

(12) BREVET D'INVENTION

- (11) N° de publication : **MA 40388 B1**
- (43) Date de publication : **29.12.2023**
- (51) Cl. internationale :
**A61K 31/198; A61K 31/205;
A61K 31/277; A61K 45/06;
A61P 3/10; A61P 3/04;
A61P 3/06; A61P 3/08;
A61P 3/02**

-
- (21) N° Dépôt :
40388
- (22) Date de Dépôt :
02.07.2015
- (30) Données de Priorité :
03.07.2014 US 201462020797 P
- (86) Données relatives à la demande internationale selon le PCT:
PCT/US2015/039075 02.07.2015
- (71) Demandeur(s) :
Silti AG, c/o Transforma AG Gartenstrasse 4 6300 Zug (CH)
- (72) Inventeur(s) :
GOJON-ZORRILLA, Gabriel ; GOJON-ROMANILLOS, Gabriel
- (74) Mandataire :
ABU-GHAZALEH INTELLECTUAL PROPERTY (TMP AGENTS)
- (86) N° de dépôt auprès de l'organisme de validation : EP15815585.3

-
- (54) Titre : **MÉTHODES ET COMPOSITIONS PERMETTANT DE TRAITER L'OBÉSITÉ, PRÉVENIR LA PRISE DE POIDS, FAVORISER LA PERTE PONDÉRALE, FAVORISER L'AMINCISSEMENT, ET TRAITER OU PRÉVENIR LE DÉVELOPPEMENT DU DIABÈTE**
- (57) Abrégé : La présente invention concerne des compositions et des kits comprenant un découpleur chimique, par exemple la tyrphostine 9 ou un précurseur ou un sel de celle-ci, et des compositions comprenant un découpleur chimique, par exemple la tyrphostine 9 en association avec un ou plusieurs agents thérapeutiques, par exemple la L-carnitine, qui sont utiles, notamment, pour traiter l'obésité, prévenir la prise de poids, favoriser la perte pondérale/l'amaigrissement, et/ou traiter ou prévenir le développement du diabète.

Revendications

1. Tyrphostine 9 ou précurseur ou sel de celle-ci et
L-carnitine ou dérivé ou sel de celle-ci pour utilisation
5 dans un procédé pour traiter l'obésité, prévenir la prise
de poids, favoriser la perte de poids et/ou favoriser
l'amincissement, ledit procédé comprenant
l'administration à un mammifère en ayant besoin desdites
tyrphostine 9 ou un précurseur ou un sel de celle-ci et
10 L-carnitine ou un dérivé ou un sel de celle-ci, lesdites
tyrphostine 9 ou un précurseur ou un sel de celle-ci et
L-carnitine ou un dérivé ou un sel de celle-ci étant dans
des quantités thérapeutiquement ou prophylactiquement
efficaces pour traiter l'obésité, prévenir la prise de
15 poids, favoriser la perte de poids ou favoriser
l'amincissement,
le précurseur de tyrphostine 9 étant un ester phénolique
capable de produire la tyrphostine 9 par des moyens
chimiques ou enzymatiques,
20 le dérivé de L-carnitine étant un ester dans lequel
l'atome d'hydrogène alcoolique a été remplacé par un
groupe acyle capable de générer la L-carnitine par action
chimique ou enzymatique, et
ladite tyrphostine 9 ou un précurseur ou un sel de celle-
25 ci et ladite L-carnitine ou un dérivé ou un sel de celle-
ci étant administrées simultanément ou au plus à une
heure d'écart l'une de l'autre.
2. Tyrphostine 9 ou précurseur ou sel de celle-ci pour
30 utilisation dans un procédé pour traiter l'obésité,

prévenir la prise de poids, favoriser la perte de poids
et/ou favoriser l'amincissement, ledit procédé
comprenant l'administration à un mammifère en ayant
besoin desdites tyrphostine 9 ou un précurseur ou un sel
5 de celle-ci et L-carnitine ou un dérivé ou un sel de
celle-ci, lesdites tyrphostine 9 ou un précurseur ou un
sel de celle-ci et L-carnitine ou un dérivé ou un sel de
celle-ci étant dans des quantités thérapeutiquement ou
prophylactiquement efficaces pour traiter l'obésité,
10 prévenir la prise de poids, favoriser la perte de poids
ou favoriser l'amincissement,
le précurseur de tyrphostine 9 étant un ester phénolique
capable de produire la tyrphostine 9 par des moyens
chimiques ou enzymatiques,
15 le dérivé de L-carnitine étant un ester dans lequel
l'atome d'hydrogène alcoolique a été remplacé par un
groupe acyle capable de générer la L-carnitine par action
chimique ou enzymatique, et
ladite tyrphostine 9 ou un précurseur ou un sel de celle-
20 ci et ladite L-carnitine ou un dérivé ou un sel de celle-
ci étant administrées simultanément ou au plus à une
heure d'écart l'une de l'autre.

3. L-Carnitine ou dérivé ou sel de celle-ci pour
25 utilisation dans un procédé pour traiter l'obésité,
prévenir la prise de poids, favoriser la perte de poids
et/ou favoriser l'amincissement, ledit procédé
comprenant l'administration à un mammifère en ayant
besoin desdites L-carnitine ou un dérivé ou un sel de
30 celle-ci et tyrphostine 9 ou un précurseur ou un sel de
celle-ci, lesdites tyrphostine 9 ou un précurseur ou un
sel de celle-ci et L-carnitine ou dérivé ou sel de celle-
ci étant dans des quantités thérapeutiquement ou
prophylactiquement efficaces pour traiter l'obésité,
35 prévenir la prise de poids, favoriser la perte de poids
ou favoriser l'amincissement,
le précurseur de tyrphostine 9 étant un ester phénolique
capable de produire la tyrphostine 9 par des moyens
chimiques ou enzymatiques,

le dérivé de L-carnitine étant un ester dans lequel l'atome d'hydrogène alcoolique a été remplacé par un groupe acyle capable de générer la L-carnitine par action chimique ou enzymatique, et

5 ladite tyrphostine 9 ou un précurseur ou un sel de celle-ci et ladite L-carnitine ou un dérivé ou un sel de celle-ci étant administrées simultanément ou au plus à une heure d'écart l'une de l'autre.

10 4. Procédé non thérapeutique pour prévenir la prise de poids, favoriser la perte de poids et/ou favoriser l'amincissement, ledit procédé comprenant l'administration à un mammifère en ayant besoin desdites tyrphostine 9 ou un précurseur ou un sel de celle-ci et
15 L-carnitine ou un dérivé ou un sel de celle-ci, dans lequel lesdites tyrphostine 9 ou un précurseur ou un sel de celle-ci et L-carnitine ou un dérivé ou un sel de celle-ci sont dans des quantités pour prévenir la prise de poids, favoriser la perte de poids ou favoriser
20 l'amincissement,

le précurseur de tyrphostine 9 étant un ester phénolique capable de produire la tyrphostine 9 par des moyens chimiques ou enzymatiques,

le dérivé de L-carnitine étant un ester dans lequel
25 l'atome d'hydrogène alcoolique a été remplacé par un groupe acyle capable de générer la L-carnitine par action chimique ou enzymatique, et

ladite tyrphostine 9 ou un précurseur ou un sel de celle-ci et ladite L-carnitine ou un dérivé ou un sel de celle-ci étant administrées simultanément ou au plus à une
30 heure d'écart l'une de l'autre.

5. Tyrphostine 9 ou précurseur ou sel de celle-ci et L-carnitine ou dérivé ou sel de celle-ci pour utilisation
35 selon la revendication 1,
tyrphostine 9 ou précurseur ou sel de celle-ci pour utilisation selon la revendication 2,
L-carnitine ou dérivé ou sel de celle-ci pour utilisation selon la revendication 3, ou

procédé selon la revendication 4,
ladite tyrphostine 9 ou un précurseur ou un sel de celle-
ci et ladite L-carnitine ou un dérivé ou un sel de celle-
ci étant dans une composition formulée pour
5 administration orale, topique ou parentérale.

6. Tyrphostine 9 ou précurseur ou sel de celle-ci et
L-carnitine ou dérivé ou sel de celle-ci, pour
utilisation selon la revendication 1 ou 5,
10 tyrphostine 9 ou précurseur ou sel de celle-ci pour
utilisation selon la revendication 2 ou 5,
L-carnitine ou dérivé ou sel de celle-ci pour utilisation
selon la revendication 3 ou 5, ou
procédé selon la revendication 4 ou 5,
15 ladite L-carnitine ou un dérivé ou un sel de celle-ci
étant choisie dans le groupe constitué de : tartrate de
L-carnitine, chlorure de L-carnitine, bromure de L-
carnitine, orotate de L-carnitine, aspartate acide de L-
carnitine, phosphate acide de L-carnitine, fumarate de
20 L-carnitine, lactate de L-carnitine, maléate de L-
carnitine, maléate acide de L-carnitine, oxalate acide
de L-carnitine, sulfate acide de L-carnitine, glucose
phosphate de L-carnitine, tartrate acide de L-carnitine,
iodate de L-carnitine, aspartate de L-carnitine, citrate
25 de L-carnitine, citrate acide de L-carnitine, fumarate
acide de L-carnitine, glycérophosphate de L-carnitine,
mucate de L-carnitine, oxalate de L-carnitine, sulfate
de L-carnitine, trichloroacétate de L-carnitine,
trifluoroacétate de L-carnitine, méthanesulfonate de L-
30 carnitine, pamoate de L-carnitine, pamoate acide de L-
carnitine, de (alcanoyle en C2-8)-L-carnitines, chlorure
de (alcanoyle en C2-8)-L-carnitine, bromure de (alcanoyle
en C2-8)-L-carnitine, orotate de (alcanoyle en C2-8)-L-
carnitine, aspartate acide de (alcanoyle en C2-8)-L-
35 carnitine, phosphate acide de (alcanoyle en C2-8)-L-
carnitine, fumarate de (alcanoyle en C2-8)-L-carnitine,
lactate de (alcanoyle en C2-8)-L-carnitine, maléate de
(alcanoyle en C2-8)-L-carnitine, maléate acide de
(alcanoyle en C2-8)-L-carnitine, oxalate acide de

(alcanoyle en C2-8)-L-carnitine, sulfate acide de (alcanoyle en C2-8)-L-carnitine, glucose phosphate de (alcanoyle en C2-8)-L-carnitine, tartrate de (alcanoyle en C2-8)-L-carnitine, iodate de (alcanoyle en C2-8)-L-carnitine, aspartate de (alcanoyle en C2-8)-L-carnitine, citrate de (alcanoyle en C2-8)-L-carnitine, citrate acide de (alcanoyle en C2-8)-L-carnitine, fumarate acide de (alcanoyle en C2-8)-L-carnitine, glycérophosphate de (alcanoyle en C2-8)-L-carnitine, mucate de (alcanoyle en C2-8)-L-carnitine, orotate de (alcanoyle en C2-8)-L-carnitine, oxalate de (alcanoyle en C2-8)-L-carnitine, sulfate de (alcanoyle en C2-8)-L-carnitine, trichloroacétate de (alcanoyle en C2-8)-L-carnitine, trifluoroacétate de (alcanoyle en C2-8)-L-carnitine, méthanesulfonate de (alcanoyle en C2-8)-L-carnitine, pamoate de (alcanoyle en C2-8)-L-carnitine et pamoate acide de (alcanoyle en C2-8)-L-carnitine.

7. Tyrphostine 9 ou précurseur ou sel de celle-ci et L-carnitine ou dérivé ou sel de celle-ci, pour utilisation selon l'une quelconque des revendications 1, 5 ou 6,

tyrphostine 9 ou précurseur ou sel de celle-ci pour utilisation selon l'une quelconque des revendications 2, 5 ou 6,

L-carnitine ou dérivé ou sel de celle-ci pour utilisation selon l'une quelconque des revendications 3, 5 ou 6, ou procédé selon l'une quelconque des revendications 4 à 6, la tyrphostine 9 étant présente dans une forme pharmaceutique unitaire en une quantité d'environ 2 mg à environ 200 mg et la L-carnitine ou un dérivé ou un sel de celle-ci étant présente en une quantité d'environ 50 mg à environ 5000 mg.

35

8. Tyrphostine 9 ou précurseur ou sel de celle-ci et L-carnitine ou dérivé ou sel de celle-ci, pour utilisation selon la revendication 7,

- tyrphostine 9 ou précurseur ou sel de celle-ci pour utilisation selon la revendication 7,
L-carnitine ou dérivé ou sel de celle-ci pour utilisation selon la revendication 7, ou
- 5 procédé selon la revendication 7,
ladite tyrphostine 9 étant présente dans une capsule ou un comprimé en une quantité d'environ 10 mg et ladite L-carnitine ou un dérivé ou un sel de celle-ci étant présente en une quantité d'environ 700 mg, ou
- 10 ladite tyrphostine 9 étant présente dans une capsule ou un comprimé en une quantité d'environ 5 mg et ladite L-carnitine ou un dérivé ou un sel de celle-ci étant présente en une quantité d'environ 700 mg.
- 15 9. Tyrphostine 9 ou précurseur ou sel de celle-ci et L-carnitine ou dérivé ou sel de celle-ci, pour utilisation selon l'une quelconque des revendications 1 et 5 à 8,
tyrphostine 9 ou précurseur ou sel de celle-ci pour utilisation selon l'une quelconque des revendications 2
- 20 et 5 à 8, ou
L-carnitine ou dérivé ou sel de celle-ci pour utilisation selon l'une quelconque des revendications 3 et 5 à 8 :
- (i) comprenant en outre l'administration d'un ou
- 25 plusieurs agents thérapeutiques choisis dans le groupe constitué de l'insuline, une sulfonylurée, un biguanide, un inhibiteur d'alpha-glucosidase, une thiazolidinedione, un méglitinide, un agent antidiabétique et une statine ; ET/OU
- 30 (ii) ladite tyrphostine 9 ou un précurseur ou un sel de celle-ci et ladite L-carnitine ou un dérivé ou un sel de celle-ci, étant administrées une ou plusieurs fois par jour ; ET/OU
- (iii) ladite tyrphostine 9 ou un précurseur ou un sel
- 35 de celle-ci et ladite L-carnitine ou un dérivé ou un sel de celle-ci, étant administrées pendant au moins deux à trente jours ; ET/OU
- (iv) ladite tyrphostine 9 ou un précurseur ou un sel de celle-ci et ladite L-carnitine ou un dérivé ou un sel de

celle-ci étant administrées pendant plus de trente jours ; ET/OU

(v) ledit mammifère étant obèse ou en surpoids ; ET/OU

(vi) comprenant en outre une modification du style de vie
5 ou une intervention diététique avant, pendant ou après
l'administration desdites tyrphostine 9 ou un précurseur
ou un sel de celle-ci et L-carnitine ou un dérivé ou un
sel de celle-ci, facultativement :

(a) ladite modification du style de vie comprenant une
10 augmentation de l'activité physique, ou

(b) ladite intervention diététique comprenant un régime
alimentaire hypocalorique ou un régime alimentaire très
hypocalorique ; ET/OU

(vii) comprenant en outre l'étape de surveillance du
15 fait que ledit sujet présente ou non une amélioration
d'un signe ou symptôme d'obésité ; ET une amélioration
d'un signe ou symptôme d'obésité étant choisi dans le
groupe constitué d'une diminution de l'appétit, d'une
perte de poids, d'une énergie accrue, d'un glucose
20 plasmatique diminué, de triglycérides plasmatiques
diminués, d'une sensibilité à l'insuline accrue, d'une
amélioration de l'indice de masse corporelle et d'une
fonction rénale et/ou hépatique améliorée ; ET/OU

(viii) l'administration desdites tyrphostine 9 ou un
25 précurseur ou un sel de celle-ci et L-carnitine ou un
dérivé ou un sel de celle-ci produit un effet synergique
de diminution du glucose plasmatique ou de diminution des
triglycérides plasmatiques et/ou de traitement de
l'obésité, prévention de la prise de poids ou stimulation
30 de la perte de poids/l'amincissement ; ET/OU

(ix) ledit mammifère étant un chien.

10. Kit comprenant de la tyrphostine 9 ou un précurseur
ou un sel de celle-ci et de la L-carnitine ou un dérivé
35 ou un sel de celle-ci pour utilisation dans un procédé
pour traiter l'obésité, prévenir la prise de poids,
favoriser la perte de poids et/ou favoriser
l'amincissement, ledit procédé comprenant
l'administration à un mammifère en ayant besoin desdites

tyrphostine 9 ou un précurseur ou un sel de celle-ci et L-carnitine ou un dérivé ou un sel de celle-ci, wherein ladite tyrphostine 9 ou un précurseur ou un sel de celle-ci et L-carnitine ou dérivé ou sel de celle-ci sont dans des quantités thérapeutiquement ou prophylactiquement efficaces pour traiter l'obésité, prévenir la prise de poids, favoriser la perte de poids ou favoriser l'amincissement, ladite tyrphostine 9 ou un précurseur ou un sel de celle-ci et ladite L-carnitine ou un dérivé ou un sel de celle-ci étant administrées simultanément ou au plus à une heure d'écart l'une de l'autre ; et le kit comprenant :

- a) de la tyrphostine 9 ou un précurseur ou un sel de celle-ci,
- b) des instructions pour administrer ladite tyrphostine 9 ou un précurseur ou un sel de celle-ci à un sujet pour traiter l'obésité, prévenir la prise de poids ou favoriser la perte de poids/amincissement,
- c) de la L-carnitine ou un dérivé ou un sel de celle-ci et
- d) des instructions pour administrer ladite L-carnitine ou un dérivé ou un sel de celle-ci simultanément ou séquentiellement avec ladite tyrphostine 9 ou un précurseur ou un sel de celle-ci à un sujet pour traiter l'obésité, prévenir la prise de poids ou favoriser la perte de poids/amincissement, le précurseur de tyrphostine 9 étant un ester phénolique capable de produire la tyrphostine 9 par des moyens chimiques ou enzymatiques, et le dérivé de L-carnitine étant un ester dans lequel l'atome d'hydrogène alcoolique a été remplacé par un groupe acyle capable de générer la L-carnitine par action chimique ou enzymatique.

35

11. Kit pour utilisation selon la revendication 10, dans lequel ladite L-carnitine ou un dérivé ou un sel de celle-ci est choisi dans le groupe constitué de : tartrate de L-carnitine, chlorure de L-carnitine, bromure de L-

carnitine, orotate de L-carnitine, aspartate acide de L-carnitine, phosphate acide de L-carnitine, fumarate de L-carnitine, lactate de L-carnitine, maléate de L-carnitine, maléate acide de L-carnitine, oxalate acide de L-carnitine, sulfate acide de L-carnitine, glucose phosphate de L-carnitine, tartrate acide de L-carnitine, iodate de L-carnitine, aspartate de L-carnitine, citrate de L-carnitine, citrate acide de L-carnitine, fumarate acide de L-carnitine, glycérophosphate de L-carnitine, mucate de L-carnitine, oxalate de L-carnitine, sulfate de L-carnitine, trichloroacétate de L-carnitine, trifluoroacétate de L-carnitine, méthanesulfonate de L-carnitine, pamoate de L-carnitine, pamoate acide de L-carnitine, de (alcanoyle en C2-8)-L-carnitines, chlorure de (alcanoyle en C2-8)-L-carnitine, bromure de (alcanoyle en C2-8)-L-carnitine, orotate de (alcanoyle en C2-8)-L-carnitine, aspartate acide de (alcanoyle en C2-8)-L-carnitine, phosphate acide de (alcanoyle en C2-8)-L-carnitine, fumarate de (alcanoyle en C2-8)-L-carnitine, lactate de (alcanoyle en C2-8)-L-carnitine, maléate de (alcanoyle en C2-8)-L-carnitine, maléate acide de (alcanoyle en C2-8)-L-carnitine, oxalate acide de (alcanoyle en C2-8)-L-carnitine, sulfate acide de (alcanoyle en C2-8)-L-carnitine, glucose phosphate de (alcanoyle en C2-8)-L-carnitine, tartrate de (alcanoyle en C2-8)-L-carnitine, tartrate acide de (alcanoyle en C2-8)-L-carnitine, iodate de (alcanoyle en C2-8)-L-carnitine, aspartate de (alcanoyle en C2-8)-L-carnitine, citrate de (alcanoyle en C2-8)-L-carnitine, citrate acide de (alcanoyle en C2-8)-L-carnitine, fumarate acide de (alcanoyle en C2-8)-L-carnitine, glycérophosphate de (alcanoyle en C2-8)-L-carnitine, mucate de (alcanoyle en C2-8)-L-carnitine, orotate de (alcanoyle en C2-8)-L-carnitine, oxalate de (alcanoyle en C2-8)-L-carnitine, sulfate de (alcanoyle en C2-8)-L-carnitine, trichloroacétate de (alcanoyle en C2-8)-L-carnitine, trifluoroacétate de (alcanoyle en C2-8)-L-carnitine, méthanesulfonate de (alcanoyle en C2-8)-L-carnitine,

pamoate de (alcanoyle en C2-8)-L-carnitine et pamoate acide de (alcanoyle en C2-8)-L-carnitine.

12. Kit pour utilisation selon la revendication 10 ou
5 11, comprenant en outre un ou plusieurs agents thérapeutiques choisis dans le groupe constitué de l'insuline, une sulfonylurée, un biguanide, un inhibiteur d'alpha-glucosidase, une thiazolidinedione, un méglitinide, un agent antidiabétique et une statine.

10

13. Composition synergique comprenant de la tyrphostine 9 ou un précurseur ou un sel de celle-ci et de la L-carnitine ou un sel ou un dérivé de celle-ci, dans laquelle le rapport poids-poids de la L-carnitine ou un
15 sel ou un dérivé de celle-ci à la tyrphostine 9 ou un précurseur ou un sel de celle-ci est supérieur à 10 mais inférieur à 700,

le précurseur de tyrphostine 9 étant un ester phénolique capable de produire la tyrphostine 9 par des moyens
20 chimiques ou enzymatiques, et

le dérivé de L-carnitine étant un ester dans lequel l'atome d'hydrogène alcoolique a été remplacé par un groupe acyle capable de générer la L-carnitine par action chimique ou enzymatique.