

ROYAUME DE BELGIQUE

BREVET D'INVENTION



MINISTERE DES AFFAIRES ECONOMIQUES

NUMERO DE PUBLICATION : 1001209A3

NUMERO DE DEPOT : 8701314

Classif. Internat.: A61K

Date de délivrance : 22 Août 1989

Le Ministre des Affaires Economiques,

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 19 Novembre 1987 à 15h05
à l' Office de la Propriété Industrielle

ARRETE:

ARTICLE 1.- Il est délivré à : SOLVAY & CIE S.A.
rue du Prince Albert 33, 1050 Bruxelles(BELGIQUE)

représenté(e)(s) par : HERMANS Jean-Pierre, SOLVAY & CIE - Département Prop.
Indus., Rue de Ransbeek, 310 - 1120 BRUXELLES.

un brevet d' invention d' une durée de 20 ans, sous réserve du paiement des taxes annuelles, pour : COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES CONTENANT UN DERIVE DE L'ACIDE 3-HYDROXYBUTANOIQUE CHOISI PARMI LES OLIGOMERES DE CET ACIDE ET LES ESTERS DE CET ACIDE OU DE CES OLIGOMERES AVEC DU 1,3-BUTANEDIOL.

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 22 Août 1989
PAR DELEGATION SPECIALE :

D. VANDERGHEYNST
Conseiller-adjoint à l'Office
de la Propriété industrielle

Compositions pharmaceutiques contenant un dérivé
de l'acide 3-hydroxybutanoïque choisi parmi les
oligomères de cet acide et les esters de cet acide
ou de ces oligomères avec du 1,3-butanediol

La présente invention concerne des compositions pharmaceutiques convenant notamment pour l'épuration sanguine, en particulier des solutions de dialyse mises en oeuvre lors de traitements appliqués chez des personnes atteintes d'insuffisance rénale.

5 Un certain nombre de maladies des reins conduisent à une insuffisance rénale chronique, la capacité de concentration de l'urine et les possibilités d'excrétion sont altérées; il en résulte des troubles cardiovasculaires, digestifs et neuromusculaires. Lorsqu'une transplantation ne peut pas être pratiquée, 10 l'hémodialyse et la dialyse péritonéale permettent de suppléer à la fonction rénale. L'insuffisance rénale aiguë, certains empoisonnements, le coma hépatique, des troubles électrolytiques sévères peuvent également être traités par dialyse.

15 Les solutions pour dialyse contiennent en général un agent osmotique, des ions, une substance à pouvoir tampon, ainsi que divers additifs éventuels.

L'agent osmotique le plus couramment utilisé est le glucose; toutefois, une partie de ce glucose peut franchir la membrane 20 péritonéale de sorte que le patient en absorbe 50 à 300 g/jour. Ce phénomène pose de sérieuses difficultés lors de la dialyse de certains patients; ainsi, il peut perturber le traitement des patients diabétiques et favoriser l'apparition de troubles lipidiques et l'obésité.

25 Pour remédier à ces inconvénients, on a proposé d'ajouter de l'insuline à la solution de dialyse ou d'employer d'autres agents osmotiques tels que d'autres sucres ou des polyols. Cependant, ces produits présentent également des inconvénients : ils sont

toxiques, s'accumulent ou provoquent une polyurie ou une élévation de l'acide lactique. Ainsi, par exemple, le glycérol, qui a été proposé dans la demande de brevet international 82/3987, passe rapidement à travers la membrane péritonéale et nécessite le recours à des concentrations plus élevées que celles du glucose, qui entraînent à terme un gain de poids du patient.

On a maintenant trouvé une composition pharmaceutique utilisable pour l'épuration sanguine qui permet de remédier à ces inconvénients.

La présente invention concerne à cet effet une composition pharmaceutique contenant un dérivé de l'acide 3-hydroxybutanoïque choisi parmi les oligomères de cet acide et les esters de cet acide ou de ces oligomères avec du 1,3-butanediol.

Les oligomères de l'acide 3-hydroxybutanoïque présents dans les compositions selon l'invention peuvent être de n'importe quel type. Généralement, ils sont solubles dans l'eau à température ambiante et à pression atmosphérique. De préférence, on met en oeuvre des oligomères constitués exclusivement ou ayant une teneur élevée en dimères et/ou trimères.

Par esters de l'acide 3-hydroxybutanoïque ou de ces oligomères avec du 1,3-butanediol, on entend tout ester formé à partir de ces composés, quel que soit le type d'isomère mis en oeuvre. Ainsi, l'ester peut être formé à partir de l'un ou l'autre groupement alcool du butanediol, c'est-à-dire le 3-hydroxybutanoate de 3-hydroxy-1-butyle et le 3-hydroxybutanoate de 4-hydroxy-2-butyle, encore appelés 3-mono-(3'-hydroxybutyrate) du 1,3-butanediol et 1-mono-(3'-hydroxybutyrate) du 1,3-butanediol.

L'acide 3-hydroxybutanoïque dont sont dérivés les oligomères et les esters présents dans les compositions selon l'invention, peut être de diverses formes isomériques telles que les formes L(+), D(-) et racémiques. De préférence cependant, il présente la forme isomérique D(-).

L'acide D(-)-3-hydroxybutanoïque et les oligomères de cet acide peuvent être obtenus avantageusement par dépolymérisation de polymères naturels extraits de biomasses selon des procédés

tels que notamment décrits dans le brevet européen 0043620.

Les esters de l'acide 3-hydroxybutanoïque ou des oligomères de cet acide avec du 1,3-butanediol peuvent être préparés par toute synthèse organique appropriée.

5 Ces esters peuvent notamment être préparés par les procédés décrits dans les demandes de brevet allemand DOS 2500310 et DOS 2500312.

10 Le 1,3-butanediol compris dans ces esters peut être de diverses formes isomériques, telles que les formes L, D et/ou racémiques.

Les compositions selon l'invention peuvent être utilisées comme médicaments et notamment pour le traitement et la prévention en médecine humaine et en médecine vétérinaire d'affections nécessitant une dialyse. Dans ce cas, elles sont formulées pour 15 servir de moyen pharmaceutique destiné à un traitement interne ou externe. Les dérivés de l'acide 3-hydroxybutanoïque selon l'invention sont utilisés pour l'obtention d'un médicament destiné à une utilisation thérapeutique en vue de l'épuration sanguine ou pour la fabrication de moyen destiné à la préparation de solutions 20 pour l'épuration sanguine.

Les compositions peuvent contenir un ou plusieurs dérivés de l'acide 3-hydroxybutanoïque et contiennent habituellement des additifs de formulation permettant de les administrer commodément.

Habituellement, les compositions selon l'invention se 25 présentent sous la forme d'une solution de dialyse. Cette solution aqueuse est à un pH physiologique et peut contenir diverses substances à pouvoir tampon telles que des acides faibles avec leurs bases faibles conjuguées, notamment lactate, acétate, acétoacétate, citrate, bicarbonate, et divers sels physiologiques 30 sous forme d'ions tels que notamment Cl^- , K^+ , Na^+ , Ca^{++} , Mg^{++} . Ces sels sont présents dans les solutions de dialyse à des concentrations permettant d'éviter toute déplétion ou surcharge; c'est-à-dire en concentration suffisante pour être osmotiquement compatible avec le sang.

35 Les compositions pharmaceutiques selon l'invention peuvent

contenir d'autres principes actifs pour l'épuration sanguine, en particulier d'autres agents osmotiques mis en oeuvre dans les solutions pour dialyse. Parmi ceux-ci, on peut citer à titre d'exemples des sucres, des polyols ou d'autres substances telles que des acides aminés, de la gélatine, de l'amidon hydrolysé.

La concentration des dérivés de l'acide 3-hydroxybutanoïque mis en oeuvre dans les compositions selon l'invention est choisie de telle sorte que la force osmotique et l'osmolarité (nombre de particules exprimé en millimoles) soient compatibles avec l'organisme traité. En général, l'osmolarité de la solution de dialyse est comprise entre 250 et 700 milliosmoles par litre, de préférence entre 275 et 600 et de manière particulièrement préférée entre 300 et 500 milliosmoles par litre.

De préférence, la concentration des dérivés de l'acide 3-hydroxybutanoïque mis en oeuvre dans les compositions selon l'invention est comprise entre 0,5 et 200 g par litre de solution de dialyse et de manière particulièrement préférée entre 1 et 100 g/l.

Les dérivés de l'acide 3-hydroxybutanoïque peuvent remplacer le glucose dans toutes les solutions de dialyse, ils constituent des agents osmogènes non toxiques, facilement métabolisables qui n'engendrent pas de désordre métabolique et n'altèrent pas la membrane péritonéale. Ils sont particulièrement favorables lors de la dialyse de patients atteints de diabète sucré.

La solution de dialyse selon l'invention convient pour l'hémodialyse, la dialyse péritonéale, la dialyse péritonéale continue ambulatoire, la dialyse péritonéale intermittente.

L'invention est illustrée par les exemples suivants.

Exemple 1

On prépare une solution pour dialyse péritonéale en mettant en solution dans 1 l d'eau pure, stérile et apyrogène 5,67 g de chlorure de sodium, 3,92 g de lactate de sodium, 0,257 g de chlorure de calcium dihydraté, 0,152 g de chlorure de magnésium hexahydraté et 1,32 g de D(-)-3-hydroxybutanoate de 3-hydroxy-1-butyle.

Cette solution est stérilisée par filtration et/ou à la chaleur.

L'osmolarité de cette solution est de 279 milliosmoles environ.

5 Exemple 2

On prépare une solution pour dialyse péritonéale en mettant en solution dans 1 l d'eau pure, stérile et apyrogène 5,55 g de chlorure de sodium, 1,96 g de lactate de sodium, 0,257 g de chlorure de calcium dihydraté, 0,152 g de chlorure de magnésium hexahydraté, 1,42 g de succinate de sodium et 6 g de dimère de l'acide D(-)-3-hydroxybutanoïque.

L'osmolarité de cette solution est de 330 milliosmoles environ.

15 Exemple 3

On prépare une solution pour dialyse péritonéale destinée à épurer le sang des insuffisants rénaux par soustraction des déchets azotés, du potassium, des phosphates, de l'eau et de volume extracellulaire et à corriger l'acidose par apport de substances tampons.

20 On mélange dans 1 litre d'eau pure, stérile et apyrogène 5,85 g de chlorure de sodium, 4,75 g d'acétate de sodium 3 H₂O, 0,384 g de chlorure de calcium 6 H₂O, 0,153 g de chlorure de magnésium 6 H₂O et 14,5 g de D(-)-3-hydroxybutanoate de 4-hydroxy-2-butyle.

25 L'osmolarité de cette solution est de 360 milliosmoles/l environ.

Cette solution est stérilisée.

Exemple 4

30 On prépare une solution pour dialyse péritonéale intermittente en mettant en solution dans 1 litre d'eau pure, stérile et apyrogène 5,85 g de chlorure de sodium, 4,75 g d'acétate de sodium 3 H₂O, 0,384 g de chlorure de calcium 6 H₂O, 0,153 g de chlorure de magnésium 6 H₂O et 67,5 g de trimère de l'acide D(-)-3-hydroxybutanoïque.

35 Cette solution est stérilisée.

L'osmolarité de cette solution est de 500 milliosmoles/l environ.

RE V E N D I C A T I O N S

1 - Compositions pharmaceutiques caractérisées en ce qu'elles contiennent un dérivé de l'acide 3-hydroxybutanoïque choisi parmi les oligomères de cet acide et les esters de cet acide ou de ces oligomères avec du 1,3-butanediol.

2 - Compositions pharmaceutiques pour l'épuration sanguine, caractérisées en ce qu'elles contiennent un dérivé de l'acide 3-hydroxybutanoïque choisi parmi les oligomères de cet acide et les esters de cet acide ou de ces oligomères avec du 1,3-butanediol.

3 - Compositions selon la revendication 1 ou 2, caractérisées en ce que les oligomères de l'acide 3-hydroxybutanoïque sont constitués exclusivement ou ont une teneur élevée en dimères et/ou en trimères.

4 - Compositions selon les revendications 1 à 3, caractérisées en ce que les dérivés proviennent de la forme isomérique D(-) de l'acide 3-hydroxybutanoïque.

5 - Compositions selon la revendication 2, 3 ou 4, caractérisées en ce qu'elles comprennent en outre des additifs de formulation et/ou d'autres principes actifs pour l'épuration sanguine.

6 - Utilisation d'un dérivé de l'acide 3-hydroxybutanoïque choisi parmi les oligomères de cet acide et les esters de cet acide ou de ces oligomères avec du 1,3-butanediol pour l'obtention d'un médicament destiné à une utilisation thérapeutique en vue de l'épuration sanguine.

7 - Utilisation d'un dérivé de l'acide 3-hydroxybutanoïque choisi parmi les oligomères de cet acide et les esters de cet acide ou de ces oligomères avec du 1,3-butanediol pour la fabrication de moyens destinés à la préparation de solution pour l'épuration sanguine.

- 8 - Solution de dialyse convenant pour la dialyse
péritonéale comprenant une solution aqueuse de pH physiologique,
contenant des sels physiologiques et osmotiquement compatible
avec le sang, caractérisée en ce qu'elle contient un dérivé de
5 l'acide 3-hydroxybutanoïque choisi parmi les oligomères de cet
acide et les esters de cet acide ou de ces oligomères avec du
1,3-butanediol.



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 8701314
BO 556

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.4)
P,A	EP-A-0 249 667 (R.L. VEECH) * Page 4, alinéa 2 - page 5, alinéa 3; pages 27-28, revendications 23-25 * & WO-A-87 3808 (02-07-1987)(Cat. A)	1-8	A 61 K 31/22
A	EP-A-0 087 192 (SOLVAY & CIE S.A.)	1-8	
D,A	DE-A-2 500 310 (BASF AG)	1-8	
D,A	DE-A-2 500 312 (BASF AG)	1-8	
			DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHES (Int. Cl.4)
			A 61 K C 07 C
Date d'achèvement de la recherche		Examineur	
07-09-1988		BRINKMANN C.	
CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES			
X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : arrière-plan technologique O : divulgation non-écrite P : document intercalaire			
T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet antérieur, mais publié à la date de dépôt ou après cette date D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons & : membre de la même famille, document correspondant			

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

**BE 8701314
BO 556**

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 16/09/88
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- 0249667	23-12-87	WO-A- 8703808 AU-A- 6776887	02-07-87 15-07-87
EP-A- 0087192	31-08-83	FR-A, B 2521857 AU-A- 1162483 JP-A- 58201746 US-A- 4579955 CA-A- 1203242 AU-B- 560757 AU-A- 6916187	26-08-83 01-09-83 24-11-83 01-04-86 15-04-86 16-04-87 21-05-87
DE-A- 2500310	08-07-76	FR-A, B 2297203 GB-A- 1524611	06-08-76 13-09-78
DE-A- 2500312	08-07-76	FR-A, B 2297203 GB-A- 1524611	06-08-76 13-09-78