



NUMERO DE PUBLICATION : 1002775A3

NUMERO DE DEPOT : 9000747

MINISTERE DES AFFAIRES ECONOMIQUES

Classif. Internat.: C07F A61K

Date de délivrance : 04 Juin 1991

**Le Ministre des Affaires Economiques,**

Vu la Convention de Paris du 20 Mars 1883 pour la Protection de la propriété industrielle;

Vu la loi du 28 Mars 1984 sur les brevets d' invention, notamment l' article 22;

Vu l' arrêté royal du 2 Décembre 1986 relatif à la demande, à la délivrance et au maintien en vigueur des brevets d' invention, notamment l' article 28;

Vu le procès verbal dressé le 26 Juillet 1990 à 15h00 à l' Office de la Propriété Industrielle.

**ARRETE :**

ARTICLE 1.- Il est délivré à : ZAMBON GROUP S.p.A.  
via della Chimica 9, 36100 VICENZA(ITALIE)

représenté(e)s par : VOSSWINKEL Philippe, BUREAU GEVERS S.A., Rue de  
Livourne 7 - B-1050 BRUXELLES.

un brevet d' invention d' une durée de 20 ans, sous réserve du paiement des taxes annuelles, pour : (2R,CIS)-1,2-EPOXYPROPYL-PHOSPHONATE DE MONO-(2-AMONIUM-2-HYDROXYMETHYL-1,3-PROPANEDIOL) AYANT DES CARACTERISTIQUES AMELIOREES DE STABILITE, SON PROCEDE DE PREPARATION ET COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES LE CONTENANT.

INVENTEUR(S) : Tentorio Dario, via XXIV Maggio 26, 22060 VIGANO(CO) (IT);Castaldi Graziano, via Livia Gallina 5, 28072 Briona (NO) (IT);Giordano Claudio, via Ambrosini 1, 20052 Monza (MI) (IT);Pozzi Franco, via Jacopo Rezia 11, 22100 Como (IT)

Priorité(s) 27.07.89 IT ITA 2134089

ARTICLE 2.- Ce brevet est délivré sans examen préalable de la brevetabilité de l' invention, sans garantie du mérite de l' invention ou de l' exactitude de la description de celle-ci et aux risques et périls du(des) demandeur(s).

Bruxelles, le 04 Juin 1991  
PAR DELEGATION SPECIALE :

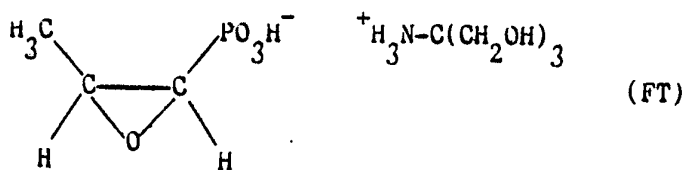
WILDT S. L.  
Directeur

(2R,cis)-1,2-époxypropyl-phosphonate de mono-(2-ammonium-2-hydroxyméthyl-1,3-propanediol) ayant des caractéristiques améliorées de stabilité, son procédé de préparation et compositions pharmaceutiques le contenant.

La présente invention concerne le composé (2R,cis)-1,2-époxypropyl-phosphonate de mono-(2-ammonium-2-hydroxyméthyl-1,3-propanediol) avec de nouvelles caractéristiques physico-chimiques, ainsi que son  
 5 procédé de préparation et des compositions pharmaceutiques le contenant en tant qu'ingrédient actif.

Le composé mentionné ci-dessus (désigné ci-après par l'abréviation FT) est le mono-sel du trihydroxyméthyl-aminométhane (THAM) et de l'acide (2R,cis)-1,2-époxypropyl-phosphonique, composé doué d'une activité  
 10 antibiotique et connu sous le nom de Fosfomycine (Merck Index, Edition X, page 607, N° 4137).

Le composé FT de formule



15 a été décrit pour la première fois dans le brevet européen n° 0 027 597 (Zambon S.p.A), il a été mis au point pour le traitement monodose des infections des voies urinaires et il est commercialisé en Italie sous la marque "Monuril" qui distingue une forme  
 20 pharmaceutique consistant en granulés solubles dans l'eau.

Le procédé de préparation de FT décrit dans le brevet européen N° 0 027 597 consiste à faire réagir le  
 25 (2R,cis)-1,2-époxypropyl-phosphonate de bis-(2-ammonium-2-hydroxyméthyl-1,3-propanediol) (c'est-à-dire le bis-

sel de THAM et de Fosfomycine) avec l'acide p-toluènesulfonique dans l'éthanol.

Le bis-sel de THAM et de Fosfomycine est décrit dans le brevet britannique N° 2 025 975 ou dans le brevet américain N° 4 727 065, l'un et l'autre au nom de Zambon S.p.A.

Le composé FT préparé suivant le brevet européen n° 0 027 597 présente les caractéristiques suivantes (voir l'exemple 2):

10           point de fusion       : 114-116°C (113-116)  
              pH                       : 3,77 (3,6-3,8)  
              surface spécifique : 1,72 m<sup>2</sup>/g (1,0-2,9).

Les valeurs rapportées ci-dessus sont celles d'un échantillon choisi comme échantillon standard (Référence A) et les valeurs entre parenthèses montrent les variations minimale et maximale des paramètres de 5 préparations identiques.

Le brevet espagnol N° 511 527 (Compania Espanola de la Penecilina y Antibioticos S.A.) concerne spécifiquement un procédé de préparation du mono-sel de THAM et de Fosfomycine (FT) ainsi que du bis-sel de THAM et de Fosfomycine.

Ce procédé de préparation de FT consiste à faire réagir dans un milieu alcoolique le mono-sel de (+)-alpha-phénéthylamine et de Fosfomycine avec THAM et un acide sulfonique dans les proportions molaires 1:1:1. Lorsque le bis-sel de THAM et de Fosfomycine est désiré, les trois composés sus-indiqués sont utilisés dans les proportions 1:2:1.

30           Le composé FT préparé suivant le brevet espagnol n° 511 527 présente les caractéristiques suivantes (voir l'exemple 3) :

              point de fusion       : 120-122°C (118-122)  
              pH                       : 3,8 (3,7-3,9)  
35           surface spécifique : 0,88 m<sup>2</sup>/g (0,85-1,25).

Les valeurs rapportées ci-dessus sont celles d'un échantillon choisi comme échantillon standard (Référence B) et les valeurs entre parenthèse indiquent les variations minimale et maximale des paramètres de 5 préparations identiques.

Les brevets U.S. 3 641 063 et U.S. 3 914 231 au nom de Merck décrivent la Fosfomycine et ses sels ainsi que la purification du produit obtenu par des procédés de fermentation.

10 Dans l'exemple 7 de U.S. 3 641 063 et dans l'exemple 11 de U.S. 3 914 231, qui sont identiques, est décrit un procédé de purification du sel de sodium de Fosfomycine consistant en trois purifications successives par chromatographie.

15 Dans la première purification, le sel de sodium de Fosfomycine est élué sur une résine échangeuse d'ions au moyen d'un tampon consistant en une solution aqueuse de THAM.

20 La demanderesse a vérifié que l'éluat sortant de la colonne de chromatographie contient THAM et de la Fosfomycine dans le rapport en poids 350:1 et elle a vérifié par spectroscopie de masse qu'il n'y a pas de FT dans le mélange.

25 Par conséquent, si l'on désirait préparer FT avant la présente invention, il était possible d'utiliser le procédé décrit dans le brevet européen n° 0 027 597 qui fournit FT ayant les caractéristiques de la Référence A sus-indiquée ou d'utiliser le procédé décrit dans le brevet espagnol n° 511 527 qui fournit FT ayant les  
30 caractéristiques de la Référence B sus-indiquée.

La Fosfomycine est une molécule relativement peu stable principalement à cause de l'ouverture aisée de l'époxyde, et cette molécule est sensible à la fois à l'humidité et à la température.

35 Cette instabilité existe également pour le mono-sel formé avec THAM et préparé suivant soit le brevet

européen n° 0 027 597 (Réf. A) soit suivant le brevet  
espagnol n° 511 527 (Réf. B), ce qui rend nécessaire  
d'avoir recours à des précautions onéreuses et  
inconfortables pour le stockage de l'ingrédient actif  
5 (récipient scellé et contenant des desséchants), pour sa  
transformation en produits finis pharmaceutiques  
(opérations effectuées en atmosphère contrôlée avec une  
humidité relative inférieure à 25%) ainsi que pour la  
stabilité des produits finis pharmaceutiques. Ceci est  
10 particulièrement vrai pour les formes pharmaceutiques  
solides telles que le "Monuril" dont la stabilité sous  
forme de granulés est limitée à deux ans.

La demanderesse a maintenant trouvé de façon  
surprenante un nouveau procédé de préparation de FT, qui  
15 fournit le produit avec des caractéristiques physico-  
chimiques différentes de celles du FT obtenu par les  
méthodes antérieurement connues et avec des  
caractéristiques améliorées de stabilité permettant un  
meilleur stockage de l'ingrédient actif, un traitement  
20 plus facile de la substance pour la préparation des  
formes pharmaceutiques et une stabilité améliorée des  
granulés préparés à partir de l'ingrédient actif.

Le nouveau procédé, qui est l'un des objets de la  
présente invention, consiste à préparer dans un  
25 réacteur, à une température comprise entre 15 et 50°C,  
une solution méthanolique de (2R,cis)-1,2-époxypropyl-  
phosphonate de bis-(2-ammonium-2-hydroxyméthyl-1,3-  
propanediol) (c'est-à-dire du bis-sel de THAM et de  
Fosfomycine), d'une quantité équimoléculaire d'acide  
30 méthanesulfonique, d'une quantité équimoléculaire de  
(2R,cis)-1,2-époxypropyl-phosphonate de mono-(+)-alpha-  
phénéthylammonium (c'est-à-dire le mono-sel de  
phénéthylamine et de Fosfomycine) et d'une quantité de  
trihydroxyméthyl-aminométhane (THAM) égale à 2-3% en  
35 moles, par rapport à la quantité de THAM contenue dans  
le bis-sel de THAM et de Fosfomycine, après quoi la

solution est diluée avec de l'éthanol en des quantités comprises entre 4:1 et 10:1 par rapport au volume de la solution, puis elle est refroidie à environ 0°C sous une agitation lente caractérisée par les paramètres suivants:

5

- rapport de la longueur de l'agitateur à ancre au diamètre du réacteur supérieur à 0,7
- puissance spécifique inférieure à 0,25 kw/m<sup>3</sup>.

On recueille le précipité qui est le produit désiré.

10

Pour obtenir la cristallisation, on ensemence de préférence en ajoutant une petite quantité de FT.

Le rendement est d'environ 75% de FT pur.

15

Les liqueurs-mères peuvent être réutilisées telles quelles ou bien l'on peut, à partir de ces liqueurs, récupérer le bis-sel de THAM et de Fosfomycine en ajoutant une quantité équimoléculaire de THAM par rapport au FT non-précipité. On réutilise le bis-sel ainsi obtenu.

20

Le procédé décrit ci-dessus fournit du FT, qui est un objet de la présente invention, ayant les caractéristiques suivantes :

point de fusion : 122-124°C

pH : compris entre 4,0 et 5,0

surface spécifique : comprise entre 0,2 et 0,5 m<sup>2</sup>/g.

25

Ci-après, on désigne par FT\* le produit obtenu par le procédé décrit ci-dessus et ayant les caractéristiques sus-indiquées, afin de le distinguer du produit représenté par l'abréviation générale FT et du FT préparé par le procédé décrit dans le brevet européen n° 0 027 597 (Réf. A) ou par le procédé décrit dans le brevet espagnol n° 511 527 (Réf. B).

30

35

Le procédé de préparation de FT\* est bien reproductible et il est réalisé facilement industriellement en fournissant FT\* avec de bons rendements et une pureté élevée et les caractéristiques chimiques et physiques rapportées ci-dessus sont

toujours ré-obtenues et demeurent toujours dans les gammes de valeurs sus-indiquées.

FT\* ayant lesdites caractéristiques s'avère d'autre part plus stable que FT suivant Réf. A et Réf. B (voir l'exemple 4) à la fois à l'humidité et à la température et, par conséquent, il peut être stocké dans des conditions qui ne sont ni onéreuses ni malcommodes au point de vue industriel.

Grâce aux caractéristiques de FT\*, il est possible de préparer, comme formes pharmaceutiques, des granulés dans des conditions plus simples, moins onéreuses et moins incommodes (voir l'exemple 5).

Les compositions pharmaceutiques ainsi obtenues, qui sont un autre objet de la présente invention, s'avèrent plus stables (voir l'exemple 6) et permettent d'accroître la durée d'efficacité de la composition pharmaceutique qui peut atteindre trois ans à partir de sa préparation, alors qu'une stabilité de deux ans caractérise les granulés contenant du FT suivant la Réf. A présentement commercialisés.

Ainsi, le nouveau procédé décrit ci-dessus permet d'obtenir un produit (FT\*) ayant des caractéristiques chimiques et physiques différentes, doué d'une stabilité améliorée permettant un stockage plus simple et plus commode de l'ingrédient actif, ayant des caractéristiques améliorées pour son traitement, ce qui permet une préparation plus simple et plus commode des formes pharmaceutiques solides, en particulier des granulés, et ayant aussi une stabilité améliorée sous forme de composition pharmaceutique, ce qui permet d'augmenter la durée de validité de celle-ci.

L'homme du métier comprendra la valeur industrielle de ces caractéristiques et leur pertinence.

Les exemples suivants ont pour but de mieux illustrer la présente invention.

## Exemple 1

Préparation du (2R,cis)-1,2-époxypropyl-phosphonate de mono-(2-ammonium-2-hydroxyméthyl-1,3-propnediol (FT\*) suivant la présente invention.

5 A) A un mélange du bis-sel de THAM et de Fosfomycine (10,3 g; 27,07 mmoles), de THAM (0,2 g; 1,65 mmoles) et de méthanol (38 ml), on ajoute en 10 minutes de l'acide méthanesulfonique (2,6 g; 27,08 mmoles).

10 A la fin de l'addition, la température du mélange est de 42-43°C.

Tout en maintenant la température à 42-43°C, on ajoute alors le sel de mono-phénéthylamine et de Fosfomycine (7,5 g; 27,07 mmoles).

15 Lorsque la dissolution est complète, on ajoute de l'éthanol (162 ml) en maintenant la température à 42-43°C. Le mélange est alors agité conformément aux paramètres suivants :

rapport de la longueur de l'agitateur à ancre au diamètre du réacteur : 0,8;

20 puissance appliquée 0,15 kw/m<sup>3</sup>

et on ensemece avec un échantillon de FT (0,02 g).

Le mélange est refroidi lentement à 0°C en 3 heures et il est maintenu à cette température pendant 3 heures.

25 On sépare le précipité par filtration et on le lave avec de l'éthanol (10 ml).

Le produit humide est lavé pendant 15 minutes avec de l'éthanol (25 ml) dans le même réacteur que celui précédemment utilisé et avec la même vitesse d'agitation que celle employée pour la cristallisation.

30 Le produit est filtré, lavé à l'éthanol (10 ml) et séché sous vide à 50°C.

Le produit désiré est ainsi obtenu (10,5 g; 40,54 mmoles, rendement 75%, point de fusion: 122-124°C).

35 Un échantillon du produit est soumis à un test d'évaluation de sa surface spécifique au moyen d'un appareil de mesure de cette caractéristique de la

Société Ströhlein GmbH qui fait appel au procédé d'absorption de l'azote à de basses températures suivant la méthode B.E.T. [J. Am. Chem. Soc., 60, 309, (1938)].

Le test est répété trois fois, fournissant les valeurs suivantes de la surface spécifique : 0,37; 0,36 et 0,36 m<sup>2</sup>/g.

Un échantillon du produit est soumis à un test de détermination du pH au moyen d'un pH-mètre digital Top Tronic équipé d'électrodes de verre combinées Metrohm code 6.0202.000. L'appareil est calibré à 20°C avec des solutions de pH connu (pH 7 et pH 3).

Une solution aqueuse à 5% de FT\* maintenue à 20°C présente un pH de 4,5.

B) La réaction décrite en A) est répétée 9 fois, également à différentes échelles, ce qui fournit des produits FT\* ayant des caractéristiques comprises dans les gammes suivantes de valeurs des paramètres :

point de fusion : 122-124°C

surface spécifique comprise entre 0,2 et 0,5 m<sup>2</sup>/g

pH compris entre 4,0 et 5,0.

#### Exemple 2

Le présent exemple concerne la préparation de FT (Réf. A) suivant le mode opératoire décrit dans le brevet européen N° 0 27 597.

A) Une solution d'acide para-toluènesulfonique monohydraté (52,5 g; 275,10 mmoles) dans de l'éthanol (260 ml) chauffée à 75°C est ajoutée sous agitation à un mélange du bis-sel de THAM et de Fosfomycine (100 g; 262,88 mmoles) et d'éthanol (660 ml) maintenu à 75°C.

On obtient tout d'abord une solution, puis un solide cristallin commence à précipiter, et il est refroidi sous agitation en deux heures à +3°C.

Le précipité est filtré sous vide, lavé avec de l'éthanol absolu (140 ml) à +10°C et séché dans un four sous vide à 40°C.

On obtient ainsi du FT (Réf. A) (53,7 g; 207,3 mmoles, rendement 78,9%, point de fusion 114-116°C).

Un échantillon est soumis aux tests d'évaluation de la surface spécifique et du pH suivant les méthodes décrites dans l'Exemple 1, avec les résultats suivants :

5 surface spécifique : 1,72 m<sup>2</sup>/g (moyenne de 3 tests),  
pH=3,77.

B) La réaction décrite sous A) est répétée 4 fois, ce qui fournit du FT ayant des caractéristiques comprises dans les gammes suivantes de valeurs des paramètres :

10

point de fusion : 113-116°C  
surface spécifique comprise entre 1,0 et 2,9 m<sup>2</sup>/g  
pH compris entre 3,6 et 3,8.

#### Exemple 3

15 Le présent exemple concerne la préparation de FT (Réf. B) suivant le mode opératoire décrit dans l'exemple 2 du brevet espagnol N° 511 527.

A) Après dissolution complète d'un mélange d'acide paratoluènesulfonique monohydraté (38,4 g; 201,87 mmoles), de méthanol (400 ml) et de THAM (23,8 g; 196,69 mmoles), on y ajoute le mono-sel de phénéthylamine et de Fosfomycine (55,4 g; 200 mmoles).

20

Le mélange est agité à 30°C jusqu'à dissolution complète, puis on y ajoute de l'isopropanol (1000 ml) et on le maintient sous agitation pendant 1,5 heures à 20°C. Le mélange est filtré et le précipité est lavé avec un mélange 1:1 de méthanol et d'isopropanol (200 ml).

25

Le précipité est dissous dans du méthanol (200 ml) à 55°C. On y ajoute de l'isopropanol (200 ml) sous agitation et le mélange est refroidi à la température ambiante en 1 heure et est filtré. L'insoluble est lavé avec un mélange 1:1 de méthanol et d'isopropanol (100 ml).

30

35 Le produit est séché dans un four à 50°C sous vide pendant 8 heures.

On obtient ainsi du FT (Réf. B) (39,1 g; 149.1 mmoles, rendement 74,6%, point de fusion 120-122°C).

5 Un échantillon du produit est soumis à l'analyse pour évaluer sa surface spécifique et son pH suivant les méthodes décrites dans l'Exemple 1, avec les résultats suivants :

surface spécifique 0,88 m<sup>2</sup>/g (moyenne de 3 tests),  
pH=3,8.

10 B) La réaction décrite sous A) est répétée 4 fois, ce qui fournit FT avec des caractéristiques comprises dans les gammes suivantes des valeurs des paramètres:

point de fusion : 118-122°C

surface spécifique comprise entre 0,85 et 1,25 m<sup>2</sup>/g

pH compris entre 3,7 et 3,9.

15

#### Exemple 4

Détermination de la stabilité de la matière première FT, comparaison entre FT\*, Réf. A et Réf. B.

#### Mode opératoire général

20 Environ 11 g de chaque produit est placé chaque fois dans un cristalliseur (récipient de cristallisation en verre) ayant un diamètre de 13,5 cm de façon que le fond de chaque cristalliseur soit recouvert d'une couche de produit d'environ 0,5 cm.

25 Les cristalliseurs sont stockés en même temps dans une pièce thermoclimatique réglée à 25°C et à une humidité relative (HR) de 50±5% ou dans une pièce réglée à 25°C et à une HR de 70±5%.

30 Des échantillons sont retirés au début de l'essai et après un intervalle de temps pré-établi (24 heures pour les échantillons stockés à une HR de 50±5% et 6 heures pour ceux stockés à une HR de 70±5%).

Les échantillons sont analysés pour déterminer le titre en Fosfomycine selon les modes opératoires suivants.

Analyse CLHP selon les conditions chromatographiques suivantes :

- appareil Liquid Chromatograph Mod. 1081B équipé d'un détecteur d'indice de réfraction et d'un intégrateur Mod. 3880, l'un et l'autre de la marque Hewlett Packard.
- colonne Nucleosil 10SB, 10  $\mu$ m, 25 cm x 4,6 mm i.d. Alltech (marque)
- température de la colonne 35°C et du détecteur 30°C
- éluant : solution 0,3 M de  $\text{KH}_2\text{PO}_4$
- débit : 1 ml/mn.

On prépare une solution étalon de FT en dissolvant 500 mg de produit dans l'éluant amené à un volume de 20 ml.

Le produit à analyser est dissous dans l'éluant à la concentration de 25 mg/ml.

On injecte 20  $\mu$ l de solution étalon et de solution à analyser, on répète les injections et on établit la moyenne des aires. Dans les conditions décrites ci-dessus, le temps de rétention de la Fosfomycine est d'environ 6 minutes.

Le pourcentage de FT dans l'échantillon ( $T_s$ ) est déterminé par le calcul suivant :

$$\frac{A_s}{A_r} \cdot \frac{P_r}{P_s} \cdot T(\%) = T_s(\%)$$

les symboles ayant les significations suivantes:

$A_s$  = aire correspondant à la solution analysée

$A_r$  = aire correspondant à la solution étalon de référence

$P_r$  = poids (en mg) du FT de référence

$P_s$  = poids (en mg) de l'échantillon.

$T(\%)$  = titre en pourcentage de FT dans l'étalon de référence

La méthode fournit une réponse linéaire dans l'intervalle de concentrations 10-50 mg/ml.

La précision de la méthode pour  $c=25$  mg/ml est exprimée par un coefficient de variation (CV)= $\pm 0,94\%$ .

Les résultats sont rapportés dans le tableau suivant.

Tableau 1 : titre en Fosfomycine de l'échantillon (titre initial = 100%)

Conditions	Réf. A	Réf. B	FT*
24 h, 25°C, 50±5%HR	93,93%	96,84%	98,84%
6 h, 25°C, 70±5%HR	94,6 %	98,82%	100 %

#### Exemple 5

Vitesse de séchage de granulés contenant FT, comparaison entre FT\*, Réf. A et Réf. B.

La production industrielle de compositions pharmaceutiques en granulés comprend une phase dans laquelle l'ingrédient actif est granulé en présence d'eau et une phase dans laquelle le granulé est séché par chauffage afin de réduire sa teneur en eau. Dans le cas d'ingrédients actifs relativement instables à l'humidité et au chauffage, la phase de séchage peut être très critique et si elle se prolonge dans le temps.

Il est par conséquent important, pour un bon traitement d'un ingrédient actif relativement instable, qu'il puisse atteindre en un temps court un degré suffisant de siccité.

Des échantillons de FT\*, Réf. A et Réf. B sont granulés avec de l'eau en des quantités de 12% en poids.

A la fin du procédé de granulation, chaque échantillon contient de l'eau en une quantité de 7% en poids.

Pour la préparation de la forme pharmaceutique finie et pour la stabilité de celle-ci, il est nécessaire que le FT granulé contienne de l'eau en une quantité non supérieure à 0,3%.

Les trois échantillons granulés sont donc séchés à 50°C et toutes les 30 minutes, des échantillons sont retirés en vue d'une évaluation de leurs teneurs en eau.

Au bout de 60 minutes, les granulés préparés à partir de FT\* atteignent la teneur en eau acceptable (0,3%).

Au contraire, les granulés préparés à partir de Réf. A et de Réf. B n'atteignent la teneur en eau de 0,3% qu'après 210 minutes.

#### Exemple 6

5 Stabilité des formes pharmaceutiques constituées par des granulés solubles dans l'eau, comparaison entre FT\*, Réf. A et Réf. B.

En partant des granulés obtenus à partir de FT\*, Réf. A et Réf. B et séchés jusqu'à une teneur en eau de 0,3% en poids, on prépare des compositions pharmaceutiques sous forme de granulés hydrosolubles selon le mode opératoire suivant.

Les granulés tamisés sont additionnés de saccharine, d'arôme orange et mandarine et de saccharose.

15 Après mélange, les ingrédients sont placés dans des sacs en papier-polyéthylène-aluminium-polyéthylène, contenant chacun

	FT	5,631 g
	Saccharine	0,016 g
20	Arôme	0,140 g
	Saccharose	2,213 g

A des fins de comparaison, les sacs préparés comme sus-indiqué, à partir de FT\*, Réf. A et Réf. B, sont stockés dans un environnement conditionné et sont analysés périodiquement pour un contrôle de leur stabilité.

On effectue l'analyse en retirant les granulés des sacs, en les broyant dans un mortier et en pesant une quantité équivalente à environ 500 mg de FT, qui est transférée dans une fiole jaugée de 20 ml et qui est amenée à ce volume avec du  $\text{KH}_2\text{PO}_4$  0,3 M.

On prépare la solution de référence en pesant exactement environ 500 mg de FT de référence que l'on dissout dans une fiole jaugée de 20 ml avec la solution d'éluion.

On effectue une analyse CLHP conformément au mode opératoire décrit dans l'Exemple 4.

5 La précision de la méthode s'est avérée être de 101,1% et elle est exprimée par un coefficient de variation (CV)= $\pm 0,70\%$ .

Les conditions de stockage et les résultats sont rapportés dans le tableau 2 suivant.

Tableau 2: titre en Fosfomycine des granulés solubles dans l'eau (titre initial=100%)

10

Conditions de stockage	Réf. A	Réf. B	FT*
3 mois, 40°C, 20%HR	93,9 %	94,64%	97,27%
12 mois, T et HR ambiantes	96,18%	96,57%	99,6 %
24 mois, T et HR ambiantes	-	95,42%	99,8 %

REVENDEICATIONS

1.- Le (2R,cis)-1,2-époxypropyl-phosphonate de mono-(2-ammonium-2-hydroxyméthyl-1,3-propanediol ayant les caractéristiques physico-chimiques suivantes :

point de fusion : 122-124°C

5 pH : compris entre 4,0 et 5,

surface spécifique : comprise entre 0,2 et 0,5 m<sup>2</sup>/g.

2.- Procédé de préparation de (2R,cis)-1,2-époxypropyl-phosphonate de mono-(2-ammonium-2-hydroxyméthyl-1,3-propanediol), caractérisé en ce que l'on prépare dans un réacteur une solution, dans le méthanol et à une température comprise entre 15 et 50°C, de (2R,cis)-1,2-époxypropyl-phosphonate de bis-(2-ammonium-2-hydroxyméthyl-1,3-propanediol), d'une quantité équimoléculaire d'acide méthanesulfonique, d'une quantité équimoléculaire de (2R,cis)-1,2-époxypropyl-phosphonate de mono-(+)-alpha-phénéthylammonium et d'une quantité de tri-hydroxyméthyl-aminométhane (THAM) égale à 2-3% en moles par rapport à la quantité de THAM contenue dans le bis-sel de THAM et de Fosfomycine, en ce que l'on dilue la solution avec de l'éthanol en des quantités comprises entre 4:1 et 10:1 par rapport au volume de la solution, et en ce que l'on refroidit la solution obtenue à une température d'environ 0°C et sous une agitation lente caractérisée par les paramètres suivants :

- rapport entre la longueur de l'agitateur à ancre et le diamètre du réacteur supérieur à 0,7

- puissance spécifique inférieure à 0,25 kw/m<sup>3</sup>.

3.- Le (2R, cis)-1,2-époxypropyl-phosphonate de mono-(2-ammonium-2-hydroxyméthyl-1,3-propanediol) tel que préparé par le procédé suivant la revendication 2.

4.- Composition pharmaceutique solide contenant comme  
5 ingrédient actif le (2R,cis)-1,2-époxypropyl-phosphonate de mono-(2-ammonium-2-hydroxyméthyl-1,3-propanediol) ayant les caractéristiques suivantes :

point de fusion : 122-124°C

pH : compris entre 4,0 et 5,0

10 surface spécifique : comprise entre 0,2 et 0,5 m<sup>2</sup>/g.

5.- Composition pharmaceutique solide suivant la revendication 4 sous forme de granulés solubles dans l'eau.

6.- Composition pharmaceutique solide contenant le  
15 (2R,cis)-1,2-époxypropyl-phosphonate de mono-(2-ammonium-2-hydroxyméthyl-1,3-propanediol) tel que préparé par le procédé suivant la revendication 2.

7.- Composition pharmaceutique solide suivant la revendication 6 sous forme de granulés solubles dans  
20 l'eau.



Office européen  
des brevets

**RAPPORT DE RECHERCHE**  
établi en vertu de l'article 21 § 1 et 2  
de la loi belge sur les brevets d'invention  
du 28 mars 1984

Numero de la demande  
nationale

BE 9000747  
BO 2495

DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS			
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes	Revendication concernée	CLASSEMENT DE LA DEMANDE (Int. Cl.5)
A, D	EP-A-0 027 597 (ZAMBON S.p.A.) * En entier * -----	1-6	C 07 F 9/655 A 61 K 31/665
			DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHES (Int. Cl.5)
			C 07 F 9/00 A 61 K 31/00
Date d'achèvement de la recherche		Examineur	
10-12-1990		OUSSET J-B.	
CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES			
X : particulièrement pertinent à lui seul		T : théorie ou principe à la base de l'invention	
Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie		E : document de brevet antérieur, mais publié à la date de dépôt ou après cette date	
A : arrière-plan technologique		D : cité dans la demande	
O : divulgation non-écrite		L : cité pour d'autres raisons	
P : document intercalaire		.....	
		& : membre de la même famille, document correspondant	

**ANNEXE AU RAPPORT DE RECHERCHE  
RELATIF A LA DEMANDE DE BREVET BELGE NO.**

BE 9000747  
BO 2495

La présente annexe indique les membres de la famille de brevets relatifs aux documents brevets cités dans le rapport de recherche visé ci-dessus.  
Lesdits membres sont contenus au fichier informatique de l'Office européen des brevets à la date du 14/12/90  
Les renseignements fournis sont donnés à titre indicatif et n'engagent pas la responsabilité de l'Office européen des brevets.

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
EP-A- 0027597	29-04-81	AT-T- 2005	15-12-82
		AU-B- 532089	15-09-83
		AU-A- 6341880	30-04-81
		BE-A- 885756	16-04-81
		CA-A- 1163274	06-03-84
		CH-A- 644613	15-08-84
		FR-A, B 2467856	30-04-81
		GB-A, B 2062640	28-05-81
		JP-A, B, C 56077290	25-06-81
		US-A- 4863908	05-09-89
-----			