



CONFÉDÉRATION SUISSE
OFFICE FÉDÉRAL DE LA PROPRIÉTÉ INTELLECTUELLE

⑪ CH 650 148 A5

⑥ Int. Cl.⁴: A 61 K 31/195

Brevet d'invention délivré pour la Suisse et le Liechtenstein
Traité sur les brevets, du 22 décembre 1978, entre la Suisse et le Liechtenstein

⑫ FASCICULE DU BREVET A5

<p>⑲ Numéro de la demande: 5691/81</p>	<p>⑦③ Titulaire(s): Ed. Geistlich Söhne AG für chemische Industrie, Wolhusen</p>
<p>⑳ Date de dépôt: 03.09.1981</p>	
<p>③① Priorité(s): 04.09.1980 GB 8028554</p>	<p>⑦② Inventeur(s): Jackson, George Morley, Chester/Ches (GB)</p>
<p>㉔ Brevet délivré le: 15.07.1985</p>	
<p>④⑤ Fascicule du brevet publié le: 15.07.1985</p>	<p>⑦④ Mandataire: A. Braun, Braun, Héritier, Eschmann AG, Patentanwälte, Basel</p>

⑤④ Composition pharmaceutique accélérant la guérison de blessures.

⑤⑦ Les compositions sont constituées d'un mélange contenant les acides aminés L-isoleucine, L-leucine, L-lysine, L-méthionine, L-phénylalanine, L-thréonine, L-tryptophane, L-valine, L-arginine, L-histidine et L-alanine et l'acide malique, sous forme d'un gel aqueux semi-solide d'un pH de 6,5 à 8, préparé à l'aide d'un agent gélifiant tel qu'une substance cellulosique, un polysaccharide ou la polyvinylpyrrolidone.

Application en milieu clinique et chirurgical.

REVENDECATIONS

1. Composition accélérant la guérison de plaies ou blessures sous forme d'un gel aqueux semi-solide à appliquer sur la région endommagée, caractérisée en ce qu'elle contient les acides aminés L-isoleucine, L-leucine, L-lysine, L-méthionine, L-phénylalanine, L-thréonine, L-tryptophane, L-valine, L-arginine, L-histidine et L-analine, ainsi que l'acide malique et possède un pH dans la gamme de 6,5 à 8.

2. Composition suivant la revendication 1, caractérisée en ce qu'elle contient les acides aminés L-isoleucine, L-leucine, L-lysine, L-méthionine, L-phénylalanine, L-thréonine, L-tryptophane, L-valine, L-arginine, L-histidine, L-alanine, acide L-glutamique, glycolle, L-proline, L-sérine, L-ornithine et acide L-aspartique.

3. Composition suivant l'une des revendications 1 ou 2, caractérisée en ce que le gel est exempt de protéines et de peptides.

4. Composition suivant la revendication 3, caractérisée en ce qu'elle contient un gélifiant choisi parmi la carboxyméthyl-cellulose microcristalline, les alginates, l'agarose, la gomme adragante et la polyvinylpyrrolidone.

5. Composition suivant l'une des revendications 1 à 4, caractérisée en ce que son pH est ajusté entre 7,0 et 7,5.

6. Composition suivant l'une des revendications 1 à 5, caractérisée en ce que la proportion totale des acides aminés est de 3 à 6% en poids.

7. Composition suivant l'une des revendications 1 à 6, caractérisée en ce que la concentration en acide malique est de 0,2 à 0,6% en poids.

8. Procédé de préparation d'une composition destinée à accélérer la guérison d'une plaie ou blessure, sous forme d'un gel aqueux semi-solide, caractérisé en ce que l'on mélange les acides aminés L-isoleucine, L-leucine, L-lysine, L-méthionine, L-phénylalanine, L-thréonine, L-tryptophane, L-valine, L-arginine, L-histidine et L-alanine, et de l'acide malique avec un gélifiant et on ajuste le pH de la composition entre 6,5 et 8.

La présente invention concerne une composition pharmaceutique destinée à favoriser la guérison de plaies et blessures.

Les patients souffrant de lésions ou de blessures étendues telles que des brûlures au troisième degré étendues ou ceux devant subir une opération chirurgicale importante exigent fréquemment un apport de matières nutritives par voie intraveineuse. Si la région à reconstituer est convenablement vascularisée, la pénétration des matières nutritives ne pose pas de problème. Par contre, si la vascularisation est encore absente, la seule voie pour l'apport des matières nutritives à la région lésée est celle de la diffusion à partir des régions avoisinantes vascularisées. Si la région à reconstituer est importante, la capacité de régénération du tissu du patient peut devenir insuffisante et il en résulte des surfaces à grand risque d'infection et tout le monde sait que les blessures importantes infectées constituent un cauchemar aussi bien pour le patient que pour le médecin traitant et le personnel infirmier.

Il est connu que la guérison de plaies peut être accélérée par une application directe de matières nutritives sur la région concernée. Le processus précis de l'absorption de ces matières nutritives par les cellules en cours de développement n'a cependant pas encore été élucidé entièrement. Jusqu'à présent, les applications de ce genre, principalement des amino-acides et des hydrates de carbone, se sont faites sous forme de solutions destinées à pénétrer dans les tissus et maintenues au contact de la plaie à l'aide d'un pansement.

La titulaire a trouvé à présent un type particulier de solution nutritive donnant d'excellents résultats dans la guérison de plaies et consistant en un gel aqueux semi-solide, l'expression «gel semi-solide» désignant dans le cadre du présent mémoire descriptif un

produit de la consistance d'un onguent ou d'une crème, pouvant être étalé à la manière de ceux-ci, et incluant les dispersions colloïdales de matières telles que la carboxyméthyl-cellulose, l'agarose, etc., qui possèdent une structure analogue à celle d'un gel, mais ont une résilience ou élasticité nulle ou pratiquement nulle. Les compositions de ce genre s'avèrent plus aptes à l'alimentation d'une région blessée en matières nutritives que les compositions de consistance gélatineuse ou même solides préconisées jusqu'à présent. La présente invention concerne par conséquent une composition destinée à nourrir les tissus entourant une plaie ou blessure, ayant la forme d'un gel aqueux semi-solide et contenant les acides aminés L-isoleucine, L-leucine, L-lysine, L-méthionine, L-phénylalanine, L-thréonine, L-tryptophane, L-valine, L-arginine, L-histidine et L-alanine, et l'acide malique, le pH de cette composition se situant dans la gamme de 6,5 à 8.

Il a en effet été constaté qu'une composition destinée à l'usage considéré doit de préférence posséder un pH voisin de la neutralité ou même légèrement alcalin, alors que beaucoup de solutions nutritives à administrer par voie intraveineuse ont un pH dans la gamme acide.

La composition en forme de gel aqueux semi-solide selon l'invention, destinée à favoriser la guérison de plaies et blessures, est préparée par le mélange des acides aminés mentionnés ci-dessus et de l'acide malique avec un gélifiant, le pH de la composition formée étant ensuite ajusté entre 6,5 et 8.

Pour accélérer la guérison de plaies et blessures, on applique à la région à guérir une composition telle que décrite dans le présent mémoire descriptif.

La teneur totale en acides aminés d'une composition selon l'invention est généralement de l'ordre de 3 à 17% en poids; elle est fonction des amino-acides présents.

Dans beaucoup de solutions nutritives à administrer par voie intraveineuse, l'apport total en azote est constitué de manière prédominante d'acides aminés simples tels que le glycolle, l'alanine et l'acide glutamique. Le corps humain est capable de transformer ces substances en d'autres acides aminés non essentiels, normalement présents dans les tissus corporels. Il apparaît cependant plus efficace de fournir directement aux tissus endommagés un mélange d'acides aminés correspondant aussi fidèlement que possible aux proportions respectives de ces substances dans les tissus corporels de l'homme, car il est plus que probable que les mécanismes de synthèse d'autres acides aminés au départ du glycolle, de l'alanine et (ou) de l'acide glutamique soient au moins partiellement bloqués dans les régions endommagées par une plaie, une blessure ou une intervention chirurgicale.

Les compositions selon l'invention contiennent donc les amino-acides essentiels et semi-essentiels en des proportions respectives aussi proches que possible de celles rencontrées dans un tissu corporel sain; elles ne doivent par conséquent pas contenir des proportions plus élevées en glycolle, alanine et acide glutamique, normalement prévues en vue d'une synthèse des autres acides aminés absents; la concentration globale en amino-acides d'un gel selon l'invention se situe de préférence entre 3 et 6% en poids.

Le processus primordial dans la guérison d'une plaie ou blessure est la régénération du tissu lésé par du tissu sain, formé essentiellement de tissu fibreux, et que pour activer ce processus, les préparations d'acides aminés bruts, obtenus par hydrolyse du collagène ou de l'élastine et qui sont relativement bon marché, mais ne contiennent pas tous les acides aminés essentiels, ne sont pas une solution idéale et les matières peptidiques, qu'elles risquent de contenir, sont susceptibles de provoquer des réactions secondaires indésirables.

Lorsqu'un gel est hypertonique par suite de concentrations relativement élevées en amino-acides, la guérison d'une plaie peut être accélérée par suite d'une absorption accrue de sécrétions liquides par le gel et partant un passage accéléré des amino-acides du gel vers les tissus. Un gel sensiblement isotonique est par contre plus compatible avec les tissus en cours de granulation.

Les compositions en forme de gel selon l'invention doivent contenir la totalité des acides aminés essentiels et semi-essentiels énumérés ci-dessous, de préférence dans les proportions indiquées (exprimées en g par kg de gel):

L-isoleucine	1,3 à 5,7	} amino-acides essentiels
L-leucine	2,1 à 8,8	
L-lysine, chlorhydrate	3,1 à 8,5	
L-méthionine	1,8 à 7,5	
L-phénylalanine	3,2 à 7,5	
L-thréonine	1,0 à 4,0	
L-tryptophane	0,5 à 1,7	} amino-acides semi-essentiels
L-valine	1,6 à 6,7	
L-arginine	2,1 à 9,7	
L-histidine	1,1 à 5,8	
L-alanine	2,9 à 15,6	
acide L-glutamique	1,9 à 21,6	
glycocolle	2,0 à 25,0	
L-proline	2,0 à 15,0	
L-ornithine - L-aspartate	1,0 à 8,5	
L-sérine	1,6 à 7,3	

Les compositions particulièrement préférées contiennent les ingrédients ci-dessus dans les proportions ci-après (g par kg de gel):

L-isoleucine	1,8 à 5,4
L-leucine	2,7 à 8,3
L-lysine, chlorhydrate	3,2 à 9,6
L-méthionine	2,2 à 6,8
L-phénylalanine	3,2 à 9,8
L-thréonine	1,5 à 4,5
L-tryptophane	0,6 à 2,0
L-valine	2,1 à 6,3
L-arginine	4,3 à 12,9
L-histidine	1,0 à 3,2
L-alanine	4,7 à 14,1
acide L-glutamique	0,9 à 2,9
glycocolle	2,0 à 6,2
L-proline	5,6 à 16,9
L-ornithine - L-aspartate	0,9 à 2,9
L-sérine	1,1 à 3,5

Les compositions nutritives selon l'invention pour accélérer la guérison de plaies et de blessures contiennent de préférence aussi des oligo-éléments et d'autres éléments minéraux tels que des ions sodium, potassium, magnésium des chlorures et acétates.

Un composant particulièrement important du gel nutritif selon l'invention est l'acide malique, qui participe d'une façon directe au processus de régénération. Sa concentration est de préférence choisie entre 0,2 et 0,6% en poids.

Le pH de la composition est de préférence ajusté au voisinage de la neutralité, soit dans la gamme de 6,5 à 8 et surtout de 7 à 7,5. Il est évident que dans cette gamme de pH, certains des acides aminés et l'acide malique se trouvent partiellement sous forme de sels, par exemple de sels de métaux alcalins tels que les sels de sodium.

L'agent gélifiant peut être choisi parmi les substances habituellement utilisées à cette fin dans le domaine pharmaceutique. A côté de la carboxyméthyl-cellulose de sodium, qui est l'agent gélifiant préféré, on peut encore mentionner d'autres dérivés celluloses tels que la cellulose microcristalline, des polysaccharides comme les alginates, l'agarose, la gomme adragante, etc., et la polyvinylpyrrolidone.

Une caractéristique avantageuse et tout à fait inattendue des compositions selon l'invention est le fait que malgré les concentrations relativement élevées de matières nutritives, qu'elles contiennent, elles sont résistantes aux infections bactériennes et fongiques, ce qui n'est pas le cas pour les compositions nutritives connues jusqu'à présent. Dans certains cas, on a même pu constater une certaine activité antibactérienne.

Les essais réalisés par la titulaire ont montré que les compositions selon l'invention inhibent le développement du *Candida albi-*

cans, du *Clostridium sporogenes*, du *Pseudomonas aerogenes* et de l'*Escherichia coli* et ont un effet microbicide sur le *Staphylococcus aureus*.

Les compositions de l'invention peuvent être appliquées sur une surface blessée ou lésée à des intervalles relativement longs, par exemple toutes les 12 heures. Cette façon de procéder ressemble à celle de l'administration de solutions d'amino-acides par une perfusion continue, mais permet de supprimer l'usage du flacon contenant le liquide de perfusion et la tringlerie pour suspendre celui-ci, de même que les tubes et l'aiguille, par lesquels le liquide s'écoule.

Il n'était pas prévisible que l'on puisse préparer un gel avec des proportions suffisantes d'amino-acides pour d'aussi longues périodes d'application.

Afin d'éviter l'infection des régions lésées en traitement, il est souvent recommandé de traiter celles-ci, entre deux applications d'un gel selon l'invention, avec une substance désinfectante telle qu'une substance à activité antibactérienne comme la Noxythioline, la Taurolidine, la Providone iodée, la chlorhexidine, ou un antibiotique convenant aux applications topiques comme l'Amphomycine, la Bacitracine, la Néomycine, la Tyrothricine, la Polymycine, une tétracycline ou un amino-glucoside.

L'invention est illustrée par l'exemple non limitatif ci-après.

Exemple

On prépare un gel, qui contient par kilo les ingrédients ci-après dans les proportions indiquées:

	g
carboxyméthyl-cellulose sodique	13,000
glycérol Pharmacopée britannique	10,000
propylène-glycol	10,000
L-isoleucine	3,586
L-leucine	5,444
L-lysine, chlorhydrate	6,382*
L-méthionine	4,506
L-phénylalanine	6,459
L-thréonine	2,998
L-tryptophane	1,315
L-valine	4,206
L-arginine	8,635
L-histidine	2,060
L-alanine	9,380
acide L-glutamique	1,876
glycocolle	4,129
L-proline	11,265
L-ornithine - L-aspartate	1,876
L-sérine	2,253

109,370
millimoles

ions sodium Na ⁺	32,87
ions potassium K ⁺	28,04
ions magnésium Mg ⁺⁺	2,34
ions chlorure Cl ⁻	63,04
ions acétate Ac ⁻	4,68
acide malique	4,318
aqua destillata	pour faire 1000,000

*(Base 5,016)

Le glycérol et le propylène-glycol sont mélangés avec la carboxyméthyl-cellulose sodique jusqu'à l'obtention d'une dispersion unie. Les acides aminés, l'acide malique et les oligo-éléments sont dissous dans la fraction principale de l'eau à utiliser et le pH de la solution est ajusté à 7,2 à l'aide d'hydroxyde de sodium. Sous agitation continue, on ajoute la dispersion préparée à cette solution jusqu'à dissolution complète des matières solides et élimination de l'air inclus. On porte au volume final avec le restant de l'eau.

Le gel semi-solide transparent formé est autoclavé à 115-118°C pendant au moins 30 min.

Sa consistance, déterminée à 20°C dans un viscosimètre Brookfield, est d'environ 20000 centipoises.