

ROYAUME DE BELGIQUE

BREVET D'INVENTION



MINISTÈRE DES AFFAIRES ÉCONOMIQUES

NUMÉRO DE PUBLICATION : 1008307A3

NUMÉRO DE DÉPÔT : 09400582

Classif. Internat. : C07C A61K

Date de délivrance le : 02 Avril 1996

Le Ministre des Affaires Économiques,

Vu la loi du 28 Mars 1984 sur les brevets d'invention, notamment l'article 22;

Vu l'arrêté royal du 2 Décembre 1986 relatif à la demande, à la délivrance et au maintien en vigueur des brevets d'invention, notamment l'article 28;

Vu le procès verbal dressé le 16 Juin 1994 à 15H15 à l'Office de la Propriété Industrielle

ARRETE:

ARTICLE 1.- Il est délivré à : EUROPHARMACEUTICALS S.A.
Avenue de Wolvendaël 21 Bte 6, B-1180 BRUXELLES(BELGIQUE)


représenté(e)(s) par : VOSSWINKEL Philippe, GEVERS Patents S.A., Brussels Airport
Bus. Park-Holidaystr. 5-1831 DIEGEM.

un brevet d'invention d'une durée de 20 ans, sous réserve du paiement des taxes annuelles, pour : SEL DE NIMESULIDE HYDROSOLUBLE, SOLUTION AQUEUSE LE CONTENANT, SA PRÉPARATION ET SON UTILISATION.

INVENTEUR(S) : Pirotte Bernard, rue Tollet 5, B-4680 Oupeye (BE); Neven Philippe, rue Neuve 11, B-4460 Grâce-Hollogne (BE); Delneville Isabelle, rue Henri Delvaux, B-4430 Ans (BE); Piel Géraldine, avenue de la Croix de Guerre 275, B-1120 Bruxelles (BE); Geczy Jozsef, avenue de Wolvendaël 21 Boite 6, B-1180 Bruxelles (BE)

ARTICLE 2.- Ce brevet est délivré sans examen préalable de la brevetabilité de l'invention, sans garantie du mérite de l'invention ou de l'exactitude de la description de celle-ci et aux risques et périls du(des) demandeur(s).

Bruxelles, le 02 Avril 1996
PAR DÉLÉGATION SPÉCIALE :


G. DE CUYPERE
Secrétaire d'administration

**"Sel de nimésulide hydrosoluble, solution aqueuse
le contenant, sa préparation et son utilisation".**

La présente invention concerne un sel de
nimésulide hydrosoluble et une solution aqueuse le
5 contenant, ainsi que le procédé de préparation et les
utilisations dudit sel de nimésulide.

Comme on le sait, le nimésulide, également
connu sous la dénomination de N-(4-nitro-2-phénoxy-
phényl)méthanesulfonamide ou 4-nitro-2-phénoxy-méthane-
10 sulfonanilide, est un médicament bien connu utilisé dans
le traitement des maladies ou affections inflammatoires,
tels que, par exemple, les affections rhumatismales, les
inflammations aiguës. Il présente toutefois l'inconvé-
nient d'être très peu soluble dans l'eau, ce qui contre-
15 carre son utilisation dans certaines applications
galéniques telles que solutés buvables et injectables,
et certaines autres préparations orales, telles que
comprimés ou granulés effervescents. D'autre part, il
est connu que les sels de nimésulide en solution connus
20 jusqu'à présent, en particulier le sel sodique, imposent
un pH relativement alcalin dont il faut être averti lors
de leur formulation sous forme injectable. De plus, ces
sels de nimésulide, bien que solubles, présentent
l'inconvénient de libérer avec eux des ions sodiques qui
25 sont contre-indiqués dans certaines pathologies.

La présente invention a pour but de remédier
à ces inconvénients et de prévoir un sel de nimésulide
soluble dans l'eau, qui puisse notamment servir à la
préparation de solutés buvables ou injectables de
30 nimésulide, tout en conservant les applications phar-

macologiques et/ou thérapeutiques anti-inflammatoires du nimésulide acide.

A cet effet, suivant l'invention, le sel est constitué par le produit de réaction du nimésulide et de la L-lysine.

Avantageusement, le sel contient 1 mole de L-lysine par mole de nimésulide.

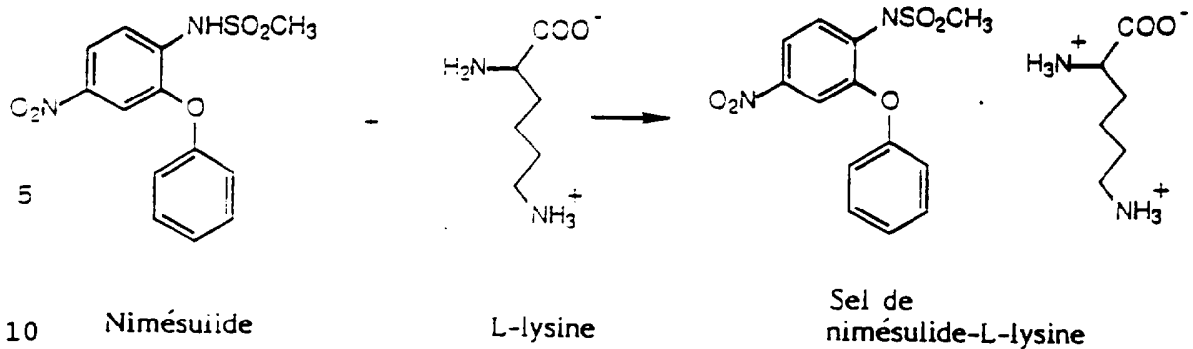
Suivant une forme de réalisation avantageuse, on prévoit une solution aqueuse dudit sel de nimésulide en combinaison avec de la L-arginine, le rapport pondéral du sel de nimésulide à la L-arginine étant avantageusement d'environ 1/1.

L'invention se rapporte également à la préparation de ce sel de nimésulide ainsi qu'à ses applications.

Suivant un mode de réalisation, on dissout le nimésulide et la L-lysine dans du méthanol et on élimine le méthanol du mélange ainsi obtenu par des méthodes classiques, telles que concentration par évaporation, puis filtration, le méthanol utilisé pour dissoudre le nimésulide étant chauffé de préférence à une température proche de son point d'ébullition, avantageusement à une température de 54 à 64°C.

Comme on vient de le préciser, le sel de nimésulide hydrosoluble de la présente invention est constitué par le produit de la réaction du nimésulide avec l'acide aminé L-lysine sous sa forme non salifiée monohydratée. Ce sel de nimésulide et de L-lysine ou sel de nimésulide-L-lysine contient 1 mole de L-lysine par mole de nimésulide. Il est avantageux de respecter le rapport mole à mole de nimésulide et de L-lysine lors de la préparation du sel en solution méthanolique car si l'on s'en écarte tout excès de l'un ou l'autre partenaire de la réaction acide-base est une source de contamination pour le produit final. La réaction acide-

base pour la préparation du sel de nimésulide-L-lysine est conforme au schéma réactionnel suivant :



15 Les conditions opératoires de la réaction précitée sont les suivantes. Le nimésulide est dissous à chaud dans le méthanol, de préférence à une température proche du point d'ébullition du méthanol, avantageusement à une température de 54 à 64°C. La L-lysine, quant à elle, est également dissoute dans du méthanol, de préférence également dans du méthanol chauffé à une

20 solution méthanolique de L-lysine à température ambiante, qu'on verse ensuite dans la solution méthanolique chaude de nimésulide. De toute façon, le méthanol chaud permet de dissoudre à la fois le nimésulide acide et la L-lysine. Par conséquent, la réaction entre l'acide (nimésulide) et la base (L-lysine) se réalise par la

25 mise en contact ou le mélange de deux solutions, donnant une solution du sel de nimésulide-L-lysine qui, par concentration et repos à basse température, laisse cristalliser le sel attendu. Celui-ci recueilli sur

30 filtre peut alors être lavé au méthanol, ce qui laisse supposer que les contaminants du sel (nimésulide acide en excès non transformé ou, l'inverse, lysine en excès non transformée) seront éliminés par ce lavage au méthanol car ils sont relativement solubles dans celui-ci.

35 En ce qui concerne la durée de mise en contact des deux solutions méthanoliques, celle-ci est

extrêmement brève puisqu'en principe, une réaction acide-base est instantanée.

Suivant l'invention, on peut également améliorer sensiblement la solubilité du sel de nimésulide-L-lysine dans l'eau en l'associant avec de la L-arginine. On obtient des résultats particulièrement satisfaisants lorsque l'on utilise des solutions aqueuses de sel de nimésulide-L-lysine dans lesquelles le rapport pondéral du sel de nimésulide à la L-arginine est de l'ordre de 1/1.

On donne ci-après un exemple de préparation du sel de nimésulide-L-lysine et de solution aqueuse utilisant le sel de nimésulide-L-lysine en combinaison avec de la L-arginine.

Exemple 1 : Préparation du sel de nimésulide-L-lysine

On dissout du nimésulide (3,08 g; 0,01 mole) dans du méthanol chaud (100 ml) maintenu à 60°C puis on l'additionne d'une solution méthanolique (50 ml) de L-lysine "hydrate" (Janssen Chimica; 1,64 g; 0,01 mole calculée sur la lysine monohydratée). La solution orangée obtenue est éventuellement filtrée à chaud pour éliminer un léger trouble persistant. Le filtrat méthanolique limpide est concentré à l'évaporateur rotatif jusqu'à un volume de 80 ml. La suspension de sel obtenue est refroidie à une température de +4°C pendant 2 heures. Le précipité est recueilli sur filtre en verre fritté, lavé deux fois avec un petit volume de méthanol puis séché (production de 3 à 3,5 g). Le filtrat orangé additionné d'éther diéthylique (150 ml) et refroidi à une température de -30°C pendant deux jours abandonne un deuxième jet de sel moins pur.

Point de fusion du sel de nimésulide préparé en solution méthanolique : 200-204°C avec décomposition. P.F. du deuxième jet précipité à l'éther : 188-201°C avec décomposition.

Analyse élémentaire

	analyse théorique :	N : 12,33
		C : 50,21
		H : 5,77
5		S : 7,05
	sel (méthanol) :	N : 12,43
		C : 50,07
		H : 5,88
		S : 6,80
10	sel (éther)	N : 12,65
		C : 50,11
		H : 6,18
		S : 6,35

15 Les spectres I.R. et R.M.N. confirment que le sel de nimésulide-L-lysine est effectivement un nouveau composé aux propriétés physico-chimiques différentes de celles d'un mélange physique à parties égales de nimésulide et de L-lysine.

Spectres I.R.

- 20 Figure 1 : spectre du nimésulide
 Figure 2 : spectre de la L-lysine anhydre
 Figure 3 : spectre du sel de nimésulide-L-lysine de l'invention
 Figure 4 : spectre d'un mélange physique de nimésulide
 25 et de L-lysine
 Figure 5 : superposition des spectres des figures 1, 2 et 3 entre 800 et 1800 cm^{-1} .

30 On observe en particulier que la bande d'absorption N-H d'allongement à 3284 cm^{-1} présente sur le spectre de la figure 1 du nimésulide (concerne donc le fragment $-\text{SO}_2\text{NH}-$ impliqué dans la salification), ne se retrouve pas sur le spectre de la figure 3 du sel (puisque, en principe, ce fragment devient $-\text{SO}_2\text{N}^{(+)}$ dans la structure saline), mais s'observe sur le spectre de
 35 la figure 4 du mélange physique des partenaires.

D'autre part, le spectre de la figure 5, qui visualise la superposition des spectres des figures 1, 2 et 3 entre 800 et 1800 cm^{-1} , démontre que le sel (a) présente des bandes d'absorption différentes de celles du nimésulide acide (b) et de la lysine (c). En particulier, pour ne citer que celles-là, les bandes d'absorption nettes vers 900 cm^{-1} , vers 1150 cm^{-1} et vers 1250 cm^{-1} du nimésulide acide ont disparu sur le spectre du sel.

On peut donc conclure qu'un certain nombre de liaisons aux caractéristiques d'absorption de l'I.R. nouvelles se sont formées dans le sel témoignant probablement de la déprotonation de la fonction $-\text{SO}_2\text{NH}-$ du nimésulide.

Spectres R.M.N.

Figure 6 : spectre du nimésulide acide dans le DMSO deutéré (+ HMDS) entre 0 et 10 ppm.

Figure 7 : spectre du nimésulide acide dans le DMSO deutéré (+ HMDS) entre 5 et 15 ppm.

Figure 8 : spectre du sel de nimésulide avec la L-lysine dans le DMSO deutéré (+ HMDS) entre 0 et 10 ppm.

Figure 9 : spectre du sel de nimésulide avec la L-lysine dans le DMSO deutéré (+ HMDS) entre 5 et 15 ppm.

Le spectre de la figure 7 montre la présence pour le nimésulide acide d'un proton fortement déblindé (acide) correspondant au proton de la fonction $-\text{SO}_2\text{NH}-$.

Comparé au spectre de la figure 7, le spectre de la figure 9 du sel montre la disparition vers 10 ppm du signal du proton $-\text{SO}_2\text{NH}-$.

D'autre part, comparé au spectre de la figure 6, le spectre de la figure 7 fait apparaître des signaux supplémentaires correspondant aux protons C-H de la lysine.

On observe également que la salification du nimésulide par la lysine génère une fonction $\text{SO}_2\text{N}^{(+)}$ qui,

compte tenu de l'augmentation de la densité électronique liée à la charge négative, induit un blindage généralisé des protons de la partie nimésulide. En particulier, les trois protons méthyle présents sur le spectre de la figure 6 vers 3,0 ppm pour l'acide, se retrouvent 5 déplacés vers 2,5 ppm pour le sel.

Exemple 2 : Préparation d'une solution aqueuse de sel de nimésulide-L-lysine avec addition de L-arginine

10 Pour réaliser la mise en solution de 10 mg de nimésulide par millilitre de solution aqueuse, on utilise le sel de nimésulide-L-lysine tel que préparé dans l'Exemple 1 (15 mg) additionné de 15 mg de L-arginine. Cette association du sel de nimésulide-L-lysine avec de la L-arginine permet d'augmenter sensiblement la solubilité du sel dans l'eau. On notera à cet 15 égard que le sel de nimésulide-L-lysine dissous dans l'eau relargue en partie du nimésulide acide insoluble.

Le sel de nimésulide-L-lysine soluble dans 20 l'eau de la présente invention exerce une activité anti-inflammatoire remarquable dans toutes les affections inflammatoires où le nimésulide acide est utilisé. C'est ainsi que le sel de l'invention peut servir à la préparation de solutés buvables ou injectables de nimésulide 25 moyennant une formulation adéquate, par exemple avec l'adjonction de L-arginine. On notera à cet égard que les sels de nimésulide connus (sel sodique ou sels d'amine) en solution imposent un pH relativement alcalin dont il faut être averti lors de leur formulation sous 30 forme injectable. Par contre, le sel de nimésulide L-lysine associé ou non à de la L-arginine impose en solution un pH nettement moins alcalin que les sels de métaux alcalins, ce qui constitue, comme on le sait, un avantage très important par rapport à ces derniers.

35 Le sel de nimésulide-L-lysine hydrosoluble de l'invention peut être administré en association avec

divers excipients pharmaceutiques, tels que des diluants, des gélifiants, des agents conservateurs, des émulsionnants, des édulcorants et aromatisants et cela par voie orale, parentérale ou rectale.

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

 Pour l'administration parentérale, on utilisera tout véhicule approprié, comme, par exemple de l'eau stérile.

 Pour l'administration rectale, on utilisera
15 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.

REVENDEICATIONS

1. Sel de nimésulide hydrosoluble, caractérisé en ce qu'il est constitué par le produit de réaction du nimésulide et de la L-lysine.
- 5 2. Sel suivant la revendication 1, caractérisé en ce qu'il contient environ 1 mole de L-lysine par mole de nimésulide.
- 10 3. Solution aqueuse de sel de nimésulide, caractérisée en ce qu'elle comprend le sel de nimésulide suivant l'une ou l'autre des revendications 1 et 2 et de la L-arginine.
4. Solution suivant la revendication 3, caractérisée en ce que le rapport pondéral du sel de nimésulide à la L-arginine est d'environ 1/1.
- 15 5. Procédé de préparation du sel de nimésulide hydrosoluble suivant l'une ou l'autre des revendications 1 et 2, caractérisé en ce qu'on dissout le nimésulide et la L-lysine dans du méthanol et l'on élimine le méthanol du mélange ainsi obtenu par des méthodes classiques, telles que concentration par évaporation, suivie de filtration.
- 20 6. Procédé suivant la revendication 5, caractérisé en ce qu'on prépare deux solutions méthanoliques distinctes contenant respectivement le nimésulide et la L-lysine, qu'on met en contact ensuite pour obtenir le mélange précité.
- 25 7. Procédé suivant l'une ou l'autre des revendications 5 et 6, caractérisé en ce qu'on utilise pour dissoudre au moins le nimésulide, du méthanol chauffé à une température proche du point d'ébullition de ce dernier.
- 30 8. Procédé suivant la revendication 7, caractérisé en ce qu'on chauffe le méthanol à une température de 54 à 64°C.
- 35 9. Composition pharmaceutique pour le traitement des affections inflammatoires, comprenant une

quantité efficace du sel de nimésulide suivant l'une ou l'autre des revendications 1 et 2 et/ou préparé suivant l'une quelconque des revendications 5 à 8 ou d'une solution aqueuse de sel de nimésulide suivant l'une ou l'autre des revendications 3 et 4, associée à au moins un excipient approprié et à d'éventuels autres agents thérapeutiques.

10. Utilisation du sel de nimésulide suivant l'une ou l'autre des revendications 1 et 2 et/ou préparée suivant l'une quelconque des revendications 5 à 8 ou de la solution aqueuse de sel de nimésulide suivant l'une ou l'autre des revendications 3 et 4, dans la préparation d'un médicament pour le traitement des affections inflammatoires.

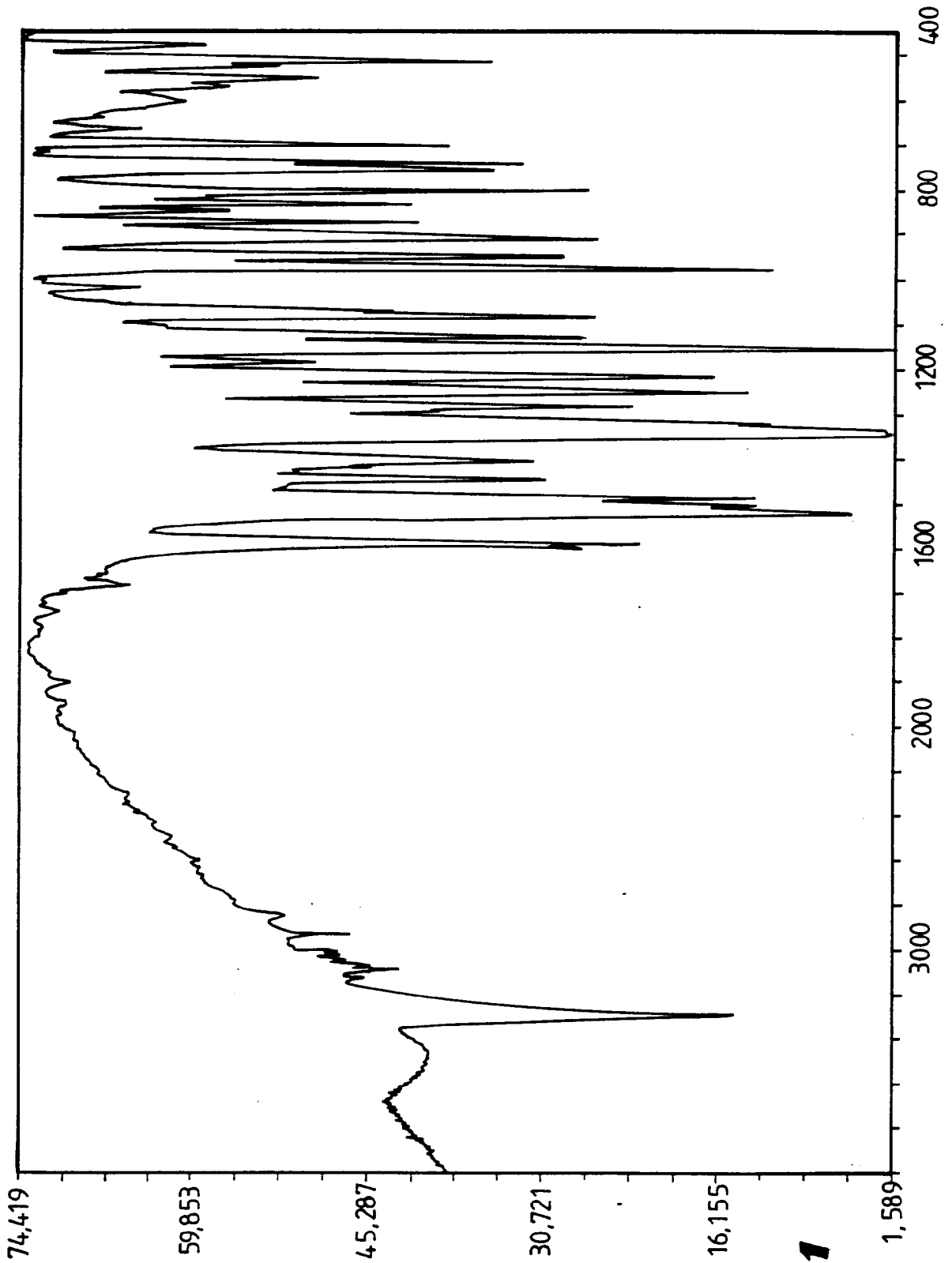


Fig.1

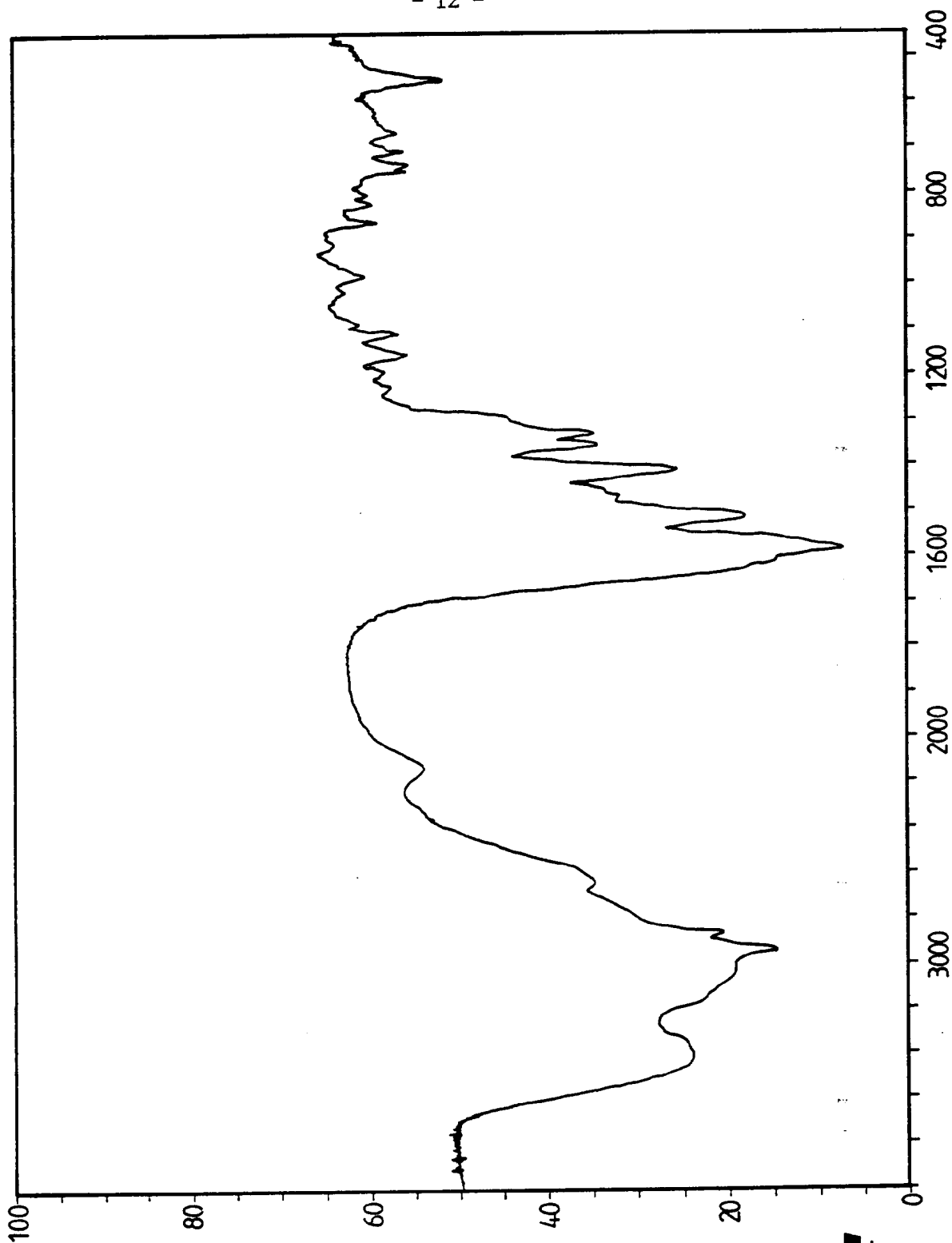


Fig. 2

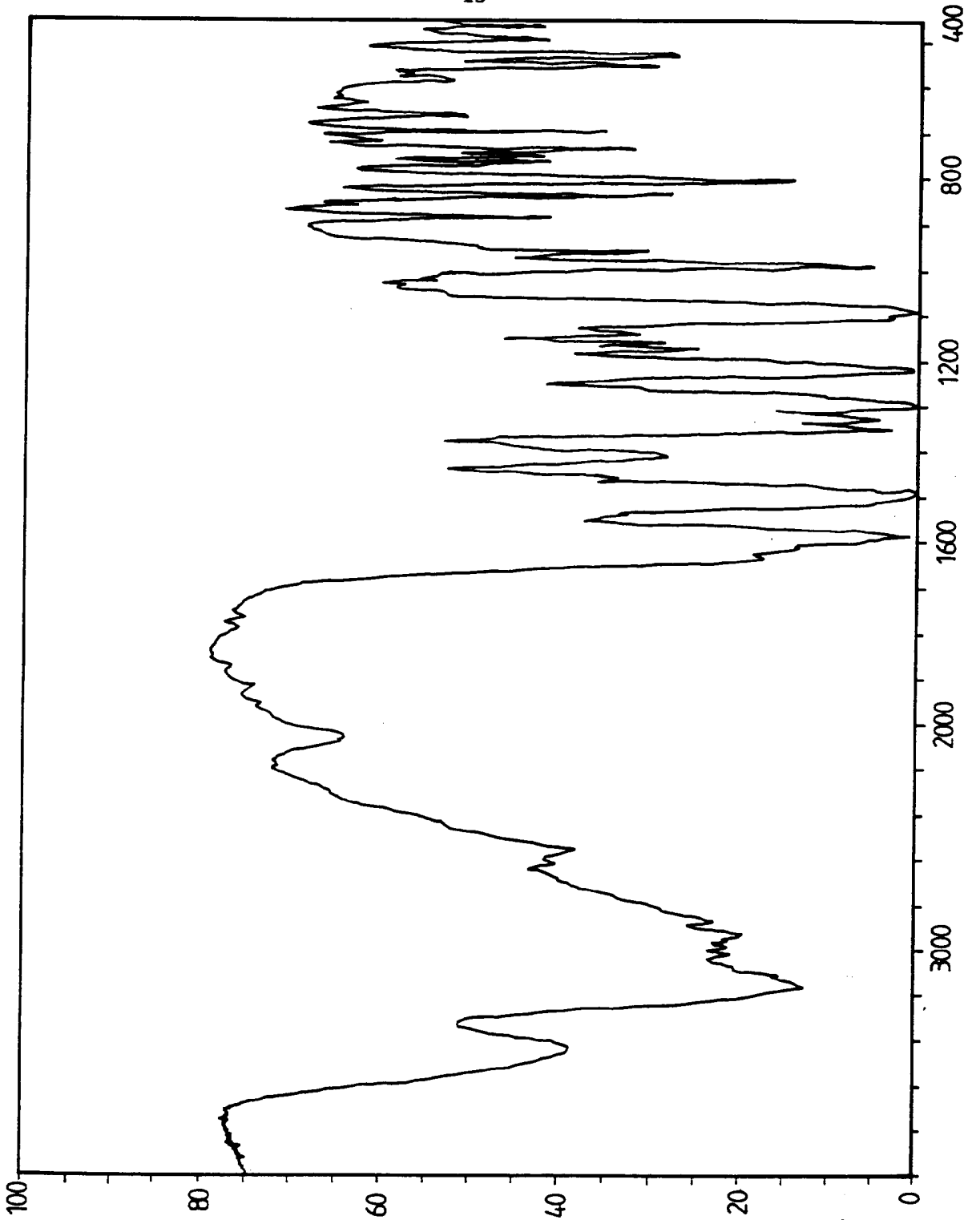


Fig. 3

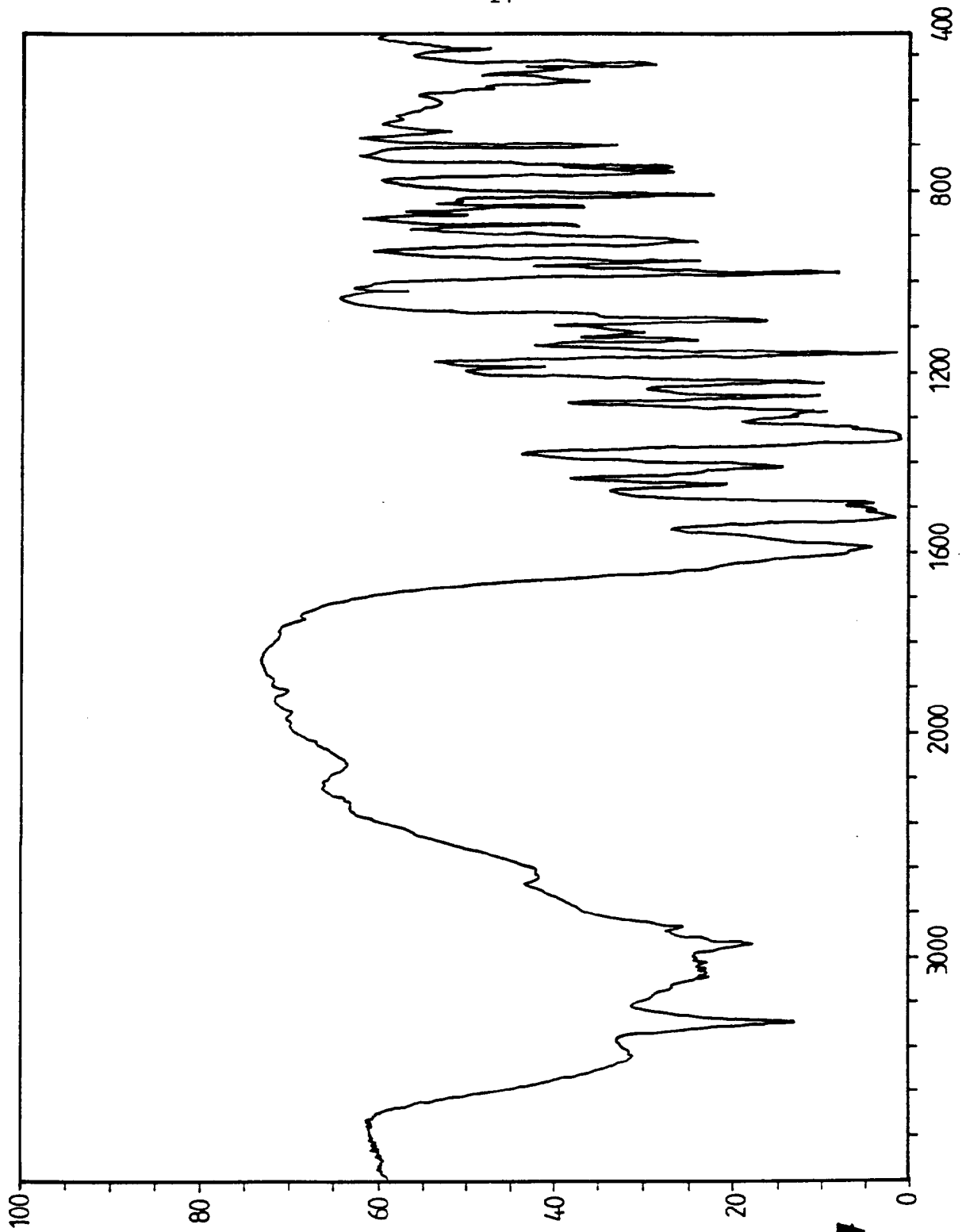


Fig. 4

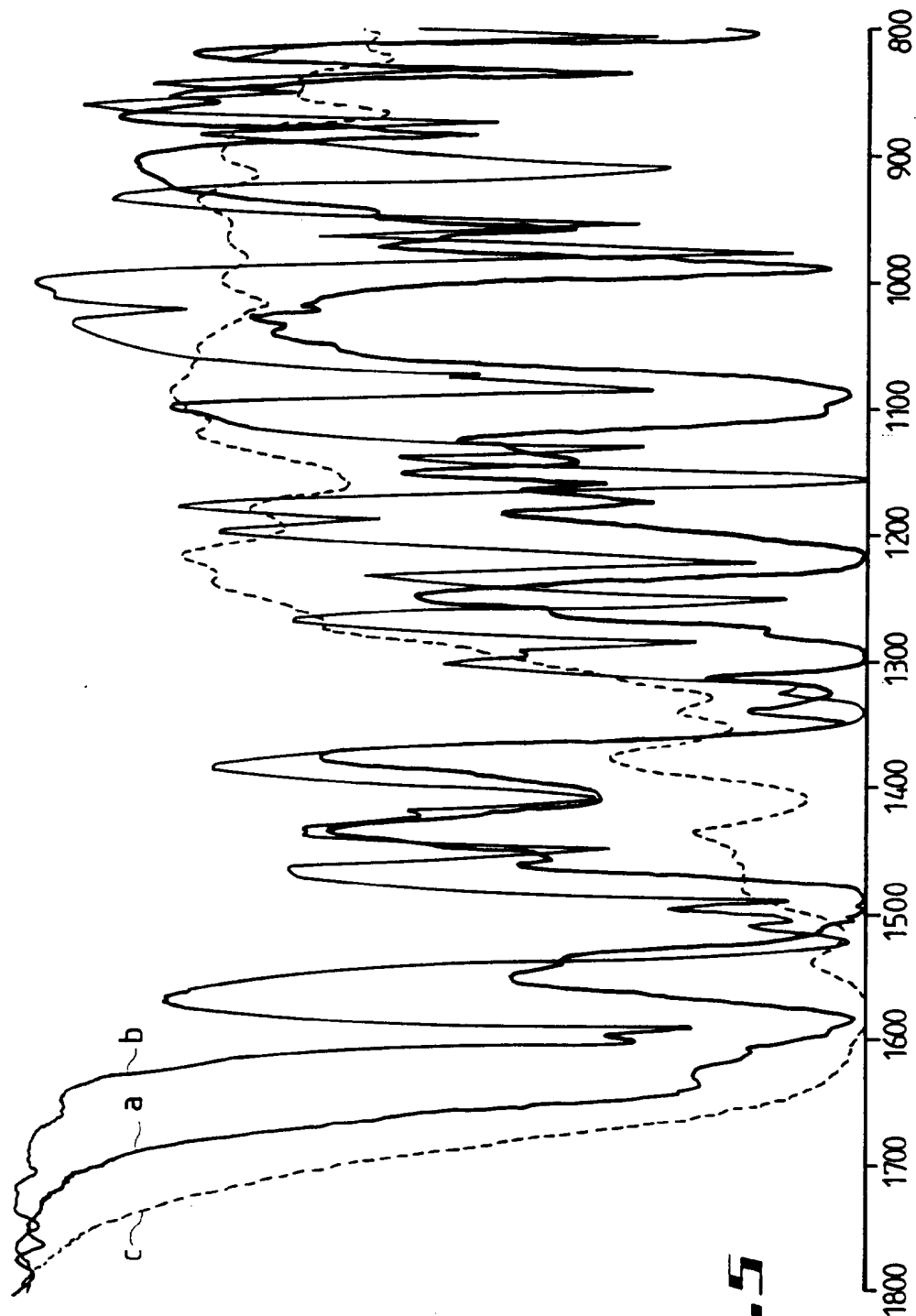


Fig. 5

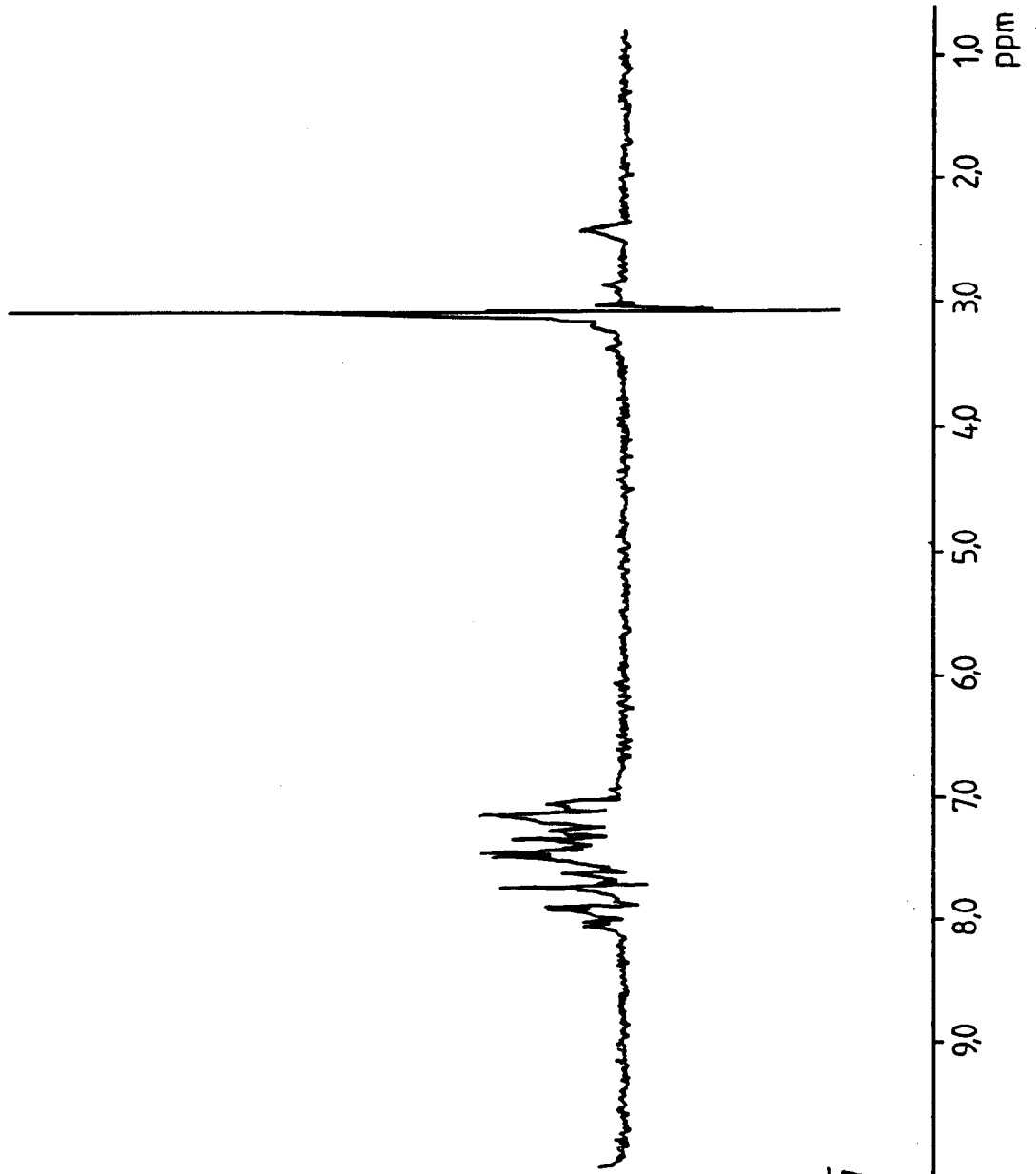


Fig. 6

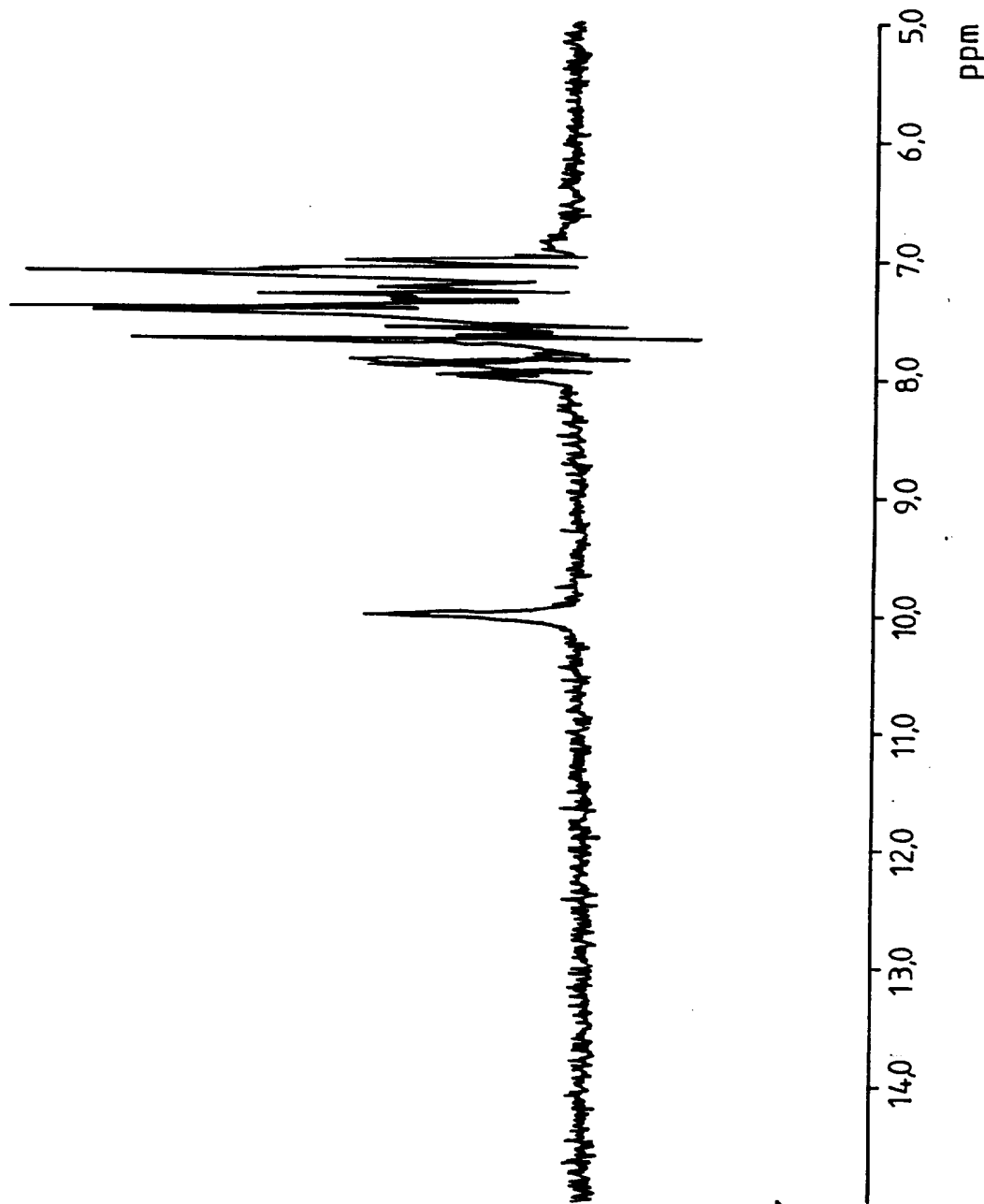


Fig.7

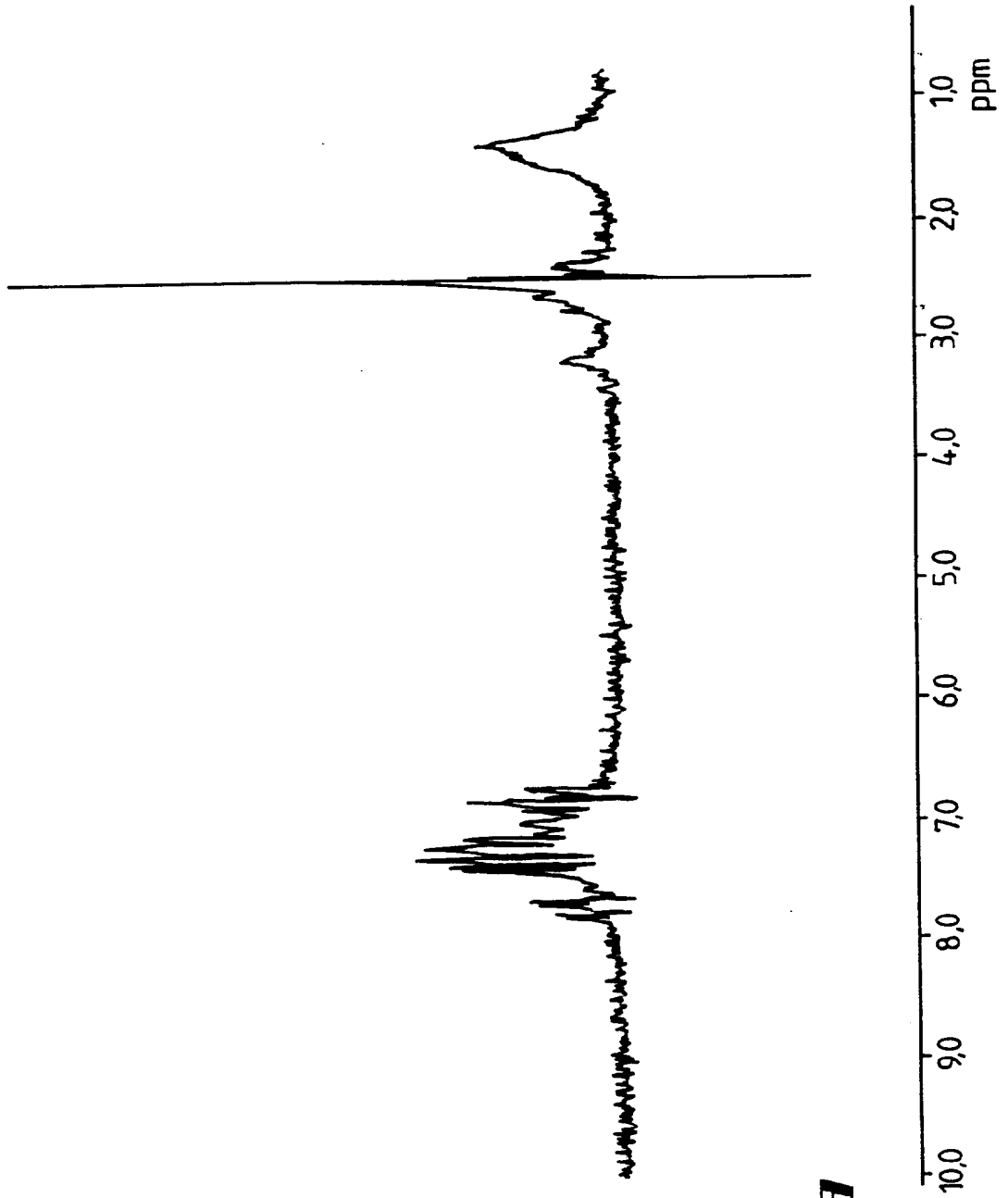


Fig. B

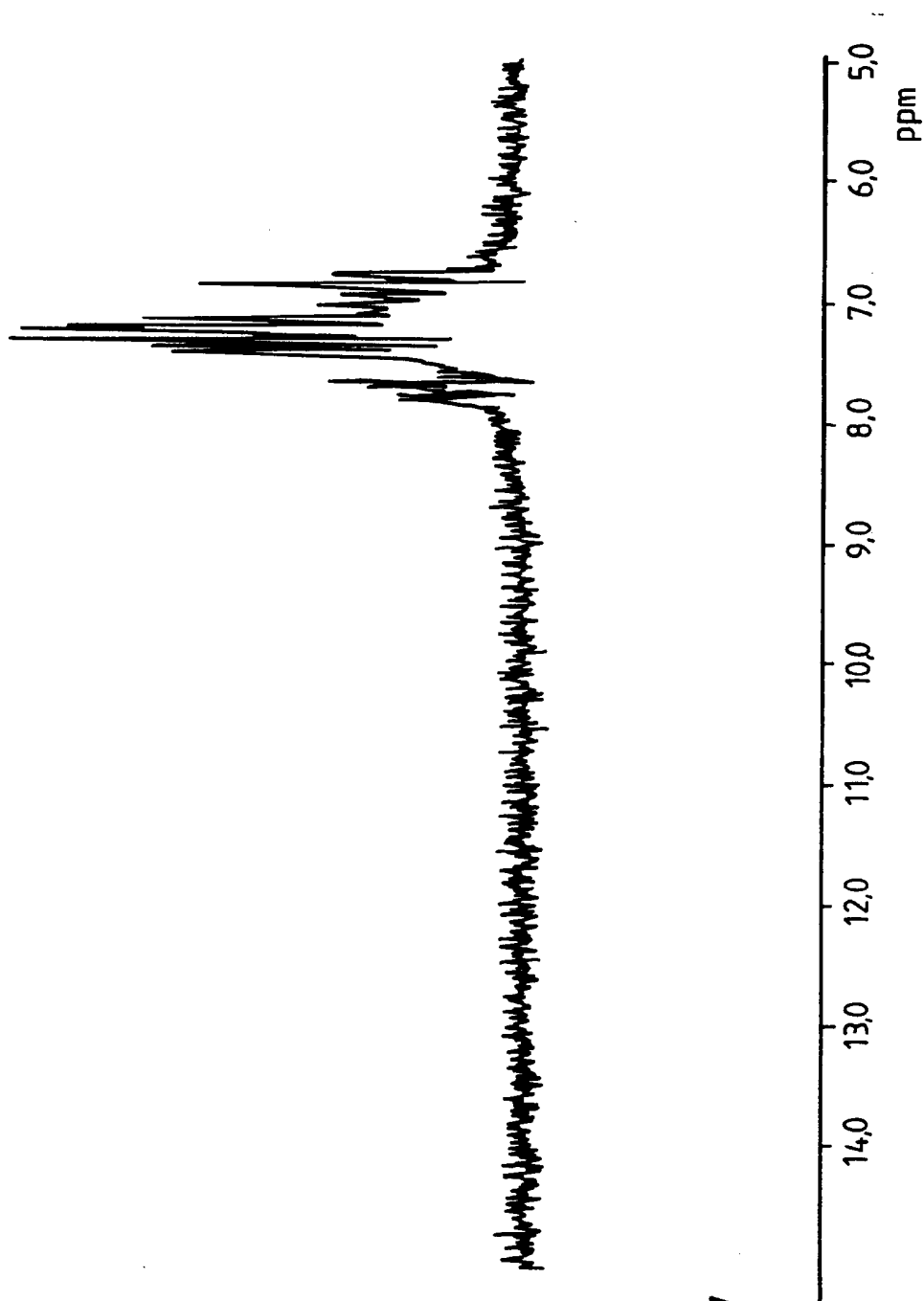


Fig. 9

TRAITE DE COOPERATION EN MATIERE DE BREVETS

Rapport de recherche de type international
 établi en vertu de l'article 21 § 9
 de la loi belge sur les brevets d'invention
 du 28 mars 1984

IDENTIFICATION DE LA DEMANDE INTERNATIONALE		RÉFÉRENCE DU DEPOSANT OU DU MANDATAIRE V 333.045
Demande nationale belge n° 9400582	Date du dépôt 16 juin 1994	
		Date de priorité revendiquée
Déposant (nom) EUROPHARMACEUTICALS S.A.		
Date de requête de la recherche de type international 10 août 1994	Numéro attribué par l'administration chargée de la recherche internationale. SN 24010 BE	
I, CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE(en cas de plusieurs symboles de la classification , les indiquer tous)		
Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB Int. Cl. ⁵ : C 07 C 311/08, C 07 C 229/26, A 61 K 31/18		
II, DOMAINES RECHERCHES		
Documentation minimale consultée		
Système de classification	Symboles de la classification	
Int. Cl. ⁵	C 07 C	
Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents font partie des domaines consultés		
III, <input type="checkbox"/> IL A ÉTÉ ESTIMÉ QUE CERTAINES REVENDICATIONS NE POUVAIENT FAIRE L'OBJET D'UNE RECHERCHE (Observations sur la feuille supplémentaire)		
IV, <input type="checkbox"/> ABSENCE D'UNITÉ DE L'INVENTION ET/OU CONSTATATION RELATIVE A L'ETENDUE DE LA RECHERCHE (Observations sur la feuille supplémentaire)		

RAPPORT DE RECHERCHE DE TYPE INTERNATIONAL

Demande de recherche No

BE 9400582

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE
 CIB 5 C07C311/08 C07C229/26 A61K31/18

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)

CIB 5 C07C

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)

C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie *	Documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	FR,A,2 190 460 (RIKER LABORATORIES) 1 Février 1974 voir pages 1-2; page 3, lignes 26-36 -----	1,5,9

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 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, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

'T' document ultérieur publié après la date de dépôt 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 de type international a été effectivement achevée

13 Décembre 1994

Date d'expédition du rapport de recherche de type international

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, Tx. 31 651 epo nl,
 Fax: (+ 31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

English, R

RAPPORT DE RECHERCHE DE TYPE INTERNATIONAL

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Demande de recherche n

BE 9400582

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
FR-A-2190460	01-02-74	US-A- 3840597	08-10-74
		AT-A, B 332862	25-10-76
		AT-B- 330740	12-07-76
		AU-A- 5758673	09-01-75
		BE-A- 801812	02-01-74
		CA-A- 1009663	03-05-77
		CH-A- 585705	15-03-77
		CH-A- 586667	15-04-77
		DE-A- 2333643	24-01-74
		GB-A- 1435755	12-05-76
		JP-A- 57140712	31-08-82
		JP-C- 1202851	25-04-84
		JP-A- 57136560	23-08-82
		JP-B- 58035989	05-08-83
		JP-C- 1221342	26-07-84
		JP-A- 49042640	22-04-74
		JP-B- 58050984	14-11-83
		JP-C- 1265131	27-05-85
		JP-A- 59031755	20-02-84
		JP-B- 59044311	29-10-84
NL-A- 7308661	07-01-74		
OA-A- 4433	15-03-80		
SE-B- 417089	23-02-81		
