

A1

**DEMANDE  
DE BREVET D'INVENTION**

(21)

**N° 81 22480**

---

(54) Emulsion huile-dans-l'eau de substances nutritives pour suralimentation par voie orale ou parentérale, ou par tubage.

(51) Classification internationale (Int. Cl.<sup>3</sup>). A 61 K 9/10, 31/70.

(22) Date de dépôt..... 1<sup>er</sup> décembre 1981.

(33) (32) (31) Priorité revendiquée : Japon, 2 décembre 1980, n° 170766/1980.

(41) Date de la mise à la disposition du  
public de la demande..... B.O.P.I. — « Listes » n° 22 du 4-6-1982.

---

(71) Déposant : Société dite : KABUSHIKI KAISHA HAYASHIBARA SEIBUTSU KAGAKU KEN-  
KYUJO résidant au Japon.

(72) Invention de : Kaname Sugimoto et Toshio Miyake.

(73) Titulaire : *Idem* (71)

(74) Mandataire : Armand Kohn,  
5, av. Foch, 92380 Garches.

La présente invention concerne une nouvelle émulsion de type huile-dans-l'eau, pour la suralimentation. Cette émulsion convient particulièrement bien à la suralimentation par voie parentérale, par exemple par injection intraveineuse, ou par voie entérale, par exemple administration orale ou alimentation par tubage.

Dans la pratique médicale on connaît des émulsions classiques pour injection intraveineuse, notamment des émulsions d'huiles ou de fluorocarbures. Comme les premières peuvent apporter, par voie intraveineuse, de l'huile à valeur nutritive élevée aux patients, leur demande croît graduellement d'année en année. D'autre part, les secondes sont utilisées comme sang artificiel, en raison du pouvoir qu'ont les fluorocarbures de véhiculer l'oxygène, et peuvent être injectées par voie intraveineuse à des patients victimes de saignements abondants, d'où le grand espoir que l'on place en elles.

Ces deux types d'émulsion sont préparés par homogénéisation d'une composition comprenant une substance hydrophobe, comme huile ou fluorocarbure, un émulsifiant tel que lécithine ou un copolymère d'oxyéthylène-propylène, de l'eau, et de la glycérine comme agent isotonique.

Toutefois, les menues gouttelettes de l'émulsion sont instables et susceptibles de se détruire et/ou de s'agglutiner facilement du fait de variations de température et/ou d'entreposage de longue durée ; aussi la production en fiole d'une émulsion à valeur nutritive supérieure, et aussi celle d'une émulsion diététiquement bien équilibrée, avec utilisation de sucres, d'acides-amino, de vitamines et de sels minéraux, s'est-elle avérée très difficile.

La présente invention permet de remédier à ces inconvénients de l'art antérieur, et d'obtenir une émulsion stable H/E pour la suralimentation, fournissant aux patients un nombre suffisant de calories, et pouvant être administrée par voie intraveineuse. Elle est basée sur la

constatation que, lorsqu'on remplace dans la composition à homogénéiser, c'est-à-dire comprenant substance hydrophobe, eau, émulsifiant et glycérine, la glycérine par différents sucres comme pentose, hexose, aldose, cétose, 5 sucre-alcool, mono-saccharide ou di-saccharide, de manière inattendue, seul le maltose exerce dans l'émulsion H/E une action isotonique et un fort effet de stabilisation de cette émulsion. En outre, pour obtenir avec le maltose le point isotonique désirable, il faut une concentration en maltose sensiblement 4 fois plus élevée que 10 celle qui est nécessaire dans le cas de la glycérine : la maltose étant facilement accessible, il en résulte un apport de calories 4 fois plus élevé, d'où un produit à valeur nutritive supérieure.

15 La nouvelle émulsion H/E selon l'invention est obtenue par homogénéisation d'une composition comprenant une substance hydrophobe, comme huile ou fluorocarbure, un émulsifiant, de l'eau et du maltose.

Il est souhaitable, en raison du fait que l'émulsion peut être administrée directement in vivo, par 20 exemple par voie intraveineuse, que les éléments qui entrent dans sa composition, soient de qualité la plus pure possible.

Conviennent comme substances hydrophobes, conformément à l'invention, toutes substances pouvant être 25 injectées à des patients, sans créer d'effets secondaires, et satisfaisant aux impératifs des buts de l'invention. Les substances hydrophobes préférées sont des huiles utilisables dans le système métabolique, notamment huile de 30 graine de coton, de maïs, de palme et de soja ; des fluorocarbures ayant un rôle de véhicule d'oxygène ; des vitamines lipo-solubles, comme vitamines A, E, K et D, et des hormones stéroïdes, en particulier hormones oestrogène, progestative et androgène.

35 Les émulsifiants, utilisables conformément à

l'invention, doivent être non dangereux pour la santé, et doivent conduire à la formation de très petites gouttelettes d'émulsion d'H/E en présence des substances hydrophobes d'eau et de maltose, lors de l'homogénéisation  
5 mécanique. Les préférés sont des phospholipides comme les lécithines de l'oeuf et du soja, et des polymères non ioniques, tels que les copolymères d'oxyéthylènepropylène.

Conviennent comme préparations de maltose, utilisables dans la présente invention, des produits hautement purifiés, apyrogènes à teneur en maltose (rapportée  
10 au produit sec) de l'ordre de 80% ou plus. Comme le maltose ne produit aucun effet secondaire in vivo, et qu'il y est facilement utilisable, il est avantageusement utilisé comme constituant sucré, pour injection par voie intraveineuse,  
15 se, administration par voie orale ou alimentation par tube.

La formule préférée, pour l'émulsion, est d'environ 1 à 50% en poids/poids de substance hydrophobe, 0,1 à 10% poids/poids d'émulsifiant, 1 à 20% de maltose  
20 et 40% ou davantage d'eau.

Pour l'obtention d'une telle émulsion, on peut employer tout procédé d'homogénéisation permettant l'obtention de très petites gouttelettes. Ainsi, par exemple, un mélange partiellement homogénéisé, formé par agitation  
25 énergique de la composition selon l'invention, peut être soumis à une homogénéisation poussée à l'aide d'un appareil sous pression élevée, en vue de la formation d'une émulsion H/E à gouttelettes dont la dimension des particules est de l'ordre de  $0,5\mu$ , de préférence comprise entre  
30  $0,01$  et  $0,3\mu$ . Le produit résultant est stérilisé, afin d'être rendu propre à l'injection par voie intraveineuse ; puis il est soigneusement filtré sur une membrane filtrante, et ensuite éventuellement réparti dans des flacons.

Comme cette émulsion est très stable, et peut  
35 constituer un produit nutritif à pouvoir calorique élevé,

on peut la préparer, éventuellement, en combinaison avec un ou plusieurs autres produits, dont des substances biologiquement actives comme antibiotiques ou hormones, et des produits nutritifs tels que vitamines, amino-acides, peptides et sels minéraux, de sorte que l'on peut obtenir une émulsion diététiquement bien équilibrée pour la suralimentation des patients.

Outre son administration par injection intraveineuse, un faible dosage pouvant être appliqué pendant une brève durée, ou forte dose sur un grand intervalle de temps, par instillation, l'émulsion, quand elle comprend de l'huile comme substance hydrophobe, et constitue un supplément nutritif complet, peut être administrée par la cavité nasale, l'oesophage, l'estomac ou l'intestin des patients en cours d'opération ou en état d'inconscience ; le maltose, contenu dans l'émulsion, est facilement utilisé et pris dans le système métabolique ; l'émulsion convient aussi avantageusement comme nourriture fluide pour l'alimentation par tubage.

Les expérimentations suivantes permettront de mieux comprendre l'invention.

#### EXPERIMENTATION 1

Affinité de différents sucres pour les substances hydrophobes.

Une composition, comprenant 5 parties d'huile de soja, 85 parties d'eau et 10 parties de l'une des préparations de sucre étudiées (qualité spéciale), est agitée énergiquement avec un mélangeur mécanique Homo-Mixer (de Tokushuki Kako CO. Ltd) pendant 10 minutes, afin d'effectuer une homogénéisation partielle. On prépare de même une préparation témoin, dans laquelle le sucre est remplacé par une même quantité d'eau, ou est même simplement omis. Après transvasement des émulsions dans des tubes à essai de Nestler et repos pendant 2 jours à 25°C dans des conditions ambiantes, on observe une séparation entre la cou-

che supérieure, qui contient l'huile de soja, et la couche inférieure qui renferme les menues gouttelettes de l'émulsion H/E (huile dans l'eau). Une petite portion de la couche inférieure est alors recueillie en vue d'une  
5 observation au microscope, à un grossissement de l'ordre de 600, afin de déterminer les dimensions moyennes des particules et le nombre de gouttelettes dans l'émulsion. Les résultats expérimentaux, donnés au tableau 1 (voir à la page 10), conduisent à la conclusion que plus les  
10 gouttelettes sont petites et nombreuses, plus la couche inférieure est trouble.

Il ressort des résultats du tableau 1, puisque la séparation de phase ne se produit pas complètement aussitôt après l'homogénéisation, et la couche inférieure contient  
15 de menues gouttelettes de l'émulsion H/E, que le sucre ne présente qu'une faible affinité pour la substance hydrophobe ; l'affinité est habituellement réduite par la présence du sucre. Par contre, le maltose tout comme l'eau, et contrairement aux autres sucres, présente une affinité, comparable à celle de l'eau, pour la substance  
20 hydrophobe, et ne la réduit pas. L'affinité du maltose pour la substance hydrophobe, observée, est comparable ou supérieure à celle de la glycérine qui a été utilisée en tant qu'agent isotonique pour la production d'émulsions  
25 destinées à l'injection par voie intraveineuse.

#### EXPERIMENTATION 2

Effet de différents sucres sur la stabilisation d'une émulsion H/E destinée à la suralimentation.

Une composition, constituée par 10 parties d'huile de soja,  
30 1,2 partie de lécithine d'oeuf comme émulsifiants, 85 parties d'eau et 10 parties de l'une des préparations de sucre étudiées (qualité spéciale) est partiellement homogénéisée, à la manière décrite dans l'expérimentation 1. Le produit résultant est à nouveau homogénéisé avec un appareil à pression élevée, muni de systèmes de pulvérisations, fabriqué  
35

par Gaulin Corporation (USA), sous atmosphère d'azote et à une pression de l'ordre de 637 bars, pour donner de très fines gouttelettes d'émulsion H/E. On effectue de même une préparation témoin avec remplacement du sucre  
5 par la même quantité d'eau, ou même simple omission du sucre.

Après transvasement des émulsions obtenues dans des tubes à essai de Nestler, et repos en incubateur à 50°C, pendant 1 mois, on fait des observations sur la séparation de pha-  
10 ses, l'aggregation et le nombre des gouttelettes, par l'électromicroscopie avec un grossissement de 5 000 ; les données obtenues sont comparées avec celles que l'on a mesurées immédiatement après l'homogénéisation, afin de déterminer l'action stabilisatrice de l'émulsion des su-  
15 cres. Les résultats sont indiqués dans le tableau 2 (voir à la page 11).

Il ressort des résultats du tableau 2 que la présence de sucre réduit habituellement la stabilité de l'émulsion H/E. Cependant, tout comme l'eau, et contrairement aux  
20 autres sucres, le maltose présente une action stabilisatrice de l'émulsion, comparable, sans réduction de la stabilité ; l'émulsion, contenant du maltose, est comparable ou même supérieure à celle qui contient de la glycérine comme agent isotonique.

Puisqu'une solution isotonique de maltose, à 10% environ, a une concentration sensiblement 4 fois plus élevée qu'une solution isotonique de glycérine à 2,5%, et le maltose est aisément accessible, l'émulsion peut apporter plus de calories aux patients : ainsi, la production d'une émulsion  
30 H/E pour la suralimentation, pouvant apporter un supplément nutritif supérieur, à un niveau qu'on ne pouvait jusqu'ici espérer, est-elle de ce fait facilement réalisée grâce à l'invention.

Il ressort des avantages ci-dessus que la pré-  
35 sente émulsion peut convenir dans des situations critiques,

telles qu'opération ou saignement abondant, pour lesquelles il y a nécessité urgente d'apporter, sous la forme d'injection intraveineuse à faible dose, un supplément nutritif de valeur calorique élevée. En outre cette émulsion peut être mélangée, avant utilisation, avec d'autres émulsions pour injection intraveineuse, pour peu que ce mélange n'entraîne pas une séparation de phases et/ou une agglutination des gouttelettes.

Plusieurs formes de réalisation, non limitatives, de l'invention sont décrites dans les exemples suivants.

#### EXEMPLE 1

Une composition, constituée par 10 parties d'huile de soja, 1 partie de lécithine de soja, 90 parties d'eau et 10 parties de maltose, est homogénéisée partiellement, comme décrit dans l'expérimentation 1, et ensuite dans un appareil à ultra-sons, 20 KHz, 200 W, pour donner des gouttelettes d'émulsion d'H/E de dimension moyenne de particule égale ou inférieure à  $0,2 \mu$ . L'émulsion est ensuite soigneusement filtrée à l'aide d'une membrane filtrante selon un procédé classique, et est répartie dans des flacons qui sont alors stérilisés par chauffage pour donner une émulsion d'H/E pour injection intraveineuse. Cette émulsion convient parfaitement à l'alimentation par tubage, aussi bien que pour les utilisations décrites plus haut.

#### EXEMPLE 2

On homogénéise partiellement, comme dans l'expérimentation 1, une composition comprenant 10 parties d'huile de maïs, 1 partie de lécithine de soja, 5 parties de maltose et 1,2 partie de glycérine, et l'on poursuit l'homogénéisation du mélange résultant à l'aide d'un appareil sous pression élevée, mentionné dans l'exemple 1, sous l'atmosphère d'azote et à une pression de l'ordre de 588 bars ; on obtient une émulsion de gouttelettes d'H/E ayant une di-

mension de particule égale ou inférieure à  $0,3\mu$ . Cette émulsion est ensuite soigneusement filtrée à l'aide d'une membrane filtrante, selon un procédé classique, puis elle est répartie dans des flacons qui sont ensuite stérilisés par chauffage, ce qui donne une émulsion pour injection intraveineuse.

#### EXEMPLE 3

En opérant comme dans l'exemple 2, on homogénéise une composition comprenant 20 parties d'huile de graine de coton, 2,5 parties de lécithine d'oeuf, 80 parties d'eau et 8 parties de maltose, et on obtient une émulsion de gouttelette d'H/E de dimension de particules égale ou inférieure à  $0,3\mu$ . Cette émulsion est ensuite répartie dans des flacons, que l'on stérilise par chauffage, pour que l'émulsion puisse être injectée par voie intraveineuse. Cette émulsion convient parfaitement à l'alimentation fluide par tubage, ainsi que pour les utilisations décrites plus haut.

#### EXEMPLE 4

On homogénéise, comme dans l'exemple 2, en gouttelettes d'émulsion d'H/E ayant une dimension de particule égale ou inférieure à  $0,2\mu$ , une composition constituée par 5 parties d'huile de soja, 1,5 partie de lécithine d'oeuf, 65 parties d'eau, 5 parties de maltose, 0,01 partie de chlorure de calcium, 0,04 partie de thiamine et 0,04 partie de riboflavine. Cette émulsion est alors répartie dans des flacons, que l'on stérilise ensuite par chauffage, ce qui donne une émulsion H/E pour injection intraveineuse. Cette émulsion convient parfaitement comme aliment fluide pour alimentation par tubage, aussi bien qu'aux utilisations décrites plus haut.

#### EXEMPLE 5

Une composition, comprenant 25 parties de fluorocarbure (perfluoro décaline), 4 parties de lécithine d'oeuf, 85 parties d'eau et 9 parties de maltose, est homogénéisée, comme dans l'exemple 2, en émulsion H/E dont la dimension

moyenne des particules est égale ou inférieure à  $0,3\mu$ .  
On répartit alors cette émulsion dans des flacons que l'on stérilise par chauffage pour obtenir une émulsion de fluorocarbure pour injection intraveineuse.

5 EXEMPLE 6

On homogénéise, comme dans l'exemple 1, une composition constituée par 15 parties de fluorocarbure (perfluoro tributyl amine), 5 parties de copolymère d'oxyéthylène-propylène (poids moléculaire moyen de l'ordre de 8 200), 100 parties d'eau, 5 parties de maltose, 0,06 partie de chlorure de sodium, 0,03 partie de chlorure de potassium, 0,02 partie de chlorure de calcium et 0,031 partie de lactate de sodium ; on obtient une émulsion H/E dont la dimension moyenne des particules est égale ou inférieure à  $0,2\mu$ . On répartit cette émulsion dans des flacons que l'on stérilise par chauffage, afin d'obtenir une émulsion de fluorocarbure pour injection intraveineuse.

EXEMPLE 7

En opérant comme dans l'exemple 2, on homogénéise en une émulsion H/E, de dimension moyenne de particule égale ou inférieure à  $0,3\mu$ , une composition comprenant 9 parties d'huile de soja, 1 partie d'acétate de vitamine E, 1,5 partie de lécithine de soja, 90 parties d'eau et 10 parties de maltose. On répartit ensuite cette émulsion dans des bouteilles que l'on stérilise par chauffage pour obtenir l'émulsion H/E pour suralimentation.

Cette émulsion convient parfaitement comme aliment fluide pour l'administration par voie orale ou alimentation par tubage, aussi bien que pour l'injection par voie intraveineuse.

TABLEAU 1

| Sucre                              | Opacité                            | Dimension<br>des particules | Nombre de<br>particules | Appréciation: |
|------------------------------------|------------------------------------|-----------------------------|-------------------------|---------------|
| Témoin                             | forte                              | moyennement<br>petite       | très grand              | excellente    |
| Eau<br>(témoin)                    | "                                  | "                           | "                       | "             |
| Glycérine                          | moyenne                            | "                           | grand                   | bonne         |
| xylitol                            | "                                  | "                           | moyen                   | assez bonne   |
| sorbitol                           | "                                  | moyenne                     | "                       | "             |
| mannitol                           | faible                             | "                           | "                       | mauvaise      |
| glucose                            | légère<br>(semi trans-<br>parente) | moyennement<br>grande       | faible                  | "             |
| fructose                           | légère<br>(semi trans-<br>parente) | "                           | "                       | "             |
| galactose                          | "                                  | "                           | "                       | "             |
| lactose                            | "                                  | grande                      | "                       | très mauvaise |
| sucrose                            | "                                  | "                           | "                       | "             |
| maltose<br>(présente<br>invention) | forte                              | petite                      | très grand              | excellente    |

TABLEAU 2

| Sucre                        | Séparation de phase | Agglutination des particules (dimension moyenne, $\mu$ ) | Réduction du nombre de particules | Appréciation  |
|------------------------------|---------------------|----------------------------------------------------------|-----------------------------------|---------------|
| Témoin                       | néant               | néant (0,1)                                              | néant                             | excellente    |
| Eau (témoin)                 | "                   | " (0,1)                                                  | "                                 | "             |
| Glycérine                    | "                   | légère (0,3)                                             | légère                            | bonne         |
| xylitol                      | légère              | " (0,5)                                                  | "                                 | assez bonne   |
| sorbitol                     | "                   | " (0,5)                                                  | "                                 | "             |
| mannitol                     | "                   | " (0,8)                                                  | "                                 | "             |
| glucose                      | moyenne             | moyenne (1,3)                                            | moyenne                           | mauvaise      |
| fructose                     | "                   | " (1,2)                                                  | "                                 | "             |
| galactose                    | "                   | " (1,5)                                                  | "                                 | "             |
| lactose                      | nette               | nette (5,0)                                              | nette                             | très mauvaise |
| sucrose                      | "                   | " (4,3)                                                  | "                                 | "             |
| maltose (présente invention) | néant               | néant (0,1)                                              | néant                             | excellente    |

Revendications

1. Emulsion de type huile-dans-l'eau (H/E) pour suralimentation, qui comprend une ou plusieurs substances hydrophobes, de l'eau et un émulsifiant, caractérisée en ce qu'elle contient, en outre, du maltose comme agent iso-
- 5 tonique et stabilisant.
2. Emulsion selon la revendication 1, dont la substance hydrophobe est une huile, notamment huile de graine de coton, de maïs, de palme ou de soja, un fluorocarbure, une vitamine lipo-soluble ou une hormone stéroïde.
- 10 3. Emulsion selon la revendication 1 ou 2, dans laquelle l'émulsifiant est la lécithine, en particulier celle de l'oeuf, <sup>ou</sup> de soja, ou un polymère non ionique.
4. Emulsion selon une des revendications 1 à 3, caractérisée en ce que sa composition comporte, en poids,
- 15 de 1 à 50% de substance hydrophobe, 0,1 à 10% d'émulsifiant, 1 à 20% de maltose et 40% ou davantage d'eau.
5. Emulsion selon une des revendications 1 à 4, caractérisée en ce que ses gouttelettes ont une dimension moyenne comprise dans l'intervalle de 0,01 à 0,3  $\mu$ .
- 20 6. Procédé de préparation d'une émulsion suivant une des revendications 1 à 5, caractérisé en ce que les constituants sont d'abord mélangés, après quoi le mélange est soumis à une action d'émulsification plus puissante, en particulier dans un émulseur à ultra-sons.
- 25 7. Application de l'émulsion, suivant une des revendications 1 à 5, à la suralimentation per os, par tubage ou par injection parentérale.