



MINISTERO DELLO SVILUPPO ECONOMICO
DIREZIONE GENERALE PER LA LOTTA ALLA CONTRAFFAZIONE
UFFICIO ITALIANO BREVETTI E MARCHI

DOMANDA NUMERO	102001900911053
Data Deposito	23/02/2001
Data Pubblicazione	23/08/2002

Sezione	Classe	Sottoclasse	Gruppo	Sottogruppo
C	07	F		

Titolo

PROCEDIMENTO PER LA PREPARAZIONE DEL PAMIDRONATO DISODICO.
--

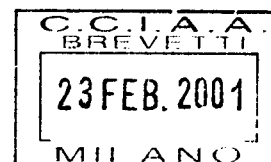
6467 M Descrizione dell'invenzione industriale avente per titolo:

MAB/as **"PROCEDIMENTO PER LA PREPARAZIONE DEL PAMIDRONATO
DISODICO"**

a nome : **BIOINDUSTRIA LABORATORIO ITALIANO MEDICINALI**

S.p.A. siglabile BIOINDUSTRIA L.I.M. S.p.A.

con sede in: Novi Ligure (Alessandria)



* *

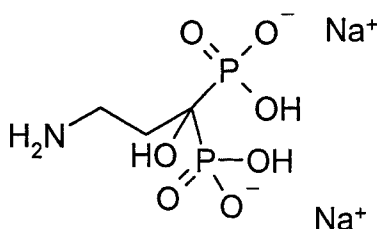
RIASSUNTO DELL'INVENZIONE

La presente invenzione ha per oggetto un procedimento per la sintesi del pamidronato sodico.

STATO DELLA TECNICA

Il 3-ammino-1-idrossipropandifosfonato disodico o pamidronato disodico, avente la seguente formula:

M 200 1 A 000 364



è un agente attivo nel meccanismo di riassorbimento osseo nell'ipercalcemia associata a tumori o carcinomi con o senza metastasi ossee (US 4,711,880 e US 4,639,338). Attualmente il pamidronato sodico è commercialmente disponibile sotto forma di prodotto pentaidrato liofilizzato col nome di Aredia® da Novartis Pharmaceuticals Corp.

Il pamidronato sodico viene preparato per parziale neutralizzazione di una soluzione calda di acido pamidronico con sodio idrossido fino a pH 7-7.5

ed iniziando la cristallizzazione ad una temperatura maggiore di 50°C. La miscela viene quindi lentamente raffreddata ad una temperatura compresa tra 0 e 5°C e il pamidronato disodico pentaidrato è raccolto per filtrazione.

Questo prodotto ha eccellente cristallinità, è completamente stabile a condizioni ambiente normali e possiede un contenuto di acqua tra 24.1 e 25%.

E' inoltre nota (US 4,639,338) una forma amorfa del pamidronato disodico, descritta come deliquescente all'aria, che contiene il 12,9% di acqua, corrispondente al composto diidrato, descritto nel suddetto brevetto, che converte nella forma pentaidrata già nota.

Alla luce dei precedenti brevetti è stato messo a punto un facile metodo per l'ottenimento di una forma idrata stabile nonostante un contenuto diverso di acqua.

DESCRIZIONE DELL'INVENZIONE

La presente invenzione ha per oggetto un procedimento per la preparazione di una nuova forma chimicamente stabile di Pamidronato disodico.

Il prodotto ottenuto mediante il procedimento dell'invenzione possiede un contenuto in acqua compreso tra 5 e 8%, è solido, può essere conservato alle normali condizioni ambiente senza per questo subire alterazioni nella struttura e nel contenuto d'acqua e pertanto può essere usato in qualunque preparazione farmaceutica per la somministrazione orale, rettale, transdermica, intranasale o intravenosa.

Il metodo descritto porta ad un prodotto solido con diverse caratteristiche fisiche.

Il procedimento dell'invenzione è semplice da realizzare, non risente

delle difficoltà riscontrabili nei brevetti disponibili fino al momento attuale e non richiede attrezzature o reagenti costosi.

Il prodotto ottenuto mediante il procedimento dell'invenzione possiede un alto grado di cristallinità: i diffrattogrammi di raggi X da polveri mostrano una differente sequenza di picchi di diffrazione indicando una fase cristallina differente da quella del prodotto con il 25% di acqua.

L'analisi spettroscopica nel campo dell'infrarosso del prodotto allo stato solido in bromuro di potassio (KBr) mostra sostanziali differenze.

L'analisi elementare, la risonanza magnetica nucleare dell'idrogeno e del fosforo, la spettrometria di massa confermano la struttura chimica del composto in oggetto.

Un altro vantaggio del procedimento dell'invenzione è di permettere la preparazione di quantitativi di media grandezza con l'utilizzo di semplici apparecchiature.

Più particolarmente, il procedimento dell'invenzione comprende i seguenti stadi:

- a) trattamento di una sospensione acquosa di acido pamidronico con una opportuna quantità di una soluzione acquosa a titolo variabile di sodio idrossido (quantità stechiometrica, corrispondente al sale disodico) fino all'ottenimento di una soluzione limpida;
- b) filtrazione della soluzione ottenuta, aggiunta di un opportuno solvente e successiva distillazione azeotropica dell'acqua;
- c) raffreddamento della soluzione ottenuta e precipitazione del prodotto nella forma desiderata.

La distillazione azeotropica viene effettuata con i solventi protici ed

aprotici, miscibili e non miscibili con acqua, alogenati e non alogenati, aromatici ed alifatici ciclici lineari e ramificati con un numero di atomi di carbonio tra due e otto.

Solventi preferiti sono: 1-ottanolo, cicloesanone, isopropanolo, acetato d'etile, butile acetato, 2-metossietanolo, 2-etossietanolo, etanolo, 1-butanolo, 1-propanolo, cicloesanololo, cicloesano, 1-pentanololo, cloroformio, eptano, esano, alcool isoamilico, alcool isobutilico, toluene e alcool benzilico.

La concentrazione dell'acido pamidronico nella sospensione acquosa varia tra 0,1 M e 0,5 M, preferibilmente 0,12 M.

La concentrazione della soluzione di sodio idrossido varia tra 0,1 M e 2 M, preferibilmente 1 M.

La soluzione ottenuta nello stadio a) è limpida e viene filtrata.

L'aggiunta del solvente viene effettuata in un'unica porzione in quantità appropriata.

La distillazione può essere eseguita a pressione variabile a seconda del solvente utilizzato.

La presente invenzione è illustrata in maggiore dettaglio negli esempi che seguono.

ESEMPIO 1

Preparazione di pamidronato sodico.

250 g di acido pamidronico sono sospesi in 8,9 litri di acqua.

Alla sospensione agitata sono aggiunti lentamente, mantenendo la temperatura tra 20 e 25°C, 2,12 litri di una soluzione 1M di sodio idrossido in acqua fino ad ottenere una soluzione limpida che viene agitata per un'ora e quindi filtrata per eliminare eventuali particelle sospese.

Alla soluzione così ottenuta vengono aggiunti 13 litri di 2-metossietanolo e la miscela viene riscaldata alla temperatura di distillazione. Si distillano in questo modo 21 litri di miscela acqua / solvente.

La miscela rimanente è raffreddata lentamente fino a 10°C e agitata per tre ore a questa temperatura.

Il solido ottenuto viene raccolto per filtrazione e sospeso in acetone. Si agita per un'ora a temperatura compresa tra 10 e 25°C. Dopo nuova filtrazione si essicca a 65°C fino a peso costante.

Analisi elementare:

Trovato C% 12,25; H% 4,14; N% 4,73; P% 21,59; Na% 11,73.

Titolo (HPLC): 100,87

I.R. (KBr): cm^{-1} : 3184 b, 2771 s, 1618 s, 1525 s, 1155 s, 916s.

N.M.R.: i campioni sono stati disciolti in acqua deuterata e sono stati acquisiti gli spettri N.M.R. del fosforo e del protone alla temperatura di 305K con uno strumento Bruker Avance 500. Lo spostamento chimico (ppm) del protone è riferito al sodio 2,2-dimetil-2-silapentano-5-solfonato, mentre lo spostamento chimico (ppm) del fosforo è riferito ad acido fosforico 85%. Le costanti di accoppiamento sono espresse in Hz.

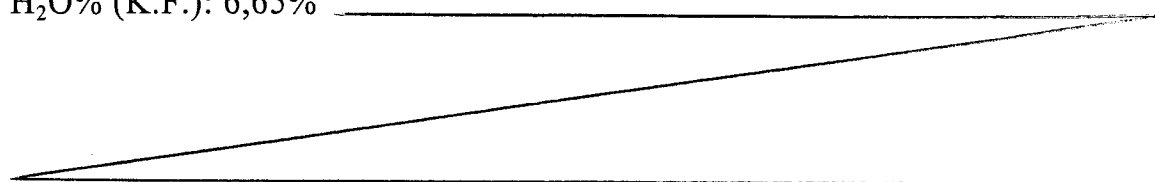
^1H N.M.R. 500MHz (D_2O): δ 2.22 (tt, $J=12.2$ e 6.6 , 2H); δ 3.27 (t, $J=6.6$, 2H)

^31P N.M.R. 500MHz (D_2O): δ 18.03 (t, $J=12.2$).

D.S.C. 1° endoterma da 25 a 170°C perdita peso 6,6%

2° endoterma da 190 a 240°C fusione e simultanea decomposizione

$\text{H}_2\text{O}\%$ (K.F.): 6,65%



Diffrazione di raggi X da polveri (Ital-structure θ/θ automatic diffractometer).

Intensità relativa	D(Å)	2 θ
19	9.893	8.92
50	9.040	9.76
100	8.718	10.12
12	6.597	13.36
10	5.631	15.64
20	5.517	15.96
18	5.448	16.16
18	5.190	16.96
27	4.920	17.88
20	4.513	18.24
16	4.513	19.00
18	4.513	19.48
12	4.143	21.20
28	3.925	22.36
27	3.060	28.56
36	2.902	30.08
28	2.848	30.64
26	2.829	30.84
11	2.774	31.44
11	2.662	32.72
13	2.636	33.04
10	2.303	37.64
11	2.077	41.56
13	2.048	42.12

ESEMPIO 2

Preparazione di pamidronato di sodio

250 g di acido pamidronico sono sospesi in 8,9 litri di acqua.

Alla sospensione agitata sono aggiunti lentamente, mantenendo la temperatura tra 20 e 25°C, 2,12 litri di una soluzione 1 M di sodio idrossido in acqua fino ad ottenere una soluzione limpida che viene agitata per un'ora e quindi filtrata per eliminare eventuali particelle sospese.

Alla soluzione così ottenuta vengono aggiunti 11,5 litri di n-ottanolo e la miscela viene riscaldata alla temperatura di distillazione. Si distillano in questo

modo 19 litri di miscela acqua / solvente.

La miscela rimanente è raffreddata lentamente fino a 10°C e agitata per tre ore a questa temperatura.

Il solido ottenuto viene raccolto per filtrazione e sospeso in acetone, si agita per un'ora a temperatura compresa tra 10 e 25°C. Dopo filtrazione si essicca a 65°C fino a peso costante.

ESEMPIO 3

Preparazione di pamidronato di sodio

250 g di acido pamidronico sono sospesi in 8,9 litri di acqua.

Alla sospensione agitata sono aggiunti lentamente, mantenendo la temperatura tra 20 e 25°C, 2,12 litri di una soluzione 1 M di sodio idrossido in acqua fino ad ottenere una soluzione limpida che viene agitata per un'ora e quindi filtrata per eliminare eventuali particelle sospese.

Alla soluzione così ottenuta vengono aggiunti 15 litri di cicloesanololo e la miscela viene riscaldata alla temperatura di distillazione. Si distillano in questo modo 23 litri di miscela acqua / solvente.

La miscela rimanente è raffreddata lentamente fino a 10°C e agitata per tre ore a questa temperatura.

Il solido ottenuto viene raccolto per filtrazione e sospeso in acetone. Si agita per un'ora a temperatura compresa tra 10 e 25°C. Dopo filtrazione si essicca a 65°C fino a peso costante.

ESEMPIO 4

Preparazione di pamidronato di sodio

250 g di acido pamidronico sono sospesi in 8,9 litri di acqua.

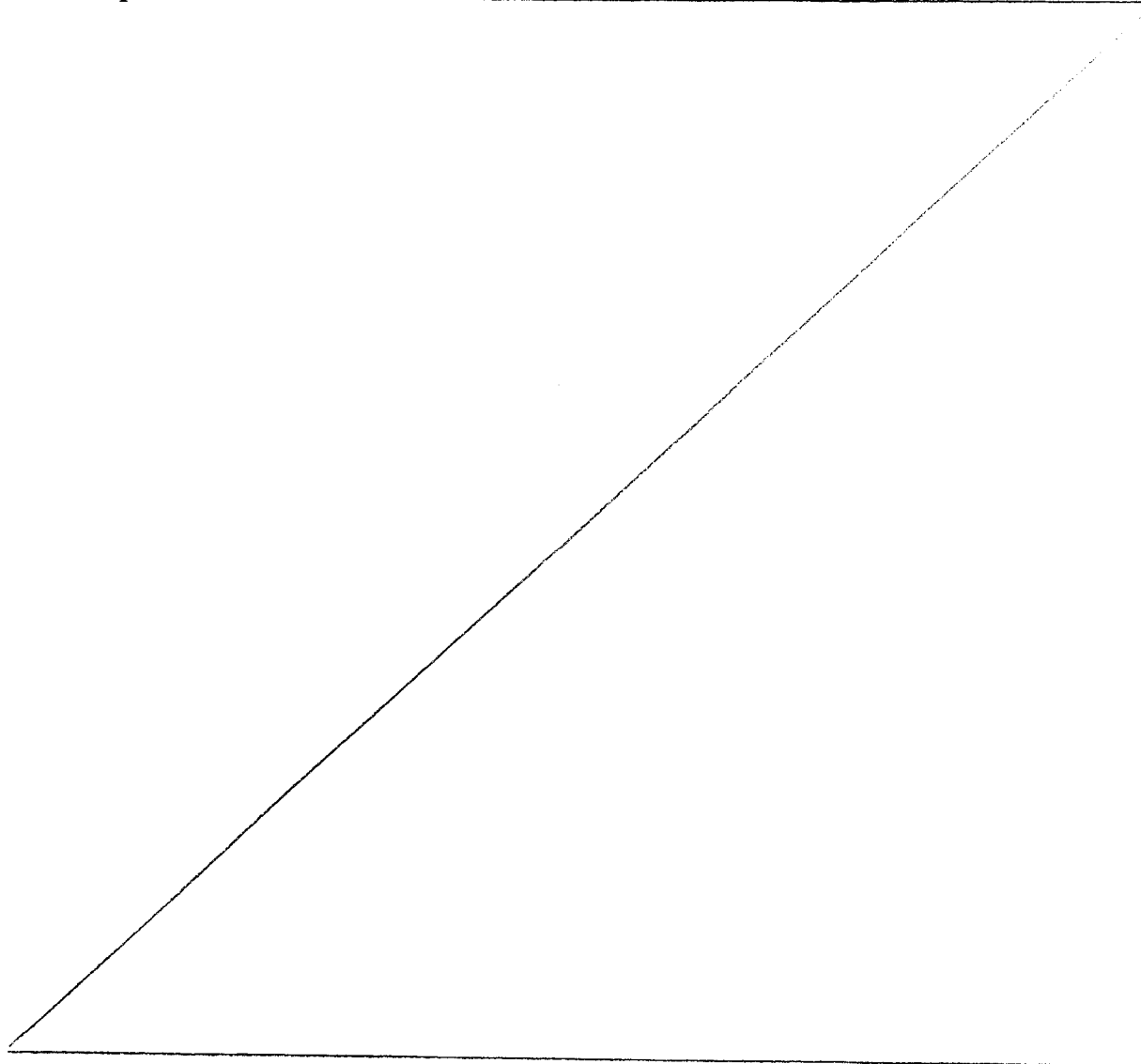
Alla sospensione agitata sono aggiunti lentamente, mantenendo la

temperatura tra 20 e 25°C, 2,12 litri di una soluzione 1 M di sodio idrossido in acqua fino ad ottenere una soluzione limpida che viene agitata per un'ora e quindi filtrata per eliminare eventuali particelle sospese.

Alla soluzione così ottenuta vengono aggiunti 20 litri di cicloesano e la miscela viene riscaldata alla temperatura di distillazione. Si distillano in questo modo 29 litri di miscela acqua / solvente.

La miscela rimanente è raffreddata lentamente fino a 10°C e agitata per tre ore a questa temperatura.

Il solido ottenuto viene raccolto per filtrazione e sospeso in acetone. Si agita per un'ora a temperatura compresa tra 10 e 25°C. Dopo filtrazione si essicca a 65°C fino a peso costante.



RIVENDICAZIONI

1. Procedimento per la preparazione del pamidronato disodico, comprendente i seguenti stadi:
 - a) trattamento di una sospensione acquosa di acido pamidronico con una soluzione acquosa di sodio idrossido fino all'ottenimento di una soluzione limpida;
 - b) filtrazione della soluzione ottenuta, aggiunta di un solvente e successiva distillazione azeotropica dell'acqua;
 - c) raffreddamento della soluzione ottenuta e precipitazione del prodotto.
2. Procedimento secondo la rivendicazione 1, in cui la concentrazione dell'acido pamidronico nello stadio a) varia tra 0,1 M e 0,5 M.
3. Procedimento secondo la rivendicazione 1, in cui la concentrazione della soluzione acquosa di idrossido di sodio nello stadio a) varia tra 0,1 M e 2 M.
4. Procedimento secondo la rivendicazione 1, in cui preparazione il rapporto molare tra acido pamidronico e sodio idrossido è di 1:2.
5. Procedimento secondo la rivendicazione 1, in cui la distillazione azeotropica dello stadio b) viene effettuata con i solventi protici ed aprotici, miscibili e non miscibili con acqua, alogenati e non alogenati, aromatici ed alifatici ciclici lineari e ramificati con un numero di atomi di carbonio tra due e otto.
6. Procedimento secondo la rivendicazione 5, in cui i solventi sono scelti tra 1-ottanolo, cicloesanone, isopropanolo, acetato d'etile, butile acetato, 2-metossietanolo, 2-etossietanolo, etanolo, 1-butanolo, 1-propanolo, cicloesanololo, cicloesano, 1-pentanololo, cloroformio, eptano, esano, alcool isoamilico, alcool isobutilico, toluene e alcool benzilico.
7. Pamidronato sodico contenente una percentuale di acqua compresa tra 5 e 8%.

Milano, 23 febbraio 2001

Il Mandatario
(Minoja Fabrizio)
di Bianchetti Bracco Minoja S.r.l.

