

RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

INSTITUT NATIONAL  
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE

PARIS

(11) N° de publication :  
(A n'utiliser que pour les  
commandes de reproduction).

**2 477 843**

A1

**DEMANDE  
DE BREVET D'INVENTION**

**N° 81 04278**

(21) **Produits nutritifs et leur procédé d'administration.**

(51) Classification internationale (Int. Cl.<sup>3</sup>). A 23 J 3/00; A 61 K 37/18.

(22) Date de dépôt..... 4 mars 1981.

(33) (32) (31) Priorité revendiquée : EUA, brevet, 14 mars 1980, n° 130 309 et continuation in-part, 26 janvier 1981, n° 227 127.

(41) Date de la mise à la disposition du  
public de la demande ..... B.O.P.I. — « Listes » n°

(71) Déposant : ABIDI Siamak A., résidant aux EUA.

(72) Invention de : Siamak A. Abidi.

(73) Titulaire : *Idem* (71)

(74) Mandataire : Cabinet technique Ch. Assi et L. Genes,  
41, rue des Martyrs, 75009 Paris.

L'invention a pour objet des produits nutritifs à l'usage de mammifères, et plus particulièrement des produits contenant des oligopeptides, ainsi que des procédés pour administrer ces aliments.

5 L'invention a été faite au cours de recherches effectuées avec l'autorisation ou l'aide du "Department of Health, Education and Welfare" (Ministère de la Santé, de l'Education et de l'Aide Sociale).

Les hommes et d'autres mammifères ont besoin cha-  
10 que jour de protéines pour satisfaire à leurs besoins vitaux. Ces protéines sont transformées dans le système digestif en amino-acides, et les amino-acides résultants sont utilisés par le corps pour la croissance, le développement, la multiplication et les fonctions métaboliques. Le corps humain a be-  
15 soin d'une alimentation quotidienne en amino-acides essentiels, qui sont la lysine, la leucine, l'isoleucine, le tryptophane, la méthionine, la valine, la phénylalanine et la thréonine. Il existe d'autres amino-acides, appelés "non essentiels", que le corps utilise comme source d'azote. Ces amino-acides non  
20 indispensables sont l'alanine, la glycine, la sérine, la pro-  
line, l'histidine, la tyrosine et la cystéine.

En l'absence des amino-acides essentiels, il se produit une rapide détérioration de l'état nutritionnel, qui a pour résultat des troubles fonctionnels de pratiquement tous  
25 les organes du corps, avec les problèmes de santé qui en résultent, tels que défaillance du foie, anémie, infections, diarrhée et croissance retardée.

En l'absence de protéines ou dans le cas où un malade est incapable d'assimiler une protéine, il est possi-  
30 ble de fournir des amino-acides libres, en solution, par voie intraveineuse ou intra-gastro-intestinale. Des éléments diété-  
tiques qui étaient populaires dans la pratique médicale des années 1970 utilisaient de telles solutions d'amino-acides li-  
bres. Ces solutions sont hypertonicques. Des solutions hyperto-  
35 niques, que ce soit dans les intestins ou dans les vaisseaux sanguins, sont mal tolérées, et elles peuvent produire des ef-  
fets indésirables tels que de la diarrhée et une déshydrata-  
tion. Ces problèmes peuvent être critiques pour certains ma-  
lades.

Bien que le corps puisse métaboliser des amino-acides, le système de circulation dans le corps peut plus efficacement utiliser des peptides qui peuvent être absorbés et ensuite hydrolysés en amino-acides à l'intérieur des cellules du corps.

Des découvertes plus récentes ont indiqué que le système digestif humain possède des emplacements séparés pour l'absorption de dipeptides et de tripeptides dans la muqueuse intestinale. Quand ils sont absorbés, les dipeptides et les tripeptides sont hydrolysés en constituants amino-acides. L'hydrolyse peut ainsi se produire après que les peptides se trouvent dans une cellule du corps. [voir Adibi et Soleimani, J. Clin. Invest. 53: 1368-1374 (1974)].

Le système de circulation des peptides présente les caractéristiques suivantes :

- a) Il n'absorbe pas les amino-acides, mais transporte des dipeptides et des tripeptides.
- b) Il a peu ou pas du tout d'affinité pour des peptides ayant plus de trois résidus amino-acides.
- c) Il a un taux maximum de fixation plus élevé qu'un système porteur d'amino-acides.
- d) Il préfère des peptides ayant des amino-acides lipophiliques en position terminale N.
- e) Sa plus grande activité est dans le jéjunum et son activité la plus faible est dans le duodénum, avec l'iléon entre ces extrêmes.

Les régimes élémentaires utilisant des amino-acides libres sont d'habitude hypertoniques. L'hypertonie pose des problèmes secondaires pour des patients qui ont des désordres intestinaux.

Il existe des rapports concernant l'administration d'un seul dipeptide ou d'un seul tripeptide pour une évaluation clinique académique.

Cependant, de nos jours, il reste un problème pour fournir des produits nutritifs appropriés, à base d'amino-acides, à un mammifère tel qu'un malade humain, sous une forme dans laquelle le produit contenant l'amino-acide peut être assimilé par le système de circulation sans les effets nuisibles de l'hypertonie.

Un produit nutritif suivant l'invention est une solution aqueuse d'oligopeptides (dipeptides et/ou tripeptides) dans laquelle chacun des oligopeptides a un résidu glycine comme groupe amino-acide à position terminale N. La solution aqueuse d'oligopeptides peut être amenée à deux (dans le cas de dipeptides) ou à trois (dans le cas de tripeptides) fois la concentration d'amino-acides ayant la même osmolalité qu'une solution correspondante d'amino-acides libres. En outre, les oligopeptides sont facilement assimilés par le système circulatoire et facilement convertis en résidus amino-acides. A l'intérieur des cellules du corps, les oligopeptides suivant l'invention ont un groupe glycine comme groupe terminal N des oligopeptides. Les oligopeptides terminés en glycine réalisent un transfert intact désirable de l'oligopeptide dans une cellule. Le groupe glycine protège l'oligopeptide contre une hydrolyse en amino-acide par les peptidases d'une membrane cellulaire. Une hydrolyse prématurée de l'oligopeptide en amino-acides renverserait l'osmolalité du système. Le groupe glycine est également lipophile, et l'oligopeptide a un passage amélioré à travers la membrane cellulaire. L'oligopeptide peut s'attacher à son composant amino-acide à l'intérieur de la cellule du corps.

Les oligopeptides terminés en glycine sont particulièrement hydrosolubles, ce qui permet leur utilisation à des concentrations élevées. Cette caractéristique est particulièrement importante pour le traitement de malades ayant un régime sévère en ce qui concerne l'eau, par exemple certains cardiaques et certains malades souffrant des reins. Les oligopeptides terminés en glycine ont une bonne stabilité thermique qui permet la stérilisation en autoclave. Ces oligopeptides en solution ont aussi une bonne stabilité en ce qui concerne la durée de conservation.

Les oligopeptides peuvent être administrés par voie intraveineuse, en même temps que d'autres produits nutritifs tels que des graisses, du glucose, des saccharides, des minéraux, des éléments traceurs et des vitamines. La solution d'oligopeptide peut être introduite par voie buccale ou par d'autres techniques d'administration intra-gastro-intestinale, par exemple par des sondes stomacales et des tubes

d'insertion en un point quelconque de l'appareil digestif.

La solution d'oligopeptides contient environ 1 à 20% en poids d'oligopeptides, et de préférence de 1 à 5%. La solution aqueuse peut être un électrolyte convenant à une injection intra-veineuse ou à une administration intra-gastro intestinale. La solution aqueuse elle-même peut contenir les autres additifs nutritifs tels que des graisses, des polyols, du glucose, des mono- ou des oligosaccharides, des minéraux, des éléments traceurs et des vitamines.

On prépare des compositions diététiques aqueuses comprenant au moins deux tripeptides ou au moins deux dipeptides, ou des mélanges contenant au moins un dipeptide et au moins un tripeptide. Le terme "oligopeptide", utilisé dans la description, comprend des dipeptides et des tripeptides.

Les oligopeptides comprennent un résidu de glycine et un ou deux autres résidus amino-acides essentiels tels que de la lysine, de la leucine, de l'isoleucine, du tryptophane, de la méthionine, de la valine, de la phénylalanine, et de la thréonine, ou des amino-acides non essentiels tels que de l'arginine, de l'histidine, de l'alanine, de la proline et de l'acide glutamique. Le résidu de glycine est le résidu terminal N de l'oligopeptide.

La concentration de l'oligopeptide dans la solution aqueuse est de 1 à 20% en poids, et de préférence de 1 à 5%.

Des solutions aqueuses contenant environ 2,5 % en poids d'oligopeptides ont des caractéristiques utiles d'absorption biologique. Le choix des oligopeptides dans la composition dépend des besoins en amino-acides essentiels et non -essentiels.

Un mélange typique de tripeptides est représenté sur le tableau 1.

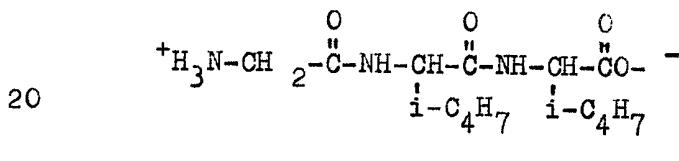
Le mélange du tableau 1 est destiné à représenter approximativement une ration de 850 mg d'une protéine de valeur biologique élevée. Le mélange du tableau 1 dans un litre d'eau constitue un mélange nutritif utile.

Tableau 1 - Une ration de 850 mg

	<u>Tripeptides</u>	<u>Poids (en mg)</u>
	glycine - leucine - leucine	77
	glycine - isoleucine - isoleucine	59
5	glycine - valine - valine	70
	glycine - thréonine - thréonine	53
	glycine - méthionine - méthionine	71
	glycine - phénylalanine - phénylalanine	75
	glycine - lysine - lysine	57
10	glycine - tryptophane - tryptophane	21
	glycine - alanine - alanine	367

Les huit premiers tripeptides du tableau 1 contiennent tous des amino-acides essentiels. Le glycine - alanine - alanine - tripeptide satisfait au besoin d'amino-acides non essentiels.

La forme structurelle de la glycine - leucine - leucine - est la suivante :



L'élément glycine  $\text{H}_3\text{N}-\text{CH}_2-\text{C}-$  appporte le groupe terminal N au tripeptide ou au dipeptide.

Une composition à base de dipeptides est donnée dans le tableau 2 pour préparer un litre d'une solution aqueuse de dipeptides qui fournit à l'homme les quantités quotidiennes nécessaires d'amino-acides. On notera que les dipeptides comprennent un résidu glycine qui est le résidu terminal N.

Tableau 2 - Un litre de solution

	<u>Dipeptide</u>	<u>grammes</u>
	glycine - isoleucine	2,5
	glycine - leucine	3,5
	glycine - lysine	3,1
	glycine - méthionine	3,2
35	glycine - phénylalanine	3,3
	glycine - thréonine	1,6

	glycine - tryptophane	0,63
	glycine - valine	2,5
	glycine - arginine	5,9
	glycine - histidine	1,5
5	glycine - alanine	5,4
	glycine - acide glutamique	6,9
	glycine - proline	5,8

La solution aqueuse d'oligopeptide peut être ingérée par la bouche en même temps que d'autres produits nutritifs tels que des aliments classiques ayant des vitamines préparées, des graisses, des polyols, du glucose, des oligosaccharides, des minéraux et des éléments traceurs. Pour une administration parentérale, une dose de la solution d'oligopeptide peut être mélangée par une connexion en Y à une solution de glucose ou à d'autres solutions parentérales. Dans certains cas, la solution d'oligopeptide peut être mélangée à une solution de polyol, à des solutions de glucose et/ou à d'autres solutions parentérales pour créer un mélange qui peut être administré parentéralement.

Des solutions contenant les oligopeptides et des polyols sont particulièrement utiles. Les polyols préférés sont des alcools-hydrates de carbone tels que du sorbitol et du xylitol. Des solutions d'oligopeptides et de polyols peuvent être chauffées sans réaction indésirable entre les polyols et les oligopeptides. Il y a là une distinction importante avec les solutions de glucose et d'oligopeptides qui peuvent réagir en cas de chauffage.

Le même mélange d'oligopeptides utilisable par voie buccale peut aussi être utilisé pour une nutrition parentérale. Fréquemment, dans l'exercice de la médecine, on se trouve en présence de situations dans lesquelles les malades sont incapables de recevoir leur nourriture quotidienne par voie buccale. Le développement d'une nutrition totalement parentérale par Dudrick et ses collègues (Dudrick et al, Surgery 64: 134-142, 1968) a rendu possible l'infusion intraveineuse d'une énergie suffisante et de besoins essentiels concernant la nutrition. Les solutions intraveineuses utilisées couramment sont constituées d'amino-acides libres qui rendent ces solutions hypertonicques. En conséquence, les

solutions peuvent être injectées par des cathéters placés dans de larges veines centrales, ce qui est souvent considéré comme une opération chirurgicale. Des complications sérieuses, telles que des infections, ont été signalées accompagner ce procédé de nutrition parentérale par voie veineuse. En outre, il pourrait y avoir de sérieuses complications à la suite d'infusion de solutions hypertoniques, telles que la thrombose de la veine, une déshydratation et même un coma. L'administration d'oligopeptides plutôt que d'amino-acides libres permet l'administration de la même quantité de résidus d'amino-acides dans des solutions qui ne sont pas hypertoniques et, en conséquence, peuvent être introduites dans des veines périphériques, et cette façon d'agir n'est pas considérée comme une opération chirurgicale.

La concentration des oligopeptides dans une solution intraveineuse devrait être telle que la composition en amino-acides de la solution soit semblable à la composition en amino-acides de la solution, utilisée couramment, d'amino-acides libres qui a été prouvée satisfaisante pour assurer une alimentation en protéines.

Les oligopeptides des compositions présentées sont hydrosolubles. La composition renferme de préférence certains oligopeptides d'amino-acides non essentiels pour fournir de l'azote. La composition permet un transfert intact de l'oligo-peptide dans les cellules, suivi par une hydrolyse intra-cellulaire.

Une injection intraveineuse des oligopeptides a pour conséquence une augmentation de la quantité d'insuline par comparaison avec celle qui provient d'une injection intraveineuse d'amino-acides libres correspondants. Les oligopeptides disparaissent rapidement après l'injection intraveineuse, ce qui indique qu'ils sont rapidement utilisés. La vitesse d'utilisation est particulièrement grande dans le cas d'un tissu rénal, et moins grande dans le cas d'un tissu musculaire.

Bien que l'invention ait été décrite en rapport avec certains modes de réalisation spécifiques, il est évident pour les spécialistes que l'on peut apporter de nombreuses variantes en fonction des besoins, sans pour cela sortir de l'esprit de l'invention.

REVENDICATIONS

- 1 - Produit nutritif comprenant une solution aqueuse contenant au moins deux oligopeptides choisis parmi les dipeptides et les tripeptides, et caractérisé en ce que ces 5 oligopeptides contiennent un unique élément glycine qui est le résidu terminal N amino-acide de l'oligopeptide.
- 2 - Produit nutritif suivant la revendication 1, caractérisé en ce que l'oligopeptide précité comprend de 1 à 20% en poids de la solution aqueuse précitée.
- 10 3 - Produit nutritif suivant la revendication 1, caractérisé en ce que la solution aqueuse est un électrolyte.
- 4 - Produit nutritif suivant la revendication 1, caractérisé en ce que les tripeptides sont choisis dans le groupe comprenant : glycine - leucine - leucine, glycine - isoleucine - isoleucine, glycine - valine - valine, glycine - thréonine - thréonine, glycine - méthionine - méthionine, 15 glycine - phénylalanine - phénylalanine, glycine - lysine - lysine, et glycine - tryptophane - tryptophane.
- 5 - Produit nutritif suivant la revendication 1, caractérisé en ce qu'il comprend d'autres produits nutritifs choisis dans le groupe comprenant des graisses, des polyols, du glucose, des oligosaccharides, des minéraux, des éléments tra-ceurs, et des vitamines.
- 6 - Produit nutritif suivant la revendication 5, caractérisé en ce que les autres produits nutritifs comprennent un ou plusieurs alcools-hydrates de carbone.
- 7 - Produit nutritif suivant la revendication 6, caractérisé en ce que ces alcools sont du sorbitol ou du xylitol.
- 8 - Produit nutritif suivant la revendication 1, caractérisé en ce qu'il comprend des oligopeptides ayant des rési-30 dus amino-acides de tous les amino-acides essentiels.
- 9 - Produit nutritif suivant la revendication 8, caractérisé en ce qu'il comprend au moins un oligopeptide d'amino-acides non essentiels.
- 35 10 - Produit nutritif suivant la revendication 1, caractérisé en ce que les dipeptides sont choisis dans le groupe comprenant : glycine - isoleucine, glycine - leucine, glycine - lysine, glycine - méthionine, glycine - phénylalanine, glycine - thréonine, glycine - triptophane, et glycine - valine.

11 - Procédé pour administrer un produit nutritif à un mammifère vivant, caractérisé en ce qu'il consiste à introduire par voie buccale dans le mammifère précité la solution aqueuse suivant la revendication 1.

5 12 - Procédé pour administrer un produit nutritif à un mammifère vivant, caractérisé en ce qu'il consiste à introduire par voie parentérale dans le mammifère précité la solution aqueuse suivant la revendication 1.

10 13 - Procédé pour administrer un produit nutritif à un mammifère vivant, caractérisé en ce qu'il consiste à introduire par voie intra-gastro-intestinale dans le mammifère précité la solution aqueuse suivant la revendication 1.

14 - Procédé pour administrer un produit nutritif à un mammifère vivant, caractérisé en ce qu'il consiste à introduire par injection intraveineuse la solution aqueuse de la revendication 1 dans une veine périphérique du mammifère précité.

15 - Procédé pour administrer un produit nutritif à un mammifère vivant, caractérisé en ce qu'il consiste à mélanger un courant de la solution aqueuse de la revendication 1 à un courant d'une autre solution aqueuse parentérale, et à injecter le courant mélangé résultant, par voie intraveineuse, dans le mammifère précité.