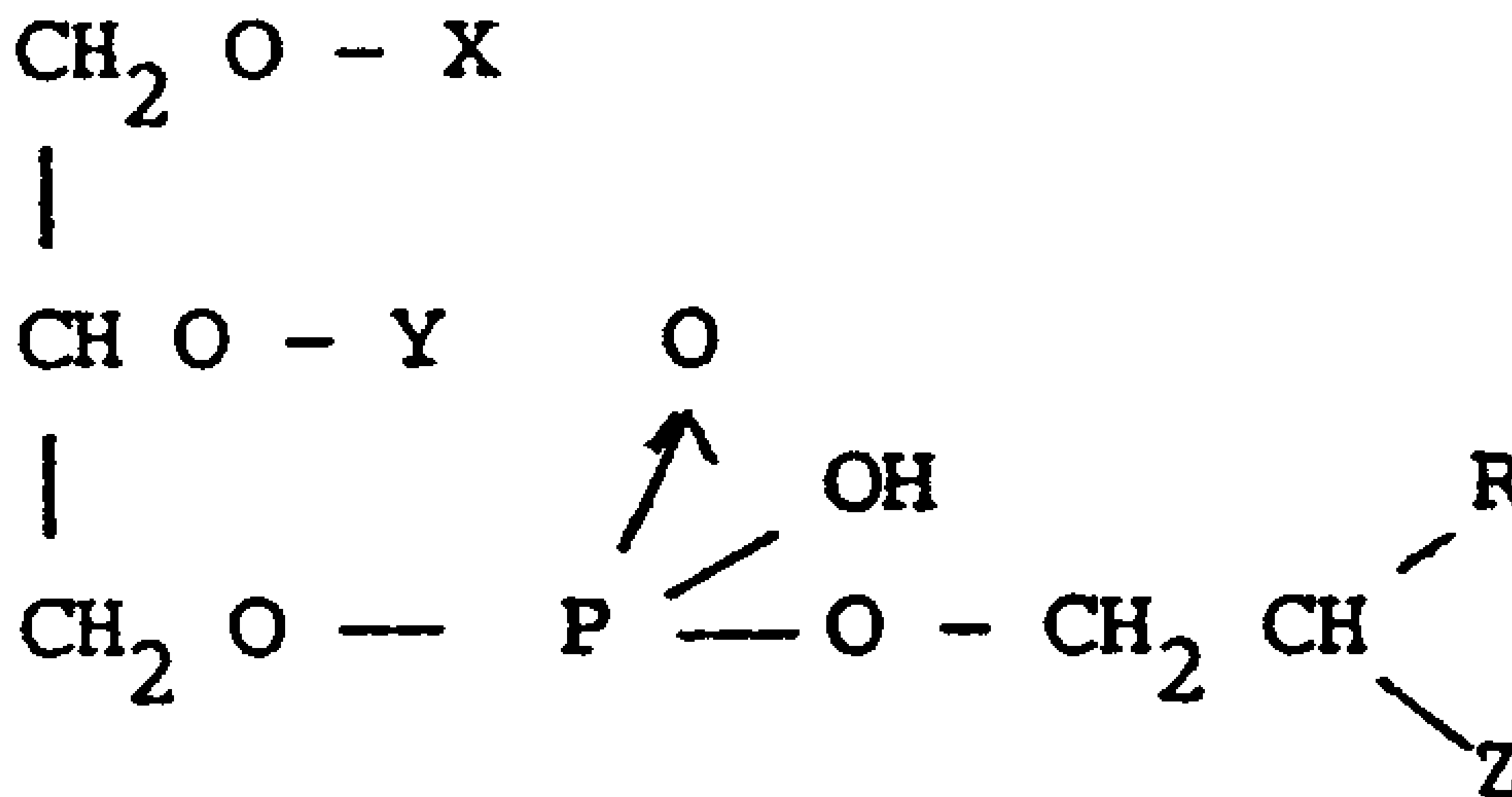




(22) Date de dépôt/Filing Date: 1992/04/08
(41) Mise à la disp. pub./Open to Public Insp.: 1993/10/09
(45) Date de délivrance/Issue Date: 2002/10/01

(51) Cl.Int.⁵/Int.Cl.⁵ A61K 31/66, A61K 35/78, A61K 35/60, A61K 35/30
(72) Inventeurs/Inventors:
Ponroy, Yves, FR;
Forgeot, Marcel, FR;
Fraise, Pierrette, FR
(73) Propriétaire/Owner:
Institut de Recherche Biologique, FR
(74) Agent: OGILVY RENAULT

(54) Titre : NOUVELLES COMPOSITIONS DIETETIQUES A BASE DE LIPIDES PHOSPHORYLES ET LEUR UTILISATION DANS L'AMELIORATION DES TROUBLES DE LA VISION
(54) Title: PHOSPHORYLATED LIPID BASED DIETETIC COMPOSITIONS AND THEIR USE IN THE IMPROVEMENT OF VISION PROBLEMS



(57) Abrégé/Abstract:

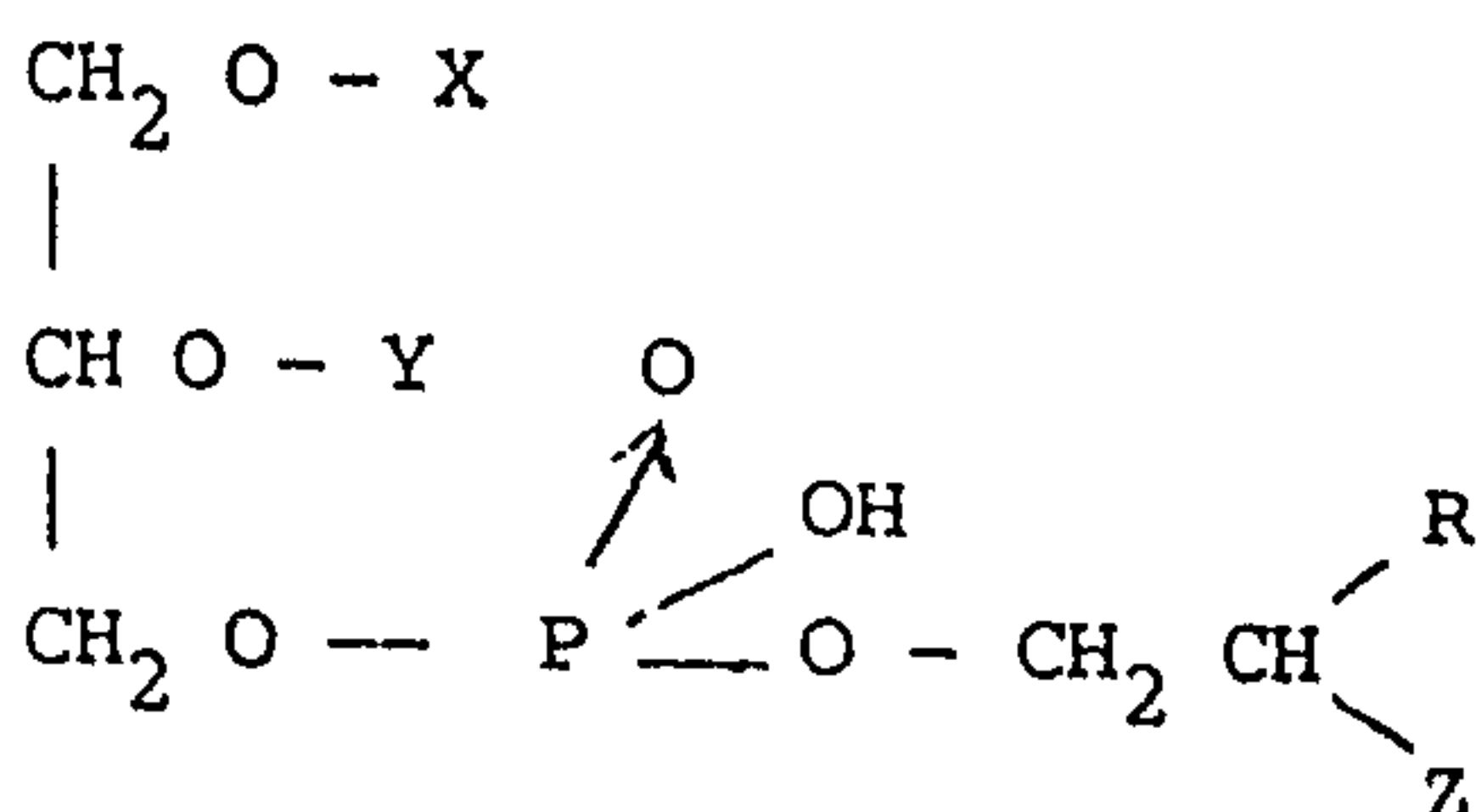
L'invention se rapporte à de nouvelles compositions riches en lipides phosphorés d'origine naturelle. Elle a pour objet des compositions diététiques dont les constituants principaux sont: a) un triglycéride de formule (voir formule ci-haut) dans laquelle X et Y, identiques ou différents, représentent le reste acyle d'un acide gras polyinsaturé ayant de 18 à 24 atomes de Carbone. R est de l'hydrogène ou un carboxyle et Z est un radical aminé, primaire, secondaire, tertiaire ou quaternaire et b) de l'huile de poisson des mers froides riches en DHA, en EPA et en Vitamine A en association ou en mélange avec un diluant, un agent support et/ou un agent liant et un complément alimentaire. Ces compositions sont utiles pour l'amélioration des troubles de la vision

ABREGE DESCRIPTIF

L'invention se rapporte à de nouvelles compositions riches en lipides phosphorés d'origine naturelle.

Elle a pour objet des compositions diététiques dont les constituants principaux sont :

a) un triglycéride de formule



dans laquelle X et Y, identiques ou différents, représentent le reste acyle d'un acide gras polyinsaturé ayant de 18 à 24 atomes de Carbone.

R est de l'hydrogène ou un carboxyle

et Z est un radical aminé, primaire, secondaire, tertiaire ou quaternaire

et

b) de l'huile de poisson des mers froides riches en DHA, en EPA et en Vitamine A

en association ou en mélange avec un diluant, un agent support et/ou un agent liant et un complément alimentaire.

Ces compositions sont utiles pour l'amélioration des troubles de la vision

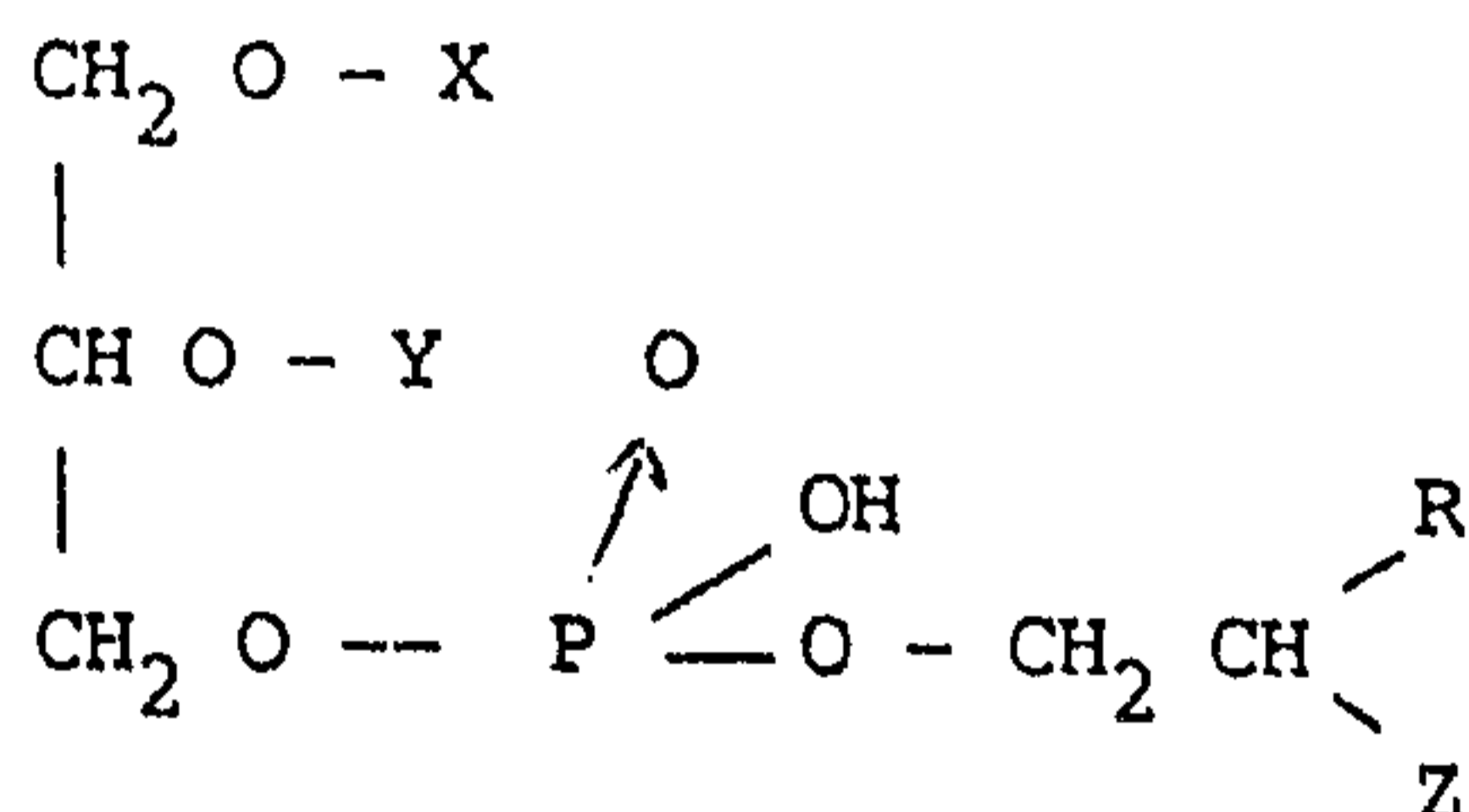
NOUVELLES COMPOSITIONS DIETETIQUES
A BASE DE LIPIDES PHOSPHORYLES ET
LEUR UTILISATION DANS L'AMELIORATION DES TROUBLES DE LA VISION

La présente invention se rapporte à de nouvelles compositions diététiques riches en lipides phosphorés d'origine naturelle et leur utilisation pour l'amélioration des troubles visuels diffus.

Elle a plus particulièrement pour objet des compositions diététiques renfermant des phospholipides cérébraux seuls ou en association avec des huiles d'origine animale riches en acides gras polyinsaturés de la série CO-3.

Elle a spécifiquement pour objet des compositions diététiques renfermant des phospholipides cérébraux dont les constituants principaux sont de formule :

a) un triglycéride



dans laquelle X et Y, identiques ou différents, représentent le reste acyle d'un acide gras polyinsaturé ayant de 18 à 24 atomes de Carbone.

R est de l'hydrogène ou un carboxyle

et Z est un radical aminé, primaire, secondaire, tertiaire ou quaternaire

et

b) de l'huile de poisson des mers froides riches en DHA, en EPA et en Vitamine A

en association ou en mélange avec un diluant, un agent support et/ou un agent liant et un complément alimentaire.

On sait en effet que les phospholipides cérébraux jouent un rôle important dans la protection de la cellule nerveuse mais participent aussi aux activités membranaires et trans membranaires. Cette fonction est particulièrement importante pour les membranes des cellules rétiniennes qui reçoivent la lumière, la transforment en influx nerveux par l'intermédiaire du pigment photo-récepteur (Rhodopsines) et transmettent cet influx nerveux aux autres cellules nerveuses. Les compositions selon l'invention apporte des phospholipides d'origine cérébrale donc directement utilisables par l'organisme. Ils ont la propriété d'être riches en acides gras de poids moléculaire élevé, polyinsaturés et de parvenir au cerveau avec une bien meilleure efficacité que des phospholipides extraits de foie ou d'oeuf. Cet apport direct est particulièrement intéressant chez les personnes âgées dont les systèmes enzymatiques donnant naissance à des acides gras poly insaturés peuvent être déficients et par voie de conséquence entraînent des troubles de la vision.

Les huiles de poisson des mers froides sont des huiles d'expression de morue, de fletan, de hareng... Elles sont riches en DHA. Or on a déterminé que les membranes des cellules en batonnet de la rétine contiennent jusqu'à 45% de DHA. En outre, les analyses histologiques de la rétine indiquent que les molécules de DHA se trouvent toujours à proximité des molécules du pourpre rétinien. Ceci peut mettre en évidence le fait que le DHA participe au processus de la vision. On a montré, en effet, (M.NEURINGER et al. Proceed. Natl. Acad. Sci USA 83 (1986) 4021) que des carences en acides gras poly insaturés étaient susceptibles de modifier la répartition des acides gras membranaires de la rétine et perturbaient l'activité bioélectrique de la rétine. Selon ces auteurs, le singe alimenté par des régimes alimentaires très pauvres en acides gras polyéthyléniques du type 18:3 ω 3 pendant la gestation ainsi que sa descendance, montrent des taux de phosphatidyl ethanolamine dans la rétine, moitié moindre que chez les sujets normaux et quatre fois moindre dans le cortex cérébral. Les animaux déficients ont une acuité visuelle subnormale et surtout un temps de récupération prolongé de l'électrorétinogramme après séjour dans l'obscurité consécutivement à un flash saturant.

C'est donc l'indication qu'un apport en DHA est essentiel pour le développement et le maintien d'une bonne acuité visuelle et pour une activité bioélectrique normale de la rétine.

Il était donc désirable d'associer ces deux constituants dans les compositions diététiques de l'invention pour prévenir ou traiter les troubles de la vision.

Les compositions diététiques selon l'invention peuvent contenir en outre un ou des anthocyanosides comme ceux contenus dans les extraits de Myrtille, qui contribuent à améliorer l'acuité visuelle et principalement l'acuité visuelle crépusculaire ou nocturne.

Les anthocyanosides, en effet, exercent un effet favorable sur l'acuité visuelle en favorisant la régénération du pourpre rétinien et en améliorant la résistance capillaire des petits vaisseaux de la rétine tout en diminuant leur perméabilité.

L'extrait de myrtille riche en anthocyanosides apporte de ce fait un élément favorable pour l'intégrité de la vision.

Les compositions diététiques de l'invention peuvent aussi renfermer une préparation riche en caroténoïdes comme par exemple l'oléo-résine de carotte. Celle-ci est un produit naturel qui contient du β -carotène ou provitamine A. C'est un précurseur de la vitamine A. Cette vitamine joue un rôle considérable dans le maintien de la vision crépusculaire et constitue le principe actif de base pour la reformation constante du pourpre rétinien décomposé par les faisceaux lumineux.

Les compositions diététiques selon l'invention peuvent aussi contenir des tocophérols, notamment sous forme de concentrés de germes de céréales comme l'huile de germe de blé. Les tocophérols empêchent ou retardent l'oxydation et l'hydropéroxydation des acides gras polyinsaturés.

Comme excipients ou diluents inertes, on utilise de préférence des produits minéraux comme la silice, la terre d'infusoires, des

carbonates alcalino-terreux. On peut également incorporer des agents liants en alimentaires comme des lécithines et notamment de la lécithine de soja.

La teneur en principes actifs dans les compositions diététiques peut varier dans des proportions importantes et dans des rapports importants. C'est ainsi que la teneur en huile de poisson des mers froides peut varier de 0,150 g à 0,300 g selon la concentration en acides gras polyinsaturés. Elle sera de préférence comprise entre 0,2 g et 0,3 g dans une préparation unitaire.

La teneur en phospholipides cérébraux est également fonction de la teneur en glycérides phosphorylés. Elle pourra s'échelonner de 10 à 100 mg et de préférence de 15 à 50 mg.

Pour les mêmes raisons la teneur en extrait de myrtilles peut varier de 40 à 200 mg et de préférence de 60 à 100 mg.

La teneur en caroténoïdes sous forme d'oléo résine de carotte varie de 50 à 300 mg et de préférence de 80 à 120 mg.

La teneur en tocophérols pourra varier selon la richesse de l'huile végétale. Elle s'échelonnera de 3 à 10 mg en concentré d'huile végétale.

D'une manière particulièrement appropriée, les compositions diététiques selon l'invention sont formulées sous forme de poudres ou de granulés répartis en sachets ou en gélules.

D'une manière préférée les compositions diététiques selon l'invention sont présentées sous forme de gélules d'un poids total fini à 800 mg.

L'administration se fait à raison de 2 à 4 capsules, de préférence 3 capsules, par jour à absorber avec un peu d'eau. La répartition des prises est laissée à la convenance du sujet soit le matin, soit le soir.

La durée de l'administration est de 2 à 3 mois.

Les compositions diététiques visent à corriger les déficiences de l'alimentation ou du métabolisme conduisant à des troubles visuels diffus (fatigue visuelle) chez des sujets dont l'acuité visuelle est amoindrie en raison de leurs activités mais ne présentent pas de pathologie ophtalmologique ou optique.

Le principal critère retenu lors de la détermination des propriétés des compositions a été la résistance à l'éblouissement après éblouissement central de la rétine. Les valeurs obtenues montrent que les sujets présentent une récupération plus rapide de l'acuité visuelle. Le gain total de l'acuité visuelle est proche de 1/10. En outre, l'acuité visuelle après éblouissement est récupérée 40 secondes plus tôt que chez des sujets ne recevant pas les compositions diététiques selon l'invention.

Enfin, les compositions diététiques selon l'invention quoique destinées à l'administration digestive, peuvent avoir un effet favorable sur l'évolution des maculopathies dégénératives, contrairement à ce qui est indiqué dans l'article de M. VARGA et coll (Klin. Mbl. Augenheilk. 188 (1986) 622) lors de l'expérimentation par voie parentérale d'une préparation stérile de phosphatides rétinien de porc).

Les exemples suivants illustrent l'invention. Il ne la limitent en aucune façon :

EXEMPLE I

Gelule à base d'huile de poissons des mers froides

Huile de poissons des mers froides	0,222 kg
Phospholipides cérébraux	0,016667 kg
Extrait de myrtille	0,07 kg
Oleorésine de carottes	0,100 kg
Concentré d'huile végétale riche en Tocophérols	0,005 kg

pour 1000 capsules finies au poids moyen de 0,800 g

EXEMPLE II

Etude des compositions diététiques dans la fatigabilité visuelle

Le nombre total de sujets qui s'est prêté à cette expérience était de 17 dont 7 hommes et 10 femmes. L'âge moyen des sujets était de $52 \pm 13,5$ ans. Tous les sujets présentaient des troubles à type de fatigue visuelle dont l'ancienneté s'échelonnait de 3 à 36 mois avec une moyenne de $12,8 \pm 10,4$ mois. Elle se manifestait pendant le travail quotidien ou pendant le temps de lecture dont la durée moyenne était de $6,8 \pm 2,2$ heures.

Les compositions diététiques ont été utilisées à raison de 3 capsules par jour prises soit le matin, soit le soir. La durée de l'administration a varié de 2 à 3 mois avec une moyenne de $2,2 \pm 0,3$ mois. Aucun autre produit dont les effets auraient pu interférer avec les résultats n'a été associé pendant la durée de cet essai.

RESULTATS

a) Appréciation subjective

L'appréciation globale par le sujet lui-même a été formulée en fin d'administration. Les résultats ont été les suivants :

- amélioré 5 cas
- légèrement amélioré 6 cas
- sans changement 8 cas

b) Critères objectifs

Etude de la résistance à l'éblouissement par mesure de la récupération visuelle après éblouissement central de la rétine en fonction du temps.

Les mesures ont été effectuées sur l'oeil droit et sur l'oeil gauche de chaque sujet. Les résultats ont été ensuite rassemblés (calcul de la moyenne de récupération de l'acuité visuelle des deux yeux pour chaque patient). Les résultats ont été les suivants :

	AVANT TRAITEMENT	APRES TRAITEMENT
T1 10 Sec.	0 ± 0	0 ± 0
T2 20 Sec.	0 ± 0	$0,007 \pm 0,01$
T3 30 Sec.	$0,012 \pm 0,02$	$0,037 \pm 0,04$
T4 40 Sec.	$0,300 \pm 0,04$	$0,077 \pm 0,06$
T5 50 Sec.	$0,050 \pm 0,05$	$0,108 \pm 0,07$
T6 60 Sec.	$0,085 \pm 0,08$	$0,137 \pm 0,07$
T7 70 Sec.	$0,104 \pm 0,08$	$0,166 \pm 0,09$
T8 80 Sec.	$0,125 \pm 0,09$	$0,192 \pm 0,08$
T9 90 Sec.	$0,146 \pm 0,10$	$0,214 \pm 0,09$
T10 100 Sec.	$0,167 \pm 0,10$	$0,238 \pm 0,10$
T11 110 Sec.	$0,179 \pm 0,11$	$0,158 \pm 0,10$
T12 120 Sec.	$0,195 \pm 0,12$	$0,270 \pm 0,10$

On constate donc une évolution favorable en fonction du temps. La récupération de l'acuité visuelle est plus précoce : des performances plus importantes sont obtenues et leur apparition est plus rapide.

Les résultats obtenus à chaque mesure, comparés à l'aide du test t de Student sur séries appariées sont statistiquement significatifs de T2 à T12.

Au total :

- amélioration des performances visuelles après éblouissement central de la rétine : en fin de traitement, le gain total de l'acuité visuelle est proche de un dixième (0,075).

- rapidité d'obtention des performances visuelles après éblouissement central de la rétine : l'acuité visuelle maxima atteinte avant traitement est récupérée 40 secondes plus tôt après le traitement.

* en ce qui concerne la mesure de la récupération visuelle après éblouissement latéral, le gain total en fin de traitement est de :

. 0,7 pour l'oeil droit (différence non significative)

. 1 pour l'oeil gauche (différence statistiquement significative)

Les autres paramètres mesurés :

- vision nocturne
- sensibilité aux contrastes
- électrorétinogramme
- potentiels évoqués visuels

ont subi des modifications variables d'un sujet à l'autre et globalement non significatives.

c) Tolérance clinique

Elle a été excellente chez tous les sujets.

DISCUSSION et CONCLUSION

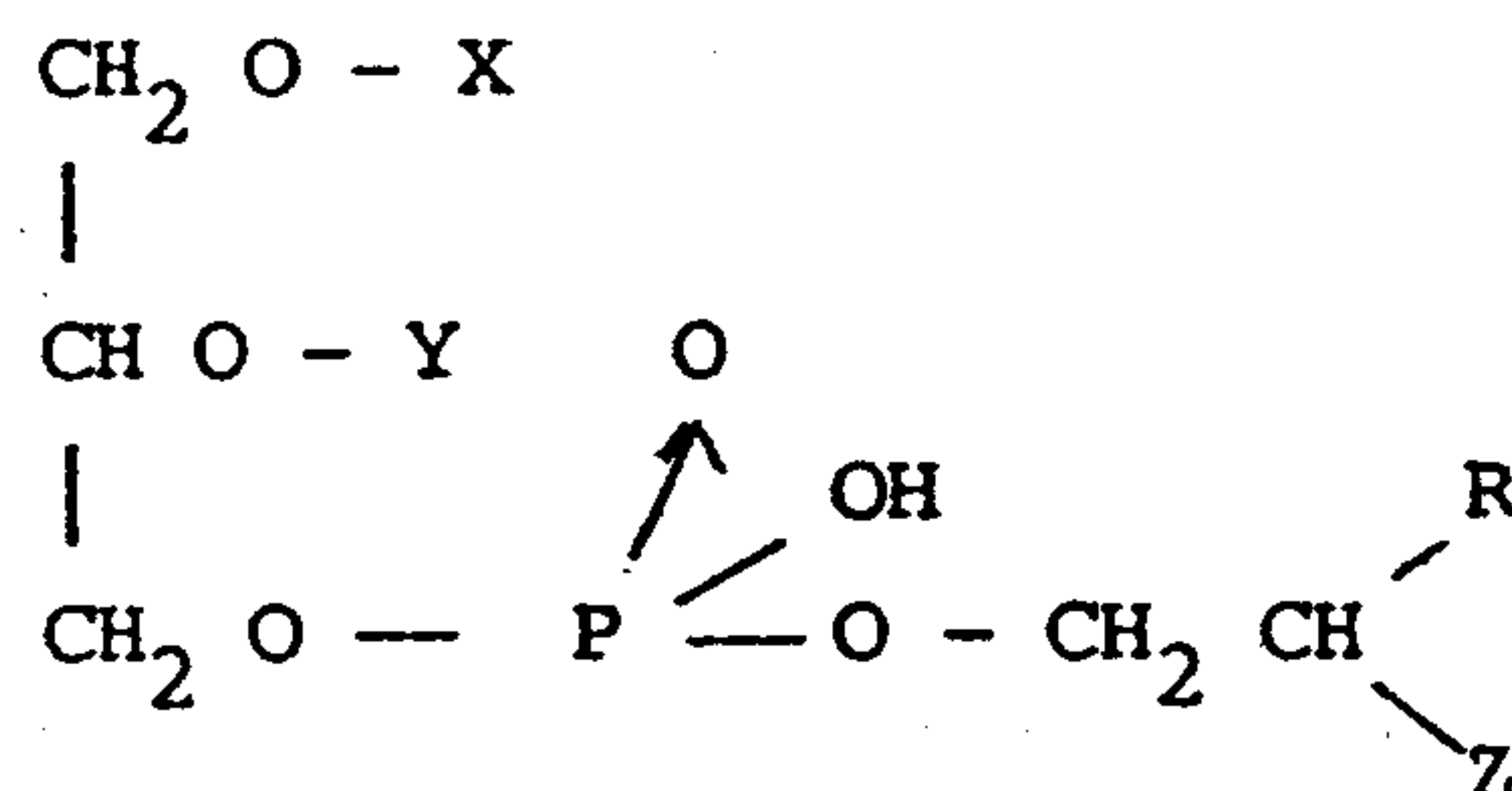
La sidération rétinienne produite par une luminance intense est le résultat de désordres photochimiques se produisant au niveau des cellules sensorielles réceptrices.

Les fortes luminances détruisent le pourpre rétinien et les pigments visuels. La reprise de l'activité rétinienne normale après cet éblouissement serait liée à la reconstitution de ces pigments.

Les réalisations de l'invention au sujet desquelles un droit exclusif de propriété ou de privilège est revendiqué sont définies comme il suit:

1. Composition diététique à base de phospholipides cérébraux caractérisée en ce qu'elle renferme à titre de constituants principaux:

- un triglycéride de formule



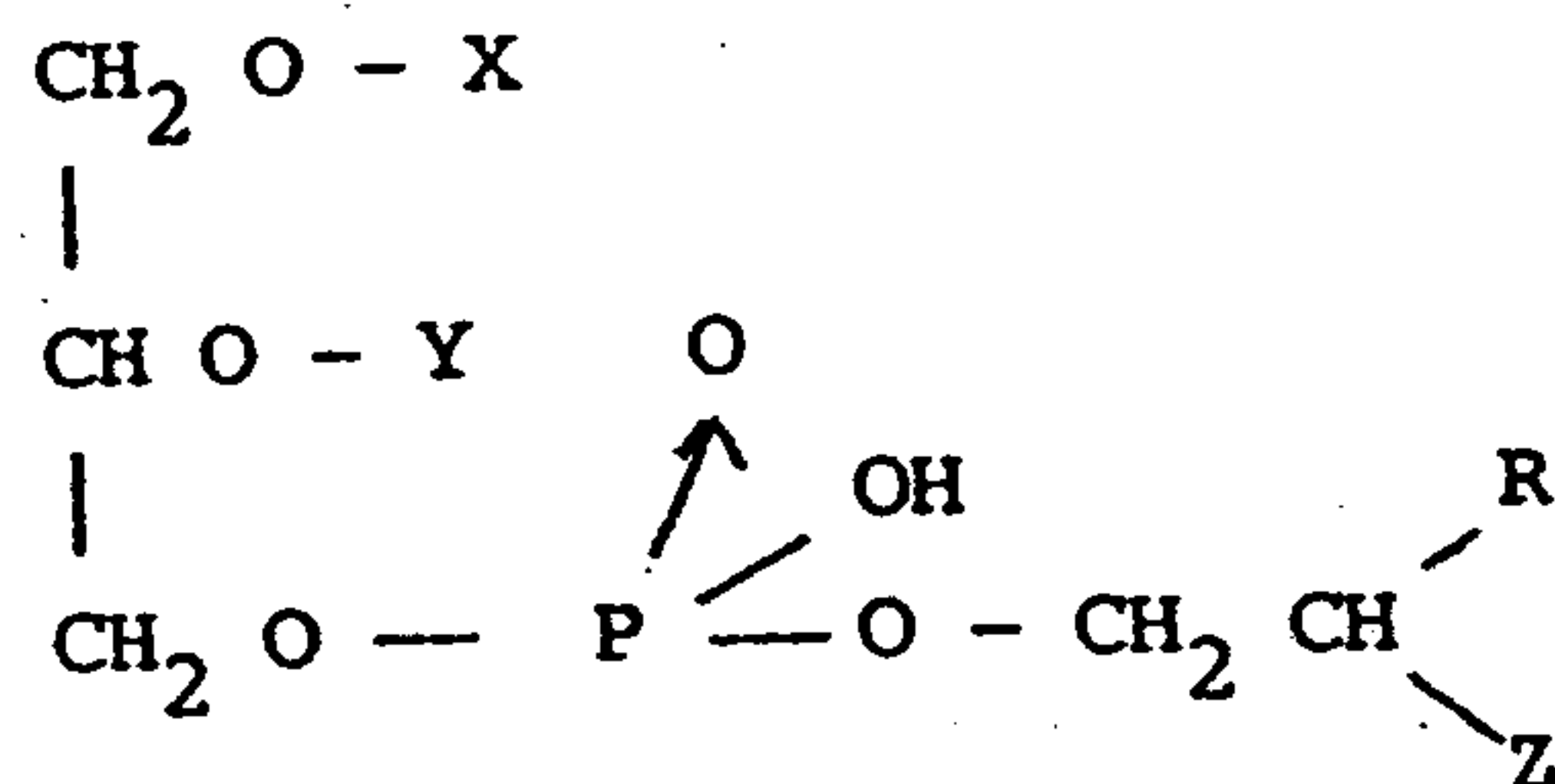
dans laquelle:

- X et Y, identiques ou différents, représentent le reste acyle d'un acide gras polyinsaturé ayant de 18 à 24 atomes de carbone;
 - R est un hydrogène ou un carboxyle; et
 - Z est un radical aminé, primaire, secondaire, tertiaire ou quaternaire, et
- de l'huile de poisson des mers froides riche en DHA, en EPA et en vitamine A,

en association ou en mélange avec un diluant, un agent support et/ou un agent liant et un complément alimentaire, approprié pour l'administration par voie digestive.

2. Composition diététique à base de phospholipides cérébraux caractérisée en ce qu'elle renferme à titre de constituants principaux:

- un triglycéride de formule



dans laquelle:

- X et Y, identiques ou différents, représentent le reste acyle d'un acide gras polyinsaturé ayant de 18 à 24 atomes de carbone;
 - R est un hydrogène ou un carboxyle; et
 - Z est un radical aminé, primaire, secondaire, tertiaire ou quaternaire,
- de l'huile de poisson des mers froides riche en DHA, en EPA et en vitamine A, et
- un ou des anthocyanosides,

en association ou en mélange avec un diluant, un agent support et/ou un agent liant et un complément alimentaire, approprié pour l'administration par voie digestive.

3. Composition diététique selon la revendication 2, dans laquelle le(s) anthocyanoside(s) est (sont) apporté(s) par l'extrait de myrtille.
4. Composition diététique selon l'une des revendications 1 à 3, dans laquelle on trouve également une préparation riche en caroténoïdes.

5. Composition diététique selon la revendication 4, dans laquelle la préparation riche en caroténoïdes est l'oléorésine de carotte.
6. Composition diététique selon l'une des revendications 1 à 5, caractérisée en ce qu'elle contient en outre des tocophérols.
7. Composition diététique selon la revendication 6, dans laquelle les tocophérols sont apportés par l'huile de germe de blé.
8. Composition diététique selon l'une des revendications 3 à 7, dans laquelle la teneur en huile de poisson des mers froides varie de 0,150 g à 0,300 g, la teneur en phospholipides cérébraux de 0,010 à 0,100 g et la teneur en extrait de myrtille de 0,040 à 0,200 g.
9. Utilisation d'une composition diététique selon l'une des revendications 1 à 8, en vue de la réalisation d'un produit visant à corriger les déficiences de l'alimentation ou du métabolisme conduisant à des troubles visuels diffus.
10. Utilisation d'une composition diététique selon la revendication 9, dans laquelle un des troubles visuels diffus est la fatigue visuelle.
11. Utilisation d'une composition diététique selon l'une des revendications 1 à 8, en vue de la réalisation d'un produit amenant la récupération de l'acuité visuelle après éblouissement.
12. Utilisation d'une composition diététique selon l'une des revendications 1 à 8, en vue de la réalisation d'un

produit ayant un effet favorable sur l'évolution des maculopathies rétiniennes.

