

(11) Número de Publicação: **PT 1930011 E**

(51) Classificação Internacional:

**A61K 31/663** (2011.01) **A61P 19/10** (2011.01)  
**C07F 9/38** (2011.01)

**(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: **2008.06.11**

(45) Data e BPI da concessão: **2011.08.17**  
**178/2011**

(73) Titular(es):

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

(72) Inventor(es):

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

(74) Mandatário:

**ELSA MARIA MARTINS BARREIROS AMARAL CANHÃO**  
**RUA DO PATROCÍNIO 94 1399-019 LISBOA** **PT**

(54) Epígrafe: **FORMA CRISTALINA DE IBANDRONATO DE SÓDIO**

(57) Resumo:

A PRESENTE INVENÇÃO REFERE-SE A UMA FORMA CRISTALINA DE IBANDRONATO DE SÓDIO CARACTERIZADA POR REFLEXÕES DE RAIOS X A CERCA DE 6,2, 15,7, 26,3, 32,6 E  $35,6 \pm 0,2^\circ$ ; COM OUTRAS REFLEXÕES DE RAIOS X A CERCA DE 17,6, 19,4, 26,9, 31,7 E  $38,7 \pm 0,2^\circ$ ; O DIAGRAMA DE DIFRAÇÃO EM PÓ DE RAIOS X É APRESENTADO NA FIGURA. SÃO TAMBÉM REIVINDICADAS COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS QUE COMPREENDEM O REFERIDO IBANDRONATO DE SÓDIO.

RESUMO

**"FORMA CRISTALINA DE IBANDRONATO DE SÓDIO"**

A presente invenção refere-se a uma forma cristalina de ibandronato de sódio caracterizada por reflexões de raios X a cerca de 6,2, 15,7, 26,3, 32,6 e 35,6 ± 0,2° 2θ com outras reflexões de raios X a cerca de 17,6, 19,4, 26,9, 31,7 e 38,7 ± 0,2° 2θ. O diagrama de difracção em pó de raios X é apresentado na figura. São também reivindicadas composições farmacêuticas que compreendem o referido ibandronato de sódio.

## DESCRIÇÃO

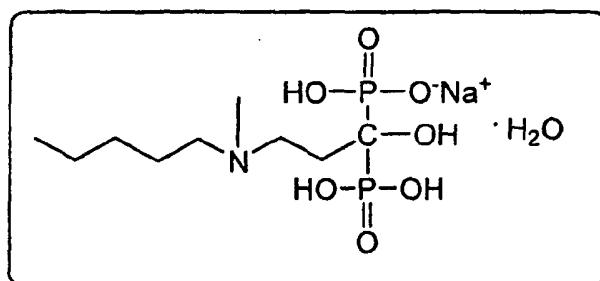
### "FORMA CRISTALINA DE IBANDRONATO DE SÓDIO"

#### CAMPO DA INVENÇÃO

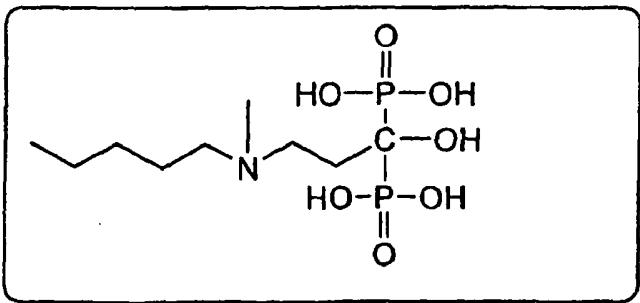
A presente invenção refere-se à química no estado sólido de Ibandronato de sódio.

#### ANTECEDENTES DA INVENÇÃO

A fórmula empírica para 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)bisfosfônico. A estrutura química do ibandronato de sódio é a seguinte:



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



O Ibandronato de sódio é um bisfosfonato de terceira geração que contém azoto caracterizado por uma cadeia lateral de amina terciária alifática. O Ibandronato de sódio é um pó branco.

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

Boniva® (ibandronato de sódio) foi desenvolvido por Hoffmann-La Roche para o tratamento de distúrbios ósseos, tais como hipercalcemia de malignidade, osteólise, doença de Paget, osteoporose e doença óssea metastática. Está disponível como uma injecção intravenosa administrada a cada 2-3 meses e em formulação oral.

Boniva® é também comercializado na Europa com o nome Bondronat® para complicações ósseas relacionadas com o cancro. Bondronat ® está disponível em ampolas com 1 mL de concentrado para solução para infusão contém 1,125 mg de mono-hidrato ibandrónico em sal monossódio, correspondendo a 1 mg de ácido ibandrónico.

A presente invenção refere-se às propriedades físicas no estado sólido de ibandronato de sódio. Estas propriedades podem ser influenciadas através do controlo das 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 a qual o material é manuseado durante o processamento num produto farmacêutico. Quando as partículas do composto em pó não fluem uma pela outra com facilidade, um especialista em formulação deve necessitar de utilizar deslizantes, tais 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 também merece ser considerada 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 em armazenamento.

Estas características físicas práticas são influenciadas pela conformação e orientação de moléculas na unidade celular, que define uma forma polimórfica particular de uma substância. A forma polimórfica pode dar origem a um comportamento térmico diferente daquele do material amorfo ou outra forma polimórfica. O comportamento térmico é medido no laboratório através de técnicas tais como ponto de fusão capilar, análise

termogravimétrica (TGA) e calorimetria de varrimento diferencial (DSC) e podem ser utilizadas para distinguir algumas formas polimórficas das outras. Uma forma polimórfica particular também pode dar origem a propriedades espectroscópicas distintas que podem ser detectáveis através de cristalografia de raios X de pó, espectrometria de RMN de  $^{13}\text{C}$  no estado sólido e espectrometria de infravermelhos.

De um modo geral, o sólido cristalino tem estabilidade química e física melhoradas em relação à forma amorfa e a formas com baixa cristalinidade. Também podem apresentar, higroscopicidade, propriedades em bruto, 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 disponível para conceber, por exemplo, uma forma de dosagem farmacêutica de um fármaco com um perfil de libertação direcionada ou outra característica desejada. Há uma necessidade na técnica para formas polimórficas adicionais de ibandronato de sódio.

### SUMÁRIO DA INVENÇÃO

Num aspecto, a presente invenção proporciona uma nova forma cristalina de ibandronato de sódio e uma composição farmacêutica que a compreende.

A presente invenção proporciona ibandronato de sódio cristalino sólido denominado Forma T, caracterizado por reflexões de difracção de raios x de pó a 6,2, 15,7, 26,3, 32,6 e  $35,6 \pm 0,2$  graus dois-teta.

#### **BREVE DESCRIÇÃO DAS FIGURAS**

A Figura 1 é um difractograma em pó de raios x de ibandronato de sódio, Forma C.

A Figura 2 é um difractograma em pó de raios x de ibandronato de sódio, Forma D.

A Figura 3 é um difractograma em pó de raios x de ibandronato de sódio, Forma E.

A Figura 4 é um difractograma em pó de raios x de ibandronato de sódio, Forma F.

A Figura 5 é um difractograma em pó de raios x de ibandronato de sódio, Forma G.

A Figura 6 é um difractograma em pó de raios x de ibandronato de sódio, Forma H.

A Figura 7 é um difractograma em pó de raios x de ibandronato de sódio, Forma J.

A Figura 8 é um difractograma em pó de raios x de ibandronato de sódio, Forma K.

A Figura 9 é um difractograma em pó de raios x de ibandronato de sódio, Forma K2.

A Figura 10 é um difractograma em pó de raios x de ibandronato de sódio, Forma K3.

A Figura 11 é um difractograma em pó de raios x de ibandronato de sódio, Forma Q.

A Figura 12 é um difractograma em pó de raios x de ibandronato de sódio, Forma Q1.

A Figura 12a é um difractograma em pó de raios x de ibandronato de sódio, Forma Q1.

A Figura 13 é um difractograma em pó de raios x de ibandronato de sódio, Forma Q2.

A Figura 13a é um difractograma em pó de raios x de ibandronato de sódio, Forma Q2.

A Figura 14 é um difractograma em pó de raios x de ibandronato de sódio, Forma Q3.

A Figura 15 é um difractograma em pó de raios x de ibandronato de sódio, Forma Q4.

A Figura 16 é um difractograma em pó de raios x de ibandronato de sódio, Forma Q5.

A Figura 17 é um difractograma em pó de raios x de ibandronato de sódio, Forma Q6.

A Figura 18 é um difractograma em pó de raios x de ibandronato de sódio, Forma QQ.

A Figura 19 é um difractograma em pó de raios x de ibandronato de sódio, Forma R.

A Figura 20 é um difractograma em pó de raios x de ibandronato de sódio, Forma S.

A Figura 20a é um difractograma em pó de raios x de ibandronato de sódio, Forma S.

A Figura 21 é um difractograma em pó de raios x de ibandronato de sódio, Forma T.

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

#### DESCRÍÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

A presente invenção proporciona novas formas cristalinas de ibandronato de sódio, assim como uma forma amorfa 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 também pode ser proporcionado em formas de solvatos de ibandronato de sódio. O intervalo do teor de solvente para esses solvatos é definido abaixo:

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

Formas de solvato de ibandronato de sódio incluem alcoolatos de ibandronato de sódio cristalinos sólidos, tais como etanolato de ibandronato de sódio cristalino sólido, monoetanolato de ibandronato de sódio cristalino sólido e hemietanolato, butanolato de ibandronato de sódio cristalino sólido e hemibutanolato de ibandronato de sódio cristalino sólido.

A forma cristalina sólida de ibandronato de sódio denominada Forma C é caracterizada por reflexões de difracção de raios x de pó a 4,7, 5,0, 17,2, 18,3 e 19,5 ± 0,2 dois graus-teta. A forma C pode ser ainda caracterizada por reflexões de difracção de raios x de pó a 17,6, 19,7, 20,2, 20,6 e 23,8 ± 0,2 dois graus-teta. A Figura 1 apresenta um diagrama de difracção de raios X de pó representativo para a Forma C. A forma C pode ser um monohidrato e/ou monoetanolato. A forma C pode ser ainda caracterizada por TGA, apresentando uma perda de peso de cerca de 15 a cerca de 16%.

A forma sólida cristalina de ibandronato de sódio denominada Forma D é caracterizada por reflexões de difracção de raios x de pó a 4,8, 9,3, 18,5, 23,1 e 36,1 ± 0,2 dois graus-teta, A forma D pode ser ainda caracterizada por reflexões de difracção de raios x de pó a 15,3, 19,9, 26,3, 27,2 e 30,4 ± 0,2 dois

graus-teta. A Figura 2 apresenta um diagrama de difracção de raios X de pó representativo para a Forma D. A forma D pode ser um hexa-hidrato. A forma D pode ser ainda caracterizada por TGA, apresentando uma perda de peso de cerca de 24 a cerca de 26%.

A forma sólida cristalina de ibandronato de sódio denominada Forma E é caracterizada por reflexões de difracção de raios x de pó a 4,6, 4,8, 5,3, 9,3 e  $34,7 \pm 0,2$  dois graus-teta. A forma E pode ser ainda caracterizada por reflexões de difracção de raios x de pó a 18,6, 23,3, 24,5, 27,1 e  $30,1 \pm 0,2$  dois graus-teta. A Figura 3 apresenta um diagrama de difracção de raios X de pó representativo para a Forma E. A forma E pode ser um hemibutanolato e/ou um sesqui-hidrato. A forma E pode ser ainda caracterizado por TGA, apresentando uma perda de peso de cerca de 14 a cerca de 21%.

A forma sólida cristalina de ibandronato de sódio denominada Forma F é caracterizada por reflexões de difracção de raios x de pó a 4,9, 5,1, 6,0, 20,0 e  $36,4 \pm 0,2$  dois graus-teta. A forma F pode ser ainda caracterizada por reflexões de difracção de raios x de pó a 18,6, 26,0, 28,5, 30,4 e  $31,3 \pm 0,2$  dois graus-teta. A Figura 4 apresenta um diagrama de difracção de raios X de pó representativo para a Forma F. A forma F pode ser ainda caracterizada por TGA, apresentando uma perda de peso de cerca de 10 a cerca de 32%.

A forma sólida cristalina de ibandronato de sódio denominada Forma G é caracterizada por reflexões de difracção de raios x de pó a 4,7, 9,2, 17,4, 18,4 e  $19,9 \pm 0,2$  dois graus-teta. A forma G pode ser ainda caracterizada por reflexões de difracção de raios x de pó a 10,1, 15,2, 18,7, 26,3 e  $27,1 \pm 0,2$  dois graus-

teta. A Figura 5 apresenta um diagrama de difracção de raios X de pó representativo para a Forma G. A forma G pode ser um hexahidrato. A forma G pode ser ainda caracterizada por TGA, apresentando uma perda de peso de cerca de 22 a cerca de 25%.

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

A forma sólida cristalina de ibandronato de sódio denominada Forma J é caracterizada por reflexões de difracção de raios x de pó a 4,6, 9,2, 18,3, 19,6 e 25,6  $\pm$  0,2 dois graus-teta. A forma J pode ser ainda caracterizada por reflexões de difracção de raios x de pó a 17,5, 18,9, 21,7, 22,9 e 29,5  $\pm$  0,2 dois graus-teta. A Figura 7 apresenta um diagrama de difracção de raios X de pó representativo para a Forma J. A forma J pode ser um hexahidrato. A forma J pode ser ainda caracterizada por TGA, apresentando uma perda de peso de cerca de 22 a cerca de 23%.

A forma sólida cristalina de ibandronato de sódio denominada Forma K é caracterizada por reflexões de difracção de raios x de pó a 5,0, 5,9, 17,2, 20,0 e 25,9  $\pm$  0,2 dois graus-teta. A forma K pode ser ainda caracterizada por reflexões de difracção de raios x de pó a 18,5, 19,7, 21,4, 26,5 e 31,1  $\pm$  0,2 dois graus-teta. A Figura 8 apresenta um diagrama de difracção de raios X

de pó representativo para a Forma K. A forma K pode ser um sesqui-hidrato. A forma K pode ser ainda caracterizada por TGA, apresentando uma perda de peso de cerca de 10 a cerca de 15%.

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

A forma sólida cristalina de ibandronato de sódio denominada Forma K3 é caracterizada por reflexões de difracção de raios x de pó a 5,1, 6,2, 17,3, 19,7 e  $20,1 \pm 0,2$  dois graus-teta. A forma K3 pode ser ainda caracterizada por reflexões de difracção de raios x de pó a 18,5, 21,5, 23,8, 25,8 e  $31,1 \pm 0,2$  dois graus-teta. A Figura 10 apresenta um diagrama de difracção de raios X de pó representativo para a Forma K3. A forma K3 pode ser ainda caracterizada por TGA, apresentando uma perda de peso de cerca de 7 a cerca de 8%.

A forma sólida cristalina de ibandronato de sódio denominada Forma Q é caracterizada por reflexões de difracção de raios x de pó a 5,0, 6,1, 17,2, 25,7 e  $30,9 \pm 0,2$  dois graus-teta. A forma Q pode ser ainda caracterizada por reflexões de difracção de raios x de pó a 16,8, 21,4, 26,7, 29,1 e  $36,9 \pm 0,2$  dois graus-teta. A Figura 11 apresenta um diagrama de difracção de raios X de pó 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, apresentando uma perda de peso de cerca de 5 a cerca de 25%.

A forma sólida cristalina de ibandronato de sódio denominada Forma Q1 é caracterizada por reflexões de difracção de raios x de pó a 4,7, 6,0, 17,2, 26,2 e 31,0 ± 0,2 dois graus-teta. A forma Q1 pode ser ainda caracterizada por reflexões de difracção de raios x de pó a 19,5, 21,4, 25,8, 29,1 e 37,1 ± 0,2 dois graus-teta. As Figuras 12 e 12a apresentam diagramas de difracção de raios X de pó representativos para a Forma Q1. A forma Q1 pode estar no intervalo de um di-hidrato a um tri-hidrato. A forma Q1 pode ser ainda caracterizada por TGA, apresentando uma perda de peso de cerca de 9 a cerca de 16%.

A forma sólida cristalina de ibandronato de sódio denominada Forma Q2 é caracterizada por reflexões de difracção de raios x de pó a 4,9, 6,2, 25,9, 31,0 e 37,1 ± 0,2 dois graus-teta. A forma Q2 pode ser ainda caracterizada por reflexões de difracção de raios x de pó a 16,9, 17,3, 19,0, 26,6 e 29,2 ± 0,2 dois graus-teta. As Figuras 13 e 13a apresentam diagramas de difracção de raios X de pó representativos para a Forma Q2. A forma Q2 pode estar no intervalo de um di-hidrato a um tetra-hidrato. A forma Q2 pode ser ainda caracterizada por TGA, apresentando uma perda de peso de cerca de 8 a cerca de 17%.

A forma sólida cristalina de ibandronato de sódio denominada Forma Q3 é caracterizada por reflexões de difracção de raios x de pó a 5,9, 17,1, 19,6, 20,2 e 21,3 ± 0,2 dois graus-teta. A forma Q3 pode ser ainda caracterizada por reflexões de difracção de raios x de pó a 18,0, 18,5, 23,6, 24,7 e 30,8 ± 0,2 dois

graus-teta. A Figura 14 apresenta um diagrama de difracção de raios X de pó representativo para a Forma Q3. A forma Q3 pode ser ainda caracterizada por TGA, apresentando uma perda de peso de cerca de 7 a cerca de 9%.

A forma sólida cristalina de ibandronato de sódio denominada Forma Q4 é caracterizada por reflexões de difracção de raios x de pó a 6,1, 17,2, 19,6, 20,3 e 21,4 ± 0,2 dois graus-teta. A forma Q4 pode ser ainda caracterizada por reflexões de difracção de raios x de pó a 16,9, 18,1, 18,5, 23,7 e 24,8 ± 0,2 dois graus-teta. A Figura 15 apresenta um diagrama de difracção de raios X de pó representativo para a Forma Q4. A forma Q4 pode ser ainda caracterizada por TGA, apresentando uma perda de peso de cerca de 7 a cerca de 8%.

A forma sólida cristalina de ibandronato de sódio denominada Forma Q5 é caracterizada por reflexões de difracção de raios x de pó a 6,1, 17,2, 19,6, 20,1 e 21,5 ± 0,2 dois graus-teta. A forma Q5 pode ser ainda caracterizada por reflexões de difracção de raios x de pó a 16,8, 24,7, 25,7, 29,0 e 30,9 ± 0,2 dois graus-teta. A Figura 16 apresenta um diagrama de difracção de raios X de pó representativo para a Forma Q5. A forma Q5 pode ser ainda caracterizada por TGA, apresentando uma perda de peso de cerca de 5 a cerca de 11%.

A forma sólida cristalina de ibandronato de sódio denominada Forma Q6 é caracterizada por reflexões de difracção de raios x de pó a 6,1, 17,3, 19,6, 21,5 e 30,8 ± 0,2 dois graus-teta. A forma Q6 pode ser ainda caracterizada por reflexões de difracção de raios x de pó a 16,9, 20,2, 25,6, 26,9 e 29,1 ± 0,2 dois graus-teta. A Figura 17 apresenta um diagrama de difracção de

raios X de pó representativo para a Forma Q6. A forma Q6 pode ser ainda caracterizada por TGA, apresentando uma perda de peso de cerca de 9 a cerca de 10%.

A forma sólida cristalina de ibandronato de sódio denominada Forma QQ é caracterizada por reflexões de difracção de raios x de pó a 6,2, 25,9, 26,7, 31,1 e 37,2 ± 0,2 dois graus-teta. A forma QQ pode ser ainda caracterizada por reflexões de difracção de raios x de pó a 16,9, 17,3, 21,5, 24,7 e 29,2 ± 0,2 dois graus-teta. A Figura 18 apresenta um diagrama de difracção de raios X de pó representativo para a Forma QQ. Esta forma cristalina não se transforma noutras formas polimórficas por mais do que 5% quando armazenado, por exemplo, sob 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 superior a 60 μ. A forma Q2 pode estar no intervalo de um mono-hidrato a um tri-hidrato. A forma QQ pode ser ainda caracterizada por TGA, apresentando 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. Uma suspensão de material (como uma amostra em fluido de silicone) pode ser colocada 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 sólida cristalina de ibandronato de sódio denominada Forma R é caracterizada por reflexões de difracção de raios x de pó a 5,3, 6,0, 17,2, 18,7 e 20,0 ± 0,2 dois graus-teta. A forma

R pode ser ainda caracterizada por reflexões de difracção de raios X de pó a 20,5, 25,0, 26,5, 29,1 e 31,0 ± 0,2 dois graus-teta. A Figura 19 apresenta um diagrama de difracção de raios X de pó 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, apresentando uma perda de peso de cerca de 10 a cerca de 11%.

A forma sólida cristalina de ibandronato de sódio denominada Forma S é caracterizada por reflexões de difracção de raios X de pó a 4,8, 5,1, 5,3, 5,4 e 6,1 ± 0,2 dois graus-teta. A forma S pode ser ainda caracterizada por reflexões de difracção de raios X de pó a 10,5, 21,0, 26,3, 33,0 e 38,2 ± 0,2 dois graus-teta. As Figuras 20 e 20a apresentam diagramas de difracção de raios X de pó 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, apresentando uma perda de peso de cerca de 11 a cerca de 12%.

A presente invenção proporciona uma forma sólida cristalina de ibandronato de sódio denominada Forma T. A forma T é caracterizada por reflexões de difracção de raios X de pó a 6,2, 15,7, 26,3, 32,6 e 35,6 ± 0,2 dois graus-teta. A forma T pode ser ainda caracterizada por reflexões de difracção de raios X de pó a 17,6, 19,4, 26,9, 31,7 e 38,7 ± 0,2 dois graus-teta. A Figura 21 apresenta um diagrama de difracção de raios X de pó representativo para a Forma T. A forma T pode ser ainda caracterizada por TGA, apresentando uma perda de peso de cerca de 5 a cerca de 7%.

A Figura 22 apresenta um diagrama de difracção de raios X de pó representativo para ibandronato de sódio amorfó. A forma amorfá pode ser ainda caracterizada por TGA, apresentando uma perda de peso de cerca de 6,8 a cerca de 24,4%.

Os processos para preparar formas cristalinas de ibandronato de sódio incluem os passos de dissolver ibandronato de sódio num solvente e isolar a forma cristalina de ibandronato de sódio a partir da mistura de reacção.

Os processos para preparar formas cristalinas de ibandronato de sódio incluem os passos de combinar hidróxido de sódio com ácido ibandrónico, de um modo preferido, ácido ibandrónico amorfó, 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 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 em solução no solvente com o qual o hidróxido de sódio e o ácido ibandrónico são 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 ainda compreender combinar a solução com um antisolvante. Como aqui utilizado, um antisolvante é um líquido que provoca a precipitação da substância X a partir de uma solução mais rapidamente ou numa extensão maior do que X

precipitaria a partir da mesma solução nas mesmas condições, mas sem o antisolvente. Pode ser adicionada uma solução a um antisolvente ou vice-versa. O antisolvente pode ser adicionado gota a gota ou todo de uma vez. O antisolvente 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-hidrofuranô; ou um hidrocarboneto C<sub>5</sub>-C<sub>7</sub> cíclico ou acíclico saturado, tal como hexano.

Os processos também podem compreender aquecer a combinação (que pode ser uma solução) e/ou arrefecer a 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 próxima da temperatura ambiente a cerca de 0 °C, de um modo preferido, próximo da temperatura ambiente. A solução pode ser arrefecida de uma só vez ou passo a passo. Quando é utilizado um passo de arrefecimento com os processos começando com ácido ibandrônico 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 succão. Os processos também podem incluir lavagem e/ou secagem da forma cristalina precipitada. Por exemplo, a forma cristalina pode ser lavada com o mesmo solvente utilizado para a 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 preparar ibandronato de sódio Forma C inclui os passos de dissolver ibandronato de sódio em dimetilsulfóxido (DMSO) para formar uma solução, combinando a solução com butanol para formar uma pasta e isolando 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 a cerca de 125 °C. De um modo preferido, a pasta é agitada à temperatura a que foi 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 arrefecer a pasta até próximo da temperatura ambiente.

Um processo para preparar ibandronato de sódio Forma D inclui 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 a partir 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 arrefecer a pasta até próximo da temperatura ambiente.

Um processo para preparar ibandronato de sódio Forma E inclui 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 ibandronato de sódio Forma E a partir 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 inclui os passos de dissolver ibandronato de sódio em água para formar uma solução, combinando a solução com isopropanol para formar uma pasta e isolar ibandronato de sódio Forma F a partir 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 inclui 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 isolando ibandronato de sódio Forma F a partir 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 arrefecer a pasta até próximo da temperatura ambiente.

Um processo para preparar ibandronato de sódio Forma G inclui os passos de dissolver ibandronato de sódio em água para formar uma solução, combinando a solução com DMSO para formar uma pasta e isolar o ibandronato de sódio Forma G a partir 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.

Alternativamente, o processo pode incluir os passos de dissolver ibandronato de sódio em DMSO para formar uma solução, combinando a solução com etanol para formar uma pasta e isolar o ibandronato de sódio Forma G da solução. De um modo preferido, o processo inclui aquecer a solução de 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 arrefecia até à temperatura ambiente e agitada durante cerca de 16 horas. De um modo preferido, a pasta é agitada 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 inclui 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 a partir 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 inclui os passos de dissolver ibandronato de sódio em água para formar uma solução, combinar a solução com DMSO para formar uma pasta e isolar o ibandronato de sódio Forma J a partir 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 preferido, cerca 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 inclui os passos de combinar hidróxido de sódio com ácido ibandrónico em isopropanol e isolar o ibandronato de sódio Forma K a partir 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 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 K2 inclui os passos de dissolver ibandronato de sódio em água e

isolar o ibandronato de sódio Forma K2 a partir 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 inclui 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 a partir da pasta. De um modo preferido, o processo inclui aquecer uma 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 inclui 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 a partir 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 inclui 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 é água, o processo inclui ainda o passo de combinar a 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 inclui 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 Q 1 a partir 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 inclui os passos de dissolver ibandronato de sódio em água para formar uma solução, combinar a solução com acetonitrilo para formar uma pasta e isolar ibandronato de sódio Forma Q2 a partir 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 inclui os passos de combinar hidróxido de sódio com ácido ibandrónico em água para formar uma solução, combinar a solução com 2-butanol e isolar ibandronato de sódio Forma Q2 a partir 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 inclui 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 a partir da mistura de reacção. De um modo preferido, a mistura de reacção é aquecida até próximo da 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 inclui os passos de combinar hidróxido de sódio com ácido ibandrónico em água para formar uma solução, combinar a solução com acetona e isolar ibandronato de sódio Forma Q4 a partir 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 próximo dos 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 inclui 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 ibandronato de sódio Forma Q5 a partir 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 próxima 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 inclui os passos de combinar hidróxido de sódio com ácido ibandrónico em etanol a cerca de 96% e isolar o ibandronato de sódio Forma Q6 a partir 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 a mistura de reacção próximo da temperatura ambiente durante cerca

de 10 a cerca de 30 horas, de um modo preferido, cerca de 20 horas.

Um processo para preparar ibandronato de sódio Forma QQ inclui 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 a partir da pasta. 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 QQ inclui 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 o ibandronato de sódio Forma QQ a partir da solução. Quando o solvente é etanol, é, de um modo preferido, etanol a cerca de 93%. 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.

Um processo para preparar ibandronato de sódio Forma QQ inclui os passos de dissolver ibandronato de sódio em água para formar uma solução, manter 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 inclui os passos de dissolver o ibandronato de sódio em água para formar uma solução, combinar a solução com etanol para formar uma pasta e isolar o ibandronato de sódio Forma R a

partir 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 inclui 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 da 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 a mistura de reacção até próximo da temperatura ambiente.

Um processo para preparar ibandronato de sódio Forma S inclui 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 a partir 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 3,5 horas.

Noutra forma de realização, a presente invenção proporciona um processo para preparar ibandronato de sódio Forma T 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 20:80 e isolar ibandronato de sódio Forma T a partir 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 inclui 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 a partir 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 inclui 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 o ibandronato de sódio amorfo a partir da mistura de reacção. O processo pode incluir ainda combinar a solução com um antisolvante. Por exemplo, quando o solvente é acetonitrilo, acetona pode ser combinado 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 gotas (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 proporcionado fornecendo 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 sejam preferidos gases inertes tais como azoto, ar enriquecido com azoto e árgon. O gás de azoto 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 através de técnicas normalmente utilizadas na técnica, tais como utilizando um ciclone ou um filtro. De um modo preferido, o ibandronato de sódio amorfo é obtido por secagem por aspersão da solução de ibandronato de sódio em água.

As formulações farmacêuticas da presente invenção contêm ibandronato de sódio cristalino, Forma T 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 o volume de uma composição farmacêutica sólida e podem formar uma forma de dosagem

farmacêutica que contém a composição mais fácil para o doente e o responsável pelos cuidados de saúde para manusear. Os 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-hidrato, 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 auxílio para ligar o ingrediente activo e outros excipientes juntamente após compressão. Os 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®), hidroxipropilmetilcelulose (e. g. Methocel®), glucose líquida, silicato de alumínio e magnésio, maltodextrina, metilcelulose, polimetacrilatos, povidona (e. g. Kollidon®, Plasdone®), amido pré-gelatinizado, algibato 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 à 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 alumínio e magnésio, metil celulose, 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. Os 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 através da compactação de uma composição em pó, a composição é submetida à pressão de punção e matriz. Alguns excipientes e ingredientes activos possuem uma tendência para aderir às superfícies do punção e matriz que podem fazer com que o produto possua covinhas e outras irregularidades de superfície. Pode ser adicionado um lubrificante à composição para reduzir a adesão e a facilidade de libertação do produto da matriz. Os lubrificantes incluem estearato de magnésio, estearato de cálcio, monoestearato de glicerilo, palmitoestearato de glicerilo, óleo de rícino hidrogenado, óleo vegetal hidrogenado, óleo mineral, polietilenoglicol, benzoato de sódio, laurilsulfato de sódio, estearil fumarato de sódio, ácido esteárico, talco e estearato de zinco.

Agentes aromatizantes e intensificadores de sabor tornam a forma de dosagem mais saborosa 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, etilmaltol e ácido tartárico.

Também podem ser coradas composições sólidas e líquidas utilizando qualquer corante farmaceuticamente aceitável para melhorar o seu aspecto e/ou facilitar ao doente a identificação do produto e nível de dosagem unitária.

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.

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 que aumenta a viscosidade para melhorar a textura na boca do produto e/ou revestir o forro do tracto gastrointestinal. Esses agentes incluem acácia, bentonite de ácido algínico, carbómero, carboximetilcelulose de cálcio ou sódio, álcool cetoestearílico, metilcelulose, etilcelulose, goma de gelatina de guar, hidroxietilcelulose, hidroxipropilcelulose, hidroxipropilmetylcelulose, maltodextrina, álcool polivinílico,

povidona, carbonato de propileno, alginato de propilenoglicol, alginato de sódio, glicolato de amido de sódio, tragacanto de amido 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.

Podem ser adicionados agentes conservantes e quelantes, tais como álcool, benzoato de sódio, hidroxiltolueno butilado, hidroxianisole butilado e ácido etilenodiaminatetra-acético, a níveis seguros para a ingestão para melhorar a estabilidade de armazenamento.

De acordo com a presente invenção, uma composição líquida também pode 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 as quantidades utilizadas podem ser rapidamente determinadas pelo cientista de formulação, com base na experiência e consideração de 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, bocal, rectal, parentérica (incluindo subcutânea, intramuscular e intravenosa), por inalação e oftálmica. Embora a administração mais adequada num dado caso vá depender da natureza e da gravidade do estado a ser tratado, a via mais preferida da presente invenção é a oral. As dosagens podem ser apresentadas

convenientemente em forma de dosagem unitária e preparada através de qualquer um dos métodos bem conhecidos nas técnicas farmacêuticas.

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 contendo a composição, de um modo preferido, uma composição sólida da invenção em pó ou granulada, numa cápsula dura ou mole. A cápsula pode ser constituída de gelatina e opcionalmente conter um plasticizante tal como glicerina e sorbitol e um agente opacificante ou corante.

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

Uma composição para preparar comprimidos ou encher cápsulas pode ser preparada através de granulação húmida. Na granulação húmida, alguns ou todos os ingredientes activos e excipientes na forma de pó são misturados e depois ainda misturados na presença de um líquido, tipicamente água, que faz com que os pós se aglutinem em grânulos. O granulado é rastreado e/ou moído, seco e depois rastreado e/ou moído para o tamanho de partícula desejado. O granulado pode ser então constituído em comprimidos ou podem ser adicionados outros excipientes antes de serem constituídos em comprimidos, tais como um deslizante e/ou um lubrificante.

Uma composição de formação de comprimidos pode ser preparada convencionalmente através de mistura a seco. Por exemplo, a composição misturada dos ingredientes activos e excipientes pode ser compactada numa bola irregular ou uma película e depois pulverizada em grânulos compactados. Os grânulos compactados podem ser subsequentemente comprimidos num comprimido.

Como uma alternativa para a granulação seca, uma composição misturada pode ser comprimida directamente numa forma de dosagem compactada utilizando técnicas de compressão directa. A compressão directa produz um comprimido mais uniforme sem grânulos. Excipientes que são particularmente bem adequados para formação de comprimidos por compressão directa incluem celulose microcristalina, lactose seca por aspersão, fosfato de dicálcio di-hidratado e sílica coloidal. A utilização apropriada destes e de outros excipientes em formação de comprimidos por compressão directa é conhecida dos especialistas na técnica e dos técnicos com experiência e habilidade em desafios de formulação particular da produção de comprimidos 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 que não estão sujeitos a um passo de formação de comprimidos final.

Pode ser administrada uma formulação farmacêutica de ibandronato de sódio. 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 a vários níveis de pH, viscosidade (que pode permitir a sua adequação à administração através de seringa), fluidez, ponto de ebullição, imiscibilidade e pureza. Solventes adequados incluem álcool USP, álcool benzílico NF, benzoato de benzilo USP e Óleo de rícino USP. Podem ser adicionadas substâncias adicionais à formulação, tais como tampões, solubilizadores e antioxidantes, entre outros. Ansel et al., Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, 7<sup>a</sup> ed.

Podem ser utilizados Boniva® e/ou Bondronat® como guias para a formulação. Boniva® está disponível como uma injecção intravenosa administrada a cada 2-3 meses e como uma formulação oral. Bondronat® está disponível em ampola com 1 mL de concentrado para solução para infusão que contém 1,125 mg de sal de monossódio ibandrónico mono-hidrato, correspondendo a 1 mg de ácido ibandrónico.

Tendo descrito a invenção, a invenção é ainda ilustrada através dos seguintes exemplos não limitantes. A Tabela 1 apresenta um sumário dos exemplos, descritos em maior detalhe abaixo.

Tabela 1

Forma	Exempl o	Solvente residual	Perda na secagem por TGA [%]	DSC	pT	dH	Solvato/ Hidrato
C	1	11,1%	15,0%	183,1 197,8	-105,8 -32,2		Mono- etanolato
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		Hemi- butanolato
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		

(continuação)

Forma	Exempl o	Solvente residual	Perda na secagem por TGA [%]	DSC	Solvato/ Hidrato
				pT	dH
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
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%	70,2 167,7 183,2 194,4	- 8,0 - 13,0 - 73,5 - 54,2
K2	18		9,3%	164,4 192,1	- 95,5 - 41,9

(continuação)

Forma	Exempl o	Solvente residual	Perda na secagem por TGA [%]	DSC	Solvato/ Hidrato
				pT	dH
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		0,9%	15,9%	145,1 180,0 190,5	- 5,2 - 76,0 - 33,0

(continuação)

Forma	Exempl o	Solvente residual	Perda na secagem por TGA [%]	DSC	Solvato/ Hidrato
				pT	dH
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

(continuação)

Forma	Exempl o	Solvente residual	Perda na secagem por TGA [%]	DSC		Solvato/ Hidrato
				pT	dH	
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	
R	45	10,5%	15,6%	141,1 183,9 204,8	- 44,7 -120,9 - 35,0	Mono- etanolato
R	46	4,6%	10,3%	165,9 196,5	- 54,9 - 52,9	1/3 etanolato

(continuação)

Forma	Exempl o	Solvente residual	Perda na secagem por TGA [%]	DSC	pT	dH	Solvato/ Hidrato
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	Mono- etanolato	
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		

(continuação)

Forma	Exempl o	Solvente residual	Perda na secagem por TGA [%]	DSC	Solvato/ Hidrato
				pT	dH
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
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 por raios X de pó:

Os resultados de difracção de raios X de pó foram obtidos através de métodos conhecidos na técnica, utilizando um difractómetro de raios X de pó SCINTAG modelo X'TRA equipado com um detector de estado sólido. Foi utilizada radiação de cobre de 1,5418 Å. Um suporte de amostra de alumínio, redondo com placa de quartzo redonda de fundo zero, com cavidade de 25 (diâmetro) \* 0,5 (profundidade) mm. Análise Térmica Gravimétrica (TGA):

Parâmetros do rastreio:

Intervalo: 2-40 graus dois-teta ( $\pm 0,2$  dois graus-teta)

Modo de rastreio: rastreio contínuo.

Tamanho do passo: 0.05 graus.

Taxa de rastreio: 5 graus/min.

#### Análise termo gravimétrica (TGA):

A análise termogravimétrica (TGA) foi realizada 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 desses meios de refluxo de solventes mistos é expresso como uma proporção num volume por volume base (v/v). A quantidade de água que deve ser adicionada ao meio de refluxo é calculada de acordo com a seguinte fórmula:

$$(10 \text{ volumes de álcool por grama de IBD-Ac} \times 100) / X\% \text{ de álcool} = Y$$

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

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

em que Z é o volume de água que deve ser adicionado.

### Calorimetria Diferencial de Varrimento

A análise calorimétrica diferencial de varrimento (DSC) foi efectuada com um calorímetro Mettler Toledo DSC 821e. As amostras de cerca de 3 a cerca de 5 miligramas, mantidas num cruzado ventilado (3-furos), foram analisados a uma taxa de aquecimento de 10° por minuto.

### Secagem por Aspersão

A secagem por aspersão foi efectuada num secador Buchi Mini Spray B-290 com uma capacidade de evaporação de 1 L/h para água e maior para solventes orgânicos. A entrada de temperatura máxima foi de 220 °C, o fluxo de ar foi de um máximo de 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 de 0,7 mm (convencional) e a tampa do bocal foi de 1,4 mm e 1,5 mm.

### Ibandronato de sódio Forma C (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 à temperatura ambiente e agitada durante 16 horas. O precipitado foi isolado por filtração por 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 cristalino forma C. A forma C pode exibir uma perda de peso de cerca de 15% a cerca de 16% em TGA, efectuada 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 arrefecida à temperatura ambiente e agitada durante 16 horas. O precipitado foi isolado por filtração por 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 cristalino forma C.

#### Ibandronato de sódio Forma D (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 à temperatura ambiente. O precipitado foi isolado por filtração por 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 cristalino forma D. a Forma D pode exibir uma perda de peso de cerca de 25% em TGA.

#### **Ibandronato de sódio Forma E** (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 arrefecida à temperatura ambiente. O precipitado foi isolado por filtração por 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 cristalino 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 por 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 cristalino 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 branco. A pasta foi agitada à temperatura de refluxo durante 4 horas, depois arrefecida à temperatura ambiente. O precipitado foi isolado por filtração por 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 cristalino forma E.

#### Ibandronato de sódio Forma F (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 à temperatura ambiente e agitada durante 16 horas. O precipitado foi isolado por filtração por 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 cristalino 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 adicionado 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 durante mais 4 horas para obter um pH de 3,93-4,01. Depois a mistura de reacção foi arrefecida 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 cristalino 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 durante mais 4 horas para obter um pH de 4,0-4,12. Depois a mistura de reacção foi arrefecida à temperatura ambiente e agitada durante 16 horas. Foi efectuado outro 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 cristalino 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 durante mais 30 minutos para obter um pH de 4,14. Depois a mistura de reacção foi arrefecida 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 cristalino forma F.

### Ibandronato de sódio Forma G (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 por 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 cristalino 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 à temperatura ambiente e agitada durante 16 horas. Foi adicionado etanol (250 mL) numa porção para obter um precipitado. A pasta foi agitada à temperatura ambiente durante 2 horas. Depois o precipitado foi isolado por filtração por vácuo e seco numa câmara de vácuo a 50 °C durante 24 horas para obter 3,3 g de ibandronato de sódio cristalino forma G.

### Ibandronato de sódio Forma H (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) numa porção para obter um precipitado branco. A pasta foi agitada à temperatura ambiente durante 16 horas. O precipitado foi isolado por filtração por 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 cristalino forma H. A forma H pode exibir uma perda de peso de cerca de 13% a cerca de 16% ou menos 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) numa porção para obter um precipitado branco. A pasta foi agitada à temperatura ambiente durante 16 horas. O precipitado foi isolado por filtração por 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 cristalino 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) numa porção para obter um precipitado branco. A pasta foi agitada à temperatura ambiente durante 16 horas. O precipitado foi isolado por filtração por 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 cristalino forma H.

### Ibandronato de sódio Forma J (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 à temperatura ambiente e agitada durante 16 horas. O precipitado foi isolado por filtração por 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 cristalino forma J. A forma J pode exibir uma perda de peso de cerca de 22% a cerca de 23% em TGA.

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

##### **Exemplo 17**

Uma pasta de ácido ibandrónico amorfo (5 g) em IPA (50 mL) foi aquecida até à temperatura de refluxo. Foi adicionado hidróxido de sódio (0,63 g, sólido) e a mistura de reacção foi aquecida à temperatura de refluxo durante mais 4 horas para obter um pH de 4,19. 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 IPA (2x25 mL) e seco numa câmara de vácuo a 50 °C durante 24 horas para produzir 5,5 g de ibandronato de sódio cristalino forma K. A Forma K pode exibir uma perda de peso de cerca de 10% a cerca de 14% em TGA.

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

##### **Exemplo 18**

O ibandronato de sódio (3 g) foi dissolvido em água (6 mL) à temperatura de refluxo. A solução foi arrefecida à temperatura

ambiente. O precipitado resultante foi isolado por filtração por 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 cristalino forma K2. A forma K2 pode exibir uma perda de peso de cerca de 9% a cerca de 10% em TGA.

#### **Ibandronato de sódio Forma K3** (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 arrefecido (500 mL). O precipitado resultante foi agitado a 0 °C durante 16 horas. O precipitado foi isolado por filtração por vácuo e seco numa câmara de vácuo a 50 °C durante 24 horas para obter 2,7 g de ibandronato de sódio cristalino forma K3. A forma K3 pode exibir uma perda de peso de cerca de 7% a cerca de 8% em TGA.

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

##### **Exemplo 20**

O ibandronato de sódio (3 g) foi dissolvido em água (18 mL) à temperatura ambiente. À solução obtida, foi adicionado acetona (72 mL) numa porção para obter um precipitado branco. A pasta foi agitada à temperatura ambiente durante 16 horas. O precipitado foi isolado por filtração por 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 cristalino 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 por 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 cristalino forma Q.

#### Exemplo 22

O ibandronato de sódio (3 g) foi dissolvido em água (6 mL) à temperatura de refluxo. À solução obtida foi adicionado 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 à temperatura ambiente. O precipitado foi isolado por filtração por vácuo e lavado com acetona (3x13 mL) para obter 4,1 g de ibandronato de sódio cristalino húmido forma Q.

### Exemplo 23

Uma pasta de ácido ibandrónico amorfo (4,6 g) em acetona (96 mL) foi aquecida à temperatura de refluxo. Foi adicionado hidróxido de sódio (0,58 g, sólido) e a mistura de reacção foi agitada à temperatura de refluxo durante mais 10 horas para obter um pH de 3,35. Depois a mistura de reacção foi arrefecida 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 cristalino forma Q.

### Exemplo 24

Uma pasta de ácido ibandrónico amorfo (5 g) em etanol (50 mL) foi aquecida à temperatura de refluxo. Foi adicionado hidróxido de sódio (0,63 g, sólido) e a mistura de reacção foi agitada à temperatura de refluxo durante mais 4 horas para obter um pH de 3,5. Depois a mistura de reacção foi arrefecida 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 cristalino forma Q.

### Exemplo 25

Uma solução de ácido ibandrónico 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 por vácuo, lavado com acetona (2x 10 mL) e seco numa câmara de vácuo a 50 °C durante 24 horas para obter 4,8 g de ibandronato de sódio cristalino 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 ibandrónico 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 durante mais 20 minutos para obter um pH de 3,80. Depois a mistura de reacção foi arrefecida à temperatura ambiente e agitada durante 16 h. O precipitado foi isolado por filtração por 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 cristalino 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

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

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

##### Exemplo 28

O ibandronato de sódio (3 g) foi dissolvido em água (18 mL) à temperatura ambiente. À solução obtida, 2-butanol (40 mL) foi adicionado numa porção para obter um precipitado branco. A pasta foi agitada à temperatura ambiente durante 16 horas. O precipitado foi isolado por filtração por vácuo, lavado com 2-butanol (2x16 mL) e seco numa câmara de vácuo a 50 °C durante 24 horas para obter 2,2 g de ibandronato de sódio cristalino 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 adicionada gota a gota a tetra-hidrofurano (THF) em agitação à temperatura ambiente. A pasta foi agitada à temperatura ambiente durante 16 horas. O precipitado foi isolado por filtração por vácuo e seco numa câmara de vácuo a 50 °C durante 22,5 horas para obter 0,98 g de ibandronato de sódio cristalino forma Q1.

### Ibandronato de sódio Forma Q2 (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. A pasta foi arrefecida à temperatura ambiente e agitada durante 16 horas. O precipitado foi isolado por filtração por 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 cristalino 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 amorfo (4,5 g) em água (20 mL) e 1 N de hidróxido de sódio aquoso (14 mL) foi agitada 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 por 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 cristalino forma Q2.

### Ibandronato de sódio Forma Q3 (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 ibandrônico amorfo (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 durante mais 1,5 horas para obter um pH de 4,01. 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 19 horas para produzir 5,2 g de ibandronato de sódio cristalino 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 ibandrônico amorfo (5 g) em metanol (50 mL) foi aquecida à temperatura de refluxo. Foi adicionado

hidróxido de sódio (0,63 g, sólido) e a mistura de reacção foi agitada à temperatura de refluxo durante mais 4 horas para obter um pH de 4,0. Depois a mistura de reacção foi arrefecida 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 cristalino forma Q3.

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

##### Exemplo 34

Uma solução de ácido ibandrônico 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 arrefecida (100 mL). O precipitado resultante foi agitado a 3 °C durante 2 horas. O precipitado foi isolado por filtração por vácuo, lavado com acetona arrefecida (2x15 mL) e seco numa câmara de vácuo a 50 °C durante 24 horas para obter 5,0 g de ibandronato de sódio cristalino forma Q4. A forma Q4 pode exibir uma perda de peso de cerca de 7% a cerca de 8% em TGA.

#### Ibandronato de sódio Forma Q5 (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 ibandrónico amorfo (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 durante mais 1 hora para obter um pH de 4,05. Depois a mistura de reacção foi arrefecida à temperatura ambiente. Foi aplicado mais arrefecimento utilizando um banho de gelo. O precipitado foi isolado por filtração por 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 cristalino 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 ibandrónico amorfo (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 durante mais 2 horas. O precipitado foi isolado por filtração por 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 cristalino 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 durante mais 22 horas. O

precipitado foi isolado por filtração por 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 cristalino forma Q5.

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

##### Exemplo 38

Uma solução de ácido ibandrônico 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 à temperatura ambiente e agitada durante mais 20 horas. O precipitado foi isolado por filtração por 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 cristalino forma Q6. A forma Q6 pode exibir uma perda de peso de cerca de 9% a cerca de 10% em TGA.

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

##### 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 pasta foi agitada à temperatura ambiente durante 16 horas. O precipitado foi isolado por filtração por 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 cristalino forma QQ. A forma QQ pode exibir uma perda de peso de cerca de 5% a cerca de 12% ou menos em TGA.

#### Exemplo 40

Uma solução de hidróxido de sódio (0,57 g) em água:acetona (40:60 v/v, 11,4 mL) foi adicionado gota a gota a uma solução de ácido ibandrônico 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 durante mais 2 horas para obter um pH de 4,5. Depois a solução foi arrefecida à temperatura ambiente. Foi aplicado mais arrefecimento utilizando um banho de gelo. O precipitado foi isolado por filtração por 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 cristalino forma QQ.

#### Exemplo 41

O ácido ibandrônico (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 agitada a 55 °C durante 3 horas. Depois a pasta foi arrefecida à temperatura ambiente. O precipitado foi isolado por filtração por vácuo, lavado com etanol a 93% (3x25 mL) e seco numa câmara de vácuo a 50 °C durante 24 horas para produzir 4,5 g de ibandronato de sódio cristalino 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 cristalino forma QQ.

### Exemplo 43

Uma solução de hidróxido de sódio (0,63 g) em água (12,5 mL) foi adicionada gota a gota a uma pasta de ácido ibandrônico amorfo (5 g) em etanol (70 mL) à temperatura de refluxo. Depois a solução foi arrefecida à temperatura ambiente e agitada durante 72 horas para obter um pH de 4,15. O precipitado foi isolado por filtração por 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 cristalino 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 ibandrônico (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 por 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 cristalino forma QQ.

### **Ibandronato de sódio Forma R** (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) numa porção para obter um precipitado branco. A pasta foi agitada à temperatura ambiente durante 16 horas. O precipitado foi isolado por filtração por vácuo e lavado com etanol (2x20 mL) para obter 3,3 g de ibandronato de sódio cristalino húmido forma R. A forma R pode exibir uma perda de peso de cerca de 10% a cerca de 16% ou menos em TGA.

#### Exemplo 46

Uma solução de hidróxido de sódio (0,63 g) em água:etanol (60:40 v/v, 19 mL) foi adicionado 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 durante 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 cristalino 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 durante 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 cristalino forma R.

### Exemplo 48

Uma solução de hidróxido de sódio (0,63 g) em água:metanol (40;60 v/v, 12 mL) foi adicionado 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 durante 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 cristalino 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 durante mais 25 minutos. Depois a mistura de reacção foi arrefecida 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 cristalino 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 durante 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 cristalino forma R.

### **Ibandronato de sódio Forma S** (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 amorfo (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 durante 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 cristalino forma S. A forma S pode exibir uma perda de peso de cerca de 11% a cerca de 12% ou menos em TGA.

### **Ibandronato de sódio Forma T**

#### 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 amorfo (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 durante mais 1,5 horas para obter um pH de 4,0. 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 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 adicionado 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 à temperatura ambiente e agitada durante 16 horas. O precipitado gelatinoso foi isolado por filtração por 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 menos 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 à temperatura ambiente e agitada durante 16 horas. O precipitado gelatinoso foi isolado por filtração por 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 (0,63 g) 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 durante mais 3 horas para obter um pH de 3,24. Depois a mistura de reacção foi arrefecida à temperatura ambiente. A solução límpida foi evaporada até secagem 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 adicionado 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 durante mais 45 minutos. Depois a mistura de reacção foi arrefecida à temperatura ambiente. A solução límpida foi evaporada até à secagem 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 à temperatura de refluxo. Foi adicionado hidróxido de sódio sólido (0,63 g). A mistura de reacção foi agitada à temperatura de refluxo durante mais 6 horas. Depois a mistura de reacção foi arrefecida à temperatura ambiente. Foi

aplicado mais arrefecimento utilizando um banho de gelo para obter um gel transparente ( $\text{pH}=4,05$ ). O produto gelatinoso foi seco numa câmara de vácuo a  $50\text{ }^{\circ}\text{C}$  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 durante mais 1 hora. Depois a mistura de reacção foi arrefecida à temperatura ambiente. Foi aplicado mais arrefecimento utilizando um banho de gelo. A solução límpida foi semeada com ibandronato de sódio forma K1 e agitada durante 16 horas. O líquido mãe foi evaporado até à secagem 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 à temperatura ambiente. A solução límpida foi evaporada até à secagem 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 à temperatura de refluxo. Foi adicionado hidróxido de sódio sólido (0,63 g) e a mistura de reacção foi agitada à temperatura de refluxo durante mais 1 hora. Depois a mistura de reacção foi arrefecida à temperatura ambiente. A solução limpida 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 durante mais 72 horas. O precipitado foi isolado por filtração por 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. Foi adicionado hidróxido de sódio sólido (0,63 g) e a mistura de reacção foi agitada à temperatura de refluxo durante mais 2 horas. Foi adicionado acetona (50 mL)gota a gota. Depois a mistura de reacção foi arrefecida à temperatura ambiente e agitada durante 16 horas. O precipitado foi isolado por filtração por 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 ibandrônico amorfo (5 g) em água (30 mL) foi agitada à temperatura ambiente. Foi adicionado hidróxido de sódio aquoso (0,63 g de NaOH em 20 mL de água) e a mistura de reacção foi agitada à temperatura ambiente durante mais 1 hora. A solução foi evaporada até à secagem. Os hexanos (100 mL) foram adicionados ao resíduo e agitados durante 16 horas à temperatura ambiente. O precipitado foi isolado por filtração por vácuo, lavado com hexanos (1 x 50 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 secador Buchi mini spray B-290 utilizando um bocal corrente de 0,7 mm de diâmetro com uma tampa 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 azoto deixaram o secador por aspersão a uma temperatura de 41-34 °C.

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

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

Tabela 2: Preparação de sal monossódico de ibandronato:

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

Utilizando IBD-Ac amorfó como um 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 mmHg) até à secagem enquanto o frasco era aquecido num banho de água (até 70 °C) para obter ácido ibandrónico amorfó (67 g).

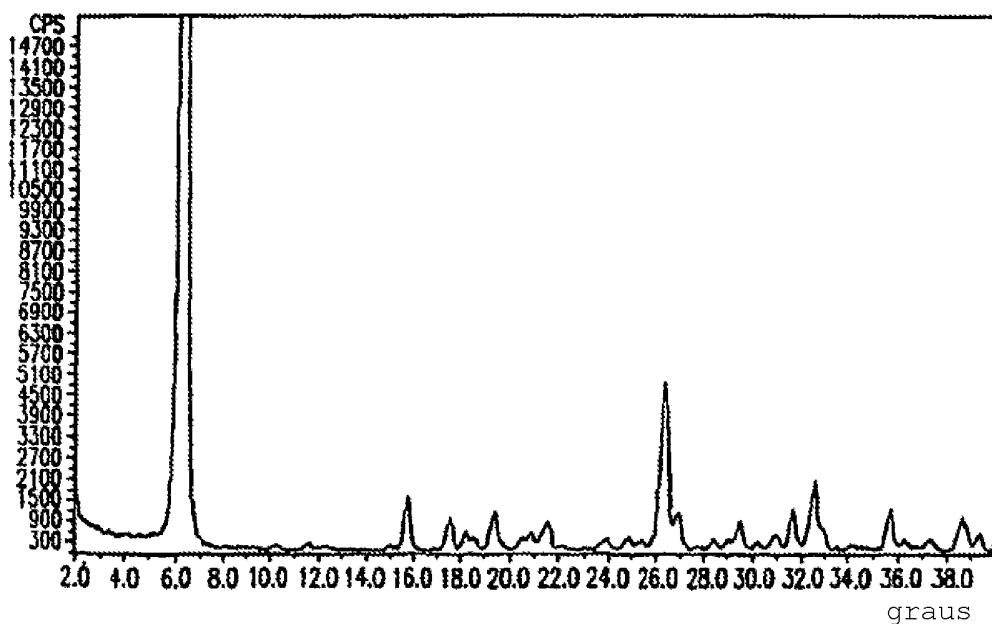
Tendo deste modo descrito a invençāo com referēncia a formas de realizāo particulares preferidas e exemplos ilustrativos, os especialistas da tēcnica podem considerar modificações da invençāo como descrito e ilustrado que nāo se afastem do âmbito

da invenção como divulgado na descrição. Os exemplos são apresentados como auxiliares na compreensão da invenção mas não pretendem e não devem ser entendidos como, limite do seu âmbito de qualquer forma. Os exemplos não incluem descrições detalhadas de métodos convencionais. Estes métodos são bem conhecidos dos técnicos normais da técnica e são descritos em numerosas publicações. *Polymorphism in Pharmaceutical Solids, Drugs and the Pharmaceutical Sciences*, Volume 95 pode ser utilizado como guia.

Lisboa, 9 de Setembro de 2011

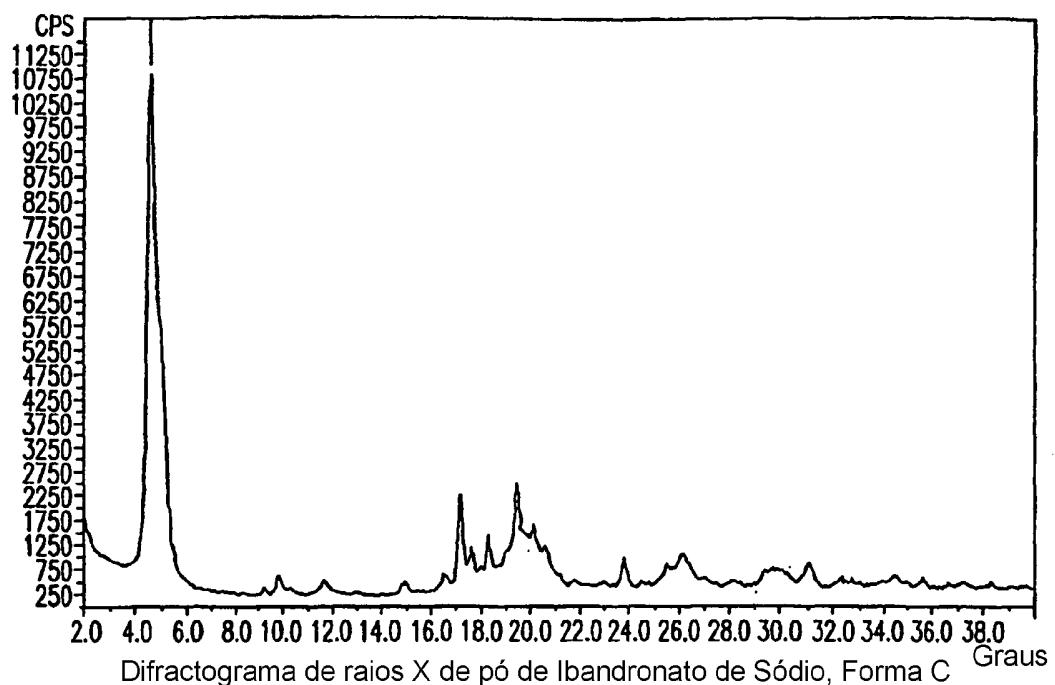
## REIVINDICAÇÕES

1. Forma cristalina de ibandronato de sódio caracterizada por reflecções de raios X aos 6,2, 15,7, 26,3, 32,6 e 35,6  $\pm$  0,2° 2θ.
2. Forma cristalina de ibandronato de sódio da reivindicação 1, caracterizada por outras reflecções de raios X a 17,6, 19,4, 26,9, 31,7 e 38,7  $\pm$  0,2° 2θ.
3. Forma cristalina de ibandronato de sódio da reivindicação 2 possuindo um diagrama de difracção de raios X de pó como apresentado a seguir:

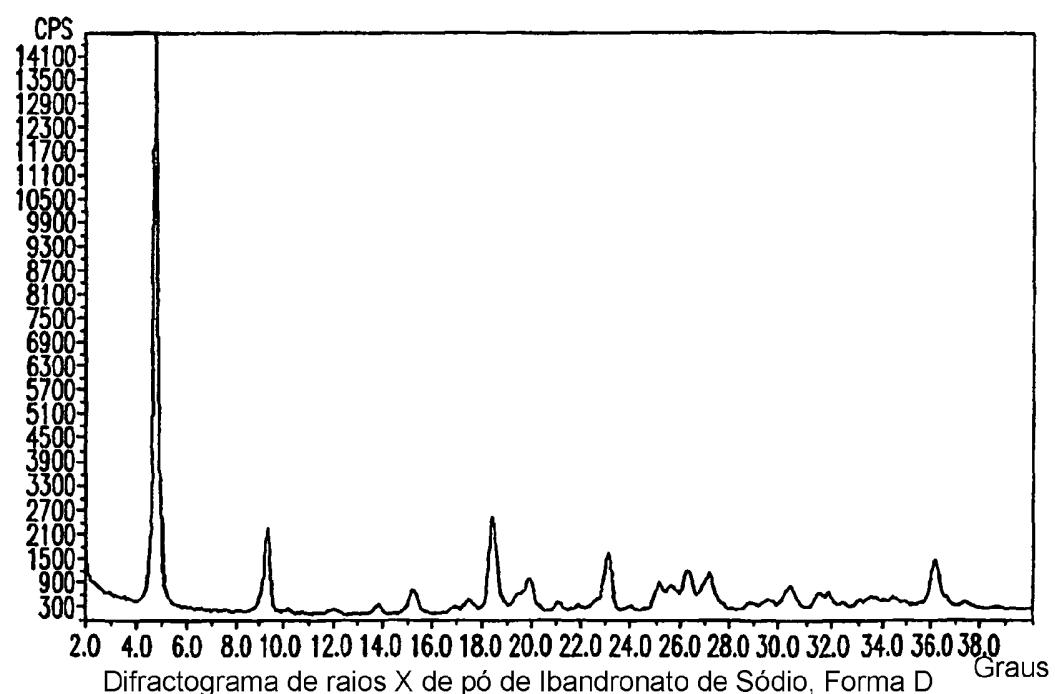


4. Composição farmacêutica compreendendo o ibandronato de sódio como definido em qualquer uma das reivindicações anteriores.

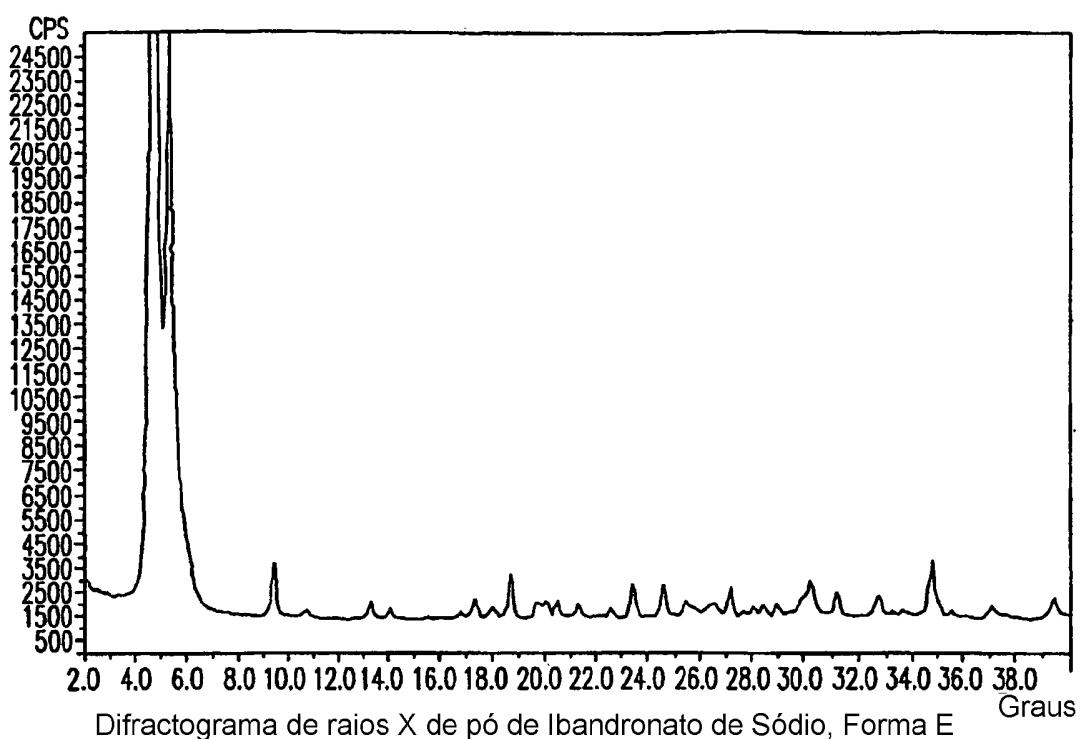
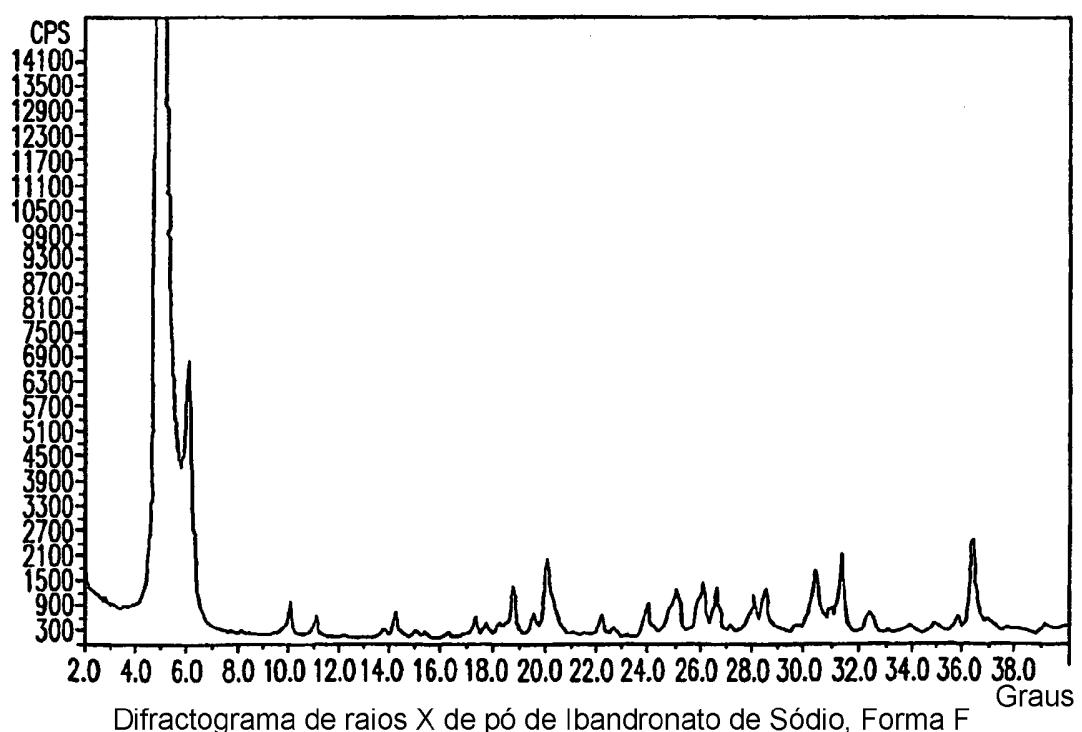
Lisboa, 9 de Setembro de 2011

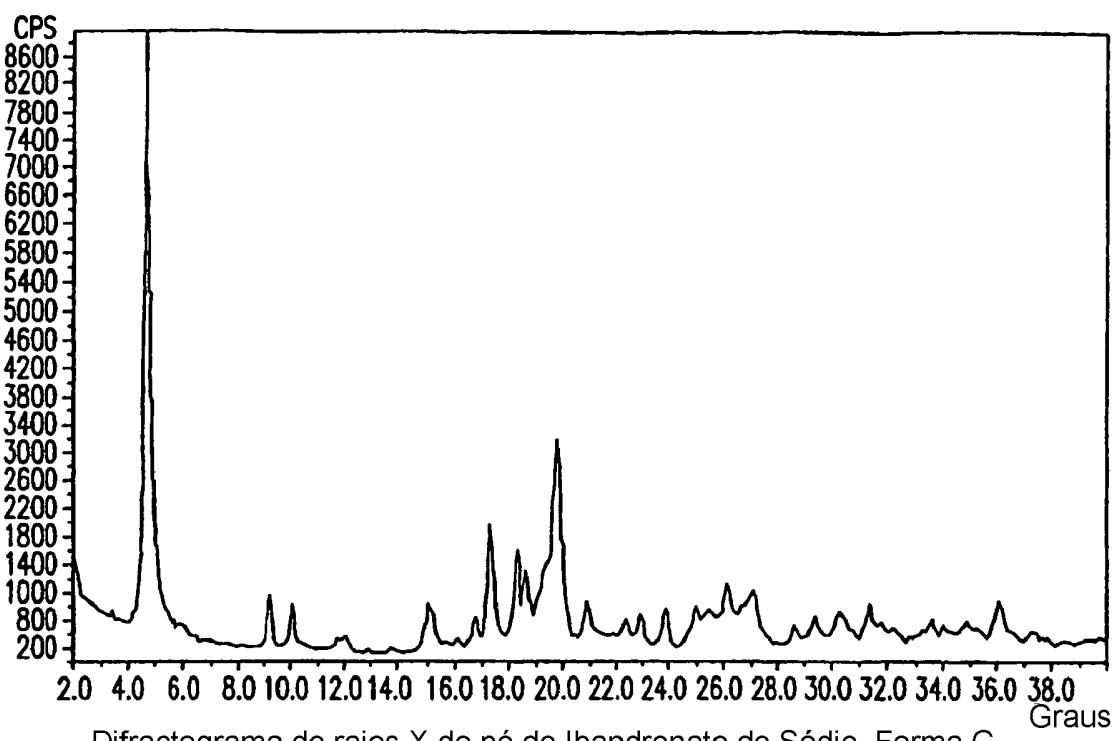


**FIG. 1**

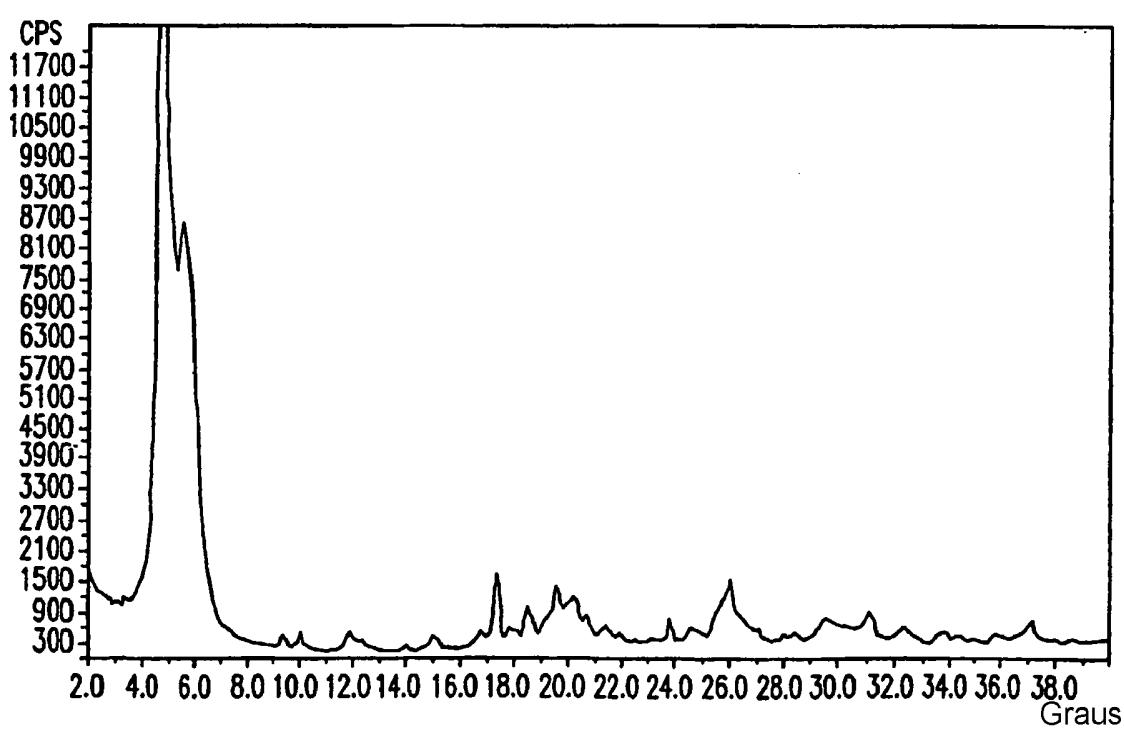


**FIG. 2**

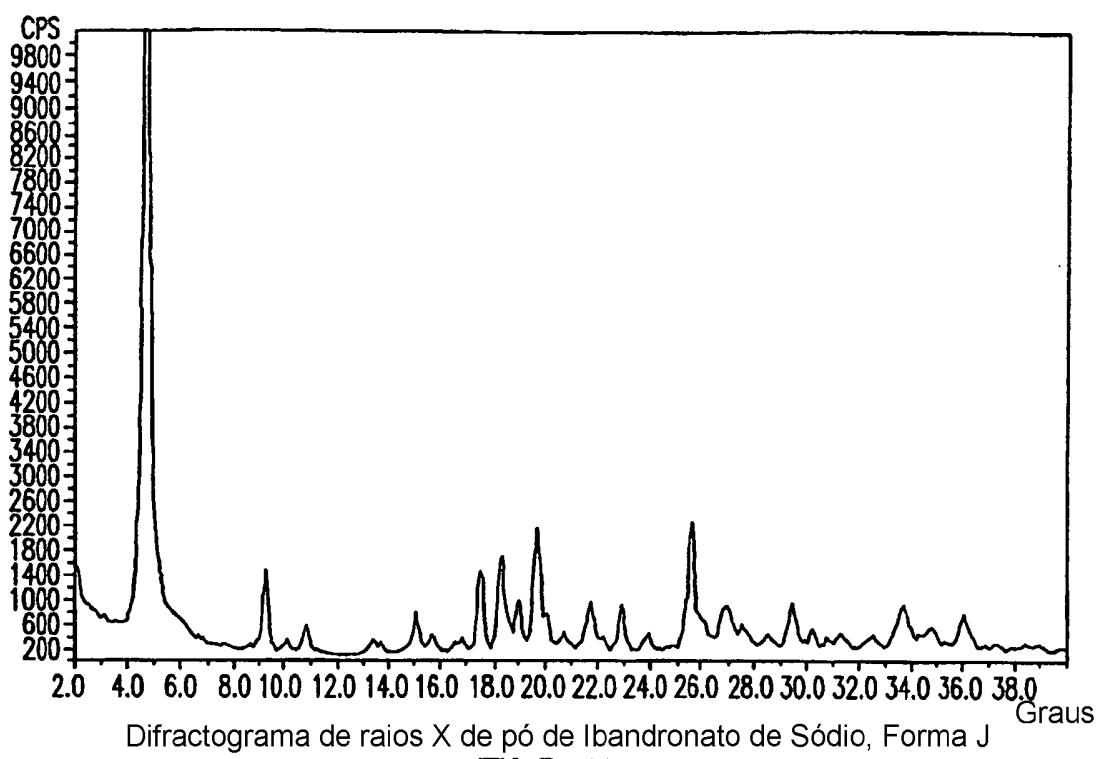
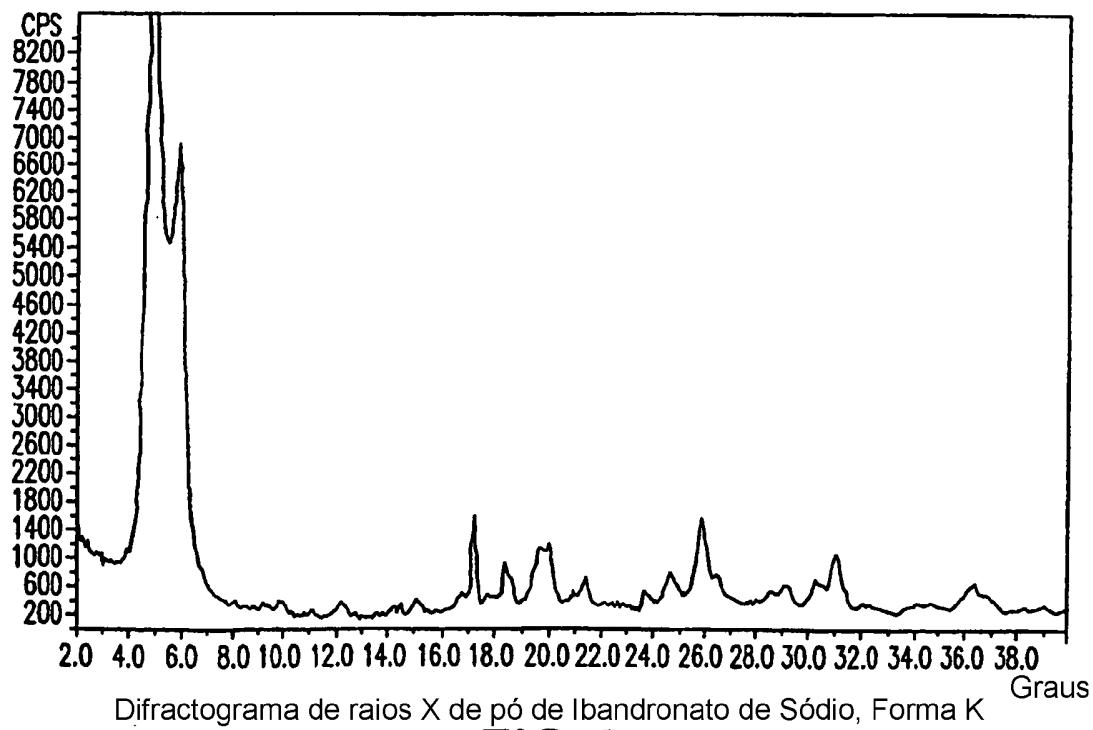
**FIG.3****FIG.4**

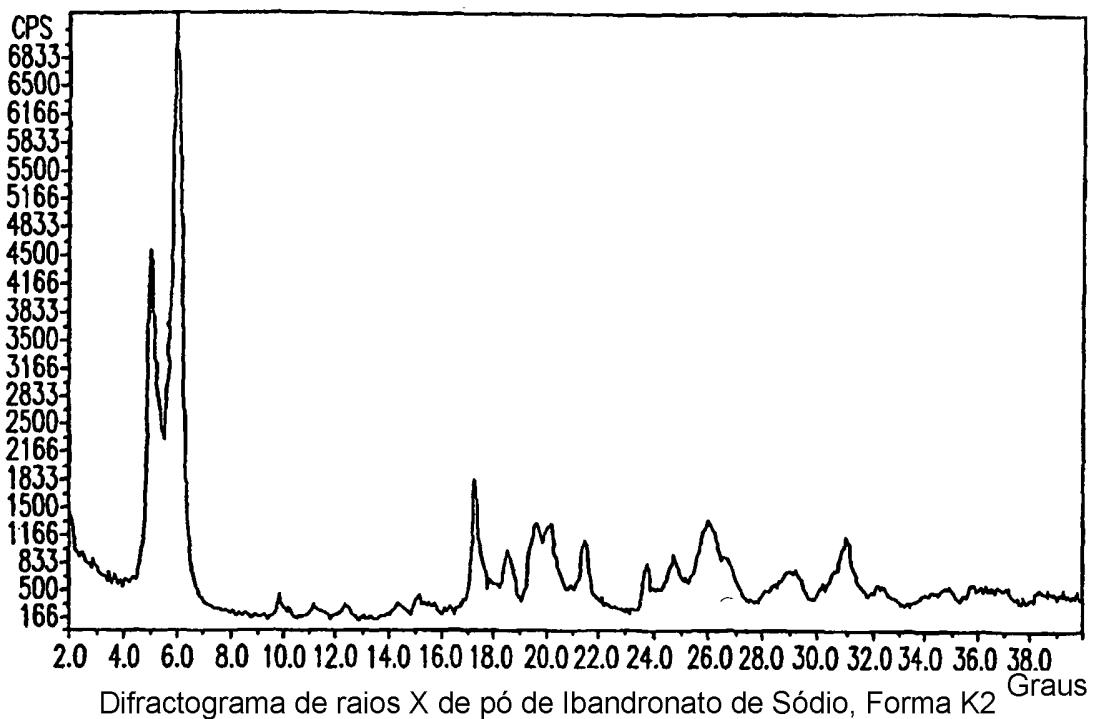


**FIG.5**

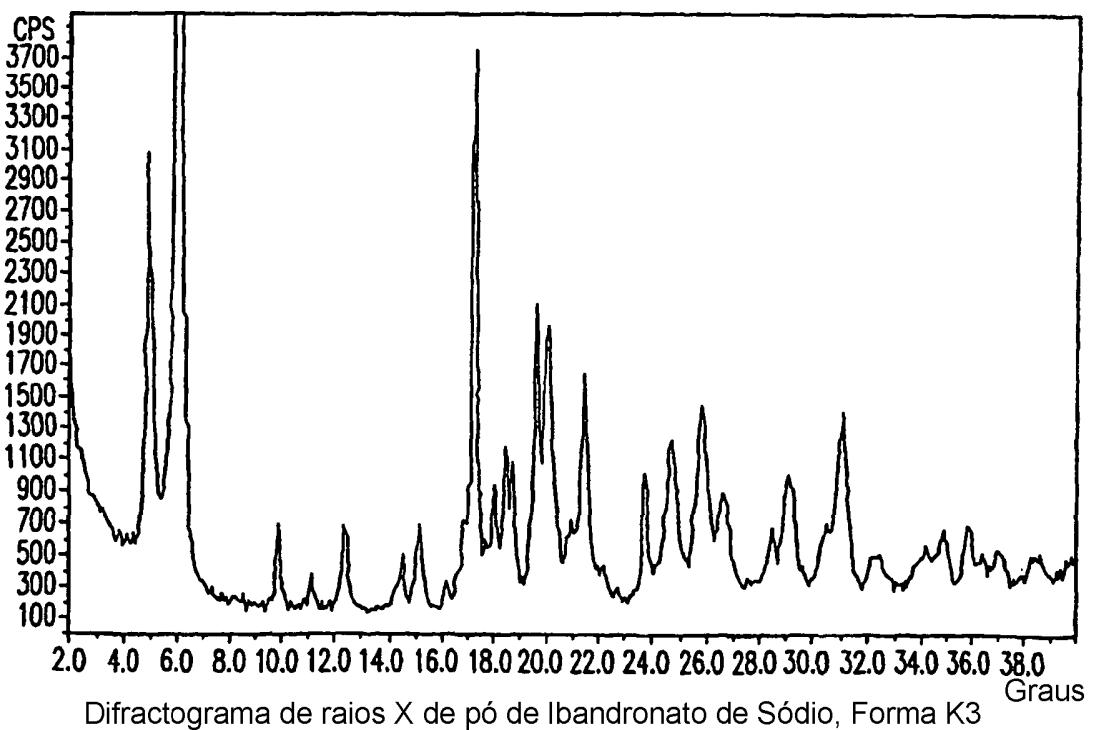


**FIG.6**

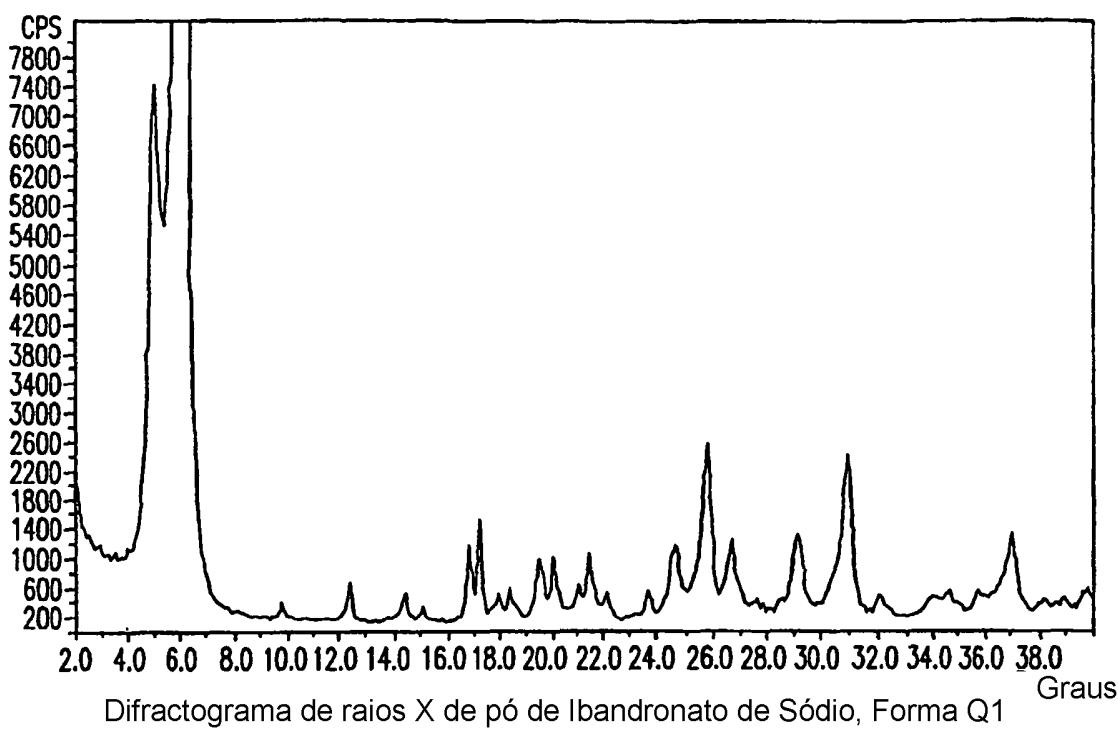
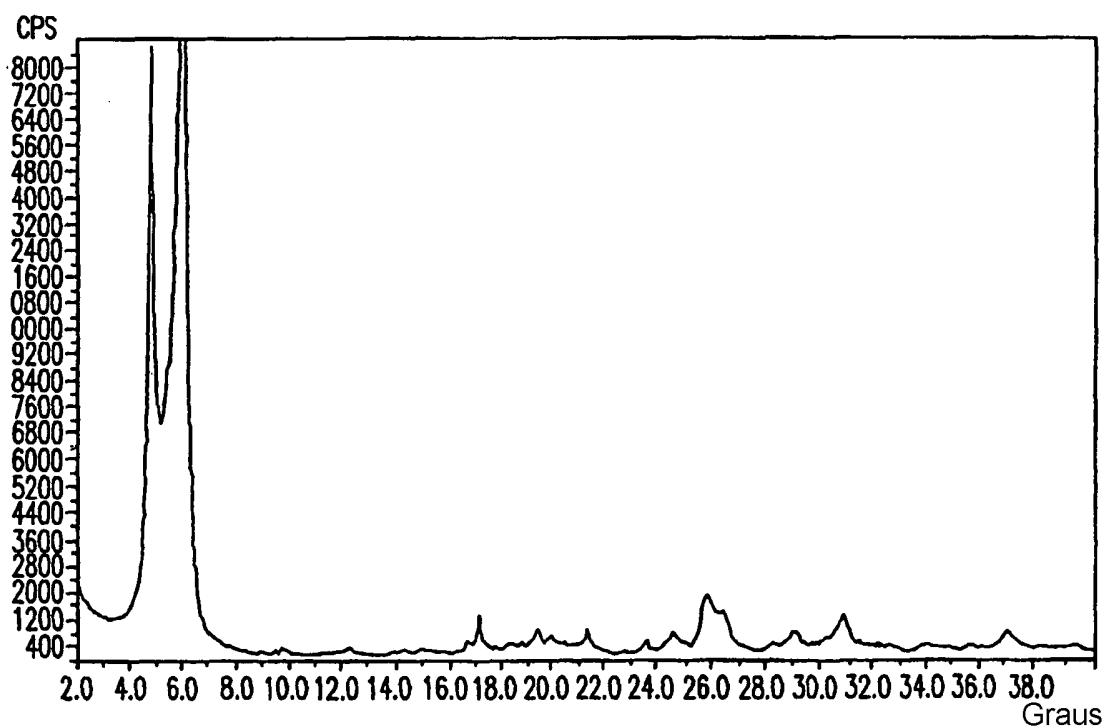
**FIG.7****FIG.8**

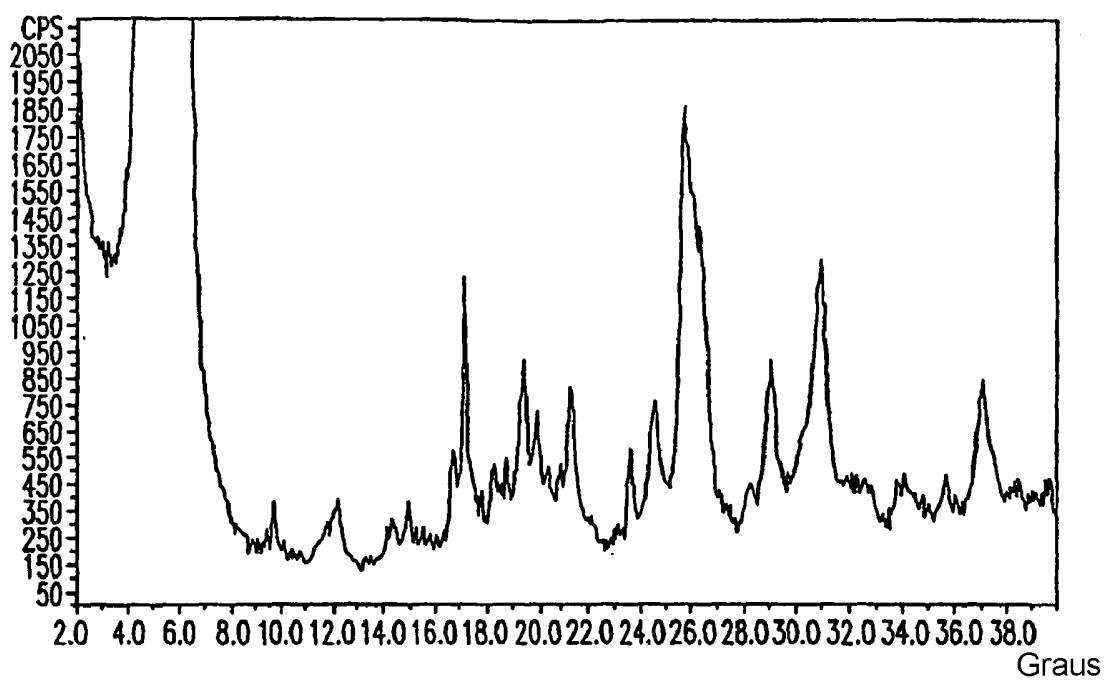
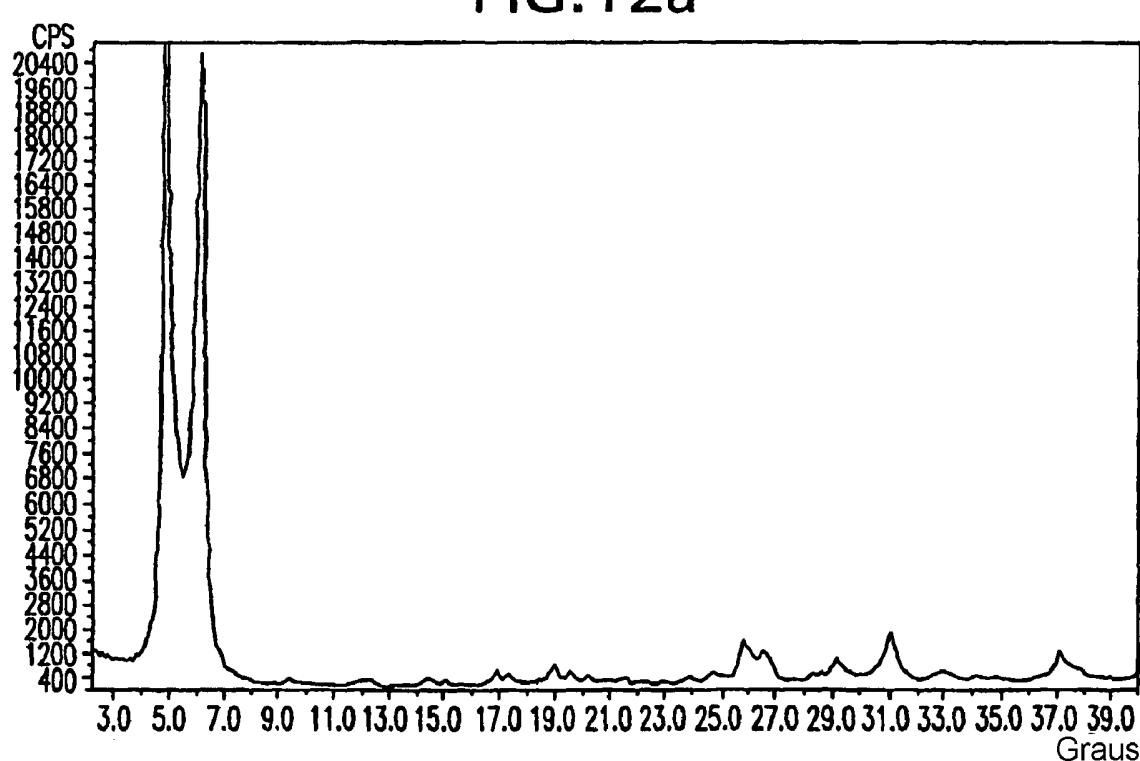


**FIG.9**



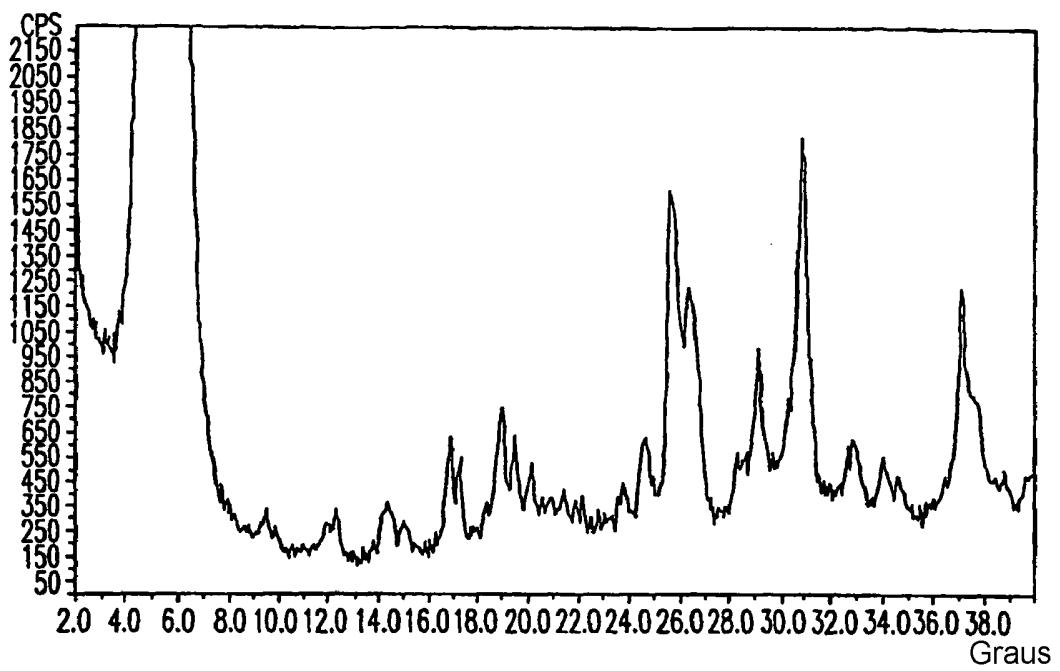
**FIG.10**

**FIG.11****FIG.12**

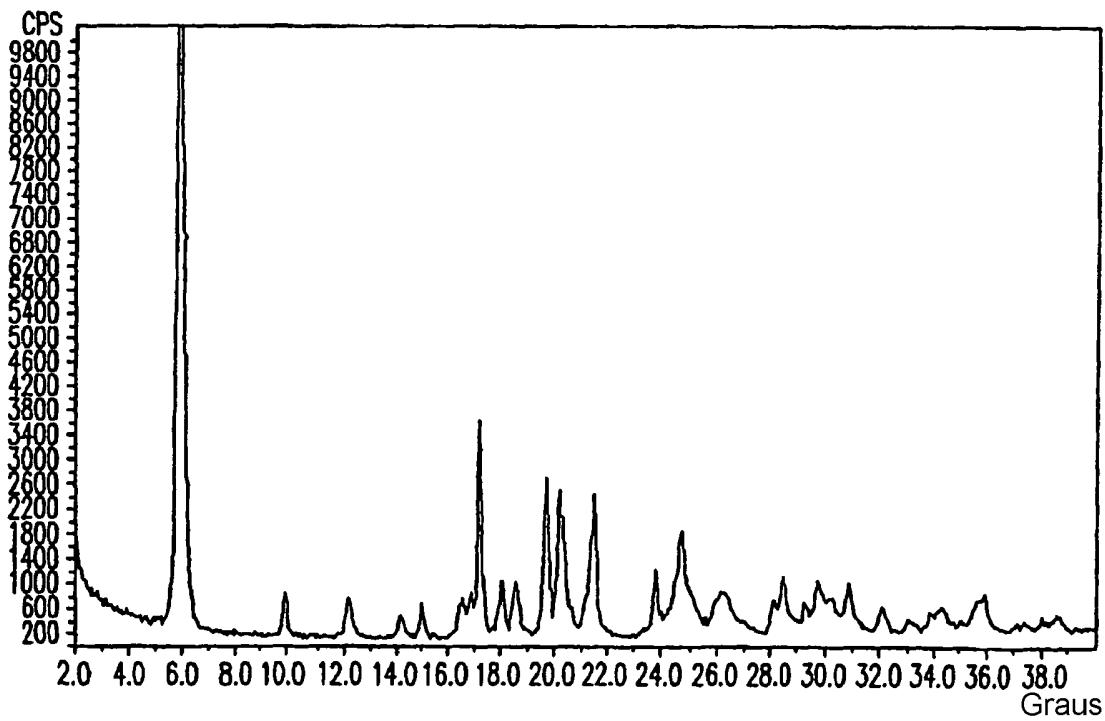
**FIG.12a**

Difratograma de raios X de pó de Ibandronato de Sódio, Forma Q2

**FIG.13**

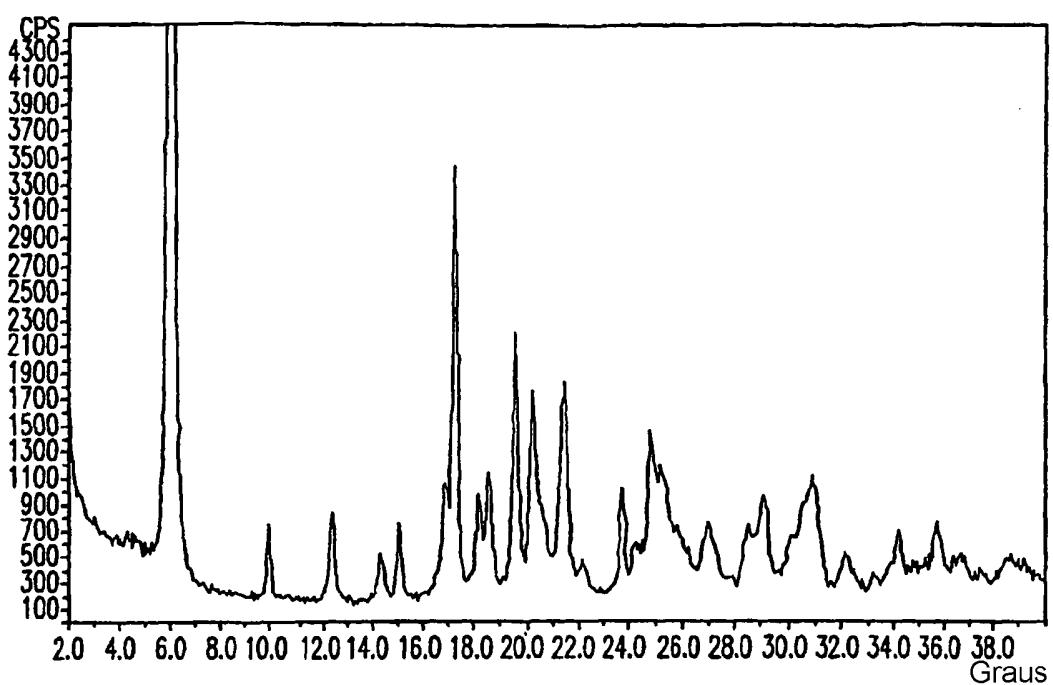
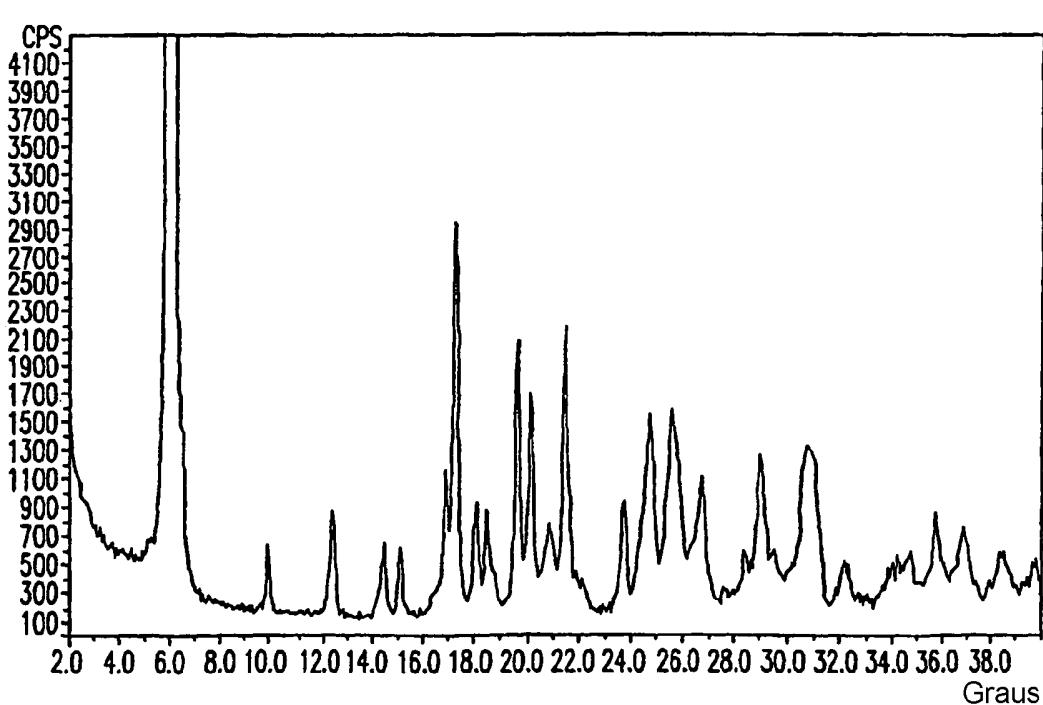


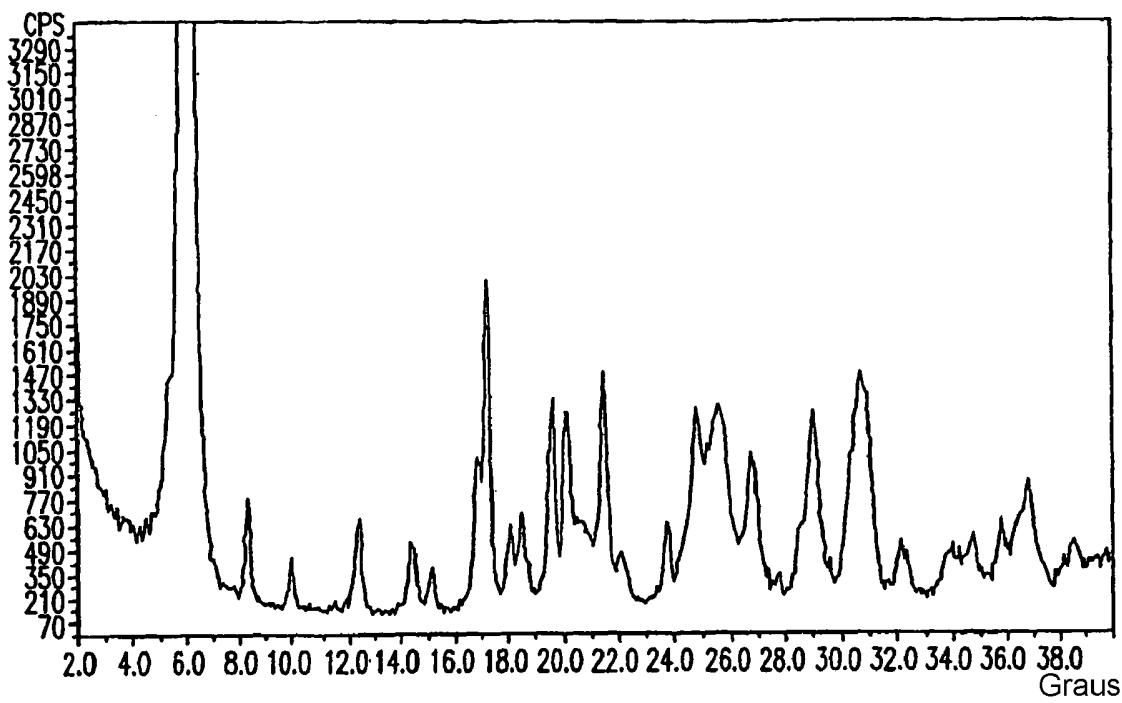
Difratograma de raios X de pó de Ibandronato de Sódio, Forma Q2

**FIG.13a**

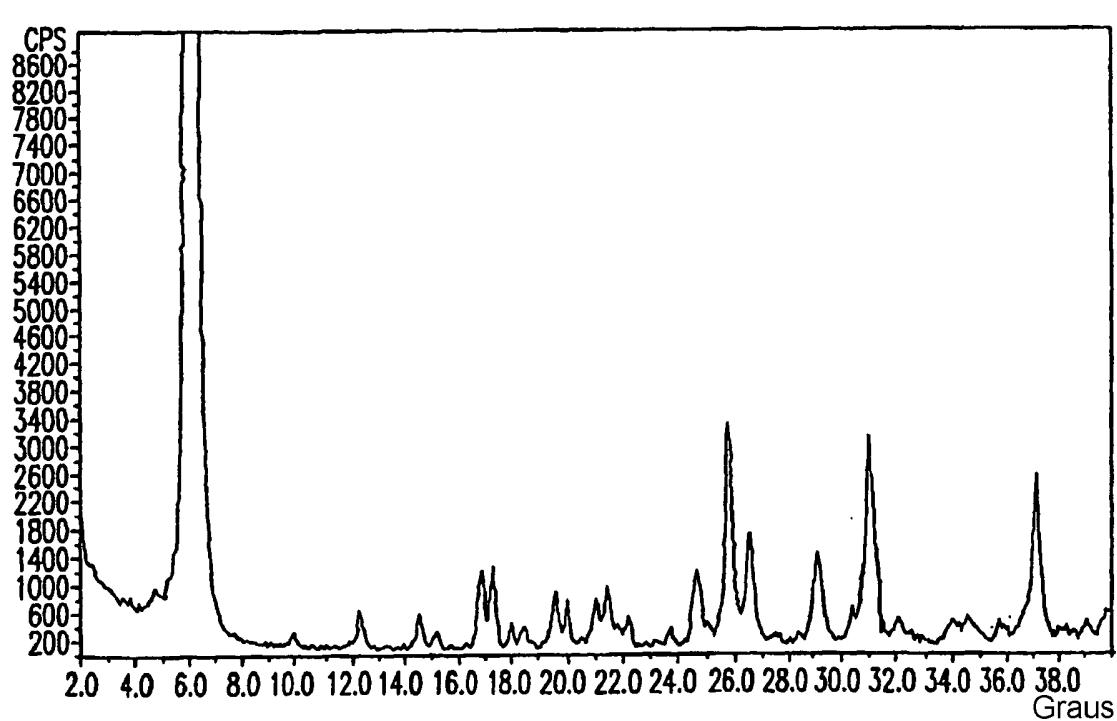
Difratograma de raios X de pó de Ibandronato de Sódio, Forma Q3

**FIG.14**

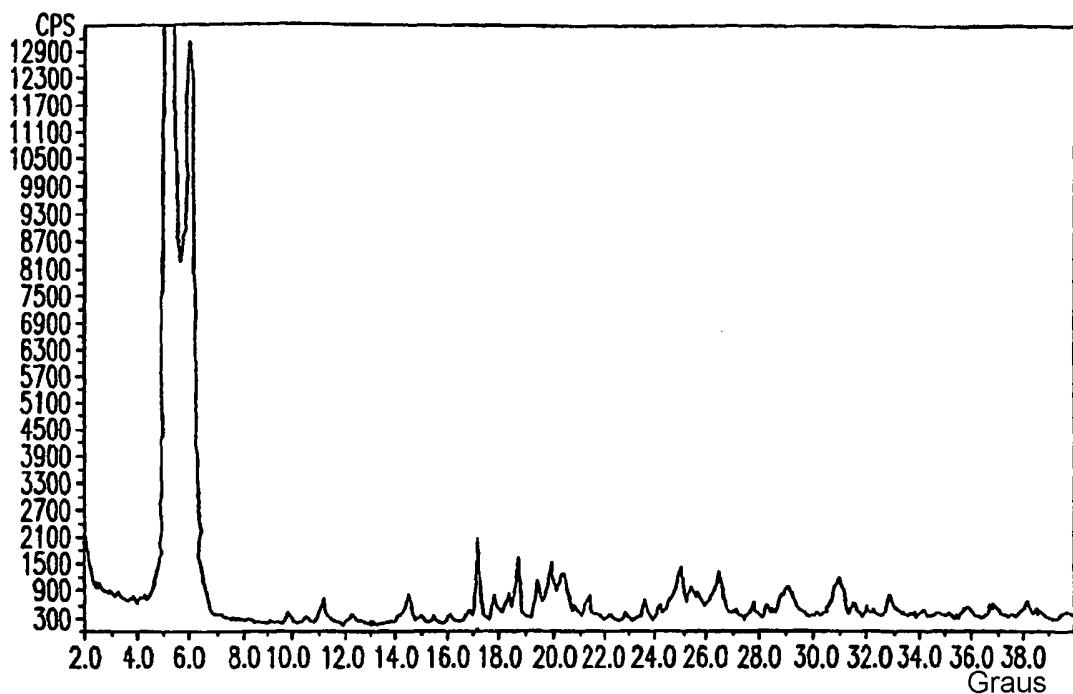
**FIG.15****FIG.16**



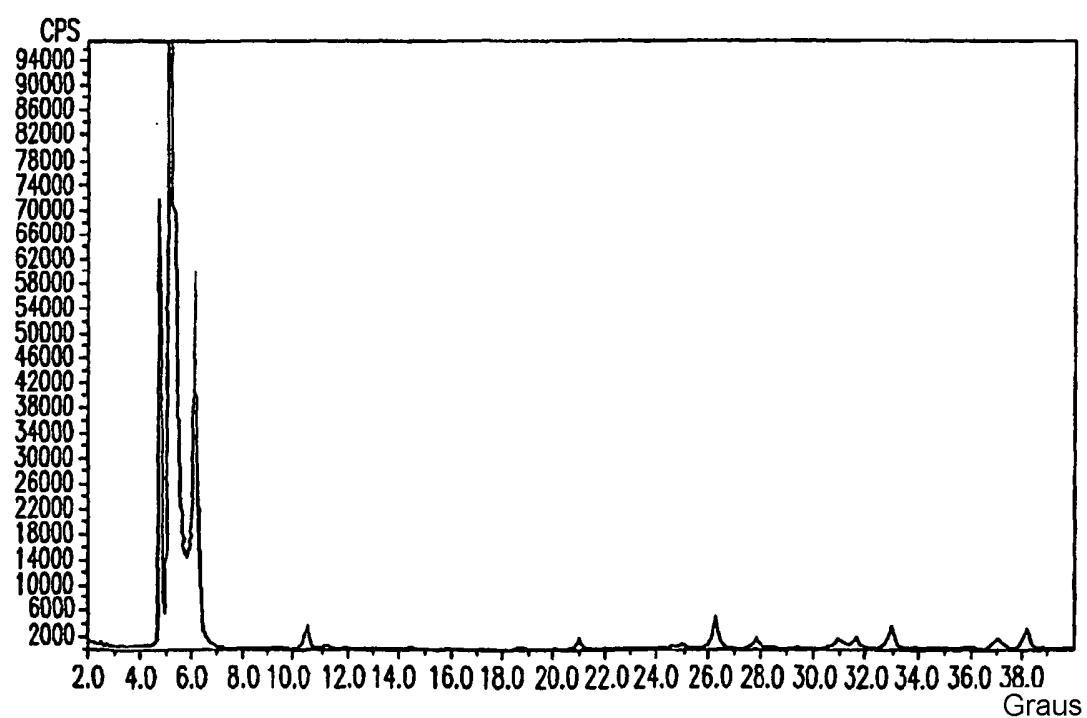
**FIG.17**



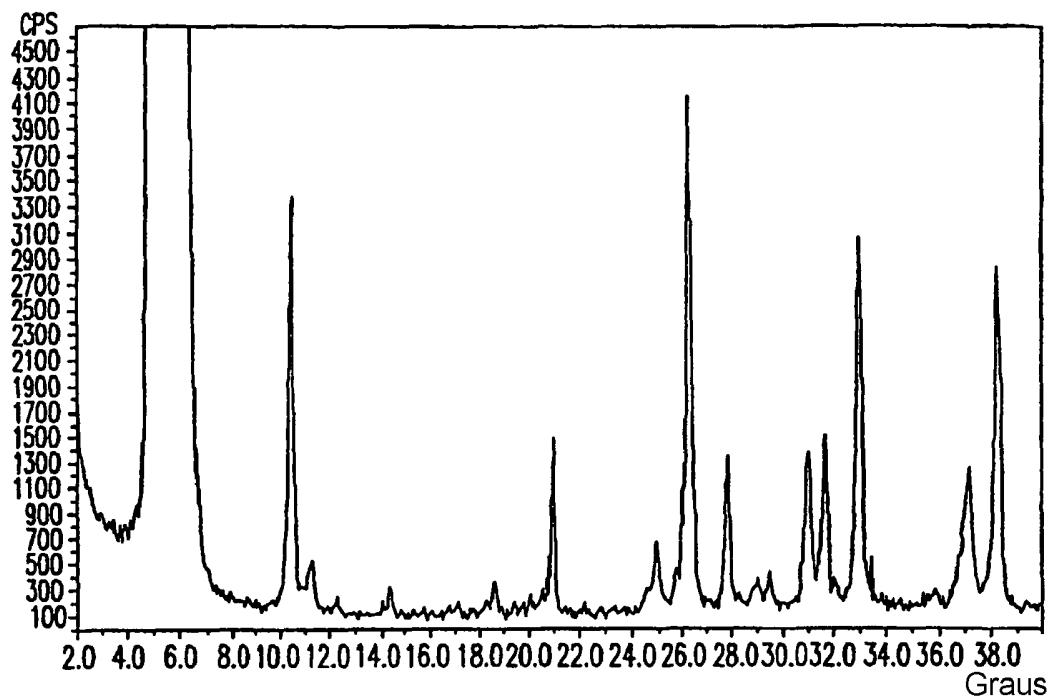
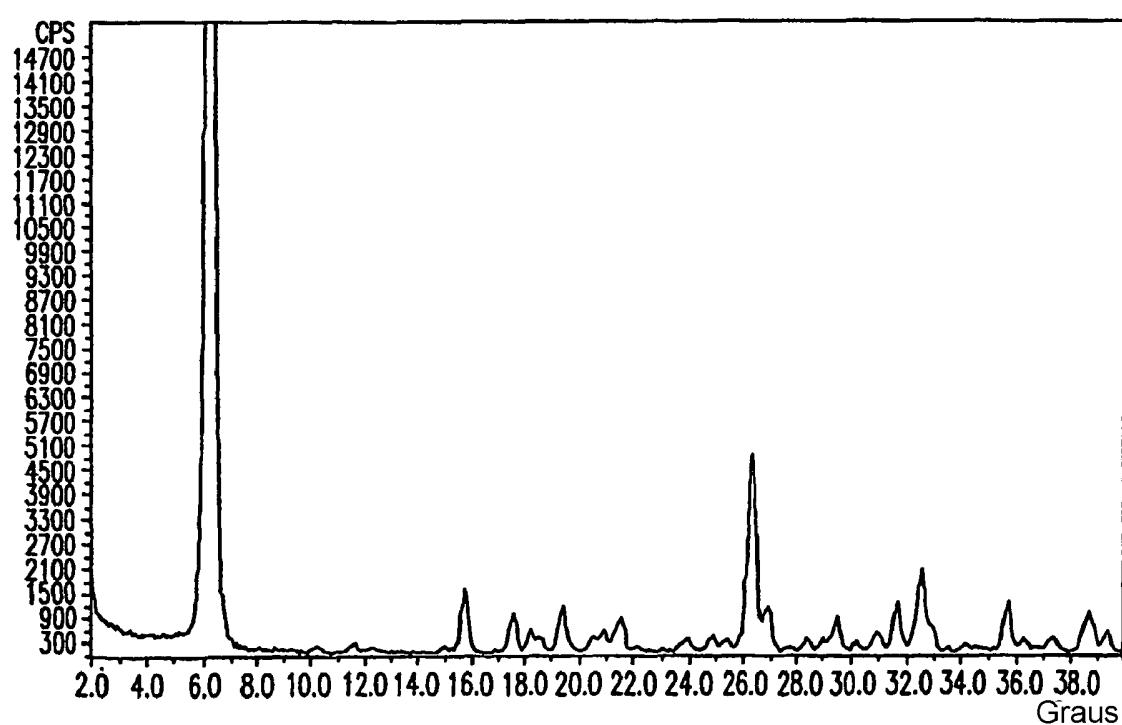
**FIG.18**

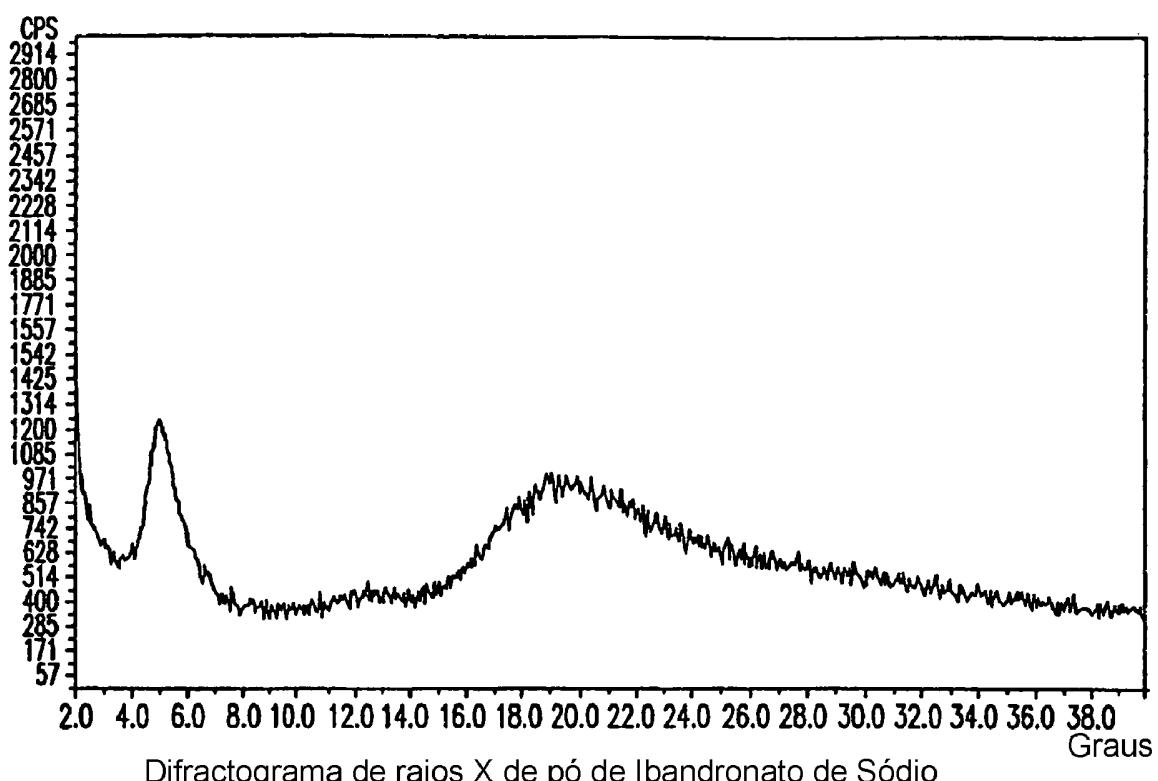


**FIG.19**



**FIG.20**

**FIG.20a****FIG.21**



**FIG.22**