

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 712 644**

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 13161008 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **21.11.2018 EP 2662380**

54 Título: **Uso médico del 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:

14.05.2019

73 Titular/es:

**ATNAHS PHARMA UK LIMITED (100.0%)
Suite 1, 3rd Floor, 11-12 St James' Square
London SW1Y 4LB, GB**

72 Inventor/es:

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

74 Agente/Representante:

SÁEZ MAESO, Ana

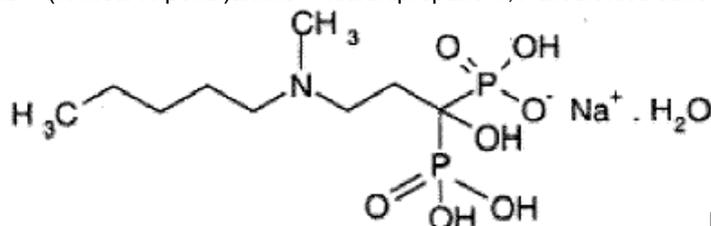
ES 2 712 644 T3

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

Uso médico del polimorfo A de Ibandronato

- 5 La presente invención se refiere a una nueva forma de cristal de polimorfo de monohidrato de sal de monosodio de ácido 3-(N-metil-N-pentil)amino-1-hidroxiopropano-1,1-difosfónico (Ibandronato) para uso en el tratamiento y/o prevención de enfermedades que se asocian con enfermedad metabólica ósea y del calcio. El monohidrato de sal de monosodio de ácido 3-(N-metil-N-pentil)amino-1-hidroxiopropano-1,1-difosfónico tiene la siguiente fórmula



Fórmula 1.

- 10 El Ibandronato es uno de los fármacos antirresortivos más potentes que inhiben directamente la actividad de los osteoclastos y presentan una alternativa farmacológica efectiva para controlar la hipercalcemia. El Ibandronato se une a la hidroxapatita en el hueso calcificado, haciéndolo resistente a la disolución hidrolítica por las fosfatasas, inhibiendo de esta manera la reabsorción ósea normal y anormal. Este fármaco aumenta la masa ósea y disminuye el riesgo de fracturas y, por lo tanto, está particularmente bien adaptado a las enfermedades metabólicas óseas y del calcio, tales como por ejemplo la osteoporosis o la enfermedad de Paget (EP-A 0252504).

Se ha encontrado que el Ibandronato puede existir en diversos polimorfos.

- 20 Un polimorfo de Ibandronato en lo sucesivo denominado también como polimorfo A se identificó como termodinámicamente más estable, mientras que un segundo polimorfo de Ibandronato, denominado en lo sucesivo también 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 muchos aspectos de las propiedades de estado sólido de un fármaco. Las diferentes modificaciones cristalinas de una sustancia pueden diferir considerablemente de una a otra en diferentes propiedades físicas que pueden influir directamente en su solubilidad, por ejemplo. El polimorfismo se encuentra en diversos compuestos orgánicos.

- 30 Un tratamiento exhaustivo del polimorfismo en cristales farmacéuticos y moleculares se proporciona, por ejemplo, por H.G. Brittain en Polymorphism in Pharmaceutical Solids, H.G. Brittain o, Marcel Dekker Inc., Nueva York, 1999 y en Solid-State Chemistry of Drugs, SSCI Inc., West Lafayette; Indiana, 1999

- 35 En el presente documento se divulga el aislamiento y caracterización específicos del polimorfo A de Ibandronato y el desarrollo de un proceso para la preparación del polimorfo A de Ibandronato.

En el presente documento se divulga la identificación del polimorfo A cristalino de Ibandronato y un proceso para su preparación.

- 40 A menos que se indique lo contrario, las siguientes definiciones se establecen para definir el significado y el alcance de los diversos términos utilizados y descritos en la descripción.

- 45 El término "Polimorfo A de Ibandronato" se refiere a la forma de cristal polimorfo de monohidrato de sal de monosodio de ácido 3-(N-metil-N-pentil)amino-1-hidroxiopropano-1,1-difosfónico como se define en las reivindicaciones y la descripción de la presente invención.

El término "polimorfo cristalino" se refiere a una modificación de cristal que se puede caracterizar por métodos analíticos tales como, por ejemplo, difracción de rayos X en polvo, espectroscopia IR y espectroscopia Raman.

- 50 El término IR significa infrarrojo.

Descripción de las figuras:

- 55 La Figura 1: muestra un patrón de difracción de rayos X de polimorfo A de Ibandronato cristalino como se obtiene en el ejemplo 1.
La Figura 2: muestra un espectro IR de polimorfo A de Ibandronato cristalino
La Figura 3: muestra un espectro Raman de polimorfo A de Ibandronato cristalino

La Figura 4: muestra un patrón de difracción de rayos X de polimorfo B de lbandronato cristalino como se obtiene en el ejemplo de referencia 2.

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

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

- 5 El polimorfo A de lbandronato cristalino de la presente invención se puede caracterizar por un patrón de difracción en polvos de rayos X que tiene 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

- 10 El ángulo 2-theta significa una incertidumbre de ± 0.2 (expresado en grados), 2-theta representa el ángulo de reflexión de acuerdo con la ley de Bragg. Una reflexión en un ángulo de θ da lugar a una reflexión en un ángulo de 2θ en la dirección del haz incidente.

- 15 El polimorfo A de lbandronato cristalino como se describió anteriormente se puede caracterizar adicionalmente por el patrón de difracción de rayos X en polvo como se muestra en la Figura 1.

El polimorfo A de lbandronato cristalino se puede caracterizar adicionalmente por su espectro de absorción IR que tiene picos característicos expresados en cm^{-1} a aproximadamente:

Bandas [cm^{-1}]
3678
3164
2854
1377
1288
1157
1094
1069
1035
966
951
933
903
760
723

- 20 El término aproximadamente significa en este contexto que el valor de cm^{-1} puede variar en aproximadamente ± 4 cm^{-1} .

- 25 El polimorfo A de lbandronato cristalino se puede caracterizar adicionalmente por el espectro de absorción de IR que se muestra en la figura 2.

El polimorfo A de lbandronato cristalino como se describió anteriormente se puede adicionalmente describir mediante espectroscopia de vibración Raman. El espectro de Raman tiene las siguientes bandas características expresadas en cm^{-1} aproximadamente:

- 30

Bandas [cm^{-1}]
2950
2927
2889
2851
1460
1443
1308
1137
1056
1024

Bandas [cm ⁻¹]
954
904
839
761
678

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

5 El polimorfo A de Ibandronato cristalino se puede caracterizar adicionalmente por el espectro de Raman que se muestra en la Figura 3.

El polimorfo A de Ibandronato cristalino descrito anteriormente se caracteriza adicionalmente por una solubilidad en agua de aproximadamente 278 g/l a 25°C.

10 El proceso divulgado en el presente documento se caracteriza por una cristalización de sal de monosodio del ácido 3-(N-metil-N-pentil)amino-1-hidroxiopropano-1,1-difosfónico o un monohidrato, un polimorfo o una mezcla de polimorfos en una temperatura de 50°C a 70°C en un solvente polar.

15 Como solvente polar se utiliza preferiblemente agua.

Preferiblemente, la cristalización tiene lugar en agua a una temperatura de aproximadamente 60°C.

Se puede agregar un solvente aprótico polar para inducir la cristalización.

20 Un solvente aprótico polar adecuado es acetona.

De manera conveniente, la temperatura de cristalización se mantiene durante 15 minutos a 120 minutos.

25 El producto de partida para el proceso divulgado en este documento puede ser una sal de monosodio del ácido 3-(N-metil-N-pentil)amino-1-hidroxiopropano-1,1-difosfónico, por ejemplo, obtenida de un proceso como se describe en el ejemplo de referencia 1, o polimorfo B de Ibandronato cristalino, por ejemplo, obtenido de acuerdo con el ejemplo de referencia 2, o de una mezcla de polimorfo B de Ibandronato cristalino con polimorfo A de Ibandronato cristalino.

30 El producto de partida se puede disolver en el solvente polar a aproximadamente temperatura ambiente y luego calentar a la temperatura de cristalización o alternativamente disolver a una temperatura más alta y luego enfriar a la temperatura de cristalización como se indicó anteriormente.

35 Los residuos de etanol que pueden estar presentes en el proceso de fabricación (de acuerdo con el ejemplo de referencia 1) se pueden eliminar fácilmente mediante métodos conocidos, por ejemplo, al destilar etanol como azeótropo.

La cristalización por regla general se produce espontáneamente, pero también se puede iniciar mediante la adición de cristales de polimorfo A de Ibandronato.

40 La suspensión de cristal obtenida de este modo se enfría generalmente bajo agitación hasta que se completa la cristalización antes de que tenga lugar la filtración.

45 El proceso de cristalización completo se puede controlar con respecto a la temperatura, periodos de calentamiento y enfriamiento con equipos comunes para el experto.

La separación del polimorfo deseado se puede efectuar mediante técnicas de filtración comunes. Como norma, el precipitado se lava con el solvente polar utilizado para la cristalización, preferiblemente con una mezcla de agua y acetona en una relación de aproximadamente 1:1 (V/V).

50 El secado del polimorfo A de Ibandronato cristalino ocurre preferiblemente a una temperatura desde 40°C hasta 80°C durante aproximadamente 9 horas a 72 horas, ya sea a presión normal o reducida.

55 El polimorfo de Ibandronato cristalino para uso de acuerdo con la presente invención se puede obtener con un contenido del polimorfo A de Ibandronato cristalino de por lo menos el 80%.

Alternativamente, el polimorfo A de Ibandronato cristalino se puede obtener al templar una sal de monosodio húmeda de ácido 3-(N-metil-N-pentil)amino-1-hidroxiopropano-1,1-difosfónico, por ejemplo, obtenida de a partir de un proceso como se describe en el ejemplo de referencia 1, o un polimorfo de Ibandronato cristalino, por ejemplo,

obtenido de acuerdo con el ejemplo de referencia 2, o de una mezcla del polimorfo de Ibandronato cristalino con el polimorfo A de Ibandronato cristalino a una temperatura de 30°C a 90°C.

5 Los residuos de etanol que pueden estar presentes en el proceso de fabricación (de acuerdo con el ejemplo de referencia 1) se pueden eliminar fácilmente mediante métodos conocidos, por ejemplo, al destilar el etanol como azeótropo.

10 El término "húmedo" en este contexto significa que los productos de partida contienen algunos, por regla general, alrededor del 10% de agua.

15 El polimorfo A de Ibandronato cristalino para el uso de la presente invención se puede utilizar como un compuesto farmacéuticamente activo que actúa como un fármaco antirresortivo efectivo que inhibe directamente la actividad de los osteoclastos y, por lo tanto, también aumenta la masa ósea. De acuerdo con lo anterior, este polimorfo se reivindica para uso en el tratamiento y/o prevención de enfermedades que están asociadas con enfermedades metabólicas óseas y de calcio, tales como, por ejemplo, osteoporosis o enfermedad de Paget.

También se divulgan en el presente documento composiciones farmacéuticas que comprenden un polimorfo A de Ibandronato cristalino como se define anteriormente y un portador y/o adyuvante farmacéuticamente aceptable.

20 Los siguientes ejemplos sirven como ilustración del polimorfo que se utiliza de acuerdo con la invención.

Ejemplos

Medición de difracción de rayos X en polvo

25 Los patrones de difracción de rayos X en polvo de los polimorfos A y B de Ibandronato cristalinos individuales se registraron con una difracción Bruker D8 Advance AXS (geometría: Bragg-Brentano; radiación: CuK α en el rango de ángulo $2\theta = 2^\circ$ a 40° ; monocromador secundario de Cu; exploración de etapas con 0.02° y un tiempo de medición de, por ejemplo, 4.0 s por etapa). Las muestras que pesaban aproximadamente 500 mg se prepararon en pozos portadores y se expusieron a radiación CuK α . La radiación difractada en los niveles de red se convierte en señales electrónicas mediante un contador de centelleo y se procesa mediante el paquete de software "Diffrac plus". Los patrones de difracción de rayos X en polvo de los polimorfos A y B de Ibandronato cristalinos individuales se muestran en las Figuras 1 y 4.

35 Método de medición IR

40 Los espectros de IR de los polimorfos A y B de Ibandronato cristalinos individuales se registraron como película de suspensión de Nujol que consistía en aproximadamente 15 mg de muestra en aproximadamente 15 mg de Nujol entre dos placas de cloruro de sodio. Las mediciones se realizaron con un espectrómetro FT-IR (IFS55 (Bruker) o instrumento equivalente) en modo de transmitancia (resolución 4 cm^{-1} , detector: DTGS). Los espectros de IR de los polimorfos A y B de Ibandronato cristalinos individuales se muestran en las Figuras 2 y 5.

Método de medición Raman

45 Los espectros Raman de los polimorfos A y B de Ibandronato cristalinos individuales registraron como muestra de aproximadamente 20 mg del polvo y se cargaron en un tubo de vidrio (tubo de RMN acortado). Las muestras se midieron con el FT-Raman de Nicolet acoplado a un Magna 860 (Nicolet) en una disposición de dispersión de 90° , detector: InGaAs. La resolución de parámetros de medición 8 cm^{-1} ; potencia de láser 0.95 W, no del escaneo 300. Los espectros FT-Raman de los polimorfos A y B de Ibandronato cristalinos individuales se muestran en la Figura 3 y 6.

Medición de solubilidad

55 La solubilidad de los polimorfos A y B de Ibandronato cristalino individuales se midió para diversas soluciones. Aproximadamente 10 g del correspondiente polimorfo A o B se suspendieron en tres soluciones tampón diferentes a pH 2, pH 4 (tampón de citrato, citrato/HCl), a pH 7 (tampón de metenamina, HCl) o en agua. La suspensión se agitó durante 24 horas a 25°C y se mantuvo adicionalmente durante 24 horas sin agitar a la misma temperatura. La solubilidad se calculó por titulación de acuerdo con el siguiente método.

60 El residuo se filtró, se tomaron 2 ml del filtrado, se agregaron 5 ml de solución de Titrplex III y se diluyó con agua hasta 100 ml. Se agregaron 2 ml de esta solución a aproximadamente 0.1 ml del indicador naranja de xilenol y el pH se ajustó a 6.5 al agregar pequeñas porciones de solución tampón de metenamina o ácido clorhídrico 0.1 M. La solución se titula inmediatamente con complejo de Th-DCTA-naranja de xilenol hasta que el color cambia de amarillo a violeta rojizo. El punto final se determina fotométricamente.

65 Los resultados se recogen en la siguiente tabla

	Solubilidad del Polimorfo A en [g/l]	Solubilidad del Polimorfo A en [g/l]
pH 2	280	274
pH 4	276	278
pH 7	292	299
Agua	278	279
*bajo por lo menos conversión parcial al polimorfo A		

Ejemplo de referencia 1

5 Preparación de sal de monosodio de ácido 3-(N-metil-N-pentil)amino-1-hidroxiopropano-1,1-difosfónico

250 g (1.19 mol) de clorhidrato de N-metil-N-pentil-β-alanina, 233 g (2.84 mol) de ácido fosfórico, 151 ml (1.65 mol) oxiclórico de fósforo y 900 ml de carbonato de dietilo se calentaron en forma de etapas a 80°C. Después de 2 horas de tiempo de reacción bajo calentamiento continuo la mezcla se enfrió a 60°C y se agregaron 1733 ml de agua desmineralizada, seguido por destilación azeotrópica de carbonato de dietilo/agua a 90 a 101°C. Se agregaron 358 ml de agua desmineralizada, la mezcla se sometió a reflujo y se destiló el agua. Se agregaron 316 ml de agua desmineralizada y se destiló el agua dos veces. Finalmente se agregaron 2040 ml de agua desmineralizada y el residuo se enfrió a 24°C. El pH se ajustó a 23°C con solución de hidróxido de sodio (50%) a 4.4. Después de esto, se agregaron 1100 ml de etanol para comenzar la cristalización. La suspensión se agitó durante 8 horas a 21 a 22°C. Luego se separó el sólido, se lavó con 344 ml de etanol frío/agua desmineralizada (7/5 V/V), posteriormente con 344 ml de acetona/agua desmineralizada (5/2 V/V) y se secó a 60°C. Se obtuvieron 315.6 g (73.7 %) de el producto del título en la forma de cristales incoloros.

20 Ensayo (titulación complexométrica): 100.6 % (calculado sobre la base anhidra y sin solvente)

Solventes residuales: etanol al 2.3% (GC)
agua al 3.9% (KF)

Ejemplo de referencia 2

25 Preparación de polimorfo B de Ibandronato cristalino

55 g de sal de monosodio de ácido 3-(N-metil-N-pentil)amino-1-hidroxiopropano-1,1-difosfónico (obtenido de acuerdo con el ejemplo de referencia 1) se disolvieron en 240 ml de agua desmineralizada. Se destilaron 75 ml de agua. Después de filtración, la solución restante se llevó a 35°C y se agregaron 190 ml de acetona en 20 minutos. Después de esto, la mezcla se enfrió hasta ≤25°C bajo agitación, hasta la cristalización completa. El producto se separó y se lavó con una mezcla de acetona/agua desmineralizada en una relación de 1:1 (V/V). El producto se secó en vacío desde 150 hasta 20 mbar durante 12 horas a 40°C y 24 horas a 60°C.

Rendimiento: 81%

35 Se identifica con la difracción en polvo de rayos X con polimorfo B de Ibandronato cristalino. (Figura 4)

Ejemplo 1

40 Preparación de polimorfo A de Ibandronato cristalino

150 g de sal de monosodio de ácido 3-(N-metil-N-pentil)amino-1-hidroxiopropano-1,1-difosfónico (obtenido de acuerdo con el ejemplo de referencia 1) se disolvieron en 390 ml de agua desmineralizada en aproximadamente 70-90°C. Se destilaron 205 ml de agua. Después de filtración la solución se enfrió a 60°C y se agitó durante 45 minutos. Se inició la cristalización por medio del polimorfo A de Ibandronato cristalino. Después de la cristalización de la suspensión se enfrió a aproximadamente 20-25°C bajo agitación hasta que se completó la cristalización. El producto se separó y se lavó con una mezcla de 50 ml de acetona/agua desmineralizada en una relación de 1:1 (V/V). El producto se secó durante 48 horas en un vacío desde 150 hasta 20 mbar a 60°C.

Rendimiento: 75%

Se identifica con la difracción en polvo de rayos X con polimorfo A de Ibandronato cristalino. (Figura 1)

50 Ensayo (titulación complexométrica): 101.0% (calculado sobre la base anhidra y sin solvente)

Ejemplo 2

55 Preparación de polimorfo A de Ibandronato cristalino

Se disolvieron 150 g de polimorfo B de Ibandronato cristalino (obtenido de acuerdo con el ejemplo de referencia 2) en 185 ml de agua desmineralizada en aproximadamente 90°C. La solución luego se enfrió a 60°C y se agitó durante 30 min. Se inició la cristalización por medio del polimorfo A de Ibandronato cristalino. La suspensión se enfrió a aproximadamente 20-25°C hasta que se completó la cristalización. El producto se separó y se lavó con una

mezcla de 50 ml de acetona/agua desmineralizada en una relación de 1:1 (V/V). El producto se secó durante 48 horas en vacío desde 150 hasta 20 mbar a 60°C.

Rendimiento: 80%

Se identifica con la difracción en polvo de rayos X con polimorfo A de Ibandronato cristalino. (Figura 1)

5

Ejemplo 3

Preparación de polimorfo A de Ibandronato cristalino

10 Se disolvieron 150 g de sal de monosodio de ácido 3-(N-metil-N-pentil)amino-1-hidroxiopropano-1,1-difosfónico (obtenido de acuerdo con el ejemplo de referencia 1), en 390 ml de agua desmineralizada en aproximadamente 70-90°C. Se destilaron 205 ml de agua. Después de filtración se enfrió el filtrado a 60°C y se agitó durante 45 minutos. Se inició la cristalización por medio del polimorfo A de Ibandronato cristalino. Después de la cristalización de una mezcla de agua desmineralizada/acetona (290 ml/518 ml) previamente calentada a 50°C se agregó bajo agitación.

15 Después de esto, la suspensión se enfrió a aproximadamente 20-25°C bajo agitación, hasta que se completó la cristalización. El producto se separó y se lavó con una mezcla de 50 ml de acetona/ agua desmineralizada en una relación de 1:1 (V/V). El producto se secó durante 48 horas en un vacío desde 150 hasta 20 mbar a 60°C.

Rendimiento: 85%

Se identifica con la difracción en polvo de rayos X con polimorfo A de Ibandronato cristalino. (Figura 1)

20 Ensayo (titulación complexométrica): 101.0% (calculado sobre la base anhidra y sin solvente)

Ejemplo 4

Preparación de polimorfo A de Ibandronato cristalino

25

Se disolvieron 100 g de polimorfo B de Ibandronato cristalino (obtenido de acuerdo con el ejemplo de referencia 2) en 304 ml de agua desmineralizada, se calentó a 60°C y se filtró. Al filtrado que se mantuvo a 55°C, se agregaron 347 ml de acetona en forma de gotas 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 mediante filtración y se lavó con 120 ml de una mezcla de solventes de acetona/agua desmineralizada 1:1 (V/V). El producto se secó en un vacío desde 150 hasta 20 mbar a 40°C durante 14 horas y luego a 60°C durante 24 horas.

Rendimiento: 88%

Se identifica con la difracción en polvo de rayos X con polimorfo A de Ibandronato cristalino. (Figura 1)

35

Ejemplo 5

Preparación de polimorfo A de Ibandronato cristalino

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

Rendimiento: 90%

Se identifica con la difracción en polvo de rayos X con polimorfo A de Ibandronato cristalino. (Figura 1)

50

Ejemplo 6

Preparación de polimorfo A de Ibandronato cristalino (templado)

30 g de Ibandronato recién precipitado obtenido de acuerdo con el ejemplo de referencia 2, pero directamente utilizado después de filtración sin secado y verificado como polimorfo B (contenido de humedad aproximadamente 10%, se secó la muestra verificada como el polimorfo B) se calentaron durante 45 min a 60°C y 60 mbar hasta que se evapora la acetona, seguido por templado a 60°C y 900 mbar durante 19 horas y secado a 60°C y 40 mbar durante 9 horas bajo movimiento rotativo.

Rendimiento: cuantitativo

60 Se identifica con la difracción en polvo de rayos X con polimorfo A de Ibandronato cristalino. (contenido de polimorfo B: 19%)

Ejemplo 7

Preparación de polimorfo A de Ibandronato cristalino

65

ES 2 712 644 T3

5 Se suspendieron 30 g polimorfo B de Ibandronato cristalino obtenido de acuerdo con el ejemplo de referencia 2 en una mezcla de 95.4 ml de agua desmineralizada y 103.4 ml de acetona a 20°C. La suspensión se calentó a 60°C en 1 hora, se agitó durante 15 min., se enfrió a 20°C en 1 hora y se agitó durante 5 min. 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 en un vacío desde 150 hasta 20 mbar a 60°C.

Identificación con difracción en polvo de rayos x como polimorfo A de Ibandronato cristalino (contenido de polimorfo B: 23 %).

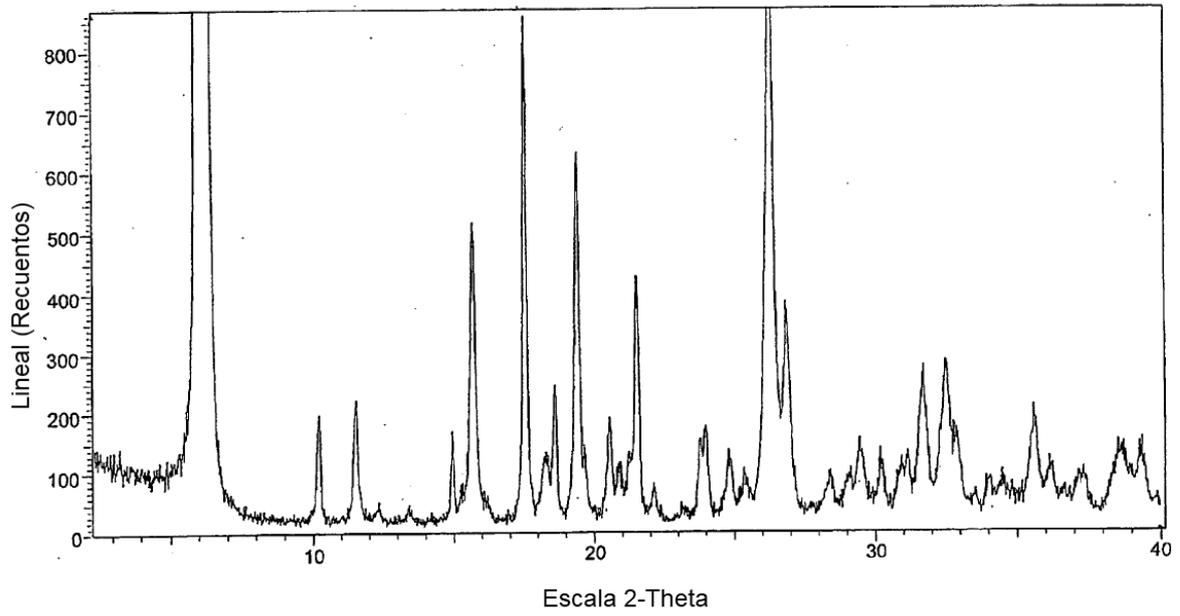
REIVINDICACIONES

- 5 1. Un polimorfo cristalino de ácido 3-(N-metil-N-pentil)amino-1-hidroxiopropano-1,1-difosfónico, monohidrato de sal de monosodio (Ibandronato) que se caracteriza por un patrón de difracción en polvos de rayos X (radiación de CuK α) que tiene picos característicos expresados en ángulo 2-theta a aproximadamente (\pm 0.2 grados)

Ángulo 2-theta
10.2°
11.5°
15.7°
19.4°
26.3°

- 10 para uso en el tratamiento y/o prevención de enfermedades que se asocian con enfermedad metabólica ósea y del calcio.
2. El polimorfo cristalino para uso de acuerdo con la reivindicación 1 en el tratamiento y/o prevención de osteoporosis o enfermedad de Paget.

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



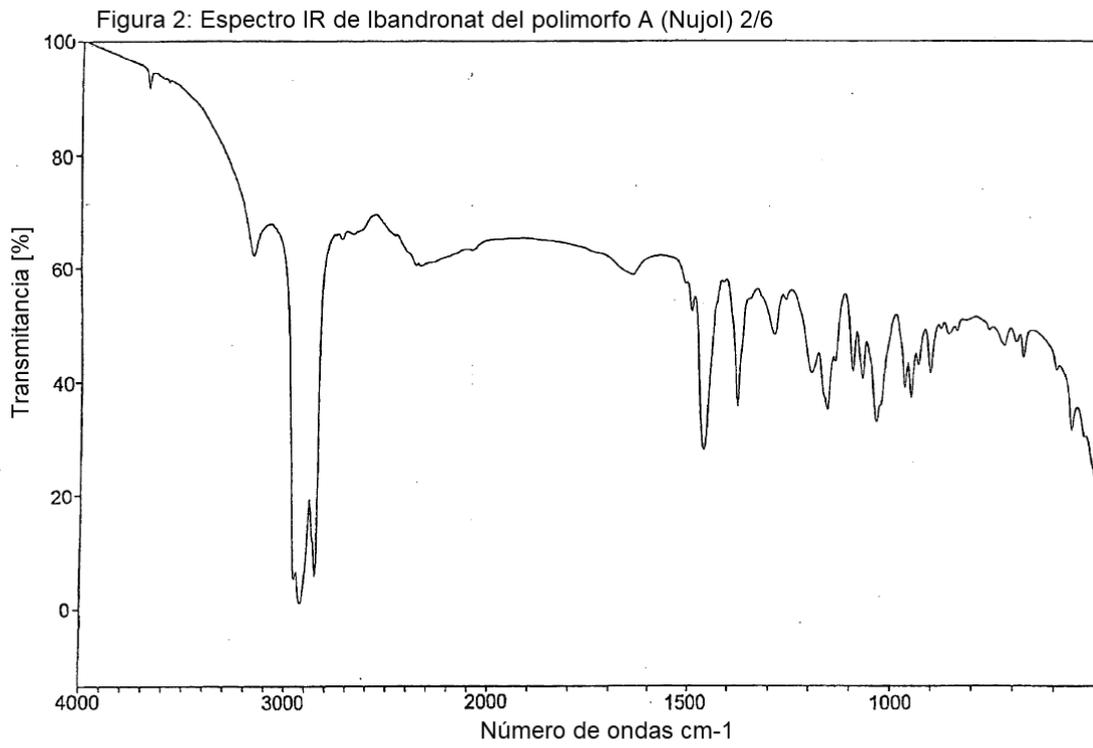


Figura 3: Espectro Raman de Ibandronat del polimorfo A 3/6

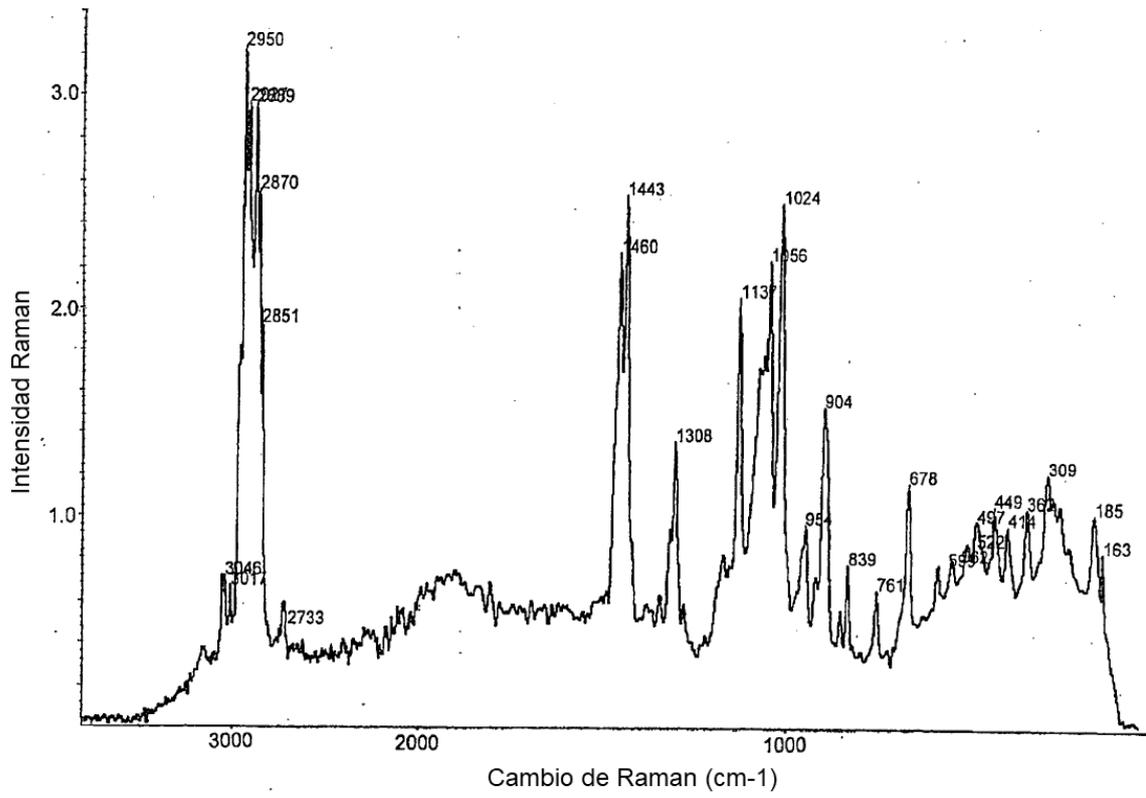


Figura 4: Patrón de difracción de rayos X del polimorfo B 4/6

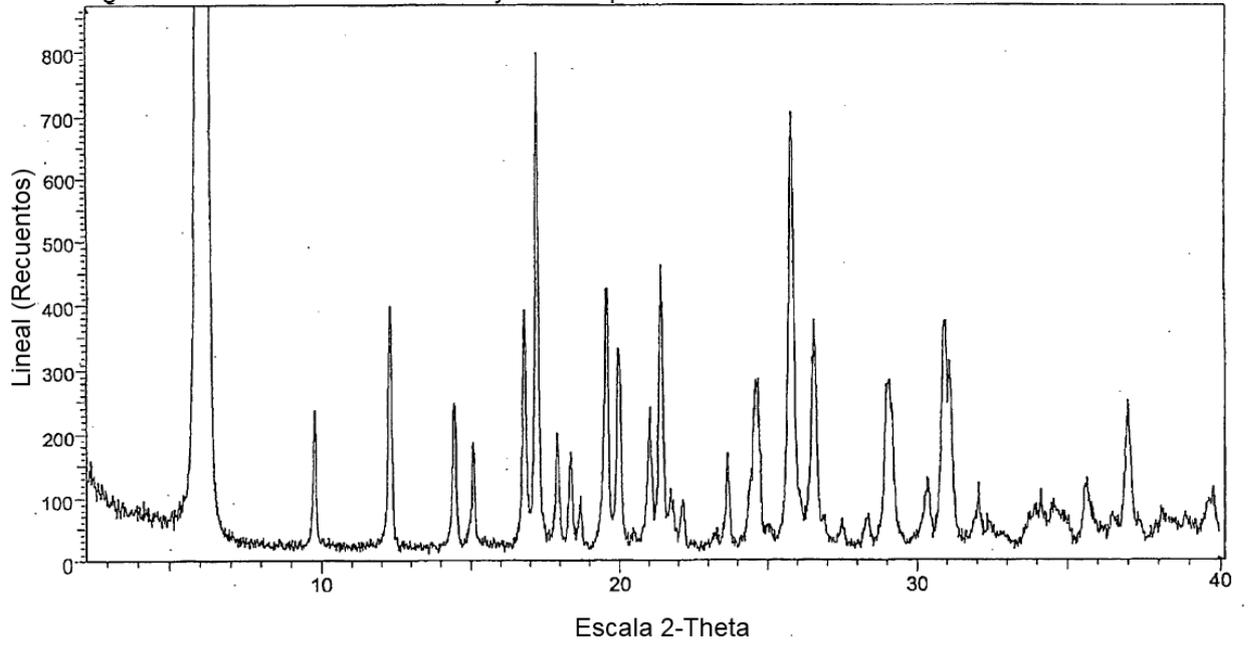


Figura 5: Espectro IR de Ibandronat del polimorfo B (Nujol) 5/6

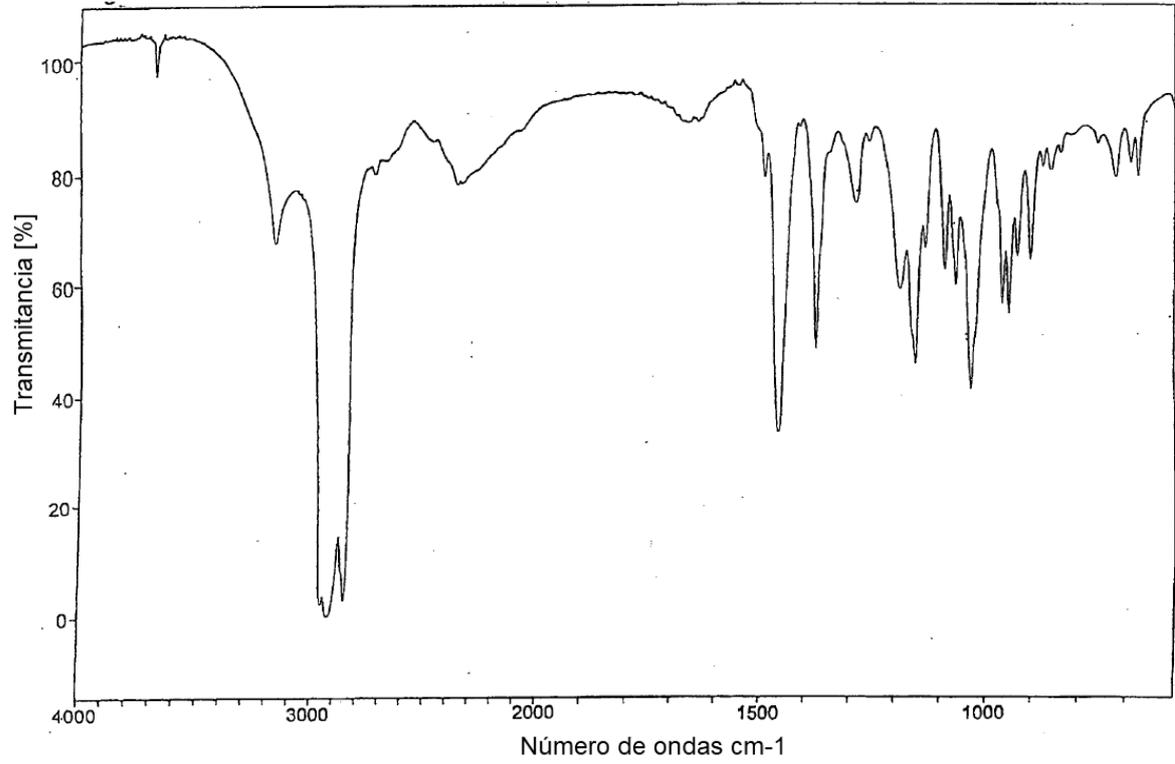


Figura 6: Espectro Raman de Ibandronat del polimorfo B 6/6

