

RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE

PARIS

(11) N° de publication :

(A n'utiliser que pour les
commandes de reproduction).

2 515 174

A1

**DEMANDE
DE BREVET D'INVENTION**

(21) **N° 81 19945**

(54) Nouveaux triglycérides, procédé de préparation et d'applications en diététique et en thérapeutique.

(51) Classification internationale (Int. Cl.³). C 07 C 57/00; A 23 L 1/30; A 61 K 31/20.

(22) Date de dépôt..... 23 octobre 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° 17 du 29-4-1983.

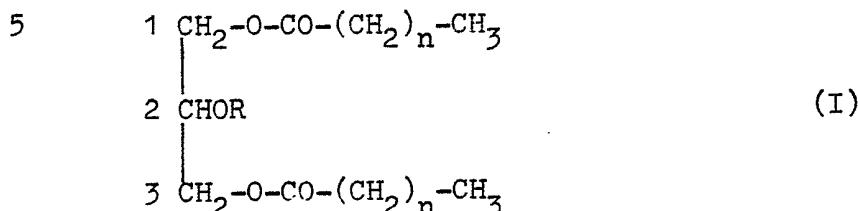
(71) Déposant : ROUSSEL-UCLAF, société anonyme régie par les articles 118 à 150 de la loi sur
les sociétés commerciales. — FR.

(72) Invention de : François Mendy et Pierre Barthelemy.

(73) Titulaire : *Idem* (71)

(74) Mandataire : Pierre Douetteau, ROUSSEL-UCLAF,
102, route de Noisy, 93230 Romainville.

La présente invention concerne de nouveaux triglycérides, un procédé pour leur préparation et leur application en diététique et en thérapeutique. La présente invention a pour objet les produits de formule générale I :



dans laquelle R représente le fragment acyle d'un acide gras polyinsaturé renfermant de 18 à 22 atomes de carbone, ledit fragment acyle pouvant être oxydé, R ne pouvant toutefois représenter le fragment acyle de l'acide eicosatétrayn -5,8, 10 11,14 oïque, et dans laquelle n représente un nombre entier pouvant varier de 2 à 16.

Des triglycérides d'acides gras à chaîne moyenne renfermant 15 de 2 à 12 atomes de carbone sont mentionnés dans le Brevet Spécial de Médicament n° 3 598 à titre de substances permettant d'améliorer l'absorption des matières grasses. Par ailleurs, des triglycérides d'acides gras polyinsaturés sont décrits dans d'autres brevets. En particulier, dans le brevet français n° 20 2 426 461, le triglycéride de l'acide eicosapentaène-5,8,11,14,17 oïque est indiqué pour le traitement des troubles thrombo-emboliques. Mais le triglycéride d'un acide gras polyinsaturé n'est pas une forme assurant une bonne absorption dans l'organisme de l'acide gras polyinsaturé.

25 En particulier, étant donné que les triglycérides de l'acide eicosapentaenoïque en position (1) sont mal hydrolysés par les lipases pancréatiques, les triglycérides de synthèse de l'acide eicosapentaenoïque ou de l'acide docosahexanoïque ne permettent pas obligatoirement d'aboutir à un monoglycéride en 30 position (2), /NESTOR R. BOTTINO, LIPIDS. 1967, 2, (6)/. Or, il est bien connu que les monoglycérides en (2) constituent la forme la mieux absorbée par l'organisme humain.

Il était donc très intéressant de pouvoir disposer de produits susceptibles d'apporter à l'organisme de tels monoglycérides. Il a été trouvé que certains triglycérides de structure déterminée, notamment ceux hydrolysés facilement en position

1 et 3 par les enzymes du tractus digestif répondaient à cet objectif. C'est pourquoi l'invention a pour objet les triglycérides de formule I qui ont la propriété de libérer facilement le monoglycéride en (2) par action de la lipase pancréatique.

5 En effet, cet enzyme hydrolyse les acides gras de chaîne moyenne estérifiant les positions 1 et 3 du glycérol et libère donc le monoglycéride en (2). L'homme n'ayant pas de monoglycéride lipase intestinale active sur la position (2), l'acide gras polyinsaturé fixé sur la position (2) d'un glycérol se

10 trouve ainsi beaucoup mieux protégé dans la lumière intestinale et n'est jamais libéré à ce stade. Ainsi, les triglycérides tels qu'ils sont définis à la formule I, assument une très bonne absorption du monoglycéride en (2) et de cette façon permettent à l'organisme d'utiliser l'acide gras polyinsaturé porté par le monoglycéride dans les meilleures conditions.

15

En outre, du fait de la bonne absorption du monoglycéride en (2) qu'ils libèrent, les triglycérides de l'invention peuvent être utilisés à des doses thérapeutiques plus faibles que les triglycérides banals de synthèse. Par ailleurs, sur le plan galénique, les triglycérides de formule I présentent un autre avantage. En effet, les acides gras polyinsaturés se dégradent facilement et de ce fait deviennent malodorants et donc difficilement utilisables. Les triglycérides de l'invention présentent une stabilité permettant de pallier à cet inconvénient et ils constituent donc une forme bien appropriée pour l'administration d'un acide gras polyinsaturé.

Parmi les triglycérides objet de l'invention, on retient plus particulièrement les produits de formule I, tels que définis ci-dessus, caractérisés en ce que, les fragments acyles oxydés sont les fragments acyles hydroxylés, époxydés, hydroperoxydés, hydroxy époxydés.

Les fragments acylés oxydés peuvent être par exemple, les fragments des acides gras hydroxylés, tels que les acides

30 15-OH-eicosatétraèn -5,8,11,13-oïque,
35 12-OH-eicosatétraèn -5,8,10,14-oïque,
11-OH-eicosatétraèn -5,8,12,14-oïque,
8-OH-eicosatétraèn -5,9,11,14-oïque,
9-OH-eicosatétraèn -5,7,11,14-oïque,
5-OH-eicosatétraèn -6,8,11,14-oïque,

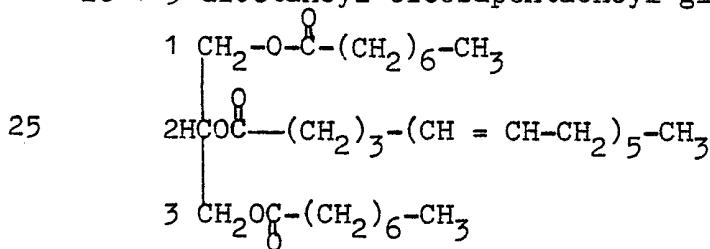
40 12-OH-eicosapentaèn-5,8,10,14,17-oïque,
15-OH-eicosapentaèn-5,8,11,13,17-oïque.

On peut citer également les triglycérides répondant à la formule I ci-dessus, caractérisés en ce que dans la formule I, n représente un nombre entier pouvant varier de 2 à 10, et tout particulièrement les triglycérides, caractérisés en ce que 5 n est égal à 2, à 4, à 6 ou à 10.

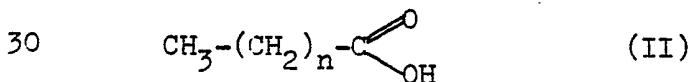
Les valeurs de n correspondent respectivement aux radicaux butyryle, hexanoyle, octanoyle, dodécanoyle.

On peut citer aussi notamment les triglycérides caractérisés en ce que dans la formule I, R représente un fragment 10 acyle d'un acide gras polyinsaturé non oxydé. R étant essentiellement le fragment acyle d'un des acides gras polyinsaturés suivants : - l'acide α -linolénique C₁₈ : 3, ω 3
- l'acide γ linolénique C₁₈ : 3, ω 6
- l'acide stéaridonique C₁₈ : 4, ω 3
15 - l'acide dihomo γ linolénique C₂₀ : 3, ω 6
- l'acide dihomo α linolénique C₂₀ : 3, ω 3
- l'acide eicosatétraénoïque C₂₀ : 4, ω 3
- l'acide arachidonique C₂₀ : 4, ω 6
- l'acide eicosapentaénoïque C₂₀ : 5, ω 3
20 - l'acide docosatetraénoïque C₂₂ : 4, ω 6
- l'acide docosapentaénoïque C₂₂ : 5, ω 6
- l'acide docosahéxaénoïque C₂₂ : 6, ω 3
- l'acide docosapentaénoïque C₂₂ : 5, ω 3

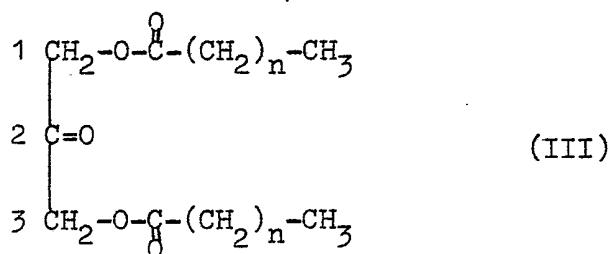
et tout particulièrement on peut citer le triglycéride suivant : le 1-3 dioctanoyl eicosapentaénoyl glycérrol de formule :



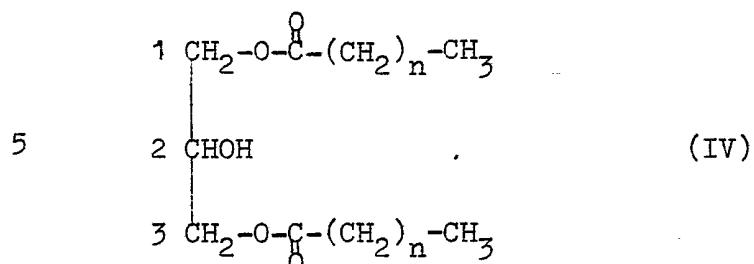
La présente invention a également pour objet un procédé de préparation, caractérisé en ce que l'on estérifie la dihydroxyacétone avec 2 équivalents molaires d'un dérivé fonctionnel d'un acide de formule II :



dans laquelle n représente un nombre entier pouvant varier de 2 à 16, obtient un produit de formule III



que l'on traite par un agent réducteur ne provoquant pas la saponification des groupements esters, obtient un produit de formule IV :



que l'on estérifie avec un dérivé fonctionnel d'un acide gras polyinsaturé, ledit acide ayant pour formule ROH, R ayant la même signification que celle indiquée ci-dessus,
pour obtenir un triglycéride de formule I, que l'on peut
10 éventuellement oxyder, dans le cas où R est un fragment acyle non oxydé, par action de lipoxygénases ou par simple oxydation, pour obtenir le produit de formule I dans laquelle R est un fragment acyle oxydé.

Dans les conditions préférentielles de mise en oeuvre de
15 l'invention, le procédé ci-dessus décrit est réalisé de la manière suivante :

- Le dérivé fonctionnel de l'acide de formule II est de préférence le chlorure d'acide. On peut également utiliser l'anhydride, un anhydride mixte, un ester actif.
- 20 - L'estérification est effectuée communément en présence d'une base tertiaire telle que la pyridine ou la triéthylamine. La réaction est réalisée au sein d'un solvant chloré tels que le dichlorométhane, le dichloroéthane, le chloroforme, le tétrachlorure de carbone. Des solvants tels que le diméthyl formamide ou le diméthyl acétamide peuvent être aussi utilisés.
- 25 - La réduction de la fonction cétonique en 2 du produit de formule III est caractérisée en ce que l'agent réducteur ne provoquant pas la saponification des groupements esters est un

borohydrure de métal alcalin, tels que le borohydrure de sodium ou le borohydrure de potassium agissant en milieu alcoolique, l'alcool étant le méthanol, l'éthanol ou propanol.

- La réduction est effectuée à pH contrôlé, notamment à pH 5 maintenu entre 6,5 et 7,5.
- Le dérivé fonctionnel de l'acide gras polyinsaturé de formule R-OH est de préférence le chlorure d'acide ; l'anhydre, un anhydride mixte, un ester actif, peuvent également convenir.
- L'estérification du produit de formule IV s'effectue dans 10 des conditions préférentielles identiques à celles mentionnées plus haut lors de l'estérification de la dihydroxyacétone.
- L'oxydation chimique des triglycérides de formule I dans laquelle R est un fragment acyle non oxydé peut être, par exemple, l'auto-oxydation par simple vieillissement, ou l'oxydation obtenue par action d'oxygène hyperbare, d'eau oxygénée ou d'acides oxydants tels que l'acide métachloroperbenzoïque. L'oxydation biochimique peut être réalisée par exemple à l'aide 15 d'enzymes telles que les lipoxygénases ou les enzymes d' α -, de β - ou d' ω -oxydation des acides gras.

20 Les dérivés fonctionnels des acides de formule II et des acides gras polyinsaturés de formule R-OH sont préparés par des méthodes connues en elles-mêmes.

Les acides gras polyinsaturés oxydés peuvent être obtenus par oxydation chimique ou biochimique, telle que mentionnée 25 ci-dessus, à partir des acides gras polyinsaturés non oxydés.

Les produits de l'invention manifestent d'intéressantes propriétés pharmacologiques. Tout d'abord, ils possèdent notamment l'activité propre de l'acide gras polyinsaturé fixé en position 2. C'est ainsi que les produits de l'invention manifestent les propriétés suivantes :

- activité de précurseur de dérivés de type prostaglandiniques,
- activité de précurseur d'acides gras hydroxylés,
- activité de précurseur de substances de type leucotriènes.

Ces propriétés sont plus ou moins marquées selon l'acide 35 gras polyinsaturé considéré.

Les triglycérides de formule I porteurs d'un dérivé acyle d'un acide gras polyinsaturé hydroxylé, époxydé, hydropéroxydé ou hydroxy époxydé ont en outre :

- des propriétés anti-agrégantes par effet direct ou indirect 40 (par inhibition de la synthèse de prostaglandines de la famille 2) ;

- des propriétés immuno-modulantes.

Par rapport à l'acide gras polyinsaturé lui-même, les produits selon l'invention présentent les avantages essentiels d'une meilleure stabilité et d'une excellente absorption au 5 niveau du tractus digestif.

Les produits, objet de la présente demande, trouvent leur emploi chaque fois que l'on désire fournir à l'organisme un acide gras polyinsaturé dans les situations de déficience de l'organisme en acides gras polyinsaturés, comme par exemple 10 dans le cas de troubles de la digestion des lipides, de maladies métaboliques, ou dans le cas du vieillissement. Dans ce type de situations, on observe très souvent un besoin accru de l'organisme en un acide gras polyinsaturé spécifique et l'administration des produits de l'invention répond à ce besoin.

15 La présente invention a ainsi pour objet l'application des triglycérides définis ci-dessus, comme aliments ou suppléments alimentaires répondant à des besoins spécifiques nutritionnels. Par exemple, parmi les acides gras polyinsaturés que les triglycérides selon l'invention permettent d'apporter à l'organisme 20 du dénutri, on peut citer notamment les acides gras polyinsaturés suivants :

- l'acide γ linolénique	C ₁₈ : 3,ω6
- l'acide stéaridonique	C ₁₈ : 4,ω3
- l'acide dihomo γ linolénique	C ₂₀ : 3,ω6
25 - l'acide arachidonique	C ₂₀ : 4,ω6
- l'acide eicosapentanoïque	C ₂₀ : 5,ω3
- l'acide docosahexanoïque	C ₂₂ : 6,ω3

Généralement dans de telles situations, l'administration par la voie intraveineuse des acides gras ne permet pas de pallier 30 à la diminution de leur taux, et ceci plus particulièrement chez le dénutri alcoolique et le cirrhotique.

La présente invention a de ce fait pour objet les produits de nutrition thérapeutique contenant un des triglycérides tels que définis ci-dessus, en association éventuelle avec un véhicule 35 neutre convenant à l'administration orale ou parentérale.

La présente invention a également pour objet l'application à titre de médicaments des triglycérides tels que définis précédemment.

40 L'invention a tout spécialement pour objet à titre de médicament :
le 1-3-dioctanoyl-2-eicosapentaènoyl glycérol.

Les produits ci-dessus définis constituent, selon l'invention, des médicaments très utiles en thérapeutique humaine, notamment pour le traitement des troubles de digestion des lipides, des maladies métaboliques, des cas de dénutrition chez le 5 dénutri alcoolique et le cirrhotique, de l'arthérosclérose, de l'hypertension, de l'hyperagrégation plaquettaire, de la sénescence cérébrale, et des états où une immunomodulation est souhaitée. Dans ce dernier cas, les produits de l'invention sont utilisés par exemple dans le traitement des maladies autoimmunes 10 telles que la polyarthrite rhumatoïde, le lupus érythémateux, le pemphigus ou l'anémie hémolytique, ou dans la prévention du rejet des organes transplantés ou des greffes, ou dans le traitement de certaines réactions du type hyperinflammatoire ou allergique, des syndromes bronchiques inflammatoires, ou des 15 bronchopathies constrictrices telles que l'asthme.

La dose usuelle, variable selon le produit utilisé et l'affection en cause, peut s'échelonner par exemple entre 50 mg et 6 g par jour chez l'adulte par voie orale, et de préférence pour le 1-3-dioctanoyl eicosapentaénoyl glycérol, entre 140 mg 20 et 300 mg par jour.

La présente invention a également pour objet les compositions pharmaceutiques renfermant à titre de principe actif un médicament précité. Ces compositions sont réalisées de façon à pouvoir être administrées par voie digestive ou parentérale.

Elles peuvent être solides ou liquides et se présenter sous les formes pharmaceutiques couramment utilisées en médecine humaine, comme par exemple, les comprimés simples ou dragéifiés, les gélules, les granulés, les suppositoires, les préparations injectables ; elles sont préparées selon les méthodes usuelles.

Le ou les principes actifs, peuvent y être incorporés à des excipients habituellement employés dans ces compositions pharmaceutiques, tels que le talc, la gomme arabique, le lactose l'amidon, le stéarate de magnésium, le beurre de cacao, les véhicules aqueux ou non, les corps gras d'origine animale ou végétale, les dérivés paraffiniques, les glycols, les divers agents mouillants, dispersants ou émulsifiants, les conservateurs.

Les exemples donnés ci-après illustrent l'invention sans toutefois la limiter.

40 EXEMPLE 1 : 1-3 dioctanoyl eicosapentaénoyl glycérol.

Stade A : 1-3 dioctanoyl dihydroxyacétone.

On mélange sous agitation 22,125 g de dihydroxyacétone et 187,5 cm³ de dichloroéthane et porte au reflux pendant 10 minutes. On ajoute 60,5 cm³ de pyridine ; on ajoute alors goutte à goutte 5 119,75 g de chlorure d'octanoyle et 187,5 cm³ de dichloroéthane, on revient à température ambiante sous agitation pendant 2 heures. On élimine par filtration le chlorhydrate de pyridine formé, lave le filtrat à l'eau distillée, puis avec une solution aqueuse de bicarbonate de sodium à 5 % puis de nouveau à l'eau distillée 10 jusqu'à obtention d'un pH final de 5,2, puis sèche la solution organique. On élimine le solvant sous pression réduite, obtient un résidu visqueux que l'on recristallise dans l'acétate d'éthyle et obtient 60,16 g de produit attendu. (F = 60° C)

Analyse : C₁₉H₃₄O₅

15 Calculé : C % 66,63 H % 10,01
Trouvé : 66,9 10,1

Stade B : le 1-3 dioctanoyl glycérol.

On dissout sous agitation à 25° C 30 g de produit obtenu au stade précédent dans 1500 cm³ d'alcool éthylique. On amène 20 le pH de la solution à 5,4 par addition de 0,6 cm³ d'une solution aqueuse d'acide acétique au $\frac{1}{2}$. Puis on ajoute en 15 minutes 8,55 g de borohydrure de sodium, le pH étant maintenu inférieur ou égal à 7,5 par l'addition d'acide acétique dilué au $\frac{1}{2}$. On élimine le solvant sous pression réduite, reprend le résidu à 25 l'aide de dichloroéthane et d'eau distillée. On sépare la phase organique par décantation, la lave à l'eau distillée, la sèche et élimine le solvant sous pression réduite et obtient 30,19 g de produit attendu. (F = 26° C)

Analyse : C₁₉H₃₆O₅

30 Calculé : C % 66,24 H % 10,53
Trouvé : 66,2 10,6

Stade C : 1-3-dioctanoyl eicosapentaénoyl glycérol.

On dissout 1,35 g de produit obtenu au stade précédent dans 1,8 cm³ de dichloroéthane, et 0,256 cm³ de pyridine, puis 35 ajoute goutte à goutte, à température ambiante, 1 g de chlorure d'eicosapentaénoyle et 1,8 cm³ de dichloroéthane. On agite 20 minutes à température ambiante, conserve une nuit à + 5° C, élimine par filtration le chlorhydrate de pyridine formé et évapore

le filtrat sous pression réduite. On reprend le résidu par 14,9 cm³ de cyclohéxane, lave avec 2,98 cm³ de mélange soude 0,1 N éthanol (1-1), sépare la phase organique, la lave jusqu'à pH = 7,3 avec 2,98 cm³ d'un mélange soude 0,1 N-éthanol-eau 5 (1-5-5), puis avec 2,98 cm³ d'un mélange eau éthanol (1-1), jusqu'à pH = 5,4, évapore le solvant de la phase organique sous pression réduite et obtient 2,07 g de produit que l'on chromatographie sur silice, et obtient 669 mg de produit attendu.

Analyse : C₃₉H₆₄O₆

10 Calculé : C % 74,48 H % 10,26
Trouvé : 73,0 10,00

Spectre RMN

Le spectre RMN a été effectué dans le deutérochloroforme ; il confirme la structure du produit.

15 EXEMPLE 2 :

On a réalisé des gélules de formule suivante :

- 1-3 dioctanoyl eicosapentaénoyl glycérol 100 mg
- Excipient q.s.p 300 mg
(détail de l'excipient : kaolin, amidon de maïs, avicel,
20 stéarate de magnésium, talc, aérosil).

EXEMPLE 3 :

On a réalisé des capsules molles de formule suivante :

- 1-3 dioctanoyl eicosapentaénoyl glycérol 200 mg
- Excipient pour une capsule molle q.s.p 1 capsule.

25 EXEMPLE 4 :

On a réalisé une émulsion à usage intraveineux de formule suivante :

- 1-3 dioctanoyl eicosapentaénoyl glycérol 10 ... g
- Acétate de DLα tocophérol 0,3 g
30 - Lécithine de soja 1,2 g
- Glycérine N 1,8 g
- Eau distillée q.s.p 100 ml

Etude clinique :

11 sujets dont 6 hyper-agrégants plaquettaires et 5 normo-35 agrégants plaquettaires ont reçu quotidiennement et par voie orale 160 mg de 1-3 dioctanoyl-2-eicopentaénoyl glycérol pendant 1 mois.

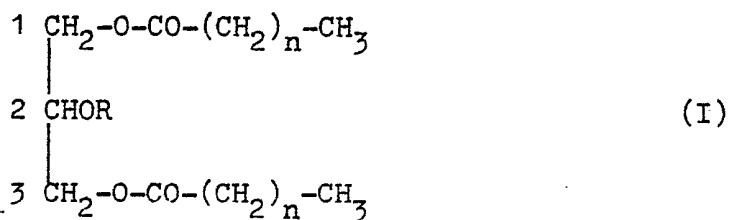
Les coefficients d'aggragation plaquettaire ont été calculés

avant et après traitement selon la technique du Ph. DAR CET
parue dans les ANN. NUTR. ALIM. 1980, 34, 277-290.

- Au bout d'un mois de traitement, il apparaît que les modifications de l'agrégation plaquettaire chez les normo-agré-
5 gants plaquettaires sont très faibles alors que l'amplitude de variation est très grande chez les hyper-agrégants plaquettaires.
Après le traitement, on constate que quatre des six sujets hyper-agré-
10 gants plaquettaires ont des coefficients d'agrégation plaquettaire normaux, un sujet présente un coefficient d'agrégation plaquettaire presque normal, et un seul sujet ne présente pas un coefficient d'agrégation plaquettaire satisfaisant.

REVENDICATIONS

1°) Triglycérides de formule générale I :



dans laquelle R représente le fragment acyle d'un acide gras polyinsaturé renfermant de 18 à 22 atomes de carbone, ledit 5 fragment acyle pouvant être oxydé, R ne pouvant toutefois représenter le fragment acyle de l'acide eicosatétraync-5,8, 11,14 oïque, et dans laquelle n représente un nombre entier pouvant varier de 2 à 16.

10 2°) Triglycérides tels que définis par la formule I de la revendication 1, caractérisés en ce que les fragments acyles oxydés sont les fragments acyles hydroxylés, époxydés, hydro-péroxydés, hydroxy époxydés.

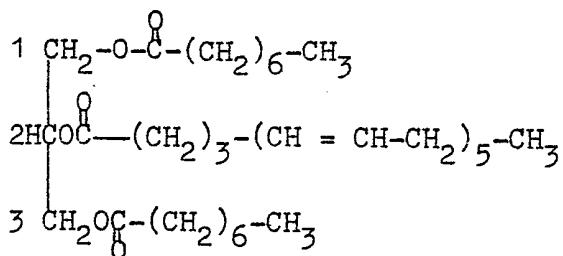
15 3°) Triglycérides tels que définis par la formule I de la revendication 1 ou 2, caractérisés en ce que dans la formule I n représente un nombre entier pouvant varier de 2 à 10.

4°) Triglycérides selon la revendication 1 ou 3, caractérisés en ce que dans la formule I, R représente un fragment acyle d'un acide gras polyinsaturé non oxydé.

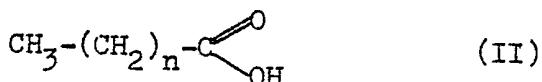
20 5°) Triglycérides selon la revendication 1, caractérisés en ce que dans la formule I, R représente un fragment acyle d'un des acides gras polyinsaturés suivants :

	- l'acide α -linolénique	C_{18} : 3, ω 3
	- l'acide γ linolénique	C_{18} : 3, ω 6
	- l'acide stéaridonique	C_{18} : 4, ω 3
25	- l'acide dihomo γ linolénique	C_{20} : 3, ω 6
	- l'acide dihomo α linolénique	C_{20} : 3, ω 3
	- l'acide eicosatétraénoïque	C_{20} : 4, ω 3
	- l'acide arachidonique	C_{20} : 4, ω 6
	- l'acide eicosapentaénoïque	C_{20} : 5, ω 3
30	- l'acide docosatetraénoïque	C_{22} : 4, ω 6
	- l'acide docosapentaénoïque	C_{22} : 5, ω 6
	- l'acide docosahexaénoïque	C_{22} : 6, ω 3
	- l'acide docosapentaénoïque	C_{22} : 5, ω 3

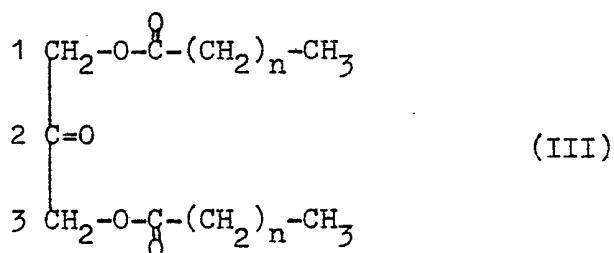
6°) Le 1-3 dioctanoyl eicosapentaénoyl glycérol de formule :



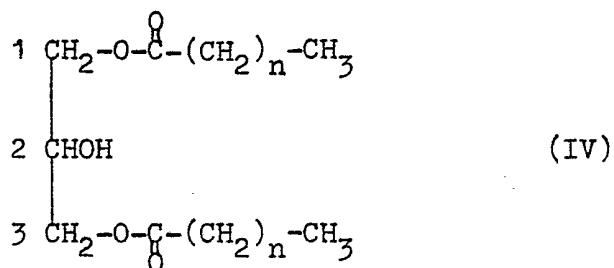
5 7°) Procédé de préparation des triglycérides de formule I tels que définis à la revendication 1, caractérisé en ce que l'on estérifie la dihydroxy acétone avec deux équivalents molaires d'un dérivé fonctionnel d'un acide de formule II :



dans laquelle n représente un nombre entier pouvant varier de 2 à 16, obtient un produit de formule III



que l'on traite par un agent réducteur ne provoquant pas la saponification des groupements esters, obtient un produit de formule IV :



15 que l'on estérifie avec un dérivé fonctionnel d'un acide gras polyinsaturé, ledit acide ayant pour formule ROH, R ayant la même signification que celle indiquée à la revendication 1, pour obtenir un triglycéride de formule I, que l'on peut

éventuellement oxyder, dans le cas où R est un fragment acyle non oxydé, par action de lipoxygénases ou par simple oxydation, pour obtenir le produit de formule I dans laquelle R est un fragment acyle oxydé.

5 8°) Procédé de préparation selon la revendication 7, caractérisé en ce que l'agent réducteur ne provoquant pas la saponification des groupements esters est un borohydrure de métal alcalin.

10 9°) Application des triglycérides définis à l'une quelconque des revendications 1 à 6 comme aliments ou suppléments alimentaires répondant à des besoins spécifiques nutritionnels.

15 10°) Produits de nutrition thérapeutique contenant un des triglycérides tels que définis à l'une quelconque des revendications 1 à 6 en association éventuelle avec un véhicule neutre convenant à l'administration orale ou parentérale.

11°) Application à titre de médicaments des triglycérides tels que définis à l'une quelconque des revendications 1 à 5.

12°) Application à titre de médicament du triglycéride tel que définis à la revendication 6.

20 13°) Les compositions pharmaceutiques renfermant à titre de principe actif un médicament selon l'une quelconque des revendications 11 ou 12.