



## (12) BREVET D'INVENTION

(11) N° de publication : **MA 27664 A1** (51) Cl. internationale : **A61K 31/20**

(43) Date de publication :  
**01.12.2005**

---

(21) N° Dépôt :  
**28479**

(22) Date de Dépôt :  
**05.09.2005**

(30) Données de Priorité :  
**07.02.2003 US 60/445454**

(86) Données relatives à la demande internationale selon le PCT:  
**PCT/GB2004/000457 06.02.2004**

(71) Demandeur(s) :  
**PROMETIC PHARMA SMT LIMITED, HORIZON PARK, BARTON ROAD, COMBERTON,  
CAMBRIDGE (UK)**

(72) Inventeur(s) :  
**PENNEY, CHRISTOPHER ; GAGNON LYNE ; ZACHARIE BOULOS ; LAURIN PIERRE**

(74) Mandataire :  
**SABA & CO**

---

(54) Titre : **ACIDES GRAS A CHAINE MOYENNE, GLYCERIDES ET ANALOGUES UTILISES  
EN TANT QUE STIMULATEURS DE L'ERYTHROPOIESE**

(57) Abrégé : L'invention concerne l'utilisation d'une composition comprenant un composé représenté par la formule I, II, IIa, III ou IIIa; ou une combinaison de celles-ci, dans lesquelles chaque R1 représente indépendamment alkyle C7-11; A et B représentent indépendamment H ou CO-R1; R2 représente H ou alkyle C1-4; M représente un monocation (k=1) ou un dication (k=2) métallique ; Y vaut 0 ou NH; et Z vaut 0, NH, CH2O ou une liaison; pour la fabrication d'un médicament pour la stimulation de l'érythropoïèse. La composition comprend de préférence de l'érythropoïétine humaine.

RESUME

L'invention concerne l'utilisation d'une composition comprenant un composé représenté par la formule I, II, IIa, III ou IIIa; ou une combinaison de celles-ci, dans lesquelles chaque  $R_1$  représente indépendamment alkyle  $C_{7-11}$ ; A et B représentent indépendamment H ou  $CO-R_1$ ;  $R_2$  représente H ou alkyle  $C_{1-4}$ ; M représente un monocation ( $k=1$ ) ou un dication ( $k=2$ ) métallique; Y vaut 0 ou NH; et Z vaut 0, NH,  $CH_2O$  ou une liaison; pour la fabrication d'un médicament pour la stimulation de l'érythropoïèse. La composition comprend de préférence de l'érythropoïétine humaine.



WO 2004 069237

PCT/GB2004/000457

ACIDES GRAS A CHAÎNE MOYENNE, GLYCERIDES ET ANALOGUES UTILISES  
ENTANT QUE STIMULATEURS DE L'ERYTHROPOIESE

### DOMAINE DE L'INVENTION

La présente invention se rapporte au traitement de l'anémie. Ceci  
5 inclut le traitement de l'anémie associée à l'utilisation de la chimiothérapie  
et de la radiothérapie aussi bien qu'au traitement de l'anémie résultant de  
l'insuffisance rénale chronique ou au traitement des patients porteurs du VIH  
à l'AZT (zidovudine). La présente invention se rapporte aussi à la réduction  
de la toxicité médicamenteuse et au renforcement de l'efficacité  
10 médicamenteuse. En particulier, la présente invention se rapporte à  
l'utilisation des acides gras à chaîne moyenne comme l'acide caprique,  
l'acide caprylique, ou des sels ou des triglycérides de ces derniers ou des  
monoglycérides ou des diglycérides ou d'autres analogues à ces derniers  
comme stimulateurs de la production des précurseurs érythrocytaires, en  
15 particulier des précurseurs BFU-E (érythrocytes) ou cellules BFU-E.

### CONTEXTE DE L'INVENTION

La chimiothérapie se rapporte à l'utilisation d'agents cytotoxiques  
comme, mais sans s'y limiter, la cyclophosphamide, la doxorubicine, la  
daunorubicine, la vinblastine, la vincristine, la bléomycine, l'étoposide, le  
20 topotécan, l'irinotécan, le taxotère, le taxol, le 5-fluorouracil, le méthotrexate,  
la gemcitabine, le cisplatine, le carboplatine ou le chlorambucil dans le but  
d'éradiquer les cellules et les tumeurs cancéreuses. Cependant, ces agents  
sont non spécifiques et, particulièrement en doses élevées, sont toxiques aux  
cellules normales et aux cellules qui se divisent rapidement. Le résultat en  
25 est souvent divers effets secondaires chez les patients subissant la  
chimiothérapie et la radiothérapie. La myélosuppression, qui est une  
réduction grave de la production des cellules sanguines dans la moelle  
osseuse, représente un tel effet secondaire. Elle est caractérisée par  
l'anémie, la leucopénie, la neutropénie, l'agranulocytose et la  
30 thrombocytopénie. La neutropénie chronique grave est également  
caractérisée par une diminution sélective du nombre de neutrophiles  
circulants et par une susceptibilité accrue aux infections bactériennes.

L'essence du traitement anticancéreux avec les médicaments  
chimiothérapeutiques consiste à combiner un mécanisme de cytotoxicité à un  
35 mécanisme de sélectivité pour les cellules tumorales fortement prolifératives  
par rapport aux cellules hôtes. Cependant, il est rare que les médicaments  
chimiothérapeutiques possèdent une telle sélectivité. La cytotoxicité des

WO 2004/069237

Publ. No. WO/2004/069237

agents chimiothérapeutiques limite les doses que l'on peut administrer affecte les cycles du traitement et compromet sérieusement la qualité de vie des patients atteints de cancer.

Bien que d'autres tissus normaux puissent également être affectés négativement, la moelle osseuse est particulièrement sensible aux traitements spécifiques de la prolifération comme la chimiothérapie ou la radiothérapie. La toxicité aiguë et chronique de la moelle osseuse est un effet secondaire courant des thérapies anticancéreuses, qui entraîne une diminution du nombre de cellules rouges ainsi que l'anémie, la leucopénie, la neutropénie, l'agranulocytose et la thrombocytopénie. Une cause de tels effets est une diminution du nombre de cellules hématopoïétiques répliquatives (par exemple, les cellules souches pluripotentes et d'autres cellules progénitrices), due à la fois à un effet fatal des agents cytotoxiques ou à l'irradiation de ces cellules et à une différenciation des cellules souches provoquée par un mécanisme de rétroaction induit par l'épuisement des compartiments plus matures de la moelle. La deuxième cause est un affaiblissement de la capacité d'autorenouvellement des cellules souches, qui est également lié à la fois aux deux effets direct (mutation) et indirect (vieillesse de la population de cellules souches) (Tubiana M. *et al.*, *Radiotherapy and Oncology* 29:1-17, 1993). Ainsi, les traitements anticancéreux entraînent souvent une diminution des globules rouges ou des érythrocytes de la circulation générale.

Les érythrocytes sont des cellules non nucléées biconcaves en forme de disque qui contiennent l'hémoglobine et sont fondamentales pour le transport de l'oxygène. L'hémoglobine est un tétrapeptide qui contient quatre sites de liaison pour l'oxygène. L'anémie se rapporte à cet état existant lorsqu'il y a une réduction en dessous du niveau normal du nombre d'érythrocytes, de la quantité d'hémoglobine, ou du volume du culot globulaire dans le sang comme caractérisé par une détermination de l'hématocrite. L'hématocrite ou le "volume globulaire" est considéré un indicateur particulièrement fiable de l'anémie. Typiquement, chez les adultes normaux, les valeurs moyennes du nombre de globules rouges (millions/mm<sup>3</sup>), d'hémoglobine (g/100 ml) et d'hématocrite ou du volume du culot globulaire (ml/100 ml) chez des femelles et des mâles (au niveau de la mer) sont  $4.8 \pm 0.6$  et  $5.4 \pm 0.9$ ,  $14.0 \pm 2.0$  et  $16.0 \pm 2.0$  et  $42.0 \pm 5.0$  et  $47.0 \pm 5.0$ , comme décrit dans *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 8<sup>ème</sup> édition, Appendix-Table A-5, McGraw Hill (1977). Chez les humains normaux, les érythrocytes sont produits par la moelle osseuse et libérés dans la circulation, où ils survivent approximativement pendant 120 jours. Ils sont



ultérieurement emportés par le système monocytaire-phagocytaire.

L'anémie est un symptôme de divers troubles et maladies. Par conséquent, l'anémie peut être classifiée sur le plan de son étiologie. Par exemple, l'anémie aplasique se caractérise par l'absence de régénération des  
5 érythrocytes et résiste à la thérapie. Chez de tels patients, il y a une diminution marquée de la population de cellules souches myéloïdes, érythroïdes et thrombopoïétiques, entraînant la pancytopenie. L'anémie hémolytique résulte de la survie écourtée des érythrocytes et de l'incapacité de la moelle osseuse à compenser leur durée de vie ainsi écourtée. Elle peut être héréditaire ou peut  
10 résulter de la chimiothérapie, d'une infection ou d'un processus autoimmunitaire. L'anémie sidéropénique se rapporte à une forme d'anémie caractérisée par des réserves ferriques réduites ou absentes, une faible sidéremie, une faible concentration de l'hémoglobine ou de l'hématocrite, etc. La carence en fer est la cause la plus courante de l'anémie. L'anémie pernicieuse, qui affecte le  
15 plus généralement les adultes, résulte d'une incapacité de la muqueuse gastrique à sécréter un facteur intrinsèque approprié, entraînant une malabsorption de la vitamine B12. L'anémie drépanocytaire résulte d'un défaut génétiquement déterminé dans la synthèse de l'hémoglobine. Elle se caractérise par la présence d'érythrocytes en forme de faucille dans le sang.  
20 Les anémies susmentionnées sont seulement des exemples des nombreuses différentes anémies connues en médecine. Cependant, dans le contexte de la présente invention, il est particulièrement important d'aborder l'anémie associée à l'utilisation de la chimiothérapie ou de la radiothérapie dans le traitement anticancéreux. Selon un rapport publié dans *BioWorld Today*  
25 (page 4 ; 23 juillet 2002), approximativement 1.2 millions de cancéreux subiront cette année la chimiothérapie cytotoxique aux Etats-Unis et environ 800,000 ou 67% parmi eux deviendront anémiques. En plus, l'anémie est également associée à l'insuffisance rénale terminale comme c'est le cas des patients qui ont recours à la dialyse régulière ou à une transplantation rénale  
30 pour survivre. Cette condition est relative à l'insuffisance rénale chronique ou à l'état clinique qui est témoin d'un déclin progressif et habituellement irréversible de la fonction du rein.

L'érythropoïétine (EPO) est une glycoprotéine produite dans le rein, ayant un poids moléculaire de 34,000. L'EPO stimule la division et la  
35 différenciation des progéniteurs érythroïdes engagés dans la moelle osseuse (cellules BFU-E) et maintient la viabilité des cellules (inhibition de l'apoptose des cellules BFU-E et CFU-E). Les effets biologiques de l'EPO sont médiés par des récepteurs. L'analogie des acides aminés parmi les différents animaux est de 92% entre l'EPO d'un homme et l'EPO d'un singe

et de 80% entre l'EPO d'un homme et l'EPO d'une souris. Le stimulus primaire pour la biosynthèse de l'EPO est l'hypoxie tissulaire. Cependant, comme on peut le constater d'après ce qui précède, l'EPO possède un potentiel thérapeutique significatif pour le traitement de certaines anémies. Par exemple, l'EPO peut être utilisée pour traiter l'anémie résultant d'une production endogène affaiblie d'EPO, qui peut être due à un rein endommagé ou non fonctionnel (par exemple, l'insuffisance rénale chronique discutée ci-dessus). Alternativement, l'EPO peut être utilisée pour traiter l'anémie résultant d'une moelle osseuse endommagée et par la suite d'une prolifération réduite des précurseurs érythrocytaires (par exemple, cellules BFU-E) survenant à la suite d'un traitement anticancéreux au moyen d'une chimiothérapie ou d'une radiothérapie cytotoxique (comme discuté ci-dessus également). Diverses formes d'EPO recombinante sont disponibles sur le marché. Elles diffèrent par le système d'expression utilisé pour leur fabrication et par leurs sites et le degré de glycosylation de la protéine. L'époétine alfa est exprimée dans les cellules CHO et est disponible sous le nom commercial Procrit<sup>®</sup>, Epogen<sup>®</sup> ou Eprex<sup>®</sup>. A l'instar de l'EPO, l'époétine alfa a trois sites de glycosylation N-liés aux résidus d'asparagine (Asn), Asn 19, Asn 33 et Asn 78. L'époétine bêta est N-glycosylée en trois sites mais l'époétine oméga est N-glycosylée en Asn 24, Asn 28, Asn 83 et partiellement O-glycosylée à la sérine (Ser 126). Une version hyperglycosylée d'EPO contenant cinq sites de glycosylation N-liés a été récemment approuvée. C'est une forme à libération lente ou prolongée de l'époétine alfa disponible sous le nom commercial Aranesp<sup>®</sup>. Cette protéine affiche une activité biologique renforcée par comparaison à la forme naturelle, en raison de sa demi-vie sérique qui est approximativement trois fois plus longue. Cependant, l'utilisation de ces protéines glycosylées est coûteuse et limitée puisqu'elles doivent être produites par une technologie recombinante. De tels traitements amélioratifs post-thérapeutiques sont inutiles si les patients sont "chimioprotégés" contre l'immunosuppression. Par conséquent, on a besoin de nouvelles compositions et méthodes pour réduire les effets secondaires indésirables des états myélosuppressifs induits par la chimiothérapie et la radiothérapie.

## RESUME DE L'INVENTION

35 La présente invention répond au besoin en agents chimioprotecteurs en fournissant une nouvelle méthode de stimulation du système hématopoïétique chez un mammifère, y compris un humain. La présente invention divulgue également une nouvelle méthode pour traiter les effets myélosuppressifs de la chimiothérapie et de la radiothérapie et tout autre état où la stimulation du



système hématopoïétique peut revêtir une valeur thérapeutique comme, mais sans s'y limiter, l'anémie.

Selon cette méthode, une composition comportant l'acide caprique, l'acide caprylique, ou des sels métalliques (sodium, potassium, calcium, magnésium) ou des triglycérides de ces derniers ou des monoglycérides ou des diglycérides ou des esters alkyliques ou d'autres analogues à ces derniers dans un transporteur pharmaceutiquement acceptable, est administrée à un mammifère, en particulier un humain, en quantité efficace pour réduire de manière significative les effets indésirables de la chimiothérapie et de la radiothérapie.

En conséquence, un objectif de la présente invention consiste à fournir des compositions utilisant l'acide caprique, l'acide caprylique, ou des sels métalliques (sodium, potassium, calcium, magnésium) ou des triglycérides de ces derniers ou des monoglycérides ou des diglycérides ou des esters alkyliques ou d'autres analogues à ces derniers pour la production de compositions pharmaceutiques chimioprotectrices comme un seul agent ou comme une combinaison de deux ou plusieurs agents avec et/ou sans autres agents chimioprotecteurs ou de tels médicaments qui induisent un état de myélosuppression.

Un autre objectif de la présente invention se rapporte à l'utilisation de l'acide caprique, de l'acide caprylique, ou des sels de sodium ou des triglycérides de ces derniers ou des monoglycérides ou des diglycérides ou des composés relatifs en tant que facteur de stimulation de l'hématopoïèse.

En outre, la présente invention inclut des compositions comportant l'acide caprique ou l'acide caprylique ou des sels de sodium ou des triglycérides de ces derniers ou des monoglycérides ou des diglycérides ou d'autres analogues à ces derniers et divulgue l'utilisation de tels composés pour le traitement de la myélosuppression et de l'anémie et de l'immunosuppression qui s'ensuivent.

Un objectif de la présente invention consiste à fournir une méthode efficace pour assurer la chimioprotection d'un mammifère, y compris un humain.

Un autre objectif de la présente invention consiste à fournir une méthode efficace pour augmenter l'efficacité de la chimiothérapie et de la radiothérapie chez un mammifère, y compris un humain.

Un autre objectif aussi de l'invention consiste à fournir des méthodes pour l'usage de doses plus habituelles ou même pour augmenter la dose de



compositions chimiothérapeutiques nécessaires afin de réaliser au mieux un avantage thérapeutique, tout en évitant les effets secondaires accrus.

5 Un autre objectif toujours de la présente invention consiste à fournir une méthode efficace pour la réduction ou l'élimination de l'anémie induite par la chimiothérapie chez un mammifère, y compris un humain.

Un autre objectif de la présente invention consiste à fournir une méthode pour traiter l'anémie résultant de l'insuffisance rénale chronique, notamment chez les patients souffrant d'insuffisance rénale terminale.

10 Un autre objectif encore de la présente invention consiste à fournir une méthode pour traiter l'anémie résultant d'autres actes médicaux comme la chirurgie orthopédique ou de l'utilisation d'autres médicaments comme l'AZT.

15 Enfin, un autre objectif de la présente invention consiste à fournir une méthode qui provoque des effets secondaires minimes ou nul effet secondaire chez le receveur.

Ces objectifs ainsi que d'autres objectifs, caractéristiques et avantages de la présente invention deviendront évidents après un examen de la description détaillée suivante du mode de réalisation divulgué et des revendications annexées.

## 20 DESCRIPTION DÉTAILLÉE DE L'INVENTION

La chimiothérapie et la radiothérapie à doses élevées détruisent les cellules hématopoïétiques de la moelle osseuse. Il en résulte que les érythrocytes, les plaquettes et les neutrophiles du patient sont sévèrement réduits. L'anémie cause la fatigue, un manque d'énergie et l'essoufflement. La thrombocytopénie indique un temps de coagulation prolongé et des troubles du saignement. La neutropénie expose le patient à un risque accru d'infection. La myélosuppression est un facteur limitant les doses dans le traitement anticancéreux.

30 La présente invention se rapporte à une méthode de reconstituer le système hématopoïétique du patient. Les méthodes courantes utilisées à cette fin ont recours à l'utilisation de cytokines ou de facteurs de croissance (glycoprotéine). Par exemple, l'érythropoïétine peut être utilisée pour stimuler la prolifération et la maturation des cellules érythroïdes sensibles de la moelle osseuse. L'érythropoïétine est approuvée dans l'usage humain pour le traitement de l'anémie de façon appropriée : par exemple, l'anémie 35 résultant de l'incapacité à produire un nombre suffisant d'érythrocytes.





Cependant, il y a des restrictions qui limitent l'utilisation de l'érythropoïétine. En effet, plusieurs de ces restrictions sont communes à l'utilisation médicale des cytokines, les glycoprotéines recombinantes - disponibilité, toxicité et efficacité, en particulier lorsqu'elles sont utilisées de façon chronique. Par exemple, certains patients traités avec l'érythropoïétine humaine recombinante développent une réponse immunitaire à la glycoprotéine générant une aplasie érythrocytaire pure. Lorsque cette dernière a lieu, l'anticorps développé contre la protéine recombinante attaque également la protéine équivalente ou endogène du patient. Plus tard, le patient développe une anémie qui est pire que celle existant avant le traitement médicamenteux.

Le triglycéride (ou les triglycérides) à chaîne moyenne (MCT) est fabriqué en estérifiant le glycérol avec des acides gras ayant des chaînes de carbone de longueur 8 (C8, acide octanoïque ou acide caprylique) ou 10 (C10, acide décanoïque ou acide caprique). Le MCT est habituellement un mélange d'esters de glycérol d'acides gras C8 et C10 ; cependant, le MCT peut également contenir de petites quantités ( $2 \pm 1\%$  de chaque) d'esters de glycérol de C6 (acide hexanoïque ou acide caproïque) et de C12 (acide dodécanoïque ou acide laurique). D'autre part, le triglycéride (les triglycérides) à longue chaîne (LCT) est constitué de glycérol estérifié avec des acides gras ayant des chaînes de carbone de longueurs supérieures à 12 atomes. Les acides gras typiques présents dans le LCT incluent l'acide palmitique (C16) et l'acide stéarique (C18). A la différence du MCT, le LCT est le composant primaire des graisses alimentaires. En effet, les MCTs et les LCTs ont des propriétés biologiques sensiblement différentes. Certaines différences physiologiques entre les MCTs et les LCTs sont décrites dans *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 8<sup>ème</sup> Edition, 1520-1521 (1977) ; 15<sup>ème</sup> Edition, 1668-1669 (2001). Par exemple, les MCTs, par opposition aux LCTs, ne requièrent pas l'hydrolyse par la lipase pancréatique, puisqu'ils peuvent être absorbés par les cellules épithéliales intestinales.

Les MCTs et leurs constituants d'acides gras à chaîne moyenne sont des matières non-toxiques utilisées dans les industries alimentaires et pharmaceutiques. Par exemple, Traul K.A *et al.* (*Food and Chemical Toxicology* 38:79-98, 2000) énoncent que les MCTs sont utilisés dans un nombre croissant d'applications alimentaires et nutritionnelles car ils offrent de nombreux avantages par rapport aux LCTs. Les MCTs sont également utilisés principalement comme émulsifiants dans diverses préparations pharmaceutiques vétérinaires et humaines et en cosmétiques. Ils font référence à quelques études toxicologiques qui appuient la sûreté des MCTs. Par exemple, ils déclarent que la sûreté de la consommation alimentaire humaine de



MCTs, jusqu'à des niveaux de 1 g/kg, a été confirmée dans des essais cliniques. Les acides gras C8 et C10 possèdent une sûreté et une utilisation semblables. Par exemple, dans *The Merck Index*, 11<sup>ème</sup> Edition, 266 (1989), l'acide caprylique est reconnu comme ayant un LD<sub>50</sub> (oral, rats) = 10.08 g/kg qui est essentiellement non toxique. En fait, selon la partie 184 du Code de la réglementation fédérale (CFR), l'administration américaine des aliments et des drogues (FDA) a accordé à l'acide caprylique un GRAS (Generally Recognized As Safe = généralement reconnu comme sûr). De même, selon la partie 172 (CFR), les acides gras libres (par exemple, caprique, caprylique) et leurs sels métalliques sont reconnus comme des additifs sûrs à utiliser dans l'alimentation. Comme énoncé par Dimitrijevic D. *et al.* (*Journal of Pharmacology and Pharmacology* 53:149-154, 2001), l'acide caprique (sel de sodium) est approuvé dans l'usage humain au Japon et en Suède comme promoteur de l'absorption pour les produits pharmaceutiques à administrer par voie rectale. Le brevet américain 4,602,040 (1986) décrit l'utilisation du MCT comme excipient pharmaceutique. Plus récemment, la publication PCT WO 01/97799 décrit l'utilisation des acides gras à chaîne moyenne, en particulier les acides caprylique et caprique, comme agents antimicrobiens.

Cependant, jusqu'aux résultats inattendus divulgués ci-inclus, l'efficacité des acides gras à chaîne moyenne comme l'acide caprique, l'acide caprylique ou des sels métalliques ou des monoglycérides, des diglycérides ou des triglycérides (MCT) de ces derniers ou des composés relatifs, dans la stimulation de la production d'érythrocytes à partir des précurseurs érythrocytaires, ou l'érythropoïèse, était inconnue. Comme décrit ci-inclus, les MCTs peuvent comprendre des triglycérides d'acides gras C8 (caprylique) et C10 (caprique) qui constituent au moins 98% de l'activité relative à la stimulation de l'hématopoïèse et de l'érythropoïèse. La première activité est décrite dans notre publication PCT WO 02/83120, mais la stimulation de l'érythropoïèse et le traitement de l'anémie ne sont pas décrits avant. En effet, cette découverte est complètement inattendue puisque la documentation ne sont pas éloquente sur le fait que des molécules plus petites ou ayant un poids moléculaire inférieur à celui des glycoprotéines sont capables de stimuler l'érythropoïèse. Une forme dimère synthétique de peptide mimant l'érythropoïétine (erythropoietin mimetic peptide EMP) est décrite par Wrighton N.C. *et al.* (*Nature Biotechnology* 15:1261-1265, 1997). Bien que l'EMP soit considérablement plus petit que l'érythropoïétine, l'EMP est un polypeptide qui contient vingt acides aminés dans chaque monomère. En plus, l'EMP est sensiblement moins actif que l'érythropoïétine. Plus récemment, la publication PCT WO 02/19963 a décrit

la protéine synthétique érythropoïétique (SEP) comme un polypeptide synthétique stabilisé à activité biologique semblable à l'érythropoïétine. L'avantage énoncé de la SEP est qu'il s'agit d'une molécule stabilisée à demi-vie relativement plus longue, qui est fabriquée par synthèse chimique et non pas par une technologie de recombinaison relativement plus chère. La stabilisation est réalisée par l'introduction d'unités d'éthylène glycol (par exemple, PEG) ajoutant ainsi un niveau additionnel de complexité à la préparation de la SEP. En résumé, l'art antérieur nous enseigne que la stimulation de la production érythrocytaire requiert l'utilisation de grandes molécules polypeptidiques ou protéiniques.

La présente invention se rapporte à l'utilisation d'acides gras à chaîne moyenne ou de sels métalliques ou de triglycérides de ces derniers ou de monoglycérides ou de diglycérides ou d'autres analogues à ces derniers ou d'une composition MCT comme un facteur d'activation ou de croissance de l'hématopoïèse et, plus particulièrement, comme un stimulateur de la production de précurseurs érythrocytaires. Lorsqu'ils sont utilisés en chimiothérapie et en radiothérapie, les acides gras à chaîne moyenne ou les sels métalliques ou les triglycérides de ces derniers ou les monoglycérides ou les diglycérides ou d'autres analogues à ces derniers ou un MCT sont administrés avant, pendant et/ou après le traitement afin d'écourter la durée de l'anémie et d'accélérer la régénération du système hématopoïétique. En outre, il est possible d'utiliser une combinaison d'acides gras à chaîne moyenne avec leurs sels métalliques ou les triglycérides de ces derniers ou les monoglycérides ou les diglycérides ou d'autres analogues à ces derniers et/ou un MCT à plusieurs moments relatifs au traitement avec la chimiothérapie et avec la radiothérapie (par exemple, les acides gras avant le traitement et le MCT après). Alternativement, il est possible d'administrer la combinaison simultanément : avant, pendant et/ou après le traitement avec la chimiothérapie et avec la radiothérapie. Dans l'anémie grave résultant d'une production réduite d'EPO, des acides gras à chaîne moyenne ou des sels métalliques ou des triglycérides de ces derniers ou des monoglycérides ou des diglycérides ou d'autres analogues à ces derniers ou un MCT sont utilisés comme agent thérapeutique. Les acides gras à chaîne moyenne ou les sels métalliques ou les triglycérides de ces derniers ou les monoglycérides ou les diglycérides ou d'autres analogues à ces derniers ou un MCT peuvent également être utilisés après une transplantation de la moelle osseuse afin de stimuler les cellules souches de la moelle osseuse écourtant ainsi la durée de guérison de l'anémie.

Comme utilisé ci-inclus, la phrase "les acides gras à chaîne moyenne



comme l'acide caprique ou l'acide caprylique ou les sels métalliques ou les triglycérides de ces derniers ou les monoglycérides ou les diglycérides ou d'autres analogues à ces derniers ou une composition MCT" désigne une composition comportant ledit ingrédient actif et un ou plusieurs transporteurs pharmaceutiquement acceptables.

Comme utilisé ci-inclus, l'expression "transporteur pharmaceutiquement acceptable" désigne une substance qui n'affecte pas les effets physiologiques des acides gras à chaîne moyenne comme l'acide caprique ou l'acide caprylique ou des sels métalliques ou des triglycérides de ces derniers ou des monoglycérides ou des diglycérides ou d'autres analogues à ces derniers ou d'une composition MCT et qui n'est pas toxique pour les mammifères y compris les humains.

L'acide caprique ou caprylique ou les sels ou les triglycérides de ces derniers ou les monoglycérides ou les diglycérides ou d'autres analogues à ces derniers ou une composition MCT de la présente invention peuvent être formulés en utilisant l'acide caprique ou caprylique ou des sels ou des triglycérides de ces derniers ou des monoglycérides ou des diglycérides ou d'autres analogues à ces derniers ou un MCT et des transporteurs pharmaceutiquement acceptables par des méthodes connues des personnes compétentes dans l'art (*Merck Index*, Merck & Co., Rahway, NJ). Ces compositions incluent, mais sans s'y limiter, des solides, des liquides, des huiles, des émulsions, des gels, des aérosols, des inhalateurs, des capsules, des pilules, des timbres et des suppositoires.

Toutes les méthodes comprennent l'étape qui consiste à associer l'ingrédient actif (ou les ingrédients actifs) avec le transporteur qui constitue un ou plusieurs ingrédients auxiliaires.

Comme utilisé ci-inclus, le terme "chimiothérapie" désigne un procédé qui consiste à tuer les cellules prolifératives en utilisant un agent cytotoxique. L'expression "pendant la chimiothérapie" désigne la période pendant laquelle dure l'effet de l'agent cytotoxique administré. D'autre part, l'expression "après la chimiothérapie" vise à couvrir toutes les situations où une composition est administrée après l'administration d'un agent cytotoxique indépendamment de toute administration antérieure pareille et indépendamment aussi de la persistance de l'effet de l'agent cytotoxique administré.

Quand la méthode de cette invention est appliquée à la chimiothérapie, un acide caprique ou caprylique ou des sels ou des triglycérides de ces derniers ou des monoglycérides ou des diglycérides ou d'autres analogues à



ces derniers ou une composition MCT peuvent être administrés avant, pendant ou après la chimiothérapie (c.-à-d. avant, pendant ou après l'administration d'un agent cytotoxique).

5 Un "agent cytotoxique" signifie un agent qui tue les cellules fortement prolifératives : par exemple, les cellules tumorales, les cellules infectées par des virus ou les cellules hématopoïétiques. Les exemples d'un agent cytotoxique pouvant être utilisé pour appliquer l'invention comprennent, mais sans s'y limiter, la cyclophosphamide, la doxorubicine, la daunorubicine, la vinblastine, la vincristine, la bléomycine, l'étoposide, le topotécan, 10 l'irinotécan, le taxotère, le taxol, le 5-fluorouracil, le méthotrexate, la gemcitabine, le cisplatine, le carboplatine ou le chlorambucil, et un agoniste de tout composé parmi les composés susmentionnés. Un agent cytotoxique peut également être un agent antiviral : par exemple, l'AZT (c.-à-d. 3'-azido-3'-déoxythymidine) ou 3TC/lamivudine (c.-à-d. 3-thiacytidine).

15 Comme utilisé ci-inclus, le terme "chimioprotection" désigne la protection fournie à un mammifère contre les effets toxiques résultant du traitement du mammifère avec un agent chimiothérapeutique. Le plus souvent, ce dernier est un agent cytotoxique dont l'effet thérapeutique résulte de sa capacité à entraver ou à inhiber un aspect de la réplication de 20 l'ADN, de la transcription de l'ARN, ou de la traduction protéique ultérieure. Par conséquent, un agent chimioprotecteur désigne tout composé administré à un mammifère, qui protégerait le mammifère contre les effets toxiques résultant du traitement du mammifère avec un agent chimiothérapeutique ou l'aiderait à se rétablir de ces effets.

25 L'anémie peut être diagnostiquée et sa gravité déterminée par une personne compétente dans l'art. Le terme "anémie" peut désigner l'état qui existe lorsqu'il y a une réduction en dessous de la normale du nombre d'érythrocytes, de la quantité d'hémoglobine ou du volume du culot globulaire. De tels critères cliniques sont variables. Sans nous y limiter, 30 l'anémie peut être le résultat d'une réduction de la masse de globules rouges circulants. L'efficacité du traitement peut également être déterminée par une personne compétente dans l'art. Le traitement peut fournir un effet palliatif.

Dans un mode de réalisation préféré, la composition pharmaceutique est sous forme de toute composition appropriée pour l'administration par voie 35 orale, sublinguale, rectale, topique ou par inhalation (spray nasal), intramusculaire, intradermique, sous-cutanée ou intraveineuse à utiliser dans le traitement de l'anémie.

On constatera que la quantité requise d'une composition de

l'invention à utiliser dans le traitement variera selon la voie d'administration, la nature de la condition traitée, l'âge et l'état du patient, et sera finalement laissée à la discrétion du médecin traitant. La dose requise peut être convenablement présentée sous forme d'une dose unitaire ou en doses réparties prises à des intervalles appropriés, par exemple comme deux, trois ou plusieurs doses par jour selon les besoins pour compléter ou réaliser le traitement. Le terme "traitement" inclut toute thérapie d'une maladie ou d'une condition existante et la prophylaxie de la maladie ou de la condition (par exemple, l'anémie) chez un mammifère. Ceci consiste à (a) prévenir l'occurrence de la maladie ou de la condition chez un patient qui peut être prédisposé à la maladie mais dont le diagnostic n'a pas été encore établi, (b) inhiber ou arrêter le développement de la maladie ou de la condition et (c) soulager la maladie ou la condition en causant sa régression ou l'amélioration d'un ou de plusieurs symptômes.

Bien qu'il soit possible d'administrer, en thérapie, les acides gras à chaîne moyenne ou les sels métalliques ou les triglycérides de ces derniers ou les monoglycérides ou les diglycérides ou d'autres analogues à ces derniers ou un MCT comme un produit chimique brut, il est préférable de présenter l'ingrédient pharmaceutique actif sous forme d'une formulation ou d'une composition pharmaceutique. Une composition non toxique est constituée par l'incorporation de tout excipient parmi les excipients normalement utilisés comme, par exemple mais sans s'y limiter, le mannitol, le lactose, le tréhalose, l'amidon, le stéarate de magnésium, le talc, la cellulose, la carboxyméthylcellulose, le glucose, la gélatine, le sucrose, le glycérol, le carbonate de magnésium, le citrate de sodium, l'acétate de sodium, le chlorure de sodium, le phosphate de sodium et la glycine.

Dans un mode de réalisation préféré de l'invention, la quantité administrée d'ingrédient actif est telle que la concentration dans le sang (libre et/ou liée à la sérum-albumine) est supérieure à 1  $\mu$ M. Dans d'autres modes de réalisation, la concentration dans le sang peut être supérieure à 1 mM. Dans un autre mode de réalisation préféré de l'invention, il peut s'avérer nécessaire de réaliser une concentration locale suffisante d'un ingrédient pharmaceutique actif pour obtenir un effet biologiquement ou médicalement significatif dans un tissu ciblé (par exemple, la moelle osseuse). Une concentration relativement élevée de l'ingrédient pharmaceutique actif peut être exigée, au moins dans le tissu ciblé, comme il est nécessaire que l'acide caprique ou l'acide caprylique ou les sels ou les triglycérides de ces derniers ou les monoglycérides ou les diglycérides ou d'autres analogues à ces derniers ou une composition MCT de la présente invention forment une

structure en micelle or en granulat afin d'obtenir une réponse biologique. Une dose unitaire peut être constituée d'une quantité totale d'environ 1 g à environ 10 g d'ingrédient actif (et toute gamme intermédiaire).

5 Dans un autre mode de réalisation, la composition pharmaceutique est sous une forme appropriée à l'administration entérale, mucosale (y compris sublinguale, pulmonaire et rectale) ou parentérale (y compris intramusculaire, intradermique, sous-cutanée et intraveineuse). Les formulations peuvent, le cas échéant, être convenablement présentées en unités posologiques discrètes et peuvent être préparées par toute méthode  
10 bien connue dans le domaine de la pharmacie. Toutes les méthodes comprennent l'étape qui consiste à associer l'ingrédient pharmaceutique actif avec les transporteurs liquides ou avec les transporteurs solides finement divisés ou avec les deux et puis, au besoin, à façonner le produit selon la forme désirée. Au besoin, les formulations décrites ci-dessus adaptées pour  
15 produire une libération prolongée de l'ingrédient pharmaceutique actif peuvent être utilisées. Les formulations à libération prolongée bien connues dans l'art comprennent l'utilisation de liposomes, de polymères biocompatibles, d'injection de bolus ou d'infusion continue.

20 Les acides gras à chaîne moyenne ou les sels ou les triglycérides de ces derniers ou les monoglycérides ou les diglycérides ou d'autres analogues ou un MCT peuvent également être utilisés en combinaison avec d'autres agents thérapeutiquement actifs comme les agents anticancéreux cytotoxiques ou d'autres agents anticancéreux (les médicaments de la modulation ou de la régulation immunitaire ou les vaccins thérapeutiques ou  
25 les médicaments anti-angiogénèses, etc.) ou des médicaments immunosuppresseurs (y compris les médicaments anti-inflammatoires). Les différents composants de telles combinaisons peuvent être administrés soit séquentiellement ou simultanément dans des formulations pharmaceutiques indépendantes ou combinées. La combinaison désignée  
30 ci-dessus peut être présentée de façon pratique pour être utilisée sous la forme d'une formulation pharmaceutique et, par conséquent, les formulations pharmaceutiques comportant une combinaison définie ci-dessus avec un transporteur pharmaceutiquement acceptable représentent un autre aspect de l'invention.

### 35 **EXEMPLES**

Les exemples suivants illustrent davantage la pratique de cette invention mais ne visent pas à la limiter.

**Exemple 1 : Etudes de chimioprotection : Induction *in vivo* de la prolifération ou de la protection des cellules immunitaires par MCT**

Des souris C57BL/6 femelles, âgées de 6 à 8 semaines, sont immunosupprimées par traitement avec 200 mg/kg de cyclophosphamide (CY) ou 80 mg/kg de 5-fluorouracil (5-FU) administré par voie intraveineuse au jour 0. Pour examiner l'effet immunoprotecteur du MCT ou d'autres composés, les souris sont prétraitées par voie orale aux jours -3, -2 et -1 avec le composé. Les souris sont sacrifiées au jour +5 par ponction cardiaque et dislocation cervicale. Puis, une observation pathologique clinique des fémurs (comme source des cellules de la moelle osseuse) est enregistrée.

Le tableau 1 représente l'observation pathologique clinique des fémurs obtenue avec les animaux immunosupprimés par la cyclophosphamide en présence ou en l'absence des composés. Les résultats montrent que le fémur d'une souris normale a une couleur rouge vif, démontrant l'état prolifératif des cellules souches hématopoïétiques et de leur descendance. Lorsque les souris sont traitées avec la cyclophosphamide, la moelle osseuse connaît une réduction des cellules hématopoïétiques et a un aspect "blanc" transparent témoignant d'une suppression de la prolifération des cellules souches hématopoïétiques provenant de la moelle osseuse. Cependant, dans des conditions immunosuppressives induites par effet cytotoxique, l'ajout de MCT, de tricapryline, de tricaprine, d'acide caprique ou de caprate de sodium inverse l'effet de la cyclophosphamide, produisant la rougeur du fémur. Ceci est indicatif de l'expansion des cellules souches hématopoïétiques, en particulier la population des érythrocytes. On observe les mêmes résultats lorsque l'immunosuppression est induite par le 5-fluorouracil (5-FU).

Tableau 1: Effet de la cyclophosphamide (CY), CY + MCT, CY + tricapryline, CY + tricaprine, CY + acide caprique et CY + caprate de sodium sur l'aspect de la moelle osseuse à partir du fémur : observation pathologique clinique.

Observations pathologiques cliniques : Couleur de la moelle osseuse	
Témoin	Rouge vif
CY	Blanche, presque translucide
CY + MCT	Rouge
CY + tricapryline	Rouge
CY + tricaprine	Rouge



CY + acide caprique	Rouge
CY + caprate de sodium	Rouge

**Exemple 2 : Etudes de chimioprotection : Induction *in vivo* de la prolifération ou de la protection des cellules immunitaires : Comparaison entre la tricaprine, l'acide caprique et le caprate de sodium.**

5 L'effet de la tricaprine, de l'acide caprique et du caprate de sodium sur l'induction *in vivo* de la prolifération ou de la protection des cellules immunitaires est induit selon le protocole décrit dans l'exemple 1. Après le sacrifice, les tissus sont écrasés dans un tampon PBS et les cellules sont comptées sur un hémacytomètre.

10 Une augmentation significative du nombre de globules rouges de la rate est observée avec le prétraitement oral avec la tricaprine, l'acide caprique ou le caprate de sodium des souris traitées avec la cyclophosphamide (figure 1). En outre, certains animaux traités retrouvent un "niveau de base" du nombre de globules rouges de la rate par comparaison aux animaux non-immunosupprimés (témoins).

15 **Exemple 3 : Etudes de chimioprotection : Induction *in vivo* de la prolifération ou de la protection des cellules immunitaires : dose-réponse lors de l'administration du caprate de sodium par voie orale et par voie intraveineuse.**

20 L'effet de l'administration orale et intraveineuse du caprate de sodium sur l'induction *in vivo* de la prolifération ou de la protection des cellules immunitaires est induit selon le protocole décrit dans l'exemple 1. Après le sacrifice, les tissus sont écrasés dans un tampon PBS et les cellules sont comptées sur un hémacytomètre. Une augmentation importante de la prolifération des globules rouges de la rate est observée  
25 avec les prétraitements avec du caprate de sodium administré par voies orale et intraveineuse aux souris traitées avec la cyclophosphamide (figure 2). En outre, l'administration intraveineuse de caprate de sodium augmente le nombre de globules rouges de la rate jusqu'au niveau de base des souris témoins (non-immunosupprimées).

30 **Exemple 4 : Etudes de chimioprotection : Induction *in vivo* de la prolifération ou de la repopulation des érythrocytes : Comparaison avec le GM-CSF.**

35 L'effet de l'administration orale et intraveineuse du caprate de sodium et du GM-CSF sur l'induction *in vivo* de la prolifération ou de la protection des cellules immunitaires est induit selon le protocole décrit dans l'exemple



1. Après le sacrifice, les tissus sont écrasés dans un tampon PBS et les cellules sont comptées sur un hémacytomètre. Une augmentation importante du nombre de globules rouges de la moelle osseuse est observée avec le caprate de sodium et le GM-CSF (concentration élevée, 4  
5  $\mu\text{g}/\text{kg}$ ) chez les souris traitées avec la cyclophosphamide (figure 3). En outre, lors de l'utilisation du GM-CSF en combinaison avec le caprate de sodium, une augmentation supplémentaire du nombre de globules rouges de la moelle osseuse a lieu.

En plus, lorsque le caprate de sodium est utilisé seul, il est capable d'induire  
10 une augmentation importante du nombre de globules rouges périphériques comme démontré dans la figure 4.

**Exemple 5 : Modèle d'anémie : Induction *ex vivo* de la prolifération/différenciation ou de la protection de la formation de cellules souches (CFU) dans la moelle osseuse par le caprate de sodium**

15 Pour examiner l'effet immunoprotecteur ou immunorestaurateur du caprate de sodium dans un modèle d'anémie, des souris BALB/c sont prétraitées par voie intraveineuse aux jours -3, -2 et -1 avec le composé. L'anémie est induite par traitement avec 60 mg/kg de phénylhydrazine administrée par voie intrapéritonéale au jour 0 à des souris BALB/c, âgées  
20 de 6 à 8 semaines. Les souris sont sacrifiées au jour +6 par ponction cardiaque et dislocation cervicale. Puis, les cellules de la moelle osseuse sont obtenues du fémur. Les cellules sont rincées et lavées avec du PBS. En se basant sur le nombre de cellules viables, les cellules sont resuspendues selon une concentration de  $5 \times 10^5$  cellules par ml dans des milieux IMDM complétés de 2% de FBS. A partir de ces cellules, deux répliques de  $3 \times 10^4$  cellules par plaques sont mises sur plaques dans un milieu Methocult de sorte qu'un test de formation des cellules souches (CFU) puisse être  
25 entrepris. Les CFU-E et les BFU-E sont enregistrés après une culture de 2 à 3 jours. Les CFU-GM et les CFU-GEMM sont enregistrés après une culture de 14 à 16 jours.  
30

Comme illustré dans la figure 5, le caprate de sodium augmente le nombre de CFU-E et de CFU-GEMM chez les souris normales. Chez les souris dont l'anémie est induite par la phénylhydrazine, le caprate de sodium induit une grande augmentation des CFU-E, des CFU-GM et des CFU-GEMM.

35 **Exemple 6 : La tricaprène et la tricapriline augmentent la prolifération des cellules de la moelle osseuse humaine *in vitro*.**

Les cellules de la moelle osseuse sont obtenues à partir du sternum de cancéreux. Les cellules sont lavées avec du PBS et resuspendues selon une



concentration de  $2 \times 10^6$  cellules par ml. Les cellules sont cultivées dans des milieux RPMI/FBS en présence ou en l'absence de la tricaprine ou de la tricapriline pendant 48 et 72 heures à 37°C. Après incubation, les cellules sont pulsées avec 1  $\mu$ Ci de [ $^3$ H]-thymidine pendant 6 heures. Les plaques sont collectées sur un Tomteek et comptées sur un compteur  $\beta$  Microbeta. L'incorporation de [ $^3$ H]-thymidine dans l'ADN est une indication directe de la prolifération cellulaire.

La figure 6 représente une expérience typique de l'effet de la tricaprine sur la prolifération dans la moelle osseuse. La tricaprine augmente la prolifération dans la moelle osseuse de 3 à 4 fois par rapport au témoin. En outre, lorsqu'elle est utilisée en combinaison avec l'érythropoïétine (EPO), une augmentation supplémentaire ou synergique de la prolifération dans la moelle osseuse a lieu à 48 et 72 heures respectivement.

La figure 7 représente une expérience typique de l'effet de la tricapriline sur la prolifération dans la moelle osseuse. La tricapriline augmente la prolifération dans la moelle osseuse de 2 fois par rapport au témoin. En outre, lorsqu'elle est utilisée en combinaison avec l'érythropoïétine (EPO), une augmentation synergique de la prolifération dans la moelle osseuse a lieu.

**Exemple 7 : La tricaprine augmente la prolifération de la formation *in vitro* des cellules souches BFU-E (précurseurs érythrocytaires) et CFU-GEMM de la moelle osseuse humaine**

Les cellules de la moelle osseuse sont obtenues à partir du sternum de divers cancéreux. Les cellules sont lavées avec du PBS et resuspendues selon une concentration de  $2 \times 10^6$  cellules par ml. Les cellules sont cultivées dans des milieux RPMI/FBS ou Myelocult (Stem cell technology, Vancouver)/FBS en présence ou en l'absence de la tricaprine pendant 5 jours à 37°C. Après incubation, les cellules sont collectées, lavées et comptées. En se basant sur le nombre de cellules viables, les cellules sont resuspendues selon une concentration de  $5 \times 10^5$  cellules par ml dans des milieux IMDM complétés de 2% de FBS. A partir de ces cellules, quatre répliques de  $2.5 \times 10^4$  cellules par plaque sont mises sur plaques dans un milieu Methocult de sorte que l'on puisse entreprendre un test de formation des cellules souches (CFU). Les CFU-GM, les CFU-GEMM et les BFU-E sont enregistrés après 14 à 16 jours de culture.

Les tableaux 2 et 3 représentent deux expériences sur l'effet de la tricaprine sur la formation de cellules souches de la moelle osseuse dans un milieu RPMI/FBS. La présence de la tricaprine augmente le nombre de cellules souches CFU-GEMM (jusqu'à trois fois) et de cellules souches BFU-E



(jusqu'à treize fois). Ces derniers sont les précurseurs des érythrocytes.

Les tableaux 4 et 5 représentent deux expériences qui démontrent l'effet de la tricaprine sur la formation de cellules souches de la moelle osseuse dans un milieu Myelocult/FBS, qui est un milieu enrichi (complété de facteurs de croissance supplémentaires). La présence de la tricaprine augmente le nombre de cellules CFU-GEMM (jusqu'à 2 fois) et BFU-E (jusqu'à 6 fois), qui sont les précurseurs des érythrocytes.

Tableau 2 : Effet de la tricaprine sur les précurseurs hématopoïétiques humains (formation de CFU) cultivés *in vitro* dans un milieu RPMI/FBS.

EXPÉRIENCE 1	BFU-E	CFU-GM	CFU-GEMM	TOTAL CFC*
Témoin	10	26	1,25	38
Tricaprine 10%	130	26	4,75	161

10 Tableau 3 : Effet de la tricaprine sur les précurseurs hématopoïétiques humains (formation de CFU) cultivés *in vitro* dans un milieu RPMI/FBS.

EXPÉRIENCE 2	BFU-E	CFU-GM	CFU-GEMM	TOTAL CFC*
Témoin	15	32	1,25	49
Tricaprine 10%	121	25	4	150

Tableau 4 : Effet de la tricaprine sur les précurseurs hématopoïétiques humains (formation de CFU) cultivés *in vitro* dans un milieu Myelocult/FBS.

EXPÉRIENCE 1	BFU-E	CFU-GM	CFU-GEMM	TOTAL CFC*
Témoin	54	41	2,5	98
Tricaprine 10%	380	17	4,75	401

15 Tableau 5 : Effet de la tricaprine sur les précurseurs hématopoïétiques humains *in vitro* (formation de CFU) cultivés dans un milieu Myelocult/FBS.

EXPÉRIENCE 2	BFU E	CFU-GM	CFU-GEMM	TOTAL CFC*
Témoin	49	26	2,5	77
Tricaprine 10%	268	34	4,25	306

\*CFC = Cellules souches unipotentes

## REVENDEICATIONS

1. Utilisation d'une composition contenant un composé de formule I, II, IIa, III ou IIIa ; ou une combinaison de ce qui précède



- 5 où chaque  $\text{R}_1$  est indépendamment  $\text{C}_{7-11}$  alkyl ;  
 A et B sont indépendamment H ou  $\text{CO-R}_1$  ;  
 $\text{R}_2$  est H ou  $\text{C}_{1-4}$  alkyl ;  
 M est un monocation métallique ( $k = 1$ ) ou un dication métallique ( $k = 2$ ) ;  
 10 Y est O ou NH ; et  
 Z est O, NH,  $\text{CH}_2\text{O}$  ou une liaison ;

pour la fabrication d'un médicament servant à stimuler l'érythropoïèse.

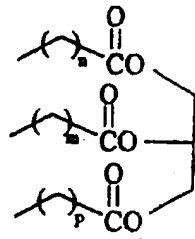
2. Utilisation selon la revendication 1, où la composition comporte au moins deux composés de formule I, qui sont des triglycérides à chaîne  
 15 moyenne (MCT), où chaque  $\text{R}_1$  est un groupement alkyl  $\text{C}_7$  ou  $\text{C}_9$  saturé ou insaturé à chaîne droite ou ramifiée.

3. Utilisation selon la revendication 2, où ledit mélange comporte un premier MCT où chaque  $\text{R}_1$  est  $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_8$ .

4. Utilisation selon la revendication 2 ou 3, où la composition comporte également 0.1% à 3% d'un troisième composé de formule I, où chaque  $\text{R}_1$  est  
 20  $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_4$  ; et d'un quatrième composé de formule I, où chaque  $\text{R}_1$  est  $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{10}$ .

5. Utilisation selon la revendication 2, où le mélange comporte quatre isomères géométriques de triglycérides d'acide gras  $\text{C}_8$  et  $\text{C}_{10}$  décrits par





	<u>1</u>	<u>2</u>	<u>3</u>	<u>4</u>
n =	6	6	6	8
m =	6	6	8	8
p =	6	8	8	8

6. Utilisation selon la revendication 1, où la composition comporte un composé de formule II, où R<sub>2</sub> est l'hydrogène et qui est un acide gras à chaîne moyenne.
- 5 7. Utilisation selon la revendication 1, où la composition comporte un composé de formule III où R<sub>2</sub> est l'hydrogène.
8. Utilisation selon la revendication 1, où la composition comporte un composé de formule IIa, et où M est un contre-ion métallique choisi du groupe qui comprend le calcium, le magnésium, le potassium et le sodium.
- 10 9. Utilisation selon la revendication 1, où la composition comporte un composé de formule IIIa, et où M est un contre-ion métallique choisi du groupe qui comprend le calcium, le magnésium, le potassium et le sodium.
10. Utilisation selon toute revendication précédente, où la composition comporte l'acide caprylique ou l'acide caprique.
- 15 11. Utilisation selon toute revendication précédente, où la composition comporte le caprylate de sodium ou le caprate de sodium.
12. Utilisation selon toute revendication précédente, où la composition comporte le caprylate de sodium ou le caprate de calcium.
13. Utilisation selon toute revendication précédente, où la composition
- 20 14. Utilisation selon toute revendication précédente, où au moins un composé est présent en quantité telle que sa concentration dans le sang est supérieure à 1 µM.
15. Utilisation selon toute revendication précédente, où la composition
- 25 16. Utilisation selon toute revendication précédente, pour le traitement de l'anémie résultant de la chimiothérapie.
17. Utilisation selon toute revendication de 1 à 15, pour le traitement de l'anémie résultant de la radiothérapie.



18. Utilisation selon toute revendication de 1 à 15, pour le traitement de l'anémie chronique.
19. Utilisation selon toute revendication de 1 à 15, pour le traitement de l'anémie transitoire.
- 5 20. Utilisation selon toute revendication de 1 à 15, pour le traitement de l'anémie résultant de l'insuffisance rénale chronique.
21. Utilisation selon toute revendication de 1 à 15, pour le traitement de l'anémie résultant de l'insuffisance rénale terminale.
- 10 22. Utilisation selon toute revendication de 1 à 15, pour le traitement de l'anémie induite par les médicaments.
23. Utilisation selon toute revendication de 1 à 15, pour le traitement de l'anémie résultant d'une intervention médicale ou chirurgicale.
24. Utilisation selon toute revendication de 1 à 15, pour augmenter la production d'érythrocytes chez un mammifère.
- 15 25. Utilisation selon toute revendication de 1 à 15, pour augmenter la production de l'hémoglobine chez un mammifère.
26. Utilisation selon toute revendication de 1 à 15, pour augmenter l'hématocrite d'un mammifère.
27. Utilisation selon toute revendication de 1 à 15, pour augmenter la production des précurseurs érythrocytaires chez un mammifère.
- 20 28. Une composition comme définie dans l'une des revendications de 1 à 15, destinée à un usage thérapeutique.
- 25 29. Un produit comportant au moins un composé de formule I, II, IIa, III ou IIIa comme défini dans toute revendication de 1 à 14, et l'érythropoïétine humaine, sous forme d'une préparation combinée destinée à une utilisation séparée, simultanée ou séquentielle en thérapie.

**Nombre de lignes : 813**

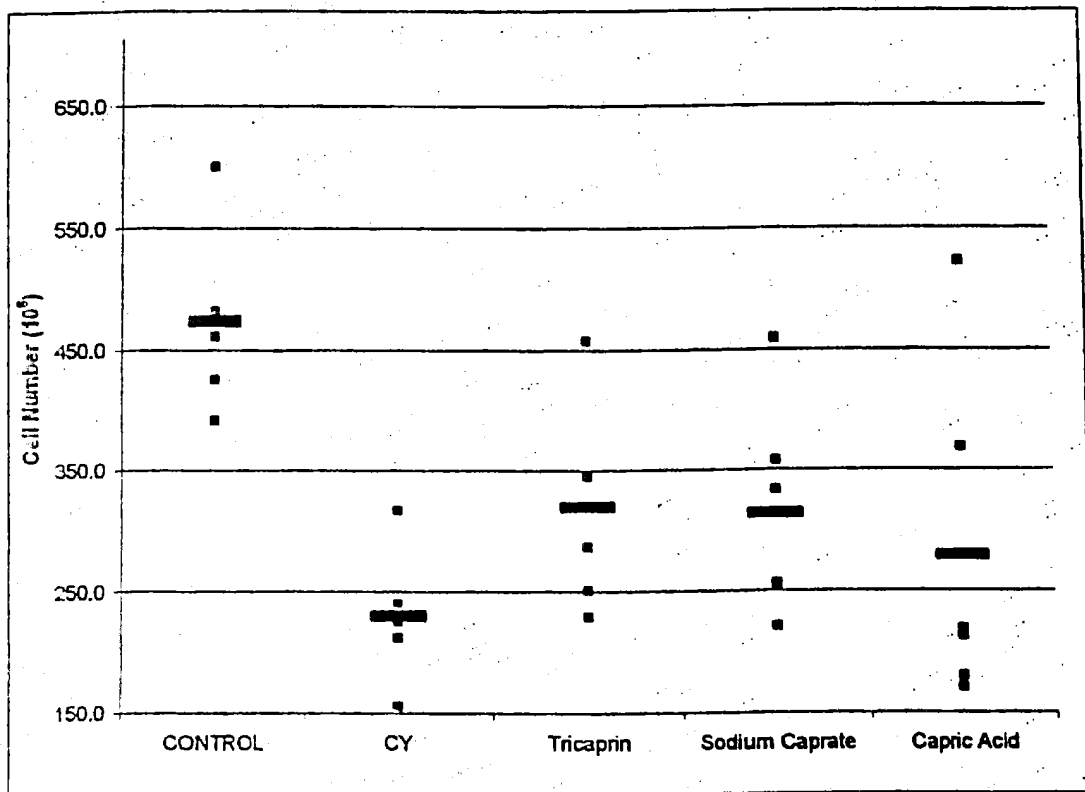


Fig. 1



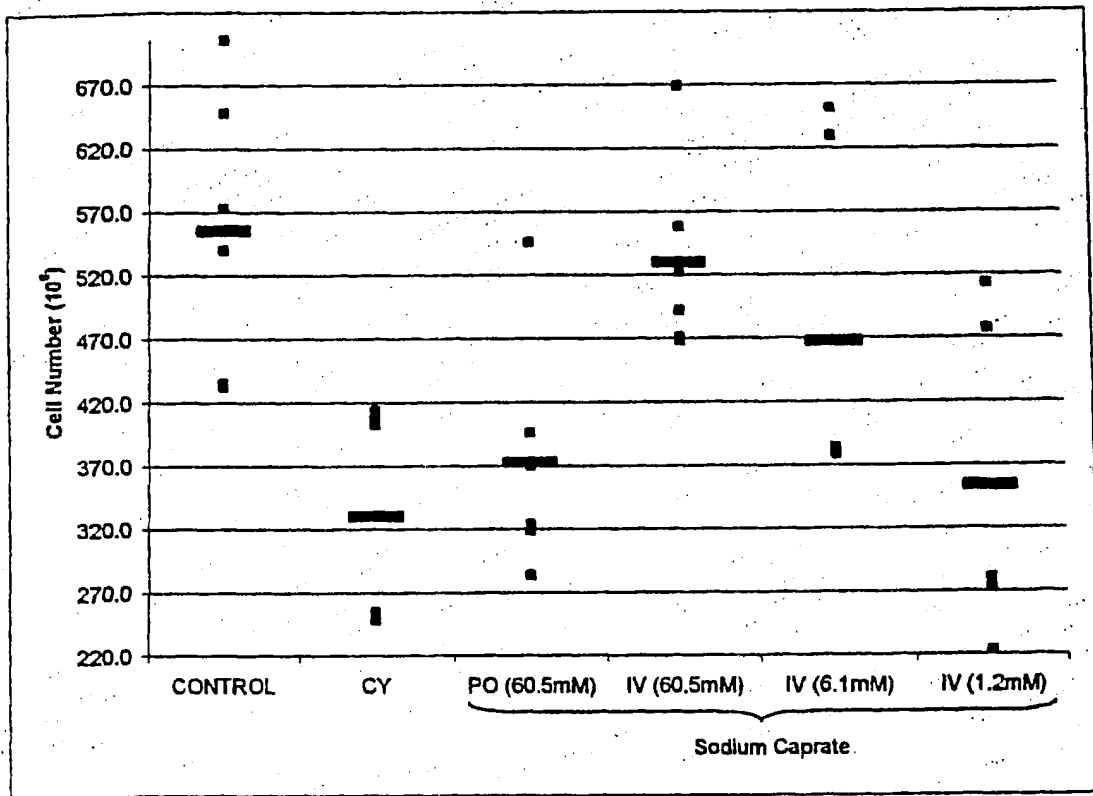


Fig. 2

3/6

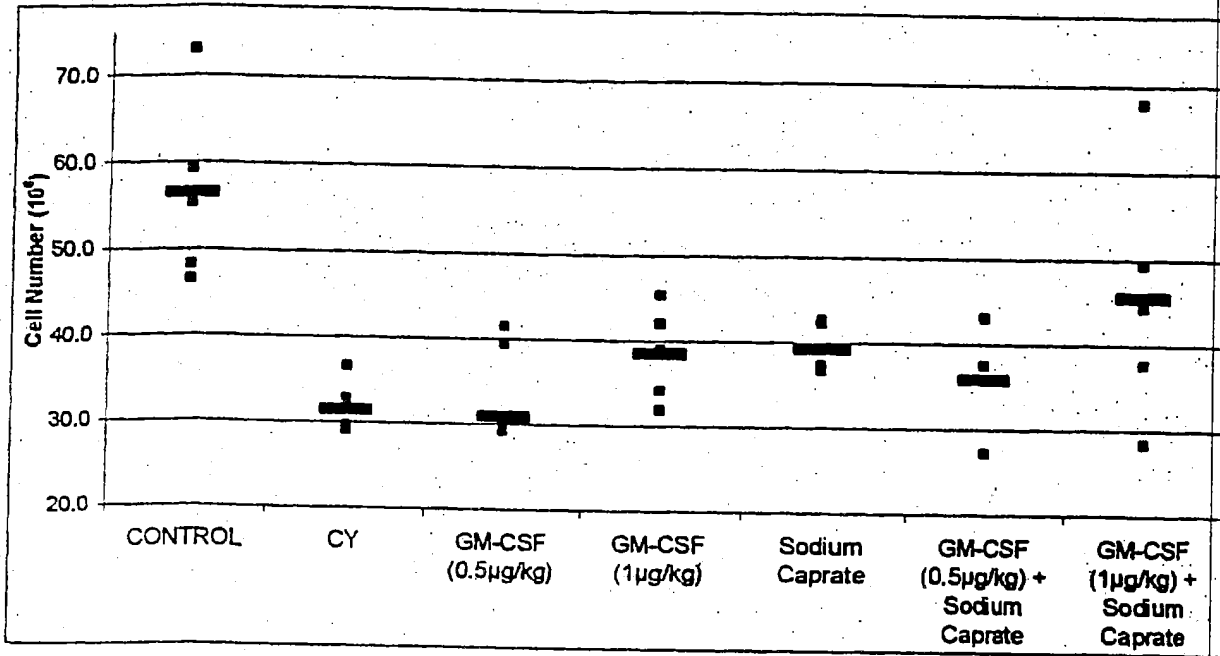


Fig. 3

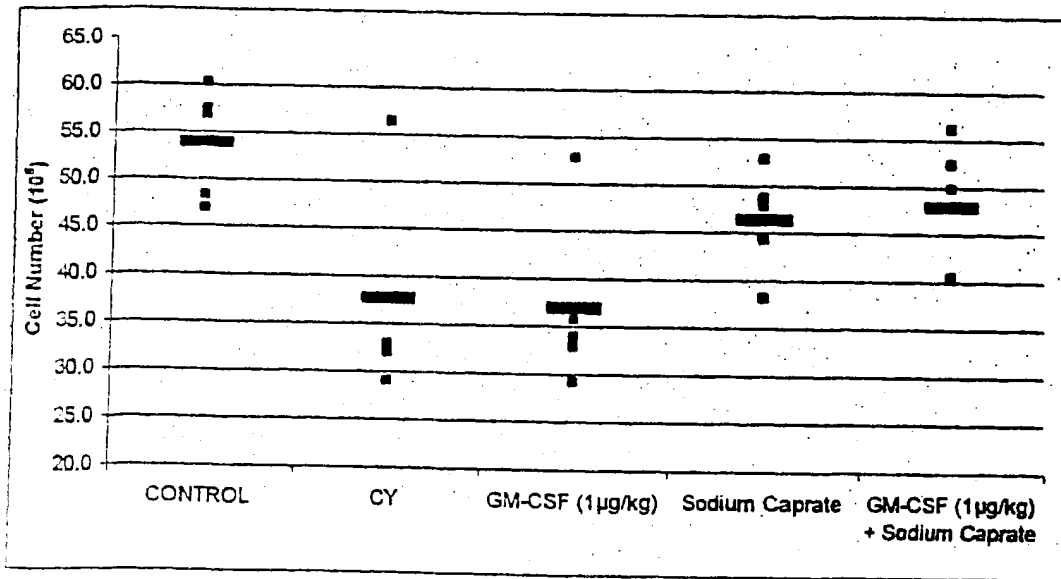


Fig. 4

11

4/6

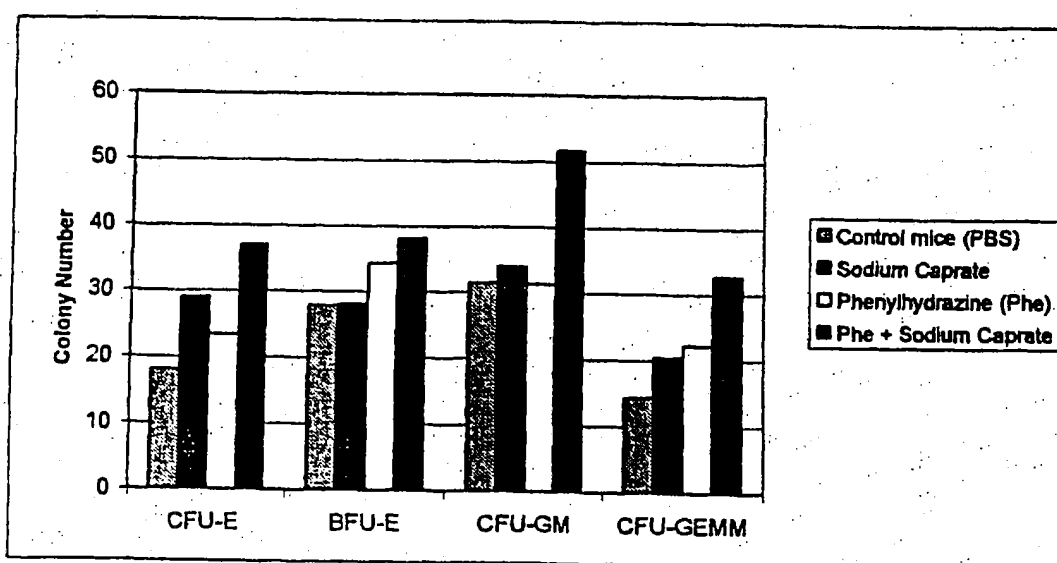


Fig. 5

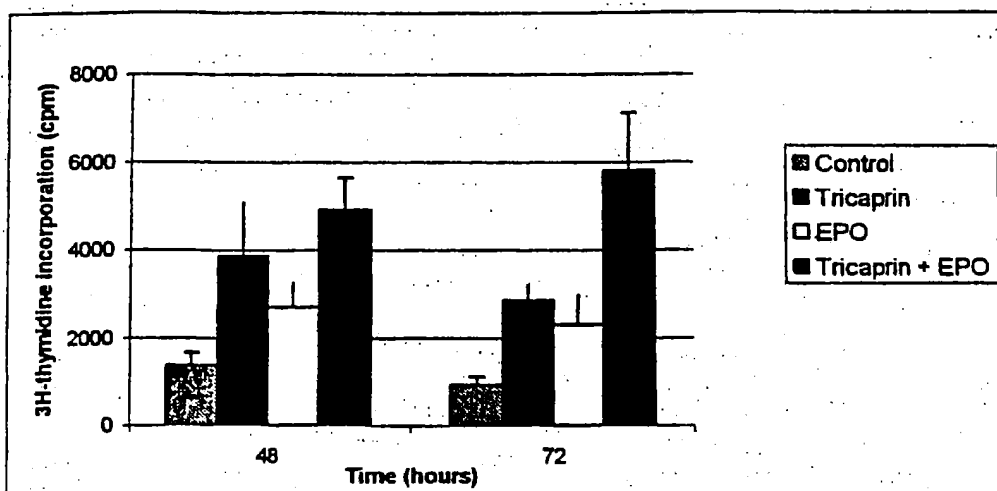


Fig. 6

*Handwritten mark*

6/6

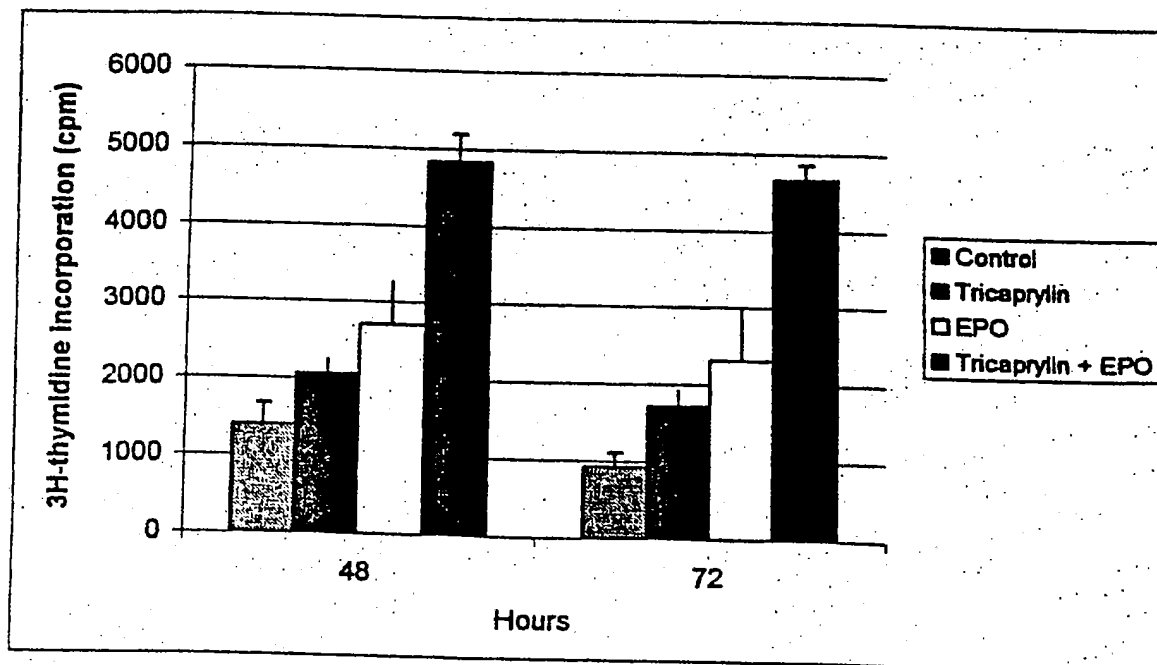


Fig. 7