

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 428 699**

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: **24.10.2008 E 08841088 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **10.07.2013 EP 2212338**

54 Título: **Formas polimórficas de ibandronato de sodio y procedimientos para la preparación del mismo**

30 Prioridad:

26.10.2007 EP 07119358

20.05.2008 EP 08156592

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

08.11.2013

73 Titular/es:

**CHEMO IBÉRICA, S.A. (100.0%)
GRAN VÍA DE CARLOS III, 98, 7ª
08028 BARCELONA, ES**

72 Inventor/es:

**VENTIMIGLIA, GIANPIERO;
MAGRONE, DOMENICO y
CASTALDI, GRAZIANO**

74 Agente/Representante:

ZEA CHECA, Bernabé

ES 2 428 699 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

Formas polimórficas de ibandronato de sodio y procedimientos para la preparación del mismo

5 Campo de la invención

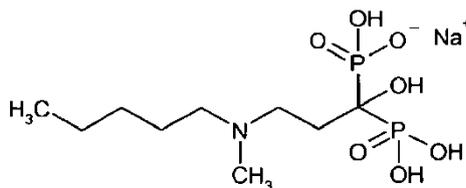
[0001] La presente invención se refiere a nuevas formas polimórficas de ibandronato de sodio, a procedimientos para prepararlas, a composiciones farmacéuticas que las contienen, además de a su uso.

10 Antecedentes de la invención

[0002] El ibandronato de sodio es un derivado de bifosfonato que contiene nitrógeno de tercera generación caracterizado por una cadena lateral de amina terciaria alifática.

- 15 **[0003]** El ibandronato de sodio es uno de los fármacos antirresortivos más potentes que inhiben directamente la actividad de osteoclastos, presentando una alternativa farmacológica a controlar la hipercalcemia. El ibandronato de sodio se une a hidroxapatita en huesos calcificados, haciéndolos resistentes a la disolución hidrolítica por fosfatasas, inhibiendo así tanto la resorción ósea normal como la anormal. Este fármaco aumenta la masa ósea y disminuye el riesgo de fracturas y está, por tanto, particularmente adaptado a enfermedades óseas y trastornos
- 20 metabólicos del calcio tales como osteoporosis, osteólisis, enfermedad de Paget, enfermedad de Bechterew, metástasis óseas, urolitiasis, osificaciones heterotrópicas, artritis reumatoide, osteoartritis y artrosis degenerativa.

[0004] El ibandronato de sodio es un compuesto de fórmula (I)



25

(I)

- [0005]** [sal monosódica del ácido 3-(N-metil-N'-pentil)-amino-1-hidroxiopropano-1,1-difosfónico], que se describe en la patente US 4.927.814. Se comercializa bajo el nombre Boniva® para el tratamiento de trastornos óseos tales como hipercalcemia de tumor maligno, osteólisis, enfermedad de Paget, osteoporosis y enfermedad ósea
- 30 metastásica. El ibandronato de sodio también se comercializa en Europa bajo el nombre Bondronat®.

[0006] La presente invención se refiere a nuevas formas polimórficas de ibandronato de sodio y a procedimientos para la preparación de las mismas.

- 35 **[0007]** El polimorfismo es la propiedad de algunas moléculas y complejos moleculares para adoptar más de una forma cristalina o amorfa en el estado sólido. Se conocen sustancias que solo aparecen en una forma monocristalina; además, sin embargo, también hay sustancias que pueden formar dos, tres o incluso más modificaciones cristalinas polimórficas. En general, el polimorfismo se produce por la capacidad de la molécula de una sustancia a cambiar su conformación o a formar diferentes interacciones intermoleculares e intramoleculares,
- 40 particularmente enlaces de hidrógeno, que se refleja en diferentes disposiciones de átomos en las redes cristalinas de diferentes polimorfos. Por consiguiente, los polimorfos son sólidos distintos que comparten la misma fórmula molecular, que tienen distintas propiedades físicas ventajosas y/o desventajosas en comparación con otras formas en la familia del polimorfo.

- 45 **[0008]** La morfología y polimorfología de sustancias activas organoquímicas es de gran importancia para el desarrollo químico y farmacéutico de las mismas.

[0009] El polimorfismo relevante de una sustancia organoquímica es siempre impredecible respecto al número de modificaciones cristalinas, la estabilidad de las mismas y su comportamiento en un organismo vivo.

50

- [0010]** Los diferentes polimorfos de una sustancia poseen diferentes energías de la red cristalina y así muestran diferentes propiedades físicas del estado sólido tales como forma, densidad, punto de fusión, color, estabilidad, tasa de disolución, facilidad de molienda, granulación, compactación, etc. Estas diferencias en la morfología y polimorfismo pueden tener drásticos efectos sobre la fluidez del sólido molido (la fluidez afecta la facilidad con la que el material se manipula durante el procesamiento en un producto farmacéutico; cuando las partículas del compuesto
- 55 en polvo no fluyen alrededor de las otras fácilmente, un especialista en formulación debe necesitar el uso de deslizantes), desarrollo, estabilidad durante el transporte y estabilidad durante el almacenamiento de las formas de

administración individuales, sobre la capacidad para producir diferentes formas de administración, sobre su aplicación, sobre la solubilidad en disolventes polares o no polares, próticos o apróticos, sobre la solubilidad en disolución acuosa, sobre la solubilidad en los jugos gástricos, sobre la solubilidad en suero de la sangre, y finalmente sobre la biodisponibilidad. La tasa de disolución de un principio activo en un líquido del estómago del paciente puede tener consecuencias terapéuticas, ya que impone un límite superior a la tasa a la que un principio activo administrado por vía oral puede llegar a la circulación sanguínea del paciente. La tasa de disolución también es una consideración en la formulación de jarabes, elixires y otros medicamentos líquidos. Otras propiedades importantes de formas polimórficas se refieren a la facilidad de procesamiento de la forma en dosificaciones farmacéuticas, como la tendencia de una forma en polvo o granulada a fluir y las propiedades superficiales que determinan si los cristales de la forma se adherirán o no entre sí cuando se compacten en un comprimido. La forma polimórfica puede dar lugar a comportamientos térmicos diferentes a los del material amorfo u otra forma polimórfica. El comportamiento térmico se mide en el laboratorio por técnicas tales como punto de fusión capilar, calorimetría diferencial de barrido (DSC) y puede usarse para distinguir algunas formas polimórficas de otras. Una forma polimórfica particular puede también dar lugar a distintas propiedades espectroscópicas que pueden ser detectables por difracción de rayos X de polvo (XRPD).

[0011] Generalmente, el sólido cristalino tiene estabilidad química y física mejorada con respecto a la forma amorfa, y formas con baja cristalinidad. También pueden presentar solubilidad mejorada, higroscopicidad, propiedades a granel y/o fluidez. Lo mismo también aplica respecto a las propiedades físicas y químicas del ibandronato de sodio.

[0012] Se ha encontrado que el ibandronato de sodio puede existir en diversos polimorfos.

[0013] Según las solicitudes de patente WO-A-2006081962 y WO-A-2006081963 se describieron dos formas cristalinas de ibandronato de sodio, sal monohidratada, designadas en el presente documento formas A y B.

[0014] La solicitud de patente WO-A-2006024024 se refiere a formas amorfas y cristalinas sólidas de ibandronato de sodio (designadas en el presente documento las formas cristalinas C, D, E, F, G, H, J, K, K2, K3, Q, Q1, Q2, Q3, Q4, Q5, Q6, QQ, R, S, T) y a procedimientos para la preparación de las mismas, siendo algunas formas de ellas solvatos. La forma C pueden existir como monoetanolato, la forma E pueden existir como hemibutanolato, las formas R y S pueden existir como hemietanolato.

[0015] La solicitud de patente WO-A-2007074475 se refiere a nuevas formas polimórficas de ibandronato de sodio monohidratado y a procedimientos para su preparación. Las nuevas formas cristalinas se designan la forma I y la forma II, y el ibandronato de sodio amorfo monohidratado forma III.

[0016] El descubrimiento de nuevas formas polimórficas de un compuesto farmacéuticamente útil proporciona una nueva oportunidad para mejorar las características de rendimiento de un producto farmacéutico. Extiende el repertorio de materiales que tienen disponible un científico de formulación para diseñar una forma de dosificación farmacéutica, o un fármaco con un perfil de liberación dirigida, u otras características deseadas, tales como fluidez y tasa adecuada de disolución en fluido acuoso. Por tanto, se desea la preparación de nuevas formas cristalinas de ibandronato de sodio.

[0017] Un objetivo de la presente invención es proporcionar nuevas formas cristalinas polimórficas de ibandronato de sodio, procedimientos para prepararlas, composiciones farmacéuticas que las contienen, además de su uso.

Resumen de la invención

[0018] La presente invención proporciona ibandronato de sodio en nuevas formas cristalinas designadas forma ϵ y forma ξ (zeta).

[0019] En un aspecto, la invención proporciona una nueva forma cristalina polimórfica de ibandronato de sodio, designada en el presente documento la forma ϵ . La forma cristalina ϵ de ibandronato de sodio se caracteriza por un patrón de XRPD en el que los picos más importantes son los siguientes:

2 θ (grados) ($\pm 0,2^\circ$)	I/Imáx (%)
4,9	100,0
6,0	8,8
9,9	0,5
11,0	0,5
13,6	0,4
14,0	0,5

2 θ (grados) ($\pm 0,2^\circ$)	I/Imáx (%)
16,0	0,2
17,1	0,8
18,6	0,9
19,4	0,7
19,9	1,2
22,1	0,4
23,8	0,4
24,7	0,5
25,9	0,7
26,5	0,5
28,0	0,5
28,4	0,6
30,3	0,7
34,9	0,3
36,3	0,7

que tiene un patrón de difracción de rayos X de polvo como se muestra en la Figura 1, en el que dicha forma cristalina es un hemisolvato de 2-propanol y un hemihidrato.

- 5 **[0020]** En otro aspecto, la invención proporciona una nueva forma cristalina polimórfica de ibandronato de sodio, designada en el presente documento la forma zeta. La forma cristalina zeta de ibandronato de sodio se caracteriza por un patrón de XRPD que comprende los siguientes picos:

2 θ (grados) ($\pm 0,2^\circ$)	I/Imáx (%)
6,2	100
12,3	1
14,5	1
15,1	1
16,9	2
17,3	2
18,0	1
19,6	1
20,0	1
21,1	1
21,5	1
24,7	2
25,9	5
26,7	2
27,6	1
29,2	2
31,0	4
34,6	1
37,2	3

- 10 **[0021]** caracterizada por un patrón de difracción de rayos X de polvo como se muestra en la Figura 2 y en el que dicha forma es un hemihidrato.

[0022] La forma ε es una forma de solvato estable, permitiendo el aislamiento y purificación de ibandronato de sodio con alto rendimiento. La forma hemihidratada zeta es una forma cristalina estable que puede obtenerse a partir de la forma de solvato correspondiente sin fenómenos degenerativos. La nueva forma zeta resultó ser más útil para

la formulación. El solvato ϵ es útil para preparar dicha forma.

[0023] En otro aspecto, la invención proporciona un procedimiento para preparar la forma cristalina ϵ de ibandronato de sodio que comprende las etapas de:

5

- a) suspender ibandronato de sodio en una mezcla de agua y 2-propanol;
- b) calentar la suspensión con el fin de obtener una disolución transparente;
- c) enfriar la disolución con el fin de cristalizar un sólido;
- d) recuperar la forma cristalina.

10

[0024] En otro aspecto, la invención proporciona un procedimiento para preparar la forma cristalina zeta de ibandronato de sodio que comprende la etapa de someter a reflujo la forma ϵ en acetona con 5-6% (v/v) de agua. En otro aspecto, la invención proporciona un procedimiento para preparar la forma cristalina zeta de ibandronato de sodio que comprende:

15

- a) someter a reflujo en 2-propanol una forma cristalina ϵ ,
- b) enfriar el sistema para precipitar un sólido,
- c) aislar el sólido,
- d) secar a una temperatura comprendida en el intervalo de 135-140 °C a presión reducida para convertir en la forma zeta.

20

[0025] En otro aspecto, la invención proporciona una forma cristalina zeta de ibandronato de sodio para su uso como medicamento.

25 **[0026]** En otro aspecto, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende la forma cristalina zeta de ibandronato de sodio, opcionalmente junto con al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

Breve descripción de los dibujos

30 **[0027]**

La Figura 1 proporciona un patrón de XRPD característico de la forma cristalina ϵ de ibandronato de sodio.
 La Figura 2 proporciona un patrón de XRPD característico de la forma cristalina zeta de ibandronato de sodio.
 La Figura 3 proporciona una curva de DSC característica de la forma cristalina zeta de ibandronato de sodio.
 Muestra una primera transición a 172 °C, con una entalpía global (endotérmica) de 9,0 J/gramo y una segunda transición con dos picos próximos a 183 y 188 °C, con una entalpía global (endotérmica) de 32 J/gramo.
 La Figura 4 proporciona una fotografía microscópica de cristales de la forma zeta de ibandronato de sodio. El cristal medido tiene las siguientes dimensiones 34,5 μm x 11,0 μm .

35

40 Descripción detallada de la invención

[0028] Todos los términos como se usan en el presente documento en la presente solicitud, a menos que se establezca de otro modo, deben entenderse en su significado normal como se conoce en la técnica. Otras definiciones más específicas para ciertos términos como se usan en la presente solicitud son como se exponen más adelante y pretenden aplicarse uniformemente durante toda la memoria descriptiva y reivindicaciones, a menos que una definición expuesta expresamente de otro modo proporcione una definición más amplia.

45

[0029] El término "aproximadamente" engloba el intervalo de error experimental que normalmente puede producirse en una medición.

50

[0030] El término "excipiente" en el presente documento significa cualquier sustancia, no en sí misma un agente terapéutico, usada como excipiente o vehículo para la administración de un agente terapéutico a un sujeto o añadida a una composición farmacéutica para mejorar sus propiedades de manipulación o almacenamiento o para permitir o facilitar la formación de una unidad de dosis de la composición en un artículo discreto tal como un comprimido, cápsula, píldora, polvo, gránulo, sedimento, pastilla para chupar, pastilla, elixir, jarabe, disolución, suspensión, emulsión, gota, loción, espray, tintura, crema, pomada, gel, ungüento, supositorio y dispositivos transdérmicos para administraciones oral, enteral, parenteral o tópica.

55

[0031] El término "formas de dosificación unitaria" se refiere a unidades físicamente discretas adecuadas como dosificaciones unitarias para sujetos humanos y otros mamíferos, conteniendo cada unidad una cantidad predeterminada de material activo calculada para producir el efecto terapéutico deseado, en asociación con un excipiente farmacéutico adecuado.

60

[0032] Los presentes inventores han encontrado ahora sorprendentemente que el ibandronato de sodio puede

prepararse de un modo que produzca nuevas formas polimórficas que son desconocidas hasta la fecha. Las nuevas formas polimórficas se han designado las formas ε y ξ (zeta) de ibandronato de sodio. Se encuentra que estas nuevas formas de ibandronato de sodio son estables a temperatura ambiente, reproducibles y adecuadas para preparaciones farmacéuticas. Pueden prepararse con procedimientos eficaces y económicos particularmente adecuados para preparación a gran escala.

[0033] Se usó análisis de XRPD para caracterizar formas polimórficas de ibandronato de sodio.

[0034] El análisis de XRPD se realizó en un difractómetro de estructuras APD 2000 Itai a temperatura ambiente, usando un tubo de $\text{CuK}\alpha$ (40 kV, 30 mA, $\lambda = 1,5418 \text{ \AA}$) como fuente de rayos X. La colección de datos se hizo en modo de barrido de etapas de 2θ , a una velocidad de barrido de $0,02^\circ/\text{s}$ (del $0,04\%$ para la forma zeta) en el intervalo de 3° a 40° en 2θ . Se molieron con exactitud muestras de aproximadamente 100 mg y se dispusieron sobre un muestreador de aluminio.

[0035] Se realizó DSC (calorimetría diferencial de barrido) con muestra mantenida en un crisol de aluminio ventilado y se analizó a una tasa de calentamiento de 10°C por minuto.

[0036] Las formas cristalinas de la presente invención pueden recuperarse mediante procedimientos muy conocidos para aquellos expertos en la materia para la separación del sólido cristalizado de las aguas de cristalización, por ejemplo, por filtración, con o sin la ayuda de presión y/o vacío, o por centrifugación, o por decantación. El sólido recogido se lava con al menos un disolvente y se seca mediante medios convencionales.

[0037] La nueva forma cristalina ε de ibandronato de sodio tiene un patrón de XRPD como se representa en la Figura 1. Los picos más importantes del patrón de XRPD de la forma ε son los siguientes:

25

2θ (grados) ($\pm 0,2^\circ$)	I/Imáx (%)
4,9	100,3
6,0	8,8
9,9	0,5
11,0	0,5
13,6	0,4
14,0	0,5
16,0	0,2
17,1	0,8
18,6	0,9
19,4	0,7
19,9	1,2
22,1	0,4
23,8	0,4
24,7	0,5
25,9	0,7
26,5	0,5
28,0	0,5
28,4	0,6
30,3	0,7
34,9	0,3
36,3	0,7

[0038] En otro aspecto, la invención proporciona un procedimiento para la preparación de la forma ε de ibandronato de sodio que comprende las etapas de:

- 30 a) suspender ibandronato de sodio en una mezcla de agua y 2-propanol. Preferentemente, el agua y el 2-propanol están en una relación de aproximadamente 1:3 a aproximadamente 1:5 volumen/volumen. Preferentemente, el ibandronato de sodio está en una relación de aproximadamente 1:4 a aproximadamente 1:6 peso/volumen con respecto a agua;
- 35 b) calentar la suspensión con el fin de disolver completamente el ibandronato de sodio. Preferentemente, la mezcla se calienta a una temperatura comprendida en un intervalo de aproximadamente 80°C a

aproximadamente 100 °C;

c) enfriar la disolución a una temperatura adecuada con el fin de cristalizar un sólido. Una temperatura adecuada está comprendida en un intervalo de aproximadamente 5 °C a aproximadamente 25 °C; preferentemente, la temperatura está comprendida en un intervalo de aproximadamente 10 °C a

5 aproximadamente 20 °C; más preferentemente, la temperatura es aproximadamente 15 °C;

d) recuperar la forma cristalina.

[0039] La nueva forma cristalina zeta tiene un patrón de XRPD como se representa en la Figura 2. La forma zeta puede aislarse con un contenido de agua del 2,4-2,8% (determinado por el método de Karl Fischer), que se
10 corresponde con un hemihidrato. Si se expone a humedad atmosférica, la forma zeta puede captar agua a un contenido del 3,5-3,8%, que no muestra cambio en su patrón de XRPD. Una explicación probable para este comportamiento es que la estructura cristalina puede acomodar agua libremente unida adicional. La forma zeta muestra una curva de DSC como se representa en la Figura 3. La DSC de la forma zeta se caracteriza adicionalmente por un pico endotérmico a aproximadamente 172 °C y dos picos endotérmicos próximos a
15 aproximadamente 183 °C y 188 °C.

[0040] La forma zeta ha mostrado estabilidad en estudios de estabilidad preliminares. La forma zeta cristaliza en forma de pequeñas agujas y placas. Ventajosamente, debido a su morfología, la forma zeta puede ser más fácil de filtrar y más segura de manipular y guardar.

[0041] La forma cristalina zeta de ibandronato de sodio puede obtenerse mediante un procedimiento que comprende la etapa de someter a reflujo la forma ϵ en acetona con 5-6% (v/v) de agua. El sistema se deja enfriar preferentemente para aislar un sólido. El sólido puede secarse a presión reducida para convertir en la forma zeta.

25 [0042] La forma cristalina zeta de ibandronato de sodio también puede obtenerse mediante un procedimiento que comprende:

a) someter a reflujo en 2-propanol una forma cristalina ϵ ,

b) enfriar el sistema para precipitar un sólido,

30 c) aislar el sólido,

d) secar a una temperatura comprendida en el intervalo de 135-140 °C a presión reducida para convertir en la forma zeta.

[0043] Un experto en la materia apreciará que ajustando concentración, temperatura y tiempo puede optimizarse el
35 rendimiento de formas cristalinas ϵ y zeta de ibandronato de sodio.

[0044] Como se ha mencionado anteriormente, el compuesto de la invención tiene propiedades terapéuticas útiles.

[0045] En otro aspecto, la invención proporciona la forma cristalina zeta para su uso como un medicamento.

40 [0046] La forma zeta de ibandronato de sodio puede administrarse por sí misma o, preferentemente, como una composición farmacéutica.

[0047] En otro aspecto, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende la forma cristalina
45 zeta, opcionalmente junto con al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

[0048] Las formas polimórficas pueden usarse como componentes individuales o mezclas.

[0049] Los excipientes incluyen, a modo de ilustración y no limitación, diluyentes, cargas, aglutinantes, disgregantes, inhibidores de la disgregación, aceleradores de la absorción, aglutinantes, vehículos, agentes de suspensión/dispersantes, formadores de película/recubrimientos, adhesivos, antiadherentes, agentes humectantes, lubricantes, deslizantes, conservantes, sorbentes, agentes tensioactivos, sustancias añadidas para enmascarar o
50 contrarrestar un sabor u olor desagradable, aromatizantes, colorantes, fragancias, agentes aromatizantes, edulcorantes y sustancias añadidas para mejorar el aspecto de la composición.

[0050] Un experto en la materia conoce una variedad completa de tales compuestos de excipientes adecuados para formular una composición farmacéutica. La elección del excipiente dependerá a un gran grado de factores tales como el modo particular de administración, el efecto del excipiente sobre la solubilidad y estabilidad, y la naturaleza de la forma de dosificación.

60 [0051] Una forma cristalina zeta de ibandronato de sodio, junto con un excipiente convencionalmente empleado, puede disponerse en forma de composiciones farmacéuticas y dosificaciones unitarias de las mismas, y en tal forma puede emplearse como sólidos, tales como comprimidos, cápsulas, píldoras, polvos, gránulos, pellas, pastillas para chupar, pastillas, o líquidos tales como disoluciones, suspensiones, emulsiones, gotas, lociones, esprays, tinturas,
65 jarabes, elixires, o cápsulas llenas con los mismos, todos para uso oral, o en forma de disoluciones inyectables

estéres para uso parenteral (incluyendo subcutáneo, intramuscular e intravenosa), o en forma de supositorios para uso rectal, o en forma de cremas, pomadas, geles, ungüentos para uso tópico y otras formas adecuadas para la administración inhaladora o transdérmica. Tales composiciones farmacéuticas y formas de dosificación unitaria de las mismas pueden comprender componentes en proporciones convencionales, con o sin compuestos o principios 5 activos adicionales, y tales formas de dosificación unitaria pueden contener cualquier cantidad eficaz adecuada del principio activo proporcional al intervalo de dosificación diario previsto a emplear.

[0052] Las composiciones farmacéuticas que contienen una forma cristalina zeta de ibandronato de sodio pueden prepararse de un modo muy conocido en la ciencia farmacéutica y comprender al menos un compuesto activo. 10 Generalmente, los compuestos de la presente invención se administran en una cantidad farmacéuticamente eficaz. La cantidad del compuesto realmente administrada se determinará normalmente por un médico en vista de las circunstancias relevantes, que incluyen la afección que va a tratarse, la vía de administración elegida, el presente compuesto administrado, la edad, peso y respuesta del paciente individual, la gravedad de los síntomas del paciente, y similares.

15 **[0053]** Las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden administrarse mediante una variedad de vías que incluyen oral, rectal, parenteral (incluyendo subcutánea, intravenosa, intramuscular), tópica, transdérmica, oftálmica y intranasal. Las composiciones para administración por vía oral pueden tomar la forma de disoluciones o suspensiones líquidas a granel, o polvos a granel. Más comúnmente, sin embargo, las composiciones se presentan 20 en formas de dosificación unitaria para facilitar la precisa dosificación. Formas de dosificación unitaria típicas incluyen ampollas o jeringuillas previamente medidas precargadas de las composiciones líquidas o píldoras, comprimidos, cápsulas, polvos, gránulos, pellas, pastillas para chupar, pastillas, supositorios o similares en el caso de composiciones sólidas. En tales composiciones, una forma cristalina zeta de ibandronato de sodio es normalmente un componente minoritario (de aproximadamente el 0,1 a aproximadamente el 50% en peso o 25 preferentemente de aproximadamente el 1 a aproximadamente el 40% en peso), siendo el resto diversos vehículos o excipientes y adyuvantes de procesamiento útiles para formar la forma de dosificación deseada.

[0054] Formas sólidas pueden incluir, por ejemplo, cualquiera de los siguientes componentes, o compuestos de una naturaleza similar: un aglutinante tal como materiales derivados de celulosa como sales de celulosa en polvo, 30 celulosa microcristalina, celulosa microfina, metilcelulosa, etilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, carboximetilcelulosa y otras celulosas sustituidas y sin sustituir, goma tragacanto o gelatina; un excipiente tal como almidón o lactosa, un agente de disgregación tal como ácido algínico, primogel o almidón de maíz; un lubricante, tal como estearato de magnesio, aceite de ricino hidrogenado, polietilenglicol; un deslizante tal como dióxido de silicio coloidal; un edulcorante tal como sorbitol, sacarosa, aspartamo o sacarina; o un 35 aromatizante tal como maltol, vainillina, mentol, ácido cítrico, menta, salicilato de metilo o aromatizante de naranja.

[0055] Formas líquidas adecuadas para administración por vía oral pueden incluir un vehículo acuoso o no acuoso adecuado con tampones, agentes de suspensión y dispersantes, colorantes, aromas y similares.

40 **[0056]** Las composiciones inyectables se basan normalmente en solución salina estéril inyectable o solución salina tamponada con fosfato u otros vehículos inyectables conocidos en la técnica. Como se ha mencionado anteriormente, una forma cristalina zeta de ibandronato de sodio en tales composiciones es normalmente un componente minoritario, siendo el resto vehículo inyectable y similares.

45 **[0057]** Los componentes anteriormente descritos para composiciones administradas por vía oral o inyectables son simplemente representativos. Materiales adicionales, además de técnicas de procesamiento y similares, se explican en la Parte 5 de Remington's Pharmaceutical Sciences, 20ª edición, 2000, Merck Publishing Company, Easton, Pensilvania, que se incorpora en el presente documento por referencia. Una forma cristalina zeta de ibandronato de sodio de la presente invención también puede administrarse en formas de liberación sostenida o de sistemas de 50 administración de fármaco de liberación sostenida. También puede encontrarse una descripción de materiales de liberación sostenida representativos en los materiales incorporados en Remington's Pharmaceutical Sciences.

[0058] Aunque la presente invención se ha descrito en términos de sus realizaciones específicas, ciertas modificaciones y equivalentes serán evidentes para aquellos expertos en la materia y están incluidas dentro del 55 alcance de la presente invención.

[0059] A continuación, la presente invención debe ilustrarse por medio de algunos ejemplos, que no deben interpretarse que se consideran limitantes del alcance de la invención.

60 Ejemplo 1

Preparación de la forma ϵ de ibandronato de sodio

[0060] Se suspendió ibandronato de sodio (20 g) a 20 °C en un matraz redondo que contiene agua (100 ml) y 2- 65 propanol (130 ml). Mientras se agitaba, la mezcla se calentó a 85 °C hasta que se obtuvo una disolución

transparente. Seguidamente, el sistema se enfrió a 15 °C y el sólido resultante se filtró, se lavó con 2-propanol y se secó a presión reducida a 50 °C. Se obtuvo la forma ϵ de ibandronato de sodio (19 g), que tiene un patrón de XRPD como se ha representado sustancialmente en la Figura 1.

5 Ejemplo 2

Preparación de la forma zeta de ibandronato de sodio (hemihidrato)

10 **[0061]** Se suspendió la forma ϵ de ibandronato de sodio (isopropanol 9,5%; KF 2,0%; ensayo 88,3% en base seca; 42,2 g, 0,1088 moles) en 210 ml de acetona que contenía 5-6% v/v de agua. La mezcla se calentó con agitación a temperatura de reflujo (aproximadamente 56 °C) y se mantuvo en estas condiciones durante 4-6 horas. El sistema se dejó enfriar espontáneamente hasta temperatura ambiente. El sólido así obtenido se filtró y se lavó con acetona obteniendo producto húmedo (54 g). Después de secar a presión reducida a 40-50 °C a peso constante se proporcionó la forma zeta de ibandronato de sodio hemihidratado (36,0 g; KF 2,7%; rendimiento del 94,1%), que
15 tiene un XRPD como se ha representado sustancialmente respectivamente en la Figura 2.

Ejemplo 3

Preparación de la forma zeta de ibandronato de sodio (hemihidrato)

20 **[0062]** Se sometió la forma ϵ de ibandronato de sodio (isopropanol 9,5%; KF 2,0%; ensayo 88,3% en base seca) a reflujo en 2-propanol. Después de la filtración y secado a 135-140 °C a presión reducida se proporcionó la forma zeta de ibandronato de sodio hemihidratada (KF 2,4%), que tiene un XRPD como se ha representado sustancialmente respectivamente en la Figura 2.

25

Ejemplo 4

Estudios de estabilidad preliminares de la forma zeta de ibandronato de sodio (hemihidratada)

30 **[0063]** La forma zeta de ibandronato de sodio se dispuso bajo las siguientes condiciones:

- estrés térmico a 70 - 75 °C a presión reducida en un horno
- una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente
- en una bolsa de polietileno cerrada herméticamente a temperatura ambiente.

35

[0064] Después de una semana bajo dichas condiciones no se observó cambio en sus patrones de XRPD.

REIVINDICACIONES

1. Forma cristalina de ibandronato de sodio (forma zeta) que tiene un patrón de XRPD que comprende los siguientes picos:

5

2θ (grados) (± 0,2°)	I/Imáx (%)
6,2	100
12,3	1
14,5	1
15,1	1
16,9	2
17,3	2
18,0	1
19,6	1
20,0	1
21,1	1
21,5	1
24,7	2
25,9	5
26,7	2
27,6	1
29,2	2
31,0	4
34,6	1
37,2	3

donde dicha forma es un hemihidrato.

2. Forma cristalina según la reivindicación 1, **caracterizada por** una curva de DSC que muestra un pico endotérmico a aproximadamente 172 °C y dos picos endotérmicos próximos a aproximadamente 183 °C y 188 °C.

10

3. Forma cristalina según la reivindicación 1 para su uso como medicamento.

4. Composición farmacéutica que comprende la forma cristalina según la reivindicación 1, opcionalmente junto con al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

15

5. Forma cristalina de ibandronato de sodio (forma ε) que tiene un patrón de difracción de rayos X de polvo en el que los picos más importantes son los siguientes:

2θ (grados) (± 0,2°)	I/Imáx (%)
4,9	100,0
6,0	8,8
9,9	0,5
11,0	0,5
13,6	0,4
14,0	0,5
16,0	0,2
17,1	0,8
18,6	0,9
19,4	0,7
19,9	1,2
22,1	0,4

23,8	0,4
24,7	0,5
25,9	0,7
26,5	0,5
28,0	0,5
28,4	0,6
30,3	0,7
34,9	0,3
36,3	0,7

donde dicha forma cristalina es un hemisolvato de 2-propanol y un hemihidrato.

- 5 6. Procedimiento para preparar la forma cristalina según la reivindicación 5, que comprende las etapas de:
- a) suspender ibandronato de sodio en una mezcla de agua y 2-propanol;
 - b) calentar la suspensión con el fin de obtener una solución transparente;
 - c) enfriar la disolución con el fin de cristalizar un sólido;
 - d) recuperar la forma cristalina.
- 10 7. El procedimiento según la reivindicación 6, donde en la etapa a) el agua y el 2-propanol están en una relación de aproximadamente 1:3 a aproximadamente 1:5 volumen/volumen.
- 15 8. El procedimiento según la reivindicación 6, donde en la etapa a) el ibandronato de sodio está en una relación de aproximadamente 1:4 a aproximadamente 1:6 peso/volumen con respecto al agua.
9. Procedimiento según la reivindicación 6, donde en la etapa b) la suspensión se calienta a una temperatura comprendida en un intervalo de aproximadamente 80 a aproximadamente 100 °C.
- 20 10. Un procedimiento para preparar la forma cristalina según la reivindicación 1, que comprende la etapa de someter a reflujo en acetona con un 5-6% (v/v) de agua una forma cristalina ϵ según la reivindicación 5.
11. Un procedimiento para preparar la forma cristalina según la reivindicación 1, que comprende:
- 25 a) someter a reflujo en 2-propanol una forma cristalina ϵ según la reivindicación 5,
 - b) enfriar el sistema para precipitar un sólido,
 - c) aislar el sólido,
 - d) secar a una temperatura comprendida en el intervalo de 135-140 °C a presión reducida para dar lugar a la forma zeta.
- 30

Fig. 1

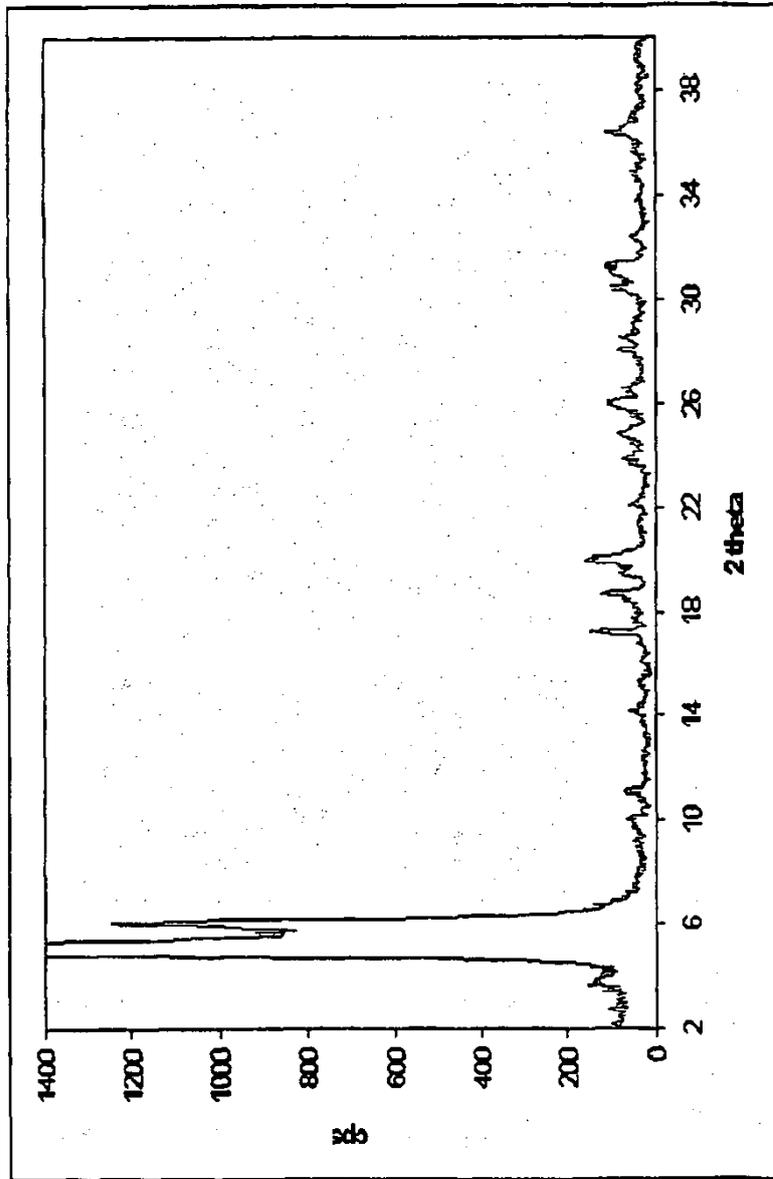


Fig. 2

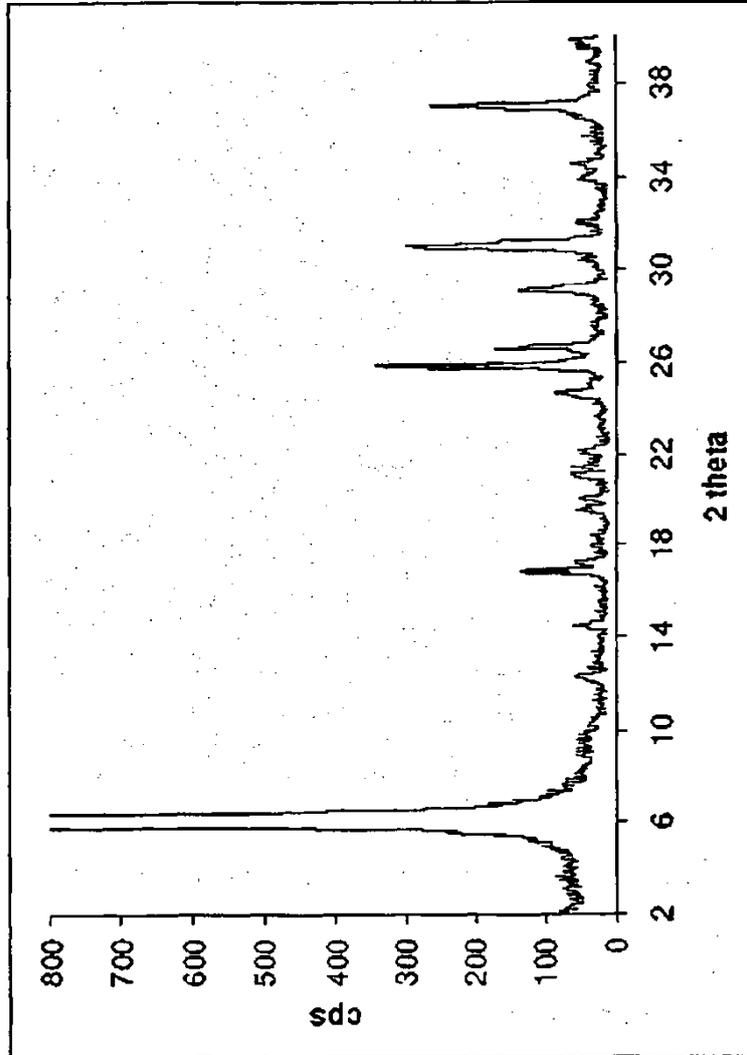


Fig. 3

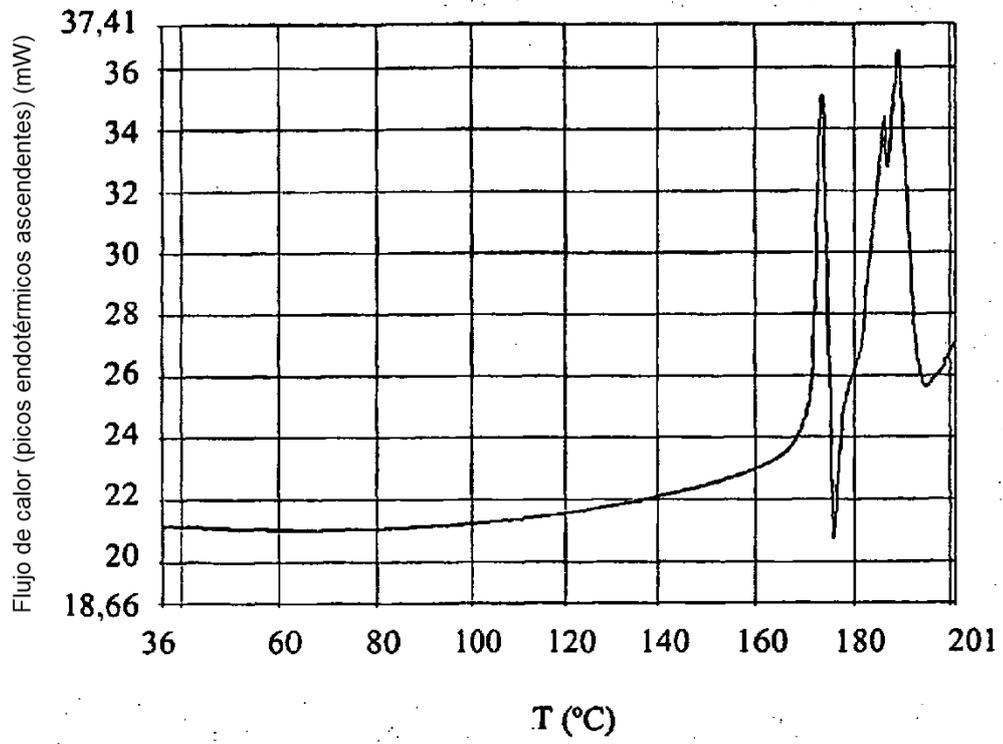


Fig. 4



REFERENCIAS CITADAS EN LA DESCRIPCIÓN

Esta lista de referencias citadas por el solicitante es únicamente para la comodidad del lector. No forma parte del documento de la patente europea. A pesar del cuidado tenido en la recopilación de las referencias, no se pueden 5 excluir errores u omisiones y la EPO niega toda responsabilidad en este sentido.

Documentos de patentes citados en la descripción

- US 4927814 A [0005]
- WO 2006081962 A [0013]
- 10 • WO 2006081963 A [0013]
- WO 2006024024 A [0014]
- WO 2007074475 A [0015]

Literatura diferente de patentes citadas en la descripción

- Remington 's Pharmaceutical Sciences. Merck Publishing Company, 2000 [0057]