

19 RÉPUBLIQUE FRANÇAISE
INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE
COURBEVOIE

11 N° de publication : **3 059 552**
(à n'utiliser que pour les
commandes de reproduction)

21 N° d'enregistrement national : **16 61777**

51 Int Cl⁸ : **A 61 M 1/28 (2017.01), C 07 D 493/04**

12

DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

22 Date de dépôt : 01.12.16.

30 Priorité :

43 Date de mise à la disposition du public de la
demande : 08.06.18 Bulletin 18/23.

56 Liste des documents cités dans le rapport de
recherche préliminaire : *Se reporter à la fin du
présent fascicule*

60 Références à d'autres documents nationaux
apparentés :

Demande(s) d'extension :

71 Demandeur(s) : *ROQUETTE FRERES Société ano-
nyme — FR.*

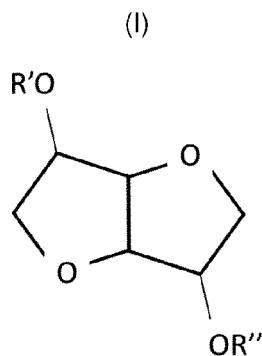
72 Inventeur(s) : SIMON DENIS et HAEUSLER OLAF.

73 Titulaire(s) : ROQUETTE FRERES Société anonyme.

74 Mandataire(s) : CABINET PLASSERAUD.

54 NOUVEAUX COMPOSES POUR DIALYSE PERITONEALE.

57 La présente invention est relative à un composé de
formule (I)



avec H' et H'' indépendamment choisis parmi: un
hydrogène; les halogènes; les alkyles, ayant de préférence
1, 2 ou 3 atomes de carbone; une fonction -CO-R1, R1 étant
un alkyle ayant de préférence 1, 2 ou 3 atomes de carbone,
pour son utilisation en dialyse péritonéale.

FR 3 059 552 - A1



Nouveaux composés pour dialyse péritonéale

La présente invention se rapporte à l'utilisation en dialyse péritonéale de composés choisis parmi les anhydrohexitols et leurs dérivés, ou l'un de leurs mélanges. L'invention se rapporte aussi à des solutions de dialyse péritonéale comprenant de tels composés. L'invention de rapporte également à un procédé de préparation de solutions de dialyse péritonéale mettant en œuvre de tels composés.

Contexte de l'invention

10

La dialyse est un procédé visant à compléter ou remplacer la fonction rénale chez certains patients. Pour ce faire, les méthodes principalement utilisées aujourd'hui sont l'hémodialyse et la dialyse péritonéale.

15

En hémodialyse, le sang du patient passe à travers une machine de dialyse rénale comprenant une membrane qui agit comme un rein artificiel, pour filtrer et épurer le sang. Parce qu'il s'agit d'un traitement extracorporel qui nécessite des équipements spéciaux, l'hémodialyse se heurte inévitablement à certains inconvénients tels que la disponibilité des machines de dialyse et la possibilité d'infections et de contaminations.

20

La dialyse péritonéale ne nécessite pas de tels équipements, puisqu'elle utilise avantageusement le péritoine du patient comme membrane filtrante. Le péritoine est un revêtement membraneux abdominopelvien des parois du corps qui est capable d'agir comme une membrane semi-perméable naturelle, en raison de son grand nombre de vaisseaux et de capillaires sanguins. Le traitement consiste à introduire *via* un cathéter une solution de dialyse péritonéale dans la cavité péritonéale. Pendant une période d'exposition déterminée, un échange de fluides et de solutés se produit entre la solution et le sang, jusqu'à atteindre l'équilibre. La solution de dialyse ou dialysat est ensuite évacuée de l'organisme par un cathéter.

30

Les solutions de dialyse péritonéale sont stériles et comprennent classiquement de l'eau, des électrolytes (Na⁺, Cl⁻, Ca²⁺, Mg²⁺), un tampon (lactate et/ou carbonate), et un agent osmotique.

Le rôle de l'agent osmotique est de rendre la solution de dialyse légèrement hypertonique. Par effet de gradient, des mouvements de fluides et de solutés s'opèrent ainsi, du sang vers le dialysat.

- 5 Les solutions conventionnelles utilisent le glucose comme agent osmotique, qui est un composé peu onéreux, et qui présente l'avantage de produire des taux d'ultrafiltration élevés.

Cependant, un inconvénient majeur est que ces solutions ne sont pas biocompatibles.

- 10 Le principal facteur à l'origine de ces problèmes de bioincompatibilité tient dans la présence de teneurs élevées en glucose et en produits de dégradation du glucose (GDPs pour « glucose degradation product »).

- 15 Les GDPs sont des molécules de faible masse moléculaire, parmi lesquels on compte principalement le 5-hydroxyméthyl furaldéhyde (5-HMF), et aussi par exemple le furaldéhyde et le 3,4-didesoxyglucosone-3-ene (3,4-DGE). Les GDPs entraînent douleurs abdominales, sensations d'inconfort durant la perfusion, et sont cytotoxiques. Ils inhibent la prolifération cellulaire et portent atteinte aux fonctions des cellules inflammatoires. Le 3,4-DGE par exemple, est létal pour les leucocytes et les cellules
- 20 mésothéliales aux concentrations habituellement retrouvées dans les solutions de dialyse péritonéale. Les GDPs favorisent également la production de produits avancés de glycation (AGEs pour « advanced glycation end products »), lesquels provoquent des dysfonctionnements des protéines et des fonctions cellulaires.

- 25 Afin de minimiser ces défauts, une approche repose sur le développement de nouveaux agents osmotiques qui puissent davantage être considérés comme biocompatibles. A cet égard, mention peut être faite des deux seules alternatives au glucose aujourd'hui disponibles sur le marché : les acides aminés et l'icodextrine, un polymère de glucose appartenant à la famille des maltodextrines, obtenu par hydrolyse de l'amidon.

- 30 L'utilisation de polymères de glucose tels que l'icodextrine est une alternative séduisante au glucose. En plus de limiter l'exposition au glucose et aux GDPs, ces composés permettent une ultrafiltration plus durable et linéaire. Cependant l'icodextrine ne peut pas être strictement considérée comme biocompatible. Même si c'est dans une moindre
- 35 mesure, sa stérilisation à la chaleur conduit également à la production de GDPs toxiques.

Quant aux acides aminés, ils présentent notamment l'inconvénient de produire des temps d'ultrafiltration trop courts et de provoquer des acidoses néfastes chez les patients.

5

La présente invention a pour objectif de fournir un nouvel agent pour dialyse péritonéale qui ne présente pas tous ces inconvénients. La présente invention a en particulier pour ambition de fournir des composés qui permettent la préparation de solutions de dialyse péritonéale présentant des teneurs extrêmement réduites en GDPs. La présente invention a pour objectif de répondre aux problèmes susmentionnés en proposant un agent présentant de bonnes propriétés pharmacologiques et pharmacocinétiques, notamment qui permette d'obtenir un niveau d'ultrafiltration au moins aussi élevé que ceux de l'art antérieur, voire plus élevé encore.

15 **Présentation de l'invention**

Il est du mérite de la Demanderesse d'avoir réussi à répondre aux problèmes susmentionnés, grâce à l'utilisation nouvelle de composés présentant un motif dianhydrohexitol de formule (I), en particulier l'isosorbide.

20 Comme il ressort à la lecture des exemples ci-après, ces composés permettent avantageusement la préparation de solutions dans lesquelles en dépit de la stérilisation, la teneur en GDPs et la réactivité vis-à-vis des protéines sont extrêmement faibles (Exemples B.1. et B.2.).

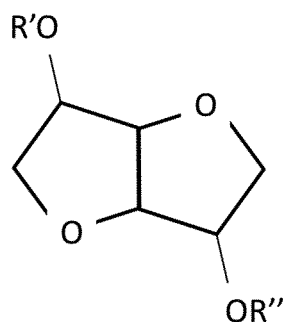
25 De plus, ces substances produisent peu de métabolites indésirables (Exemple B.3.), et permettent d'obtenir des taux d'ultrafiltration élevés et de longue durée (Exemples B.3. et B.4.).

Les composés de l'invention sont donc des candidats très prometteurs en ce qui concerne leur efficacité, mais également en ce qui concerne leur innocuité. Les résultats obtenus sont en particulier encore meilleurs que ce obtenus avec le glucose et l'icodextrine, classiquement employés pour cette application.

30 **Résumé de l'invention**

35 La présente invention a ainsi pour premier objet un composé de formule (I)

(I)



avec R' et R'' indépendamment choisis parmi : un hydrogène ; les halogènes ; les alkyles, ayant de préférence 1, 2 ou 3 atomes de carbone ; une fonction -CO-R1, R1
 5 étant un alkyle ayant de préférence 1, 2 ou 3 atomes de carbone, pour son utilisation en dialyse péritonéale.

La présente a également pour objet une composition comprenant un composé de formule (I) pour son utilisation en dialyse péritonéale.

10

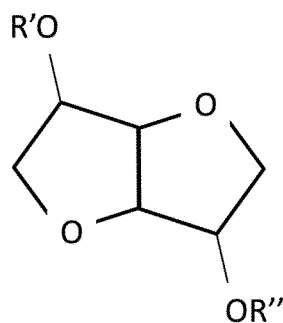
La présente invention a également pour objet une solution de dialyse péritonéale comprenant un composé de formule (I) ou une telle composition.

La présente invention a également pour objet un procédé de préparation d'une solution
 15 de dialyse péritonéale, comprenant le mélange d'au moins un composé de formule (I) ou d'une composition comprenant au moins un composé de formule (I), avec un solvant.

Description détaillée de l'invention

20 Un premier objet de l'invention concerne un composé de formule (I)

(I)



avec R' et R'' indépendamment choisis parmi : un hydrogène ; les halogènes ; les alkyles, ayant de préférence 1, 2 ou 3 atomes de carbone ; une fonction -CO-R1, R1 étant un alkyle ayant de préférence 1, 2 ou 3 atomes de carbone, pour son utilisation en dialyse péritonéale.

5

Les composés utilisés conformément à l'invention comportent un motif dianhydrohexitol. Par exemple, le motif dianhydrohexitol peut être choisi parmi un dianhydrosorbitol, un dianhydroiditol et un dianhydromannitol. De préférence, les composés de l'invention comportent un motif dianhydrosorbitol, en particulier dianhydro-D-sorbitol.

10

Les alkyles ayant de préférence 1, 2 ou 3 atomes de carbone comprennent le méthyl, l'éthyl, le propyl et l'isopropyl.

De préférence, au moins l'un des groupements R' et R'' est un hydrogène, préférentiellement les deux. Dans ce dernier cas de préférence, le composé de l'invention est le 1,4,3,6-dianhydrosorbitol (aussi appelé « isosorbide », 1,4,3,6-dianhydro-D-sorbitol ou (3R,3aR,6S,6aR)-hexahydrofuro[3,2-b]furan-3,6-diol), CAS No 652-67-5).

20 La présente invention est également relative à une composition comprenant au moins un composé selon l'invention pour son utilisation en dialyse péritonéale.

Une telle composition peut tout à fait inclure différents composés de formule (I).

25 De préférence dans la composition utile à l'invention, au moins 50 % en poids sec de des composés de formule (I) comportent un motif dianhydrosorbitol, de préférence au moins 60 %, de préférence au moins 70 %, de préférence au moins 80 %, de préférence au moins 90 %. Très préférentiellement, ladite composition ne comprend que des composés de formule (I) comportant un motif dianhydrosorbitol.

30

De préférence, dans la composition utile à l'invention, au moins 50 % en poids sec des composés de formule (I) ont au moins l'un des groupements R' et R'' qui est un hydrogène, préférentiellement les deux, préférentiellement l'isosorbide, de préférence au moins 60 %, de préférence au moins 70 %, de préférence au moins 80 %, de préférence au moins 90 %. Très préférentiellement, ladite composition ne comprend que des composés de formule (I) dans lesquels au moins l'un des groupements R' et R'' est

35

un hydrogène, préférentiellement les deux. Dans ce dernier cas, ladite composition ne comprend que de l'isosorbide en tant que composés de formule (I).

Préférentiellement, les composés utiles à l'invention présentent, en particulier après stérilisation à la chaleur, en particulier à 121 °C pendant 15 minutes :

- 5 - une teneur en 5-hydroxymethyl furaldéhyde (5-HMF) inférieure à 135 ppb, de préférence inférieure à 100 ppb, de préférence inférieure à 50 ppb, de préférence inférieure à 30 ppb, de préférence inférieure à 20 ppb, de préférence inférieure à 10 ppb, de préférence inférieure à 8 ppb, de préférence inférieure à 6 ppb, de préférence inférieure à 4 ppb, de préférence inférieure à 2 ppb, de préférence inférieure à 1 ppb, de préférence égale à 0 ppb ; et/ou,
- 10 - une teneur en furfuraldéhyde inférieure à 65 ppb, de préférence inférieure à 50 ppb, de préférence inférieure à 40 ppb, de préférence inférieure à 20 ppb, de préférence inférieure à 15 ppb ; et/ou,
- 15 - une teneur en 3,4-didesoxyglucosone-3-ene (3,4-DGE) inférieure à 20 ppm, de préférence inférieure à 10 ppm, de préférence inférieure à 5 ppm, de préférence inférieure à 2 ppm, de préférence inférieure à 1 ppm, de préférence égale à 0 ppm ; ces teneurs étant exprimées en poids par rapport au poids d'une solution à 4 % desdits composés de l'invention.

20

Les teneurs en 5-HMF et en furaldéhyde peuvent être déterminées par l'homme du métier par chromatographie liquide et détection par spectrophotométrie UV à 280 nm. La teneur en 3,4-DGE peut être déterminée par l'homme du métier par chromatographie liquide, de préférence en utilisant le pyrazinecarboxamide pour l'étalonnage, et détection
25 par spectrophotométrie UV à 230 nm. On pourra par exemple se référer aux méthodes décrites dans l'Exemple au point B.1. ci-après.

Généralement, les composés de l'invention présentent une osmolalité comprise entre 200 et 350 mOsm/kg ; ladite osmolalité étant déterminée sur la base d'une solution à
30 0,4 % desdits composés. Cette osmolalité est par exemple comprise entre 250 et 350 mOsm/kg, voire entre 260 et 310 mOsm/kg.

Cette osmolalité peut classiquement être déterminée par l'homme du métier au moyen d'un osmomètre. On pourra par exemple se référer à la méthode décrite dans l'Exemple
35 B.4. ci-après.

De préférence, les composés utiles à l'invention présentent un teneur en sucres réducteurs inférieure à 3,5 %, ce pourcentage étant exprimé en poids sec de sucres réducteurs par rapport au poids sec total desdits composés. Cette teneur est de préférence inférieure à 2,5 %, de préférence inférieure à 1,0 %, de préférence encore inférieure à 0,5 %. Elle est généralement supérieure à 0,001 %, voire supérieure à 0,005 %.

Cette teneur en sucres réducteurs peut classiquement être déterminée par l'homme du métier au moyen de la méthode de Bertrand. On pourra par exemple se référer à la méthode décrite dans l'Exemple au point B.3. ci-après.

La présente invention a également pour objet une solution de dialyse péritonéale comprenant au moins un composé de formule (I), ledit composé de formule (I) étant préférentiellement tel que défini avant. La présente invention a en outre pour objet une solution de dialyse péritonéale comprenant une composition telle que définie ci-dessus.

Généralement dans cette solution, la concentration en composés de formule (I) est choisie dans une gamme allant de 1 à 20%, de préférence de 1 à 15%, de préférence de 1 à 10%. Cette concentration est de préférence d'au moins 2%, de préférence d'au moins 3%, de préférence d'au moins 4%. Elle est par exemple choisie dans la gamme allant de 4 à 10%, de préférence de 5 à 9%, de préférence de 6 à 9%, par exemple de 7 à 8%.

Les solutions de dialyse péritonéale sont classiquement hypertoniques. Elles présentent ainsi de préférence une osmolalité supérieure à 280 mOsm/kg, de préférence supérieure à 320 mOsm/kg.

De préférence, les solutions de dialyse péritonéale de l'invention présentent un pH choisi dans une gamme allant de 6,00 à 9,00, de préférence de 7,00 à 8,00 en particulier de 7,30 à 7,50, par exemple de 7,35 à 7,45.

Préférentiellement, les solutions de dialyse péritonéale de l'invention, en particulier après stérilisation à la chaleur, présentent :

- une teneur en 5-hydroxyméthyle furaldéhyde (5-HMF) inférieure à 135 ppb, de préférence inférieure à 100 ppb, de préférence inférieure à 50 ppb, de préférence inférieure à 30 ppb, de préférence inférieure à 20 ppb, de préférence inférieure à

- 10 ppb, de préférence inférieure à 8 ppb, de préférence inférieure à 6 ppb, de préférence inférieure à 4 ppb, de préférence inférieure à 2 ppb, de préférence inférieure à 1 ppb, de préférence égale à 0 ppb ; et/ou,
- 5 - une teneur en furfuraldéhyde inférieure à 65 ppb, de préférence inférieure à 50 ppb, de préférence inférieure à 40 ppb, de préférence inférieure à 20 ppb, de préférence inférieure à 15 ppb ; et/ou,
 - 10 - une teneur en 3,4-didesoxyglucosone-3-ene (3,4-DGE) inférieure à 20 ppm, de préférence inférieure à 10 ppm, de préférence inférieure à 5 ppm, de préférence inférieure à 2 ppm, de préférence inférieure à 1 ppm, de préférence égale à 0 ppm ; ces teneurs étant exprimées en poids par rapport au poids de ladite solution lorsque la concentration en composés de formule (I) est amenée à 4%.

Généralement, les solutions de dialyse péritonéale de l'invention comprennent d'autres substances, tant que cela ne contrevient pas aux propriétés recherchées dans la présente invention, notamment en matière d'innocuité et d'efficacité. Ces autres substances sont typiquement choisies parmi :

- des actifs autres que les composés de formule (I) de l'invention, par exemple de l'icodextrine, du glucose, des dextrans, de l'hydroxyéthyl-amidon;
- des tampons, par exemple des tampons lactate ou citrate ;
- 20 - des électrolytes.

Cependant, de préférence, les composés de l'invention représentent au moins 50 % en poids sec des actifs de la solution, de préférence au moins 60 %, de préférence au moins 70 %, de préférence au moins 80 %, de préférence au moins 90 %. Très préférentiellement, les composés de l'invention sont les seuls actifs de la solution de dialyse péritonéale de l'invention.

Ainsi de préférence, la présente invention a pour objet une solution de dialyse péritonéale comprenant :

- 30 - des composés de formule (I), lesdits composés étant préférentiellement tels que définis avant ;
- un tampon ;
- des électrolytes ;
- un solvant, préférentiellement de l'eau.

35

L'invention a également pour objet un procédé de préparation d'une solution de dialyse péritonéale selon l'invention, comprenant le mélange d'au moins un composé de formule (I) avec un solvant, préférentiellement de l'eau, éventuellement avec au moins une autre substance, notamment telle(s) que définie(s) avant. Elle a en outre pour objet un procédé

5 de préparation d'une solution de dialyse péritonéale selon l'invention, comprenant le mélange d'une composition comprenant au moins un composé de formule (I) telle que décrite ci-dessus avec un solvant, préférentiellement de l'eau,

De préférence, ce procédé comprend une étape de stérilisation de ladite composition,

10 préférentiellement de stérilisation à la chaleur.

Les composés, les compositions ou les solutions de dialyse péritonéale de l'invention sont typiquement à destination d'un patient souffrant d'insuffisance rénale, c'est-à-dire présentant une perte partielle ou totale de la fonction rénale, consécutive par exemple à

15 un diabète ou à une infection. L'invention porte ainsi également sur l'utilisation de composés de formule (I) ou d'une composition comprenant de tels composés, ou d'une solution de dialyse péritonéale selon l'invention, comme médicament, en particulier destiné au traitement de l'insuffisance rénale chronique. Elle concerne également l'utilisation de composés de formule (I) ou d'une composition comprenant de tels

20 composés, pour la fabrication d'une solution de dialyse péritonéale, en particulier destinée au traitement de l'insuffisance rénale chronique.

La présente invention porte aussi sur une méthode de traitement, comprenant l'administration de composés de formule (I) ou d'une composition comprenant de tels

25 composés, ou d'une solution de dialyse péritonéale selon l'invention, à un sujet le nécessitant. La présente invention porte en particulier sur une méthode de traitement de l'insuffisance rénale chronique par dialyse péritonéale chez un sujet, comprenant l'administration d'une solution de dialyse péritonéale de l'invention audit sujet, en particulier par injection dans la cavité péritonéale.

30

Les solutions de dialyse péritonéales de l'invention peuvent être utilisées en complément ou à la place de solutions de glucose, typiquement dans le cadre d'une dialyse péritonéale continue ambulatoire (DPCA) ou d'une dialyse péritonéale automatisée (DPA).

35

Notons que dans la présente invention, il est entendu que l'expression « compris entre X et Y » couvre une plage de valeurs excluant les bornes citées, tandis que l'expression « choisi dans la gamme allant de X à Y » couvre une plage de valeurs incluant les bornes citées.

5

Dans la présente invention, il est par ailleurs entendu que lorsque l'on se réfère à une concentration exprimée en pourcentage d'une substance en solution, cette concentration exprime bien le nombre de grammes de ladite substance pour 100 mL de ladite solution. Cette masse en grammes est bien une masse sèche, c'est-à-dire qu'elle exclue notamment la masse d'eau éventuellement présente dans la substance sous sa forme pulvérulente, avant solubilisation.

10

L'invention sera mieux comprise à l'aide des exemples qui suivent, lesquels se veulent illustratifs et non limitatifs.

15

Description des Figures

Figure 1 : Effet de la stérilisation sur la production de GDPs. GDPs produits après stérilisation à 121 °C pendant 15 minutes pour l'isosorbide, l'icodextrine ou le glucose en solutions à 4%.

20

Figure 2 : Effet de la stérilisation sur la réactivité vis-à-vis des protéines. Absorbance à 284 nm, avant et après stérilisation, en absence et en présence de lysine, pour une solution d'isosorbide ou d'icodextrine à 0,5%.

Figure 3 : Taux de sucres réducteurs. Pourcentage de sucres réducteurs formés au cours du temps pour une solution d'isosorbide ou d'icodextrine.

25

Figure 4 : Taux de glucose. Pourcentage de glucose formé au cours du temps pour une solution d'isosorbide ou d'icodextrine.

Figure 5 : Osmolalité. Osmolalité au cours du temps pour une solution d'isosorbide ou d'icodextrine à 0,4%.

30

Exemples

A. Substances testées

Dans les exemples qui suivent, les substances suivantes ont été comparées :

- Isosorbide ;
- Icodextrine ;

35

- Glucose (dextrose anhydre).

B. Tests des substances

1. Effets de la stérilisation sur la production de GDPs

5

Dans cet exemple, les inventeurs ont étudié l'influence de la stérilisation sur la production de GDPs, à savoir le 5-hydroxymethyl furaldéhyde (5-HMF), le furaldéhyde, et le 3,4-didesoxyglucosone-3-ene (3,4-DGE), de solutions utilisant différentes substances.

10 Des solutions de 20 mL à 4% de chacune des substances à tester ont été préparées dans de l'eau osmosée. La teneur GDPs a été mesurée après stérilisation à 121°C pendant 15 minutes.

La teneur en 5-HMF et furaldéhyde a été déterminée par chromatographie liquide (en
15 utilisant des standards de 5-HMF (Merck - Réf.8.206.78.001) ou de furaldéhyde pour l'étalonnage respectivement), et détection par spectrophotométrie UV à 280 nm. Pour la chromatographie, une colonne avec une taille de particules de 9 µm, 8 % de réticulation, un diamètre interne de 7,8 mm et une longueur de 300 mm (colonne HPX 87H – Biorad - Réf.125.0140) a été utilisée. Les conditions étaient les suivantes : éluant H₂SO₄ 5mN
20 (acide sulfurique 1N), débit de 0,8 mL/min.

La teneur en 3,4-DGE a été déterminée par chromatographie liquide (en utilisant le pyrazinecarboxamide (Sigma – Réf. P7136) pour l'étalonnage), et détection par
25 spectrophotométrie UV à 230 nm. Pour la chromatographie, une colonne avec une taille de particules de 5 µm, une taille de pores de 120 Å, un diamètre interne de 4,6 mm et une longueur de 15 cm (Supelcosil LC-18 – Supelco - Réf. 58230) a été utilisée. Les conditions étaient les suivantes : solvant d'élution H₂O/MeOH, débit de 1,0 mL/min.

Les résultats sont présentés Figure 1.

30

Comme attendu, le glucose produit un teneur en GDPs très élevée. Le polymère de glucose icodextrine présente des teneurs inférieures mais néanmoins élevées. Pour l'isosorbide en revanche, de très faibles quantités de furfuraldéhyde ont été produites, et la présence de 5-HMF et de 3,4-DGE n'a pas été détectée.

35

Il est possible d'en déduire que le composé de l'invention présente une nettement moindre propension à induire des effets secondaires indésirables.

2. Effet de la stérilisation sur la réactivité vis-à-vis des protéines

5

Dans cet exemple, les inventeurs ont étudié l'influence de la stérilisation sur la réactivité vis-à-vis des protéines, de solutions utilisant l'isosorbide ou l'icodextrine.

10 Des solutions à 0,5% de chacune des substances à tester ont été préparées dans un tampon phosphate (pH 7, 200mM), en l'absence ou en présence de 0,5 % de L-lysine.

L'absorbance des solutions à 284 nm a été mesurée avant et après stérilisation à 121 °C pendant 45 minutes.

15 Le tampon phosphate utilisé pour la réalisation des solutions a été utilisé comme témoin négatif, et une solution de glucose comme témoin positif (résultats non présentés).

Les résultats obtenus sont présentés Figure 2.

20 La différence d'absorbance observée entre la substance à tester seule avant et après stérilisation (histogrammes en pointillés) peut être attribuée à la production de produits de dégradation. Les résultats confirment le fait que le composé de l'invention présente une excellente résistance à la dégradation lors de la stérilisation.

25 La différence d'absorbance observée entre la substance à tester en présence et en l'absence de lysine après stérilisation (histogrammes gris) peut être attribuée aux réactions qui se produisent entre la substance à tester et la lysine, traduisant ainsi la réactivité de ces substances vis-à-vis des protéines (réaction de Maillard). Plus la différence d'absorbance est élevée, plus la substance peut être jugée comme réactive
30 vis-à-vis des protéines. Les résultats indiquent que la substance de l'invention est la moins réactive vis-à-vis des protéines. Cette très faible réactivité laisse présager une excellente tolérance de la substance de l'invention.

3. Digestibilité

35 Dans cet exemple, les inventeurs ont étudié le taux de glucose et de sucres réducteurs formés par l'isosorbide ou l'icodextrine. Lorsque ces substances sont soumises à des

enzymes de digestion. L'objectif est de donner une idée de leur temps de vie, et donc d'action, ainsi que de donner une idée de leur propension à induire des effets secondaires indésirables, du fait de la production de ces métabolites.

5 Les substances ont été digérées avec de la pancréatine de porc (ref. P7545, SIGMA).

0,6 g de substance sèche ont été introduits dans 150 mL de tampon maléate de sodium (pH 7 ; 0,1 mol/L). Le mélange a été agité jusqu'à dissolution de la substance, puis les flacons ont été placés au bain marie pendant 15 minutes, afin que la solution ait une
 10 température de 37°C. 1,5 mL de la solution obtenue ont été prélevés afin d'obtenir un échantillon à t=0. Ensuite, 0,15 g de pancréatine de porc ont été ajoutés. Le mélange a été incubé à 37°C au bain thermostaté sous agitation pendant 5 heures. Des prélèvements de 0,75 mL ont été réalisés aux temps t=15 ; 30 ; 45 ; 60 ; 90 ; 120 ; 180 ;
 15 240 ; 300 minutes. La réaction enzymatique a été arrêtée en plaçant les prélèvements dans un bain sec à 100°C pendant 10 minutes. Les teneurs en glucose et en sucres réducteurs ont été dosés sur les solutions initiales des temps t=0 à t=300 minutes.

Le glucose a été utilisé comme témoin positif (résultats non présentés).

20 La teneur en sucres réducteurs a été déterminée par la méthode de Bertrand. Plus précisément, dans une fiole conique de 250 mL, on a introduit : 20 mL de solution à titrer contenant l'équivalent de 0,5 à 5,0 mg de glucose par mL ; 20 mL de solution cuivrique (4 % de sulfate de cuivre pentahydrate) ; 20 mL de solution tartro-sodique (20 % de tartrate double de sodium et de potassium et 15 % d'hydroxyde de sodium) ; quelques
 25 billes de verres. Le tout a été chauffé à ébullition modérée pendant 3 minutes puis laissé à décanter 2 minutes. Le surnageant a été retiré, et le précipité de Cu_2O a été dissous avec 20 mL de liqueur ferrique (5 % de sulfate ferrique et 20 % d'acide sulfurique). La solution obtenue a été titrée avec une solution de permanganate de potassium à 0,1 N, et en utilisant la table de Bertrand.

30

Les résultats sont présentés Figures 3 et 4.

Avantageusement, et en comparaison avec l'icodextrine, l'isosorbide soumis à des enzymes digestives ne conduit pas à la formation de glucose au cours du temps, et
 35 produit très peu de sucres réducteurs.

Il est possible d'en déduire que la substance de l'invention pourra agir plus longuement sur l'organisme, avec une moindre propension à induire des effets secondaires indésirables.

5 **4. Osmolalité**

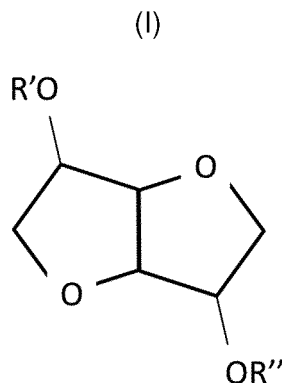
L'osmolalité a été déterminée sur la base d'une solution aqueuse réalisée en eau osmosée comprenant 0,4 % de substance à tester. La mesure d'osmolalité de cette solution a été effectuée à l'aide d'un osmomètre (FISKE® ASSOCIATES MARK 3), en
10 suivant les indications du constructeur.

Les résultats sont présentés Figure 5.

L'osmolalité de l'isosorbide est plus élevée que celle de l'icodextrine. Il est possible d'en
15 déduire que la substance de l'invention, en particulier l'isosorbide, produit des taux d'ultrafiltration plus élevés pour une même teneur en poids.

Revendications

1. Composé de formule (I)



5

avec R' et R'' indépendamment choisis parmi : un hydrogène ; les halogènes ; les alkyles, ayant de préférence 1, 2 ou 3 atomes de carbone ; une fonction $-\text{CO}-\text{R}_1$, R_1 étant un alkyle ayant de préférence 1, 2 ou 3 atomes de carbone, pour son utilisation en dialyse péritonéale.

10

2. Composé selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'il comporte un motif dianhydrosorbitol.

15

3. Composé selon l'une quelconque des revendications 1 ou 2, caractérisé en ce qu'au moins l'un des groupements R' et R'' est un hydrogène.

4. Composé selon la revendication 3, caractérisé en ce que les groupements R' et R'' sont des hydrogènes.

20

5. Composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, caractérisé en ce qu'il s'agit de l'isosorbide.

6. Composition comprenant au moins un composé tel que défini dans l'une quelconque des revendications 1 à 5, pour son utilisation en dialyse péritonéale.

25

7. Solution de dialyse péritonéale comprenant au moins un composé tel que défini dans l'une quelconque des revendications 1 à 5 ou une composition selon la revendication 6.

8. Procédé de préparation d'une solution de dialyse péritonéale, comprenant le mélange d'au moins un composé tel que défini dans l'une quelconque des revendications 1 à 5 ou d'une composition selon la revendication 6, avec un solvant.

1/3

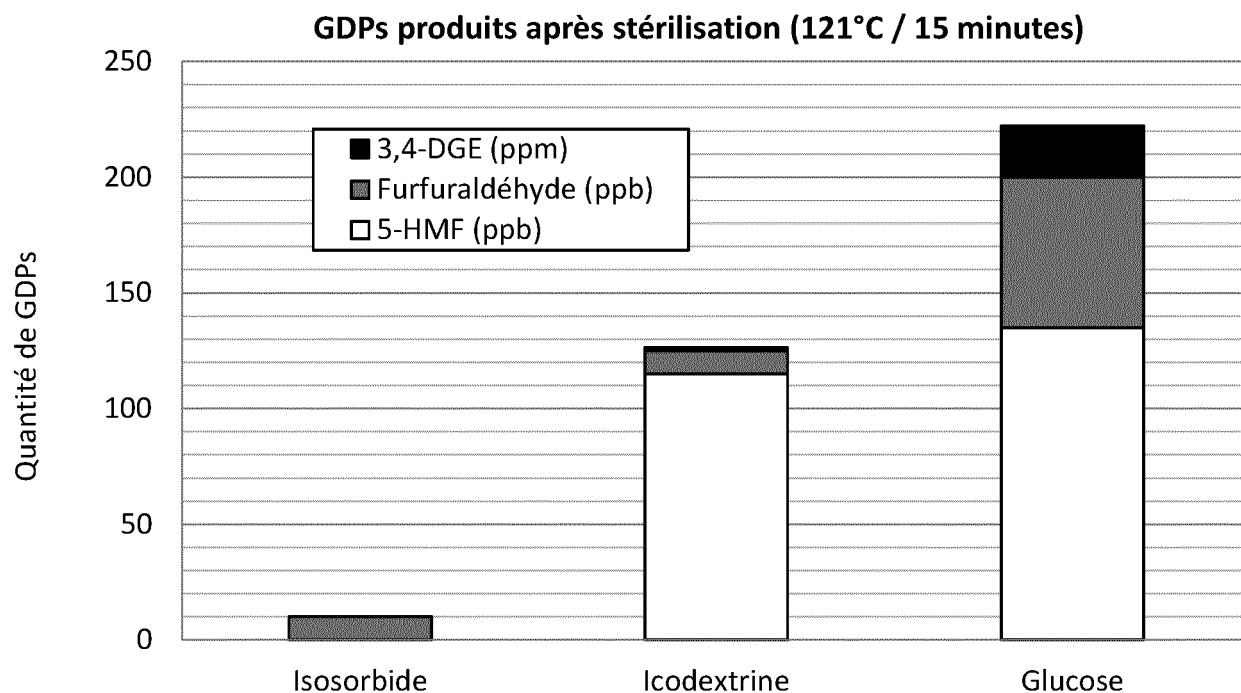


FIGURE 1

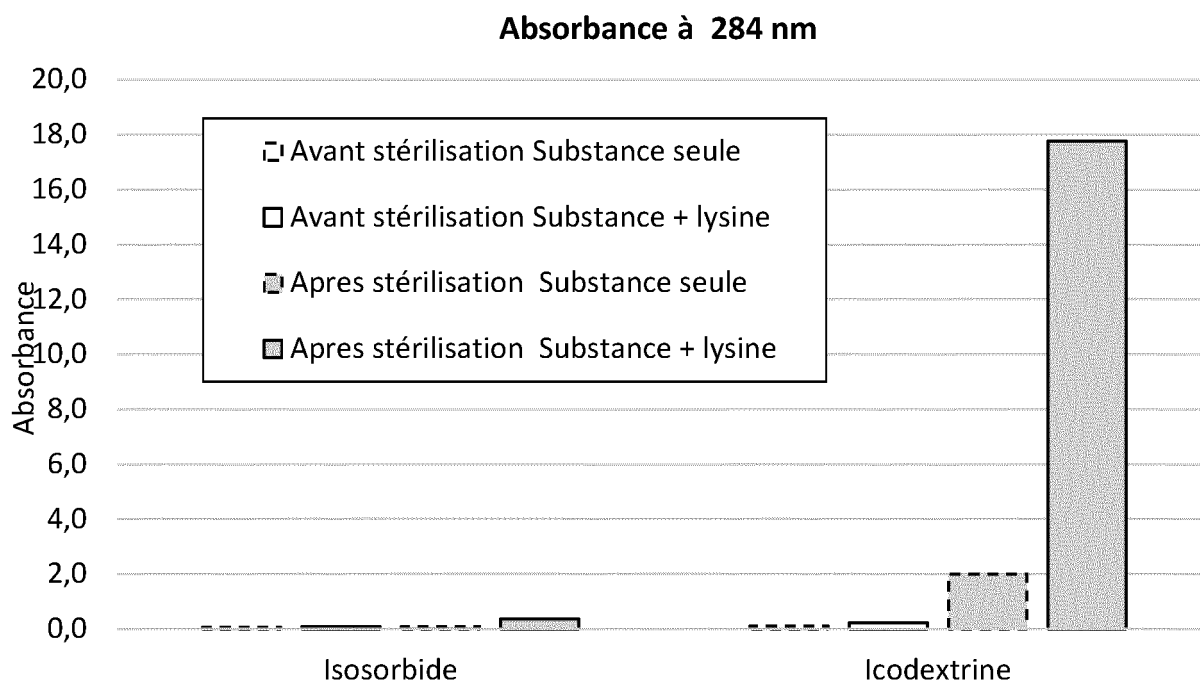


FIGURE 2

2/3

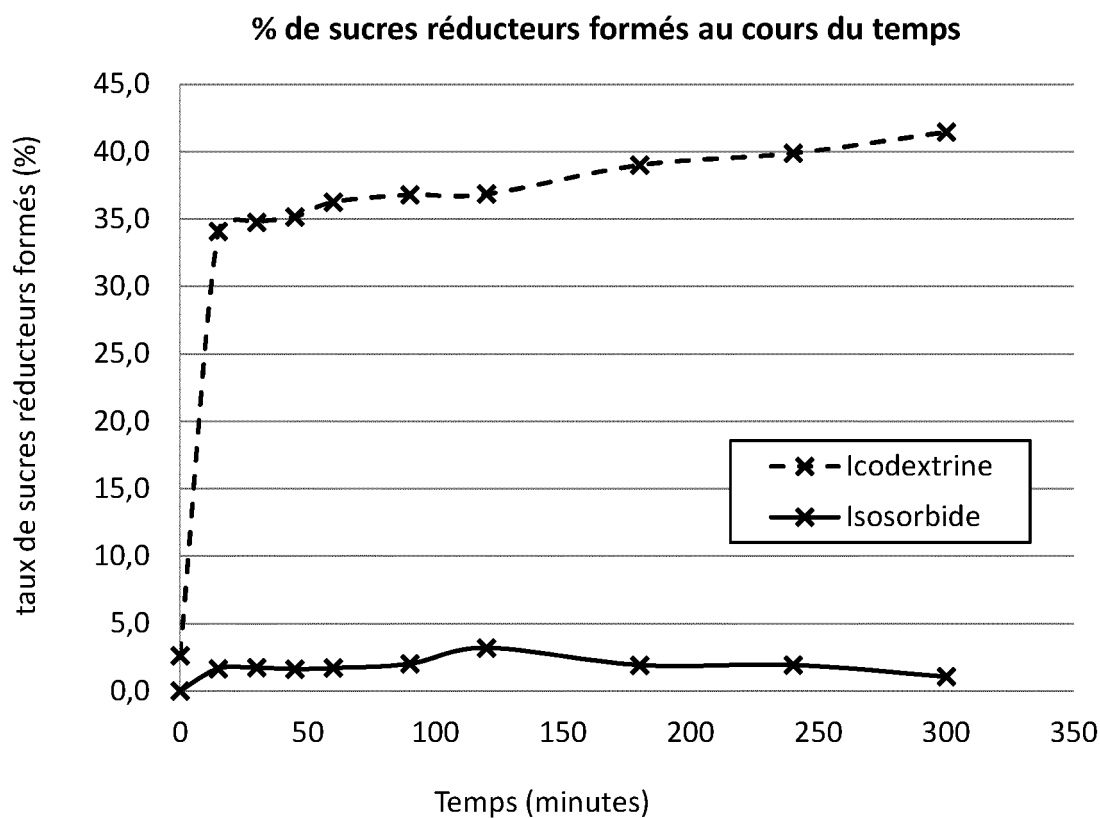


FIGURE 3

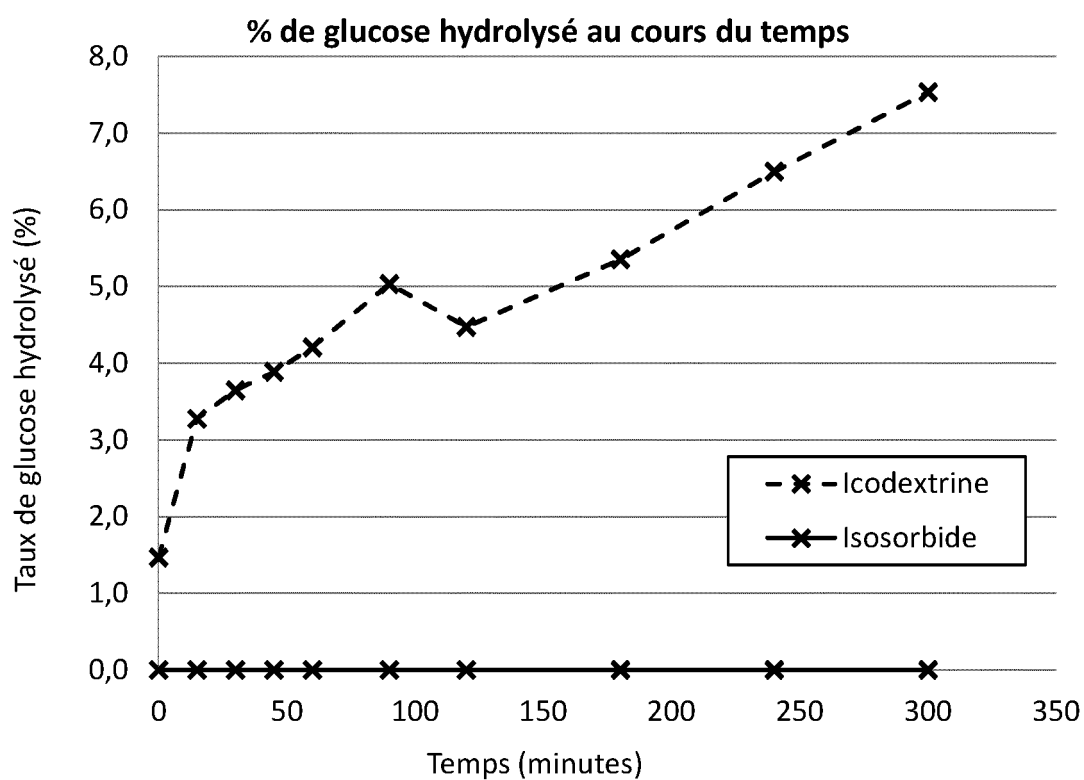
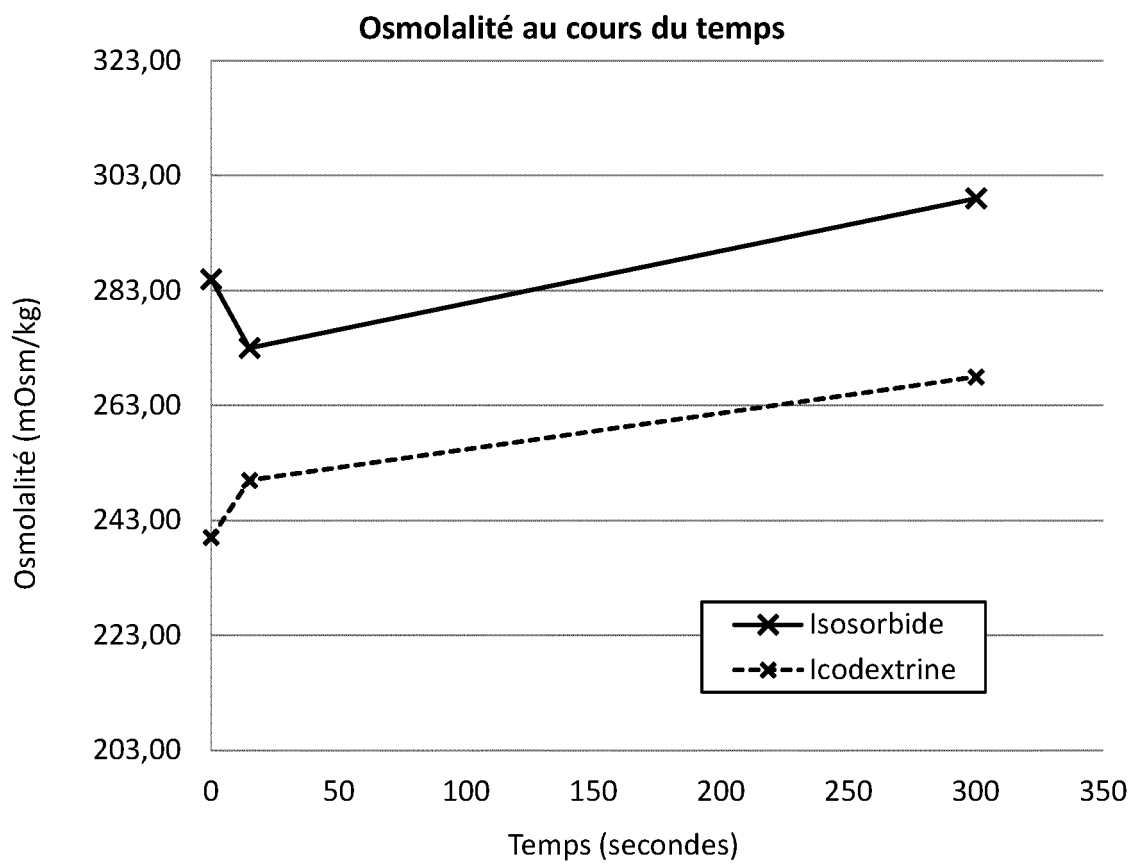


FIGURE 4

3/3

**FIGURE 5**


**RAPPORT DE RECHERCHE
PRÉLIMINAIRE**
N° d'enregistrement
nationalétabli sur la base des dernières revendications
déposées avant le commencement de la rechercheFA 834600
FR 1661777

DOCUMENTS CONSIDÉRÉS COMME PERTINENTS		Revendication(s) concernée(s)	Classement attribué à l'invention par l'INPI
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes		
X	WO 2009/126849 A1 (IOWA CORN PROMOTION BOARD [US]; MOYERS CHARLES [US]; WITHROW JAMES [US]) 15 octobre 2009 (2009-10-15) * alinéa [0032]; exemple 4 * -----	7,8	A61M1/28 C07D493/04
X	US 3 342 680 A (TREON JOSEPH F) 19 septembre 1967 (1967-09-19) * colonne 1, lignes 36-42 * -----	7,8	
A	VELLOSO MARINA SOUZA SILVA ET AL: "Peritoneal dialysis and inflammation", CLINICA CHIMICA ACTA, vol. 430, 11 décembre 2013 (2013-12-11), pages 109-114, XP028628060, ISSN: 0009-8981, DOI: 10.1016/J.CCA.2013.12.003 * le document en entier * -----	1-8	
A	EP 1 369 432 A2 (ROQUETTE FRERES [FR]) 10 décembre 2003 (2003-12-10) * le document en entier * -----	1-8	
			DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHÉS (IPC)
			A61K
Date d'achèvement de la recherche		Examineur	
20 juillet 2017		Bazzanini, Rita	
CATÉGORIE DES DOCUMENTS CITÉS			
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 bénéficiant d'une date antérieure à la date de dépôt et qui n'a été publié qu'à cette date de dépôt ou qu'à une date postérieure. D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons & : membre de la même famille, document correspondant	

1

EPO FORM 1503 12.99 (P04C14)

**ANNEXE AU RAPPORT DE RECHERCHE PRÉLIMINAIRE
RELATIF A LA DEMANDE DE BREVET FRANÇAIS NO. FR 1661777 FA 834600**

La présente annexe indique les membres de la famille de brevets relatifs aux documents brevets cités dans le rapport de recherche préliminaire visé ci-dessus.

Les dits membres sont contenus au fichier informatique de l'Office européen des brevets à la date du **20-07-2017**

Les renseignements fournis sont donnés à titre indicatif et n'engagent pas la responsabilité de l'Office européen des brevets, ni de l'Administration française

Document brevet cité au rapport de recherche		Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
WO 2009126849	A1	15-10-2009	BR PI0911256 A2	04-08-2015
			EP 2271654 A1	12-01-2011
			JP 2011516573 A	26-05-2011
			JP 2016020370 A	04-02-2016
			KR 20110003528 A	12-01-2011
			KR 20160078527 A	04-07-2016
			US 2009259056 A1	15-10-2009
			WO 2009126849 A1	15-10-2009

US 3342680	A	19-09-1967	GB 1067298 A	03-05-1967
			US 3342680 A	19-09-1967

EP 1369432	A2	10-12-2003	AT 335767 T	15-09-2006
			CA 2430557 A1	06-12-2003
			CN 1468867 A	21-01-2004
			DE 60307366 T2	16-08-2007
			DK 1369432 T3	11-12-2006
			EP 1369432 A2	10-12-2003
			ES 2269943 T3	01-04-2007
			FR 2840612 A1	12-12-2003
			JP 4476566 B2	09-06-2010
			JP 2004161998 A	10-06-2004
			PT 1369432 E	29-12-2006
			US 2004014961 A1	22-01-2004
			US 2005142167 A1	30-06-2005
