

RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE

PARIS

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

2 501 505

A1

**DEMANDE
DE BREVET D'INVENTION**

(21)

N° 81 04834

(54) Nouveaux médicaments destinés au traitement des hyperlipidémies et hypercholestérolémies à base d'acide 3,5-diiodo-3'-isopropyl-thyroacétique.

(51) Classification internationale (Int. Cl.³). A 61 K 31/19 // C 07 C 59/115.

(22) Date de dépôt..... 11 mars 1981.

(33) (32) (31) Priorité revendiquée :

(41) Date de la mise à la disposition du
public de la demande B.O.P.I. — « Listes » n° 37 du 17-9-1982.

(71) Déposant : LABORATOIRES ANA, société anonyme, résidant en France.

(72) Invention de : Raymond Michel, Jean-René Vendel et Camille Bourquin.

(73) Titulaire : *Idem* (71)

(74) Mandataire : Cabinet Pierre Loyer,
18, rue de Mogador, 75009 Paris.

Les nouveaux médicaments selon l'invention contiennent comme substance active l'acide 3,5-diiodo-3'-isopropyl-thyroacétique et présentent une activité intéressante dans le traitement des obésités, hyperlipidémies et hypercholestérolémies.

Les travaux effectués selon la présente invention ont montré l'activité pharmacodynamique de ces produits sur des animaux génétiquement obèses en comparaison avec des animaux normaux.

On a notamment étudié les effets de l'acide 3,5-diiodo-3'-isopropyl-thyroacétique sur la prise de poids de la ratte génétiquement obèse, par administration au moyen d'une sonde oesophagienne et en comparaison avec des ratten normales.

Les animaux employés sont des ratten Zucker âgées de 7 à 8 semaines au début de l'expérimentation. Les animaux ont été placés en cages individuelles et recevaient ad libitum une alimentation équilibrée et vitaminée spéciale pour rats, identique pour tous les lots. La boisson était également présentée ad libitum. Les lots d'animaux ont été établis de telle sorte que le poids de départ soit sensiblement identique pour les témoins et les traités, chaque lot comporte 6 animaux.

On a administré une dose journalière de 17,5 µg (30n mol) par 100g. de poids corporel pendant 4 semaines. Les poids moyens des animaux traités et non traités ont été notés chaque fin de semaine chez les témoins et chez les obèses. Les résultats sont rassemblés dans le tableau ci-dessous.

Poids moyens	Témoins		Obèses	
	non traités	traités	non traités	traités
Poids initial moyen	102 g.	102 g.	135 g.	135 g.
7e jour	117	119	170	148
14e jour	130	137	200	168
21e jour	144	152	238	190
28e jour	154	163	266	206

Par ailleurs, la consommation hebdomadaire d'aliments a été notée et les résultats rassemblés dans le tableau ci-dessus.

5	Consommation d'aliments	Témoins		Obèses	
		Non traités	Traités	Non traités	Traités
	Consom. Initiale moyenne.	83	78	135	118
10	7e jour	86	83	149	124
	14e jour	102	112	171	131
	21e jour	108	120	192	148
	28e jour	113	118	177	142

15 Enfin le tableau suivant rassemble pour chaque semaine l'observation du rapport :

$$R = \frac{\text{consommation hebdomadaire (CH)}}{\text{gain de poids hebdomadaire (GPH)}}$$

20	Semaines	Rats témoins		Rats obèses	
		non traités	traités	non traités	traités
	1	5,5	5,0	4,3	9,7
25	2	7,9	6,1	5,5	6,4
	3	8,1	8,0	5,0	6,6
	4	10,4	11,4	6,4	9,1

30 La cholestérolémie a été dosée chez les animaux dont les courbes pondérales et de consommation alimentaire ont été rapportées ci-dessus. Les résultats sont les suivants:

Rats normaux non traités 0,9 - 1 g par litre (2,5mmol par 1.)
 " " traités(4 semaines) 0,9-1g par litre (2,5 mmol par 1.)

Rats génétiquement obèses non traités

1,7 - 1,8 ($\bar{x} = 1,75$) g par litre (4,51 mmol par litre)

Rats génétiquement obèses traités (4 semaines)

1,1 g par litre (2,87 mmol par litre)

5 De cette étude pharmacodynamique, on peut tirer les conclusions suivantes.

L'acide 3,5-diiodo-3'-isopropyl-thyroacétique à la dose de 17,5 μ g pour 100 g. de poids corporel ne modifie pas significativement la croissance des ratten Zucher normales. Mais il ralentit la prise de poids des ratten Zucker génétiquement obèses.

D'une manière comparable ce produit ne modifie pas la consommation alimentaire des animaux normaux, mais réduit celle des animaux obèses.

15 Enfin de l'observation des résultats concernant le rapport consommation hebdomadaire sur gain de poids hebdomadaire, on peut conclure que le produit testé n'a aucun effet anorexigène chez le rat.

Enfin ce produit n'a pas d'effet sur un taux de 20 cholestérol normal mais les animaux hypercholestérolémiques voient baisser sensiblement le taux de leur cholestérol.

La toxicité de l'acide 3,5-diiodo-3'-isopropyl-thyroacétique a également été examinée sur le rat.

La DL_{50} s'est avérée être de 5,4 mg par kilo, le 25 produit fut administrée en solution par sonde oesophagienne à 12 animaux. L'observation pendant 14 jours de ces animaux a permis de constater qu'ils ne présentaient aucun trouble de comportement ni de croissance.

Par ailleurs, le $\frac{1}{L_{50}}$ de la dose L_{50} a été administré 30 à 20 rats durant 30 jours, 7 jours sur 7. Aucune mort n'a été constatée. A l'autopsie aucun organe n'était macroscopiquement modifié à l'exception d'une légère pâleur des thyroïdes. L'histologie du foie, rate, rein, thyroïde, surrénales n'a rien révélé d'anormal. La formule sanguine 35 est normale. Les composantes biochimiques principales, glycémie, uricémie, urémie, évoluent dans les limites habituelles à l'espèce.

De plus, un test de Magnusson et Kligman a été pratiqué chez le cobaye. Ce test prédictif s'est révélé

négatif, c'est-à-dire qu'aucun animal n'a montré une quelconque sensibilisation d'ordre allergique au produit.

Il semble en effet que le remplacement de l'iode par un radical isopropyl empêche la formation d'une semi-quinone et exclut ainsi toute possibilité de réaction irritative ou d'ordre allergique.

Ceci constitue un avantage important du nouveau médicament.

Déférents essais en clinique humaine ont été pratiqués avec l'acide 3,5-diiodo-3'-isopropyl-thyroacétique et sont les suivants.

On a administré à un groupe de 5 volontaires obèses une dose journalière de 0,3 mg d'acide 3,5-diiodo-3'-isopropyl-thyroacétique en 3 prises orales, durant une première période de 5 jours durant lesquels la tolérance fut vérifiée. On a surveillé la tension artérielle, le rythme cardiaque, le dosage des transaminases et phosphatases, le glucose, l'urée sanguine et la créatinine urinaire : aucun paramètre n'a subi de modification hors les variations individuelles normales. On a également pratiqué des patch-tests qui ont montré que, comme prévu, la substance n'était pas allergogène.

Après cet essai d'autres volontaires obèses ont été traités par IPTA₂ à la dose journalière de 0,3 mg en 2 prises orales durant 4 semaines. La tolérance fut surveillée très attentivement (malades hospitalisés) et fut parfaite. On a constaté aucune modification des transaminases, des phosphatas, de l'uricémie et de la créatinurie. Par contre le taux du cholestérol sanguin a notablement été abaissé comme en témoigne le tableau ci-après:

Patient obèse	Taux du cholestérol sanguin		
	<u>Avant (J-3)</u>	<u>Avant (J-0)</u>	<u>Après (J + 30)</u>
1	3.40	3.35	3.00
2	3.25	3.30	2.80
3	2.97	3.05	2.60
4	3.15	3.10	2.55
5	2.60	2.50	2.20
6	3.15	2.20	2.20

Le poids de ces obèses hospitalisés sous régime hypocalorique, hypoglucidique, hyperprotidique à 1400 Cal./J., a régressé. Le tableau ci-après rassemble les résultats obtenus.

5	Patient obèse	Poids	
		Avant (J-0)	Après (J + 30)
10	1	115	107
	2	108	101
	3	97	89
	4	103	93
	5	85	81
	6	111	104

15 La glycémie de ces patients, vraisemblablement sous l'influence du régime, a diminué également de manière significative.

Le nouveau médicament selon l'invention apparaît donc utile dans le traitement de l'obésité, des hyperlipidémies et des hypercholestérolémies. Il est présenté généralement sous forme de comprimés ou de gélules contenant entre 0,1 et 0,4 mg du produit actif. La posologie journalière varie entre 0,1 à 1,0 mg de produit actif répartie en 3 prises.

25 Le nouveau médicament peut également être présenté sous forme de pommades, laits, crèmes ou solutions utilisables en applications locales.

L'application journalière d'une crème dosée à 1 mg pour 1000 à 6 malades obèses a montré au bout de quatre semaines une disparition de la peau d'orange et un retour à la normale de la souplesse et de la sensibilité cutanées sur les régions du corps traitées. Cette observation permet de conclure que l'application locale du nouveau médicament lutte contre l'infiltration cellulitique du tissu conjonctif sous-cutané.

Les crèmes et lait selon l'invention sont dosés entre 0,5 et 2 mg pour mille en acide 3,5-diiodo-3'-isopropyl-

thyroacétique.

On peut également réaliser des solutions pour ionisations dosées de préférence entre 0,1 et 1,5 mg pour mille en acide 3,5-diido-3'-isopropyl-thyroacétique.

REVENTICATIONS

1.- Nouveaux médicaments pour le traitement de l'obésité, des hyperlipidémies et hypercholestérolémies, caractérisés en ce qu'ils contiennent comme substance active l'acide 3,5-diido-3'-isopropyl-thyroacétique.

5 2.- Nouveaux médicaments selon la revendication 1, caractérisés en ce qu'ils se présentent sous forme de comprimés ou gélules contenant entre 0,1 et 0,3 mg d'acide 3,5-diido-3'-isopropyl-thyroacétique.

10 3.- Nouveaux médicaments selon la revendication 1, caractérisés en ce qu'ils se présentent sous forme de crèmes, laits dosés entre 0,5 et 2 mg pour mille en acide 3,5-diido-3'-isopropyl-thyroacétique.

15 4.- Nouveaux médicaments selon la revendication 1, caractérisés en ce qu'ils se présentent sous forme de solutions pour ionisations dosées entre 0,1 et 1,5 mg pour mille en acide 3,5-diido-3'-isopropyl-thyroacétique.