

Traduzione del brevetto europeo n. 3980434, dal titolo

"PROCESSO DI PREPARAZIONE DEL POLIMORFO F DI SODIO
NERIDRONATO"

a nome: ABIOTEN PHARMA S.P.A.

5 con sede a: Via Meucci 36 - Loc. Ospedaletto - 56121 Pisa / IT

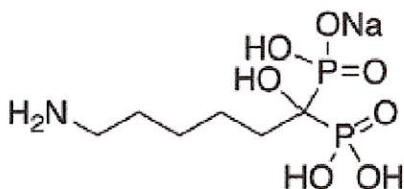
CAMPO DELL'INVENZIONE

La presente invenzione riguarda un processo per la preparazione di un polimorfo
cristallino del sodio neridronato.

10 STATO DELL'ARTE

Il Sodio Neridronato è il sale sodico dell'acido neridronico, il cui nome IUPAC è acido
6-ammino-1-idrossi-1,1-esandifosfonico.

Il sodio neridronato è rappresentato dalla seguente formula di struttura:



L'acido neridronico appartiene al gruppo dei bisfosfonati, in particolare degli
amminobisfosfonati.

20 Gli acidi bisfosfonici, in particolare gli acidi amminobisfosfonici, e i loro sali
farmaceuticamente accettabili, sono un'importante classe di farmaci utili per il
trattamento di svariate patologie dell'apparato muscolo-scheletrico e del
metabolismo del calcio.



Le proprietà terapeutiche dei bisfosfonati dipendono in particolare dalla loro elevata affinità per i cristalli di idrossiapatite, principali costituenti delle ossa, ai quali dette molecole si legano impedendone il riassorbimento.

I bisfosfonati vengono quindi largamente utilizzati nella pratica clinica per trattare
5 patologie quali l'osteoporosi, l'iperparatiroidismo, l'ipercalcemia dovuta a tumori maligni, le metastasi ossee osteolitiche, la miosite ossificante progressiva, la calcinosi universale, l'artrite, la neurite, la borsite, la tendinite, la malattia di Paget, l'osteogenesi imperfetta, la Complex Regional Pain Syndrome (CRPS) o algodistrofia e altre patologie infiammatorie.

10 Il sodio neridronato, specificatamente in forma iniettabile per somministrazione intramuscolare o endovenosa, viene utilizzato da svariati anni con successo nel trattamento di osteogenesi imperfetta, malattia ossea di Paget ed algodistrofia.

Al fine di migliorare la compliance di detti farmaci, e dunque facilitarne l'assunzione da parte dei pazienti, sarebbe desiderabile poter disporre di forme solide da
15 somministrarsi per via orale.

La possibilità di realizzare forme farmaceutiche solide per la somministrazione orale è in termini generali legata alla disponibilità di principi attivi farmaceutici con adeguate caratteristiche di stabilità allo stato solido.

Per questo motivo, la possibilità di realizzare preparazioni farmaceutiche a base di
20 sodio neridronato in forma solida da somministrarsi per via orale è strettamente correlata alla disponibilità del principio attivo sodio neridronato in forma solida stabile nel tempo.

US10815257 B2, depositato dallo stesso richiedente, descrive per la prima volta un processo di sintesi e purificazione che conduce all'ottenimento di una forma stabile

polimorfica di sodio neridronato, denominata forma F, utilizzabile per la preparazione di forme solide orali.

Detta forma polimorfica F del principio attivo sodio neridronato è una forma cristallina emiidrata che si è rivelata sorprendentemente stabile nel tempo rispetto
5 ad ogni altra forma polimorfica precedentemente disponibile, consentendo così la preparazione di nuove forme solide orali del principio attivo, utilizzabili in alternativa alle tradizionali forme di iniezioni intramuscolari o endovenose, molto meno gradite ai pazienti sotto il profilo della compliance.

Il processo descritto in US10815257 B2 ha quindi apportato l'incredibile contributo
10 della disponibilità di un metodo industriale per la preparazione della forma polimorfica emiidrata F di sodio neridronato di grande rilevanza clinica.

Secondo quanto riportato in US10815257 B2, detto processo, quando condotto partendo dalla fase di sintesi di sodio neridronato prevede le seguenti fasi:

- a) porre a reagire acido 6-amminoesanoico con una miscela di acido fosforoso ed
15 acido metansolfonico ed ottenere una miscela;
- b) aggiungere tricloruro di fosforo a detta miscela secondo la fase (a) sotto agitazione ad una temperatura nell'intervallo da 60 a 80 °C, mantenere la miscela ottenuta sotto agitazione ad una temperatura nell'intervallo da 60 a 70 °C per almeno 15 ore;
- 20 c) diluire con acqua la miscela di reazione ottenuta dalla precedente fase (b) e scaldare detta miscela diluita con acqua ad una temperatura nell'intervallo da 90 a 120 °C per almeno 13 ore, ottenendo una miscela riscaldata;
- d) raffreddare la miscela riscaldata ottenuta nella fase (c) ad una temperatura inferiore a 75 °C ed aggiungere lentamente sodio idrossido fino a un pH
25 nell'intervallo da 3 a 5, ottenendo così una sospensione;

- e) raffreddare la sospensione ottenuta nella fase (d) ad una temperatura nell'intervallo da 10 a 30 °C dopodiché aggiungere lentamente etanolo per ottenere la precipitazione del sale sodico di sodio neridronato in qualsiasi forma cristallina;
- f) recuperare il sodio neridronato in qualsiasi forma cristallina formatasi nella
5 precedente fase (e);
- g) disciogliere il sodio neridronato solido in qualsiasi forma cristallina della precedente fase (f) in acqua ad una temperatura nell'intervallo da 70 a 90 °C per ottenere una soluzione acquosa di sodio neridronato;
- h) aggiungere alla soluzione acquosa ottenuta nella fase (g) un solvente scelto dal
10 gruppo consistente in etanolo, 1-propanolo e 2-propanolo, in modo che il rapporto volumetrico finale di acqua:solvente sia nell'intervallo da 1:0.5 a 1:1, ottenendo così una sospensione;
- i) porre sotto agitazione meccanica la sospensione ottenuta nella fase (h) ad una temperatura nell'intervallo da 60 a 95 °C;
- 15 l) recuperare il sodio neridronato cristallino nella forma emiidrata F formatasi nella precedente fase (i).

Detto processo industriale, come evidente, comprende numerose fasi di sintesi e di purificazione, che richiedono ingenti quantità di solventi.

Nel Journal of Organic Chemistry 60(25), 1995,8310-8312 viene descritto un
20 metodo di preparazione diverso per la forma monoidrata di sodio neridronato.

Resta pertanto desiderabile la definizione di un processo industrialmente ottimizzato che consenta di ridurre il numero di fasi, abbattendo sia i costi industriali di produzione dell'attivo, che i costi ambientali, in termini sia di consumo di energia che di prodotti chimici.

Scopo della presente invenzione è pertanto quello di fornire un nuovo processo scalabile industrialmente e riproducibile che consenta l'ottenimento del sodio neridronato in forma polimorfica emiidrata F con un ridotto numero di fasi ed un basso impatto ambientale.

5 **SOMMARIO DELL'INVENZIONE**

Gli inventori della presente domanda di brevetto hanno sorprendentemente individuato un processo ottimizzato per la preparazione del polimorfo cristallino nella forma emiidrata F di sodio neridronato, comprendente le seguenti fasi:

- a) porre a reagire acido 6-amminoesanoico con una miscela di acido fosforoso ed acido metansolfonico ad una temperatura nell'intervallo da 60 a 80 °C, sotto agitazione, fino ad ottenimento di una soluzione limpida;
- b) aggiungere tricloruro di fosforo a detta soluzione della fase (a), sotto agitazione, ad una temperatura nell'intervallo da 60 a 80 °C;
- c) diluire con acqua la miscela di reazione ottenuta dalla precedente fase (b) e scaldare detta miscela diluita con acqua ad una temperatura nell'intervallo da 80 a 120 °C;
- d) raffreddare la miscela riscaldata ottenuta nella fase (c) fino a temperatura ambiente, diluirla con acqua, dopodiché aggiungere lentamente una soluzione acquosa di sodio idrossido fino a un pH nell'intervallo da 4.2 a 4.6 per ottenere una soluzione neutralizzata;
- e) portare la soluzione neutralizzata della fase (d) ad una temperatura di circa 70 °C, sottoponendola poi ad un incremento di temperatura nell'intervallo da 70 a 140 °C, fino ad evaporazione di almeno il 70% del volume iniziale della soluzione neutralizzata della fase (d), ottenendo così una sospensione da mantenere in agitazione per almeno 1 ora;

f) raffreddare la sospensione della fase (e) fino ad una temperatura nell'intervallo da 5 a 25 °C circa; e

g) recuperare il sodio neridronato cristallino in forma emiidrata F filtrando la sospensione della precedente fase (f).

5

BREVE DESCRIZIONE DELLE FIGURE

Fig. 1: XRPD del sodio neridronato in forma cristallina emiidrata polimorfica F.

Fig. 2: spettro infrarosso del sodio neridronato in forma cristallina emiidrata polimorfica F.

10 DESCRIZIONE DETTAGLIATA DELL'INVENZIONE

Gli inventori della presente domanda di brevetto hanno individuato un nuovo processo per la preparazione della forma cristallina emiidrata di sodio neridronato, denominata Forma F, con la quale è possibile preparare composizioni farmaceutiche in forma solida orale, ad elevata compliance per i pazienti.

15 Detta forma cristallina emiidrata F di sodio neridronato è in particolare la forma polimorfica del sodio neridronato il cui spettro di diffrazione ai raggi X di polveri (XRPD) mostra picchi ai valori caratteristici di angolo 2θ di 6.51°, 12.02°, 16.51°, 16.66°, 20.80°, 22.21°, 25.30°, 27.65°, 30.05°, 31.87° come evidente in Fig. 1.

Il cristallo di detto sodio neridronato in forma cristallina polimorfica emiidrata F
20 cristallizza in un sistema monoclinico con i seguenti parametri di cella: $a=14.3749$ (3) Å, $b=8.76600$ (10) Å, $c=21.2927$ (4) Å, $\alpha=90^\circ$, $\beta=109.339$ (2)°, $\gamma=90^\circ$, $V=2531.71$ (8) Å³, con gruppo spaziale P21/c. Il sodio neridronato in forma cristallina polimorfica emiidrata F è caratterizzato inoltre anche da un tipico spettro infrarosso, acquisito con uno spettrometro a infrarossi basato sulla trasformata di Fourier (FT-
25 IR), come mostrato in Fig. 2.

La forma cristallina polimorfica emiidrata F del sodio neridronato, come descritto in US10815257 B2, è l'unica forma polimorfica ad oggi nota che si è rivelata sufficientemente stabile da poter essere utilizzata nella preparazione di forme farmaceutiche solide orali di sodio neridronato.

5 È dunque particolarmente importante sviluppare un processo industrialmente semplice, efficace e riproducibile, per la sua preparazione.

Gli inventori della presente invenzione hanno sorprendentemente sviluppato un nuovo metodo, che supera gli svantaggi del metodo descritto in US10815257 B2, in particolare consentendo una drastica riduzione del numero di fasi necessarie
10 all'ottenimento del sodio neridronato emiidrato in forma F, con un'importante riduzione dei tempi, dell'energia e dei prodotti chimici da utilizzarsi per la sua preparazione.

Detto processo comprende le seguenti fasi:

a) porre a reagire acido 6-amminoesanoico con una miscela di acido fosforoso ed
15 acido metansolfonico ad una temperatura nell'intervallo da 60 a 80 °C, sotto agitazione, fino ad ottenimento di una soluzione limpida;

b) aggiungere tricloruro di fosforo a detta soluzione della fase (a), sotto agitazione, ad una temperatura nell'intervallo da 60 a 80 °C;

c) diluire con acqua la miscela di reazione ottenuta dalla precedente fase (b) e
20 scaldare detta miscela diluita con acqua ad una temperatura nell'intervallo da 80 a 120 °C;

d) raffreddare la miscela riscaldata ottenuta nella fase (c) fino a temperatura ambiente, diluirla con acqua, dopodiché aggiungere lentamente una soluzione
25 acquosa di sodio idrossido fino a un pH nell'intervallo da 4.2 a 4.6 per ottenere una soluzione neutralizzata;

e) portare la soluzione neutralizzata della fase (d) ad una temperatura di circa 70 °C, sottoponendola poi ad un incremento di temperatura nell'intervallo da 70 a 140 °C, fino ad evaporazione di almeno il 70% del volume iniziale della soluzione neutralizzata della fase (d), ottenendo così una sospensione da mantenere in

5 agitazione per almeno 1 ora;

f) raffreddare la sospensione della fase (e) fino ad una temperatura nell'intervallo da 5 a 25 °C circa; e

g) recuperare il sodio neridronato cristallino in forma emiidrata F filtrando la sospensione della precedente fase (f).

10 Opzionalmente, dopo la filtrazione della sospensione della fase (g) il solido può essere lavato con miscele di acqua/etanolo o etanolo puro, seguiti da essiccazione, per esempio sotto una corrente di azoto e poi sotto vuoto, o con altri metodi dello stato dell'arte.

Per gli scopi della presente invenzione, per temperatura ambiente si intende una
15 temperatura nell'intervallo da 15 a 25 °C.

Preferibilmente la fase (a) in cui l'acido 6-amminoesanoico reagisce con una miscela di acido fosforoso ed acido metansolfonico viene condotta utilizzando un volume di acido metansolfonico nell'intervallo da 2 a 4 mL per grammo di acido 6-amminoesanoico, preferibilmente di 4 mL per grammo di acido 6-amminoesanoico.

20 Preferibilmente la fase (b) di aggiunta di tricloruro di fosforo viene condotta utilizzando un eccesso stechiometrico di tricloruro di fosforo, preferibilmente uguale o superiore a 2 equivalenti rispetto all'acido 6-amminoesanoico.

Preferibilmente la fase (c) di diluizione viene condotta aggiungendo volumi di acqua almeno da 5 a 10 volte superiori al volume di acido metansolfonico utilizzato nella
25 fase (a), preferibilmente da 10 a 20 volte superiori a detto volume.

Preferibilmente nella fase (d), dopo che la miscela riscaldata ottenuta nella fase (c) è stata raffreddata fino a temperatura ambiente, la miscela viene diluita mediante l'aggiunta di un volume d'acqua tale per cui, il volume finale della miscela prima della neutralizzazione con la soluzione di idrossido di sodio, sia nell'intervallo da 10
5 a 70 mL per grammo di acido 6-amminoesanoico posto a reagire nella fase (a), preferibilmente da 30 a 60 mL per grammo di acido 6-amminoesanoico. Preferibilmente detta acqua di diluizione è costituita per almeno il 10% da acqua di lavaggio del reattore.

Preferibilmente nella fase (e) l'operazione di incremento della temperatura
10 nell'intervallo da 70 a 140 °C, fino ad evaporazione di almeno il 70% del volume iniziale della soluzione (d), viene condotta con una bassa velocità, preferibilmente inferiore a 4 °C/h, ancor più preferibilmente inferiore a 2 °C/h.

Preferibilmente la fase (e) di evaporazione viene condotta a pressione ridotta, con valori di pressione non inferiori a circa 79993.42 Pa (600 mmHg).

15 In una forma di realizzazione preferita dell'invenzione, il processo comprende una ulteriore fase di aggiunta di acqua al termine della fase (d) e prima della fase (e), ovvero la soluzione neutralizzata della fase (d) viene sottoposta ad una fase di diluizione prima di essere sottoposta alla fase di riscaldamento prevista nella fase (e). Ancor più preferibilmente in detta fase di diluizione il volume di acqua aggiunto
20 è tale per cui, dopo detta aggiunta, il volume finale della soluzione sia nell'intervallo da 30 a 70 mL per grammo di acido 6-amminoesanoico posto a reagire nella fase (a), preferibilmente da 40 a 60 mL per grammo di acido 6-amminoesanoico.

Come evidente, detto nuovo processo ha come vantaggi principali, rispetto per esempio al processo descritto in US10815257 B2, in primo luogo la totale
25 eliminazione delle fasi che comportano la separazione ed isolamento di un sodio

neridronato solido intermedio, in forma polimorfica qualsiasi, da convertire in sodio neridronato in forma F, ed in secondo luogo, la totale eliminazione dell'uso di quantità ingenti di antisolvente per ottenere la precipitazione del sodio neridronato in forma F.

- 5 Con la sequenza di fasi sviluppate dagli inventori della presente invenzione si riesce infatti a giungere, controllando adeguatamente la fase intermedia di evaporazione (e) come sopra specificato, direttamente all'ottenimento del sodio neridronato nella forma F.

Detto sodio neridronato in forma cristallina F viene ottenuto in ottime rese e purezza,
10 con rese spesso superiori al 90%, mediante quindi un processo molto semplice, a ridotto impatto ambientale e facilmente scalabile industrialmente.

La presente invenzione verrà ora descritta facendo riferimento ai seguenti esempi che vengono forniti con meri fini illustrativi e non devono essere intesi in senso limitativo della presente invenzione.

15 **Esempio 1. Preparazione di sodio neridronato in forma cristallina emiidrata F.**

In un reattore incamiciato da 300 mL, dotato di un albero di agitazione con ancora, di un condensatore di vapore collegato a un abbattitore ad NaOH e di un imbuto gocciolatore, sono stati caricati 20 mL di acido metansolfonico, 1 eq. di acido fosforoso e 1 eq. di acido 6-amminoesanoico (10 g). La miscela è stata riscaldata a
20 65 °C (Tjacket= 70 °C) e agitata (75-85 rpm) fino a completa dissoluzione. Sono stati poi aggiunti lentamente e sotto agitazione dall'imbuto gocciolatore 2 eq. di tricloruro di fosforo e la miscela di reazione è stata riscaldata a 65 °C (Tjacket=70 °C) per 18-24 ore. Sono stati poi aggiunti lentamente anche 50 mL di acqua alla miscela di reazione, dopodiché la soluzione risultante è stata riscaldata a 85-90 °C
25 (Tjacket = 95 °C) per 18-24 ore e infine raffreddata a 25 °C. La miscela di reazione

è stata poi portata a temperatura ambiente scaricata dal reattore, ulteriormente diluita con 300 mL di acqua e ad essa è stata aggiunta una soluzione acquosa al 10% di NaOH sotto agitazione, fino al raggiungimento di un valore di pH di 4.4. La soluzione neutralizzata è stata poi trasferita in un reattore incamiciato riscaldato a 5 70° C e dotato di un apparecchio di distillazione. La temperatura è stata aumentata fino a $T_{\text{jacket}}=130$ °C distillando via circa il 75% del volume di acqua sotto pressione ridotta (600 mbar). Durante la distillazione si è formata una sospensione che è stata agitata per alcuni secondi ad alta velocità per rimuovere le incrostazioni e poi alla velocità di 75-85 giri/minuto per circa 1 ora a $T_{\text{jacket}}=125$ °C ($T_{\text{internal}}=105-110$ 10 °C) a pressione atmosferica. La sospensione è stata infine raffreddata a una temperatura di circa 15 °C e quindi filtrata sotto vuoto attraverso un filtro di carta. Il solido rimasto sul filtro è stato lavato con una miscela 1/1 di acqua/etanolo (8 vol.) e poi con etanolo puro (3 vol.) e infine portato sotto vuoto per 10-15 minuti. Una piccola porzione del prodotto ancora umido è stata macinata delicatamente e 15 analizzata via XRPD per verificare la forma dei cristalli. Il solido bagnato è stato essiccato poi a 40 °C e 30 mbar per almeno 18 ore per determinare la resa del processo e la forma cristallina del prodotto raccolto.

È stata ottenuta una resa dell'82% circa.

Le analisi XRPD sono state eseguite con uno strumento X'pert PRO PANalytical, 20 equipaggiato con un tubo a raggi X con messa a fuoco lineare (tensione e amperaggio del tubo settati rispettivamente a 40 kV e 40 mA) e con una fenditura antiscatter da $1/2^\circ$, una fenditura di divergenza da $1/2^\circ$, una fenditura ricevente da 5.00 mm, una fenditura soller da 0.04 rad. e un rivelatore RTMS X'Celerator, usando la radiazione Cu-Kalfa1. La scansione è stata effettuata tra $3-40^\circ$ con una 25 dimensione di passo di 0.0167° . L'allineamento dello strumento è stato verificato

periodicamente per mezzo di uno standard di silicio ed il campione è stato preparato tramite caricamento verticale della polvere su portacampioni in vetro.

Il diffrattogramma del solido ottenuto, mostrato in Fig. 1, ha mostrato i picchi caratteristici 2 θ a 6.51°, 12.02°, 16.51°, 16.66°, 20.80°, 22.21°, 25.30°, 27.65°,
5 30.05° e 31.87° confermando che il processo dell'invenzione consentiva di ottenere sodio neridronato in forma cristallina emiidrata F.

Detta evidenza è stata confermata ulteriormente mediante l'acquisizione del suo spettro infrarosso, mostrato in Figura 2, ottenuto utilizzando uno spettrometro infrarosso a trasformata di Fourier (FT-IR), del tipo Nicolet FT-IR 6700 Thermo
10 Fisher.

Esempio 2. Preparazione di sodio neridronato in forma cristallina emiidrata F.

In un reattore incamiciato da 300 mL, dotato di un albero di agitazione con ancora, di un condensatore di vapore collegato a un abbattitore ad NaOH e di un imbuto gocciolatore, sono stati caricati 40 mL di acido metansolfonico, 1 eq. di acido
15 fosforoso e 1 eq. di acido 6-amminoesanoico (10 g). La miscela è stata riscaldata a 65 °C (Tjacket = 70 °C) e agitata (75-85 rpm) fino a completa dissoluzione. Sono stati poi aggiunti lentamente e sotto agitazione dall'imbuto gocciolatore 2 eq. di tricloruro di fosforo e la miscela di reazione è stata riscaldata a 65 °C (Tjacket=70 °C) per 18-24 ore. Sono stati poi aggiunti lentamente anche circa 100 mL di acqua
20 alla miscela di reazione, dopodiché la soluzione risultante è stata riscaldata a 85-90 °C (Tjacket = 95 °C) per 18-24 ore e infine raffreddata a 25 °C. La miscela di reazione è stata poi scaricata dal reattore, portata a temperatura ambiente, diluita con circa 100 mL di acqua proveniente dal lavaggio del reattore e ad essa è stata aggiunta una soluzione acquosa di NaOH al 30% sotto agitazione, fino al
25 raggiungimento di un valore di pH nell'intervallo da 4.2 a 4.6. La soluzione

neutralizzata è stata diluita con acqua fino al volume di 600 mL e poi trasferita in un reattore incamiciato riscaldato a 70 ° C e dotato di un apparecchio di distillazione. La temperatura è stata aumentata fino a $T_{\text{jacket}}=130$ °C distillando via circa il 75% del volume di acqua. Durante la distillazione si è formata una sospensione che è stata agitata per alcuni secondi ad alta velocità per rimuovere le incrostazioni e poi alla velocità di 75-85 giri/minuto per circa 1 ora a $T_{\text{jacket}}=125$ °C ($T_{\text{internal}}=105-110$ °C). La sospensione è stata infine raffreddata a una temperatura di circa 25 °C e quindi filtrata sotto vuoto attraverso un filtro di carta. Il solido rimasto sul filtro è stato lavato con una miscela 1/1 di acqua/etanolo (8 vol.) e poi con etanolo puro (3 vol.) e infine portato sotto vuoto per 10-15 minuti. Una piccola porzione del prodotto ancora umido è stata macinata delicatamente e analizzata via XRPD per verificare la forma dei cristalli. Il solido bagnato è stato essiccato poi a 40 °C e 30 mbar per almeno 18 ore per determinare la resa del processo e la forma cristallina del prodotto raccolto.

È stata ottenuta una resa del 96% circa.

Anche in questo caso le acquisizioni dell'XRPD e dello spettro infrarosso del solido cristallino ottenuto, hanno confermato che detto solido era costituito esclusivamente da sodio neridronato in forma cristallina emiidrata F.

Esempio 3. Preparazione di sodio neridronato in forma cristallina emiidrata F.

In un reattore incamiciato da 300 mL, dotato di un albero di agitazione con ancora, di un condensatore di vapore collegato a un abbattitore ad NaOH e di un imbuto gocciolatore, sono stati caricati 40 mL di acido metansolfonico, 1 eq. di acido fosforoso e 1 eq. di acido 6-amminoesanoico (10 g). La miscela è stata riscaldata a 65 °C ($T_{\text{jacket}} = 70$ °C) e agitata (75-85 rpm) fino a completa dissoluzione. Sono stati poi aggiunti lentamente e sotto agitazione dall'imbuto gocciolatore 4 eq. di

tricloruro di fosforo e la miscela di reazione è stata riscaldata a 65 °C (Tjacket=70 °C) per 18-24 ore. Sono stati poi aggiunti lentamente anche circa 100 mL di acqua alla miscela di reazione, dopodiché la soluzione risultante è stata riscaldata a 85-90 °C (Tjacket = 95 °C) per 18-24 ore e infine raffreddata a 25 °C. La miscela di
5 reazione è stata poi scaricata dal reattore, portata a temperatura ambiente, diluita con circa 100 mL di acqua proveniente dal lavaggio del reattore e ad essa è stata aggiunta una soluzione acquosa di NaOH al 30% sotto agitazione, fino al raggiungimento di un valore di pH nell'intervallo da 4.2 a 4.6. La soluzione neutralizzata è stata poi diluita con acqua fino a un volume di 400 mL, trasferita in
10 un reattore incamiciato riscaldato a 70 °C e dotato di un apparecchio di distillazione. La temperatura è stata aumentata fino a Tjacket=130 °C distillando via circa il 75% del volume di acqua. Durante la distillazione si è formata una sospensione che è stata agitata per alcuni secondi ad alta velocità per rimuovere le incrostazioni e poi alla velocità di 75-85 giri/minuto per circa 1 ora a Tjacket=125 °C (Tinternal=105-
15 110 °C). La sospensione è stata infine raffreddata a una temperatura di circa 25 °C e quindi filtrata sotto vuoto attraverso un filtro di carta. Il solido rimasto sul filtro è stato lavato con una miscela 1/1 di acqua/etanolo (8 vol.) e poi con etanolo puro (3 vol.) e infine portato sotto vuoto per 10-15 minuti. Una piccola porzione del prodotto ancora umido è stata macinata delicatamente e analizzata via XRPD per verificare
20 la forma dei cristalli. Il solido bagnato è stato essiccato poi a 40 °C e 30 mbar per almeno 18 ore per determinare la resa del processo e la forma cristallina del prodotto raccolto.

È stata ottenuta una resa del 92% circa.



Anche in questo caso le acquisizioni dell'XRPD e dello spettro infrarosso del solido cristallino ottenuto, hanno confermato che detto solido era costituito esclusivamente da sodio neridronato in forma cristallina emiidrata F.

Come evidente pertanto anche dall'esito delle prove sperimentali condotte, il
5 processo oggetto dell'invenzione è un processo semplice, scalabile, che consente di ottenere in ottime rese il sodio neridronato in forma polimorfica emiidrata F, pertanto adatto ad essere usato industrialmente per la produzione di detto ingrediente attivo.

RIVENDICAZIONI

1. Un processo per la preparazione di sodio neridronato in forma cristallina emiidrata F, comprendente le seguenti fasi:

- a) porre a reagire acido 6-amminoesanoico con una miscela di acido fosforoso ed
5 acido metansolfonico ad una temperatura nell'intervallo da 60 a 80 °C, sotto
agitazione, fino ad ottenimento di una soluzione limpida;
- b) aggiungere tricloruro di fosforo a detta soluzione della fase (a), sotto agitazione,
ad una temperatura nell'intervallo da 60 a 80 °C;
- c) diluire con acqua la miscela di reazione ottenuta dalla precedente fase (b) e
10 scaldare detta miscela diluita con acqua ad una temperatura nell'intervallo da 80 a
120 °C;
- d) raffreddare la miscela riscaldata ottenuta nella fase (c) fino a temperatura
ambiente, diluirla con acqua, dopodiché aggiungere lentamente una soluzione
acquosa di sodio idrossido fino a un pH nell'intervallo da 4.2 a 4.6 per ottenere una
15 soluzione neutralizzata;
- e) portare la soluzione neutralizzata della fase (d) ad una temperatura di 70 °C,
sottoponendola poi ad un incremento di temperatura nell'intervallo da 70 a 140 °C,
fino ad evaporazione di almeno il 70% del volume iniziale della soluzione
neutralizzata della fase (d), ottenendo così una sospensione da mantenere in
20 agitazione per almeno 1 ora;
- f) raffreddare la sospensione della fase (e) ad una temperatura nell'intervallo da 5
a 25 °C; e
- g) recuperare il sodio neridronato cristallino in forma emiidrata F filtrando la
sospensione della precedente fase (f).

2. Il processo secondo la rivendicazione 1, in cui nella fase (a) si pone a reagire acido 6-amminoesanoico con una miscela di acido fosforoso ed acido metansolfonico utilizzando un volume di acido metansolfonico nell'intervallo da 2 a 4 mL per grammo di acido 6-amminoesanoico, preferibilmente di 4 mL per grammo di acido 6-amminoesanoico.
3. Il processo secondo la rivendicazione 1 o 2, in cui nella fase (b) di aggiunta di tricloruro di fosforo si utilizza un eccesso stechiometrico di tricloruro di fosforo, preferibilmente uguale o superiore a 2 equivalenti rispetto all'acido 6-amminoesanoico.
4. Il processo secondo una qualsiasi delle rivendicazioni da 1 a 3, in cui la fase (c) di diluizione viene condotta aggiungendo volumi di acqua almeno da 5 a 10 volte superiori al volume di acido metansolfonico usato nella fase (a), preferibilmente da 10 a 20 volte superiori al volume di acido metansolfonico.
5. Il processo secondo una qualsiasi delle rivendicazioni da 1 a 4, in cui durante la fase (d), la miscela raffreddata a temperatura ambiente, viene diluita aggiungendo un volume di acqua tale per cui il volume finale della miscela sia nell'intervallo da 10 a 70 mL per grammo di acido 6-amminoesanoico della fase (a), preferibilmente da 30 a 60 mL per grammo di acido 6-amminoesanoico.
6. Il processo secondo una qualsiasi delle rivendicazioni da 1 a 5, in cui detta acqua di diluizione è costituita per almeno il 10% da acqua di lavaggio del reattore.
7. Il processo secondo una qualsiasi delle rivendicazioni da 1 a 6, in cui nella fase (e) l'operazione di incremento della temperatura nell'intervallo da 70 a 140 °C, fino ad evaporazione di almeno il 70% del volume iniziale della soluzione neutralizzata della fase (d), viene condotta con una velocità inferiore a 4 °C/h, preferibilmente inferiore a 2 °C/h.

8. Il processo secondo una qualsiasi delle rivendicazioni da 1 a 7, in cui l'evaporazione della fase (e) viene condotta ad una pressione non inferiore a 79993.42 Pa (600 mmHg).

9. Il processo secondo una qualsiasi delle rivendicazioni da 1 a 8, in cui al termine della fase (d) e prima della fase (e), la soluzione neutralizzata della fase (d) viene sottoposta ad una fase di diluizione prima di essere sottoposta alla fase di riscaldamento fornita nella fase (e).

10. Il processo secondo la rivendicazione 9, in cui nella fase di diluizione il volume di acqua aggiunto è tale per cui, dopo detta aggiunta, il volume finale della soluzione sia nell'intervallo da 30 a 70 mL per grammo di acido 6-amminoesanoico posto a reagire nella fase (a), preferibilmente da 40 a 60 mL per grammo di acido 6-amminoesanoico.

Repubblica di San Marino, 25.01.2024

15 Si certifica che detta traduzione è perfettamente conforme al testo originale.

Dr. Diego Pallini Gervasi



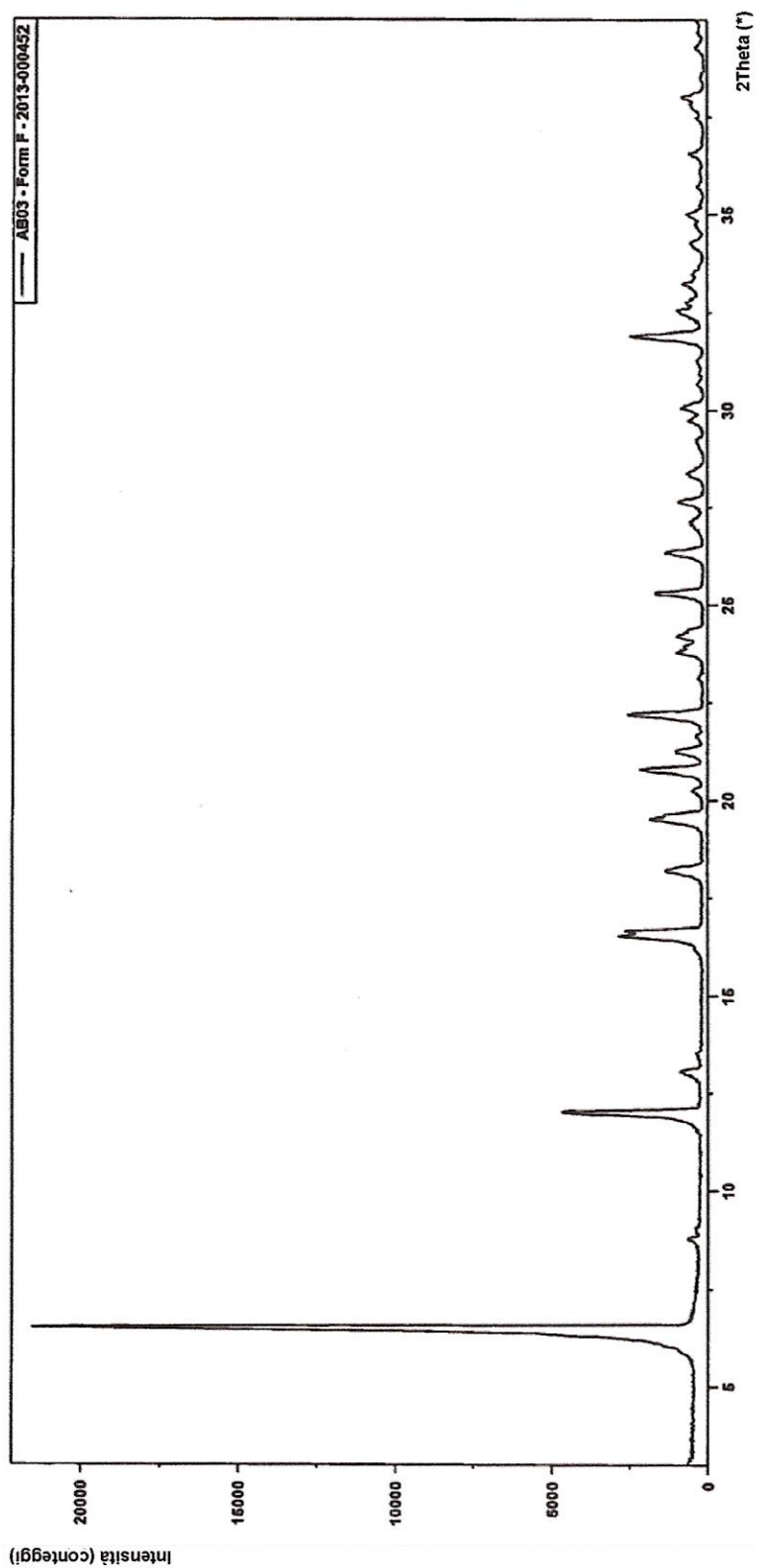


Figura 1

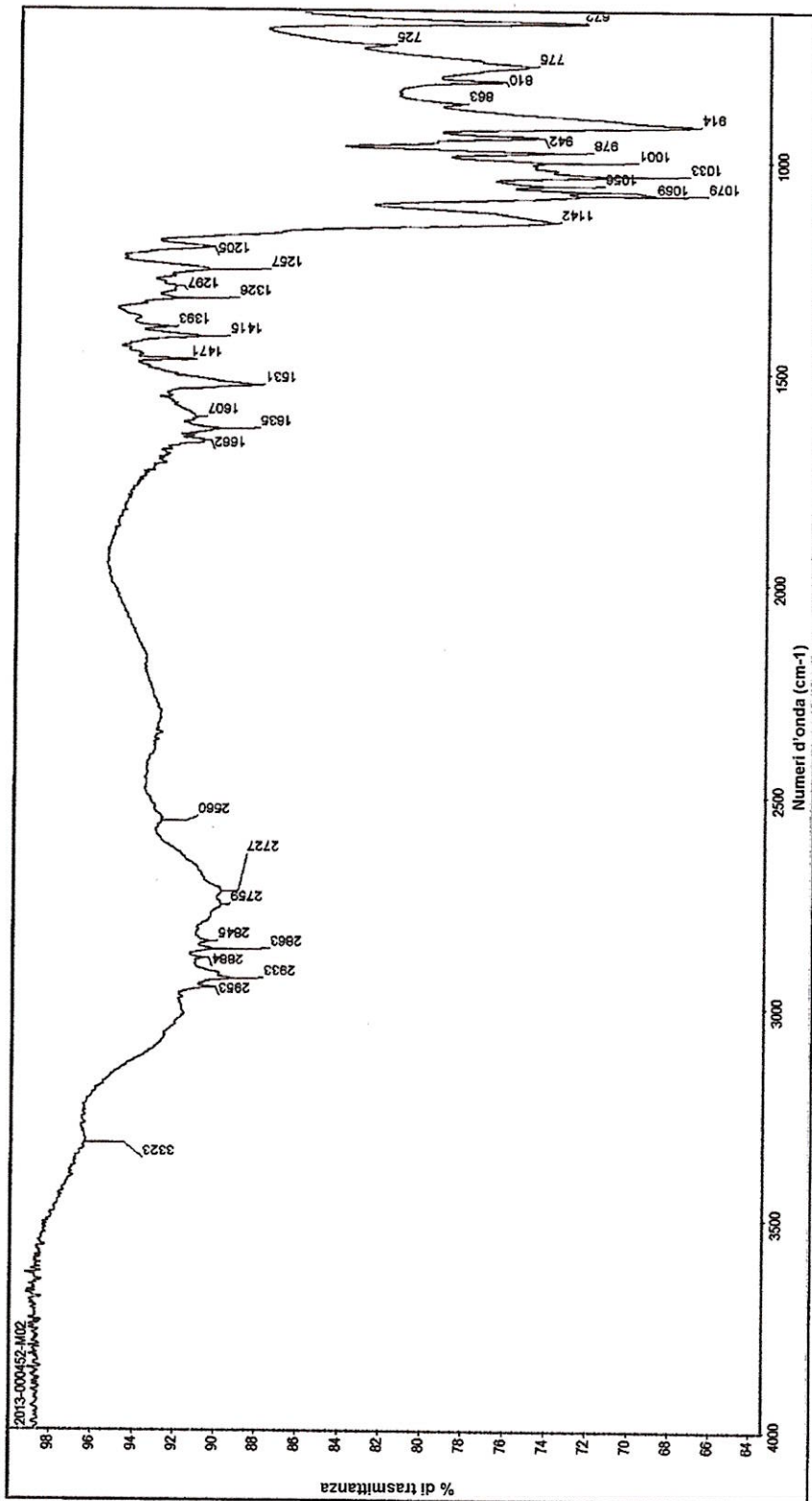


Figura 2