



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3980434 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
C07F 9/38 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(45)	Translation Published	2024.02.19
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2023.10.04
(86)	European Application Nr.	20736424.1
(86)	European Filing Date	2020.06.05
(87)	The European Application's Publication Date	2022.04.13
(30)	Priority	2019.06.07, IT, 201900008391
(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	NEGGIANI, Fabio, Via Randaccio, 12, 56123 Pisa, Italia GIAFFREDA, Stefano Luca, Via Camillo Benso Conte di Cavour 94/A, 40026 Imola, Italia FABBRONI, Serena, Via San Vitale Est, 139, 40059 Medicina, Italia CHIARUCCI, Michel, Via Villanova, 2/3, 40055 Castenaso, Italia POLITI, Barbara, Via Baracca, 27, 57128 Livorno, Italia
(74)	Agent or Attorney	ZACCO NORWAY AS, Postboks 488, 0213 OSLO, Norge

(54)	Title	PROCESS FOR THE PREPARATION OF THE POLYMORPH F OF SODIUM NERIDRONATE
(56)	References Cited:	EP-A1- 3 553 067 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

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/>

EP3980434

1

Patentkrav

1. Fremgangsmåte for fremstilling av natrium-neridronat i krystallinsk form hemihydrat F, omfattende de trinn å:
 - a) reagere 6-aminoheksansyre med en blanding av fosforsyrling og metansulfonsyre ved en temperatur i området fra 60 til 80°C, under omrøring, til en klar løsning er oppnådd;
 - b) tilsette fosfortriklorid til løsningen fra trinn (a), under omrøring, ved en temperatur i området fra 60 til 80°C;
 - c) fortynne reaksjonsblandingen oppnådd fra det foregående trinn (b) med vann og varme opp den vannfortynnede blandingen ved en temperatur i området fra 80 til 120°C;
 - d) kjøle den oppvarmede blandingen oppnådd i trinn (c) til romtemperatur, fortynne den med vann, så langsomt tilsette en vandig natriumhydroksidløsning til en pH i området fra 4,2 til 4,6, for å frembringe en nøytralisert løsning;
 - e) bringe den nøytraliserte løsningen fra trinn (d) til en temperatur på 70°C, så utsette den for en temperaturøkning i området fra 70 til 140°C, til minst 70% av det innledende volumet til den nøytraliserte løsningen fra trinn (d) er fordampet, og således frembringe en suspensjon som skal holdes under omrøring i minst 1 time;
 - f) kjøle suspensjonen fra trinn (e) til en temperatur i området fra 5 til 25°C; og
 - g) utvinne det krystallinske natrium-neridronatet i hemihydrat form F ved å filtrere suspensjonen fra det foregående trinn (f).
2. Fremgangsmåte ifølge krav 1 hvor, i trinn (a), 6-aminoheksansyre reageres med en blanding av fosforsyrling og metansulfonsyre med bruk av et volum av metansulfonsyre i området fra 2 til 4 mL per gram 6-aminoheksansyre, fortrinnsvis 4 mL per gram 6-aminoheksansyre.
3. Fremgangsmåte ifølge krav 1 eller 2 hvor, i trinn (b) med å tilsette fosfortriklorid, et støkiometrisk overskudd av fosfortriklorid anvendes som fortrinnsvis er lik eller høyere enn 2 ekvivalenter med hensyn til 6-aminoheksansyre.

EP3980434

2

4. Fremgangsmåte ifølge et hvilket som helst av kravene 1-3, hvor trinn (c) med å fortynne utføres ved å tilsette volumer av vann som er minst 5 til 10 ganger høyere enn volumet av metansulfonsyre som anvendes i trinn (a), fortrinnsvis fra 10 til 20 ganger høyere enn volumet av metansulfonsyre.
- 5
5. Fremgangsmåte ifølge et hvilket som helst av kravene 1-4 hvor, under trinn (d), blandingen kjølt ned til romtemperatur fortynnes ved å tilsette et volum av vann slik at blandingens endelige volum er i området fra 10 til 70 mL per gram 6-aminoheksansyre i trinn (a), fortrinnsvis fra 30 til 60 mL per gram 6-aminoheksansyre.
- 10
6. Fremgangsmåte ifølge et hvilket som helst av kravene 1-5, hvor fortynningsvannet består av minst 10% av et reaktorvaskevann.
7. Fremgangsmåte ifølge et hvilket som helst av kravene 1-6 hvor, i trinn (e),
- 15 operasjonen med å øke temperaturen i området fra 70 til 140°C, til minst 70% av det innledende volumet av den nøytraliserte løsningen i trinn (d) er fordampet, utføres med en hastighet lavere enn 4°C/t, fortrinnsvis lavere enn 2°C/t.
8. Fremgangsmåte ifølge et hvilket som helst av kravene 1-7, hvor fordampningen i
- 20 trinn (e) utføres ved et trykk som er ikke er lavere enn 79993,42 Pa (600 mmHg).
9. Fremgangsmåte ifølge et hvilket som helst av kravene 1-8 hvor, til slutt i trinn (d) og før trinn (e), den nøytraliserte løsningen fra trinn (d) underkastes et fortynningstrinn før den underkastes oppvarmingstrinnet som utføres i trinn (e).
- 25
10. Fremgangsmåte ifølge krav 9 hvor, i fortynningstrinnet, volumet av vann som tilsettes er slik at, etter tilsettingen, løsningens endelige volum er i området fra 30 til 70 mL per gram 6-aminoheksansyre som reageres i trinn (a), fortrinnsvis fra 40 til 60 mL per gram 6-aminoheksansyre.