



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



⑪ Número de publicación: **2 345 591**

⑫ Número de solicitud: 200900661

⑬ Int. Cl.:

C07F 9/38 (2006.01)

A61K 31/665 (2006.01)

C07F 9/655 (2006.01)

A61P 31/04 (2006.01)

⑭

PATENTE DE INVENCION

B1

⑮ Fecha de presentación: **10.03.2009**

⑯ Fecha de publicación de la solicitud: **27.09.2010**

Fecha de la concesión: **11.07.2011**

⑰ Fecha de anuncio de la concesión: **21.07.2011**

⑱ Fecha de publicación del folleto de la patente:
21.07.2011

⑲ Titular/es: **LABIANA PHARMACEUTICALS, S.L.**
Gorcs i Lladó, 188
Polígono Industrial Can Salvatella
08210 Barberà del Vallès, Barcelona, ES

⑳ Inventor/es: **Cuixart Grande, Jesús María;**
González Dou, Fernando;
Frade Lamas, Elena y
Bové Ramón, Alex

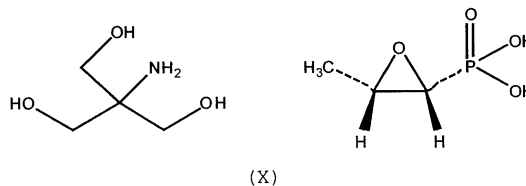
㉑ Agente: **Ponti Sales, Adelaida**

㉒ Título: **Procedimiento para la preparación de fosfomicina trometamol.**

㉓ Resumen:

Procedimiento para la preparación de fosfomicina trometamol.

La presente invención proporciona un procedimiento para la obtención de fosfomicina trometamol (FT) (X) que comprende la reacción en un disolvente C₁₋₄alcohólico de una monosal de fenetilamina fosfomicina (I) con trometamol (II) y un ácido sulfónico R¹-SO₃H en donde R¹ es un grupo C₁₋₆alquilo o un fenilo opcionalmente sustituido con uno, dos, o tres grupos C₁₋₆alquilo; caracterizado en que el medio de reacción comprende un contenido de agua entre 0,4 y el 0,8% (v/v) relativo al volumen total del medio de reacción. Este procedimiento permite la obtención de FT a niveles industriales con un rendimiento mejorado, con una pureza y calidad de FT aceptables según la Farmacopea Europea, con un porcentaje admisible de impurezas incluyendo las impurezas A, B, C, D, y sustancias relacionadas de productos auxiliares utilizados en la reacción como la fenetilamina y el ácido sulfónico.



Aviso: Se puede realizar consulta prevista por el art. 37.3.8 LP.

DESCRIPCIÓN

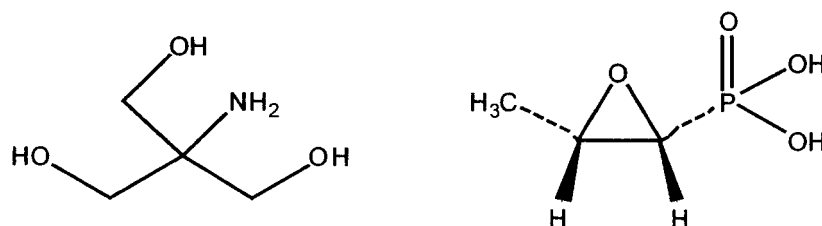
Procedimiento para la preparación de fosfomicina trometamol.

5 **Campo de la invención**

La presente invención se refiere al campo de la química orgánica, particularmente a la síntesis y análisis de un principio activo de utilidad terapéutica.

10 **Antecedentes de la invención**

La fosfomicina trometamol (número de CAS 78964-85-9), también conocida como 2-amino-2-(hidroximetil)propano-1,3-diol hidrógeno (2R,3S)-(3-metiloxirano-2-il)fosfonato, o (-)-cis-metiloxiranilfosfonato de trometamol, tiene la siguiente estructura:



La fosfomicina trometamol fue inicialmente descrita en la patente EP0027597 (Zambon S.p.A.) donde se describen composiciones farmacéuticas y métodos para su obtención a partir de una sal bis-trometamol de fosfomicina.

Este principio activo se utiliza para inhibir el crecimiento de bacterias patógenas gran-positivas y gram-negativas. Se trata de un antibiótico de amplio espectro efectivo principalmente en el tratamiento de infecciones del tracto urinario.

Existen varios procedimientos en el estado de la técnica para la obtención de la fosfomicina trometamol.

Debido a los problemas ocasionados por el agua, son particularmente relevantes las patentes donde la obtención de la FT se describe en un medio alcohólico (metanol, etanol, isopropanol, o mezcla de estos alcoholes) en lugar de un medio acuoso.

Así, en la patente EP0027597, la monosal de fosfomicina trometamol se obtiene mediante la reacción de la sal bis-trometamol de fosfomicina con un ácido sulfónico en un disolvente orgánico inerte. El ácido sulfónico empleado es el ácido 4-toluensulfónico monohidratado.

En la patente ES511527, particularmente en su ejemplo 2, la monosal de fosfomicina trometamol se obtiene mediante la reacción de una monosal de fosfomicina fenetilamina monohidratada con trometamol y un ácido sulfónico en un medio de alcoholes o mezclas de ellos.

En la patente ES 2020790 se obtiene la monosal de fosfomicina trometamol a partir o bien de la sal de fosfomicina bis-trometamol o de la monosal de fosfomicina fenetilamina en medio alcohólico y por la acción de un ácido sulfónico que forma el sulfonato de o bien trometamol o bien fenetilamina soluble en el medio y cristaliza la FT.

En la patente EP1762573 la reacción para preparar la fosfomicina trometamol utiliza una sal disódica de fosfomicina y una sal ácida de trometamol con un ácido carboxílico. La reacción ocurre en un disolvente alcohólico sustancialmente anhidro con una cantidad de agua inferior a 0,5% respecto al alcohol. La reacción ejemplificada se elabora a escala de laboratorio y debido a ello, no se conoce si es extrapolable a volúmenes industriales.

Para la obtención de fosfomicina trometamol en cantidades industriales es deseable la utilización de reactivos y medios baratos, respetuosos con el medio ambiente, y que preferiblemente no precisen de permisos administrativos. También es deseable trabajar con volúmenes de reactivos y medios lo más reducidos posibles, ya que cuanto mayores sean estos volúmenes, más costes de producción tanto en cantidades de reactivos, medios, y energía como en tamaños de reactores, anclas de agitación, estufas, etc.

La fosfomicina trometamol es un producto fácilmente degradable originando una serie de sustancias relacionadas según se detalla en la monografía de este producto en la Farmacopea Europea versión 5.4, pág. 3943-3944. Estas sustancias son:

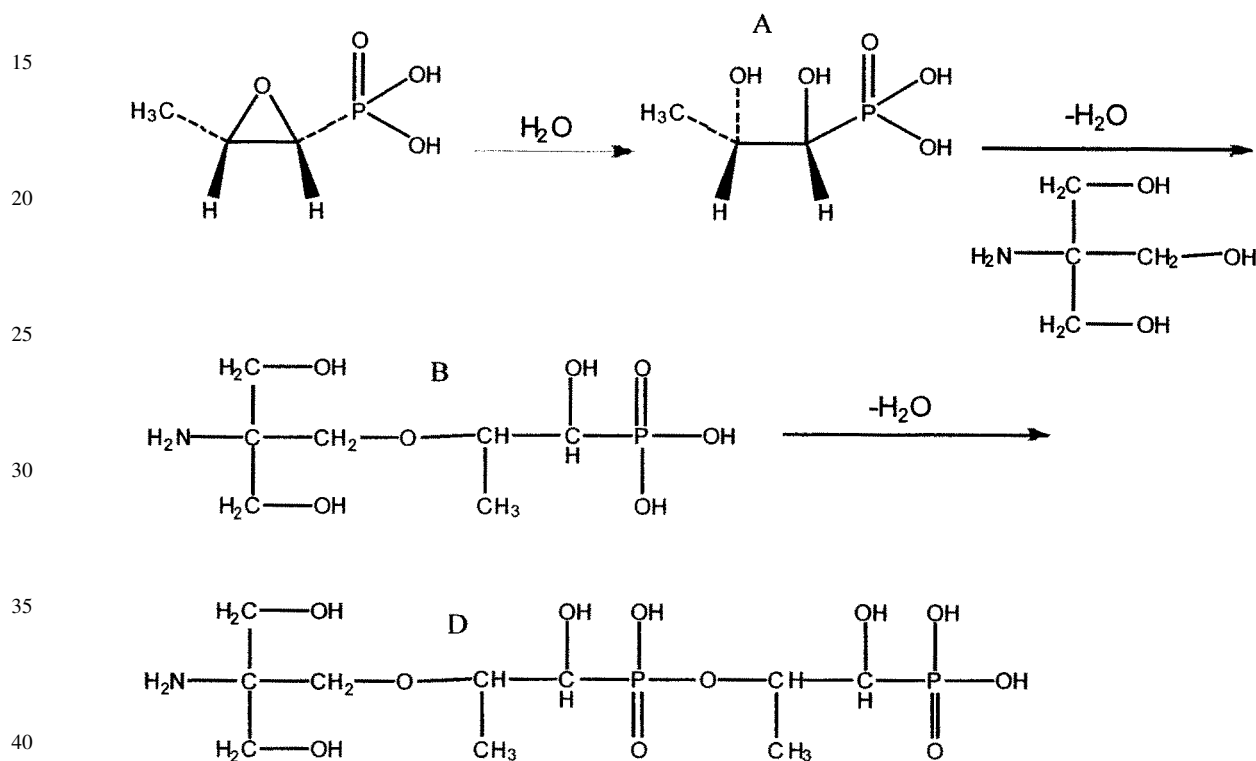
A. ácido (1,2-dihidroxiopropil)fosfónico

B. ácido [2-[2-amino-3-hidroxi-2-(hidroximetil)propoxi]-1-hidroxipropil]fosfónico

C. 2-amino-3-hidroxi-2-(hidroximetil)propil dihidrógeno fosfato (ácido monoéster de trometamol fosfórico)

5 D. ácido [2-[[[2-[2-amino-3-hidroxi-2-(hidroximetil)propoxi]-1-hidroxipropil]-hidroxifosforil]oxi]-1-hidroxipropil]fosfónico (dímero de trometamoiloxifosfomicina).

10 La presencia de agua favorece la degradación del producto en las impurezas A y B, y su posterior calentamiento puede producir la impureza D.



La presencia de agua puede presentarse durante la propia reacción de obtención de la sal de fosfomicina trometamol o posteriormente por humedad en el ambiente o por un envase inadecuado.

En los procesos descritos en EP0027597, ES511527, ES 2020790 no se ha tenido en cuenta que el ácido sulfónico utilizado, más concretamente el para-toluensulfónico, contiene una molécula de agua. Igualmente en ES511527, ES 2020790 la fosfomicina fenetilamina contiene una molécula de agua, con lo que introducimos en el medio de reacción una cantidad de agua que origina dos problemas: posibilidad de degradación del producto en el medio de reacción y bajada del rendimiento de la síntesis ya que la fosfomicina trometamol es extremadamente soluble en agua. Para paliar en parte estos inconvenientes se utilizan volúmenes exagerados de disolventes en la reacción, del orden de 1:20 sobre el peso de FF utilizada.

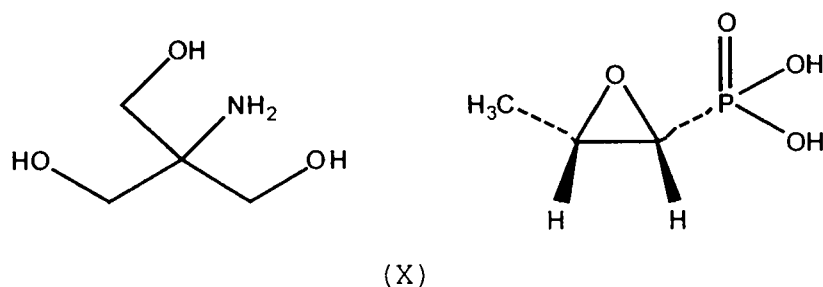
Así, es deseable un procedimiento para la obtención de FT a niveles industriales con un rendimiento mejorado, con una pureza y calidad de FT aceptables según la Farmacopea Europea, con un porcentaje admisible de impurezas incluyendo las impurezas A, B, C, D, y sustancias relacionadas de productos auxiliares utilizados en la reacción como la fenetilamina y el ácido sulfónico.

Descripción de los dibujos

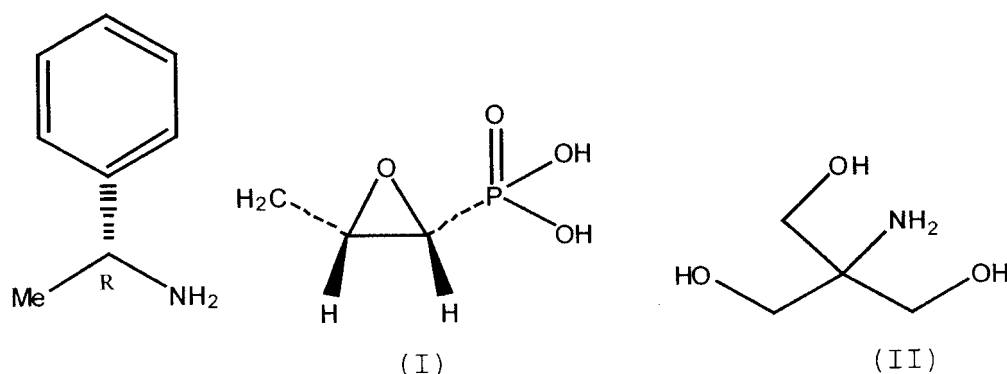
Figura 1: Equipo básico para producir 20 toneladas/año fosfomicina trometamol a partir de fosfomicina fenetilamina.

Descripción de la invención

La presente invención proporciona un procedimiento para la obtención de fosfomicina trometamol (X)



que comprende la reacción en un disolvente C_{1-4} alcohólico de una monosal de fenetilamina fosfomicina (I) con trometamol (II)



y un ácido sulfónico R^1-SO_3H en donde R^1 es un grupo C_{1-6} alquilo o un fenilo opcionalmente sustituido con uno, dos, o tres grupos C_{1-6} alquilo; caracterizado en que el medio de reacción comprende un contenido de agua entre 0,4 y el 0,8% (v/v) relativo al volumen total del medio de reacción.

Tanto la monosal de fenetilamina fosfomicina como el trometamol pueden adquirirse fácilmente en el mercado.

El término “disolvente C_{1-4} alcohólico” alude al etanol, metanol, propanol, butanol y mezcla de ellos. Preferiblemente, el disolvente C_{1-4} alcohólico es una mezcla de disolventes C_{1-4} alcohólicos, más preferiblemente el disolvente C_{1-4} alcohólico es la mezcla alcohol etílico anhidro-isopropanol anhidro en una proporción de entre el 40:60 y 60:40. En una realización de la presente invención, el disolvente C_{1-4} alcohólico es el mostanol, el cual es una mezcla de etanol-isopropanol 40:60 que se obtiene directamente de plantas productoras de alcoholes de bajo peso molecular.

En una realización de la presente invención, el volumen de monosal de fenetilamina fosfomicina (I) de partida respecto al disolvente C_{1-4} alcohólico oscila preferiblemente entre 1:8 a 1:10.

El término C_{1-6} alquilo como grupo o parte de un grupo se define como una cadena recta o ramificada saturada de radicales de hidrocarburo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono como son por ejemplo, los grupos metilo, etilo, propilo, 1-metiletilo, butilo, pentilo, hexilo, 2-metilbutilo.

Ejemplos de ácidos sulfónicos R^1-SO_3H que pueden utilizarse en la presente invención incluyen el ácido metansulfónico, el ácido etansulfónico, el ácido paratoluensulfónico, los cuales se pueden adquirir en el mercado. Alternativamente, en una realización de la presente invención el ácido sulfónico es un ácido sulfónico anhidro. Preferiblemente, el ácido sulfónico anhidro es el ácido p-toluensulfónico anhidro.

El término (v/v) alude a la proporción volumen/volumen.

El término “volumen total del medio de reacción” se refiere a todo el volumen de la reacción objeto de la presente invención. O sea, este volumen total del medio de reacción incluye todos los reactivos, disolventes, impurezas, coadyuvantes como los catalizadores, desecantes, etc.

En el método de la presente invención, el medio de reacción comprende un contenido de agua entre 0,4 y el 0,8% (v/v) relativo al volumen total del medio de reacción. Este contenido de agua se puede conseguir mediante la destilación del medio de reacción hasta un 8%-15% del volumen inicial. Preferiblemente, la destilación del medio de reacción se realiza cuando ya se ha añadido el ácido sulfónico R¹-SO₃H y el trometamol y antes de adicionar la monosal de fenetilamina fosfomicina. Alternativamente, el contenido de agua entre 0,4 y el 0,8% (v/v) relativo al volumen total del medio de reacción se puede conseguir utilizando un ácido sulfónico anhidro.

El control del porcentaje de agua (v/v) en el medio de reacción se puede efectuar mediante medición por el método de Karl-Fischer.

En una realización de la presente invención, se proporciona un procedimiento para la obtención de fosfomicina trometamol (X) que comprende la reacción en un disolvente C₁₋₄alcohólico de una monosal de fenetilamina fosfomicina (I) con trometamol (II) y un ácido sulfónico R¹-SO₃H en donde R¹ es un grupo C₁₋₆alquilo o un fenilo opcionalmente sustituido con uno, dos, o tres grupos C₁₋₆alquilo; caracterizado en que la proporción de C₁₋₄alcohol respecto del agua en el medio de reacción oscila entre 0.004:1 y un 0.008:1.

En el procedimiento de la presente invención se consigue por diversos métodos reducir el porcentaje de agua en la reacción consiguiendo un producto dentro de especificaciones con un elevado rendimiento. Se consigue además obtener un producto con un contenido de sustancias relacionadas muy por debajo de los límites establecidos, por ejemplo con un contenido en fenetilamina y ácido sulfónico por debajo de 0,01%. Además con este procedimiento se utiliza un volumen de reacción muy inferior al descrito en el estado de la técnica, a un nivel inferior del 50% de disolventes, lo que redunda de una manera radical en el coste del producto, una limitación muy significativa para su comercialización en estos momentos.

En una realización de la presente invención, el producto crudo obtenido (X) se deja cristalizar a alta temperatura en el disolvente C₁₋₄alcohólico definido anteriormente y preferiblemente en reposo, lo que permite la obtención de un producto más cristalino de elevada densidad aparente y más estable, características que facilitan la preparación posterior de la forma galénica. Mediante la utilización en el proceso de una mezcla de alcoholes de bajo peso molecular se consigue la cristalización selectiva de la fosfomicina trometamol en el medio de reacción con un elevado rendimiento.

En una realización de la presente invención, el producto crudo cristalizado (X) es sometido a una o varias purificaciones mediante el lavado a aproximadamente 40°C y recristalización posterior. La purificación y cristalización del producto (X) se producen a una temperatura elevada, preferiblemente entre 40 y 60°C. El tiempo de reposo es de varias horas, entre 5 y 24 horas, preferiblemente entre 5 y 12 horas.

En otra realización de la presente invención, se procede a una o más recristalizaciones del producto (X) en un disolvente C₁₋₄alcohólico, preferiblemente en una mezcla de metanol-etanol-isopropanol. También preferiblemente, el inicio de cristalización se produce a una temperatura elevada, por ejemplo entre 45 y 65°C.

En otra realización de la presente invención, el producto obtenido (X) se somete a secado a una temperatura entre 20 y 60°C, preferiblemente entre 30 y 50°C, más preferiblemente entre 35 y 40°C. El secado puede por ejemplo realizarse en una estufa de vacío o un secador biconico al vacío.

En una realización de la presente invención, el procedimiento incorpora el control de la presencia del producto (X), de fenetilamina, de fosfomicina, de trometamol, de ácido sulfónico R¹-SO₃H, de disolvente C₁₋₄alcohólico, o de impurezas (por ejemplo las impurezas A, B, C, D) en el medio de reacción. Este control de la presencia de los analitos descritos puede realizarse en las diferentes etapas del proceso, por ejemplo inmediatamente antes o después de la reacción en un disolvente C₁₋₄alcohólico de una monosal de fenetilamina fosfomicina (I) con trometamol (II) y un ácido sulfónico R¹-SO₃H; inmediatamente antes o después, opcionalmente incluyendo el tiempo de reposo, de la primera o sucesivas (re)cristalizaciones del producto (X); inmediatamente antes o después de la primera o sucesivas purificaciones del producto (X); inmediatamente antes o después del secado del producto obtenido (X).

El control de la presencia del producto (X), de fenetilamina, de fosfomicina, de trometamol, de ácido sulfónico R¹-SO₃H, de disolvente C₁₋₄alcohólico, o de impurezas (por ejemplo las impurezas A, B, C, D) puede realizarse mediante HPLC y absorbancia con detector de UV para ver el contenido de fenetilamina y ácido sulfónico y HPLC con detector de índice de refracción para ver el contenido de las impurezas señaladas en la Farmacopea europea. En ambas determinaciones se utiliza en la HPLC el mismo tipo de columna como fase estacionaria: aminopropylsilil silica gel for chromatography R (5um) y también la misma fase móvil según indica la monografía de la EU Pharmacopoeia, lo único que varía es el detector: refractómetro para las impurezas A, B, C,D y absorbancia UV para la detección de la fenetilamina y el ácido sulfónico que se cuantifican por comparación con soluciones patrón a una longitud de onda de 254 nm.

El contenido de productos que intervienen en la síntesis debe estar preferiblemente debajo del 0,3%.

En una realización preferible de la presente invención, el procedimiento incorpora un análisis para comprobar una presencia aceptable de fenetilamina en la mezcla final de producto que comprende el producto (X). Para el uso farmacéutico de la fosfomicina trometamol, la cantidad de fenetilamina debe estar por debajo de los límites aceptados en las Farmacopeas. El análisis cuantitativo de fenetilamina puede realizarse mediante HPLC (high performance liquid chromatography) y detector de UV (ultravioleta) comparando el resultado obtenido con una solución patrón.

ES 2 345 591 B1

En una realización preferible de la presente invención, el procedimiento incorpora un análisis para comprobar una presencia aceptable de ácido sulfónico en la mezcla final de producto que comprende el producto (X). Para el uso farmacéutico de la fosfomicina trometamol, la cantidad de ácido sulfónico debe estar por debajo de los límites aceptados en las Farmacopeas. El análisis cuantitativo de ácido sulfónico puede realizarse mediante HPLC y detector de UV comparando el resultado obtenido con una solución patrón.

En una realización preferible de la presente invención, el procedimiento incorpora un análisis para comprobar una presencia aceptable de impurezas A, B, C, o D en la mezcla final de producto que comprende el producto (X). Para el uso farmacéutico de la fosfomicina trometamol, la cantidad de impurezas A, B, C, o D debe estar por debajo de los límites aceptados en las Farmacopeas: 0,3% para cada una de las impurezas A y B; 0,1% para cada una de las impurezas C y D. El análisis cuantitativo de las impurezas A, B, C, o D puede realizarse mediante el método descrito por la Farmacopea Europea 5.4 incorporado aquí expresamente. Dicho método analítico se basa en la cromatografía líquida empleando una columna con una fase estacionaria de aminopropilsilil silica gel y de tamaño de 0.25 m de longitud y un diámetro de 4,6 mm. El instrumento de detección es preferiblemente un refractómetro diferencial a una temperatura aproximada de 35°C. Se inyectan 10 µl de cada una de las disoluciones blanco (que es la fase móvil), la disolución test y las disoluciones de referencia o patrón a un caudal de 1,0 ml por minuto.

La fase móvil puede ser una solución de 10,89 g/L de fosfato potásico dihidrogenado *R* en agua para cromatografía *R*. Para la disolución test se disuelven 0,600 g de la sustancia a analizar en la fase móvil y se diluye a 5,0 ml con la fase móvil. Las disoluciones de referencia o patrón pueden ser:

- (a) se disuelven 0,600 g de fosfomicina trometamol *CRS* en la fase móvil y se diluye a 5,0 ml con la fase móvil;
- (b) se diluye 1,0 ml de la solución test a 100,0 ml con la fase móvil. Se diluyen 3,0 ml de esta solución a 10,0 ml con la fase móvil;
- (c) se mojan 0,3 g de la sustancia a analizar con 60 µl de agua *R* y se calienta en un horno a 60°C durante 24 horas. Se disuelve el residuo en la fase móvil y se diluye a 20,0 ml con la fase móvil (solución A). Se disuelve 0,6 g de la sustancia a analizar en la solución A y se diluye a 5,0 ml con la misma solución (degradación *in situ* para obtener las impurezas A, B, C, y D).

Así, en una realización preferible de la presente invención, el procedimiento incorpora un análisis cuantitativo del contenido de impurezas A, B, C, o D en el producto obtenido, mediante el uso de cromatografía líquida.

Se acompañan unos ejemplos en los que a título no limitativo se representa un caso práctico de realización de la invención.

Ejemplos

Ejemplo 1

En un reactor de 3000 litros de acero inoxidable provisto de: Agitador tipo áncora de velocidad variable entre 10 y 40 rpm, columna de destilación y colector, camisa de calefacción/enfriamiento por agua, entrada de nitrógeno seco, se añade:

Una mezcla de etanol/isopropanol 40/60 (disolvente industrial llamado mostanol) con un contenido en agua inferior a 0,05% (1000 litros).

Trometamol 45 kg.

Se calienta alrededor de 60°C y añade ácido p-toluensulfónico monohidratado 70 kg.

Agita a esta temperatura hasta disolución.

Se filtra esta solución en caliente.

Luego se sigue calentando hasta que empieza a destilar 79-80°C.

Se recogen unos 100 litros de destilado. Se hace un control del contenido en agua del destilado. Los primeros litros contienen alrededor de un 2- 2,5% de agua. Los últimos litros 0,7-0,9%.

El contenido del reactor, terminada esta operación tiene un contenido de agua de entre el 0,6 al 0,7%.

Se deja que la temperatura descienda a 68°C.

ES 2 345 591 B1

Añaden 100 kg de Fosfomicina Fenetilamina (FF).

Se disuelve rápidamente y la temperatura queda alrededor de 60°C.

5 Se agita a 30 rpm y deja que la temperatura baje lentamente.

Al cabo de entre 20-30 minutos el producto empieza a cristalizar.

10 Se detiene el agitador y deja que enfríe durante 5 horas agitando 30 segundos cada media hora para homogeneizar la temperatura y evitar la cristalización en las paredes del reactor. Se consigue así un cristal grande y estable. Se enfría finalmente a 20°C.

Se centrifuga el contenido del reactor pasando nitrógeno tanto por el reactor como por la centrífuga.

15 Se lava en centrífuga con 40 litros de mostanol*.

Escurre bien y el sólido se pesa tal cual: 100-110 kg con un porcentaje de un 10%- 15% de solvente.

20 En un reactor de 1000 litros provisto de agitación tipo áncora, camisa de calefacción y entrada de nitrógeno se añaden 300 litros de mostanol* que calientan a 40°C.

Se añade el producto sólido obtenido en la centrífuga y agita durante media hora.

25 Deja enfriar a 20°C y vuelve a centrifugar.

Recristalización: En el reactor de 1000 litros se ponen 200 litros de metanol, se calientan a 60°C y se la añaden los 100 kg de producto FT crudo y lavado obtenido.

30 Se disuelve completamente. Se filtra en caliente a través de filtro de prensa precalentado previamente pasando metanol caliente y se recoge en otro reactor de 1000 litros de características similares.

A parte se ha calentado mostanol* 200 litros a 60°C.

35 Se añade el mostanol caliente a la solución metanólica de FT y deja cristalizar.

Al cabo de 10-20 minutos empieza a cristalizar a 50-55°C.

40 Deja enfriar lentamente y con agitación intermitente.

Centrifuga al cabo de 5- 8 horas a 17-25°C.

Lava en centrífuga con etanol absoluto 30 litros.

45 Se obtienen 90-100 kg de producto con un 10-15 de disolvente.

El producto se seca en estufa de vacío a 40°C.

50 En 2-3 horas esta el producto seco y con una humedad inferior al 0,2%.

Rendimiento 70- 80 kg de producto puro que cumple con la EP y con un contenido de fenetilamina y ácido toluen sulfónico inferior al 0,03%.El contenido de ambos productos se analiza por HPLC y absorbancia UV referenciado a un patrón.

55 Ejemplo 2

60 En un reactor de 3000 litros de acero inoxidable provisto de: Agitador tipo áncora de velocidad variable entre 10 y 40 rpm, columna de destilación y colector, camisa de calefacción/enfriamiento por agua, entrada de nitrógeno seco, se añade:

Una mezcla de etanol/isopropanol 40/60 (disolvente industrial llamado mostanol) con un contenido en agua inferior a 0,05%: 800 litros.

65 Trometamol 45 kg.

Se calienta alrededor de 50°C.

ES 2 345 591 B1

Añade lentamente a través de un depósito adicionador ácido p-toluensulfónico (anhidrido por eliminación de la molécula de agua por destilación con heptano) que se mantiene anhidro y en estado líquido bajo una capa de heptano: 63 kg.

5 Agita a esta temperatura no dejando sobrepasar los 60°C.

Se filtra esta solución en caliente.

Luego se sigue calentando hasta 65-70°C.

10 Se deja que la temperatura se estabilice alrededor de 68°C.

Añaden 100 kg de FF.

15 Se disuelve rápidamente y la temperatura queda alrededor de 60°C.

Se agita a 30 rpm y deja que la temperatura baje lentamente.

Al cabo de 5 minutos el producto empieza a cristalizar.

20 Se detiene el agitador y deja que enfríe muy lentamente durante 5-10 horas agitando 30 segundos cada media hora para homogeneizar la temperatura y evitar la cristalización en las paredes del reactor. Se consigue así un cristal grande y estable.

25 Se centrifuga el contenido del reactor a 20°C pasando nitrógeno tanto por el reactor como por la centrífuga.

Se lava en centrífuga con 40 litros de mostanol*.

Escurre bien y el sólido se pesa tal cual: 100-110 kg con un porcentaje de un 10% de solvente.

30 En un reactor de 1000 litros provisto de agitación tipo áncora, camisa de calefacción y entrada de nitrógeno se añaden 300 litros de mostanol* que calientan a 40°C.

Se añade el producto sólido obtenido en la centrífuga y agita durante media hora.

35 Deja enfriar a 20°C y vuelve a centrifugar.

40 Recristalización: En el reactor de 1000 litros se ponen 200 litros de metanol, se calientan a 60°C y se la añaden los 100 kg de producto FT obtenido crudo y lavado.

Se disuelve completamente. Se filtra en caliente como en el ejemplo 1 y recoge en otro reactor de 1000 litros de características similares.

45 A parte se ha calentado mostanol* 200 litros a 60°C.

Se añade el mostanol caliente a la solución metanólica de FT y deja cristalizar.

Al cabo de 10-20 minutos empieza a cristalizar a 50-55°C.

50 Deja enfriar lentamente y con agitación intermitente.

Centrifuga al cabo de 5-10 horas a 20°C.

55 Lava en centrífuga dos veces con etanol absoluto 30 litros.

Se obtienen 90-100 kg de producto con un 10-15 de disolvente.

El producto se seca en estufa de vacío a 40°C o en un secador biconico al vacío.

60 En 2-3 horas esta el producto seco y con una humedad inferior al 0,2%.

65 Rendimiento 75- 80 kg de producto puro que cumple con la EP y con un contenido de fenetilamina y ácido toluensulfónico inferior al 0,03%. El contenido de ambos productos se controla mediante HPLC y absorbancia UV referido a un patrón establecido.

En todos los casos durante las operaciones de descarga de reactores, centrifugado y descarga de centrífuga se trabaja en corriente de nitrógeno y con una humedad ambiente controlada por debajo del 30%.

ES 2 345 591 B1

Tanto en la reacción como en el lavado y la cristalización se pasa una corriente de nitrógeno por el reactor.

Se adjuntan las fórmulas de las reacciones de obtención así como las de degradación del producto para producir sustancias relacionadas.

5

Se adjunta también el esquema de la planta de producción.

10

15

20

25

30

35

40

45

50

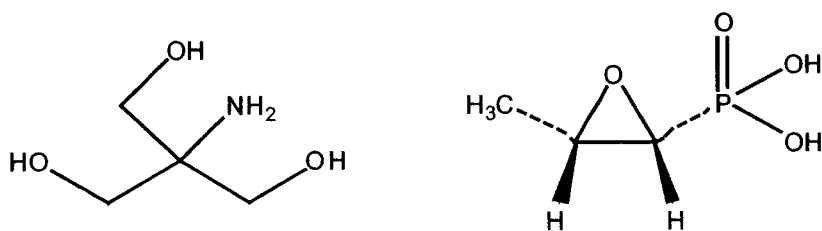
55

60

65

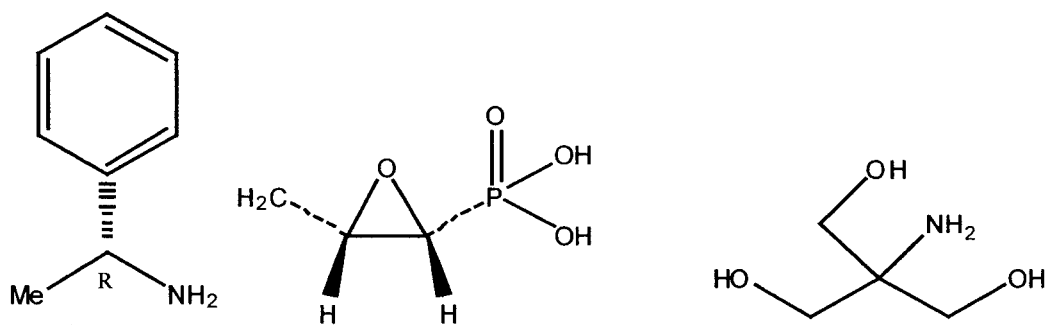
REIVINDICACIONES

1. Procedimiento para la obtención de fosfomicina trometamol (X)



(X)

que comprende la reacción en un disolvente C₁₋₄alcohólico de una monosal de fenetilamina fosfomicina (I) con trometamol (II)



(I)

(II)

y un ácido sulfónico R¹-SO₃H en donde R¹ es un grupo C₁₋₆alquilo o un fenilo opcionalmente sustituido con uno, dos, o tres grupos C₁₋₆alquilo;

caracterizado en que el medio de reacción comprende un contenido de agua entre 0,4 y el 0,8% (v/v) relativo al volumen total del medio de reacción.

2. Procedimiento según la reivindicación 1, en donde el medio de reacción se destila hasta un 8%-15% del volumen inicial.

3. Procedimiento según cualesquiera de las reivindicaciones 1-2, en donde el ácido sulfónico es un ácido sulfónico anhidro.

4. Procedimiento según la reivindicación 3, en donde el ácido sulfónico anhidro es el ácido p-toluensulfónico anhidro.

5. Procedimiento según cualesquiera de las reivindicaciones 1-4, en donde el disolvente C₁₋₄alcohólico es una mezcla de disolventes C₁₋₄alcohólicos.

6. Procedimiento para la obtención de fosfomicina trometamol (X) que comprende la reacción en un disolvente C₁₋₄alcohólico de una monosal de fenetilamina fosfomicina (I) con trometamol (II) y un ácido sulfónico R¹-SO₃H en donde R¹ es un grupo C₁₋₆alquilo o un fenilo opcionalmente sustituido con uno, dos, o tres grupos C₁₋₆alquilo; **caracterizado** en que la proporción de C₁₋₄alcohol respecto del agua en el medio de reacción oscila entre 0,005:1 y un 0,008:1.

7. Procedimiento según cualesquiera de las reivindicaciones 1-6, en donde el disolvente C₁₋₄alcohólico es el metanol.

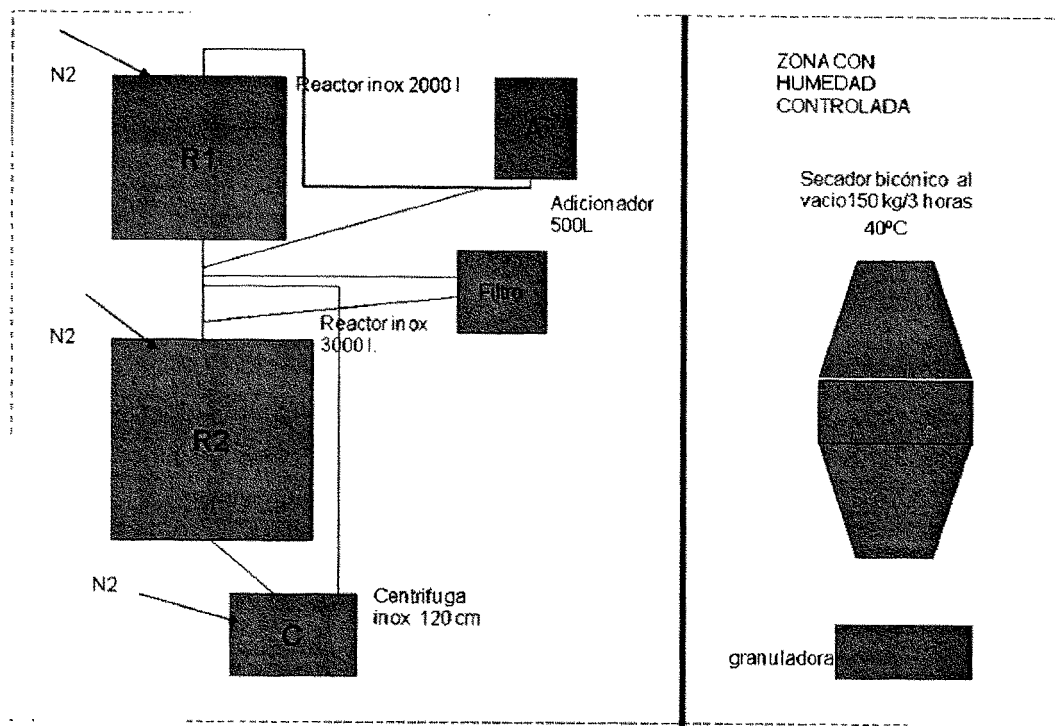
8. Procedimiento según cualesquiera de las reivindicaciones 1-7, en donde se determina cuantitativamente el contenido de fenetilamina en el producto obtenido mediante HPLC y detector de UV comparando el resultado obtenido con una solución patrón.

ES 2 345 591 B1

9. Procedimiento según cualesquiera de las reivindicaciones 1-7 en donde se determina cuantitativamente el contenido de ácido sulfónico en el producto obtenido mediante HPLC y detector UV comparando el resultado obtenido con una solución patrón.

10. Procedimiento según cualesquiera de las reivindicaciones 1-7 en donde se determina cuantitativamente el contenido de impurezas A, B, C, o D en el producto obtenido mediante cromatografía líquida, en donde A es el ácido (1,2-dihidroxiopropil)fosfónico, B es el ácido [2-[2-amino-3-hidroxi-2-(hidroximetil)propoxi]-1-hidroxiopropil]fosfónico, C es el 2-amino-3-hidroxi-2-(hidroximetil)propil dihidrógeno fosfato y D es el ácido [2-[[[2-[2-amino-3-hidroxi-2-(hidroximetil)propoxi]-1-hidroxiopropil]-hidroxifosforil]oxi]-1-hidroxiopropil]fosfónico.

Figura 1





OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

⑪ ES 2 345 591

⑫ Nº de solicitud: 200900661

⑬ Fecha de presentación de la solicitud: 10.03.2009

⑭ Fecha de prioridad:

INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TÉCNICA

⑮ Int. Cl.: Ver hoja adicional

DOCUMENTOS RELEVANTES

Categoría	⑯ Documentos citados	Reivindicaciones afectadas
X	ES 511527 A1 (COMPAÑIA ESPAÑOLA DE LA PENICILINA Y ANTIBIOTICOS, S.A.) 01.11.1983, página 7, ejemplo 2; páginas 11 y 12, reivindicaciones 1 y 2.	1,5-10
X	MX 06006480 A (INTERQUIM, S.A. DE C.V.) 30.01.2007, página 4, líneas 8-24; páginas 9 y 10, reivindicaciones 1-4.	1,5-10
A	EP 0027597 B1 (ZAMBON S.P.A.) 29.04.1981, página 3, ejemplo.	1-10
A	EP 1762573 A1 (INTERQUIM S.A. DE C.V.) 14.03.2007, párrafos 9-13; ejemplo.	1-10

Categoría de los documentos citados

X: de particular relevancia

Y: de particular relevancia combinado con otro/s de la misma categoría

A: refleja el estado de la técnica

O: referido a divulgación no escrita

P: publicado entre la fecha de prioridad y la de presentación de la solicitud

E: documento anterior, pero publicado después de la fecha de presentación de la solicitud

El presente informe ha sido realizado

☒ para todas las reivindicaciones

☐ para las reivindicaciones nº:

Fecha de realización del informe

07.09.2010

Examinador

N. Martín Laso

Página

1/4

CLASIFICACIÓN DEL OBJETO DE LA SOLICITUD

C07F 9/38 (2006.01)

C07F 9/655 (2006.01)

A61K 31/665 (2006.01)

A61P 31/04 (2006.01)

Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de los símbolos de clasificación)

C07F, A61K

Bases de datos electrónicas consultadas durante la búsqueda (nombre de la base de datos y, si es posible, términos de búsqueda utilizados)

INVENES, EPODOC, WPI, XPESP, NPL, BIOSIS, REGISTRY, HCAPLUS.

Fecha de Realización de la Opinión Escrita: 07.09.2010

Declaración

Novedad (Art. 6.1 LP 11/1986)	Reivindicaciones	2-4	SÍ
	Reivindicaciones	1,5-10	NO
Actividad inventiva (Art. 8.1 LP 11/1986)	Reivindicaciones	2-4	SÍ
	Reivindicaciones	1,5-10	NO

Se considera que la solicitud cumple con el requisito de **aplicación industrial**. Este requisito fue evaluado durante la fase de examen formal y técnico de la solicitud (Artículo 31.2 Ley 11/1986).

Base de la Opinión:

La presente opinión se ha realizado sobre la base de la solicitud de patente tal y como ha sido publicada.

1. Documentos considerados:

A continuación se relacionan los documentos pertenecientes al estado de la técnica tomados en consideración para la realización de esta opinión.

Documento	Número Publicación o Identificación	Fecha Publicación
D01	ES 511527 A1	01-11-1983
D02	MX 06006480 A	30-01-2007

2. Declaración motivada según los artículos 29.6 y 29.7 del Reglamento de ejecución de la Ley 11/1986, de 20 de marzo, de patentes sobre la novedad y la actividad inventiva; citas y explicaciones en apoyo de esta declaración

La solicitud se refiere a un procedimiento para la obtención de fosfomicina trometamol mediante la reacción en un medio alcohólico de la sal fenetilamina fosfomicina con trometamol en presencia de un ácido sulfónico y en el que el contenido en agua en el medio de reacción esté comprendido entre el 0,4 y el 0,8 % (v/v).

Novedad (Art. 6.1 LP11/1986):

El documento D01 divulga un procedimiento para la obtención de fosfomicina trometamol en el que se hace reaccionar la sal fenetilamina fosfomicina con trometamol y ácido p-toluensulfónico (página 7, ejemplo 2). Como disolvente se utiliza metanol o bien una mezcla de alcoholes de cadena lineal o ramificada C1-C5, empleándose concentraciones bajas de reactivos en el medio de reacción (páginas 11 y 12, reivindicaciones 1 y 2).

El documento D02 divulga un procedimiento para la obtención de fosfomicina trometamol que comprende la reacción de fenetilamina fosfomicina con una disolución de trometamol y ácido metansulfónico en una mezcla de metanol-ácido acético. Al medio de reacción se adiciona posteriormente isopropanol para precipitar la fosfomicina trometamol, la cual posee un nivel de impurezas inferior al 0,5 % (página 4, líneas 8-24; páginas 9 y 10, reivindicaciones 1-4).

La invención tal y como está definida en las reivindicaciones 1 y 5-10 de la solicitud deriva directamente de lo divulgado en cualquiera de los documentos D01 o D02 considerados por separado, por lo tanto carece de novedad (Art. 6.1 LP 11/1986).

Sin embargo, no se han encontrado en el estado de la técnica documentos que, solos o en combinación, divulguen o dirijan al experto en la materia hacia un procedimiento para la obtención de fosfomicina trometamol mediante reacción de la sal fenetilamina fosfomicina con trometamol y un ácido sulfónico, en el que el medio de reacción se destile parcialmente para la eliminación de agua, ni en el que se utilice como reactivo un ácido sulfónico anhidro, características que conducen a un procedimiento de rendimiento mejorado y en el que la fosfomicina trometamol obtenida posee un grado de pureza y estabilidad aceptable.

Por lo tanto, la invención definida en las reivindicaciones 2-4 de la solicitud es nueva y posee actividad inventiva (Art.6.1 y 8.1 LP 11/1986).