



(12) FASCICULE DE BREVET

(11) N° de publication : **MA 27914 A1** (51) Cl. internationale : **C07F 9/58**

(43) Date de publication :
02.05.2006

(21) N° Dépôt :
28754

(22) Date de Dépôt :
26.01.2006

(30) Données de Priorité :
30.07.2003 US 60/491,222

(86) Données relatives à l'entrée en phase nationale selon le PCT :
PCT/US2004/022703 15.07.2004

(71) Demandeur(s) :
**THE PROCTER & GAMBLE COMPANY, ONE PROCTER & GAMBLE PLAZA,
CINCINNATI OHIO 45202 (US)**

(72) Inventeur(s) :
GODLEWSKI, Jane, Ellen

(74) Mandataire :
CABINET PATENTMARK

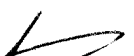
(54) Titre : **PROCEDE DE COMMANDE DE LA STRUCTURE CRISTALLINE DU
RISEDRONATE**

(57) Abrégé : Procédé de commande de la structure cristalline du risédronate La présente invention concerne la découverte surprenante selon laquelle la forme hydratée du sel d'acide 3-pyridyl-1-hydroxyéthylidène-1, 1-bisphosphonique (Risédronate) peut être contrôlée de manière sélective dans un procédé qui fait appel à une étape d'ajustement de pH plutôt qu'à une étape de nucléation à base de solvant.

ABREGE DESCRIPTIF

Procédé de commande de la structure cristalline du risédronate

La présente invention concerne la découverte surprenante selon laquelle la forme hydratée du sel d'acide 3-pyridyl-1-hydroxyéthylidène-1,1-bisphosphonique (Risédronate) peut être contrôlée de manière sélective dans un procédé qui fait appel à une étape d'ajustement de pH plutôt qu'à une étape de nucléation à base de solvant.



DOMAINE DE L'INVENTION

La présente invention concerne un procédé pour contrôler la forme cristalline du sel d'acide 3-pyridyl-1-hydroxyéthylidène-1,1-bisphosphonique (Risédronate). Le procédé fait appel à une étape
5 d'ajustement de pH pour induire la forme hydratée appropriée et éviter ainsi une nucléation involontaire des formes hydratées non souhaitées.

ARRIERE-PLAN DE L'INVENTION

L'utilisation de bisphosphonates tels que l'acide 3-pyridyl-1-hydroxyéthylidène-1,1-bisphosphonique (Risédronate) a été proposée dans
10 le traitement de maladies du métabolisme osseux et calcique. De telles maladies comprennent l'ostéoporose, l'hyperparathyroïdie, l'hypercalcémie de tumeur maligne, les métastases osseuses ostéolytiques, la myosite ossifiante progressive, la calcinose généralisée, l'arthrite, la névrite, la bursite, la tendinite et autres états inflammatoires. La maladie de Paget et
15 l'ossification hétérotrophe sont actuellement traitées avec succès avec à la fois l'EHDP (acide éthane-1-hydroxy-1,1-diphosphonique) et le Risédronate.

On sait dans la littérature que certains acides bisphosphoniques et leurs sels sont susceptibles de former des hydrates. Le Risédronate sodique
20 existe dans trois états d'hydratation: mono, hémipentahydraté et anhydre. Des modes opératoires de cristallisation qui produisent de manière sélective la forme hémipentahydratée tout en excluant les formes monohydratée et anhydre sont souhaitables.

RESUME DE L'INVENTION

25 La présente invention concerne la découverte surprenante selon laquelle la forme hydratée du sel d'acide 3-pyridyl-1-hydroxyéthylidène-1,1-bisphosphonique (Risédronate) peut être contrôlée de manière sélective dans un procédé qui fait appel à une étape d'ajustement de pH plutôt qu'à une étape de nucléation à base de solvant.

30 Le procédé de la présente invention comprend les étapes consistant à:

- a) dissoudre dans un mélange d'alcool isopropylique et d'eau, l'acide 3-pyridyl-1-hydroxyéthylidène-1,1-bisphosphonique et une base inorganique en quantité suffisante pour obtenir un pH de 6 et former
35 une solution;

- b) chauffer la solution à une température allant d'environ 50°C à environ 60°C pour former une solution chauffée;
- c) filtrer ladite solution chauffée pour former une solution filtrée;
- d) ajuster le pH de ladite solution filtrée avec un acide inorganique à un intervalle de pH de 4,7 à 5 tout en maintenant la température au niveau obtenu dans l'étape (b) pour former une solution neutralisée;
- e) refroidir la solution neutralisée à une température d'environ 20°C à environ 40°C pour former une suspension de nucléation de sel d'acide 3-pyridyl-1-hydroxyéthylidène-1,1-bisphosphonique;
- f) ajouter à ladite suspension, de l'alcool isopropylique et une quantité suffisante d'acide inorganique pour obtenir un pH de 4,7 à 5,2 et former une suspension mature de sel d'acide 3-pyridyl-1-hydroxyéthylidène-1,1-bisphosphonique sous la forme cristalline hémipentahydratée; et
- g) isoler le sel d'acide 3-pyridyl-1-hydroxyéthylidène-1,1-bisphosphonique hémipentahydraté.

La présente invention a également pour objet de fournir un procédé pour la cristallisation du Risédronate sous la forme cristalline désirée, ledit procédé pouvant s'adapter à la formation involontaire ou accidentelle de cristaux monohydratés non souhaités.

Ces objets, caractéristiques et avantages, ainsi que d'autres, paraîtront à l'évidence à l'homme du métier à la lecture de la description détaillée qui suit et des revendications annexées. Tous les pourcentages, rapports et proportions sont ici en poids, sauf indication contraire. Tous les températures sont en degrés Celsius (°C) sauf indication contraire. Tous les documents cités sont, dans la partie concernée, incorporés ici à titre de référence; la citation d'un document quel qu'il soit ne signifie pas que l'on admet qu'il s'agisse de l'art antérieur par rapport à la présente invention.

DESCRIPTION DETAILLEE DE L'INVENTION

La présente invention concerne un procédé par lequel on peut contrôler la forme cristalline finale d'un sel d'acide 3-pyridyl-1-hydroxyéthylidène-1,1-bisphosphonique. Le sel d'acide 3-pyridyl-1-hydroxyéthylidène-1,1-bisphosphonique peut exister sous plusieurs formes, entre autres, les formes hémipentahydratée, monohydratée et anhydre. La

présente invention procure au formateur un procédé pour préparer un produit final qui possède une seule forme cristalline.

En utilisant une étape d'ajustement de pH pour induire la nucléation de la forme cristalline désirée, le présent procédé se passe de l'induction par addition de solvant. Ceci supprime l'éventualité d'un choc chimique ou thermique pour le système de cristallisation du sel d'acide 3-pyridyl-1-hydroxyéthylidène-1,1-bisphosphonique, qui peut provoquer la formation inattendue de cristaux monohydratés lorsque des cristaux hémipentahydratés sont souhaitables.

La présente invention concerne de ce fait un procédé dans lequel la forme cristalline hémipentahydratée est produite à l'exclusion de la forme monohydratée.

PROCEDE

Le procédé de la présente invention met en jeu plusieurs étapes, ainsi que diverses étapes optionnelles qui ne sont pas requises.

Etape (a):

L'étape (a) de la présente invention concerne la dissolution, dans un mélange d'alcool isopropylique et d'eau, de l'acide 3-pyridyl-1-hydroxyéthylidène-1,1-bisphosphonique et l'addition d'une base inorganique en quantité suffisante pour obtenir une solution à pH 6, et former ainsi une solution.

Les quantités relatives d'alcool isopropylique et d'eau peuvent être ajustées par le formateur pour garantir le succès des étapes ultérieures du procédé. Par exemple, on peut utiliser plus ou moins d'alcool isopropylique en fonction de la quantité de soluté (Risédronate) que l'on doit dissoudre et transformer en une solution durant l'étape (a). Dans un mode de réalisation, pour chaque gramme d'acide 3-pyridyl-1-hydroxyéthylidène-1,1-bisphosphonique à cristalliser, on combine 8,2 grammes d'eau et 1,23 grammes d'alcool isopropylique pour former un mélange auquel on ajoute le soluté. Selon un autre mode de réalisation, on combine 9,7 grammes d'eau et 1,62 grammes d'alcool isopropylique par gramme de Risédronate.

Une fois que l'on a ajouté l'acide 3-pyridyl-1-hydroxyéthylidène-1,1-bisphosphonique au mélange aqueux d'alcool isopropylique, on ajoute une base inorganique en quantité suffisante pour obtenir une solution à pH 6. Parmi les exemples non limitatifs de bases inorganiques utilisables dans le

procédé de la présente invention, on peut citer NaOH, NaOCH₃ et NaOC(O)CH₃. La base peut être ajoutée sous forme d'une solution aqueuse, sous forme d'une solution dans un mélange alcool isopropylique/eau ou sous forme solide. La base peut être ajoutée en une seule quantité, par portions ou en continu en fonction de l'équipement utilisé ou des quantités relatives d'alcool isopropylique et d'eau. Dans une itération, le rapport de l'alcool isopropylique à l'eau dans l'étape (a) est ajusté à une proportion de 0% à 30%, et dans une autre itération, de 0% à 17%.

Selon un mode de réalisation, on ajoute 2 équivalents d'une solution aqueuse à 16,7% en poids de NaOH à la suspension de Risédronate dans le mélange alcool isopropylique/eau (1,1 grammes d'alcool isopropylique pour 6,7 grammes d'eau – 1/6,6 p/p) sous une bonne agitation. Selon encore un autre mode de réalisation de la présente invention, le rapport de l'alcool isopropylique à l'eau est de 1/5,9, tandis qu'un autre mode de réalisation fournit un rapport de l'eau à l'alcool isopropylique de 1/9,1. La solution ainsi formée dans l'étape (a) est remuée ou agitée d'une autre manière jusqu'à la formation d'une solution limpide. Cependant, la base inorganique peut être ajoutée à n'importe quelle concentration pourvu que le formulateur tienne compte de l'eau en excès délivrée au cours du procédé. Par exemple, une solution 0,1 N est aussi appropriée qu'une solution à 50% p/p pourvu que l'on tienne compte de l'eau en excès.

Etape (b):

L'étape (b) de la présente invention concerne le chauffage de la solution à une température d'environ 50°C à environ 60°C pour former une solution chauffée.

Selon un mode de réalisation, la solution obtenue dans l'étape (a) est chauffée à 55°C jusqu'à ce qu'elle soit limpide et homogène. Cependant, un chauffage à une température de 60°C ou plus peut ne pas affecter de manière significative le procédé de la présente invention si le chauffage n'est pas prolongé. Un chauffage à une température supérieure à 55°C mais inférieure à 60°C peut être nécessaire dans certaines itérations du présent procédé. Un autre mode de réalisation maintient la solution dans un intervalle de 52°C à 58°C. Le chauffage et le maintien de la solution à une température de 55°C ± 5°C jusqu'à l'étape (e) ci-dessous est nécessaire pour s'assurer que le Risédronate reste en solution tout au long du procédé.

La durée pendant laquelle la solution est maintenue à la température finale est fondée sur la vitesse à laquelle la solution se clarifie, qui peut dépendre elle-même d'un ou de plusieurs facteurs, entre autres, de la composition relative de la solution alcool isopropylique/eau, et de la concentration de soluté.

Etape (c):

L'étape (c) de la présente invention concerne la filtration de ladite solution chauffée pour former une solution filtrée. Selon un mode de réalisation, on lave le filtre avec de l'eau et on maintient le filtrat total à la température de l'étape (b) avant le transfert soit dans un autre récipient soit dans le récipient d'origine. La vitesse à laquelle la filtration de la solution chauffée à lieu n'a aucun impact sur le procédé de la présente invention à moins que la température de la solution chauffée ne soit maintenue au-dessus d'environ 50°C. On peut utiliser plus d'un filtre en série.

Le procédé de la présente invention peut comprendre en outre une étape optionnelle (c) (i), ladite étape comprenant:

(c) (i) l'addition à ladite solution filtrée de germes de cristallisation de sel d'acide 3-pyridyl-1-hydroxyéthylidène-1,1-bisphosphonique hémipentahydraté.

Les germes de cristallisation que l'on utilise dans cette étape optionnelle peuvent provenir d'un lot isolé et caractérisé antérieurement ou peuvent être obtenus avantageusement à partir de la solution de nucléation qui comprend le produit de l'étape (e).

Etape (d):

L'étape (d) de la présente invention concerne l'ajustement du pH de ladite solution filtrée avec un acide inorganique à un intervalle de pH de 4,7 à 5 tout en maintenant la température au niveau obtenu dans l'étape (b) pour former une solution neutralisée.

Parmi les exemples non limitatifs d'acides inorganiques que l'on peut utiliser pour ajuster l'intervalle de pH figurent HCl, H₂SO₄ et H₃PO₄. Selon un mode de réalisation, on ajoute du HCl 12 N (0,35 équivalent pour un équivalent de base inorganique utilisé dans l'étape (a) ci-dessus) à un niveau inférieur à la surface de la solution agitée. Une fois que la quantité d'acide désirée a été ajoutée, le formateur peut continuer d'agiter jusqu'à ce que la solution soit homogène ou jusqu'à l'obtention d'un pH stable. Selon un

mode de réalisation, la solution est agitée à la température obtenue dans l'étape (b) pendant 30 minutes.

5 Cependant, si le formulateur a ajusté la composition relative du solvant (rapport alcool isopropylique/eau) ou la concentration de soluté de façon que la neutralisation de la solution amorce la nucléation de la forme cristalline hémipentahydratée souhaitée, alors il se peut qu'il n'est pas nécessaire de maintenir et d'agiter la solution neutralisée pendant une période de temps significative quelconque.

Etape (e):

10 L'étape (e) de la présente invention concerne le refroidissement de la solution neutralisée à une température d'environ 20°C à environ 30°C pour former une suspension de nucléation de sel d'acide 3-pyridyl-1-hydroxyéthylidène-1,1-bisphosphonique. Durant cette étape, les cristaux sont amenés à maturation et on récupère la majeure partie du cristal.

15 La solution neutralisée obtenue dans l'étape (d) peut être refroidie à une vitesse quelconque qui permet une formation homogène de l'hémipentahydrate. Selon un mode de réalisation de la présente invention, la solution est refroidie linéairement à une température de 25°C sur une période de 2,5 heures durant laquelle la suspension de nucléation est agitée
20 pour garantir la formulation des cristaux désirés. Cependant, la vitesse à laquelle la solution est refroidie peut être ajustée par le formulateur en fonction de la composition de la phase liquide et de la concentration de soluté dans l'étape (a).

Dans un autre mode de réalisation, la température finale de l'étape (e)
25 est de 20°C à 40°C, alors que dans encore un autre mode de réalisation, on refroidit jusqu'à un intervalle de température de 20°C à 30°C pour garantir une maturation complète de la forme cristalline désirée.

La présente invention se sert du fait que la solution de nucléation saturée peut être réchauffée ou maintenue à une température comprise entre
30 la température de l'étape (b) et la température finale souhaitée de l'étape (e) si des cristaux monohydratés indésirables sont présents, introduisant de ce fait les étapes optionnelles (e) (i) et (e) (ii) suivantes, lesdites étapes comprenant:

e) (i) le maintien de ladite suspension de nucléation à une température
35 d'environ 20°C à environ 30°C et le maintien de ladite suspension à

ladite température jusqu'à la conversion de ladite forme monohydratée en ladite forme hémipentahydratée;

e) (ii) la répétition de l'étape (e).

Etant donné que ces étapes optionnelles peuvent être nécessaires en raison des circonstances imprévues qui provoquent la formation indésirable de cristaux monohydratés, le formulateur peut aussi modifier une ou plusieurs des conditions de l'étape (e), entre autres, la vitesse de refroidissement ou la température finale.

Etape (f):

10 L'étape (f) de la présente invention concerne l'addition à ladite suspension de nucléation obtenue dans l'étape (e), d'alcool isopropylique et d'acide inorganique en quantité suffisante pour obtenir un pH de 4,7 à 5,2 et former une suspension mature de sel d'acide 3-pyridyl-1-hydroxyéthylidène-1,1-bisphosphonique sous la forme cristalline hémipentahydratée. La suspension mature comprend la majeure partie du Risédronate qui a été introduit dans l'étape (a) du procédé.

L'alcool isopropylique est ajouté à la suspension de nucléation avant d'ajuster le pH dans l'intervalle souhaité. Selon un mode de réalisation, on ajoute l'alcool isopropylique en une quantité qui est de 0,25 fois le poids de l'eau présente, sous une agitation complète, puis en remuant pendant 30 minutes.

Des exemples non limitatifs d'acides inorganiques que l'on peut utiliser pour ajuster l'intervalle de pH une fois que l'on a ajouté la fraction aliquote finale d'alcool isopropylique comprennent HCl, H₂SO₄ et H₃PO₄. Une fois que la quantité désirée d'acide est ajoutée, le formulateur peut continuer à agiter jusqu'à ce que la cristallisation soit complète.

Au cas où l'intervalle de pH de la suspension de nucléation finale est inférieur à l'intervalle final souhaité, on peut utiliser une base inorganique pour ajuster le pH dans l'intervalle désiré. Les bases inorganiques appropriées comprennent celles décrites ci-dessus pour l'étape (a).

Il existe plusieurs itérations par lesquelles l'étape (f) peut s'effectuer. Par exemple, dans une première itération, l'alcool isopropylique et l'acide inorganique utilisé pour former ladite suspension mature sont ajoutés sous forme d'un mélange. On peut ajouter ce mélange au-dessus ou en dessous du niveau du liquide dans la suspension de nucléation. En variante, l'alcool

isopropylique peut être ajouté séparément dudit acide inorganique, soit complètement, soit de manière alternée.

Étape (g):

5 L'étape (g) de la présente invention concerne l'isolement du sel d'acide 3-pyridyl-1-hydroxyéthylidène-1,1-bisphosphonique hémipentahydraté. Cette étape peut s'effectuer d'une manière quelconque qui est compatible avec l'équipement utilisé dans les étapes ci-dessus.

10 Un moyen d'isoler les cristaux de Risédronate est par filtration, soit par gravité soit au moyen d'un vide. Cependant, le formulateur peut souhaiter décanter plutôt le filtrat pour obtenir le produit final.

15 Le procédé de la présente invention concerne le contrôle de la nucléation et de la forme cristalline en ajustant le pH de la solution saturée de soluté et, par conséquent, l'addition d'alcool isopropylique doit s'effectuer d'une manière qui ne bouleverse pas le système stabilisé et ne provoque pas la formation indésirable de cristaux monohydratés. De plus, un refroidissement contrôlé en dessous de la température utilisée dans l'étape (b) assurera une croissance contrôlée des cristaux hémipentahydratés désirés.

20 Un mode de réalisation de la présente invention comprend les étapes consistant à:

- a) dissoudre dans un mélange d'alcool isopropylique et d'eau, de l'acide 3-pyridyl-1-hydroxyéthylidène-1,1-bisphosphonique et du NaOH en quantité suffisante pour obtenir un pH de 6 et former une solution;
- b) chauffer la solution à 55°C pour former une solution chauffée;
- 25 c) filtrer ladite solution chauffée pour former une solution filtrée tout en maintenant une température de 55°C;
- d) ajuster le pH de ladite solution filtrée avec du HCl dans un intervalle de pH de 4,7 à 5, tout en maintenant une température de 55°C, pour former une solution neutralisée;
- 30 e) refroidir la solution neutralisée à 25°C pour former une suspension de nucléation de sel d'acide 3-pyridyl-1-hydroxyéthylidène-1,1-bisphosphonique; et
- f) ajouter à ladite suspension, de l'alcool isopropylique et une quantité suffisante de HCl pour obtenir un pH de 4,7 à 5,2 et former une

suspension mature de sel d'acide 3-pyridyl-1-hydroxyéthylidène-1,1-bisphosphonique sous la forme cristalline hémipentahydratée.

Ce qui suit est un exemple non limitatif du procédé de la présente invention.

- 5 a) Dans un premier récipient, on introduit de l'eau (1640 mL) et de l'alcool isopropylique (246 g). On agite la solution et on ajoute de l'acide 3-pyridyl-1-hydroxyéthylidène-1,1-bisphosphonique (Risédronate) (200 g). Tout en remuant, on ajoute une solution aqueuse à 16,7% de NaOH (318,1 g, 2,0 éq., 1,328 mol).
- 10 b) La solution est ensuite chauffée à 55°C et maintenue à une température de $55 \pm 5^\circ\text{C}$ jusqu'à ce que tout le soluté soit dissous.
- c) La solution est ensuite filtrée et transférée dans un deuxième récipient qui est préchauffé à une température de $55 \pm 5^\circ\text{C}$. Le filtre est lavé avec de l'eau (80 g).
- 15 d) Tout en maintenant la température à environ 55°C, on ajoute du HCl 12 N (38,7 mL, 0,7 éq., 0,465 mol) pour obtenir un pH de 4,7 à 5,0. La solution est agitée pendant 30 minutes.
- e) La solution est ensuite refroidie lentement à 25°C sur une période de 2,5 heures et une suspension de nucléation de Risédronate se
- 20 forme.
- f) On ajoute de l'alcool isopropylique (410 g) à la suspension de nucléation et on agite le contenu pendant 30 minutes après quoi, on ajoute suffisamment de HCl pour obtenir un pH de 4,7 à 5,2.
- g) Après agitation pendant une heure supplémentaire, les
- 25 cristaux de Risédronate qui se sont formés sont recueillis par filtration.
- Un autre mode de réalisation de la présente invention concerne un procédé dans lequel on obtient des rendements plus faibles avec une plus grande pureté, ledit mode de réalisation comprenant les étapes consistant à:
- 30 a) dissoudre dans un mélange d'alcool isopropylique et d'eau, l'acide 3-pyridyl-1-hydroxyéthylidène-1,1-bisphosphonique et une base inorganique en quantité suffisante pour obtenir un pH de 6 et former une solution;
- b) chauffer la solution à une température allant d'environ 50°C à environ 60°C pour former une solution chauffée;
- 35 c) filtrer ladite solution chauffée pour former une solution filtrée;

- d) ajuster le pH de ladite solution filtrée avec un acide inorganique à un intervalle de pH de 4,7 à 5 tout en maintenant la température au niveau obtenu dans l'étape (b) pour former une solution neutralisée;
- e) refroidir la solution neutralisée à une température d'environ 20°C à
5 environ 40°C pour former une suspension de nucléation de sel d'acide 3-pyridyl-1-hydroxyéthylidène-1,1-bisphosphonique; et
- f) isoler le sel d'acide 3-pyridyl-1-hydroxyéthylidène-1,1-bisphosphonique hémipentahydraté.

Tous les documents cités dans le chapitre Description détaillée de
10 l'invention sont, dans la partie concernée, incorporés ici à titre de référence; la citation d'un document quel qu'il soit ne signifie pas que l'on admet qu'il s'agisse de l'art antérieur par rapport à la présente invention.

Bien que des modes de réalisation particuliers de la présente
15 invention aient été illustrés et décrits, il doit être évident pour l'homme du métier que divers autres changements et modifications peuvent être apportés sans sortir de l'esprit ni du cadre de l'invention. Il est par conséquent prévu que tous ces changements et modifications qui entrent dans le cadre de cette invention sont couverts par les revendications annexées.

REVENDICATIONS

1. Procédé de préparation de sel d'acide 3-pyridyl-1-hydroxyéthylidène-1,1-bisphosphonique sous la forme cristalline hémipentahydratée, ledit
5 procédé comprenant les étapes consistant à:
 - a) dissoudre dans un mélange d'alcool isopropylique et d'eau, l'acide 3-pyridyl-1-hydroxyéthylidène-1,1-bisphosphonique et une base inorganique en quantité suffisante pour obtenir un pH de 6 et former une solution;
 - 10 b) chauffer la solution à une température allant d'environ 50°C à environ 60°C pour former une solution chauffée;
 - c) filtrer ladite solution chauffée pour former une solution filtrée;
 - d) ajuster le pH de ladite solution filtrée avec un acide inorganique à un intervalle de pH de 4,7 à 5 tout en maintenant la température au
15 niveau obtenu dans l'étape (b) pour former une solution neutralisée;
 - e) refroidir la solution neutralisée à une température d'environ 20°C à environ 40°C pour former une suspension de nucléation de sel d'acide 3-pyridyl-1-hydroxyéthylidène-1,1-bisphosphonique;
 - f) ajouter à ladite suspension, de l'alcool isopropylique et une quantité
20 suffisante d'acide inorganique pour donner un pH de 4,7 à 5,2 et former une suspension mature de sel d'acide 3-pyridyl-1-hydroxyéthylidène-1,1-bisphosphonique sous la forme cristalline hémipentahydratée; et
 - g) isoler le sel d'acide 3-pyridyl-1-hydroxyéthylidène-1,1-bisphosphonique hémipentahydraté.
25
2. Procédé selon la revendication 1, dans lequel le pourcentage de l'alcool isopropylique par rapport à l'eau dans l'étape (a) est de 0% à 30%, de préférence, le rapport de l'alcool isopropylique à l'eau dans l'étape (a) est
30 de 1/6,7, plus préférentiellement le rapport de l'alcool isopropylique à l'eau dans l'étape (a) est de 1/5,9 à 1/9,1.
3. Procédé selon la revendication 1 ou la revendication 2, dans lequel ladite base inorganique dans l'étape (a) est choisie dans le groupe constitué
35 par NaOH, NaOCH₃ et NaOC(O)CH₃, de préférence NaOH.

4. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, dans lequel ladite température dans l'étape (b) est de 52°C à 58°C, de préférence ladite température est de 55°C.
- 5
5. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, dans lequel ladite solution filtrée obtenue dans l'étape (c) a la même température que la solution chauffée obtenue dans l'étape (b).
- 10
6. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, dans lequel ledit acide inorganique dans l'étape (d) est choisi dans le groupe constitué par HCl, H₂SO₄ et H₃PO₄, de préférence ledit acide inorganique est HCl.
- 15
7. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 6, dans lequel ladite température dans l'étape (d) est de 20°C à 40°C, de préférence ladite température est de 20°C à 30°C, plus préférentiellement ladite température est de 25°C.
- 20
8. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 7, dans lequel ledit acide inorganique dans l'étape (f) est choisi dans le groupe constitué par HCl, H₂SO₄ et H₃PO₄, de préférence ledit acide inorganique est HCl.
- 25
9. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 8, dans lequel ledit alcool isopropylique et l'acide inorganique utilisé pour former ladite suspension mature dans l'étape (f) sont ajoutés sous forme d'un mélange.
- 30
10. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 8, dans lequel ledit alcool isopropylique ajouté dans l'étape (f) est ajouté séparément dudit acide inorganique.
11. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 8, dans lequel ledit alcool isopropylique et ledit acide inorganique sont ajoutés séparément mais simultanément.

12. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 8, dans lequel ledit alcool isopropylique et ledit acide inorganique sont ajoutés par portions alternées.

5 13. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 12, dans lequel ledit produit isolé dans l'étape (g) est isolé par filtration.

10 14. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 12, dans lequel ledit produit isolé dans l'étape (g) est isolé par décantation du solvant.

15 15. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 12, dans lequel ledit produit isolé dans l'étape (g) est isolé par centrifugation.

15 16. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 15 ayant l'étape optionnelle (c) (i), ladite étape comprenant:

20 c) (i) l'addition à ladite solution filtrée de germes de cristallisation de sel d'acide 3-pyridyl-1-hydroxyéthylidène-1,1-bisphosphonique hémipentahydraté.

25 17. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 15, dans lequel ledit produit formé dans l'étape (f) est sous forme de cristal de type plaque.

25 18. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 15, dans lequel ladite suspension de nucléation obtenue dans l'étape (e) comprend un mélange de formes cristallines monohydratée et hémipentahydratée, ledit procédé comprenant en outre:

30 e) (i) le maintien de ladite suspension de nucléation à une température d'environ 20°C à environ 30°C et le maintien de ladite suspension à ladite température jusqu'à la conversion de ladite forme monohydratée en ladite forme hémipentahydratée;

e) (ii) la répétition de l'étape (e).

19. Procédé de préparation de sel d'acide 3-pyridyl-1-hydroxyéthylidène-1,1-bisphosphonique sous la forme cristalline hémipentahydratée, ledit procédé comprenant les étapes consistant à:

- 5 a) dissoudre dans un mélange d'alcool isopropylique et d'eau, l'acide 3-pyridyl-1-hydroxyéthylidène-1,1-bisphosphonique et une base inorganique en quantité suffisante pour obtenir un pH de 6 et former une solution;
- b) chauffer la solution à une température allant d'environ 50°C à environ 60°C pour former une solution chauffée;
- 10 c) filtrer ladite solution chauffée pour former une solution filtrée;
- d) ajuster le pH de ladite solution filtrée avec un acide inorganique à un intervalle de pH de 4,7 à 5 tout en maintenant la température au niveau obtenu dans l'étape (b) pour former une solution neutralisée;
- e) refroidir la solution neutralisée à une température d'environ 20°C à environ 40°C pour former une suspension de nucléation de sel
- 15 d'acide 3-pyridyl-1-hydroxyéthylidène-1,1-bisphosphonique; et
- f) isoler le sel d'acide 3-pyridyl-1-hydroxyéthylidène-1,1-bisphosphonique hémipentahydraté.

20. Procédé de préparation de sel d'acide 3-pyridyl-1-hydroxyéthylidène-1,1-bisphosphonique sous la forme cristalline hémipentahydratée, ledit procédé comprenant les étapes consistant à:

- 25 a) dissoudre dans un mélange d'alcool isopropylique et d'eau, l'acide 3-pyridyl-1-hydroxyéthylidène-1,1-bisphosphonique et du NaOH en quantité suffisante pour obtenir un pH de 6 et former une solution;
- b) chauffer la solution à 55°C pour former une solution chauffée;
- c) filtrer ladite solution chauffée pour former une solution filtrée tout en maintenant une température de 55°C;
- d) ajuster le pH de ladite solution filtrée avec du HCl dans un intervalle
- 30 de pH de 4,7 à 5, tout en maintenant une température de 55°C, pour former une solution neutralisée;
- e) refroidir la solution neutralisée à 25°C pour former une suspension de nucléation de sel d'acide 3-pyridyl-1-hydroxyéthylidène-1,1-bisphosphonique; et

- f) ajouter à ladite suspension, de l'alcool isopropylique et une quantité suffisante de HCl pour obtenir un pH de 4,7 à 5,2 et former une suspension mature de sel d'acide 3-pyridyl-1-hydroxyéthylidène-1,1-bisphosphonique sous la forme cristalline hémipentahydratée.