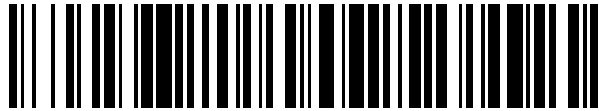


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 543 804**

51 Int. Cl.:

C07F 9/38 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **24.01.2006 E 06701843 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **17.06.2015 EP 1848727**

54 Título: **Polimorfo B de Ibandronato**

30 Prioridad:

01.02.2005 EP 05100687

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

24.08.2015

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 2 543 804 T3

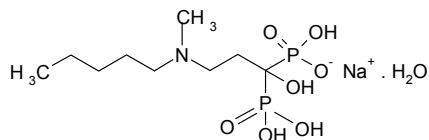
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar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

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

10



15

Fórmula I

El Ibandronato es uno de los fármacos antiresortivos más potente que inhibe directamente la actividad del osteoclasto y ofrece una alternativa farmacológica efectiva para controlar la hipercalcemia. El Ibandronato se une a la hidroxiapatita en el hueso calcificado, proporcionándole resistencia a la disolución hidrolítica mediante las 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).

25

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.

30

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.

35

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.

40

El objetivo de la presente invención es aislar y caracterizar de forma específica el polimorfo B de Ibandronato y desarrollar un proceso para la preparación de Polimorfo B de Ibandronato.

45

Se ha alcanzado el objetivo con un procedimiento para la preparación del polimorfo B de Ibandronato cristalino 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.

50

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

55

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 espectroscopia IR y la espectroscopia Raman.

El término IR significa Infrarrojo.

60

Descripción de las figuras:

Figura 1: muestra un patrón de difracción de rayos X del Polimorfo B de Ibandronato cristalino como se ha obtenido en el ejemplo 1.

Figura 2: muestra un espectro-IR del Polimorfo B de Ibandronato cristalino.

65

Figura 3: muestra un espectro Raman del Polimorfo B de Ibandronato.

Figura 4: muestra un patrón de difracción de rayos X del polimorfo A de Ibandronato cristalino como se ha obtenido

en el ejemplo de ref. 2.

Figura 5: muestra un espectro-IR de Polimorfo A de Ibandronato cristalino.

Figura 6: muestra un espectro Raman de Polimorfo A de Ibandronato cristalino.

- 5 El Polimorfo B de Ibandronato cristalino se puede caracterizar mediante un patrón de difracción de rayos X de polvos teniendo picos característicos expresados en el ángulo 2-theta a aproximadamente:

Ángulo theta	Intensidad[%]
9,7°	0,6
12,2°	1
14,4°	0,6
16,8°	1
25,8°	1,8

- 10 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 θ da lugar a una reflexión a un ángulo 2θ hacia la dirección del haz incidente.

- 15 El polimorfo B de Ibandronato cristalino, tal y como se ha descrito anteriormente se puede caracterizar además mediante un patrón de difracción de rayos X de polvos como se muestra en la figura 1.

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

Bandas [cm^{-1}]
3679
3164
2955
2854
1377
1290
1157
1093
1068
1035
965
951
933
905
761
723

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

El Polimorfo B de Ibandronato cristalino se puede caracterizar además mediante el espectro de absorción IR que se muestra en la figura 2.

- 25 El polimorfo B de Ibandronato cristalino tal y como se ha descrito anteriormente se puede además describir mediante la espectroscopia vibracional de Raman. El espectro de Raman tiene los siguientes picos característicos expresados en cm^{-1} a aproximadamente:

	Bandas [cm ⁻¹]
5	2968
	2951
	2928
10	2887
	2849
15	1441
	1308
	1136
20	1056
	1023
	954
25	907
	839
30	762
	678

35 El término aproximadamente significa en este contexto que el valor cm⁻¹ puede variar en ±8cm⁻¹.

El Polimorfo B de Ibandronato cristalino se puede caracterizar además con el espectro Raman mostrado en la figura 3.

40 El polimorfo B de Ibandronato cristalino tal y como se ha descrito anteriormente se puede caracterizar además con una solubilidad en agua de unos 279g/l a 25°C (conversión parcial a polimorfo A de Ibandronato cristalino).

45 El proceso según la presente invención se caracteriza mediante la cristalización del monohidrato de la sal monosódica del ácido 3-(N-metil-N-pentil) amino-1-hidroxiopropano-1,1-difosfónico, como se ha descrito antes a una temperatura de 10°C a 45°C en un solvente polar y con la adición de un solvente aprótico polar para inicializar la cristalización.

Como solvente polar se usa agua.

50 Un solvente aprótico polar apropiado es acetona.

Preferiblemente la cristalización tiene lugar en agua a unos 35°C.

55 Convenientemente la cristalización se mantiene de 15 minutos hasta 120 minutos.

60 El producto de partida para el proceso de la presente invención puede ser o bien la sal monosódica del ácido 3-(N-metil-N-pentil) amino-1-hidroxiopropano-1,1-difosfónico, por ejemplo obtenido de un proceso como el que se ha comentado en el ejemplo de referencia 1, o bien Polimorfo A de Ibandronato cristalino, por ejemplo obtenido según el ejemplo de referencia 2, o bien una mezcla de Polimorfo A de Ibandronato cristalino con Polimorfo B de Ibandronato cristalino.

El producto de partida se puede o bien disolver en el solvente polar aproximadamente a temperatura ambiente y luego ser calentado a la temperatura de cristalización o de forma alternativa disolverlo a una temperatura más alta y luego enfriarlo hasta la temperatura de cristalización tal y como se ha indicado anteriormente.

65 Los residuos de etanol que pueden estar presentes a partir del proceso de elaboración (según el ejemplo de referencia 1) pueden ser fácilmente eliminados por métodos conocidos, por ejemplo al destilar el etanol como

azeótropo.

La cristalización como norma se da de forma espontánea, pero también se puede iniciar con la adición de cristales de Polimorfo B de Ibandronato.

5 La suspensión cristalina así obtenida, como norma general, se enfría bajo agitación hasta que se completa la cristalización antes de que tenga lugar la filtración.

10 Todo el proceso de cristalización se puede controlar teniendo en cuenta la temperatura y los periodos de calentamiento y enfriamiento con los equipos usados habitualmente por los expertos.

La separación del polimorfo deseado se puede efectuar mediante técnicas de filtración habituales. El precipitado se lava con una mezcla de agua y acetona en una proporción de alrededor de 1:1 (V/V).

15 El secado del polimorfo B de Ibandronato cristalino se da preferiblemente a una temperatura de 30°C a 60°C durante aproximadamente unas 24 horas a 72 horas tanto a presión normal o reducida.

El Ibandronato se puede obtener con un contenido de polimorfo B de Ibandronato cristalino de al menos un 80%.

20 El Ibandronato polimorfo B cristalino de la presente invención se puede utilizar como un compuesto farmacéuticamente activo que actúa como un fármaco antiresortivo eficiente que inhibe de forma directa la actividad osteoclástica y por lo tanto también aumenta la masa ósea. Por consiguiente, este polimorfo se puede utilizar para el tratamiento y prevención de enfermedades que están asociadas con las alteraciones metabólicas de los huesos y del calcio como por ejemplo la osteoporosis o la enfermedad de Paget.

25 Se describe también composiciones farmacéuticas que tienen un polimorfo B de Ibandronato cristalino descrito más arriba y un transportador y/o adyuvante farmacéuticamente aceptable.

30 Se describe también un polimorfo B de Ibandronato cristalino como se ha descrito antes para usarlo como sustancias terapéuticamente activas.

Los siguientes ejemplos sirven como ilustración de la invención.

EJEMPLOS

35 Método de medición de difracción de rayos X de polvos
Los patrones de difracción de rayos X de polvos de cada polimorfo A y B de Ibandronato cristalino se registraron con una difracción de rayos X de Bruker D8 Advance AXS (geometría: Bragg-Brentano; radiación: CuK α en la proporción de ángulo de 2 θ = 2° a 40°; monocromador secundario Cu; paso de exploración con 0,02° y un tiempo de medida de por ejemplo 4,0s por paso). Las muestras que pesan aproximadamente 500mg se prepararon en pocillos transportadores y se expusieron a radiación CuK α . 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.

45 Método de medición de IR
El espectro 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⁻¹, detector: DTGS). El espectro IR de los polimorfos A y B individuales de Ibandronato cristalino se muestran en las Figuras 2 y 5.

Método de medición Raman
55 El espectro 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: InGaAs. Resolución de los parámetros de medición 8cm⁻¹; potencia láser 0,95W, N° de exploración 300. El espectro FT-Raman de los polimorfos A y B individuales de Ibandronato cristalino se mostraron en las Figuras 3 y 6.

60 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.

65

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.

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

*al menos bajo la conversión parcial a polimorfo A

- 10 Ejemplo de referencia 1
Preparación de la sal monosódica del ácido 3-(N-metil-N-pentil) amino-1-hidroxiopropano-1,1-difosfónico
250g (1,19mol) de clorhidrato de N-metil-N-pentil-b-alanina, 233g (2,84mol) de ácido fosforoso, 151ml (1,65mol) oxocloruro 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.
- 15
- 20
- 25 Ensayo (titración complejométrica): 100,6% (calculado sobre bases anhidras y libres de solvente)
Solventes residuales: 2,3% etanol (GC)
3,9% agua (KF)
- 30 Ejemplo de referencia 2
Preparación del polimorfo A de Ibandronato cristalino
150g de la sal monosódica del ácido 3-(N-metil-N-pentil) amino-1-hidroxiopropano-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 el filtrado se enfrió hasta 60°C y se agitó durante 45 minutos. La cristalización se inició mediante el polimorfo A cristalino. Tras la cristalización se añadió en agitación una mezcla de agua desmineralizada/acetona (290ml/518ml) calentada previamente a 50°C. A continuación, 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.
- 35
- 40 Rendimiento: 85%
Identificado con la difracción de rayos X de polvos como el polimorfo A de Ibandronato cristalino. (Figura 4)
Ensayo (titración complejométrica): 101,0% (calculado sobre bases anhidras y libres de solvente)
- 45 Ejemplo 1
Preparación de polimorfo B de Ibandronato cristalino
55g de la sal monosódica del ácido 3-(N-metil-N-pentil) amino-1-hidroxiopropano-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 1)
- 50
- 55 Ejemplo 2
Preparación del polimorfo B de Ibandronato cristalino
55g de la sal monosódica del ácido 3-(N-metil-N-pentil) amino-1-hidroxiopropano-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 47ml y se inició la cristalización por

medio de 0,5g del polimorfo B de lbandronato cristalino seguido de la adición de 144ml de acetona. A continuación, la mezcla se enfrió hasta $\leq 25^{\circ}\text{C}$ bajo agitación para obtener una 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 .

5 Rendimiento: 82%

Identificado con la difracción de rayos X de polvos como el polimorfo B de lbandronato cristalino (Figura 1)

Ejemplo 3

Preparación del polimorfo B de lbandronato cristalino

10 55g de la sal monosódica del ácido 3-(N-metil-N-pentil) amino-1-hidroxipropano-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 382ml de acetona durante 20 minutos y en de forma paralela se añadieron 0,5g del polimorfo B de lbandronato cristalino. A continuación, la mezcla se enfrió hasta $\leq 25^{\circ}\text{C}$ bajo agitación para obtener una cristalización completa. El producto se separó y se lavó con una

15 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: 88%

Identificado con la difracción de rayos X de polvos como el polimorfo B de lbandronato cristalino (Figura 1)

20 Ejemplo 4 (comparativo) ativo)

Preparación del polimorfo B de lbandronato cristalino

25 55g de la sal monosódica de lbandronato, (obtenida según 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 Tetrahidrofurano (THF) durante 20 minutos. A continuación, la mezcla se enfrió hasta $\leq 25^{\circ}\text{C}$ bajo agitación, hasta llegar a la cristalización completa. El producto se separó y se lavó con 20ml de THF. El producto se secó al vacío a partir de 150 hasta 10mbar durante 12 horas a 40°C y 24 horas a 60°C .

Rendimiento: 82%

Identificado con la difracción de rayos X de polvos como el polimorfo B de lbandronato cristalino (Figura 1).

30 Ejemplo 5 (comparativo)

Preparación del polimorfo B de lbandronato cristalino

35 55g de la sal monosódica de lbandronato, (obtenida según 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 47ml de Tetrahidrofurano (THF) y la cristalización se inició por medio de 0,5g de modificación B cristalina de lbandronato seguida de una adición de 143ml THF. A continuación, la mezcla se enfrió hasta $\leq 25^{\circ}\text{C}$ bajo agitación, para conseguir una cristalización completa. El producto se separó y se lavó con 20ml de THF. El producto se secó al vacío a partir de 150 hasta 10mbar durante 12 horas a 40°C y 24 horas a 60°C .

40 Rendimiento: 79%

Identificado con la difracción de rayos X de polvos como el polimorfo B de lbandronato cristalino (Figura 1).

Ejemplo 6 (comparativo)

45 Preparación de sal monosódica de lbandronato, monohidrato, polimorfo B

50 55g de la sal monosódica de lbandronato, (obtenida según 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 55°C y se añadieron 190ml de Tetrahidrofurano (THF) durante una hora. A continuación, la mezcla se enfrió hasta $\leq 25^{\circ}\text{C}$ bajo agitación, para conseguir una cristalización completa. El producto se separó y se lavó con 20ml de THF. El producto se secó al vacío a partir de 150 hasta 10mbar durante 12 horas a 40°C y 24 horas a 60°C .

Rendimiento: 78,5%

Identificado con la difracción de rayos X de polvos como el polimorfo B de lbandronato cristalino (Figura 1).

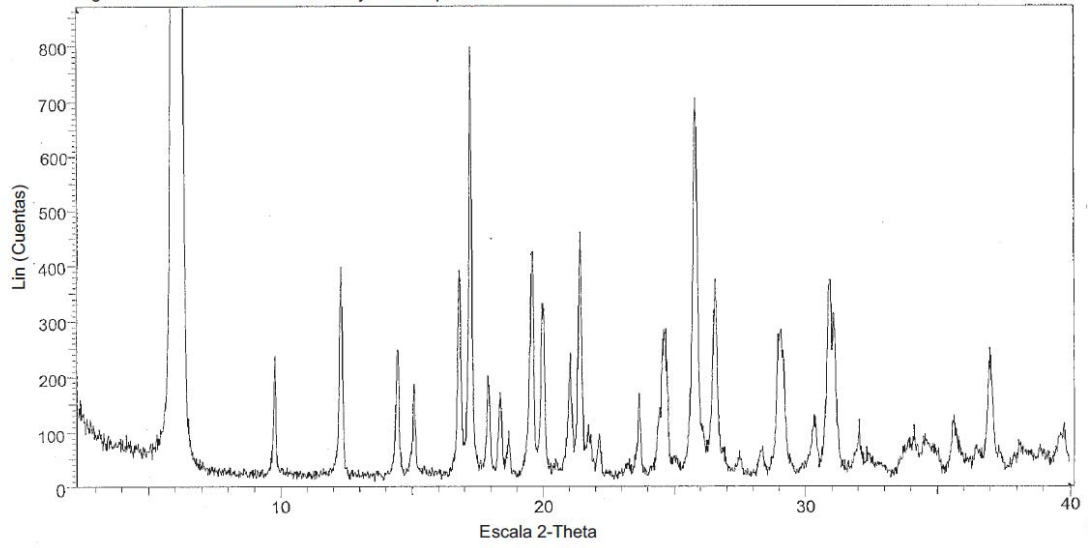
REIVINDICACIONES

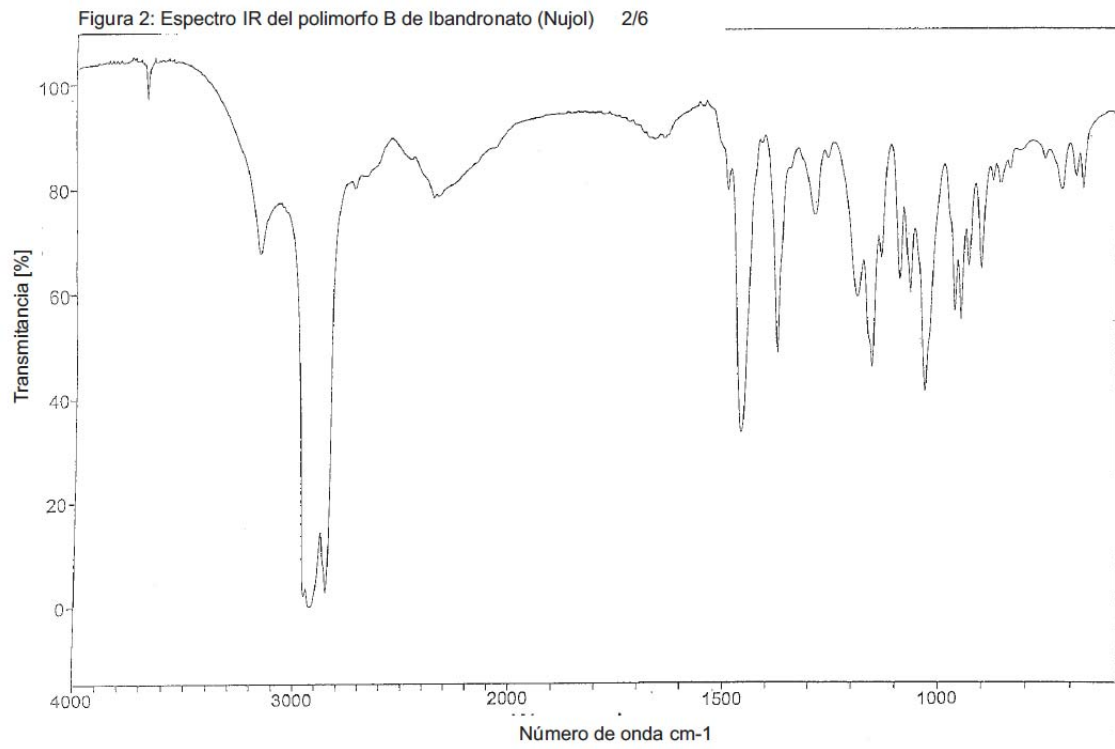
- 5 1. Procedimiento para la preparación de un polimorfo cristalino de monohidrato de sal monosódica (ibandronato) del ácido 3-(N-metil-N-pentil) amino-1-hidroxiopropano-1,1-difosfónico que se caracteriza con un patrón de difracción de rayos X de polvos, teniendo los picos característicos que se expresan en el ángulo 2-theta a aproximadamente $\pm 0,2$ grados

Ángulo 2-theta
9,7°
12,2°
14,4°
16,8°
25,8°

- 10 que comprende la cristalización de sal monosódica del ácido 3-(N-metil-N-pentil) amino-1-hidroxiopropano-1,1-difosfónico o un monohidrato, un polimorfo o una mezcla de los mismos polimorfos a una temperatura de 10°C a 45°C en un solvente polar que es agua y con la adición de un solvente aprótico polar que es acetona para iniciar la cristalización, en donde el precipitado se lava con una mezcla de agua y acetona en una proporción de aproximadamente 1:1 (V/V).
- 15 2. Un procedimiento, de conformidad con la reivindicación 1, en donde los residuos de etanol presentes derivados del proceso de fabricación se eliminan mediante destilación del etanol en forma de azeotropo.

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





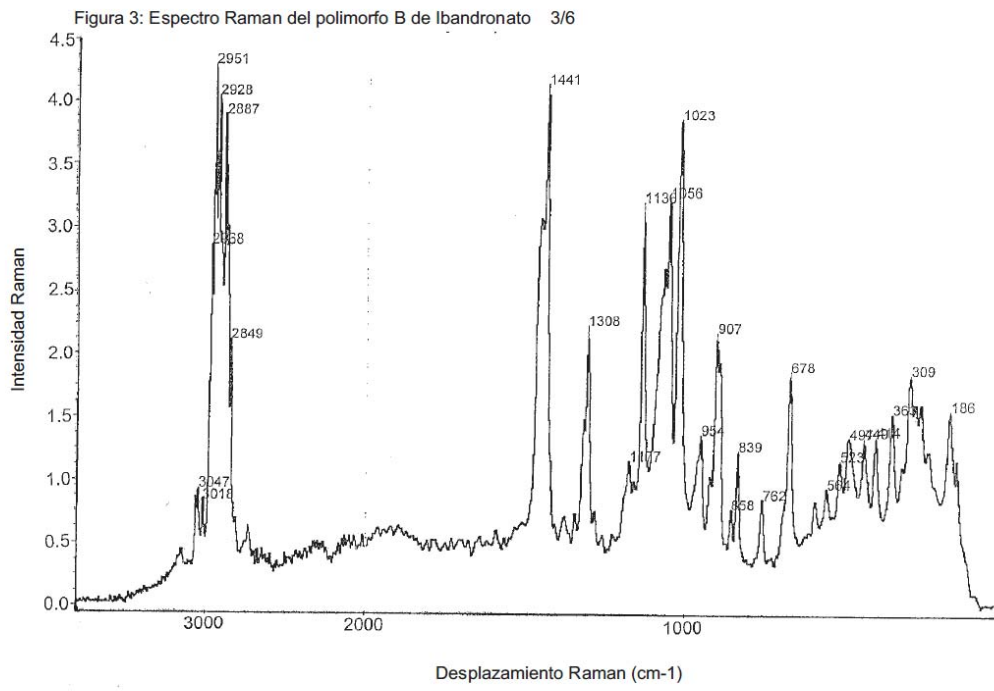
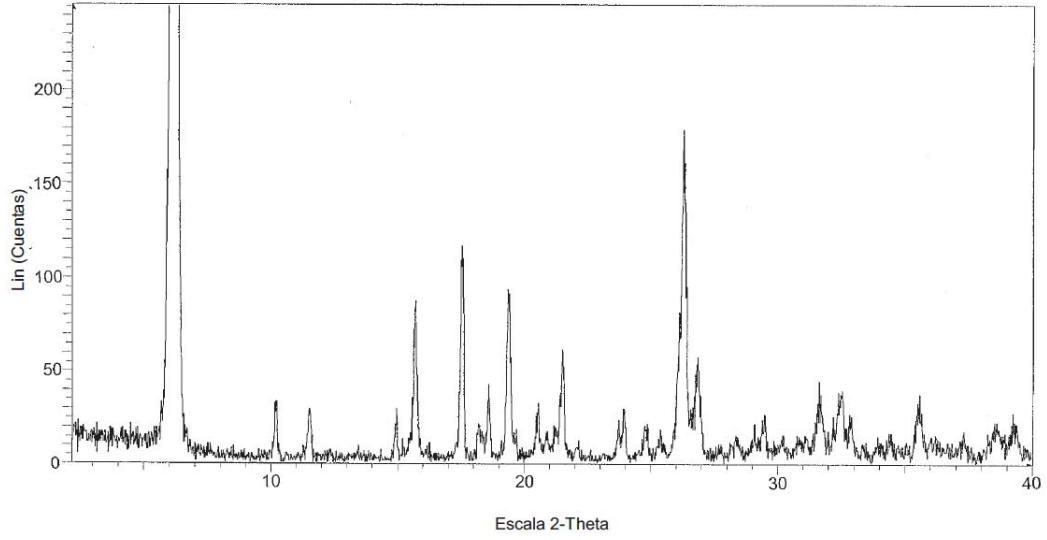


Figura 4: Patrón de difracción de Rayos X del polimorfo A 4/6



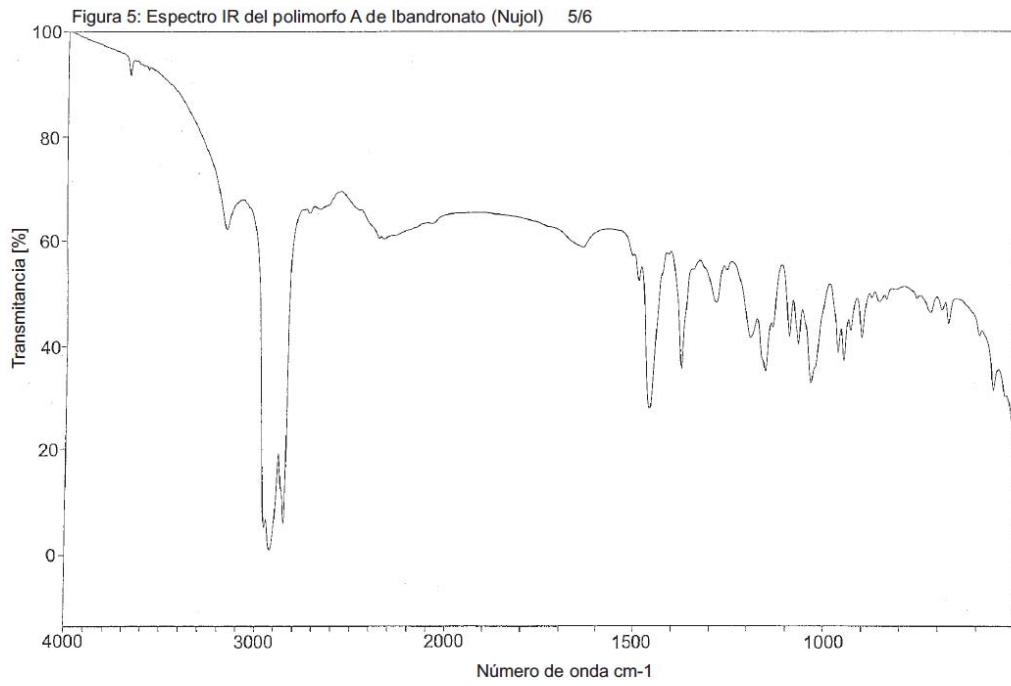


Figura 6: Espectro Raman del polimorfo A de Ibandronato 6/6

