

(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(19) Organisation Mondiale de la
Propriété Intellectuelle
Bureau international



(43) Date de la publication internationale
07 juin 2018 (07.06.2018)

WIPO | PCT

(10) Numéro de publication internationale
WO 2018/100290 A1

(51) Classification internationale des brevets :

A61K 31/34 (2006.01) A61K 9/00 (2006.01)
A61P 43/00 (2006.01) A61K 9/08 (2006.01)
A61P 13/12 (2006.01)

MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI
(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML,
MR, NE, SN, TD, TG).

(21) Numéro de la demande internationale :

PCT/FR2017/053287

Publiée:

— avec rapport de recherche internationale (Art. 21(3))

(22) Date de dépôt international :

30 novembre 2017 (30.11.2017)

(25) Langue de dépôt :

français

(26) Langue de publication :

français

(30) Données relatives à la priorité :

16 61777 01 décembre 2016 (01.12.2016) FR

(71) Déposant : ROQUETTE FRERES [FR/FR] ; 1 rue de la
Haute Loge, 62136 LESTREM (FR).

(72) Inventeurs : SIMON, Denis ; 31 rue du sous marin Do-
ris, 59495 LEFFRINCKOUCHE (FR). HAEUSLER, Olaf
; 632 route de Strazeele, 59270 FLETRE (FR).

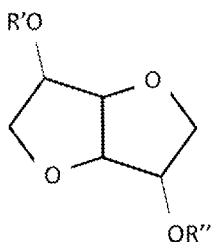
(81) États désignés (sauf indication contraire, pour tout titre de
protection nationale disponible) : AE, AG, AL, AM, AO,
AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA,
CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ,
EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR,
HU, ID, IL, IN, IR, IS, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR,
KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG,
MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM,
PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC,
SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR,
TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) États désignés (sauf indication contraire, pour tout titre de
protection régionale disponible) : ARIPO (BW, GH, GM,
KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG,
ZM, ZW), eurasién (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM),
européen (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES,
FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK,

(54) Title: NOVEL COMPOUNDS FOR PERITONEAL DIALYSIS

(54) Titre : NOUVEAUX COMPOSÉS POUR DIALYSE PÉRITONÉALE

(I)



(57) Abstract: The invention relates to a compound of formula (I) in which R' and R'' are independently selected from: a hydrogen; the halogens; the alkyls, preferably with 1, 2 or 3 carbon atoms; and a -CO-R1 function in which R1 is an alkyl preferably with 1, 2 or 3 carbon atoms, for the use thereof in peritoneal dialysis.

(57) Abrégé : La présente invention est relative à un composé de formule (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.

WO 2018/100290 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^- , Ca^{2+} , Mg^{2+}), 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 »).

- Les GDPs sont des molécules de faible masse moléculaire, parmi lesquels on compte
15 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.

10

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.

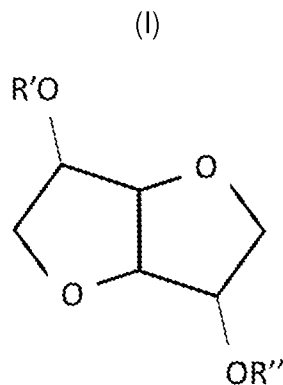
20 Comme il ressort à la lecture des exemples ci-après, ces composés permettent avantageusement la préparation de solutions dans lesquelles en dépit de la stérilisation, la teneur en GDPs et la réactivité vis-à-vis des protéines sont extrêmement faibles (Exemples B.1. et B.2.).

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
30 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.

Résumé de l'invention

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

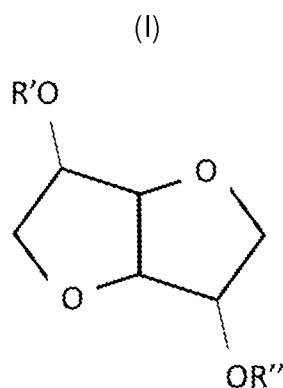
10

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)



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
35 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

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

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

- 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
10 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,
- 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-ène (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-hydroxyméthyl 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,
- 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 ;
- 10 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 :
- 15 - 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
- 25 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
10 exclue notamment la masse d'eau éventuellement présente dans la substance sous sa forme pulvérulente, avant solubilisation.

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 ;
- 35 - Icodextrine ;

- 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.

- 15 La teneur en 5-HMF et furaldéhyde a été déterminée par chromatographie liquide (en 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.

- 25 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 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.

Des solutions à 0,5% de chacune des substances à tester ont été préparées dans un
10 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
10 flacons ont été placés au bain marie pendant 15 minutes, afin que la solution ait une 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 ; 240 ; 300 minutes. La réaction enzymatique a été arrêtée en plaçant les prélèvements
15 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 longtemps sur l'organisme, avec une moindre propension à induire des effets secondaires indésirables.

5 **4. Osmolalité**

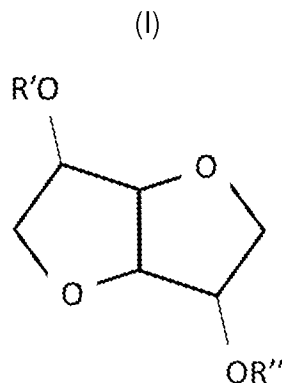
L'osmolalité a été déterminée sur la base d'une solution aqueuse réalisée en eau osmosée comprenant 0,4 % de substance à tester. La mesure d'osmolalité de cette solution a été effectuée à l'aide d'un osmomètre (FISKE® ASSOCIATES MARK 3), en
10 suivant les indications du constructeur.

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

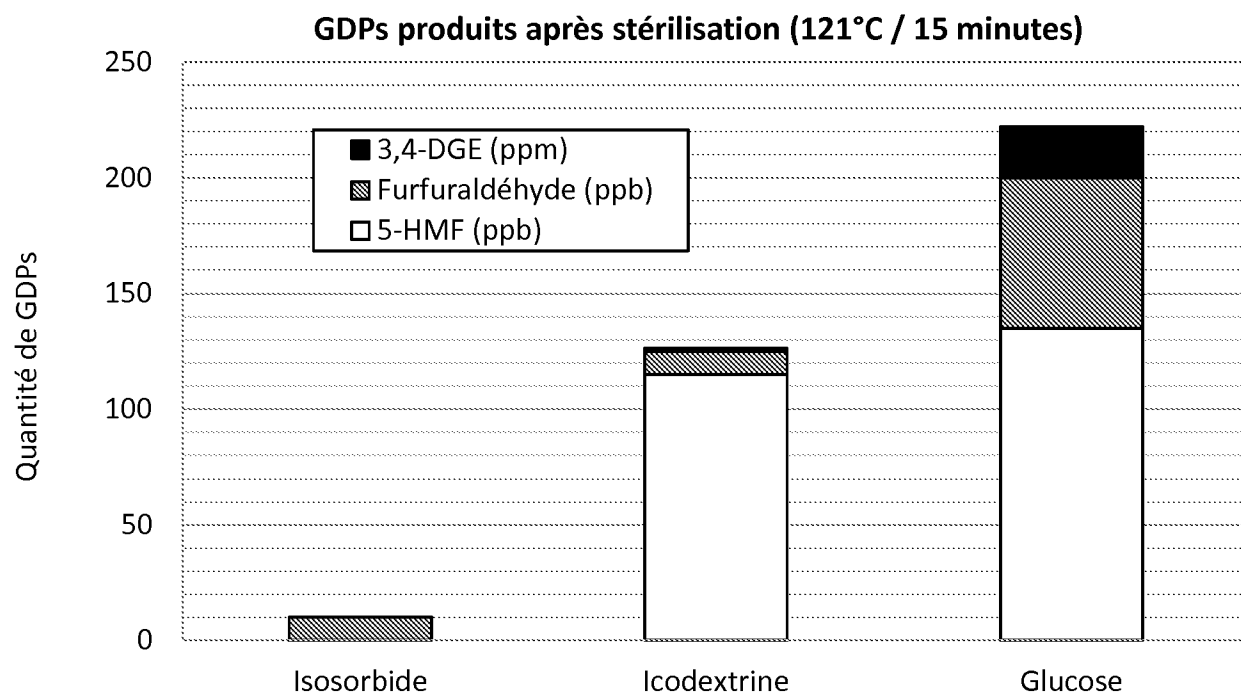


FIGURE 1

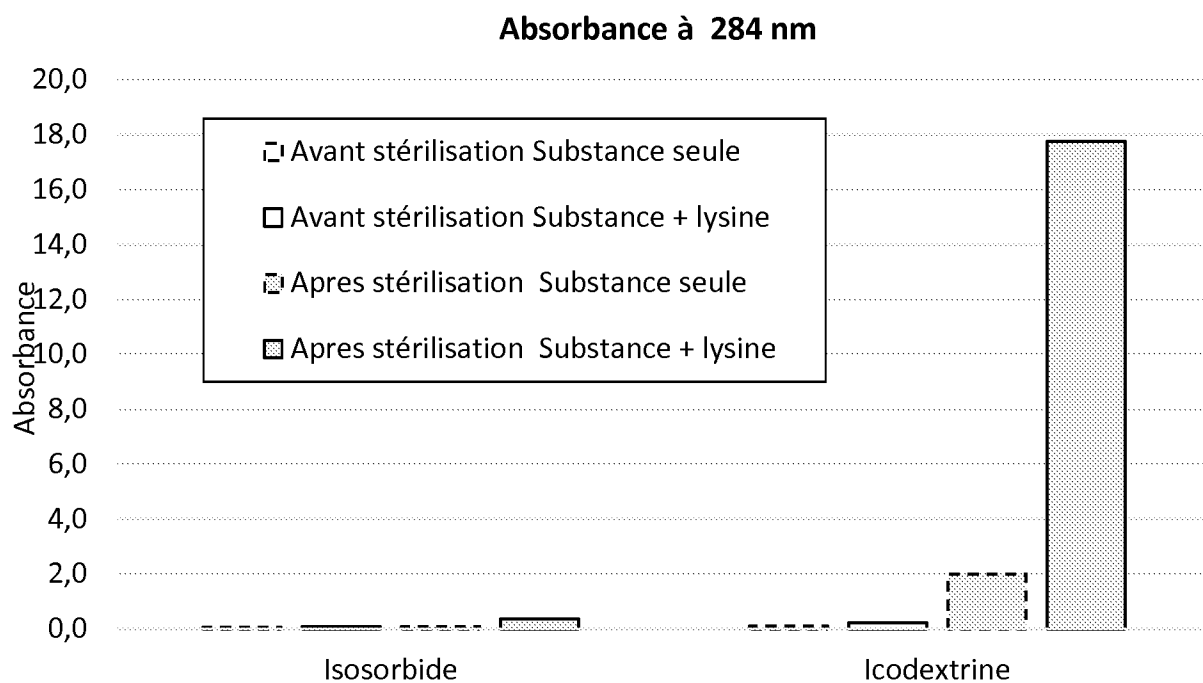


FIGURE 2

2/3

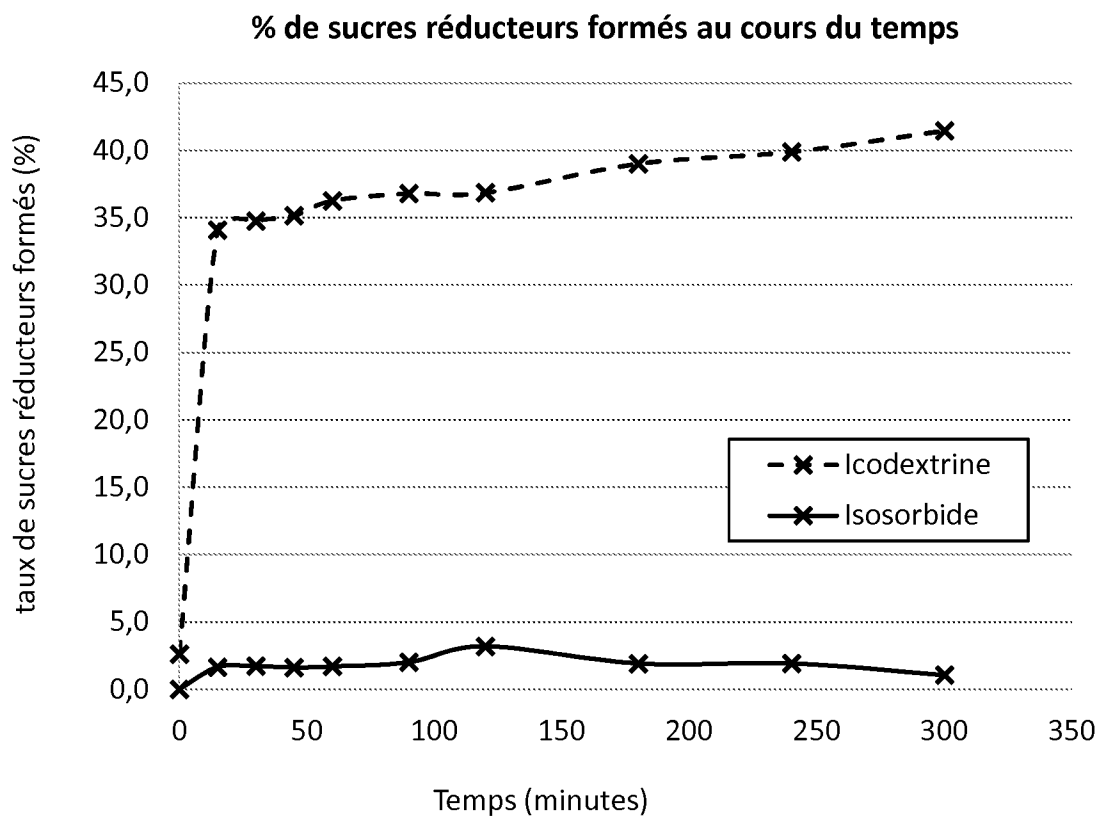


FIGURE 3

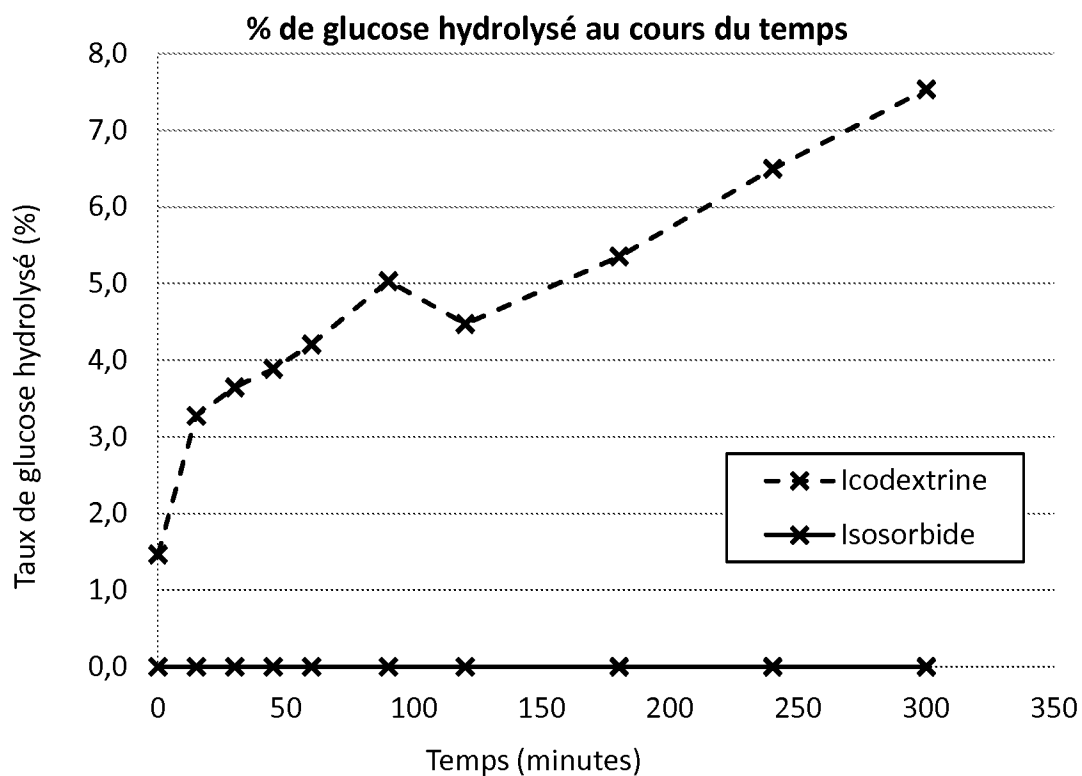
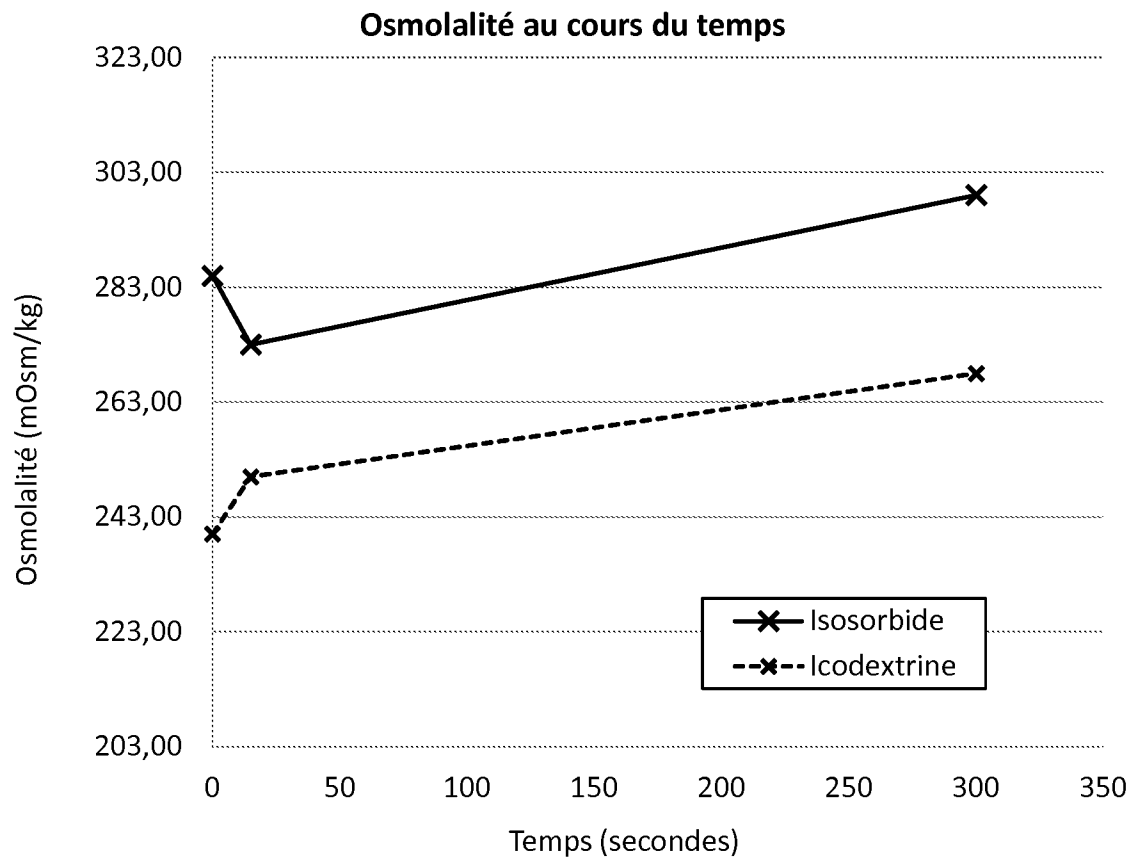


FIGURE 4

3/3

**FIGURE 5**

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/FR2017/053287

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. A61K31/34 A61P43/00 A61P13/12 A61K9/00 A61K9/08 ADD.		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) A61K		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) EPO-Internal, BIOSIS, CHEM ABS Data, EMBASE, WPI Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2009/126849 A1 (IOWA CORN PROMOTION BOARD [US]; MOYERS CHARLES [US]; WITHROW JAMES [US] 15 October 2009 (2009-10-15) paragraph [0032]; example 4 -----	7,8
X	US 3 342 680 A (TREON JOSEPH F) 19 September 1967 (1967-09-19) column 1, lines 36-42 -----	7,8
A	VELLOSO MARINA SOUZA SILVA ET AL: "Peritoneal dialysis and inflammation", CLINICA CHIMICA ACTA, vol. 430, 11 December 2013 (2013-12-11), pages 109-114, XP028628060, ISSN: 0009-8981, DOI: 10.1016/J.CCA.2013.12.003 the whole document ----- -/-	1-8
☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☒ See patent family annex.		
* Special categories of cited documents :		
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family	
Date of the actual completion of the international search 8 January 2018	Date of mailing of the international search report 18/01/2018	
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Authorized officer Bazzanini, Rita	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/FR2017/053287

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP 1 369 432 A2 (ROQUETTE FRERES [FR]) 10 December 2003 (2003-12-10) the whole document -----	1-8

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/FR2017/053287

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
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

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale n°

PCT/FR2017/053287

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE INV. A61K31/34 A61P43/00 A61P13/12 A61K9/00 A61K9/08 ADD.		
Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB		
B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement) A61K		
Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche		
Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si cela est réalisable, termes de recherche utilisés) EPO-Internal, BIOSIS, CHEM ABS Data, EMBASE, WPI Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		
Catégorie*	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
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
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
☒ Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents ☒ Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe		
* Catégories spéciales de documents cités: "A" document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent "E" document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date "L" document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée) "O" document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens "P" document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée "T" document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention "X" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément "Y" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier "&" document qui fait partie de la même famille de brevets		
Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée 8 janvier 2018		Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale 18/01/2018
Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016		Fonctionnaire autorisé Bazzanini, Rita

C(suite). DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		
Catégorie*	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	EP 1 369 432 A2 (ROQUETTE FRERES [FR]) 10 décembre 2003 (2003-12-10) le document en entier -----	1-8

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Demande internationale n°

PCT/FR2017/053287

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 EP 2271654 A1 JP 2011516573 A JP 2016020370 A KR 20110003528 A KR 20160078527 A US 2009259056 A1 WO 2009126849 A1	04-08-2015 12-01-2011 26-05-2011 04-02-2016 12-01-2011 04-07-2016 15-10-2009 15-10-2009
US 3342680 A	19-09-1967	GB 1067298 A US 3342680 A	03-05-1967 19-09-1967
EP 1369432 A2	10-12-2003	AT 335767 T CA 2430557 A1 CN 1468867 A DE 60307366 T2 DK 1369432 T3 EP 1369432 A2 ES 2269943 T3 FR 2840612 A1 JP 4476566 B2 JP 2004161998 A PT 1369432 E US 2004014961 A1 US 2005142167 A1	15-09-2006 06-12-2003 21-01-2004 16-08-2007 11-12-2006 10-12-2003 01-04-2007 12-12-2003 09-06-2010 10-06-2004 29-12-2006 22-01-2004 30-06-2005