

①9 RÉPUBLIQUE FRANÇAISE
INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE
PARIS

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

2 556 594

②1 N° d'enregistrement national :

83 20383

⑤1 Int Cl^a : 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 appa-
rentés :

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

⑦2 Inventeur(s) : Jacques Rigo.

⑦3 Titulaire(s) :

⑦4 Mandataire(s) : Elisabeth Thouret-Lemaitre.

⑤4 Solutions d'acides aminés.

⑤7 Solutions d'acides aminés pour enfants de faible poids de naissance, nouveau-nés à terme et jeunes nourrissons, pouvant être utilisées par voie orale, entérale ou parentérale, solutions caractérisées par le fait qu'elles contiennent des acides aminés essentiels (thr, leu, ileu, val, mét, phé, try, lys, his) et semi-essentiels (cys, tau, tyr) dans un rapport pondéral entre les acides aminés essentiels et semi-essentiels et les acides aminés totaux de 46 à 63 %.

FR 2 556 594 - A1

SOLUTIONS D'ACIDES AMINES

La présente invention concerne des solutions d'acides aminés adaptées à l'alimentation des enfants de faible poids de naissance, nouveau-nés à terme et jeunes nourrissons, pouvant être utilisées par voie orale, entérale ou parentérale.

Le déséquilibre nutritionnel en période néonatale risque d'entraîner des perturbations définitives du développement psychomoteur. La vitesse de croissance du fœtus in utero au cours des trois derniers mois de la gestation est très rapide : entre la 28ème et la 36ème semaine de gestation, le fœtus fixe environ 2 grammes de protéines par kg de poids corporel et par jour.

La croissance de l'enfant de faible poids de naissance dans les premières semaines de vie doit être semblable quantitativement à celle du fœtus pendant les trois derniers mois de la gestation.

Pour obtenir un tel résultat, il est nécessaire d'alimenter les enfants de faible poids de naissance à l'aide, notamment, de solutions d'acides aminés spécialement adaptées à leurs besoins.

L'efficacité de cette alimentation spécifique sera jugée sur les dosages d'acides aminés plasmatiques, le bilan azoté et l'état protidique sanguin qui reflètent l'état nutritionnel protéique.

Il faut pour cela déterminer des valeurs de référence, c'est-à-dire une amino-acidémie, une rétention azotée et une protidémie normales pour l'enfant de faible poids de naissance. Chez le fœtus in utero, les substrats nutritifs sont apportés par la circulation materno-foetale. Le sang du cordon représente la résultante des apports maternels, du métabolisme foetal et des échanges foeto-maternels au niveau du placenta. L'aminoacidémie du cordon est stable durant le

dernier trimestre de la gestation et correspond à l'acidoaminémie fœtale. Elle reflète la concentration d'acides aminés disponible pour la croissance tissulaire du fœtus.

Il paraît donc logique de prendre en considération

- 5 l'acidoaminémie cordonale pour déterminer l'apport optimal en acides aminés pour les enfants de faible poids de naissance.

Ces taux plasmatiques d'acides aminés observés dans le sang de cordon sont une garantie de non toxicité pour le

- 10 développement neurologique.

L'apport optimal en acides aminés pour l'enfant de faible poids de naissance sera celui qui procurera une acidoaminémie comparable à celle du sang de cordon des nouveau-nés à terme puisque cette acidoaminémie assure une

- 15 croissance normale.

L'influence de différents apports nutritionnels sur le bilan azoté, la protéidémie et l'acidoaminémie des enfants de
20 faible poids de naissance a fait l'objet de nombreuses études. Ceci a permis de déterminer les apports protéiques procurant chez ces enfants de faible poids de naissance des taux plasmatiques d'acides aminés comparable à ceux du sang de cordon des nouveau-nés :

- 25 - quantitativement, l'apport doit être de 3,1 g/kg/jour :
- qualitativement, les quantités d'acides aminés essentiels et semi-essentiels doivent être telles que le rapport pondéral :

- 30 acides aminés essentiels + acides aminés semi-essentiels

acides aminés totaux

soit de 55 %.

- 35

Les acides aminés essentiels pour l'enfant de faible poids de naissance sont les suivants : thréonine, leucine, isoleucine, valine, méthionine, phénylalanine, tryptophane,

lysine et histidine.

Les acides aminés semi-essentiels pour l'enfant de faible poids de naissance sont la cystéine, la taurine et la tyrosine.

- 5 Les quantités optimales d'acides aminés essentiels et semi-essentiels ainsi déterminées pour ces enfants sont de :

	mg/kg/jour
Thréonine.....	114
10 Leucine.....	307
Isoleucine.....	206
Valine.....	233
Méthionine.....	74
Cystéine.....	58
15 Taurine.....	18
Phénylalanine.....	129
Tyrosine.....	28
Lysine.....	338
Histidine.....	117
20 Tryptophane.....	61

- Pour les nouveau-nés à terme et les jeunes nourrissons souffrant de différents troubles, les valeurs de référence, c'est-à-dire aminoacidémie, rétention azotée et protidémie,
- 25 sont les valeurs obtenues pour une alimentation d'un nourrisson normal nourri au lait maternel. Les études montrent que, dans ce cas, quantitativement l'apport doit être de 2,5 g/kg/jour d'acides aminés et, qualitativement, les quantités d'acides aminés essentiels et semi-essentiels
- 30 sont les mêmes que celles qui ont été données précédemment pour l'enfant de faible poids de naissance, compte tenu du fait que les immaturités enzymatiques persistent chez le nouveau-né pendant plusieurs semaines.

- 35 Les solutions d'acides aminés de l'invention sont constituées de la manière suivante (les quantités exprimées sont des pourcentages en poids) .

	Isoleucine.....	5,7 à	7,7
	Leucine.....	8,5 à	11,4
	Valine.....	6,4 à	8,7
	Lysine.....	9,3 à	12,6
	Méthionine.....	2,0 à	2,7
5	Phénylalanine.....	3,6 à	4,8
	Thréonine.....	3,1 à	4,2
	Tryptophane.....	1,7 à	2,3
	Arginine.....	7,1 à	9,6
	Histidine.....	3,2 à	4,4
10	Alanine.....	6,8 à	9,2
	Acide aspartique.....	5,1 à	6,9
	Cystéine.....	1,6 à	2,2
	Acide glutamique.....	8,5 à	11,4
	Glycine.....	3,4 à	4,6
15	Proline.....	2,5 à	3,4
	Sérine.....	3,4 à	4,6
	Tyrosine.....	0,4 à	1,0
	Ornithine.....	1,9 à	2,6
	Taurine.....	0,5 à	0,7

20

Le rapport pondéral

acides aminés essentiels + acides aminés semi-essentiels

25

acides aminés totaux

va de 46 à 63 %.

Les solutions de l'invention apportent de 2 à 10 g d'acides aminés par 100 ml de solution.

30

Les solutions d'acides aminés de l'invention peuvent être administrées soit par voie intraveineuse sous forme d'un soluté d'acides aminés cristallisés, soit par voie entérale à l'aide d'une sonde, soit par voie orale.

35

Les acides aminés sont utilisés sous forme L. Certains acides aminés peuvent être présents sous forme de sels : chlorhydrate, acétate ou autre. Des antioxydants tels que

vitamine C ou hydrosulfite de sodium peuvent être ajoutés à la solution.

Les solutions de l'invention peuvent être utilisées telles quelles ou après addition d'électrolytes, d'oligoéléments, de minéraux et/ou de vitamines et/ou en association avec des solutions d'ose (glucose, maltose, fructose ou sorbitol) et/ou de lipides, en fonction des besoins nutritionnels des enfants de faible poids de naissance, nouveau-nés à terme et jeunes nourrissons.

10

Les exemples suivants illustrent l'invention.

15 Exemple 1

La solution d'acides aminés a la formule suivante :

mg/100 ml

20

Isoleucine.....	335
Leucine.....	500
Valine.....	380
Lysine.....	550
25 Méthionine.....	120
Phénylalanine.....	210
Thréonine.....	185
Tryptophane.....	100
Arginine.....	420
30 Histidine.....	190
Alanine.....	400
Acide aspartique.....	300
Cystéine (chlorhydrate)..	123
Acide glutamique.....	500
35 Glycine.....	200
Proline.....	150
Sérine.....	200
Tyrosine.....	45

Ornithine.....	113
Taurine.....	30
Eau q.s.p.....	100 ml

Cette composition apporte 5,051 g d'acides aminés pour
5 100 ml.

Le rapport pondéral

acides aminés essentiels + acides aminés semi-essentiels

acides aminés totaux

10 est égal à 55 %.

Exemple 2

A la solution de l'exemple 1, il peut être ajouté des
15 électrolytes, des minéraux et des oligoéléments selon les proportions suivantes :

	Solution d'acides aminés de l'exemple 1...	100 ml
	Sodium.....	4,4 mEq
20	Potassium.....	4,7 mEq
	Chlore.....	4,4 mEq
	Calcium.....	75 mg
	Phosphore.....	70 mg
	Magnésium.....	7,5 mg
25	Zinc.....	0,6 mg
	Cuivre.....	0,06 mg

Exemple 3

30 La solution de l'exemple 2 peut être mélangée avec une solution de glucose à 20 % dans les quantités suivantes (1 partie pour 2 parties respectivement) :

35	Solution d'acides aminés avec électrolytes, oligoéléments et minéraux de l'exemple 2.....	50 ml
	Solution de glucose à 20 %.....	100 ml

Exemple 4

La solution de l'exemple 1 peut être mélangée avec une solution de glucose à 20 % dans les quantités (1 partie pour 2 parties respectivement) :

- 5
Solution d'acides aminés de l'exemple 1..... 50 ml
Solution de glucose à 20 %.....100 ml

Exemple 5

- 10
La solution de l'exemple 1 peut être mélangée avec une solution de glucose à 30 % et une émulsion lipidique à 20 % selon les proportions suivantes :

- 15
Solutions d'acides aminés de l'exemple 1..... 60 ml
Solution de glucose à 30 %..... 40 ml
Emulsion lipidique à 20 % (par exemple huile de soja émulsionnée par des phosphatides de jaune d'oeuf ou de soja)..... 10 ml

20

- Les solutions de l'invention sont administrées par voie orale, parentérale ou entérale de manière à apporter 3,1
25 g/kg/jour d'acides aminés aux enfants de faible poids de naissance ou 2,5 g/kg/jour d'acides aminés aux nouveau-nés à terme et jeunes nourrissons.

30

35

Revendications

1. Solutions d'acides aminés pour enfants de faible poids de naissance, nouveau-nés à terme et jeunes nourrissons, pouvant être utilisées par voie orale, entérale ou parentérale, solutions caractérisées par le fait qu'elles contiennent des acides aminés essentiels (thr, leu, ileu, val, mét, phé, try, lys, his) et semi-essentiels (cys, tau, tyr) dans un rapport pondéral entre les acides aminés essentiels et semi-essentiels et les acides aminés totaux de 46 à 63 %.
2. Solutions d'acides aminés selon la revendication 1, caractérisées par le fait qu'elles contiennent de 20,4 à 27,7 % en poids d'acides aminés ramifiés, de 6,0 à 8,1 % en poids d'acides aminés aromatiques, des acides aminés soufrés en quantité telle que le pourcentage pondéral de méthionine soit de 2,0 à 2,7 %, celui de cystéine de 2,1 à 2,8 % et celui de la taurine de 0,5 à 0,7 %, et de 1,9 à 2,6 % en poids d'ornithine.
3. Solutions d'acides aminés, selon la revendication 1 ou 2, caractérisées par le fait qu'elles peuvent être administrées en association avec des solutions d'ose (glucose, maltose, fructose, sorbitol), d'électrolytes, de minéraux, d'oligoéléments, de vitamines et/ou de lipides.
4. Solutions d'acides aminés selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, caractérisées par le fait que la concentration en acides aminés est de 2 à 10 g/100 ml de solution.
5. Solution d'acides aminés selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, caractérisée par le fait qu'elle contient les acides aminés suivants dans les quantités suivantes exprimées en pourcentages en poids

Isoleucine.....	5,7 à 7,7
Leucine.....	8,5 à 11,4

	Valine.....	6,4 à	8,7
	Lysine.....	9,3 à	12,6
	Méthionine.....	2,0 à	2,7
	Phénylalanine.....	3,6 à	4,8
	Thréonine.....	3,1 à	4,2
5	Tryptophane.....	1,7 à	2,3
	Arginine.....	7,1 à	9,6
	Histidine.....	3,2 à	4,4
	Alanine.....	6,8 à	9,2
	Acide aspartique.....	5,1 à	6,9
10	Cystéine.....	1,6 à	2,2
	Acide glutamique.....	8,5 à	11,4
	Glycine.....	3,4 à	4,6
	Proline.....	2,5 à	3,4
	Sérine.....	3,4 à	4,6
15	Tyrosine.....	0,4 à	1,0
	Ornithine.....	1,9 à	2,6
	Taurine.....	0,5 à	0,7

6. Solution selon la revendication 1, 2, 3, 4 ou 5,
 20 caractérisée par le fait qu'elle a la formule suivante

mg/100 ml

	Isoleucine.....	335
25	Leucine.....	500
	Valine.....	380
	Lysine.....	550
	Méthionine.....	120
	Phénylalanine.....	210
30	Thréonine.....	185
	Tryptophane.....	100
	Arginine.....	420
	Histidine.....	190
	Alanine.....	400
35	Acide aspartique.....	300
	Cystéine (chlorhydrate)..<	123
	Acide glutamique.....	500
	Glycine.....	200

10

Proline.....	150
Sérine.....	200
Tyrosine.....	45
Ornithine.....	113
Taurine.....	30
5 Eau q.s.p.....	100 ml

7. Solution selon la revendication 3, caractérisée par le fait qu'elle est constituée par un mélange contenant :

	solution d'acides aminés de la revendication 6..	100 ml
10	sodium.....	4,4 mEq
	potassium.....	4,7 mEq
	chlore.....	4,4 mEq
	calcium.....	75 mg
	phosphore.....	70 mg
15	magnésium.....	7,5 mg
	zinc.....	0,6 mg
	cuivre.....	0,06 mg

8. Solution selon la revendication 3, caractérisée par le fait qu'elle est constituée par le mélange suivant :

20	Solution d'acides aminés de la revendication 7..	50 ml
	Solution d'ose à 20 %.....	100 ml

9. Solution selon la revendication 3, caractérisée par le fait qu'elle est constituée par le mélange suivant :

25	Solution d'acides aminés de la revendication 6.....	60 ml
	Solution de glucose à 30 %.....	40 ml
	Emulsion lipidique à 20 %.....	10 ml

30

35