(19) RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE

PARIS

(11) N° de publication : **2 556 593**
(à n'utiliser que pour les commandes de reproduction)

(21) N° d'enregistrement national : **83 20382**

(51) Int Cl⁴ : A 61 K 31/195.

(12) DEMANDE DE BREVET D'INVENTION A1

(22) Date de dépôt : 20 décembre 1983.

(30) Priorité :

(43) Date de la mise à disposition du public de la demande : BOPI « Brevets » n° 25 du 21 juin 1985.

(60) Références à d'autres documents nationaux apparentés :

(71) Demandeur(s) : *SYNTHELABO, société anonyme.* — FR.

(72) Inventeur(s) : Francis Rose et Jean-Yves Wessely.

(73) Titulaire(s) :

(74) Mandataire(s) : Elisabeth Thouret-Lemaitre.

(54) Composition nutritive contenant de l'acide alpha-cétoisocaproïque, de la leucine et des acides aminés essentiels et non essentiels.

(57) Solutés d'acides aminés contenant des acides aminés essentiels et non essentiels, de l'acide alpha-cétoisocaproïque ou un de ses sels et de la leucine, en quantités susceptibles d'inhiber le catabolisme protéique du muscle et de stimuler les synthèses protéiques.

Application en thérapeutique.

FR 2 556 593 - A1

Vente des fascicules à l'IMPRIMERIE NATIONALE, 27, rue de la Convention — 75732 PARIS CEDEX 15

La présente invention a pour objet une composition nutritive contenant de l'acide alpha-cétoisocaproique, de la leucine et des acides aminés essentiels et non essentiels.

En 1975 Fulks et coll. (Fulks, R.M. · J.B. and Goldberg, A.L.. Effect of insulin, glucose and amino acids on protein turnover in rat diaphragm, J. Biol. Chem., 250, 290, 1975) et Buse et coll. (Buse, M.G. and Reid, S.S., Leucine : a possible regulator of protein turnover, J. Clin. Invest., 56, 1250, 1975) émettent, à partir d'expériences sur des cellules isolées de muscle de rat, l'hypothèse d'une action bivalente de la leucine, capable à la fois d'inhiber la dégradation des protéines et de favoriser leur synthèse. Par la suite, il a été montré que l'action sur la protéolyse était propre à l'acide alpha-cétoisocaproïque, acide alpha-cétonique analogue de la leucine, tandis que la leucine, en tant que telle agissait sur la stimulation de la synthèse des protéines. Plusieurs études biochimiques au niveau cellulaire ou sur des organes isolés d'animaux ont permis de mettre en évidence ces actions (Chua, B · Siehl, D.L. and Morgan, H.E., Effect of leucine and metabolites of branched chain amino acids on protein turnover in heart, J. Biol. Chem., 254, 8358, 1979 · Tischler, M.E. and Goldberg, A.L., Effects of alpha-cetoisocaproate on nitrogen metabolism. Fed. Proc. Fed. Am. Soc. Exp. Biol., 39, 1682, 1980 · Goldberg A.L. and Tischler, M.E., Regulatory effects of leucine on carbohydrate and protein metabolism · in : Metabolism and clinical implications of branched chain amino and ketoacids. Developments in Biochemistry, vol. 18, p. 205, 1981. Elsevier North-Holland ; Li, J.B. and Jefferson, L.S. Influence of amino acid availability on protein turnover in perfused skeletal muscle, Biochim. Biochim. Biophys. Acta, 544, 351, 1978). Chez des patients ayant subi une intervention chirurgicale abdominale majeure Sapir et coll. (Sapir, D.G. · Stewart, P.M. · Walser, M. · Moreadith, C. : Moyer, E.D. · Imbembo, A.L. · Rosenheim, N.B. and Munoz, S. Effects of alpha-ketoisocaproate and of leucine on nitrogen metabolism in postoperative patients, Lancet, 8332, 1010, 1983) démontrent que le sel de sodium de l'acide

alpha-cétoisocaproïque, administré en perfusion à la dose de 70 mmole/jour, permet d'obtenir une balance azotée moins négative et une excrétion urinaire moindre de la methyl-3 histidine, ce qui reflète une protéolyse musculaire diminuée. Dès la dose de 11 mmol, cet effet est détecté. Par contre, l'administration de leucine aux mêmes doses chez des patients identiques ne réduit pas l'élimination urinaire de la methyl-3 histidine.

La présente invention a pour objet des compositions pharmaceutiques comprenant, outre les substances nutritionnelles habituellement utilisées par la voie entérale ou parentérale (acides aminés, carbohydrates, électrolytes, oligoéléments, vitamines), de l'acide alpha-cétoisocaproïque ou un de ses sels et de la leucine, en des quantités susceptibles d'inhiber le catabolisme protéique du muscle et de stimuler les synthèses protéiques.

Les compositions de l'invention sont constituées par un soluté d'acides aminés qui est un mélange d'acides aminés essentiels et non essentiels : elles contiennent également de l'acide alpha-cétoisocaproïque ou un ou plusieurs de ses sels, plus particulièrement le sel de sodium.

Les compositions de l'invention contiennent pour 1 litre de solution, les constituants suivants dans les quantités suivantes :

Acide alpha-cétoisocaproïque ou sel	4,0 à 12 g
Leucine	5,0 à 12
Isoleucine	3,0 à 10
Valine	5,0 à 10
Lysine	3,0 à 7
Méthionine	1,5 à 5
Phénylalanine	1,5 à 7
Thréonine	3,0 à 6
Tryptophane	1,0 à 3
Arginine	5,0 à 10

Histidine	2,5 à 5
Alanine	3,0 à 6
Acide aspartique	1,5 à 4
Acide glutamique	2,0 à 6
Cystéine	1,0 à 3
Glycine	3,0 à 7
Proline	4,0 à 8
Sérine	2,5 à 6
Tyrosine	0,2 à 5
Ornithine	2,0 à 6
Taurine	1,0 à 4
Eau distillée	q.s.p. 1 l

Les exemples suivants illustrent l'invention

Exemple 1 :

Alpha-cétoisocaproate de sodium	10,35 g
Leucine	8,00
Isoleucine	5,56
Valine	6,05
Lysine	4,80
Méthionine	3,00
Phénylalanine	6,66
Thréonine	2,93
Tryptophane	1,46
Arginine	8,00
Histidine	2,50
Alanine	5,33
Acide aspartique	2,66
Acide glutamique	2,67
Cystéine	1,33
Glycine	9,33
Proline	5,33
Sérine	2,66
Tyrosine	0,40
Ornithine HCl	2,38
Eau distillée	q.s.p. 1 l

Exemple 2 :

Alpha-cétoisocaproate de sodium	10,35 g
Leucine	12,00
Isoleucine	10,00
Valine	10,00
Lysine	4,50
Méthionine	1,00
Phénylalanine	1,50
Thréonine	3,00
Tryptophane	1,20
Arginine	10,00
Histidine	3,00
Alanine	3,50
Acide aspartique	3,00
Acide glutamique	2,00
Cystéine HCl	2,55
Glycine	4,00
Proline	3,00
Sérine	3,00
Tyrosine	0,50
Eau distillée	q.s.p. 1 l

Exemple 3 :

Alpha-cétoisocaproate de sodium	10,35 g
Leucine	8,00
Isoleucine	5,00
Valine	8,00
Lysine	5,00
Méthionine	3,00
Phénylalanine	2,00
Thréonine	4,00
Tryptophane	1,70
Arginine	6,50
Histidine	3,70

Alanine	3,50
Acide aspartique	3,00
Acide glutamique	3,00
Cystéine HCl	1,85
Glycine	5,00
Proline	7,00
Serine	4,00
Tyrosine	0,45
Ornithine HCl	4,62
Eau distillée	q.s.p. 1 l

Les solutés obtenus selon l'invention peuvent être stérilisés soit par un procédé de filtration stérilisante, soit par la chaleur.

A ces solutés d'acides aminés, on peut ajouter du glucose ou un autre carbohydrate utilisé en alimentation parentérale (fructose, sorbitol, maltose), une émulsion lipidique préparée à base de toute huile utilisable par voie veineuse (huile de soja, de carthame, etc) et d'un émulsifiant compatible (lécithine de soja, d'oeuf, etc). Des électrolytes, des oligoéléments, des vitamines peuvent également être ajoutés.

Si l'on utilise les compositions de l'invention pour l'alimentation entérale, on peut leur ajouter des peptides, des protéines, des oses, des oligosaccharides et/ou des triglycérides à chaîne longue et à chaîne moyenne.

Les solutés d'acides aminés de l'invention ont pour but de :

- réduire le catabolisme protéique
- et stimuler les synthèses protéiques.

Elles peuvent être utilisées dans les situations métaboliques induisant de telles modifications, généralement regroupées sous la terminologie de stress.

Elles peuvent être utilisées pour l'alimentation de malades

- en phase post-opératoire des interventions chirurgicales

- polytraumatisés et traumatisés du cerveau
- atteints de brûlures graves et étendues
- ayant des complications infectieuses de la chirurgie ou des maladies infectieuses graves,
- en phase aiguë de l'insuffisance rénale aiguë.

Les compositions de l'invention peuvent être utilisées chez l'adulte et chez l'enfant.

Les posologies seront adaptées aux besoins spécifiques du patient, besoins qui sont mesurés par les paramètres généralement acceptés, tels que bilan journalier d'azote, mesure de l'élimination urinaire de la methyl-3 histidine, mesure des protéines sanguines. Ainsi, selon les cas, la quantité administrée peut aller de 500 ml à 2 l de soluté par jour.

Revendications

1. Soluté d'acides aminés, caractérisé par le fait qu'il contient des acides aminés essentiels et non essentiels, de l'acide alpha-cétoisocaproique ou un de ses sels, et de la leucine, en quantités susceptibles d'inhiber le catabolisme protéique du muscle et de stimuler les synthèses protéiques.

2. Soluté selon la revendication 1, caractérisé par le fait qu'il contient également des carbohydrates et/ou des électrolytes et/ou des oligoéléments et/ou des vitamines.

3. Soluté selon la revendication 1, caractérisé par le fait qu'il a la composition suivante :

Acide alpha-cétoisocaproïque ou sel	4,0 à 12 g
Leucine	5,0 à 12
Isoleucine	3,0 à 10
Valine	5,0 à 10
Lysine	3,0 à 7
Méthionine	1,5 à 5
Phénylalanine	1,5 à 7
Thréonine	3,0 à 6
Tryptophane	1,0 à 3
Arginine	5,0 à 10
Histidine	2,5 à 5
Alanine	3,0 à 6
Acide aspartique	1,5 à 4
Acide glutamique	2,0 à 6
Cystéine	1,0 à 3
Glycine	3,0 à 7
Proline	4,0 à 8
Sérine	2,5 à 6
Tyrosine	0,2 à 5
Ornithine	2,0 à 6
Taurine	1,0 à 4
Eau distillée	q.s.p. 1 l