



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 358 269**

51 Int. Cl.:
A61K 31/663 (2006.01)
A61P 19/10 (2006.01)
C07F 9/38 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **05791142 .2**
96 Fecha de presentación : **23.08.2005**
97 Número de publicación de la solicitud: **1713489**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **25.10.2006**

54 Título: **Forma cristalina del ibandronato sódico y procedimientos para su preparación.**

30 Prioridad: **23.08.2004 US 604026 P**
16.06.2005 US 690867 P

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
09.05.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
09.05.2011

73 Titular/es:
TEVA PHARMACEUTICAL INDUSTRIES Ltd.
5 Basel Street P.O. Box 3190
49131 Petah Tiqva, IL

72 Inventor/es: **Lifshitz-Liron, Revital;**
Bayer, Thomas y
Aronhime, Judith

74 Agente: **Curell Aguilá, Marcelino**

ES 2 358 269 T3

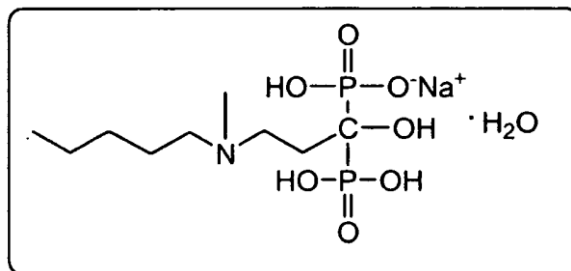
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar 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**CAMPO DE LA INVENCION**

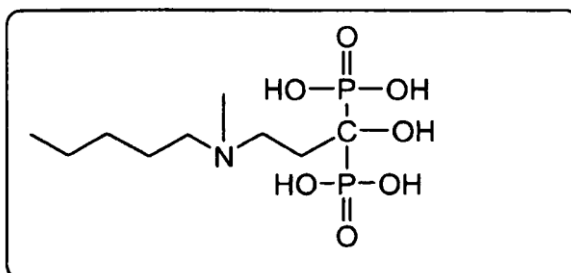
La presente invención se refiere a la química del estado sólido del ibandronato sódico.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

- 5 La fórmula empírica del ibandronato sódico es $C_9H_{22}NO_7P_2Na \cdot H_2O$. El nombre químico del ibandronato sódico es sal monosódica de ácido (1-hidroxi-3-(N-metil-N-pentilamino)propilidén)bisfosfónico. La estructura química del ibandronato sódico es la siguiente:



La estructura química del ácido ibandrónico (IBD-Ac) es la siguiente:



10

El ibandronato sódico es un bisfosfonato nitrogenado de tercera generación caracterizado porque presenta una cadena lateral de amina terciaria alifática. El ibandronato sódico es un polvo blanco.

La patente US nº 4.972.814 da a conocer derivados de ácido difosfónico, procedimiento para la preparación de los mismos y composiciones farmacéuticas que los contienen.

- 15 Boniva® (ibandronato sódico) fue desarrollado por Hoffmann-La Roche para el tratamiento de trastornos óseos tales como la hipercalcemia por tumor maligno, osteolisis, enfermedad de Paget, osteoporosis y enfermedad ósea metastásica. Se encuentra disponible como inyección intravenosa administrada cada 2 a 3 meses y como formulación oral.

- 20 Boniva® es asimismo comercializado en Europa bajo el nombre Bondronat® para complicaciones óseas relacionadas con el cáncer. El Bondronat® se encuentra disponible en ampolla con 1 ml de concentrado de solución para infusión que contiene 1,125 mg de monohidrato de sal de ibandronato monosódico, correspondiente a 1 mg de ácido ibandrónico.

- 25 La presente invención se refiere a las propiedades físicas del estado sólido del ibandronato sódico. Estas propiedades pueden modificarse mediante el control de las condiciones bajo las que se obtiene ibandronato sódico en forma sólida. Entre las propiedades físicas del estado sólido se incluyen, por ejemplo, la fluidez del sólido molido. La fluidez afecta a la facilidad con la que se manipula el material durante el procesamiento para formar un producto farmacéutico. En el caso de que las partículas del compuesto en polvo no fluyan fácilmente, un especialista en formulación necesitará utilizar deslizantes, tales como dióxido de silicio coloidal, talco, almidón o fosfato cálcico tribásico.

- 30 Otra propiedad del estado sólido importante de un compuesto farmacéutico es su tasa de disolución en un líquido acuoso. La tasa de disolución de un principio activo en el líquido estomacal de un paciente puede presentar consecuencias terapéuticas debido a que impone un límite superior a la tasa a la que el principio activo administrado oralmente puede alcanzar el flujo sanguíneo del paciente. La tasa de disolución también se somete a consideración en jarabes de formulación, elixires y otros medicamentos líquidos. La forma de estado sólido de un compuesto también puede afectar a su comportamiento al compactarse y a su estabilidad de almacenamiento.

5 Dichas características físicas prácticas resultan influidas por la conformación y orientación de las moléculas en la célula unitaria, que define una forma polimórfica particular de una sustancia. La forma polimórfica puede dar lugar a un comportamiento térmico diferente al comportamiento del material amorfo o de otra forma polimórfica. El comportamiento térmico se mide en el laboratorio mediante técnicas tales como el punto de fusión capilar, el análisis termogravimétrico (TGA) y la calorimetría de escaneo diferencial (DSC) y puede utilizarse para distinguir algunas formas polimórficas de otras. Una forma polimórfica particular puede asimismo dar lugar a propiedades espectroscópicas definidas que pueden ser detectables mediante cristalografía de rayos x de los polvos, espectrometría RMN-¹³C de estado sólido y espectrometría de infrarrojos.

10 Generalmente, el sólido cristalino presenta una estabilidad química y física mejorada respecto a la forma amorfa, y se forma con una cristalinidad baja. Pueden asimismo mostrar una solubilidad, higroscopicidad, propiedades en masa y/o fluidez mejorados.

15 El descubrimiento de nuevas formas polimórficas de un compuesto farmacéuticamente útil proporciona una nueva oportunidad de mejorar las características de comportamiento de un producto farmacéutico. Amplía el repertorio de materiales del que dispone un científico de formulación para diseñar, por ejemplo, una forma de dosificación farmacéutica de un fármaco con un perfil de liberación dirigido u otra característica deseada. Resultan necesarias en la técnica formas polimórficas adicionales de ibandronato sódico.

SUMARIO DE LA INVENCION

En un aspecto, la presente invención proporciona nuevas formas cristalinas de ibandronato sódico.

20 La presente invención proporciona ibandronato sódico cristalino sólido denominado Forma QQ, caracterizado por reflexiones de difracción de rayos X de polvo en 6,2, 25,9, 26,7, 31,1 y 37,2 ± 0,2 grados dos-theta.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGUAS

La figura 1 es un difractograma de rayos X de polvo de ibandronato sódico Forma C.

La figura 2 es un difractograma de rayos X de polvo de ibandronato sódico Forma D.

La figura 3 es un difractograma de rayos X de polvo de ibandronato sódico Forma E.

25 La figura 4 es un difractograma de rayos X de polvo de ibandronato sódico Forma F.

La figura 5 es un difractograma de rayos X de polvo de ibandronato sódico Forma G.

La figura 6 es un difractograma de rayos X de polvo de ibandronato sódico Forma H.

La figura 7 es un difractograma de rayos X de polvo de ibandronato sódico Forma J.

La figura 8 es un difractograma de rayos X de polvo de ibandronato sódico Forma K.

30 La figura 9 es un difractograma de rayos X de polvo de ibandronato sódico Forma K2.

La figura 10 es un difractograma de rayos X de polvo de ibandronato sódico Forma K3.

La figura 11 es un difractograma de rayos X de polvo de ibandronato sódico Forma Q.

La figura 12 es un difractograma de rayos X de polvo de ibandronato sódico Forma Q1.

La figura 12a es un difractograma de rayos X de polvo de ibandronato sódico Forma Q1.

35 La figura 13 es un difractograma de rayos X de polvo de ibandronato sódico Forma Q2.

La figura 13a es un difractograma de rayos X de polvo de ibandronato sódico Forma Q2.

La figura 14 es un difractograma de rayos X de polvo de ibandronato sódico Forma Q3.

La figura 15 es un difractograma de rayos X de polvo de ibandronato sódico Forma Q4.

La figura 16 es un difractograma de rayos X de polvo de ibandronato sódico Forma Q5.

40 La figura 17 es un difractograma de rayos X de polvo de ibandronato sódico Forma Q6.

La figura 18 es un difractograma de rayos X de polvo de ibandronato sódico Forma QQ.

La figura 19 es un difractograma de rayos X de polvo de ibandronato sódico Forma R.

La figura 20 es un difractograma de rayos X de polvo de ibandronato sódico Forma S.

La figura 20a es un difractograma de rayos X de polvo de ibandronato sódico Forma S.

La figura 21 es un difractograma de rayos X de polvo de ibandronato sódico Forma T.

La figura 22 es un difractograma de rayos X de polvo de ibandronato sódico amorfo.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

5 La presente invención proporciona nuevas formas cristalinas de ibandronato sódico. En una forma de realización, la presente invención proporciona cada forma cristalina sustancialmente libre de otras formas cristalinas, es decir, que no contiene más de aproximadamente 5% de otras formas cristalinas. También puede proporcionarse el ibandronato en forma de solvato de ibandronato sódico. El intervalo de contenidos de solvente para dichos solvatos se define a continuación:

Forma de solvato	Intervalo de contenido de solvente (en peso)
1/3 etanolato:	4% a 5%
monoetanolato	8% a 12%
hemibutanolato	8% a 10%

10

Entre las formas solvato del ibandronato sódico están comprendidos alcoholatos de ibandronato sódico cristalino sólido, tales como etanolato de ibandronato sódico cristalino sólido, monoetanolato y hemietanolato de ibandronato sódico cristalino sólido, butanolato de ibandronato sódico cristalino sólido y hemibutanolato de ibandronato sódico cristalino sólido.

15

La Forma C está caracterizada porque presenta reflexiones de difracción de rayos X de polvo en 4,7, 5,0, 17,2, 18,3 y 19,5 ± 0,2 grados dos-theta. La Forma C puede estar además caracterizada porque presenta reflexiones de difracción de rayos X de polvo en 17,6, 19,7, 20,2, 20,6 y 23,8 ± 0,2 grados dos-theta. La figura 1 representa un diagrama representativo de difracción de rayos X de polvo para la Forma C. La Forma C puede ser un monohidrato y/o un monoetanolato. La Forma C puede caracterizarse adicionalmente mediante TGA, mostrando una pérdida de peso de entre aproximadamente 15% y aproximadamente 16%.

20

La Forma D está caracterizada porque presenta reflexiones de difracción de rayos X de polvo en 4,8, 9,3, 18,5, 23,1 y 36,1 ± 0,2 grados dos-theta. La Forma D puede caracterizarse adicionalmente por reflexiones de difracción de rayos X de polvo en 15,3, 19,9, 26,3, 27,2 y 30,4 ± 0,2 grados dos-theta. La figura 2 representa un diagrama representativo de difracción de rayos X de polvo para la Forma D. La Forma D puede ser un hexahidrato. La Forma D puede caracterizarse adicionalmente mediante TGA, mostrando una pérdida de peso de entre aproximadamente 24% y aproximadamente 26%.

25

La Forma E está caracterizada porque presenta reflexiones de difracción de rayos X de polvo en 4,6, 4,8, 5,3, 9,3 y 34,7 ± 0,2 grados dos-theta. La Forma E puede caracterizarse adicionalmente por reflexiones de difracción de rayos X de polvo en 18,6, 23,3, 24,5, 27,1 y 30,1 ± 0,2 grados dos-theta. La figura 3 representa un diagrama representativo de difracción de rayos X de polvo para la Forma E. La Forma E puede ser un hemibutanolato y/o un sesquihidrato. La Forma E puede caracterizarse además mediante TGA, mostrando una pérdida de peso de entre aproximadamente 14% y aproximadamente 21%.

30

La Forma F está caracterizada porque presenta reflexiones de difracción de rayos X de polvo en 4,9, 5,1, 6,0, 20,0 y 36,4 ± 0,2 grados dos-theta. La Forma F puede estar además caracterizada porque presenta reflexiones de difracción de rayos X de polvo en 18,6, 26,0, 28,5, 30,4, y 31,3 ± 0,2 grados dos-theta. La figura 4 representa un diagrama representativo de difracción de rayos X de polvo para la Forma F. La Forma F puede caracterizarse adicionalmente mediante TGA, mostrando una pérdida de peso de entre aproximadamente 10% y aproximadamente 32%.

35

La Forma G está caracterizada porque presenta reflexiones de difracción de rayos X de polvo en 4,7, 9,2, 17,4, 18,4 y 19,9 ± 0,2 grados dos-theta. La Forma G puede caracterizarse adicionalmente por reflexiones de difracción de rayos X de polvo para la Forma G. La forma G puede ser un hexahidrato. La figura 5 muestra un diagrama representativo de reflexiones de difracción de rayos X de polvo en 10,1, 15,2, 18,7, 26,3 y 27,1 ± 0,2 grados dos-theta. La Forma G puede caracterizarse adicionalmente mediante TGA, mostrando una pérdida de peso de entre aproximadamente 22% y aproximadamente 25%.

40

La Forma H se caracteriza por reflexiones de difracción de rayos X de polvo en 4,8, 5,7, 17,3, 19,5 y 26,0 ± 0,2 grados dos-theta. El ibandronato sódico Forma H puede caracterizarse adicionalmente por reflexiones de difracción de rayos X de polvo en 18,5, 20,1, 23,8, 31,1 y 37,1 ± 0,2 grados dos-theta. La figura 6 representa un diagrama representativo de difracción de rayos X de polvo para la Forma H. La Forma H puede caracterizarse adicionalmente mediante TGA, mostrando una pérdida de peso de entre aproximadamente 13% y aproximadamente 16%.

45

La Forma J se caracteriza por reflexiones de difracción de rayos X de polvo en 4,6, 9,2, 18,3, 19,6 y 25,6 ± 0,2 grados dos-theta. La Forma J puede caracterizarse adicionalmente por reflexiones de difracción de rayos X de polvo en 17,5, 18,9, 21,7, 22,9 y 29,5 ± 0,2 grados dos-theta. La figura 7 muestra un diagrama representativo de difracción de rayos X

50

de polvo para la Forma J. La Forma J puede ser un hexahidrato. La Forma J puede caracterizarse adicionalmente mediante TGA, mostrando una pérdida de peso de entre aproximadamente 22% y aproximadamente 23%.

5 La Forma K se caracteriza por reflexiones de difracción de rayos X de polvo en 5,0, 5,9, 17,2, 20,0 y $25,9 \pm 0,2$ grados dos-theta. La Forma K puede caracterizarse adicionalmente por reflexiones de difracción de rayos X de polvo en 18,5, 19,7, 21,4, 26,5 y $31,1 \pm 0,2$ grados dos-theta. La figura 8 representa un diagrama representativo de difracción de rayos X de polvo para la Forma K. La Forma K puede ser un sesquihidrato. La Forma K puede caracterizarse adicionalmente mediante TGA, mostrando una pérdida de peso de entre aproximadamente 10% y aproximadamente 15%.

10 La Forma K2 se caracteriza por reflexiones de difracción de rayos X de polvo en 5,1, 6,1, 17,3, 20,1 y $21,5 \pm 0,2$ grados dos-theta. La Forma K puede caracterizarse adicionalmente por reflexiones de difracción de rayos X de polvo en 18,6, 19,6, 26,1, 26,8 y $31,1 \pm 0,2$ grados dos-theta. La figura 9 representa un diagrama representativo de difracción de rayos X de polvo para la Forma K2. La Forma K2 puede ser un sesquihidrato. La Forma K2 puede caracterizarse adicionalmente mediante TGA, mostrando una pérdida de peso de entre aproximadamente 9% y aproximadamente 10%.

15 La Forma K3 se caracteriza por reflexiones de difracción de rayos X de polvo en 5,1, 6,2, 17,3, 19,7 y $20,1 \pm 0,2$ grados dos-theta. La Forma K3 puede caracterizarse adicionalmente por reflexiones de difracción de rayos X de polvo en 18,5, 21,5, 23,8, 25,8 y $31,1 \pm 0,2$ grados dos-theta. La figura 10 representa un diagrama representativo de difracción de rayos X de polvo para la Forma K3. La Forma K3 puede caracterizarse adicionalmente mediante TGA, mostrando una pérdida de peso de entre aproximadamente 7% y aproximadamente 8%.

20 La Forma Q está caracterizada porque presenta reflexiones de difracción de rayos X de polvo en 5,0, 6,1, 17,2, 25,7 y $30,9 \pm 0,2$ grados dos-theta. La Forma Q puede caracterizarse adicionalmente por reflexiones de difracción de rayos X de polvo en 16,8, 21,4, 26,7, 29,1 y $36,9 \pm 0,2$ grados dos-theta. La figura 11 representa un diagrama representativo de difracción de rayos X de polvo para la Forma Q. La Forma Q puede encontrarse en una forma comprendida en el rango de monohidrato a hexahidrato. La Forma Q puede caracterizarse adicionalmente mediante TGA, mostrando una pérdida de peso de entre aproximadamente 5% y aproximadamente 25%.

25 La Forma Q1 se caracteriza por reflexiones de difracción de rayos X de polvo en 4,7, 6,0, 17,2, 26,2 y $31,0 \pm 0,2$ grados dos-theta. La Forma Q1 puede caracterizarse adicionalmente por reflexiones de difracción de rayos X de polvo en 19,5, 21,4, 25,8, 29,1 y $37,1 \pm 0,2$ grados dos-theta. Las figuras 12 y 12a muestran diagramas representativos de difracción de rayos X de polvo para la Forma Q1. La Forma Q1 puede encontrarse en una forma comprendida en el rango de un dihidrato a un trihidrato. La Forma Q1 puede caracterizarse adicionalmente mediante TGA, mostrando una pérdida de peso de entre aproximadamente 9% y aproximadamente 16%.

30 La Forma Q2 se caracteriza por reflexiones de difracción de rayos X de polvo en 4,9, 6,2, 25,9, 31,0 y $37,1 \pm 0,2$ grados dos-theta. La Forma Q2 puede caracterizarse adicionalmente por reflexiones de difracción de rayos X de polvo en 16,9, 17,3, 19,0, 26,6 y $29,2 \pm 0,2$ grados dos-theta. Las figuras 13 y 13a representan diagramas representativos de difracción de rayos X de polvo para la Forma Q2. La Forma Q2 puede encontrarse en una forma comprendida en el rango de un dihidrato a un trihidrato. La Forma Q2 puede caracterizarse adicionalmente mediante TGA, mostrando una pérdida de peso de entre aproximadamente 8% y aproximadamente 17%.

40 La Forma Q3 se caracteriza por reflexiones de difracción de rayos X de polvo en 5,9, 17,1, 19,6, 20,2 y $21,3 \pm 0,2$ grados dos-theta. La Forma Q3 puede caracterizarse adicionalmente por reflexiones de difracción de rayos X de polvo en 18,0, 18,5, 23,6, 24,7 y $30,8 \pm 0,2$ grados dos-theta. La figura 14 representa un diagrama representativo de difracción de rayos X de polvo para la Forma Q3. La Forma Q3 puede caracterizarse adicionalmente mediante TGA, mostrando una pérdida de peso de entre aproximadamente 7% y aproximadamente 9%.

45 La Forma Q4 se caracteriza por reflexiones de difracción de rayos X de polvo en 6,1, 17,2, 19,6, 20,3 y $21,4 \pm 0,2$ grados dos-theta. La Forma Q4 puede caracterizarse adicionalmente por reflexiones de difracción de rayos X de polvo en 16,9, 18,1, 18,5, 23,7 y $24,8 \pm 0,2$ grados dos-theta. La figura 15 representa un diagrama representativo de difracción de rayos X de polvo para la Forma Q4. La Forma Q4 puede caracterizarse adicionalmente mediante TGA, mostrando una pérdida de peso de entre aproximadamente 7% y aproximadamente 8%.

50 La Forma Q5 se caracteriza por reflexiones de difracción de rayos X de polvo en 6,1, 17,2, 19,6, 20,1 y $21,5 \pm 0,2$ grados dos-theta. La Forma Q5 puede caracterizarse adicionalmente por reflexiones de difracción de rayos X de polvo en 16,8, 24,7, 25,7, 29,0 y $30,9 \pm 0,2$ grados dos-theta. La figura 16 representa un diagrama representativo de difracción de rayos X de polvo para la Forma Q5. La Forma Q5 puede caracterizarse adicionalmente mediante TGA, mostrando una pérdida de peso de entre aproximadamente 5% y aproximadamente 11%.

55 La Forma Q6 se caracteriza por reflexiones de difracción de rayos X de polvo en 6,1, 17,3, 19,6, 21,5 y $30,8 \pm 0,2$ grados dos-theta. La Forma Q6 puede caracterizarse adicionalmente por reflexiones de difracción de rayos X de polvo en 16,9, 20,2, 25,6, 26,9 y $29,1 \pm 0,2$ grados dos-theta. La figura 17 representa un diagrama representativo de difracción de rayos X de polvo para la Forma Q6. La Forma Q6 puede caracterizarse adicionalmente mediante TGA, mostrando una pérdida de peso de entre aproximadamente 9% y aproximadamente 10%.

En otra forma de realización, la presente invención proporciona una forma cristalina sólida de ibandronato sódico denominada Forma QQ. La Forma QQ se caracteriza por reflexiones de difracción de rayos X de polvo en 6,2, 25,9,

26,7, 31,1 y 37,2 ± 0,2 grados dos-theta. La Forma QQ puede caracterizarse adicionalmente por reflexiones de difracción de rayos X de polvo en 16,9, 17,3, 21,5, 24,7 y 29,2 ± 0,2 grados dos-theta. La Forma QQ puede caracterizarse adicionalmente por reflexiones de difracción de rayos X de polvo en 16,9, 17,3, 21,5, 24,7 y 29,2 ± 0,2 grados dos-theta. La figura 18 representa un diagrama representativo de difracción de rayos X de polvo para la Forma QQ. Esta forma cristalina no se transforma en otras formas polimórficas en más de 5% durante el almacenamiento, por ejemplo bajo 100% de humedad relativa a 40°C durante 3 días. La Forma QQ también presenta una distribución de tamaños de partícula no superior a 100 µm, preferentemente no superior a 60 µm. La Forma Q2 puede encontrarse comprendida en el rango de monohidrato a trihidrato. La Forma QQ puede caracterizarse adicionalmente mediante TGA, mostrando una pérdida de peso de entre aproximadamente 5% y aproximadamente 12%.

Puede utilizarse un microscopio óptico para observar y evaluar directamente el tamaño máximo y forma de las partículas. Puede colocarse una suspensión de material (en forma de muestra en silicona líquida) sobre un portaobjetos y observarse con diferentes lentes del microscopio. El tamaño de las partículas puede estimarse con una regla interna calibrada.

La forma R se caracteriza por reflexiones de difracción de rayos X de polvo en 5,3, 6,0, 17,2, 18,7 y 20,0 ± 0,2 grados dos-theta. La Forma R puede caracterizarse adicionalmente por reflexiones de difracción de rayos X de polvo en 20,5, 25,0, 26,5, 29,1 y 31,0 ± 0,2 grados dos-theta. La figura 19 representa un diagrama representativo de difracción de rayos X de polvo para la Forma R. La Forma R puede ser un hemietanolato y/o un monohidrato. La Forma R puede caracterizarse adicionalmente mediante TGA, mostrando una pérdida de peso de entre aproximadamente 10% y aproximadamente 11%.

La Forma S se caracteriza por reflexiones de difracción de rayos X de polvo en 4,8, 5,1, 5,3, 5,4 y 6,1 ± 0,2 grados dos-theta. La Forma S puede caracterizarse adicionalmente por reflexiones de difracción de rayos X de polvo en 10,5, 21,0, 26,3, 33,0 y 38,2 ± 0,2 grados dos-theta. Las figuras 20 y 20a representan diagramas representativos de difracción de rayos X de polvo para la Forma S. La Forma S puede ser un hemietanolato y/o un hemihidrato. La Forma S puede caracterizarse adicionalmente mediante TGA, mostrando una pérdida de peso de entre aproximadamente 11% y aproximadamente 12%.

La Forma T se caracteriza por reflexiones de difracción de rayos X de polvo en 6,2, 15,7, 26,3, 32,6 y 35,6 ± 0,2 grados dos-theta. La Forma T puede caracterizarse adicionalmente por reflexiones de difracción de rayos X de polvo en 17,6, 19,4, 26,9, 31,7 y 38,7 ± 0,2 grados dos-theta. La figura 21 representa un diagrama representativo de difracción de rayos X de polvo para la Forma T. La Forma T puede caracterizarse adicionalmente mediante TGA, mostrando una pérdida de peso de entre aproximadamente 5% y aproximadamente 7%.

La figura 22 representa un diagrama representativo de difracción de rayos X de polvo para el ibandronato sódico amorfo. La forma amorfa puede caracterizarse adicionalmente mediante TGA, mostrando una pérdida de peso de entre aproximadamente 6,8 y aproximadamente 24,4%.

Las formas cristalinas del ibandronato sódico pueden prepararse utilizando procedimientos que incluyen las etapas que consisten en disolver ibandronato sódico y aislar la forma cristalina del ibandronato sódico de la mezcla de reacción.

Los procedimientos para preparar formas cristalinas de ibandronato sódico pueden incluirse las etapas que consisten en combinar hidróxido sódico con ácido ibandrónico, preferentemente ácido ibandrónico amorfo, con un solvente y aislar la forma cristalina del ibandronato sódico de la combinación. El solvente puede ser un solvente orgánico, tal como una cetona o éster C₃-C₇, un alcohol C₁-C₃, o acetonitrilo; agua, o una mezcla de los mismos. Entre los solventes preferentes para la utilización en la presente forma de realización de la presente invención se incluyen acetona, metanol, etanol, isopropanol, acetonitrilo, agua y mezclas de los mismos. El hidróxido sódico puede ser sólido, acuoso o, preferentemente, el hidróxido sódico se encuentra en solución en el solvente con el que se combinan el hidróxido sódico y el ácido ibandrónico. El ibandronato sódico cristalino preferentemente se precipita de una solución que presenta un pH de entre aproximadamente 3 y aproximadamente 5, preferentemente de aproximadamente 4.

La combinación inicial puede ser, y habitualmente es, una solución. Los procedimientos pueden comprender además combinar la solución con un antisolvente. Tal como se utiliza en la presente memoria, un antisolvente es un líquido que provoca que una sustancia X precipite de una solución más rápidamente o en mayor grado de lo que precipitaría X de la misma solución bajo las mismas condiciones aunque sin el antisolvente. Puede añadirse una solución a un antisolvente, o viceversa. El antisolvente puede añadirse gota a gota o todo de una vez. El antisolvente puede ser, por ejemplo, un solvente orgánico, incluyendo una cetona o éster C₃-C₇, tal como una acetona; un alcohol C₁-C₄, tal como metanol, etanol, isopropanol, 1-butanol ó 2-butanol; DMSO; acetonitrilo, tetrahidrofurano; o un hidrocarburo saturado cíclico o acíclico C₅-C₇, tal como hexano.

Los procedimientos también pueden comprender calentar la combinación (que puede ser una solución) y/o enfriar la combinación. Por ejemplo, la combinación puede calentarse hasta una temperatura superior a la ambiente, hasta una temperatura de entre aproximadamente 50°C y aproximadamente 130°C, preferentemente a aproximadamente la temperatura de reflujo. La combinación puede enfriarse hasta una temperatura de entre aproximadamente la ambiente y aproximadamente 0°C, preferentemente a aproximadamente la temperatura ambiente. La solución puede enfriarse inmediatamente o por etapas. En el caso de que se utilice un etapa de enfriamiento con los procedimientos iniciados

con ácido ibandrónico y NaOH, la solución preferentemente se enfría en etapas, más preferentemente enfriando en primer lugar hasta la temperatura ambiente y después enfriando adicionalmente con un baño de hielo.

5 Preferentemente, la combinación es una solución y la solución se agita durante una o más etapas para facilitar la preparación completa. Preferentemente, la solución se agita durante una o más etapas durante aproximadamente 10 minutos a aproximadamente 72 horas, preferentemente entre aproximadamente una hora y aproximadamente 20 horas, más preferentemente aproximadamente 16 horas.

10 El aislamiento de la forma cristalina puede llevarse a cabo por cualquier medio conocido en la técnica. Por ejemplo, la forma cristalina puede aislarse mediante filtración por succión. Los procedimientos también puede incluir el lavado y/o el secado de la forma cristalina precipitada. Por ejemplo, la forma cristalina puede lavarse con el mismo solvente utilizado para la disolución. Puede secarse en un horno de vacío a una temperatura de entre aproximadamente 50°C y aproximadamente 24 horas o puede secarse mediante evaporación.

15 Un procedimiento para preparar ibandronato sódico Forma C puede incluir las etapas que consiste en disolver ibandronato sódico en dimetilsulfóxido (DMSO) para formar una solución, combinar la solución con butanol para formar una suspensión, y aislar el ibandronato sódico Forma C de la suspensión. Preferentemente, la solución se calentó a una temperatura de entre aproximadamente 120°C y aproximadamente 125°C. Preferentemente, se agitó la suspensión a la temperatura de calentamiento durante aproximadamente 1 a aproximadamente 5 horas, más preferentemente aproximadamente 3 horas. Preferentemente, el procedimiento incluye además enfriar la suspensión hasta aproximadamente la temperatura ambiente.

20 Un procedimiento para preparar ibandronato sódico Forma D puede incluir las etapas que consisten en disolver ibandronato sódico en agua para formar una solución, combinar la solución con acetona para formar una suspensión, y aislar ibandronato sódico cristalino a partir de la suspensión. Preferentemente, el procedimiento incluye calentar la solución hasta aproximadamente la temperatura de reflujo. Preferentemente la suspensión se agita a aproximadamente la temperatura de reflujo durante entre aproximadamente 1 y aproximadamente 5 horas, preferentemente durante aproximadamente 4,5 horas. Preferentemente, el procedimiento incluye además enfriar la suspensión hasta

25 aproximadamente la temperatura ambiente.

30 Un procedimiento para preparar ibandronato sódico Forma E puede incluir las etapas que consisten en disolver ibandronato sódico en agua para formar una solución, combinar la solución con metanol o 1-butanol para formar una suspensión, y aislar ibandronato sódico Forma E a partir de la suspensión. El procedimiento también puede incluir calentar y enfriar la solución. En el caso de que el procedimiento incluya calentar la solución, ésta preferentemente se calienta hasta aproximadamente la temperatura de reflujo. En el caso de que la solución se caliente, la suspensión preferentemente se agita a aproximadamente la temperatura de reflujo durante entre aproximadamente 1 y aproximadamente 5 horas, más preferentemente entre aproximadamente 4 y aproximadamente 4,5 horas. La suspensión caliente puede enfriarse adicionalmente hasta aproximadamente la temperatura ambiente. Opcionalmente, en el caso de que se utilice 1-butanol, el procedimiento se realiza a aproximadamente la temperatura ambiente.

35 Un procedimiento para preparar ibandronato sódico Forma F puede incluir las etapas que consisten en disolver ibandronato sódico en agua para formar una solución, combinar la solución con isopropanol para formar una suspensión, y aislar ibandronato sódico Forma F a partir de la suspensión. Preferentemente, el procedimiento incluye calentar la solución hasta aproximadamente la temperatura de reflujo. Preferentemente, la suspensión se agita a aproximadamente la temperatura de reflujo durante entre aproximadamente 1 y aproximadamente 5 horas, más

40 preferentemente durante aproximadamente 4 horas. Preferentemente, el procedimiento incluye además enfriar la suspensión hasta aproximadamente la temperatura ambiente.

45 Un procedimiento para preparar ibandronato sódico Forma F puede incluir las etapas que consisten en combinar hidróxido sódico con ácido ibandrónico en una mezcla de agua e isopropanol que presenta una proporción de agua a isopropanol de entre aproximadamente 20:80 y aproximadamente 60:40, y aislar ibandronato sódico Forma F a partir de la mezcla de reacción. Preferentemente, el procedimiento incluye calentar la mezcla de reacción hasta aproximadamente la temperatura de reflujo. Preferentemente, la mezcla de reacción se agita a aproximadamente la temperatura de reflujo durante entre aproximadamente 0,5 y aproximadamente 5 horas. Preferentemente, el procedimiento incluye además enfriar la suspensión hasta aproximadamente la temperatura ambiente.

50 Un procedimiento para preparar ibandronato sódico Forma G puede incluir las etapas que consisten en disolver ibandronato sódico en agua para formar una solución, combinar la solución con DMSO para formar una suspensión, y aislar ibandronato sódico Forma G de la suspensión. Preferentemente, la solución se encuentra a aproximadamente la temperatura ambiente. Preferentemente, la suspensión se agita a temperatura ambiente durante aproximadamente 16 horas.

55 Alternativamente, el procedimiento puede incluir las etapas que consisten en disolver ibandronato sódico en DMSO para formar una solución, combinar la solución con etanol para formar una suspensión, y aislar ibandronato sódico Forma G de la solución. Preferentemente, el procedimiento incluye calentar la solución a una temperatura de entre aproximadamente 120°C y aproximadamente 125°C, más preferentemente a aproximadamente 120°C. Preferentemente, la solución se enfría adicionalmente a temperatura ambiente y se agita durante aproximadamente 16

horas. Preferentemente, la suspensión se agita a aproximadamente la temperatura ambiente durante entre aproximadamente 1 hora y aproximadamente 3 horas, más preferentemente durante aproximadamente 2 horas.

Un procedimiento para preparar ibandronato sódico Forma H puede incluir las etapas que consisten en disolver ibandronato sódico en agua para formar una solución, combinar la solución con metanol, etanol o isopropanol para formar una suspensión, y aislar ibandronato sódico Forma H de la suspensión.

Preferentemente, la solución se encuentra a aproximadamente la temperatura ambiente. Preferentemente la suspensión se agita durante aproximadamente 16 horas a aproximadamente la temperatura ambiente.

Un procedimiento para preparar ibandronato sódico Forma J puede incluir las etapas que consisten en disolver ibandronato sódico en agua para formar una solución, combinar la solución con DMSO para formar una suspensión, y aislar ibandronato sódico Forma J de la suspensión. Preferentemente, el procedimiento incluye calentar la solución a aproximadamente la temperatura de reflujo. Preferentemente la suspensión se agita a aproximadamente la temperatura de reflujo durante entre aproximadamente 1 hora y aproximadamente 10 horas, más preferentemente a aproximadamente 6 horas. Preferentemente el procedimiento incluye además enfriar la suspensión a aproximadamente la temperatura ambiente.

Un procedimiento para preparar ibandronato sódico Forma K puede incluir las etapas que consisten en combinar hidróxido sódico con ácido ibandrónico en isopropanol y aislar ibandronato sódico Forma K de la solución. Preferentemente, el procedimiento incluye calentar la mezcla de reacción hasta aproximadamente la temperatura de reflujo. Preferentemente, la mezcla de reacción se agita a aproximadamente la temperatura de reflujo durante entre aproximadamente 1 hora y aproximadamente 5 horas, más preferentemente durante aproximadamente 4 horas. Preferentemente, el procedimiento incluye además enfriar la suspensión hasta aproximadamente la temperatura ambiente.

Un procedimiento para preparar ibandronato sódico Forma K2 puede incluir las etapas que consisten en disolver ibandronato sódico en agua, y aislar ibandronato sódico Forma K2 de la mezcla de reacción. Preferentemente el procedimiento incluye calentar la mezcla de reacción hasta aproximadamente la temperatura de reflujo. Preferentemente el procedimiento incluye además enfriar la mezcla de reacción hasta aproximadamente la temperatura ambiente.

Un procedimiento para preparar ibandronato sódico Forma K3 puede incluir las etapas que consisten en combinar hidróxido sódico con ácido ibandrónico en agua para formar una solución, combinar la solución con isopropanol para formar una suspensión, y aislar ibandronato sódico Forma K3 de la suspensión. Preferentemente el procedimiento incluye calentar la solución de ácido ibandrónico en agua hasta aproximadamente 70°C. Preferentemente el isopropanol se encuentra frío, y la suspensión se enfría adicionalmente, preferentemente hasta aproximadamente 0°C. Preferentemente la suspensión se agita a aproximadamente 0°C durante aproximadamente 16 horas.

Un procedimiento para preparar ibandronato sódico Forma Q puede incluir las etapas que consisten en disolver ibandronato sódico en agua para formar una solución, combinar la solución con acetona o acetonitrilo para formar una suspensión, y aislar ibandronato sódico Forma Q de la solución. Preferentemente, la solución se encuentra a aproximadamente la temperatura ambiente. Preferentemente, la suspensión se agita a aproximadamente la temperatura ambiente durante aproximadamente 16 horas. Opcionalmente, en el caso de que el solvente sea acetona, la solución se calienta a aproximadamente la temperatura de reflujo, y se agita la suspensión a aproximadamente la temperatura de reflujo durante entre aproximadamente 4 horas y aproximadamente 5 horas. Preferentemente, en el caso de que la suspensión se encuentre a aproximadamente la temperatura de reflujo, el procedimiento incluye además enfriar la suspensión hasta aproximadamente la temperatura ambiente.

Un procedimiento para preparar ibandronato sódico Forma Q puede incluir las etapas que consisten en combinar hidróxido sódico con ácido ibandrónico en acetona, etanol, agua o una mezcla de agua y acetonitrilo que presenta una proporción de agua a acetonitrilo de aproximadamente 20:80 ó de aproximadamente 60:40, y aislar ibandronato sódico Forma Q de la mezcla de reacción. En el caso de que el solvente sea agua, el procedimiento incluye además la etapa de combinar la mezcla de reacción con acetona. En el caso de que el solvente sea agua, la mezcla de reacción preferentemente se encuentra a temperatura ambiente. En el caso de que el solvente sea acetona, etanol, o una mezcla de agua y acetonitrilo que presenta una proporción de agua a acetonitrilo de entre aproximadamente 20:80 y aproximadamente 60:40, la mezcla de reacción preferentemente se encuentra a la temperatura de reflujo y posteriormente la mezcla de reacción se enfría hasta aproximadamente la temperatura ambiente.

Un procedimiento para preparar ibandronato sódico Forma Q1 puede incluir las etapas que consisten en disolver ibandronato sódico en agua para formar una solución, combinar la solución con 2-butanol o tetrahidrofurano para formar una suspensión, y aislar ibandronato sódico Forma Q1 de la suspensión. Preferentemente la solución se encuentra a aproximadamente la temperatura ambiente. Preferentemente la suspensión se agita a aproximadamente la temperatura ambiente durante aproximadamente 16 horas.

Un procedimiento para preparar ibandronato sódico Forma Q2 puede incluir las etapas que consisten en disolver ibandronato sódico en agua para formar una solución, combinar la solución con acetonitrilo para formar una suspensión, y aislar ibandronato sódico Forma Q2 de la suspensión. Preferentemente el procedimiento incluye calentar la mezcla de reacción hasta aproximadamente la temperatura de reflujo. Preferentemente el procedimiento incluye

calentar la mezcla de reacción hasta aproximadamente la temperatura de reflujo. Preferentemente, el procedimiento incluye agitar la suspensión hasta aproximadamente la temperatura de reflujo durante entre aproximadamente 1 hora y aproximadamente 5 horas, preferentemente durante 4,5 horas. Preferentemente el procedimiento incluye además enfriar la suspensión hasta aproximadamente la temperatura ambiente.

5 Un procedimiento para preparar ibandronato sódico Forma Q2 puede incluir las etapas que consisten en combinar sodio para preparar ácido ibandrónico en agua para formar una solución, combinar la solución con 2-butanol, y aislar ibandronato sódico Forma Q2 de la mezcla de reacción. Preferentemente la solución se encuentra a aproximadamente la temperatura ambiente. Preferentemente la mezcla de reacción se agita a aproximadamente la temperatura ambiente durante aproximadamente 16 horas.

10 Un procedimiento para preparar ibandronato sódico Forma Q3 puede incluir las etapas que consisten en combinar hidróxido sódico con ácido ibandrónico en metanol o una mezcla de agua y metanol que presenta una proporción de agua a metanol de aproximadamente 60:40 y aislar ibandronato sódico Forma Q3 de la mezcla de reacción. Preferentemente, la mezcla de reacción se calienta a aproximadamente la temperatura de reflujo. Preferentemente el procedimiento incluye agitar la mezcla de reacción a aproximadamente la temperatura de reflujo durante entre

15 aproximadamente 1 hora y aproximadamente 5 horas. Preferentemente el procedimiento incluye además enfriar la mezcla de reacción a aproximadamente la temperatura ambiente.

Un procedimiento para preparar ibandronato sódico Forma Q4 puede incluir las etapas que consisten en combinar hidróxido sódico con ácido ibandrónico en agua para formar una solución, combinar la solución con acetona, y aislar ibandronato sódico Forma Q4 de la mezcla de reacción. Preferentemente la solución se calienta hasta

20 aproximadamente la temperatura de reflujo. Preferentemente la acetona es acetona fría. Preferentemente, en el caso de que se añada acetona, la mezcla de reacción se agita a una temperatura de entre aproximadamente 0°C y aproximadamente 5°C, más preferentemente a aproximadamente 3°C durante entre aproximadamente 1 hora y aproximadamente 5 horas, más preferentemente durante aproximadamente 2 horas.

Un procedimiento para preparar ibandronato sódico Forma Q5 que incluye las etapas que consisten en combinar hidróxido sódico con ácido ibandrónico en una mezcla de agua y acetonitrilo que presenta una proporción de agua a acetonitrilo de aproximadamente 40:60, etanol o metanol, y aislar ibandronato sódico Forma Q5 de la mezcla de

25 reacción. En el caso de que el solvente sea etanol, el hidróxido sódico es preferentemente NaOH acuoso. Preferentemente en el caso de que el solvente sea etanol o metanol, la mezcla de reacción se encuentra a aproximadamente la temperatura ambiente. Preferentemente en el caso de que el solvente sea agua y acetonitrilo que

30 presenta una proporción de agua a acetonitrilo de aproximadamente 40:60, la mezcla de reacción preferentemente se calienta hasta aproximadamente la temperatura de reflujo y posteriormente se enfría hasta aproximadamente la temperatura ambiente.

Un procedimiento para preparar ibandronato sódico Forma Q6 que incluye las etapas que consisten en combinar hidróxido sódico con ácido ibandrónico en etanol aproximadamente al 96% y aislar ibandronato sódico Forma Q6 de la

35 mezcla de reacción. Preferentemente el hidróxido sódico se añade a una solución de ácido ibandrónico y etanol al 96% a aproximadamente la temperatura de reflujo. Preferentemente el procedimiento incluye agitar la mezcla de reacción a aproximadamente la temperatura ambiente durante entre aproximadamente 10 horas y aproximadamente 30 horas, preferentemente durante aproximadamente 20 horas.

En una forma de realización, la presente invención proporciona un procedimiento para preparar ibandronato sódico Forma QQ que incluye las etapas que consisten en disolver ibandronato sódico en agua para formar una solución, combinar la solución con THF para formar una suspensión, y aislar ibandronato sódico Forma QQ de la suspensión. Preferentemente, la suspensión se agita a aproximadamente la temperatura ambiente durante aproximadamente

40 16 horas.

En otra forma de realización, la presente invención proporciona un procedimiento para preparar ibandronato sódico Forma QQ que incluye las etapas que consisten en combinar hidróxido sódico con ácido ibandrónico en una mezcla de

45 agua y acetona que presenta una proporción de agua a acetona de aproximadamente 40:60, etanol, o agua para formar una solución, y aislar ibandronato sódico Forma QQ de la solución. En el caso de que el solvente sea etanol, preferentemente es etanol aproximadamente al 93%. Alternativamente, el solvente puede ser etanol y se añade el ácido ibandrónico en una solución en agua. En el caso de que el solvente sea agua, se añade el ácido ibandrónico en

50 una suspensión con etanol.

Todavía en otra forma de realización, la presente invención proporciona un procedimiento para preparar ibandronato sódico Forma QQ que incluye las etapas que consisten en disolver ibandronato sódico en agua para formar una solución, mantener la solución bajo un ambiente saturado de acetona, y decantar la solución para obtener ibandronato sódico Forma QQ.

Un procedimiento para preparar ibandronato sódico Forma R puede incluir las etapas que consisten en disolver ibandronato sódico en agua para formar una solución, combinar la solución con etanol para formar una suspensión, y aislar ibandronato sódico Forma R de la suspensión. Preferentemente la suspensión se agita a temperatura ambiente durante aproximadamente 16 horas.

- 5 Un procedimiento para preparar ibandronato sódico Forma R puede incluir las etapas que consisten en combinar hidróxido sódico con ácido ibandrónico en una mezcla de agua y etanol que presenta una proporción de agua a etanol de aproximadamente 60:40 ó una mezcla de agua y metanol que presenta una proporción de agua a metanol de entre aproximadamente 20:80 y aproximadamente 40:60, y aislar ibandronato sódico Forma R de la mezcla de reacción. Preferentemente, la mezcla de reacción se encuentra a aproximadamente la temperatura de reflujo. Preferentemente el procedimiento incluye además enfriar la mezcla de reacción hasta aproximadamente la temperatura ambiente.
- 10 Un procedimiento para preparar ibandronato sódico Forma S puede incluir las etapas que consisten en combinar hidróxido sódico con ácido ibandrónico en una mezcla de agua y etanol que presenta una proporción de agua a etanol de aproximadamente 40:60 y aislar ibandronato sódico Forma S de la mezcla de reacción. Preferentemente el procedimiento incluye agitar la mezcla de reacción a aproximadamente la temperatura de reflujo durante entre aproximadamente 1 hora y aproximadamente 5 horas, más preferentemente durante aproximadamente 3,5 horas.
- 15 Un procedimiento para preparar ibandronato sódico Forma T puede incluir las etapas que consisten en combinar hidróxido sódico con ácido ibandrónico en una mezcla de agua y acetona que presenta una proporción de agua a acetona de aproximadamente 20:80 y aislar ibandronato sódico Forma T de la mezcla de reacción. Preferentemente el procedimiento incluye agitar la mezcla de reacción a aproximadamente la temperatura de reflujo durante entre aproximadamente 1 hora y aproximadamente 5 horas, más preferentemente durante aproximadamente 1,5 horas. Preferentemente el procedimiento incluye además enfriar la mezcla de reacción hasta aproximadamente la temperatura ambiente.
- 20 Un procedimiento para preparar ibandronato sódico amorfo puede incluir las etapas que consisten en disolver ibandronato sódico en DMSO para formar una solución, combinar la solución con acetona para formar una suspensión, y aislar ibandronato sódico amorfo de la suspensión. Preferentemente el procedimiento incluye calentar la solución hasta una temperatura de aproximadamente 120°C. Preferentemente la suspensión se agita a aproximadamente la temperatura de reflujo durante aproximadamente 10 minutos a 5 horas, más preferentemente durante aproximadamente 10 minutos a aproximadamente 3,5 horas. Preferentemente el procedimiento incluye además enfriar la solución hasta aproximadamente la temperatura ambiente.
- 25 Un procedimiento para preparar ibandronato sódico amorfo puede incluir las etapas que consisten en combinar hidróxido sódico con ácido ibandrónico en una mezcla de agua y etanol que presenta una proporción de agua a etanol de aproximadamente 80:20, una mezcla de agua e isopropanol que presenta una proporción de agua a isopropanol de aproximadamente 80:20, acetonitrilo, una mezcla de agua y acetonitrilo que presenta una proporción de agua a acetonitrilo de entre aproximadamente 60:40 y aproximadamente 80:20, o agua y aislar ibandronato sódico amorfo de la mezcla de reacción. El procedimiento puede incluir además combinar la solución con un antisolvente. Por ejemplo, en el caso de que el solvente sea acetonitrilo, puede combinarse acetona con la mezcla de reacción. En el caso de que el solvente sea agua, pueden combinarse hexanos con la solución.
- 30 El ibandronato sódico amorfo puede obtenerse mediante secado por pulverización de una solución ibandronato sódico. La expresión "secado por pulverización" se refiere en términos generales a procedimientos que implican romper mezclas líquidas en pequeñas gotas (atomización) y eliminar rápidamente el solvente de la mezcla. En un aparato típico de secado por pulverización, una fuerte fuerza motriz evapora el solvente de las gotas, que puede proporcionarse mediante un gas de secado. El secado por pulverización puede llevarse a cabo de una manera convencional en los procedimientos de la presente invención; ver Remington: The Science and Practice of Pharmacy 681 (edición 20a, 2000). El gas de secado utilizado en la invención puede ser cualquier gas adecuado, aunque resultan preferidos los gases inertes tales como nitrógeno, aire enriquecido en nitrógeno y argón. El gas nitrógeno es un gas de secado particularmente preferente para la utilización en el procedimiento de la invención. El producto ibandronato sódico producido mediante secado por pulverización puede recuperarse mediante técnicas comúnmente utilizadas en la técnica, tales como la utilización de un ciclón o un filtro. Preferentemente se obtiene ibandronato sódico amorfo mediante secado por pulverización de una solución de ibandronato sódico en agua.
- 35 Las formulaciones farmacéuticas de la presente invención contienen ibandronato sódico cristalino forma QQ y opcionalmente una o más otras formas de ibandronato sódico. Además del principio activo, las formulaciones farmacéuticas de la presente invención pueden contener uno o más excipientes. Los excipientes se añaden a la formulación con varios fines.
- 40 Los diluyentes incrementan el volumen de una composición farmacéutica sólida, y pueden provocar que una forma de dosificación farmacéutica que contiene la composición resulte más fácil de manipular por el paciente o el cuidador sanitario. Entre los diluyentes para composiciones sólidas están comprendidos, por ejemplo, celulosa microcristalina (por ejemplo Avicel[®]), celulosa microfina, lactosa, almidón, almidón pregelatinizado, carbonato cálcico, sulfato cálcico, azúcar, dextratos, dextrina, dextrosa, fosfato de calcio dibásico dihidratado, fosfato cálcico tribásico, caolín, carbonato de magnesio, óxido de magnesio, maltodextrina, manitol, polimetacrilatos (por ejemplo Eudragit[®]), cloruro potásico, celulosa en polvo, cloruro sódico, sorbitol y talco.
- 45 Entre las composiciones farmacéuticas sólidas que se compactan en una forma de dosificación, tal un comprimido, pueden incluirse excipientes entre cuyas funciones se incluyen ayudar a ligar el principio activo y otros excipientes entre sí tras la compresión. Entre los ligantes para composiciones farmacéuticas sólidas están comprendidos acacia, ácido algínico, carbómero (por ejemplo carbopol), carboximetilcelulosa sódica, dextrina, etilcelulosa, gelatina, goma
- 60

guar, aceite vegetal hidrogenado, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa (por ejemplo Klucel[®]), hidroxipropilmetilcelulosa (por ejemplo Methocel[®]), glucosa líquida, silicato de magnesio-aluminio, maltodextrina, metilcelulosa, polimetacrilatos, povidona (por ejemplo Kollidon[®], Plasdone[®]), almidón pregelatinizado, alginato sódico y almidón.

- 5 La tasa de disolución de una composición farmacéutica sólida compactada en el estómago del paciente puede incrementarse mediante la adición de un desintegrante a la composición. Entre los desintegrantes están comprendidos ácido algínico, carboximetilcelulosa cálcica, carboximetilcelulosa sódica (por ejemplo Ac-Di-Sol[®], Primellose[®]), dióxido de silicio coloidal, croscarmelosa sódica, crospovidona (por ejemplo Kollidon[®], Polyplasdone[®]), goma guar, aluminosilicato de magnesio, metilcelulosa, celulosa microcristalina, polacrilina potasio, celulosa en polvo, almidón pregelatinizado, alginato sódico, glicolato de almidón sódico (por ejemplo Explotab[®]) y almidón.

Pueden añadirse deslizantes para mejorar la fluidez de una composición sólida no compactada y para mejorar la exactitud de la dosificación. Entre los excipientes que pueden actuar como deslizantes están comprendidos dióxido de silicio coloidal, trisilicato de magnesio, celulosa en polvo, almidón, talco y fosfato cálcico tribásico.

- 15 En el caso de que se prepare una forma de dosificación tal como un comprimido mediante la compactación de una composición en polvo, ésta se somete a presión con un punzón y matriz. Algunos excipientes e principios activos presentan una tendencia a adherirse a las superficies del punzón y la matriz, lo que puede provocar que el producto presente picaduras y otras irregularidades superficiales. Puede añadirse un lubricante a la composición para reducir la adhesión y facilitar la liberación del producto de la matriz. Entre los lubricantes están comprendidos estearato de magnesio, estearato cálcico, monoestearato de glicerilo, palmitoestearato de glicerilo, aceite de ricino hidrogenado, aceite vegetal hidrogenado, aceite mineral, polietilenglicol, benzoato sódico, laurilsulfato sódico, estearilfumarato sódico, ácido esteárico, talco y estearato de cinc.

- 20 Los agentes saborizantes y los intensificadores del sabor hacen que la forma de dosificación resulte más apetitosa para el paciente. Entre los agentes saborizantes e intensificadores del sabor comunes para productos farmacéuticos que pueden incluirse en la composición de la presente invención están comprendidos maltol, vainilla, etil-vainilla, mentol, ácido cítrico, ácido fumárico, etilmaltol y ácido tartárico.

- 25 Las composiciones sólidas y líquidas también puede teñirse utilizando cualquier colorante farmacéuticamente aceptable para mejorar su apariencia y/o facilitar la identificación por parte del paciente del producto y el nivel unitario de dosificación.

- 30 En las composiciones farmacéuticas líquidas de la presente invención, se disuelven o se suspenden ibandronato sódico y cualquier otro excipiente sólido en un portador líquido, tal como agua, aceite vegetal, alcohol, polietilenglicol, propilenglicol o glicerina.

- 35 Las composiciones farmacéuticas líquidas pueden contener agentes emulsionantes para dispersar uniformemente en toda la composición un principio activo u otro excipiente que no resulte soluble en el portador líquido. Entre los agentes emulsionantes que pueden resultar útiles en composiciones líquidas de la presente invención están comprendidos, por ejemplo, gelatina, yema de huevo, caseína, colesterol, acacia, tragacanto, chondrus, pectina, metilcelulosa, carbómero, alcohol cetosteárico y alcohol cetílico.

- 40 Las composiciones farmacéuticas líquidas de la presente invención también pueden contener un agente potenciador de la viscosidad para mejorar la sensación en boca del producto y/o para recubrir el revestimiento del tracto gastrointestinal. Entre dichos agentes están comprendidos acacia, ácido algínico, bentonita, carbómero, carboximetilcelulosa cálcica o sódica, alcohol cetosteárico, metilcelulosa, etilcelulosa, gelatina, goma guar, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, maltodextrina, alcohol polivinílico, povidona, carbonato de propileno, alginato de propilenglicol, alginato sódico, glicolato de almidón sódico, almidón, tragacanto y goma xantano.

- 45 Pueden añadirse agentes edulcorantes, tales como sorbitol, sacarina, sacarina sódica, sacarosa, aspartamo, fructosa, manitol y azúcar invertido para mejorar el sabor.

Pueden añadirse conservantes y agentes quelantes, tales como alcohol, benzoato sódico, hidroxiltolueno butilado, hidroxianisol butilado y ácido etilendiaminatetraacético a niveles seguros para la ingestión con el fin de mejorar la estabilidad de almacenamiento.

- 50 Según la presente invención, una composición líquida también puede contener un tampón, tal como ácido glucónico, ácido láctico, ácido cítrico o ácido acético, gluconato sódico, lactato sódico, citrato sódico o acetato sódico. La selección de excipientes y las cantidades utilizadas pueden ser fácilmente determinadas por el científico de formulación basándose en su experiencia y la consideración de procedimientos estándares y obras de referencia de la materia.

- 55 Entre las composiciones sólidas de la presente invención están comprendidos polvos, granulados, agregados y composiciones compactadas. Entre las dosis están comprendidas dosis adecuadas para la administración oral, bucal, rectal, parenteral (incluyendo subcutánea, intramuscular e intravenosa), mediante inhalación y oftálmica. Aunque la administración más adecuada en cualquier caso dependerá de la naturaleza y gravedad de la afección bajo tratamiento, la vía más preferida de la presente invención es la oral. Las dosis pueden presentarse convenientemente

en forma de dosificación unitaria y preparase mediante cualquiera de los métodos bien conocidos en la técnica farmacéutica.

Entre las formas de dosificación se incluyen formas de dosificación sólida tales como comprimidos, polvos, cápsulas, supositorios, sobres, trociscos y pastillas, así como jarabes líquidos, suspensiones y elixires.

5 La forma de dosificación de la presente invención puede ser una cápsula que contenga la composición, preferentemente una composición sólida en polvo o granulada de la invención dentro de una cápsula dura o blanda. La cápsula puede ser de gelatina y opcionalmente contener un plastificador, tal como glicerina y sorbitol, y un agente opacificador o colorante.

10 El principio activo y los excipientes pueden formularse en composiciones y formas de dosificación según métodos conocidos de la técnica.

15 Puede prepararse una composición para la compresión o rellenado de la cápsula mediante granulación húmeda. En la granulación húmeda, se mezcla parte o la totalidad de los principios activos y excipientes en forma de polvos y después se mezclan adicionalmente en presencia de un líquido, típicamente agua, que provoca que los polvos se agrupen formando gránulos. Se tamiza el granulado y/o se muele, se seca y después se tamiza y/o se muele hasta el tamaño de partícula deseado. A continuación puede comprimirse el granulado, o añadirse otros excipientes previamente a la compresión, tales como un deslizante y/o un lubricante.

20 Puede prepararse una composición de compresión convencionalmente mediante mezcla en seco. Por ejemplo, la composición mezclada de los principios activos y excipientes puede compactarse formando una barra o una lámina y después triturarse formando gránulos compactados. Los gránulos compactados pueden a continuación comprimirse formando un comprimido.

25 Alternativamente a la granulación seca, puede comprimirse una composición mezclada directamente en una forma de dosificación compactada utilizando técnicas de compresión directa. La compresión directa produce un comprimido más uniforme sin gránulos. Entre los excipientes que resultan particularmente adecuados para la formación de comprimidos mediante compresión directa se incluyen la celulosa microcristalina, la lactosa secada mediante pulverización, el dihidrato de fosfato dicálcico y el sílice coloidal. La utilización correcta de estos y otros excipientes en la formación de comprimidos mediante compresión directa es conocida por el experto en la materia con experiencia y conocimientos sobre retos específicos de formulación de la formación de comprimidos mediante compresión directa.

30 El rellenado de cápsulas de la presente invención puede comprender cualquiera de las mezclas y granulados mencionados anteriormente que han sido descritos haciendo referencia a la compresión, pero que no se someten a una etapa final de compresión.

35 Puede administrarse una formulación farmacéutica de ibandronato sódico. El ibandronato sódico se formula preferentemente para la administración en un mamífero, preferentemente un ser humano, mediante inyección. El ibandronato sódico puede formularse, por ejemplo, en forma de una solución o suspensión líquida viscosa, preferentemente una solución transparente, para la inyección. La formulación puede contener uno o más solventes. Puede seleccionarse un solvente adecuado mediante la consideración de la estabilidad física y química del solvente a diversos niveles de pH, viscosidad (que permita la jeringabilidad), fluidez, punto de ebullición, miscibilidad y pureza. Entre los solventes adecuados están comprendidos el alcohol USP, el alcohol bencílico NF, el benzoato de bencilo USP y el aceite de ricino USP. Pueden añadirse sustancias adicionales a la formulación, tales como tampones, solubilizadores y antioxidantes, entre otros (Ansel et al., Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, 7a edición).

40 Puede utilizarse Boniva[®] y/o Bondronat[®] como guía para la formulación. El Boniva[®] se encuentra disponible como inyección intravenosa administrada cada 2 a 3 meses y como formulación oral. El Bondronat[®] se encuentra disponible en forma de ampolla con 1 ml de concentrado de solución para infusión contiene 1,125 mg de monohidrato de sal monosódica ibandronica, correspondiente a 1 mg de ácido ibandronico.

45 Tras describir la invención, se ilustra adicionalmente la invención mediante los ejemplos no limitativos siguientes. La tabla 1 presenta un resumen de los ejemplos, descritos con mayor detalle a continuación.

Tabla 1

Forma	Ejemplo	Solvente residual	Pérdida por secado según TGA [%]	DSC		Solvato/Hidrato
				pT	dH	
C	1	11,1%	15,0%	183,1 197,8	-105,8 - -32,2	monoetanolato
C	2		16,0%	118,7 183,7	- 3,6 -129,3	
D	3		25,0%	102,1 130,4 164,5	- 4,7 - 1,9 -123,2	
E	4		14,4%	79,6 126,9 144,9 190,5 205,8	- 3,0 - 1,1 - 9,1 - 74,4 - 41,5	
E	5	9,1%	15,8%	126,9 192,0 204,8	- 5,0 -114,0 - -33,7	hemibutanolato
E	6		20,7%	191,9	- 13,0	
F	7		14,8%	101,7 142,3 181,2 193,9	- 1,5 - 7,9 - 55,0 - 34,3	
F	8		13,6%	142,9 193,0 198,6	- 1,1 - 97,2 - -57,9	
F	9		16,4%	143,2 203,9	- 1,2 -177,1	
F		10	31,4%	149,4 177,9 188,7 196,5	- 3,2 - 24,8 - 31,2 - 54,4	

ES 2 358 269 T3

(continuación)						
G	11	0,0%	22,4%	151,5	-173,7	
G	12		25,0%	75,9 148,4	- 9,9 -165,8	
H	13		15,6%	141,1 183,9 204,8	- 44,7 -120,9 - 35,0	
H	14		14,5%	187,0 202,2	- 90,2 - 19,9	
H	15		13,8%	191,7 203,8	- 81,4 - 55,8	
J	16	0,1%	22,8%	151,1 188,6	-254,1 - 17,5	
K	17		14,0%	70,2 167,7 183,2 194,4	- 8,0 - 13,0 - 73,5 - 54,2	
K2	18		9,3%	164,4 192,1	- 95,5 - 41,9	
K3	19		7,6%	154,8 201,2	- 43,7 - 38,5	
Q	20	0,6%	9,3%	153,5 179,1	- 99,8 - 73,2	
Q	21		15,9%	149,6 177,3 190,3	- 4,9 - 79,1 - 36,5	
Q	22	0,0%	24,1%	102,1 130,4 164,5	- 4,7 - 1,9 -123,2	
Q	23		8,2%	73,3 154,1 184,2	- 0,9 -135,6 - 1,4	
Q	24		10,1%	80,3 159,1	- 2,7 -142,1	
Q	25		6,7%	163,8 171,0	- 66,6 - 78,2	
Q	26		5,9%	156,0 175,3	- 97,1 - 80,4	
Q	27		5,8%	178,0	-143,5	

ES 2 358 269 T3

(continuación)						
Q1	28	0,9%	15,9%	145,1 180,0 190,5	- 5,2 - 76,0 - 33,0	
Q1	29		9,3%	163,1 189,7 197,9	- 32,3 -122,7 - 88,4	
Q2	30	0,9%	8,8%	156,3 176,7 191,0	- 12,1 - 53,3 - 34,6	
Q2	31		16,9%	131,1 184,1 192,5	- 20,4 - 76,9 - 56,2	
Q3	32		8,4%	127,3 178,4 201,1	+ 24,2 - 87,3 + 5,4	
Q3	33		7,7%	177,6 196,8	- 61,3 - 39,1	
Q4	34		7,7%	162,6	-103,1	
Q5	35		5,7%	166,1 173,4	- 78,1 - 71,3	
Q5	36		10,9%	86,7 166,8 193,1	- 1,6 -136,8 - 41,1	
Q5	37		7,3%	159,8	-127,6	
Q6	38		9,3%	165,9 192,2	- 83,7 - 4,6	
QQ	39		5,6%	143,8 175,6	-128,0 - 29,0	
QQ	40		6,1%	133,1 173,9	- 7,9 -149,3	
QQ			6,0%	160,5 176,4	- 96,6 - 97,0	
QQ	41		8,8%	131,6 173,0 193,1	- 14,1 - 98,5 - 39,4	
QQ	42		6,3%	163,6 180,4	- 70,9 - 94,5	

ES 2 358 269 T3

(continuación)						
QQ	43		9,6%	153,2 167,2 178,0	-123,4 - 46,5 - 20,4	
QQ	44		11,4%	141,6 167,0 192,3 200,2	- 21,0 - 23,5 - 72,9 - 65,4	
R	45	10,5%	15,6%	141,1 183,9 204,8	- 44,7 -120,9 - 35,0	monoetanolato
R	46	4,6%	10,3%	165,9 196,5	- 54,9 - 52,9	1/3 etanolato
R	47		10,4%	171,6 195,7	- 75,4 - 23,2	
R	48		10,5%	161,5 174,5 183,4	- 30,0 - 39,1 - 63,6	
R	49		10,5%	158,3 177,2 197,9	- 12,1 - 83,2 - 24,5	
R	50		10,3%	133,1 173,9	- 7,9 -149,3	
S	51	8,6%	11,4%	150,4 200,9	- 0,9 -188,4	monoetanolato
T	52		6,0%	174,0	-149,2	
Amorfo	53		24,4%	54,6 88,5 145,4	+ 28,6 - 143,6 - 133,2	
Amorfo	54		16,2%	66,7 92,5 150,0	+ 26,3 - 94,6 - 92,8	
Amorfo	55			56,6 88,2 177,5	- 21,1 84,6 - 31,7	
Amorfo	56		7,8%	60,5 81,2 133,3	- 32,0 - 63,9 - 2,9	
			8,4%			

(continuación)						
Amorfo	57		10,0%	80,7 152,7	- 95,2 - 2,0	
Amorfo	58		8,4%	56,0 105,2	- 11,3 - 66,4	
Amorfo	59		8,0%	51,5 105,4 163,5	- 6,9 - 9,0 - 55,1	
Amorfo	60		7,3%	83,3	-268,1	
Amorfo	61		7,2%	56,0 96,2	- 2,5 - 88,8	
Amorfo	62		9,1%	100,8 180,9 214,8	-321,0 +180,9 - 5,0	
Amorfo	63		6,8%	47,4 99,1	- 3,1 -112,0	

EJEMPLOS

Difracción de rayos X de polvo:

- 5 Se obtuvieron datos de difracción de rayos X de polvo mediante métodos conocidos en la técnica utilizando un difractómetro de rayos X de polvos SCINTAG modelo X'TRA dotado de un detector de estado sólido. Se utilizó la radiación del cobre de 1,5418 Å. Soporte de muestras redondo de aluminio con placa redonda de cuarzo no generadora de ruido de fondo, con cavidad de 25 (diámetro) * 0,5 (profundidad) mm.

Parámetros de escaneo:

- 10 Intervalo: 2-40 grados dos-theta ($\pm 0,2$ grados dos-theta)

Modo de escaneo: escaneo continuo.

Tamaño de paso: 0,05 grados.

Tasa de escaneo: 5 grados/minuto.

Análisis termogravimétrico (TGA):

- 15 Se llevó a cabo el análisis termogravimétrico (TGA) a una tasa de calentamiento de 10°C/minuto utilizando un instrumento Mettler modelo TG50. El tamaño de muestra era de entre 7 y 15 mg.

En determinados ejemplos que utilizan un medio de reflujo, éste es una mezcla de solventes. La composición de dicho medio de reflujo de mezcla de solventes se expresa como una proporción en base volumen a volumen (v/v). La cantidad de agua que debe añadirse al medio de reflujo se calcula según la fórmula siguiente:

- 20 $(10 \text{ volúmenes de alcohol por gramo de IBD-Ac} \times 100) / X\% \text{ de alcohol} = Y$

en la que Y es la cantidad total de alcohol y agua conjuntamente.

$$Y \times (100 - X)\% \text{ de agua} / 100 = Z$$

en la que Z es el volumen de agua que debe añadirse.

Calorimetría de escaneo diferencial

- 25 Se llevó a cabo un análisis calorimétrico de escaneo diferencial (DSC) con un calorímetro Mettler Toledo DSC 821e. Se analizaron muestras de entre aproximadamente 3 y aproximadamente 5 miligramos, dentro de un crisol (de 3 orificios) con ventilación, se analizaron a una tasa de calentamiento de 10° por minuto.

Secado mediante pulverización

5 Se llevó a cabo el secado mediante pulverización en una minisecadora por pulverización Buchi B-290 con una capacidad de evaporación de 1 litro/hora para agua y superior para solventes orgánicos. La temperatura máxima de entrada era de 220°C, el flujo de aire se fijó en un máximo de 35 m²/hora y el gas de pulverización era aire o nitrógeno comprimido a un caudal de 200-800 litros/hora y 5 a 8 bares. El diámetro de la boquilla era de 0,7 mm (estándar) y la tapa de la boquilla era de 1,4 y 1,5 mm.

Ibandronato sódico Forma C (referencia)Ejemplo 1

10 Se disolvió ibandronato sódico (3 gramos) en dimetilsulfóxido (DMSO) (20 ml) a 125°C. A la solución obtenida se le añadió 2-butanol (40 ml) gota a gota para obtener un precipitado blanco. La suspensión se agitó a 125°C durante 3 horas, después se enfrió hasta la temperatura ambiente y se agitó durante 16 horas. Se aisló el precipitado mediante filtración en vacío, se lavó con 2-butanol (2x5 ml) y se secó en un horno de vacío a 50°C durante 24 horas, obteniendo 3 gramos de ibandronato sódico cristalino Forma C. La Forma C puede mostrar una pérdida de peso de entre aproximadamente 15% y 16% en la TGA, llevada a cabo tal como se ha indicado anteriormente.

15 Ejemplo 2

20 Se disolvió ibandronato sódico (3 gramos) en DMSO (20 ml) a 120°C. A la solución obtenida se le añadió 1-butanol (40 ml) gota a gota, obteniendo un precipitado blanco. La suspensión se agitó a 120°C durante 3 horas, enfriando después hasta la temperatura ambiente y agitando durante 16 horas. Se aisló el precipitado mediante filtración en vacío, se lavó con 1-butanol (2x5 ml) y se secó en un horno de vacío a 50°C durante 24 horas, obteniendo 3 gramos de ibandronato sódico cristalino Forma C.

Ibandronato sódico Forma D (referencia)Ejemplo 3

25 Se disolvió ibandronato sódico (3 gramos) en agua (6 ml) a temperatura de reflujo. A la solución obtenida se le añadió acetona (50 ml) gota a gota a temperatura de reflujo, obteniendo un precipitado blanco. La suspensión se agitó a temperatura de reflujo durante 4,5 horas, y después se enfrió a la temperatura ambiente. El precipitado se aisló mediante filtración al vacío, se lavó con acetona (3x13 ml) y se secó en un horno de vacío a 50°C durante 22 horas, obteniendo 3,3 gramos de ibandronato sódico cristalino Forma D. La Forma D puede mostrar una pérdida de peso de aproximadamente 25% en la TGA.

Ibandronato sódico Forma E (referencia)30 Ejemplo 4

35 Se disolvió ibandronato sódico (3 gramos) en agua (6 ml) a temperatura de reflujo. A la solución obtenida se le añadió metanol (45 ml) gota a gota a temperatura de reflujo, obteniendo un precipitado blanco. La suspensión se agitó a temperatura de reflujo durante 4,5 horas, y después se enfrió a la temperatura ambiente. El precipitado se aisló mediante filtración al vacío, se lavó con metanol (2x20 ml) y se secó en un horno de vacío a 50°C durante 26 horas, obteniendo 2,95 gramos de ibandronato sódico cristalino Forma E. La Forma E puede mostrar una pérdida de peso de entre aproximadamente 14% y aproximadamente 21% en la TGA.

Ejemplo 5

40 Se disolvió ibandronato sódico (3 gramos) en agua (18 ml) a temperatura ambiente. A la solución obtenida se le añadió 1-butanol (40 ml), obteniendo un precipitado blanco. La suspensión se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas, se lavó con 1-butanol (2x16 ml) y se secó en un horno de vacío a 50°C durante 23 horas, obteniendo 2,3 gramos de ibandronato sódico cristalino Forma E.

Ejemplo 6

45 Se disolvió ibandronato (3 gramos) en agua (6 ml) a temperatura de reflujo. A la solución obtenida se le añadió 1-butanol (50 ml) gota a gota, obteniendo un precipitado blanco. La suspensión se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas, y después se enfrió a temperatura ambiente. Se aisló el precipitado mediante filtración en vacío, se lavó con 1-butanol (2x20 ml) y se secó en un horno de vacío a 50°C durante 19 horas, obteniendo 2,8 gramos de ibandronato sódico cristalino Forma E.

Ibandronato sódico Forma F (referencia)Ejemplo 7

50 Se disolvió ibandronato (3 gramos) en agua (6 ml) a temperatura de reflujo. A la solución obtenida se le añadió isopropanol (50 ml) gota a gota, obteniendo un precipitado blanco. La suspensión se agitó a temperatura ambiente

durante 4 horas, y después se enfrió a temperatura ambiente y se agitó durante 16 horas. Se aisló el precipitado mediante filtración en vacío, se lavó con IPA (2x20 ml) y se secó en un horno de vacío a 50°C durante 24 horas, obteniendo 3 gramos de ibandronato sódico cristalino Forma F. La Forma F puede mostrar una pérdida de peso de entre aproximadamente 13% y aproximadamente 32% en la TGA.

5 Ejemplo 8

Se añadió una solución de hidróxido sódico (0,63 g) en agua:IPA (20:80 v/v, 9,5 ml) gota a gota a una solución de ácido ibandronico amorfo (5 gramos) en agua:IPA (20:80 v/v, 53 ml) a temperatura de reflujo. La mezcla de reacción se calentó a temperatura de reflujo durante 4 horas adicionales, obteniendo un pH de entre 3,93 y 4,01. A continuación, la mezcla de reacción se enfrió a la temperatura ambiente y se agitó durante 72 horas. Se llevó a cabo un enfriamiento adicional utilizando un baño de hielo. El precipitado se filtró, se lavó con IPA (2x25 ml) y se secó en un horno de vacío a 50°C durante 24 horas, proporcionando 4,4 gramos de ibandronato sódico cristalino Forma F.

Ejemplo 9

Se añadió una solución de hidróxido sódico (0,63 gramos) en agua:IPA (40:60 v/v, 12 ml) gota a gota a una solución de ácido ibandronico amorfo (5 gramos) en agua:IPA (40:60 v/v, 71 ml) a temperatura de reflujo. La mezcla de reacción se calentó a la temperatura de reflujo durante 4 horas adicionales, obteniendo un pH de entre 4,0 y 4,12. A continuación, se enfrió la mezcla de reacción a la temperatura ambiente y se agitó durante 16 horas. Se llevó a cabo un enfriamiento adicional utilizando un baño de hielo. Se filtró el precipitado, se lavó con IPA (2x25 ml) y se secó en un horno de vacío a 50°C durante 24 horas, proporcionando 4,3 gramos de ibandronato sódico cristalino Forma F.

Ejemplo 10

Se añadió una solución de hidróxido sódico (0,63 g) en agua:IPA (60:40 v/v, 19 ml) gota a gota a una solución de ácido ibandronico amorfo (5 gramos) en agua:IPA (60:40 v/v, 106 ml) a temperatura de reflujo. La mezcla de reacción se calentó a la temperatura de reflujo durante 30 minutos adicionales, obteniendo un pH de 4,14. A continuación, se enfrió la mezcla de reacción a la temperatura ambiente y se agitó durante 16 horas. Se llevó a cabo un enfriamiento adicional utilizando un baño de hielo. Se filtró el precipitado, se lavó con IPA (2x25 ml) y se secó en un horno de vacío a 50°C durante 23 horas, proporcionando 5,2 gramos de ibandronato sódico cristalino Forma F.

Ibandronato sódico Forma G (referencia)

Ejemplo 11

Se disolvió ibandronato (3 gramos) en agua (18 ml) a temperatura ambiente. A la solución obtenida se le añadió DMSO (40 ml) de una vez, obteniendo un precipitado blanco. La suspensión se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Se aisló el precipitado mediante filtración en vacío, se lavó con DMSO (2x17 ml) y se secó en un horno de vacío a 50°C durante 23 horas, obteniendo 2,5 gramos de ibandronato sódico cristalino Forma G. La Forma G puede mostrar una pérdida de peso de entre aproximadamente 22% y aproximadamente 25% en la TGA.

Ejemplo 12

Se disolvió ibandronato (3 gramos) en DMSO (60 ml) a 120°C. La solución obtenida se agitó a 120°C durante 25 minutos. Se enfrió la solución hasta la temperatura ambiente y se agitó durante 16 horas. Se añadió etanol (250 ml) de una vez, obteniendo un precipitado. La suspensión se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. A continuación, se aisló el precipitado mediante filtración en vacío y se secó en un horno de vacío a 50°C durante 24 horas, obteniendo 3,3 gramos de ibandronato sódico cristalino Forma G.

Ibandronato sódico Forma H (referencia)

40 Ejemplo 13

Se disolvió ibandronato sódico (3 gramos) en agua (18 ml) a temperatura ambiente. A la solución obtenida se le añadió etanol (40 ml) de una vez, obteniendo un precipitado blanco. La suspensión se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Se aisló el precipitado mediante filtración en vacío, se lavó con etanol (2x20 ml) y se secó en un horno de vacío a 50°C durante 28 horas, obteniendo 2,5 gramos de ibandronato sódico cristalino Forma H. La Forma H puede mostrar una pérdida de peso de entre aproximadamente 13% y aproximadamente 16% o menos en la TGA.

Ejemplo 14

Se disolvió ibandronato sódico (3 gramos) en agua (18 ml) a temperatura ambiente. A la solución obtenida se le añadió IPA (40 ml) de una vez, obteniendo un precipitado blanco. La suspensión se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Se aisló el precipitado mediante filtración en vacío, se lavó con IPA (2x20 ml) y se secó en un horno de vacío a 50°C durante 27 horas, obteniendo 2,2 gramos de ibandronato sódico cristalino Forma H.

Ejemplo 15

5 Se disolvió ibandronato sódico (3 gramos) en agua (18 ml) a temperatura ambiente. A la solución obtenida se le añadió metanol (40 ml) de una vez, obteniendo un precipitado blanco. La suspensión se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Se aisló el precipitado mediante filtración en vacío, se lavó con metanol (2x30 ml) y se secó en un horno de vacío a 50°C durante 27 horas, obteniendo 2,5 gramos de ibandronato sódico cristalino Forma H.

Ibandronato sódico Forma J (referencia)Ejemplo 16

10 Se disolvió ibandronato sódico (3 gramos) en agua (6 ml) a temperatura de reflujo. A la solución obtenida se le añadió DMSO (45 ml) gota a gota, obteniendo un precipitado blanco. La suspensión se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas, después se enfrió a la temperatura ambiente y se agitó durante 16 horas. Se aisló el precipitado mediante filtración en vacío, se lavó con DMSO (2x20 ml) y se secó en un horno de vacío a 50°C durante 25 horas, obteniendo 3,1 gramos de ibandronato sódico cristalino Forma J. La Forma J puede mostrar una pérdida de peso de entre aproximadamente 22% y aproximadamente 23% en la TGA.

Ibandronato sódico Forma K (referencia)15 Ejemplo 17

20 Se calentó una suspensión de ácido ibandrónico amorfo (5 gramos) en IPA (50 ml) a temperatura de reflujo. Se añadió hidróxido sódico (0,63 gramos, sólido) y la mezcla de reacción se calentó a la temperatura de reflujo durante 4 horas adicionales, obteniendo un pH de 4,19. A continuación, se enfrió la mezcla de reacción hasta la temperatura ambiente. Se llevó a cabo un enfriamiento adicional utilizando un baño de hielo. Se filtró el precipitado, se lavó con IPA (2x25 ml) y se secó en un horno de vacío a 50°C durante 24 horas, proporcionando 5,5 gramos de ibandronato sódico cristalino Forma K. La Forma K puede mostrar una pérdida de peso de entre aproximadamente 10% y aproximadamente 14% en TGA.

Ibandronato sódico Forma K2 (referencia)Ejemplo 18

25 Se disolvió ibandronato sódico (3 gramos) en agua (6 ml) a temperatura de reflujo. Se enfrió la solución hasta la temperatura ambiente. Se aisló el precipitado mediante filtración en vacío, se lavó con agua (1,5 ml) y se secó en un horno de vacío a 50°C durante 20 horas, obteniendo 0,4 gramos de ibandronato sódico cristalino Forma K2. La Forma K2 puede mostrar una pérdida de peso de entre aproximadamente 9% y aproximadamente 10% en la TGA.

Ibandronato sódico Forma K3 (referencia)30 Ejemplo 19

35 Se agitó a 70°C una solución de ácido ibandrónico amorfo (2,7 gramos) en agua (25 ml) e hidróxido sódico (0,34 gramos, sólido). La solución se vertió en IPA frío (500 ml). El precipitado resultante se agitó a 0°C durante 16 horas. Se aisló el precipitado mediante filtración en vacío y se secó en un horno de vacío a 50°C durante 24 horas, obteniendo 2,7 gramos de ibandronato sódico cristalino Forma K3. La Forma K3 puede mostrar una pérdida de peso de entre aproximadamente 7% y aproximadamente 8% en la TGA.

Ibandronato sódico Forma Q (referencia)Ejemplo 20

40 Se disolvió ibandronato sódico (3 gramos) en agua (18 ml) a temperatura ambiente. A la solución obtenida se le añadió acetona (72 ml) de una vez, obteniendo un precipitado blanco. La suspensión se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. El precipitado se aisló mediante filtración en vacío, se lavó con acetona (2x20 ml) y se secó en un horno de vacío a 50°C durante 20 horas, obteniendo 2,8 gramos de ibandronato sódico cristalino Forma Q. La Forma Q puede mostrar una pérdida de peso de entre aproximadamente 5% y aproximadamente 25% en la TGA.

Ejemplo 21

45 Se disolvió ibandronato sódico (3 gramos) en agua (18 ml) a temperatura ambiente. A la solución obtenida se le añadió acetonitrilo (70 ml) de una vez, obteniendo un precipitado blanco. La suspensión se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. El precipitado se aisló mediante filtración en vacío, se lavó con acetonitrilo (3x15 ml) y se secó en un horno de vacío a 50°C durante 24 horas, obteniendo 2,5 gramos de ibandronato sódico cristalino Forma Q.

Ejemplo 22

50 Se disolvió ibandronato sódico (3 gramos) en agua (6 ml) a temperatura de reflujo. A la solución obtenida se le añadió acetona (50 ml) gota a gota a la temperatura de reflujo, obteniendo un precipitado blanco. La suspensión se agitó a la

temperatura de reflujo durante 4,5 horas y después se enfrió hasta la temperatura ambiente. El precipitado se aisló mediante filtración en vacío y se lavó con acetona (3x13 ml), obteniendo 4,1 gramos de ibandronato sódico cristalino Forma Q.

Ejemplo 23

5 Se calentó una suspensión de ácido ibandrónico amorfo (4,6 gramos) en acetona (96 ml) a temperatura de reflujo. Se
añadió hidróxido sódico (0,58 gramos, sólido) y la mezcla de reacción se calentó a la temperatura de reflujo durante 10
horas adicionales, obteniendo un pH de 3,35. A continuación, se enfrió la mezcla de reacción hasta la temperatura
ambiente. Se llevó a cabo un enfriamiento adicional utilizando un baño de hielo. Se filtró el sólido blanco, se lavó con
10 acetona (2x25 ml) y se secó en un horno de vacío a 50°C durante 21 horas, proporcionando 4,5 gramos de ibandronato
sódico cristalino Forma Q.

Ejemplo 24

15 Se calentó una suspensión de ácido ibandrónico amorfo (5 gramos) en etanol (50 ml) a temperatura de reflujo. Se
añadió hidróxido sódico (0,63 gramos, sólido) y la mezcla de reacción se calentó a la temperatura de reflujo durante 4
horas adicionales, obteniendo un pH de 3,5. A continuación, se enfrió la mezcla de reacción hasta la temperatura
ambiente. Se llevó a cabo un enfriamiento adicional utilizando un baño de hielo. Se filtró el sólido blanco, se lavó con
etanol (2x25 ml) y se secó en un horno de vacío a 50°C durante 20 horas, proporcionando 5,5 gramos de ibandronato
sódico cristalino Forma Q.

Ejemplo 25

20 Una solución de ácido ibandrónico amorfo (4,5 gramos) en agua (11 ml) e hidróxido sódico (0,56 gramos, sólido) se
agitó a temperatura ambiente. Se añadió gota a gota la solución a acetona (100 ml). El precipitado resultante se agitó a
temperatura ambiente durante 16 horas. Se aisló el precipitado mediante filtración en vacío, se lavó con acetona (2x10
ml) y se secó en un horno de vacío a 50°C durante 24 horas, obteniendo 4,8 gramos de ibandronato sódico cristalino
Forma Q.

Ejemplo 26

25 Una solución de hidróxido sódico (0,63 gramos) en agua:acetonitrilo (20:80 v/v, 12,5 ml) se añadió gota a gota a una
solución de ácido ibandrónico amorfo (5 gramos) en agua:acetonitrilo (20:80 v/v, 50 ml) a la temperatura de reflujo. La
mezcla de reacción se calentó a la temperatura de reflujo durante 20 minutos adicionales, obteniendo un pH de 3,80. A
continuación, se enfrió la mezcla de reacción a la temperatura ambiente y se agitó durante 16 horas. Se aisló el
precipitado mediante filtración en vacío, se lavó con acetonitrilo (2x10 ml) y se secó en un horno de vacío a 50°C
30 durante 22,5 horas, obteniendo 4,0 gramos de ibandronato sódico cristalino Forma Q.

Ejemplo 27

35 Se añadió gota a gota una solución de hidróxido sódico (0,63 gramos) en una mezcla de agua:acetonitrilo (60:40 v/v,
19 ml) a una solución de ácido ibandrónico amorfo (5 gramos) en agua:acetonitrilo (60:40 v/v, 106 ml) a temperatura de
reflujo. La solución se calentó a temperatura de reflujo durante 1 hora adicional. A continuación, la mezcla de reacción
se enfrió hasta la temperatura ambiente. Se llevó a cabo un enfriamiento adicional utilizando un baño de hielo. Se
realizó la siembra, y la mezcla de reacción se agitó a 10°C durante 16 horas. Se aisló el precipitado mediante filtración
en vacío, se lavó con acetonitrilo (2x10 ml) y se secó en un horno de vacío a 50°C durante 23 horas, obteniendo 1,0
gramos de ibandronato sódico cristalino Forma Q.

Ibandronato sódico Forma Q1 (referencia)

40 Ejemplo 28

Se disolvió ibandronato sódico (3 gramos) en agua (18 ml) a temperatura ambiente. A la solución obtenida se le añadió
2-butanol (40 ml) de una vez, obteniendo un precipitado blanco. La suspensión se agitó a temperatura ambiente
durante 16 horas. El precipitado se aisló mediante filtración en vacío, se lavó con 2-butanol (2x16 ml) y se secó en un
horno de vacío a 50°C durante 24 horas, obteniendo 2,2 gramos de ibandronato sódico cristalino Forma Q1. La Forma
45 Q1 puede mostrar una pérdida de peso de entre aproximadamente 9% y aproximadamente 16% en la TGA.

Ejemplo 29

50 Se introdujo en tetrahidrofurano (THF) una solución de ibandronato sódico (1 gramo) en agua (8 ml), bajo agitación a
temperatura ambiente. Se agitó la suspensión a temperatura ambiente durante 16 horas. Se aisló el precipitado
mediante filtración en vacío y se secó en un horno de vacío a 50°C durante 22,5 horas, obteniendo 0,98 gramos de
ibandronato sódico cristalino Forma Q1.

Ibandronato sódico Forma Q2 (referencia)Ejemplo 30

5 Se disolvió ibandronato sódico (3 gramos) en agua (6 ml) a temperatura de reflujo. A la solución obtenida se le añadió acetonitrilo (50 ml) gota a gota a temperatura de reflujo, obteniendo un precipitado blanco. La suspensión se agitó a temperatura de reflujo durante 4,5 horas. La suspensión se enfrió hasta la temperatura ambiente y se agitó durante 16 horas. Se aisló el precipitado mediante filtración en vacío, se lavó con acetonitrilo (3x20 ml) y se secó en un horno de vacío a 50°C durante 24 horas, obteniendo 3 gramos de ibandronato sódico cristalino Forma Q2. La Forma Q2 puede mostrar una pérdida de peso de entre aproximadamente 16% y aproximadamente 17% en la TGA.

Ejemplo 31

10 Se agitó una solución de ácido ibandrónico amorfo (4,5 gramos) en agua (20 ml) y solución acuosa 1 N de hidróxido sódico (14 ml) a temperatura ambiente, obteniendo un pH de 3,5. La solución se añadió gota a gota a 2-butanol (100 ml) bajo agitación. El precipitado obtenido se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Se aisló el precipitado mediante filtración en vacío, se lavó con 2-butanol (2x20 ml) y se secó en un horno de vacío a 50°C durante 24 horas, obteniendo 4,4 gramos de ibandronato sódico cristalino Forma Q2.

Ibandronato sódico Forma Q3 (referencia)Ejemplo 32

20 Se añadió gota a gota una solución de hidróxido sódico (0,63 gramos) en agua:metanol (60:40 v/v, 19 ml) a una solución de ácido ibandrónico amorfo (5 gramos) en agua:metanol (60:40 v/v, 106 ml) a temperatura de reflujo. La mezcla de reacción se calentó a temperatura de reflujo durante 1,5 horas adicionales, obteniendo un pH de 4,01. A continuación, la mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente. Se llevó a cabo un enfriamiento adicional utilizando un baño de hielo. Se aisló el precipitado, se lavó con metanol (2x25 ml) y se secó en un horno de vacío a 50°C durante 19 horas, obteniendo 5,2 gramos de ibandronato sódico cristalino Forma Q3. La Forma Q3 puede mostrar una pérdida de peso de entre aproximadamente 7% y aproximadamente 9% en la TGA.

Ejemplo 33

25 Se calentó una suspensión de ácido ibandrónico amorfo (5 gramos) en metanol (50 ml) a temperatura de reflujo. Se añadió hidróxido sódico (0,63 gramos, sólido) y la mezcla de reacción se calentó a la temperatura de reflujo durante 4 horas adicionales, obteniendo un pH de 4,0. A continuación, se enfrió la mezcla de reacción hasta la temperatura ambiente. Se llevó a cabo un enfriamiento adicional utilizando un baño de hielo. Se filtró el sólido blanco, se lavó con metanol (2x25 ml) y se secó en un horno de vacío a 50°C durante 19 horas, proporcionando 4,7 gramos de ibandronato sódico cristalino Forma Q3.

Ibandronato sódico Forma Q4 (referencia)Ejemplo 34

35 Una solución de ácido ibandrónico amorfo (4,5 gramos) en agua (9 ml) e hidróxido sódico (0,63 gramos, sólido) se agitó a temperatura de reflujo. La solución se vertió en acetona fría (100 ml). El precipitado resultante se agitó a 3°C durante 2 horas. Se aisló el precipitado mediante filtración en vacío, se lavó con acetona fría (2x15 ml) y se secó en un horno de vacío a 50°C durante 24 horas, obteniendo 5,0 gramos de ibandronato sódico cristalino Forma Q4. La Forma Q4 puede mostrar una pérdida de peso de entre aproximadamente 7% y aproximadamente 8% en la TGA.

Ibandronato sódico Forma Q5 (referencia)Ejemplo 35

40 Se añadió gota a gota una solución de hidróxido sódico (0,63 gramos) en agua:acetonitrilo (40:60 v/v, 12,33 ml) a una solución de ácido ibandrónico amorfo (5 gramos) en agua:acetonitrilo (40:60 v/v, 71 ml) a temperatura de reflujo. La mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente. A continuación, la mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente. Se realizó un enfriamiento adicional utilizando un baño de hielo. Se aisló el precipitado mediante filtración en vacío, se lavó con acetonitrilo (2x20 ml) y se secó en un horno de vacío a 50°C durante 20 horas, obteniendo 3,9 gramos de ibandronato sódico cristalino Forma Q5. La Forma Q5 puede mostrar una pérdida de peso de entre aproximadamente 5% y aproximadamente 11% en la TGA.

Ejemplo 36

50 Se agitó una solución de ácido ibandrónico amorfo (5 gramos) en etanol (50 ml) a temperatura ambiente. Se añadió solución acuosa de hidróxido sódico (0,63 gramos, 12,5 ml) y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 2 horas adicionales. Se aisló el precipitado mediante filtración en vacío, se lavó con etanol (50 ml) y se secó en un horno de vacío a 50°C durante 24 horas, obteniendo 5,5 gramos de ibandronato sódico cristalino Forma Q5.

Ejemplo 37

5 Se agitó una solución de ácido ibandróico amorfo (5 gramos) en metanol (100 ml) a temperatura ambiente. Se añadió hidróxido sódico sólido (0,63 gramos). El precipitado obtenido se agitó a temperatura ambiente durante 22 horas adicionales. Se aisló el precipitado mediante filtración en vacío, se lavó con metanol (30 ml) y se secó en un horno de vacío a 50°C durante 24 horas, obteniendo 5,4 gramos de ibandronato sódico cristalino Forma Q5.

Ibandronato sódico Forma Q6 (referencia)Ejemplo 38

10 Se agitó una solución de ácido ibandróico amorfo (5 gramos) en etanol acuoso al 96% (70 ml) a temperatura de reflujo. Se añadió hidróxido sódico sólido (0,63 gramos). El precipitado obtenido se enfrió hasta la temperatura ambiente y se agitó durante 20 horas adicionales. Se aisló el precipitado mediante filtración en vacío, se lavó con etanol acuoso al 96% (2x10 ml) y se secó en un horno de vacío a 50°C durante 24 horas, obteniendo 6,0 gramos de ibandronato sódico cristalino Forma Q6. La Forma Q6 puede mostrar una pérdida de peso de entre aproximadamente 9% y aproximadamente 10% en la TGA.

Ibandronato sódico Forma QQ

15 Ejemplo 39

20 Se disolvió ibandronato sódico (3 gramos) en agua (18 ml) a temperatura ambiente. A la solución obtenida se le añadió THF (40 ml) de una vez, obteniendo un precipitado blanco. La suspensión se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Se aisló el precipitado mediante filtración en vacío, se lavó con THF (2x20 ml) y se secó en un horno de vacío a 50°C durante 18 horas, obteniendo 2,1 gramos de ibandronato sódico cristalino Forma QQ. La Forma QQ puede mostrar una pérdida de peso de entre aproximadamente 5% y aproximadamente 12%, o inferior en la TGA.

Ejemplo 40

25 Se añadió gota a gota una solución de hidróxido sódico (0,57 gramos) en agua:acetona (40:60 v/v, 11,4 ml) a una solución de ácido ibandróico amorfo (4,5 gramos) en agua:acetona (40:60 v/v, 64,4 ml) a temperatura de reflujo. La mezcla de reacción se calentó hasta la temperatura de reflujo durante 2 horas adicionales, obteniendo un pH de 4,5. A continuación, la solución se enfrió hasta la temperatura ambiente. Se realizó un enfriamiento adicional utilizando un baño de hielo. Se aisló el precipitado mediante filtración en vacío, se lavó con acetona (2x15 ml) y se secó en un horno de vacío a 50°C durante 21 horas, obteniendo 3,9 gramos de ibandronato sódico cristalino Forma QQ.

Ejemplo 41

30 Se añadió ácido ibandróico amorfo (5 gramos) a una solución de hidróxido sódico sólido (0,6 gramos) disuelto en etanol al 93% (100 ml) a 55°C. La suspensión obtenida se agitó a 55°C durante 3 horas. A continuación, la suspensión se enfrió hasta la temperatura ambiente. Se aisló el precipitado mediante filtración en vacío, se lavó con etanol al 93% (3x25 ml) y se secó en un horno de vacío a 50°C durante 24 horas, proporcionando 4,5 gramos de ibandronato sódico cristalino Forma QQ.

Ejemplo 42

35 Se almacenó una solución de ibandronato sódico (1,5 gramos) en agua (9 ml) bajo una atmósfera saturada de acetona (9 ml) a temperatura ambiente durante 2 semanas. A continuación, se decantó la solución y el producto se secó en un horno de vacío a 50°C durante 18 horas, proporcionando 0,9 gramos de ibandronato sódico cristalino Forma QQ.

Ejemplo 43

40 Se añadió gota a gota una solución de hidróxido sódico (0,63 gramos) en agua (12,5 ml) a una suspensión de ácido ibandróico amorfo (5 gramos) en etanol (70 ml) a temperatura de reflujo. A continuación, la solución se enfrió hasta la temperatura ambiente y se agitó a 72 horas, obteniendo un pH de 4,15. Se aisló el precipitado mediante filtración en vacío, se lavó con etanol (2x25 ml) y se secó en un horno de vacío a 50°C durante 23 horas, obteniendo 4,97 gramos de ibandronato sódico cristalino Forma QQ.

Ejemplo 44

45 Se añadió gota a gota una solución de hidróxido sódico (0,63 gramos) en etanol (14 ml) a una solución de ácido ibandróico (5 gramos) en agua (50 ml) a temperatura ambiente. La suspensión obtenida se agitó durante 3 horas, obteniendo un pH de 4,1. Se aisló el precipitado mediante filtración en vacío, se lavó con etanol (2x25 ml) y se secó en un horno de vacío a 50°C durante 22 horas, obteniendo 5,4 gramos de ibandronato sódico cristalino Forma QQ.

Ibandronato sódico Forma R (referencia)Ejemplo 45

5 Se disolvió ibandronato sódico (3 gramos) en agua (18 ml) a temperatura ambiente. A la solución obtenida se le añadió etanol (40 ml) de una vez, obteniendo un precipitado blanco. La suspensión se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Se aisló el precipitado mediante filtración en vacío, se lavó con etanol (2x20 ml), obteniendo 3,3 gramos de ibandronato sódico cristalino húmedo Forma R. La Forma R puede mostrar una pérdida de peso de entre aproximadamente 10% y aproximadamente 16%, o inferior en la TGA.

Ejemplo 46

10 Se añadió gota a gota una solución de hidróxido sódico (0,63 gramos) en agua:etanol (60:40 v/v, 19 ml) a una solución de ácido ibandrónico amorfo (5 gramos) en agua:etanol (60:40 v/v, 106 ml) a temperatura de reflujo. La mezcla de reacción se calentó a temperatura de reflujo durante 3,5 horas adicionales, obteniendo un pH de 4,03. A continuación, se enfrió la mezcla de reacción hasta la temperatura ambiente. Se llevó a cabo un enfriamiento adicional utilizando un baño de hielo. Se filtró el precipitado, se lavó con etanol (2x25 ml) y se secó en un horno de vacío a 50°C durante 19 horas, proporcionando 4,7 gramos de ibandronato sódico cristalino Forma R.

Ejemplo 47

15 Se añadió gota a gota una solución de hidróxido sódico (0,63 gramos) en agua:metanol (20:80 v/v, 10 ml) a una solución de ácido ibandrónico amorfo (5 gramos) en agua:metanol (20:80 v/v, 53 ml) a temperatura de reflujo. La mezcla de reacción se calentó a temperatura de reflujo durante 1,5 horas adicionales, obteniendo un pH de 4,15. A continuación, se enfrió la mezcla de reacción hasta la temperatura ambiente. Se llevó a cabo un enfriamiento adicional utilizando un baño de hielo. Se filtró el precipitado, se lavó con metanol (2x25 ml) y se secó en un horno de vacío a 50°C durante 21 horas, proporcionando 5,2 gramos de ibandronato sódico cristalino Forma R.

Ejemplo 48

20 Se añadió gota a gota una solución de hidróxido sódico (0,63 gramos) en agua:metanol (40:60 v/v, 12 ml) a una solución de ácido ibandrónico amorfo (5 gramos) en agua:metanol (40:60 v/v, 71 ml) a temperatura de reflujo. La mezcla de reacción se calentó a temperatura de reflujo durante 1,5 horas adicionales, obteniendo un pH de 4,04. A continuación, se enfrió la mezcla de reacción hasta la temperatura ambiente. Se llevó a cabo un enfriamiento adicional utilizando un baño de hielo. Se filtró el precipitado, se lavó con metanol (2x25 ml) y se secó en un horno de vacío a 50°C durante 21 horas, proporcionando 5,1 gramos de ibandronato sódico cristalino Forma R.

Ejemplo 49

30 Se añadió hidróxido sódico (0,63 gramos, sólido) a una solución de ácido ibandrónico amorfo (5 gramos) en agua:etanol (60:40 v/v, 125 ml) a temperatura de reflujo. Se calentó la mezcla de reacción a la temperatura de reflujo durante 25 minutos adicionales. A continuación, se enfrió la mezcla de reacción hasta la temperatura ambiente, obteniendo un precipitado (pH=4,10). Se llevó a cabo un enfriamiento adicional utilizando un baño de hielo. Se filtró el precipitado, se lavó con etanol (2x25 ml) y se secó en un horno de vacío a 50°C durante 21 horas, proporcionando 5,2 gramos de ibandronato sódico cristalino Forma R.

Ejemplo 50

40 Se añadió gota a gota una solución de hidróxido sódico (0,63 gramos) en agua:etanol (60:40 v/v, 19 ml) a una solución de ácido ibandrónico amorfo (5 gramos) en agua:etanol (60:40 v/v, 106 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente durante 16 horas adicionales, obteniendo un pH de 4,11. Se filtró el sólido blanco, se lavó con etanol (2x25 ml) y se secó en un horno de vacío a 50°C durante 21 horas, proporcionando 5,1 gramos de ibandronato sódico cristalino Forma R.

Ibandronato sódico Forma S (referencia)Ejemplo 51

45 Se añadió gota a gota una solución de hidróxido sódico (0,63 gramos) en agua:etanol (40:60 v/v, 12 ml) a una solución de ácido ibandrónico amorfo (5 gramos) en agua:etanol (40:60 v/v, 71 ml) a temperatura de reflujo. La mezcla de reacción se calentó a la temperatura de reflujo durante 3,5 horas adicionales, obteniendo un pH de 4,03. A continuación, se enfrió la mezcla de reacción hasta la temperatura ambiente. Se llevó a cabo un enfriamiento adicional utilizando un baño de hielo. Se filtró el precipitado, se lavó con etanol (2x25 ml) y se secó en un horno de vacío a 50°C durante 18 horas, proporcionando 4,9 gramos de ibandronato sódico cristalino Forma S. La Forma S puede mostrar una pérdida de peso de entre aproximadamente 11% y aproximadamente 12% o inferior en la TGA.

Ibandronato sódico Forma T (referencia)Ejemplo 52

5 Se añadió gota a gota una solución de hidróxido sódico (0,58 gramos) en agua:acetona (20:80 v/v, 9 ml) a una solución de ácido ibandrónico amorfo (5 gramos) en agua:acetona (20:80 v/v, 49 ml) a temperatura de reflujo. La mezcla de reacción se calentó a temperatura de reflujo durante 1,5 horas adicionales, obteniendo un pH de 4,0. A continuación, se enfrió la mezcla de reacción hasta la temperatura ambiente. Se llevó a cabo un enfriamiento adicional utilizando un baño de hielo. Se filtró el precipitado, se lavó con acetona (1x50 ml) y se secó en un horno de vacío a 50°C durante 21 horas, proporcionando 3,8 gramos de ibandronato sódico cristalino Forma T. La Forma T puede mostrar una pérdida de peso de entre aproximadamente 5% y aproximadamente 7% en la TGA.

10 **Ibandronato sódico amorfo** (referencia)Ejemplo 53

15 Se disolvió ibandronato sódico (3 gramos) en DMSO (10 ml) a 120°C. A la solución obtenida se le añadió acetona (40 ml) de gota a gota, obteniendo un precipitado blanco. La suspensión se agitó a temperatura ambiente durante 3,5 horas. Se enfrió la solución hasta la temperatura ambiente y se agitó durante 16 horas. Se aisló el precipitado gelatinoso mediante filtración al vacío y se secó en un horno de vacío a 50° durante 24 horas, obteniendo 2,7 gramos de ibandronato sódico amorfo. El ibandronato sódico amorfo puede mostrar una pérdida de peso de entre aproximadamente 6,8% y aproximadamente 24,4%, o inferior en la TGA.

Ejemplo 54

20 Se disolvió ibandronato sódico (3 gramos) en DMSO (10 ml) a 120°C. A la solución obtenida se le añadió acetona (40 ml) de gota a gota, obteniendo un precipitado blanco. La suspensión se agitó a temperatura de reflujo durante 10 minutos. Se enfrió la solución hasta la temperatura ambiente y se agitó durante 16 horas. Se aisló el precipitado gelatinoso mediante filtración al vacío y se secó en un horno de vacío a 50° durante 24 horas, obteniendo 2,2 gramos de ibandronato sódico amorfo.

Ejemplo 55

25 Se añadió una solución de hidróxido sódico (0,63 gramos) en agua:IPA (80:20 v/v, 38 ml) gota a gota a una solución de ácido ibandrónico amorfo (5 gramos) en agua:IPA (80:20 v/v, 212 ml) a temperatura de reflujo. Se calentó la mezcla de reacción a temperatura de reflujo durante 3 horas adicionales para obtener un pH de 3,24. A continuación, se enfrió la mezcla de reacción hasta la temperatura ambiente. La solución transparente se evaporó hasta la sequedad, proporcionando 5,9 gramos de ibandronato sódico amorfo.

30 Ejemplo 56

35 Se añadió una solución de hidróxido sódico (0,63 gramos) en agua:IPA (80:20 v/v, 38 ml) gota a gota a una solución de ácido ibandrónico amorfo (5 gramos) en agua:IPA (80:20 v/v, 212 ml) a temperatura de reflujo. Se calentó la mezcla de reacción a temperatura de reflujo durante 45 minutos adicionales. A continuación, se enfrió la mezcla de reacción hasta la temperatura ambiente. La solución transparente se evaporó hasta la sequedad, proporcionando 5,9 gramos de ibandronato sódico amorfo.

Ejemplo 57

40 Se calentó una suspensión de ácido ibandrónico amorfo (5 gramos) en acetonitrilo (50 ml) hasta la temperatura de reflujo. Se añadió hidróxido sódico sólido (0,63 g). La mezcla de reacción se agitó a la temperatura de reflujo durante 6 horas adicionales. A continuación, se enfrió la mezcla de reacción hasta la temperatura ambiente. Se llevó a cabo un enfriamiento adicional utilizando un baño de hielo, obteniendo un gel transparente (pH=4,05). El producto gelatinoso se secó en un horno de vacío a 50°C durante 24 horas, proporcionando 2,6 gramos de ibandronato sódico amorfo.

Ejemplo 58

45 Se añadió una solución de hidróxido sódico (0,63 gramos) en agua:acetonitrilo (60:40 v/v, 19 ml) gota a gota a una solución de ácido ibandrónico amorfo (5 gramos) en agua:acetonitrilo (60:40 v/v, 106 ml) a la temperatura de reflujo. Se calentó la mezcla de reacción a temperatura de reflujo durante 1 hora adicional. A continuación, se enfrió la mezcla de reacción hasta la temperatura ambiente. Se llevó a cabo un enfriamiento adicional utilizando un baño de hielo. Se sembró la solución transparente con ibandronato sódico Forma K1, y se agitó durante 16 horas. Se evaporó el líquido madre hasta la sequedad, proporcionando 3,5 gramos de ibandronato sódico amorfo.

Ejemplo 59

50 Se añadió gota a gota una solución de hidróxido sódico (0,55 gramos) en agua:acetonitrilo (80:20 v/v, 33 ml) a una solución de ácido ibandrónico amorfo (4 gramos) en agua:acetonitrilo (80:20 v/v, 187 ml) a la temperatura de reflujo. A continuación, se enfrió la mezcla de reacción hasta la temperatura ambiente. Se evaporó la solución transparente hasta la sequedad, obteniendo 5,2 gramos de ibandronato sódico amorfo.

Ejemplo 60

5 Se calentó una solución de ácido ibandrónico amorfo (5 gramos) 3n agua (50 ml) hasta la temperatura de reflujo. Se añadió hidróxido sódico sólido (0,63 gramos) y la mezcla de reacción se agitó a la temperatura de reflujo durante 1 hora adicional. A continuación, se enfrió la mezcla de reacción hasta la temperatura ambiente. Se evaporó la solución transparente, proporcionando 5,6 gramos de ibandronato sódico amorfo.

Ejemplo 61

10 Se agitó una suspensión de ácido ibandrónico amorfo (5 gramos) en acetonitrilo (50 ml) a temperatura ambiente. Se añadió hidróxido sódico sólido (0,63 gramos) y la mezcla de reacción se agitó a la temperatura ambiente durante 72 horas adicionales. Se aisló el precipitado mediante filtración al vacío y se secó en un horno de vacío a 50°C durante 20 horas, obteniendo 5,0 gramos de ibandronato sódico amorfo.

Ejemplo 62

15 Se agitó una suspensión de ácido ibandrónico amorfo (5 gramos) en acetonitrilo (200 ml) a la temperatura de reflujo. Se añadió hidróxido sódico sólido (0,63 gramos) y la mezcla de reacción se agitó a la temperatura de reflujo durante 2 horas adicionales. Se añadió acetona (50 ml) gota a gota. A continuación, se enfrió la mezcla de reacción hasta la temperatura ambiente y se agitó durante 16 horas. Se aisló el precipitado mediante filtración al vacío, se lavó con acetona (50 ml) y se secó en un horno de vacío a 50°C durante 22 horas, obteniendo 3,5 gramos de ibandronato sódico amorfo.

Ejemplo 63

20 Se agitó una solución de ácido ibandrónico amorfo (5 gramos) en agua (30 ml) a temperatura ambiente. Se añadió hidróxido sódico acuoso (0,63 gramos de NaOH en 20 ml de agua) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora adicional. Se evaporó la solución hasta la sequedad. Se añadieron hexanos (100 ml) al residuo y se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente. Se aisló el precipitado mediante filtración al vacío, se lavó con hexanos (1x50 ml) y se secó en un horno de vacío a 50°C durante 45 horas, obteniendo 5,1 gramos de ibandronato sódico amorfo.

Ejemplo 64

25 Se disolvió ibandronato sódico (9 gramos) en agua (90 ml) a temperatura ambiente. Se dividió la solución en tres partes y cada parte se secó mediante pulverización utilizando una minisecadora por pulverización Bucchi B-290 utilizando una boquilla estándar de 0,7 mm de diámetro con una tapa de boquilla de 1,4 ó 1,5 mm. En cada caso, se obtuvo ibandronato sódico amorfo.

30 Para la parte 1, el gas nitrógeno se encontraba a una temperatura en la entrada de 50°C. El solvente y el nitrógeno evaporados salieron del secador mediante pulverización a una temperatura de entre 41°C y 34°C.

Para la parte 2, el gas nitrógeno se encontraba a una temperatura en la entrada de 100°C. El solvente y el nitrógeno evaporados salieron del secador mediante pulverización a una temperatura de entre 77°C y 62°C.

35 Para la parte 3, el gas nitrógeno se encontraba a una temperatura en la entrada de 150°C. El solvente y el nitrógeno evaporados salieron del secador mediante pulverización a una temperatura de entre 96°C y 109°C.

Tabla 2: Preparación de sal ibandronato monosódico

	EtOH	MeOH	IPA	ACN	Acetona
Al 0% v/v en H ₂ O	Q	Q3	K	Amorfo	Q
Al 20% v/v en H ₂ O	R+Q	R	F	Q	T
Al 40% v/v en H ₂ O	S	R	F	Q5	QQ
Al 60% v/v en H ₂ O	R	Q3	F	Q	-
Al 80% v/v en H ₂ O	Amorfo	Amorfo + T	Amorfo	Amorfo	Amorfo>T
Utilizando IBD-Ac amorfo como materia prima					

Ácido ibandrónico amorfo (referencia)Ejemplo 65

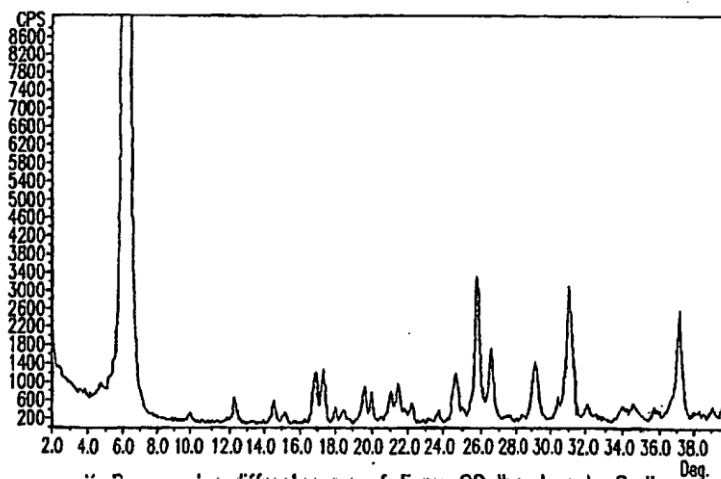
40 Se evaporó bajo vacío (20 a 30 mmHg) una solución acuosa (al 40% p/p) de ácido ibandrónico (150 ml) hasta la sequedad calentando simultáneamente el matraz en un baño de agua (hasta a 70°C), obteniendo ácido ibandrónico amorfo (67 gramos).

A partir de la descripción la invención haciendo referencia a las formas de realización preferidas particulares y a los ejemplos ilustrativos, el experto en la materia podrá apreciar modificaciones de la invención tal como se describe e

- 5 ilustra que no se apartan del alcance de la invención según se da a conocer en la memoria. Los Ejemplos se proporcionan para poner más claramente la invención pero no pretenden, ni debe interpretarse, que limitan el alcance de la misma en modo alguno. Los ejemplos no incluyen descripciones detalladas de los métodos convencionales. Dichos métodos son bien conocidos por el experto ordinario en la materia y se describen en numerosas publicaciones. Puede utilizarse como guía "Polymorphism in Pharmaceutical Solids, Drugs and the Pharmaceutical Sciences", volumen 95.

REIVINDICACIONES

1. Forma cristalina de ibandronato sódico caracterizada porque presenta reflexiones de rayos X en 6,2, 25,9, 26,7, 31,1 y $37,2 \pm 0,2$ grados 2θ .
- 5 2. Forma cristalina de ibandronato sódico según la reivindicación 1, caracterizada porque presenta reflexiones adicionales de rayos X en 16,9, 17,3, 21,5, 24,7 y $29,2 \pm 0,2$ grados 2θ .
3. Forma cristalina de ibandronato sódico según la reivindicación 2 que presenta un diagrama de difracción de rayos X de polvo como es representado a continuación:



- 10 4. Composición farmacéutica que comprende una forma cristalina de ibandronato sódico según cualquiera de las reivindicaciones anteriores.
5. Procedimiento para la preparación de una forma cristalina de ibandronato sódico según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, que comprende las etapas que consisten en disolver ibandronato sódico en agua para formar una solución, agrupar la solución con THF para formar una suspensión, y aislar el ibandronato sódico a partir de la suspensión.
- 15 6. Procedimiento para la preparación de una forma cristalina de ibandronato sódico según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, que comprende las etapas que consisten en agrupar hidróxido sódico y ácido ibandrónico en una mezcla de agua y acetona que presenta una proporción de agua a acetona de aproximadamente 40:60, etanol o agua para formar una solución, y aislar el ibandronato sódico a partir de la solución.
- 20 7. Procedimiento para la preparación de una forma cristalina de ibandronato sódico según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, que comprende las etapas que consisten en disolver ibandronato sódico en agua para formar una solución, mantener la solución bajo un ambiente saturado de acetona, y decantar la solución para obtener ibandronato sódico.

1/13

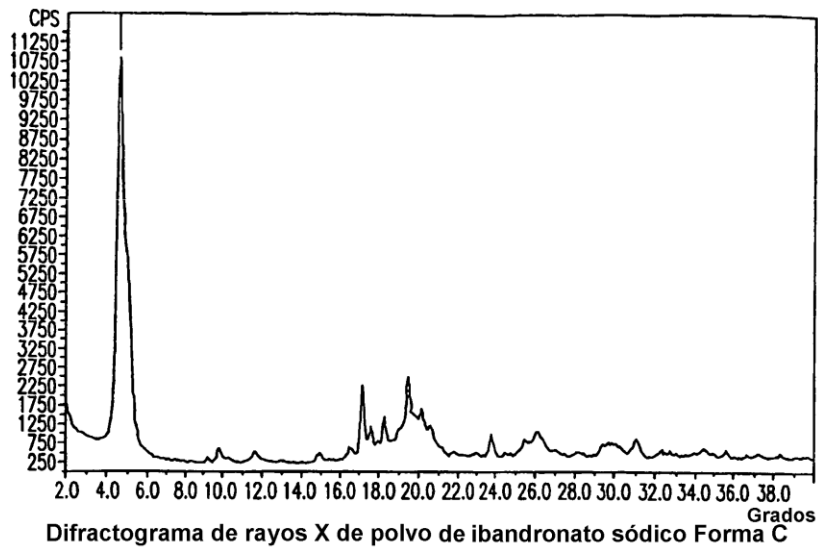


FIG. 1

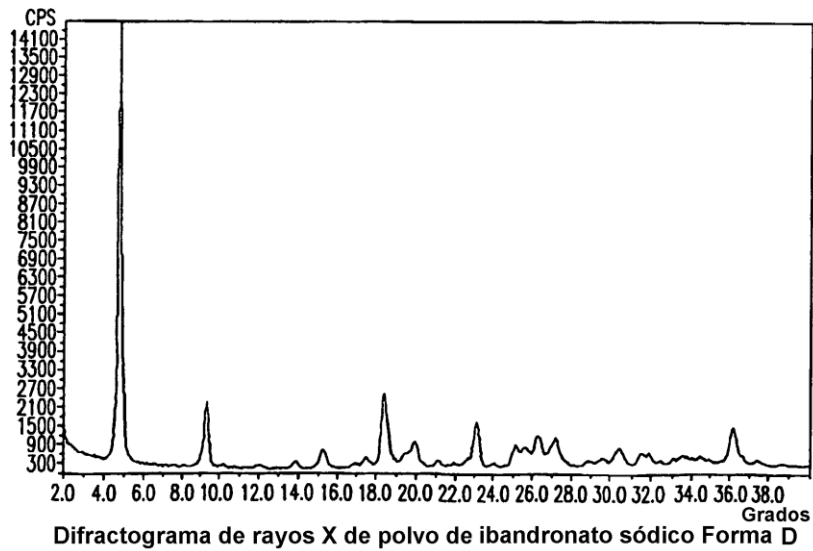


FIG. 2

2/13

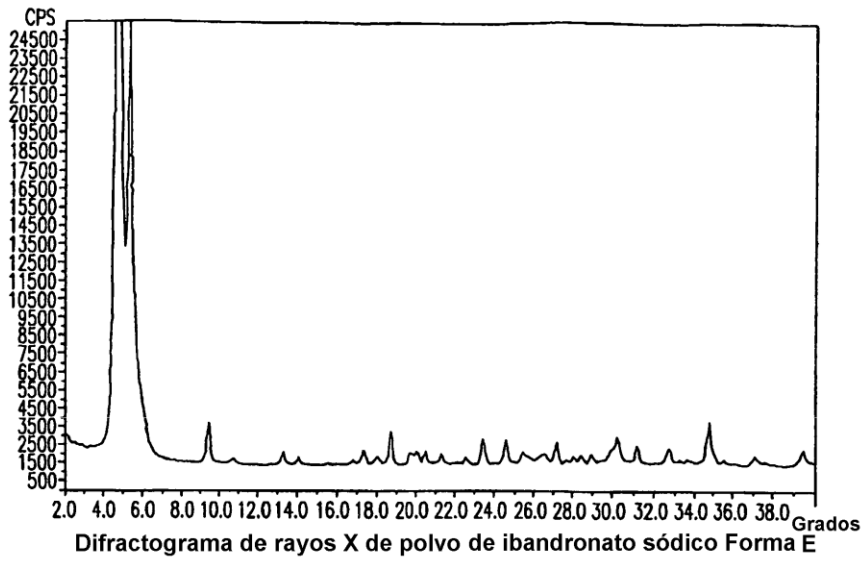


FIG.3

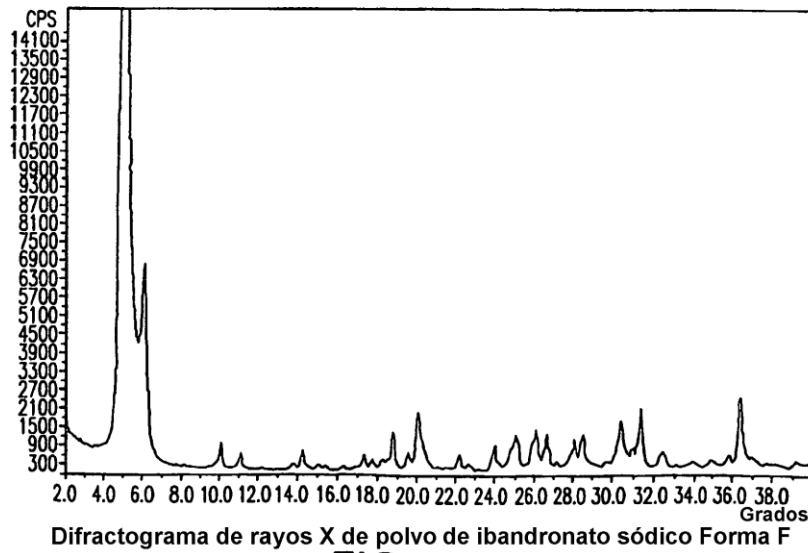


FIG.4

3/13

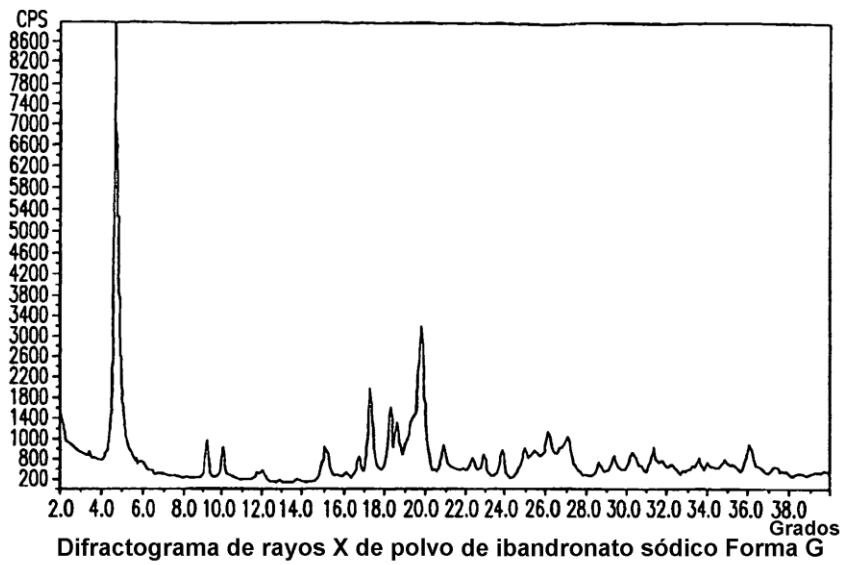


FIG.5

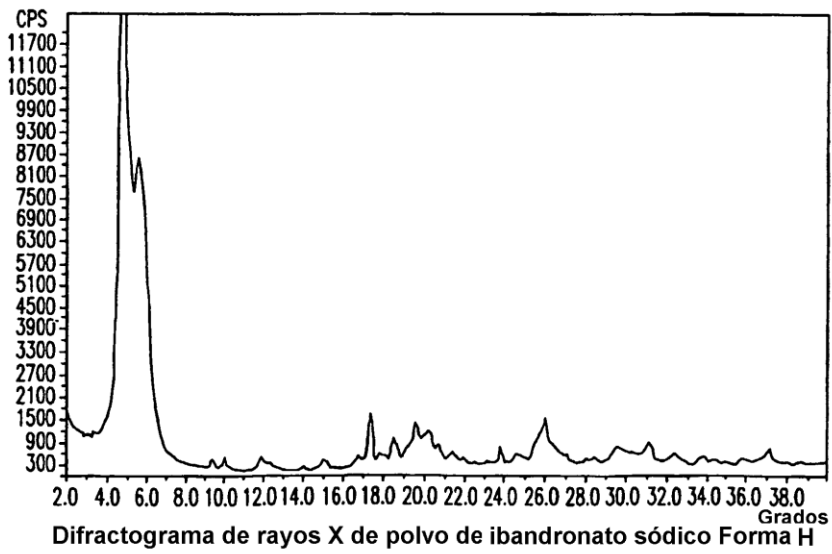


FIG.6

4/13

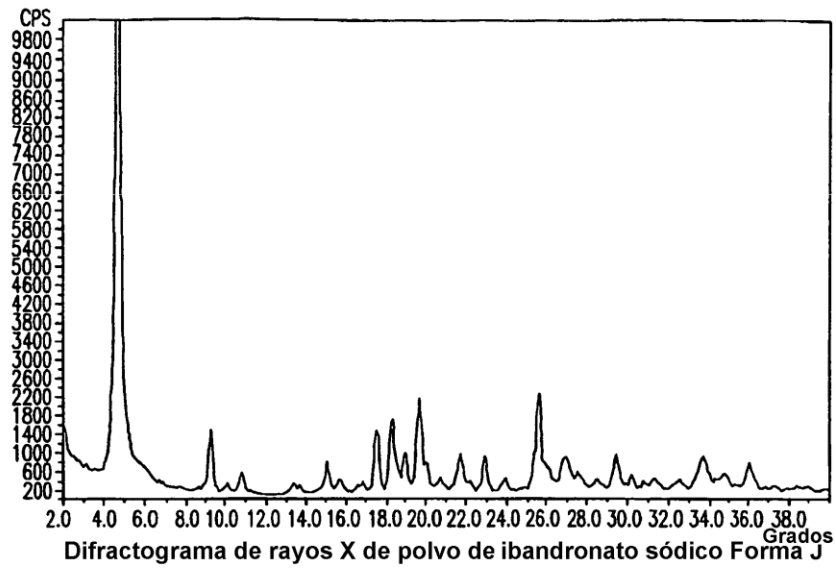


FIG.7

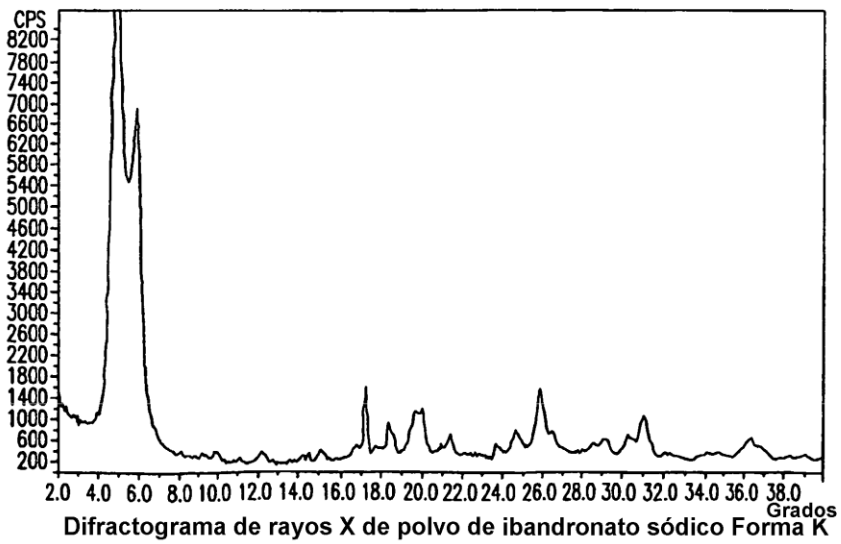


FIG.8

5/13

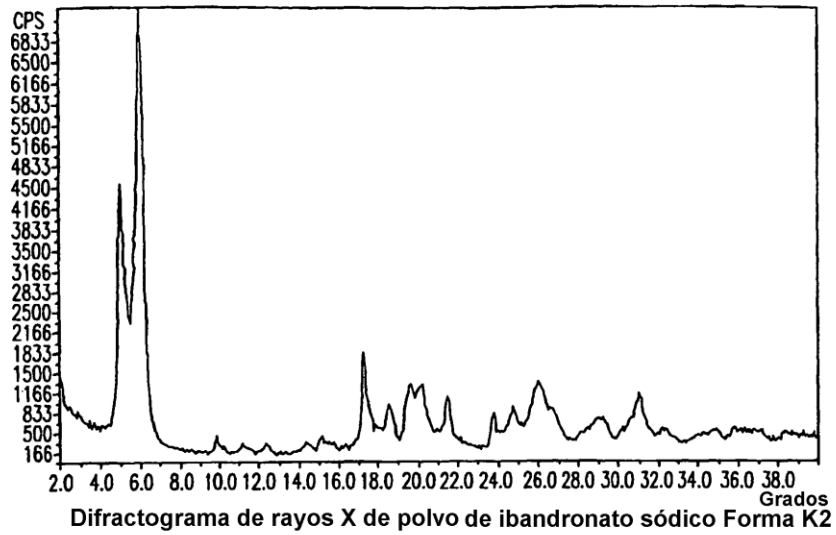


FIG.9

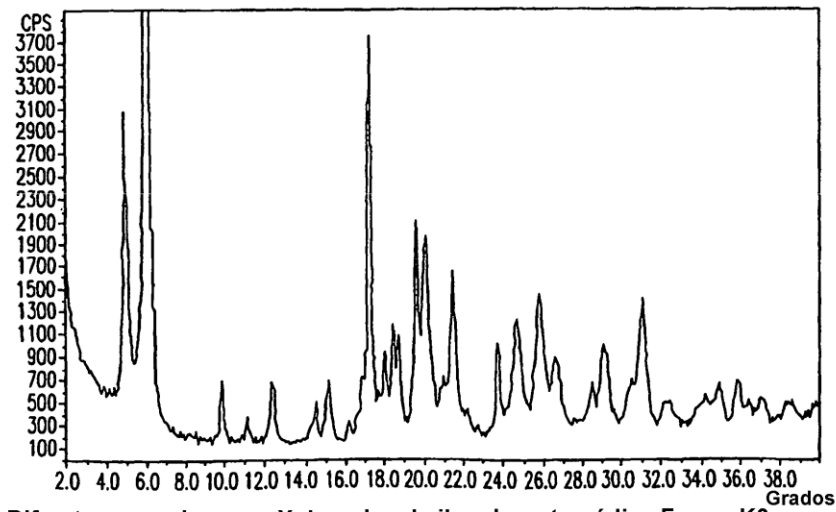


FIG.10

6/13

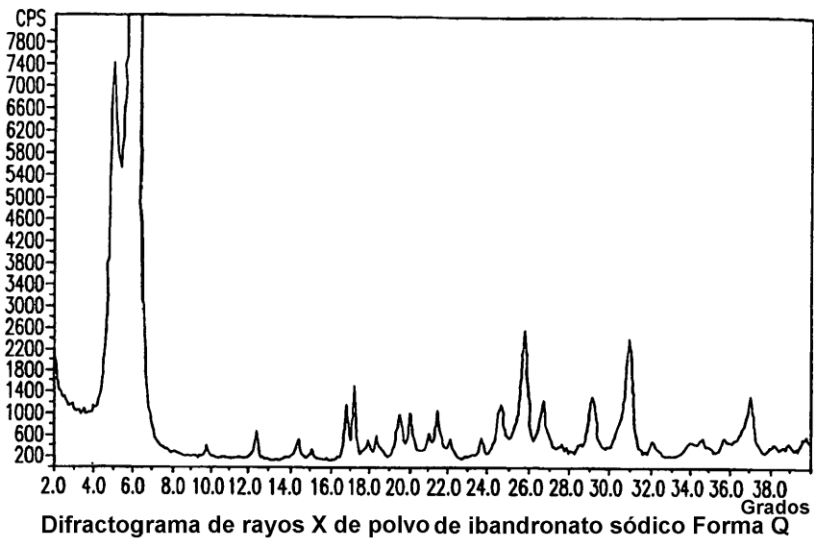


FIG. 11

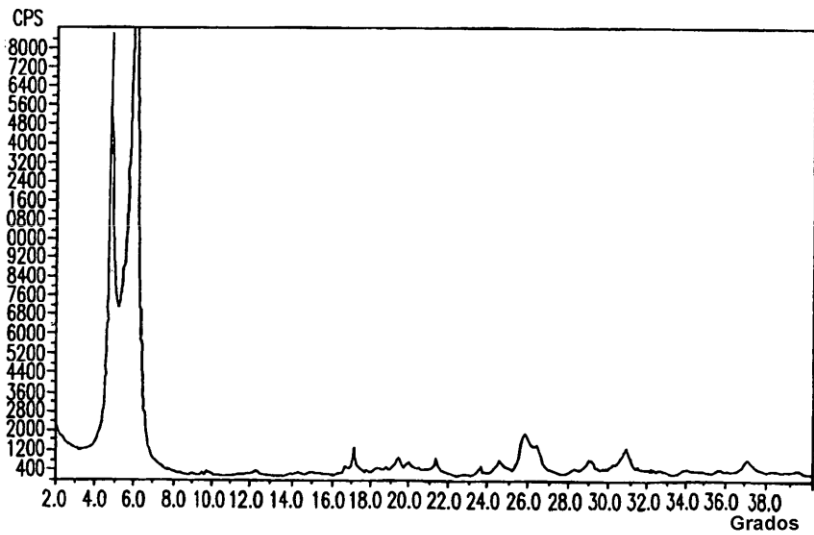


FIG. 12

7/13

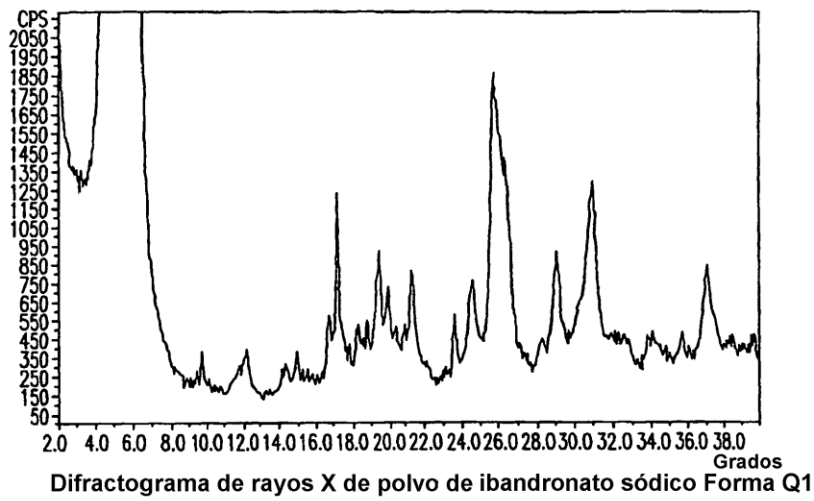


FIG.12a

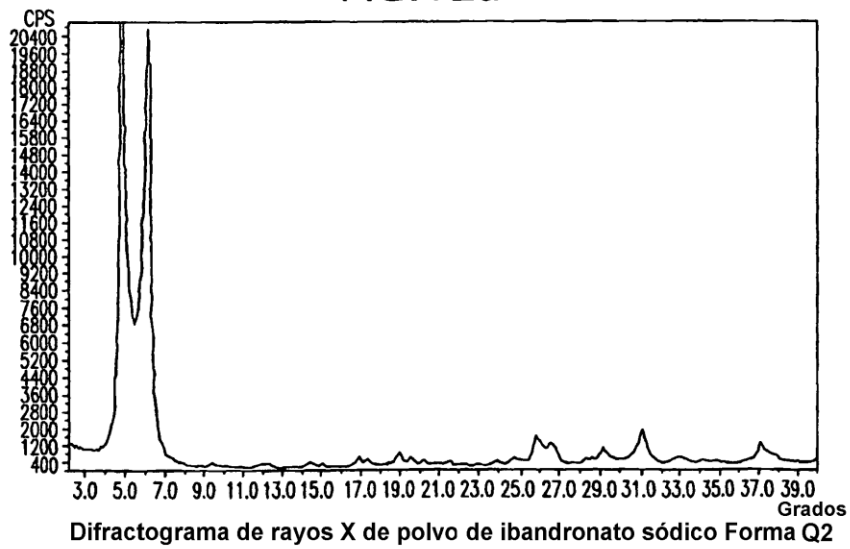
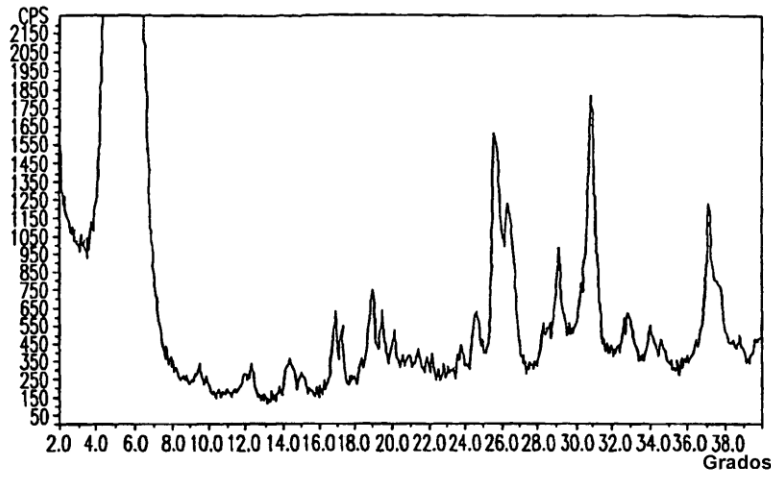


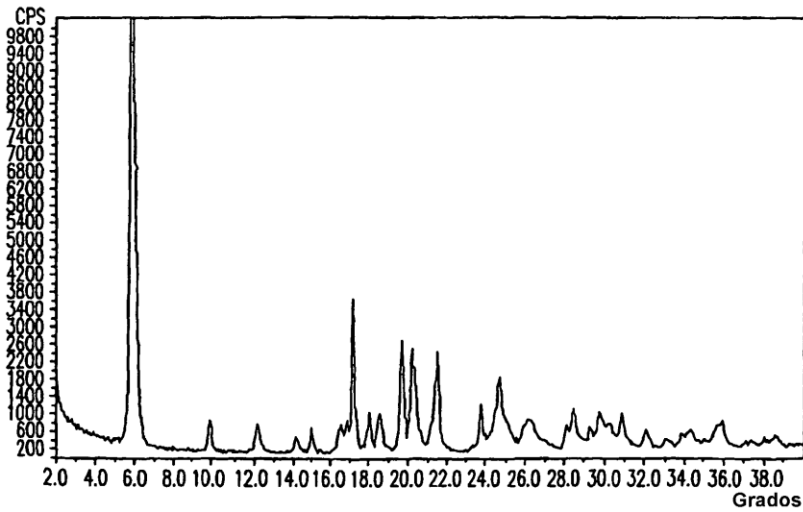
FIG.13

8/13



Difractograma de rayos X de polvo de ibandronato sódico Forma Q2

FIG.13a



Difractograma de rayos X de polvo de ibandronato sódico Forma Q3

FIG.14

9/13

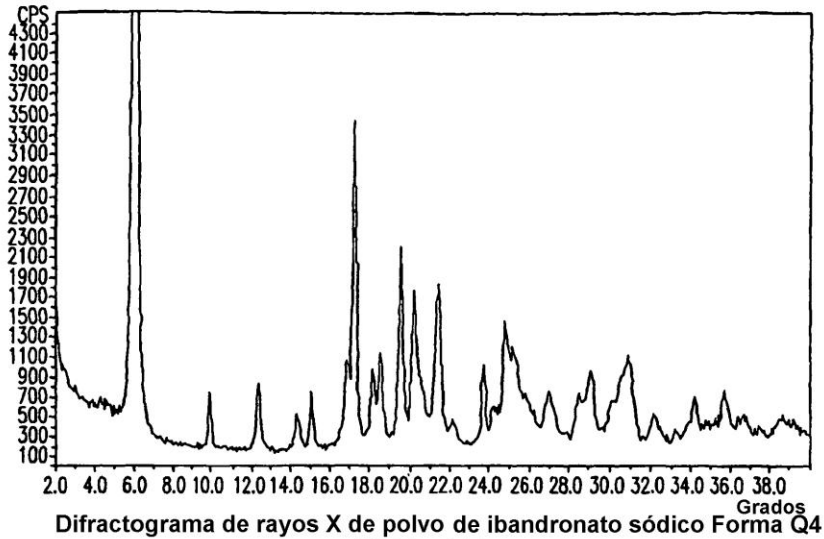


FIG.15

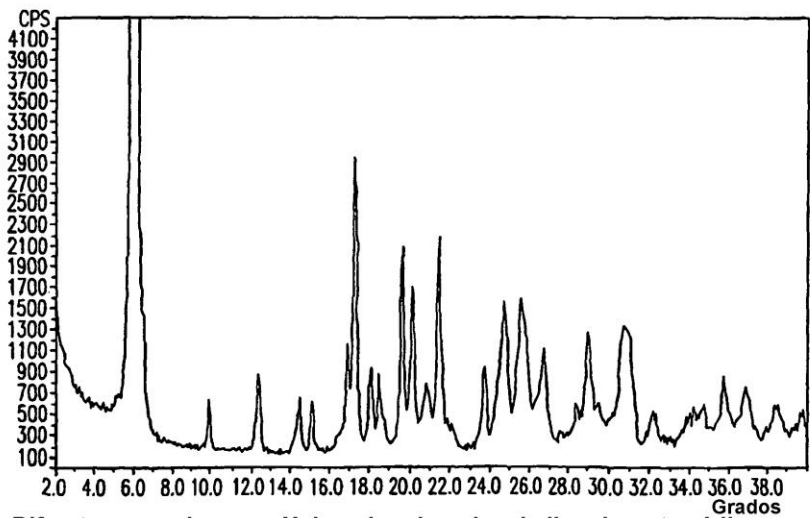


FIG.16

10/13

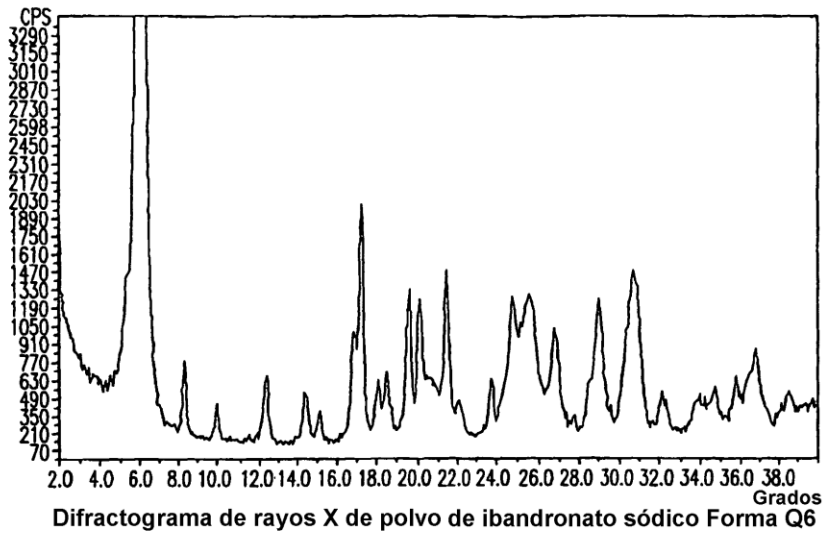


FIG.17

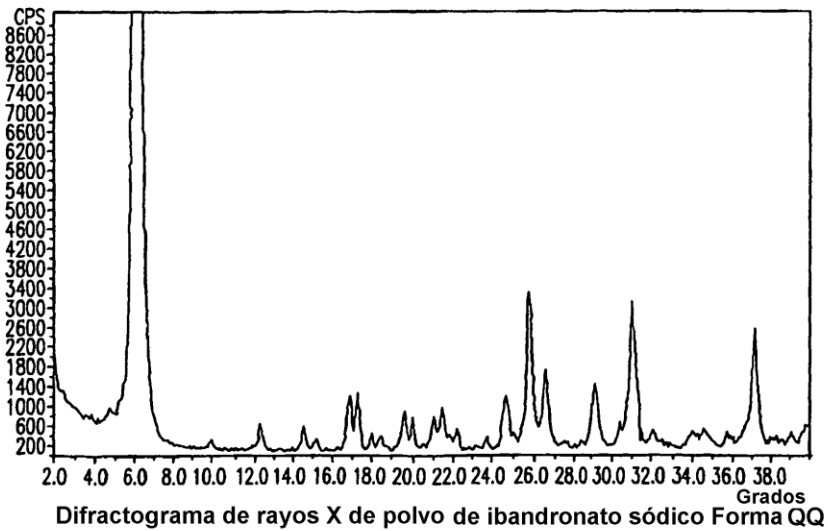
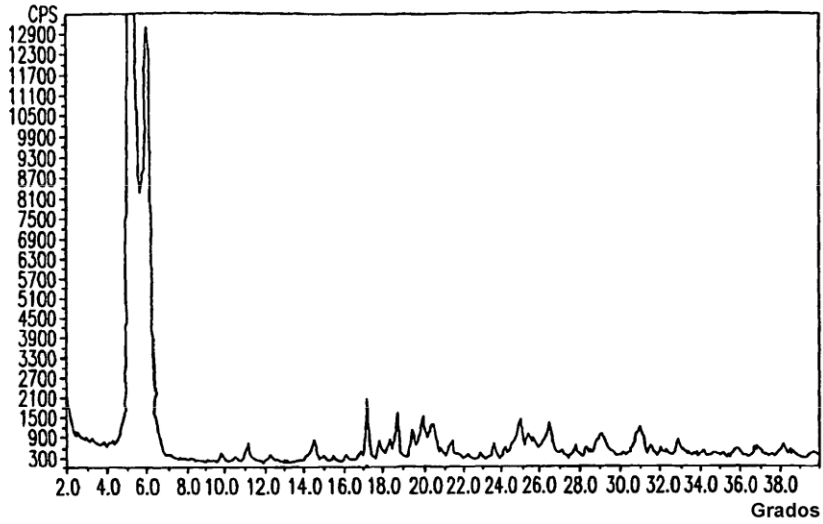


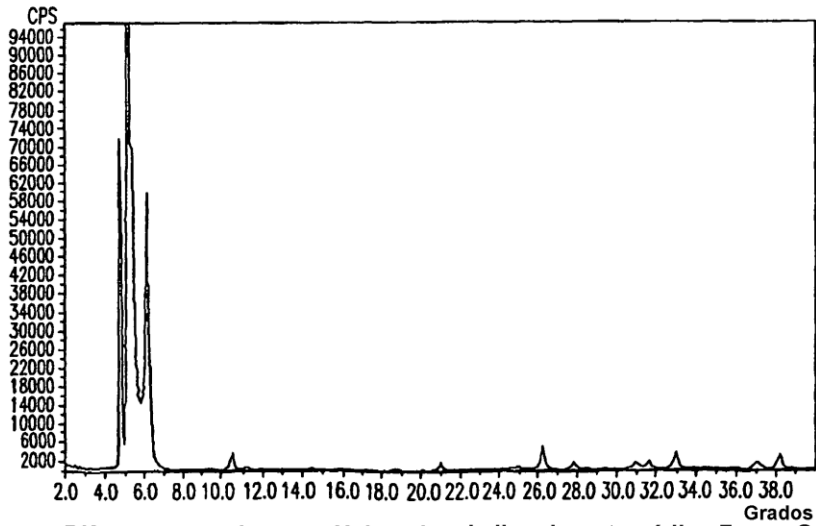
FIG.18

11/13



Difractograma de rayos X de polvo de ibandronato sódico Forma R

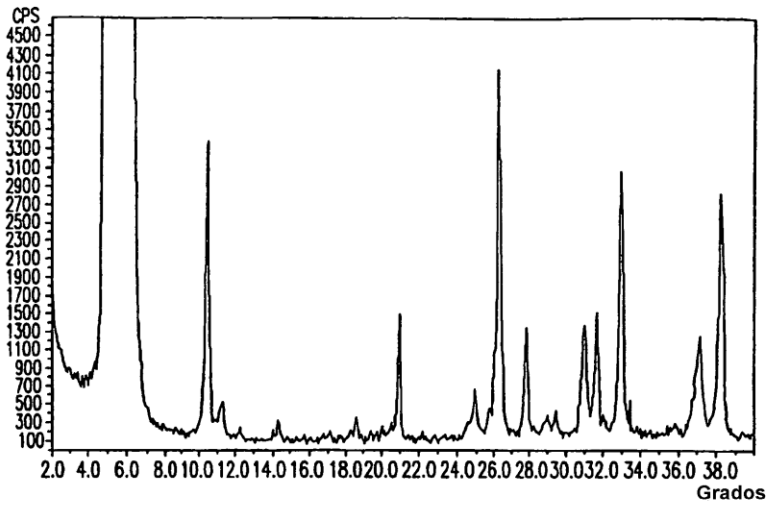
FIG.19



Difractograma de rayos X de polvo de ibandronato sódico Forma S

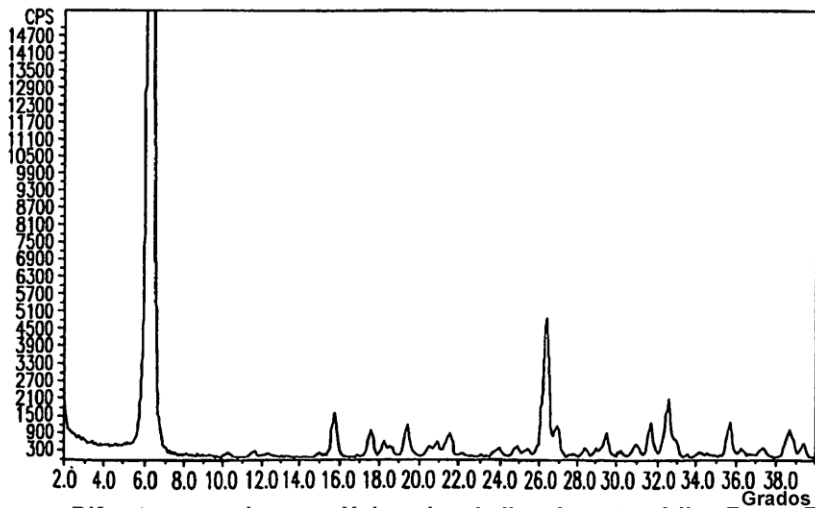
FIG.20

12/13



Difractograma de rayos X de polvo de ibandronato sódico Forma S

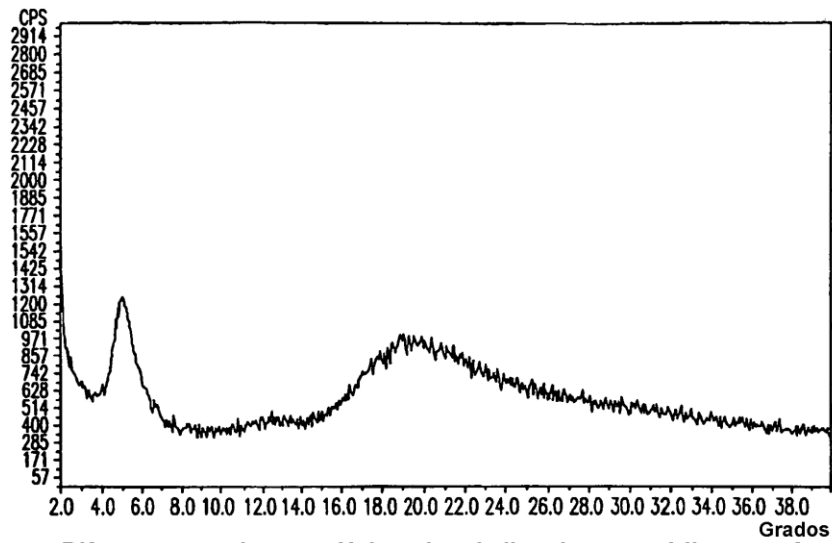
FIG.20a



Difractograma de rayos X de polvo de ibandronato sódico Forma T

FIG.21

13/13



Difractograma de rayos X de polvo de ibandronato sódico amorfo

FIG.22