

Brevet N° **83422** GRAND-DUCHÉ DE LUXEMBOURG
 du **9 juin 1981**
 Titre délivré :



Monsieur le Ministre
 de l'Économie et des Classes Moyennes
 Service de la Propriété Intellectuelle
 LUXEMBOURG

Demande de Brevet d'Invention

I. Requête

La société anonyme dite: "Galephar", 26-28 rue de la Pastorale, Bruxelles, Belgique, représentée par Monsieur Charles Munchen, conseil en brevets à Luxembourg, agissant en qualité de mandataire (1)

dépose(nt) ce neuf juin 1980 quatre-vingt-un à 15.00 heures, au Ministère de l'Économie et des Classes Moyennes, à Luxembourg: (3)

1. la présente requête pour l'obtention d'un brevet d'invention concernant: "Sels de nitrofurantoïne, leur préparation et leur utilisation", (4)

2. la délégation de pouvoir, datée de Bruxelles le 3 juin 1981

3. la description en langue française de l'invention en deux exemplaires;

4. planches de dessin, en deux exemplaires;

5. la quittance des taxes versées au Bureau de l'Enregistrement à Luxembourg,

le déclare(nt) en assumant la responsabilité de cette déclaration, que l'(es) inventeur(s) est (sont):
Messieurs Arthur, Marie DEROECK, 61 A Steenweg op Edinger, Herne, Belgique; Jacques, Jean FOSSION, 18, rue du Cours d'Eau, Lillois, Belgique et Robert, René SMOLDERS, 34, Avenue de l'Arbalète, Bruxelles, Belgique (5)

revendique(nt) pour la susdite demande de brevet la priorité d'une (des) demande(s) de (6) /// déposée(s) en (7) /// le /// (8)

au nom de /// (9)

élit(élisent) pour lui (elle) et, si désigné, pour son mandataire, à Luxembourg 11a, boulevard Prince-Henri (10)

sollicite(nt) la délivrance d'un brevet d'invention pour l'objet décrit et représenté dans les annexes susmentionnées, — avec ajournement de cette délivrance à dix-huit mois. (11)

Le mandataire

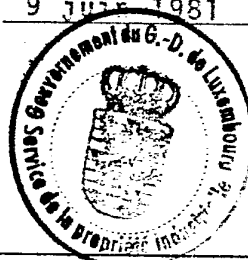
Charles Munchen

II. Procès-verbal de Dépôt

La susdite demande de brevet d'invention a été déposée au Ministère de l'Économie et des Classes Moyennes, Service de la Propriété Intellectuelle à Luxembourg, en date du :

9 juin 1981

à 15.00 heures



Pr. le Ministre
 de l'Économie et des Classes Moyennes,
 p. d.

2. 4464

M E M O I R E D E S C R I P T I F

déposé à l'appui d'une demande de

BREVET D'INVENTION

au nom de:

la société anonyme dite:

"Galephar"

pour:

"Sels de nitrofurantoïne, leur préparation et leur utilisation"

Inventeurs: Arthur, Marie DEBOECK, Jacques, Jean FOSSION et

Robert, René SMOLDERS



La présente invention est relative à des sels pharmaceutiquement utilisables, solubles dans l'eau de la nitrofurantoïne.

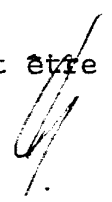
La nitrofurantoïne ou N-(5-nitro-2-furfurylidène)-1-aminohydantoïne est un médicament, bien connu, utilisé notamment comme agent antiseptique des voies urinaires. Il présente toutefois l'inconvénient d'être très peu soluble dans l'eau (19 mg/100 ml à 25°C), ce qui gêne son utilisation dans la plupart des formes pharmaceutiques. Afin de pallier à cet inconvénient, différentes formes cristallines ont été développées avec peu de succès. Des sels de métaux alcalins de nitrofurantoïne ont également été réalisés mais ceux-ci bien que solubles, présentent l'inconvénient d'apporter avec eux, des ions alcalins qui sont souvent contre-indiqués.

La présente invention a pour but de remédier à ces inconvénients, et de mettre au point un sel de nitrofurantoïne fortement soluble dans l'eau, qui possède une meilleure biodisponibilité, c'est-à-dire une résorption plus importante pour une même dose de substance active, et/ou une meilleure tolérance notamment dans le tractus gastro-intestinal, que la nitrofurantoïne et ses sels de métaux alcalins.

A cet effet, suivant l'invention, le sel est constitué par le produit de réaction de la nitrofurantoïne et au moins d'un acide aminé basique.

Avantageusement, le sel contient environ 1 à 5 moles, et de préférence environ 2 moles d'acide aminé basique par mole de nitrofurantoïne.

Le ou les acides aminés basiques utilisés peuvent être



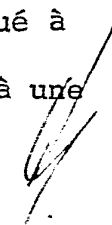
naturels ou non comme, par exemple, l'arginine, la lysine, l'histidine, l'ornithine et la glycine. Les acides aminés basiques selon la présente invention peuvent renfermer un ou plusieurs centres asymétriques et peuvent donc exister sous les formes isomères optiquement actives. Il est bien entendu que l'invention couvre les deux formes épimères, telles que les formes lévogyre et dextrogyre, ainsi que leur mélange. Des exemples d'acides aminés basiques lévogyres et dextrogyres sont les D- et L- lysines et les D- et L- arginines.

L'invention concerne également la préparation de ces sels de nitrofurantoïne.

Selon une première façon de procéder, la nitrofurantoïne est ajoutée à une solution aqueuse contenant le ou les acides aminés basiques, l'eau étant ensuite séparée du mélange réactionnel ainsi obtenu par des méthodes de séparation appropriées, telles que par évaporation ou lyophilisation.

Une autre façon de procéder consiste à ajouter une solution aqueuse ou hydroorganique contenant le ou les acides aminés basiques à une solution organique contenant la nitrofurantoïne et à séparer le solvant du mélange réactionnel ainsi obtenu, par des méthodes de séparation appropriées, telles que par filtration, lyophilisation ou évaporation. Des exemples de solvants organiques utilisés pour dissoudre les acides aminés et la nitrofurantoïne sont les solvants organiques polaires, tels que les alcools, les glycols, les polyglycols, les cétones, le diméthylformamide et le diméthylsulfoxyde. On peut également utiliser des mélanges de tels solvants.

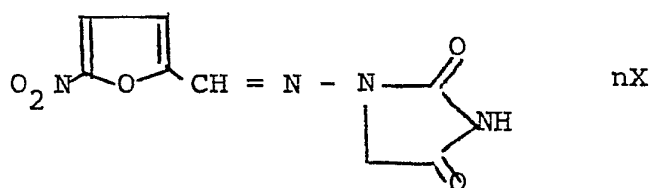
Dans les deux cas, le traitement susdit est effectué à une température de l'ordre de -5°C à 10°C, et de préférence à une



température de l'ordre de 0°C.

Une troisième façon de procéder consiste à mélanger intimement à sec les réactifs solides, c'est-à-dire le ou les acides aminés et la nitrofurantoïne.

La nitrofurantoïne est un acide faible dont le pK_a en solution aqueuse se situe aux environs de 7,2. Ainsi qu'on l'a déjà précisé précédemment, les sels se forment aisément avec les acides aminés basiques, tels que l'arginine, la lysine, l'histidine, l'ornithine et la glycine. Pour des raisons non encore évidentes, l'obtention d'un sel parfaitement soluble dans l'eau requiert entre 1 et 5 molécules, et de préférence 2 molécules d'acide aminé par molécule de nitrofurantoïne. En fait, les sels de nitrofurantoïne de l'invention répondent à la formule suivante:



dans laquelle n, représentant le nombre de molécules d'acide aminé par rapport à 1 molécule de nitrofurantoïne, est compris entre 1 et 5 et de préférence égal à 2, et X représente le ou les acides aminés.

Les sels de nitrofurantoïne hydrosolubles de la présente invention peuvent donc être obtenus en utilisant des méthodes connues de préparation de sels, et en particulier, par la mise en solution aqueuse ou hydroorganique d'un ou de plusieurs acides aminés, à laquelle, tout en maintenant la température comprise entre -5°C et 10°C et de préférence aux alentours de 0°C, on ajoute, sous agitation, par petites portions la quantité de nitrofurantoïne requise, éventuellement sous forme de solution organique. On notera, à cet effet, que l'on peut inverser l'ordre d'addition des

réactifs mis en présence.

Lorsque la solution est devenue limpide, on élimine le solvant du mélange réactionnel par des méthodes de séparation appropriées quelconques, telles que, par exemple, par filtration (solution hydroorganique), par lyophilisation (solution aqueuse) ou par chauffage modéré sous vide. On obtient ainsi une poudre soluble dans l'eau qui peut être utilisée pour la préparation de formes solides (comprimés, suppositoires, tablettes, granulés, dragées) et de formes injectables. Il va de soi que les solutions de sels de nitrofurantoïne, préparés comme expliqué ci-dessous, peuvent être utilisées immédiatement sous forme injectable sans être lyophilisées au préalable, et pour autant que leur force ionique soit acceptable ou rendue telle.

Ci-dessous sont rassemblés quelques exemples, non limitatifs, de préparation des composés suivant l'invention.

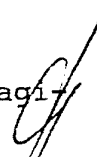
Exemple 1

On refroidit à 0°C une solution de 11,68 g de lysine base dans 190 ml d'eau. A cette solution limpide, on ajoute par petites portions et sous agitation 10,47 g de nitrofurantoïne. Quelques minutes après la fin de l'addition, la solution est filtrée, congelée et lyophilisée. On obtient un produit de saveur amère instantanément soluble dans l'eau et présentant les caractéristiques suivantes: pH d'une solution à 10% dans l'eau = 8,9-9,5; point de fusion: 150°C avec décomposition; solubilité dans l'eau à 20°C: supérieure à 30%.

En procédant de la même façon avec l'arginine, l'histidine ou l'ornithine, on obtient les sels correspondants qui sont tous instantanément solubles dans l'eau.

Exemple 2

A une solution de 11,68 g de lysine base dans 30 ml d'eau et 150 ml d'éthanol, maintenue à -5°C, on ajoute, sous agi-



tation, 14,28 g de nitrofurantoïne par petites portions. Après avoir ajouté 200 ml d'éthanol supplémentaire et après un repos de 10 minutes, on filtre le produit. Après un séchage de 24 heures à 60°C, on obtient 22,5 g (rendement de 87%) de sel de lysine parfaitement soluble dans l'eau.

Exemple 3

A une solution aqueuse de 6 ml de lysine contenant 251 mg de lysine par ml, dans laquelle on a ajouté 15 ml d'éthanol et 5 ml d'acétone, cette solution étant maintenue à une température de 5°C, on ajoute en une fois 1,18 g de nitrofurantoïne en solution dans 5 ml d'acétone et 5 ml de diméthylsulfoxyde. Après quelques minutes, le produit cristallise. On ajoute un peu d'acétone pour diluer, on filtre et on lave à l'acétone puis à l'éther de pétrole. On récupère 2,10 g (rendement de 78%) de sel de lysine soluble dans l'eau.

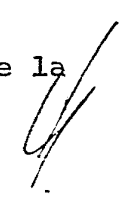
Exemple 4

A une solution de 11,68 g de lysine base et de 3 g de glycine dans 140 ml d'eau, maintenue à 0°C et sous agitation, on ajoute par petites portions 10,47 g de nitrofurantoïne. Quelques minutes après la fin de l'addition, la solution limpide est filtrée. On récupère environ 25 g de produit après lyophilisation.

Exemple 5

292 g de lysine base anhydre sont broyés intimement avec 238 g de nitrofurantoïne. La poudre ainsi obtenue est tamisée et granulée au moyen de 200 ml d'un mélange d'alcool-éther (50/50 en vol/vol.). Après séchage à 40°C, on obtient un produit parfaitement soluble dans l'eau.

Les sels de nitrofurantoïne solubles dans l'eau de la



présente invention exercent une activité antiseptique remarquable au niveau des voies urinaires.

Les sels à base de nitrofurantoïne de l'invention peuvent être administrés en association avec divers excipients pharmaceutiques, tels que des diluants, des gélifiants, des agents conservateurs, des émulsionnants, des édulcorants et aromatisants, etc, et cela par voie orale, parentérale ou rectale.

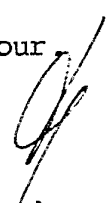
Pour une administration orale, on utilisera des dragées, granulés, pastilles (pellets), tablettes, capsules, comprimés, solutions, sirops, émulsions contenant des additifs ou excipients classiques en pharmacie galénique. Ces formes galéniques peuvent libérer le principe de façon normale ou programmée dans le temps.

Pour l'administration parentérale, on utilisera de l'eau stérile ou une huile d'arachide ou l'oléate d'éthyle.

Pour l'administration rectale, on utilisera des suppositoires, des capsules rectales, des solutions ou des gelées.

Le composé actif peut être administré seul ou en combinaison avec d'autres produits actifs ayant une activité similaire ou différente.

Les doses recommandées pour l'administration par la voie orale, sont par exemple de 100 mg à 3 g, avantageusement de 200 mg à 1,5 g par jour, et pour l'administration par voie intraveineuse ou intramusculaire de 100 mg à 1 g par jour.



REVENDICATIONS

1. Sel de nitrofurantoïne hydrosoluble, caractérisé en ce qu'il est constitué par le produit de réaction de la nitrofurantoïne et au moins d'un acide aminé basique.

2. Sel suivant la revendication 1, caractérisé en ce que l'acide aminé basique est un acide aminé lévogyre, dextrogyre ou un mélange de tels acides.


3. Sel suivant l'une ou l'autre des revendications 1 et 2, caractérisé en ce que l'acide aminé basique est choisi dans le groupe formé par l'arginine, la lysine, l'histidine, l'ornithine et la glycine.

4. Sel suivant l'une quelconque des revendications 1 à 3, caractérisé en ce qu'il contient environ 1 à 5 moles d'acide aminé basique par mole de nitrofurantoïne.

5. Sel suivant la revendication 4, caractérisé en ce qu'il contient environ 2 moles d'acide aminé basique par mole de nitrofurantoïne.

6. Procédé de préparation du sel de nitrofurantoïne hydrosoluble suivant l'une quelconque des revendications 1 à 5, caractérisé en ce que l'on traite l'acide aminé basique en solution aqueuse avec de la nitrofurantoïne et en ce que l'on sépare l'eau du mélange réactionnel ainsi obtenu par des méthodes de séparation appropriées quelconques, telles que par évaporation ou lyophilisation.

7. Procédé de préparation du sel de nitrofurantoïne hydrosoluble suivant l'une quelconque des revendications 1 à 5, caractérisé en ce que l'on traite l'acide aminé basique en solution aqueuse ou hydroorganique avec de la nitrofurantoïne en solution organique et en ce que l'on sépare le solvant du mélange



réactionnel ainsi obtenu par des méthodes de séparation appropriées quelconques, telles que par filtration, lyophilisation ou évaporation.

8. Procédé suivant l'une ou l'autre des revendications 6 et 7, caractérisé en ce que le traitement susdit est effectué à une température comprise entre -5°C et 10°C .

9. Procédé suivant la revendication 8, caractérisé en ce que le traitement est effectué à une température de l'ordre de 0°C .

10. Procédé suivant l'une quelconque des revendications 7 à 9, caractérisé en ce que le solvant organique utilisé pour dissoudre l'acide aminé et la nitrofurantoïne est un solvant organique polaire ou un mélange de solvants organiques polaires.

11. Procédé de préparation du sel de nitrofurantoïne suivant l'une quelconque des revendications 1 à 5, caractérisé en ce que l'on mélange intimement à sec l'acide aminé basique avec la nitrofurantoïne.

12. Composition pharmaceutique comprenant, comme produit actif, au moins un sel de nitrofurantoïne hydrosoluble suivant l'une quelconque des revendications 1 à 5, associé à au moins un excipient approprié et/ou à au moins un autre agent thérapeutique.

13. Méthode d'utilisation des sels de nitrofurantoïne suivant l'une quelconque des revendications 1 à 5 ou de la composition suivant la revendication 12, comme agent antiseptique des voies urinaires, caractérisée en ce que l'on administre des sels de la nitrofurantoïne, par voie orale, à des doses journalières de 100 mg à 3 g, et par voie intramusculaire, à des doses journalières de 100 mg à 1 g par jour.

9 pages dont: 1 page de garde

6 pages de description

2 pages de revendications

P. 1000000 0. 9. 1981

Charles Kuchner