

Brevet N° **83729**

du 4 novembre 1981

Titre délivré : **-1 SEP. 1983**

GRAND-DUCHÉ DE LUXEMBOURG



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", rue de la Pastorale (1)  
26-28, Bruxelles, Belgique, représentée par Monsieur  
Charles Munchen, conseil en brevets à Luxembourg, agissant (2)  
en qualité de mandataire

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

1. la présente requête pour l'obtention d'un brevet d'invention concernant :

"Sels d'acide valproïque, leur préparation et leur utilisation"<sup>(4)</sup>,

2. la délégation de pouvoir, datée de Bruxelles le 30 octobre 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 4 novembre 1981

déclare(nt) en assumant la responsabilité de cette déclaration, que l'(es) inventeur(s) est (sont) :

Monsieur Arthur Marie DEBOECK, Steenweg op Edingen 61A, (5)  
Herne, Belgique

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 (11) mois.

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 :

4 novembre 1981

à 15.00 heures



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

2.4522

s.

ns

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 d'acide valproïque, leur préparation et leur utilisation"

Inventeur : Arthur, Marie DEBOECK.

---



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

L'acide valproïque ou acide 2-n propylpentanoïque est un médicament bien connu, particulièrement pour ses propriétés anticonvulsivantes. Il présente néanmoins les inconvénients d'être à la fois liquide et pratiquement insoluble dans l'eau, ce qui gêne son utilisation dans la plupart des formes pharmaceutiques. Des sels de métaux alcalins d'acide valproïque ont été préparés afin de remédier à ces inconvénients, mais ceux-ci, bien que solubles et solides, ont le désavantage d'apporter avec eux des ions alcalins, notamment du sodium, qui sont souvent contre-indiqués.

La présente invention a pour but de mettre au point un sel d'acide valproïque solide et fortement soluble dans l'eau ne présentant pas les inconvénients des sels de métaux alcalins. A cet effet, suivant l'invention, le sel est constitué par le produit de réaction de l'acide valproïque et au moins d'un acide aminé basique.

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

Selon une première façon de procéder, l'acide valproïque est mis en réaction avec une solution aqueuse contenant le ou les acides aminés basiques. Après réaction, l'excès d'acide est éliminé par lavage au moyen d'un solvant organique, l'eau étant ensuite séparée du mélange réactionnel ainsi obtenu par des méthodes de séparation appropriées, telles que par évaporation ou lyophilisation. Des exemples de solvants organiques sont les alcanes, les acétates d'alkyle, les solvants chlorés, et leurs mélanges.

Une autre façon de procéder consiste à mettre en réaction une solution ou dispersion aqueuse ou hydroorganique contenant le ou les acides aminés basiques avec une solution ou dispersion organique contenant l'acide valproïque, avec une dispersion aqueuse contenant l'acide valproïque ou bien avec l'acide valproïque tel quel, 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 l'acide valproïque 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.

Une troisième façon de procéder consiste à mettre en contact un ou des sels de l'acide aminé ou des acides aminés



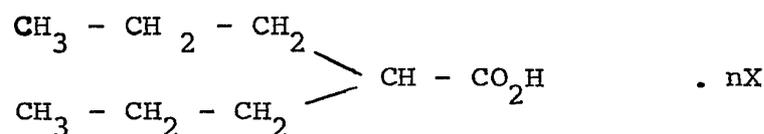
basiques en solution aqueuse, organique ou hydroorganique avec de l'acide valproïque tel quel ou en solution organique, et à séparer le solvant du milieu réactionnel par des méthodes de séparation appropriées, telles que par évaporation, lyophilisation ou filtration. Un exemple de sel d'acide aminé est le carbonate de lysine. Des exemples de solvants de précipitation sont les acétates d'alkyle, l'éther sulfurique, le dioxane, le tétrahydrofurane, les cétones, et leurs mélanges.

Suivant l'invention, dans les trois façons de procéder, le traitement susdit est effectué à une température de l'ordre de -5 à 100°C, et de préférence à une température voisine de 20°C.

L'acide valproïque est un acide organique liquide peu soluble dans l'eau. Ainsi qu'on l'a déjà précisé, les sels se forment aisément avec les acides aminés basiques, tels que l'arginine, la lysine, l'histidine, l'ornithine et la glycine.

Les sels de l'acide valproïque parfaitement solubles dans l'eau requièrent de 0,5 à 5 molécules d'acide aminé et de préférence 1 molécule d'acide aminé par molécule d'acide valproïque.

En fait, les sels d'acides valproïque de l'invention répondent à la formule suivante :



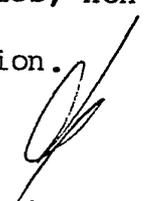
dans laquelle n, représentant le nombre de molécules d'acide aminé par rapport à 1 molécule d'acide valproïque, est compris entre 1 et 5, et de préférence compris entre 1 et 2, et X représente

le ou les acides aminés.

Les sels de l'acide valproïque 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 ou suspension aqueuse, hydroorganique ou organique d'un ou de plusieurs acides aminés, ou par la mise en solution ou suspension aqueuse, hydroorganique ou organique d'un ou de plusieurs sels d'acides aminés, à laquelle, tout en maintenant la température comprise entre 0°C et 100°C et de préférence aux alentours de 20°C, on ajoute, sous agitation, par petites portions la quantité d'acide valproïque 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 ou organique), 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 d'acide valproïque préparés comme expliqué ci-dessus, 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

A une solution aqueuse contenant 7,3g de lysine base dans 50 ml d'eau, on ajoute progressivement et sous agitation 7,93g d'acide valproïque. Après environ une heure de mélange, la solution aqueuse est lavée avec 20 ml de n-hexane. Après lyophilisation, on obtient environ 14,50 g de valproate de lysine instantanément soluble dans l'eau et présentant les caractéristiques suivantes : pH d'une solution à 10% dans l'eau = 7,7 à 8,5; point de fusion 152° - 154°C., avec décomposition; solubilité dans l'eau à 20°C supérieure à 50%. En procédant de la même façon avec l'arginine, l'histidine ou l'ornithine, on obtient les sels correspondants qui sont tous solubles dans l'eau.

Exemple 2

A une solution de 14,6 g de lysine base dans 50 ml d'eau, on ajoute par petites portions 14,42 g d'acide valproïque dissous dans 100 ml de méthanol. Après environ une heure de réaction, la solution est évaporée à sec. La poudre blanche ainsi obtenue est remise en solution au moyen de 50 ml de méthanol, et après l'adjonction lente de 250ml d'acétate d'éthyle sous agitation le sel cristallisé est filtré. Après séchage à 60°C, on obtient environ 26 g de valproate de lysine (90%) instantanément soluble dans l'eau.

Exemple 3

A une suspension de 7,3g de lysine base anhydre dans 25 ml de méthanol, on ajoute sous agitation 7,21g d'acide valproïque. Une fois la solution devenue limpide, on la verse lentement dans 150 ml d'acétate d'éthyle sous agitation intense. Le précipité obtenu est filtré et lavé à l'acétate d'éthyle. On récupère



environ 13,4 g (92%) de valproate de lysine.

Exemple 4

A une solution de 18,6g de carbonate de lysine dans un mélange de 20 ml d'eau et 25 ml de méthanol, on ajoute par petites portions 15,84 g d'acide valproïque. Après environ une heure d'agitation, la solution limpide obtenue est filtrée et évaporée sous vide. Le résidu solide dissous dans 50 ml de méthanol est versé lentement dans 250 ml d'acétate d'éthyle sous agitation intense. Le sel de lysine cristallise sous forme de poudre blanche que l'on isole par filtration. Le valproate de lysine obtenu est instantanément soluble dans l'eau.

Les sels d'acide valproïque solubles dans l'eau de la présente invention exercent une activité anticonvulsivante remarquable. Les sels à base d'acide valproïque 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, granlés, 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 tout véhicule approprié, comme, par exemple, de l'eau stérile, une huile d'arachide ou de 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 et rectale, sont, par exemple, de 100 mg à 6 g, avantageusement de 1 g à 3 g par jour.

#### REVENDICATIONS.

1. Sel d'acide valproïque hydrosoluble, caractérisé en ce qu'il est constitué par le produit de réaction de l'acide valproïque 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 d'acide valproïque.
  5. Sel suivant la revendication 4, caractérisé en ce qu'il contient environ 1 mole d'acide aminé basique par mole d'acide valproïque.
  6. Procédé de préparation du sel d'acide valproïque 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 l'acide valproïque 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, lyophilisation ou précipitation.

7. Procédé de préparation du sel d'acide valproïque hydrosoluble suivant l'une quelconque des revendications 1 à 5, caractérisé en ce que l'on traite l'acide aminé basique en solution ou suspension aqueuse, hydroorganique ou organique avec de l'acide valproïque en solution ou dispersion organique, en dispersion aqueuse ou tel quel, 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 de préparation du sel d'acide valproïque hydrosoluble suivant l'une quelconque des revendications 1 à 5, caractérisé en ce que l'on traite un sel de l'acide aminé basique en solution ou suspension aqueuse, hydroorganique ou organique avec de l'acide valproïque tel quel ou 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 filtration, lyophilisation ou évaporation.

9. Procédé suivant la revendication 8, caractérisé en ce que le sel d'acide aminé est le carbonate de lysine.

10. Procédé suivant l'une quelconque des revendications 6 à 9, caractérisé en ce que le traitement susdit est effectué à une température comprise entre  $-5^{\circ}\text{C}$  et  $100^{\circ}\text{C}$ .

11. Procédé suivant la revendication 10, caractérisé en ce que le traitement est effectué à une température de l'ordre de  $20^{\circ}\text{C}$ .

12. Procédé suivant l'une quelconque des revendi-



cations 7 à 10, caractérisé en ce que le solvant organique utilisé pour dissoudre l'acide aminé ou son sel et l'acide valproïque est un solvant organique polaire ou un mélange de solvants organiques polaires.

13. Composition pharmaceutique comprenant, comme produit actif, au moins un sel d'acide valproïque 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.

14. Méthode d'utilisation des sels d'acide valproïque suivant l'une quelconque des revendications 1 à 5 ou de la composition suivant la revendication 13, comme agent anticonvulsivant, caractérisée en ce que l'on administre des sels de l'acide valproïque, par voie orale ou rectale, à des doses journalières de 100 mg à 6 g.

15. Sels d'acide valproïque, leur préparation et leur utilisation, tels que décrits ci-dessus, notamment dans les exemples donnés.

Dessins : 1 planches  
10 pages dont 1 page de garde  
9 pages de description  
1 pages de revendications  
1 abrégé descriptif

Luxembourg, le

4 NOV. 1981

Le mandataire :

*Charles Munchen*  
Charles Munchen