



УКРАЇНА

(19) UA (11) 83012 (13) C2  
(51) МПК  
C07F 9/58 (2006.01)МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІОПИС  
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД(54) КРИСТАЛІЧНА ФОРМА НАТРІЄВОЇ СОЛІ 3-ПІРИДИЛ-1-ГІДРОКСІЕТИЛІДЕН-1,1-БІСФОСФОНОВОЇ  
КИСЛОТИ

1

(21) a200504948  
(22) 21.10.2003  
(86) PCT/CZ2003/000056, 21.10.2003  
(31) PV 2002-3574  
(32) 25.10.2002  
(33) CZ  
(46) 10.06.2008, Бюл.№ 11, 2008 р.  
(72) РІХТЕР ІНДРІХ, ІРМАН ЙОСЕФ  
(73) ЗЕНТІВА, А.С.  
(56) WO 01/56983 A2  
REDMAN-FUREY N L ET AL: "Thermoanalytical characterisation of the hydration states of risedronate" PROCEEDINGS OF THE NATAS ANNUAL CONFERENCE ON THERMAL ANALYSIS AND APPLICATIONS, no. 30th, 21 - 22 September 2002, pages 733-8.  
(57) 1. Кристалічна гідратна форма натрієвої солі 3-піридил-1-гідроксietiлiден-1,1-бісфосфонової кислоти, що містить від 6,4 до 22 мас.% натрію і від 15 до 23 мас.% кристалізаційної води, якщо вміст натрію складає менше 7,5 мас.%, з розрахунку на цілу молекулу, чи від 4,5 до 18 мас. % кристалізаційної води, якщо вміст натрію більше чи дорівнює 13 мас. %, з розрахунку по безводній речовині.  
2. Кристалічна форма за п. 1, що являє собою пентагідрат мононатрієвої солі 3-піридил-1-гідроксietiлiден-1,1-бісфосфонової кислоти, причому зазначена форма містить від 20 до 23 мас.% води в структурі кристалічних решіток і від 5,5 до 7,5 % натрію, з розрахунку на цілу молекулу.  
3. Кристалічна форма за п. 2, що містить 22,8 мас. % води в структурі кристалічних решіток і від 6,4 до 6,7 % натрію, з розрахунку на цілу молекулу.  
4. Кристалічна форма за п. 2 чи 3, що показує картину рентгенівської дифракції на порошку з міжплоскоштовними відстанями  $d$  приблизно 16.3; 13.0; 9.1 і 4.9 Å.  
5. Кристалічна форма за п. 2 чи 3, що дає інфрачервоний спектр зі смугами 1169; 1060; 1046 і 891  $\text{cm}^{-1}$ .  
6. Кристалічна форма за п. 2 чи 3, термогравіметричний аналіз якої показує плато при температурі близько 173 °C.  
7. Кристалічна форма за п. 2 чи 3, спектр  $^{31}\text{P}$  ЯМР-крос-поляризації з обертанням під магнічним кутом (CP-MAS ЯМР) якої дає сигнали при 13,7 і 20,0 м.ч.

2

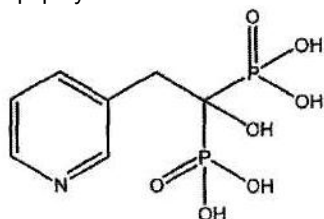
8. Кристалічна форма за п. 1, що являє собою тригідрат тринатрієвої солі 3-піридил-1-гідроксietiлiден-1,1-бісфосфонової кислоти, що містить від 19 до 21 мас. % натрію і від 12 до 14 мас. % води в кристалічних решітках.  
9. Кристалічна форма за п. 8, що дає інфрачервоний спектр зі смугами близько 1114; 1085; 956; 616 і 544  $\text{cm}^{-1}$ .  
10. Кристалічна форма за п. 1, що являє собою моногідрат динатрієвої солі 3-піридил-1-гідроксietiлiден-1,1-бісфосфонової кислоти, що містить від 13 до 15 мас.% натрію, з розрахунку по безводній речовині, і від 4,5 до 6,5 мас.% води в кристалічних решітках.  
11. Кристалічна форма за п. 10, що дає інфрачервоний спектр зі смугами близько 1183; 1158; 1071 і 1042  $\text{cm}^{-1}$ .  
12. Спосіб одержання кристалічної форми за будь-яким з пп. 1-11, який відрізняється тим, що водний розчин натрієвої солі 3-піридил-1-гідроксietiлiден-1,1-бісфосфонової кислоти, нагрітий до 50-80°C, вносять в органічний розчинник.  
13. Спосіб за п. 12, який відрізняється тим, що органічний розчинник вибирають з простих спиртів ряду  $\text{C}_1\text{-C}_5$ , особливо 2-пропанолу.  
14. Спосіб одержання кристалічної форми за будь-яким з пп. 1-11, який відрізняється тим, що затравочні кристали відповідного гідрату натрієвої солі 3-піридил-1-гідроксietiлiден-1,1-бісфосфонової кислоти вносять у розчин натрієвої солі 3-піридил-1-гідроксietiлiден-1,1-бісфосфонової кислоти і цей розчин повільно охолоджують.  
15. Спосіб за п. 14, який відрізняється тим, що кристалізацію здійснюють із розчину натрієвої солі в суміші води та органічної речовини, що змішується з нею.  
16. Фармацевтична композиція, призначена для лікування захворювань, пов'язаних з резорбцією кісток, яка відрізняється тим, що вона містить як активний агент гідрат натрієвої солі 3-піридил-1-гідроксietiлiден-1,1-бісфосфонової кислоти за будь-яким з пп. 1-11 і щонайменше одну допоміжну речовину.

(13) C2

(11) 83012

(19) UA

Винахід стосується нових кристалогідратів 3-піридил-1-гідроксietиліден-1,1-бісфосфонової кислоти формули



ризедронова кислота та її солей, відповідно, і способу їхнього одержання.

Гемінальні бісфосфонати, наприклад, солі 3-піридил-1-гідроксietиліден-1,1-бісфосфонової кислоти (ризедронат) чи 4-аміно-1-гідроксibутиліден-1,1-бісфосфонової кислоти (алендронат), використовувалися якийсь час для лікування захворювань кісток і регуляції метаболізму кальцію.

Одержання ризедронової кислоти полягає в реакції 3-піридилоцтової кислоти з фосфорною кислотою та трихлоридом фосфору з наступним гідролізом потовчених проміжних сполук. Загальний спосіб одержання бісфосфонових кислот згаданий у [JP 80-98193 (1980), JP 80-98105 (1980), Ніссан Кемікал Індастріз] і в статті W. Ploger et al., Z. Anorg. Allg. Chem., 389, 119 (1972). Одержання ризедронату опубліковано в патенті EP 186405 (1986), Procter & Gamble].

Бісфосфонові кислоти використовуються у формі різних нетоксичних і фармацевтично прийнятних ефірів, солей з лужними та лужноземельними металами й їхніми різними гідратами.

Форма цієї речовини може впливати на його розчинність і біологічну доступність. Кращими формами ризедронату є натрієва і кальцієва солі.

3-піридил-1-гідроксietиліден-1,1-бісфосфонові кислоти використовуються переважно у формі її моно-натрієвої солі (ризедронату натрію). Дана сіль, також як і ряд інших гемінальних бісфосфонових кислот та їхніх солей, здатна до утворення гідратів. До теперішнього часу безводна кристалічна форма моногідрату та пентагідрату 3-піридил-1-гідроксietиліден-1,1-бісфосфоната моно-натрію описана в [заявці WO 0156983 A2 компанії Procter & Gamble]. З двох згаданих гідратів тільки пентагідратна форма термодинамічно стабільна. Моногідрат піддається спонтанному переходу в стабільний пентагідрат.

Недоліком нижчих гідратів і безводних форм 3-піридил-1-гідроксietиліден-1,1-бісфосфоната моно-натрію є їхня гігроскопічність та пов'язана з нею нестабільність вмісту активної речовини. Зменшення вмісту активної речовини згодом означає обмежений термін зберігання препарату. Гігроскопічність також може приводити до нестабільності фармацевтичного препарату. Наприклад, таблетки можуть руйнуватися під дією вологості повітря.

Фармацевтична композиція, що містить суміш моногідрату та геміпентагідрату 3-піридил-1-

гідроксietиліден-1,1-бісфосфоната моно-натрію, описана в патенті WO 0156983, особливо моногідрат, що, як відомо, термодинамічно нестабільний, також може бути нестабільним джерелом.

Рішення з подвійним чи герметичним упакованням або ті, що містять осушувач в упаковці, завжди приводять до збільшення вартості продукції.

Даний винахід, що стосується нових стійких гідратів натрієвої солі 3-піридил-1-гідроксietиліден-1,1-бісфосфонової кислоти, вирішує цю проблему. Ці гідрати, крім того, краще розчинні в розведеній соляній, котра є середовищем шлункового соку.

Визначення термінів, що використовуються в описі даного винаходу:

Термін "ризедронова кислота" відноситься до 3-піридил-1-гідроксietиліден-1,1-бісфосфонової кислоти.

Термін "ризедронат" означає як ризедронову кислоту, так і її фармацевтично прийнятні солі.

Термін "ризедроната натрію моногідрат" відноситься до кристалічної форми моно-натрієвої солі 3-піридил-1-гідроксietиліден-1,1-бісфосфонату, що містить від 5 до 7,1 мас.% води і від 5,5 до 7,5% натрію, у перерахуванні на цілу молекулу.

Термін "ризедроната натрію пентагідрат" означає кристалічну форму моно-натрієвої солі 3-піридил-1-гідроксietиліден-1,1-бісфосфонату, що містить від 11,9 до 13,9 мас.% води і від 5,5 до 7,5 мас.% натрію, у перерахуванні на цілу молекулу.

Термін "ризедроната натрію пентагідрат" означає кристалічну форму моно-натрієвої солі 3-піридил-1-гідроксietиліден-1,1-бісфосфонату, що містить від 20 до 23 мас.% води і від 5,5 до 7,5% натрію, у перерахуванні на цілу молекулу.

Термін "динатрієвої солі ризедроната моногідрат" означає кристалічну форму 3-піридил-1-гідроксietиліден-1,1-бісфосфонату динатрію, що містить від 4,5 до 6,5% води і від 13 до 15% натрію, у перерахуванні на безводну сіль.

Термін "тринатрієвої солі ризедроната тригідрат" означає кристалічну форму тринатрієвої солі 3-піридил-1-гідроксietиліден-1,1-бісфосфонату, що містить від 12 до 14% води і від 19 до 21% натрію, у перерахуванні на безводну сіль.

Якщо не обговорено особливо, процентні дані означають масові відсотки.

Наш винахід стосується 3-піридил-1-гідроксietиліден-1,1-бісфосфонату натрію (ризедроната натрію) у кристалічних формах, дотепер документально не підтверджених. Більш конкретно, це гідрати, що містять від 6,4 до 22% натрію й одночасно від 15 до 23% кристалізаційної води, якщо вміст натрію складає менше 7,5%, у перерахуванні на цілу молекулу, чи від 4,5 до 18% якщо вміст натрію більше або дорівнює 13 мас.%, у перерахуванні на безводну речовину.

Гарним прикладом такого гідрату може бути модифікація, що характеризується вмістом від 20 до 23% води, особливо 22,8 мас.% води, і від 5,5

до 7,5% натрію, особливо від 6,4 до 6,7 мас.%. Зазначена вода вбудована в кристалічні ґрати, і згадана кристалічна модифікація термодинамічно стабільна. Сушінням у декількох режимах зазначену кристалічну модифікацію висушували до вмісту води, що відповідає пентагемідрату, моногідрату та безводній формі 3-піридил-1-гідроксіетиліден-1,1-бісфосфоната натрію. Коли речовину залишали стояти на повітрі, вміст води мимовільно відновлювався до початкового рівня. Час, необхідний для відновлення вмісту води, залежить від відносної вологості навколишнього середовища, у яке поміщують висушену речовину. Він варіює від 2 до 12 годин для рівня пентагемідрату і від 2 до 12 днів для речовини, висушеної до рівня моногідрату.

Згадана нова кристалічна форма також характеризується кращою розчинністю в 0,1 Н розчині соляної кислоти (рН 1.1), що переважно для біодоступності цієї речовини.

Нова кристалічна форма також була охарактеризована картиною рентгенівської дифракції, інфрачервоною спектроскопією, CP-MAS ЯМР у твердій фазі та термогравіметричного аналізу.

Краща структура гідрату характеризується картиною дифракції з міжплощинними відстанями  $d$  приблизно 16.3; 13.0; 9.1 і 4.9 Å.

Іншу характеристику дає інфрачервоний спектр зі смугами 1169; 1060; 1046 і 891  $\text{cm}^{-1}$ .

Термогравіметричний аналіз кращої композиції дає рівень перегину при температурі близько 173°C.

Іншою характеристикою кращої структури гідрату даної сполуки є спектр  $^{31}\text{P}$  ЯМР-крос-поляризації з обертанням під магнітним кутом (CP-MAS ЯМР), що дає сигнали 13,7 і 20,0 м.д. Наявність цього дублету істотно відрізняє її від відомого раніше пентагемідрату, що дає відповідний синглет із зрушенням близько 15.9 м.д.

Іншою речовиною з бажаними характеристиками є ризедроната натрію гідрат, що містить від 12 до 14% води і від 19 до 21% натрію. Коли цю речовину висушували в різних умовах і потім залишали на повітрі з високою відотною вологістю, вміст води також відновлювався до даної величини за період від 2 годин до 12 днів, але в більшості випадків не більш ніж за 12 годин. Таким чином, ця модифікація також стійка у вологому середовищі.

Переважає структура даної речовини характеризується інфрачервоним спектром зі смугами приблизно 1114; 1085; 956; 616 і 544  $\text{cm}^{-1}$ .

Динатрієвої солі ризедроната моногідрат, що містить від 4,5 до 6,5% води і від 13 до 15% натрію, у перерахуванні на безводну сіль, являє собою ще одну переважну речовину. Коли цю речовину висушували в різних умовах і потім залишали на повітрі з високою відотною вологістю, вміст води також відновлювався до даної величини за період від 2 годин до 12 днів, але в більшості випадків не більше ніж за 12 годин. Таким чином, ця модифікація також стійка у вологому навколишньому середовищі.

Переважає структура даної речовини характеризується інфрачервоним спектром із смугами приблизно 1183; 1158; 1071 і 1042  $\text{cm}^{-1}$ .

Одержання гідратів натрієвих солей 3-піридил-1-гідроксіетиліден-1,1-бісфосфоната в нових кристалічних формах полягає в готуванні водяних розчинів

3-піридил-1-гідроксіетиліден-1,1-бісфосфоната натрію, нагріванням розчину до 50-80°C і виливанням його в переохолоджений органічний розчинник, особливо в розчинник з ряду простих спиртів  $\text{C}_1\text{-C}_5$ , зокрема, 2-пропанол. Краще використовувати затравки у вигляді декількох невеликих кристаликів відповідного гідрату.

Завдяки своїй стабільності у вологому навколишньому середовищі ці нові гідрати натрієвих солей

3-піридил-1-гідроксіетиліден-1,1-бісфосфонової кислоти корисні як активні починання для лікування хвороб, пов'язаних з порушенням кісткової резорбції. Ці захворювання включають, насамперед, остеопороз, пов'язаний як з гормональною зміною на певному етапі життя жінки, так і індукованому різними препаратами.

Лікарська форма для перорального прийому, особливо таблетка, є кращою для використання цих гідратів. Крім активного початку, для готування таблеток використовують придатні розріджувачі, що зв'язують, розпушують і змазують речовини.

Надзвичайно чудовою комбінацією є прямо пресуєма суміш, у якій як розріджувач використовується суміш маніту і мікрокристалічної целюлози. Вона надзвичайно стійка, навіть у вологому середовищі.

Короткий опис графічних матеріалів

Фіг.1 представляє картину рентгенівської дифракції пентагідрату 3-піридил-1-гідроксіетиліден-1,1-бісфосфоната натрію.

Фіг.2 представляє порівняльну картину рентгенівської дифракції мононатрієвої солі 3-піридил-1-гідроксіетиліден-1,1-бісфосфоната пентагемідрата.

Фіг.3 представляє результат тетрагравіметричного аналізу (ТГА) моно-натрієвої солі ризедроната.

Фіг.4 представляє порівняльний ТГА пентагемідрату мононатрієвої солі ризедроната.

Фіг.5 представляє  $^{31}\text{P}$  CP-MAS ЯМР-спектр пентагідрату мононатрієвої солі ризедроната.

Фіг.6 представляє порівняльний  $^{31}\text{P}$  CP-MAS ЯМР-спектр пентагідрату мононатрієвої солі ризедроната.

Фіг.7 представляє ІК-спектр пентагідрату мононатрієвої солі ризедроната.

Фіг.8 представляє порівняльний ІК-спектр пентагідрату мононатрієвої солі ризедроната.

Фіг.9 представляє ІК-спектр тригідрату тринатрієвої солі ризедроната.

Фіг.10 представляє ІК-спектр моногідрату динатрієвої солі ризедроната. Приклади

Вміст води в речовині визначався по методу Карла-Фішера та термогравіметрично. Вміст натрію в речовині визначали кислотно-основним титруванням і ААС. Проби на розчинність виконувалися відповідно до Технічного Посібника до Європейської Фармакопеї.

Приклад 1

Моногідрат 3-піридил-і-гідроксіетиліден-1,1-бісфосфонової кислоти розчиняли в 30-кратному об'ємі дистильованої води, що містить 1 екв. гідроксида натрію. Розчин нагрівали до 80°C і разом

вливали в 120-кратний об'єм 2-пропанолу, охолодженого до  $-7$  -  $-10^{\circ}\text{C}$ . Після змішування температура розчину підвищувалася приблизно до  $+7^{\circ}\text{C}$ . Протягом 5 хвилин отриману суспензію прохолоджували до  $-1^{\circ}\text{C}$  і витримували при цій температурі 4 години. Продукт фільтрували та сушили на повітрі.

KF тест показав, що продукт містить приблизно 22,8 мас.% води. AAS аналіз на натрій у перерахуванні на суху основу показав, що продукт містить 6,6 мас.% натрію. Картина дифракції отриманої речовини показана на Фіг.1, а  $^{31}\text{P}$ -MAS ЯМР-спектр представлений на Фіг.5.

#### Приклад 2

Кількість води в пентагідраті мононатрієвої солі ризедронату (вміст води близько 22,8 мас.%), висушеному у вакуумній печі при  $50^{\circ}\text{C}$ , вміст води в речовині зменшується через 6 годин до 11,5%. Висушений продукт є гігроскопічним. Після витримання речовини при кімнатній температурі та звичайній вологості вміст води відновлюється до вихідного рівня протягом 12 годин.

#### Приклад 3

Кількість води в пентагідраті, висушеному у вакуумній печі при  $105^{\circ}\text{C}$ , зменшується до 3% через 6 годин. Сухий продукт є гігроскопічним. Після витримання його при кімнатній температурі та звичайній вологості вміст води зростає зі швидкістю приблизно 0,5% у годину. Через 11 днів вміст води в речовині повертається до приблизно 20 мас%. При додаванні речовини в середовище з відносною вологістю повітря 100% вміст води відновлюється до 22,7% протягом 2 годин. Такий вміст води стабільний і не міняється у звичайних лабораторних умовах.

#### Приклад 4

3-піридил-1-гідроксietиліден-1,1-бісфосфонову кислоту розчиняли у водяному NaOH, що містить 4 екв. NaOH. Розчин нагрівали до  $70^{\circ}\text{C}$  та виливали в переохолоджений 2-пропанол з температурою  $-7$  -  $-10^{\circ}\text{C}$ . Поступово випадав напівтвердий молочно-го вигляду осад, що переходить у тверду білу суспензію при температурі дефлегмації розчинника. Після фільтрування і сушіння у вакуумній печі одержують продукт із виходом 97%. Це тринатрієва сіль 3-піридил-1-гідроксietиліден-1,1-бісфосфонату, що містить близько 12,7% води і близько 19,8% натрію (у перерахуванні на безводну сіль). Даний вміст води відповідає тригідрату тринатрієвої солі 3-піридил-1-гідроксietиліден-1,1-бісфосфонату. Інфрачервоний спектр отриманої речовини представлений на Фіг.9.

При розчиненні 1 молярного еквіваленту даної тринатрієвої солі у воді виходить прозорий розчин. При додаванні 2 молярних еквівалентів ризедронової кислоти і нагріванні до  $70^{\circ}\text{C}$  виходив прозорий розчин мононатрієвої солі, яку відповідно до прикладу 1 одержували в новій кристалічній формі, що містить близько 22,8% води.

#### Приклад 5

3-піридил-1-гідроксietиліден-1,1-бісфосфонову кислоту розчинили у водяному NaOH, що містить 2 екв. NaOH. Розчин нагрівали до  $70^{\circ}\text{C}$  та виливали в переохолоджений 2-пропанол з температурою  $-7$  -  $-10^{\circ}\text{C}$ . Білий осад у вигляді желе випадає

майже відразу та переходить у тверду білу суспензію при температурі дефлегмації розчинника.

Після охолодження суспензії до кімнатної температури продукт відокремлювали фільтруванням.

Отриманий після сушіння продукт містить близько 14% натрію, у перерахуванні на безводну речовину, і близько 14% води. Після сушіння у вакуумній печі вміст води стабілізувався на 5,2%. Інфрачервоний спектр цієї речовини представлений на Фіг.10.

#### Приклад 6

0,1мл, 0,9мл і 2,0мл води послідовно додавали до 100,25мг пентагідрату мононатрієвої солі ризедронату. Після кожної порції води суспензію перемішували близько 1хв. і витримували при температурі  $25^{\circ}\text{C}$  15хв. У цих умовах речовина цілком розчинялася. Частка розчиненої речовини склала 100% за даними ВЕРХ.

0,1мл, 0,9мл і 2,0мл води послідовно додавали до 98,78мг пентагідрату мононатрієвої солі ризедронату. Після кожної порції води суспензію перемішували близько 1 хв. і витримували при температурі  $25^{\circ}\text{C}$  15хв. У цих умовах речовина цілком розчинялася. Частка розчиненої речовини склала 100% за даними ВЕРХ.

Обидві солі добре розчинні у воді.

#### Приклад 7

0,1, 0,9, 2,0 і 7,0мл 0,1 М HCl із pH 1.1 послідовно додавали до 106,8мг пентагідрату мононатрієвої солі ризедронату. Після кожної порції кислоти суспензію перемішували 1хв. і витримували при  $25^{\circ}\text{C}$  15хв. Речовина до кінця не розчинялася. Частка розчиненої речовини склала 9,46% за даними ВЕРХ. Таким чином, при розчиненні пентагідрату мононатрієвої солі ризедроната в 0.1 М HCl виходить розчин із вмістом активного компонента 874мг/л.

0,1, 0,9, 2,0 і 7,0мл 0.1 М HCl із pH 1.1 послідовно додавали до 99,07мг пентагідрату мононатрієвої солі ризедронату. Після кожної порції кислоти суспензію перемішували 1хв. і витримували при  $25^{\circ}\text{C}$  15хв. Речовина до кінця не розчинялася. Частка розчиненої речовини склала 31,62% за даними ВЕРХ. При розчиненні пентагідрату мононатрієвої солі ризедронату в 0.1 М HCl виходить розчин із вмістом активного компонента 2418мг/л.

Даний досвід показує, що пентагідрат мононатрієвої солі ризедронату значно краще розчинний у 0,1 М соляної кислоти, ніж відповідний пентагідрат.

#### Приклад 8

Кількість води в тригідраті тринатрієвої солі, висушеної у вакуумній печі при  $105^{\circ}\text{C}$ , зменшується до 1,1% через 6 годин. Сухий продукт є гігроскопічним. Після витримання його на повітрі з відносною вологістю 100% вміст води повертається на вихідний рівень за 2 години. Такий вміст води стабільний і не міняється при звичайних лабораторних умовах.

#### Приклад 9

Кількість води в тригідраті тринатрієвої солі, висушеної у вакуумній печі при  $105^{\circ}\text{C}$ , зменшується до 1,7% через 6 годин. Сухий продукт є гігроскопічним. Після витримання його на повітрі з відносною вологістю 100% вміст води повертається на вихідний рівень 5,2% за 2 години. Такий

вміст води стабільний і не міняється при звичайних лабораторних умовах.

#### Приклад 10

Моногідрат 3-піридил-1-гідроксіетиліден-1,1-бісфосфонової кислоти розчиняли в 10-кратному об'ємі дистильованої води, що містить 1 екв. гідроксида натрію. Розчин нагрівали до 80°C і додавали 3-х-кратний об'єм теплового 2-пропанолу. Розчин проохолоджували приблизно до 62°C, додавали невелику кількість затравочних кристалів пентагідрату мононатрієвої солі ризедронату і залишали отриману суспензію спонтанно осаджуватися. Продукт відфільтровували при 0°C і сушили на повітрі.

KF тест показує, що продукт містить приблизно 22,8 мас.% води. AAS аналіз на натрій у перерахуванні на суху основу показав, що продукт містить 6,6 мас.% натрію.

#### Приклад 11

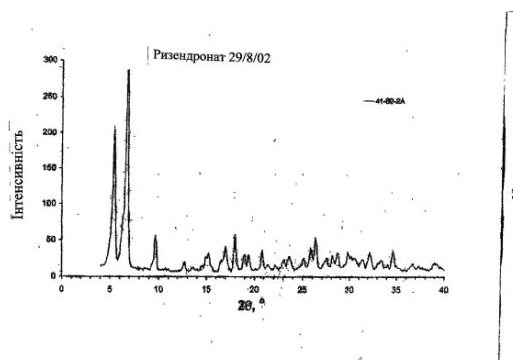
Моногідрат 3-піридил-1-гідроксіетиліден-1,1-бісфосфонової кислоти розчиняли в 10-кратному об'ємі дистильованої води, що містить 1 екв. гідроксида натрію. Розчин нагрівали до 60°C і фільтрували через шар кізельгуру. Фільтрат проохолоджу-

вали до 0°C і додавали затравку відповідного гідрату. До отриманого розчину додавали 2,5-кратний об'єм 2-пропанолу, охолодженого до -17°C. Температура розчину після змішання підвищувалася приблизно до +7°C. Отриману суспензію проохолоджували від 0 - 5°C за 5 хвилин і витримували при цій температурі 4 години. Продукт відфільтровували і сушили на повітрі.

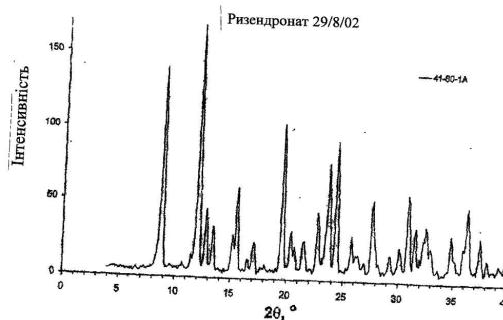
KF тест показує, що продукт містить 20 мас.% води.

#### Приклад 12

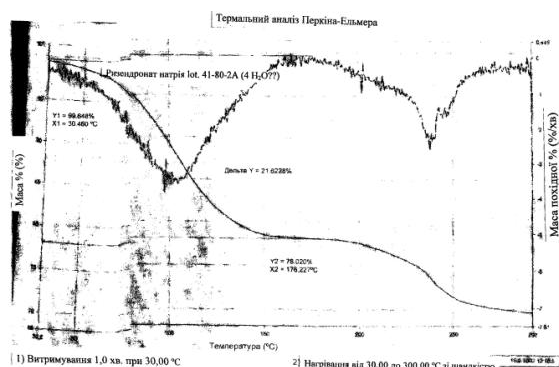
Моногідрат 3-піридил-1-гідроксіетиліден-1,1-бісфосфонової кислоти суспендували в 10-кратному об'ємі дистильованої води. Суспензію нагрівали до 60°C і доводили pH до 4,09 розчином NaOH. Отриманий розчин фільтрували через шар кізельгуру. Фільтрат проохолоджували до 0°C і додавали 2,5-кратний розчин 2-пропанолу, охолодженого до +7°C. Протягом 5 хвилин суспензію проохолоджували до 0-5°C і витримували при цій температурі 4 години. Продукт фільтрували і сушили на повітрі. KF тест показує, що продукт містить 19 мас.% води.



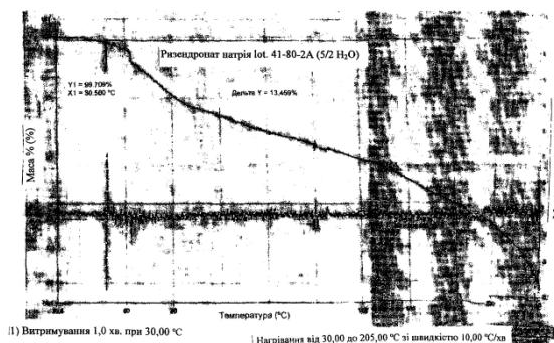
Фіг. 1



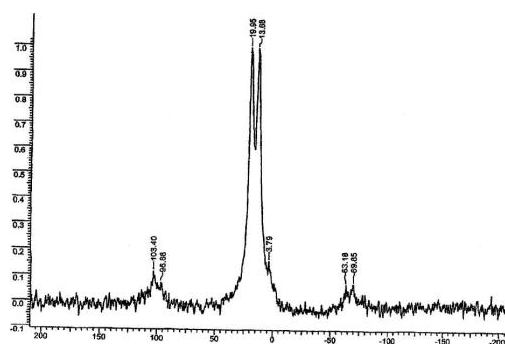
Фіг. 2



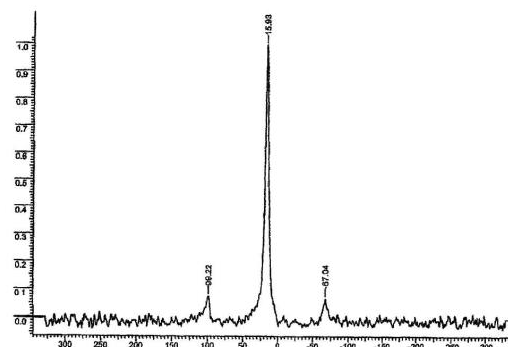
Фіг. 3



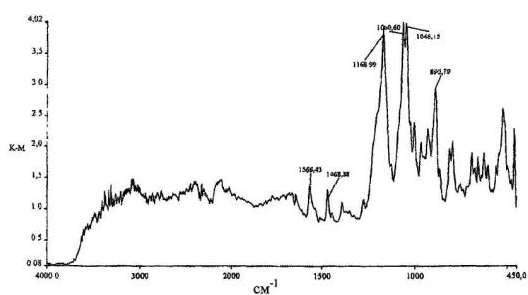
Фіг. 4



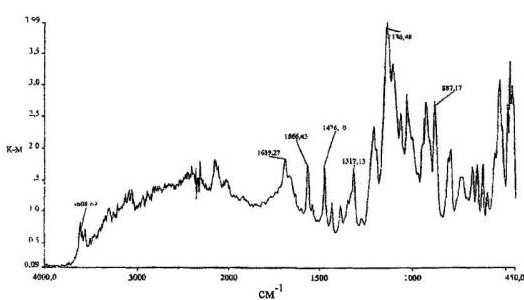
Фиг. 5



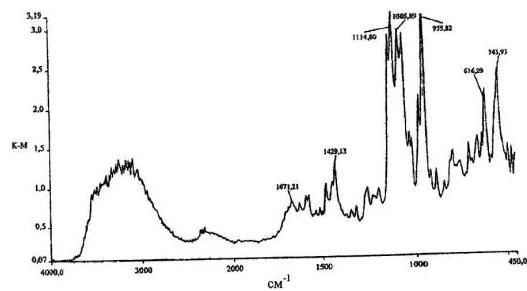
Фиг. 6



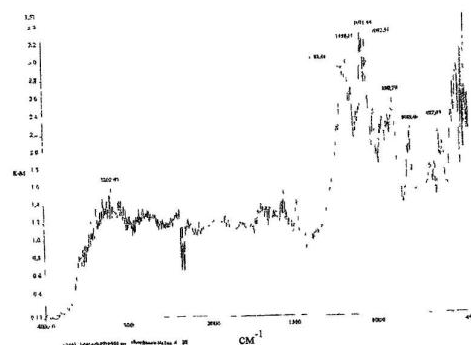
Фиг. 7



Фиг. 8



Фиг. 9



Фиг. 10