



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

⑪ Número de publicación: **2 225 481**

⑤① Int. Cl.7: **C07F 9/58**
A61K 31/675
A61P 19/00

⑫

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

⑧⑥ Número de solicitud europea: **01906880 .8**

⑧⑥ Fecha de presentación: **01.02.2001**

⑧⑦ Número de publicación de la solicitud: **1252170**

⑧⑦ Fecha de publicación de la solicitud: **30.10.2002**

⑤④ Título: **Cristalización selectiva del ácido 3-piridil-1-hidroxietilideno-1,1-bifosfónico sódico como hemipentahidrato o monohidrato.**

③⑩ Prioridad: **01.02.2000 US 179505 P**

④⑤ Fecha de publicación de la mención BOPI:
16.03.2005

④⑤ Fecha de la publicación del folleto de la patente:
16.03.2005

⑦③ Titular/es: **The Procter & Gamble Company**
One Procter & Gamble Plaza
Cincinnati, Ohio 45202, US

⑦② Inventor/es: **Cazer, Fredrick, Dana;**
Perry, Gregory, Eugene;
Billings, Dennis, Michael y
Redman-Furey, Nancy, Lee

⑦④ Agente: **Elzaburu Márquez, Alberto**

ES 2 225 481 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Cristalización selectiva del ácido 3-piridil-1-hidroxi-etilideno-1,1-bisfosfónico sódico como hemipentahidrato o monohidrato.

5 **Campo técnico**

La presente invención se refiere al ácido 3-piridil-1-hidroxi-etilidén-1,1-bisfosfónico sódico hemipentahidrato y monohidrato, a las composiciones que contienen dicho hemipentahidrato y/o monohidrato y a los métodos de cristalización selectiva del hemipentahidrato o monohidrato.

10 **Referencia cruzada**

Esta solicitud reivindica prioridad con respecto al documento Título 35, Código de Estados Unidos 119(e) de Serie de Solicitud Provisional n.º. 60/179.505, presentada el 1 de Febrero, 2000.

15 **Antecedentes de la invención**

Los bisfosfonatos como el ácido 3-piridil-1-hidroxi-etilidén-1,1-bisfosfónico (RISEDRONATO) han sido propuestos para emplearse en el tratamiento de enfermedades de huesos y metabolismo de calcio. Tales enfermedades incluyen osteoporosis, hiperparatiroidismo, hipercalcemia de malignidad, metástasis ósea osteolítica, miositis osificante progresiva, calcinosis universalis, artritis, neuritis, bursitis, tendinitis y otras afecciones inflamatorias. La enfermedad de Paget y la osificación heterotópica son tratadas satisfactoriamente en la actualidad tanto con EHDP (ácido etano-1,1-hidroxi-1,1-difosfónico) como con RISEDRONATO.

Los bisfosfonatos contribuyen a inhibir la resorción del tejido óseo, lo cual es beneficioso para los pacientes que sufren de una excesiva pérdida ósea. Sin embargo, pese a ciertas analogías en la actividad biológica, no todos los bisfosfonatos manifiestan el mismo grado de actividad biológica. Algunos bisfosfonatos tienen serios inconvenientes en cuanto al grado de toxicidad en animales y la capacidad de tolerancia o los efectos secundarios negativos en humanos. Las formas de sal e hidrato de los bisfosfonatos alteran tanto su solubilidad como su biodisponibilidad.

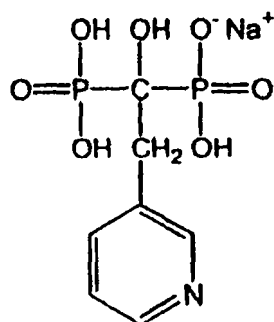
Es conocido en la bibliografía que algunos ácidos bisfosfónicos y sus sales son capaces de formar hidratos, el risedronato sódico existe en tres estados de hidratación: mono, hemipenta y anhidro. Son deseables los procedimientos de cristalización que producen selectivamente la forma hemipentahidrato o la forma monohidrato. Esta solicitud describe las formas de cristal hemipentahidrato y monohidrato, las composiciones que contienen dichas formas de cristal hemipentahidrato y monohidrato y la formación selectiva de estos cristales.

35 **Compendio de la invención**

La presente invención describe el ácido 3-piridil-1-hidroxi-etilidén-1,1-bisfosfónico sódico hemipentahidrato y monohidrato, las composiciones que contienen dicho hemipentahidrato y/o monohidrato y los métodos de cristalización selectiva del hemipentahidrato o monohidrato. La temperatura de formación de núcleos y la velocidad de cristalización son las variables críticas que controlan la proporción de hidratos formados.

40 **Descripción detallada de la presente invención**

La presente invención se refiere al ácido 3-piridil-1-hidroxi-etilidén-1,1-bisfosfónico sódico hemipentahidrato y monohidrato y a las composiciones que



65 **Risedronato sódico**

contienen dichos hemipentahidrato y monohidrato. También se describe un nuevo proceso para la cristalización se-

ES 2 225 481 T3

lectiva del bisfosfonato geminal, risedronato sódico, ácido 3-piridil-1-hidroxietilidén-1,1-bisfosfónico sódico como el hemipentahidrato y como el monohidrato.

5 El risedronato sódico, la sal mono sódica de risedronato, existe en tres estados de hidratación cristalinos: anhidro, mono y hemipentahidrato. Son preferidos el monohidrato y el hemipentahidrato.

El hemipentahidrato es la forma cristalina termodinámicamente preferida bajo las condiciones típicas de proceso, fundamentado en la observación de que los cristales de monohidrato se convertían en la forma hemipentahidrato.

10 El peso de agua en el monohidrato varía desde un 5,0% hasta un 7,1%, de forma más preferida desde un 5,6% hasta un 6,5% y el valor más preferido es un 5,6%. El monohidrato además es caracterizado mediante cristalografía de rayos X en monocristal y mediante análisis termogravimétrico. La forma monohidrato también presenta señales identificables cuando es examinada mediante difracción de rayos X en polvo, calorimetría diferencial de barrido, espectroscopía infrarroja por transformada de Fourier o espectroscopía en el infrarrojo cercano.

15 El peso de agua en el hemipentahidrato varía desde un 11,9% hasta un 13,9%, de forma más preferida desde un 12,5% hasta un 13,2% y el valor más preferido es un 12,9%. El hemipentahidrato además es caracterizado mediante cristalografía de rayos X en monocristal y mediante análisis termogravimétrico. La forma hemipentahidrato también presenta señales identificables cuando es examinada mediante difracción de rayos X en polvo, calorimetría diferencial de barrido, espectroscopía infrarroja por transformada de Fourier o espectroscopía en el infrarrojo cercano.

20 La temperatura de formación de núcleos y la velocidad de cristalización son las variables críticas que controlan la proporción de hidratos formados. La temperatura de formación de núcleos puede controlarse mediante el control de la relación de agua a soluto, la temperatura de solución, y la relación de disolvente orgánico a agua.

25 El risedronato sódico hemipentahidrato es la forma termodinámicamente favorecida bajo las condiciones típicas de proceso descritas. Las composiciones contienen risedronato sódico hidrato que en peso varía desde un 50% hasta un 100%, de forma más preferida desde un 80% hasta un 100%, y la más preferida de todas desde un 90% hasta un 100% de risedronato sódico hemipentahidrato y desde un 50% hasta un 0%, de forma más preferida desde un 20% hasta un 0%, y la más preferida de todas desde un 10% hasta un 0% de risedronato sódico monohidrato.

30 Al alterar las condiciones de proceso como se describe, puede producirse selectivamente la forma de cristal monohidrato. Las composiciones contienen risedronato sódico hidrato que en peso varía desde un 50% hasta un 99%, de forma más preferida desde un 80% hasta un 99%, y la más preferida de todas desde un 95% hasta un 99% de risedronato sódico monohidrato y desde un 50% hasta un 1%, de forma más preferida desde un 20% hasta un 1%, y la más preferida de todas desde un 5% hasta un 1% de risedronato sódico hemipentahidrato.

35 La invención además comprende composiciones farmacéuticas que contienen los compuestos de hemipentahidrato y monohidrato.

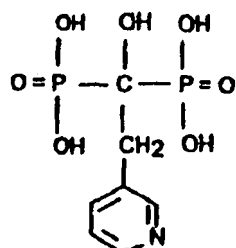
40 Definiciones y uso de términos

Lo siguiente es una lista de definiciones para términos usados en la presente invención:

45 El término "risedronato", como se usa en la presente invención, denota al ácido 3-piridil-1-hidroxietilidén-1,1-bisfosfónico y tiene la siguiente estructura:

El compuesto risedronato es descrito además en la Patente de EE.UU.

50



5.583.122, Benedict *et al.*, cedida a Procter & Gamble, publicada el 10 de Diciembre, 1996, y en "An American Conference, Bisphosphonates: Current Status and future Prospects", The Royal College of Physicians, Londres, Inglaterra, 21-22 Mayo, 1990, organizado por IBC Technical Services.

65 Tal y como se usa en la presente invención, "disolvente", es una sustancia capaz de disolver otra sustancia para formar una solución uniforme. El disolvente puede ser tanto polar como no polar. Los disolventes son seleccionados a partir del grupo formado por alcoholes, ésteres, éteres, cetonas, amidas y nitrilos. El más preferido es el isopropanol.

El Proceso

El proceso conforme a la presente invención se caracteriza porque el proceso descrito en la presente invención se adapta fácilmente a la producción industrial. Los siguientes ejemplos, que no son restrictivos, ilustran los procesos de la presente invención.

El grado de hidratación del ácido 3-piridil-1-hidroxiethylidén-1,1-bisfosfónico sódico se puede controlar mediante la variación de los parámetros de cristalización para controlar la temperatura de formación de núcleos y la velocidad de cristalización. La proporción de las formas de cristal hemipentahidrato frente a monohidrato en el producto se puede controlar eficazmente mediante la variación de la relación de agua a ácido 3-piridil-1-hidroxiethylidén-1,1-bisfosfónico sódico y de la relación de isopropanol a agua, además de la temperatura (véase abajo).

Procedimiento General

Una solución acuosa de ácido 3-piridil-1-hidroxiethylidén-1,1-bisfosfónico sódico a 0-75°C, preferiblemente 25-75°C, de forma más preferida 45-75°C, producirá selectivamente o la forma de cristal monohidrato o la hemipentahidrato dependiendo de las condiciones de cristalización. La temperatura de formación de núcleos y la velocidad de cristalización determinan el hidrato, al variar la relación de agua: isopropanol y al variar la temperatura y la rampa de enfriamiento de la solución acuosa se controlan las proporciones de los estados de hidratación formados.

La Tabla 1 muestra ocho ejemplos de condiciones de reacción que producen selectivamente ácido 3-piridil-1-hidroxiethylidén-1,1-bisfosfónico sódico que contiene proporciones variables de hemipenta frente a monohidrato. El nivel de humedad teórico para el monohidrato es 5,6% y para el hemipentahidrato es 12,9%.

TABLA 1

Ejemplo	Peso de Agua (X = peso del compuesto 2)	Peso de Isopropanol	Temp de Adición IPA (°C)	Rampa de Enfriamiento (°C)	% H2O KF
1	8,72X	2,94X	70	70 mantener	5,7
2	22X	160X@0 °C	70	70-0 en 2 min. Enfriar	5,9
3	7,2X	1,08X	75	75-60 en 4 h 60-25 en 2 h	9,6
4	9X	1,26X	75	75-60 en 4 h 60-25 en 2 h	11,4
5	8,2X	0,9X	60	60 mantener 4 h 60-25 en 2 h	12,3
6	9,5X	1,05X	60	60-25 en 2 h	13,0
7	8,2X	1,39X	60	60 mantener 4 h 60-25 en 2 h	13,0
8	8,2X	1,15X	60	60-25 en 2 h	13,1

Ejemplo 1
Hemipentahidrato

Las condiciones que llevan a la formación de núcleos entre 25-70°C, preferiblemente 50-70°C con una rampa de enfriamiento de 0,1-5°C por minuto, preferiblemente 0,1-2°C por minuto producen el hemipentahidrato. El hemipentahidrato se forma mediante la suspensión de ácido 3-piridil-1-hidroxiethylidén-1,1-bisfosfónico en agua a unos 60°C,

ES 2 225 481 T3

el ajuste del pH a 4,7-5,0 con hidróxido sódico, la adición de isopropanol a la solución resultante, el enfriamiento de la suspensión y la recogida del producto mediante filtración.

Ejemplo 2

5

Monohidrato

Las condiciones que llevan a la formación de núcleos por encima de 45°C, preferiblemente por encima de 55°C con un tiempo apropiado en esa temperatura y sin rampa de enfriamiento o con un rápido enfriamiento producen el monohidrato. Al mantener la solución acuosa de ácido 3-piridil-1-hidroxietilidén-1,1-bisfosfónico sódico a 70°C, el monohidrato cristaliza lentamente y es aislado mediante filtración de los cristales de la solución caliente. Viceversa, el enfriamiento de la solución acuosa de 70°C directamente en isopropanol a 0°C produce también el monohidrato cristalino.

15 *Composiciones*

Los compuestos preparados en la presente invención se pueden emplear en composiciones farmacéuticas. La expresión “composición farmacéutica” quiere decir una fórmula de dosis que se compone de una cantidad segura y eficaz de un ingrediente activo y de excipientes farmacéuticamente aceptables. Las composiciones farmacéuticas descritas en la presente invención se componen de un 0,1% a un 99%, preferiblemente de un 0,5% a un 95% de un ingrediente activo de bisfosfonato, y de un 1% a un 99,9%, preferiblemente de un 5,00% a un 99,90% de excipientes farmacéuticamente aceptables. Para risedronato sódico monohidrato o hemipentahidrato, una composición oral se compone de un 0,25% a un 40%, preferiblemente de un 0,5% a un 30% de un ingrediente activo de risedronato y de un 60% a un 97%, preferiblemente de un 70% a un 99,5% de excipientes farmacéuticamente aceptables.

25

La expresión “cantidad segura y eficaz”, tal y como se emplea en la presente invención quiere decir una cantidad de un compuesto o composición lo suficientemente alta como para modificar de forma categórica y significativa los síntomas y/o afección a tratar, pero lo suficientemente baja como para evitar graves efectos secundarios (en una relación razonable beneficio/riesgo), en el ámbito de saludable como criterio médico. La cantidad segura y eficaz de un ingrediente activo para emplearse en el método de la presente invención variará en función de la afección concreta a tratar, la edad y el estado físico del paciente a tratar, la gravedad de la afección, la duración del tratamiento, la existencia de terapia simultánea, el ingrediente activo concreto que se emplea, los excipientes farmacéuticamente aceptables utilizados en concreto, y factores similares con el conocimiento y pericia del médico asistente.

35

La expresión “ingrediente activo de risedronato” incluye el risedronato, sales de risedronato, y ésteres de risedronato o cualquiera de sus mezclas. Cualquier sal o éster de risedronato farmacéuticamente aceptable y no tóxico se puede emplear como ingrediente activo de risedronato en las fórmulas de dosis de la presente invención. Las sales de risedronato pueden ser sales de adición de ácido, en particular para el risedronato el hidrocloreuro, pero se puede emplear cualquier sal ácida farmacéuticamente aceptable, orgánica o inorgánica no tóxica. Además, se pueden emplear las sales formadas con el grupo del ácido fosfónico, entre las que se incluyen sales de metales alcalinos (K, Na) y sales de metales alcalinotérreos (Ca, Mg), con preferencia para las sales de Ca y Na.

40

Particularmente, otros ésteres de bisfosfonato adecuados para emplearse como ingrediente activo en la presente invención son los ésteres alquílicos C_1 - C_{18} de cadena lineal o cadena ramificada, que incluyen, pero no se limitan a metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, amilo, hexilo, heptilo, octilo, nonilo, decilo, laurilo, miristilo, cetilo y estearilo; ésteres alquénlicos C_2 - C_{18} de cadena lineal o ramificada, que incluyen, pero no se limitan a vinilo, alquilo, undecenilo y linolenilo; ésteres cicloalquílicos C_3 - C_8 , que incluyen, pero no se limitan a ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y ciclooctilo; ésteres arílicos, que incluyen, pero no se limitan a fenilo, toluilo, xililo y naftilo; ésteres alicíclicos, que incluyen, pero no se limitan a mentilo; y ésteres aralquílicos, que incluyen, pero no se limitan a bencilo y fenetilo.

50

La expresión “excipientes farmacéuticamente aceptables” tal y como se usa en la presente invención, incluye cualquier material fisiológicamente inerte y farmacológicamente inactivo conocido en la técnica, que sea compatible con las características físicas y químicas del ingrediente activo particular seleccionado para ser usado. Los excipientes farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a polímeros, resinas, plastificadores, cargas, lubricantes, aglutinantes, desintegrantes, disolventes, codisolventes, sistemas reguladores, surfactantes, conservantes, agentes edulcorantes, agentes saborizantes, colorantes para industria farmacéutica y pigmentos. Todos o parte de los excipientes farmacéuticamente aceptables incluidos en las composiciones farmacéuticas descritas en la presente invención se usan para preparar la capa de revestimiento que es utilizada en las fórmulas de dosis orales nuevas descritas en la presente invención.

60

La expresión “fórmula de dosis oral” tal y como se usa en la presente invención, quiere decir cualquier composición farmacéutica destinada para ser administrada al estómago de una persona a través de la boca de dicha persona.

65

Como se expuso más arriba, los excipientes farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a polímeros, resinas, plastificantes, cargas, lubricantes, aglutinantes, desintegrantes, disolventes, codisolventes, tensioactivos, conservantes, agentes edulcorantes, agentes saborizantes, sistemas tampones, colorantes para industria farmacéutica y pigmentos.

ES 2 225 481 T3

El disolvente preferido es agua.

5 Los agentes saborizantes que son útiles en la presente invención incluyen los descritos en *Remington's Pharmaceutical Sciences*, Edición nº. 18, Mack Publishing Company, 1990, pág. 1288-1300, incluido como referencia en la presente invención. Los colorantes o pigmentos que son útiles en la presente invención incluyen aquéllos descritos en *Handbook of Pharmaceutical Excipients*, Segunda Edición pág. 126-134, 1994 por la American Pharmaceutical Association & the Pharmaceutical Press, incluido como referencia en la presente invención.

10 Los codisolventes preferidos incluyen, pero no se limitan a etanol, glicerina, propilenglicol, polietilenglicol.

Los sistemas reguladores preferidos incluyen, pero no se limitan a acetato potásico, ácidos bórico, carbónico, fosfórico, succínico, málico, tartárico, cítrico, acético, benzoico, láctico, glicérico, glucónico, glutárico y glutámico. Son especialmente preferidos los ácidos fosfórico, tartárico y cítrico y el acetato potásico.

15 Los tensioactivos preferidos incluyen, pero no se limitan a ésteres de ácidos grasos de polioxietileno sorbitan, éteres monoalquílicos de polioxietileno, monoésteres de sacarosa y ésteres y éteres de lanolina.

20 Los conservantes preferidos incluyen, pero no se limitan a fenol, ésteres alquílicos de ácido parahidroxibenzoico, ácido benzoico y sus sales, ácido bórico y sus sales, ácido sórbico y sus sales, clorbutanol, alcohol bencílico, timentosal, nitromersol, cloruro de benzalconio, cloruro de cetilpiridinio, metilparabén y propilparabén. Son especialmente preferidos las sales de ácido benzoico, cloruro de cetilpiridinio, metilparabén y propilparabén.

25 Los edulcorantes preferidos incluyen, pero no se limitan a sacarosa, glucosa, sacarina y aspartamo. Son especialmente preferidas sacarosa y sacarina.

Los aglutinantes preferidos incluyen, pero no se limitan a metilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, hidroxipropilmetilcelulosa, carbomero, povidona, acacia, goma guar, goma xantán y tragacanto. Son especialmente preferidos metilcelulosa, carbomero, goma xantán, goma guar, povidona y carboximetilcelulosa sódica.

30 Las cargas preferidas incluyen, pero no se limitan a lactosa, sacarosa, maltodextrina, manitol, almidón y celulosa microcristalina.

Los plastificantes preferidos incluyen, pero no se limitan a polietilenglicol, propilenglicol, ftalato de dibutilo, y aceite de ricino, monoglicéridos acetilados, y triacetina.

35 Los lubricantes preferidos incluyen, pero no se limitan a estearato de magnesio, ácido esteárico, y talco.

40 Los desintegrantes preferidos incluyen, pero no se limitan a crosopovidona, carboximetil-almidón de sodio, almidón-glicolato sódico, carboximetil-celulosa de sodio, ácido alginico, arcillas, y resinas de intercambio iónico.

45 Los polímeros preferidos incluyen, pero no se limitan a hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) sola y/o en combinación con hidroxipropilcelulosa (HPC), carboximetilcelulosa, resinas acrílicas como es Eudragit® RL30D, fabricada por Rohm Pharma GmbH Weiderstadt, Alemania Occidental, metilcelulosa, etilcelulosa, y polivinilpirrolidona u otros preparados de capa de revestimiento disponibles comercialmente como es Dri-Klear, fabricado por Crompton & Knowles Corp., Mahwah, Nueva Jersey u Opadry fabricado por Colorcon, West Point, Pennsylvania.

50 Otras formulaciones que se puedan emplear para administrar el ingrediente activo de bisfosfonato. Tales formulaciones incluyen, pero no se limitan a formulaciones de gel como se describe en los documentos WO97/29754 y EP 0407344; formulaciones efervescentes como se describe en el documento WO97/44017; formulaciones iontoforéticas como se describe en la Patente de EE.UU. 5.730.715; y formulaciones transdérmicas como se describe en el documento EP 0407345.

55 Las composiciones de la presente invención permiten mayor flexibilidad en la administración de dosis y en los intervalos de dosificación. Por ejemplo, las composiciones de la presente invención pueden ser dosificadas diaria, semanal, bisemanal o mensualmente. La cantidad segura y eficaz variará en función de la afección concreta a tratar, la edad y el estado físico del paciente a tratar, la gravedad de la afección, la duración del tratamiento, y la existencia de terapia simultánea.

60

65

REIVINDICACIONES

5 1. Un proceso para producir selectivamente ácido 3-piridil-1-hidroxietilidén-1,1-bisfosfónico sódico hemipentahidrato y monohidrato, que consta de las etapas de:

a) proveer una solución acuosa de ácido 3-piridil-1-hidroxietilidén-1,1-bisfosfónico sódico;

b) calentar la solución acuosa hasta una temperatura que varía desde unos 45°C hasta unos 75°C;

10 c) añadir un disolvente a la solución acuosa **caracterizada** por que el disolvente es seleccionado a partir del grupo formado por alcoholes, ésteres, éteres, cetonas, amidas y nitrilos; y

d) opcionalmente enfriar la solución acuosa.

15 2. El proceso de la Reivindicación 1, **caracterizado** porque la solución acuosa se calienta hasta una temperatura que varía desde unos 55°C hasta unos 75°C.

20 3. El proceso de la Reivindicación 1, **caracterizado** porque la solución acuosa se calienta hasta unos 70°C y la solución acuosa no se enfría.

4. El proceso de la Reivindicación 1, **caracterizado** porque la solución acuosa se calienta hasta una temperatura que varía desde unos 50°C hasta unos 70°C.

25 5. El proceso de la Reivindicación 4, **caracterizado** porque la solución acuosa se enfría a una velocidad que varía desde unos 0,1°C a unos 2°C por minuto.

6. El proceso de la Reivindicación 1, **caracterizado** porque la solución acuosa se calienta hasta unos 60°C y luego se enfría hasta unos 25°C en unas 2 horas.

30 7. El proceso de la Reivindicación 1, **caracterizado** porque la solución acuosa se calienta hasta unos 60°C y se mantiene en unos 60°C durante unas 4 horas, luego se enfría hasta unos 25°C en unas 2 horas.

35 8. El proceso conforme a cualquiera de las reivindicaciones precedentes, **caracterizado** porque el disolvente es isopropanol.

9. Una composición farmacéutica que contiene ácido 3-piridil-1-hidroxietilidén-1,1-bisfosfónico sódico, **caracterizada** porque el ácido 3-piridil-1-hidroxietilidén-1,1-bisfosfónico sódico varía desde un 50% hasta menos de un 100% en hemipentahidrato y desde un 50% hasta más de un 0% en monohidrato.

40 10. La composición farmacéutica de la Reivindicación 9, **caracterizada** porque el ácido 3-piridil-1-hidroxietilidén-1,1-bisfosfónico sódico varía desde un 90% hasta menos de un 100% en hemipentahidrato y desde un 10% hasta más de un 0% en monohidrato.