PCT ORGANISATION MONDIALE DE LA PROPRIETE INTELLECTUELLE
Bureau international

DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIEE EN VERTU DU TRAITE DE COOPERATION EN MATIERE DE BREVETS (PCT)

(51) Classification internationale des brevets 6 :		(11) Numéro de publication internationale:
A61K 31/20, 7/48	**A1**	**WO 99/02149**
		(43) Date de publication internationale: 21 janvier 1999 (21.01.99)

(21) Numéro de la demande internationale: PCT/FR98/01420

(22) Date de dépôt international: 2 juillet 1998 (02.07.98)

(30) Données relatives à la priorité:
97111374.1 5 juillet 1997 (05.07.97) EP

(71) Déposant *(pour tous les Etats désignés sauf US)*: GALDERMA S.A. [CH/CH]; 55, avenue Nestlé, CH–1800 Vevey (CH).

(72) Inventeurs; et
(75) Inventeurs/Déposants *(US seulement)*: MALNOE, Armand [FR/CH]; Montaubion–Chardonney, CH–1041 Dommartin (CH). BAUR, Markus [DE/CH]; 9, avenue de france, CH–1004 Lausanne (CH). FAY, Laurent [FR/CH]; 5, Pierre–Ozaire, CH–1073 Savigny (CH).

(74) Mandataire: TEZIER HERMAN, Béatrice; L'Oreal – D.P.I., 90, rue du Général Roguet, F–92583 Clichy Cedex (FR).

(81) Etats désignés: AU, BR, CA, JP, MX, NZ, US, brevet européen (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).

Publiée
Avec rapport de recherche internationale.
Avec une indication relative à du matériel biologique déposé, fournie selon la règle 13bis, séparément, et non avec la description.

(54) Title: USE OF PETROSELINUM ACID FOR TREATING INFLAMMATIONS

(54) Titre: UTILISATION DE L'ACIDE PETROSELINIQUE POUR LE TRAITEMENT DES INFLAMMATIONS

(57) Abstract

The invention concerns the use of native or esterified petroselinum acid for preparing a composition for treating or preventing inflammations and/or modulating the metabolism of lipids in human superficial tissues.

(57) Abrégé

Utilisation de l'acide pétrosélinique, natif ou estérifié, pour la préparation d'une composition destinée à pouvoir traiter ou prévenir les inflammations et/ou moduler le métabolisme des lipides dans les tissus superficiels de l'homme.

UNIQUEMENT A TITRE D'INFORMATION

Codes utilisés pour identifier les Etats parties au PCT, sur les pages de couverture des brochures publiant des demandes internationales en vertu du PCT.

AL	Albanie	**ES**	Espagne	**LS**	Lesotho	**SI**	Slovénie
AM	Arménie	**FI**	Finlande	**LT**	Lituanie	**SK**	Slovaquie
AT	Autriche	**FR**	France	**LU**	Luxembourg	**SN**	Sénégal
AU	Australie	**GA**	Gabon	**LV**	Lettonie	**SZ**	Swaziland
AZ	Azerbaïdjan	**GB**	Royaume-Uni	**MC**	Monaco	**TD**	Tchad
BA	Bosnie-Herzégovine	**GE**	Géorgie	**MD**	République de Moldova	**TG**	Togo
BB	Barbade	**GH**	Ghana	**MG**	Madagascar	**TJ**	Tadjikistan
BE	Belgique	**GN**	Guinée	**MK**	Ex-République yougoslave de Macédoine	**TM**	Turkménistan
BF	Burkina Faso	**GR**	Grèce			**TR**	Turquie
BG	Bulgarie	**HU**	Hongrie	**ML**	Mali	**TT**	Trinité-et-Tobago
BJ	Bénin	**IE**	Irlande	**MN**	Mongolie	**UA**	Ukraine
BR	Brésil	**IL**	Israël	**MR**	Mauritanie	**UG**	Ouganda
BY	Bélarus	**IS**	Islande	**MW**	Malawi	**US**	Etats-Unis d'Amérique
CA	Canada	**IT**	Italie	**MX**	Mexique	**UZ**	Ouzbékistan
CF	République centrafricaine	**JP**	Japon	**NE**	Niger	**VN**	Viet Nam
CG	Congo	**KE**	Kenya	**NL**	Pays-Bas	**YU**	Yougoslavie
CH	Suisse	**KG**	Kirghizistan	**NO**	Norvège	**ZW**	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	**KP**	République populaire démocratique de Corée	**NZ**	Nouvelle-Zélande		
CM	Cameroun			**PL**	Pologne		
CN	Chine	**KR**	République de Corée	**PT**	Portugal		
CU	Cuba	**KZ**	Kazakstan	**RO**	Roumanie		
CZ	République tchèque	**LC**	Sainte-Lucie	**RU**	Fédération de Russie		
DE	Allemagne	**LI**	Liechtenstein	**SD**	Soudan		
DK	Danemark	**LK**	Sri Lanka	**SE**	Suède		
EE	Estonie	**LR**	Libéria	**SG**	Singapour		

UTILISATION DE L'ACIDE PETROSELINIQUE POUR LE TRAITEMENT DES INFLAMMATIONS

L'invention se rapporte à une nouvelle utilisation d'une composition alimentaire, cosmétique et/ou pharmaceutique contenant de l'acide pétrosélinique.

Etat de la technique

La plupart des compositions cosmétiques et/ou dermatologiques contiennent, à une concentration plus ou moins élevée, une phase grasse généralement constituée d'au moins une huile, une matière grasse et/ou une cire, par exemple sous forme d'émulsions du type eau-dans-huile ou huile-dans-eau, de gels huileux, et de solutions huileuses. Les huiles constituent généralement une proportion importante de cette phase grasse et peuvent être d'origines très variée. Il peut s'agir notamment d'huiles végétales, animales, minérales ou encore d'huiles synthétiques. Parmi ces huiles, les huiles végétales constituent une classe de choix car la tendance actuelle est plus orientée vers l'utilisation de produits d'origine naturelle. Ces huiles végétales sont généralement constituées de triglycérides d'acides gras.

Les huiles essentielles de végétaux se distinguent nettement des huiles végétales. En effet, les huiles essentielles sont des produits odoriférants obtenus à partir d'une matière végétale, généralement par entraînement à la vapeur. Une huile essentielle extraite d'une ombélliffère ne peut donc contenir une huile végétale, et notamment ne peut contenir de l'acide pétrosélinique (Afifi *et al.*, Vet. Med. J., Giza, 42 (3), 85-92, 1994; brevet RU2027440 de A. Leontev *et al.*; brevet CS24821 de O. Krejsa *et al.*).

Par ailleurs, la durée et l'étendue d'une inflammation peuvent être modulées en contrôlant le métabolisme du leukotriène B4. Pour cela, on peut soit contrôler sa dégradation, ou soit interférer avec les récepteurs au leukotriène B4.

A ce jour, l'activité et le métabolisme réel de l'acide pétrosélinique dans les tissus superficiels de l'homme n'est pas connu. Par exemple dans les kératinocytes, son action sur la prolifération des péroxisomes impliqués dans la dégradation des acides gras par β-oxydation, y compris le leukotriène B4, n'est

pas connu. De même dans les kératinocytes, l'action de l'acide pétrosélinique sur les récepteurs au leukotriène B4 n'est pas réellement connu.

EP709084 (L'Oreal) décrit qu'une composition cosmétique ou dermatologique contenant une huile végétale riche en acide pétrosélinique est particulièrement indiquée pour hydrater la peau sèche. Cet effet hydratant n'a cependant rien à voir avec un effet anti-inflammatoire, ou même modulateur du métabolisme des lipides.

EP116439 (Suntory) divulgue que certains acides gras, dont l'acide pétrosélinique, ont une forte activité d'inhibition de la 5α-réductase de la flore bactérienne du cuir chevelu, et peuvent être utilisés de ce fait dans les produits toniques pour le traitement des cheveux. L'action de ces acides gras est donc limitée à la flore bactérienne du cuir chevelu. Il n'est ainsi jamais suggéré que l'acide pétrosélinique puisse agir directement sur les tissus superficiels de l'homme en prévenant les inflammations, ou même en modulant le métabolisme des lipides de ces tissus (grâce à l'activation du catabolisme pas β-oxydation). Pour preuve, EP116439 recommande d'utiliser dans ce but de préférence l'acide oléique, alors que ce dernier est inactif contre les inflammations (voir l'exemple 1 ci-après).

US4097604 (Oxford Hill) indique qu'un sel de différents acides gras, notamment de l'acide pétrosélinique, est actif contre les pathogènes de la cavité buccale, permettant ainsi de diminuer l'incidence de ces bactéries sur d'apparition de periodontoses. L'action de ces acides gras est donc limitée à la flore buccale. Il n'est ainsi jamais suggéré que l'acide pétrosélinique puisse agir directement sur les tissus superficiels de l'homme en prévenant les inflammations, ou même en modulant le métabolisme des lipides de ces tissus. Pour preuve, US4097604 recommende d'utiliser dans ce but de préférence de l'acide oléique, alors que cet acide gras est inactif contre les inflammations (voir l'exemple 1 ci-après).

EP355842 (Sansho Seiyaku) décrit une crème de soin destinée à prévenir la pigmentation causée par une surproduction de mélanine, ladite crème pouvant renfermer de l'acide pétrosélinique. Cet effet sur la pigmentation n'a cependant rien à voir avec un effet anti-inflammatoire et/ou modulateur du métabolisme des lipides.

FR2631235 (Sandoz) décrit des compositions convenant pour une application dermique dans le traitement d'une maladie auto-immune de la peau ou pour favoriser la pousse des cheveux. Ces compositions renferment comme principe actif de la cyclosporine, et comme véhicule du principe actif, un acide gras dont l'acide pétrosélinique.

Par ailleurs, Yagaloff *et al.* montrent que différents acides gras, dont l'acide pétrosélinique et l'acide oléique, sont des antagonistes du récepteur au leukotriène B4 uniquement dans les cellules neutrophiles humaines (Fatty acids, 52, 293-297, 1995). Yagaloff *et al.* n'ayant pas travaillé sur les cellules de la peau, il est cependant douteux d'extrapoler ces résultats à d'autres types cellulaires. Pour preuve, en montrant que l'acide oléique est aussi un antagoniste du récepteur au leukotriène B4 dans les cellules neutrophiles, Yagaloff *et al.* en déduisent que l'acide oléique pourrait contrôler la durée d'une réponse inflammatoire. Cependant, l'acide oléique est maintenant connu pour être complètement inactif contre les inflammations dans les kératinocytes humains (voir l'exemple 1 ci-après).

Keller *et al.* (Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 90, 2160-2164, 1993) expliquent que certains acides gras, dont les acides oléique et pétrosélinique, ont un effet activateur des PPARα de *Xénopus laevis* dans des cellules cancéreuses humaines transfectées. Keller *et al.* émettent ainsi l'hypothèse que l'activation des PPARα dans le foie permettrait de réguler la β-oxydation des acides gras. Cependant, il n'y est jamais fait mention d'une possibilité de moduler une réponse inflammatoire.

Devchand *et al.* montrent que l'activation des PPARα dans des cellules de foie transfectées, permet de stimuler la β-oxydation des acides gras, et notamment la dégradation du leukotriène B4 (Devchand *et al.*, Nature, 384, 39-43, 1996). Cependant, il n'y est jamais fait mention de l'acide pétrosélinique.

Dans les articles de Devchand *et al.* et Keller *et al.*, aucune hypothèse n'est émise sur le métabolisme de l'acide pétrosélinique dans les tissus superficiels, notamment dans les kératinocytes. Il serait cependant douteux d'associer ces deux articles, et de projeter des résultats sur d'autres types cellulaires. Pour preuve, l'acide oléique est maintenant connu pour être complètement inactif contre les inflammations dans les kératinocytes humains (voir l'exemple 1 ci-

après). De plus, il n'a toujours pas été décrit que les tissus superficiels humains, et notamment les kératinocytes, possèdent effectivement des récepteurs induisant la prolifération des péroxisomes (le système PPARα).

L'art antérieur est silencieux à propos de l'activité et du métabolisme de l'acide pétrosélinique dans les tissus superficiels humains, notamment sur la peau ou les kératinocytes. La présente invention vise ainsi le traitement des tissus superficiels humains par l'acide pétrosélinique en vue de diminuer les réponses inflammatoires, et/ou même de moduler le métabolisme des lipides.

Résumé de l'invention

La présente invention se rapporte ainsi à l'utilisation de l'acide pétrosélinique, natif ou estérifié, pour la préparation d'une composition destinée à pouvoir traiter ou prévenir les inflammations et/ou moduler le métabolisme des lipides dans les tissus superficiels de l'homme.

Description détaillée de l'invention

Les tissus superficiels de l'homme peuvent être les cellules constituant la peau, le cuir chevelu, l'oeil, ou les muqueuses orale, buccale, nasale ou vaginale, par exemple.

Par «modulation du métabolisme des lipides» on entend plus particulièrement le catabolisme des médiateurs lipidiques liés à l'inflammation, la différentiation, la prolifération et/ou la fonction barrière des tissus superficiels.

De même, l'inflammation des tissus superficiels doit être comprise comme le phénomène physiologique impliquant la production de cytokines pro-inflammatoires, comme le TNFα, par les cellules des tissus superficiels, par exemple les kératinocytes et les cellules épithéliales de cornée, et les cellules du système immunitaire contenues dans ces tissus (lymphocytes, cellules de Langerhans, ect...). L'inflammation peut résulter d'une infection, d'une allergie, d'une plaie, d'une maladie auto-immune, et d'une exposition à des radiations et/ou des agents irritants et/ou des agents sensibilisants, par exemple.

L'acide pétrosélinique peut ainsi être utilisé en particulier pour le traitement ou la prophylaxie de maladies de la peau ou du cuir chevelu, notamment contre les inflammations liées au psoriasis, l'érythème (coup de soleil), l'eczéma, la dermatite seborrheique, l'*alopecia areata*, la mycose, l'acné ou autres dermatoses, par exemple. Les applications peuvent aussi être étendues aux inflammations de l'oeil (inflammation de la cornée) et des muqueuses, notamment des muqueuses orale, nasale, buccale et vaginale.

La composition peut être appliquée directement sur les tissus superficiels de sorte que l'acide pétrosélinique puisse diffuser à travers les cellules et y être assimilé. Cette composition peut aussi être injectée sous les tissus superficiels, par exemple au moyen d'une injection sous-cutanée. Dans les deux cas, on considère que l'application de l'acide pétrosélinique est topique, c'est à dire, appliquée directement sur, ou sous, les tissus superficiels.

Cette composition peut aussi être administrée oralement de sorte que l'acide pétrosélinique puisse agir sur les muqueuses (les muqueuses buccale, de l'œsophage, stomacale et intestinale), et/ou qu'il puisse passer dans la circulation sanguine et être apporté directement aux cellules de la peau, de l'oeil ou des muqueuses, par exemple.

Cette composition peut aussi être appliquée dans les voie nasale, au moyen d'un diffuseur, d'un gel et/ou encore d'un liquide physiologique destiné classiquement au lavement des voies nasales.

L'acide pétrosélinique, encore appelé l'acide δ-6-cis-octadécènoïque (18:1n-12), peut être utilisé à l'état natif, par exemple. Cependant, les esters de l'acide pétrosélinique sont également potentiellement des activateurs de la β-oxydation péroxisomale. En effet, d'autres acides gras activateurs de la β-oxydation péroxisomale, comme l'acide palmitique ou l'acide oléique, à l'état natifs ou estérifiés, sont reconnus pour être des activateurs de la β-oxydation péroxisomale (Schmidt *et al.*, Lipids, 31, 1115-1124, 1996). L'acide pétrosélinique peut ainsi être estérifié avec le glycérol (mono-, di- ou tri-acyl), un alcool comme les alcools méthylique et éthylique, un sucre, un tocophérol, un tocotriénol, un stérol ou encore un alcool gras, par exemple.

La composition peut ainsi comprendre une huile d'une ombellifère riche en acide pétrosélinique. On entend par «huile riche en acide pétrosélinique», une huile contenant au moins 40% d'acide pétrosélinique.

Les ombellifères sont des plantes dont les fleurs sont disposées en ombelles. Les espèces de préférence utilisées dans l'invention sont le coriandre, le cerfeuil, la carotte, le céleri, le cumin et l'aneth. L'huile d'ombellifère utilisée selon l'invention est extraite de la graine de cette ombellifère, par exemple par broyage ou pressage, puis raffinage. L'huile d'ombellifère a une teneur en acide pétrosélinique qui varie selon la graine d'ombellifère d'où elle est extraite. Pour une même ombellifère, la teneur en acide pétrosélinique varie aussi selon le pays d'origine de l'ombellifère et selon l'extraction qui peut être plus ou moins complète. Ainsi, l'huile de graines de coriandre comporte environ de 75 à 90% d'acide pétrosélinique, l'huile de graines de cumin en comporte environ 55 à 65%, l'huile de graines de carotte environ de 55 à 65%, l'huile de graines de persil environ de 40 à 50%, l'huile de graines de fenouil environ de 55 à 65%, l'huile de graine de cerfeuil environ de 50 à 70%, l'huile de graines de céleri environ de 45 à 60%, l'huile de graines d'aneth environ de 75 à 85%, ces pourcentages étant donnés par rapport au poids total de la composition.

L'huile peut être utilisée dans la composition selon l'invention à une concentration allant de 0,01 à 50% en poids par rapport au poids total de la composition, par exemple, et de préférence de 0,2 à 20%.

Il faut remarquer que selon les formes galéniques normalement utilisées pour une application topique ou orale, c'est à dire selon les formes alimentaire, cosmétique et/ou pharmaceutique, la quantité d'acide pétrosélinique suffisante et nécessaire pour observer un effet anti-inflammatoire ou modulateur du métabolisme des lipides peut considérablement varier. A cet effet, l'invention a également pour objet l'utilisation de l'acide pétrosélinique dans une quantité suffisante pour le traitement ou la prévention des inflammations et/ou pour la modulation du métabolisme des lipides des tissus superficiels.

Dans le domaine de la cosmétique humaine, l'invention a encore pour objet l'utilisation de l'acide pétrosélinique, notamment contenu dans une huile d'ombellifère, pour préparer une forme galénique normalement utilisée pour une application topique ou d'hygiène buccale, et notamment sous forme de solutions

huileuses, alcooliques ou hydroalcooliques, de gels, d'émulsions eau-dans-huile ou huile-dans-eau, ayant l'aspect d'une crème ou d'un gel, éventuellement aptes à mousser, sous forme d'aérosol, ou encore sous forme de dispersions vésiculaires contenant des lipides ioniques et/ou non ioniques. Ces formes galéniques sont, de toute façon, préparées selon les méthodes usuelles des domaines cosmétiques considérés. Cette composition peut constituer notamment une composition de nettoyage, de protection, de traitement ou de soin pour le cuir chevelu, pour le visage, pour le cou, pour les mains ou pour le corps (par exemple sous forme de crèmes de jour, crèmes de nuit, crèmes démaquillantes, crèmes ou huiles solaires, huiles pour le corps ou le visage, laits de nettoyage, laits de démaquillage, des laits corporels), une composition de maquillage (par exemple fond de teint), une composition de bronzage artificiel, une composition pour le bain, une composition shampooing (traitement du cuir chevelu), ou une composition pour l'hygiène buccale (bain de bouche, dentifrice, pâte à mastiquer), par exemple.

Dans le domaine de la pharmacie humaine, notamment de la dermatologie, de l'oto-rhino-laryngologie de l'ophtalmologie, de la gastro-entérologie et de la gynécologie, cette composition peut être une capsule, une gélule, une émulsion, une pommade, une composition infectable sous la peau, un onguent, un sirop, un diffuseur, un collyre, un shampooing ou un bain de bouche, renfermant de l'acide pétrosélinique, notamment contenu dans une huile d'ombellifère, destiné pour le traitement ou la prophylaxie de la peau, de l'oeil ou des muqueuses, par exemple. Les différentes formes galéniques possibles sont, de toute façon, préparées selon les méthodes usuelles des domaines pharmaceutiques considérés.

Enfin dans le domaine de l'alimentation humaine, cette composition peut être toute composition ingestible, liquide ou solide, renfermant de l'acide pétrosélinique, notamment contenu dans une huile d'ombellifère. Cette composition peut être une une sauce comme une sauce à salade, une huile de table, une mayonnaise, une crème glacée, une composition de pâtisserie, une pâte de fourrage ou à tartiner, par exemple.

La présente invention est décrite plus en détail par les exemples présentés ci-après. Il va de soi, toutefois, que ces exemples sont donnés à titre d'illustration de l'objet de l'invention dont ils ne constituent en aucune manière une limitation. Les pourcentages sont donnés en poids sauf indication contraire.

Exemple 1 Activation des kératinocytes

1) Effet anti-inflammatoire: les kératinocytes expriment naturellement des protéines et des enzymes impliquées dans les réponses inflammatoires après traitement avec des agents pro-inflammatoires, comme des esters de phorbol. Parmi les protéines et les enzymes ainsi produites, on peut ainsi compter la superoxyde-dismutase (SOD), et la collagénase de type I et le facteur de nécrose tumorale alpha (TNFα), par exemple.

Dans les essais qui suivent, des kératinocytes humains primaires ou immortalisées en culture sont soumis *in-vitro* à un traitement pro-inflammatoire avec du 12-*O*-tetradecanoylphorbol acétate (TPA). Les lignées immortalisées de kératinocytes DK2, DK7, FK2 décrites dans PCT/EP96/05812 (Société des Produits Nestlé) ont été à cette fin utilisées. Les lignée FK2 et DK2 ont d'ailleurs été déposées, le 5 octobre 1995, sous le traité de Budapest, à la DSM (Deutsche Sammlung von Mikroorganismen und Zellkulturen GmbH, Mascheroder Weg 1b, D-38124 Braunschweig, Allemagne) et se sont vues attribuer respectivement les numéros de dépôt DSM ACC2240 et DSM ACC2238. La lignée immortalisée de kératinocytes HaCaT décrite par Boukamp *et al.* a également été utilisée (J. Cell. Biol., 106, 761-771, 1988).

On ensemence une boite de Petri (6 cm ∅) contenant 4 ml de milieu NR-2 (Biofluids), décrit dans PCT/EP96/05812, avec les lignées primaires ou immortalisées susmentionnées. Arrivé à confluence, on remplace le milieu par du milieu frais NR-2 riche en calcium (CaCl2, 1,5 mM). On incube pendant 2 jours, et on remplace à nouveau le milieu par du milieu frais, et on incube à nouveau pendant 2 jours. On nourrit ensuite les cellules pendant 2 jours avec du milieu NR-2 riche en calcium (CaCl2, 1,5 mM) contenant 1 mg/ml de BSA et un acide gras donné (ac. oléique ou pétrosélinique) ou une quantité équivalente du solvant utilisé pour les acides gras (éthanol).

Pendant les dernières 24h, on ajoute au milieu 10ng/ml de TPA ou une quantité équivalente d'éthanol. On collecte ensuite les surnageants, et on mesure par ELISA la teneur en TNFα ainsi produit. Les anticorps spécifiques contre le TNFα sont disponibles dans le commerce (BioSource Inter., US, n° catalogue KHC0012 et KHC3013).

Les résultats, dont une partie est présentée au tableau 1 ci-dessous, montrent que l'incubation des kératinocytes humains avec de l'acide pétrosélinique conduit à une inhibition de la production de TNFα par les cellules soumises à un agent irritant. Cette inhibition est spécifique puisque l'acide oléique (témoin) n'a aucun effet d'inhibition. De plus, cette inhibition est dépendante de la dose appliquée en acide pétrosélinique.

Tableau 1 Inflammations des kératinocytes DK2

Traitement	pg/ml TNFα	% par rapport à la valeur contrôle
TPA + EtOH (Témoin)	41.0	100
TPA + 25µM d'acide oléique	39.8	97.1
TPA + 50µM d'acide oléique	36.3	88.5
TPA + 100µM d'acide oléique	45.6	111.2
TPA + 200µM d'acide oléique	37.8	92.2
TPA + 25µM d'acide pétrosélinique	35.6	86.8
TPA + 50µM d'acide pétrosélinique	23.1	56.3
TPA + 100µM d'acide pétrosélinique	20.0	48.8
TPA + 200µM d'acide pétrosélinique	12.9	31.4

(Le témoin sans TPA: 0,7 pg de TNFα/ml)

2) Catabolisme de l'acide pétrosélinique: on détermine le profile en acides gras des kératinocytes primaires ou immortalisées.

Pour cela, on incube les cellules pendant 2 fois 2 jours (renouvellement du milieu après les 2 premiers jours) dans du milieu NR-2 riche en calcium (CaCl2, 1,5 mM) contenant 1 mg/ml de BSA et un acide gras donné (100µM d'ac. oléique 18:1n-9; 100µM d'ac. pétrosélinique 18:1n-12) ou une quantité équivalente de solvant utilisé pour les acides gras (éthanol: témoin).

On lave ensuite les cellules 1 fois dans un tampon HBSS (Hanks Balanced Salt Solution, Biofluids n°325) contenant 0,1% de BSA, 2 fois dans le tampon HBSS. On détache ensuite les cellules dans 1 ml HBSS, on les centrifuge, et on extrait les cellules dans un mélange d'héxane et d'isopropanol 2/1 (v/v) contenant 0,01% de 2,6-di-tert-butyl-p-crésol. On sépare ensuite les phospholipides par chromatographie sur couche mince (silica gel 60) avec comme éluant un mélange de chloroforme et d'acétone 96/4 (v/v). Les acides gras des phospholipides sont ensuite estérifiés par chauffage dans une solution

contenant 10% de BF3-méthanol. Les esters méthyliques sont alors séparés, quantifiés par chromatographie gazeuse-liquide avec une détection par flamme ionisée. Les esters sont identifiés par comparaison avec des témoins appropriés.

L'identification des acides gras est aussi confirmée par chromatographie gazeuse couplée à la spectrométrie de masse, après dérivatization avec le 4,4-diméthyl- oxazoline, comme décrit par Fay *et al.*, J. Chromat., 541, 89-98, 1991.

Les résultats, dont une partie sont présentés aux tableaux 2 et 3 ci-dessous, montrent que l'acide pétrosélinique est incorporé dans la fraction phospholipidique des cellules. Il est aussi catabolisé par β-oxydation (probablement par les péroxisomes) du fait de la présence en quantité importante de l'acide delta-4-cis-hexadécénoique (16:1n-12). Ce métabolite et son homologue, le 16:1n-9 dérivé de la β-oxydation de l'ac. oléique, ne sont pas détectés lorsque les cellules sont incubées en présence d'acide oléique.

Tableau 2

Acides gras	Cellules primaires			DK7		
	témoin	+ 100 µM 18:1n-9	+ 100 µM 18:1n-12	témoin	+ 100 µM 18:1n-9	+ 100 µM 18:1n-12
14:0	3,86	2,20	1,31	2,59	2,24	1,40
16:0	17,62	11,09	5,94	15,64	11,94	5,26
16:1n-10	4,57	4,42	nd	1,61	3,06	nd
16:1n-12	0,00	0,00	**22,07***	0,00	0,00	**22,69***
16:1n-7	13,11	4,67	4,71	15,38	6,00	7,15
18:0	10,65	7,95	4,88	7,06	4,76	3,22
18:1n-9	30,39	55,86	nd	27,63	51,84	nd
18:1n-12	0,00	0,00	**49,88***	0,00	0,00	**44,23****
18:1n-7	12,56	5,81	5,96	23,40	11,77	11,90
18:2n-6	1,15	0,61	0,59	0,85	0,24	0,34
20:0	0,26	0,05	0,00	0,26	0,10	0,07
20:1n-9	0,54	1,20	0,15	0,62	1,96	0,19
20:3n-9	1,54	1,81	1,33	1,43	1,49	1,28
20:3n-6	0,46	0,34	0,28	0,26	0,14	0,15
20:4n-6	1,27	1,42	1,56	0,87	0,67	0,87
20:5n-3	0,14	0,06	0,00	0,25	0,00	0,03
22:0	0,31	0,30	0,35	0,28	0,15	0,13
22:1n-9	0,33	0,30	0,00	0,26	0,65	0,03
22:2n-6	0,62	0,68	0,52	0,81	0,76	0,43
22:4n-6	0,00	0,08	0,00	0,00	0,06	0,04
22:5n-3	0,00	0,09	0,00	0,00	0,00	0,05
22:6n-3	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
24:1n-9	0,62	1,04	0,35	0,81	2,17	0,55

* peut contenir des traces de 16:1n-10

** peut contenir des traces de 18:1n-9

nd : non détectable

Tableau 3

Acides gras	DK2			FK2		
	témoin	+ 100 µM 18:1n-9	+ 100 µM 18:1n-12	témoin	+ 100 µM 18:1n-9	+ 100 µM 18:1n-12
14:0	1,73	2,53	2,23	6,85	3,46	3,09
16:0	17,96	16,42	12,98	15,04	14,23	11,51
16:1n-10	3,51	1,68	nd	3,71	3,14	nd
16:1n-12	0,00	0,00	**11,79***	0,00	0,00	**12,12***
16:1n-7	9,42	5,64	7,49	16,56	6,77	7,44
18:0	9,84	8,18	6,30	4,23	4,53	4,26
18:1n-9	36,48	49,33	nd	26,53	43,26	nd
18:1n-12	0,00	0,00	**42,01****	0,00	0,00	**38,59****
18:1n-7	14,30	7,98	11,55	20,94	16,03	16,81
18:2n-6	0,25	0,22	0,27	0,30	0,27	0,37
20:0	0,28	0,16	0,00	0,00	0,14	0,10
20:1n-9	0,96	2,09	0,42	0,63	1,78	0,50
20:3n-9	2,50	2,72	2,61	2,17	2,17	2,17
20:3n-6	0,03	0,07	0,08	0,08	0,05	0,06
20:4n-6	0,29	0,27	0,33	1,02	0,55	0,58
20:5n-3	0,02	0,02	0,05	0,08	0,05	0,07
22:0	0,39	0,22	0,20	0,11	0,20	0,17
22:1n-9	0,20	0,36	0,11	0,31	0,64	0,20
22:2n-6	0,73	1,04	0,87	0,86	1,20	1,03
22:4n-6	0,00	0,00	0,05	0,00	0,02	0,01
22:5n-3	0,02	0,02	0,00	0,01	0,00	0,02
22:6n-3	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
24:1n-9	0,91	1,06	0,67	0,56	1,51	0,90

* peut contenir des traces de 16:1n-10
** peut contenir des traces de 18:1n-9
nd : non détectable

Example 2 Activation des cellules du colon

Les cellules épithéliales du colon humain expriment naturellement des protéines et des enzymes impliquées dans les réponses inflammatoires après traitement avec des agents pro-inflammatoires, comme des esters de phorbol. Parmi les protéines et les enzymes ainsi produites, on peut ainsi compter la superoxyde-dismutase (SOD) et le facteur de nécrose tumorale alpha (TNFα), par exemple.

Dans les essais qui suivent, des cellules épithéliales du colon humain en culture, primaires et immortalisées, sont soumis *in-vitro* à un traitement inflammatoire avec du TPA. La lignée immortalisée est celle décrite dans EP96201064.1 (Société des Produits Nestlé) qui a été déposée, sous le traité de Budapest, auprès de la Deutsche Sammlung von Mikroorganismen und Zellkulturen, Mascheroder Weg 1b, D-38124 Braunschweig, Allemagne, le 16 avril 1996, où elle a reçu le numéro de dépôt DSM ACC2258.

Comme décrit à l'exemple 1, on détermine l'effet de l'acide pétrosélinique sur la production de TNFα par les cellules du colon, lorsque celles-ci sont soumises à un traitement irritant. Le milieu de culture B50 (Biofluids), décrit dans EP96201064.1, est à cette fin utilisé. Les résultats des essais sont comparables à ceux présentés à l'exemple 1.

Example 3 Activation des cellules de la cornée

Les cellules épithéliales de la cornée humaine expriment naturellement des protéines et des enzymes impliquées dans les réponses inflammatoires après traitement avec des agents pro-inflammatoires, comme des esters de phorbol. Parmi les marqueurs d'une réaction inflammatoire, on peut ainsi compter la collagénase I (marqueur facilement détectable: Bazan *et al.*, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 90, 8678-8682, 1993), le c-fos (voir Bazan *et al.*), les intermédiaires arachidoniques 12-HETE et 12-HETrE (Conners *et al.*, Inves. Ophth. & Visu. Sci., 36, 828-840, 1995) et un nouveau profile en cytokines et en facteurs de croissance, par exemple.

Dans les essais qui suivent, des cellules épithéliales de la cornée humaine en culture, primaires ou immortalisées, sont soumises *in-vitro* à un traitement inflammatoire avec du TPA. La lignée immortalisée est celle décrite dans EP96203707.3 (Société des Produits Nestlé) qui a été déposée, sous le traité de Budapest, auprès de la Collection Nationale de Cultures de Microorganismes, Institut Pasteur, 25 rue du Docteur Roux, 75724 Paris, le 22 octobre 1996, où elle a reçu le numéro de dépôt CNCM I-1777. Le milieu de culture utilisé est le milieu KGM-1 (= milieu KBM de Clonetics, US, comprenant en outre 0,15 mM de $CaCl_2$, 30 µg/ml d'extrait de glande pituitaire bovine, 0,5µg/ml d'hydrocortisone, 5 µg/ml d'insuline, 10 µg/ml de transférine, 10 ng/ml de facteur de croissance épidermal murin (EGF), 10000 U/ml de pénicilline et 10000 U/ml de streptomycine).

Comme décrit à l'exemple 1, on détermine l'effet de l'acide pétrosélinique sur la production de collagénase I par les cellules de la cornée, lorsque celles-ci sont soumises à un traitement irritant. Pour cela, on peut détecter l'expression de la collagénase par PCR, par Western-Blot ou par Elisa.

Pour détecter la collagénase I par PCR, on extrait l'ARN des cellules sensibilisées, et on détecte la présence d'ARNm de collagénase I par PCR avec une amorce dérivée de la séquence d'ADN de la collagénase I (Genebank: n°X05231).

Pour détecter la collagénase I par Western-Blot, on récupère le milieu de culture sensibilisé, on le concentre avec un filtre Amicon30®, on sépare les protéines par électrophorèse sur un gel de polyacrylamide SDS-Page, on les transferère par Western-blot sur un filtre, on soumet le filtre à un premier anticorps anti-collagénase I (Cortex Biochem, US, n° 60338P), à un deuxième anticorps couplé à une péroxydase (Pierce, US, n° 31400), puis au substrat de la péroxydase.

Pour détecter la collagénase I par Elisa, il suffit d'utiliser le kit hMMP-1 d'Amersham (catalogue, rpn 2610), en suivant les recommandations du fournisseur.

Les résultats des essais sont comparables à ceux présentés à l'exemple 1.

Example 4 Lait corporel (émulsion huile-dans-eau)

Phase huileuse :	
Glyceryl stearate/PEG-100 stearate (Arlacel 165 vendu par la société ICI) (émulsionnant)	1 %
Polysorbate 60 (émulsionnant)	0.8 %
Polyisobutène hydrogéné	2 %
Acide stéarique	1 %
Huile de graines de coriandre	8 %
Phase aqueuse :	
Glycérine	3 %
Carbomer (carbopol 941 vendu par la société Goodrich) (gélifiant)	0.3 %
Triéthanolamine (neutralisant)	0.3 %
Conservateur	0.3 %
Eau	qsp 100%

On prépare l'émulsion en incorporant la phase huileuse dans la phase aqueuse sous agitation. On obtient un lait corporel qui assure une bonne protection de la peau contre les inflammations.

Exemple 5 Fluide de soin (émulsion huile-dans-eau)

Phase huileuse :	
Méthylglucose sesquistéarate (émulsionnant)	2 %
Cyclométhicone	13 %
Huile de granies de corandre	2 %
Parfum	0,2 %
PEG 20 méthylglucose sesquistéarate (émulsonnant)	2 %
Phase aqueuse :	
Gommes de xanthane (gélifiant)	0,2 %
Polysacrylamide/isoparaffine C13-C14/leureth-7 (Sepigel 305 vendu par la société Seppic) (gélifiant)	0,8 %
Conservateur	0,3 %
Eau	qsp 100%

On prépare l'émulsion comme dans l'exemple 4. On obtient un fluide blanc, qui assure une bonne protection à la peau contre les inflammations.

Exemple 6 Crème de soin (émulsion eau-dans-huile)

Phase huileuse :		
Polyglyceryl-4 Isostéarate/Cetyl dimethicone copolyol/ Hexyl laurate (Abil WE 09 vendu par la société Goldschmidt) (émulsionnant)	4	%
Isohexadécane	5	%
Huile de graines de coriandre	10	%
Cyclométhicone	3,5	%
Acide n-octanoyl-5-salicylique	1	%
Parfum	0,15	
Phase aqueuse :		
Glycérine	10	%
Gomme de cellulose	0,5	%
Sulfate de magnésium	0,65	%
Conservateur	0,3	%
Eau	qsp 100	%

Pour préparer l'émulsion, on chauffe les constituants de la phase A à 80°C jusqu'à dissolution complète des différents constituants, puis on la refroidit à 65°C. On chauffe la phase B à 65°C et on la verse dans la phase A sous agitation, puis on refroidit le mélange. On obtient une crème blanche, lisse, nourrissante, qui assure une bonne protection de la peau contre les inflammations.

Revendications

1. Utilisation de l'acide pétrosélinique, natif ou estérifié, pour la préparation d'une composition destinée à pouvoir traiter ou prévenir les inflammations et/ou moduler le métabolisme des lipides dans les tissus superficiels de l'homme.

2. Utilisation selon la revendication 1, caractérisé en ce que la composition permet de traiter ou prévenir les inflammations et/ou moduler le métabolisme des lipides dans les tissus superficiels, via l'activation de la β-oxydation.

3. Utilisation selon la revendication 1, caractérisée en ce que la composition est destinée à moduler les processus cellulaires faisant intervenir les cytokines.

4. Utilisation selon la revendication 1, caractérisée en ce que les tissus superficiels sont les cellules d'un mammifère constituant la peau, le cuir chevelu, l'oeil, ou les muqueuses orale, nasale, buccale ou vaginale.

5. Utilisation selon la revendication 1, caractérisée en ce que la composition est destinée à une application topique ou orale.

6. Utilisation selon la revendication 1, caractérisée en ce que la composition comprend une huile d'une ombéllifère qui est riche en acide pétrosélinique.

7. Utilisation selon la revendication 5, caractérisée en ce que l'huile comprend au moins 40% d'acide pétrosélinique.

8. Utilisation selon la revendication 5, caractérisée en ce que la quantité d'huile va de 0,01 à 50% en poids par rapport au poids total de la composition.

9. Utilisation selon l'une quelconque des revendications 1 à 8, caractérisée en ce que l'acide pétrosélinique est présent dans une quantité suffisante pour le traitement ou la prévention des inflammations et/ou pour la modulation du métabolisme des lipides des tissus superficiels.

10. Utilisation selon l'une quelconque des revendications 1 à 8, caractérisée en ce la composition est une composition cosmétique, pharmaceutique et/ou alimentaire.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/FR 98/01420

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 6 A61K31/20 A61K7/48

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 6 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	N.A. AFIFI: "Some pharmacological activities of essential oils of certain umbelliferous fruits" VET. MED. J. GIZA, vol. 42, no. 3, 1994, pages 85-92, XP002050599 * le document en entier, en particulier table 4 * ---	1-10
X	US 4 097 604 A (G.H. THIELE) 27 June 1978 see abstract; claims see column 3, line 32-34 see column 3, line 45-47 --- -/--	1-10

[X] Further documents are listed in the continuation of box C.

[X] Patent family members are listed in annex.

° Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
31 August 1998	07/09/1998

Name and mailing address of the ISA	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Orviz Diaz, P

1

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 1992)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/FR 98/01420

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category °	Citation of document, with indication,where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	DATABASE WPI Section Ch, Week 9705 Derwent Publications Ltd., London, GB; Class B04, AN 97-049981 XP002050603 & RU 2 027 440 C (MAKEEV B A) , 27 January 1995 see abstract	1-10
X	STN INTERNATIONAL, KARLSRUHE. FILE CHEMICAL ABSTRACTS, AN=109:196922, XP002050600 see abstract & CS 245 821 B (O. KREJSA)	1-10
X	EP 0 116 439 A (SUNTORY LTD) 22 August 1984 cited in the application see abstract; claims see page 8, line 20-35 see page 17 see page 18	1-10
X	FR 2 631 235 A (SANDOZ SA) 17 November 1989 see page 4, line 16-33 see page 6, line 13-16; claims; example 2.14	1-10
Y	EP 0 355 842 A (SANSHO SEIYAKU KK) 28 February 1990 see abstract; example 2	1-10
Y	EP 0 709 084 A (OREAL) 1 May 1996 cited in the application see the whole document	1-10
Y	K.A. YAGALOFF: "Essential fatty acids are antagonists of the leukotriene B4 receptor" PROSTAGLANDINS, LEUKOTRIENES ESSENT. FATTY ACIDS, vol. 52, no. 5, 1995, pages 293-297, XP002050601 see the whole document	1-10

-/--

1

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/FR 98/01420

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category °	Citation of document, with indication,where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	H. KELLER: "Fatty acids and retinoids control lipid metabolism through activation of peroxisome proliferator-activated receptor-retinoid X receptor heterodimers" PROC. NATL. ACAD. SCI. USA, vol. 90, 1993, pages 2160-2164, XP000615450 cited in the application see the whole document ---	1-10
Y	P. R. DEVCHAND: "The PPARalpha-leukotriene B4 pathway to inflammation control" NATURE, vol. 384, 1996, pages 39-43, XP002050602 cited in the application see the whole document -----	1-10

1

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

ernational Application No
PCT/FR 98/01420

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 4097604 A	27-06-1978	NONE	
EP 0116439 A	22-08-1984	JP 59141514 A	14-08-1984
		JP 1749433 C	08-04-1993
		JP 4034521 B	08-06-1992
		JP 59141515 A	14-08-1984
		JP 59152307 A	31-08-1984
		JP 59152308 A	31-08-1984
		JP 59172410 A	29-09-1984
		JP 59172411 A	29-09-1984
		AU 2381684 A	09-08-1984
		AU 567126 B	12-11-1987
		AU 2381284 A	09-08-1984
		CA 1247011 A	20-12-1988
		EP 0117087 A	29-08-1984
FR 2631235 A	17-11-1989	BE 1002266 A	13-11-1990
		CH 679119 A	31-12-1991
		DE 3915617 A	16-11-1989
		GB 2218334 A,B	15-11-1989
		JP 1977742 C	17-10-1995
		JP 2017127 A	22-01-1990
		JP 7005473 B	25-01-1995
EP 0355842 A	28-02-1990	JP 2062813 A	02-03-1990
		JP 2129112 A	17-05-1990
		JP 2129113 A	17-05-1990
		JP 2131418 A	21-05-1990
		AU 4018089 A	01-03-1990
EP 0709084 A	01-05-1996	FR 2725370 A	12-04-1996

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

L'...mande internationale No
PCT/FR 98/01420

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE
CIB 6 A61K31/20 A61K7/48

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)
CIB 6 A61K

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si cela est réalisable, termes de recherche utilisés)

C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie °	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	N.A. AFIFI: "Some pharmacological activities of essential oils of certain umbelliferous fruits" VET. MED. J. GIZA, vol. 42, no. 3, 1994, pages 85-92, XP002050599 * le document en entier, en particulier table 4 *	1-10
X	US 4 097 604 A (G.H. THIELE) 27 juin 1978 voir abrégé; revendications voir colonne 3, ligne 32-34 voir colonne 3, ligne 45-47	1-10

-/--

[X] Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

[X] Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

° Catégories spéciales de documents cités:

"A" document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent

"E" document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date

"L" document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)

"O" document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens

"P" document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

"T" document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention

"X" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément

"Y" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier

"&" document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée	Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale
31 août 1998	07/09/1998

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale	Fonctionnaire autorisé
Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Orviz Diaz, P

1

Formulaire PCT/ISA/210 (deuxième feuille) (juillet 1992)

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande Internationale No
PCT/FR 98/01420

C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie °	Identification des documents cités, avec,le cas échéant, l'indicationdes passages pertinents	no. des revendications visées
X	DATABASE WPI Section Ch, Week 9705 Derwent Publications Ltd., London, GB; Class B04, AN 97-049981 XP002050603 & RU 2 027 440 C (MAKEEV B A) , 27 janvier 1995 voir abrégé	1-10
X	STN INTERNATIONAL, KARLSRUHE. FILE CHEMICAL ABSTRACTS, AN=109:196922, XP002050600 voir abrégé & CS 245 821 B (O. KREJSA)	1-10
X	EP 0 116 439 A (SUNTORY LTD) 22 août 1984 cité dans la demande voir abrégé; revendications voir page 8, ligne 20-35 voir page 17 voir page 18	1-10
X	FR 2 631 235 A (SANDOZ SA) 17 novembre 1989 voir page 4, ligne 16-33 voir page 6, ligne 13-16; revendications; exemple 2.14	1-10
Y	EP 0 355 842 A (SANSHO SEIYAKU KK) 28 février 1990 voir abrégé; exemple 2	1-10
Y	EP 0 709 084 A (OREAL) 1 mai 1996 cité dans la demande voir le document en entier	1-10
Y	K.A. YAGALOFF: "Essential fatty acids are antagonists of the leukotriene B4 receptor" PROSTAGLANDINS, LEUKOTRIENES ESSENT. FATTY ACIDS, vol. 52, no. 5, 1995, pages 293-297, XP002050601 voir le document en entier	1-10
Y	H. KELLER: "Fatty acids and retinoids control lipid metabolism through activation of peroxisome proliferator-activated receptor-retinoid X receptor heterodimers" PROC. NATL. ACAD. SCI. USA, vol. 90, 1993, pages 2160-2164, XP000615450 cité dans la demande voir le document en entier	1-10
	-/--	

1

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

	nande internationale No PCT/FR 98/01420

C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie °	Identification des documents cités, avec,le cas échéant, l'indicationdes passages pertinents	no. des revendications visées
Y	P. R. DEVCHAND: "The PPARalpha-leukotriene B4 pathway to inflammation control" NATURE, vol. 384, 1996, pages 39-43, XP002050602 cité dans la demande voir le document en entier ----	1-10

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

L ande Internationale No
PCT/FR 98/01420

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
US 4097604 A	27-06-1978	AUCUN	
EP 0116439 A	22-08-1984	JP 59141514 A	14-08-1984
		JP 1749433 C	08-04-1993
		JP 4034521 B	08-06-1992
		JP 59141515 A	14-08-1984
		JP 59152307 A	31-08-1984
		JP 59152308 A	31-08-1984
		JP 59172410 A	29-09-1984
		JP 59172411 A	29-09-1984
		AU 2381684 A	09-08-1984
		AU 567126 B	12-11-1987
		AU 2381284 A	09-08-1984
		CA 1247011 A	20-12-1988
		EP 0117087 A	29-08-1984
FR 2631235 A	17-11-1989	BE 1002266 A	13-11-1990
		CH 679119 A	31-12-1991
		DE 3915617 A	16-11-1989
		GB 2218334 A,B	15-11-1989
		JP 1977742 C	17-10-1995
		JP 2017127 A	22-01-1990
		JP 7005473 B	25-01-1995
EP 0355842 A	28-02-1990	JP 2062813 A	02-03-1990
		JP 2129112 A	17-05-1990
		JP 2129113 A	17-05-1990
		JP 2131418 A	21-05-1990
		AU 4018089 A	01-03-1990
EP 0709084 A	01-05-1996	FR 2725370 A	12-04-1996