , 893 cm^{-1} , 930 cm^{-1} , 9953 cm^{-1} , 970 cm^{-1} , 982 cm^{-1} , 1010 cm^{-1} , 1033 cm^{-1} , 1052 cm^{-1} , 1060 cm^{-1} , 1069 cm^{-1} , 1109 cm^{-1} , 1169 cm^{-1} , 1251 cm^{-1} , 1338 cm^{-1} , 1498 cm^{-1} , 1544 cm^{-1} , 1603 cm^{-1} , 1637 cm^{-1} , 1664 cm^{-1} . TGA kreivė (fig.6b) rodo laipsnišką 4,1 % masės sumažėjimą kaitinant iki 150 °C.

Dar kitas įgyvendinimo variantas yra nauja natrio alendronato kristalinė G forma, kurios miltelių Rentgeno spindulių difraktograma yra iš esmės tokia, kaip parodyta fig.7a, turinti charakteringas smailes ties 9,5±0,02, 10,1±0,2, 12,7±0,2, 16,2±0,2, 17,3±0,2, 17,6±0,2, 19,1±0,2, 20,4±0,2, 20,9±0,2, 22,1±0,2, 24,8±0,2, 25,5±0,2, 28,0 ±0,2, 29,0±0,2, 29,6±0,2, 30,4±0,2, 32,4±0,1 ir 32,8±0,2 2 θ laipsnių. G forma, kaip parodyta fig.7c, turi intensyvias IR juostas ties 665 cm^{-1} , 751 cm^{-1} , 856 cm^{-1} , 895 cm^{-1} , 913 cm^{-1} , 939 cm^{-1} , 1011 cm^{-1} , 1021 cm^{-1} , 1050 cm^{-1} , 1091 cm^{-1} , 1155 cm^{-1} , 1273 cm^{-1} , 1305 cm^{-1} , 1337 cm^{-1} , 1510 cm^{-1} ir 1639 cm^{-1} . TGA kreivė (fig.7b) rodo 6,5 % masės sumažėjimą, kas reiškia, kad kristalinėje G formoje yra stechiometrinis vandens kiekis, kuris atitinka monohidratą (laukiamas masės sumažėjimas džiovinant: 6,2 %). Šis TGA laiptelis yra status ir atsiranda ties 195 °C. Pakankamai aukšta dehidracijos temperatūra rodo, kad vanduo yra tiesiogiai sujungtas su alendronato molekule. Po dehidracijos laiptelio tuoj pat eina kitas laiptelis, atsirandantis dėl skilimo. Dėl skilimo proceso, kuris yra greta dehidracijos, įprasto džiovinimo būdo negalima naudoti, ir džiovinimo nuostolių nustatymui reikia naudoti TGA.

Dar kitas įgyvendinimo variantas yra nauja natrio alendronato kristalinė H forma, kurios miltelių Rentgeno spindulių difraktograma yra iš esmės tokia, kaip parodyta fig.8a, turinti charakteringas smailes ties 9,2±0,02, 13,0±0,2, 14,2±0,2, 15,0±0,2, 17,1±0,2, 20,7±0,2, 22,0±0,2, 22,4±0,2 2 θ laipsnių. H

forma, kaip parodyta fig.8c, turi intensyvias IR juostas ties 664 cm^{-1} , 688 cm^{-1} , 722 cm^{-1} , 751 cm^{-1} , 863 cm^{-1} , 893 cm^{-1} , 918 cm^{-1} , 936 cm^{-1} , 984 cm^{-1} , 1010 cm^{-1} , 1036 cm^{-1} , 1052 cm^{-1} , 1092 cm^{-1} , 1157 cm^{-1} , 1273 cm^{-1} , 1303 cm^{-1} , 1338 cm^{-1} , 1499 cm^{-1} , 1598 cm^{-1} , 1636 cm^{-1} ir 1664 cm^{-1} . TGA kreivė (fig.8b) rodo staigų 3,7 % masės sumažėjimą, esant $170\text{ }^{\circ}\text{C}$ temperatūrai.

Visos natrio alendronato kristalinės B, D, E, F, G ir H formos turi nuo 2,2 iki 9,0 % pagal masę vandens.

Šiame išradime taip pat yra pateikiama nauja natrio alendronato hidratinė forma, turinti nuo 1,3 % iki 3,1 % vandens.

Kitas įgyvendinimo variantas yra nauja natrio alendronato hidratinė forma, turinti nuo 2,5 % iki 3,5% vandens.

Kitas įgyvendinimo variantas yra nauja natrio alendronato hidratinė forma, turinti nuo 2,58% iki 3,9% vandens.

Dar kitas įgyvendinimo variantas yra nauja natrio alendronato hidratinė forma, turinti nuo 3,2 % iki 5,8 % vandens.

Dar kitas įgyvendinimo variantas yra nauja natrio alendronato hidratinė forma, turinti nuo 5,1 % iki 7,0 % vandens.

Ir dar kitas įgyvendinimo variantas yra nauja natrio alendronato hidratinė forma, turinti nuo 6,4 % iki 9,0 % vandens.

Išradime taip pat pateikiama nauja kristalinė natrio alendronato B forma, turinti nuo 6,4 % iki 9,0 % vandens.

Išradime taip pat pateikiama nauja kristalinė natrio alendronato D forma, turinti nuo 3,2 % iki 5,8 % vandens.

Išradime taip pat pateikiama nauja kristalinė natrio alendronato F forma, turinti nuo 1,3 % iki 3,1 % vandens.

Išradime taip pat pateikiama nauja kristalinė natrio alendronato G forma, turinti nuo 5,1 % iki 7,0 % vandens.

Išradime taip pat pateikiama nauja kristalinė natrio alendronato E forma, turinti nuo 2,8 % iki 3,9 % vandens.

Išradime taip pat pateikiama nauja kristalinė natrio alendronato H forma, turinti nuo 2,5 % iki 3,5 % vandens.

Išradime taip pat yra pateikiamas naujas natrio alendronato monohidratas ir naujas dihidratas, kurių Rentgeno spindulių difraktograma yra iš esmės tokia, kaip parodyta atitinkamai fig.2a ir 3a, turinti charakteringas

smailės $9,3 \pm 0,2$, $12,4 \pm 0,2$, $13,5 \pm 0,2$, $13,5 \pm 0,2$, $17,1 \pm 0,2$, $18,5 \pm 0,2$, $19,7 \pm 0,2$, $20,3 \pm 0,2$, $21,0 \pm 0,2$, $21,8 \pm 0,2$, $23,4 \pm 0,2$, $24,3 \pm 0,2$, $24,9 \pm 0,2$, $26,3 \pm 0,0$, $30,0 \pm 0,0$ ir $34,4 \pm 0,2$ 2 θ laipsnių. C forma, kaip parodyta fig. 2c ir 3c, turi intensyvias IR juostas ties 660 cm^{-1} , 745 cm^{-1} , 865 cm^{-1} , 913 cm^{-1} , 952 cm^{-1} , 966 cm^{-1} , 1017 cm^{-1} , 1046 cm^{-1} , 1128 cm^{-1} , 1174 cm^{-1} , 1235 cm^{-1} , 1340 cm^{-1} , 1402 cm^{-1} , 1544 cm^{-1} , 1606 cm^{-1} ir 1644 cm^{-1} . C formos monohidrato TGA kreivė (fig.2b) rodo 5,6 % masės sumažėjimą džiovinant, ir tai reiškia, kad kristalinėje C formoje yra stechiometrinis vandens kiekis, artimas vandens kiekiui monohidrate (laukiamas masės sumažėjimas džiovinant yra 6,2 %). Dihidrato TGA kreivė (fig.3b) rodo staigų 12,0 % masės sumažėjimą džiovinant, o tai reiškia, kad kristalinėje C formoje yra stechiometrinis vandens kiekis, atitinkantis dihidratą (laukiamas masės sumažėjimas džiovinant yra 11,7 %).

Šis išradimas taip pat yra susijęs su 4-amino-1-hidroksibutiliden-1,1-bisfosfonio rūgšties mononatrio druskos, turinčios nuo 1,3 % iki 11,7 % vandens, pagaminimo būdu, veikiant alendrono rūgštį vienu ekvivalentu natrio bazės vandeniniame organiniame tirpiklyje, pasirinktame iš grupės, susidedančios iš acetono, DMSO, DMF, acetonitrilo, alkoholių, polialkoholių ir/arba jų eterių, piridino, sulfolano, N-metilpirolidinono ir dioksano.

Šiame išradime taip pat pateikiamas natrio alendronato D formos pagaminimo būdas, apimantis bevandenės alendrono rūgšties veikimą žemesniajame alkanolyje 1 ekvivalentu natrio bazės ir 0-4 ekvivalentais vandens, o po to kristalinio D formos natrio alendronato išskyrimą.

Šiame išradime taip pat pateikiamas natrio alendronato E formos pagaminimo būdas, apimantis alendrono rūgšties, kuri yra bevandenė arba monohidrato formos, veikimą žemesniajame alkanolyje 1 ekvivalentu natrio bazės ir 9-15 ekvivalentų vandens, o po to kristalinio E formos natrio alendronato išskyrimą.

Šiame išradime taip pat pateikiamas natrio alendronato F formos pagaminimo būdas, apimantis alendrono rūgšties veikimą žemesniajame alkanolyje 1 ekvivalentu natrio bazės ir 5-8 ekvivalentais vandens, jei rūgštis yra bevandenė, ir 3-20 ekvivalentų vandens, jei rūgštis yra monohidrato formos, o po to kristalinio F formos natrio alendronato išskyrimą.

Šiame išradime taip pat pateikiamas natrio alendronato monohidrato pagaminimo būdas, apimantis alendrono rūgšties veikimą žemesniajame alkanolyje 1 ekvivalentu natrio bazės ir vandens toliau aprašytomis sąlygomis, o po to natrio alendronato monohidrato išskyrimą.

Šiame išradime taip pat pateikiamas natrio alendronato G formos pagaminimo būdas, apimantis alendrono rūgšties veikimą žemesniajame alkanolyje 1 ekvivalentu natrio bazės ir vandens žemiau aprašytomis sąlygomis, o po to kristalinio G formos natrio alendronato išskyrimą.

Būdingos (bet neapribojančios) sąlygos natrio alendronato G formai pagaminti yra aprašytos toliau duodamoje lentelėje:

Pradinė alendrono rūgšties hidratinė forma	Tirpiklis	Tinkamiausias vandens ekvivalentų intervalas	Vandens ekvivalentų intervalas
Monohidratas	Metanolis	20-200	40-175
Monohidratas	Etanolis	15-100	20-80
Monohidratas	Izopropanolis	5-40	10-20
Bevandenė	Metanolis	50-125	80-100
Bevandenė	Etanolis	15-40	25-35

Šiame išradime taip pat pateikiamas natrio alendronato G formos pagaminimo būdas, apimantis natrio alendronato kurios nors vienos arba daugiau kristalinių formų, pasirinktų iš grupės, susidedančios iš B formos, C formos, D formos, E formos, F formos ir H formos, veikimą žemesniajame alkanolyje, geriausia etanolyje, 20-40 ekvivalentų vandens žemiau aprašytomis sąlygomis, o po to kristalinio G formos natrio alendronato išskyrimą.

Šiame išradime taip pat pateikiamas natrio alendronato G formos pagaminimo būdas, apimantis mononatrio alendronato trihidrato veikimą žemesniajame alkanolyje, geriausia etanolyje, 25-35 ekvivalentais vandens žemiau aprašytomis sąlygomis, o po to kristalinio G formos natrio alendronato išskyrimą.

Šiame išradime taip pat pateikiamas natrio alendronato G formos pagaminimo būdas, apimantis natrio alendronato kurios nors vienos arba

daugiau formų, geriausia pasirinktų iš grupės, susidedančios iš mononatrio, dinatrio, trinatrio ir tetranatrio druskų, veikimą žemesniajame alkanolyje, geriausia etanolyje, 20-40 ekvivalentų vandens žemiau aprašytais sąlygomis, o po to kristalinio G formos natrio alendronato išskyrimą. Tais atvejais, kai pradinė natrio druska yra aukštesnė už mononatrio (pvz. dinatrio, trinatrio arba tetranatrio), reikia pridėti rūgšties, geriausia alendrono rūgšties, kad pH būtų apie 4,4.

Šiame išradime taip pat pateikiamas natrio alendronato H formos pagaminimo būdas, apimantis alendrono rūgšties, kuri yra bevandenė arba monohidrato formos, veikimą žemesniajame alkanolyje vienu ekvivalentu natrio bazės ir 25-35 ekvivalentais vandens žemiau aprašytais sąlygomis, o po to kristalinio H formos natrio alendronato išskyrimą.

Šiame išradime taip pat pateikiamas natrio alendronato B formos pagaminimo būdas, apimantis alendrono rūgšties monohidrato veikimą žemesniajame alkanolyje vienu ekvivalentu natrio bazės ir 0-4 ekvivalentais vandens, po to gaunant kristalinį B formos natrio alendronatą.

Šiame išradime taip pat pateikiamas natrio alendronato dihidrato pagaminimo būdas, apimantis kristalinio natrio alendronato trihidrato veikimą efektyviu kiekiu džiovinančio agento, o po to kristalinio natrio alendronato dihidratato išskyrimą.

Šiame išradime taip pat pateikiamas natrio alendronato monohidrato pagaminimo būdas, apimantis kristalinio natrio alendronato trihidrato veikimą pakankamu kiekiu džiovinančio agento, o po to kristalinio natrio alendronato monohidratato išskyrimą.

Šiame išradime taip pat pateikiamas natrio alendronato monohidrato pagaminimo būdas, apimantis kristalinio natrio alendronato dihidrato veikimą pakankamu kiekiu džiovinančio agento, o po to kristalinio natrio alendronato monohidratato išskyrimą.

Šis išradimas taip pat yra susijęs su farmacine kompozicija, į kurią įeina terapiškai efektyvus kiekis natrio alendronato, turinčio nuo 1,3 iki 11,7 % vandens, ir farmaciškai priimtinas nešiklis.

Šis išradimas taip pat yra susijęs su farmacine kompozicija, į kurią įeina terapiškai efektyvus kiekis B, D, E, F, G ir/arba H formos natrio alendronato ir farmaciškai priimtinas nešiklis.

Trumpas brėžinių aprašymas

Fig. 1a, 1b ir 1c atitinkamai parodyta B formos natrio alendronato miltelių Rentgeno spindulių spektras, termogravimetrinė (TGA) kreivė ir infraraudonasis spektras.

Fig. 2a, 2b ir 2c atitinkamai parodyta C formos natrio alendronato miltelių Rentgeno spindulių spektras, termogravimetrinė (TGA) kreivė ir infraraudonasis spektras.

Fig. 3a, 3b ir 3c atitinkamai parodyta C formos natrio alendronato miltelių Rentgeno spindulių spektras, termogravimetrinė (TGA) kreivė ir infraraudonasis spektras.

Fig. 4a, 4b ir 4c atitinkamai parodyta D formos natrio alendronato miltelių Rentgeno spindulių spektras, termogravimetrinė (TGA) kreivė ir infraraudonasis spektras.

Fig. 5a, 5b ir 5c atitinkamai parodyta E formos natrio alendronato miltelių Rentgeno spindulių spektras, termogravimetrinė (TGA) kreivė ir infraraudonasis spektras.

Fig. 6a, 6b ir 6c atitinkamai parodyta F formos natrio alendronato miltelių Rentgeno spindulių spektras, termogravimetrinė (TGA) kreivė ir infraraudonasis spektras.

Fig. 7a, 7b ir 7c atitinkamai parodyta G formos natrio alendronato miltelių Rentgeno spindulių spektras, termogravimetrinė (TGA) kreivė ir infraraudonasis spektras.

Fig. 8a, 8b ir 8c atitinkamai parodyta H formos natrio alendronato miltelių Rentgeno spindulių spektras, termogravimetrinė (TGA) kreivė ir infraraudonasis spektras.

Smulkus išradimo aprašymas

Šiame išradime aprašomos naujos natrio alendronato hidratinės formos, turinčios nuo 1,3 % iki 11,7 % vandens.

Šiame išradime aprašomos naujos natrio alendronato kristalinės formos, kurios buvo pažymėtos B, D, E, F, G ir H formomis.

Terminas "vandens kiekis" reiškia vandens kiekį, nustatytą remiantis masės praradimo metodu, kaip aprašyta Pharmacopeial Forum, Vol.24, page 5438 (Jan-Feb 1998). Vandens kiekio apskaičiavimas remiasi masės procentais, kurie prarandami džiovinant. Formoms G ir H terminas "vandens kiekis" reiškia vandens kiekį, nustatytą remiantis TGA matavimu ir laiptine analize maždaug 25-215 °C temperatūrų intervale G formos atveju ir 25-200 °C H formos atveju.

Terminas "žemesnysis alkanolis" reiškia alkanolius, turinčius 1-4 anglies atomus. Tinkamiausiais žemesniaisiais alkanoliais yra etanolis, metanolis ir izopropanolis.

Terminas "vandens ekvivalentai" reiškia molinius ekvivalentus vandens.

Terminas "natrio bazės ekvivalentai" reiškia molinius ekvivalentus natrio bazės.

Specialistai supras, kad terminas "monohidratas", kai jis yra naudojamas alendrono rūgščiai apibūdinti, reiškia kristalinę medžiagą, kurioje yra 6,7 % vandens. Specialistai taip pat supras, kad terminas "bevandenė", kai jis yra naudojamas alendrono rūgščiai apibūdinti, reiškia alendrono rūgštį, kurioje iš esmės nėra vandens.

Specialistai taip pat supras, kad terminas "monohidratas", kai jis yra naudojamas alendrono rūgšties mononatrio druskai apibūdinti, reiškia kristalinę medžiagą, kurioje yra maždaug 6,2 % vandens.

Specialistai taip pat supras, kad terminas "dihidratas", kai jis yra naudojamas alendrono rūgšties mononatrio druskai apibūdinti, reiškia kristalinę medžiagą, kurioje yra maždaug 11,7 % vandens.

Specialistai taip pat supras, kad terminas "1/4 hidratas", kai jis yra naudojamas alendrono rūgšties mononatrio druskai apibūdinti, reiškia kristalinę medžiagą, kurioje yra maždaug 1,6 % vandens.

Specialistai taip pat supras, kad terminas "1/3 hidratas", kai jis yra naudojamas alendrono rūgšties mononatrio druskai apibūdinti, reiškia kristalinę medžiagą, kurioje yra maždaug 2,1 % vandens.

Specialistai taip pat supras, kad terminas "hemihidratas", kai jis yra naudojamas alendrono rūgšties mononatrio druskai apibūdinti, reiškia kristalinę medžiagą, kurioje yra maždaug 3,2 % vandens.

Specialistai taip pat supras, kad terminas "2/3 hidratas", kai jis yra naudojamas alendrono rūgšties mononatrio druskai apibūdinti, reiškia kristalinę medžiagą, kurioje yra maždaug 4,2 % vandens.

Specialistai taip pat supras, kad terminas "3/4 hidratas", kai jis yra naudojamas alendrono rūgšties mononatrio druskai apibūdinti, reiškia kristalinę medžiagą, kurioje yra maždaug 4,7 % vandens.

Specialistai taip pat supras, kad terminas "5/4 hidratas", kai jis yra naudojamas alendrono rūgšties mononatrio druskai apibūdinti, reiškia kristalinę medžiagą, kurioje yra maždaug 7,6 % vandens.

Specialistai taip pat supras, kad terminas "4/3 hidratas", kai jis yra naudojamas alendrono rūgšties mononatrio druskai apibūdinti, reiškia kristalinę medžiagą, kurioje yra maždaug 8,1 % vandens.

Specialistai taip pat supras, kad terminas "3/2 hidratas", kai jis yra naudojamas alendrono rūgšties mononatrio druskai apibūdinti, reiškia kristalinę medžiagą, kurioje yra maždaug 9,1 % vandens.

Pagaliau specialistai supras, kad terminas "trihidratas", kai jis yra naudojamas alendrono rūgšties mononatrio druskai apibūdinti, reiškia kristalinę medžiagą, kurioje yra maždaug 16,6 % vandens.

Terminas "natrio bazė" reiškia natrio hidroksidą ir žemesniojo alkanolio natrio alkoksidą.

Alendrono rūgštis gali būti pagaminta gerai žinomais būdais. M.I. Kabachnik et al., Izv. Akad. Nauk USSR, Ser. Khim, 2, 433 (1978) aprašo alendrono rūgšties pagaminimo reakciją.

Alendrono rūgštis taip pat gali būti pagaminta pagal U.S. Patent No. 4,621,077 aprašytus būdus. Reikia turėti omenyje, kad kai alendrono rūgštis yra perkristalinama iš vandens (kaip aukščiau aprašytame būde), susidaro monohidratas.

Natrio alendronato trihidratas gali būti pagaminamas pagal U.S. Patente No. 4,922,007 aprašytus būdus.

Visų cituotų literatūros šaltinių turiniai yra pridėti prie aprašymo.

Alendrono rūgšties monohidratas gali būti paverčiamas bevandene alendrono rūgštimi kaitinant vakuuminėje krosnyje 110-120 °C temperatūroje mažesniame nei 5 mm Hg slėgyje 24 valandas.

Pagal šio išradimo būdą, bevandenė alendrono rūgštis, pagaminta bet kuriuo iš žinomų būdų, yra sudedama į žemesnįjį alkanolį, geriausia etanolį, kartu su natrio baze, geriausia natrio hidroksidu, ir tam tikru vandens kiekiu, kuris priklauso nuo natrio alendronato norimos kristalinės formos. Natrio bazės ir alendrono rūgšties molekulių santykis yra 1:1. Specialistai supras, kad didesnis NaOH santykis duos nepageidaujamas dinatrio ir trinatrio druskas. Šis reakcijos mišinys yra virinamas su grįžtamu šaldytuvu intensyviai maišant apytikriai 15 valandų, kol skysčio pH pasidaro pastovus (maždaug pH 7). Po to išskiriamas kristalinis natrio alendronatas, geriausia nufiltruojant atšaldžius iki kambario temperatūros, perplaunant absoliučiu etanoliumi, esant reikalui perplaunant absoliučiu etilo eteriu, ir išdžiovinant per naktį vakuuminėje krosnyje kambario temperatūroje esant 10-15 mm Hg slėgiui. Šiame aprašyme kambario temperatūra yra nuo maždaug 20 °C iki maždaug 25 °C.

Pagal šį išradimą, kai alendrono rūgšties monohidratas yra verčiamas į natrio alendronatą, alendrono rūgšties monohidratas, pagamintas bet kuriuo iš žinomų būdų, yra sudedamas į alkanolį, geriausia etanolį, kartu su natrio baze, geriausia natrio hidroksidu, ir norimu kiekiu vandens. Vandens kiekis priklauso nuo norimos kristalinės formos. Natrio bazės ir alendrono rūgšties molekulių santykis yra 1:1. Reakcijos mišinys yra virinamas su grįžtamu šaldytuvu intensyviai maišant apytikriai 15 valandų, kol skysčio pH pasidaro pastovus (maždaug pH 7). Po to išskiriamas kristalinis natrio alendronatas, geriausia nufiltruojant atšaldžius iki kambario temperatūros, po to perplaunant absoliučiu etanoliumi, perplaunant absoliučiu etilo eteriu ir išdžiovinant per naktį vakuuminėje krosnyje kambario temperatūroje esant 10-15 mm Hg slėgiui.

Pagal šį išradimą, kai natrio alendronato trihidratas (C forma) yra verčiamas į natrio alendronato dihidratą (C forma), natrio alendronato trihidratas, pagamintas žinomais būdais, yra sudedamas į alkanolį, kuriame iš esmės nėra vandens, geriausia į absoliutų etanolį. Šis mišinys yra veikiamas džiovinimo agentu, geriausia virinant mišinį su grįžtamu šaldytuvu, kur susidaręs kondensatas pereina per 3Å molekulinis tinklelius. Pageidautina, kad molekulinis tinklelių masės santykis su natrio alendronato trihidrato mase būtų maždaug 2:1, geriausia 12:5. Geriausia mišinį virinti su grįžtamu šaldytuvu 24 valandas, maišant. Po to išskiriamas natrio alendronato dihidratas, geriausia nufiltruojant atšaldžius iki kambario temperatūros, po to

perplaunant absoliučiu eteriu ir išdžiovinant per naktį vakuuminėje krosnyje kambario temperatūroje esant 10-15 mm Hg slėgiui.

Pagal šį išradimą, kai natrio alendronato trihidratas (C forma) yra verčiamas į natrio alendronato monohidratą (C forma), natrio alendronato trihidratas, pagamintas bet kuriuo žinomu būdu, yra sudedamas į alkanolį, kuriame iš esmės nėra vandens, geriausia į absoliutų etanolį. Šis mišinys yra veikiamas džiovinimo agentu, geriausia virinant mišinį su grįžtamu šaldytuvu, kur susidaręs kondensatas pereina per 3 Å molekulinis tinklelius. Jeigu arba kai pirmoji molekulių tinklelių porcija išsiekvoja, naudojama antroji šviežių molekulių tinklelių porcija. Pageidautina, kad molekulių tinklelių masės santykis su natrio alendronato trihidrato mase būtų maždaug 2:1, geriausia 12:5. Geriausia mišinį virinti su grįžtamu šaldytuvu 24 valandas, maišant. Po to mišiniui leidžiama atšalti iki kambario temperatūros ir vėl pridedamas ekvivalentinis kiekis molekulių tinklelių. Tada išskiriamas natrio alendronato monohidratas, geriausia atšaldant iki kambario temperatūros, nufiltruojant, perplaunant absoliučiu eteriu ir išdžiovinant per naktį vakuuminėje krosnyje kambario temperatūroje, esant 10-15 mm Hg slėgiui.

Pagal šį išradimą natrio alendronato naujosios kristalinės formos ir naujosios hidratinės formos gali būti paverčiamos farmacinėmis kompozicijomis, kurios yra ypatingai tinkamos kaulų dezorbcijos gydymui kaulų ligų atvejais, įskaitant osteoporozę ir Pedžeto ligą. Tokiose kompozicijose gali būti viena iš natrio alendronato naujųjų kristalinių ir hidratinių formų su farmaciškai priimtinais nešikliais ir/arba pagalbinėmis medžiagomis.

Pavyzdžiui, tokios kompozicijos gali būti pagaminamos kaip vaistai, kurie gali būti vartojami peroraliniu, parenteriniu, rektaliniu, transderminiu, žandiniu arba nosiniu būdais. Tinkamos peroralinio vartojimo formos yra tabletės, presuotos arba padengtos piliulės, žirneliai, paketėliai, kietos arba želatininės kapsulės, poliežuvinės tabletės, sirupai ir suspensijos; parenteriniam vartojimui išradime pateikiamos ampulės arba buteliukai, kuriuose yra vandeninio arba nevandeninio tirpalo arba emulsijos; rektaliniam vartojimui pateikiamos žvakutės su hidrofiliniais arba hidrofobiniais nešikliais; vietiniam vartojimui pateikiamos kaip specialistams žinomi tepalai arba aerosolinės vaisto formos; transderminiam įvedimui pateikiamos tinkamos

specialistams žinomos įvedimo sistemos; o įvedimui per nosį pateikiamos specialistams žinomos tinkamos aerosolinės sistemos.

Miltelių Rentgeno spindulių difrakcijos vaizdai buvo gauti žinomais metodais, naudojant Philips X-Ray miltelių difraktometro Goniometer modelį 1050/70, skenuojant 2° per minutę greičiu.

Termogravimetrinės kreivės buvo gautos žinomais metodais, naudojant Mettler TGA TG50. Mėginių masės buvo maždaug 10 mg. Temperatūros intervalas buvo nuo 25°C iki mažiausiai 200°C , imant $10^\circ\text{C}/\text{min.}$ greitį. Per mėginius buvo leidžiamas azotas 40 ml/min. srauto greičiu. Buvo naudojami standartiniai aliuminio tigliai.

Infraraudonieji spektrai buvo gauti žinomais metodais, naudojant Perkin Elmer FT-IR Paragon 1000 spektrometrą. Mėginiai buvo paruošti kaip suspensijos nujole. Spektrai gauti esant 4 cm^{-1} skiriamajai gebai, sudėta 16 skanavimų.

Atominės sugerties analizė buvo gauta žinomais būdais, naudojant Perkin Elmer 5000 Flame Atomic Absorption prietaisą. Natrio kiekis buvo nustatytas remiantis standartiniais tirpalais, gautais iš Merck ir Aldrich.

PAVYZDŽIAI

Šis išradimas bus geriau suprantamas iš toliau duodamų eksperimentinių detalių. Tačiau specialistas lengvai supras, kad konkretūs metodai ir aptarti rezultatai yra tik išradimo iliustracijai, jis pilniau apibūdintas toliau duodamoje apibrėžtyje.

1 pavyzdys

Alendrono rūgšties monohidrato gavimas

Alendrono rūgšties monohidratui gauti alendrono rūgštis buvo perkristalinta iš vandens. Susidaręs alendrono rūgšties monohidratas buvo džiovinamas 50°C temperatūroje 10 mm Hg slėgyje 15 val., gaunant sausą alendrono rūgšties monohidratą, turintį 6,9 % vandens.

1 pavyzdys

Bevandenės alendrono rūgšties gavimas

Alendrono rūgšties monohidatas iš 1 pavyzdžio buvo džiovinamas toliau 110-120 °C temperatūroje, esant 1 mm Hg slėgiui, 15 valandų ir gaunama bevandenė alendrono rūgštis. Vandens kiekis buvo 0,3 masės %.

3 pavyzdys

Natrio alendronato gavimas iš bevandenės alendrono rūgšties

Į 250 ml talpos kolbą įstatomas mechaninis maišiklis, termometras ir grįžtamasis šaldytuvas. Į kolbą įpilama 41,1 ml natrio hidroksido tirpalo etanolyje (0,49N, 20,1 mmol), 8,9 ml etanolio, vandens (0-40 mol. ekv. priklausomai nuo norimos kristalinės formos) ir 5 g (20,1 mmol) bevandenės alendrono rūgšties. Reakcijos mišinys virinamas intensyviai maišant maždaug 15 valandų, kol skystos fazės pH pasidaro pastovus (maždaug pH 7). Atšaldžius reakcijos mišinį iki kambario temperatūros, kieta medžiaga nufiltruojama, perplaunama absoliučiu etanoliu ir išdžiovinus per naktį vakuuminėje krosnyje (10-15 mm Hg, kambario temperatūroje) gaunama 96-99 % natrio alendronato, turinčio tokias kristalines formas: kristalinė D forma, kai yra naudojama 0-4 (geriau 0-2) mol. ekv. vandens; kristalinė F forma, kai yra naudojama 5-8 (geriau 6-7) mol. ekv. vandens; kristalinė E forma, kai yra naudojama 9-15 (geriau 12) mol. ekv. vandens; ir kristalinė G forma, kai yra naudojama 15-40 (geriau 25-35) mol. ekv. vandens. Kad tai yra mononatrio druska buvo patvirtinta atomine sugertimi ir matuojant druskos 0,5 % vandeninio tirpalo pH (maždaug pH 4,4).

4 pavyzdys

Natrio alendronato gavimas iš alendrono rūgšties monohidrato

Į 250 ml talpos kolbą įstatomas mechaninis maišiklis, termometras ir grįžtamasis šaldytuvas. Į kolbą įpilama 38,2 ml natrio hidroksido tirpalo etanolyje (0,49N, 18,7 mmol), 4,8 ml etanolio, vandens (0-100 mol. ekv. priklausomai nuo norimos kristalinės formos) ir 5 g (18,7 mmol) alendrono rūgšties monohidrato. Reakcijos mišinys virinamas intensyviai maišant

maždaug 15 valandų, kol skystos fazės pH pasidaro pastovus (maždaug pH 7). Atšaldžius reakcijos mišinį iki kambario temperatūros, nusėdusi kieta medžiaga nufiltruojama, perplaunama absoliučiu etanolio ir išdžiovinus per naktį vakuuminėje krosnyje (10-15 mm Hg, kambario temperatūroje) gaunama 96-99 % natrio alendronato, turinčio tokias kristalines formas: kristalinė B forma, kai yra naudojama 0-4 (geriau 0-2) mol. ekv. vandens; kristalinė F forma, kai yra naudojama 3-5 mol. ekv. vandens; kristalinė E forma, kai yra naudojama 11-13 (geriau 12) mol. ekv. vandens; ir kristalinė G forma, kai yra naudojama 15-100 (geriau 20-80) mol. ekv. vandens.

Kad tai yra mononatrio druska buvo patvirtinta atominė sugertimi ir matuojant druskos 0,5 % vandeninio tirpalo pH (maždaug pH 4,4).

Vandens kiekis nustatomas naudojant TGA metodiką, mėginį kaitinant iki 230 °C ir skaičiuojant staigų LOD (masės sumažėjimo džiovinant) laiptelį, kuris atsiranda virš 150 °C.

5 pavyzdys

Natrio alendronato dihidrato gavimas

Į 1 litro talpos kolbą įdedamas magnetinio maišiklio strypelis, prijungiamas Soksleto ekstraktorius (150 ml darbinis tūris), užpildytas 3Å molekuliniais tinkleliais (60 g) ir grįžtamasis šaldytuvas, sujungtas su 3Å molekuliniais tinkleliais užpildytu džiovinimo vamzdeliu. Į kolbą įdedama natrio alendronato trihidrato (25 g) ir įpilama absoliutaus etanolio (450 ml, vandens kiekis tūrio % <0,1 %). Mišinys virinamas maišant 24 val. Atšaldžius iki kambario temperatūros, kieta medžiaga nufiltruojama, perplaunama absoliučiu etilo eteriu ir išdžiovinus per naktį vakuuminėje krosnyje (10-15 mm Hg, kambario temperatūroje) gaunamas natrio alendronato dihidratas.

6 pavyzdys

Natrio alendronato monohidrato gavimas

Į 1 litro talpos kolbą įdedamas magnetinio maišiklio strypelis, prijungiamas Soksleto ekstraktorius (150 ml darbinis tūris), užpildytas 3Å molekuliniais tinkleliais (60 g) ir grįžtamasis šaldytuvas, sujungtas su 3Å

molekuliniais tinkleliais užpildytu džiovavimo vamzdeliu. Į kolbą įdedama natrio alendronato trihidrato (25 g) ir įpilama absoliutaus etanolio (450 ml, vandens kiekis tūrio % yra <0,1 %). Mišinys virinamas maišant 24 val. Atšaldžius iki kambario temperatūros, panaudoti molekuliniai tinkleliai pakeičiami nauja porcija 3 Å molekulinį tinklelių (60 g) ir virinama dar 24 valandas. Atšaldžius iki kambario temperatūros, kieta medžiaga nufiltruojama, perplaunama absoliučiu etilo eteriu ir išdžiovinus per naktį vakuuminėje krosnyje (10-15 mm Hg, kambario temperatūroje) gaunamas natrio alendronato monohidratas.

7 pavyzdys

Natrio alendronato G formos gavimas iš alendrono rūgšties monohidrato

Vandeninio etanolinio natrio hidroksido pagaminimas

Sumaišomas absoliutus etanolis (250 ml) ir vanduo (59 ml, 35x0,094 mol). Natrio hidroksidas (3,8 g, 99 % nustatyto grynumo, 0,094 mol) ištirpinamas 45 ml šio vandeninio etanolio. Likęs vandeninis etanolis naudojamas alendrono rūgšties monohidrato suspensijai pagaminti.

Į 1 l talpos kolbą įstatomas mechaninis maišiklis, termometras ir grįžtamasis šaldytuvas. Į kolbą įdedama alendrono rūgšties monohidrato (25 g, 0,094 mol) ir vandeninio etanolio. Mišinys kaitinamas iki virimo, maišant. Į alendrono rūgšties monohidrato suspensiją vandeniniame etanolyje per 3 valandas sulašinamas etanolinis natrio hidroksido tirpalas, virinant su grįžtamu šaldytuvu ir intensyviai maišant. Po to mišinys virinamas su grįžtamu šaldytuvu ir maišomas dar 15 valandų. Mišinys atšaldomas iki kambario temperatūros maišant. Kieta medžiaga nufiltruojama, perplaunama absoliučiu etanoliu, po to absoliučiu etilo eteriu ir išdžiovinus per naktį vakuuminėje krosnyje (10-15 mm Hg, kambario temperatūroje) gaunama 26,2 g natrio alendronato, turinčio kristalinę G formą.

8 pavyzdys

Natrio alendronato G formos gavimas iš alendrono rūgšties monohidrato

Vandeninio etanolinio natrio hidroksido pagaminimas

Sumaišomas absoliutus etanolis (250 ml) ir vanduo (59 ml, 35x0,094 mol). Natrio hidroksidas (3,8 g, 99 % nustatyto grynumo, 0,094 mol) ištirpinamas 45 ml šio vandeninio etanolio. Likęs vandeninis etanolis naudojamas alendrono rūgšties monohidrato suspensijai pagaminti.

Į 1 l talpos kolbą įstatomas mechaninis maišiklis, termometras ir grįžtamasis šaldytuvas. Į kolbą įdedama alendrono rūgšties monohidrato (25 g, 0,094 mol) ir vandeninio etanolio. Mišinys kaitinamas iki virimo, maišant. Į alendrono rūgšties monohidrato suspensiją vandeniniame etanolyje per 3 valandas sulašinamas etanolinis natrio hidroksido tirpalas, virinant su grįžtamu šaldytuvu ir intensyviai maišant. Po to mišinys virinamas su grįžtamu šaldytuvu ir maišomas dar 15 valandų. Mišinys atšaldomas iki kambario temperatūros maišant. Kieta medžiaga nufiltruojama, perplaunama absoliučiu etanolio ir išdžiovinus per naktį vakuuminėje krosnyje (10-15 mm Hg, kambario temperatūroje) gaunama 26,2 g natrio alendronato, turinčio kristalinę G formą.

9 pavyzdys

Natrio alendronato G formos gavimas iš alendrono rūgšties monohidrato

Vandeninio etanolinio natrio hidroksido pagaminimas

Sumaišomas absoliutus etanolis (250 ml) ir vanduo (59 ml, 35x0,094 mol). Natrio hidroksidas (3,8 g, 99 % nustatyto grynumo, 0,094 mol) ištirpinamas 45 ml šio vandeninio etanolio. Likęs vandeninis etanolis naudojamas alendrono rūgšties monohidrato suspensijai pagaminti.

Į 1 l talpos kolbą įstatomas mechaninis maišiklis, termometras ir grįžtamasis šaldytuvas. Į kolbą įdedama alendrono rūgšties monohidrato (25 g, 0,094 mol) ir vandeninio etanolio. Mišinys kaitinamas iki virimo, maišant. Į alendrono rūgšties monohidrato suspensiją vandeniniame etanolyje per 3 valandas sulašinamas etanolinis natrio hidroksido tirpalas, virinant su grįžtamu šaldytuvu ir intensyviai maišant. Po to mišinys virinamas su grįžtamu šaldytuvu ir maišomas dar 15 valandų. Mišinys atšaldomas iki kambario temperatūros maišant. Kieta medžiaga nufiltruojama, perplaunama absoliučiu

etanoliu ir išdžiovinus per naktį vakuuminėje krosnyje (10-15 mm Hg, 40-50 °C temperatūroje) gaunama 26,2 g natrio alendronato, turinčio kristalinę G formą.

10 pavyzdys

Natrio alendronato G formos gavimas iš alendrono rūgšties monohidrato

Vandeninio etanolinio natrio hidroksido pagaminimas

Sumaišomas absoliutus etanolis (250 ml) ir vanduo (59 ml, 35x0,094 mol). Natrio hidroksidas (3,8 g, 99 % nustatyto grynumo, 0,094 mol) ištirpinamas 45 ml šio vandeninio etanolio. Likęs vandeninis etanolis naudojamas alendrono rūgšties monohidrato suspensijai pagaminti.

Į 1 l talpos kolbą įstatomas mechaninis maišiklis, termometras ir grįžtamasis šaldytuvas. Į kolbą įdedama alendrono rūgšties monohidrato (25 g, 0,094 mol) ir vandeninio etanolio. Mišinys kaitinamas iki virimo, maišant. Į alendrono rūgšties monohidrato suspensiją vandeniniame etanolyje per 3 valandas sulašinamas etanolinis natrio hidroksido tirpalas, virinant su grįžtamu šaldytuvu ir maišant. Po to mišinys virinamas su grįžtamu šaldytuvu ir maišomas dar 15 valandų. Mišinys atšaldomas iki kambario temperatūros maišant. Kieta medžiaga nufiltruojama, perplaunama absoliučiu etanoliu, po to absoliučiu etilo eteriu ir išdžiovinus per naktį vakuuminėje krosnyje (10-15 mm Hg, 40-50 °C temperatūroje) gaunama 26,2 g natrio alendronato, turinčio kristalinę G formą.

11 pavyzdys

Natrio alendronato G formos gavimas iš natrio alendronato trihidrato

Natrio alendronato trihidrato 1,0 g (3,08 mmol) suspensija vandeniniame etanolyje (10 ml etanolio + 1,9 ml vandens) virinama su grįžtamu šaldytuvu maišant 15 val. Atšaldžius iki kambario temperatūros, kieta medžiaga nufiltruojama, perplaunama absoliučiu etanoliu ir eteriu ir išdžiovinus per naktį vakuuminėje krosnyje (10-15 mm Hg, kambario temperatūroje) gaunama 0,9 g natrio alendronato, turinčio kristalinę G formą.

12 pavyzdys**Natrio alendronato H formos gavimas iš alendrono rūgšties monohidrato**

Vandeninio etanolinio natrio hidroksido pagaminimas

Sumaišomas absoliutus etanolis (50 ml) ir vanduo (6,7 ml, 20x0,019 mol). Natrio hidroksidas (0,76 g, 99 %, 0,019 mol) ištirpinamas 8,5 ml šio vandeninio etanolio. Likęs vandeninis etanolis naudojamas alendrono rūgšties monohidrato suspensijai pagaminti.

Į 250 ml talpos kolbą įstatomas mechaninis maišiklis, termometras, lašinimo piltuvas ir grįžtamasis šaldytuvas. Į kolbą įdedama alendrono rūgšties monohidrato (5 g, 0,019 mol) ir vandeninio etanolio. Į alendrono rūgšties monohidrato suspensiją vandeniniame etanolyje per 15 min. sulašinamas etanolinis natrio hidroksido tirpalas, virinant su grįžtamu šaldytuvu ir intensyviai maišant. Po to mišinys virinamas su grįžtamu šaldytuvu dar 15 valandų. Mišinys atšaldomas iki kambario temperatūros maišant. Kieta medžiaga nufiltruojama, perplaunama absoliučiu etanoliu, po to absoliučiu etilo eteriu ir išdžiovinus per naktį vakuuminėje krosnyje (10-15 mm Hg, kambario temperatūroje) gaunama 5,2 g natrio alendronato, turinčio kristalinę H formą.

Nors čia buvo aprašyti kai kurie tinkamiausi šio išradimo įgyvendinimo variantai, šios srities specialistai supras, kad gali būti padaryti aprašytų įgyvendinimo variantų pakeitimai ir modifikacijos, nenukrypstant nuo išradimo prasmės ir sferos. Taigi, norima pasakyti, kad šis išradimas yra apribotas tik tokiu laipsniu, kurio reikalauja pridedama apibrėžtis ir taikomos teisės normos.

IŠRADIMO APIBRĖŽTIS

1. Junginys – 4-amino-1-hidroksibutiliden-1,1-bisfosfonio rūgšties mononatrio druska, turinti nuo 1,3 % iki 11,7 % vandens.
2. Junginio pagal 1 punktą hidratinė forma, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad ji yra bet kuri iš hidratinių formų, pasirinktų iš grupės, susidedančios iš 1/4 hidrato, 1/3 hidrato, hemihidrato, 2/3 hidrato, 3/4 hidrato, monohidrato, 5/4 hidrato, 4/3 hidrato, 3/2 hidrato ir dihidrato.
3. Junginys - 4-amino-1-hidroksibutiliden-1,1-bisfosfonio rūgšties mononatrio druska, turinti nuo 5,1 % iki 7,0 % vandens.
4. Junginys pagal 3 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad jame yra apie 6,2 % vandens.
5. Mononatrio alendronato monohidratas.
6. Junginys pagal 3 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad jam būdingos miltelių Rentgeno spindulių difrakcijos 2 θ reikšmės yra 12,7 $\pm$ 0,2, 16,2 $\pm$ 0,2, 17,3 $\pm$ 0,2, 17,6 $\pm$ 0,0, 24,8 $\pm$ 0,2 ir 25,2 $\pm$ 0,2.
7. Junginio pagal bet kurį iš 3 - 6 punktų gavimo būdas, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad jis apima:
 - a) vieno ekvivalento 4-amino-1-hidroksibutiliden-1,1-bisfosfonio rūgšties sąveikos su vienu ekvivalentu natrio bazės žemesniajame alkanolyje, turinčiame nuo 5 iki 200 ekvivalentų vandens; ir
 - b) minėto junginio pagal bet kurį iš 3-6 punktų išskyrimo stadijas.
8. Būdas pagal 7 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad junginys - 4-amino-1-hidroksibutiliden-1,1-bisfosfonio rūgštis yra monohidrato formos.
9. Būdas pagal 7 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad žemesnįjį alkanolį pasirenka iš grupės, susidedančios iš metanolio, etanolio ir izopropanolio.
10. Būdas pagal 7 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad natrio bazę pasirenka iš grupės, susidedančios iš natrio hidroksido, natrio metoksido ir natrio etoksido.
11. Būdas pagal 7 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad junginys - 4-amino-1-hidroksibutiliden-1,1-bisfosfonio rūgštis yra bevandenės formos.

12. Junginio pagal bet kurį iš 3 - 6 punktų gavimo būdas, b e s i s k i - r i a n t i s tuo, kad jis apima:

- a) 4-amino-1-hidroksibutiliden-1,1-bisfosfonio mononatrio druskos sąveikos žemesniajame alkanolyje su 20-40 ekvivalentų vandens, ir
- b) minėto junginio pagal bet kurį iš 3-6 punktų išskyrimo stadijas.

13. Būdas pagal 12 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad a) stadijoje žemesnysis alkanolis yra etanolis.

14. Junginio pagal bet kurį iš 3 - 6 punktų gavimo būdas, b e s i s k i - r i a n t i s tuo, kad jis apima:

- a) 4-amino-1-hidroksibutiliden-1,1-bisfosfonio dinatrio druskos sąveikos žemesniajame alkanolyje su 20-40 ekvivalentų vandens ir vienu ekvivalentu alendrono rūgšties; ir
- b) minėto junginio pagal bet kurį iš 3-6 punktų išskyrimo stadijas.

15. Būdas pagal 14 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad a) stadijoje žemesnysis alkanolis yra etanolis.

16. Junginio pagal bet kurį iš 3 - 6 punktų gavimo būdas, b e s i s k i - r i a n t i s tuo, kad jis apima:

- a) 4-amino-1-hidroksibutiliden-1,1-bisfosfonio trinatrio druskos sąveikos žemesniajame alkanolyje su 20-40 ekvivalentų vandens ir dviem ekvivalentais alendrono rūgšties ir
- b) minėto junginio pagal bet kurį iš 3-6 punktų išskyrimo stadijas.

17. Būdas pagal 16 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad a) stadijoje žemesnysis alkanolis yra etanolis.

18. Junginio pagal bet kurį iš 3 - 6 punktų gavimo būdas, b e s i s k i - r i a n t i s tuo, kad jis apima:

- a) 4-amino-1-hidroksibutiliden-1,1-bisfosfonio tetranatrio druskos sąveikos žemesniajame alkanolyje su 20-40 ekvivalentų vandens ir trimis ekvivalentais alendrono rūgšties; ir
- b) minėto junginio pagal bet kurį iš 3-6 punktų išskyrimo stadijas.

19. Būdas pagal 18 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad a) stadijoje žemesnysis alkanolis yra etanolis.

20. Būdas pagal 12 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad 4-amino-1-hidroksibutiliden-1,1-bisfosfonio natrio druska yra mononatrio druskos trihidratas.

21. Junginys pagal 3 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad jam būdingos miltelių Rentgeno spindulių difrakcijos 2θ reikšmės yra $9,3\pm 0,2$, $12,4\pm 0,2$, $13,5\pm 0,2$, $26,3\pm 0,2$ ir $30,0\pm 0,2$.

22. Junginio pagal 21 punktą gavimo būdas, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad jis apima:

- a) 4-amino-1-hidroksibutiliden-1,1-bisfosfonio mononatrio druskos trihidrato sąveikos su efektyviu kiekiu džiovavimo agento; ir
- b) minėto junginio pagal 21 punktą išskyrimo stadijas.

23. Būdas pagal 21 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad a) stadijos reakciją vykdo etanolyje.

24. Mononatrio alendronato hemihidratas.

25. Junginys - 4-amino-1-hidroksibutiliden-1,1-bisfosfonio rūgšties mononatrio druska, turinti nuo 2,8 % iki 3,9 % vandens.

26. Junginys pagal 25 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad jame yra apie 3,2 % vandens.

27. Junginys pagal 25 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad jam būdingos miltelių Rentgeno spindulių difrakcijos 2θ reikšmės yra $7,0\pm 0,2$, $9,3\pm 0,2$ ir $14,0\pm 0,2$.

28. Junginio pagal 24 arba 25 punktą gavimo būdas, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad jis apima:

- a) 4-amino-1-hidroksibutiliden-1,1-bisfosfonio rūgšties sąveikos žemesniajame alkanolyje su vienu ekvivalentu natrio bazės ir 9-15 ekvivalentų vandens; ir
- b) minėto junginio pagal 24 arba 25 punktą išskyrimo stadijas.

29. Būdas pagal 28 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad junginys - 4-amino-1-hidroksibutiliden-1,1-bisfosfonio rūgštis yra monohidrato formos.

30. Būdas pagal 28 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad žemesnįjį alkanolį pasirenka iš grupės, susidedančios iš metanolio, etanolio ir izopropanolio.

31. Būdas pagal 28 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad natrio bazę pasirenka iš grupės, susidedančios iš natrio hidroksido, natrio metoksido ir natrio etoksido.

32. Būdas pagal 28 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad junginys - 4-amino-1-hidroksibutiliden-1,1-bisfosfonio rūgštis yra bevandenės formos.

33. Junginys - 4-amino-1-hidroksibutiliden-1,1-bisfosfonio rūgšties mononatrio druska, turinti nuo 2,5 % iki 3,5 % vandens.

34. Junginys pagal 33 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad jam būdingos miltelių Rentgeno spindulių difrakcijos 2θ reikšmės yra $9,2\pm 0,2$, $14,2\pm 0,2$, $15,0\pm 0,2$, $17,1\pm 0,2$, $20,7\pm 0,2$, $22,0\pm 0,2$ ir $22,4\pm 0,2$.

35. Junginio pagal 2 arba 33 punktą gavimo būdas, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad jis apima:

- a) 4-amino-1-hidroksibutiliden-1,1-bisfosfonio rūgšties sąveikos žemesniajame alkanolyje su vienu ekvivalentu natrio bazės ir 17-22 ekvivalentais vandens; ir
- b) minėto junginio pagal 2 arba 33 punktą išskyrimo stadijas.

36. Būdas pagal 35 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad junginys - 4-amino-1-hidroksibutiliden-1,1-bisfosfonio rūgštis yra monohidrato formos.

37. Būdas pagal 35 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad žemesnįjį alkanolį pasirenka iš grupės, susidedančios iš metanolio, etanolio ir izopropanolio.

38. Būdas pagal 35 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad natrio bazę pasirenka iš grupės, susidedančios iš natrio hidroksido, natrio metoksido ir natrio etoksido.

39. Junginys - 4-amino-1-hidroksibutiliden-1,1-bisfosfonio rūgšties mononatrio druska, turinti nuo 6,4 % iki 9,0 % vandens.

40. Junginys pagal 39 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad jam būdingos miltelių Rentgeno spindulių difrakcijos 2θ reikšmės yra $12,2\pm 0,2$, $13,3\pm 0,2$, $14,80\pm 0,2$, $15,8\pm 0,2$, $16,3\pm 0,2$ ir $17,2\pm 0,2$.

41. Junginio pagal 2 arba 39 punktą gavimo būdas, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad jis apima:

- a) 4-amino-1-hidroksibutiliden-1,1-bisfosfonio rūgštis sąveikos žemesniajame alkanolyje su vienu ekvivalentu natrio bazės ir 0-4 ekvivalentais vandens; ir
- b) minėto junginio pagal 2 arba 39 punktą išskyrimo stadijas.

42. Būdas pagal 41 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad junginys - 4-amino-1-hidroksibutiliden-1,1-bisfosfonio rūgštis yra monohidrato formos.

43. Būdas pagal 41 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad žemesnįjį alkanolį pasirenka iš grupės, susidedančios iš metanolio, etanolio ir izopropanolio.

44. Būdas pagal 41 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad natrio bazę pasirenka iš grupės, susidedančios iš natrio hidroksido, natrio metoksido ir natrio etoksido.

45. Junginys - 4-amino-1-hidroksibutiliden-1,1-bisfosfonio rūgštis mononatrio druska, turinti nuo 3,2 % iki 5,8 % vandens.

46. Junginys pagal 45 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad jam būdingos miltelių Rentgeno spindulių difrakcijos 2θ reikšmės yra $13,1\pm 0,2$, $15,2\pm 0,2$, $16,3\pm 0,2$, $22,3\pm 0,2$, $22,5\pm 0,2$, $23,4\pm 0,2$ ir $23,7\pm 0,2$.

47. Junginio pagal 2 arba 45 punktą gavimo būdas, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad jis apima:

- a) bevandenės 4-amino-1-hidroksibutiliden-1,1-bisfosfonio rūgštis sąveikos žemesniajame alkanolyje su vienu ekvivalentu natrio bazės ir 0-4 ekvivalentais vandens; ir
- b) minėto junginio pagal 2 arba 45 punktą išskyrimo stadijas.

48. Būdas pagal 47 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad junginys - 4-amino-1-hidroksibutiliden-1,1-bisfosfonio rūgštis yra bevandenės formos.

49. Būdas pagal 48 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad žemesnįjį alkanolį pasirenka iš grupės, susidedančios iš metanolio, etanolio ir izopropanolio.

50. Būdas pagal 48 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad natrio bazę pasirenka iš grupės, susidedančios iš natrio hidroksido, natrio metoksido ir natrio etoksido.

51. Junginys - 4-amino-1-hidroksibutiliden-1,1-bisfosfonio rūgšties mononatrio druska, turinti nuo 1,3 % iki 3,1 % vandens.

52. Junginys pagal 51 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad jam būdingos miltelių Rentgeno spindulių difrakcijos 2θ reikšmės yra $13,0\pm 0,2$, $13,4\pm 0,2$, $14,2\pm 0,2$, $19,1\pm 0,2$ ir $19,4\pm 0,2$.

53. Junginio pagal 2 arba 51 punktą gavimo būdas, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad jis apima:

- a) 4-amino-1-hidroksibutiliden-1,1-bisfosfonio rūgšties sąveikos žemesniajame alkanolyje su vienu ekvivalentu natrio bazės ir 3-20 ekvivalentais vandens; ir
- b) minėto junginio pagal 2 arba 51 punktą išskyrimo stadijas.

54. Būdas pagal 53 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad junginys - 4-amino-1-hidroksibutiliden-1,1-bisfosfonio rūgštis yra monohidrato formos.

55. Būdas pagal 53 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad žemesnijį alkanolį pasirenka iš grupės, susidedančios iš metanolio, etanolio ir izopropanolio.

56. Būdas pagal 53 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad natrio bazę pasirenka iš grupės, susidedančios iš natrio hidroksido, natrio metoksido ir natrio etoksido.

57. Būdas pagal 53 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad junginys - 4-amino-1-hidroksibutiliden-1,1-bisfosfonio rūgštis yra bevandenės formos.

58. Mononatrio alendronato dihidratas.

59. Junginys - 4-amino-1-hidroksibutiliden-1,1-bisfosfonio rūgšties mononatrio druska, turinti apytikriai 11,7 % vandens.

60. Junginys pagal 59 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad jam būdingos miltelių Rentgeno spindulių difrakcijos 2θ reikšmės yra $9,3\pm 0,2$, $12,4\pm 0,2$, $13,5\pm 0,2$, $26,3\pm 0,2$ ir $30,0\pm 0,2$.

61. Junginio pagal 58 arba 59 punktą gavimo būdas, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad jis apima:

- a) 4-amino-1-hidroksibutiliden-1,1-bisfosfonio rūgšties mononatrio druskos trihidato sąveikos su efektyviu kiekiu džiovinimo agento; ir
- b) 4-amino-1-hidroksibutiliden-1,1-bisfosfonio rūgšties mononatrio druskos dihidato išskyrimo

stadijas.

62. Farmacinė kompozicija, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad į ją įeina efektyvus kiekis junginio pagal bet kurį iš 1, 3, 25, 33, 39, 45 ir 51 punktų.

63. Farmacinė kompozicija pagal 62 punktą, skirta panaudoti kaulų mineralinių medžiagų nykimo gydymui ir/arba profilaktikai.

64. Junginio pagal 1 punktą gavimo būdas, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad jis apima:

- a) vieno ekvivalento 4-amino-1-hidroksibutiliden-1,1-bisfosfonio rūgšties sąveikos su vienu ekvivalentu natrio bazės vandeniniame organiniame tirpiklyje, pasirinktame iš grupės, susidedančios iš acetono, DMSO, DMF, acetonitrilo, alkoholių, polialkoholių, polialkoholių eterių, piridino, sulfolano, N-metilpirolidinono ir dioksano, ir
- b) minėto junginio pagal 1 punktą išskyrimo stadijas.

65. Junginio pagal 3 punktą gavimo būdas, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad jis apima:

- a) vieno ekvivalento 4-amino-1-hidroksibutiliden-1,1-bisfosfonio rūgšties sąveikos su vienu ekvivalentu natrio bazės vandeniniame organiniame tirpiklyje, pasirinktame iš grupės, susidedančios iš acetono, DMSO, DMF, acetonitrilo, alkoholių, polialkoholių, polialkoholių eterių, piridino, sulfolano, N-metilpirolidinono ir dioksano, ir
- b) minėto junginio pagal 3 punktą išskyrimo stadijas.

66. Junginio pagal 25 punktą gavimo būdas, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad jis apima:

vieno ekvivalento 4-amino-1-hidroksibutiliden-1,1-bisfosfonio rūgšties sąveikos su vienu ekvivalentu natrio bazės vandeniniame organiniame tirpiklyje, pasirinktame iš grupės, susidedančios iš acetono, DMSO,

DMF, acetonitrilo, alkoholių, polialkoholių, polialkoholių eterių, piridino, sulfolano, N-metilpirolidinono ir dioksano, ir

- b) minėto junginio pagal 25 punktą išskyrimo stadijas.

67. Junginio pagal 33 punktą gavimo būdas, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad jis apima:

- a) vieno ekvivalento 4-amino-1-hidroksibutiliden-1,1-bisfosfonio rūgšties sąveikos su vienu ekvivalentu natrio bazės vandeniniame organiniame tirpiklyje, pasirinktame iš grupės, susidedančios iš acetono, DMSO, DMF, acetonitrilo, alkoholių, polialkoholių, polialkoholių eterių, piridino, sulfolano, N-metilpirolidinono ir dioksano, ir

- b) minėto junginio pagal 33 punktą išskyrimo stadijas.

68. Junginio pagal 39 punktą gavimo būdas, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad jis apima:

- a) vieno ekvivalento 4-amino-1-hidroksibutiliden-1,1-bisfosfonio rūgšties sąveikos su vienu ekvivalentu natrio bazės vandeniniame organiniame tirpiklyje, pasirinktame iš grupės, susidedančios iš acetono, DMSO, DMF, acetonitrilo, alkoholių, polialkoholių, polialkoholių eterių, piridino, sulfolano, N-metilpirolidinono ir dioksano, ir

- b) minėto junginio pagal 39 punktą išskyrimo stadijas.

69. Junginio pagal 45 punktą gavimo būdas, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad jis apima:

- a) vieno ekvivalento 4-amino-1-hidroksibutiliden-1,1-bisfosfonio rūgšties sąveikos su vienu ekvivalentu natrio bazės vandeniniame organiniame tirpiklyje, pasirinktame iš grupės, susidedančios iš acetono, DMSO, DMF, acetonitrilo, alkoholių, polialkoholių, polialkoholių eterių, piridino, sulfolano, N-metilpirolidinono ir dioksano, ir

- b) minėto junginio pagal 45 punktą išskyrimo stadijas.

70. Junginio pagal 51 punktą gavimo būdas, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad jis apima:

- a) vieno ekvivalento 4-amino-1-hidroksibutiliden-1,1-bisfosfonio rūgšties sąveikos su vienu ekvivalentu natrio bazės vandeniniame organiniame tirpiklyje, pasirinktame iš grupės, susidedančios iš acetono, DMSO, DMF, acetonitrilo, alkoholių, polialkoholių, polialkoholių eterių, piridino, sulfolano, N-metilpirolidinono ir dioksano, ir
- b) minėto junginio pagal 51 punktą išskyrimo stadijas.

71. Junginio pagal 59 punktą gavimo būdas, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad jis apima:

- a) vieno ekvivalento 4-amino-1-hidroksibutiliden-1,1-bisfosfonio rūgšties sąveikos su vienu ekvivalentu natrio bazės vandeniniame organiniame tirpiklyje, pasirinktame iš grupės, susidedančios iš acetono, DMSO, DMF, acetonitrilo, alkoholių, polialkoholių, polialkoholių eterių, piridino, sulfolano, N-metilpirolidinono ir dioksano, ir
- b) minėto junginio pagal 59 punktą išskyrimo stadijas.

72. Kristalinis mononatrio alendronato monohidratas.

73. Kristalinio mononatrio alendronato mėginys pagal 3 punktą, b e s i - s k i r i a n t i s tuo, kad jame yra apie 6,2 % vandens.

74. Kristalinis mononatrio alendronato monohidratas, b e s i s k i r i a n - t i s tuo, kad jis yra stabilus dehidratacijai iki 150 °C temperatūros.

75. Kristalinis mononatrio alendronato monohidratas pagal 5 punktą, b e s i s k i r i a n t i s dar ir tuo, kad jam būdingos miltelių Rentgeno spindulių difrakcijos 2θ reikšmės yra $12,7 \pm 0,2$, $16,2 \pm 0,2$, $17,3 \pm 0,2$, $17,6 \pm 0,0$, $24,8 \pm 0,2$ ir $25,2 \pm 0,2$.

76. Kristalinio mononatrio alendronato monohidrato pagal bet kurį iš 3-6 punktų gavimo būdas, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad jis apima:

- c) vieno ekvivalento 4-amino-1-hidroksibutiliden-1,1-bisfosfonio rūgšties suspendavimo žemesniajame alkanolyje;
- d) vieno ekvivalento natrio bazės ir nuo 5 iki 200 ekvivalentų vandens tirpalo žemesniajame alkaoholyje pridėjimo į 4-amino-1-hidroksibutiliden-1,1-bisfosfonio rūgšties suspensiją; ir
- e) kristalinio mononatrio alendronato išskyrimo

stadijas.

77. Būdas pagal 7 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad junginys - 4-amino-1-hidroksibutiliden-1,1-bisfosfonio rūgštis - yra monohidrato formos.

78. Būdas pagal 7 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad žemesnįjį alkanolį pasirenka iš grupės, susidedančios iš metanolio, etanolio ir izopropanolio.

79. Būdas pagal 7 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad natrio bazę pasirenka iš grupės, susidedančios iš natrio hidroksido, natrio metoksido ir natrio etoksido.

80. Būdas pagal 7 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad junginys - 4-amino-1-hidroksibutiliden-1,1-bisfosfonio rūgštis - yra bevandenės formos.

81. Junginio pagal bet kurį iš 3 - 6 punktų gavimo būdas, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad jis apima:

a) 4-amino-1-hidroksibutiliden-1,1-bisfosfonio mononatrio druskos sąveikos žemesniajame alkanolyje su 20-40 ekvivalentų vandens, ir

c) minėto junginio išskyrimo stadijas.

82. Būdas pagal 12 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad a) stadijoje žemesnysis alkanolis yra etanolis.

83. Junginio pagal bet kurį iš 3 - 6 punktų gavimo būdas, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad jis apima:

c) 4-amino-1-hidroksibutiliden-1,1-bisfosfonio dinatrio druskos sąveikos žemesniajame alkanolyje su 20-40 ekvivalentų vandens ir vienu ekvivalentu alendriono rūgšties; ir

d) minėto junginio išskyrimo stadijas.

84. Būdas pagal 14 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad a) stadijoje žemesnysis alkanolis yra etanolis.

85. Junginio pagal bet kurį iš 3 - 6 punktų gavimo būdas, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad jis apima:

c) 4-amino-1-hidroksibutiliden-1,1-bisfosfonio trinatrio druskos sąveikos žemesniajame alkanolyje su 20-40 ekvivalentų vandens ir dviem ekvivalentais alendriono rūgšties ir

d) minėto junginio išskyrimo

stadijas.

86. Būdas pagal 16 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad a) stadijoje žemesnysis alkanolis yra etanolis.

87. Junginio pagal bet kurį iš 3 - 6 punktų gavimo būdas, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad jis apima:

c) 4-amino-1-hidroksibutiliden-1,1-bisfosfonio tetranatrio druskos sąveikos žemesniajame alkanolyje su 20-40 ekvivalentų vandens ir trimis ekvivalentais alendrono rūgšties; ir

d) minėto junginio išskyrimo stadijas.

88. Būdas pagal 18 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad a) stadijoje žemesnysis alkanolis yra etanolis.

89. Būdas pagal 12 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad 4-amino-1-hidroksibutiliden-1,1-bisfosfonio natrio druska yra mononatrio druskos trihidratas.

90. Kristalinis mononatrio alendronato monohidratas, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad jam būdingos miltelių Rentgeno spindulių difrakcijos 2 θ reikšmės yra $9,3 \pm 0,2$, $12,4 \pm 0,2$, $13,5 \pm 0,2$, $26,3 \pm 0,2$ ir $30,0 \pm 0,2$.

91. Junginio pagal 21 punktą gavimo būdas, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad jis apima:

c) 4-amino-1-hidroksibutiliden-1,1-bisfosfonio mononatrio druskos trihidrato sąveikos su efektyviu kiekiu džiovinimo agento; ir

d) minėto junginio pagal 21 punktą išskyrimo stadijas.

92. Būdas pagal 22 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad a) stadijos reakciją vykdo etanolyje.

93. Kristalinio mononatrio alendronato monohidrato pagal 3 punktą gavimo būdas, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad jis apima:

c) vieno ekvivalento 4-amino-1-hidroksibutiliden-1,1-bisfosfonio rūgšties ir vieno ekvivalento natrio bazės suspendavimą tirpiklių mišinyje, susidedančiame iš organinio tirpiklio, pasirinkto iš grupės, susidedančios iš acetono, DMSO, DMF, acetonitrilo, alkoholių,

polialkolių, polialkolių eterių, piridino, sulfolano, N-metilpirolidinono ir dioksano, ir vandens; ir

- d) kristalinio mononatrio alendronato monohidrato išskyrimo iš tirpiklių mišinio
stadijas.

Brėžinių aprašymas**Fig. 1b**

NATRIO ALENDRONATAS NF-600
10,470 mg 10,0 °C/min greitis

LAIPTINĖ ANALIZĖ (25-104 °C)

AUKŠTIS -0,16 mg
 -1,55 %

LAIPTINĖ ANALIZĖ (104-183 °C)

AUKŠTIS -0,59 mg
 -1,55 %
Dif. smailė 126,3 °C

KOREGUOTA FONO KREIVĖ
(BYLA 02021.001)

Fig. 2b

NATRIO ALENDRONATAS NF-632-9
9,739 mg 10,0 °C/min greitis

LAIPTINĖ ANALIZĖ (25-186 °C)

AUKŠTIS -0,55 mg
 -5,61 %

Dif. smailė 120,0 °C

Koreguotos fono kreivės byla:2132

Fig.3b

NATRIO ALENDRONATAS NF-595
9,038 mg 10,0 °C/min greitis

LAIPTINĖ ANALIZĖ (25-108 °C)

AUKŠTIS -0,10 mg
 -1,10 %

LAIPTINĖ ANALIZĖ (108-190 °C)

AUKŠTIS -1,39 mg

-15,39 %

Dif. smailė 122,3 °C

Koreguotos fono kreivės byla: 2008

Fig.4b**NATRIO ALENDRONATAS NF-636**

9,143 mg 10,0 °C/min greitis

LAIPTINĖ ANALIZĖ (25-178 °C)

AUKŠTIS -0,37 mg

-4,08 %

Koreguotos fono kreivės byla: 2115

Fig.5b**NATRIO ALENDRONATAS NF-611**

10,764 mg 10,0 °C/min greitis

LAIPTINĖ ANALIZĖ (25-80 °C)

AUKŠTIS -0,08 mg

-0,73 %

LAIPTINĖ ANALIZĖ (80-153 °C)

AUKŠTIS -0,32 mg

-2,95 %

Dif. smailė 119,0 °C

LAIPTINĖ ANALIZĖ (153-190 °C)

AUKŠTIS -0,12 mg

-1,11 %

Koreguotos fono kreivės byla: 02047.001

Fig.6b**NATRIO ALENDRONATAS NF-662**

10,450 mg 10,0 °C/min greitis

LAIPTINĖ ANALIZĖ (25-145 °C)

AUKŠTIS -0,14 mg
 -1,34 %

Koreguotos fono kreivės byla: 2220

Fig.7b

NATRIO ALENDRONATAS NF-796

10,673 mg 10,0 °C/min greitis

LAIPTINĖ ANALIZĖ (25-212 °C)

AUKŠTIS -0,69 mg
 -6,51 %

Dif. smailė 194,0 °C

Koreguotos fono kreivės byla: 2640

Fig.8b

NATRIO ALENDRONATAS PI-19075 BM – 4103/5

11,171 mg 10,0 °C/min greitis

LAIPTINĖ ANALIZĖ (25-142 °C)

AUKŠTIS -0,05 mg
 -0,47 %

Koreguotos fono kreivės byla: 2406

LAIPTINĖ ANALIZĖ (142-202 °C)

AUKŠTIS -0,36 mg
 -3,19 %

Dif. smailė 170,0 °C

1/24

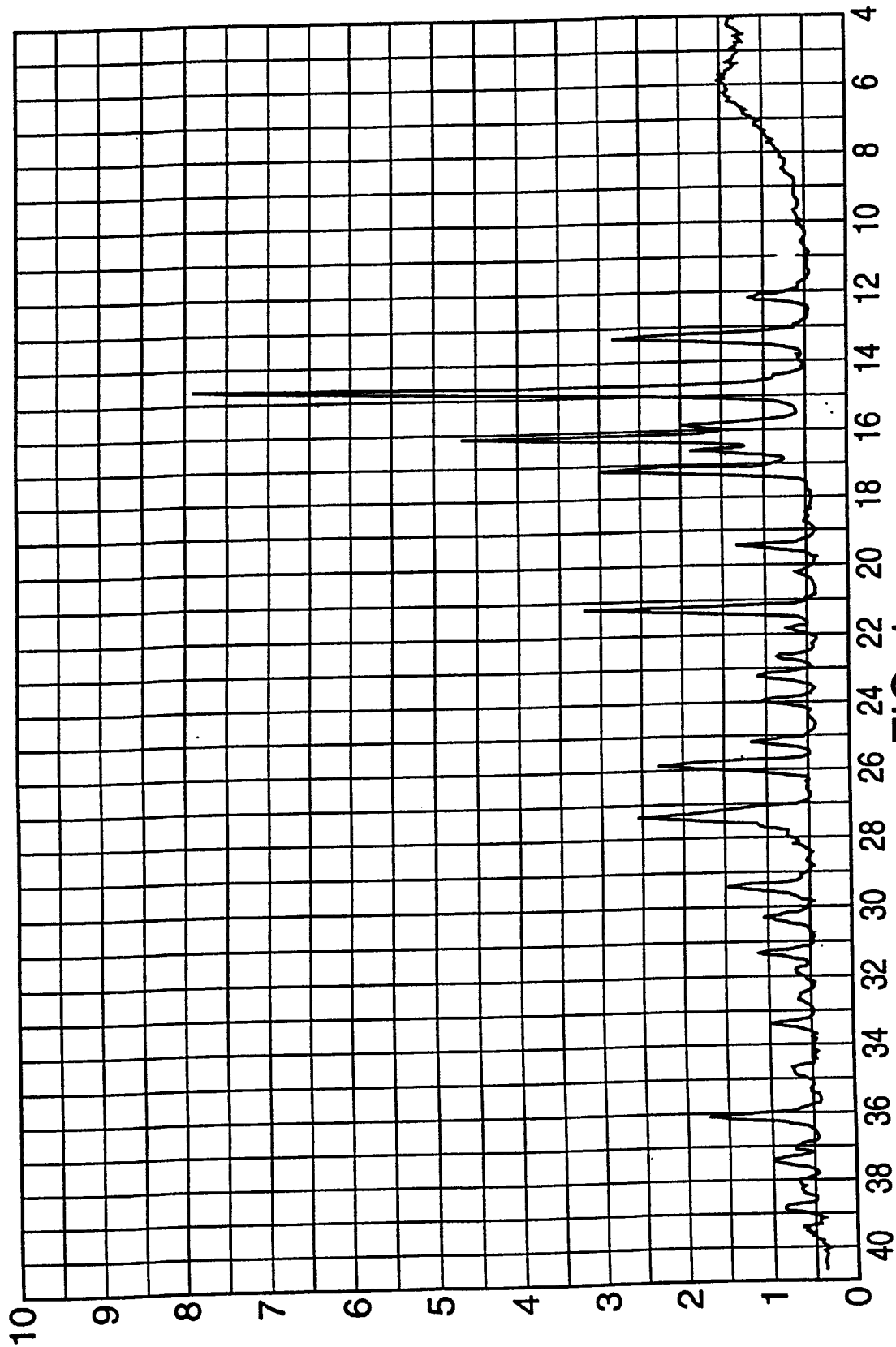
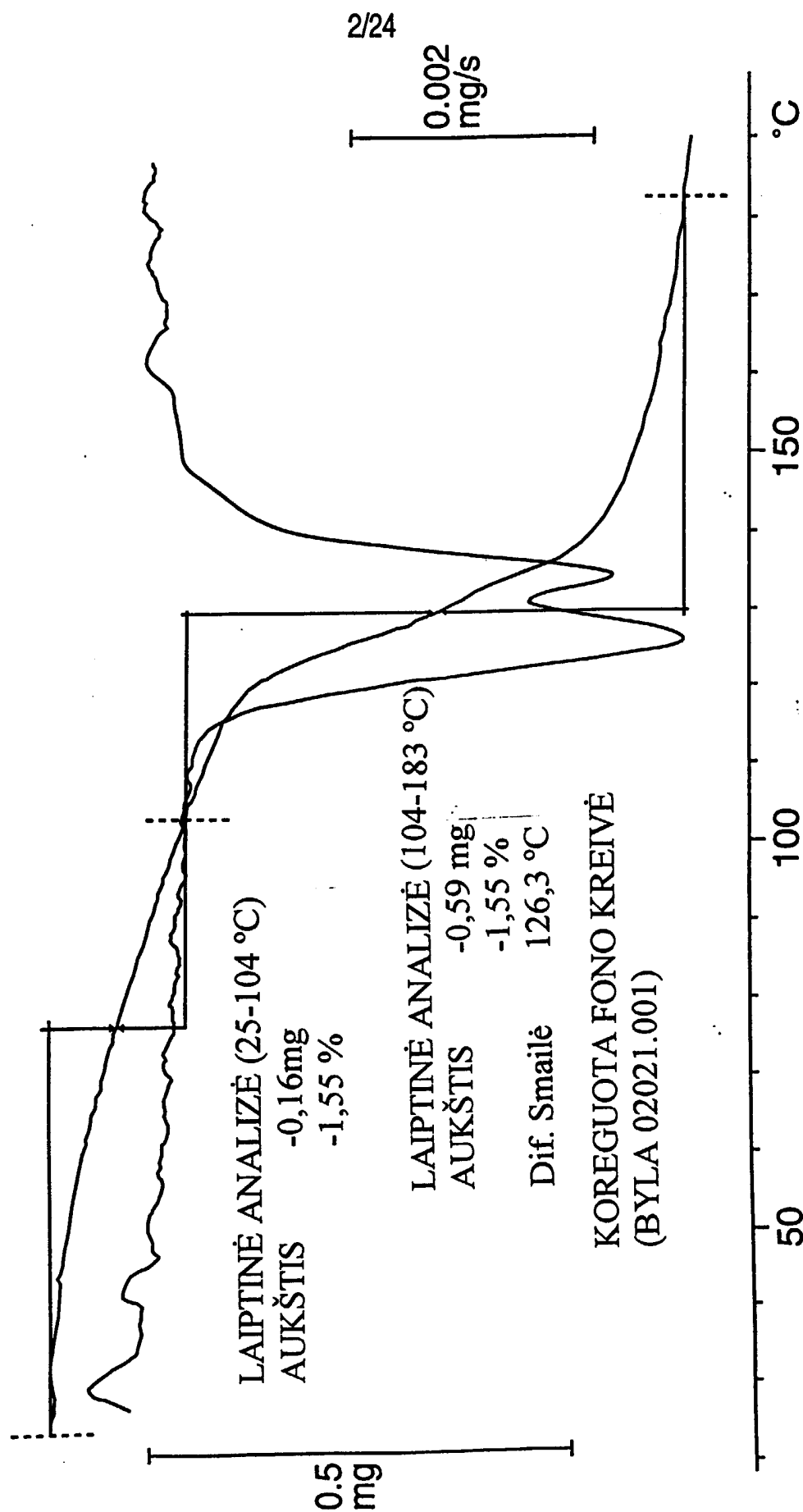


FIG. 1a

NATRIO ALEDRONATAS NF-600
10,470 mg 10,0 °C/min greitis



KOREGUOTA FONO KREIVĖ
(BYLA 02021.001)

FIG. 1b

3/24

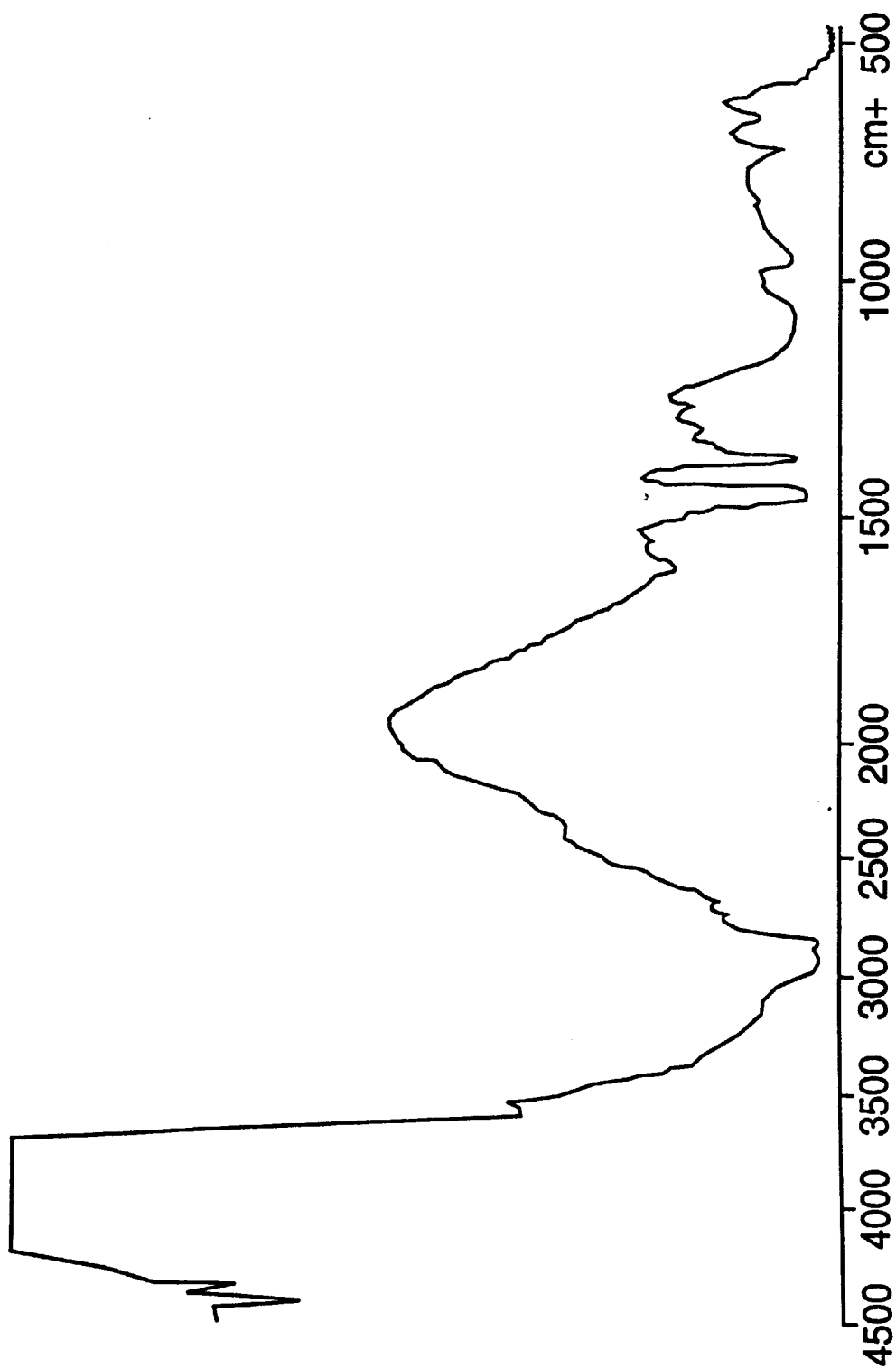


FIG. 1c

4/24

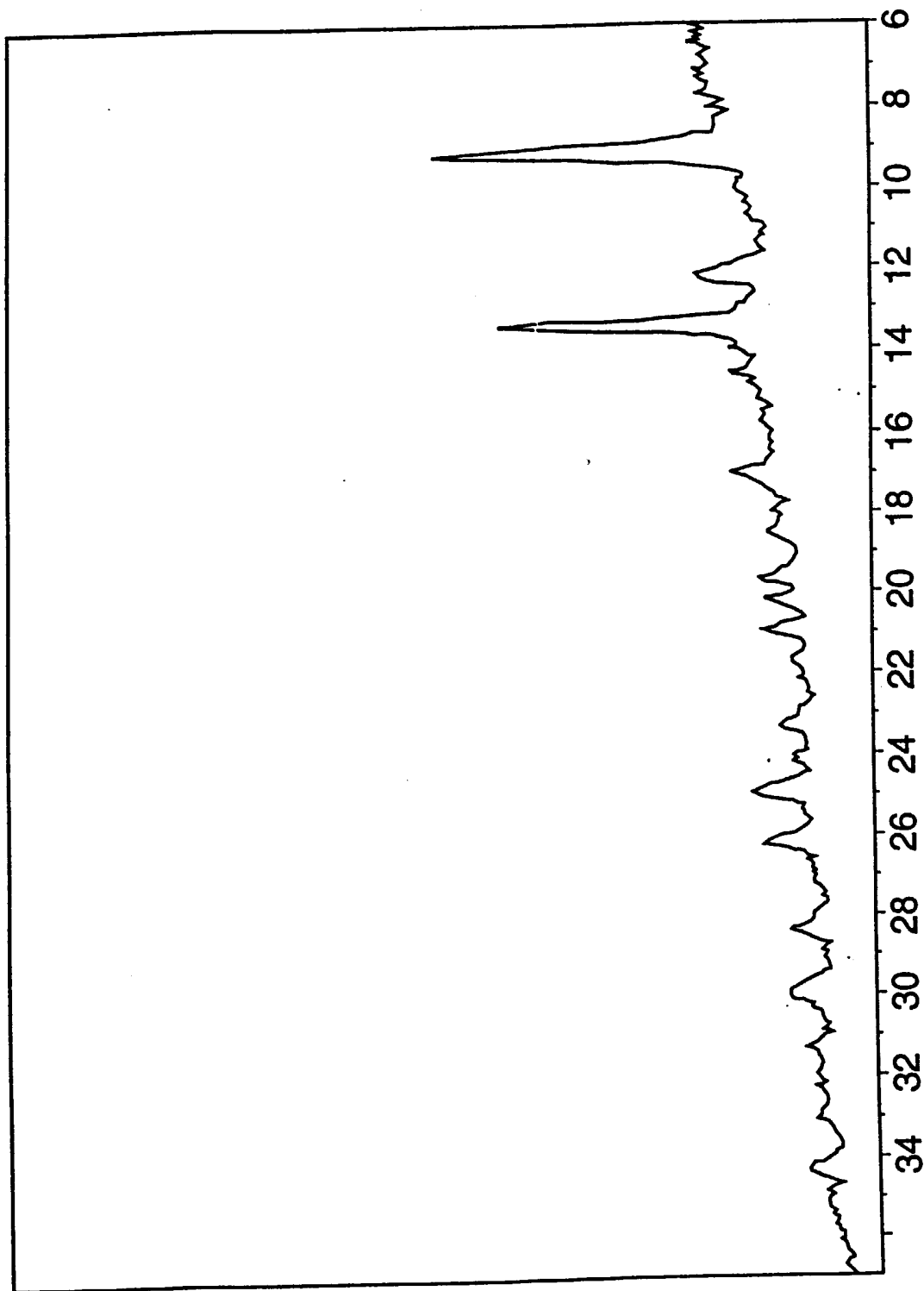
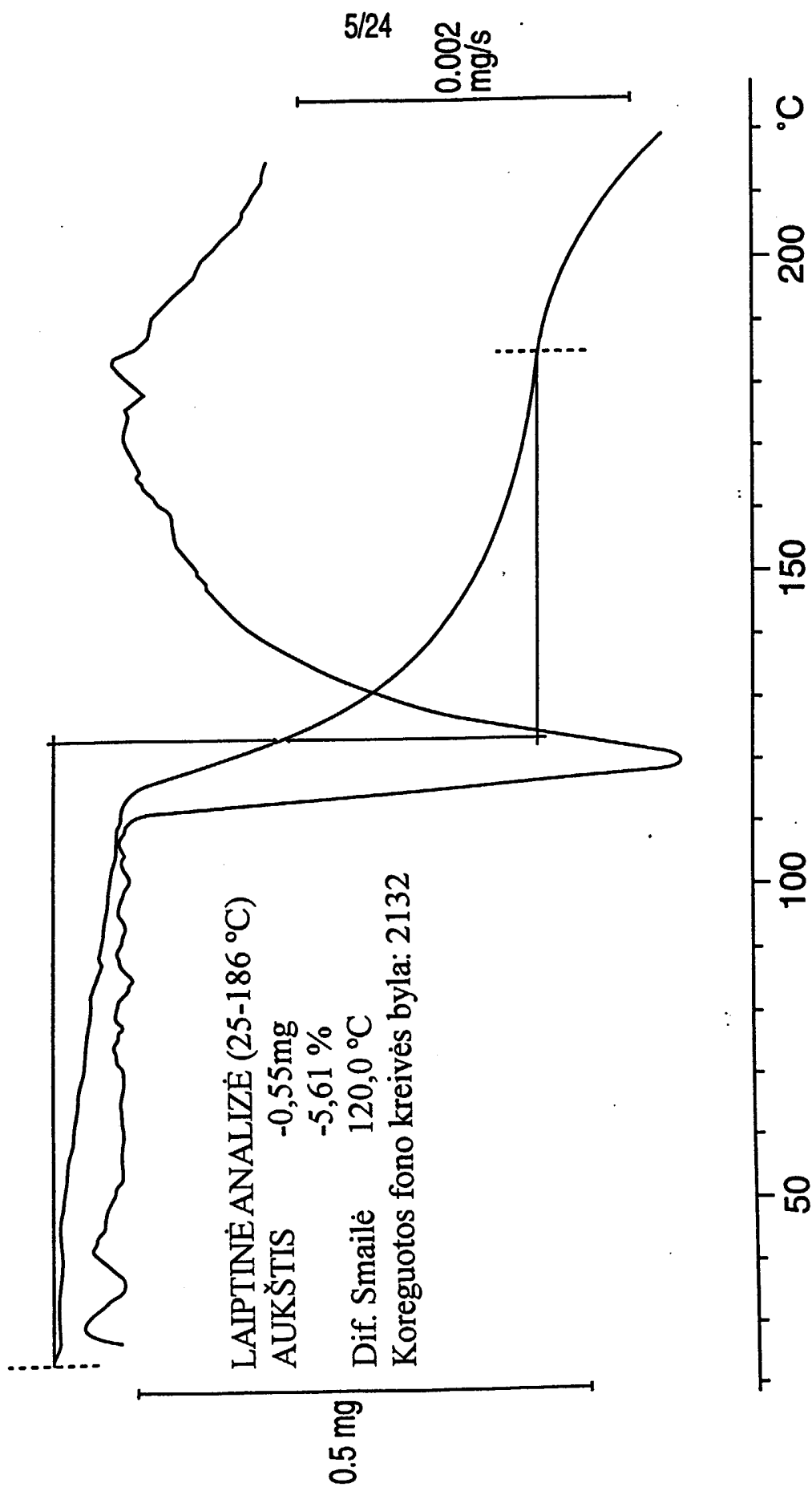


FIG. 2a

NATRIO ALENDRONATAS NF-632-9
9,739 mg 10,0 °C/min. greitis



LAIPTINĖ ANALIZĖ (25-186 °C)

AUKŠTIS -0,55mg

-5,61 %

Dif. Smailė 120,0 °C

Koreguotos fono kreivės byla: 2132

FIG. 2b

6/24

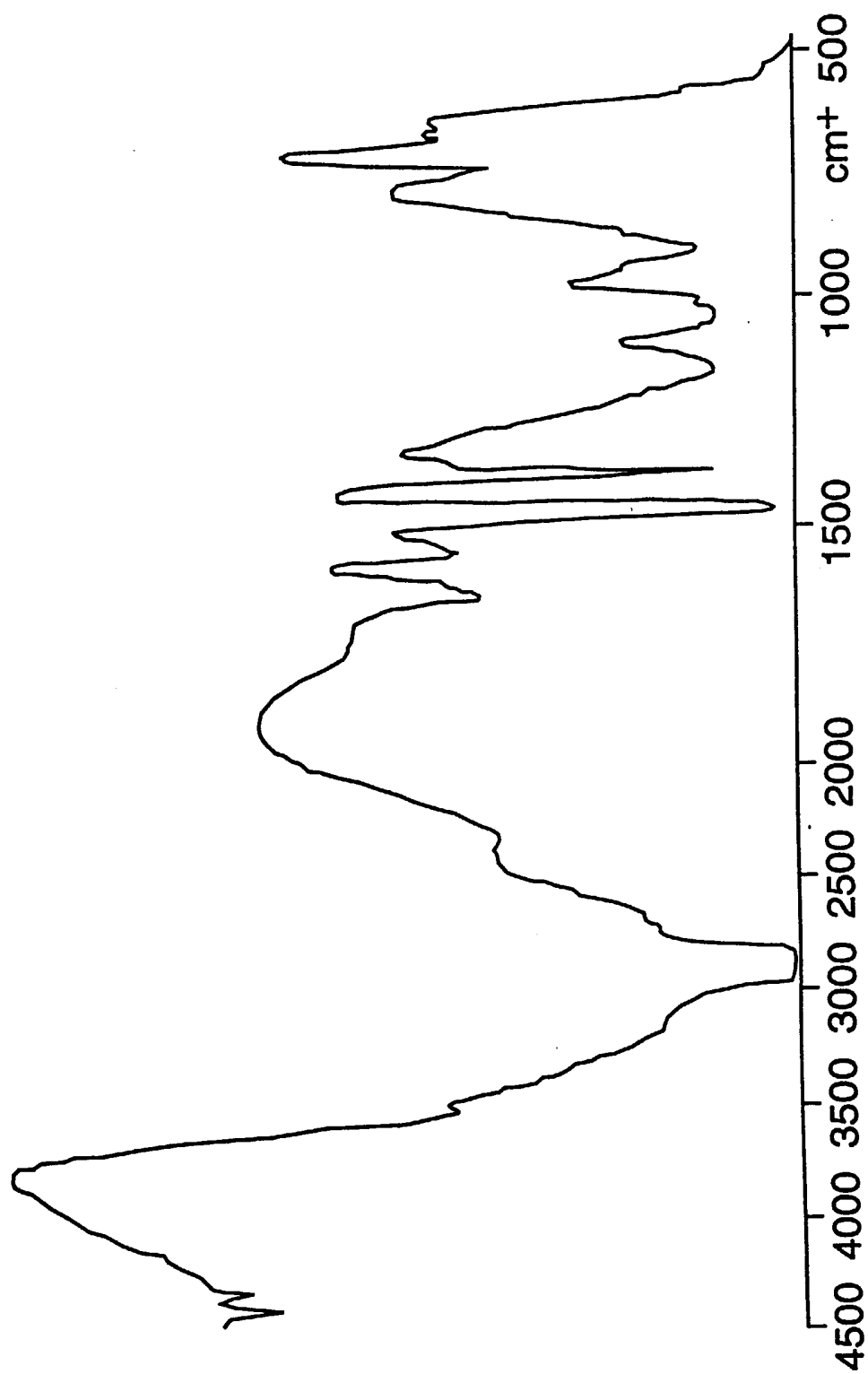


FIG. 2c

7/24

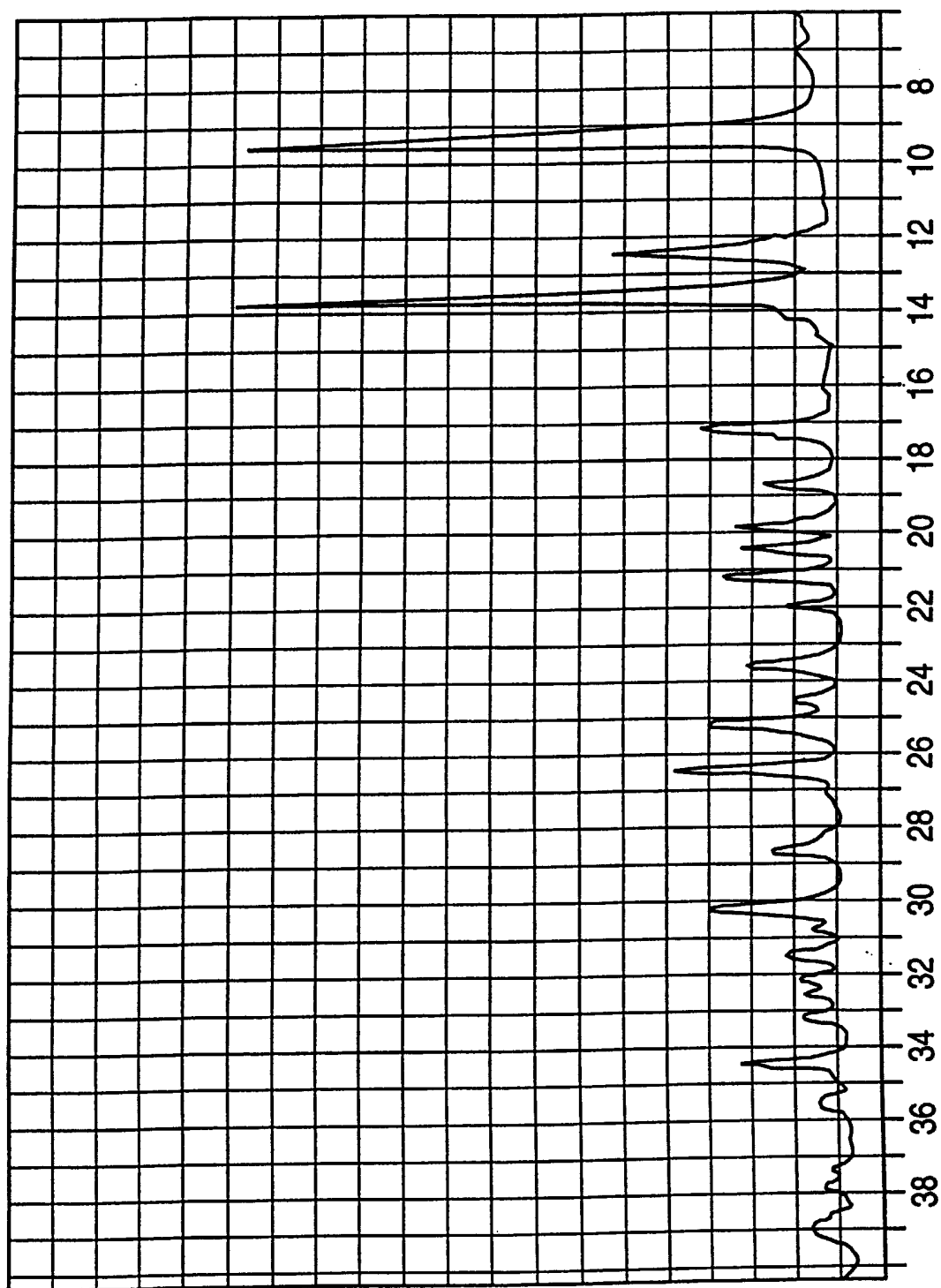
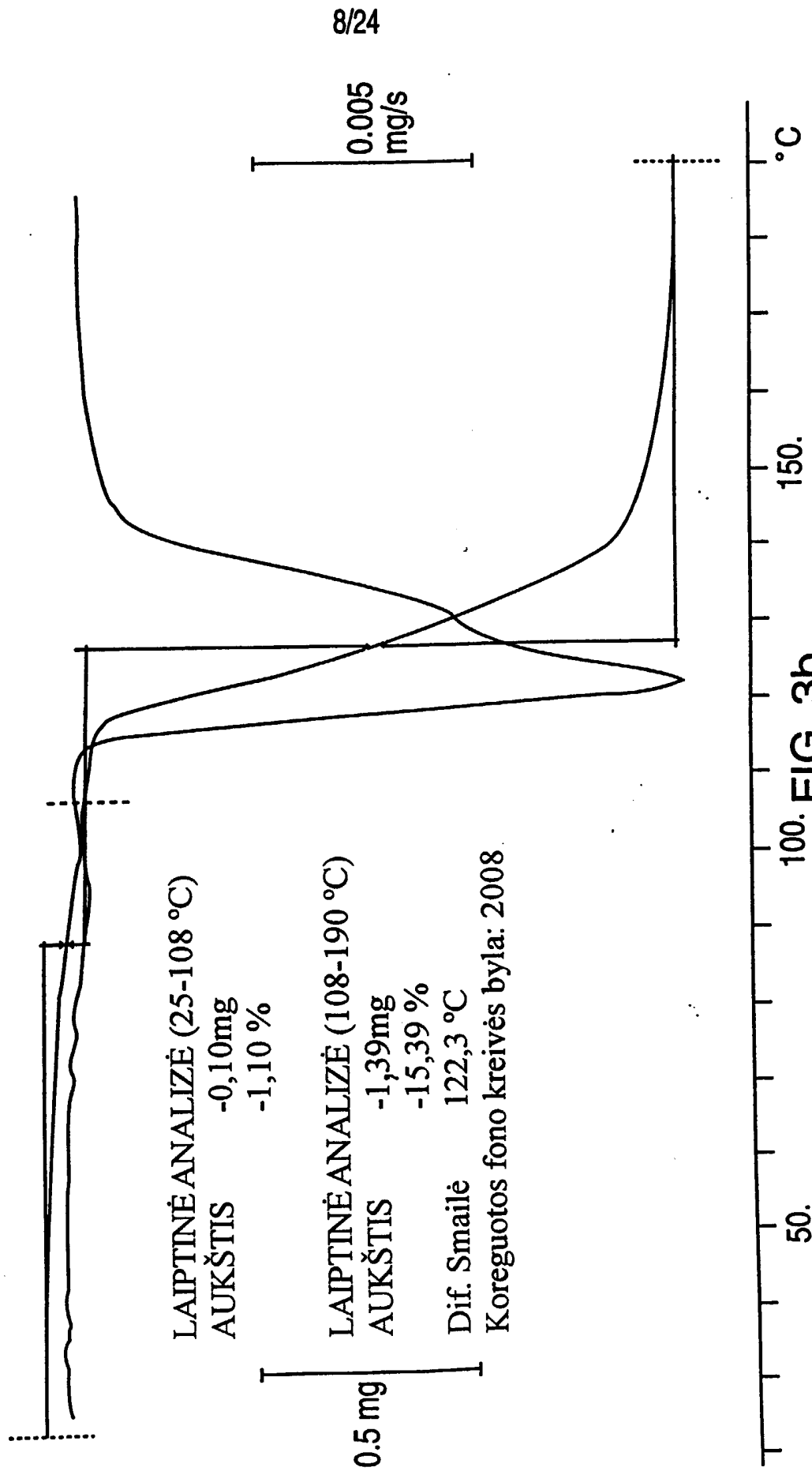


FIG. 3a

NATRIO ALENDRONATAS NF-595
9,038 mg 10,0 °C/min. greitis



9/24

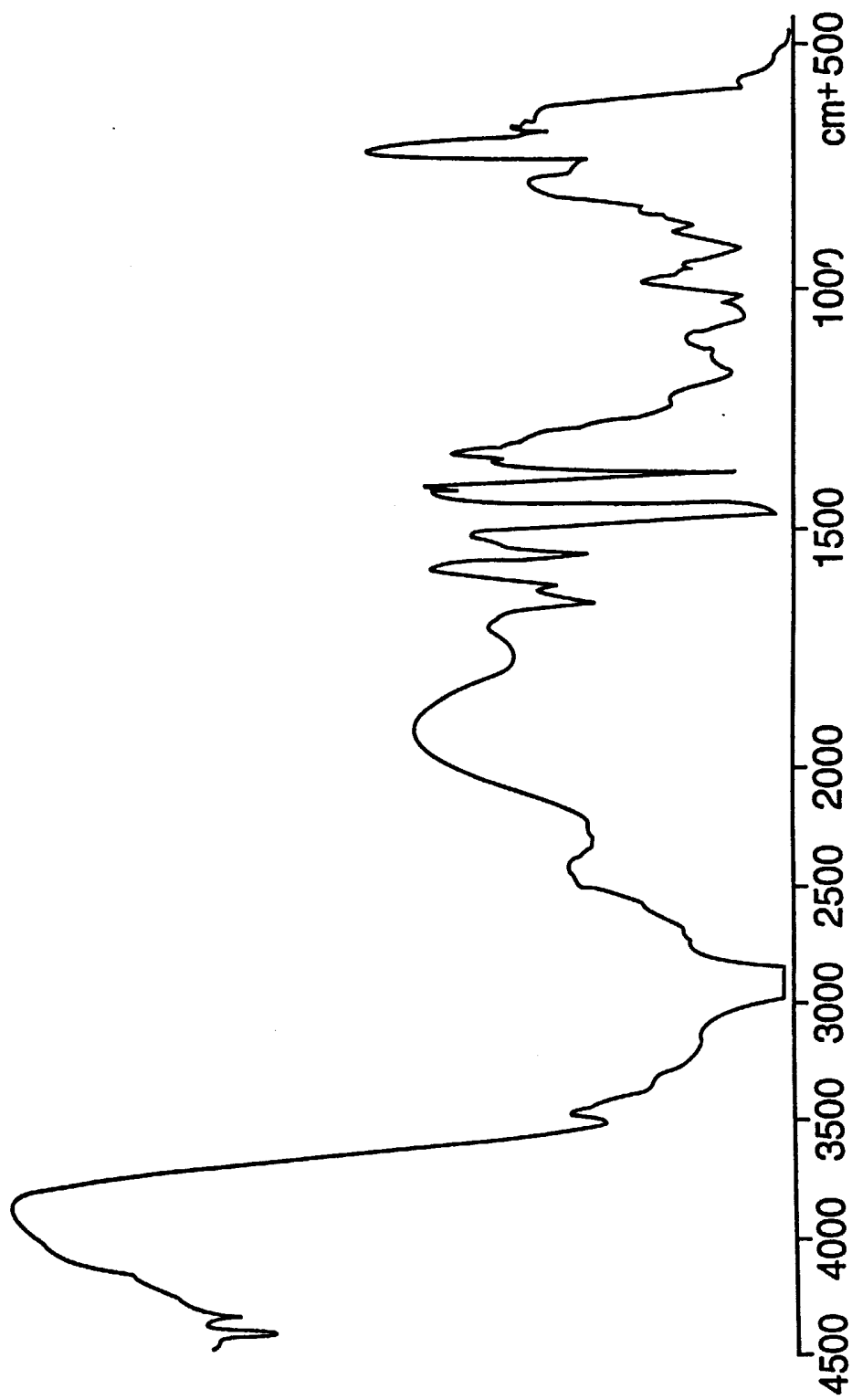


FIG. 3c

10/24

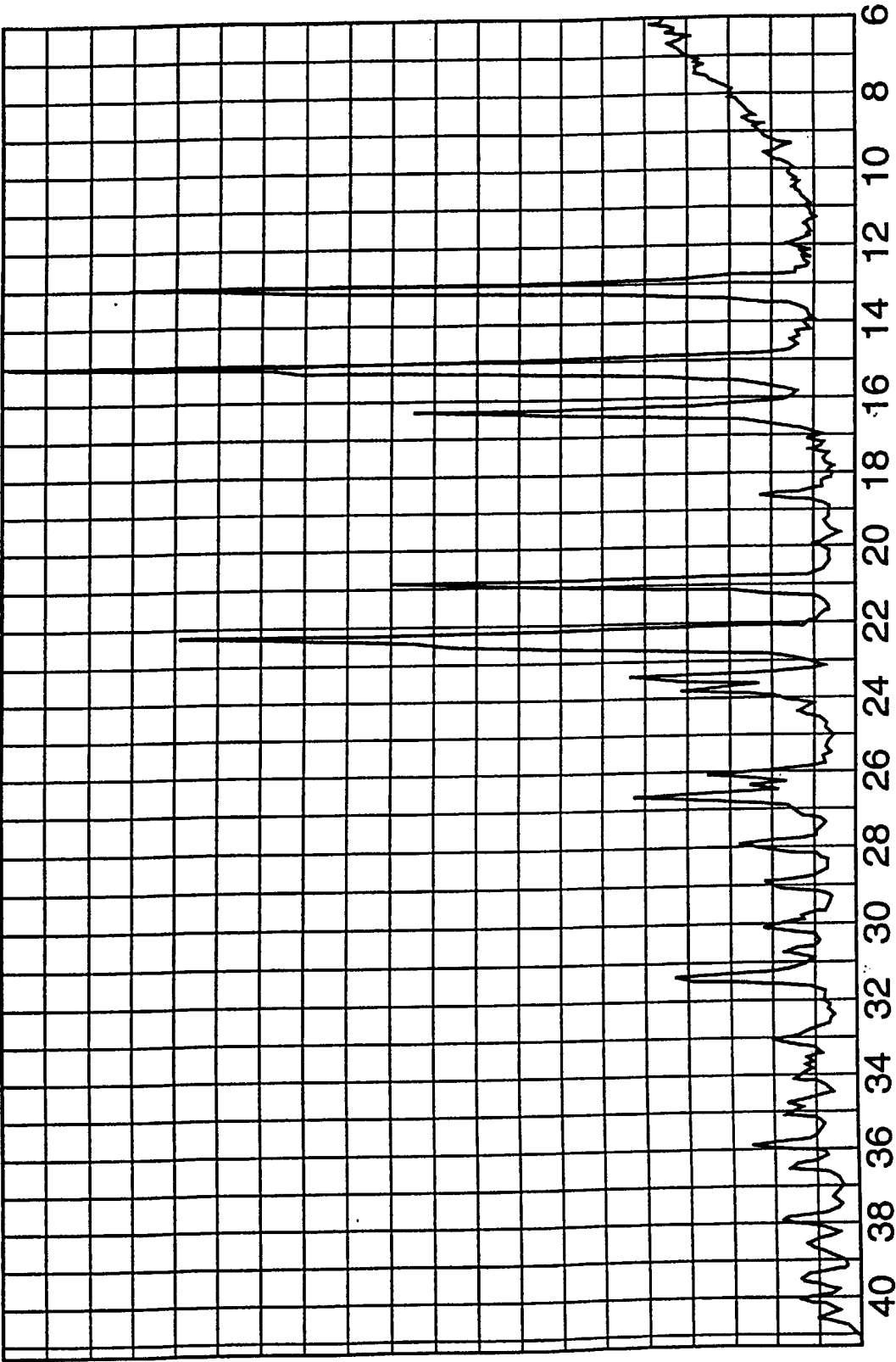


FIG. 4a

NATRIO ALENDRONATAS NF-636
9,143 mg 10,0 °C/min. greitis

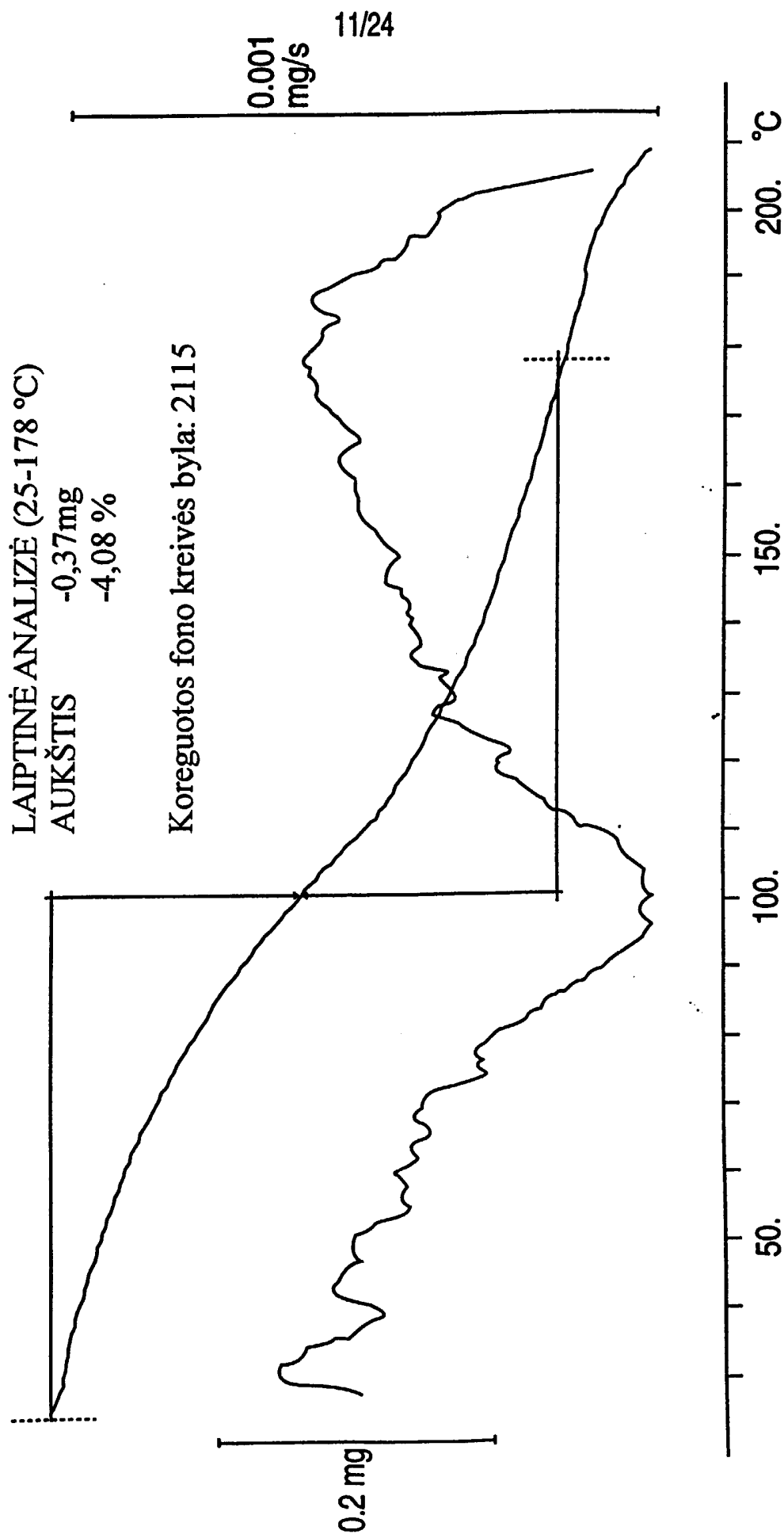


FIG. 4b

12/24

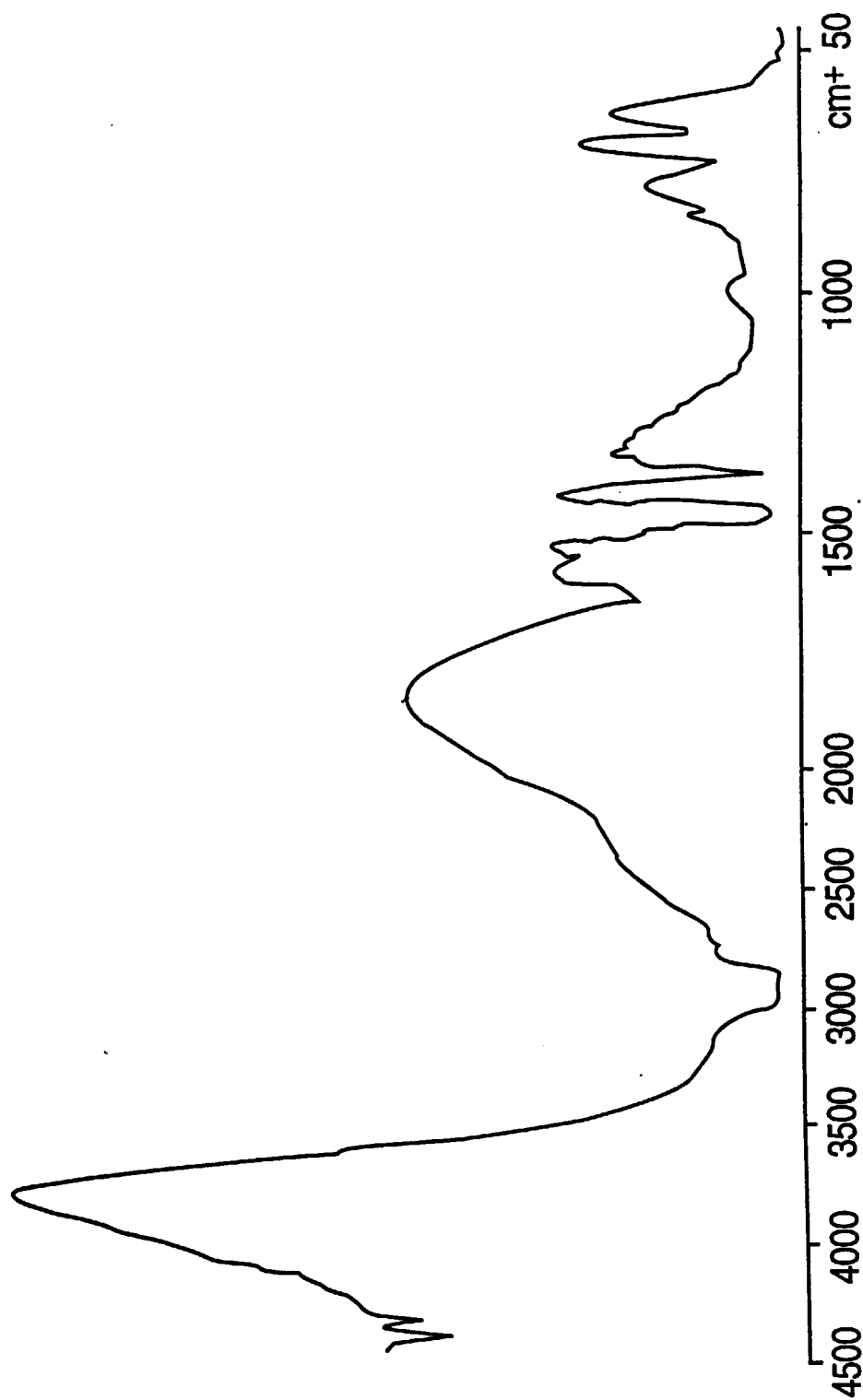


FIG. 4c

13/24

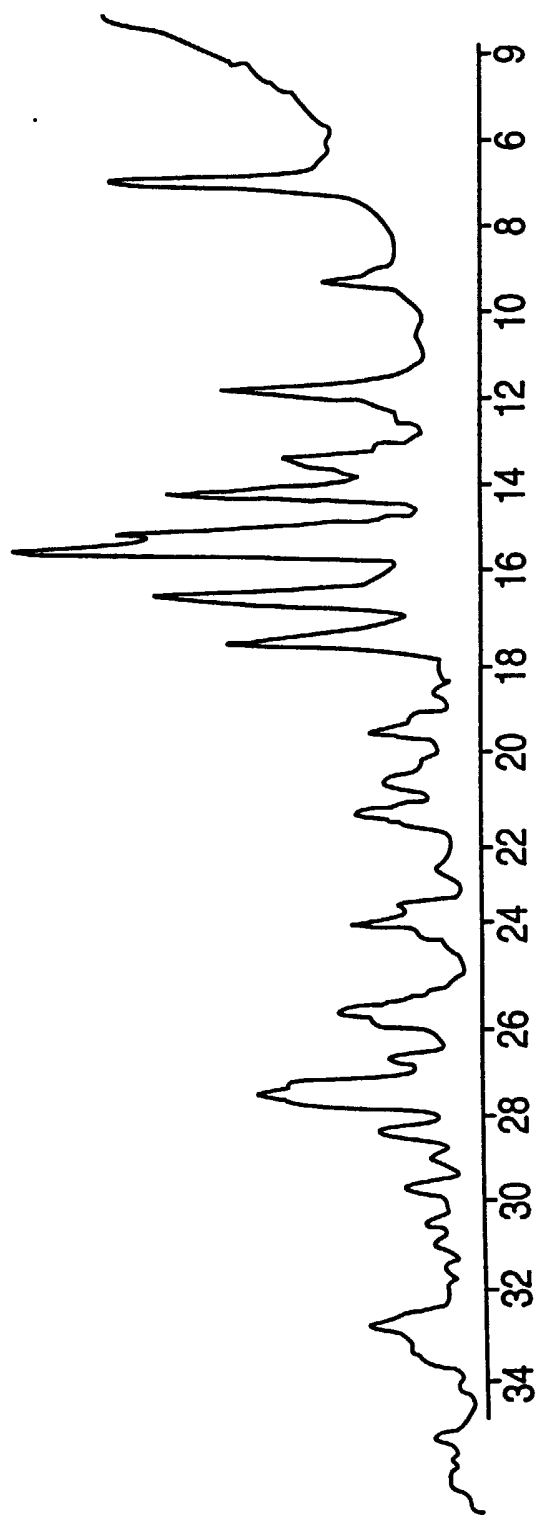


FIG. 5a

NATRIO ALENDRONATAS NF-611
10,764 mg 10,0 °C/min. greitis

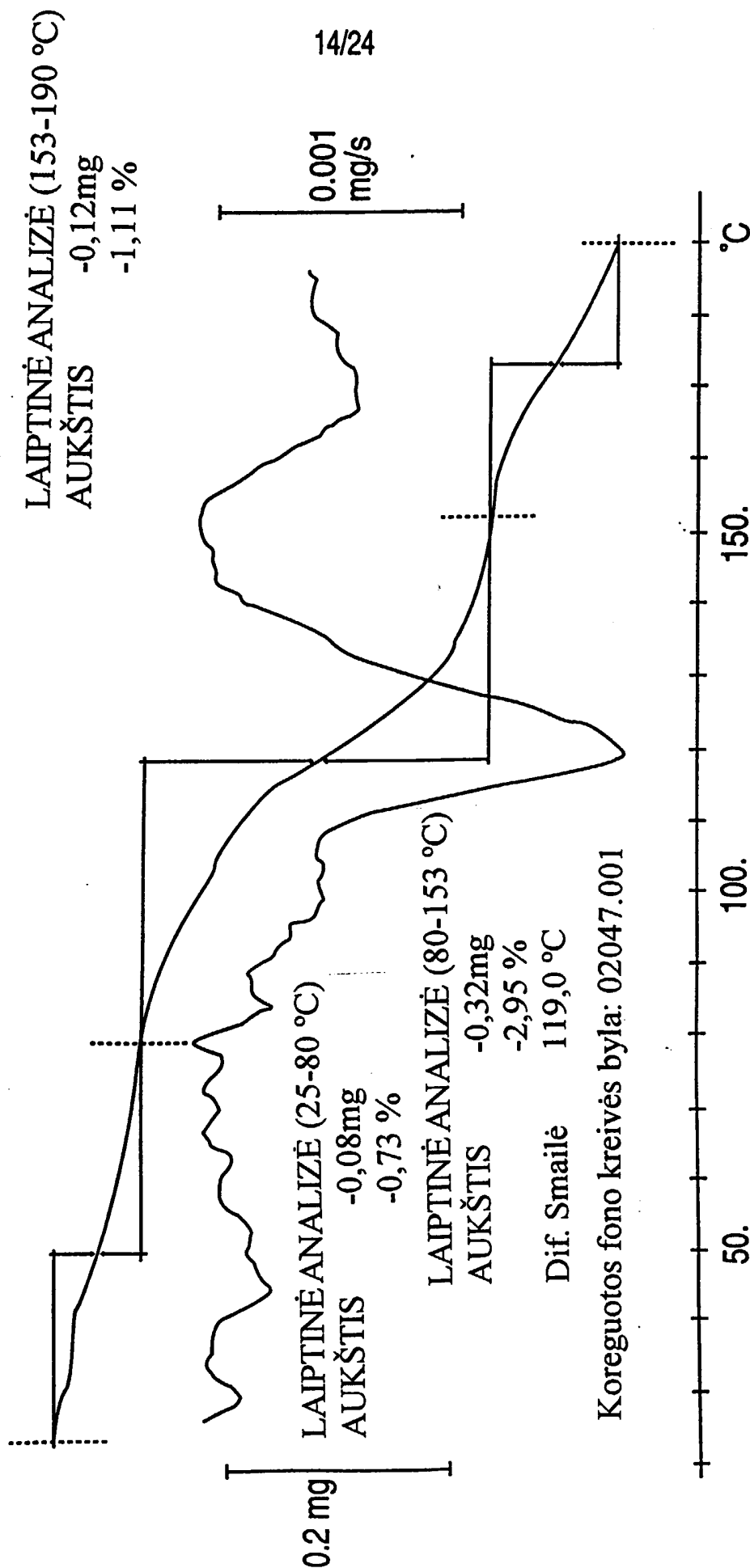


FIG. 5b

15/24

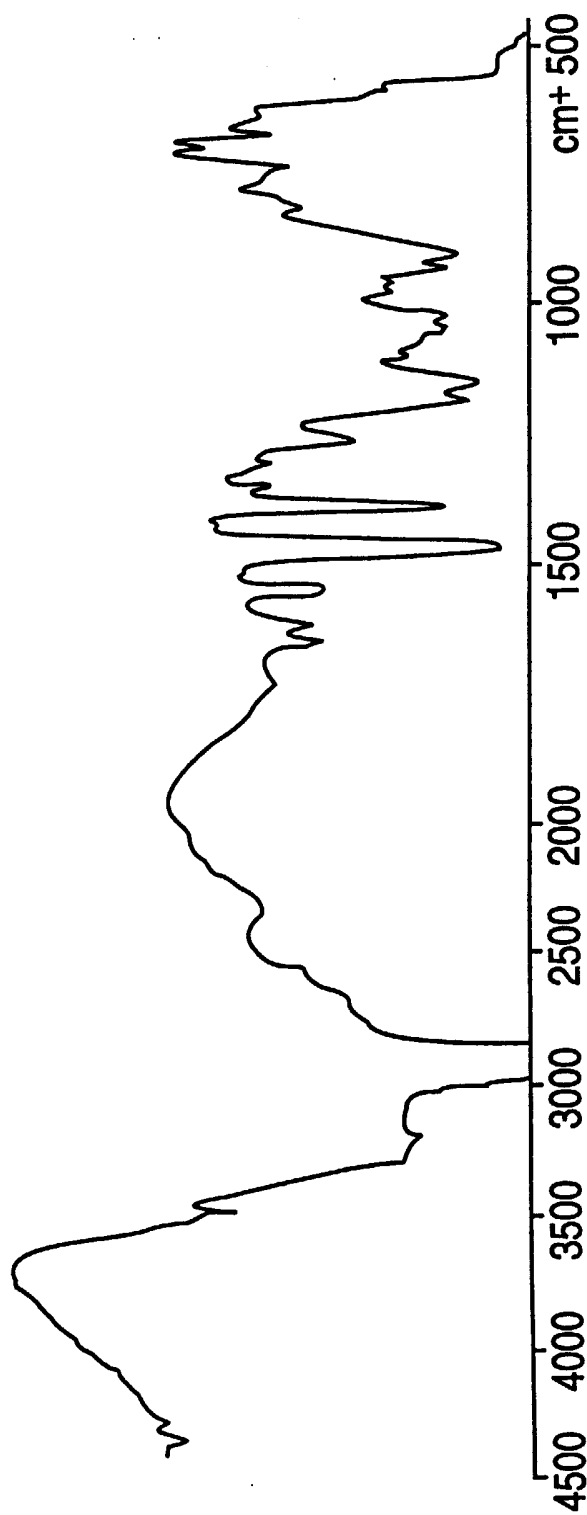


FIG. 5c

16/24

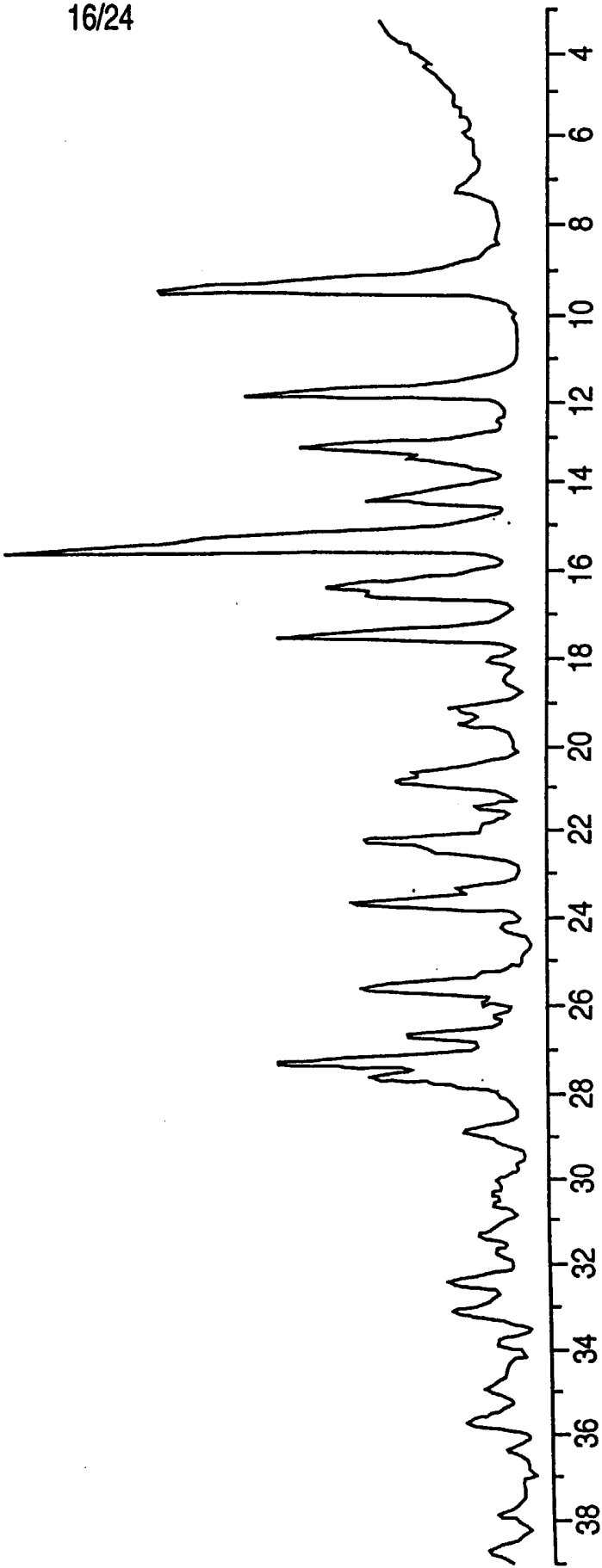
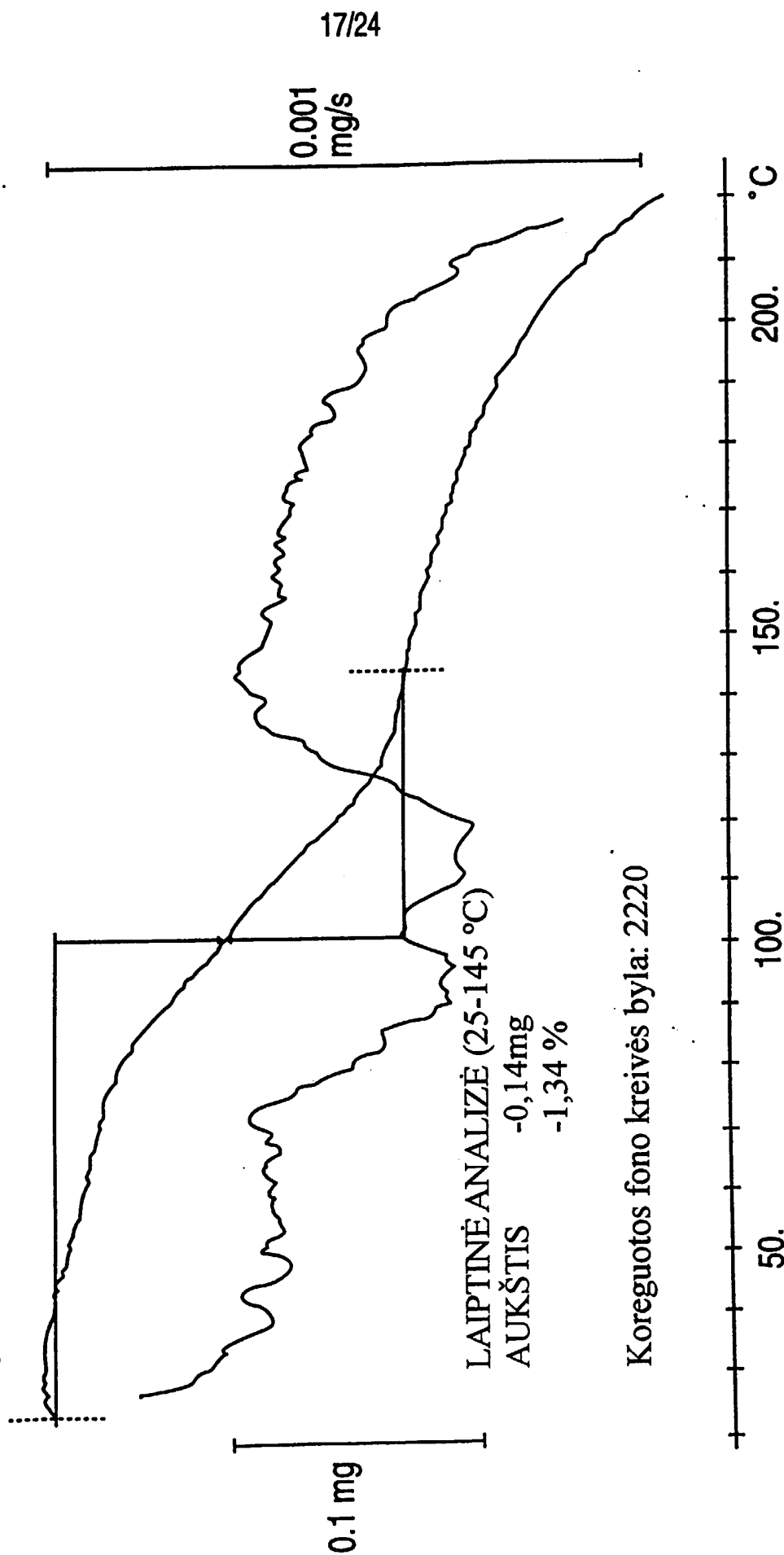


FIG. 6a

NATRIO ALENDRONATAS NF-662
10,450 mg 10,0 °C/min. greitis



LAIPTINĖ ANALIZĖ (25-145 °C)
AUKŠTIS -0,14mg
-1,34 %

Koreguotos fono kreivės byla: 2220

FIG. 6b

18/24

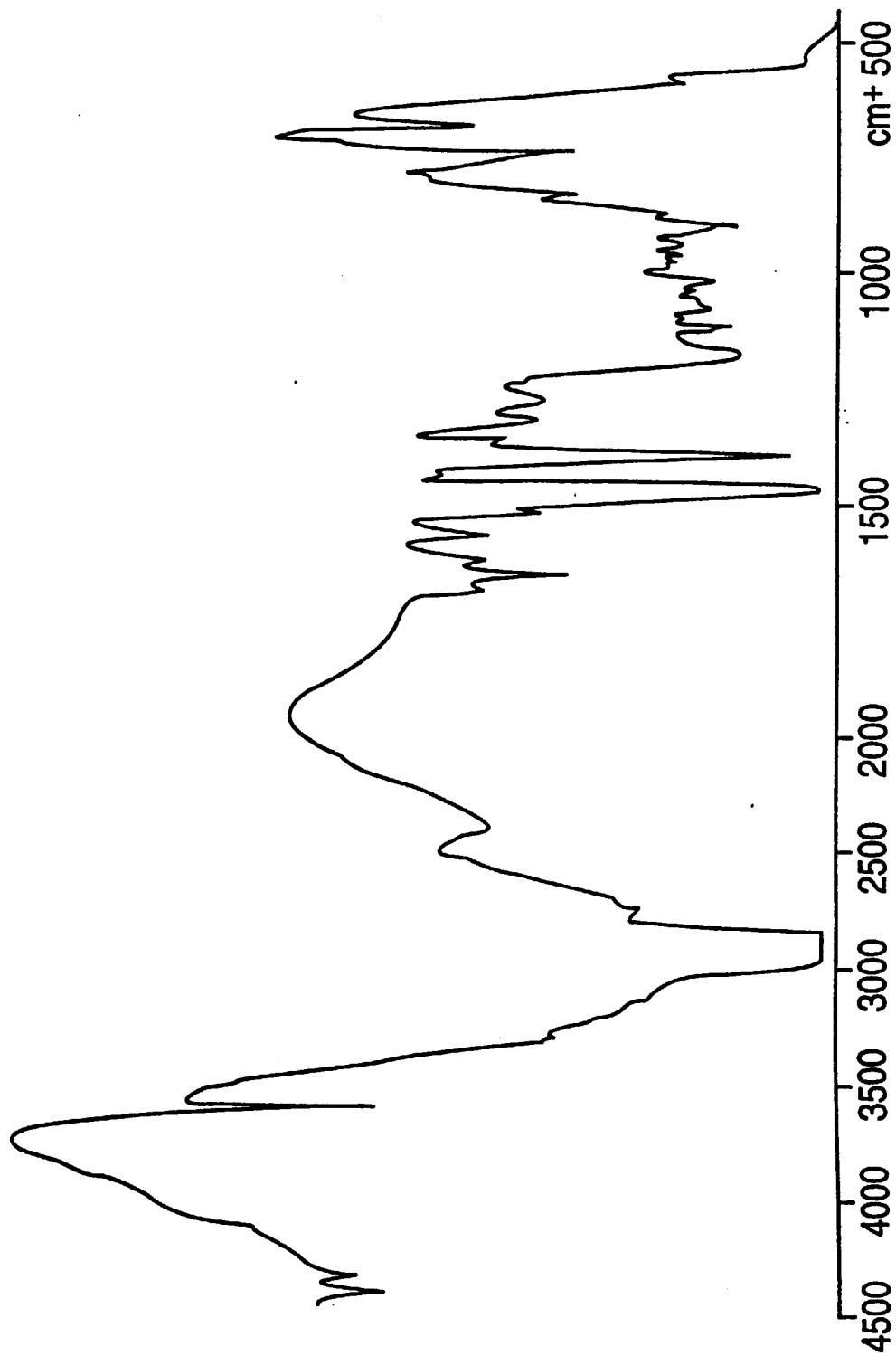


FIG. 6c

19/24

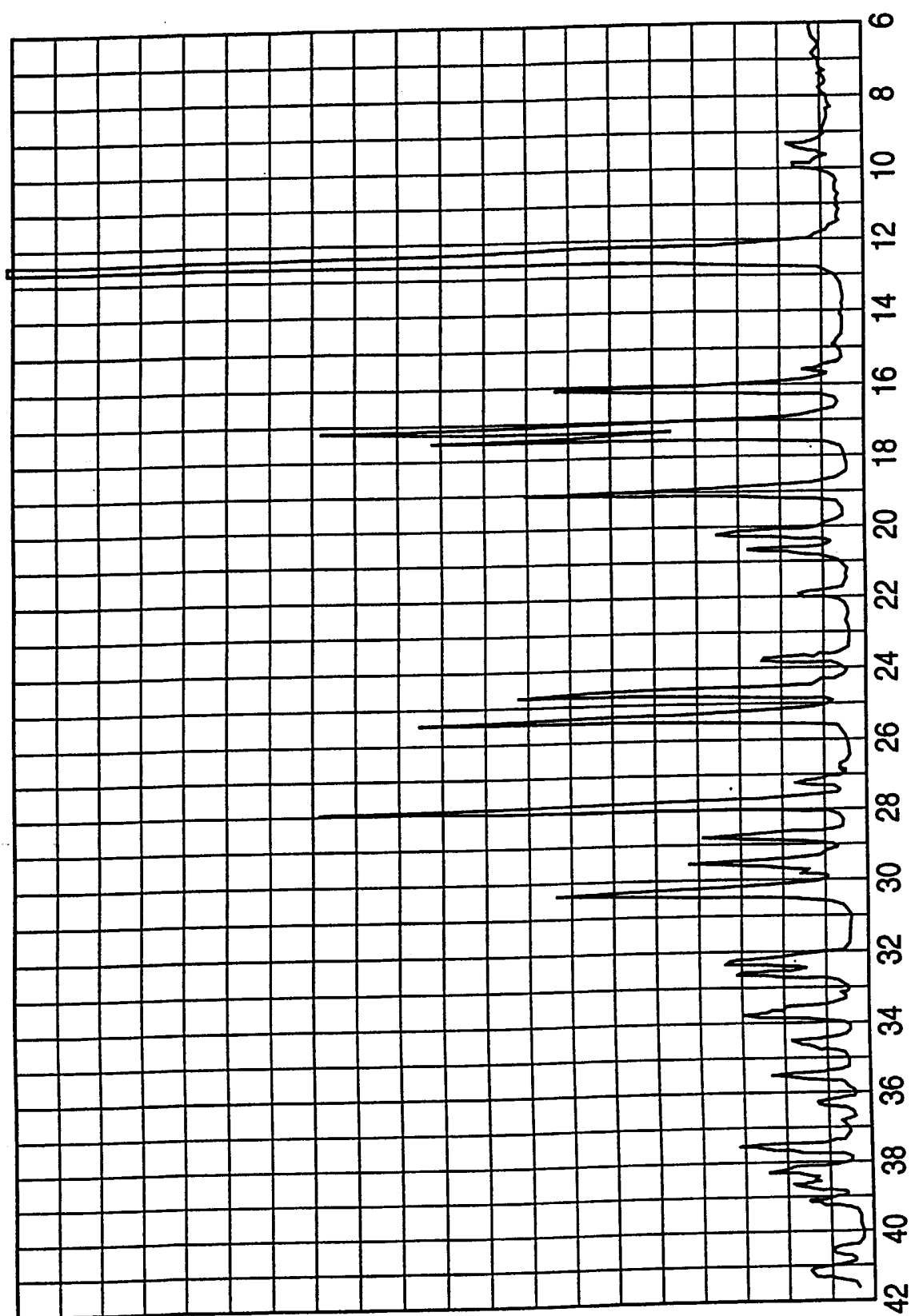
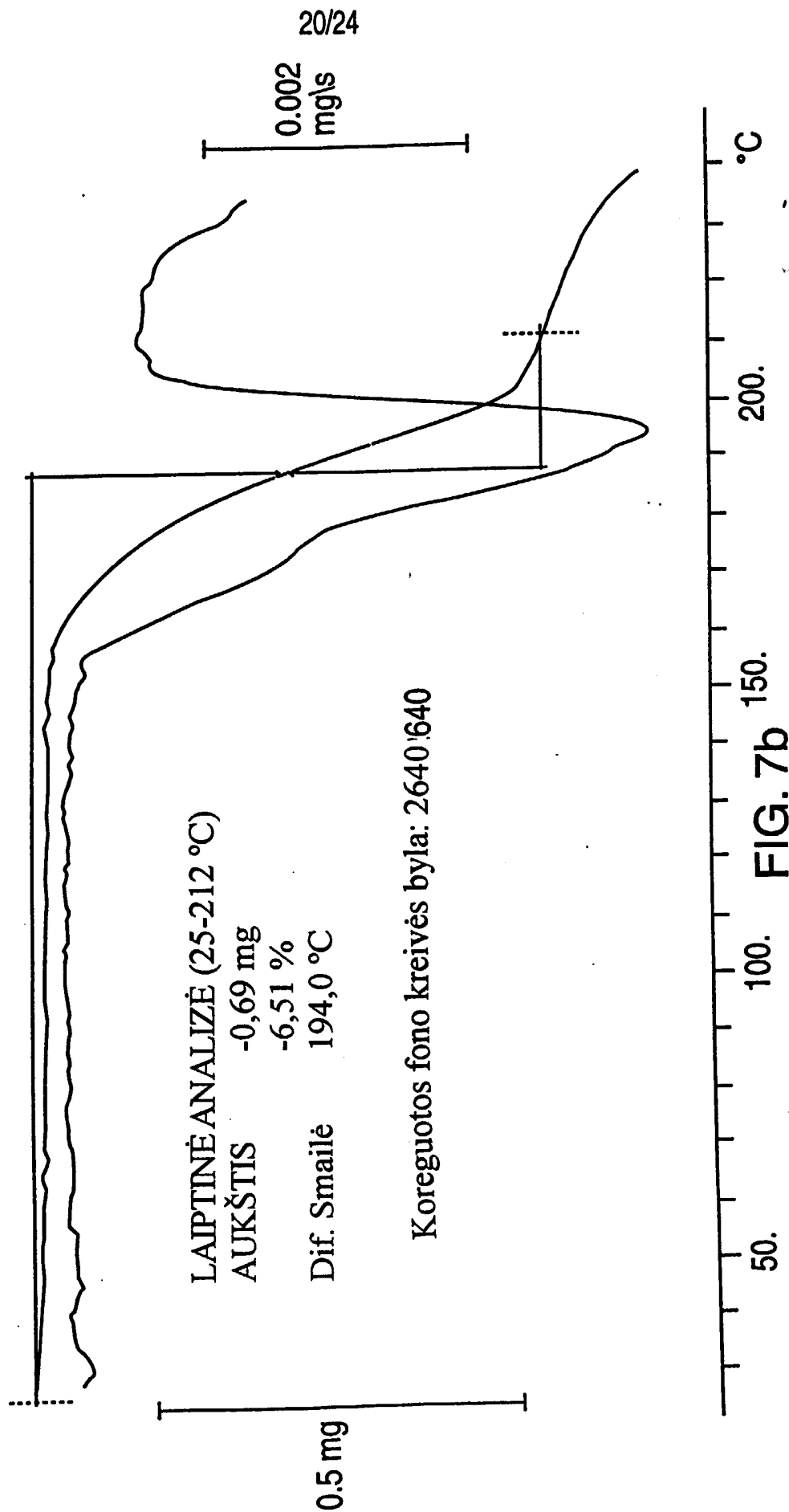


FIG. 7a

NATRIO ALENDRONATAS NF-796
10,673 mg 10,0 °C/min. greitis



21/24

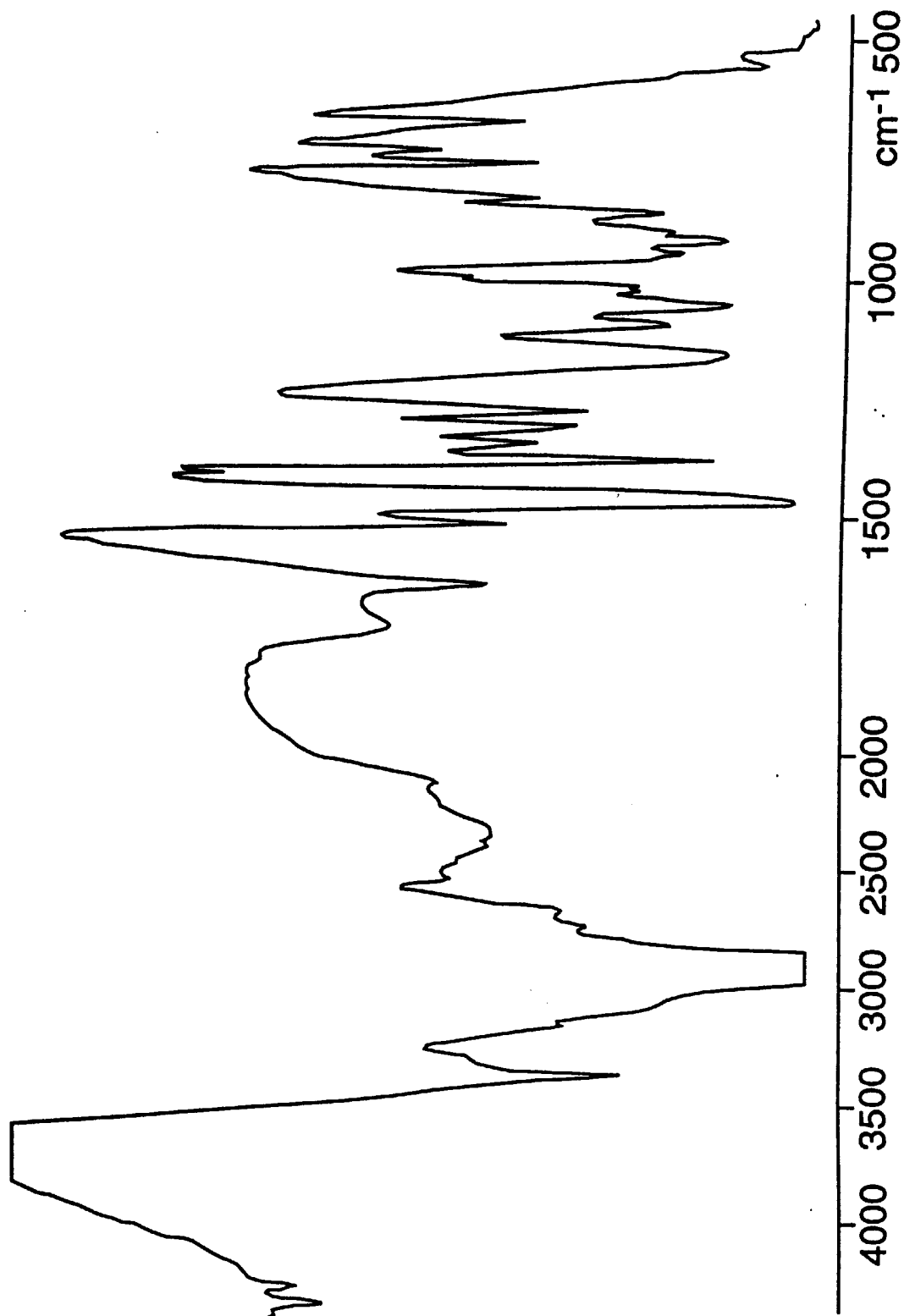


FIG. 7c

22/24

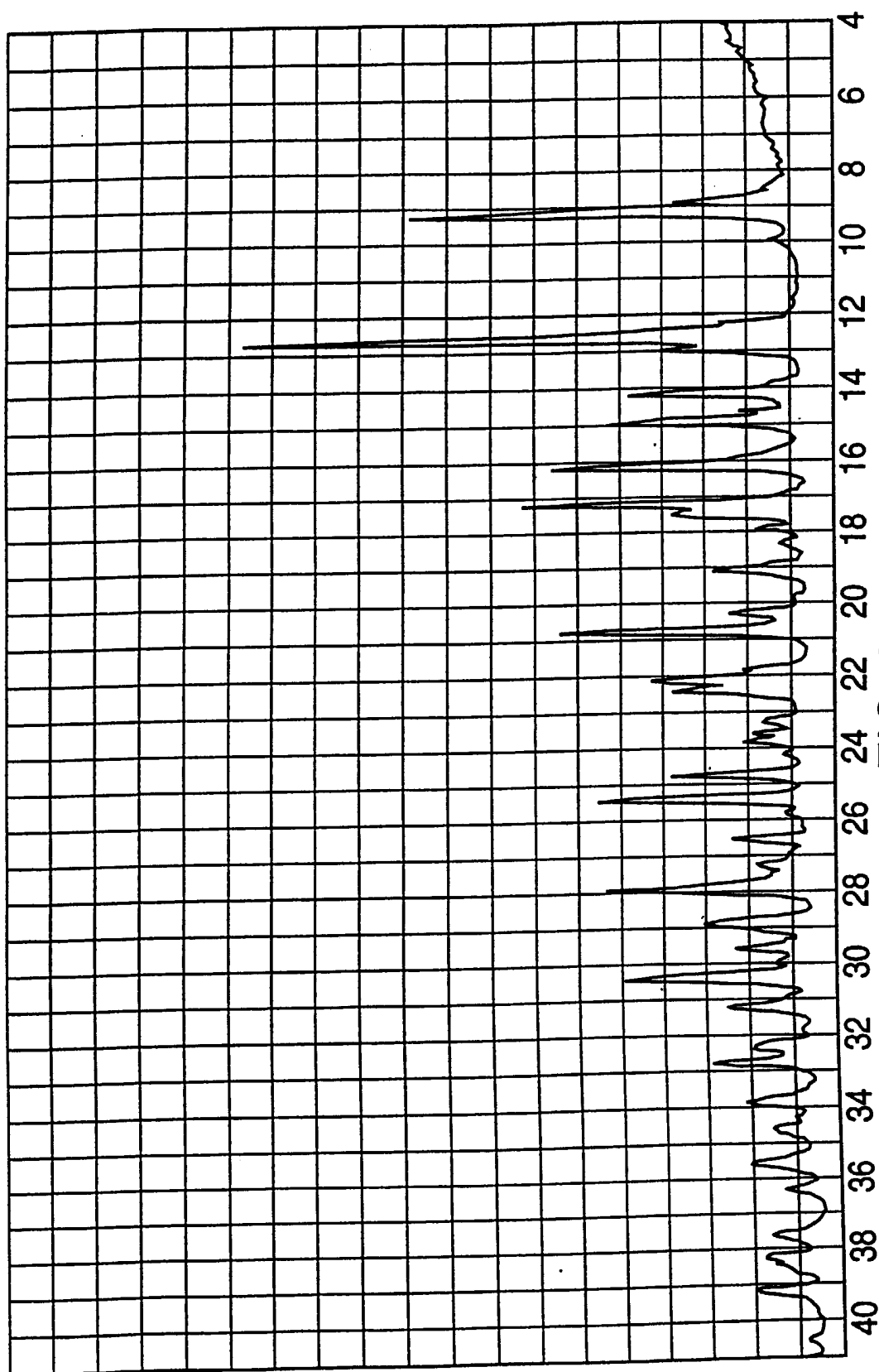
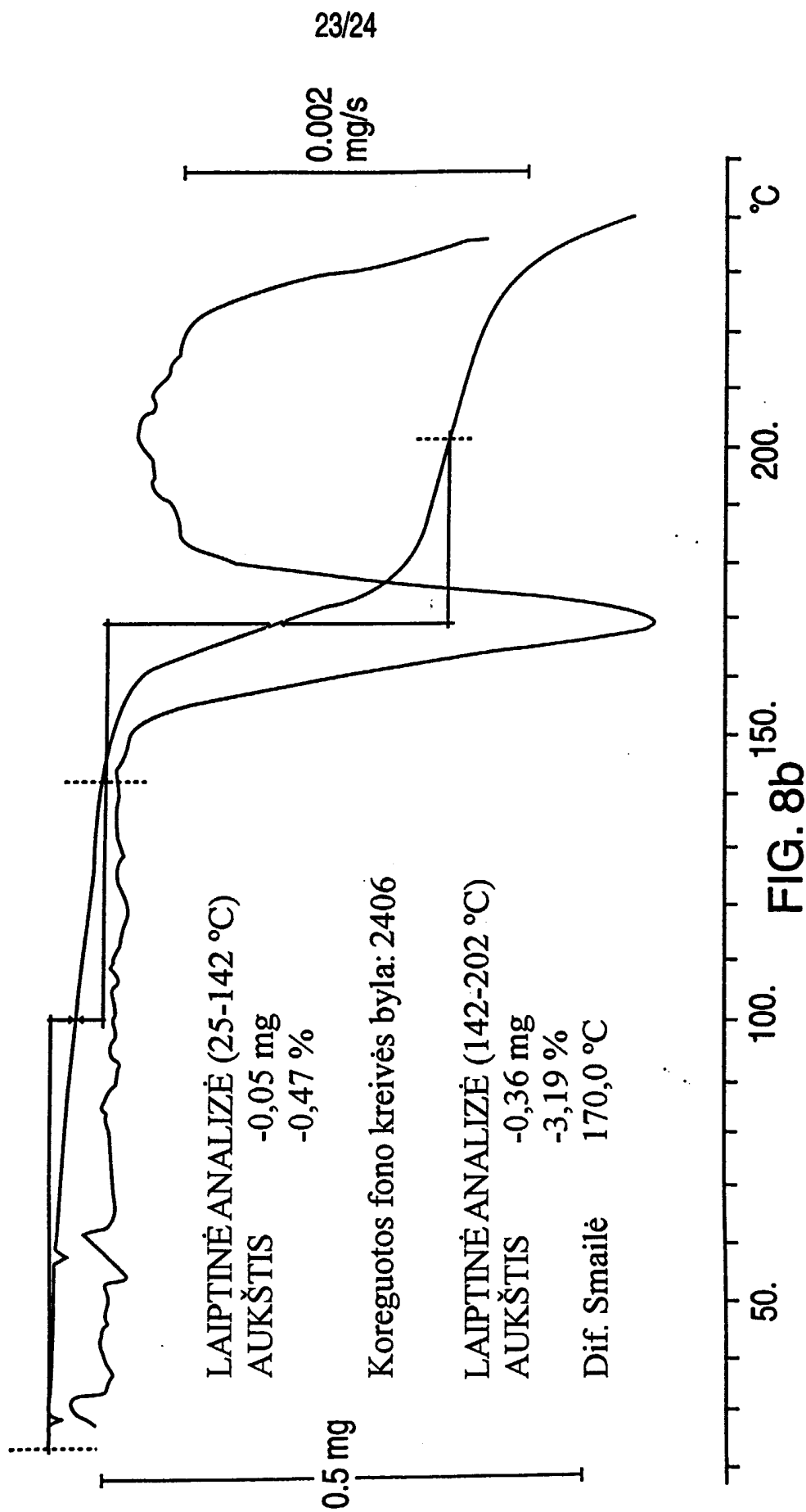


FIG. 8a

NATRIO ALENDRONATAS PI-19075 BM - 4103/5,
11,171 mg 10,0 °C/min. greitis



24/24

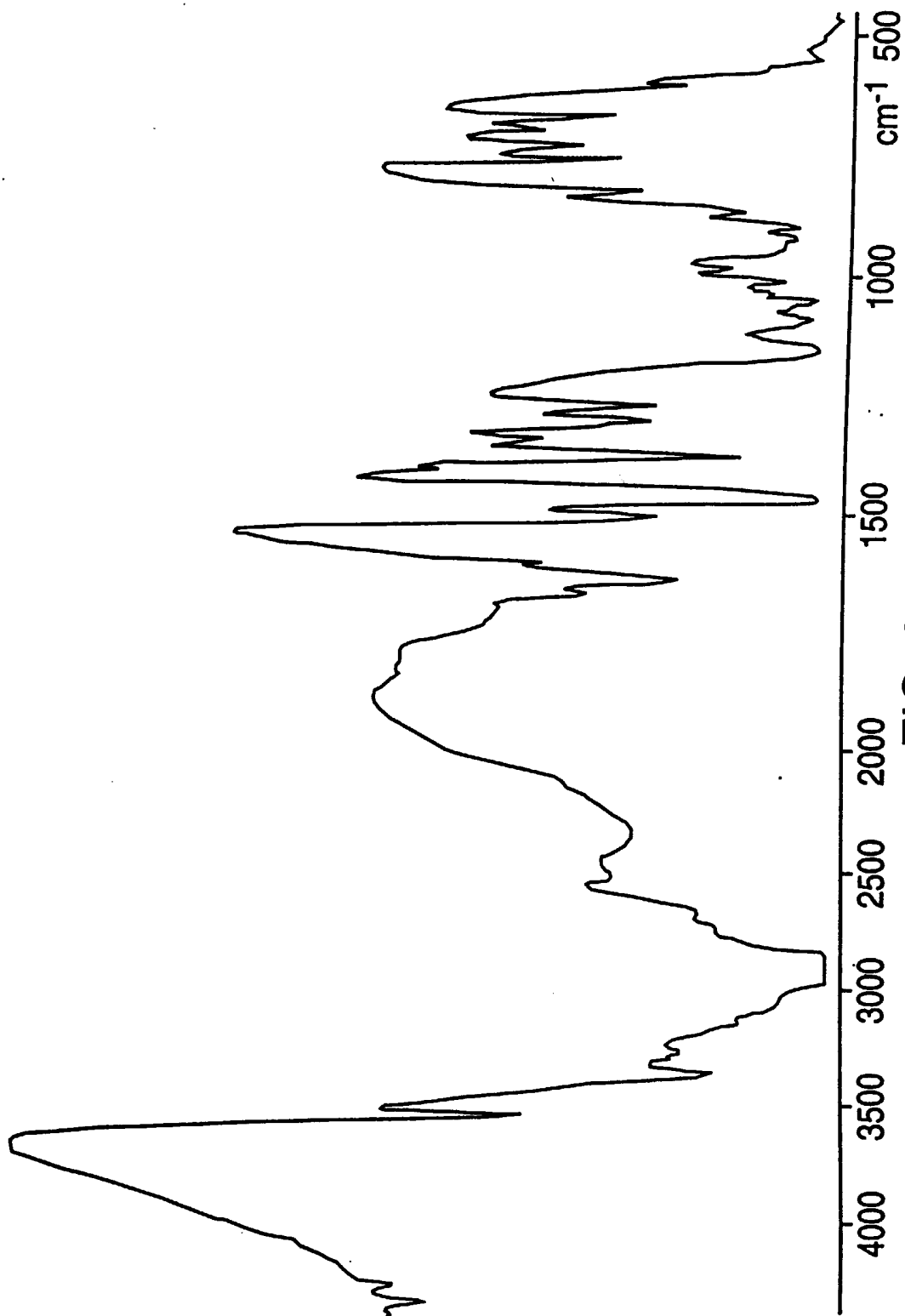


FIG. 8c