

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 478 302**

51 Int. Cl.:

**A61K 31/663** (2006.01)

**C07F 9/38** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **24.01.2006 E 06706375 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **29.05.2013 EP 1848728**

54 Título: **Polimorfo A de Ibandronato**

30 Prioridad:

**01.02.2005 EP 05100686**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

**21.07.2014**

73 Titular/es:

**F. HOFFMANN-LA ROCHE AG (100.0%)  
GRENZACHERSTRASSE 124  
4070 BASEL, CH**

72 Inventor/es:

**EIERMANN, UWE;  
JUNGHANS, BERND;  
KNIPP, BERNHARD y  
SATTELKAU, TIM**

74 Agente/Representante:

**ISERN JARA, Jorge**

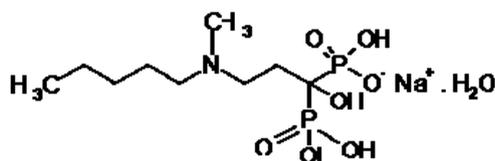
**ES 2 478 302 T3**

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

Polimorfo A de Ibandronato

- 5 La presente invención se refiere a un nuevo procedimiento para la preparación de una nueva forma cristalina polimorfa del monohidrato de la sal monosódica del ácido 3-(*N*-metil-*N*-pentil)amino-1-hidroxiopropan-1,1-difosfónico (Ibandronato) con la siguiente fórmula:



10

Fórmula 1

- 15 El ibandronato es uno de los fármacos antiresortivos más potentes que inhibe directamente la actividad osteoclástica y ofrece una alternativa farmacológica efectiva para controlar la hiperglicemia. El ibandronato se une a hidroxiapatita en hueso calcificado, proporcionándole resistencia a la disolución hidrolítica mediante fosfatasas, con lo cual inhibe tanto la resorción normal como anormal del hueso. Este fármaco aumenta la masa del hueso y disminuye el riesgo de fracturas y por lo tanto se adapta particularmente bien a las enfermedades metabólicas de los huesos y el calcio como por ejemplo la osteoporosis o la enfermedad de Paget (EP-A 0252504).

- 20 Se ha descubierto que el Ibandronato puede existir en distintos polimorfos.

- Se observó que un polimorfo de Ibandronato, de aquí en adelante también llamado polimorfo A, es termodinámicamente más estable, mientras que un segundo polimorfo de Ibandronato, de aquí en adelante polimorfo B, es más fácil de separar dentro del proceso de producción.

- 25 La capacidad de una sustancia para existir en más de una forma cristalina se define como polimorfismo y estas formas cristalinas diferentes se conocen como "modificaciones polimorfas" o "polimorfos". El polimorfismo puede influir en varios aspectos de las propiedades en estado sólido de un fármaco. Según sus propiedades físicas, las diferentes transformaciones cristalinas de una sustancia pueden ser considerablemente distintas las unas a las otras lo que, por ejemplo, influye directamente en su solubilidad. El polimorfismo se encuentra en varios compuestos orgánicos.

- 30 Algunas obras donde se tratan de forma exhaustiva el polimorfismo en los cristales farmacéuticos y moleculares son por ejemplo H.G. Brittain en *Polymorphism in Pharmaceutical Solids*, H.G Brittain o, Marcel Dekker Inc., New York, 1999 y en *Solid-State Chemistry of Drugs*, SSCI Inc., West Lafayette; Indiana, 1999.

- 35 Información de antecedentes adicional puede hallarse en "Scientific Discusión", EMEA 2004.

- El objetivo de la presente invención es desarrollar un proceso para la preparación de polimorfo A de Ibandronato.

- 40 Se ha alcanzado el objetivo con un proceso para su preparación tal y como se reivindica en la presente invención.

- A menos que se indique de otra manera, las siguientes definiciones se han establecido de ahora en adelante para definir el significado y el alcance de los distintos términos utilizados y definidos en la descripción.

- 45 El término "polimorfo A de Ibandronato" se refiere a la forma cristalina del polimorfo del monohidrato de la sal monosódica del ácido 3-(*N*-metil-*N*-pentil) amino-1-hidroxiopropan-1,1-difosfónico tal y como se define en las reivindicaciones y en la descripción de la presente invención.

- 50 El término "polimorfo cristalino" se refiere a una modificación cristalina que puede ser caracterizado mediante métodos analíticos tales como por ejemplo la difracción de rayos X de polvos, la espectroscopía IR y la espectroscopía Raman.

- El término IR significa infrarrojo.

- 55 Descripción de las figuras:

- Figura 1: muestra un patrón de difracción de rayos X del polimorfo A de Ibandronato cristalino como el obtenido en el ejemplo 1.

- 60 Figura 2: muestra un espectro IR del polimorfo A de Ibandronato cristalino.

Figura 3: muestra un espectro Raman del polimorfo A de lbandronato cristalino.

Figura 4: muestra un patrón de difracción de rayos X del polimorfo B de lbandronato cristalino como se obtiene del ejemplo de ref. 2.

5

Figura 5: muestra un espectro IR del polimorfo B de lbandronato cristalino.

Figura 6: muestra un espectro Raman del polimorfo B de lbandronato cristalino.

10 El polimorfo A de lbandronato cristalino puede ser caracterizado por un patrón de difracción de rayos X de polvos que tienen picos característicos expresados en ángulo 2-theta a aproximadamente:

Ángulo 2-theta	Intensidad [%]
10,2°	0,6
11,5°	0,7
15,7°	1,6
19,4°	1,9
26,3°	3,3

15 El ángulo 2-theta significa una incertidumbre de  $\pm 0,2$  (expresada en grados), 2-theta representa el ángulo de reflexión de acuerdo con la ley de Bragg. Una reflexión a un ángulo inclinado  $\theta$  da lugar a una reflexión a un ángulo  $2\theta$  hacia la dirección del haz incidente.

20 El polimorfo A de lbandronato cristalino como se ha descrito antes además puede ser caracterizado por el patrón de difracción de rayos X de polvos como se muestra en la Figura 1.

El polimorfo A de lbandronato cristalino además puede ser caracterizado por su espectro de absorción de IR que tiene picos característicos expresados en  $\text{cm}^{-1}$  a aproximadamente:

Bandas [ $\text{cm}^{-1}$ ]
3678
3164
2854
1377
1288
1157
1094
1069
1035
966
951
933

5	903
	760
10	723

El término aproximadamente en este contexto significa que el valor  $\text{cm}^{-1}$  puede variar alrededor de  $\pm 4 \text{ cm}^{-1}$ .

15 El polimorfo A de Ibandronato cristalino se puede caracterizar además mediante el espectro de absorción IR mostrado en la Figura 2.

20 El polimorfo A de Ibandronato cristalino tal y como se ha descrito anteriormente se puede además describir mediante la espectroscopía vibracional de Raman. El espectro de Raman tiene las bandas características siguientes expresadas  $\text{cm}^{-1}$  a aproximadamente:

	Bandas [ $\text{cm}^{-1}$ ]
25	2950
	2927
30	2889
	2851
	1460
35	1443
	1308
	1137
40	1056
	1024
45	954
	904
	839
50	761
	678

55 El término aproximadamente significa en este contexto que el valor  $\text{cm}^{-1}$  puede variar en  $\pm 8 \text{ cm}^{-1}$ .

El polimorfo A de Ibandronato cristalino además se puede caracterizar por el espectro de Raman mostrado en la Figura 3.

60 El polimorfo A de Ibandronato cristalino descrito antes además se caracteriza por una solubilidad en agua de alrededor de 278 g/l a 25°C.

65 Proceso para la preparación de Ibandronato polimorfo A se caracteriza por una cristalización de la sal monosódica o un monohidrato del ácido 3-(*N*-metil-*N*-pentil) amino-1-hidroxiopropan-1,1-difosfónico, un polimorfo o una mezcla de polimorfos a una temperatura de 50°C hasta 70°C en un solvente polar.

Como solvente polar preferiblemente se usa agua.



dores y se expusieron a radiación CuK $\alpha$ . La radiación difractada a los niveles entramados se convierte en señales electrónicas mediante un contador de destellos y se procesa mediante el soporte informático "Diffrac plus". Los patrones de difracción de rayos X de polvos de los polimorfos A y B individuales de Ibandronato cristalino se muestran en la Figura 1 y 4.

5 Método de medición de IR  
Los espectros IR de los polimorfos A y B individuales de Ibandronato cristalino se registraron como una película de la suspensión Nujol que consiste en aprox. 15mg de muestra en aprox. 15mg de Nujol entre dos placas de cloruro de sodio. Las mediciones se llevaron a cabo con un espectrofotómetro FT-IR (IFS55 (Bruker) o el instrumento equivalente) en el modo de transmitancia (resolución 4 cm<sup>-1</sup>, detector: DTGS). Los espectros IR de los polimorfos A y B individuales de Ibandronato cristalino se muestran en las Figuras 2 y 5.

10 Método de medición Raman  
Los espectros Raman de los polimorfos A y B individuales de Ibandronato cristalino se registraron como muestras de alrededor de 20mg del polvo y se rellenaron en un tubo de cristal (tubo acortado de RMN). Las muestras se miden con el FT-Raman de Nicolet acoplado a un Magna 860 (Nicolet) a 90° de la situación de la dispersión, detector: In-GaAs. Resolución de los parámetros de medición 8cm<sup>-1</sup>; potencia láser 0,95W, N° de exploración 300. Los espectros FT-Raman de los polimorfos A y B individuales de Ibandronato cristalino se mostraron en las Figuras 3 y 6.

15 Medición de la solubilidad  
La solubilidad de los polimorfos A y B individuales de Ibandronato cristalino se midió para varias soluciones. Aproximadamente 10g de los correspondientes polimorfos A y B se suspendieron en tres soluciones tampón diferentes a pH2, pH4 (tampón Titrisol, citrato/HCl), a pH7 (tampón metenamina, HCl) o en agua. La suspensión se agitó durante 24 horas a 25°C y se mantuvo 24 horas adicionales sin agitar a la misma temperatura. La solubilidad se calculó mediante titulación de acuerdo con el método siguiente.

20 El residuo se filtró, se cogió 2ml del filtrado, se añadieron 5ml de solución Titriplex III y se diluyó con agua hasta 100 ml. Se añadió 2ml de esta solución a aproximadamente 0,1ml de indicador naranja de xileno y el pH se ajustó hasta 6,5 añadiendo porciones pequeñas de solución tampón de metamina o ácido clorhídrico 0,1M. La solución se tituló inmediatamente con complejo naranja de Th-DCTA-xileno hasta que el color cambia de amarillo a violeta rojizo. El criterio de evaluación se determina fotométricamente.

25 Los resultados se encuentran en la siguiente tabla

	Solubilidad del Polimorfo A en [g/l]	Solubilidad del Polimorfo B en [g/l]*
pH 2	280	274
pH 4	276	278
pH 7	292	299
agua	278	279

35 \*al menos bajo la conversión parcial a polimorfo A

#### Ejemplo de referencia 1

Preparación de la sal monosódica del ácido 3-(*N*-metil-*N*-pentil) amino-1-hidroxiopropan-1,1-difosfónico  
250g (1,19mol) de clorhidrato de *N*-metil-*N*-pentil- $\alpha$ -alanina, 233g (2,84mol) de ácido fosforoso, 151ml (1,65mol) oxiclورو fosforoso y 900ml de carbonato de dietilo se calentaron por pasos hasta 80°C. Después de 2 horas de tiempo de reacción bajo calentamiento continuo, la mezcla se enfrió hasta 60°C y se añadieron 1733ml de agua desmineralizada, seguido de destilación azeotrópica de carbonato de dietilo/agua a 90 hasta 101°C. Se añadieron 358ml de agua desmineralizada, la mezcla se llevó a reflujo y se eliminó el agua por destilación. Se añadieron 316ml de agua desmineralizada y se eliminó el agua destilando dos veces. Finalmente se añadieron 2040ml de agua desmineralizada y el residuo se enfrió hasta 24°C. El pH se ajustó a 23°C con solución de hidróxido de sodio (50%) hasta 4,4. en consecuencia, se añadieron 1100ml de etanol para empezar la cristalización. La suspensión se agitó durante 8 horas a 21 hasta 22°C. Se separó el sólido, se lavó con 344ml de etanol frío/agua desmineralizada (7/5 V/V), a continuación con 344ml de acetona/agua desmineralizada (5/2 V/V) y se secó a 60°C. Se obtuvieron 315,6g (73,7 %) del producto del título en forma de cristales incoloros.

50 Ensayo (titulación complejométrica): 100,6% (calculado sobre bases anhidras y libres de solvente)

Solventes residuales: 2,3% etanol (GC)  
3,9% agua (KF)

#### 55 Ejemplo de referencia 2

Preparación del polimorfo B de Ibandronato cristalino  
55g de la sal monosódica del ácido 3-(*N*-metil-*N*-pentil) amino-1-hidroxiopropan-1,1-difosfónico (obtenida de acuerdo

con el ejemplo de referencia 1) se disolvieron en 240ml de agua desmineralizada. Se eliminó por destilación 75ml de agua. Tras la filtración, la solución restante se llevó hasta 35°C y se añadieron 190ml de acetona en 20 minutos. A continuación, la mezcla se enfrió hasta  $\leq 25^\circ\text{C}$  bajo la agitación, hasta la cristalización completa. El producto se separó y se lavó con una mezcla de acetona/agua desmineralizada en una proporción de 1:1 (V/V). El producto se secó al vacío a partir de 150 hasta 20mbar durante 12 horas a 40°C y 24 horas a 60°C.

Rendimiento: 81 %

Identificado con la difracción de rayos X de polvos como el polimorfo B de Ibandronato cristalino (Figura 4)

### Ejemplo de referencia 3

Preparación de polimorfo A de Ibandronato cristalino

150g de la sal monosódica del ácido 3-(*N*-metil-*N*-pentil) amino-1-hidroxiopropan-1,1-difosfónico (obtenido de acuerdo con el Ejemplo de referencia 1) se disolvieron en 390ml de agua desmineralizada a alrededor de 70-90°C. 205ml de agua se eliminaron por destilación. Tras la filtración la solución se enfrió hasta 60°C y se agitó durante 45 minutos. La cristalización se inició mediante el polimorfo A de Ibandronato cristalino. Tras la cristalización la suspensión se enfrió a alrededor de 20-25°C bajo la agitación hasta que se completó la cristalización. El producto se separó y se lavó con una mezcla de 50ml de acetona/agua desmineralizada en una proporción de 1:1 (V/V). El producto se secó durante 48 horas al vacío a desde 150 hasta 20mbar a 60°C.

Rendimiento: 75 %

Identificado con la difracción de rayos X de polvos como el polimorfo A de Ibandronato cristalino. (Figura 1)  
Ensayo (titración complejométrica): 101,0% (calculado sobre bases anhidras y libres de solvente)

### Ejemplo de referencia 4

Preparación del polimorfo A de Ibandronato cristalino

150g de polimorfo B de Ibandronato cristalino (obtenido de acuerdo con el Ejemplo de referencia 2) se disolvieron en 185ml de agua desmineralizada a alrededor de 90°C. La solución luego se enfrió hasta 60°C y se agitó durante 30min. Se inició la cristalización mediante el polimorfo A de Ibandronato cristalino. La suspensión se enfrió a alrededor de 20-25°C hasta que se completó la cristalización. El producto se separó y se lavó con una mezcla de 50ml acetona/agua desmineralizada en una proporción de 1:1 (V/V). El producto se secó durante 48 horas al vacío desde 150 hasta 20mbar a 60 °C.

Rendimiento: 80 %

Identificado con difracción de rayos X de polvos como el polimorfo A de Ibandronato cristalino. (Figura 1)

### Ejemplo de referencia 5

Preparación de polimorfo A de Ibandronato cristalino

150g de la sal monosódica del ácido 3-(*N*-metil-*N*-pentil) amino-1-hidroxiopropan-1,1-difosfónico (obtenido de acuerdo con el Ejemplo de referencia 1) se disolvieron en 390ml de agua desmineralizada a alrededor de 70-90°C. 205ml de agua se eliminó por destilación. Tras la filtración la solución se enfrió hasta 60°C y se agitó durante 45 minutos. La cristalización se inició mediante el polimorfo A de Ibandronato cristalino. Tras la cristalización una mezcla de acetona/agua desmineralizada (290ml/518ml) previamente calentada a 50°C se añadió bajo agitación. En consecuencia, la suspensión se enfrió a alrededor de 20-25°C bajo agitación, hasta que se completó la cristalización. El producto se separó y se lavó con una mezcla de 50ml acetona/agua desmineralizada en una proporción de 1:1 (V/V). El producto se secó durante 48 horas al vacío a desde 150 hasta 20mbar a 60°C.

Rendimiento: 85%

Identificado por difracción de rayos X de polvos como el polimorfo A de Ibandronato cristalino. (Figura 1)

Ensayo (titración complejométrica): 101,0% (calculado sobre bases anhidras y libres de solvente)

### Ejemplo de referencia 6

Preparación del polimorfo B de Ibandronato cristalino

100g de polimorfo B de Ibandronato cristalino (obtenido de acuerdo con el Ejemplo de referencia 2) se disolvieron en 304ml de agua desmineralizada, se calentaron a 60°C y se filtraron. Al filtrado que se mantuvo a 55°C, se le añadieron 347ml de acetona gota a gota durante 1 hora. La mezcla se mantuvo a esta temperatura bajo agitación durante 2 horas, luego se enfrió a 15-20°C. El producto se aisló por filtración y se lavó con 120ml de una mezcla solvente de acetona/agua desmineralizada 1:1 (V/V). El producto se secó al vacío desde 150 hasta 20mbar a 40 °C durante 14 horas y luego a 60°C durante 24 horas..

Rendimiento: 88 %

Identificado por difracción de rayos X de polvos como el polimorfo A de Ibandronato cristalino. (Figura 1)

**Ejemplo de referencia 7**

Preparación del polimorfo A de Ibandronato cristalino

5 100g de polimorfo B de Ibandronato cristalino (obtenido de acuerdo con el Ejemplo de referencia 2) se disolvieron en 304ml de agua desmineralizada, se calentaron a 60°C y la solución luego se filtró. Al filtrado que se mantuvo a 55°C, se añadieron 347ml de acetona gota a gota durante 1 hora. En el curso de la adición de acetona se añadieron cristales del polimorfo A de Ibandronato con el fin de iniciar la cristalización. La mezcla se mantuvo a esta temperatura bajo agitación durante 2 horas, luego se enfrió a 15-20°C. El producto se aisló por filtración y se lavó con 120ml de una mezcla solvente de acetona/agua desmineralizada 1:1 (V/V). El producto se secó al vacío desde 150 hasta 10 20mbar a 40 °C durante 14 horas y luego a 60°C durante 24 horas..

Rendimiento: 90 %

15 Identificado por difracción de rayos-X de polvos como el polimorfo A de Ibandronato cristalino. (Figura 1)

**Ejemplo 8**

Preparación del polimorfo A de Ibandronato cristalino (templado)

20 30g de Ibandronato recientemente precipitados obtenidos de acuerdo con el Ejemplo de referencia 2, directamente usados tras la filtración sin secar y verificados como polimorfo B (contenido de humedad de alrededor del 10%, muestra seca verificada como polimorfo B) se calentaron durante 45min a 60°C y 60mbar hasta que la acetona se evaporó, seguido por el templado a 60°C y 900mbar durante 19 horas y el secado a 60°C y 40mbar durante 9 horas bajo movimiento rotatorio.

Rendimiento: cuantitativo

25 Identificado por difracción de rayos X de polvos como el polimorfo A de Ibandronato cristalino. (contenido de polimorfo B: 19%)

**Ejemplo de referencia 9**

Preparación de polimorfo A de Ibandronato cristalino

30 30g del polimorfo B de Ibandronato cristalino obtenidos de acuerdo con el Ejemplo de referencia 2 se suspendieron en una mezcla de 95,4ml de agua desmineralizada y 103,4ml de acetona a 20°C. La suspensión se calentó hasta 60°C en 1 hora, se agitó durante 15min., se enfrió hasta 20°C en 1 hora y se agitó durante 5min. a 20°C. Este ciclo se repitió dos veces. La suspensión se agitó durante 17 horas. El producto se separó y se secó durante 18 horas al 35 vacío desde 150 hasta 20mbar a 60°C.

Identificación con difracción de rayos X de polvos como el polimorfo A de Ibandronato cristalino (contenido en polimorfo B: 23%).

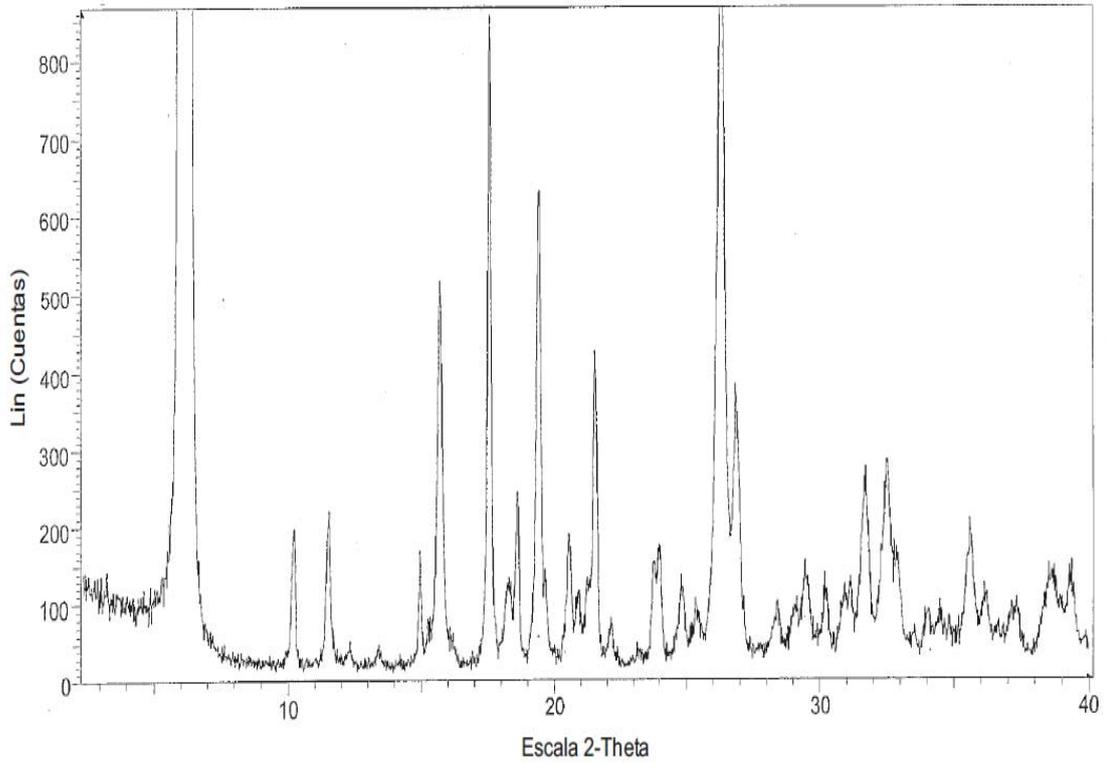
**REIVINDICACIONES**

1. Un procedimiento para la preparación de polimorfo cristalino del monohidrato de la sal monosódica del ácido 3-(N-metil-N-pentil) amino-1-hidroxiopropan-1-difosfónico, (Ibandronato) que se caracteriza por un patrón de difracción de rayos x de polvos que tiene picos característicos expresados en el ángulo 2-theta a aproximadamente

Ángulo 2-theta
10,2°
11,5°
15,7°
19,4°
26,3°

que comprende templar una sal monosódica del ácido 3-(N-metil-N-pentil)amino-1-hidroxiopropan-1,1-difosfónico o un monohidrato, una forma polimorfa o una mezcla polimorfa respectiva a una temperatura de 30°C a 90°C.

Figura 1: Patrón de difracción de Rayos X del polimorfo A 1/6



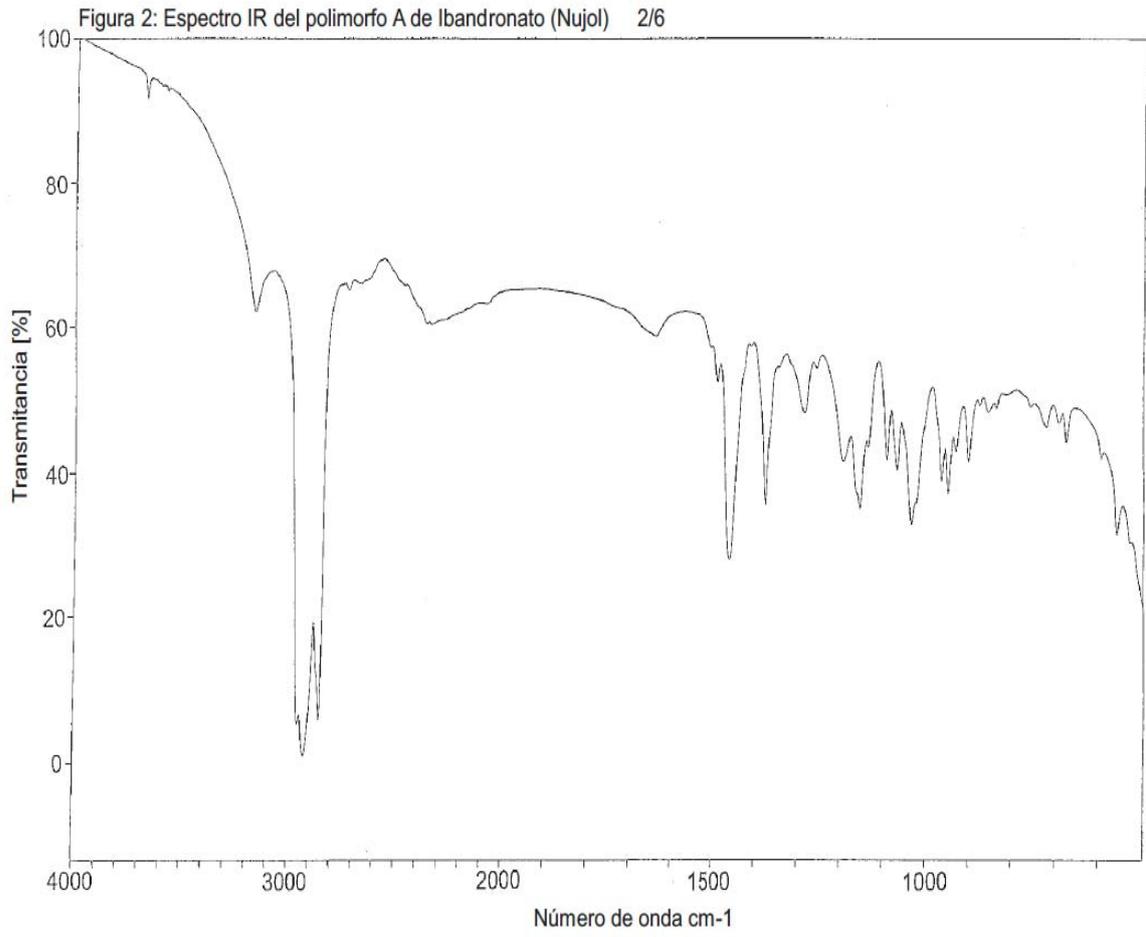


Figura 3: Espectro Raman del polimorfo A de lbandronato 3/6

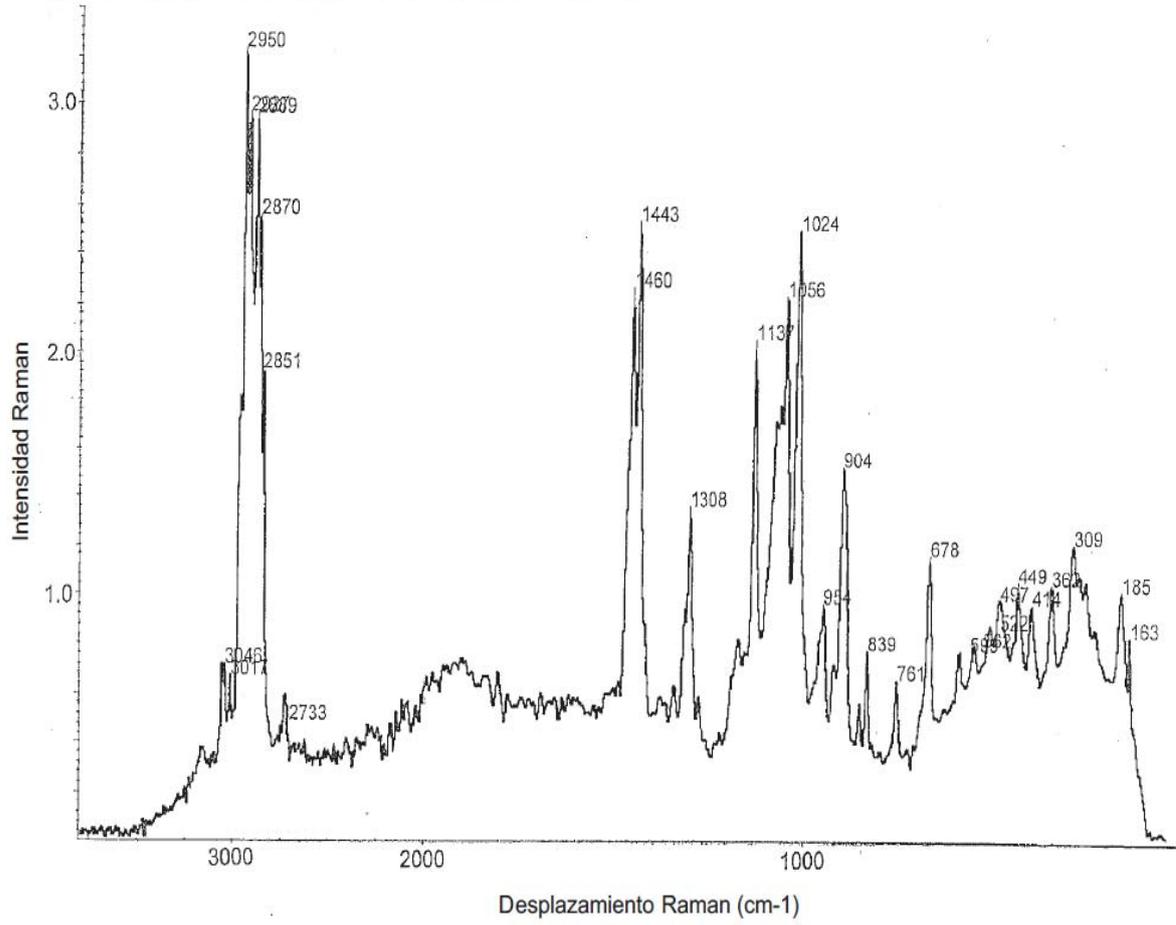


Figura 4: Patrón de difracción de Rayos X del polimorfo B 4/6

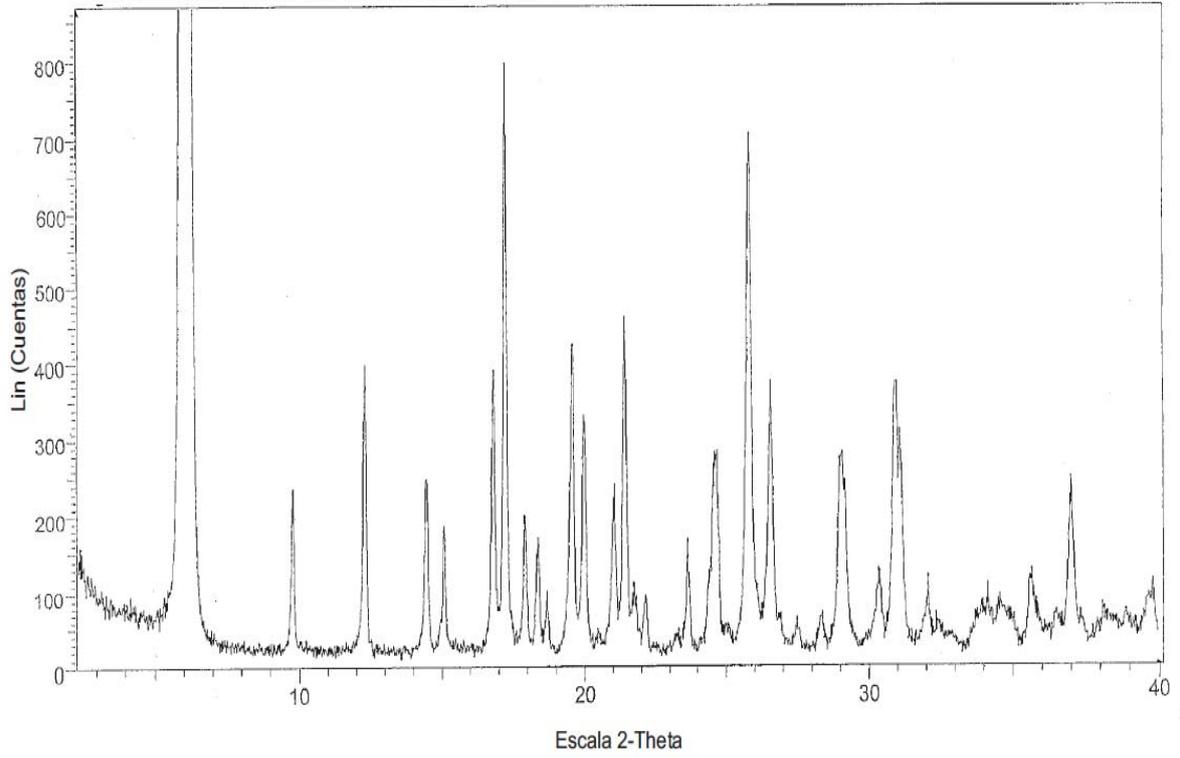


Figura 5: Espectro IR del polimorfo B de Ibandronato (Nujol) 5/6

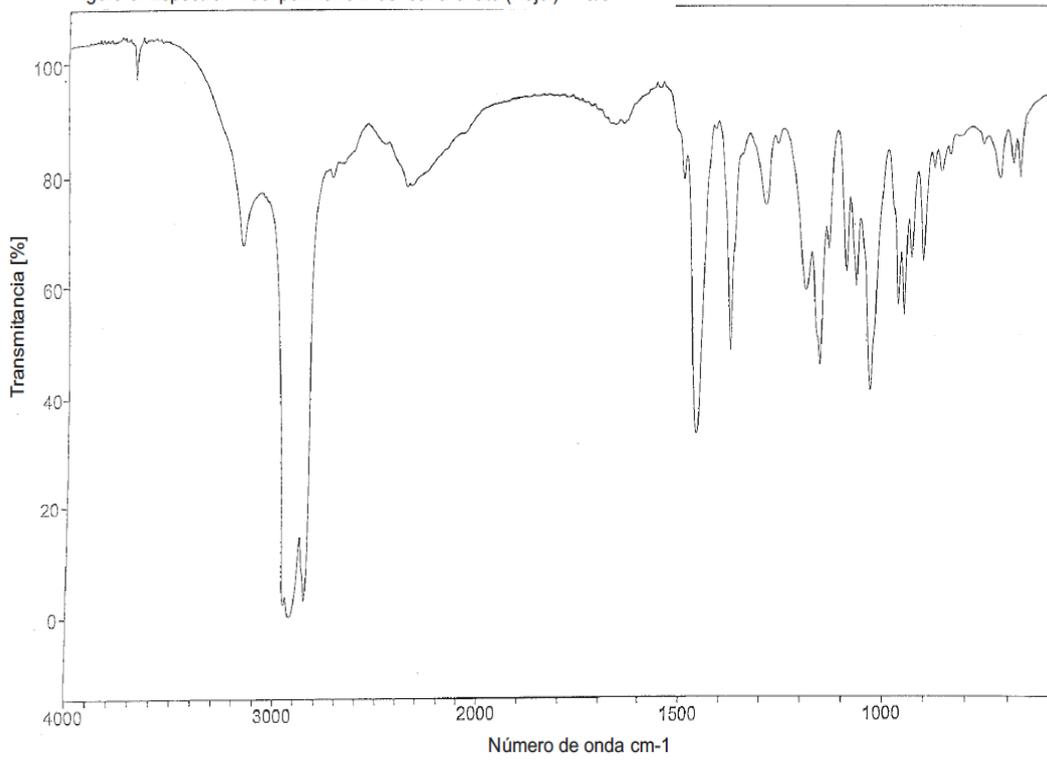


Figura 6: Espectro Raman del polimorfo B de Ibandronato 6/6

