



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3774823 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
C07F 9/38 (2006.01)
A61K 31/663 (2006.01)
A61P 19/10 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(45)	Translation Published	2022.04.11
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2021.12.08
(86)	European Application Nr.	19721990.0
(86)	European Filing Date	2019.04.10
(87)	The European Application's Publication Date	2021.02.17
(30)	Priority	2018.04.10, EP, 18166508
(84)	Designated Contracting States:	AL ; AT ; BE ; BG ; CH ; CY ; CZ ; DE ; DK ; EE ; ES ; FI ; FR ; GB ; GR ; HR ; HU ; IE ; IS ; IT ; LI ; LT ; LU ; LV ; MC ; MK ; MT ; NL ; NO ; PL ; PT ; RO ; RS ; SE ; SI ; SK ; SM ; TR
(73)	Proprietor	Abiogen Pharma S.p.A., Via Meucci 36 - Loc. Ospedaletto, 56121 Pisa, Italia
(72)	Inventor	DINI, Laura, Via Di Pratale, 66/a, 56127 PISA, Italia NEGGIANI, Fabio, Via Randaccio, 12, 56123 PISA, Italia POLITI, Barbara, Via Baracca 27, 57128 LIVORNO, Italia GIAFFREDA, Stefano Luca, Via Camillo Benso Conte di Cavour 94/A, 40026 IMOLA, Italia PETROLATI, Alex, Via R. Sanzio, 283/A, 60019 SENIGALLIA, Italia CHIARUCCI, Michel, Via Antonio Gramsci, 50, 40055 CASTENASO (BO), Italia FABBRONI, Serena, Via San Vitale Est, 139, 40059 MEDICINA, Italia ZHANG, Kesheng, Zeughausstrasse 53, 5600 LENZBURG, Sveits ROEDER, Michael, Sägeweg 13, 72810 GOMARINGEN, Tyskland
(74)	Agent or Attorney	ZACCO NORWAY AS, Postboks 488, 0213 OSLO, Norge

(54)	Title	POLYMORPH OF SODIUM NERIDRONATE AND PREPARATION PROCESS THEREOF
------	-------	--

(56) References

Cited:

US-A- 4 304 734

WO-A1-2008/004000

KIECZYKOWSKI G R: "Preparation of (4-amino-1-hydroxybutylidene)bisphosphonic acid sodium salt, MK217 (ALENDRONATE SODIUM). AN IMPROVED PROCEDURE FOR THE PREPARATION OF 1-HYDROXY-1,1,-BISPHOSPHONIC ACIDS", JOURNAL OF ORGANIC CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, US, vol. 60, no. 25, 1 January 1995 (1995-01-01), pages 8310-8312, XP002162672, ISSN: 0022-3263, DOI: 10.1021/JO00130A036

RACHA LENIN ET AL: "Microwave-assisted efficient synthesis of bisphosphonate libraries: a useful procedure for the preparation of bisphosphonates containing nitrogen and sulfur", MEDICINAL CHEMISTRY RESEARCH, BIRKHÄUSER-VERLAG, BOSTON, vol. 22, 1 January 2013 (2013-01-01), pages 1624-1629, XP002784756, ISSN: 1554-8120, DOI: 10.1007/S00044-012-0153-4

Enclosed is a translation of the patent claims in Norwegian. Please note that as per the Norwegian Patents Acts, section 66i the patent will receive protection in Norway only as far as there is agreement between the translation and the language of the application/patent granted at the EPO. In matters concerning the validity of the patent, language of the application/patent granted at the EPO will be used as the basis for the decision. The patent documents published by the EPO are available through Espacenet (<http://worldwide.espacenet.com>) or via the search engine on our website here: <https://search.patentstyret.no/>

EP3774823

1

Patentkrav

5 **1.** Krystallinsk hemihydrat form F av natriumneridronat, **karakterisert ved** et røntgenpulverdiffraksjonsspektrum (XRPD) med karakteristiske topper i 2θ -vinkelverdier på $6,51^\circ$, $12,02^\circ$, $16,51^\circ$, $16,66^\circ$, $20,80^\circ$, $22,21^\circ$, $25,30^\circ$, $27,65^\circ$, $30,05^\circ$, $31,87^\circ$.

10 **2.** Krystallinsk hemihydrat form F av natriumneridronat ifølge krav 1 som har et røntgenpulverdiffraksjonsspektrum (XRPD) som vist i figur 3.

15 **3.** Krystallinsk hemihydrat form F av natriumneridronat ifølge krav 1 som har en monoklinisk krystallcelle som tilhører P21/c-romgruppen, og har de følgende celleparametrene: $a=14,3749$ (3) Å, $b=8,76600$ (10) Å, $c=21,2927$ (4) Å, $\alpha=90^\circ$, $\beta=109,339$ (2) $^\circ$, $\gamma=90^\circ$, $V= 2531,71$ (8) Å³.

20 **4.** Fremgangsmåte for fremstillingen av det krystallinske hemihydratet form F av natriumneridronat ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 3, **karakterisert ved** at den omfatter de følgende trinnene:

- 25 1) å oppløse fast natriumneridronat i hvilken som helst krystallinsk form i vann, ved en temperatur i området fra 70 til 90 °C, for å oppnå en vandig løsning av natriumneridronat;
- 30 2) å tilsette et løsemiddel valgt fra gruppen bestående av etanol, 1-propanol og 2-propanol til den vandige løsningen oppnådd fra trinn (1), slik at det endelige volumforholdet vann:løsemiddel er i området fra 1:0,5 til 1:1, og dermed oppnår en suspensjon;
- 35 3) å plassere suspensjonen oppnådd fra trinn (2) under mekanisk omrøring, ved en temperatur i området fra 60 til 95 °C;
- 40 4) å gjenvinne det krystallinske hemihydratet form F av natriumneridronat dannet i det forrige trinnet (3).

45 **5.** Fremgangsmåten ifølge krav 4, hvori løsemiddelet ifølge trinn (2) er etanol.

EP3774823

2

6. Fremgangsmåten ifølge krav 4 eller 5, hvori trinn (3) utføres ved en temperatur i området fra 70 til 90 °C, foretrukket fra 75 til 85 °C.

5 **7.** Fremgangsmåten ifølge et hvilket som helst av kravene 4 til 6, hvori trinn (3) opprettholdes i en tidsperiode i området fra 2 til 80 timer, foretrukket fra 10 til 20 timer.

10 **8.** Fremgangsmåten ifølge et hvilket som helst av kravene 4 til 7, hvori i trinn (2) er løsemidlet etanol og det endelige volumforholdet vann:etanol er i området fra 1:0,50 til 1:0,80.

9. Fremgangsmåte for fremstillingen av natriumneridronat i hvilken som helst krystallinsk form omfattende de følgende trinnene:

15 a) å reagere 6-aminoheksansyre med en blanding av fosforsyre og metansulfonsyre, og å oppnå en blanding;
b) å tilsette fosfortriklorid til blandingen i trinn (a), under omrøring og ved en temperatur i området fra 60 til 80 °C, og å holde blandingen oppnådd under omrøring ved en temperatur i området fra 60 til 70 °C i minst 15 timer;
20 c) å fortynne blandingen oppnådd i det foregående trinnet (b) med vann, og å varme opp blandingen fortynnet med vann til en temperatur i området fra 90 til 120 °C i minst 13 timer, og oppnår en oppvarmet blanding;
d) å avkjøle den oppvarmede blandingen oppnådd fra trinn (c) til en temperatur under 75 °C, og sakte å tilsette natriumhydroksid til en pH i området fra 3 til 5, og oppnår en suspensjon;
25 e) å avkjøle suspensjonen oppnådd i trinn (d) til en temperatur i området fra 10 til 30 °C, deretter sakte å tilsette etanol for å oppnå utfellingen av natriumsaltet av natriumneridronat i hvilken som helst krystallinsk form;
f) å utvinne natriumneridronat i hvilken som helst krystallinsk form dannet i det forrige trinnet (e).

30

10. Fremgangsmåten ifølge krav 9, hvori i trinn (a) har blandingen av fosforsyren og metansulfonsyre et støkiometrisk forhold på 1:1 mellom fosforsyreekvivalentene og 6-aminoheksansyreekvivalentene.

- 11.** Fremgangsmåten ifølge krav 9 eller 10, hvori i trinn (a) tilsettes 6-aminoheksansyren til reaktoren inneholdende blandingen av fosforsyre og metansulfonsyre ved en temperatur i området fra 20 til 30 °C.
- 5 **12.** Fremgangsmåten ifølge et hvilket som helst av kravene 9 til 11, hvori natriumhydroksidet i trinn (d) tilsettes inntil reaksjonsblandingen når en pH-verdi i området fra 4,0 til 5,0 um, foretrukket fra 4,2 til 4,6, enda mer foretrukket fra 4,4 til 4,6.
- 10 **13.** Fremgangsmåte for fremstillingen av det krystallinske hemihydratet form F av natriumneridronat ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 3, omfattende de følgende trinnene:
(i) å utføre fremgangsmåten for fremstillingen av natriumneridronat i hvilken som helst krystallinsk form ifølge et hvilket som helst av kravene 9 til 12;
15 (ii) å utføre fremgangsmåten for fremstillingen av det krystallinske hemihydratet form F av natriumneridronat ifølge et hvilket som helst av kravene 4 til 8.
- 20 **14.** Farmasøytisk sammensetning omfattende det krystallinske hemihydratet form F av natriumneridronat ifølge kravene 1 til 3, og farmasøytisk akseptable eksipienter.
- 25 **15.** Farmasøytisk sammensetning omfattende det krystallinske hemihydratet form F av natriumneridronat ifølge kravene 1 til 3, og farmasøytisk akseptable eksipienter for anvendelse i behandlingen av muskelskjelett- og kalsiummetabolismelidelser.
- 30 **16.** Den farmasøytiske sammensetningen for anvendelse ifølge krav 15, hvori sammensetningen administreres oralt i fast form, foretrukket tablett, kapsel, oblatkapsel, pille, granulat eller pulver, omfattende en enhetlig mengde av krystallinsk hemihydrat form F av natriumneridronat, uttrykt som fri neridronsyre, i området fra 50 til 500 mg foretrukket fra 100 til 400 mg, mer foretrukket lik 100 mg, 200 mg eller 400 mg.

EP3774823

4

17. Den farmasøytiske sammensetningen for anvendelse ifølge krav 15 som skal administreres oralt i flytende form, foretrukket som løsemiddel, suspensjon, sirup, gel eller emulsjon.

5 **18.** Den farmasøytiske sammensetningen for anvendelse ifølge krav 15 som skal administreres topisk, rektalt, vaginalt, parenteralt, nasalt eller med aerosol.

10 **19.** Den farmasøytiske sammensetningen for anvendelse ifølge krav 18 som skal administreres parenteralt, foretrukket intramuskulært eller intravenøst, omfattende en enhetlig mengde av krystallinsk hemihydrat form F av natriumneridronat, uttrykt som vannfritt natriumneridronat, i området fra 50 til 500 mg, foretrukket lik 100 mg.

15 **20.** Den farmasøytiske sammensetningen for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 15 til 19, hvori muskelskjelett- og kalsiummetabolismelidelser er valgt fra gruppen bestående av osteoporose, hyperparatyreoidisme, hyperkalsemi av malignitet, osteolytiske benmetastaser, myositis ossificans progressiva, universell kalsinose, artritt, nevritt, bursitt, tendinitt, Pagets sykdom, osteogenesis imperfecta, komplekst regionalt smertesyndrom (CRPS)
20 og andre inflammatoriske sykdommer.