

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 368 663**

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: **08002626 .3**
96 Fecha de presentación: **23.08.2005**
97 Número de publicación de la solicitud: **1930011**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **11.06.2008**

54 Título: **FORMA CRISTALINA DEL IBANDRONATO SÓDICO.**

30 Prioridad:
23.08.2004 US 604026 P
16.06.2005 US 690867 P

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
21.11.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
21.11.2011

73 Titular/es:
TEVA PHARMACEUTICAL INDUSTRIES LTD
5 BASEL STREET PO BOX 3190
49131 PETAH TIQVA, IL

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

74 Agente: **Curell Aguila, Marcelino**

ES 2 368 663 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

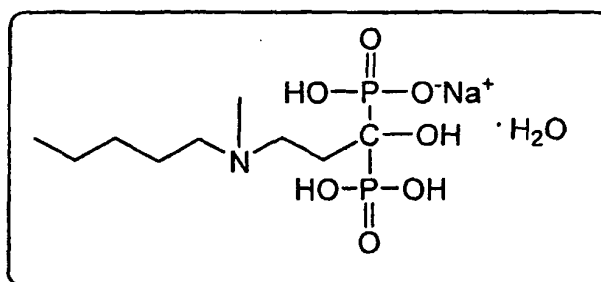
Forma cristalina del ibandronato sódico.

5 **Campo de la invención**

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

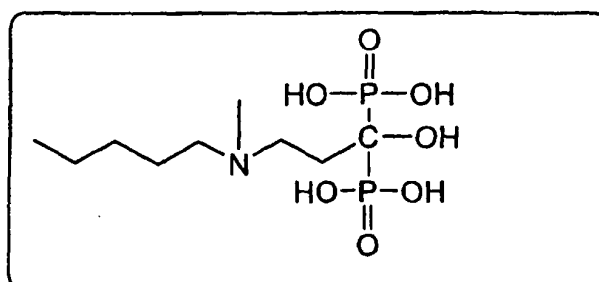
10 **Antecedentes de la invención**

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 del ácido (1-hidroxi-3-(N-metil-N-pentilamino)propilideno)bisfosfónico. La estructura química del ibandronato sódico es la siguiente:



15

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



20

El ibandronato sódico es un bifosfonato de tercera generación que contiene nitrógeno caracterizado porque presenta una cadena lateral de amina terciaria alifática. El ibandronato sódico es un polvo blanco.

25

La patente US nº 4.972.814 da a conocer los derivados del ácido difosfónico, los procedimientos para su preparación y las composiciones farmacéuticas que los contienen.

30

Boniva® (ibandronato sódico) ha sido desarrollado por Hoffmann-La Roche para el tratamiento de trastornos óseos tales como hipercalcemia de malignidad, osteolisis, enfermedad de Paget, osteoporosis y enfermedad ósea metastásica. Está disponible en forma de inyección intravenosa que se administra cada 2-3 meses y en forma de formulación oral.

35

Boniva® también se comercializa en Europa con el nombre Bondronat® para el tratamiento de complicaciones óseas relacionadas con el cáncer. Bondronat®, disponible en ampollas de 1 ml de concentrado para solución para infusión, contiene 1,125 mg de monohidrato de sal monosódica de ibandronato, correspondiente a 1 mg de ácido ibandrónico.

40

La presente invención se refiere a las propiedades físicas de estado sólido del ibandronato sódico. Dichas propiedades se pueden modificar controlando las condiciones en las que se obtiene el ibandronato sódico en forma de sólido. Entre las propiedades físicas de estado sólido se incluyen, por ejemplo, la fluidez del sólido molido. Dicha fluidez afecta a la facilidad con la que se maneja el material durante su transformación en un producto farmacéutico. Cuando las partículas del compuesto en polvo no fluyen fácilmente las unas con respecto a las otras, el especialista en formulación requiere el uso de deslizantes tales como el dióxido de silicio coloidal, el talco, el almidón o el fosfato de calcio tribásico.

Otra propiedad de estado sólido importante de un compuesto farmacéutico es su velocidad de disolución en un fluido acuoso. La velocidad de disolución de un principio activo en el fluido estomacal del paciente puede tener consecuencias terapéuticas, ya que impone un límite superior a la velocidad con la que dicho principio activo administrado por vía oral puede alcanzar el torrente sanguíneo del paciente. La velocidad de disolución también se tiene en cuenta en la formulación de jarabes, elixires y otros medicamentos líquidos. La forma de estado sólido de un compuesto también puede afectar a su comportamiento durante la compactación y a su estabilidad de almacenamiento.

Estas prácticas características físicas resultan influidas por la conformación y la orientación de las moléculas en la celda unitaria, que definen una forma polimórfica particular de una sustancia. Dicha forma polimórfica puede dar lugar a un comportamiento térmico diferente del del material amorfo u otra forma polimórfica. El comportamiento térmico se mide en el laboratorio mediante técnicas tales como punto de fusión capilar, análisis termogravimétrico (TGA) y calorimetría diferencial de barrido (DSC) y se pueden utilizar para distinguir algunas formas polimórficas de otras. Una forma polimórfica particular también puede dar lugar a propiedades espectroscópicas particulares que se pueden detectar por cristalografía de rayos X de polvo, espectrometría RMN ¹³C de estado sólido y espectrometría de infrarrojos.

Generalmente, el sólido cristalino presenta una mayor estabilidad química y física que la forma amorfa y las formas con una cristalinidad baja. También puede presentar una solubilidad, higroscopicidad, propiedades volumétricas y/o fluidez mejores.

El descubrimiento de nuevas formas polimórficas de un compuesto farmacéuticamente útil ofrece una nueva oportunidad para mejorar las características de rendimiento de un producto farmacéutico. Con ello se amplía el repertorio de materiales de que dispone el especialista en formulación para diseñar, por ejemplo, una forma de dosificación farmacéutica de un fármaco con un perfil de liberación controlada u otra característica deseada. Existe una necesidad en la técnica de formas polimórficas adicionales del ibandronato sódico.

Características de la invención

En un aspecto, la presente invención da a conocer una nueva forma cristalina del ibandronato sódico y una composición farmacéutica que la comprende.

La presente invención da a conocer un ibandronato sódico sólido cristalino denominado forma T, caracterizado 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.

Breve descripción de las figuras

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

10 La figura 17 es un difractograma de rayos X de polvo de ibandronato sódico de forma Q6.

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

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

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

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

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

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

Descripción detallada de la invención

25 La presente invención da a conocer nuevas formas cristalinas de ibandronato sódico, así como una forma amorfa del mismo. En una forma de realización, la presente invención da a conocer cada forma cristalina esencialmente desprovista de otras formas cristalinas, es decir, con un contenido de otras formas cristalinas no superior a 5%.

30 El ibandronato también se puede presentar en formas de solvato de ibandronato sódico. El intervalo de contenido de disolvente para dichos solvatos se define a continuación:

	<u>Forma de solvato</u>	<u>Intervalo de contenido de disolvente (en peso)</u>
	1/3 etanolato:	4-5%
	monoetanolato:	8-12%
35	hemibutanolato	8-10%

40 Las formas de solvato del ibandronato sódico incluyen alcoholatos sólidos cristalinos de ibandronato sódico, tales como etanolato sólido cristalino de ibandronato sódico, monoetanolato y hemietanolato sólido cristalino de ibandronato sódico, butanolato sólido cristalino de ibandronato sódico y hemibutanolato sólido cristalino de ibandronato sódico.

45 La forma sólida cristalina del ibandronato sódico denominada 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. Además, dicha forma C se puede caracterizar por 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 muestra un diagrama representativo de difracción de rayos X de polvo de la forma C. Dicha forma C puede ser un monohidrato y/o un monoetanolato. Además, la forma C se puede caracterizar mediante TGA, mostrando una pérdida de peso de entre aproximadamente el 15 y aproximadamente el 16%.

50 La forma sólida cristalina del ibandronato sódico denominada 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. Además, dicha forma D se puede caracterizar 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 muestra un diagrama representativo de difracción de rayos X de polvo para la forma D. La forma D puede ser un hexahidrato. Además, la forma D se puede caracterizar mediante TGA, mostrando una pérdida de peso de entre aproximadamente el 24 y aproximadamente el 26%.

55 La forma sólida cristalina del ibandronato sódico denominada 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. Además, dicha forma E se puede caracterizar 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 muestra un diagrama representativo de difracción de rayos X de polvo para la forma E. Dicha forma E puede ser un hemibutanolato y/o un sesquihidrato. Además, la forma E se puede caracterizar mediante TGA, mostrando una pérdida de peso de entre aproximadamente el 14 y aproximadamente el 21%.

60 La forma sólida cristalina del ibandronato sódico denominada 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. Además, dicha forma F se puede caracterizar por 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 muestra un diagrama representativo de difracción de rayos X de polvo para la forma F.

Además, la forma F se puede caracterizar mediante TGA, mostrando una pérdida de peso de entre aproximadamente el 10 y aproximadamente el 32%.

5 La forma sólida cristalina del ibandronato sódico denominada forma G está caracterizada porque presenta reflexiones de difracción de rayos X de polvo en 4,7, 9,2, 17,4, 18,4 y $19,9 \pm 0,2$ grados dos theta. Además, dicha forma G se puede caracterizar por reflexiones de difracción de rayos X de polvo en 10,1, 15,2, 18,7, 26,3 y $27,1 \pm 0,2$ grados dos theta. La figura 5 muestra un diagrama representativo de difracción de rayos X de polvo para la forma G. La forma G puede ser un hexahidrato. Además, la forma G se puede caracterizar mediante TGA, mostrando una pérdida de peso de entre aproximadamente el 22 y aproximadamente el 25%.

10 La forma sólida cristalina del ibandronato sódico denominada forma H está caracterizada porque presenta reflexiones de difracción de rayos X de polvo en 4,8, 5,7, 17,3, 19,5 y $26,0 \pm 0,2$ grados dos theta. Además, dicha forma H se puede caracterizar por reflexiones de difracción de rayos X de polvo en 18,5, 20,1, 23,8, 31,1 y $37,1 \pm 0,2$ grados dos theta. La figura 6 muestra un diagrama representativo de difracción de rayos X de polvo para la forma H. Además, la forma H se puede caracterizar mediante TGA, mostrando una pérdida de peso de entre aproximadamente el 13 y aproximadamente el 16%.

15 La forma sólida cristalina del ibandronato sódico denominada forma J está caracterizada porque presenta reflexiones de difracción de rayos X de polvo en 4,6, 9,2, 18,3, 19,6 y $25,6 \pm 0,2$ grados dos theta. Además, dicha forma J se puede caracterizar por reflexiones de difracción de rayos X de polvo en 17,5, 18,9, 21,7, 22,9 y $29,5 \pm 0,2$ grados dos theta. La figura 7 muestra un diagrama representativo de difracción de rayos X de polvo para la forma J. La forma J puede ser un sesquihidrato. Además, la forma J se puede caracterizar mediante TGA, mostrando una pérdida de peso de entre aproximadamente el 22 y aproximadamente el 23%.

20 La forma sólida cristalina del ibandronato sódico denominada forma K está caracterizada porque presenta 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. Además, dicha forma K se puede caracterizar 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 muestra un diagrama representativo de difracción de rayos X de polvo para la forma K. La forma K puede ser un sesquihidrato. Además, la forma K se puede caracterizar mediante TGA, mostrando una pérdida de peso de entre aproximadamente el 10 y aproximadamente el 15%.

25 La forma sólida cristalina del ibandronato sódico denominada forma K2 está caracterizada porque presenta 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. Además, dicha forma K2 se puede caracterizar 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 muestra un diagrama representativo de difracción de rayos X de polvo para la forma K2. Además, la forma K2 se puede caracterizar mediante TGA, mostrando una pérdida de peso de entre aproximadamente el 9 y aproximadamente el 10%.

30 La forma sólida cristalina del ibandronato sódico denominada forma K3 está caracterizada porque presenta 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. Además, dicha forma K3 se puede caracterizar 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 muestra un diagrama representativo de difracción de rayos X de polvo para la forma K3. Además, la forma K3 se puede caracterizar mediante TGA, mostrando una pérdida de peso de entre aproximadamente el 7 y aproximadamente el 8%.

35 La forma sólida cristalina del ibandronato sódico denominada 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. Además, dicha forma Q se puede caracterizar 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 muestra un diagrama representativo de difracción de rayos X de polvo para la forma Q. La forma Q puede presentarse dentro de un intervalo comprendido entre un monohidrato y un hexahidrato. Además, la forma Q se puede caracterizar mediante TGA, mostrando una pérdida de peso de entre aproximadamente el 5 y aproximadamente el 25%.

40 La forma sólida cristalina del ibandronato sódico denominada forma Q1 está caracterizada porque presenta 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. Además, dicha forma Q1 se puede caracterizar 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 un diagrama representativo de difracción de rayos X de polvo para la forma Q1. La forma Q1 puede presentarse dentro de un intervalo comprendido entre un dihidrato y un trihidrato. Además, la forma Q1 se puede caracterizar mediante TGA, mostrando una pérdida de peso de entre aproximadamente el 9 y aproximadamente el 16%.

45 La forma sólida cristalina del ibandronato sódico denominada forma Q2 está caracterizada porque presenta 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. Además, dicha forma Q2 se puede caracterizar 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 muestran un diagrama representativo de difracción de rayos X de polvo para la forma Q2. La forma Q2 puede presentarse dentro de un intervalo comprendido entre un dihidrato y un

tetrahidrato. Además, la forma Q2 se puede caracterizar mediante TGA, mostrando una pérdida de peso de entre aproximadamente el 8 y aproximadamente el 17%.

La forma sólida cristalina del ibandronato sódico denominada forma Q3 está caracterizada porque presenta 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. Además, dicha forma Q3 se puede caracterizar 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 muestra un diagrama representativo de difracción de rayos X de polvo para la forma Q3. Además, la forma Q3 se puede caracterizar mediante TGA, mostrando una pérdida de peso de entre aproximadamente el 7 y aproximadamente el 9%.

La forma sólida cristalina del ibandronato sódico denominada forma Q4 está caracterizada porque presenta 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. Además, dicha forma Q4 se puede caracterizar 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 muestra un diagrama representativo de difracción de rayos X de polvo para la forma Q4. Además, la forma Q4 se puede caracterizar mediante TGA, mostrando una pérdida de peso de entre aproximadamente el 7 y aproximadamente el 8%.

La forma sólida cristalina del ibandronato sódico denominada forma Q5 está caracterizada porque presenta 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. Además, dicha forma Q5 se puede caracterizar 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 muestra un diagrama representativo de difracción de rayos X de polvo para la forma Q5. Además, la forma Q5 se puede caracterizar mediante TGA, mostrando una pérdida de peso de entre aproximadamente el 5 y aproximadamente el 11%.

La forma sólida cristalina del ibandronato sódico denominada forma Q6 está caracterizada porque presenta 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. Además, dicha forma Q6 se puede caracterizar 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 muestra un diagrama representativo de difracción de rayos X de polvo para la forma Q6. Además, la forma Q6 se puede caracterizar mediante TGA, mostrando una pérdida de peso de entre aproximadamente el 9 y aproximadamente el 10%.

La forma sólida cristalina del ibandronato sódico denominada forma QQ está caracterizada porque presenta reflexiones de difracción de rayos X de polvo en 6,2, 25,9, 26,7, 31,1 y $37,2 \pm 0,2$ grados dos theta. Además, dicha forma QQ se puede caracterizar por reflexiones de difracción de rayos X de polvo en 16,9, 17,3, 21,5, 24,7 y $29,2 \pm 0,2$ grados dos theta. La figura 18 muestra 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 del 5% cuando se almacena, por ejemplo, a una humedad relativa del 100% y a 40°C durante 3 días. Además, la forma QQ presenta una distribución de tamaños de partícula no mayor de 100 μ , preferentemente no mayor de 60 μ . La forma Q2 puede presentarse dentro de un intervalo comprendido entre un monohidrato y un trihidrato. Además, la forma QQ se puede caracterizar mediante TGA, mostrando una pérdida de peso de entre aproximadamente el 5 y aproximadamente el 12%.

Se puede utilizar un microscopio óptico para la observación directa y la evaluación del tamaño máximo y la forma de las partículas. Se puede colocar una suspensión de material (tal como una muestra en silicona fluida) en un portaobjetos y observarla mediante diferentes lentes en el microscopio. El tamaño de las partículas se puede estimar mediante una regla calibrada interna.

La forma sólida cristalina del ibandronato sódico denominada forma R está caracterizada porque presenta reflexiones de difracción de rayos X de polvo en 5,3, 6,0, 17,2, 18,7 y $20,0 \pm 0,2$ grados dos theta. Además, dicha forma R se puede caracterizar por reflexiones de difracción de rayos X de polvo en 20,5, 25,0, 26,5, 29,1 y $31,0 \pm 0,2$ grados dos theta. La figura 19 muestra 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. Además, la forma R se puede caracterizar mediante TGA, mostrando una pérdida de peso de entre aproximadamente el 10 y aproximadamente el 11%.

La forma sólida cristalina del ibandronato sódico denominada forma S está caracterizada porque presenta reflexiones de difracción de rayos X de polvo en 4,8, 5,1, 5,3, 5,4 y $6,1 \pm 0,2$ grados dos theta. Además, dicha forma S se puede caracterizar por reflexiones de difracción de rayos X de polvo en 10,5, 21,0, 26,3, 33,0 y $38,2 \pm 0,2$ grados dos theta. Las figuras 20 y 20a muestran un diagrama representativo de difracción de rayos X de polvo para la forma S. La forma S puede ser un hemietanolato y/o un hemihidrato. Además, la forma S se puede caracterizar mediante TGA, mostrando una pérdida de peso de entre aproximadamente el 11 y aproximadamente el 12%.

La presente invención da a conocer una forma sólida cristalina de ibandronato sódico denominada forma T. Dicha forma T está caracterizada porque presenta reflexiones de difracción de rayos X de polvo en 6,2, 15,7, 26,3, 32,6 y $35,6 \pm 0,2$ grados dos theta. Además, dicha forma T se puede caracterizar por reflexiones de difracción de rayos X de polvo en 17,6, 19,4, 26,9, 31,7 y $38,7 \pm 0,2$ grados dos theta. La figura 21 muestra un diagrama representativo de

difracción de rayos X de polvo para la forma T. Además, la forma T se puede caracterizar mediante TGA, mostrando una pérdida de peso de entre aproximadamente el 5 y aproximadamente el 7%.

5 La figura 22 muestra un diagrama representativo de difracción de rayos X para ibandronato sódico amorfo. Además, la forma amorfa se puede caracterizar mediante TGA, mostrando una pérdida de peso de entre aproximadamente el 6,8 y aproximadamente el 24,4%.

10 Los procedimientos para la preparación de formas cristalinas de ibandronato sódico incluyen las etapas de disolución de ibandronato sódico en un disolvente y aislamiento de la forma cristalina de ibandronato sódico a partir de la mezcla de reacción.

15 Los procedimientos para la preparación de formas cristalinas de ibandronato sódico incluyen las etapas de combinación de hidróxido de sodio con ácido ibandrónico, preferentemente ácido ibandrónico amorfo, con un disolvente, y de aislamiento de la forma cristalina de ibandronato sódico a partir de dicha combinación. El disolvente puede ser un disolvente orgánico, tal como una cetona o un éster C₃-C₇, un alcohol C₁-C₃ o acetonitrilo; agua; o una mezcla de los mismos. Entre los disolventes preferentes se encuentran la acetona, el metanol, el etanol, el isopropanol, el acetonitrilo, el agua y mezclas de los mismos. El hidróxido de sodio puede ser sólido, acuoso o, preferentemente, el hidróxido de sodio se encuentra en solución en el disolvente en el que se combinan el hidróxido de sodio y el ácido ibandrónico. El ibandronato sódico cristalino se precipita preferentemente a partir de una solución con un pH comprendido entre aproximadamente 3 y aproximadamente 5, preferentemente de aproximadamente 4.

20 La combinación inicial puede y suele ser una solución. Los procedimientos pueden comprender además la combinación de la solución con un antidisolvente. Tal como se utiliza en la presente memoria, un antidisolvente es un líquido que provoca que una sustancia X precipite a partir de una solución más rápidamente o en mayor medida que lo que dicha sustancia X precipitaría a partir de la misma solución en las mismas condiciones pero sin la presencia del antidisolvente. Se puede añadir una solución a un antidisolvente o viceversa. Dicho antidisolvente se puede añadir gota a gota o de una sola vez. El antidisolvente puede ser, por ejemplo, un disolvente orgánico, incluido una cetona o un éster C₃-C₇, tal como la acetona; un alcohol C₁-C₄, tal como metanol, etanol, isopropanol, 1-butanol o 2-butanol; DMSO; acetonitrilo; tetrahidrofurano; o un hidrocarburo saturado C₅-C₇ cíclico o acíclico, tal como el hexano.

25 Los procedimientos pueden comprender además el calentamiento de la combinación (que puede ser una solución) y/o el enfriamiento de la misma. Por ejemplo, la combinación se puede calentar a una temperatura superior a la temperatura ambiente hasta una temperatura comprendida entre aproximadamente 50°C y 130°C, preferentemente a la temperatura aproximada de reflujo. La combinación se puede enfriar a una temperatura de aproximadamente la temperatura ambiente hasta una temperatura de aproximadamente 0°C, preferentemente a aproximadamente la temperatura ambiente. La solución se puede enfriar de una sola vez o por etapas. Cuando se lleva a cabo una etapa de enfriamiento en el procedimiento que se inicia con ácido ibandrónico y NaOH, la solución se enfría preferentemente por etapas, todavía más preferentemente enfriando en primer lugar a temperatura ambiente y a continuación enfriando más con un baño de hielo.

35 Preferentemente, la combinación es una solución y la misma se agita durante una o más etapas a fin de facilitar una precipitación completa. Preferentemente, la solución se agita durante una o más etapas durante un periodo comprendido entre aproximadamente 10 minutos y aproximadamente 72 horas, preferentemente entre aproximadamente 1 hora y aproximadamente 20 horas, todavía más preferentemente durante aproximadamente 16 horas.

40 El aislamiento de la forma cristalina se puede llevar a cabo por cualquier medio conocido en la técnica. Por ejemplo, la forma cristalina se puede aislar mediante filtración por succión. Los procedimientos también pueden incluir el lavado y/o el secado de la forma cristalina precipitada. Por ejemplo, la forma cristalina se puede lavar con el mismo disolvente utilizado para la disolución. Asimismo, se puede secar en un horno de vacío a aproximadamente 50°C durante aproximadamente 24 horas, o se puede secar por evaporación.

45 Un procedimiento para preparar ibandronato sódico de forma C incluye las etapas de disolución de ibandronato sódico en dimetilsulfóxido (DMSO) para formar una solución, combinación de la solución con butanol a fin de formar una suspensión y aislamiento del ibandronato sódico de forma C a partir de dicha suspensión. Preferentemente, la solución se calienta a una temperatura comprendida entre aproximadamente 120°C y aproximadamente 125°C. Preferentemente, la suspensión se agita a la temperatura de calentamiento durante un periodo comprendido entre aproximadamente 1 y aproximadamente 5 horas, más preferentemente durante aproximadamente 3 horas. Preferentemente, el procedimiento incluye además el enfriamiento de la suspensión aproximadamente a temperatura ambiente.

50 Un procedimiento para preparar ibandronato sódico de forma D incluye las etapas de disolución de ibandronato sódico en agua para formar una solución, combinación de la solución con acetona para formar una suspensión y aislamiento del ibandronato sódico cristalino a partir de dicha suspensión. Preferentemente, el procedimiento incluye el calentamiento de la solución a aproximadamente la temperatura de reflujo. Preferentemente, la suspensión se

agita aproximadamente a la temperatura de reflujo durante un periodo comprendido entre aproximadamente 1 y aproximadamente 5 horas, preferentemente durante aproximadamente 4,5 horas. Preferentemente, el procedimiento incluye además el enfriamiento de la suspensión aproximadamente a temperatura ambiente.

5 Un procedimiento para preparar ibandronato sódico de forma E incluye las etapas de disolución de ibandronato sódico en agua para formar una solución, combinación de la solución con metanol o 1-butanol para formar una suspensión y aislamiento del ibandronato sódico de forma cristalina E a partir de dicha suspensión. Dicho procedimiento también puede incluir el calentamiento y enfriamiento de la solución. Cuando el procedimiento incluye el calentamiento de la solución, la misma se calienta preferentemente a aproximadamente la temperatura de reflujo.
10 Cuando se calienta la solución, la suspensión se agita preferentemente a aproximadamente la temperatura de reflujo durante un periodo comprendido entre aproximadamente 1 y aproximadamente 5 horas, más preferentemente entre aproximadamente 4 y aproximadamente 4,5 horas. Posteriormente, la suspensión calentada se puede enfriar aproximadamente a temperatura ambiente. Opcionalmente, cuando se utiliza 1-butanol, el procedimiento se lleva a cabo aproximadamente a temperatura ambiente.

15 Un procedimiento para preparar ibandronato sódico de forma F incluye las etapas de disolución de ibandronato sódico en agua para formar una solución, combinación de la solución con isopropanol para formar una suspensión y aislamiento del ibandronato sódico de forma F a partir de dicha suspensión. Preferentemente, el procedimiento incluye el calentamiento de la solución a aproximadamente la temperatura de reflujo. Preferentemente, la suspensión se agita aproximadamente a la temperatura de reflujo durante un periodo comprendido entre aproximadamente 1 y aproximadamente 5 horas, más preferentemente durante aproximadamente 4 horas. Preferentemente, el procedimiento incluye además el enfriamiento de la suspensión aproximadamente a temperatura ambiente.

20 Un procedimiento para preparar ibandronato sódico de forma F incluye las etapas de combinación de hidróxido de sodio con ácido ibandrónico en una mezcla de agua e isopropanol con una proporción de agua con respecto a isopropanol comprendida entre 20:80 y 60:40 y el aislamiento del ibandronato sódico de forma F a partir de la mezcla de reacción. Preferentemente, el procedimiento incluye el calentamiento de la mezcla de reacción a aproximadamente la temperatura de reflujo. Preferentemente, la mezcla de reacción se agita aproximadamente a la temperatura de reflujo durante un periodo comprendido entre aproximadamente 0,5 y aproximadamente 5 horas. Preferentemente, el procedimiento incluye además el enfriamiento de la suspensión aproximadamente a temperatura ambiente.

25 Un procedimiento para preparar ibandronato sódico de forma G incluye las etapas de disolución de ibandronato sódico en agua para formar una solución, combinación de la solución con DMSO para formar una suspensión y aislamiento del ibandronato sódico de forma G a partir de dicha suspensión. Preferentemente, la solución se encuentra aproximadamente a temperatura ambiente. Preferentemente, la suspensión se agita aproximadamente a temperatura ambiente durante aproximadamente 16 horas.

35 Alternativamente, el procedimiento puede incluir las etapas de disolución de ibandronato sódico en DMSO para formar una solución, combinación de dicha solución con etanol para formar una suspensión y aislamiento del ibandronato sódico de forma G a partir de dicha solución. Preferentemente, el procedimiento incluye el calentamiento de la solución a una temperatura comprendida entre aproximadamente 120°C y aproximadamente 125°C, más preferentemente a aproximadamente 120°C. Preferentemente, la solución se enfría posteriormente a temperatura ambiente y se agita durante aproximadamente 16 horas. Preferentemente, la suspensión se agita aproximadamente a temperatura ambiente durante un periodo comprendido entre aproximadamente 1 y aproximadamente 3 horas, más preferentemente durante aproximadamente 2 horas.

40 Un procedimiento para preparar ibandronato sódico de forma H incluye las etapas de disolución de ibandronato sódico en agua para formar una solución, combinación de la solución con metanol, etanol o isopropanol para formar una suspensión y aislamiento del ibandronato sódico de forma H a partir de dicha suspensión.

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

50 Un procedimiento para preparar ibandronato sódico de forma J incluye las etapas de disolución de ibandronato sódico en agua para formar una solución, combinación de la solución con DMSO para formar una suspensión y aislamiento del ibandronato sódico de forma J a partir de dicha suspensión. Preferentemente, el procedimiento incluye el calentamiento de la solución a aproximadamente la temperatura de reflujo. Preferentemente, la suspensión se agita aproximadamente a la temperatura de reflujo durante un periodo comprendido entre aproximadamente 1 y aproximadamente 10 horas, más preferentemente durante aproximadamente 6 horas. Preferentemente, el procedimiento incluye además el enfriamiento de la suspensión aproximadamente a temperatura ambiente.

55 Un procedimiento para preparar ibandronato sódico de forma K incluye las etapas de disolución de combinar hidróxido de sodio con ácido ibandrónico en isopropanol y aislamiento del ibandronato sódico de forma K a partir de

la solución. Preferentemente, el procedimiento incluye el calentamiento de la mezcla de reacción a aproximadamente la temperatura de reflujo. Preferentemente, la mezcla de reacción se agita aproximadamente a la temperatura de reflujo durante un periodo comprendido entre aproximadamente 1 y aproximadamente 5 horas, más preferentemente durante aproximadamente 4 horas. Preferentemente, el procedimiento incluye además el enfriamiento de la suspensión aproximadamente a temperatura ambiente.

Un procedimiento para la preparación de ibandronato sódico de forma K2 incluye las etapas de disolución de ibandronato sódico en agua y aislamiento del ibandronato sódico de forma K2 a partir de la mezcla de reacción. Preferentemente, el procedimiento incluye el calentamiento de la mezcla de reacción a aproximadamente la temperatura de reflujo. Preferentemente, el procedimiento incluye además el enfriamiento de la mezcla de reacción aproximadamente a temperatura ambiente.

Un procedimiento para preparar ibandronato sódico de forma K3 incluye las etapas de combinación de hidróxido de sodio con ácido ibandrónico en agua para formar una solución, combinación de dicha solución con isopropanol para formar una suspensión y aislamiento del ibandronato sódico de forma K3 a partir de dicha suspensión. Preferentemente, el procedimiento incluye el calentamiento de la solución de ácido ibandrónico en agua a aproximadamente 70°C. Preferentemente, el isopropanol está frío y la suspensión se enfría adicionalmente, preferentemente a aproximadamente 0°C. Preferentemente, la suspensión se agita aproximadamente a 0°C durante aproximadamente 16 horas.

Un procedimiento para preparar ibandronato sódico de forma Q incluye las etapas de disolución de ibandronato sódico en agua para formar una solución, combinación de la solución con acetona o acetonitrilo para formar una suspensión y aislamiento del ibandronato sódico de forma Q a partir de dicha solución. Preferentemente, la solución se encuentra aproximadamente a temperatura ambiente. Preferentemente, la suspensión se agita aproximadamente a temperatura ambiente durante aproximadamente 16 horas. Opcionalmente, cuando el disolvente es acetona, la solución se calienta aproximadamente a la temperatura de reflujo y la suspensión se agita aproximadamente a la temperatura de reflujo durante un periodo comprendido entre aproximadamente 4 y aproximadamente 5 horas. Preferentemente, cuando la suspensión se encuentra aproximadamente a la temperatura de reflujo, el procedimiento incluye además el enfriamiento de la suspensión aproximadamente a temperatura ambiente.

Un procedimiento para preparar ibandronato sódico de forma Q incluye las etapas de combinación de hidróxido de sodio con ácido ibandrónico en acetona, etanol, agua, o una mezcla de agua y acetonitrilo con una proporción de agua con respecto a acetonitrilo de aproximadamente 20:80 o aproximadamente 60:40 y el aislamiento del ibandronato sódico de forma Q a partir de la mezcla de reacción. Cuando el disolvente es agua, el procedimiento incluye además la etapa de combinación de la mezcla de reacción con acetona. Cuando el disolvente es agua, la mezcla de reacción se encuentra preferentemente a temperatura ambiente. Cuando el disolvente es acetona, etanol o una mezcla de agua y acetonitrilo con una proporción de agua con respecto a acetonitrilo de aproximadamente 20:80 o aproximadamente 60:40, la mezcla de reacción se encuentra preferentemente a temperatura de reflujo y, a continuación, la misma se enfría aproximadamente a temperatura ambiente.

Un procedimiento para preparar ibandronato sódico de forma Q1 incluye las etapas de disolución de ibandronato sódico en agua para formar una solución, combinación de la solución con 2-butanol o tetrahidrofurano para formar una suspensión y aislamiento del ibandronato sódico de forma Q1 a partir de dicha suspensión. Preferentemente, la solución se encuentra aproximadamente a temperatura ambiente. Preferentemente, la suspensión se agita aproximadamente a temperatura ambiente durante aproximadamente 16 horas.

Un procedimiento para preparar ibandronato sódico de forma Q2 incluye las etapas de disolución de ibandronato sódico en agua para formar una solución, combinación de la solución con acetonitrilo para formar una suspensión y aislamiento del ibandronato sódico de forma Q2 a partir de dicha suspensión. Preferentemente, el procedimiento incluye el calentamiento de la mezcla de reacción a aproximadamente la temperatura de reflujo. Preferentemente, el procedimiento incluye la agitación de la suspensión aproximadamente a la temperatura de reflujo durante un periodo comprendido entre aproximadamente 1 y aproximadamente 5 horas, preferentemente durante 4,5 horas. Preferentemente, el procedimiento incluye además el enfriamiento de la suspensión aproximadamente a temperatura ambiente.

Un procedimiento para preparar ibandronato sódico de forma Q2 incluye las etapas de combinación de hidróxido de sodio con ácido ibandrónico en agua para formar una solución, combinación de dicha solución con 2-butanol y aislamiento del ibandronato sódico de forma Q2 a partir de la mezcla de reacción. Preferentemente, la solución se encuentra aproximadamente a temperatura ambiente. Preferentemente, la mezcla de reacción se agita aproximadamente a temperatura ambiente durante aproximadamente 16 horas.

Un procedimiento para preparar ibandronato sódico de forma Q3 incluye las etapas de combinación de hidróxido de sodio con ácido ibandrónico en metanol o una mezcla de agua y metanol con una proporción de agua con respecto a metanol de aproximadamente 60:40 y el aislamiento del ibandronato sódico de forma Q3 a partir de la mezcla de reacción. Preferentemente, la mezcla de reacción se calienta a aproximadamente la temperatura de reflujo. Preferentemente, el procedimiento incluye la agitación de la mezcla de reacción aproximadamente a la temperatura

de reflujo durante un periodo comprendido entre aproximadamente 1 y aproximadamente 5 horas. Preferentemente, el procedimiento incluye además el enfriamiento de la mezcla de reacción aproximadamente a temperatura ambiente.

5 Un procedimiento para preparar ibandronato sódico de forma Q4 incluye las etapas de combinación de hidróxido de sodio con ácido ibandrónico en agua para formar una solución, combinación de dicha solución con acetona y aislamiento del ibandronato sódico de forma Q4 a partir de la mezcla de reacción. Preferentemente, la solución se calienta aproximadamente a la temperatura de reflujo. Preferentemente, la acetona es una acetona fría. Preferentemente, cuando se añade la acetona, la mezcla de reacción se agita a una temperatura comprendida entre aproximadamente 0°C y aproximadamente 5°C, más preferentemente a aproximadamente 3°C, durante un periodo comprendido entre aproximadamente 1 y aproximadamente 5 horas, más preferentemente durante aproximadamente 2 horas.

15 Un procedimiento para preparar ibandronato sódico de forma Q5 incluye las etapas de combinación de hidróxido de sodio con ácido ibandrónico en una mezcla de agua y acetonitrilo con una proporción de agua con respecto a acetonitrilo de aproximadamente 40:60, etanol o metanol y el aislamiento del ibandronato sódico de forma Q5 a partir de la mezcla de reacción. Cuando el disolvente es etanol, el hidróxido de sodio es preferentemente NaOH acuoso. Preferentemente, cuando el disolvente es etanol o metanol, la mezcla de reacción se encuentra aproximadamente a temperatura ambiente. Preferentemente, cuando el disolvente es agua y acetonitrilo con una proporción de agua con respecto a acetonitrilo de aproximadamente 40:60, la mezcla de reacción se calienta preferentemente a aproximadamente la temperatura de reflujo y, a continuación, la misma se enfría aproximadamente a temperatura ambiente.

25 Un procedimiento para preparar ibandronato sódico de forma Q6 incluye las etapas de combinación de hidróxido de sodio con ácido ibandrónico en etanol aproximadamente al 96% y aislamiento del ibandronato sódico de forma Q6 a partir de la mezcla de reacción. Preferentemente, el hidróxido de sodio se añade a una solución de ácido ibandrónico y etanol al 96% aproximadamente a la temperatura de reflujo. Preferentemente, el procedimiento incluye la agitación de la mezcla de reacción aproximadamente a temperatura ambiente durante un periodo comprendido entre aproximadamente 10 y aproximadamente 30 horas, preferentemente durante aproximadamente 20 horas.

30 Un procedimiento para preparar ibandronato sódico de forma QQ incluye las etapas de disolución de ibandronato sódico en agua para formar una solución, combinación de la solución con THF para formar una suspensión y aislamiento del ibandronato sódico de forma QQ a partir de dicha suspensión. Preferentemente, la suspensión se agita aproximadamente a temperatura ambiente durante aproximadamente 16 horas.

35 Un procedimiento para preparar ibandronato sódico de forma QQ incluye las etapas de combinación de hidróxido de sodio con ácido ibandrónico en una mezcla de agua y acetona con una proporción de agua con respecto a acetona de aproximadamente 40:60, etanol o agua para formar una solución y aislamiento del ibandronato sódico de forma QQ a partir de dicha solución. Cuando el disolvente es etanol, preferentemente se trata de etanol aproximadamente al 93%. Alternativamente, el disolvente puede ser etanol y el ácido ibandrónico se añade en una solución con agua. Cuando el disolvente es agua, el ácido ibandrónico se añade en una suspensión con etanol.

45 Un procedimiento para preparar ibandronato sódico de forma QQ incluye las etapas de disolución de ibandronato sódico en agua para formar una solución, mantenimiento de dicha solución en un entorno saturado de acetona y decantación de la misma a fin de obtener el ibandronato sódico de forma QQ.

50 Un procedimiento para preparar ibandronato sódico de forma R incluye las etapas de disolución de ibandronato sódico en agua para formar una solución, combinación de la solución con etanol para formar una suspensión y aislamiento del ibandronato sódico de forma R a partir de dicha suspensión. Preferentemente, la suspensión se agita a temperatura ambiente durante aproximadamente 16 horas.

55 Un procedimiento para preparar ibandronato sódico de forma R incluye las etapas de combinación de hidróxido de sodio con ácido ibandrónico en una mezcla de agua y etanol con una proporción de agua con respecto a etanol de aproximadamente 60:40 o una mezcla de agua y metanol con una proporción de agua con respecto a metanol comprendida entre aproximadamente 20:80 y aproximadamente 40:60 y aislamiento del ibandronato sódico de forma R a partir de la mezcla de reacción. Preferentemente, la mezcla de reacción se encuentra aproximadamente a la temperatura de reflujo. Preferentemente, el procedimiento incluye además el enfriamiento de la mezcla de reacción aproximadamente a temperatura ambiente.

60 Un procedimiento para preparar ibandronato sódico de forma S incluye las etapas de combinación de hidróxido de sodio con ácido ibandrónico en una mezcla de agua y etanol con una proporción de agua con respecto a etanol de aproximadamente 40:60 y aislamiento del ibandronato sódico de forma S a partir de la mezcla de reacción. Preferentemente, el procedimiento incluye la agitación de la mezcla de reacción aproximadamente a la temperatura de reflujo durante un periodo comprendido entre aproximadamente 1 y aproximadamente 5 horas, todavía más preferentemente durante aproximadamente 3,5 horas.

65

En otra forma de realización, la presente invención da a conocer un procedimiento para preparar ibandronato sódico de forma T que incluye las etapas de combinación de hidróxido de sodio con ácido ibandrónico en una mezcla de agua y acetona con una proporción de agua con respecto a acetona de aproximadamente 20:80 y aislamiento del ibandronato sódico de forma T a partir de la mezcla de reacción. Preferentemente, el procedimiento incluye la agitación de la mezcla de reacción aproximadamente a la temperatura de reflujo durante un periodo comprendido entre aproximadamente 1 y aproximadamente 5 horas, todavía más preferentemente durante aproximadamente 1,5 horas. Preferentemente, el procedimiento incluye además el enfriamiento de la mezcla de reacción aproximadamente a temperatura ambiente.

Un procedimiento para preparar ibandronato sódico amorfo incluye las etapas de disolución de ibandronato sódico en DMSO para formar una solución, combinación de la solución con acetona para formar una suspensión y aislamiento del ibandronato sódico amorfo a partir de dicha suspensión. Preferentemente, el procedimiento incluye el calentamiento de la solución a una temperatura de aproximadamente 120°C. Preferentemente, la suspensión se agita aproximadamente a la temperatura de reflujo durante un periodo comprendido entre aproximadamente 10 minutos y aproximadamente 5 horas, más preferentemente entre aproximadamente 10 minutos y aproximadamente 3,5 horas. Preferentemente, el procedimiento incluye además el enfriamiento de la solución aproximadamente a temperatura ambiente.

Un procedimiento para preparar ibandronato sódico amorfo incluye las etapas de combinación de hidróxido de sodio con ácido ibandrónico en una mezcla de agua y etanol con una proporción de agua con respecto a etanol de aproximadamente 80:20, una mezcla de agua e isopropanol con una proporción de agua con respecto a isopropanol de aproximadamente 80:20, acetonitrilo, una mezcla de agua y acetonitrilo con una proporción de agua con respecto a acetonitrilo comprendida entre aproximadamente 60:40 y aproximadamente 80:20, o agua, y aislamiento del ibandronato sódico amorfo a partir de la mezcla de reacción. El procedimiento puede comprender además la combinación de la solución con un antidisolvente. Por ejemplo, cuando el disolvente es acetonitrilo, se puede combinar acetona con la mezcla de reacción. Cuando el disolvente es agua, se pueden combinar hexanos con la solución.

El ibandronato sódico amorfo se puede obtener mediante secado por pulverización de una solución de ibandronato sódico. El término "secado por pulverización" se refiere en sentido amplio a procedimientos que implican la rotura de mezclas líquidas en pequeñas gotas (atomización) y la rápida eliminación del disolvente de dichas mezclas. En un aparato típico de secado por pulverización, una intensa fuerza de arrastre evapora el disolvente de las gotitas, lo que se puede alcanzar mediante un gas de secado. El secado por pulverización se puede llevar a cabo de manera convencional en los procedimientos según la presente invención, véase Remington: The Science and Practice of Pharmacy 681 (20ª ed., 2000). El gas de secado utilizado en la presente invención puede ser cualquier gas adecuado, aunque resultan preferentes gases inertes tales como nitrógeno, aire enriquecido con nitrógeno o argón. El nitrógeno gaseoso es un gas de secado particularmente preferente para su utilización en el procedimiento según la presente invención. El producto de ibandronato sódico obtenido mediante secado por pulverización se puede recuperar mediante técnicas de uso habitual en la técnica, tal como la utilización de un ciclón o un filtro. Preferentemente, el ibandronato sódico amorfo se obtiene mediante secado por pulverización de una solución de ibandronato sódico en agua.

Las formulaciones farmacéuticas según la presente invención contienen ibandronato sódico de forma cristalina T y, opcionalmente, otra u otras formas de ibandronato sódico. Además del principio activo, las formulaciones farmacéuticas según la presente invención pueden contener uno o más excipientes. Los excipientes se añaden a la formulación con una variedad de propósitos.

Los diluyentes aumentan el volumen de la composición farmacéutica sólida y pueden dar lugar a una forma de dosificación farmacéutica que contiene la composición más fácil de manejar para el paciente y para la persona encargada de su cuidado. Entre los diluyentes para las composiciones sólidas se encuentran, por ejemplo, la celulosa microcristalina (por ejemplo, Avicel®), la celulosa microfina, la lactosa, el almidón, el almidón pregelatinizado, el carbonato de calcio, el sulfato de calcio, el azúcar, los dextratos, la dextrina, la dextrosa, el fosfato de calcio dibásico dihidratado, el fosfato de calcio tribásico, el caolín, el carbonato de magnesio, el óxido de magnesio, la maltodextrina, el manitol, los polimetacrilatos (por ejemplo, Eudragit®), el cloruro de potasio, la celulosa en polvo, el cloruro de sodio, el sorbitol y el talco.

Las composiciones farmacéuticas sólidas que se compactan en una forma de dosificación, tal como un comprimido, pueden incluir excipientes cuyas funciones incluyen ayudar a aglutinar el principio activo y otros excipientes juntos tras la compresión. Entre los aglutinantes para las composiciones farmacéuticas sólidas se encuentran la acacia, el ácido algínico, los carbómeros (por ejemplo, carbopol), la carboximetilcelulosa de sodio, la dextrina, la etilcelulosa, la gelatina, la goma guar, el aceite vegetal hidrogenado, la hidroxietilcelulosa, la hidroxipropilcelulosa (por ejemplo, Klucel®), la hidroxipropilmetilcelulosa (por ejemplo, Methocel®), la glucosa líquida, el silicato de magnesio y aluminio, la maltodextrina, la metilcelulosa, los polimetacrilatos, la povidona (por ejemplo, Kollidon®, Plasdone®), el almidón pregelatinizado, el alginato de sodio y el almidón.

La velocidad de disolución de una composición farmacéutica sólida compactada en el estómago del paciente se puede aumentar mediante la adición de un disgregante a la composición. Entre dichos disgregantes se encuentran el ácido algínico, la carboximetilcelulosa de calcio, la carboximetilcelulosa de sodio (por ejemplo, Ac-Di-Sol®, Primellose®), el dióxido de silicio coloidal, la croscarmelosa sódica, la crospovidona (por ejemplo, Kollidon®, Polyplasdone®), la goma guar, el silicato de aluminio y magnesio, la metilcelulosa, la celulosa microcristalina, la polacrilina de potasio, la celulosa en polvo, el almidón pregelatinizado, el alginato de sodio, el glicolato sódico de almidón (por ejemplo, Explotab®) y el almidón.

Se pueden añadir deslizantes para mejorar la fluidez de la composición sólida no compactada y para mejorar la precisión de la dosificación. Entre los excipientes que pueden actuar como deslizantes se encuentran el dióxido de silicio coloidal, el trisilicato de magnesio, la celulosa en polvo, el almidón, el talco y el fosfato de calcio tribásico.

Cuando se prepara una forma de dosificación, tal como un comprimido, mediante la compactación de una composición en polvo, dicha composición se somete a presión mediante un punzón y una matriz. Algunos excipientes y principios activos tienen tendencia a adherirse a las superficies del punzón y la matriz, lo que puede provocar picaduras y otras irregularidades superficiales en el producto. Se puede añadir un lubricante a la composición para reducir la adherencia y facilitar la liberación del producto de la matriz. Entre los lubricantes se encuentran el estearato de magnesio, el estearato de calcio, el monoestearato de glicerilo, el palmitoestearato de glicerilo, el aceite de ricino hidrogenado, el aceite vegetal hidrogenado, el aceite mineral, el polietilenglicol, el benzoato de sodio, el lauril sulfato de sodio, el estearil fumarato de sodio, el ácido esteárico, el talco y el estearato de zinc.

Los aromatizantes y los potenciadores del sabor hacen que la forma de dosificación resulte más agradable para el paciente. Entre los aromatizantes y potenciadores del sabor habituales en productos farmacéuticos que se pueden incluir en la composición según la presente invención se encuentran el maltol, la vainillina, la etil vainillina, el mentol, el ácido cítrico, el ácido fumárico, el maltol de etilo y el ácido tartárico.

Las composiciones sólidas y líquidas también se pueden teñir con cualquier colorante farmacéuticamente aceptable a fin de mejorar su apariencia y/o facilitar la identificación del producto y de la unidad de dosificación por parte del paciente.

En las composiciones farmacéuticas líquidas según la presente invención, el ibandronato sódico y todos los demás excipientes sólidos se disuelven o suspenden en un vehículo líquido, tal como agua, aceite vegetal, alcohol, polietilenglicol, propilenglicol o glicerina.

Las composiciones farmacéuticas líquidas pueden contener agentes emulsionantes para dispersar homogéneamente en toda la composición un principio activo o excipiente insoluble en el vehículo líquido. Entre los agentes emulsionantes que pueden resultar útiles en las composiciones líquidas según la presente invención se encuentran, por ejemplo, la gelatina, la yema de huevo, la caseína, el colesterol, la acacia, el tragacanto, la Chondrus, la pectina, la metilcelulosa, los carbómeros, el alcohol cetosteárico y el alcohol cetílico.

Las composiciones farmacéuticas líquidas según la presente invención también pueden contener un agente potenciador de la viscosidad a fin de mejorar la sensación en boca del producto y/o recubrir el tubo gastrointestinal. Entre dichos agentes se encuentran la acacia, el ácido algínico, la bentonita, los carbómeros, la carboximetilcelulosa de calcio o sodio, el alcohol cetosteárico, la metilcelulosa, la etilcelulosa, la gelatina, la goma guar, la hidroxietilcelulosa, la hidroxipropilcelulosa, la hidroxipropilmetilcelulosa, la maltodextrina, el alcohol polivinílico, la povidona, el carbonato de propileno, el alginato de propilenglicol, el alginato de sodio, el glicolato sódico de almidón, el tragacanto de almidón y la goma de xantano.

Se pueden añadir edulcorantes tales como sorbitol, sacarina, sacarina sódica, sacarosa, aspartamo, fructosa, manitol y azúcar invertido a fin de mejorar el sabor.

Se pueden añadir conservantes y agentes quelantes tales como alcohol, benzoato de sodio, hidroxitolueno butilado, hidroxianisol butilado y ácido etilendiaminotetraacético en cantidades seguras para la ingestión a fin de mejorar la estabilidad durante el almacenamiento.

Según la presente invención, una composición líquida también puede contener un tampón, tal como ácido glucónico, ácido láctico, ácido cítrico o ácido acético, gluconato de sodio, lactato de sodio, citrato de sodio o acetato de sodio. El experto en la materia puede llevar a cabo fácilmente la selección de los excipientes y de las cantidades utilizadas sobre la base de su experiencia y la consideración de los procedimientos estándar y las obras de referencia de este ámbito.

Las composiciones sólidas según la presente invención incluyen polvos, granulados, agregados y composiciones compactadas. Las dosis incluyen dosis adecuadas para la administración oral, bucal, rectal, parenteral (incluidas las vías subcutánea, intramuscular e intravenosa), por inhalación y oftálmica. Aunque la administración más adecuada en cada caso dependerá de la naturaleza y la gravedad de la enfermedad que se pretende tratar, la vía de

administración preferente según la presente invención es la oral. Las dosis se pueden presentar adecuadamente en forma de dosis unitarias y se pueden preparar mediante cualquiera de los métodos bien conocidos en la técnica farmacéutica.

- 5 Entre las formas de dosificación se encuentran formas de dosificación sólidas tales como comprimidos, polvos, cápsulas, supositorios, sobres, pastillas o tabletas, así como jarabes, suspensiones y elixires líquidos.

10 La forma de dosificación según la presente invención puede ser una cápsula que contiene la composición, preferentemente una composición sólida en polvo o granulada según la presente invención, dentro de una cáscara dura o blanda. Dicha cáscara puede estar constituida por gelatina y opcionalmente puede contener un plastificante tal como la glicerina y el sorbitol, además de un agente opacificante o colorante.

15 El principio activo y los excipientes se pueden formular en composiciones y formas de dosificación según los métodos conocidos en la técnica.

20 Se puede preparar una composición para la confección de comprimidos o el llenado de cápsulas por granulación húmeda. En dicha granulación húmeda, todos o algunos de los principios activos y excipientes en forma de polvos se combinan y a continuación se mezclan en presencia de un líquido, generalmente agua, que provoca que los polvos se agreguen formando gránulos. El granulado se tamiza y/o tritura, se seca y a continuación se tamiza y/o se tritura hasta obtener el tamaño de partícula deseado. A continuación, con el granulado se pueden formar comprimidos o se pueden añadir otros excipientes, tales como un deslizante y/o un lubricante, antes de la formación de los mismos.

25 Se puede preparar una composición de comprimidos del modo convencional por mezcla en seco. Por ejemplo, la composición mezclada de principios activos y excipientes se puede compactar hasta obtener un bloque o una lámina y a continuación triturarse hasta obtener gránulos compactados. A continuación, dichos gránulos compactados se pueden comprimir hasta obtener un comprimido.

30 Alternativamente a la granulación en seco, la composición mezclada se puede comprimir directamente en una forma de dosificación compactada mediante técnicas de compresión directa. La compresión directa da lugar a un comprimido más uniforme sin gránulos. Entre los excipientes particularmente adecuados para la compresión directa de comprimidos se encuentran la celulosa microcristalina, la lactosa secada por pulverización, el fosfato dicálcico dihidratado y la sílice coloidal. El uso adecuado de estos y otros excipientes en la compresión directa de comprimidos es conocido por los expertos en la materia con experiencia y conocimientos sobre las dificultades particulares de la formación de comprimidos por compresión directa.

35 Un relleno de cápsula según la presente invención puede comprender cualquiera de las mezclas y granulados mencionados anteriormente descritos con referencia a la formación de comprimidos, aunque los mismos no se someten a ninguna etapa final de formación de comprimidos.

40 Se puede administrar una formulación farmacéutica de ibandronato sódico. Preferentemente, el ibandronato sódico se formula para su administración a un mamífero, preferentemente un ser humano, por inyección. El ibandronato sódico se puede formular, por ejemplo, como una solución o suspensión líquida viscosa, preferentemente una solución transparente, para su inyección. La formulación puede contener uno o más disolventes. Se puede seleccionar un disolvente adecuado teniendo en cuenta la estabilidad física y química del mismo en diversos valores de pH, la viscosidad (que da lugar a su capacidad de ser inyectado), la fluidez, el punto de ebullición, la miscibilidad y la pureza. Entre los disolventes adecuados se encuentran el alcohol USP, el alcohol bencílico NF, el benzoato de bencilo USP y el aceite de ricino USP. Se pueden añadir a la formulación sustancias adicionales, tales como tampones, solubilizantes y antioxidantes, entre otros. Ansel y otros, *Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems*, 7^a ed.

45 Se pueden utilizar Boniva® y/o Bondronat® como guía para la formulación. Boniva® está disponible en forma de inyección intravenosa administrada cada 2-3 meses y en forma de formulación oral. Bondronat®, disponible en ampollas de 1 ml de concentrado para solución para infusión, contiene 1,125 mg de monohidrato de sal monosódica de ibandronato, correspondiente a 1 mg de ácido ibandronico.

55 Habiéndose descrito la invención, a continuación se ilustra la misma mediante los ejemplos no limitativos siguientes. La tabla 1 presenta un resumen de los ejemplos que se describen con mayor detalle a continuación.

Tabla 1

Forma	Ejemplo	Disolvente residual	Pérdida en seco por 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	

(continuación)

Forma	Ejemplo	Disolvente residual	Pérdida en seco por TGA [%]	DSC		Solvato/hidrato
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	

(continuación)

Forma	Ejemplo	Disolvente residual	Pérdida en seco por TGA [%]	DSC		Solvato/hidrato
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	
Q1		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	

(continuación)

Forma	Ejemplo	Disolvente residual	Pérdida en seco por TGA [%]	DSC		Solvato/hidrato
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	
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	

(continuación)

Forma	Ejemplo	Disolvente residual	Pérdida en seco por TGA [%]	DSC		Solvato/hidrato
R	49		10,5%	158,3	-12,1	
				177,2	-83,2	
				197,9	-24,5	
R	50		10,3%	133,1	-7,9	
				173,9	-149,3	
S	51	8,6%	11,4%	150,4	-0,9	monoetanolato
				200,9	-188,4	
T	52		6,0%	174,0	-149,2	
Amorfa	53		24,4%	54,6	+28,6	
				88,5	-143,6	
				145,4	-133,2	
Amorfa	54		16,2%	66,7	+26,3	
				92,5	-94,6	
				150,0	-92,8	
Amorfa	55		7,8%	56,6	-21,1	
				88,2	-84,6	
				177,5	-31,7	
Amorfa	56		8,4%	60,5	-32,0	
				81,2	-63,9	
				133,3	-2,9	
Amorfa	57		10,0%	80,7	-95,2	
				152,7	-2,0	
Amorfa	58		8,4%	56,0	-11,3	
				105,2	-66,4	
Amorfa	59		8,0%	51,5	-6,9	
				105,4	-9,0	
				163,5	-55,1	
Amorfa	60		7,3%	83,3	-268,1	
Amorfa	61		7,2%	56,0	-2,5	
				96,2	-88,8	
Amorfa	62		9,1%	100,8	-321,0	
				180,9	+180,9	
				214,8	-5,0	
Amorfa	63		6,8%	47,4	-3,1	
				99,1	-112,0	

EjemplosDifracción de rayos X de polvos:

5 Los datos de difracción de rayos X de polvos se obtuvieron por métodos conocidos en la técnica utilizando un difractómetro de rayos X de polvos SCINTAG modelo X'TRA provisto de un detector de estado sólido. Se utilizó radiación de cobre de 1,5418 Å. Un soporte de muestra redondo de aluminio con placa de cuarzo redonda de fondo cero, con una cavidad de 25 (diámetro) x 0,5 (profundidad) mm.

10 Parámetros de barrido:
 Rango: 2-40 grados dos theta (\pm 0,2 grados dos theta)
 Modo de barrido: Barrido continuo.
 Tamaño del paso: 0,05 grados.
 Velocidad de barrido: 5 grados/min.

15 Análisis Térmico Gravimétrico (TGA):

Se llevó a cabo un análisis termogravimétrico (TGA) a una velocidad de calentamiento de 10 °C/min. utilizando un instrumento Mettler modelo TG50. El tamaño de la muestra fue de 7-15 mg.

20 En algunos ejemplos que utilizan un medio de reflujo, dicho medio de reflujo es una mezcla de disolventes. La composición de dichos medios de reflujo de mezcla de disolventes se expresa como cociente de volumen por volumen (v/v). La cantidad de agua que se debe añadir a los medios de reflujo se calcula según la siguiente fórmula:

25 $(10 \text{ volúmenes de alcohol por gramos de IBD-Ac} \times 100) / X\% \text{ de alcohol} = Y$
 cuando Y es la cantidad total de alcohol y agua conjuntamente
 $Y \times (100-X)\% \text{ de agua} / 100 = Z$
 cuando Z es el volumen de agua que se debe añadir.

30 Calorimetría diferencial de barrido

Se llevó a cabo un análisis por calorimetría diferencial de barrido (DSC) con un calorímetro Mettler Toledo DSC 821^e. Se analizaron muestras de entre 3 y 5 miligramos recogidas en un crisol provisto de válvulas (3 agujeros) a una velocidad de calentamiento de 10° por minuto.

35 Secado por pulverización

El secado por pulverización se llevó a cabo en un secador Buchi Mini Spray B-290 con una capacidad de evaporación de 1 l/h para el agua y mayor para los disolventes orgánicos. La entrada máxima de temperatura fue de 220°C, el caudal de aire fue como máximo de 35 m²/h y el gas de pulverización era aire comprimido o nitrógeno a 200-800 l/h y 5-8 bar. El diámetro de la boquilla medía 0,7 mm (estándar) y la tapa 1,4 mm y 1,5 mm.

Ibandronato sódico de forma C (referencia)45 **Ejemplo 1**

Se disolvió ibandronato sódico (3 g) 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, a continuación se enfrió a temperatura ambiente y se agitó durante 16 horas. El precipitado se aisló por filtración en vacío, se lavó con 2-butanol (2 x 5 ml) y se secó en un horno de vacío a 50°C durante 24 horas, obteniéndose 3 g de ibandronato sódico de forma cristalina C. Dicha forma C puede mostrar una pérdida de peso comprendida entre aproximadamente el 15% y aproximadamente el 16% por TGA llevado a cabo tal como se ha descrito anteriormente.

55 **Ejemplo 2**

Se disolvió ibandronato sódico (3 g) en DMSO (20 ml) a 120°C. A la solución obtenida se le añadió 1-butanol (40 ml) gota a gota para obtener un precipitado blanco. La suspensión se agitó a 120°C durante 3 horas, a continuación se enfrió a temperatura ambiente y se agitó durante 16 horas. El precipitado se aisló por filtración en vacío, se lavó con 1-butanol (2 x 5 ml) y se secó en un horno de vacío a 50°C durante 24 horas, obteniéndose 3 g de ibandronato sódico de forma cristalina C.

60

Ibandronato sódico de forma D (referencia)**Ejemplo 3**

5 Se disolvió ibandronato sódico (3 g) 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, obteniéndose un precipitado blanco. La suspensión se agitó a temperatura de reflujo durante 4,5 horas y a continuación se enfrió a temperatura ambiente. El precipitado se aisló por filtración en vacío, se lavó con acetona (3 x 13 ml) y se secó en un horno de vacío a 50°C durante 22 horas, obteniéndose 3,3 g de ibandronato sódico de forma cristalina D. La forma D puede mostrar una pérdida de peso de aproximadamente el 25% por TGA.

10

Ibandronato sódico de forma E (referencia)**Ejemplo 4**

15 Se disolvió ibandronato sódico (3 g) 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, obteniéndose un precipitado blanco. La suspensión se agitó a temperatura de reflujo durante 4,5 horas y a continuación se enfrió a temperatura ambiente. El precipitado se aisló por filtración en vacío, se lavó con metanol (2 x 20 ml) y se secó en un horno de vacío a 50°C durante 26 horas, obteniéndose 2,95 g de ibandronato sódico de forma cristalina E. La forma E puede mostrar una pérdida de peso comprendida entre aproximadamente el 14% y aproximadamente el 21% por TGA.

20

Ejemplo 5

25 Se disolvió ibandronato sódico (3 g) en agua (18 ml) a temperatura ambiente. A la solución obtenida se le añadió 1-butanol (40 ml) gota a gota, obteniéndose un precipitado blanco. La suspensión se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. El precipitado se aisló por filtración en vacío, se lavó con 1-butanol (2 x 16 ml) y se secó en un horno de vacío a 50°C durante 23 horas, obteniéndose 2,3 g de ibandronato sódico de forma cristalina E.

30

Ejemplo 6

30 Se disolvió ibandronato sódico (3 g) en agua (6 ml) a temperatura de reflujo. A la solución obtenida se le añadió 1-butanol (50 ml) gota a gota, obteniéndose un precipitado blanco. La suspensión se agitó a temperatura de reflujo durante 4 horas y a continuación se enfrió a temperatura ambiente. El precipitado se aisló por filtración en vacío, se lavó con 1-butanol (2 x 16 ml) y se secó en un horno de vacío a 50°C durante 19 horas, obteniéndose 2,8 g de ibandronato sódico de forma cristalina E.

35

Ibandronato sódico de forma F (referencia)**Ejemplo 7**

40 Se disolvió ibandronato sódico (3 g) en agua (6 ml) a temperatura de reflujo. A la solución obtenida se le añadió isopropanol (IPA) (50 ml) gota a gota, obteniéndose un precipitado blanco. La suspensión se agitó a temperatura de reflujo durante 4 horas, a continuación se enfrió a temperatura ambiente y se agitó durante 16 horas. El precipitado se aisló por filtración en vacío, se lavó con IPA (2 x 20 ml) y se secó en un horno de vacío a 50°C durante 24 horas, obteniéndose 3 g de ibandronato sódico de forma cristalina F. La forma F puede mostrar una pérdida de peso comprendida entre aproximadamente el 13% y aproximadamente el 32% por TGA.

45

Ejemplo 8

50 Se añadió una solución de hidróxido de sodio (0,63 g) en agua:IPA (20:80 v/v, 9,5 ml) gota a gota a una solución de ácido ibandróico amorfo (5 g) 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 a fin de obtener un pH de 3,93-4,01. A continuación, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se agitó durante 72 horas. Se llevó a cabo un enfriamiento adicional mediante un baño de hielo. El precipitado se filtró, se lavó con IPA (2 x 25 ml) y se secó en un horno de vacío a 50°C durante 24 horas, obteniéndose 4,4 g de ibandronato sódico de forma cristalina F.

55

Ejemplo 9

60 Se añadió una solución de hidróxido de sodio (0,63 g) en agua:IPA (40:60 v/v, 12 ml) gota a gota a una solución de ácido ibandróico amorfo (5 g) en agua:IPA (40:60 v/v, 71 ml) a temperatura de reflujo. La mezcla de reacción se calentó a temperatura de reflujo durante 4 horas adicionales a fin de obtener un pH de 4,0-4,12. A continuación, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se agitó durante 16 horas. Se llevó a cabo un enfriamiento adicional mediante un baño de hielo. El precipitado se filtró, se lavó con IPA (2 x 25 ml) y se secó en un horno de vacío a 50°C durante 24 horas, obteniéndose 4,3 g de ibandronato sódico de forma cristalina F.

60

Ejemplo 10

Se añadió una solución de hidróxido de sodio (0,63 g) en agua:IPA (60:40 v/v, 19 ml) gota a gota a una solución de ácido ibandronico amorfo (5 g) en agua:IPA (60:40 v/v, 106 ml) a temperatura de reflujo. La mezcla de reacción se calentó a temperatura de reflujo durante 30 minutos adicionales a fin de obtener un pH de 4,14. A continuación, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se agitó durante 16 horas. Se llevó a cabo un enfriamiento adicional mediante un baño de hielo. El precipitado se filtró, se lavó con IPA (2 x 25 ml) y se secó en un horno de vacío a 50°C durante 23 horas, obteniéndose 5,2 g de ibandronato sódico de forma cristalina F.

Ibandronato sódico de forma G (referencia)

Ejemplo 11

Se disolvió ibandronato sódico (3 g) en agua (18 ml) a temperatura ambiente. A la solución obtenida se le añadió DMSO (40 ml) de una sola vez, obteniéndose un precipitado blanco. La suspensión se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. El precipitado se aisló por filtración en vacío, se lavó con DMSO (2 x 17 ml) y se secó en un horno de vacío a 50°C durante 23 horas, obteniéndose 2,5 g de ibandronato sódico de forma cristalina G. La forma G puede mostrar una pérdida de peso comprendida entre aproximadamente el 22% y aproximadamente el 25% por TGA.

Ejemplo 12

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

Ibandronato sódico de forma H (referencia)

Ejemplo 13

Se disolvió ibandronato sódico (3 g) en agua (18 ml) a temperatura ambiente. A la solución obtenida se le añadió etanol (40 ml) de una sola vez, obteniéndose un precipitado blanco. La suspensión se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. El precipitado se aisló por filtración en vacío, se lavó con etanol (2 x 20 ml) y se secó en un horno de vacío a 50°C durante 28 horas, obteniéndose 2,5 g de ibandronato sódico de forma cristalina H. La forma H puede mostrar una pérdida de peso comprendida entre aproximadamente el 13% y aproximadamente el 16% por TGA.

Ejemplo 14

Se disolvió ibandronato sódico (3 g) en agua (18 ml) a temperatura ambiente. A la solución obtenida se le añadió IPA (40 ml) de una sola vez, obteniéndose un precipitado blanco. La suspensión se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. El precipitado se aisló por filtración en vacío, se lavó con IPA (2 x 20 ml) y se secó en un horno de vacío a 50°C durante 27 horas, obteniéndose 2,2 g de ibandronato sódico de forma cristalina H.

Ejemplo 15

Se disolvió ibandronato sódico (3 g) en agua (18 ml) a temperatura ambiente. A la solución obtenida se le añadió etanol (40 ml) de una sola vez, obteniéndose un precipitado blanco. La suspensión se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. El precipitado se aisló por filtración en vacío, se lavó con etanol (2 x 30 ml) y se secó en un horno de vacío a 50°C durante 27 horas, obteniéndose 2,5 g de ibandronato sódico de forma cristalina H.

Ibandronato sódico de forma J (referencia)

Ejemplo 16

Se disolvió ibandronato sódico (3 g) en agua (6 ml) a temperatura de reflujo. A la solución obtenida se le añadió DMSO (45 ml) gota a gota para obtener un precipitado blanco. La suspensión se agitó a temperatura de reflujo durante 6 horas, a continuación se enfrió a temperatura ambiente y se agitó durante 16 horas. El precipitado se aisló por filtración en vacío, se lavó con DMSO (2 x 20 ml) y se secó en un horno de vacío a 50°C durante 25 horas, obteniéndose 3,1 g de ibandronato sódico de forma cristalina J. La forma J puede mostrar una pérdida de peso comprendida entre aproximadamente el 22% y aproximadamente el 23% por TGA.

Ibandronato sódico de forma K (referencia)**Ejemplo 17**

5 Se calentó una suspensión de ácido ibandrónico amorfo (5 g) en IPA (50 ml) a temperatura de reflujo. Se añadió hidróxido de sodio (0,63 g, sólido) y la mezcla de reacción se calentó a temperatura de reflujo durante 4 horas adicionales con el fin de obtener un pH de 4,19. A continuación, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente. Se llevó a cabo un enfriamiento adicional mediante un baño de hielo. El precipitado se filtró, se lavó con IPA (2 x 25 ml) y se secó en un horno de vacío a 50°C durante 24 horas, obteniéndose 5,5 g de ibandronato sódico de forma cristalina K. La forma K puede mostrar una pérdida de peso comprendida entre aproximadamente el 10% y 10 aproximadamente el 14% por TGA.

Ibandronato sódico de forma K2 (referencia)**Ejemplo 18**

15 Se disolvió ibandronato sódico (3 g) en agua (6 ml) a temperatura de reflujo. La solución se enfrió a temperatura ambiente. El precipitado resultante se aisló por filtración en vacío, se lavó con agua (1,5 ml) y se secó en un horno de vacío a 50°C durante 20 horas, obteniéndose 0,4 g de ibandronato sódico de forma cristalina K2. La forma K2 puede mostrar una pérdida de peso comprendida entre aproximadamente el 9% y aproximadamente el 10% por TGA.

Ibandronato sódico de forma K3 (referencia)**Ejemplo 19**

25 Se agitó una solución de ácido ibandrónico amorfo (2,7 g) en agua (25 ml) e hidróxido de sodio (0,34 g, sólido) a 70°C. Dicha solución se vertió en IPA frío (500 ml). El precipitado resultante se agitó a 0°C durante 16 horas. A continuación, el precipitado se aisló por filtración en vacío y se secó en un horno de vacío a 50°C durante 24 horas, obteniéndose 2,7 g de ibandronato sódico de forma cristalina K3. La forma K3 puede mostrar una pérdida de peso comprendida entre aproximadamente el 7% y aproximadamente el 8% por TGA.

Ibandronato sódico de forma Q (referencia)**Ejemplo 20**

35 Se disolvió ibandronato sódico (3 g) en agua (18 ml) a temperatura ambiente. A la solución obtenida se le añadió acetona (72 ml) de una sola vez, obteniéndose un precipitado blanco. La suspensión se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. El precipitado se aisló por filtración en vacío, se lavó con acetona (2 x 20 ml) y se secó en un horno de vacío a 50°C durante 20 horas, obteniéndose 2,8 g de ibandronato sódico de forma cristalina Q. La forma Q puede mostrar una pérdida de peso comprendida entre aproximadamente el 5% y aproximadamente el 25% por TGA.

Ejemplo 21

45 Se disolvió ibandronato sódico (3 g) en agua (18 ml) a temperatura ambiente. A la solución obtenida se le añadió acetonitrilo (70 ml) de una sola vez, obteniéndose un precipitado blanco. La suspensión se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. El precipitado se aisló por filtración en vacío, se lavó con acetonitrilo (3 x 15 ml) y se secó en un horno de vacío a 50°C durante 24 horas, obteniéndose 2,5 g de ibandronato sódico de forma cristalina Q.

Ejemplo 22

50 Se disolvió ibandronato sódico (3 g) 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, obteniéndose un precipitado blanco. La suspensión se agitó a temperatura de reflujo durante 4,5 horas y a continuación se enfrió a temperatura ambiente. El precipitado se aisló por filtración en vacío y se lavó con acetona (3 x 13 ml), obteniéndose 4,1 g de ibandronato sódico húmedo de forma cristalina Q.

Ejemplo 23

60 Se calentó una suspensión de ácido ibandrónico amorfo (4,6 g) en acetona (96 ml) a temperatura de reflujo. Se añadió hidróxido de sodio (0,58 g, sólido) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura de reflujo durante 10 horas adicionales a fin de obtener un pH de 3,35. A continuación, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente. Se llevó a cabo un enfriamiento adicional mediante un baño de hielo. El precipitado blanco se filtró, se lavó con acetona (2 x 25 ml) y se secó en un horno de vacío a 50°C durante 21 horas, obteniéndose 4,5 g de ibandronato sódico de forma cristalina Q.

65

Ejemplo 24

Se calentó una suspensión de ácido ibandrónico amorfo (5 g) en etanol (50 ml) a temperatura de reflujo. Se añadió hidróxido de sodio (0,63 g, sólido) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura de reflujo durante 4 horas adicionales a fin de obtener un pH de 3,5. A continuación, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente. Se llevó a cabo un enfriamiento adicional mediante un baño de hielo. El sólido blanco se filtró, se lavó con etanol (2 x 25 ml) y se secó en un horno de vacío a 50°C durante 20 horas, obteniéndose 5,5 g de ibandronato sódico de forma cristalina Q.

Ejemplo 25

Se agitó una solución de ácido ibandrónico amorfo (4,5 g) en agua (11 ml) e hidróxido de sodio (0,56 g, sólido) a temperatura ambiente. La solución se añadió gota a gota a acetona (100 ml). El precipitado resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. El precipitado se aisló por filtración en vacío, se lavó con acetona (2 x 10 ml) y se secó en un horno de vacío a 50°C durante 24 horas, obteniéndose 4,8 g de ibandronato sódico de forma cristalina Q.

Ejemplo 26

Se añadió una solución de hidróxido de sodio (0,63 g) en agua:acetonitrilo (20:80 v/v, 12,5 ml) gota a gota a una solución de ácido ibandrónico amorfo (5 g) en agua:acetonitrilo (20:80 v/v, 50 ml) a temperatura de reflujo. La mezcla de reacción se calentó a temperatura de reflujo durante 20 minutos adicionales a fin de obtener un pH de 3,80. A continuación, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se agitó durante 16 horas. El precipitado se aisló por filtración en vacío, se lavó con acetonitrilo (2 x 10 ml) y se secó en un horno de vacío a 50°C durante 22,5 horas, obteniéndose 4,0 g de ibandronato sódico de forma cristalina Q.

Ejemplo 27

Se añadió una solución de hidróxido de sodio (0,63 g) en una mezcla de agua:acetonitrilo (60:40 v/v, 19 ml) gota a gota a una solución de ácido ibandrónico amorfo (5 g) 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 a temperatura ambiente. Se llevó a cabo un enfriamiento adicional mediante un baño de hielo. Se llevó a cabo una inoculación y la mezcla de reacción se agitó a 10°C durante 16 horas. El precipitado se aisló por filtración en vacío, se lavó con acetonitrilo (2 x 10 ml) y se secó en un horno de vacío a 50°C durante 23 horas, obteniéndose 1,0 g de ibandronato sódico de forma cristalina Q.

Ibandronato sódico de forma Q1 (referencia)

Ejemplo 28

Se disolvió ibandronato sódico (3 g) en agua (18 ml) a temperatura ambiente. A la solución obtenida se le añadió 2-butanol (40 ml) de una sola vez, obteniéndose un precipitado blanco. La suspensión se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. El precipitado se aisló por filtración en vacío, se lavó con 2-butanol (2 x 16 ml) y se secó en un horno de vacío a 50°C durante 24 horas, obteniéndose 2,2 g de ibandronato sódico de forma cristalina Q1. La forma Q1 puede mostrar una pérdida de peso comprendida entre aproximadamente el 9% y aproximadamente el 16% por TGA.

Ejemplo 29

Se vertió una solución de ibandronato sódico (1 g) en agua (8 ml) gota a gota en tetrahidrofurano (THF) con agitación a temperatura ambiente. La suspensión se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. El precipitado se aisló por filtración en vacío y se secó en un horno de vacío a 50°C durante 22,5 horas, obteniéndose 0,98 g de ibandronato sódico de forma cristalina Q1.

Ibandronato sódico de forma Q2 (referencia)

Ejemplo 30

Se disolvió ibandronato sódico (3 g) 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, obteniéndose un precipitado blanco. La suspensión se agitó a temperatura de reflujo durante 4,5 horas. La suspensión se enfrió a temperatura ambiente y se agitó durante 16 horas. El precipitado se aisló por filtración en vacío, se lavó con acetonitrilo (3 x 20 ml) y se secó en un horno de vacío a 50°C durante 24 horas, obteniéndose 3 g de ibandronato sódico de forma cristalina Q2. La forma Q2 puede mostrar una pérdida de peso comprendida entre aproximadamente el 16% y aproximadamente el 17% por TGA.

Ejemplo 31

Se agitó una solución de ácido ibandrónico amorfo (4,5 g) en agua (20 ml) e hidróxido de sodio acuoso 1 N (14 ml) a temperatura ambiente hasta obtener un pH de 3,5. La solución se añadió gota a gota a 2-butanol (100 ml) con agitación. El precipitado obtenido se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. El precipitado se aisló por filtración en vacío, se lavó con 2-butanol (2 x 20 ml) y se secó en un horno de vacío a 50°C durante 24 horas, obteniéndose 4,4 g de ibandronato sódico de forma cristalina Q2.

Ibandronato sódico de forma Q3 (referencia)

Ejemplo 32

Se añadió una solución de hidróxido de sodio (0,63 g) en agua:metanol (60:40 v/v, 19 ml) gota a gota a una solución de ácido ibandrónico amorfo (5 g) 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 a fin de obtener un pH de 4,01. A continuación, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente. Se llevó a cabo un enfriamiento adicional mediante un baño de hielo. El precipitado se filtró, se lavó con metanol (2 x 25 ml) y se secó en un horno de vacío a 50°C durante 19 horas, obteniéndose 5,2 g de ibandronato sódico de forma cristalina Q3. La forma Q3 puede mostrar una pérdida de peso comprendida entre aproximadamente el 7% y aproximadamente el 9% por TGA.

Ejemplo 33

Se calentó una suspensión de ácido ibandrónico amorfo (5 g) en metanol (50 ml) a temperatura de reflujo. Se añadió hidróxido de sodio (0,63 g, sólido) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura de reflujo durante 4 horas adicionales a fin de obtener un pH de 4,0. A continuación, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente. Se llevó a cabo un enfriamiento adicional mediante un baño de hielo. El sólido blanco se filtró, se lavó con metanol (2 x 25 ml) y se secó en un horno de vacío a 50°C durante 19 horas, obteniéndose 4,7 g de ibandronato sódico de forma cristalina Q3.

Ibandronato sódico de forma Q4 (referencia)

Ejemplo 34

Se agitó una solución de ácido ibandrónico amorfo (4,5 g) en agua (9 ml) e hidróxido de sodio (0,63 g, sólido) a temperatura de reflujo. Dicha solución se vertió en acetona fría (100 ml). El precipitado resultante se agitó a 3°C durante 2 horas. El precipitado se aisló por filtración en vacío, se lavó con acetona fría (2 x 15 ml) y se secó en un horno de vacío a 50°C durante 24 horas, obteniéndose 5,0 g de ibandronato sódico de forma cristalina Q4. La forma Q4 puede mostrar una pérdida de peso comprendida entre aproximadamente el 7% y aproximadamente el 8% por TGA.

Ibandronato sódico de forma Q5 (referencia)

Ejemplo 35

Se añadió una solución de hidróxido de sodio (0,63 g) en agua:acetonitrilo (40:60 v/v, 12,33 ml) gota a gota a una solución de ácido ibandrónico amorfo (5 g) en agua:acetonitrilo (40:60 v/v, 71 ml) a temperatura de reflujo. La mezcla de reacción se calentó a temperatura de reflujo durante 1 hora adicional a fin de obtener un pH de 4,05. A continuación, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente. Se llevó a cabo un enfriamiento adicional mediante un baño de hielo. El precipitado se aisló por filtración en vacío, se lavó con acetonitrilo (2 x 20 ml) y se secó en un horno de vacío a 50°C durante 20 horas, obteniéndose 3,9 g de ibandronato sódico de forma cristalina Q5. La forma Q5 puede mostrar una pérdida de peso comprendida entre aproximadamente el 5% y aproximadamente el 11% por TGA.

Ejemplo 36

Se agitó una solución de ácido ibandrónico amorfo (5 g) en etanol (50 ml) a temperatura ambiente. Se añadió hidróxido de sodio acuoso (0,63 g, 12,5 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas adicionales. El precipitado se aisló por filtración en vacío, se lavó con etanol (50 ml) y se secó en un horno de vacío a 50°C durante 24 horas, obteniéndose 5,5 g de ibandronato sódico de forma cristalina Q5.

Ejemplo 37

Se agitó una solución de ácido ibandrónico amorfo (5 g) en metanol (100 ml) a temperatura ambiente. Se añadió hidróxido de sodio sólido (0,63 g). El precipitado obtenido se agitó a temperatura ambiente durante 22 horas adicionales. El precipitado se aisló por filtración en vacío, se lavó con metanol (30 ml) y se secó en un horno de vacío a 50°C durante 24 horas, obteniéndose 5,4 g de ibandronato sódico de forma cristalina Q5.

Ibandronato sódico de forma Q6 (referencia)**Ejemplo 38**

5 Se agitó una solución de ácido ibandrónico amorfo (5 g) en etanol acuoso al 96% (70 ml) a temperatura de reflujo. Se añadió hidróxido de sodio sólido (0,63 g). El precipitado obtenido se enfrió a temperatura ambiente y se agitó durante 20 horas adicionales. El precipitado se aisló por filtración en vacío, se lavó con etanol acuoso al 96% (2 x 10 ml) y se secó en un horno de vacío a 50°C durante 24 horas, obteniéndose 6,0 g de ibandronato sódico de forma cristalina Q6. La forma Q6 puede mostrar una pérdida de peso comprendida entre aproximadamente el 9% y
10 aproximadamente el 10% por TGA.

Ibandronato sódico de forma QQ (referencia)**Ejemplo 39**

15 Se disolvió ibandronato sódico (3 g) en agua (18 ml) a temperatura ambiente. A la solución obtenida se le añadió THF (40 ml) de una sola vez, obteniéndose un precipitado blanco. La suspensión se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. El precipitado se aisló por filtración en vacío, se lavó con THF (2 x 20 ml) y se secó en un horno de vacío a 50°C durante 18 horas, obteniéndose 2,1 g de ibandronato sódico de forma cristalina QQ. La forma QQ
20 puede mostrar una pérdida de peso comprendida entre aproximadamente el 5% y aproximadamente el 12% por TGA.

Ejemplo 40

25 Se añadió una solución de hidróxido de sodio (0,57 g) en agua:acetona (40:60 v/v, 11,4 ml) gota a gota a una solución de ácido ibandrónico amorfo (4,5 g) en agua:acetona (40:60 v/v, 64,4 ml) a temperatura de reflujo. La mezcla de reacción se calentó a temperatura de reflujo durante 2 horas adicionales a fin de obtener un pH de 4,5. A continuación, la solución se enfrió a temperatura ambiente. Se llevó a cabo un enfriamiento adicional mediante un baño de hielo. El precipitado se aisló por filtración en vacío, se lavó con acetona (2 x 15 ml) y se secó en un horno de vacío a 50°C durante 21 horas, obteniéndose 3,9 g de ibandronato sódico de forma cristalina QQ.
30

Ejemplo 41

35 Se añadió ácido ibandrónico amorfo (5 g) a una solución de hidróxido de sodio sólido (0,6 g) 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 a temperatura ambiente. El precipitado se aisló por filtración en vacío, se lavó con etanol al 93% (3 x 25 ml) y se secó en un horno de vacío a 50°C durante 24 horas, obteniéndose 4,5 g de ibandronato sódico de forma cristalina QQ.

Ejemplo 42

40 Se mantuvo una solución de ibandronato sódico (1,5 g) y agua (9 ml) en una atmósfera saturada de acetona (9 ml) a temperatura ambiente durante 2 semanas. A continuación, la solución se decantó y el producto se secó en un horno de vacío a 50°C durante 18 horas, obteniéndose 0,9 g de ibandronato sódico de forma cristalina QQ.
45

Ejemplo 43

50 Se añadió una solución de hidróxido de sodio (0,63 g) en agua (12,5 ml) gota a gota a una suspensión de ácido ibandrónico amorfo (5 g) en etanol (70 ml) a temperatura de reflujo. A continuación, la solución se enfrió a temperatura ambiente y se agitó durante 72 horas a fin de obtener un pH de 4,15. El precipitado se aisló por filtración en vacío, se lavó con etanol (2 x 25 ml) y se secó en un horno de vacío a 50°C durante 23 horas, obteniéndose 4,97 g de ibandronato sódico de forma cristalina QQ.

Ejemplo 44

55 Se añadió una solución de hidróxido de sodio (0,63 g) en etanol (14 ml) gota a gota a una solución de ácido ibandrónico (5 g) en agua (50 ml) a temperatura ambiente. La suspensión obtenida se agitó durante 3 horas para obtener un pH de 4,1. El precipitado se aisló por filtración en vacío, se lavó con etanol (2 x 25 ml) y se secó en un horno de vacío a 50°C durante 22 horas, obteniéndose 5,4 g de ibandronato sódico de forma cristalina QQ.
60

Ibandronato sódico de forma R (referencia)**Ejemplo 45**

65 Se disolvió ibandronato sódico (3 g) en agua (18 ml) a temperatura ambiente. A la solución obtenida se le añadió etanol (40 ml) de una sola vez, obteniéndose un precipitado blanco. La suspensión se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. El precipitado se aisló por filtración en vacío y se lavó con etanol (2 x 20 ml), obteniéndose 3,3 g

de ibandronato sódico húmedo de forma cristalina R. La forma R puede mostrar una pérdida de peso comprendida entre aproximadamente el 10% y aproximadamente el 16% por TGA.

Ejemplo 46

5 Se añadió una solución de hidróxido de sodio (0,63 g) en agua:etanol (60:40 v/v, 19 ml) gota a gota a una solución de ácido ibandrónico amorfo (5 g) 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 a fin de obtener un pH de 4,03. A continuación, la
10 mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente. Se llevó a cabo un enfriamiento adicional mediante un baño de hielo. El precipitado se filtró, se lavó con etanol (2 x 25 ml) y se secó en un horno de vacío a 50°C durante 19 horas, obteniéndose 4,7 g de ibandronato sódico de forma cristalina R.

Ejemplo 47

15 Se añadió una solución de hidróxido de sodio (0,63 g) en agua:metanol (20:80 v/v, 10 ml) gota a gota a una solución de ácido ibandrónico amorfo (5 g) 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 a fin de obtener un pH de 4,15. A continuación, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente. Se llevó a cabo un enfriamiento adicional mediante un baño de hielo. El precipitado se filtró, se lavó con metanol (2 x 25 ml) y se secó en un horno de vacío a
20 50°C durante 21 horas, obteniéndose 5,2 g de ibandronato sódico de forma cristalina R.

Ejemplo 48

25 Se añadió una solución de hidróxido de sodio (0,63 g) en agua:metanol (40:60 v/v, 12 ml) gota a gota a una solución de ácido ibandrónico amorfo (5 g) 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 a fin de obtener un pH de 4,04. A continuación, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente. Se llevó a cabo un enfriamiento adicional mediante un baño de hielo. El precipitado se filtró, se lavó con metanol (2 x 25 ml) y se secó en un horno de vacío a
30 50°C durante 21 horas, obteniéndose 5,1 g de ibandronato sódico de forma cristalina R.

Ejemplo 49

35 Se añadió hidróxido de sodio (0,63 g, sólido) a una solución de ácido ibandrónico amorfo (5 g) en agua:etanol (60:40 v/v, 125 ml) a temperatura de reflujo. La mezcla de reacción se calentó a temperatura de reflujo durante 25 minutos adicionales. A continuación, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, obteniéndose un precipitado (pH = 4,10). Se llevó a cabo un enfriamiento adicional mediante un baño de hielo. El precipitado se filtró, se lavó con etanol (2 x 25 ml) y se secó en un horno de vacío a 50°C durante 21 horas, obteniéndose 5,2 g de ibandronato sódico de forma cristalina R.

Ejemplo 50

40 Se añadió una solución de hidróxido de sodio (0,63 g) en agua:etanol (60:40 v/v, 19 ml) gota a gota a una solución de ácido ibandrónico amorfo (5 g) en agua:etanol (60:40 v/v, 106 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas adicionales a fin de obtener un pH de 4,11. El sólido blanco se
45 filtró, se lavó con etanol (2 x 25 ml) y se secó en un horno de vacío a 50°C durante 21 horas, obteniéndose 5,1 g de ibandronato sódico de forma cristalina R.

Ibandronato sódico de forma S (referencia)

Ejemplo 51

50 Se añadió una solución de hidróxido de sodio (0,63 g) en agua:etanol (40:60 v/v, 12 ml) gota a gota a una solución de ácido ibandrónico amorfo (5 g) en agua:etanol (40:60 v/v, 71 ml) a temperatura de reflujo. La mezcla de reacción se calentó a temperatura de reflujo durante 3,5 horas adicionales a fin de obtener un pH de 4,03. A continuación, la
55 mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente. Se llevó a cabo un enfriamiento adicional mediante un baño de hielo. El precipitado se filtró, se lavó con etanol (2 x 25 ml) y se secó en un horno de vacío a 50°C durante 18 horas, obteniéndose 4,9 g de ibandronato sódico de forma cristalina S. La forma S puede mostrar una pérdida de peso comprendida entre aproximadamente el 11% y aproximadamente el 12% por TGA.

Ibandronato sódico de forma T

Ejemplo 52

60 Se añadió una solución de hidróxido de sodio (0,58 g) en agua:acetona (20:80 v/v, 9 ml) gota a gota a una solución de ácido ibandrónico amorfo (5 g) 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 a fin de obtener un pH de 4,0. A

continuación, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente. Se llevó a cabo un enfriamiento adicional mediante un baño de hielo. El precipitado se filtró, se lavó con acetona (1 x 50 ml) y se secó en un horno de vacío a 50°C durante 21 horas, obteniéndose 3,8 g de ibandronato sódico de forma cristalina T. La forma T puede mostrar una pérdida de peso comprendida entre aproximadamente el 5% y aproximadamente el 7% por TGA.

5

Ibandronato sódico amorfo (referencia)

Ejemplo 53

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

15

Ejemplo 54

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

20

Ejemplo 55

25 Se añadió una solución de hidróxido de sodio (0,63 g) en agua:etanol (80:20 v/v, 38 ml) gota a gota a una solución de ácido ibandróico amorfo (5 g) en agua:etanol (80:20 v/v, 212 ml) a temperatura de reflujo. La mezcla de reacción se calentó a temperatura de reflujo durante 3 horas adicionales a fin de obtener un pH de 3,24. A continuación, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente. La solución transparente se evaporó hasta sequedad, obteniéndose 5,7 g de ibandronato sódico amorfo.

25

30

Ejemplo 56

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

35

Ejemplo 57

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

45

Ejemplo 58

50 Se añadió una solución de hidróxido de sodio (0,63 g) en agua:acetonitrilo (60:40 v/v, 19 ml) gota a gota a una solución de ácido ibandróico amorfo (5 g) en agua:acetonitrilo (60:40 v/v, 106 ml) a temperatura de reflujo. La mezcla de reacción se calentó a temperatura de reflujo durante 1 hora adicional. A continuación, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente. Se llevó a cabo un enfriamiento adicional mediante un baño de hielo. La solución transparente se inoculó con ibandronato sódico de forma K1 y se agitó durante 16 horas. La solución madre se evaporó hasta sequedad, obteniéndose 3,5 g de ibandronato sódico amorfo.

50

55

Ejemplo 59

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

60

Ejemplo 60

Se calentó una suspensión de ácido ibandrónico amorfo (5 g) en agua (50 ml) a temperatura de reflujo. Se añadió hidróxido de sodio (0,63 g) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura de reflujo durante 1 hora adicional. A continuación, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente. La solución transparente se evaporó hasta sequedad, obteniéndose 5,6 g de ibandronato sódico amorfo.

Ejemplo 61

Se calentó una suspensión de ácido ibandrónico amorfo (5 g) en acetonitrilo (50 ml) a temperatura de reflujo. Se añadió hidróxido de sodio (0,63 g) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura de reflujo durante 72 horas adicionales. El precipitado se aisló por filtración en vacío y se secó en un horno de vacío a 50°C durante 20 horas, obteniéndose 5,0 g de ibandronato sódico amorfo.

Ejemplo 62

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

Ejemplo 63

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

Ejemplo 64

Se disolvió ibandronato sódico (9 g) en agua (90 ml) a temperatura ambiente. La solución se dividió en tres partes y cada una de ellas se secó por pulverización utilizando un minisecador por pulverización Buchi B-290 con una boquilla estándar de 0,7 mm de diámetro y una tapa de boquilla de 1,4 o 1,5 mm. En cada caso, se obtuvo ibandronato sódico amorfo.

Para la parte 1, el nitrógeno gaseoso se encontraba a una temperatura de entrada de 50°C. El disolvente evaporado y el nitrógeno abandonaban el secador por pulverización a una temperatura de 41-34°C.

Para la parte 2, el nitrógeno gaseoso se encontraba a una temperatura de entrada de 100°C. El disolvente evaporado y el nitrógeno abandonaban el secador por pulverización a una temperatura de 77-62°C.

Para la parte 3, el nitrógeno gaseoso se encontraba a una temperatura de entrada de 150°C. El disolvente evaporado y el nitrógeno abandonaban el secador por pulverización a una temperatura de 96-109°C.

Tabla 2: Preparación de sal monosódica de ibandronato:

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

Ácido ibandróico amorfo (referencia)

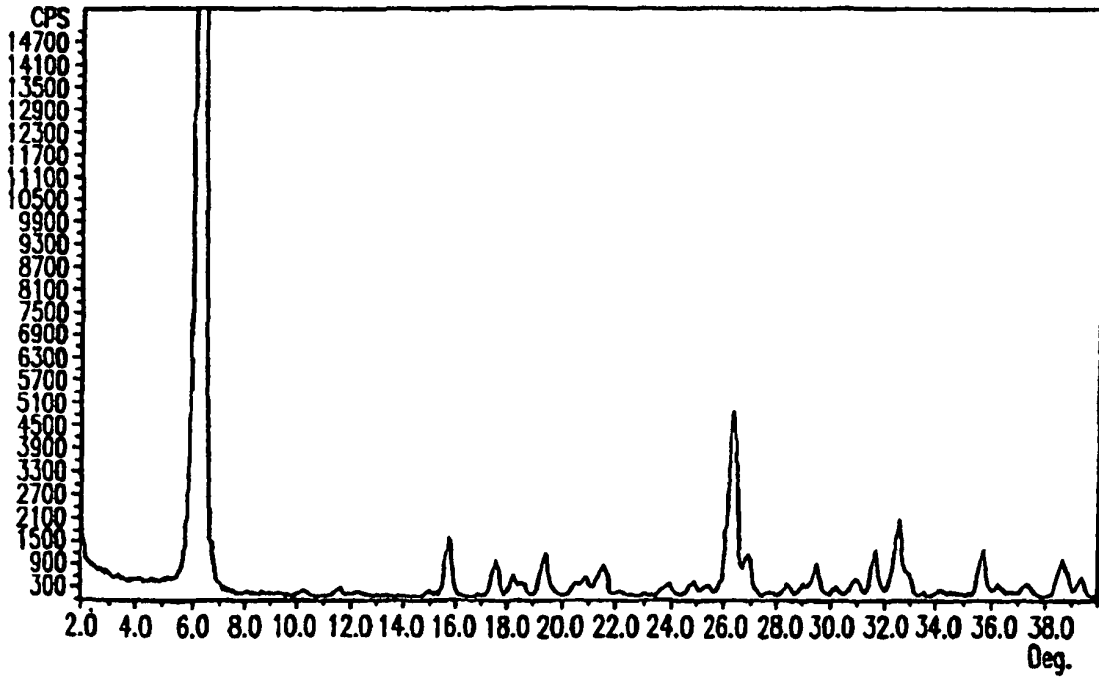
Ejemplo 65

5 Se evaporó una solución acuosa (40% p/p) de ácido ibandróico (150 ml) en vacío (20-30 mmHg) hasta sequedad mientras se calentaba el matraz en un baño de agua (hasta 70°C) para obtener el ácido ibandróico amorfo (67 g).

10 Habiendo descrito la invención haciendo referencia a determinadas formas de realización preferentes y determinados ejemplos ilustrativos, los expertos en la materia podrán apreciar las posibles modificaciones de la presente invención tal como se ha descrito e ilustrado que no se apartan del alcance de aplicación de la misma tal como se da a conocer en la presente memoria. Los ejemplos se exponen con el fin de facilitar la comprensión de la presente invención, pero no pretenden limitar el alcance de la misma en ningún sentido y no deben entenderse de este modo. Dichos ejemplos no incluyen descripciones detalladas de los métodos convencionales. Tales métodos son bien conocidos por los expertos en la materia y están descritos en numerosas publicaciones. Se puede utilizar la publicación Polymorphism in Pharmaceutical Solids, Drugs and the Pharmaceutical Sciences, volumen 95, como
15 guía.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Forma cristalina de ibandronato sódico, caracterizada porque presenta reflexiones de rayos X en 6,2, 15,7, 26,3, 32,6 y $35,6 \pm 0,2^\circ 2\theta$.
2. Forma cristalina de ibandronato sódico según la reivindicación 1, caracterizada porque presenta otras reflexiones de rayos X en 17,6, 19,4, 26,9, 31,7 y $38,7 \pm 0,2^\circ 2\theta$.
- 10 3. Forma cristalina de ibandronato sódico según la reivindicación 2, que presenta el diagrama de difracción de rayos X de polvo representado a continuación:



- 15 4. Composición farmacéutica que comprende el ibandronato sódico según cualquiera de las reivindicaciones anteriores.

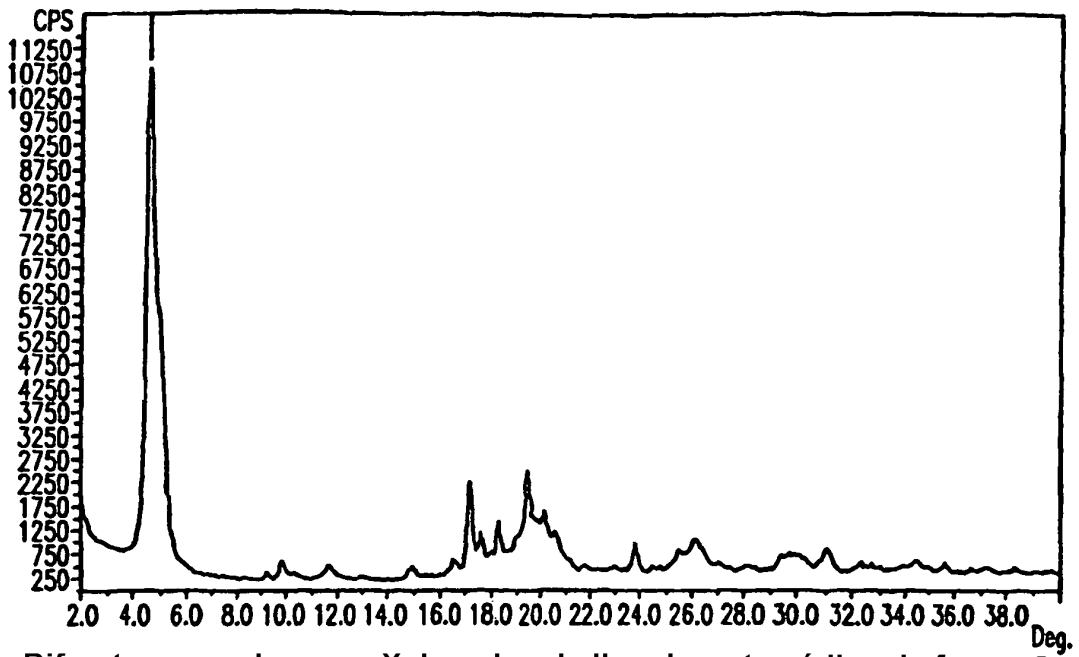


FIG.1

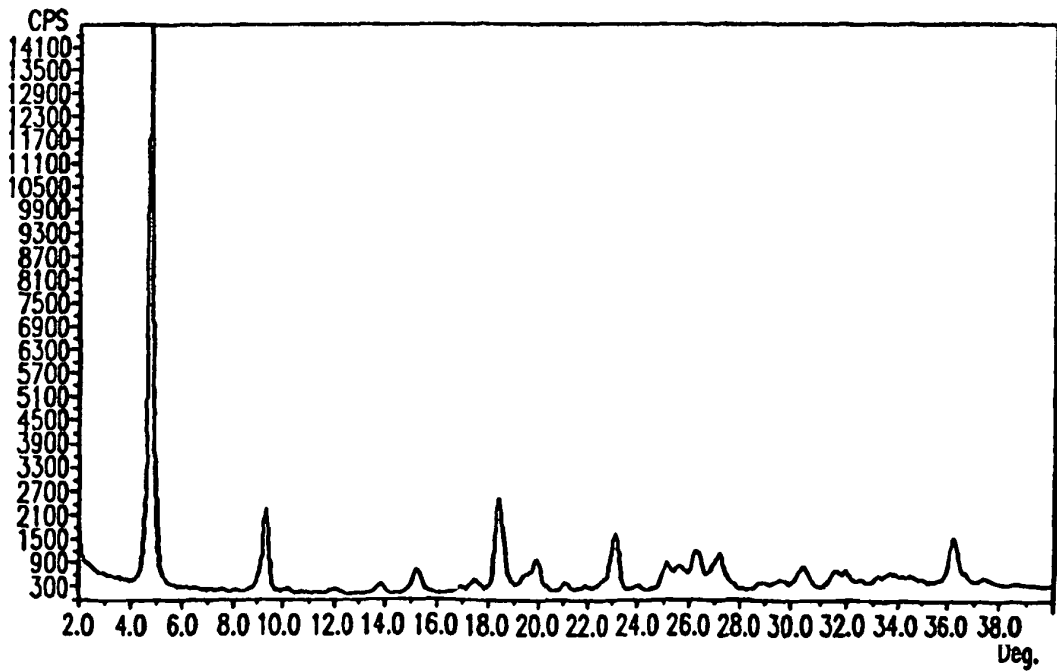
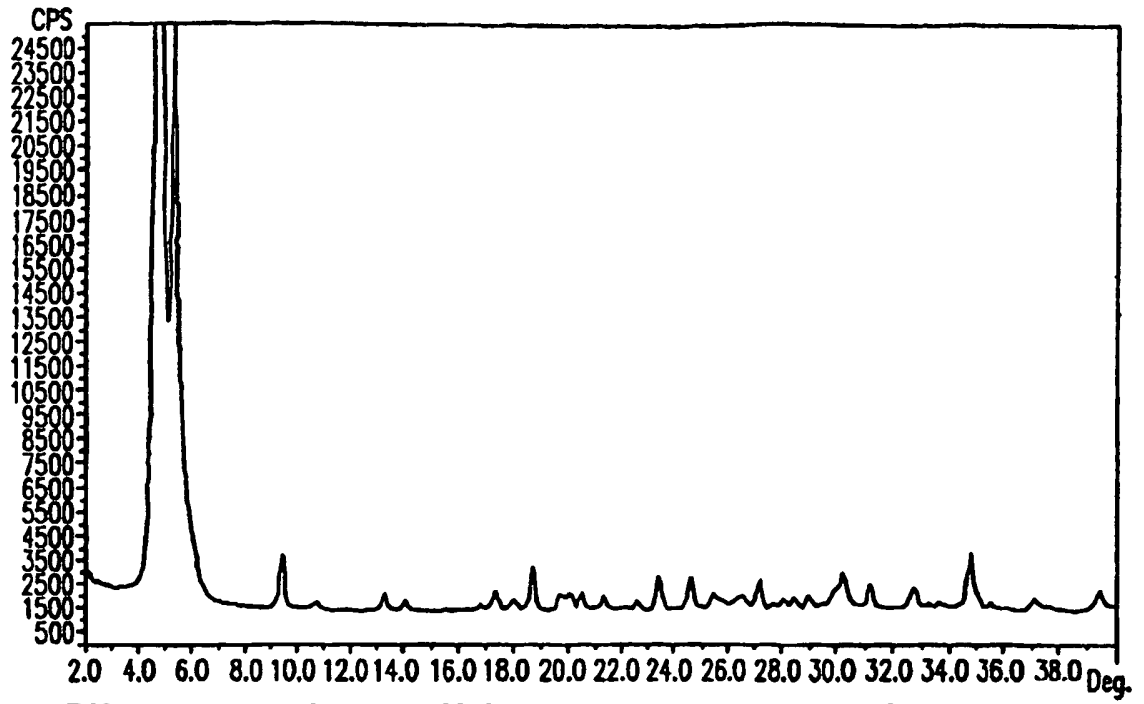
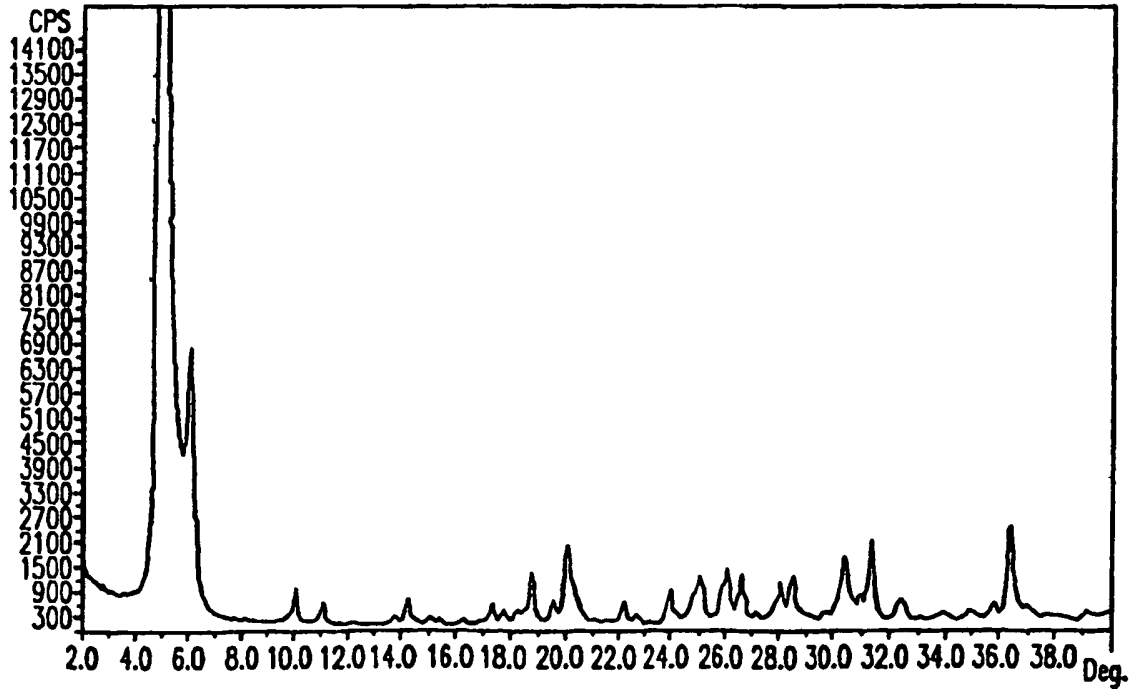


FIG.2



Difractograma de rayos X de polvo de ibandronato sódico de forma E

FIG.3



Difractograma de rayos X de polvo de ibandronato sódico de forma F

FIG.4

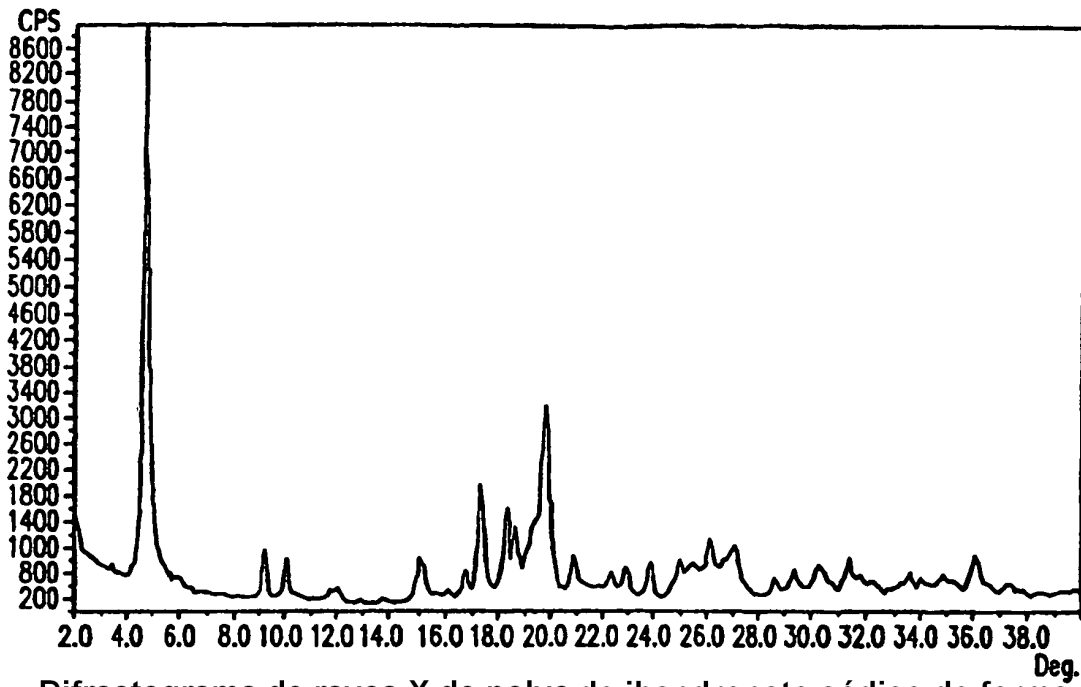


FIG.5

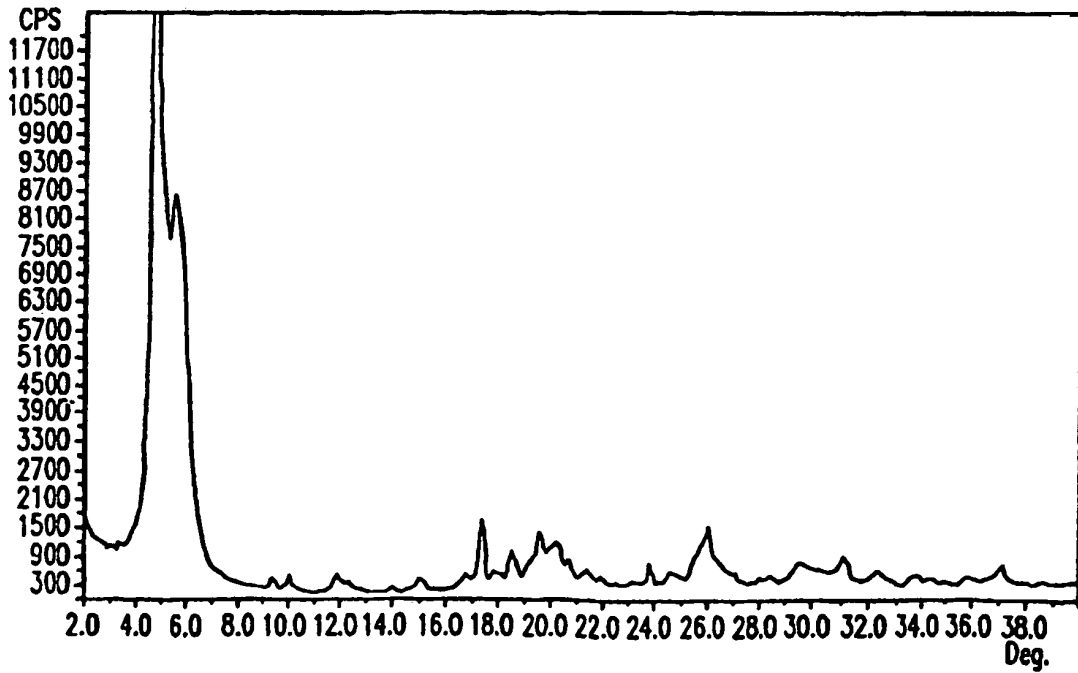
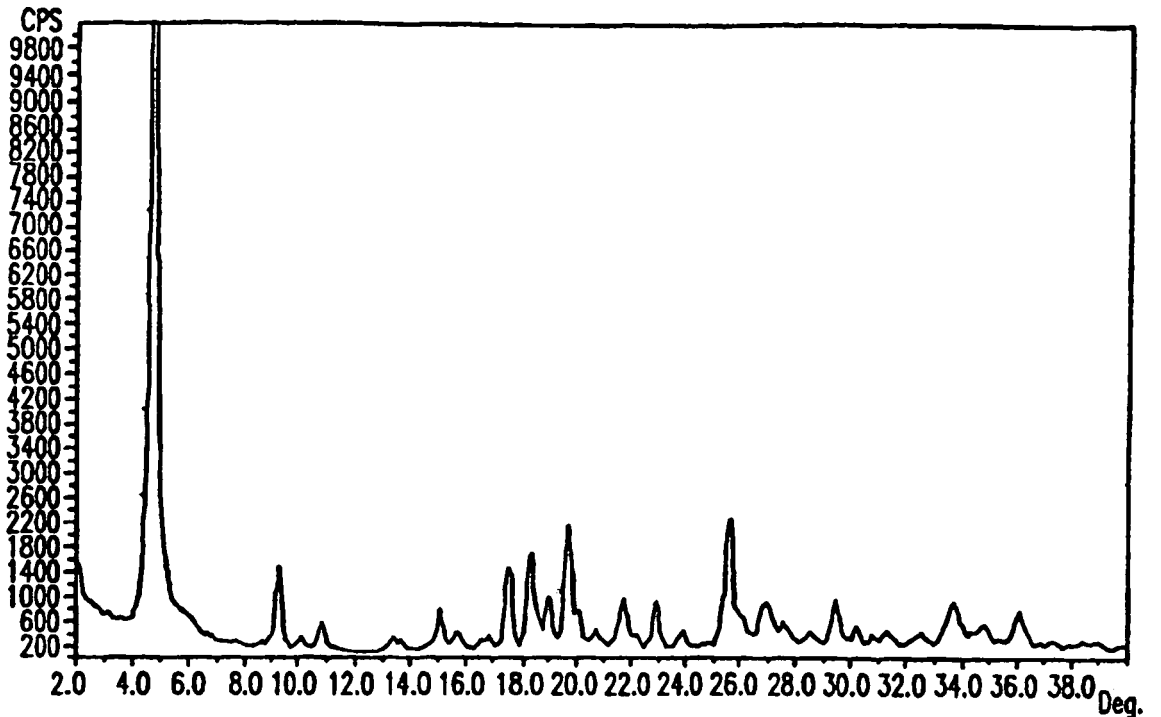
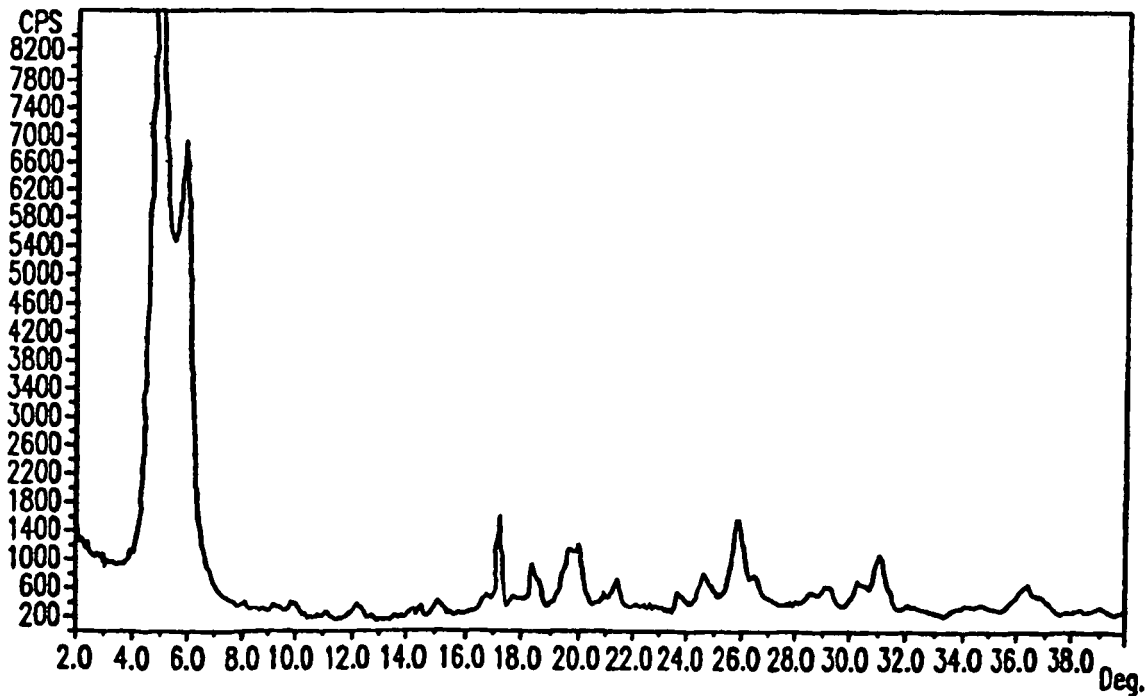


FIG.6



Difractograma de rayos X de polvo de ibandronato sódico de forma J

FIG.7



Difractograma de rayos X de polvo de ibandronato sódico de forma K

FIG.8

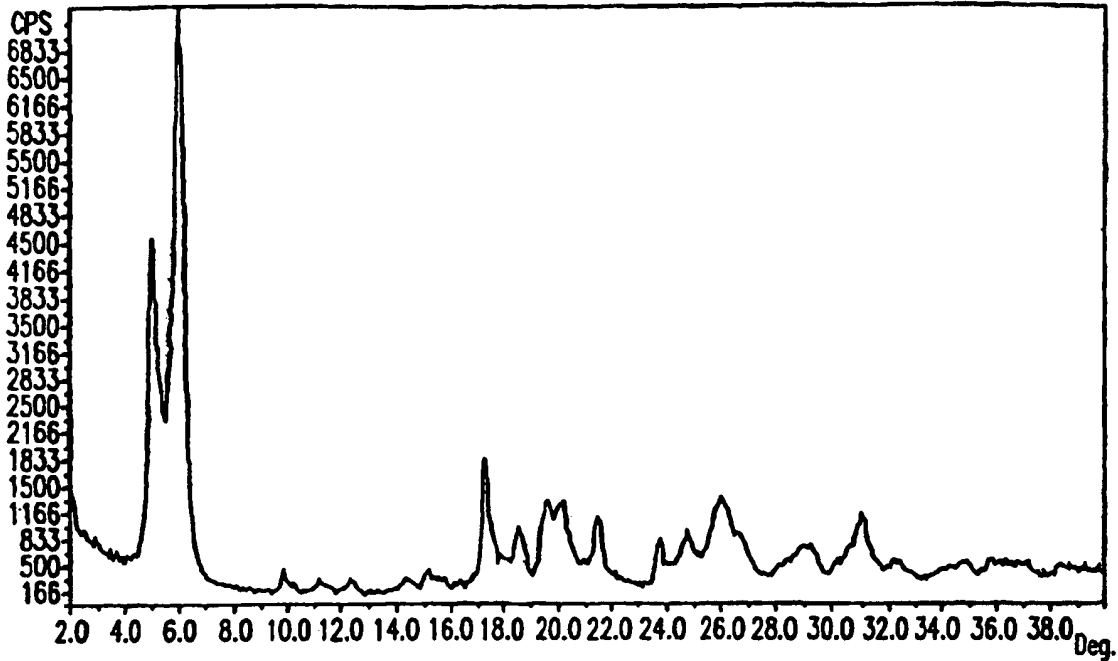


FIG.9

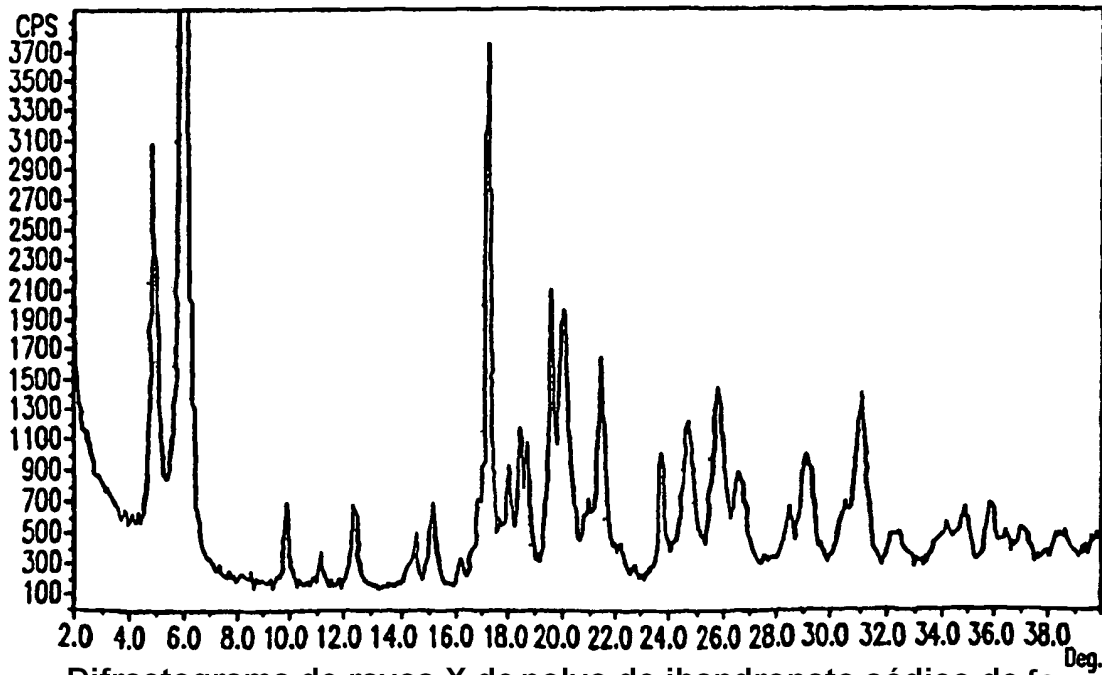
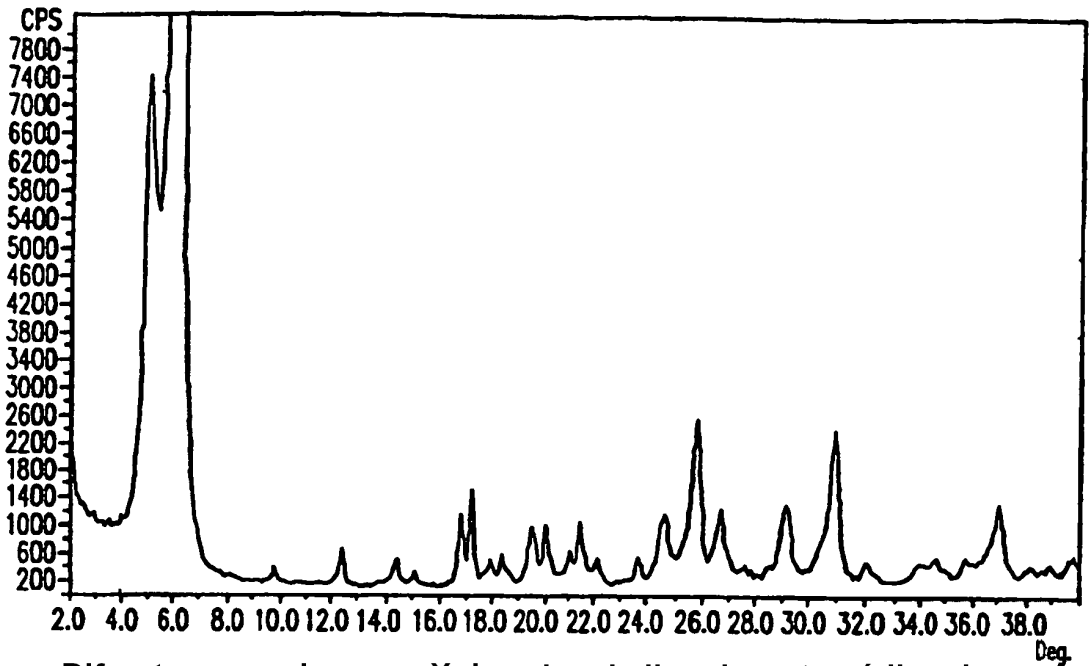
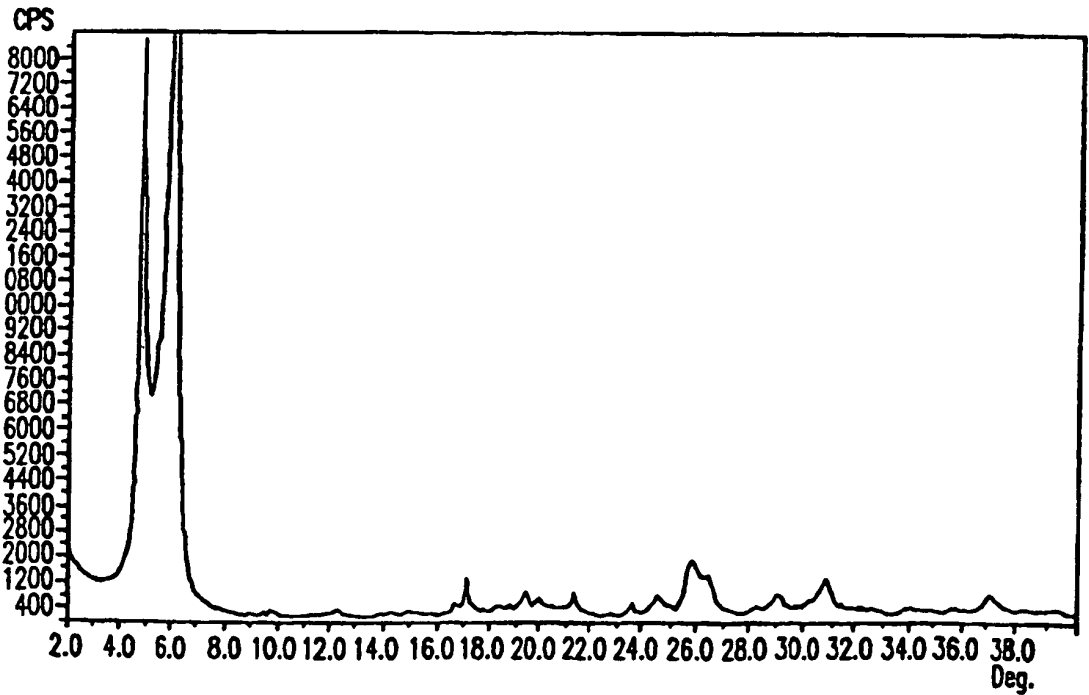


FIG.10



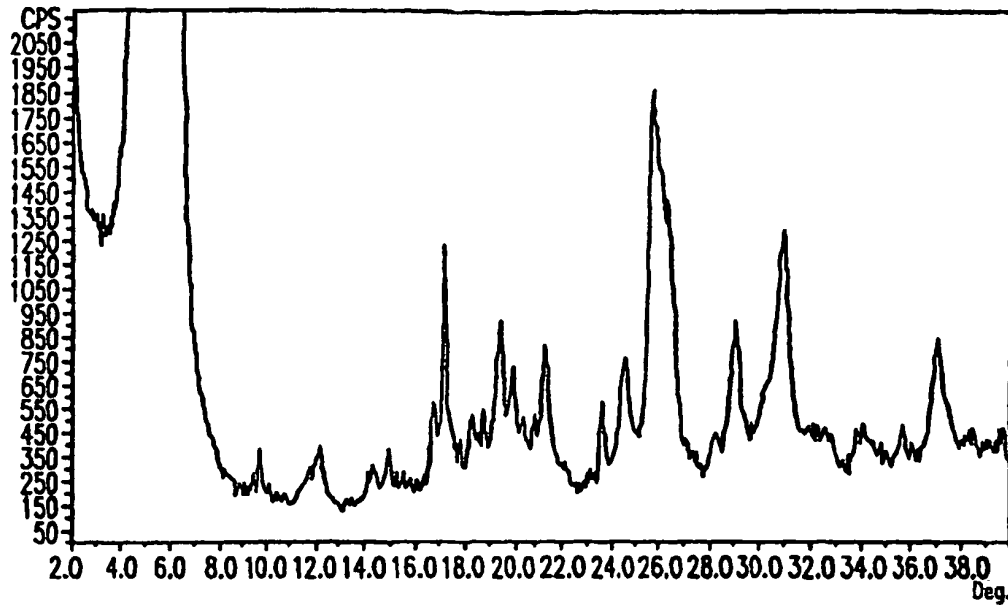
Difractograma de rayos X de polvo de ibandronato sódico de forma Q

FIG. 11



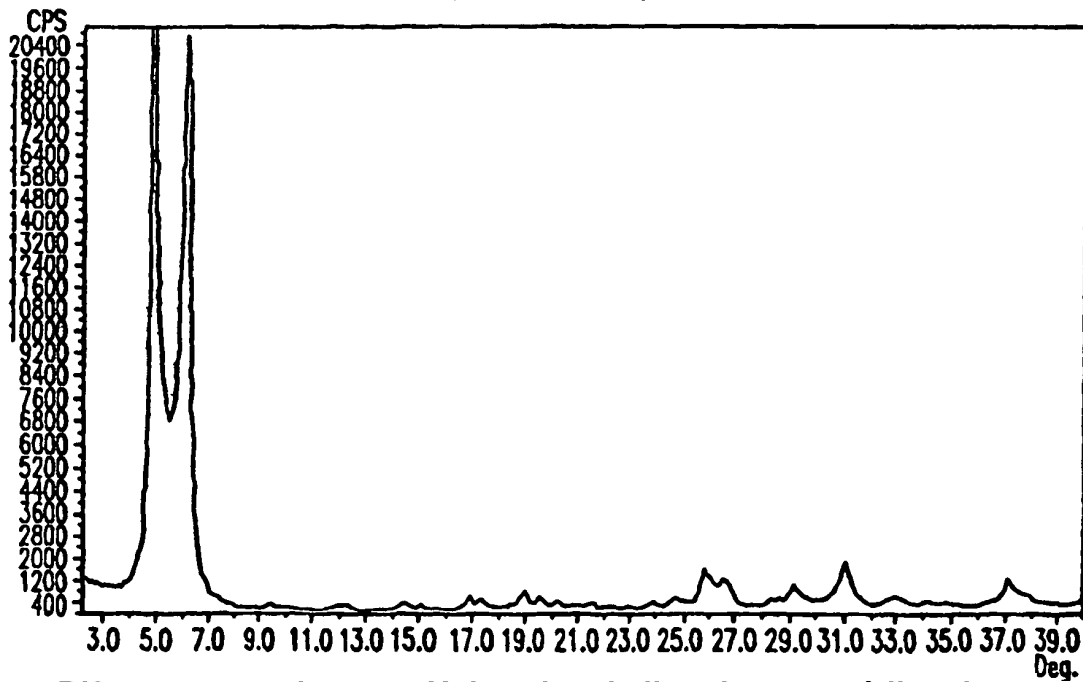
Difractograma de rayos X de polvo de ibandronato sódico de forma Q1

FIG. 12



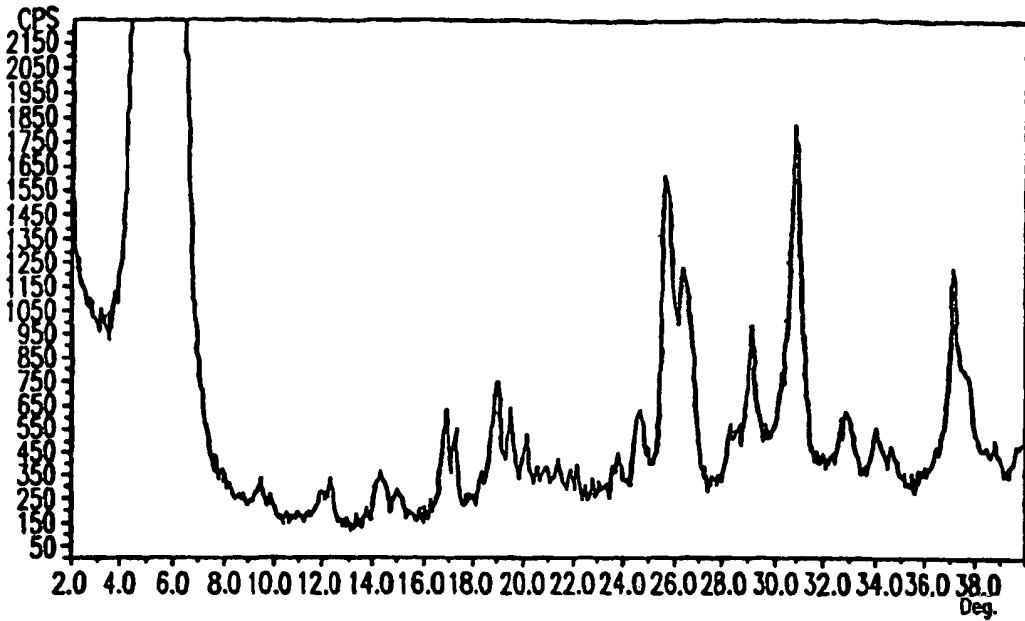
Difractograma de rayos X de polvo de ibandronato sódico de forma Q1

FIG. 12a



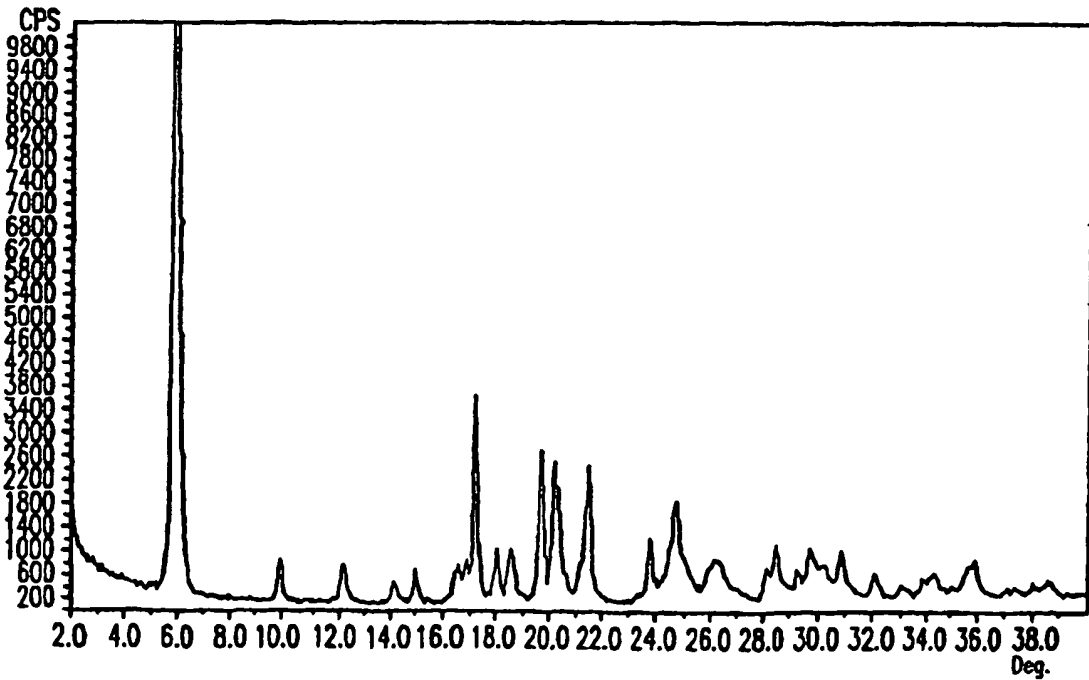
Difractograma de rayos X de polvo de ibandronato sódico de forma Q2

FIG. 13



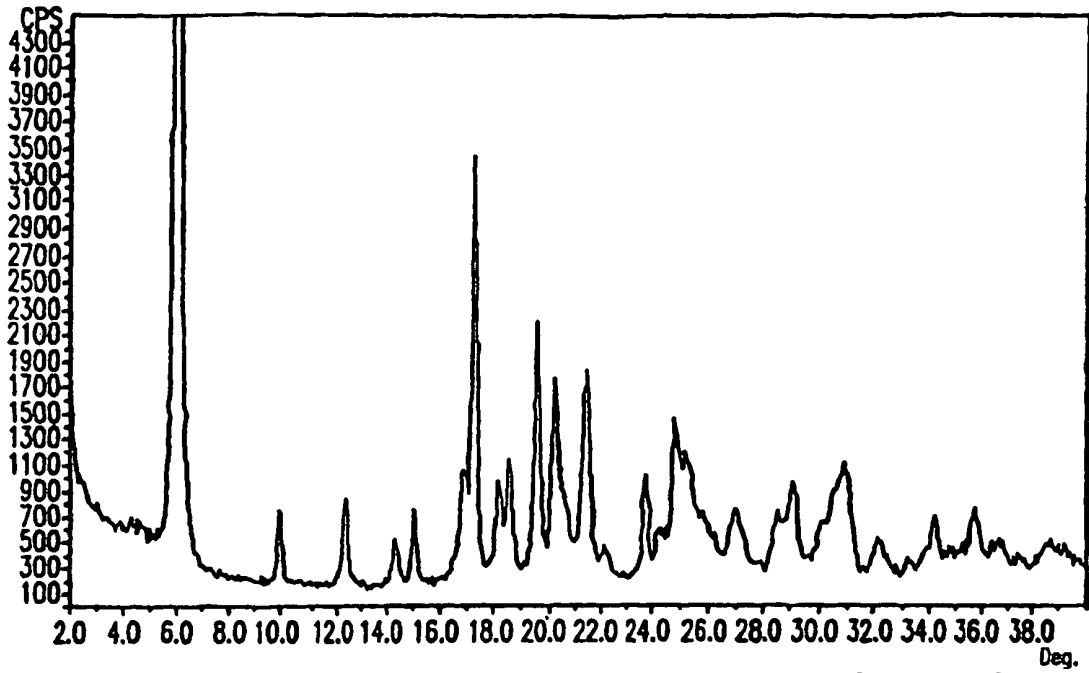
Difractograma de rayos X de polvo de ibandronato sódico de forma Q2

FIG.13a



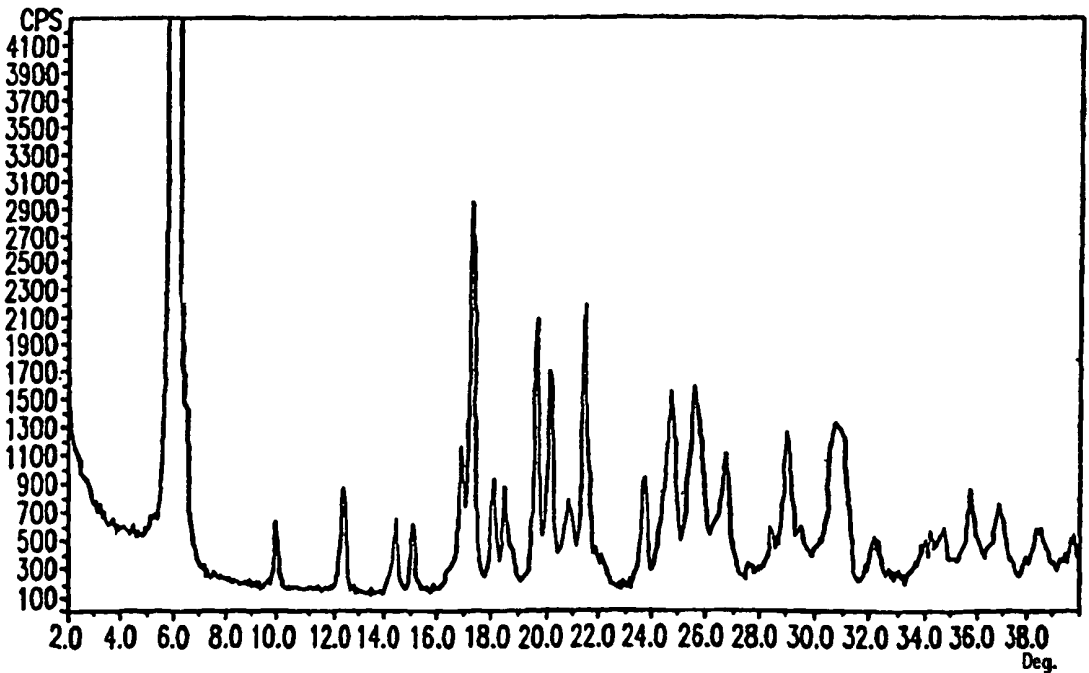
Difractograma de rayos X de polvo de ibandronato sódico de forma Q3

FIG.14



Difractograma de rayos X de polvo de ibandronato sódico de forma Q4

FIG.15



Difractograma de rayos X de polvo de ibandronato sódico de forma Q5

FIG.16

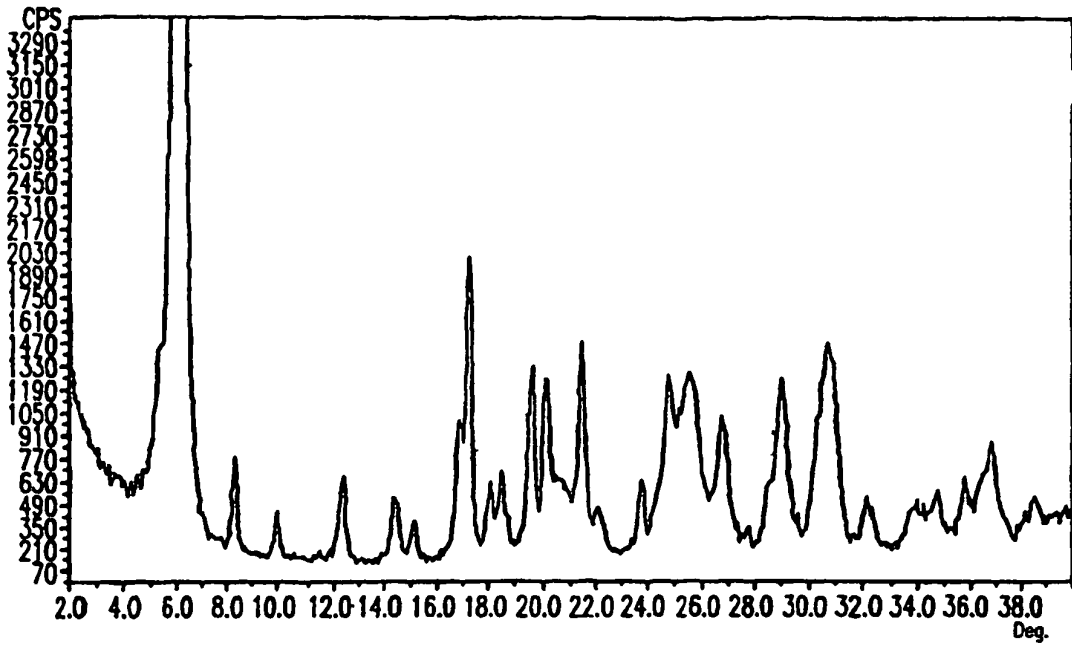


FIG.17

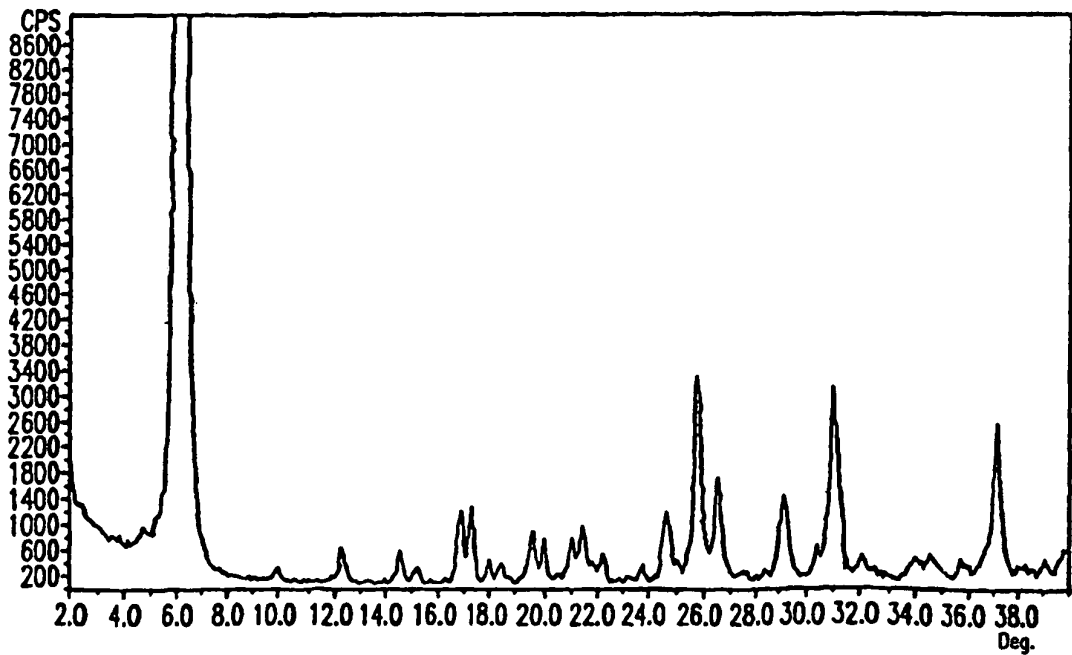
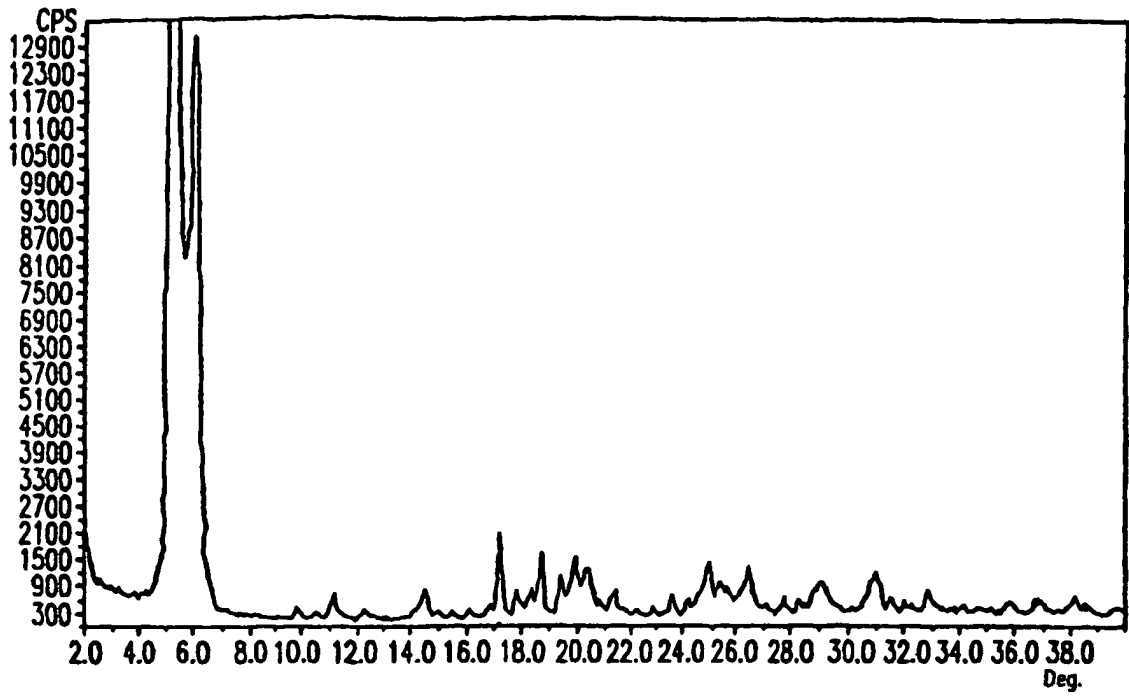
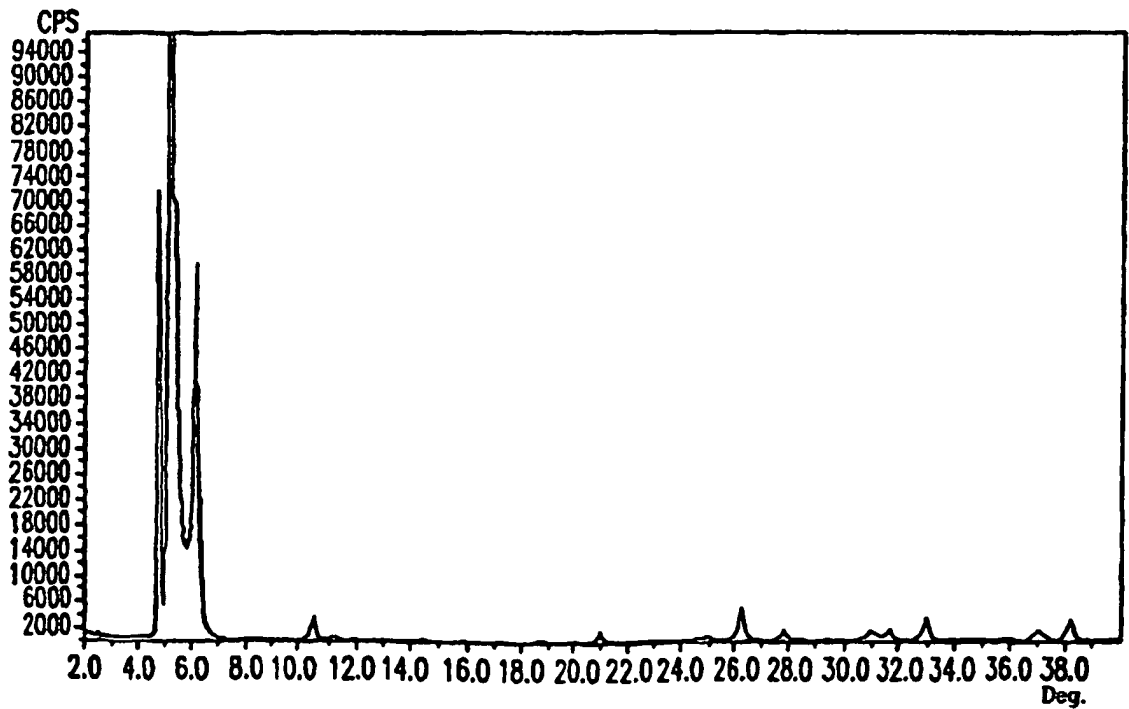


FIG.18



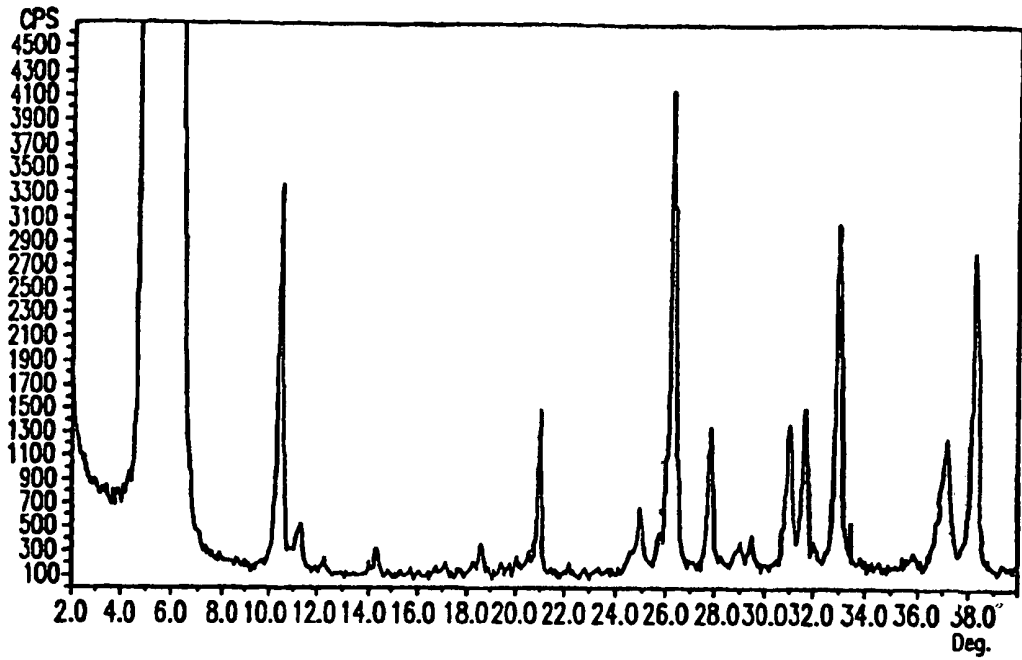
Difractograma de rayos X de polvo de ibandronato sódico de forma R

FIG.19

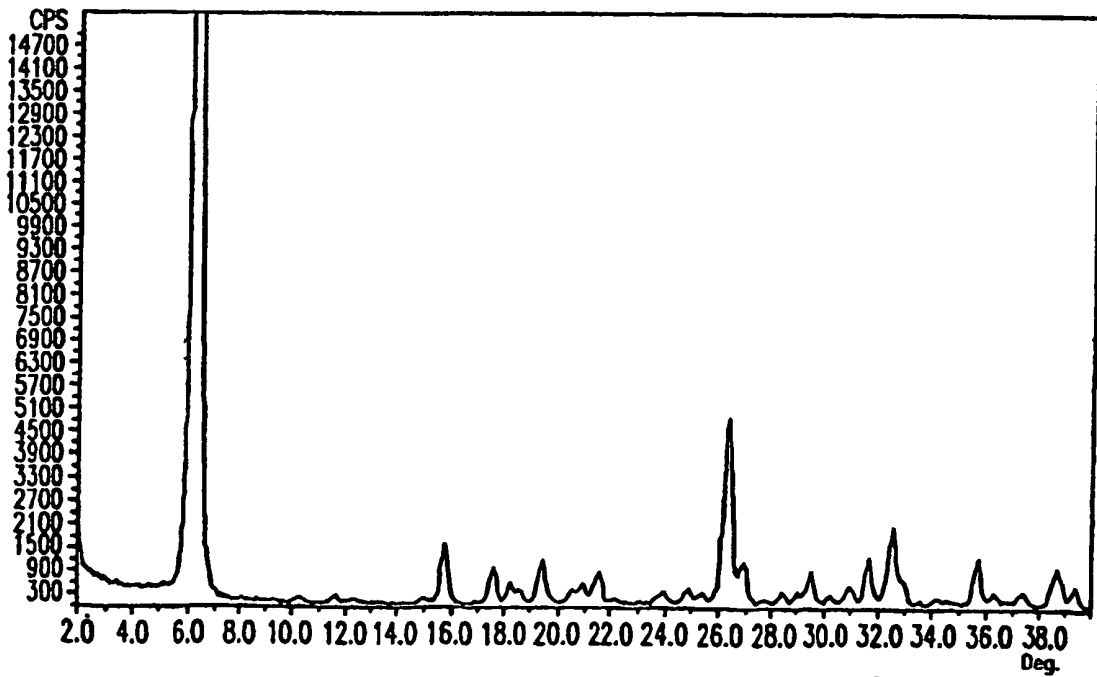


Difractograma de rayos X de polvo de ibandronato sódico de forma S

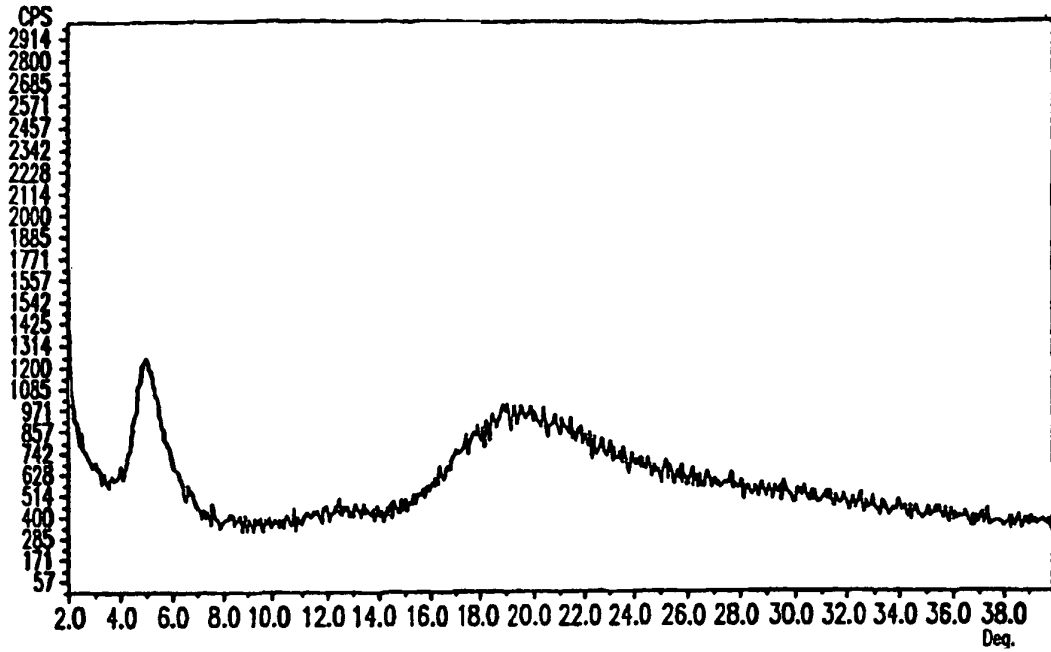
FIG.20



Difractograma de rayos X de polvo de ibandronato sódico de forma S
FIG.20a



Difractograma de rayos X de polvo de ibandronato sódico de forma T
FIG.21



Difractograma de rayos X de polvo de ibandronato sódico amorfo

FIG.22