

(11) Número de Publicação: **PT 1713489 E**

(51) Classificação Internacional:

**A61K 31/663** (2009.01) **A61P 19/10** (2009.01)  
**C07F 9/38** (2009.01)

**(12) FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO**

(22) Data de pedido: **2005.08.23**

(30) Prioridade(s): **2004.08.23 US 604026 P**  
**2005.06.16 US 690867 P**

(43) Data de publicação do pedido: **2006.10.25**

(45) Data e BPI da concessão: **2011.01.19**  
**044/2011**

(73) Titular(es):

**TEVA PHARMACEUTICAL INDUSTRIES LTD**  
**5 BASEL STREET PO BOX 3190 49131 PETAH**  
**TIQVA** **IL**

(72) Inventor(es):

**JUDITH ARONHIME** **IL**  
**REVITAL LIFSHITZ-LIRON** **PT**  
**THOMAS BAYER** **IL**

(74) Mandatário:

**PEDRO DA SILVA ALVES MOREIRA**  
**RUA DO PATROCÍNIO, N.º 94 1399-019 LISBOA** **PT**

(54) Epígrafe: **FORMA CRISTALINA DE IBANDRONATO DE SÓDIO E PROCESSOS PARA A SUA PREPARAÇÃO**

(57) Resumo:

A PRESENTE INVENÇÃO REFERE-SE A FORMAS AMORFAS E CRISTALINAS SÓLIDAS DE IBANDRONATO DE SÓDIO.

## **DESCRIÇÃO**

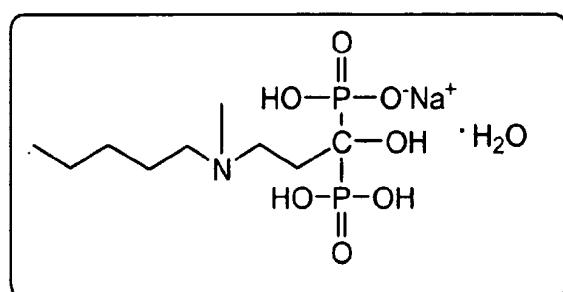
### **"FORMA CRISTALINA DE IBANDRONATO DE SÓDIO E PROCESSOS PARA A SUA PREPARAÇÃO"**

#### **CAMPO DA INVENÇÃO**

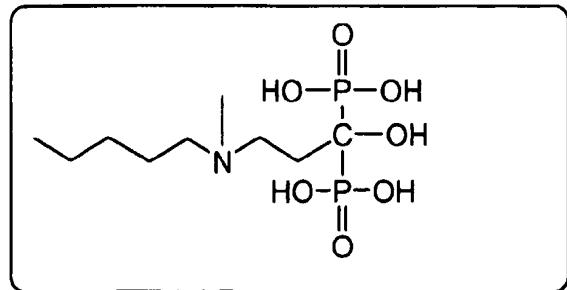
A presente invenção refere-se à química de estado sólido de Ibandronato de sódio.

#### **ANTECEDENTES DA INVENÇÃO**

A fórmula empírica do ibandronato de sódio é C<sub>9</sub>H<sub>22</sub>NO<sub>7</sub>P<sub>2</sub>Na·H<sub>2</sub>O. O nome químico do ibandronato de sódio é sal monossódico do ácido (1-hidroxi-3-(N-metil-N-pentilamino)propilideno)bisfosfónico. A estrutura química do ibandronato de sódio é a seguinte:



A estrutura química do ácido ibandrónico (IBD-Ac) é a seguinte:



O ibandronato de sódio é um bifosfonato de terceira geração contendo azoto caracterizado por uma cadeia lateral alifática de amina terciária. O ibandronato de sódio é um pó branco.

A Patente U.S. Nº 4972814 divulga derivados de ácido difosfónico, processos para a sua preparação e composições farmacêuticas que as contêm.

O Boniva® (ibandronato de sódio) foi desenvolvido pela Hoffmann-La Roche para o tratamento de distúrbios ósseos, tais como hipercalcemias de malignidade, osteólise, doença de Paget, osteoporose e doença do osso metastático. Está disponível como uma injecção intravenosa administrada em cada 2-3 meses e como uma formulação oral.

O Boniva® é também comercializado na Europa sob a designação Bondronat®, para complicações ósseas relacionadas com o cancro. O Bondronat® está disponível em ampolas com 1 mL de concentrado para solução para infusão contendo 1,125 mg de sal mono-hidratado de sal monossódico de ácido ibandrônico, correspondendo a 1 mg de ácido ibandrônico.

A presente invenção refere-se às propriedades físicas no estado sólido do ibandronato de sódio. Estas propriedades podem ser influenciadas controlando as condições nas quais o

ibandronato de sódio é obtido na forma sólida. As propriedades físicas no estado sólido incluem, por exemplo, a fluidez do sólido moído. A fluidez afecta a facilidade com que o material é manuseado durante o processamento num produto farmacêutico. Quando as partículas do composto pulverizado não fluemumas pelas outras com facilidade, um especialista em formulação deve necessitar de utilizar um deslizante, tal como dióxido de silício coloidal, talco, amido ou fosfato de cálcio tribásico.

Outra propriedade do estado sólido importante de um composto farmacêutico é a sua taxa de dissolução em fluido aquoso. A taxa de dissolução de um ingrediente activo no fluido estomacal de um doente pode ter consequências terapêuticas, uma vez que impõe um limite superior na taxa à qual um ingrediente activo administrado oralmente pode alcançar a corrente sanguínea do doente. A taxa de dissolução é também uma consideração na formulação de xaropes, elixires e outros medicamentos líquidos. A forma no estado sólido de um composto pode também afectar o seu comportamento na compactação e a sua estabilidade sob armazenamento.

Estas características físicas práticas são influenciadas pela conformação e orientação de moléculas na célula unitária, que define uma forma polimórfica particular de uma substância. A forma polimórfica pode dar origem ao comportamento térmico diferente do comportamento do material amorfo ou de outra forma polimórfica. O comportamento térmico é medido no laboratório por técnicas como o ponto de fusão em capilar, análise termogravimétrica (TGA) e calorimetria de varrimento diferencial (DSC) e pode ser utilizado para distinguir de algumas formas polimórficas de outras. Uma forma polimórfica particular pode também dar origem a propriedades espectroscópicas distintas que

podem ser detectáveis por cristalografia de raios x de pós, espectometria por RMN de  $^{13}\text{C}$  em estado sólido e espectrometria de infravermelhos.

De um modo geral, o sólido cristalino melhorou a estabilidade química e física em relação à forma amorf a e às formas com baixa cristalinidade. Também podem apresentar solubilidade, higroscopidade, propriedades de massa e/ou fluidez melhoradas.

A descoberta de novas formas polimórficas de um composto farmaceuticamente útil proporciona uma nova oportunidade para melhorar as características de desempenho de um produto farmacêutico. Aumenta o repertório de materiais que um cientista de formulação tem disponíveis para conceber, por exemplo, uma forma de dosagem farmacêutica de um fármaco com um perfil de libertação direcionada para um alvo ou outras características desejadas. Há uma necessidade na técnica para formas polimórficas adicionais de ibandronato de sódio.

### **SUMÁRIO DA INVENÇÃO**

Num aspecto, a presente invenção proporciona novas formas cristalinas de ibandronato de sódio.

A presente invenção proporciona ibandronato de sódio cristalino sólido denominado Forma QQ, caracterizada por reflexões de difracção de raios x de pós a 6,2, 25,9, 26,7, 31,1, e  $37,2 \pm 0,2$  graus dois-teta.

### **BREVE DESCRIÇÃO DAS FIGURAS**

A Figura 1 é um difractograma de raios x de pós de ibandronato de sódio Forma C.

A Figura 2 é um difractograma de raios x de pós de ibandronato de sódio Forma D.

A Figura 3 é um difractograma de raios x de pós de ibandronato de sódio Forma E.

A Figura 4 é um difractograma de raios x de pós de ibandronato de sódio Forma F.

A Figura 5 é um difractograma de raios x de pós de ibandronato de sódio Forma G.

A Figura 6 é um difractograma de raios x de pós de ibandronato de sódio Forma H.

A Figura 7 é um difractograma de raios x de pós de ibandronato de sódio Forma J.

A Figura 8 é um difractograma de raios x de pós de ibandronato de sódio Forma K.

A Figura 9 é um difractograma de raios x de pós de ibandronato de sódio Forma K2.

A Figura 10 é um difractograma de raios x de pós de ibandronato de sódio Forma K3.

A Figura 11 é um difractograma de raios x de pós de ibandronato de sódio Forma Q.

A Figura 12 é um difractograma de raios x de pós de ibandronato de sódio Forma Q1.

A Figura 12a é um difractograma de raios x de pós de ibandronato de sódio Forma Q1.

A Figura 13 é um difractograma de raios x de pós de ibandronato de sódio Forma Q2.

A Figura 13a é um difractograma de raios x de pós de ibandronato de sódio Forma Q2.

A Figura 14 é um difractograma de raios x de pós de ibandronato de sódio Forma Q3.

A Figura 15 é um difractograma de raios x de pós de ibandronato de sódio Forma Q4.

A Figura 16 é um difractograma de raios x de pós de ibandronato de sódio Forma Q5.

A Figura 17 é um difractograma de raios x de pós de ibandronato de sódio Forma Q6.

A Figura 18 é um difractograma de raios x de pós de ibandronato de sódio Forma QQ.

A Figura 19 é um difractograma de raios x de pós de ibandronato de sódio Forma R.

A Figura 20 é um difractograma de raios x de pós de ibandronato de sódio Forma S.

A Figura 20a é um difractograma de raios x de pós de ibandronato de sódio Forma S.

A Figura 21 é um difractograma de raios x de pós de ibandronato de sódio Forma T.

A Figura 22 é um difractograma de raios x de pós de ibandronato de sódio amorfo.

#### **DESCRICAÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO**

A presente invenção proporciona novas formas cristalinas de ibandronato de sódio. Numa forma de realização, a presente invenção proporciona cada forma cristalina substancialmente isenta de outras formas cristalinas, *i. e.*, contendo não mais do que cerca de 5% de outras formas cristalinas. O ibandronato pode também ser proporcionado em formas de solvato de ibandronato de sódio. O intervalo do teor de solvente para esses solvatos é definido abaixo:

Forma de Solvato	Intervalo de Teor de Solvente (em peso)
1/3 etanolato:	4-5%
monoetanolato:	8-12%
hemibutanolato	8-10%

Formas de solvato de Ibandronato de sódio incluem alcoolatos de ibandronato de sódio sólido cristalino, tais como etanolato de ibandronato de sódio sólido cristalino, monoetanolato e

hemietanolato de ibandronato de sódio sólido cristalino, butanolato de ibandronato de sódio sólido cristalino, e hemibutanolato de ibandronato de sódio sólido cristalino.

A Forma C é caracterizada por reflexões de difracção de raios x de pós a 4,7, 5,0, 17,2, 18,3 e 19,5 ± 0,2 graus dois-teta. A Forma C pode ser ainda caracterizada por reflexões de difracção de raios x de pós a 17,6, 19,7, 20,2, 20,6 e 23,8 ± 0,2 graus dois-teta. A Figura 1 mostra um diagrama de difracção de raios x de pós representativo para a Forma C. A Forma C pode ser um mono-hidrato e/ou monoetanolato. A Forma C pode ser ainda caracterizada por TGA, mostrando uma perda de peso de cerca de 15 a cerca de 16%.

A Forma D é caracterizada por reflexões de difracção de raios x de pós a 4,8, 9,3, 18,5, 23,1 e 36,1 ± 0,2 graus dois-teta, a Forma D pode ser ainda caracterizada por reflexões de difracção de raios x de pós a 15,3, 19,9, 26,3, 27,2 e 30,4 ± 0,2 graus dois-teta. A Figura 2 mostra um diagrama de difracção de raios x de pós representativo para a Forma D. A Forma D pode ser um hexa-hidrato. A Forma D pode ser ainda caracterizada por TGA, mostrando uma perda de peso de cerca de 24 a cerca de 26%.

A Forma E é caracterizada por reflexões de difracção de raios x de pós a 4,6, 4,8, 5,3, 9,3 e 34,7 ± 0,2 graus dois-teta. A Forma E pode ser ainda caracterizada por reflexões de difracção de raios x de pós a 18,6, 23,3, 24,5, 27,1 e 30,1 ± 0,2 graus dois-teta. A Figura 3 mostra um diagrama de difracção de raios x de pós representativo para a Forma E. A Forma E pode ser um hemibutanolato e/ou a sesqui-hidrato. A

Forma E pode ser ainda caracterizada por TGA, mostrando uma perda de peso de cerca de 14 a cerca de 21%.

A Forma F é caracterizada por reflexões de difracção de raios x de pós a 4,9, 5,1, 6,0, 20,0 e 36,4  $\pm$  0,2 graus dois-teta. A Forma F pode ser ainda caracterizada por reflexões de difracção de raios x de pós a 18,6, 26,0, 28,5, 30,4 e 31,3  $\pm$  0,2 graus dois-teta. A Figura 4 mostra um diagrama de difracção de raios x de pós representativo para a Forma F. A Forma F pode ser ainda caracterizado por TGA, mostrando uma perda de peso de cerca de 10 a cerca de 32%.

A Forma G é caracterizada por reflexões de difracção de raios x de pós a 4,7, 9,2, 17,4, 18,4 e 19,9  $\pm$  0,2 graus dois-teta. A Forma G pode ser ainda caracterizada por reflexões de difracção de raios x de pós a 10,1, 15,2, 18,7, 26,3 e 27,1  $\pm$  0,2 graus dois-teta. A Figura 5 mostra um diagrama de difracção de raios x de pós representativo para a Forma G. A Forma G pode ser um hexa-hidrato. A Forma G pode ser ainda caracterizada por TGA, mostrando uma perda de peso de cerca de 22 a cerca de 25%.

A Forma H é caracterizada por reflexões de difracção de raios x de pós a 4,8, 5,7, 17,3, 19,5 e 26,0  $\pm$  0,2 graus dois-teta. O ibandronato de sódio de Forma H pode ser ainda caracterizado por reflexões de difracção de raios x de pós a 18,5, 20,1, 23,8, 31,1 e 37,1  $\pm$  0,2 graus dois-teta. A Figura 6 mostra um diagrama de difracção de raios x de pós representativo para a Forma H. A Forma H pode ser ainda caracterizada por TGA, mostrando uma perda de peso de cerca de 13 a cerca de 16%.

A Forma J é caracterizada por reflexões de difracção de raios x de pós a 4,6, 9,2, 18,3, 19,6 e 25,6  $\pm$  0,2 graus dois-teta. A Forma J pode ser ainda caracterizada por reflexões de difracção de raios x de pós a 17,5, 18,9, 21,7, 22,9 e 29,5  $\pm$  0,2 graus dois-teta. A Figura 7 mostra um diagrama de difracção de raios x de pós representativo para a Forma J. A Forma J pode ser um hexa-hidrato. A Forma J pode ser ainda caracterizada por TGA, mostrando uma perda de peso de cerca de 22 a cerca de 23%.

A Forma K é caracterizada por reflexões de difracção de raios x de pós a 5,0, 5,9, 17,2, 20,0 e 25,9  $\pm$  0,2 graus dois-teta. A Forma K pode ser ainda caracterizada por reflexões de difracção de raios x de pós a 18,5, 19,7, 21,4, 26,5 e 31,1  $\pm$  0,2 graus dois-teta. A Figura 8 mostra um diagrama de difracção de raios x de pós representativo para a Forma K. A Forma K pode ser um sesqui-hidrato. A Forma K pode ser ainda caracterizada por TGA, mostrando uma perda de peso de cerca de 10 a cerca de 15%.

A Forma K2 é caracterizada por reflexões de difracção de raios x de pós a 5,1, 6,1, 17,3, 20,1 e 21,5  $\pm$  0,2 graus dois-teta. A Forma K2 pode ser ainda caracterizada por reflexões de difracção de raios x de pós a 18,6, 19,6, 26,1, 26,8 e 31,1  $\pm$  0,2 graus dois-teta. A Figura 9 mostra um diagrama de difracção de raios x de pós representativo para a Forma K2. A Forma K2 pode ser ainda caracterizada por TGA, mostrando uma perda de peso de cerca de 9 a cerca de 10%.

A Forma K3 é caracterizada por reflexões de difracção de raios x de pós a 5,1, 6,2, 17,3, 19,7 e 20,1  $\pm$  0,2 graus dois-teta. A Forma K3 pode ser ainda caracterizada por reflexões

de difracção de raios x de pós a 18,5, 21,5, 23,8, 25,8 e  $31,1 \pm 0,2$  graus dois-teta. A Figura 10 mostra um diagrama de difracção de raios x de pós representativo para a Forma K3. A Forma K3 pode ser ainda caracterizada por TGA, mostrando uma perda de peso de cerca de 7 a cerca de 8%.

A Forma Q é caracterizada por reflexões de difracção de raios x de pós a 5,0, 6,1, 17,2, 25,7 e  $30,9 \pm 0,2$  graus dois-teta. A Forma Q pode ser ainda caracterizada por reflexões de difracção de raios x de pós a 16,8, 21,4, 26,7, 29,1 e  $36,9 \pm 0,2$  graus dois-teta. A Figura 11 mostra um diagrama de difracção de raios x de pós representativo para a Forma Q. A Forma Q pode estar no intervalo de um mono-hidrato a um hexa-hidrato. A Forma Q pode ser ainda caracterizada por TGA, mostrando uma perda de peso de cerca de 5 a cerca de 25%.

A Forma Q1 é caracterizada por reflexões de difracção de raios x de pós a 4,7, 6,0, 17,2, 26,2 e  $31,0 \pm 0,2$  graus dois-teta. A Forma Q1 pode ser ainda caracterizada por reflexões de difracção de raios x de pós a 19,5, 21,4, 25,8, 29,1 e  $37,1 \pm 0,2$  graus dois-teta. As Figuras 12 e 12a apresentam um diagrama de difracção de raios x de pós representativos para a Forma Q1. A Forma Q1 pode estar no intervalo de um di-hidrato para um tri-hidrato. A Forma Q1 pode ser ainda caracterizada por TGA, mostrando uma perda de peso de cerca de 9 a cerca de 16%.

A Forma Q2 é caracterizada por reflexões de difracção de raios x de pós a 4,9, 6,2, 25,9, 31,0 e  $37,1 \pm 0,2$  graus dois-teta. A Forma Q2 pode ser ainda caracterizada por reflexões de difracção de raios x de pós a 16,9, 17,3, 19,0, 26,6 e  $29,2 \pm 0,2$  graus dois-teta. As Figuras 13 e 13a apresentam um diagrama de difracção de raios x de pós representativos para a

Forma Q2. A Forma Q2 pode estar no intervalo de um di-hidrato to a tetra hidrato. A Forma Q2 pode ser ainda caracterizada por TGA, mostrando uma perda de peso de cerca de 8 a cerca de 17%.

A Forma Q3 é caracterizada por reflexões de difracção de raios x de pós a 5,9, 17,1, 19,6, 20,2 e 21,3  $\pm$  0,2 graus dois-teta. A Forma Q3 pode ser ainda caracterizada por reflexões de difracção de raios x de pós a 18,0, 18,5, 23,6, 24,7 e 30,8  $\pm$  0,2 graus dois-teta. A Figura 14 mostra um diagrama de difracção de raios x de pós representativo para a Forma Q3. A Forma Q3 pode ser ainda caracterizada por TGA, mostrando uma perda de peso de cerca de 7 a cerca de 9%.

A Forma Q4 é caracterizada por reflexões de difracção de raios x de pós a 6,1, 17,2, 19,6, 20,3 e 21,4  $\pm$  0,2 graus dois-teta. A Forma Q4 pode ser ainda caracterizada por reflexões de difracção de raios x de pós a 16,9, 18,1, 18,5, 23,7 e 24,8  $\pm$  0,2 graus dois-teta. A Figura 15 mostra um diagrama de difracção de raios x de pós representativo para a Forma Q4. A Forma Q4 pode ser ainda caracterizada por TGA, mostrando uma perda de peso de cerca de 7 a cerca de 8%.

A Forma Q5 é caracterizada por reflexões de difracção de raios x de pós a 6,1, 17,2, 19,6, 20,1 e 21,5  $\pm$  0,2 graus dois-teta. A Forma Q5 pode ser ainda caracterizada por reflexões de difracção de raios x de pós a 16,8, 24,7, 25,7, 29,0 e 30,9  $\pm$  0,2 graus dois-teta. A Figura 16 mostra um diagrama de difracção de raios x de pós representativo para a Forma Q5. A Forma Q5 pode ser ainda caracterizada por TGA, mostrando uma perda de peso de cerca de 5 a cerca de 11%.

A Forma Q6 é caracterizada por reflexões de difracção de raios x de pós a 6,1, 17,3, 19,6, 21,5 e 30,8 ± 0,2 graus dois-teta. A Forma Q6 pode ser ainda caracterizada por reflexões de difracção de raios x de pós a 16,9, 20,2, 25,6, 26,9 e 29,1 ± 0,2 graus dois-teta. A Figura 17 mostra um diagrama de difracção de raios x de pós representativo para a Forma Q6. A Forma Q6 pode ser ainda caracterizada por TGA, mostrando uma perda de peso de cerca de 9 a cerca de 10%.

Noutra forma de realização, a presente invenção proporciona uma forma cristalina sólida de ibandronato de sódio denominada Forma QQ. A Forma QQ é caracterizada por reflexões de difracção de raios x de pós a 6,2, 25,9, 26,7, 31,1 e 37,2 ± 0,2 graus dois-teta. A Forma QQ pode ser ainda caracterizada por reflexões de difracção de raios x de pós a 16,9, 17,3, 21,5, 24,7 e 29,2 ± 0,2 graus dois-teta. A Figura 18 mostra um diagrama de difracção de raios x de pós representativo para a Forma QQ. Esta forma cristalina não se transforma noutra forma polimórficas em mais de 5% quando armazenada, por exemplo, sob uma humidade relativa de 100% a 40 °C durante 3 dias. A Forma QQ também possui uma distribuição de tamanho de partícula não superior a 100 μ, de um modo preferido, não mais do que 60 μ. A Forma Q2 pode estar no intervalo de um mono-hidrato para um tri-hidrato. A Forma QQ pode ser ainda caracterizada por TGA, mostrando uma perda de peso de cerca de 5 a cerca de 12%.

Pode ser utilizado um microscópio óptico para observar directamente e avaliar o tamanho máximo e a forma das partículas. Pode ser colocada uma suspensão de material (como uma amostra em fluido de silicone) numa lâmina e observada através de diferentes lentes do microscópio. O tamanho das

partículas pode ser estimado através de uma régua interna calibrada.

A Forma R é caracterizada por reflexões de difracção de raios x de pós a 5,3, 6,0, 17,2, 18,7 e 20,0  $\pm$  0,2 graus dois-teta. A Forma R pode ser ainda caracterizada por reflexões de difracção de raios x de pós a 20,5, 25,0, 26,5, 29,1 e 31,0  $\pm$  0,2 graus dois-teta. A Figura 19 mostra um diagrama de difracção de raios x de pós representativo para a Forma R. A Forma R pode ser um hemietanolato e/ou mono-hidrato. A Forma R pode ser ainda caracterizada por TGA, mostrando uma perda de peso de cerca de 10 a cerca de 11%.

A Forma S é caracterizada por reflexões de difracção em pó de raios x de pós a 4,8, 5,1, 5,3, 5,4 e 6,1  $\pm$  0,2 graus dois-teta. A Forma S pode ser ainda caracterizada por reflexões de difracção de raios x de pós a 10,5, 21,0, 26,3, 33,0 e 38,2  $\pm$  0,2 graus dois-teta. As Figuras 20 e 20a apresentam um diagrama de difracção de raios x de pós representativos para a Forma S. A Forma S pode ser um hemietanolato e/ou hemi-hidrato. A Forma S pode ser ainda caracterizada por TGA, mostrando uma perda de peso de cerca de 11 a cerca de 12%.

A Forma T é caracterizada por reflexões de difracção de raios x de pós a 6,2, 15,7, 26,3, 32,6 e 35,6  $\pm$  0,2 graus dois-teta. A Forma T pode ser ainda caracterizada por reflexões de difracção de raios x de pós a 17,6, 19,4, 26,9, 31,7 e 38,7  $\pm$  0,2 graus dois-teta. A Figura 21 mostra um diagrama de difracção de raios x de pós representativo para a Forma T. A Forma T é pode ser ainda caracterizado por TGA, mostrando uma perda de peso de cerca de 5 a cerca de 7%.

A Figura 22 mostra um diagrama de difracção de raios x de pós representativo para ibandronato de sódio amorfo. A Forma amorfa pode ser ainda caracterizada por TGA, mostrando uma perda de peso de cerca de 6,8 a cerca de 24,4%.

As formas cristalinas de ibandronato de sódio podem ser preparadas utilizando processos que incluem os passos de dissolver ibandronato de sódio num solvente e isolar a forma cristalina de ibandronato de sódio da mistura de reacção.

Os processos para preparar formas cristalinas de ibandronato de sódio podem incluir os passos de combinar hidróxido de sódio com ácido ibandrónico, de um modo preferido, ácido ibandrónico amorfo, com um solvente e isolar a forma cristalina de ibandronato de sódio da combinação. O solvente pode ser um solvente orgânico, tal como uma cetona ou éster C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, um álcool C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> ou acetonitrilo; água; ou uma sua mistura. Solventes preferidos para utilização nesta forma de realização da presente invenção incluem acetona, metanol, etanol, isopropanol, acetonitrilo, água, e suas misturas. O hidróxido de sódio pode ser sólido, aquoso ou, de um modo preferido, o hidróxido de sódio está numa solução no solvente com o qual o hidróxido de sódio e o ácido ibandrónico estão combinados. O ibandronato de sódio cristalino é, de um modo preferido, precipitado a partir de uma solução que possui um pH de cerca de 3 a cerca de 5, de um modo preferido, cerca de 4.

A combinação inicial pode ser e, normalmente, é uma solução. Os processos podem compreender ainda a combinação da solução com um anti-solvante. Como aqui utilizado, um anti-solvante é um líquido que faz com que uma substância X precipite de uma solução mais rapidamente ou numa maior extensão do que X

precipitaria da mesma solução nas mesmas condições, mas sem o anti-solvante. Pode ser adicionada uma solução a um anti-solvante ou vice-versa. O anti-solvante pode ser adicionado gota a gota ou todo de uma vez. O anti-solvante pode ser, por exemplo, um solvente orgânico incluindo uma cetona ou éster C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> tal como acetona; um álcool C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> tal como metanol, etanol, isopropanol, 1-butanol ou 2-butanol; DMSO; acetonitrilo; tetra-hidrofuran; ou um hidrocarboneto saturado cíclico ou acíclico C<sub>5</sub>-C<sub>7</sub> tal como hexano.

Os processos podem também compreender o aquecimento da combinação (que pode ser uma solução) e/ou o arrefecimento da combinação. Por exemplo, a combinação pode ser aquecida até uma temperatura acima da temperatura ambiente até uma temperatura de cerca de 50 °C a cerca de 130 °C, de um modo preferido até próximo da temperatura de refluxo. A combinação pode ser arrefecida até uma temperatura próximo da temperatura ambiente a cerca de 0 °C, de um modo preferido próximo da temperatura ambiente. A solução pode ser arrefecida de uma vez ou passo-a-passo. Quando um passo de arrefecimento é utilizado com os processos que começam com ácido ibandrónico e NaOH, a solução é, de um modo preferido, arrefecida passo-a-passo, de um modo muito preferido, primeiro arrefecendo até à temperatura ambiente e depois arrefecendo ainda mais com um banho de gelo.

De um modo preferido, a combinação é uma solução e a solução é agitada durante um ou mais passos para facilitar a precipitação completa. De um modo preferido, a solução é agitada durante um ou mais passos durante cerca de 10 minutos a cerca de 72 horas, de um modo preferido, cerca de uma hora a cerca de 20 horas, de um modo muito preferido, cerca de 16 horas.

O isolamento da forma cristalina pode ser realizado através de qualquer meio conhecido na técnica. Por exemplo, a forma cristalina pode ser isolada através de filtração por sucção. Os processos podem também incluir lavagem e/ou secagem da forma cristalina precipitada. Por exemplo, a forma cristalina pode ser lavada com o mesmo solvente utilizado para dissolução. Pode ser seco num forno de vácuo a cerca de 50 °C durante cerca de 24 horas ou pode ser seco por evaporação.

Um processo para a preparação de ibandronato de sódio Forma C pode incluir os passos de dissolver ibandronato de sódio em dimetilsulfóxido (DMSO) para formar uma solução, combinando a solução com butanol para formar uma pasta, e isolar ibandronato de sódio Forma C a partir da pasta. De um modo preferido, a solução é aquecida até uma temperatura de cerca de 120 °C para cerca de 125 °C. De um modo preferido, a pasta é agitada à temperatura aquecida durante cerca de 1 a cerca de 5 horas, de um modo mais preferido, cerca de 3 horas. De um modo preferido, o processo inclui ainda o arrefecimento da pasta até próximo da temperatura ambiente.

Um processo para preparar ibandronato de sódio Forma D pode incluir os passos de dissolver ibandronato de sódio em água para formar uma solução, combinando a solução com acetona para formar uma pasta, e isolar o ibandronato de sódio cristalino da pasta. De um modo preferido, o processo inclui aquecer a solução até próximo da temperatura de refluxo. De um modo preferido, a pasta é agitada próximo da temperatura de refluxo durante cerca de 1 a cerca de 5 horas, de um modo preferido cerca de 4,5 horas. De um modo preferido, o processo inclui ainda o arrefecimento da pasta até próximo da temperatura ambiente.

Um processo para preparar ibandronato de sódio Forma E pode incluir os passos de dissolver ibandronato de sódio em água para formar uma solução, combinando a solução com metanol ou 1-butanol para formar uma pasta, e isolar o ibandronato de sódio Forma E da pasta. O processo pode também incluir aquecer e arrefecer a solução. Quando o processo inclui aquecer a solução, a solução é, de um modo preferido, aquecida até próximo da temperatura de refluxo. Quando a solução é aquecida, a pasta é, de um modo preferido, agitada próximo da temperatura de refluxo durante cerca de 1 a cerca de 5 horas, de um modo mais preferido, cerca de 4 a cerca de 4,5 horas. A pasta aquecida pode ser ainda arrefecida até próximo da temperatura ambiente. Opcionalmente, quando é utilizado 1-butanol o processo é realizado próximo da temperatura ambiente.

Um processo para preparar ibandronato de sódio Forma F pode incluir os passos de dissolver ibandronato de sódio em água para formar uma solução, combinar a solução com isopropanol para formar uma pasta, e isolar o ibandronato de sódio Forma F da pasta. De um modo preferido, o processo inclui aquecer a solução até próximo da temperatura de refluxo. De um modo preferido, a pasta é agitada próximo da temperatura de refluxo durante cerca de 1 a cerca de 5 horas, de um modo mais preferido, cerca de 4 horas. De um modo preferido, o processo inclui ainda arrefecer a pasta até próximo da temperatura ambiente.

Um processo para preparar ibandronato de sódio Forma F pode incluir os passos de combinar hidróxido de sódio com ácido ibandrónico numa mistura de água e isopropanol possuindo uma proporção de água para isopropanol de cerca de 20:80 a cerca de 60:40 e isolar o ibandronato de sódio Forma F da mistura de reacção. De um modo preferido, o processo inclui aquecer a

mistura de reacção até próximo da temperatura de refluxo. De um modo preferido, a mistura de reacção é agitada próximo da temperatura de refluxo durante cerca de 0,5 a cerca de 5 horas. De um modo preferido, o processo inclui ainda o arrefecimento da pasta até próximo da temperatura ambiente.

Um processo para preparar ibandronato de sódio Forma G pode incluir os passos de dissolver ibandronato de sódio em água para formar uma solução, combinando a solução com DMSO para formar uma pasta e isolar ibandronato de sódio Forma G da pasta. De um modo preferido, a solução está próximo da temperatura ambiente. De um modo preferido, a pasta é agitada até próximo da temperatura ambiente durante cerca de 16 horas.

Alternativamente, o processo pode incluir os passos de dissolver ibandronato de sódio em DMSO para formar uma solução, combinar a solução com etanol para formar uma pasta, e isolar ibandronato de sódio Forma G da solução. De um modo preferido, o processo inclui aquecer a solução a cerca de 120 °C a cerca de 125 °C, de um modo mais preferido, cerca de 120 °C. De um modo preferido, a solução é ainda arrefecida até à temperatura ambiente e agitada durante cerca de 16 horas. De um modo preferido, a pasta é agitada até próximo da temperatura ambiente durante cerca de 1 a cerca de 3 horas, de um modo mais preferido, cerca de 2 horas.

Um processo para preparar ibandronato de sódio Forma H pode incluir os passos de dissolver ibandronato de sódio em água para formar uma solução, combinando a solução com metanol, etanol, ou isopropanol para formar uma pasta e isolar ibandronato de sódio Forma H da pasta.

De um modo preferido, a solução está próximo da temperatura ambiente. De um modo preferido a pasta é agitada durante cerca de 16 horas próximo da temperatura ambiente.

Um processo para preparar ibandronato de sódio Forma J pode incluir os passos de dissolver ibandronato de sódio em água para formar uma solução, combinar a solução com DMSO para formar uma pasta e isolar ibandronato de sódio Forma J da pasta. De um modo preferido, o processo inclui aquecer a solução até próximo da temperatura de refluxo. De um modo preferido, a pasta é agitada próximo da temperatura de refluxo durante cerca de 1 a cerca de 10 horas, de um modo mais preferidocerca de 6 horas. De um modo preferido, o processo inclui ainda arrefecer a pasta até próximo da temperatura ambiente.

Um processo para preparar ibandronato de sódio Forma K pode incluir os passos de combinar hidróxido de sódio com ácido ibandrónico em isopropanol e isolar ibandronato de sódio Forma K da solução. De um modo preferido, o processo inclui aquecer a mistura de reacção até próximo da temperatura de refluxo. De um modo preferido, a mistura de reacção é agitada próximo da temperatura de refluxo durante cerca de 1 a cerca de 5 horas, de um modo mais preferidocerca de 4 horas. De um modo preferido, o processo inclui ainda arrefecer a pasta até próximo da temperatura ambiente.

Um processo para preparar ibandronato de sódio Forma K2 pode incluir os passos de dissolver ibandronato de sódio em água e isolar ibandronato de sódio Forma K2 da mistura de reacção. De um modo preferido, o processo inclui aquecer a mistura de reacção até próximo da temperatura de refluxo. De um modo

preferido, o processo inclui ainda arrefecer a mistura de reacção até próximo da temperatura ambiente.

Um processo para preparar ibandronato de sódio Forma K3 pode incluir os passos de combinar hidróxido de sódio com ácido ibandrónico em água para formar uma solução, combinar a solução com isopropanol para formar uma pasta e isolar ibandronato de sódio Forma K3 da pasta. De um modo preferido, o processo inclui aquecer a solução de ácido ibandrónico em água a cerca de 70 °C. De um modo preferido, o isopropanol é arrefecido, e a pasta é ainda arrefecida, de um modo preferido, a cerca de 0 °C. De um modo preferido, a pasta é agitada a cerca de 0 °C durante cerca de 16 horas.

Um processo para preparar ibandronato de sódio Forma Q pode incluir os passos de dissolver ibandronato de sódio em água para formar uma solução, combinar a solução com acetona ou acetonitrilo para formar uma pasta e isolar ibandronato de sódio Forma Q da solução. De um modo preferido, a solução está próximo da temperatura ambiente. De um modo preferido, a pasta é agitada próximo da temperatura ambiente durante cerca de 16 horas. Opcionalmente, quando o solvente é acetona, a solução é aquecida até próximo da temperatura de refluxo e a pasta é agitada próximo da temperatura de refluxo durante cerca de 4 a cerca de 5 horas. De um modo preferido, quando a pasta está próximo da temperatura de refluxo, o processo inclui ainda arrefecer a pasta até próximo da temperatura ambiente.

Um processo para preparar ibandronato de sódio Forma Q pode incluir os passos de combinar hidróxido de sódio com ácido ibandrónico em acetona, etanol, água ou uma mistura de água e acetonitrilo possuindo uma proporção de água para acetonitrilo

de cerca de 20:80 ou cerca de 60:40 e isolar ibandronato de sódio Forma Q da mistura de reacção. Quando o solvente á água, o processo inclui ainda o passo de combinar uma mistura de reacção com acetona. Quando o solvente é água, a mistura de reacção está de um modo preferido, à temperatura ambiente. Quando o solvente é acetona, etanol ou uma mistura de água e acetonitrilo possuindo uma proporção de água para acetonitrilo de cerca de 20:80 ou cerca de 60:40, a mistura de reacção está de um modo preferido à temperatura de refluxo e posteriormente, a mistura de reacção é arrefecida até próximo da temperatura ambiente.

Um processo para preparar ibandronato de sódio Forma Q1 pode incluir os passos de dissolver ibandronato de sódio em água para formar uma solução, combinar a solução com 2-butanol ou tetra-hidrofurano para formar uma pasta e isolar ibandronato de sódio Forma Q1 da pasta. De um modo preferido, a solução está próximo da temperatura ambiente. De um modo preferido, a pasta é agitada próximo da temperatura ambiente durante cerca de 16 horas.

Um processo para preparar ibandronato de sódio Forma Q2 pode incluir os passos de dissolver ibandronato de sódio em água para formar uma solução, combinar a solução com acetonitrilo para formar uma pasta e isolar o ibandronato de sódio Forma Q2 da pasta. De um modo preferido, o processo inclui aquecer a mistura de reacção até próximo da temperatura de refluxo. De um modo preferido, o processo inclui agitar a pasta próximo da temperatura de refluxo durante cerca de 1 a cerca de 5 horas, de um modo preferido 4,5 horas. De um modo preferido, o processo inclui ainda arrefecer a pasta até próximo da temperatura ambiente.

Um processo para preparar ibandronato de sódio Forma Q2 pode incluir os passos de combinar sódio para preparar ácido ibandrónico em água para formar uma solução, combinando a solução com 2-butanol e isolando ibandronato de sódio Forma Q2 da mistura de reacção. De um modo preferido, a solução está próximo da temperatura ambiente. De um modo preferido, a mistura de reacção é agitada próximo da temperatura ambiente durante cerca de 16 horas.

Um processo para preparar ibandronato de sódio Forma Q3 pode incluir os passos de combinar hidróxido de sódio com ácido ibandrónico em metanol ou uma mistura de água e metanol possuindo uma proporção de água para metanol de cerca de 60:40 e isolar o ibandronato de sódio Forma Q3 da mistura de reacção. De um modo preferido, a mistura de reacção é aquecida até à temperatura de refluxo. De um modo preferido, o processo inclui agitar a mistura de reacção próximo da temperatura de refluxo durante cerca de 1 a cerca de 5 horas. De um modo preferido, o processo inclui ainda arrefecer a mistura de reacção até próximo da temperatura ambiente.

Um processo para preparar ibandronato de sódio Forma Q4 pode incluir os passos de combinar hidróxido de sódio com ácido ibandrónico em água para formar uma solução, combinar a solução com acetona e isolar o ibandronato de sódio Forma Q4 da mistura de reacção. De um modo preferido, a solução é aquecida até próximo da temperatura de refluxo. De um modo preferido, a acetona é uma acetona fria. De um modo preferido, quando a acetona é adicionada, a mistura de reacção é agitada a cerca de 0 °C a cerca de 5 °C, de um modo mais preferido, a cerca de 3 °C, durante cerca de 1 a cerca de 5 horas, de um modo mais preferido, durante cerca de 2 horas.

Um processo para preparar ibandronato de sódio Forma Q5 incluindo os passos de combinar hidróxido de sódio com ácido ibandrónico numa mistura de água e acetonitrilo possuindo uma proporção de água para acetonitrilo de cerca de 40:60, etanol ou metanol e isolar o ibandronato de sódio Forma Q5 da mistura de reacção. Quando o solvente é etanol, o hidróxido de sódio é de um modo preferido, NaOH aquoso. De um modo preferido, quando o solvente é etanol ou metanol a mistura de reacção está próximo da temperatura ambiente. De um modo preferido, quando o solvente é água e acetonitrilo possuindo uma proporção de água para acetonitrilo de cerca de 40:60, a mistura de reacção é, de um modo preferido, aquecida até próximo da temperatura de refluxo e posteriormente, é arrefecida até próximo da temperatura ambiente.

Um processo para preparar ibandronato de sódio Forma Q6 incluindo os passos de combinar hidróxido de sódio com ácido ibandrónico em etanol a cerca de 96% e isolar ibandronato de sódio Forma Q6 da mistura de reacção. De um modo preferido, o hidróxido de sódio é adicionado a uma solução de ácido ibandrónico e etanol a 96% próximo da temperatura de refluxo. De um modo preferido, o processo inclui agitar uma mistura de reacção próximo da temperatura ambiente durante cerca de 10 a cerca de 30 horas, de um modo preferido, cerca de 20 horas.

Numa forma de realização, a presente invenção proporciona um processo para preparar ibandronato de sódio Forma QQ incluindo os passos de dissolver ibandronato de sódio em água para formar uma solução, combinar a solução com THF para formar uma pasta, e isolar ibandronato de sódio Forma QQ da pasta. De um modo

preferido, a pasta é agitada próximo da temperatura ambiente durante cerca de 16 horas.

Noutra forma de realização, a presente invenção proporciona um processo para preparar ibandronato de sódio Forma QQ incluindo os passos de combinar hidróxido de sódio com ácido ibandrónico numa mistura de água e acetona possuindo uma proporção de água para acetona de cerca de 40:60, etanol ou água para formar uma solução e isolar ibandronato de sódio Forma QQ da solução. Quando o solvente é etanol é, de um modo preferido, cerca de 93% de etanol. Alternativamente, o solvente pode ser etanol e o ácido ibandrónico é adicionado numa solução com água. Quando o solvente é água, o ácido ibandrónico é adicionado numa pasta com etanol.

Ainda noutra forma de realização, a presente invenção proporciona um processo para preparar ibandronato de sódio Forma QQ incluindo os passos de dissolver ibandronato de sódio em água para formar uma solução, mantendo a solução sob um ambiente saturado de acetona e decantar a solução para obter ibandronato de sódio Forma QQ.

Um processo para preparar ibandronato de sódio Forma R pode incluir os passos de dissolver ibandronato de sódio em água para formar uma solução, combinar a solução com etanol para formar uma pasta e isolar ibandronato de sódio Forma R da pasta. De um modo preferido, a pasta é agitada à temperatura ambiente durante cerca de 16 horas.

Um processo para preparar ibandronato de sódio Forma R pode incluir os passos de combinar hidróxido de sódio com ácido ibandrónico numa mistura de água e etanol possuindo uma

proporção de água para etanol de cerca de 60:40 ou uma mistura de água e metanol possuindo uma proporção de água para metanol de cerca de 20:80 a cerca de 40:60 e isolar ibandronato de sódio Forma R a partir de uma mistura de reacção. De um modo preferido, a mistura de reacção está próximo da temperatura de refluxo. De um modo preferido, o processo inclui ainda arrefecer uma mistura de reacção até próximo da temperatura ambiente.

Um processo para preparar ibandronato de sódio Forma S pode incluir os passos de combinar hidróxido de sódio com ácido ibandrónico numa mistura de água e etanol possuindo uma proporção de água para etanol de cerca de 40:60 e isolar ibandronato de sódio Forma S de uma mistura de reacção. De um modo preferido, o processo inclui agitar a mistura de reacção próximo da temperatura de refluxo durante cerca de 1 a cerca de 5 horas, de um modo muito preferido, cerca de 3,5 horas.

Um processo para preparar ibandronato de sódio Forma T pode incluir os passos de combinar hidróxido de sódio com ácido ibandrónico numa mistura de água e acetona possuindo uma proporção de água para acetona de cerca de 20:80 e isolar ibandronato de sódio Forma T da mistura de reacção. De um modo preferido, o processo inclui agitar a mistura de reacção próximo da temperatura de refluxo durante cerca de 1 a cerca de 5 horas, de um modo muito preferido, cerca de 1,5 horas. De um modo preferido, o processo inclui ainda arrefecer a mistura de reacção até próximo da temperatura ambiente.

Um processo para preparar ibandronato de sódio amorfo pode incluir os passos de dissolver ibandronato de sódio em DMSO para formar uma solução, combinar a solução com acetona para formar uma pasta, e isolar ibandronato de sódio amorfo da pasta. De um

modo preferido, o processo inclui aquecer a solução até uma temperatura de cerca de 120 °C. De um modo preferido, a pasta é agitada próximo da temperatura de refluxo durante cerca de 10 minutos a cerca de 5 horas, de um modo mais preferido cerca de 10 minutos a cerca de 3,5 horas. De um modo preferido, o processo inclui ainda arrefecer a solução até próximo da temperatura ambiente.

Um processo para preparar ibandronato de sódio amorfo pode incluir os passos de combinar hidróxido de sódio com ácido ibandrónico numa mistura de água e etanol possuindo uma proporção de água para etanol de cerca de 80:20, uma mistura de água e isopropanol possuindo uma proporção de água para isopropanol de cerca de 80:20, acetonitrilo, uma mistura de água e acetonitrilo possuindo uma proporção de água para acetonitrilo de cerca de 60:40 a cerca de 80:20 ou água e isolar ibandronato de sódio amorfo a partir da mistura de reacção. O processo pode incluir ainda combinar a solução com um anti-solvente. Por exemplo, quando o solvente é acetonitrilo, pode ser combinada acetona com a mistura de reacção. Quando o solvente é água, os hexanos podem ser combinados com a solução.

O ibandronato de sódio amorfo pode ser obtido por secagem por aspersão de uma solução de ibandronato de sódio. O termo "secagem por aspersão" refere-se de um modo lato a processos que envolvem dividir misturas líquidas em pequenas gotículas (atomização) e remover rapidamente o solvente da mistura. Num dispositivo de secagem por aspersão típico; uma força motriz forte evapora o solvente das gotículas, que pode ser proporcionada proporcionando um gás de secagem. A secagem por aspersão pode ser realizada de um modo convencional nos processos da presente invenção, ver, Remington: "The Science and

Practice of Pharmacy" 681 (20<sup>a</sup> ed., 2000). O gás de secagem utilizado na invenção pode ser qualquer gás adequado, embora gases inertes, tais como azoto, ar enriquecido com azoto e árgon sejam preferidos. O azoto gasoso é um gás de secagem particularmente preferido para utilização no processo da invenção. O produto de ibandronato de sódio produzido por secagem por aspersão pode ser recuperado por técnicas normalmente utilizadas na técnica, tal como utilizar um ciclone ou um filtro. De um modo preferido, o ibandronato de sódio amorfo é obtido por secagem por aspersão de uma solução de ibandronato de sódio em água.

As formulações farmacêuticas da presente invenção contêm ibandronato de sódio Forma QQ cristalino e opcionalmente uma ou mais outras formas de ibandronato de sódio. Adicionalmente ao ingrediente activo, as formulações farmacêuticas da presente invenção podem conter um ou mais excipientes. Os excipientes são adicionados à formulação para uma variedade de objectivos.

Os diluentes aumentam a massa de um composição farmacêutica sólida e podem produzir uma forma de dosagem farmacêutica contendo a composição mais fácil para o doente e o técnico de cuidados de saúde manusearem. Diluentes para composições sólidas incluem, por exemplo, celulose microcristalina (e. g., Avicel®), celulose microfina, lactose, amido, amido pré-gelatinizado, carbonato de cálcio, sulfato de cálcio, açúcar, dextratos, dextrina, dextrose, fosfato de cálcio dibásico di-hidratado, fosfato de cálcio tribásico, caulino, carbonato de magnésio, óxido de magnésio, maltodextrina, manitol, polimetacrilatos (e. g. Eudragit®), cloreto de potássio, celulose em pó, cloreto de sódio, sorbitol e talco.

Composições farmacêuticas sólidas que são compactadas numa forma de dosagem, tal como um comprimido, podem incluir excipientes cujas funções incluem ajudar a ligar o ingrediente activo e outros excipientes juntamente após compressão. Ligantes para composições farmacêuticas sólidas incluem acácia, ácido algínico, carbómero (e. g. carbopol), carboximetilcelulose de sódio, dextrina, etilcelulose, gelatina, goma de guar, óleo vegetal hidrogenado, hidroxietilcelulose, hidroxipropilcelulose (e. g. Klucel®), hidroxipropilmetylcelulose (e. g. Methocel®), glucose líquida, silicato de magnésio alumínio, maltodextrina, metilcelulose, polimetacrilatos, povidona (e. g. Kollidon®, Plasdone®), amido pré-gelatinizado, alginato de sódio e amido.

A taxa de dissolução de uma composição farmacêutica sólida compactada no estômago do doente pode ser aumentada através da adição de um desintegrante da composição. Desintegrantes incluem ácido algínico, carboximetilcelulose de cálcio, carboximetilcelulose de sódio (e. g. Ac-Di-Sol®, Primellose®), dióxido de silício coloidal, croscarmelose de sódio, crospovidona (e. g. Kollidon®, Polyplasdone®), goma de guar, silicato de magnésio e alumínio, metilcelulose, celulose microcristalina, polacrilina de potássio, celulose em pó, amido pré-gelatinizado, alginato de sódio, glicolato de amido de sódio (e. g. Explotab®) e amido.

Podem ser adicionados deslizantes para melhorar a fluidez de uma composição sólida não compactada e para melhorar a precisão da dosagem. Excipientes que podem funcionar como deslizantes incluem dióxido de silício coloidal, trissilicato de magnésio, celulose em pó, amido, talco e fosfato de cálcio tribásico.

Quando uma forma de dosagem, tal como um comprimido, é produzida por compactação de uma composição em pó, a composição é submetida a pressão de um punção e matriz. Alguns excipientes e ingredientes activos têm uma tendência para aderir às superfícies do punção e matriz, que pode fazer com que o produto possua furos e outras irregularidades na superfície. Pode ser adicionado um lubrificante à composição para reduzir a adesão e facilitar a libertação do produto da matriz. Os lubrificantes incluem estearato de magnésio, estearato de cálcio, monoestearato de glicerilo, gliceril palmitoestearato, óleo de rícino hidrogenado, óleo vegetal hidrogenado, óleo mineral, polietilenoglicol, benzoato de sódio, laurilsulfato de sódio, fumarato de estearil de sódio, ácido esteárico, talco e estearato de zinco.

Agentes aromatizantes e intensificadores de sabor tornam a forma de dosagem mais agradável para o doente. Agentes aromatizantes e intensificadores de sabor comuns para produtos farmacêuticos que podem ser incluídos na composição da presente invenção incluem maltol, vanilina, etilvanilina, mentol, ácido cítrico, ácido fumárico, etilmaltolio, e ácido tartárico.

As composições sólidas e líquidas também podem ser coradas utilizando qualquer corante farmaceuticamente aceitável para melhorar o seu aspecto e/ou facilitar a identificação do produto e do nível de dosagem da unidade pelo doente.

Em composições farmacêuticas líquidas da presente invenção, o ibandronato de sódio e quaisquer outros excipientes sólidos são dissolvidos ou suspensos num veículo líquido, tal como água, óleo vegetal, álcool, polietilenoglicol, propilenoglicol ou glicerina.

As composições farmacêuticas líquidas podem conter agentes emulsificantes para dispersar uniformemente ao longo da composição um ingrediente activo ou outro excipiente que não é solúvel no veículo líquido. Agentes emulsificantes que podem ser úteis em composições líquidas da presente invenção incluem, por exemplo, gelatina, gema de ovo, caseína, colesterol, acácia, tragacanto, chondrus, pectina, metilcelulose, carbómero, álcool cetoestearílico e álcool cetílico.

As composições farmacêuticas líquidas da presente invenção também podem conter um agente de aumento da viscosidade para melhorar a sensação na boca do produto e/ou revestir o revestimento do tracto gastrointestinal. Esses agentes incluem acácia, bentonite de ácido algínico, carbómero, carboximetilcelulose de cálcio ou sódio, álcool cetoestearílico, metilcelulose, etilcelulose, gelatina goma de guar, hidroxietilcelulose, hidroxipropilcelulose, hidroxipropilmetylcelulose, maltodextrina, álcool polivinílico, povidona, carbonato de propileno, alginato de propilenoglicol, alginato de sódio, glicolato de amido de sódio, amido de tragacanto e goma de xantano.

Agentes adoçantes, tais como sorbitol, sacarina, sacarina de sódio, sacarose, aspartamo, frutose, manitol e açúcar invertido podem ser adicionados para melhorar o sabor.

Conservantes e agentes quelantes, tais como álcool, benzoato de sódio, tolueno de hidroxilo butilado, hidroxianisole butilado e ácido etilenodiamina tetra-acético podem ser adicionados a níveis seguros para a ingestão para melhorar a estabilidade de armazenamento.

De acordo com a presente invenção, uma composição líquida pode também conter um tampão, tal como ácido glucónico, ácido láctico, ácido cítrico ou ácido acético, gluconato de sódio, lactato de sódio, citrato de sódio ou acetato de sódio. A selecção de excipientes e das quantidades utilizadas pode ser rapidamente determinada pelo cientista de formulação com base na experiência e tendo em consideração os processos convencionais e trabalhos de referência no campo.

As composições sólidas da presente invenção incluem pós, granulados, agregados e composições compactadas. As dosagens incluem dosagens adequadas para administração oral, bucal, rectal, parentérica (incluindo subcutânea, intramuscular e intravenosa), por inalação e oftálmica. Embora a administração mais adequada em qualquer caso vá depender da natureza e da gravidade do estado a ser tratado, a via mais preferida da presente invenção é oral. As dosagens podem ser apresentadas convenientemente na forma de dosagem unitária e preparadas através de qualquer um dos métodos bem conhecidos nas técnicas farmacêuticas.

As formas de dosagem incluem formas de dosagem sólidas como comprimidos, pós, cápsulas, supositórios, saquetas, trociscos, e pastilhas, assim como xaropes líquidos, suspensões e elixires.

A forma de dosagem da presente invenção pode ser uma cápsula que contém uma composição, de um modo preferido uma composição em pó ou sólida granulada da invenção, numa cápsula dura ou mole. A cápsula pode ser produzida a partir de gelatina e conter opcionalmente um plasticizante tal como glicerina e sorbitol, e um agente opacificante ou corante.

O ingrediente activo e excipientes podem ser formulados em composições e formas de dosagem de acordo com os métodos conhecidos na técnica.

Uma composição para a formação de comprimidos ou enchimento de cápsulas pode ser preparada por granulação húmida. Em granulação húmida, algum ou todos os ingredientes activos e excipientes em forma em pó são misturados e depois ainda misturados na presença de um líquido, tipicamente água, que faz com que os pós se aglomerem em grânulos. O granulado é rastreado e/ou moído, seco e, depois, rastreado e/ou moído no tamanho de partícula desejado. O granulado pode ser então comprimido ou podem ser adicionados outros excipientes antes da formação do comprimido, tais como um deslizante e/ou um lubrificante.

Uma composição de comprimido pode ser preparada convencionalmente por mistura seca. Por exemplo, a composição misturada dos activos e excipientes pode ser compactada numa peneira rotativa ou numa camada e depois triturados em grânulos compactados. Os grânulos compactados podem ser subsequentemente compactados num comprimido.

Como uma alternativa para secar a granulação, uma composição misturada pode ser comprimida directamente numa forma de dose compactada utilizando técnicas de compressão directa. A compressão directa produz um comprimido mais uniforme sem grânulos. Os excipientes que são particularmente bem adequados para a compactação por compressão directa incluem celulose microcristalina, lactose seca por aspersão, fosfato de dicálcio di-hidratado e sílica coloidal. A utilização própria destes e de outros excipientes em compactação por compressão directa é

conhecida pelos especialistas na técnica, em particular os desafios de formulação da compactação por compressão directa.

Um enchimento de cápsula da presente invenção pode compreender qualquer uma das misturas acima mencionadas e granulados que foram descritos com referência à formação de comprimidos, mas não são submetidos a um passo de compressão final.

Uma formulação farmacêutica de ibandronato de sódio pode ser administrada. O ibandronato de sódio é, de um modo preferido, formulado para administração a um mamífero, de um modo preferido, um humano, por injecção. O ibandronato de sódio pode ser formulado, por exemplo, como uma solução líquida viscosa ou suspensão, de um modo preferido, uma solução límpida para injecção. A formulação pode conter um ou mais solventes. Um solvente adequado pode ser seleccionado tendo em consideração a estabilidade física e química do solvente em vários níveis de pH, viscosidade (que podem permitir a utilização em seringa), fluidez, ponto de ebulação, miscibilidade e pureza. Os solventes adequados incluem álcool USP, álcool benzílico NF, benzoato de benzilo USP e óleo de Rícino USP. Podem ser adicionadas à formulação substâncias adicionais, tais como tampões, solubilizantes e antioxidantes, entre outros. Ansel et al., *Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems*, 7<sup>a</sup> ed.

O Boniva® e/ou Bondronat® podem ser utilizados como orientação para formulação. O Boniva® está disponível como uma injecção intravenosa administrada em cada 2-3 meses e como uma formulação oral. O Bondronat® está disponível em ampola com 1 mL de concentrado para solução para infusão e contém 1,125 mg de

sal ibandrónico monossódico mono-hidrato, correspondendo a 1 mg de ácido ibandrónico.

Tendo descrito a invenção, a invenção é ainda ilustrada pelos seguintes exemplos não limitantes. A Tabela 1 apresenta um resumo dos Exemplos, descritos em mais detalhe a seguir.

Tabela 1

<b>Forma</b>	<b>Exemplo</b>	<b>Solvente residual</b>	<b>Perda na secagem por TGA [%]</b>	<b>DSC</b>		<b>Solvato/ Hidrato</b>
				<b>pT</b>	<b>dH</b>	
C	1	11,1%	15,0%	183,1 197,8	-105,8 -32,2	monoetanolato
C	2		16,0%	118,7 183,7	-3,6 -129,3	
D	3		25,0%	102,1 130,4 164,5	-4,7 -1,9 -123,2	
E	4		14,4%	79,6 126,9 144,9 190,5 205,8	-3,0 -1,1 -9,1 -74,4 -41,5	
E	5	9,1%	15,8%	126,9 192,0 204,8	-5,0 -114,0 -33,7	hemibutanolato
E	6		20,7%	191,9	-13,0	
F	7		14,8%	101,7 142,3 181,2 193,9	-1,5 -7,9 -55,0 -34,3	
F	8		13,6%	142,9 193,0 198,6	-1,1 -97,2 -57,9	
F	9		16,4%	143,2 203,9	-1,2 -177,1	
F		10	31,4%	149,4 177,9 188,7 196,5	3,2 -24,8 -31,2 -54,4	

(continuação)

<b>Forma</b>	<b>Exemplo</b>	<b>Solvente residual</b>	<b>Perda na secagem por TGA [%]</b>	<b>DSC</b>		<b>Solvato/ Hidrato</b>
				<b>pT</b>	<b>dH</b>	
G	11	0,0%	22,4%	151,5	-173,7	
G	12		25,0%	75,9 148,4	-9,9 -165,8	
H	13		15,6%	141,1 183,9 204,8	-44,7 -120,9 -35,0	
H	14		14,5%	187,0 202,2	-90,2 -19,9	
H	15		13,8%	191,7 203,8	-81,4 -55,8	
J	16	0,1%	22,8%	151,1 188,6	-254,1 -17,5	
K	17		14,0%	70,2	-8,0	
				167,7 183,2 194,4	-13,0 -73,5 -54,2	
K2	18		9,3%	164,4 192,1	-95,5 -41,9	
K3	19		7,6%	154,8 201,2	-43,7 -38,5	
Q	20	0,6%	9,3%	153,5 179,1	-99,8 -73,2	
Q	21		15,9%	149,6 177,3 190,3	-4,9 - 79,1 -36,5	
Q	22	0,0%	24,1%	102,1 130,4 164,5	-4,7 -1,9 -123,2	
Q	23		8,2%	73,3 154,1 184,2	-0,9 -135,6 -1,4	
Q	24		10,1%	80,3 159,1	-2,7 -142,1	
Q	25		6,7%	163,8 171,0	-66,6 -78,2	
Q	26		5,9%	156,0 175,3	-97,1 -80,4	
Q	27		5,8%	178,0	-143,5	
Q1	28	0,9%	15,9%	145,1 180,0 190,5	-5,2 -76,0 -33,0	

(continuação)

<b>Forma</b>	<b>Exemplo</b>	<b>Solvente residual</b>	<b>Perda na secagem por TGA [%]</b>	<b>DSC</b>		<b>Solvato/ Hidrato</b>
				<b>pT</b>	<b>dH</b>	
Q1	29		9,3%	163,1 189,7 197,9	-32,3 -122,7 -88,4	
Q2	30	0,9%	8,8%	156,3 176,7 191,0	-12,1 -53,3 -34,6	
Q2	31		16,9%	131,1 184,1 192,5	-20,4 -76,9 -56,2	
Q3	32		8,4%	127,3 178,4 201,1	+ 24,2 -87,3 + 5,4	
Q3	33		7,7%	177,6 196,8	-61,3 -39,1	
Q4	34		7,7%	162,6	-103,1	
Q5	35		5,7%	166,1 173,4	-78,1 -71,3	
Q5	36		10,9%	86,7 166,8 193,1	-1,6 -136,8 -41,1	
Q5	37		7,3%	159,8	-127,6	
Q6	38		9,3%	165,9 192,2	-83,7 -4,6	
QQ	39		5,6%	143,8 175,6	-128,0 -29,0	
QQ	40		6,1%	133,1 173,9	-7,9 -149,3	
QQ			6,0%	160,5 176,4	-96,6 -97,0	
QQ	41		8,8%	131,6 173,0 193,1	-14,1 -98,5 -39,4	
QQ	42		6,3%	163,6 180,4	-70,9 -94,5	
QQ	43		9,6%	153,2 167,2 178,0	-123,4 -46,5 -20,4	
QQ	44		11,4%	141,6 167,0 192,3 200,2	-21,0 -23,5 -72,9 -65,4	

(continuação)

<b>Forma</b>	<b>Exemplo</b>	<b>Solvente residual</b>	<b>Perda na secagem por TGA [%]</b>	<b>DSC</b>		<b>Solvato/ Hidrato</b>
				<b>pT</b>	<b>dH</b>	
R	45	10,5%	15,6%	141,1 183,9 204,8	-44,7 -120,9 -35,0	Monoetanolato
R	46	4,6%	10,3%	165,9 196,5	-54,9 -52,9	1/3 etanolato
R	47		10,4%	171,6 195,7	-75,4 -23,2	
R	48		10,5%	161,5 174,5 183,4	-30,0 -39,1 -63,6	
R	49		10,5%	158,3 177,2 197,9	-12,1 -83,2 -24,5	
R	50		10,3%	133,1 173,9	-7,9 -149,3	
S	51	8,6%	11,4%	150,4 200,9	-0,9 -188,4	Monoetanolato
T	52		6,0%	174,0	-149,2	
Amorfo	53		24,4%	54,6 88,5 145,4	+ 28,6 -143,6 -133,2	
Amorfo	54		16,2%	66,7 92,5 150,0	+ 26,3 -94,6 -92,8	
Amorfo	55		7,8%	56,6 88,2 177,5	-21,1 84,6 -31,7	
Amorfo	56		8,4%	60,5 81,2 133,3	-32,0 -63,9 -2,9	
Amorfo	57		10,0%	80,7 152,7	-95,2 -2,0	
Amorfo	58		8,4%	56,0 105,2	-11,3 -66,4	
Amorfo	59		8,0%	51,5 105,4 163,5	-6,9 -9,0 -55,1	
Amorfo	60		7,3%	83,3	-268,1	
Amorfo	61		7,2%	56,0 96,2	-2,5 -88,8	

(continuação)

<b>Forma</b>	<b>Exemplo</b>	<b>Solvente residual</b>	<b>Perda na secagem por TGA [%]</b>	<b>DSC</b>		<b>Solvato/ Hidrato</b>
				<b>pT</b>	<b>dH</b>	
Amorfo	62		9,1%	100,8 180,9 214,8	-321,0 +180,9 -5,0	
Amorfo	63		6,8%	47,4 99,1	-3,1 -112,0	

## **EXEMPLOS**

### Difracção de raios x de pós:

Os dados de difracção de raios x de pós foram obtidos por métodos conhecidos na técnica utilizando um difractómetro de raios x de pós SCINTAG modelo X'TRA equipado com um detector de estado sólido. Foi utilizada a radiação de cobre de 1,5418 Å. Um contentor de amostra redondo de alumínio com placa de quartzo com ruído de fundo zero, com cavidade de 25 (diâmetro) \* 0.5 (profundidade) mm.

### Parâmetros de varrimento:

Intervalo:	2-40 graus dois-teta ( $\pm 0,2$ graus dois-teta)
Modo de varrimento:	Varrimento contínuo
Tamanho do passo:	0,05 graus
Taxa de varrimento:	5 graus/min.

### Análise Gravimétrica Térmica (TGA):

A análise termogravimétrica (TGA) foi efectuada a uma taxa de aquecimento de 10 °C/min. utilizando um instrumento Mettler modelo TG50. O tamanho da amostra foi de 7-15 mg.

Em determinados exemplos que empregam um meio de refluxo, o meio de refluxo é uma mistura de solventes. A composição destes meios de refluxo de solventes mistos é expressa como uma proporção base de volume por volume (v/v). A quantidade de água que pode ser adicionado aos meios de refluxo é calculada de acordo com a seguinte fórmula:

$$\text{(10 volumes de álcool por gramas de IBD-Ácido nucleico x 100) /} \\ \text{X% de álcool=Y}$$

quando Y é a quantidade total de álcool e água em conjunto

$$Y \times (100-X)\% \text{ de água/100=Z}$$

quando Z é o volume de água que deve ser adicionada.

### Calorimetria Diferencial de Varrimento

A análise de calorimetria diferencial de varrimento (DSC) foi efectuada com um calorímetro Mettler Toledo DSC 821<sup>e</sup>. As amostras de cerca de 3 a cerca de 5 miligramas, mantidas num cadiinho ventilado (3-orifícios), foram analisadas a uma taxa de aquecimento de 10° por minuto.

### Secagem de aspersão

A secagem de aspersão foi efectuada num Buchi Mini Spray dryer B-290 com uma capacidade de evaporação de 1 L/h para água e superior para solventes orgânicos. A temperatura máxima de entrada foi de 220 °C, o fluxo de ar foi no máximo 35 m<sup>2</sup>/h e o gás aspergido foi ar comprimido ou azoto a 200–800 L/h e 5–8 bar. O diâmetro do bocal foi 0,7 mm (convencional) e a rolha do bocal foi de 1,4 mm e 1,5 mm.

### Forma C de ibandronato de sódio (Referência)

#### Exemplo 1

O ibandronato de sódio (3 g) foi dissolvido em dimetilsulfóxido (DMSO) (20 mL) a 125 °C. À solução obtida, foi adicionado 2-butanol (40 mL) gota a gota para obter um precipitado branco. A pasta foi agitada a 125 °C, durante 3 horas, depois arrefecida até à temperatura ambiente e agitada durante 16 horas. O precipitado foi isolado por filtração em vácuo, lavado com 2-butanol (2x5 mL) e seco numa câmara de vácuo a 50 °C, durante 24 horas, para obter 3 g de ibandronato de sódio cristal na forma C. A forma C pode exibir uma perda de peso de cerca de 15% a cerca de 16% em TGA, efectuado como descrito acima.

### Exemplo 2

O ibandronato de sódio (3 g) foi dissolvido em DMSO (20 mL) a 120 °C. À solução obtida, foi adicionado 1-butanol (40 mL) gota a gota para obter um precipitado branco. A pasta foi agitada a 120 °C, durante 3 horas, depois arrefecido até à temperatura ambiente e agitado, durante 16 horas. O precipitado foi isolado por filtração em vácuo, lavado com 1-butanol (2x5 mL), e seco numa câmara de vácuo a 50 °C, durante 24 horas, para obter 3 g de ibandronato de sódio cristal na forma C.

### Forma D de ibandronato de sódio (Referência)

### Exemplo 3

O ibandronato de sódio (3 g) foi dissolvido em água (6 mL) à temperatura de refluxo. À solução obtida, foi adicionada acetona (50 mL), gota a gota, à temperatura de refluxo para obter um precipitado branco. A pasta foi agitada à temperatura de refluxo durante 4,5 horas, depois, arrefecida até à temperatura ambiente. O precipitado foi isolado por filtração em vácuo, lavado com acetona (3x13 mL) e seco numa câmara de vácuo a 50 °C, durante 22 horas para obter 3,3 g de ibandronato de sódio cristal na forma D. A forma D pode exibir uma perda de peso de cerca de 25% em TGA.

### **Forma E de Ibandronato de sódio** (Referência)

#### Exemplo 4

O ibandronato de sódio (3 g) foi dissolvido em água (6 mL) à temperatura de refluxo. À solução obtida, foi adicionado metanol (45 mL), gota a gota, à temperatura de refluxo para obter um precipitado branco. A pasta foi agitada à temperatura de refluxo durante 4,5 horas, depois arrefecido até à temperatura ambiente. O precipitado foi isolado por filtração em vácuo, lavado com metanol (2x20 mL) e seco numa câmara de vácuo a 50 °C, durante 26 horas, para obter 2,95 g de ibandronato de sódio cristal na forma E. A forma E pode exibir uma perda de peso de cerca de 14% a cerca de 21 % em TGA.

#### Exemplo 5

O ibandronato de sódio (3 g) foi dissolvido em água (18 mL) à temperatura ambiente. À solução obtida, foi adicionado 1-butanol (40 mL) para obter um precipitado branco. A pasta foi agitada à temperatura ambiente durante 16 horas. O precipitado foi isolado por filtração em vácuo, lavado com 1-butanol (2x16 mL), e seco numa câmara de vácuo a 50 °C, durante 23 horas, para obter 2,3 g de ibandronato de sódio cristal na forma E.

#### Exemplo 6

O ibandronato de sódio (3 g) foi dissolvido em água (6 mL) à temperatura de refluxo. À solução obtida, foi adicionado

1-butanol (50 mL), gota a gota, para obter um precipitado brancoA pasta foi agitada à temperatura de refluxo durante 4 horas, depois arrefecida até à temperatura ambiente. O precipitado foi isolado por filtração em vácuo, lavado com 1-butanol (2x20 mL), e seco numa câmara de vácuo a 50 °C, durante 19 horas, para obter 2,8 g de ibandronato de sódio cristal na forma E.

#### **Forma F do ibandronato de sódio** (Referência)

##### Exemplo 7

O ibandronato de sódio (3 g) foi dissolvido em água (6 mL) à temperatura de refluxo. À solução obtida, foi adicionado isopropanol (IPA) (50 mL), gota a gota, para obter um precipitado branco. A pasta foi agitada à temperatura de refluxo durante 4 horas, depois arrefecida até à temperatura ambiente e agitada durante 16 horas. O precipitado foi isolado por filtração em vácuo, lavado com IPA (2x20 mL) e seco numa câmara de vácuo a 50 °C, durante 24 horas, para obter 3 g de ibandronato de sódio cristal na forma F. A forma F pode exibir uma perda de peso de cerca de 13% a cerca de 32% em TGA.

##### Exemplo 8

Uma solução de hidróxido de sódio (0,63 g) em água:IPA (20:80 v/v, 9,5 mL) foi adicionada, gota a gota, a uma solução de ácido ibandrónico amorfo (5 g) em água:IPA (20:80 v/v, 53 mL) à temperatura de refluxo. A mistura de reacção foi aquecida à temperatura de refluxo por mais 4 horas para obter um pH de

3,93-4,01. Depois a mistura de reacção foi arrefecida até à temperatura ambiente e agitada durante 72 horas. Foi aplicado mais arrefecimento utilizando um banho de gelo. O precipitado foi filtrado, lavado com IPA (2x25 mL) e seco numa câmara de vácuo a 50 °C, durante 24 horas, para produzir 4,4 g de ibandronato de sódio cristal na forma F.

#### Exemplo 9

Uma solução de hidróxido de sódio (0,63 g) em água:IPA (40:60 v/v, 12 mL) foi adicionada, gota a gota, a uma solução de ácido ibandrónico amorfo (5 g) em água:IPA (40:60 v/v, 71 mL) à temperatura de refluxo. A mistura de reacção foi aquecida à temperatura de refluxo por mais 4 horas para obter um pH de 4,0-4,12. Depois a mistura de reacção foi arrefecida até à temperatura ambiente e agitada durante 16 horas. Foi aplicado mais arrefecimento utilizando um banho de gelo. O precipitado foi filtrado, lavado com IPA (2x25 mL) e seco numa câmara de vácuo a 50 °C, durante 24 horas, para produzir 4,3 g de ibandronato de sódio cristal na forma F.

#### Exemplo 10

Uma solução de hidróxido de sódio (0,63 g) em água:IPA (60:40 v/v, 19 mL) foi adicionada gota a gota a uma solução de ácido ibandrónico amorfo (5 g) em água:IPA (60:40 v/v, 106 mL) à temperatura de refluxo. A mistura de reacção foi aquecida à temperatura de refluxo por mais 30 minutos para obter um pH de 4,14. Depois a mistura de reacção foi arrefecida até à temperatura ambiente e agitada durante 16 horas. Foi aplicado

mais arrefecimento utilizando um banho de gelo. O precipitado foi filtrado, lavado com IPA (2x25 mL), e seco numa câmara de vácuo a 50 °C durante 23 horas para produzir 5,2 g de ibandronato de sódio cristal na forma F.

#### **Forma G de ibandronato de sódio** (Referência)

##### Exemplo 11

O ibandronato de sódio (3 g) foi dissolvido em água (18 mL) à temperatura ambiente. À solução obtida, foi adicionado DMSO (40 mL) em uma porção para obter um precipitado branco. A pasta foi agitada à temperatura ambiente durante 16 horas. O precipitado foi isolado por filtração em vácuo, lavado com DMSO (2x17 mL) e seco numa câmara de vácuo a 50 °C, durante 23 horas, para obter 2,5 g de ibandronato de sódio cristal na forma G. A forma G pode exibir uma perda de peso de cerca de 22% a cerca de 25% em TGA.

##### Exemplo 12

O ibandronato de sódio (3 g) foi dissolvido em DMSO (60 mL) a 120 °C. A solução obtida foi agitada a 120 °C durante 25 minutos. A solução foi arrefecida até à temperatura ambiente e agitada durante 16 horas. Foi adicionado etanol (250 mL) em uma porção para obter um precipitado. A pasta foi agitada à temperatura ambiente durante 2 horas. Depois o precipitado foi isolado por filtração em vácuo e seco numa câmara de vácuo a 50 °C, durante 24 horas, para obter 3,3 g de ibandronato de sódio cristal na forma G.

### **Forma H de ibandronato de sódio** (Referência)

#### Exemplo 13

O ibandronato de sódio (3 g) foi dissolvido em água (18 mL) à temperatura ambiente. À solução obtida, foi adicionado etanol (40 mL) em uma porção para obter um precipitado branco. A pasta foi agitada à temperatura ambiente durante 16 horas. O precipitado foi isolado por filtração em vácuo, lavado com etanol (2x20 mL) e seco numa câmara de vácuo a 50 °C, durante 28 horas, para obter 2,5 g de ibandronato de sódio cristal na forma H. A forma H pode exibir uma perda de peso de cerca de 13% a cerca de 16%, ou inferior em TGA.

#### Exemplo 14

O ibandronato de sódio (3 g) foi dissolvido em água (18 mL) à temperatura ambiente. À solução obtida, foi adicionado IPA (40 mL) em uma porção para obter um precipitado branco. A pasta foi agitada à temperatura ambiente durante 16 horas. O precipitado foi isolado por filtração em vácuo, lavado com IPA (2x20 mL), e seco numa câmara de vácuo a 50 °C, durante 27 horas para, obter 2,2 g de ibandronato de sódio cristal na forma H.

#### Exemplo 15

O ibandronato de sódio (3 g) foi dissolvido em água (18 mL) à temperatura ambiente. À solução obtida, foi adicionado metanol

(40 mL) em uma porção para obter um precipitado branco. A pasta foi agitada à temperatura ambiente durante 16 horas. O precipitado foi isolado por filtração em vácuo, lavado com metanol (2x30 mL) e seco numa câmara de vácuo a 50 °C, durante 27 horas, para obter 2,5 g de ibandronato de sódio cristal na forma H.

**Forma J de ibandronato de sódio** (Referência)

Exemplo 16

O ibandronato de sódio (3 g) foi dissolvido em água (6 mL) à temperatura de refluxo. À solução obtida, foi adicionado DMSO (45 mL) gota a gota para obter um precipitado branco. A pasta foi agitada à temperatura de refluxo durante 6 horas, depois arrefecida até à temperatura ambiente e agitada durante 16 horas. O precipitado foi isolado por filtração em vácuo, lavado com DMSO (2x20 mL), e seco numa câmara de vácuo a 50 °C, durante 25 horas, para obter 3,1 g de ibandronato de sódio cristal na forma J. A forma J pode exibir uma perda de peso de cerca de 22% a cerca de 23% em TGA.

**Forma K de ibandronato de sódio** (Referência)

Exemplo 17

Uma pasta de ácido ibandrônico amorfo (5 g) em IPA (50 mL) foi aquecida até a temperatura de refluxo. Foi adicionado hidróxido de sódio (0,63 g, sólido) e a mistura de reacção foi aquecida à temperatura de refluxo por mais 4 horas para obter um

pH de 4,19. Depois a mistura de reacção foi arrefecida até à temperatura ambiente. Foi aplicado mais arrefecimento utilizando um banho de gelo. O precipitado foi filtrado, lavado com IPA (2x25 mL) e seco numa câmara de vácuo a 50 °C, durante 24 horas, para produzir 5,5 g de ibandronato de sódio cristal na forma K. A forma K pode exibir uma perda de peso de cerca de 10% a cerca de 14% em TGA.

#### **Forma K2 de ibandronato de sódio** (Referência)

##### Exemplo 18

O ibandronato de sódio (3 g) foi dissolvido em água (6 mL) à temperatura de refluxo. A solução foi arrefecida até à temperatura ambiente. O precipitado resultante foi isolado por filtração em vácuo, lavado com água (1,5 mL) e seco numa câmara de vácuo a 50 °C, durante 20 horas, para obter 0,4 g de ibandronato de sódio cristal na forma K2. A forma K2 pode exibir uma perda de peso de cerca de 9% a cerca de 10% em TGA.

#### **Forma K3 de ibandronato de sódio** (Referência)

##### Exemplo 19

Uma solução de ácido ibandrônico amorfo (2,7 g) em água (25 mL) e hidróxido de sódio (0,34 g, sólido) foi agitada a 70 °C. A solução foi vertida em IPA frio (500 mL). O precipitado resultante foi agitada a 0 °C durante 16 horas. O precipitado foi isolado por filtração em vácuo e seco numa câmara de vácuo a 50 °C, durante 24 horas, para obter 2,7 g de ibandronato de

sódio cristal na forma K3. A forma K3 pode exibir uma perda de peso de cerca de 7% a cerca de 8% em TGA.

**Forma Q de ibandronato de sódio** (Referência)

Exemplo 20

O ibandronato de sódio (3 g) foi dissolvido em água (18 mL) à temperatura ambiente. À solução obtida, foi adicionada acetona (72 mL) em uma porção para obter um precipitado branco. A pasta foi agitada à temperatura ambiente durante 16 horas. O precipitado foi isolado por filtração em vácuo, lavado com acetona (2x20 mL) e seco numa câmara de vácuo a 50 °C, durante 20 horas, para obter 2,8 g de ibandronato de sódio cristal na forma Q. A forma Q pode exibir uma perda de peso de cerca de 5% a cerca de 25% em TGA.

Exemplo 21

O ibandronato de sódio (3 g) foi dissolvido em água (18 mL) à temperatura ambiente. À solução obtida, foi adicionado acetonitrilo (70 mL) numa porção para obter um precipitado branco. A pasta foi agitada à temperatura ambiente durante 16 horas. O precipitado foi isolado por filtração em vácuo, lavado com acetonitrilo (3x15 mL) e seco numa câmara de vácuo a 50 °C, durante 24 horas, para obter 2,5 g de ibandronato de sódio cristal na forma Q.

### Exemplo 22

O ibandronato de sódio (3 g) foi dissolvido em água (6 mL) à temperatura de refluxo. À solução obtida, foi adicionada acetona (50 mL), gota a gota, à temperatura de refluxo para obter um precipitado branco. A pasta foi agitada à temperatura de refluxo durante 4,5 horas e, depois, arrefecida até à temperatura ambiente. O precipitado foi isolado por filtração em vácuo e lavado com acetona (3x13 mL) para obter 4,1 g de ibandronato de sódio cristal molhado na forma Q.

### Exemplo 23

Uma pasta de ácido ibandrônico amorfo (4,6 g) em acetona (96 mL) foi aquecida até a temperatura de refluxo. Foi adicionado hidróxido de sódio (0,58 g, sólido) e a mistura de reacção foi agitada à temperatura de refluxo por mais 10 horas para obter um pH de 3,35. Depois a mistura de reacção foi arrefecida até à temperatura ambiente. Foi aplicado mais arrefecimento utilizando um banho de gelo. O sólido branco foi filtrado, lavado com acetona (2x25 mL) e seco numa câmara de vácuo a 50 °C, durante 21 horas, para produzir 4,5 g de ibandronato de sódio cristal na forma Q.

### Exemplo 24

Uma pasta de ácido ibandrônico amorfo (5 g) em etanol (50 mL) foi aquecida até à temperatura de refluxo. Foi adicionado hidróxido de sódio (0,63 g, sólido) e a mistura de reacção foi agitada à temperatura de refluxo por mais 4 horas

para obter um pH de 3,5. Depois a mistura de reacção foi arrefecida até à temperatura ambiente. Foi aplicado mais arrefecimento utilizando um banho de gelo. O sólido branco foi filtrado, lavado com etanol (2x25 mL) e seco numa câmara de vácuo a 50 °C, durante 20 horas, para produzir 5,5 g de ibandronato de sódio cristal na forma Q.

#### Exemplo 25

Uma solução de ácido ibandrônico amorfo (4,.5 g) em água (11 mL) e hidróxido de sódio (0,56 g, sólido) foi agitada à temperatura ambiente. A solução foi adicionada, gota a gota, em acetona (100 mL). O precipitado resultante foi agitado à temperatura ambiente durante 16 horas. O precipitado foi isolado por filtração em vácuo, lavado com acetona (2x10 mL) e seco numa câmara de vácuo a 50 °C, durante 24 horas, para obter 4,8 g de ibandronato de sódio cristal na forma Q.

#### Exemplo 26

Uma solução de hidróxido de sódio (0,63 g) em água:acetonitrilo (20:80 v/v, 12,5 mL) foi adicionada, gota a gota, a uma solução de ácido ibandrônico amorfo (5 g) em água:acetonitrilo (20:80 v/v, 50 mL) à temperatura de refluxo. A mistura de reacção foi aquecida à temperatura de refluxo por mais 20 minutos para obter um pH de 3,80. Depois a mistura de reacção foi arrefecida até à temperatura ambiente e agitada durante 16 h. O precipitado foi isolado por filtração em vácuo, lavado com acetonitrilo (2x10 mL) e seco numa câmara de vácuo a

50 °C, durante 22,5 horas, para obter 4,0 g de ibandronato de sódio cristal na forma Q.

### Exemplo 27

Uma solução de hidróxido de sódio (0,63 g) numa mistura de água:acetonitrilo (60:40 v/v, 19 mL) foi adicionada, gota a gota, uma solução de ácido ibandrônico amorfo (5 g) em água:acetonitrilo (60:40 v/v, 106 mL) à temperatura de refluxo. A solução foi aquecida à temperatura de refluxo por mais 1 hora. Depois a mistura de reacção foi arrefecida até à temperatura ambiente. Foi aplicado mais arrefecimento utilizando um banho de gelo. Foi feita a sementeira e a mistura de reacção foi agitada a 10 °C durante 16 horas. O precipitado foi isolado por filtração em vácuo, lavado com acetonitrilo (2x10 mL) e seco numa câmara de vácuo a 50 °C, durante 23 horas, para obter 1,0 g de ibandronato de sódio cristal na forma Q.

### Forma Q1 de ibandronato de sódio (Referência)

### Exemplo 28

O ibandronato de sódio (3 g) foi dissolvido em água (18 mL) à temperatura ambiente. À solução obtida, foi adicionado 2-butanol (40 mL) em uma porção para obter um precipitado branco. A pasta foi agitada à temperatura ambiente durante 16 horas. O precipitado foi isolado por filtração em vácuo, lavado com 2-butanol (2x 16 mL) e seco numa câmara de vácuo a 50 °C, durante 24 horas, para obter 2,2 g de ibandronato de

sódio cristal na forma Q1. A forma Q1 pode exibir uma perda de peso de cerca de 9% a cerca de 16% em TGA.

#### Exemplo 29

Uma solução de ibandronato de sódio (1 g) em água (8 mL) foi vertido em tetra-hidrofuranô (THF) sob agitação à temperatura ambiente. A pasta foi agitada à temperatura ambiente durante 16 horas. O precipitado foi isolado por filtração em vácuo e seco numa câmara de vácuo a 50 °C, durante 22,5 horas, para obter 0,98 g de ibandronato de sódio cristal na forma Q1.

#### Forma Q2 de ibandronato de sódio (Referência)

#### Exemplo 30

O ibandronato de sódio (3 g) foi dissolvido em água (6 mL) à temperatura de refluxo. À solução obtida, foi adicionado acetonitrilo (50 mL), gota a gota, à temperatura de refluxo para obter um precipitado branco. A pasta foi agitada à temperatura de refluxo durante 4,5 horas. O sedimento foi arrefecido até à temperatura ambiente e agitado durante 16 horas. O precipitado foi isolado por filtração em vácuo, lavado com acetonitrilo (3x20 mL) e seco numa câmara de vácuo a 50 °C, durante 24 horas, para obter 3 g de ibandronato de sódio cristal na forma Q2. A forma Q2 pode exibir uma perda de peso de cerca de 16% e cerca de 17% em TGA.

### Exemplo 31

Uma solução de ácido ibandrónico amorfó (4,5 g) em água (20 mL) e 1 N de hidróxido de sódio aquoso (14 mL) foram agitados à temperatura ambiente para obter um pH de 3,5. A solução foi adicionada, gota a gota, em 2-butanol (100 mL) em agitação. O precipitado obtido foi agitado à temperatura ambiente durante 16 horas. O precipitado foi isolado por filtração em vácuo, lavado com 2-butanol (2x20 mL) e seco numa câmara de vácuo a 50 °C, durante 24 horas, para obter 4,4 g de ibandronato de sódio cristal na forma Q2.

### Forma Q3 de ibandronato de sódio (Referência)

### Exemplo 32

Uma solução de hidróxido de sódio (0,63 g) em água:metanol (60:40 v/v, 19 mL) foi adicionada, gota a gota, a uma solução de ácido ibandrónico amorfó (5 g) em água:metanol (60:40 v/v, 106 mL) à temperatura de refluxo. A mistura de reacção foi aquecida à temperatura de refluxo por mais 1,5 horas para obter um pH de 4,01. Depois a mistura de reacção foi arrefecida até à temperatura ambiente. Foi aplicado mais arrefecimento utilizando um banho de gelo. O precipitado foi filtrado, lavado com metanol (2x25 mL) e seco numa câmara de vácuo a 50 °C, durante 19 horas, para produzir 5,2 g de ibandronato de sódio cristal na forma Q3. A Forma Q3 pode exibir uma perda de peso de cerca de 7% a cerca de 9% em TGA.

### Exemplo 33

Uma pasta de ácido ibandrónico amorfo (5 g) em metanol (50 mL) foi aquecida até a temperatura de refluxo. Foi adicionado hidróxido de sódio (0,63 g, sólido) e a mistura de reacção foi agitada à temperatura de refluxo por mais 4 horas para obter um pH de 4,0. Depois a mistura de reacção foi arrefecida até à temperatura ambiente. Foi aplicado mais arrefecimento utilizando um banho de gelo. O sólido branco foi filtrado, lavado com metanol (2x25 mL) e seco numa câmara de vácuo a 50 °C, durante 19 horas, para produzir 4,7 g de ibandronato de sódio cristal na forma Q3.

### Forma Q4 de ibandronato de sódio (Referência)

### Exemplo 34

Uma solução de ácido ibandrónico amorfo (4,5 g) em água (9 mL) e hidróxido de sódio (0,63 g, sólido) foi agitada à temperatura de refluxo. A solução foi vertida em acetona fria (100 mL). O precipitado resultante foi agitado a 3 °C durante 2 horas. O precipitado foi isolado por filtração em vácuo, lavado com acetona fria (2x15 mL) e seco numa câmara de vácuo a 50 °C, durante 24 horas, para obter 5,0 g de ibandronato de sódio cristal na forma Q4. A forma Q4 pode exibir uma perda de peso de cerca de 7% a cerca de 8% em TGA.

### **Forma Q5 de ibandronato de sódio** (Referência)

#### Exemplo 35

Uma solução de hidróxido de sódio (0,63 g) em água:acetonitrilo (40:60 v/v, 12,33 mL) foi adicionada, gota a gota, a uma solução de ácido ibandrônico amorfó (5 g) em água:acetonitrilo (40:60 v/v, 71 mL) à temperatura de refluxo. A mistura de reacção foi aquecida à temperatura de refluxo por mais 1 hora para obter um pH de 4,05. Depois, a mistura de reacção foi arrefecida até à temperatura ambiente. Foi aplicado mais arrefecimento utilizando um banho de gelo. O precipitado foi isolado por filtração em vácuo, lavado com acetonitrilo (2x20 mL) e seco numa câmara de vácuo a 50 °C, durante 20 horas, para obter 3,9 g de ibandronato de sódio cristal na forma Q5. A forma Q5 pode exibir uma perda de peso de cerca de 5% a cerca de 11% em TGA.

#### Exemplo 36

Uma solução de ácido ibandrônico amorfó (5 g) em etanol (50 mL) foi agitada à temperatura ambiente. Foi adicionado hidróxido de sódio aquoso (0,63 g, 12,5 mL), e a mistura de reacção foi agitada à temperatura ambiente por mais 2 horas. O precipitado foi isolado por filtração em vácuo, lavado com etanol (50 mL) e seco numa câmara de vácuo a 50 °C, durante 24 horas, para obter 5,5 g de ibandronato de sódio cristal na forma Q5.

### Exemplo 37

Uma solução de ácido ibandrónico amorfo (5 g) em metanol (100 mL) foi agitada à temperatura ambiente. Foi adicionado hidróxido de sódio sólido (0,63 g). O precipitado obtido foi agitado à temperatura ambiente por mais 22 horas. O precipitado foi isolado por filtração em vácuo, lavado com metanol (30 mL), e seco numa câmara de vácuo a 50 °C, durante 24 horas, para obter 5,4 g de ibandronato de sódio cristal na forma Q5.

### **Forma Q6 de ibandronato de sódio** (Referência)

### Exemplo 38

Uma solução de ácido ibandrónico amorfo (5 g) em etanol aquoso a 96% (70 mL) foi agitada à temperatura de refluxo. Foi adicionado hidróxido de sódio sólido (0,63 g). O precipitado obtido foi arrefecido até à temperatura ambiente e agitado durante mais 20 horas. O precipitado foi isolado por filtração em vácuo, lavado com etanol aquoso a 96% (2x10 mL) e seco numa câmara de vácuo a 50 °C, durante 24 horas, para obter 6,0 g de ibandronato de sódio cristal na forma Q6. A forma Q6 pode exibir uma perda de peso de cerca de 9% a cerca de 10% em TGA.

### **Forma QQ de ibandronato de sódio**

### Exemplo 39

O ibandronato de sódio (3 g) foi dissolvido em água (18 mL) à temperatura ambiente. À solução obtida, foi adicionado THF

(40 mL) em uma porção para obter um precipitado branco. A pastaento foi agitada à temperatura ambiente durante 16 horas. O precipitado foi isolado por filtração em vácuo, lavado com THF (2x20 mL) e seco numa câmara de vácuo a 50 °C, durante 18 horas, para obter 2,1 g de ibandronato de sódio cristal na forma QQ. A forma QQ pode exibir uma perda de peso de cerca de 5% a cerca de 12%, ou inferior em TGA.

#### Exemplo 40

Uma solução de hidróxido de sódio (0,57 g) em água:acetona (40:60 v/v, 11,4 mL) foi adicionada, gota a gota, a uma solução de ácido ibandrónico amorfo (4,5 g) em água:acetona (40:60 v/v, 64,4 mL) à temperatura de refluxo. A mistura de reacção foi aquecida à temperatura de refluxo por mais 2 horas para obter um pH de 4,5. Depois a solução foi arrefecida até à temperatura ambiente. Foi aplicado mais arrefecimento utilizando um banho de gelo. O precipitado foi isolado por filtração em vácuo, lavado com acetona (2x15 mL) e seco numa câmara de vácuo a 50 °C, durante 21 horas, para obter 3,9 g de ibandronato de sódio cristal na forma QQ.

#### Exemplo 41

O ácido ibandrónico amorfo (5 g) foi adicionado a uma solução de hidróxido de sódio sólido (0.6 g) dissolvido em 93% de etanol (100 mL) a 55°C. A pasta obtida foi agitado a 55 °C durante 3 horas. Depois a pasta foi arrefecida até à temperatura ambiente. O precipitado foi isolado por filtração em vácuo, lavado com 93% de etanol (3x25 mL) e seco numa câmara de vácuo a

50 °C, durante 24 horas, para produzir 4,5 g de ibandronato de sódio cristal na forma QQ.

#### Exemplo 42

Uma solução de ibandronato de sódio (1,5 g) e água (9 mL) foi armazenada sob uma atmosfera saturada de acetona (9 mL) à temperatura ambiente durante 2 semanas. Depois a solução foi decantada e o produto foi seco numa câmara de vácuo a 50 °C, durante 18 horas, para produzir 0,9 g de ibandronato de sódio cristal na forma QQ.

#### Exemplo 43

Uma solução de hidróxido de sódio (0,63 g) em água (12,5 mL) foi adicionada, gota a gota, a um sedimento de ácido ibandrónico amorfo (5 g) em etanol (70 mL) à temperatura de refluxo. Depois a solução foi arrefecida até à temperatura ambiente e agitada durante 72 horas para obter um pH de 4,15. O precipitado foi isolado por filtração em vácuo, lavado com etanol (2x25 mL), e seco numa câmara de vácuo a 50 °C durante 23 horas, para obter 4,97 g de ibandronato de sódio cristal na forma QQ.

#### Exemplo 44

Uma solução de hidróxido de sódio (0,63 g) em etanol (14 mL) foi adicionada, gota a gota, a uma solução de ácido ibandrónico (5 g) em água (50 mL) à temperatura ambiente. A pasta obtida foi agitada, durante 3 horas, para obter um pH de 4,1. O precipitado

foi isolado por filtração em vácuo, lavado com etanol (2x25 mL) e seco numa câmara de vácuo a 50 °C, durante 22 horas, para obter 5,4 g de ibandronato de sódio cristal na forma QQ.

#### **Forma R de ibandronato de sódio** (Referência)

##### Exemplo 45

O ibandronato de sódio (3 g) foi dissolvido em água (18 mL) à temperatura ambiente. À solução obtida, foi adicionado etanol (40 mL) em uma porção para obter um precipitado branco. A pasta foi agitada à temperatura ambiente durante 16 horas. O precipitado foi isolado por filtração em vácuo e lavado com etanol (2x20 mL) para obter 3,3 g de ibandronato de sódio cristal húmido na forma R. A forma R pode exibir uma perda de peso de cerca de 10% a cerca de 16% ou inferior, em TGA.

##### Exemplo 46

Uma solução de hidróxido de sódio (0,63 g) em água:etanol (60:40 v/v, 19 mL) foi adicionada, gota a gota, a uma solução de ácido ibandrónico amorfo (5 g) em água:etanol (60:40 v/v, 106 mL) à temperatura de refluxo. A mistura de reacção foi aquecida à temperatura de refluxo por mais 3,5 horas para obter um pH de 4,03. Depois, a mistura de reacção foi arrefecida à temperatura ambiente. Foi aplicado mais arrefecimento utilizando um banho de gelo. O precipitado foi filtrado, lavado com etanol (2x25 mL) e seco numa câmara de vácuo a 50 °C, durante 19 horas, para produzir 4,7 g de ibandronato de sódio cristal na forma R.

#### Exemplo 47

Uma solução de hidróxido de sódio (0,63 g) em água:metanol (20:80 v/v, 10 mL) foi adicionada, gota a gota, a uma solução de ácido ibandrónico amorfo (5 g) em água:metanol (20:80 v/v, 53 mL) à temperatura de refluxo. A mistura de reacção foi aquecida à temperatura de refluxo por mais 1,5 horas para obter um pH de 4,15. Depois a mistura de reacção foi arrefecida à temperatura ambiente. Foi aplicado mais arrefecimento utilizando um banho de gelo. O precipitado foi filtrado, lavado com metanol (2x25 mL) e seco numa câmara de vácuo a 50 °C, durante 21 horas, para produzir 5,2 g de ibandronato de sódio cristal na forma R.

#### Exemplo 48

Uma solução de hidróxido de sódio (0,63 g) em água:metanol (40;60 v/v, 12 mL) foi adicionada, gota a gota, a uma solução de ácido ibandrónico amorfo (5 g) em água:metanol (40;60 v/v, 71 mL) à temperatura de refluxo. A mistura de reacção foi aquecida à temperatura de refluxo por mais 1,5 horas para obter um pH de 4,04. Depois, a mistura de reacção foi arrefecida à temperatura ambiente. Foi aplicado mais arrefecimento utilizando um banho de gelo. O precipitado foi filtrado, lavado com metanol (2x25 mL), e seco numa câmara de vácuo a 50 °C, durante 21 horas, para produzir 5,1 g de ibandronato de sódio cristal na forma R.

### Exemplo 49

Foi adicionado hidróxido de sódio (0,63 g, sólido) a uma solução de ácido ibandrónico amorfo (5 g) em água:etanol (60:40 v/v, 125 mL) à temperatura de refluxo. A mistura de reacção foi aquecida à temperatura de refluxo por mais 25 minutos. Depois a mistura de reacção foi arrefecida até à temperatura ambiente para obter um precipitado (pH=4,10). Foi aplicado mais arrefecimento utilizando um banho de gelo. O precipitado foi filtrado, lavado com etanol (2x25 mL) e seco numa câmara de vácuo a 50 °C, durante 21 horas, para produzir 5,2 g de ibandronato de sódio cristal na forma R.

### Exemplo 50

Uma solução de hidróxido de sódio (0,63 g) em água:etanol (60:40 v/v, 19 mL) foi adicionada, gota a gota, a uma solução de ácido ibandrónico amorfo (5 g) em água:etanol (60:40 v/v, 106 mL) à temperatura ambiente. A mistura de reacção foi agitada à temperatura ambiente por mais 16 horas para obter um pH de 4,11. O sólido branco foi filtrado, lavado com etanol (2x25 mL), e seco numa câmara de vácuo a 50 °C durante 21 horas para produzir 5,1 g de ibandronato de sódio cristal na forma R.

### **Forma S de ibandronato de sódio** (Referência)

### Exemplo 51

Uma solução de hidróxido de sódio (0,63 g) em água:etanol (40:60 v/v, 12 mL) foi adicionada, gota a gota, a uma solução de

ácido ibandrónico amorfó (5 g) em água:etanol (40:60 v/v, 71 mL) à temperatura de refluxo. A mistura de reacção foi aquecida à temperatura de refluxo por mais 3,5 horas para obter um pH de 4,03. Depois a mistura de reacção foi arrefecida à temperatura ambiente. Foi aplicado mais arrefecimento utilizando um banho de gelo. O precipitado foi filtrado, lavado com etanol (2x25 mL) e seco numa câmara de vácuo a 50 °C, durante 18 horas, para produzir 4,9 g de ibandronato de sódio cristal na forma S. A forma S pode exibir uma perda de peso de cerca de 11% a cerca de 12% ou inferior, em TGA.

#### **Forma T de ibandronato de sódio** (Referência)

##### Exemplo 52

Uma solução de hidróxido de sódio (0,58 g) em água:acetona (20:80 v/v, 9 mL) foi adicionada, gota a gota, a uma solução de ácido ibandrónico amorfó (5 g) em água:acetona (20:80 v/v, 49 mL) à temperatura de refluxo. A mistura de reacção foi aquecida à temperatura de refluxo por mais 1,5 horas para obter um pH de 4,0. Depois a mistura de reacção foi arrefecida até à temperatura ambiente. Foi aplicado mais arrefecimento utilizando um banho de gelo. O precipitado foi filtrado, lavado com acetona (1x50 mL) e seco numa câmara de vácuo a 50 °C, durante 21 horas, para produzir 3,8 g de ibandronato de sódio cristalino forma T. A forma T pode exibir uma perda de peso de cerca de 5% e cerca de 7% em TGA.

### **Ibandronato de sódio amorfo** (Referência)

#### Exemplo 53

O ibandronato de sódio (3 g) foi dissolvido em DMSO (10 mL) a 120 °C. À solução obtida, foi adicionada acetona (40 mL), gota a gota, para obter um precipitado branco. A pasta foi agitada em refluxo durante 3,5 horas. A solução foi arrefecida até à temperatura ambiente e agitada durante 16 horas. O precipitado gelatinoso foi isolado por filtração em vácuo e seco numa câmara de vácuo a 50 °C, durante 24 horas, para obter 2,7 g de ibandronato de sódio amorfo. O ibandronato de sódio amorfo pode exibir uma perda de peso de cerca de 6,8% a cerca de 24,4% ou inferior, em TGA.

#### Exemplo 54

O ibandronato de sódio (3 g) foi dissolvido em DMSO (10 mL) a 120 °C. À solução obtida, foi adicionada acetona (40 mL), gota a gota, para obter um precipitado branco. A pasta foi agitada em refluxo durante 10 minutos. A solução foi arrefecida até à temperatura ambiente e agitada durante 16 horas. O precipitado gelatinoso foi isolado por filtração em vácuo e seco numa câmara de vácuo a 50 °C, durante 24 horas, para obter 2,2 g de ibandronato de sódio amorfo.

#### Exemplo 55

Uma solução de hidróxido de sódio (0,63g) em água:etanol (80:20 v/v, 38 mL) foi adicionada, gota a gota, a uma solução de

ácido ibandrónico amorfo (5 g) em água:etanol (80:20 v/v, 212 mL) à temperatura de refluxo. A mistura de reacção foi aquecida à temperatura de refluxo por mais 3 horas para obter um pH de 3,24. Depois a mistura de reacção foi arrefecida até à temperatura ambiente. A solução límpida foi evaporada até secar para obter 5,7 g de ibandronato de sódio amorfo.

#### Exemplo 56

Uma solução de hidróxido de sódio (0,63 g) em água:IPA (80:20 v/v, 38 mL) foi adicionada, gota a gota, a uma solução de ácido ibandrónico amorfo (5 g) em água:IPA (80:20 v/v, 212 mL) à temperatura de refluxo. A mistura de reacção foi aquecida à temperatura de refluxo por mais 45 minutos. Depois a mistura de reacção foi arrefecida até à temperatura ambiente. A solução límpida foi evaporada até secar para produzir 5,9 g de ibandronato de sódio amorfo.

#### Exemplo 57

Uma pasta de ácido ibandrónico amorfo (5 g) em acetonitrilo (50 mL) foi aquecida até a temperatura de refluxo. Foi adicionado hidróxido de sódio sólido (0,63 g). A mistura de reacção foi agitada à temperatura de refluxo por mais 6 horas. Depois, a mistura de reacção foi arrefecida até à temperatura ambiente. Foi aplicado mais arrefecimento utilizando um banho de gelo para obter gel translúcido (pH=4,05). O produto gelatinoso foi seco numa câmara de vácuo a 50 °C, durante 24 horas, para produzir 2,6 g de ibandronato de sódio amorfo.

### Exemplo 58

Uma solução de hidróxido de sódio (0,63 g) em água:acetonitrilo (60:40 v/v, 19 mL) foi adicionada, gota a gota, a uma solução de ácido ibandrónico amorfo (5 g) em água:acetonitrilo (60:40 v/v, 106 mL) à temperatura de refluxo. A mistura de reacção foi aquecida à temperatura de refluxo por mais 1 hora. Depois a mistura de reacção foi arrefecida até à temperatura ambiente. Foi aplicado mais arrefecimento utilizando um banho de gelo. A solução límpida foi semeada com ibandronato de sódio na forma K1 e agitada durante 16 horas. O líquido mãe foi evaporado até secar para produzir 3,5 g de ibandronato de sódio amorfo.

### Exemplo 59

Uma solução de hidróxido de sódio (0,55 g) em água:acetonitrilo (80:20 v/v, 33 mL) foi adicionada, gota a gota, a uma solução de ácido ibandrónico amorfo (4 g) em água:acetonitrilo (80:20 v/v, 187 mL) à temperatura de refluxo. Depois a mistura de reacção foi arrefecida até à temperatura ambiente. A solução límpida foi evaporada até secar para obter 5,2 g de ibandronato de sódio amorfo.

### Exemplo 60

Uma solução de ácido ibandrónico amorfo (5 g) em água (50 mL) foi aquecida até a temperatura de refluxo. Foi adicionado hidróxido de sódio sólido (0,63 g) e a mistura de

reacção foi agitada à temperatura de refluxo por mais 1 hora. Depois a mistura de reacção foi arrefecida até à temperatura ambiente. A solução límpida foi evaporada para produzir 5,6 g de ibandronato de sódio amorfo.

#### Exemplo 61

Uma pasta de ácido ibandrónico amorfo (5 g) em acetonitrilo (50 mL) foi agitada à temperatura ambiente. Foi adicionado hidróxido de sódio sólido (0,63 g) e a mistura de reacção foi agitada à temperatura ambiente por mais 72 horas. O precipitado foi isolado por filtração em vácuo e seco numa câmara de vácuo a 50 °C, durante 20 horas, para obter 5,0 g de ibandronato de sódio amorfo.

#### Exemplo 62

Uma pasta de ácido ibandrónico amorfo (5 g) em acetonitrilo (200 mL) foi agitada à temperatura de refluxo. O hidróxido de sódio sólido (0,63 g) foi adicionado e a mistura de reacção foi agitada à temperatura de refluxo por mais 2 horas. Acetona (50 mL) foi adicionado, gota a gota. Depois a mistura de reacção foi arrefecida até à temperatura ambiente e agitada durante 16 horas. O precipitado foi isolado por filtração em vácuo, lavado com acetona (50 mL), e seco numa câmara de vácuo a 50 °C, durante 22 horas, para obter 3,5 g de ibandronato de sódio amorfo.

### Exemplo 63

Uma solução de ácido ibandrónico amorfo (5 g) em água (30 mL) foi agitada à temperatura ambiente. Foi adicionado hidróxido de sódio aquoso (0,63 g NaOH em 20 mL de água) e a mistura de reacção foi agitada à temperatura ambiente por mais 1 hora. A solução foi evaporada até secar. Foram adicionados hexanos (100 mL) ao resíduo e agitou-se, durante 16 horas, à temperatura ambiente. O precipitado foi isolado por filtração em vácuo, lavado com hexanos (1x50 mL) e seco numa câmara de vácuo a 50 °C, durante 45 horas, para obter 5,1 g de ibandronato de sódio amorfo.

### Exemplo 64

O ibandronato de sódio (9 g) foi dissolvido em água (90 mL) à temperatura ambiente. A solução foi dividida em três porções, e cada porção foi seca por aspersão utilizando um Buchi mini spray dryer B-290 utilizando um bocal convencional de 0,7 mm de diâmetro com uma rolha de bocal de 1,4 ou 1,5 mm. Em cada caso, foi obtido ibandronato de sódio amorfo.

Para a porção 1, o azoto gasoso estava a uma temperatura de entrada de 50 °C. O solvente evaporado e o azoto deixaram o secador de aspersão a uma temperatura de 41-34 °C.

Para a porção 2, azoto gasoso estava a uma temperatura de entrada de 100 °C. O solvente evaporado e azoto deixaram o secador de aspersão a uma temperatura de 77-62 °C.

Para a porção 3, o azoto gasoso estava a uma temperatura de entrada de 150 °C. O solvente evaporado e azoto deixaram o secador de aspersão à temperatura de 96-109 °C.

Tabela 2: Preparação de sal de ibandronato monossódico:

	<b>EtOH</b>	<b>MeOH</b>	<b>IPA</b>	<b>ACN</b>	<b>Acetona</b>
<b>0% v/v H<sub>2</sub>O</b>	Q	Q3	K	<b>Amorfo</b>	Q
<b>20% v/v H<sub>2</sub>O</b>	R+Q	R	F	Q	T
<b>40% v/v H<sub>2</sub>O</b>	S	R	F	Q5	QQ
<b>60% v/v H<sub>2</sub>O</b>	R	Q3	F	Q	-
<b>80% v/v H<sub>2</sub>O</b>	<b>Amorfo</b>	<b>Amorfo + T</b>	<b>Amorfo</b>	<b>Amorfo</b>	<b>Amorfo &gt;T</b>

Utilizando IBD-Ac amorfó como material de partida

### Ácido ibandrónico amorfó (Referência)

#### Exemplo 65

Uma solução aquosa (40% p/p) de ácido ibandrónico (150 mL) foi evaporada sob vácuo (20-30 mm de Hg) até secar enquanto se aqueceu o frasco num banho de água (até 70 °C) para obter ácido ibandrónico amorfó (67 g).

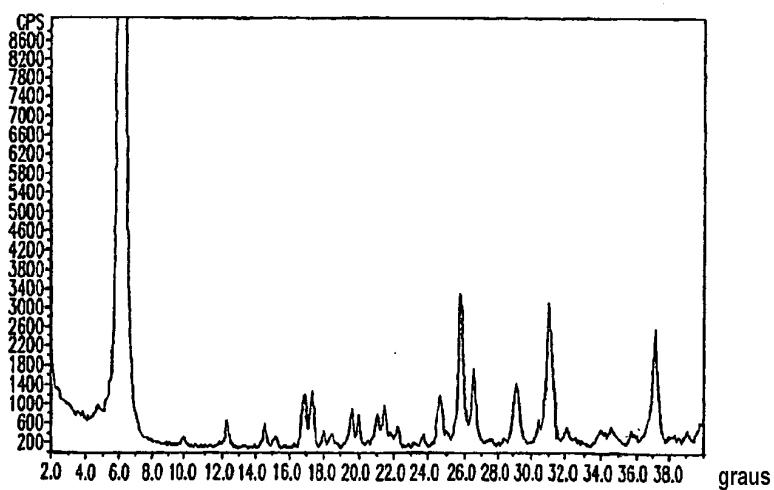
Tendo deste modo descrito a invenção com referência a formas de realização particulares preferidas e exemplos ilustrativos, os especialistas na técnica podem analisar as modificações à invenção como descrito e ilustrado que não se afastam do âmbito da invenção como divulgado na descrição. Os Exemplos são apresentados para auxiliar na compreensão da invenção mas não pretendem e não devem ser entendidos como limitantes do âmbito de alguma modo. Os exemplos não incluem descrições detalhadas de métodos convencionais. Estes métodos são bem conhecidos dos

especialistas da técnica e são descritos em várias publicações. Polymorphism in Pharmaceutical Solids, Drugs and the Pharmaceutical Sciences, Volume 95 podem ser utilizado para orientação.

Lisboa, 24 de Fevereiro de 2011

## REIVINDICAÇÕES

1. Forma cristalina de ibandronato de sódio caracterizada por reflexões de raios X a 6,2, 25,9, 26,7, 31,1 e 37,2  $\pm 0,2$  graus  $2\theta$ .
2. Forma cristalina de ibandronato de sódio da reivindicação 1, caracterizada por mais reflexões de raios X a 16,9, 17,3, 21,5, 24,7 e 29,2  $\pm 0,2$  graus  $2\theta$ .
3. Forma cristalina de ibandronato de sódio da reivindicação 2 possuindo um diagrama de difracção de raios X de pós como apresentado a seguir:

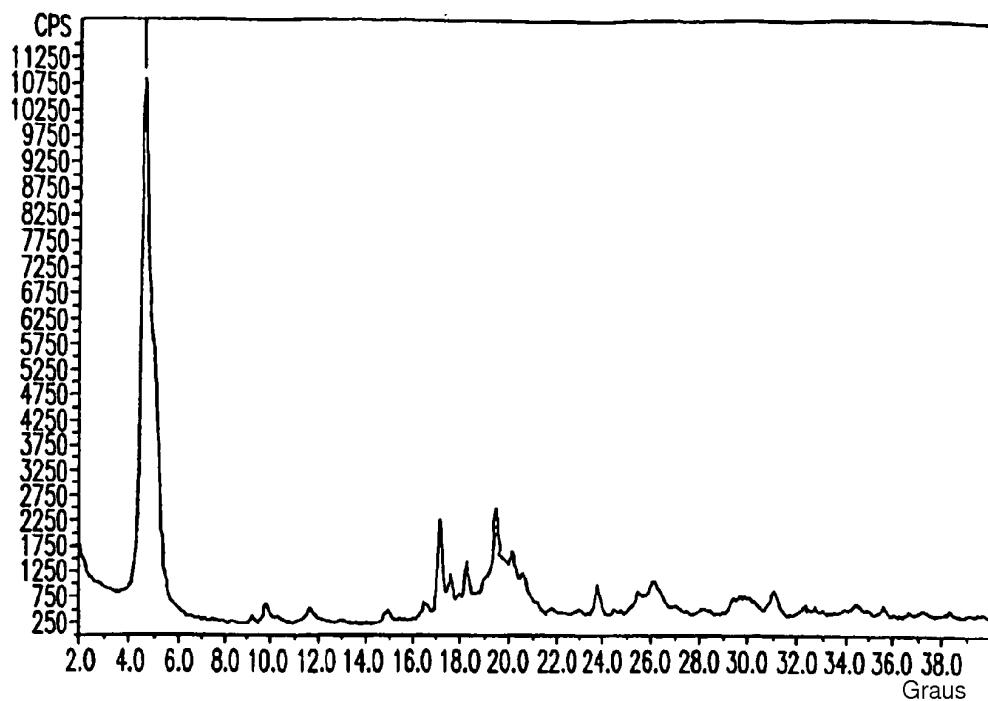


4. Composição farmacêutica compreendendo uma forma cristalina de ibandronato de sódio como definido em qualquer uma das reivindicações anteriores.
5. Processo para preparação de uma forma cristalina de ibandronato de sódio como definido em qualquer uma das

reivindicações 1 a 3 compreendendo os passos de dissolver o ibandronato de sódio em água para formar uma solução, combinando a solução com THF para formar uma pasta e isolar o ibandronato de sódio a partir da pasta.

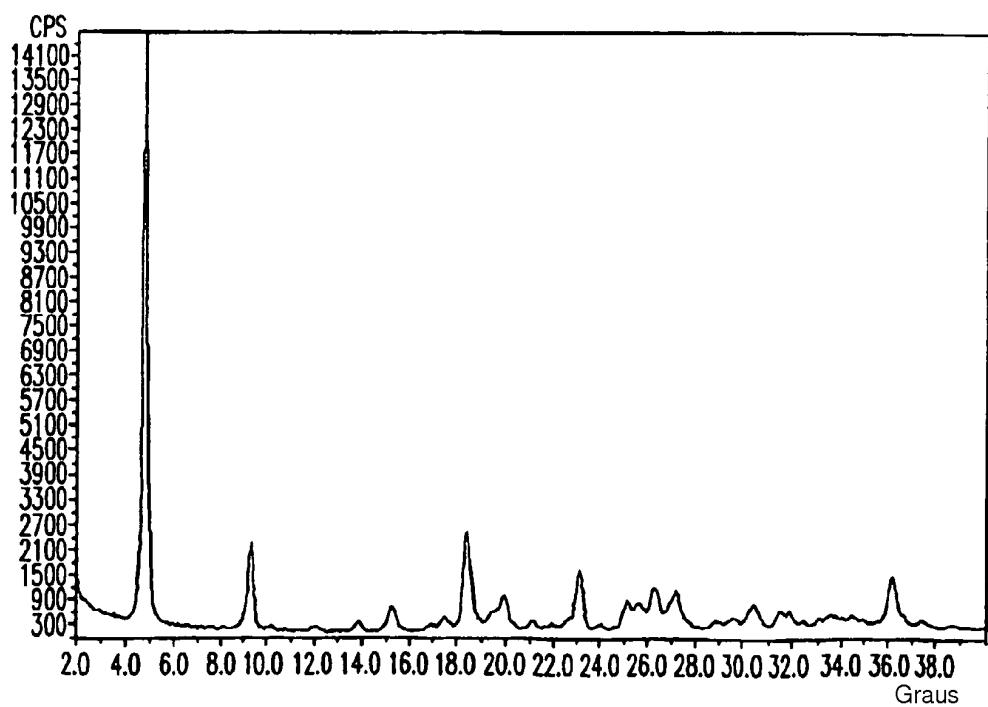
6. Processo para preparar uma forma cristalina de ibandronato de sódio como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 3 compreendendo os passos de combinar hidróxido de sódio com ácido ibandrónico numa mistura de água e acetona possuindo uma proporção de água para acetona de cerca de 40:60, etanol ou água para formar a solução e isolar o ibandronato de sódio a partir da solução.
7. Processo para preparar uma forma cristalina de ibandronato de sódio como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 3 compreendendo os passos de dissolver o ibandronato de sódio em água para formar uma solução, mantendo a solução sob um ambiente saturado de acetona e decantando a solução para obter ibandronato de sódio.

Lisboa, 24 de Fevereiro de 2011



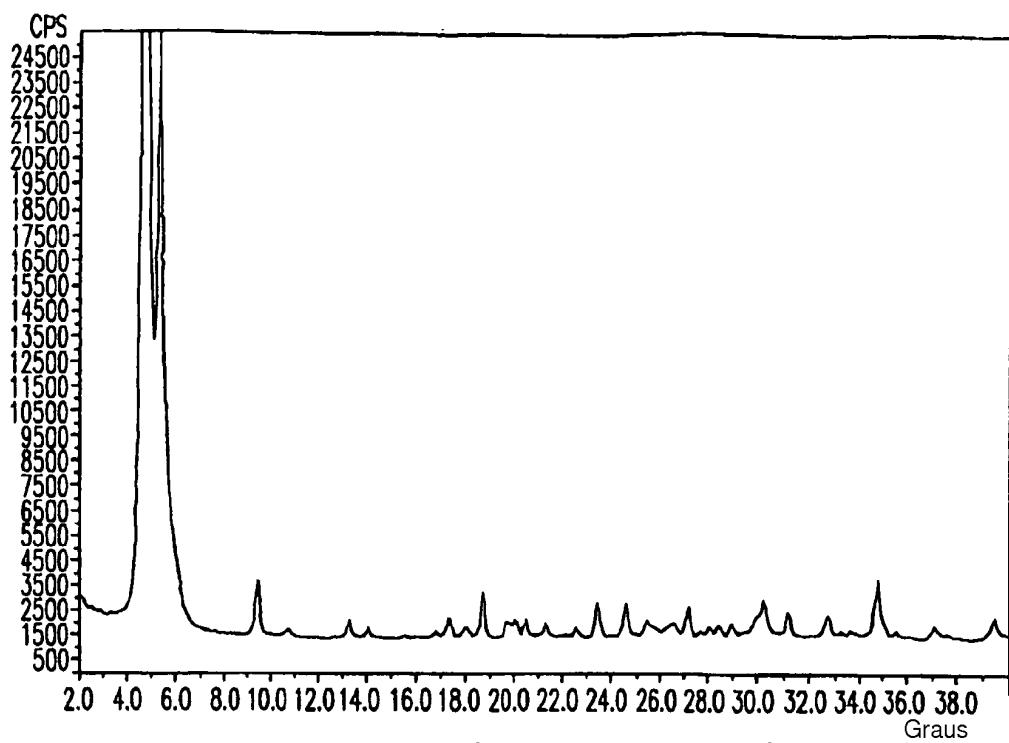
Difratograma de raio X de pós de Ibandronato de sódio Forma C

**FIG.1**



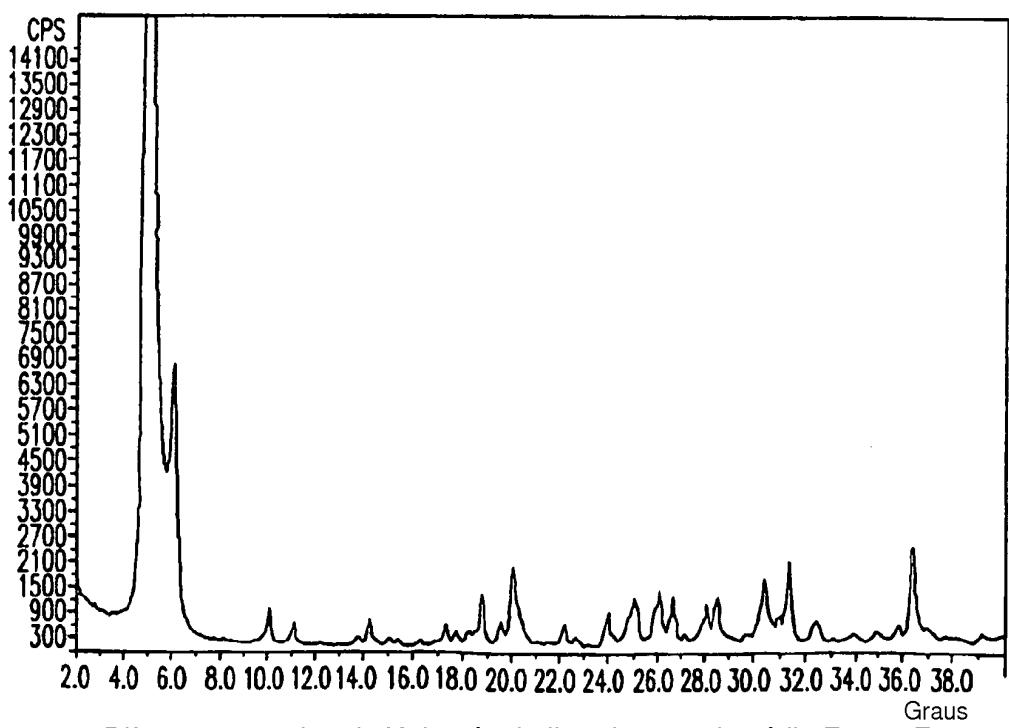
Difratograma de raio X de pós de Ibandronato de sódio Forma D

**FIG.2**



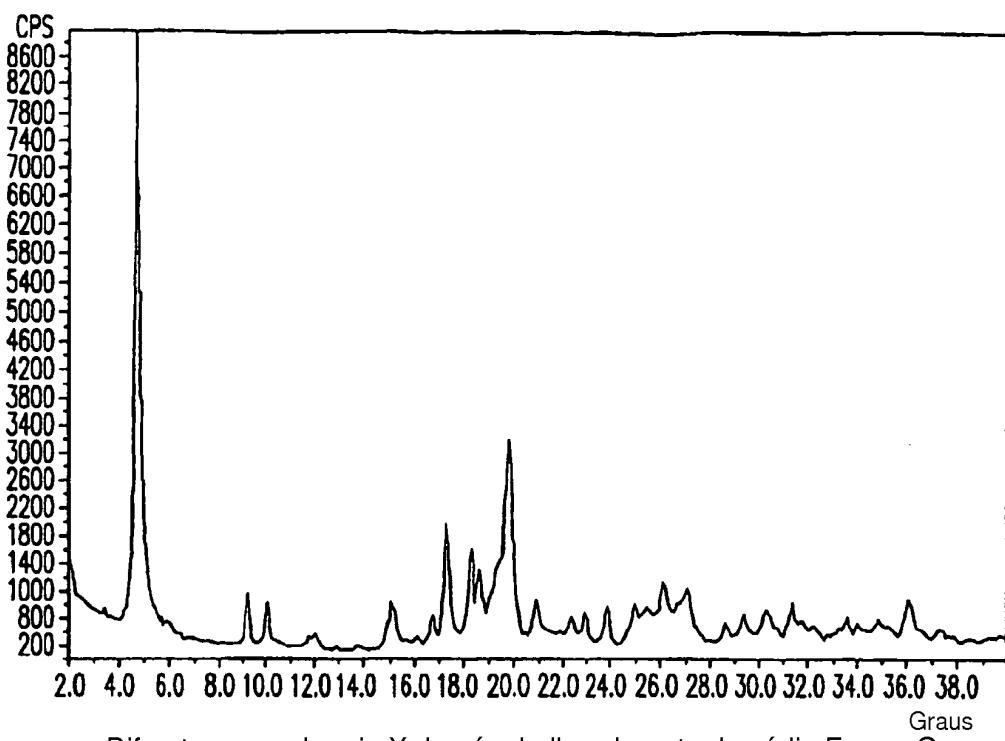
Difratograma de raio X de pó de Ibandronato de sódio Forma E

**FIG.3**

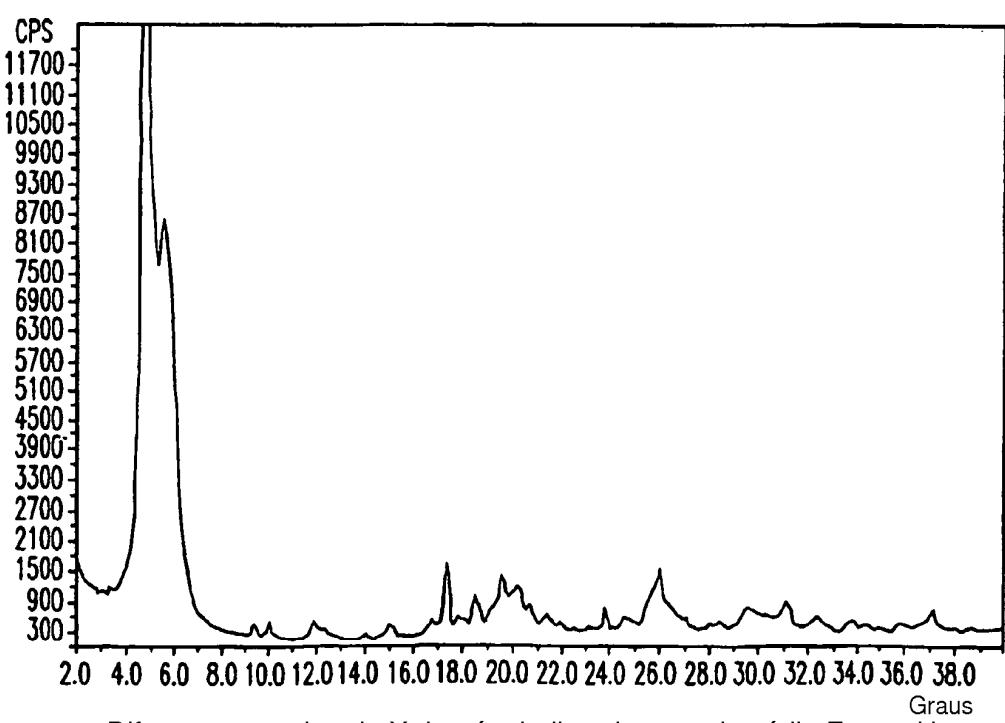


Difratograma de raio X de pó de Ibandronato de sódio Forma F

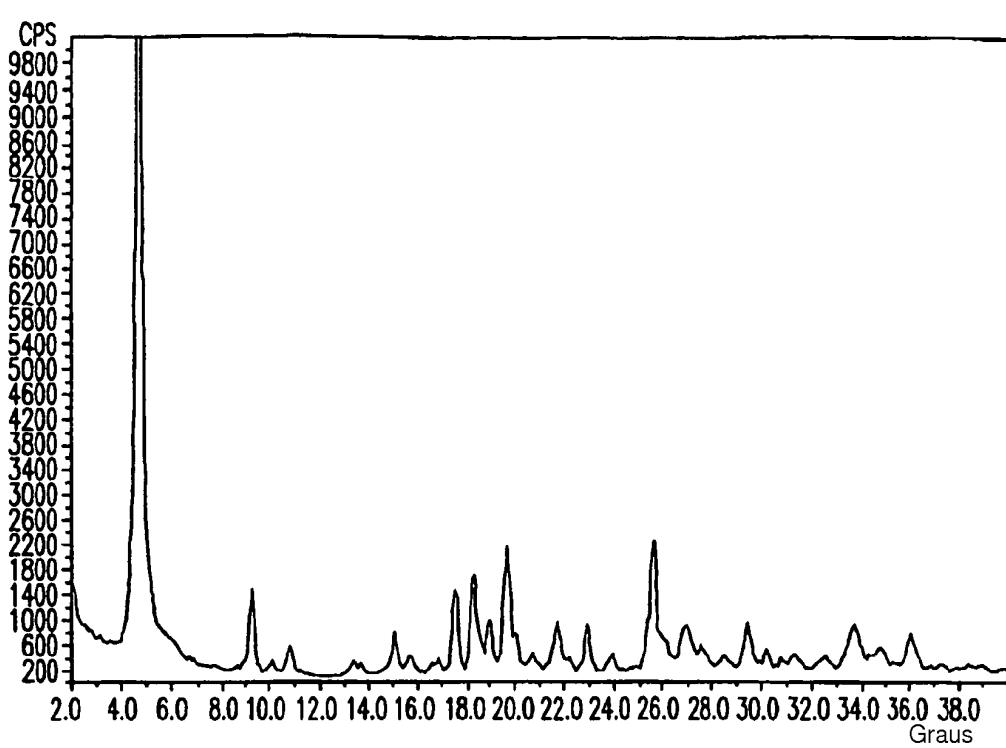
**FIG.4**



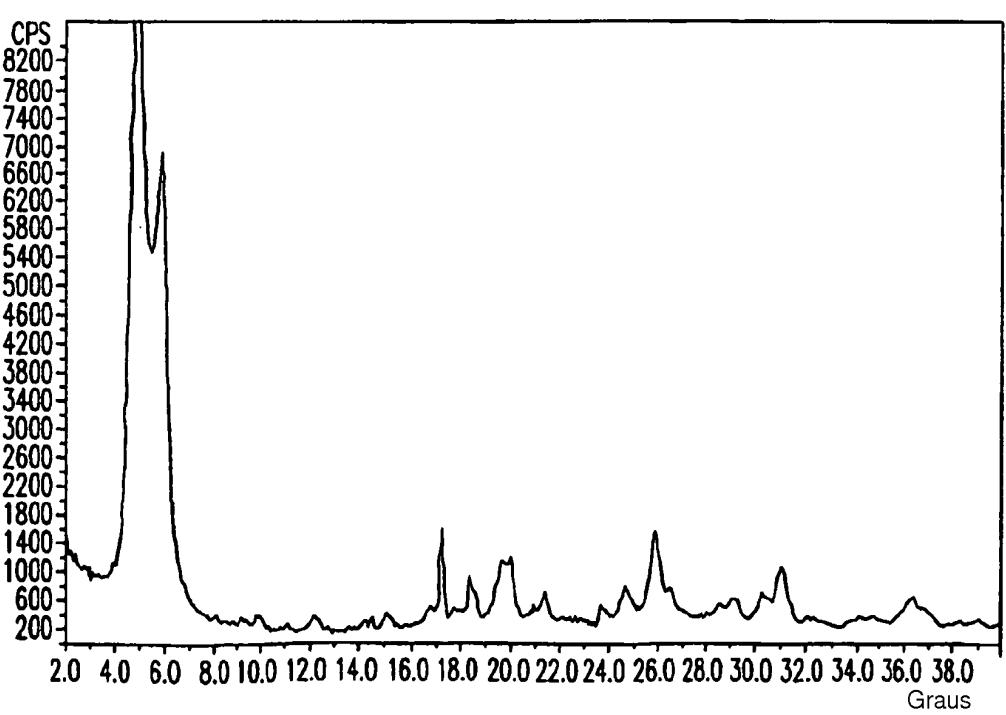
**FIG.5**



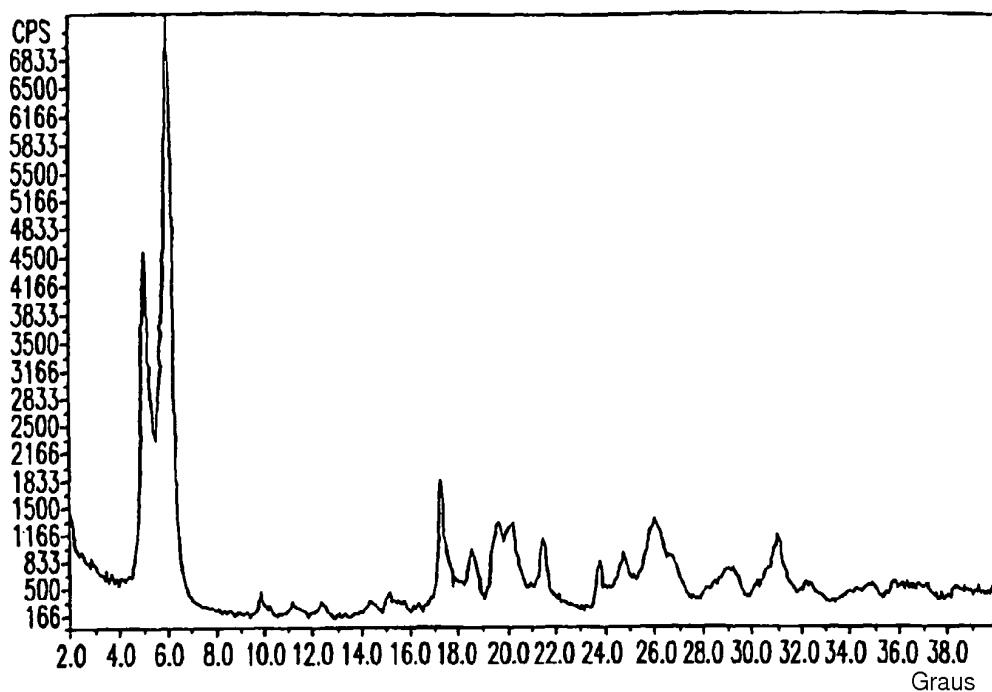
**FIG.6**



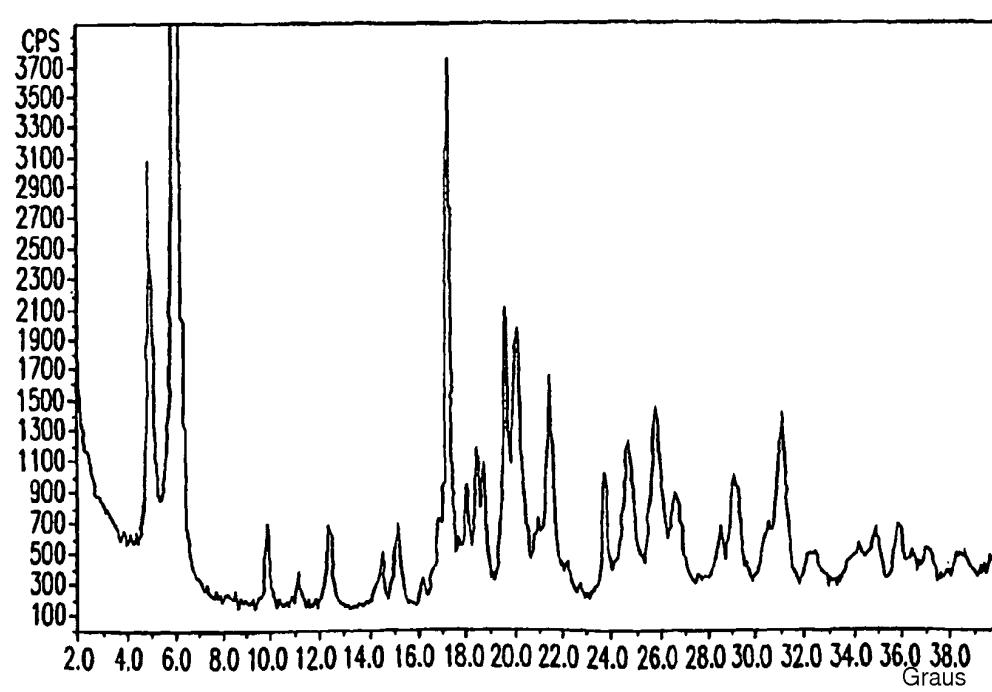
**FIG.7**



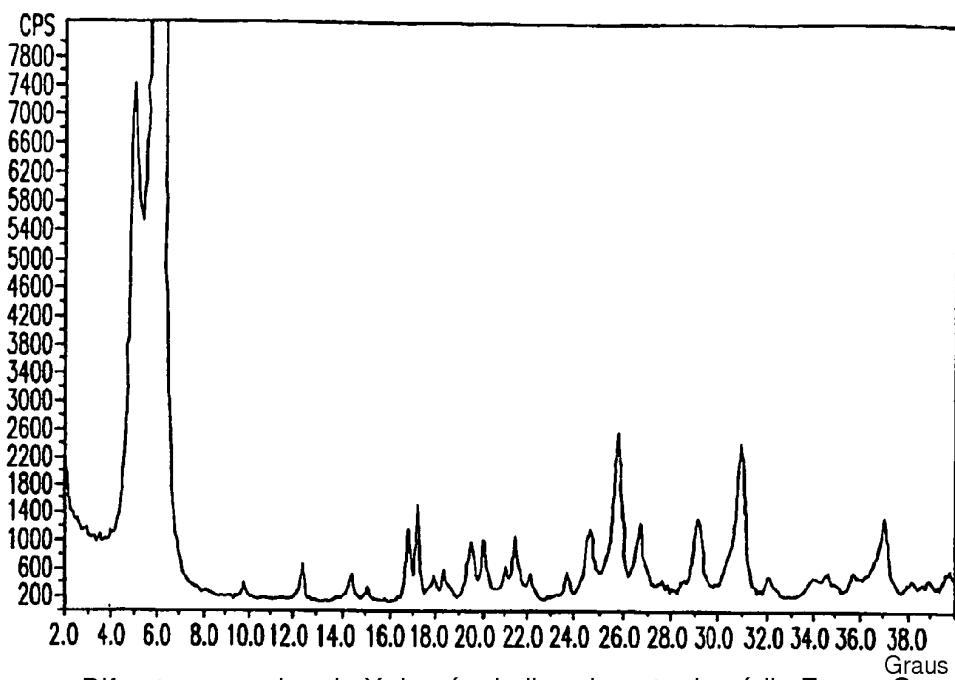
**FIG.8**



**FIG.9**

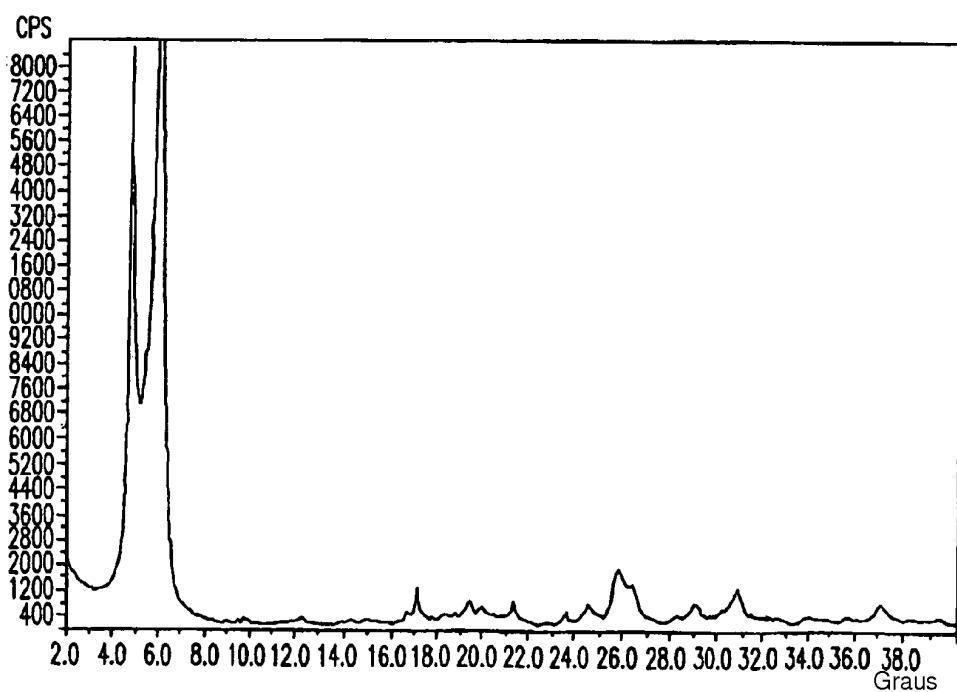


**FIG.10**



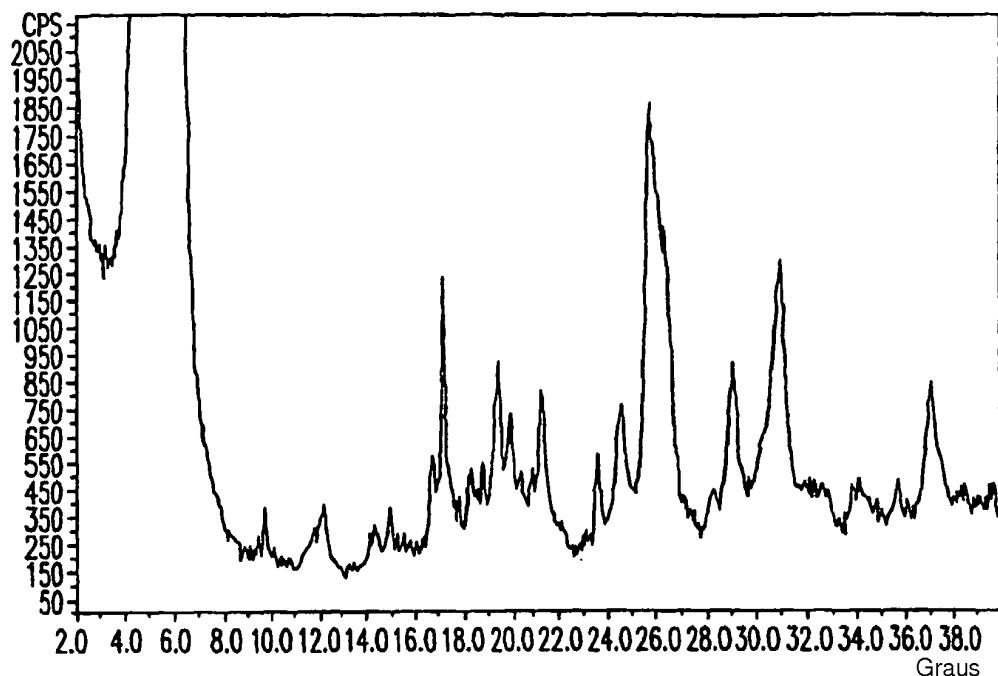
Diffractograma de raio X de pós de Ibandronato de sódio Forma Q

**FIG.11**



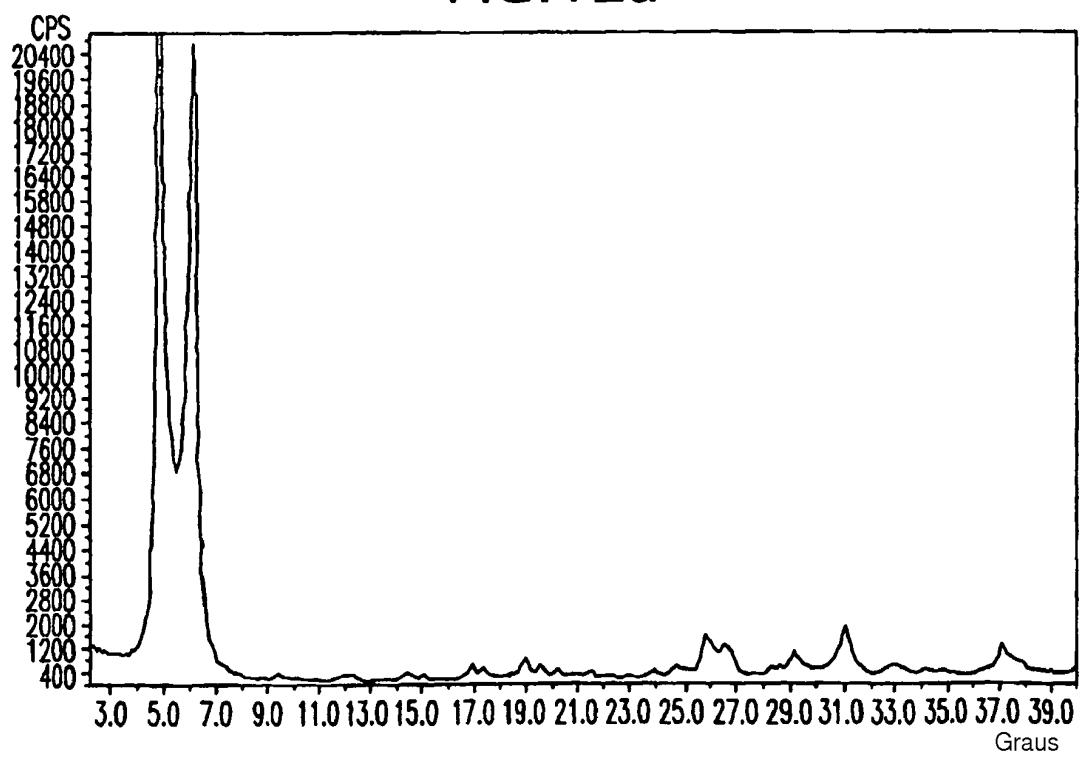
Diffractograma de raio X de pós de Ibandronato de sódio Forma Q1

**FIG.12**



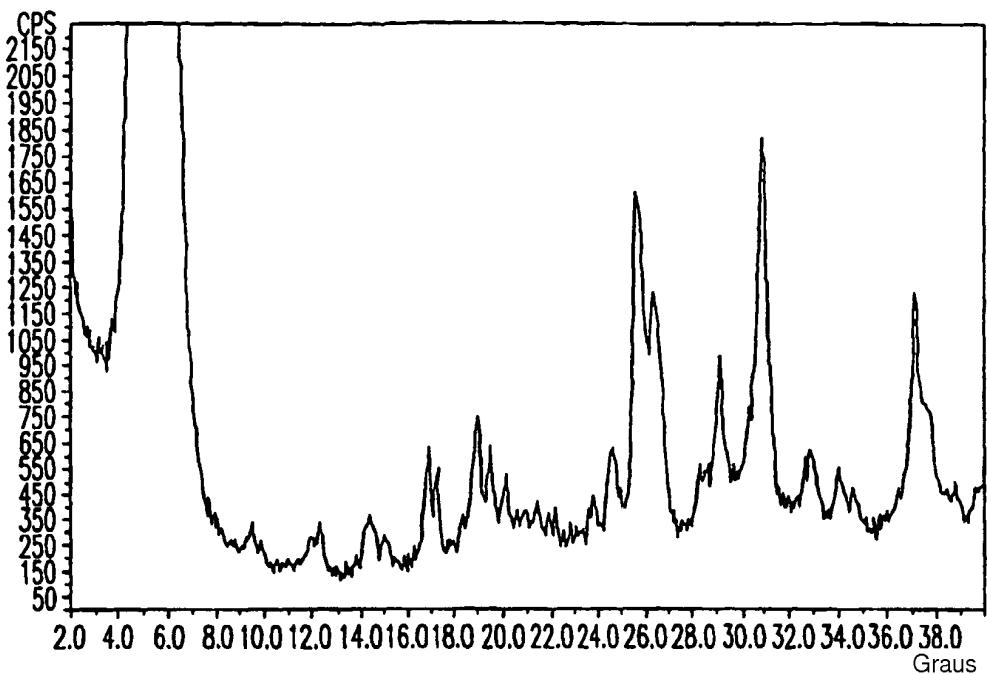
Difractograma de raio X de pós de Ibandronato de sódio Forma Q1

**FIG.12a**



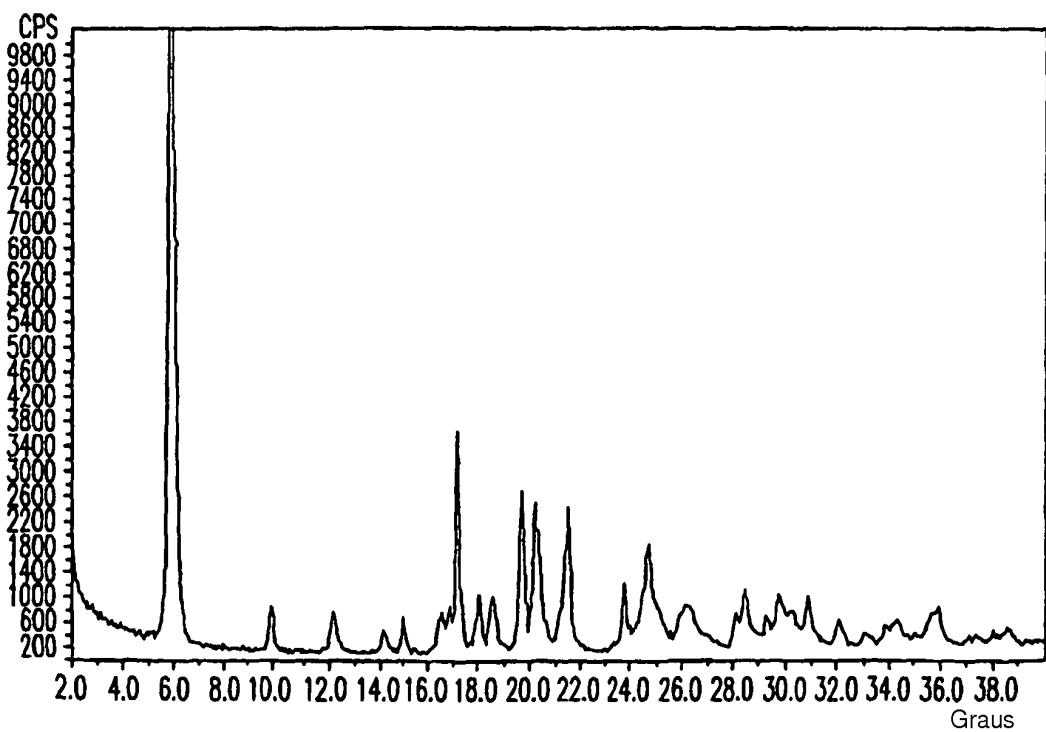
Difractograma de raio X de pós de Ibandronato de sódio Forma Q2

**FIG.13**



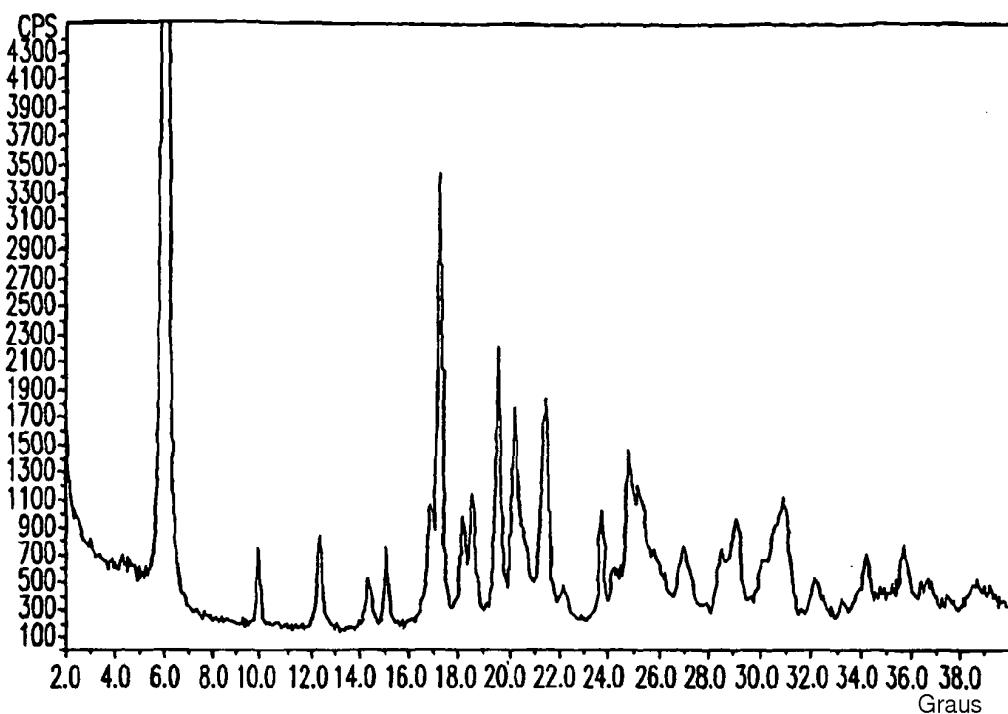
Difractograma de raio X de pós de Ibandronato de sódio Forma Q2

**FIG.13a**



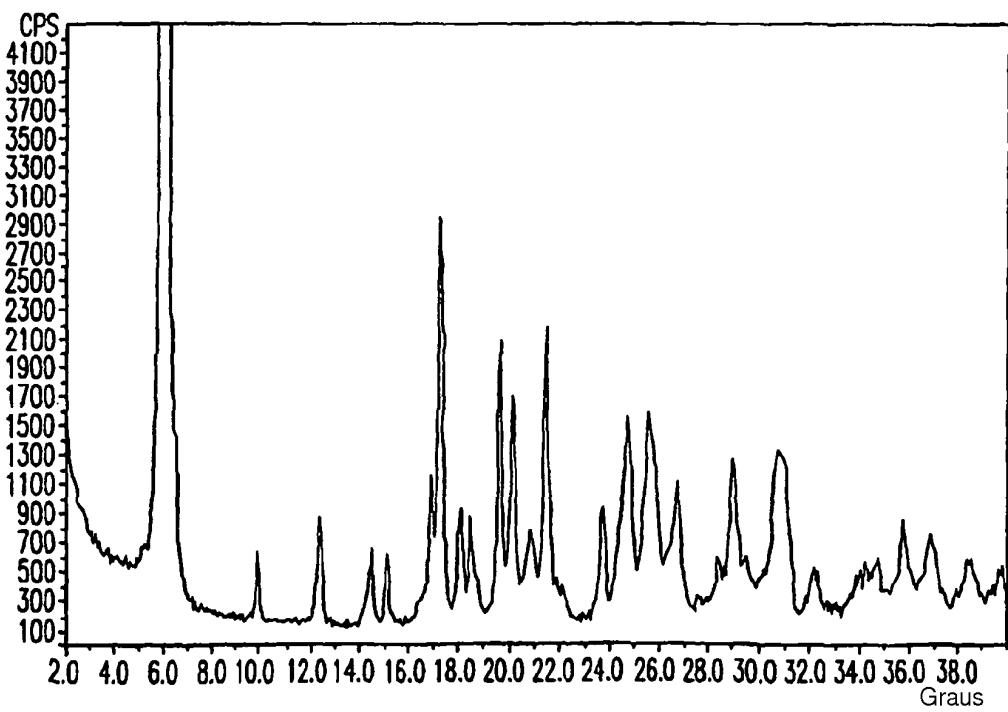
Difractograma de raio X de pós de Ibandronato de sódio Forma Q3

**FIG.14**



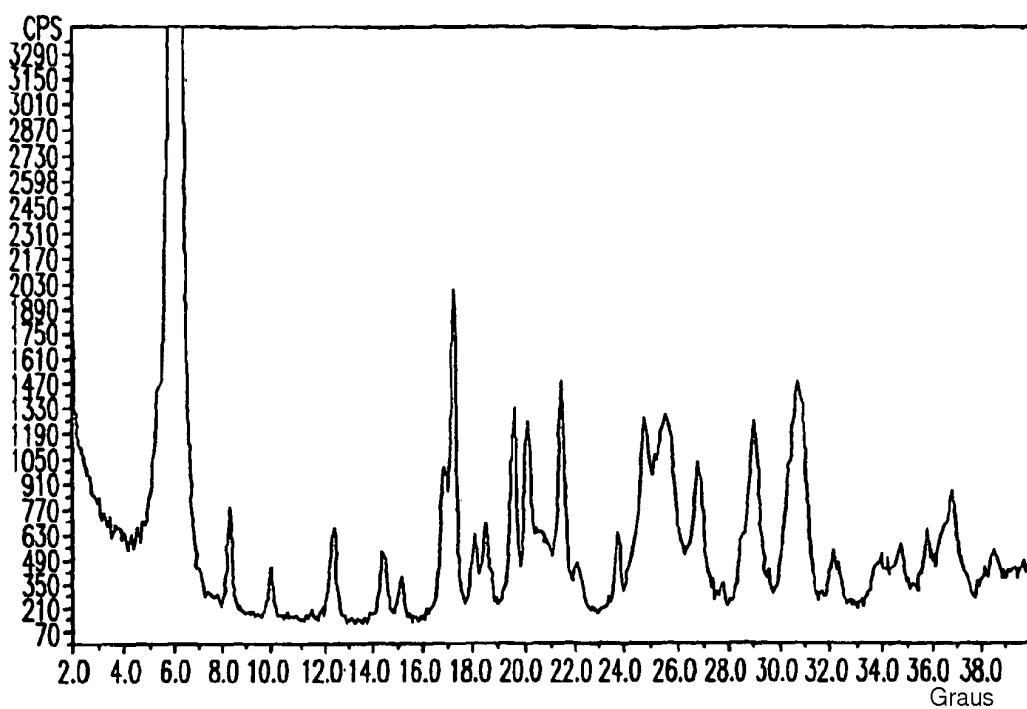
Difractograma de raio X de pós de Ibandronato de sódio Forma Q4

**FIG.15**



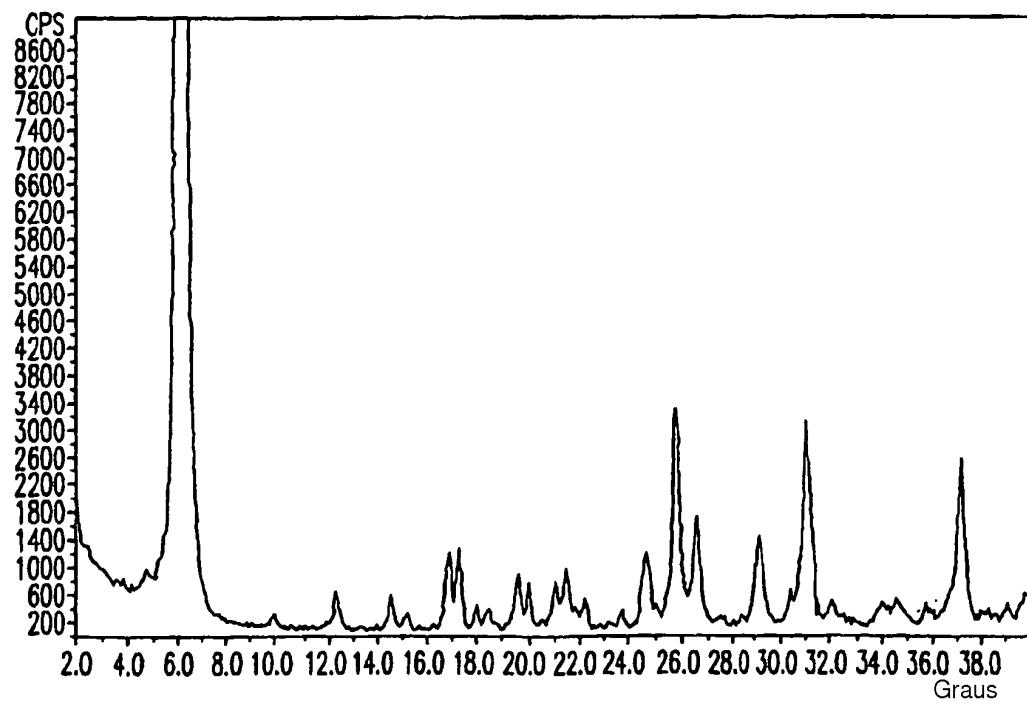
Difractograma de raio X de pós de Ibandronato de sódio Forma Q5

**FIG.16**



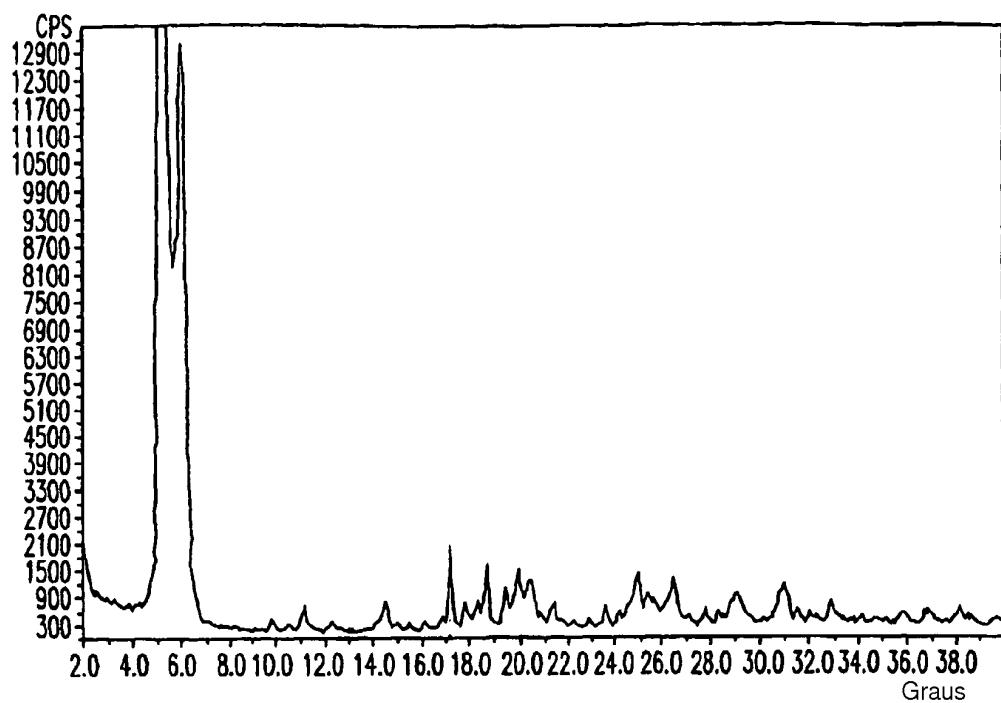
Difractograma de raio X de pós de Ibandronato de sódio Forma Q6

**FIG.17**



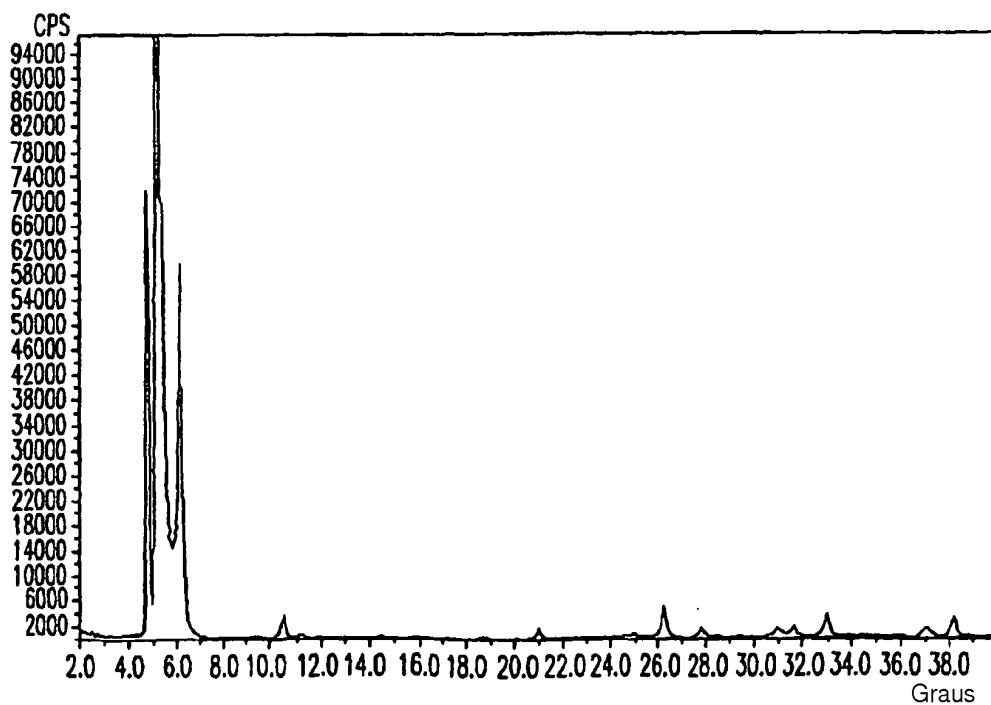
Difractograma de raio X de pós de Ibandronato de sódio Forma QQ

**FIG.18**



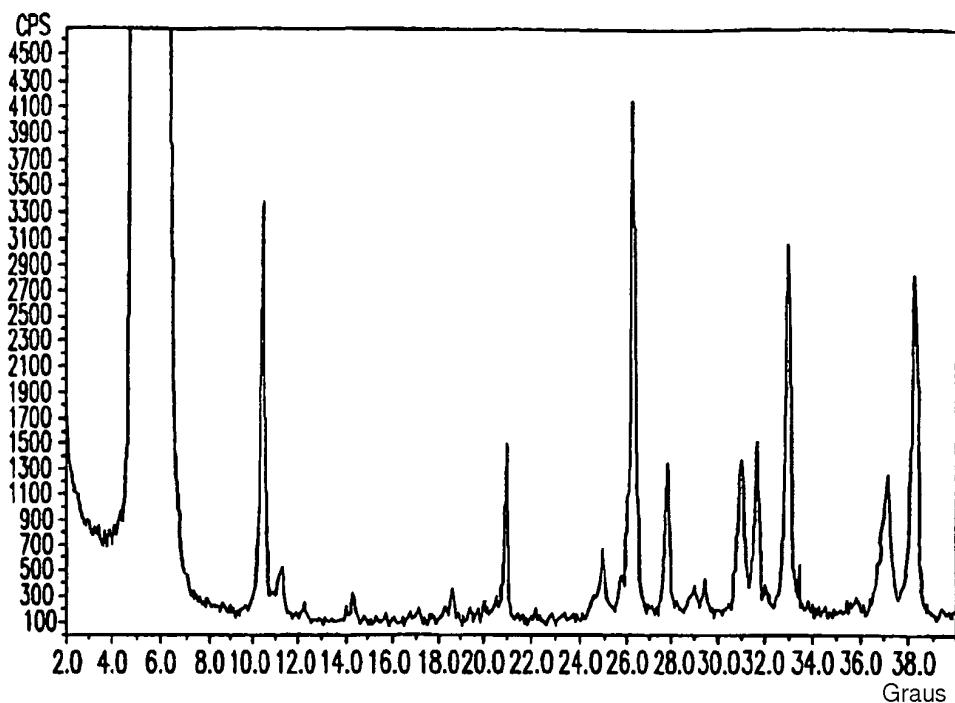
Diffractograma de raio X de pós de Ibandronato de sódio Forma R

**FIG.19**



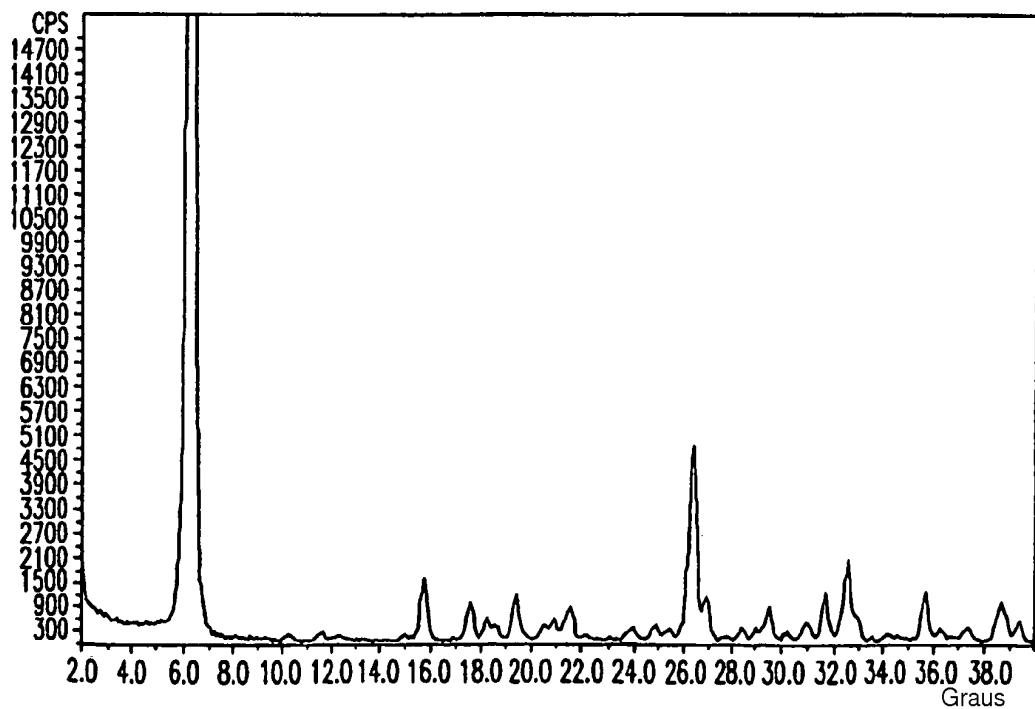
Diffractograma de raio X de pós de Ibandronato de sódio Forma S

**FIG.20**



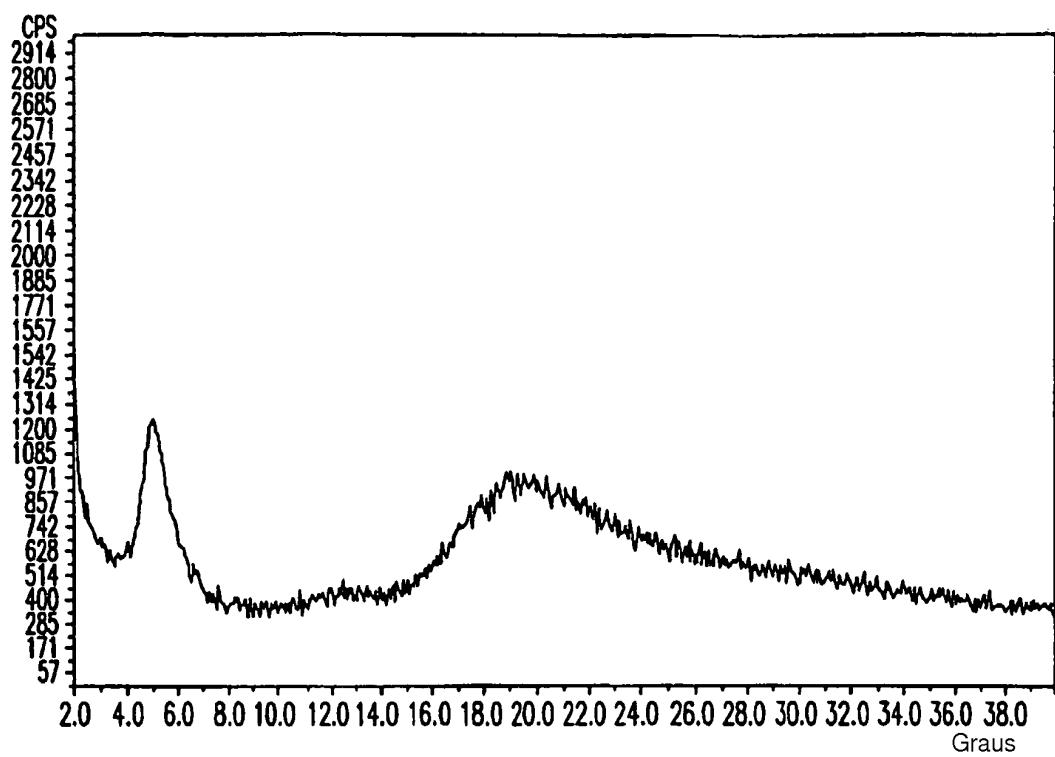
Difractograma de raio X de pós de Ibandronato de sódio Forma S

**FIG.20a**



Difractograma de raio X de pós de Ibandronato de sódio Forma T

**FIG.21**



**RESUMO**

**"FORMA CRISTALINA DE IBANDRONATO DE SÓDIO E PROCESSOS PARA A SUA  
PREPARAÇÃO"**

A presente invenção refere-se a formas amorfas e cristalinas sólidas de ibandronato de sódio.