

19 RÉPUBLIQUE FRANÇAISE
INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE
PARIS

11 N° de publication : **2 953 719**
(à n'utiliser que pour les
commandes de reproduction)

21 N° d'enregistrement national : **09 58836**

51 Int Cl⁸ : **A 61 K 31/198** (2006.01), A 61 P 25/00, 7/02, 37/06,
19/00, 41/00, 43/00

12

DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

22 Date de dépôt : 10.12.09.

30 Priorité :

43 Date de mise à la disposition du public de la
demande : 17.06.11 Bulletin 11/24.

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

60 Références à d'autres documents nationaux
apparentés :

71 Demandeur(s) : *CYNOBER LUC — FR et CHIESI
FARMACEUTICI S.P.A. — IT.*

72 Inventeur(s) : *CYNOBER LUC, COUDRAY-LUCAS
COLETTE et LE BOUCHER JACQUES.*

73 Titulaire(s) : *CYNOBER LUC, CHIESI FARMACEU-
TICI S.P.A..*

74 Mandataire(s) : *GROSSET FOURNIER ET DEMA-
CHY.*

54 **NOUVELLES APPLICATIONS THERAPEUTIQUES D'UN COMPLEXE D'ALPHA-CETOGLUTARATE ET
D'ORNITHINE.**

57 Nouvelles utilisations thérapeutiques d'un complexe
de glutamine et d'alpha-cétoglutarate d'ornithine dans le
traitement de patients souffrant de troubles liés à une dimi-
nution des concentrations plasmatique et/ou musculaire de
glutamine.

FR 2 953 719 - A1



NOUVELLES APPLICATIONS THERAPEUTIQUES D'UN COMPLEXE D'ALPHA-CETOGLUTARATE ET D'ORNITHINE

La présente invention a pour objet de nouvelles applications thérapeutiques d'un
5 complexe d'alpha-cétoglutarate et d'ornithine.

De nombreuses situations de stress telles que les traumatismes chirurgicaux ou les chocs
septiques induisent un hypercatabolisme protéique c'est-à-dire une dégradation anormalement
exagérée des protéines de l'organisme dont le réservoir essentiel est représenté par les
muscles. Par ailleurs, dans ces situations, des modifications du métabolisme de certains acides
10 aminés, tels que la glutamine, sont également observés. En situation catabolique, la glutamine
est considérée comme conditionnellement essentielle car sa synthèse endogène n'est pas
suffisante pour couvrir les besoins accrus de l'organisme. Or la glutamine a de nombreuses
actions sur le métabolisme protéique et l'hypercatabolisme observé pourrait être, en partie, la
conséquence d'altération du métabolisme de la glutamine (Boelens *et al.* (2001), J.
15 Nutr. **131** :2569S-2577S, brevet FR 3.533 M). Enfin, l'administration intraveineuse de
glutamine sous forme de di-peptide permet de restaurer la concentration intramusculaire de
cet acide aminé (Fürst P. *et al.* (1987) Contr. Infusion Thér. Clin. Nutri. **17**, 117-136).
Toutefois la glutamine sous forme libre est difficilement utilisable pour un usage clinique : la
glutamine est faiblement soluble en solution et lors d'une filtration stérilisante, elle peut
20 former du pyroglutamate et de l'ammoniac qui sont potentiellement neurotoxiques.
Cependant, il est essentiel de préserver la glutaminémie en situation d'agression

L'ornithine est connue pour ses propriétés sécrétagogues (hormone de croissance et
insuline), pour stimuler la croissance cellulaire et la synthèse protéique et limiter le
catabolisme protéique. Elle est en particulier utilisée sous forme d'alpha-cétoglutarate
25 d'ornithine (ACO), notamment pour améliorer le métabolisme protéique et le bilan azoté de
sujets dénutris ou en situation traumatique (brevet FR 1 424 480).

La demande internationale WO 99/47134 décrit l'utilisation des complexes comprenant
un céto-acide et un ou deux acides aminés naturels, en particulier le complexe
d'alpha-cétoglutarate d'ornithine et de glutamine (GLACO) et leur utilisation dans le
30 traitement des douleurs associées aux pathologies du tube digestif, de la vessie et des voies
biliaires dans lesquelles sont impliqués les neurones silencieux. GLACO diminuerait ces
douleurs à partir d'une dose de 1 mg/kg p.o.

La demande internationale WO 02/078676 décrit des compositions gastro-résistantes
contenant des complexes comprenant un céto-acide et un ou deux acides aminés naturels et

leur utilisation dans différentes pathologies. Ces compositions présentent un goût amélioré du fait de l'enrobage. Bien que GLACO soit cité parmi les nombreux complexes possibles, aucun résultat n'est donné pour ce complexe particulier, les seuls résultats présentés concernant ACO.

5 Or les inventeurs ont découvert de manière surprenante que le complexe d'alpha-cétoglutarate d'ornithine et de glutamine présente un effet très supérieur à celui du complexe d'alpha-cétoglutarate d'ornithine sur le bilan azoté dans un modèle pathologique d'état hypercatabolique.

Aussi la présente invention a-t-elle pour objet, un complexe de glutamine et d'alpha-cétoglutarate d'ornithine (GLACO) pour son utilisation dans le traitement de patients
10 souffrant de troubles liés à une diminution des concentrations plasmatique et/ou musculaire de glutamine, lesdits patients étant choisis dans le groupe comprenant :

- les traumatisés crâniens,
- les personnes ayant eu un accident vasculaire cérébral,
- 15 - les personnes ayant subi une greffe de moelle ou conditionnées en vue de cette thérapeutique,
- les personnes en réanimation,
- les personnes souffrant de fractures,
- les personnes souffrant des effets de la radiothérapie,
- 20 - les personnes en situation pré-opératoire de chirurgie,
- les personnes en continuation post-opératoire d'une nutrition préopératoire et
- les personnes âgées dénutries.

Dans un mode de réalisation avantageux de l'invention, le complexe est un complexe
25 équimolaire de glutamine et d'alpha-cétoglutarate d'ornithine.

Dans un mode de réalisation avantageux de l'invention, le complexe peut se présenter sous toute forme administrable par voie orale ou parentérale, notamment sous forme de sachets, de cachets, de gélules, de comprimés, de dragées, d'ampoules buvables, de solutés aqueux ou alcooliques, de sirops, de suspensions ou d'hydrosols. L'administration par voie
30 entérale correspond notamment à une administration par sonde naso-gastrique ou naso-intestinale, par gastrotomie ou jéjunostomie, par instillation directe dans un segment d'anastomose ou toute autre voie d'abord permettant une nutrition entérale, l'administration par voie parentérale correspond notamment à une administration par perfusion intraveineuse centrale, périphérique ou sous-cutanée.

Dans un autre mode de réalisation avantageux de l'invention, le complexe est présenté pour une posologie journalière comprise entre 10 et 500 mg/kg de poids, avantageusement entre 14 et 300 mg/kg de poids.

Un autre objet de l'invention est une composition pharmaceutique comprenant un complexe de glutamine et d'alpha-cétoglutarate d'ornithine tel que défini précédemment en association avec un excipient pharmaceutiquement acceptable pour son utilisation dans le traitement de patients souffrant de troubles liés à une diminution des concentrations plasmatique et/ou musculaire de glutamine, lesdits patients étant choisis dans le groupe comprenant :

- 10 - les traumatisés crâniens,
- les personnes ayant eu un accident vasculaire cérébral,
- les personnes ayant subi une greffe de moelle ou conditionnées en vue de cette thérapeutique,
- les personnes en réanimation,
- 15 - les personnes souffrant de fractures,
- les personnes souffrant des effets de la radiothérapie,
- les personnes en situation pré-opératoire de chirurgie,
- les personnes en continuation post-opératoire d'une nutrition préopératoire et
- 20 - les personnes âgées dénutries.

Conformément à l'invention, les compositions pharmaceutiques peuvent également comprendre d'autres principes actifs choisis en fonction des maladies à traiter. Ainsi on peut citer à titre d'exemple d'autres acides aminés (tels que l'arginine, la leucine), des acides gras polyinsaturés, des vitamines hydrosolubles ou liposolubles, des minéraux (tels que le calcium, le zinc et le sélénium) ou tout autre nutriment (tel que révérastron, curcumine, lutéine, lycopène ou autres polyphénols) ou agent pharmacologique connu pour moduler le métabolisme protéique.

Les compositions pharmaceutiques selon l'invention, notamment lorsqu'elles sont sous forme de solutions aqueuses présentent des propriétés organoleptiques nettement améliorées comparativement à celles contenant ACO.

Les exemples 1 à 5 et les figures 1 et 2 qui suivent illustrent l'invention.

La figure 1 représente l'excrétion urinaire d'azote cumulée mesurée selon l'exemple 1 chez des rats brûlés traités par GLACO ou ACO aux doses de 0,5 g/kg/j et de 5 g/kg/j ; ** p<0,01 versus ACO 0,5 g/kg/j (test de Student).

La figure 2 représente le bilan quotidien d'azote chez le rat brûlé mesuré selon l'exemple 1. * $p < 0,5$; ** $p < 0,01$ (test de Student).

5 **EXEMPLE 1 : COMPARAISON DE L'EFFET SUR L'AZOTE DE LA GLUTAMINE ET DE GLACO DANS UN MODELE DE RAT BRULE**

1.1. Mode opératoire

1.1.1. Préparation du complexe

58,4 g (0,4 moles) de glutamine et 58,4 g (0,4 mole) d'acide alpha-cétoglutarique sont dissous dans 300 ml d'eau. On ajoute une solution d'ornithine à 40 % (117 ml ; 0,4 mole) puis
10 500 ml d'éthanol. On refroidit cette solution et on la laisse à -18 °C pour compléter la cristallisation.

On collecte l'insoluble par filtration, lavage à l'acétone et séchage sous vide.

On obtient 155 g d'un solide blanc (Rendement = 95 %).

Les dosages des différents constituants effectués par chromatographie liquide haute
15 performance (CLHP) donnent la composition suivante : alpha-cétoglutarate : 1 ; ornithine : 0,91 et glutamine 1,13.

1.1.2. Test pharmacologique :

Des rats mâles de souche Wistar de poids moyen 80-90 g ont été acclimatés à l'animalerie (température : 22 ± 2 °C) pendant 3 jours en cage à métabolisme (croquette UAR
20 A03 ; 23,5 % d'azote), en cycle inversé 12 heures nuit/12 heures jour. A J0, les rats, exceptés les témoins, sont anesthésiés et brûlés par immersion du dos pendant 11 secondes dans de l'eau portée à 95 °C. Ils reçoivent immédiatement par voie intrapéritonéale 10 ml pour 100 g de poids d'une solution de chlorure de sodium à 0,9 % et sont ensuite replacés dans les cages à métabolisme. Ils sont privés de nourriture pendant 24 heures (J0 à J1) avec un accès à l'eau
25 *ad libitum*. Ils reçoivent ensuite 3 gavages quotidiens de 210 Kcal/kg/j et 1,18 g d'azote/kg/j sous forme d'Osmolite[®] de J1 à J3. En parallèle à cette nutrition, on administre aux animaux soit 0,5 g/kg/j de GLACO ou d'ACO, soit 5 g/kg/j de GLACO ou d'ACO correspondant respectivement à 0,066 g d'azote/kg/j et à 0,66 g d'azote/kg/j et représentant respectivement
30 5 et 36 % de l'apport azoté total. Les doses choisies sont celles pertinentes pour des rats agressés. L'extrapolation à l'homme conduit à une dose 10 fois moins élevée.

Les rats sont euthanasiés après 48 heures de nutrition.

On mesure quotidiennement l'excrétion urinaire d'azote par chimioluminescence avec un détecteur Antek[®] et l'excrétion d'urée par dosage enzymatique à l'uréase.

1.2. Résultats

L'excrétion d'azote cumulée au cours des jours J2 et J3 est représentée dans la figure 1.

Le bilan azoté journalier est donné dans la figure 2.

A la dose de 0,5 g/kg/j, GLACO diminue l'excrétion d'azote cumulée de manière
5 significative comparativement à ACO administrée à la même dose (figure 2).

Le bilan azoté redevient positif dès J2 avec seulement 0,5 g/kg/j de GLACO alors
qu'avec ACO, il faut 5 g/kg/j (figure 1).

10 EXEMPLE 2 : MESURE DES CONCENTRATIONS MUSCULAIRES DE GLUTAMINE CHEZ LE RAT BRULE – COMPARAISON ENTRE GLUTAMINE ET GLACO

1.1. Mode opératoire

Le complexe est préparé comme indiqué dans l'exemple 1 et le modèle de rat brûlé est
15 celui décrit dans ce même exemple.

Des animaux reçoivent 0,066 g d'azote/kg/j (5 % de l'apport azoté total) sous forme de
GLACO, soit 0,5 g/kg/j du complexe GLACO ou sous forme d'un mélange glutamine et
glycine (Gln + Gly) afin d'apporter la même quantité de glutamine (soit 0,17 g/kg/j) que dans
le groupe recevant GLACO tout en restant isoazoté.

20 Parallèlement, des rats ont été soumis à la même nutrition entérale (Osmolyte®)
supplémentée en un apport isoazoté de glycine. Ces rats sont soit soumis à une brûlure (lot
Gly), soit ne le sont pas et constituent le groupe témoin.

Les rats sont euthanasiés après 48 heures de nutrition. Les muscles *extensor digitorum
longus* (EDL) sont prélevés et congelés immédiatement dans l'azote liquide puis conservés à
25 – 80 °C.

Les échantillons sont broyés à 4 °C dans une solution d'acide trichloracétique 0,6 M
contenant 0,5 mM d'EDTA à l'aide d'un Ultraturrax®. Après centrifugation les acides aminés
sont dosés dans le surnageant par chromatographie liquide sur colonne échangeuse de cations
sur un analyseur Biotronik LC 500.

30

1.2. Résultats

Ils sont donnés dans le tableau 1 ci-dessous :

5

Tableau 1

Lots (nombre de rats)	Concentration musculaire en glutamine libre ($\mu\text{mole/g}$ de muscle EDL)
Témoin (n=4)	5,00 \pm 0,37
Gly (n=6)	4,18 \pm 0,18
GLACO (n=4)	5,98 \pm 0,18*
Gln + Gly (n=5)	4,77 \pm 0,53

10 * p < 0,05 par rapport au lot Gly

La concentration musculaire en glutamine est diminuée de manière significative chez les rats brûlés (Gly) ; le traitement par GLACO à la dose de 0,5 g/kg/j rétablit la concentration musculaire de glutamine de manière significative (GLACO) alors qu'un traitement isoazoté
15 contenant seulement la glutamine n'a aucun effet (Gln +Gly).

EXEMPLE 3 : MESURE DES CONCENTRATIONS MUSCULAIRES DE GLUTAMINE CHEZ LE RAT BRULE COMPARAISON ENTRE ACO ET 20 GLACO

3.1. Mode opératoire

Un protocole identique à celui décrit dans l'exemple 2 est appliqué.

Dans cette expérience un lot d'animaux reçoit de l'ACO à la dose de 0,5g/kg/j, c'est-à-dire à la même dose que GLACO.

25

3.2. Résultats

Les résultats sont donnés dans le tableau 2 ci-dessous.

30

Tableau 2

Lots (nombre de rats)	Concentration musculaire en glutamine libre (μ mole/g de muscle EDL)
Témoins (n=9)	5,30 \pm 0,24
Gly (n=15)	4,44 \pm 0,23
ACO (n=15)	5,36 \pm 0,29**
GLACO (n=9)	5,69 \pm 0,18***

** p< 0,01 et ***p<0,001 par rapport au lot Gly

5

Les deux complexes ACO et GLACO restaurent les concentrations musculaires de glutamine, mais de manière beaucoup plus significative sous GLACO.

10 **EXEMPLE 4 : MESURE DES CONCENTRATIONS MUSCULAIRES DE GLUTAMINE CHEZ LE RAT ENDOTOXEMIQUE – COMPARAISON ENTRE GLUTAMINE ET GLACO**

4.1. Mode opératoire

Des rats mâles de souche Wistar adultes de poids 163 \pm 7 g ont été utilisés après
15 acclimatation pendant 3 jours en cage à métabolisme (croquettes UAR AO3 ; 23,5 % d'azote),
en cycle inversé 12 h nuit/12 h jour.

A J0, les rats exceptés les rats témoins reçoivent une injection intra-péritonéale d'une
endotoxine (*lipopolysaccharide d'E. Coli* sérotype 127 B:8) solubilisée dans du NaCl à 0,9 %
à la dose de 3 mg/kg. Les témoins reçoivent seulement une injection intrapéritonéale de NaCl
20 sous le même volume. Les animaux sont euthanasiés et les muscles prélevés comme indiqué
dans l'exemple 2. Le dosage de la glutamine musculaire est également réalisé selon le mode
opératoire décrit dans l'exemple 2.

4.2. Résultats

Ils sont donnés dans le tableau 3 ci-dessous

25

Tableau 3

Lots (nombre de rats)	Concentration en glutamine libre (μ mol/g de muscle EDL)
Témoin (n=4)	5,03 \pm 0,25
Gly (n=6)	4,68 \pm 0,10
GLACO (n=6)	5,45 \pm 0,25*
Gln +Gly (n=6)	4,90 \pm 0,56

* p<0,05 par rapport au lot Gly

La concentration musculaire en glutamine est diminuée de manière significative chez les rats endotoxémiques (Gly) ; le traitement par GLACO à la dose de 0,5 g/kg/j rétablit la concentration musculaire de glutamine de manière significative (GLACO) alors qu'un traitement isoazoté avec la glutamine seule n'a aucun effet (Gln +Gly).

5

EXEMPLE 5 : APPRECIATION DU CARACTERE ORGANOLEPTIQUE

6.1. Mode opératoire

Deux solutions aqueuses à 10 % d'ACO et de GLACO sont préparées extemporanément.

10 Elles sont présentées respectivement comme solution Y et X à 34 personnes (19 femmes et 15 hommes) recrutées pour tester les deux solutions.

La répartition en fonction de l'âge et du sexe est donnée dans le tableau suivant :

Age (ans)	Femmes	Hommes
20-30	n= 5	n= 5
30-40	n=8	n=7
40-50	n=1	n=1
50-60	n=5	n=2
TOTAL	n=19	n=15

15 Les personnes ont été interrogées sur l'aspect et la couleur des solutions, sur leur odeur et sur leur saveur. Pour cette dernière caractéristique, chacune des quatre saveurs classiques (sucré, salé, acide et amer) a été codée de 1 à 5 par ordre d'intensité croissante.

6.2. Résultats

6.2.1. Aspect et couleur

20 21 personnes ont préféré l'aspect plus limpide et la couleur jaune très pâle de la solution X(GLACO). 3 personnes ont préféré l'aspect plus liquoreux et la couleur jaune foncée de la solution Y (ACO). 10 personnes n'ont montré aucune préférence.

6.2.2. Odeur

25 L'odeur de la solution Y (ACO) est trouvée désagréable à l'unanimité mais avec des variations importantes en intensité (de « pas très agréable » à « immonde »). En revanche l'odeur de la solution Y (GLACO) a été préférée par l'ensemble des personnes avec toutefois 12 personnes qui ont trouvé la solution X (GLACO) sans odeur.

6.2.3. Saveur

30 personnes, rebutées par l'odeur de la solution Y (ACO) ont choisi de goûter la solution X (GLACO) en premier. 4 personnes ont choisi de goûter la solution Y (ACO) en premier.

5 La saveur acide dominante a été reconnue pour la solution X (GLACO) par 32 personnes, cette saveur pouvant aller d'agréable (code 1, 2 ou 3) à pas très agréable (code 4) voire insupportable (code 5). Les résultats sont donnés dans le tableau suivant :

Intensité de l'acidité de la solution X (GLACO)	n	% du total
1	0	0
2	7	20
3	8	24
4	10	29
5	7	21

Les 7 personnes qui ont trouvé cette saveur acide insupportable ont dit être incapable de mordre dans un citron.

10 La solution Y(ACO) a donné globalement un comportement gustatif aversif de l'ensemble des personnes dû avant tout à l'odeur.

Les autres saveurs (amer, salé et sucré) ne sont mentionnées que par très peu de personnes pour les deux solutions.

15 Ainsi, 25 personnes ont préféré la solution X (GLACO) pour son absence d'odeur et son goût acidulé.

REVENDICATIONS

- 5 **1.** Complexe de glutamine et d'alpha-cétoglutarate d'ornithine pour son utilisation dans le traitement de patients souffrant de troubles liés à une diminution des concentrations plasmatique et/ou musculaire de glutamine, lesdits patients étant choisis dans le groupe comprenant :
- les traumatisés crâniens,
 - les personnes ayant eu un accident vasculaire cérébral,
 - 10 - les personnes ayant subi une greffe de moelle ou conditionnées en vue de cette thérapie,
 - les personnes en réanimation,
 - les personnes souffrant de fractures,
 - les personnes souffrant des effets de la radiothérapie,
 - 15 - les personnes en situation pré-opératoire de chirurgie,
 - les personnes en continuation post-opératoire d'une nutrition préopératoire et
 - les personnes âgées dénutries.
- 20 **2.** Complexe selon la revendication 1 caractérisé en ce qu'il est sous une forme administrable par voie orale, entérale ou parentérale.
- 3.** Complexe selon l'une quelconque des revendications 1 ou 2 caractérisé en ce qu'il est sous une forme administrable par voie orale.
- 25 **4.** Complexe selon l'une quelconque des revendications 1 à 3 caractérisé en ce qu'il est présenté pour une posologie journalière comprise entre 10 et 500 mg/kg de poids, avantageusement comprise entre 14 et 300 mg/kg de poids.
- 30 **5.** Composition pharmaceutique comprenant un complexe glutamine et d'alpha-cétoglutarate d'ornithine selon l'une quelconque des revendications précédentes en association avec un excipient pharmaceutiquement acceptable pour son utilisation dans le traitement de patients souffrant de troubles liés à une diminution des

concentrations plasmatique et/ou musculaires de glutamine, lesdits patients étant choisis dans le groupe comprenant :

- les traumatisés crâniens,
- les personnes ayant eu un accident vasculaire cérébral,
- 5 - les personnes ayant subi une greffe de moelle conditionnées en vue de cette thérapie,
- les personnes en réanimation,
- les personnes souffrant de fractures,
- les personnes souffrant des effets de la radiothérapie,
- 10 - les personnes en situation pré-opératoire de chirurgie,
- les personnes en continuation post-opératoire d'une nutrition préopératoire et
- les personnes âgées dénutries.

FIGURE 1

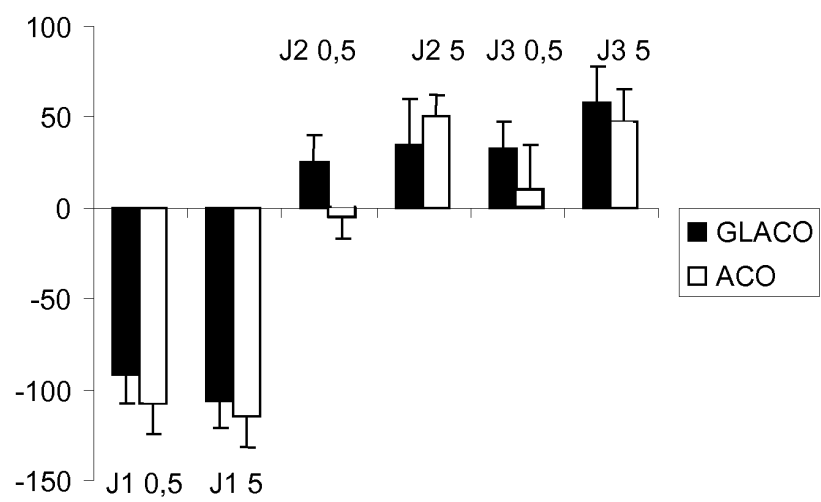
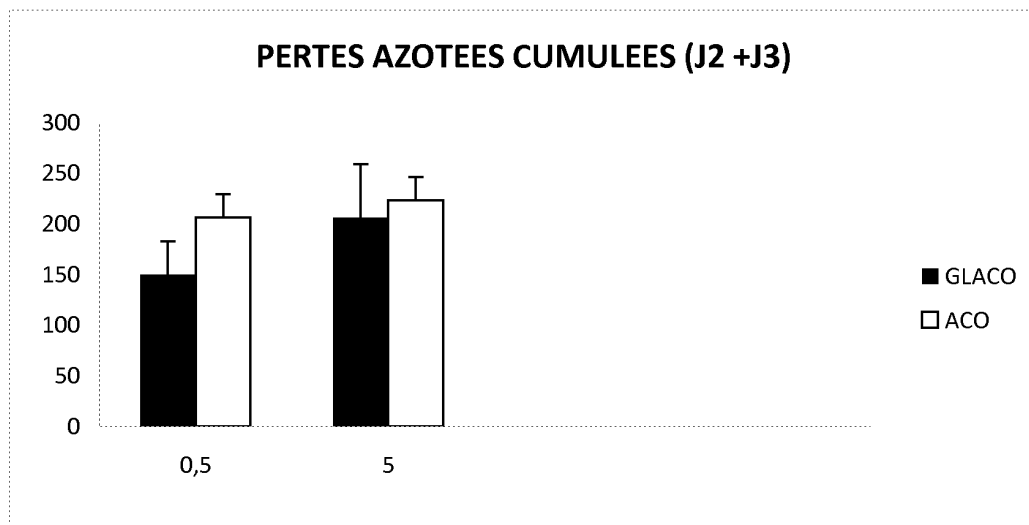


FIGURE 2





**RAPPORT DE RECHERCHE
PRÉLIMINAIRE**

N° d'enregistrement national

établi sur la base des dernières revendications déposées avant le commencement de la recherche

FA 730983
FR 0958836

DOCUMENTS CONSIDÉRÉS COMME PERTINENTS		Revendication(s) concernée(s)	Classement attribué à l'invention par l'INPI
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes		
X	WO 02/078676 A2 (CHIESI S A [FR]; BOUYSSOU THIERRY [FR]; BIOSA SERGE [FR]; JEANPETIT CH) 10 octobre 2002 (2002-10-10) * revendications 6,19 * * page 6, ligne 6 - ligne 7 * -----	1-5	A61K31/198 A61P25/00 A61P7/02 A61P37/06 A61P19/00 A61P41/00 A61P43/00
X	FR 2 775 901 A1 (LOGEAS LABOR JACQUES [FR]) 17 septembre 1999 (1999-09-17) * revendication 4 * * page 7, ligne 29 * * page 7, ligne 33 * -----	1-5	
X	WO 91/18610 A1 (LJUNGQVIST OLLE MEDICAL AB [SE]) 12 décembre 1991 (1991-12-12) * revendications 1,4,6 * -----	1-3,5	
Y	DECHEIOTTE P ET AL: "Effects of glutamine and ornithine alpha-ketoglutarate on protein metabolism during cortisol infusion in healthy humans: a stable isotope study" CLINICAL NUTRITION, CHURCHILL LIVINGSTONE, LONDON, GB LNKD- DOI:10.1016/0261-5614(91)90189-J, vol. 10, 1 janvier 1991 (1991-01-01), page 26, XP022962546 ISSN: 0261-5614 [extrait le 1991-01-01] * abrégé * ----- -/--	1-5	DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHÉS (IPC) A61K
Date d'achèvement de la recherche		Examineur	
22 avril 2010		Baurand, Petra	
<p>CATÉGORIE DES DOCUMENTS CITÉS</p> <p>X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : arrière-plan technologique O : divulgation non-écrite P : document intercalaire</p> <p>T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet bénéficiant d'une date antérieure à la date de dépôt et qui n'a été publié qu'à cette date de dépôt ou qu'à une date postérieure. D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons & : membre de la même famille, document correspondant</p>			

1
EPO FORM 1503 12.99 (P04C14)



**RAPPORT DE RECHERCHE
PRÉLIMINAIRE**

N° d'enregistrement national

établi sur la base des dernières revendications déposées avant le commencement de la recherche

FA 730983
FR 0958836

DOCUMENTS CONSIDÉRÉS COMME PERTINENTS		Revendication(s) concernée(s)	Classement attribué à l'invention par l'INPI
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes		
Y	ZIEGLER T R ET AL: "Potential role of glutamine supplementation in nutrition support" CLINICAL NUTRITION, CHURCHILL LIVINGSTONE, LONDON, GB LNKD- DOI:10.1016/S0261-5614(09)90014-0, vol. 12, 1 janvier 1993 (1993-01-01), pages S82-S90, XP026528882 ISSN: 0261-5614 [extrait le 1993-01-01] * tableau 3 *	1-5	DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHÉS (IPC)
Y	CYNOBER L ET AL: "Effect of ornithine [alpha]-ketoglutarate on glutamine pools in burn injury: evidence of component interaction" INTENSIVE CARE MEDICINE, SPRINGER, BERLIN, DE LNKD- DOI:10.1007/S00134-006-0511-0, vol. 33, no. 3, 18 janvier 2007 (2007-01-18), pages 538-541, XP019487810 ISSN: 1432-1238 * page 538, abrégé *	1-5	
Y	ZIEGLER F ET AL: "Dose-related effect of ornithine alpha-ketoglutarate on glutamine pools in vivo" CLINICAL NUTRITION, CHURCHILL LIVINGSTONE, LONDON, GB LNKD- DOI:10.1016/0261-5614(91)90125-V, vol. 10, 1 janvier 1991 (1991-01-01), page 2, XP022962482 ISSN: 0261-5614 [extrait le 1991-01-01] * abrégé *	1-5	
Date d'achèvement de la recherche		Examineur	
22 avril 2010		Baurand, Petra	
<p>CATÉGORIE DES DOCUMENTS CITÉS</p> <p>X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : arrière-plan technologique O : divulgation non-écrite P : document intercalaire</p> <p>T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet bénéficiant d'une date antérieure à la date de dépôt et qui n'a été publié qu'à cette date de dépôt ou qu'à une date postérieure. D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons & : membre de la même famille, document correspondant</p>			

EPO FORM 1503 12.99 (P04C14)

**ANNEXE AU RAPPORT DE RECHERCHE PRÉLIMINAIRE
RELATIF A LA DEMANDE DE BREVET FRANÇAIS NO. FR 0958836 FA 730983**

La présente annexe indique les membres de la famille de brevets relatifs aux documents brevets cités dans le rapport de recherche préliminaire visé ci-dessus.
Les dits membres sont contenus au fichier informatique de l'Office européen des brevets à la date du 22-04-2010
Les renseignements fournis sont donnés à titre indicatif et n'engagent pas la responsabilité de l'Office européen des brevets, ni de l'Administration française

Document brevet cité au rapport de recherche		Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
WO 02078676	A2	10-10-2002	AT 409027 T	15-10-2008
			AU 2002308031 A1	15-10-2002
			CA 2442691 A1	10-10-2002
			CZ 20032488 A3	13-10-2004
			EP 1372617 A2	02-01-2004
			FR 2822704 A1	04-10-2002
			HU 0303628 A2	01-03-2004
			MA 26009 A1	31-12-2003
			PL 365213 A1	27-12-2004
			US 2004127413 A1	01-07-2004

FR 2775901	A1	17-09-1999	AT 218335 T	15-06-2002
			AU 2733699 A	11-10-1999
			BR 9909651 A	21-11-2000
			DE 69901689 D1	11-07-2002
			DE 69901689 T2	30-01-2003
			DK 1061909 T3	23-09-2002
			DZ 2743 A1	05-09-2004
			EG 24397 A	27-04-2009
			EP 1061909 A1	27-12-2000
			ES 2177250 T3	01-12-2002
			WO 9947134 A1	23-09-1999
			HK 1035856 A1	11-10-2002
			JP 2002506816 T	05-03-2002
			MA 24775 A1	01-10-1999
			PT 1061909 E	29-11-2002
			TW 235059 B	01-07-2005
			US 6429229 B1	06-08-2002
ZA 9901982 A	23-11-1999			

WO 9118610	A1	12-12-1991	AU 7957991 A	31-12-1991
			SE 502414 C2	16-10-1995
			SE 9001906 A	29-11-1991
