

BREVET SPÉCIAL DE MÉDICAMENT

P.V. n° 911.703

N° 2.462 M

Classification internationale : A 61 k — C 07 c

Nouveau médicament lipotrope. (Invention : Yvonne THUILLIER.)

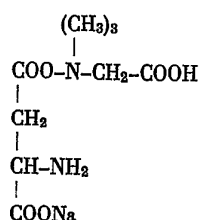
Société dite : LES LABORATOIRES ALBERT ROLLAND résidant en France (Seine).

Demandé le 9 octobre 1962, à 15^h 51^m, à Paris.

Délivré par arrêté du 13 avril 1964.

(Bulletin officiel de la Propriété industrielle [B.S.M.], n° 20 de 1964.)

Le présent brevet spécial de médicament a pour objet le nouveau médicament constitué par le sel double de l'acide aspartique avec la bétaine et le sodium ayant pour formule développée :



Sa formule brute est : $\text{C}_9\text{N}_2\text{H}_{17}\text{O}_6\text{Na}$, son poids moléculaire de 272 et sa composition centésimale correspond à :

C = 39,70 %;
 N = 10,30 %;
 H = 6,25 %;
 O = 35,30 %;
 Na = 8,45 %.

Le sel double de l'acide aspartique avec la bétaine et le sodium ou aspartate de bétaine et sodium est préparé en ajoutant à n molécules d'acide aspartique un peu moins de n molécules de soude. On obtient ainsi l'aspartate acide de sodium auquel on ajoute n molécules (ou un poids légèrement supérieur) de bétaine. On concentre ensuite la solution à 600 ml par molécule d'acide aspartique mise en œuvre et ajoute cinq fois le volume d'acétone. Après agitation, on décante le précipité. On reprend ensuite une ou deux fois par l'acétone et on obtient des cristaux qui sont le sel double de l'acide aspartique avec la bétaine et le sodium. Ces cristaux sont ensuite séchés à basse température.

Le corps obtenu se présente sous forme de cristaux blancs, hygroscopiques, contenant environ 15 % d'eau. Les cristaux sont insolubles dans l'acétone et très solubles dans l'eau. Le dosage d'azote total par la méthode de Kjeldahl révèle la présence de 2 molécules d'azote pour une molécule d'aspartate de bétaine et sodium. Le pH de la solution

M/10 est de 5,04. Le titrage électrométrique dont les courbes sont représentées dans la figure ci-jointe met en évidence la fonction acide et amine.

L'étude pharmacologique sur des rats a montré une action lipotrope. La dite étude a été effectuée suivant le protocole d'expérimentation décrit ci-après :

1° Une série d'animaux témoins a été soumise à un régime hyperlipidique, hypercalorique et carencé en bétaine pour provoquer une stéatose du foie;

2° Une série a été soumise au même régime et recevait trois fois par semaine une injection sous-cutanée de 10 mg de l'aspartate de bétaine et sodium. Cette série a été sacrifiée au bout d'un mois avec un sacrifice précoce de trois animaux (un chaque semaine) et examen histologique;

3° Une troisième série a reçu le même régime et une injection sous-cutanée du même volume de solvant (1 ml). Les animaux ont été sacrifiés au bout d'un mois et ont fait l'objet d'un examen histologique;

4° Une quatrième série a été soumise au même régime et au bout de ce temps a reçu 10 mg de l'aspartate de bétaine et sodium en injections sous-cutanées et les animaux ont été sacrifiés à des temps étagés pour en faire l'examen histologique.

On a pu constater l'effet préventif sur le lot n° 2 et curatif sur le lot n° 4 par rapport aux animaux témoins tous atteints d'infiltrations graisseuses importantes.

On a procédé à l'étude biochimique afin de déterminer si la consommation aérobie d'oxygène et le dégagement de CO_2 en anaérobiose par un homogénat de foie de rat sont modifiés lorsqu'on ajoute au milieu de l'aspartate de bétaine et sodium.

On fait un homogénat du foie de rat mis à jeun vingt-quatre heures auparavant dans du saccharose M/4 refroidi. L'homogénat est réalisé par passage pendant une minute dans un broyeur Virtis (40 000 t/mn). On l'amène ensuite à une concentration de 10 % avec du saccharose M/4.

La consommation d'oxygène est mesurée dans un appareil de Warburg à température et à volume

constants par les différences de pression enregistrées sur des manomètres gradués.

Composition des fioles de Warburg

	Fiole 1	Fiole 2
Cavité principale	0,1 ml tampon K ⁺ M 0,1 ml Cl ₂ Mg M/10 1,1 ml eau.....	0,1 ml tampon K ⁺ M 0,1 ml Cl ₂ Mg M/10 1 ml = 20 μ moles d'aspartate de bétaine et sodium 0,1 ml eau
Diverticule latéral	0,5 ml homogénat de foie.	0,5 ml homogénat de foie.
Centre	0,2 ml Na OH 5 N.	0,2 ml Na OH 5 N
Atmosphère de O ₂		

Le diverticule est renversé après dix minutes pour équilibrer la température.

La quantité d'oxygène QO₂ consommée en quarante-cinq minutes, avec déduction du substrat endogène, est déterminée par la différence des consommations mesurées dans les deux fioles. QO₂ = 11,6 μl.

La même expérience a été reprise en présence de 5 μ moles de succinate qui est un catalyseur de respiration. On a alors obtenu un QO₂ pour quarante-cinq minutes (substrat endogène déduit) de 11 μl.

Cette expérience montre que l'aspartate de bétaine et sodium catalyse faiblement la respiration du foie dans les mêmes proportions, que le milieu contienne ou non du succinate.

Les essais de toxicité ont permis de conclure à l'absence totale de toxicité aiguë ou chronique. Ils ont été réalisés successivement sur des lots d'animaux divers : souris, rats Wistar, cobayes, lapins. Par injection intra-péritonéale à doses croissantes de 100, 300, 500 et 1 000 mg/kg on n'a constaté aucune mortalité. Le produit injecté par voie intraveineuse, même à une dose de 300 mg/kg dans 5 ml de solvant, a été bien toléré.

Les essais de toxicité chronique ont été réalisés sur des rats Wistar, chaque lot recevant quotidiennement 100 mg/kg de solution d'aspartate de bétaine et sodium. Ces doses ont été parfaitement tolérées

et n'ont amené aucune lésion chez les animaux traités.

Ces diverses propriétés font de l'aspartate de bétaine et sodium un agent thérapeutique intéressant en raison de son action lipotrope. Il protège la cellule hépatique contre l'intoxication grasseuse et régularise le métabolisme des lipides.

Il est indiqué notamment dans tous les cas d'insuffisance hépatique.

Le nouveau médicament peut être administré sous toutes les formes usuelles telles que poudres, comprimés, granulés, cachets, sirops, solutés buvables et injectables, suppositoires.

Dans les différentes formules l'aspartate de bétaine et sodium peut se trouver comme seul principe actif ou être associé à d'autres principes actifs.

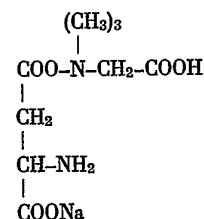
A titre d'exemple on peut citer, dans le cas d'une insuffisance hépatique, le traitement avec une posologie de 2 à 3 comprimés par jour de formule :

Aspartate de bétaine et sodium..... 0,250 g
Excipient, q.s.p..... 0,350 g

RÉSUMÉ

Le présent brevet spécial de médicament a pour objet :

1° Le médicament constitué par le sel double de l'acide aspartique avec la bétaine et le sodium de formule développée :



2° Les médicaments contenant, parmi leurs principes actifs, le sel double de l'acide aspartique avec la bétaine et le sodium;

3° Les médicaments selon 1° et 2° ci-dessus présentés sous forme de poudres, comprimés, granulés, cachets, sirops, solutés buvables et injectables ou suppositoires.

Société dite :

LES LABORATOIRES ALBERT ROLLAND

Par procuration :

A. LEMONNIER

AVIS DOCUMENTAIRE SUR LA NOUVEAUTÉ

Documents susceptibles de porter atteinte à la nouveauté du médicament : *néant*.

Documents illustrant l'état de la technique en la matière :

— *Brevet français n° 1.176.116.*

