

VERSION CORRIGÉE

(19) Organisation Mondiale de la Propriété
Intellectuelle
Bureau international



(43) Date de la publication internationale
15 janvier 2009 (15.01.2009)

PCT

(10) Numéro de publication internationale
WO 2009/007660 A9

(51) Classification internationale des brevets :
C08L 5/08 (2006.01) A61K 31/737 (2006.01)
A61K 31/7008 (2006.01)

(21) Numéro de la demande internationale :
PCT/FR2008/05 1250

(22) Date de dépôt international :
4 juillet 2008 (04.07.2008)

(25) Langue de dépôt : français

(26) Langue de publication : français

(30) Données relatives à la priorité :
0756271 4 juillet 2007 (04.07.2007) FR

(72) Inventeurs; et

(71) Déposants : BERGE, Mathieu [FR/FR]; 73, bis avenue
Niel, F-75017 Paris (FR). LADUREE, Patrick [FR/FR];
12-14 rue Georges Huchon, F-94300 Vincennes (FR).

(72) Inventeur; et

(75) Inventeur/Déposant (pour US seulement) : PARIS,
Laurence [FR/FR]; 7, rue Alphonse Meloux, F-03390
Montmarault (FR).

(74) Mandataire : DELHAYE, Guy; 2. rue Gustave de
Clausade, B.P. 30, F-81800 Rabastens (FR).

(81) États désignés (sauf indication contraire, pour tout titre
de protection nationale disponible) : AE, AG, AL, AM,
AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ,

CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ,
EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN,
HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR,
KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME,
MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO,
NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG,
SK, SL, SM, ST, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA,
UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) États désignés (sauf indication contraire, pour tout titre
de protection régionale disponible) : ARIPO (BW, GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM,
ZW), eurasién (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,
TM), européen (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE,
ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV,
MC, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI
(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR,
NE, SN, TD, TG).

Publiée :

— avec rapport de recherche internationale (Art. 21(3))

(48) Date de publication de la présente version corrigée :
28 juillet 2011

(15) Renseignements relatifs aux corrections :
voir la Notice du 28 juillet 2011

Correction précédente :
voir la Notice du 4 février 2010

(54) Title : LIQUID OR PASTE COMPOSITIONS INTENDED TO PROVIDE ELEMENTS ESSENTIAL FOR THE SYNTHESIS AND FORMATION OF PROTEOGLYCANS, IN PARTICULAR, FOR THE TREATMENT OF CARTILAGE DEGRADATION

(54) Titre : COMPOSITIONS LIQUIDES OU PATEUSES DESTINEES A L'APPORT EN ELEMENTS ESSENTIELS A LA SYNTHÈSE ET A LA CONSTITUTION DES PROTEOGLYCANS, NOTAMMENT POUR LE TRAITEMENT DE LA DEGRADATION DU CARTILAGE

(57) Abstract : The invention relates to the field of pharmaceuticals, dietary supplements and food and, more specifically, to the field of dietary supplements intended for the treatment of degradation of cartilage of any origin. The invention relates to liquid or paste compositions based on glucosamin and chondroitin sulphate, intended to provide elements essential for the synthesis and formation of proteoglycans, in which the chondroitin sulphate/glucosamin combination is stabilised with the addition of carboxylic acids such that the pH of the medium is between 2 and 5 and the chemical degradation rate of the active substances is less than 10 % when stored at 25 °C and 60 % relative humidity for 10 months for doses of between 300 and 2400 mg chondroitin sulphate and between 500 and 3000 mg glucosamin. The invention is suitable for the treatment of cartilage degradation and, more specifically, arthrosis.

(57) Abrégé : La présente invention a trait au domaine pharmaceutique, des compléments alimentaires et de l'alimentaire et plus particulièrement à celui des compléments alimentaires destinés au traitement de la dégradation du cartilage de quelque origine que ce soit. L'invention propose des compositions liquides ou pâteuses à base de glucosamine et de chondroïtine sulfate destinées à l'apport en éléments essentiels à la synthèse et la constitution des protéoglycanes, dans lesquelles l'association chondroïtine sulfate/glucosamine est stabilisée par addition d'acides carboxyliques conduisant à un pH du milieu compris entre 2,0 et 5,0 et à une dégradation chimique des substances actives inférieure à 10 % à 25 °C et 60 % d'humidité relative au bout de 10 mois, pour des doses comprises entre 300 et 2400 mg pour la chondroïtine sulfate et entre 500 et 3000 mg pour la glucosamine.



WO 2009/007660 A9

COMPOSITIONS LIQUIDES OU PATEUSES DESTINEES A L'APPORT EN ELEMENTS ESSENTIELS A
LA SYNTHESE ET A LA CONSTITUTION DES PROTEOGLYCANES, NOTAMMENT POUR LE
TRAITEMENT DE LA DEGRADATION DU CARTILAGE.

5 DOMAINE D'APPLICATION

La présente invention a trait au domaine pharmaceutique, des compléments alimentaires et de l'alimentaire et plus particulièrement à celui des compléments alimentaires destinés au traitement de la dégradation du cartilage de quelque'origine que ce soit.

10 DESCRIPTION DE L'ART ANTERIEUR

L'arthrose est une maladie du cartilage. Elle peut être primitive, liée à une anomalie dans le cartilage, ou secondaire à une anomalie d'un autre élément de l'articulation comme les ligaments ou les ménisques. Elle peut être associée à une autre maladie entrant dans le cadre des maladies rhumatisantes.

15 L'arthrose est une pathologie fréquemment rencontrée. Si la fréquence augmente avec l'âge, la maladie arthrosique peut débuter tôt dans la vie, dès la quarantaine. Elle n'est donc pas uniquement liée à l'âge.

On estime à environ 10 % la proportion de personnes de plus de 60 ans souffrants d'arthrose, affection qui altère durablement leur qualité de vie. Les plaintes douloureuses intermittentes sont beaucoup plus fréquentes. Jusqu'à 75 %
20 de la population de plus de 65 ans présentent une arthrose radiologique touchant au moins une articulation, elle concerne aussi environ 10% des moins de 40 ans.

Avant 50 ans, l'arthrose est plus fréquente chez l'homme. Cela est sans doute lié au mode de vie des hommes, qui réalisent plus de travaux de force et pratiquent plus de sports à risques.

25 Les arthroses précoces sont surtout liées aux accidents avec atteinte d'un cartilage sain. Les modifications engendrées par l'accident (fracture articulaire, ménisectomie, détaxation des articulations, laxité articulaire) entraînent des contraintes mécaniques inhabituelles qui favorisent la destruction du cartilage et donc l'arthrose.

Après 50 ans, il semble que la prévalence de l'arthrose s'inverse, avec une prédominance féminine.

30

Le vieillissement de la population, son meilleur état général, le besoin de conserver une vie active après la retraite font de la prise en charge préventive et curative de l'arthrose un enjeu majeur du siècle présent.

35

Le mécanisme de l'arthrose reste mal connu. Il est supposé que le déséquilibre entre fabrication et destruction du cartilage commence tôt, et que les symptômes ne surviennent que tardivement, à la faveur d'une évolution particulière, favorisant le développement d'une réaction inflammatoire locale.

40

Cette réaction inflammatoire est en grande partie responsable des symptômes douloureux. Le cartilage est un tissu vivant, fruit d'un équilibre entre fabrication et destruction physiologique. Les chondrocytes, cellules spécifiques du cartilage, sont les acteurs de ces processus. Avec le temps, et sans considération d'âge avancé, il peut s'installer un

déséquilibre en faveur de la destruction, « les chondrocytes sont dépassés dans leurs fonctions ». Le mécanisme arthrosique, c'est-à-dire la dégradation du cartilage, s'installe et va évoluer de façon plus ou moins rapide.

5 L'arthrose est essentiellement une maladie du cartilage, résultant d'une destruction excessive de la matrice extracellulaire non compensée par une reconstruction. Elle s'accompagne de modifications de l'os sous-chondral (au contact du cartilage) et de réactions du tissu synovial de l'articulation atteinte.

La matrice extracellulaire du cartilage est constituée de collagène de type II pour 40%, de collagène de type I et de fibres élastiques.

10

La matrice extracellulaire est présente à tous les niveaux de l'organisme, mais son abondance et sa composition varient selon les tissus : très abondante dans les tissus conjonctifs lâches, particulière dans les tissus osseux et cartilagineux, très pauvre entre les cellules épithéliales. Les principales macromolécules de la matrice extracellulaire sont des polysaccharides (glycosaminoglycanes et protéoglycanes) et des protéines fibreuses, de structure (collagènes et élastine) ou d'adhérence (fibronectine et laminine), jouant un rôle important dans les interactions cellule-cellule et cellule-matrice extracellulaire.

15

L'identification et la localisation précises des différentes molécules présentes dans la matrice extracellulaire (essentiellement protéiques et glycoprotéiques) permettent de concevoir les interactions entre cellules et entre cellules et matrice extracellulaire, à l'oeuvre dans de très nombreux processus embryologiques, physiologiques et pathologiques. Par exemple, les chondrocytes assurent l'homéostasie du cartilage en régulant la synthèse et la dégradation du collagène et des protéoglycanes de la matrice cartilagineuse.

20

Les principaux polysaccharides de la matrice extracellulaire sont des glycosaminoglycanes et protéoglycanes. Les glycosaminoglycanes sont de longues chaînes polysaccharidiques non ramifiées faites de la répétition d'un même motif disaccharidique. Les disaccharides de ce motif comportent un monosaccharide A (acide glucuronique, acide iduronique ou galactose) et un monosaccharide B (N-acétylglycosamine ou N-acétylgalactosamine).

25

Les principaux glycosaminoglycanes présents dans la matrice extracellulaire sont l'acide hyaluronique, le chondroïtine-sulfate, le dermatane-sulfate, l'héparane-sulfate, l'héparine, le kératane-sulfate. L'acide hyaluronique est caractérisé par une longue chaîne unique de plusieurs milliers de résidus sucrés, avec absence de groupements sulfates. De nombreuses protéines extra-cellulaires de la matrice extracellulaire (collagène, fibronectine, laminine) ainsi que des récepteurs cellulaires de surface (comme le CD 44) peuvent se lier à l'acide hyaluronique. La glucosamine stimule la synthèse des glycosaminoglycanes, des protéoglycanes et de l'acide hyaluronique. Elle est également le substrat préférentiel des glycosaminoglycanes.

30

35

Les protéoglycanes sont formés par un noyau protéique sur lequel se lient des glycosaminoglycanes. Les plus répandus sont la décorine (chondroïtine-sulfate/dermatane-sulfate) présente dans tous les tissus conjonctifs, le perlecan (héparane-sulfate) dans les membranes basales, et l'aggrécane abondant dans le cartilage. L'acide hyaluronique ne forme pas des protéoglycanes. Par contre, les agrégats de protéoglycanes correspondent à une molécule d'acide

40

hyaluronique sur laquelle se lient de multiples protéoglycanes. Leur charge négative élevée leur permet de retenir de grandes quantités d'eau. Les protéoglycanes ont la capacité de fixer certaines cytokines ou facteurs de croissance, et ainsi de moduler leur biodisponibilité.

- 5 Ces glycosaminoglycanes de haut poids moléculaire attirent l'eau, ce qui explique la haute teneur en eau du cartilage, principal facteur de résistance mécanique.

10 La dégradation de la matrice extracellulaire est due à l'activité d'enzymes, les métalloprotéases (MMP) et des agréganases (ADAMTS). D'autres enzymes protéolytiques concourent à la dégradation de la matrice : cathepsine B, L et K. Il existe également un déficit des inhibiteurs des métalloprotéases, faisant pencher la balance métabolique vers le catabolisme (destruction). Des enzymes de l'inflammation, les cytokines, surtout sécrétées par le tissu synovial, accentuent la dégradation et favorisent le déclin du chondrocyte.

15 L'arthrose est responsable de symptômes douloureux, de déformations de l'articulation et d'une altération de la qualité de vie.

Sur le plan clinique, le signe fonctionnel de la manifestation de l'arthrose est la douleur, d'horaire mécanique, c'est-à-dire favorisée par le mouvement et soulagée par le repos, et ne provoquant pas de réveil nocturne.

En période de poussée, une raideur matinale peut exister, mais elle dépasse rarement 30 minutes.

20 Douleur et raideur entraînent une gêne fonctionnelle qui sera évaluée et suivie grâce à des échelles algo-fonctionnelles standardisées (indice de Lequesne, de Dreiser, de Womac ...).

Il peut exister un gonflement témoignant d'un épanchement synovial et une déformation, parfois visible, signe d'une ostéophytose, excroissance osseuse, ou d'une désaxation de l'articulation.

25 Les articulations les plus fréquemment atteintes sont celles : des genoux, des hanches, des doigts, de la colonne vertébrale.

L'évolution de l'arthrose peut être décrite de plusieurs façons :

- 30
- Lente et progressive sur plusieurs décennies.
 - Lente et par poussées, sur plusieurs décennies, la membrane synoviale étant dépassée par la tache et va donner lieu à de l'inflammation.
 - Rapide et destructrice en 1 à 2 ans, surtout après 65 ans.

35 Si l'arthrose est un processus plutôt lent, il n'en reste pas moins que plus la maladie débute tôt et plus le handicap secondaire s'installera précocement. Il n'est pas rare de voir des sujets de 50 ans présentant les signes d'arthrose.

La correction de certains facteurs favorisant l'arthrose, comme le surpoids, certaines carences vitaminiques ou hormonales, le bon traitement des traumatismes articulaires, ne permettent pas pour autant de se dire que l'on peut être à l'abri de l'arthrose.

Chez le sujet jeune, il peut y avoir une récupération complète. Mais le plus souvent une fois la maladie installée, l'évolution, selon différentes possibilités, se fera vers la perte totale du cartilage et la destruction de l'articulation.

5 De nombreuses études semblent montrer que l'arthrose est plus fréquente chez la femme, chez qui elle évolue plus rapidement. Les hormones sexuelles, comme les œstrogènes, ont une activité favorable sur les cartilages. L'arthrose de hanche est moins fréquente chez la femme bénéficiant d'un traitement hormonal substitutif après la ménopause.

Certains patients ont une atteinte de plusieurs articulations, en incluant souvent une atteinte des doigts. Cette situation est bien souvent très invalidante.

10 Si, chez la femme le facteur hormonal a une activité favorable sur le cartilage, il n'en est pas de même dans le cas du traumatisme articulaire.

En effet, différents types de traumatisme peuvent être responsable de l'installation de l'arthrose :

- Traumatisme direct d'un composant du cartilage : choc direct, par exemple de la rotule lié à une chute ou à un coup,
- Traumatisme responsable d'une lésion d'un des constituants de l'articulation : ligaments, tendons, ménisques,
- 15 - Traumatismes moins importants mais répétés dans certaines professions et surtout chez le sportif avec une activité intense ou mal adaptée.

La description du mécanisme de l'arthrose ainsi que les signes cliniques mis en évidence permettent de mettre en œuvre différents types de traitements.

20

Ainsi le traitement de l'arthrose repose sur l'amélioration des symptômes, sur une hygiène de vie limitant le surmenage de l'articulation et dans certains cas par la mise en œuvre de techniques à visées « correctives ».

25 Dans le cas des techniques à visées « correctives », il est fait appel à la chirurgie tels que débridements, résection des zones osseuses atteintes, remplacement partiel des surfaces articulaires, pose de prothèses, etc. . .

Sur le plan de l'hygiène de vie, des mesures sont prises afin de limiter le surmenage des articulations engendrant les microtraumatismes articulaires telles que :

- un repos relatif de l'articulation lors de poussées congestives,
- une diminution du poids corporel, une réduction l'activité physique et une suppression de certains sports à risques,
- 30 - un maintien d'une activité physique régulière. Des études ont par exemple démontré l'effet bénéfique de la marche à raison de 3 fois 1 heure par semaine pour l'arthrose du genou.
- économiser ses articulations en privilégiant les gestes qui sont les plus proches possibles du confort articulaire et en respectant la fatigue articulaire quand elle survient. Il faut également éviter de porter des charges lourdes,
- 35 la marche en terrain irrégulier, les stations debout prolongées. Ne pas hésiter lorsque c'est nécessaire de prendre une canne du côté sain. Adopter une bonne hygiène de vie en aménageant l'environnement (par exemple la salle de bains, la cuisine, les toilettes) à son potentiel physique et en adaptant ses activités en fonction de sa condition physique.

40 Par amélioration des symptômes, il faut entendre :

- diminution de la douleur.
- et ralentissement de l'évolution.

La diminution de la douleur est obtenue par administration d'un certain nombre de médicaments. Parmi ceux-ci se trouvent :

- les antalgiques,
- les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS),
- les corticoïdes,
- les produits viscoélastiques,
- les lavements.

Le chef de file des antalgiques est le paracétamol. Prescrit à doses efficaces, c'est-à-dire 3 à 4 g par jour, il doit être essayé en premier, comme le précisent les recommandations européennes : European League Against Rheumatism - 2003 et 2005.

Dans le cas des AINS, leur objectif est non seulement de soulager la douleur, mais aussi de combattre l'inflammation qui se manifeste au cours des poussées congestives d'arthrose.

Leur prescription est en général d'une durée courte, 10 jours, mais provoque des troubles digestifs.

Il n'existe pas d'AINS plus efficace qu'un autre : cela dépend de la personne à qui il est administré. En revanche, aucun AINS n'a démontré son efficacité pour ralentir la progression de l'arthrose, même en cas d'utilisation prolongée.

Les nouveaux anti-inflammatoires non stéroïdiens appelés coxibs ont une efficacité équivalente aux autres AINS, mais semblent mieux tolérés sur le plan digestif.

Les gels et pommades anti-inflammatoires sont parfois utiles localement, pour les articulations superficielles telles celles des doigts ou les genoux. Toutefois, leur application ne peut être que prescrite par un médecin car ces produits, selon leurs composants, peuvent déclencher des irritations ou entraîner des réactions lors de l'exposition au soleil.

Les corticoïdes sont quant à eux destinés à lutter localement contre l'inflammation. Ils sont administrés en infiltrations directement dans l'articulation. Ils peuvent être très utiles pour passer un cap difficile lorsque l'arthrose est en poussée et que les traitements médicamenteux par voie orale n'arrivent pas à juguler la crise. Leur efficacité dure en général 1 à 2 mois.

Cependant, les infiltrations trop fréquentes (plus de 3 par an pour une même articulation) de corticoïdes ne sont pas dénuées de risque : altération à long terme de l'articulation et risque d'infection.

La quatrième catégorie de produits utilisée pour réduire le problème de douleur dans l'arthrose est représentée par des produits présentant une certaine viscosité.

Ainsi l'injection d'acide hyaluronique dans l'articulation consiste à remplacer le liquide synovial de l'articulation du genou arthrosique par un gel dont les caractéristiques sont les mêmes que celles d'un liquide articulaire sain.

Sur une articulation donnée, 3 à 5 injections sont réalisées à une semaine d'intervalle.

L'efficacité se traduit par une diminution de la douleur articulaire et l'amélioration de l'état fonctionnel de l'articulation. Elle est plus tardive que celle des corticoïdes, mais dure plus longtemps (8-9 mois en moyenne).

À la différence des infiltrations de corticoïdes, ces dernières ne constituent pas un traitement de la poussée d'arthrose.

- 5 Plus qu'une catégorie de produits, un mode de traitement permet de réduire la douleur : ce sont les lavages articulaires. C'est une technique qui s'applique à l'articulation du genou et qui a pour objectif d'enlever les impuretés (fragments cartilagineux) de l'articulation. Réalisé avec du sérum physiologique, c'est un geste qui nécessite une anesthésie locale ; il dure de 30 à 60 minutes et doit être pratiqué en milieu hospitalier. Il est suivi systématiquement d'une infiltration de corticoïdes. Son efficacité peut durer de 6 à 12 mois.

10

Cependant, hormis les traitements chirurgicaux, aucun autre traitement cité précédemment n'a pour but d'arrêter ou de ralentir l'évolution de la maladie, c'est-à-dire la dégradation du cartilage.

Une catégorie de produits aurait cette faculté : les AASAL (Anti-Arthrosiques Symptomatiques d'Action Lente)

- 15 Ils ont montré une efficacité sur les symptômes (douleur, raideur et gonflement articulaire) et, pour certains, une capacité à relancer la production des constituants du cartilage.

Seuls potentiellement 4 produits à ce jour auraient cette activité :

- la diacérhéïne
- les insaponifiables de soja
- 20 - la chondroïtine sulfate
- la glucosamine

20

Ces produits se caractérisent par un effet

- rémanent sur le cartilage : leur efficacité dure quelques mois après l'arrêt du traitement
- 25 - retardé sur les symptômes : entre 15 jours (Qiu) et 8 semaines.

25

Leur tolérance est bonne à excellente.

- 30 La diacérhéïne est un anti-inflammatoire modéré qui stimulerait la production des protéoglycanes, des glycosaminoglycanes et de l'acide hyaluronique.

Des études cliniques contre placebo ont montré une diminution significative de la diminution de l'interligne articulaire, l'interligne articulaire représentant l'épaisseur du cartilage au niveau de l'articulation.

Cependant ce produit n'est délivré que sur prescriptions médicales, non libres à la vente.

- 35 Dans le cas des insaponifiables de soja, des études cliniques ont montré que ceux-ci conduisaient à une réduction de la prise des anti-inflammatoires. Cet effet se prolongeait dans le temps après arrêt de la prise d'insaponifiables. Cependant l'effet sur la diminution de l'interligne articulaire n'est pas significatif.

La chondroïtine sulfate est un constituant naturel du cartilage. Elle aurait la faculté de se fixer sur ce dernier après administration par voie orale et stimulerait aussi la production de protéoglycanes par le chondrocyte.

Chez l'animal, il a été mis en évidence que la chondroïtine marquée était absorbée à plus de 66% et se retrouvait au niveau du liquide synovial et du cartilage.

Chez l'homme, l'absorption est plus faible, 15% environ, mais celle-ci dépend du poids moléculaire.

5 Sur le plan clinique, l'analyse des données scientifiques publiées (Etude randomisée, en double aveugle et multicentriques) montre que la chondroïtine administrée à la dose de 800 à 1200 mg/jour :

- améliore l'indice de Lequesne (échelle de mesure de la douleur et la raideur entraînant une gêne fonctionnelle),
- améliore la mobilité,
- diminue la douleur,
- et préserve l'interligne articulaire.

10

En France comme à l'étranger cette molécule est :

- un produit de prescription tel que Chondrosulf®, Structum®,
- mais est aussi vendue librement sous forme de compléments alimentaires sous le nom de « chondroïtine sulfate » ou sous des noms de fantaisie

15

Dans les deux domaines, les dosages utilisés varient de 400 mg à 1200 mg par prise et se présentent sous différentes formes : gélules ou comprimés.

Une étude d'antériorité dans le domaine des formes galéniques à base de chondroïtine, n'a pas mis en évidence de brevet concernant cette molécule administrée par voie orale à des doses comprises entre 400 mg et 1200 mg et voire plus et ceci quelle que soit la forme, solide, liquide ou pâteuse.

20

Un seul brevet fait mention de l'utilisation de la chondroïtine sulfate sous forme liquide mais pour une application oculaire : brevet EP0063973.

Comme la chondroïtine sulfate, la glucosamine est un constituant naturel du cartilage. Cette dernière est incluse dans les mailles de la matrice extracellulaire constituée par les glycosaminoglycanes et les protéoglycanes.

25

Cette molécule a pour fonction la stimulation de la synthèse des glycosaminoglycanes, des protéoglycanes et de l'acide hyaluronique.

Dans le traitement de l'arthrose, l'administration de la glucosamine a pour but de stimuler la production des éléments cités ci-dessus qui deviennent défaillants dans cette maladie.

30

Par voie orale, l'absorption de la glucosamine est de l'ordre de 90% et sa concentration maximale est atteinte en 8 heures.

Identique à la chondroïtine, la glucosamine se retrouve préférentiellement après administration au niveau du cartilage articulaire et de l'os.

Sur le plan clinique, des études en double aveugle ont montré que la glucosamine était plus efficace que l'ibuprofène sur la douleur et le gonflement de l'articulation, et ceci dès la 2^{ème} semaine de traitement.

35

La même remarque est faite vis-à-vis du paracétamol mais ceci à long terme, au bout de 6 mois.

De même, la glucosamine préserve l'interligne articulaire retardant ainsi l'utilisation des techniques à visée « corrective ».

Les doses actives dans ce domaine sont de l'ordre de 1500 mg/jour.

Contrairement à la chondroïtine, la glucosamine n'est pas une molécule de prescription mais entre dans la composition de beaucoup de compléments alimentaires.

Dans la majorité des cas, ce sont des formes liquides dont les concentrations en glucosamine varient de 30 mg à 1500 mg par prise tel que :

- 5
- Artrol® : 30mg de glucosamine par ampoule,
 - Artrofluide® : 1500 mg de glucosamine par ampoule,
 - Matol glucosamine® : 500 mg.

De nombreux brevets ont été pris dans ce domaine aussi bien sur l'utilisation de la glucosamine seule qu'en association avec d'autres composants autres que la chondroïtine sulfate.

10 Parmi ces brevets nous pouvons citer :

- des brevets mettant en œuvre des sels de la glucosamine :
 - Brevet Fr 9710326, Sulfate de Glucosamine cristallisé
 - brevet CA2573 741, N-aceryl-glucosamine
 - 15 • brevet US2007048354, utilisation de la N-acetyl-glucosamine dans des préparations infantiles et les laits maternisés
- des brevets protégeant des formes pharmaceutiques :
 - gels, brevet US 2007048386
 - 20 • crèmes, brevet CA2493947
 - comprimés, brevet JP2005225782
 - forme à libération prolongée, brevet W02005087202
- des brevets protégeant l'incorporation de glucosamine dans des préparations alimentaires ou des boissons :
 - 25 • dans la bière, brevet W02004085603
 - dans le lait, brevet W02004093556
 - dans le vin, brevet W02004085604
 - dans des boissons, brevet US W02004071 855
- des brevets protégeant des associations glucosamine/autres actifs, autres que la chondroïtine sulfate :
 - 30 • glucosamine/pinitol, brevet KR2007000240 1
 - glucosamine/anti-inflammatoires non stéroïdiens : brevet W02005 116086, brevet US20062808 11,
 - glucosamine/diclofenac, brevet RU2292201
 - glucosamine/vitamine B1, brevet KR20020036752
 - 35 • glucosamine/théaflavine, brevet W02006128032
 - glucosamine/ Vitamine D, brevet BE101 5783.

Même si la glucosamine présente une certaine efficacité associée à d'autres molécules tels que des anti-inflammatoires, l'une des meilleures combinaisons destinées à l'apport en éléments essentiels à la synthèse et la constitution des

protéoglycanes permettant de lutter contre la dégradation du cartilage reste l'association glucosamine/chondroïtine sulfate.

5 En effet, une étude récente menée par Clegg DO et Coll. sur une période de 6 mois et sur 1583 patients atteints de gonarthrose a montré que pour des doses de 1500 mg/jour de glucosamine et de 1200 mg/jour de chondroïtine, le groupe traité était plus réceptif de 79,2% (diminution de la douleur) par rapport au groupe placebo (54,3%).

L'association glucosamine/chondroïtine sulfate a fait l'objet d'un certain nombre de brevets que ce soit :

- 10 - pour l'application arthrosique elle même ou pour d'autres applications. En tant qu'autres applications nous pouvons citer :
- le brevet Coréen Kr20040 100009 protégeant un gel pour échographie dont la concentration en chondroïtine ou glucosamine seul et en association varie de 0,01 à 10%
 - le brevet Américain US200234978 revendiquant l'utilisation de cette association dans le domaine urinaire, cette association se présentant sous forme de poudre à dissoudre
- 15 - en association avec au minimum un troisième ingrédient actif tels que :
- en présence d'un antalgique, Brevet WO2007001708, protégeant une forme comprimé
 - en présence de chitosan et de plantes, Brevet Coréen Kr20040004346
 - en présence de plantes :
 - 20 ° brevet Américain US2004161480
 - ° Safflower oil, Brevet Coréen Kr20010046562, protégeant une forme solide ou une solution
 - ° Scutellaria, Brevet Américain US2006165821, protégeant une forme comprimé
 - ° Boswellia (plante activité anticancéreuse) brevet Américain US2006040000 protégeant
- 25 une forme orale.
- ° ginseng, brevet Américain US6979458, protégeant une suspension
 - ° Kernel oil, Brevet Américain US2004180100, protégeant une forme solide seccable.
 - en présence de tréhalose, sucre améliorant le goût de la préparation et facilitant l'activité thérapeutique de l'association, Brevet EPI 354590..
- 30 - en présence de l'acide hyaluronique dans le but d'une application
- ° oculaire, Brevet WO2006058 109,
 - ° vétérinaire, brevet Américain US2005 182022,
 - ° stérile, brevet WO2004034980
- 35 - en association avec de l'acide hydroxycitrique, brevet Américain US2005282772
- en association avec du calcium, brevet Américain US6969533
 - en association avec d'autres éléments, brevet allemand DE 202005006527
 - en association avec du sulfure, Brevet WO2005041999
 - en association avec le « COX 2 inhibitor », brevet Américain US2005101563
 - en association avec du magnésium et du carotène, brevet Américain US2004254142 protégeant une solution.
- 40

Que ce soit sous forme d'association simple, chondroïtine sulfate/glucosamine ou sous forme d'association complexe, une majorité des brevets protègent aussi la forme galénique admiinistrable à l'homme ou à l'animal :

- forme galénique solide tels que gélules, comprimés effervescents ou non à libération retardée ou non, poudres, etc. ... A ceux précédemment cités, nous pouvons ajouter :
 - 5 • les brevets Coréen Kr20030092698, Kr20030013 836 protégeant l'association chondroïtine sulfate/glucosamine sous forme gélules, dont le pourcentage en actif varie de 0,3% à 85% en chondroïtine et 0,5% à 3,7% en glucosamine,
 - Les brevets WO2005079764 et US2004234599 protégeant des formes retards de glucosamine/chondroïtine sulfate dont les actifs sont incorporés dans des pellets ou dans une matrice,
 - 10 • Le brevet Japonais JP 2004002482 protégeant une forme solide de chondroïtine sulfate/glucosamine. Le brevet Américain US2003 134825 protégeant un comprimé effervescent chondroïtine sulfate/glucosamine,
 - Etc. ...
- forme galénique pâteuse tels que des gels, des crèmes, etc.... Aux brevets des associations complexes de chondroïtine sulfate/glucosamine s'ajoutent :
 - 15 « le brevet Russe, RU2260432, et le brevet Américain US2003045503 concernant une forme topique en milieu aqueux et en milieu anhydre,
 - le brevet Américain US2005232980 concernant une forme transdermique,
 - le brevet W02004012665 et le brevet Américain US2003212005 concernant un gel pour administration humaine ou animale,
 - 20 • le brevet Américain US2003 134825 concernant l'introduction de glucosamine et de chondroïtine sulfate dans un pudding,
 - etc..
- forme galénique liquide telles que des solutions buvables et des suspensions.
 - le brevet Américain U6979458 protégeant une suspension de glucosamine/chondroïtine
 - 25 sulfate,
 - etc. .

30 Cependant les différents brevets cités précédemment que ce soit pour la glucosamine ou la chondroïtine utilisées séparément ou en association simple ou complexe avec d'autres ingrédients ne font pas mention d'études de stabilité du produit fini. Or il est connu de l'Homme de l'Art que la mise au point des médicaments ou de compléments alimentaires ou encore d'aliments, nécessite des études de stabilités pour mettre en évidence des incompatibilités entre les différents ingrédients, les actifs entre eux ou avec les excipients.

On entend par « ingrédients » toutes les substances, actives ou non, entrant dans la composition d'un produit fini qu'il soit liquide, solide ou pâteux.

35 On entend par « actifs » toutes substances ayant un effet bénéfique sur l'organisme après administration.

On entend par « excipients » toutes substances qui contribuent à l'élaboration d'une forme galénique quelconque sans pour cela avoir une activité réelle sur l'organisme humain ou animal.

40 C'est ainsi qu'il est connu de longue date que les sucres en milieu liquide et à un degré moindre, en milieu solide, réagissent dans le temps et sous l'effet de la chaleur avec tous les composants possédant des atomes d'azote (dérivés

aminés). Une réaction de complexation s'instaure progressivement entre les groupements carboxyles (HCO) et voire hydroxyles (HO) et les atomes d'azote (N) conduisant à une coloration marron du milieu. Cette réaction est plus ou moins intense en fonction de la réactivité de l'atome d'azote. Dans le milieu pharmaceutique, cette réaction est connue sous le nom de réaction de Maillard conduisant à une coloration plus ou moins marron des sirops sous l'effet de la

5 chaleur et à une coloration plus ou moins chamois des comprimés.

Cette réaction peut aussi se produire lorsque les sucres sont enchaînés entre eux pour former des polymères polysaccharidiques telle que la chondroïtine. Cette réaction est d'autant plus plausible que ce polymère est associé à un sucre telle que la glucosamine : sucre aminé.

10 Ainsi, après une étude approfondie de la littérature dans le domaine des associations glucosamine/chondroïtine simples ou complexes présentées sous forme liquide, il n'a pas été permis de mettre en évidence une solution efficace pour stopper ou ralentir l'apparition de la réaction de Maillard.

DESCRIPTION DU BREVET

15 Partant de cet état de fait et pour y remédier, l'invention propose des compositions liquides ou pâteuses à base de glucosamine et de chondroïtine sulfate destinées à l'apport en éléments essentiels à la synthèse et la constitution des protéoglycanes, dans lesquelles l'association chondroïtine sulfate/glucosamine est stabilisée par addition d'acides carboxyliques conduisant à un pH du milieu compris entre 2,0 et 5,0 et à une dégradation chimique des substances actives inférieure à 10% à 25°C et 60% d'humidité relative au bout de 10 mois, pour des doses comprises entre 300 et

20 2400 mg pour la chondroïtine sulfate et entre 500 et 3000 mg pour la glucosamine.

Ainsi, la présente invention a pour but de développer des compositions liquides ou pâteuses dont le pH est tel qu'il permet d'obtenir une stabilité chimique de l'association glucosamine/chondroïtine sulfate sur un laps de temps acceptable sur le plan commercial.

On entend par « compositions liquides » toutes préparations présentant une phase liquide dont le pourcentage exprimé en masse par rapport à la masse totale de la composition est supérieur ou égal à 50%, cette phase liquide pouvant

25 contenir des particules en suspension.

On entend par « compositions pâteuses » toutes préparations liquides présentant une viscosité supérieure ou égale à 100 Centipoises (cPs), tels que des gels, des crèmes, etc ..

30 Cette invention est applicable aussi bien à des compositions destinées à l'apport en éléments essentiels à la synthèse et la constitution des protéoglycanes dans le but premier de ralentir la dégradation des cartilages par voie systémique (orale) ou par voies locales (topique). Ces compositions peuvent aussi contenir :

- d'autres actifs pour amplifier l'action anti-inflammatoire de ces compositions
 - et d'autres excipients pour améliorer le goût du produit (voie orale) ou le passage transdermique dans le cas de la
- 35 voie topique.

Cette invention est basée sur le fait que certaines substances en milieu acide se comportent comme des acides faibles. Tel est le cas des dérivés aminés qui sont par essence des produits basiques. Or en milieu acide, le groupement aminé, entre autres l'azote, s'ionise par apparition d'une charge positive caractéristique des fonctions acides. Cette charge

40 positive est neutralisée par la présence d'anions (charge négative) dans le milieu empêchant ainsi la réaction de

complexation entre le groupement azote libre et les fonctions carboxyles et à un degré moindre les fonctions hydroxyles des sucres ou polysaccharides solubilisés dans le véhicule de la composition liquide ou pâteuse.

De ce fait, les compositions liquides ou pâteuses ainsi obtenues deviennent plus stables dans le temps ce qui se concrétise sur le plan physique par une disparition ou à une apparition lente de la coloration brune caractérisant la réaction de complexation entre les groupements aminés libres et les groupements hydroxyles appelés aussi réaction de Maillard.

Les substances acidifiantes ou maintenant un pH compris entre 2,0 et 5,0 sont classiquement utilisées dans le domaine pharmaceutique, cosmétique et diététique.

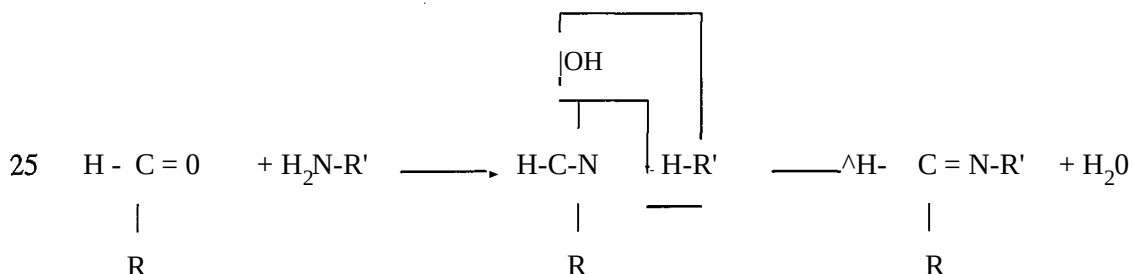
DESCRIPTION APPROFONDIE

D'une façon générale, la réaction de Maillard est un processus chimique qui apparaît dans la plupart des produits contenant des sucres et des dérivés aminés.

On entend par « sucres » tous les composants présentant des fonctions hydroxyles et carboxyles sur le squelette de la molécule, que celle-ci soit simple tel que le glucose, le fructose, etc. ou complexe tels que les polysaccharides. Tous ces composés appartiennent à la classe des carbohydrates.

C'est une réaction très complexe qui est initiée par une réaction entre le groupement azoté de la substance aminée et la fonction carboxyle des sucres par délocalisation des électrons libres présents sur les molécules (mise en mouvement des électrons) favorisant ainsi l'attractivité entre les atomes.

Sur le plan réactionnel, l'étape initiale de la réaction de Maillard se concrétise de la manière suivante :



Cette réaction est donc un réarrangement électronique au niveau de la fonction carboxyle du sucre et de l'atome d'azote du dérivé aminé : l'atome d'azote capte les électrons du carbone du sucre par délocalisation des électrons de la double liaison C = O. L'atome d'azote s'ionise permettant la fixation du sucre sur le dérivé aminé. Une élimination d'eau s'ensuit donnant naissance à un nouveau composé.

Les sucres sont généralement représentés par RCHO, fonction carboxyle (CHO) et la substance aminée par H₂NR', fonction aminé (N³⁴).

Suite à cette première étape, des réactions d'ionisation puis d'isomérisation se produisent, favorisées par le milieu aqueux où se trouvent les différentes molécules. En final, des réactions de cyclisation prennent place donnant naissance à des dérivés colorés.

La réaction de Maillard se concrétise donc par un mécanisme de condensation entre un dérivé aminé et un sucre en milieu aqueux.

On entend par « condensation » tout mécanisme chimique qui permet la fixation d'une molécule sur une autre.

Cette condensation se fait progressivement dans le temps et sous l'effet de la chaleur.

- 5 Plus la chaleur va être importante plus la dégradation sera poussée, donnant naissance à des produits colorés par cyclisation due à une déshydratation des molécules (perte d'une molécule d'eau).

Ainsi, en fonction des molécules présentes dans le milieu et des conditions de stockage, une coloration jaune s'installe lentement jusqu'à obtention d'une solution brun caramel.

- 10 Cette réaction est moins intense lorsque le sucre est un polyol ou un polysaccharide.

Ceci est dû au fait que l'enchaînement des molécules de sucres provoque un encombrement stérique limitant ainsi l'interaction avec les molécules aminées.

- 15 Sur le plan chimique la glucosamine qui peut être aussi bien d'origine naturelle que synthétique est une molécule de glucose sur laquelle est fixé un groupement aminé. Par conséquent, dans l'eau sans addition de sucre cette molécule conduit automatiquement à l'apparition d'une couleur brune de la solution par réaction de condensation des différentes molécules de glucosamine entre elles. Ceci apparaît clairement sur une solution aqueuse de glucosamine à 7,5%. Au bout 8 mois à 40°C, la solution prend une teinte caramel.

- 20 Afin d'éviter l'apparition d'une coloration dans le temps des solutions de glucosamine, une préférence est donnée à une « prodrug », la N-acetyl-ghicosamine.

On entend par « prodrug » des combinaisons chimiques stables qui libèrent dans l'organisme la substance active à la dose requise et non dégradée.

- 25 Dans le cas de la N-acetyl-ghicosamine, son administration conduit à la libération de glucosamine et d'acide acétique dont seule la glucosamine présente une activité thérapeutique.

La N-acetyl-glucosamine répond à la formule suivante :



La migration d'un hydrogène du groupement NH sur la molécule de sucre tel que décrit précédemment, devient ainsi impossible dans le cas de la N-acetyl-glucosamine : nécessité de deux atomes d'hydrogène pour enclencher la réaction de Maillard.

35

Dans le brevet Kr 20010029674, de par la plus grande stabilité à la chaleur de la N-acetyl-glucosamine, celle-ci est utilisée à la place de la glucosamine dans le but d'obtenir une composition stable en présence de chondroïtine sulfate.

- 40 Dans la présente invention, la glucosamine est associée à la chondroïtine sulfate qui présente la particularité d'être un polymère polysaccharidique.

Cette molécule est constituée par un enchaînement de molécules de N-acetyl-glucosamine et d'acide glucuronique qui n'est autre qu'un carbohydrate acide.

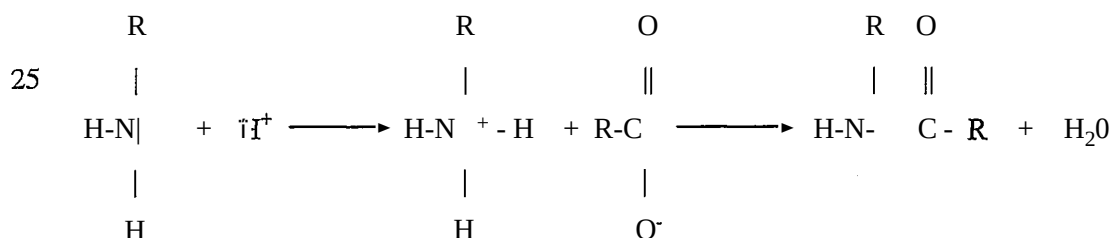
Mise en solution dans l'eau à raison de 6,0% par rapport à la masse totale de la composition, la solution ainsi obtenue présente une coloration 10 fois moins intense que celle d'une solution de glucosamine pure à 7,5%. Ceci met en évidence l'action primordiale du groupement acétyl sur la stabilité de la molécule de glucosamine en présence d'autres carbohydrates tel que l'acide glucuronique.

Beaucoup de brevets font mention de l'association de ces deux molécules, glucosamine et chondroïtine sulfate en milieu aqueux et pâteux. Mais aucun ne fait allusion de près ou de loin à une stabilisation sur le plan chimique par un quelconque moyen, d'une telle association.

Hormis le blocage de la fonction aminé de la glucosamine par un groupement acétyl ou autre, donnant naissance à une nouvelle molécule ou « prodrug », il est possible de stabiliser le groupement NH_2 par une réaction plus simple et se déroulant au moment même de la fabrication de la solution.

En effet, ce blocage de la fonction aminé, objet de la présente invention, est basé sur le fait que le groupement NH_2 en milieu acide se protonne (apparition de charges positives) et permet la fixation d'un anion (charge négative) empêchant la délocalisation des hydrogènes lors de l'initialisation de la réaction de Maillard décrite ci-dessus.

Cette réaction chimique met en œuvre des acides carboxyliques tel que l'acide citrique, oxalique, etc..... Elle répond aux équations suivantes :



Milieu acide $\longrightarrow$ protonation $\longrightarrow$ blocage et élimination d'eau

Cette réaction se déroule aussi bien à froid qu'à chaud.

La mise en évidence de ce blocage a été réalisée sur des solutions de chondroïtine sulfate et glucosamine en présence ou non d'acide citrique.

Trois solutions ont été respectivement réalisées contenant chacune 7,5% de glucosamine exprimé en masse par rapport à la masse totale de la composition et 6,0% de chondroïtine sulfate exprimé en masse par rapport à la masse totale de la composition. Dans deux solutions a été rajouté avant introduction de la chondroïtine sulfate, l'acide citrique anhydre. Une des solutions a été chauffée à 100°C pendant 10 minutes.

Après 8 heures de stockage à 40°C, les solutions contenant de l'acide citrique sont restées incolores, celle dépourvue d'acide citrique a pris une couleur caramel.

Cette expérimentation met en évidence que :

- la réaction de Maillard est quasi instantanée entre la glucosamine et la chondroïtine sulfate car cette dernière présente une très grande réactivité de par la fonction sulfate libre SO_3^{2-} . La délocalisation des électrons de ce groupement est très importante favorisant ainsi la réaction de Maillard.
- Le groupement citrate (charge négative) se fixe bien sur la fonction aminée protonnée de la glucosamine selon la réaction décrite précédemment bloquant ainsi la réaction de Maillard.

Or, parmi tous les brevets cités précédemment, aucun ne fait mention d'une stabilisation chimique de la solution de glucosamine/chondroïtine sulfate en milieu acide, dans le but de bloquer la fonction aminée pour ralentir la réaction de Maillard. Dans certain cas, tel les brevets Kr 20040100009 et US 6730331, le gel développé présente un pH alcalin rendant encore plus instable l'association car, hormis la réaction de Maillard, la glucosamine se dégrade rapidement au-delà d'un pH de 7,0.

De même, les Brevets W02006058105 et GB1091535 protègent une préparation oculaire dont le pH est neutre, pH nécessaire pour une telle application. La préparation doit être conservée au froid avant emploi.

Le Brevet US2004254142 mentionne l'utilisation de l'acide citrique pour contrebalancer le pH du milieu mais sans indiquer l'intervalle de pH, ni le fait que celui-ci est utilisé pour stabiliser la solution.

Le Brevet US2003134825 ainsi que le brevet US2003138543 protègent l'utilisation de l'acide citrique comme exhausteur de goût et des solutions tampons pour modifier le point de fusion des agents gélifiants utilisés pour la fabrication des puddings et autres pâtisseries. Aucune allusion n'est faite pour le maintien de la stabilité chimique de l'association glucosamine/chondroïtine sulfate.

D'une façon générale, l'acide citrique est très utilisé dans le domaine pharmaceutique, diététique et alimentaire pour les formes liquides comme amplificateur du goût soit par le côté acide qu'il donne à la préparation soit par une intensification de l'arôme. C'est ainsi que dans de nombreux brevets protégeant l'association glucosamine/chondroïtine sulfate combinée à d'autres actifs, l'acide citrique est cité pour son rôle sur le plan gustatif et non comme agent de stabilisation chimique de la préparation. Ainsi nous pouvons citer dans ce cas les brevets suivants :

- Kr20010018321
- W02004004686
- W02004002423
- US2033152642
- JP200139408
- W02004004686, W02004002423, US2003 152642. Ces brevets protègent un process de fabrication de barres diététiques ainsi que des boissons destinées à des sportifs. L'acide citrique est utilisé comme exhausteur de goût et pour ajuster le pH des boissons dans le cas de boissons effervescentes. Aucune mention n'est faite de l'addition de l'acide citrique en tant que stabilisant chimique de la préparation.

- IE981006. Ce brevet protège l'incorporation d'acide citrique dans une poudre en vue de faire une solution buvable. Rien ne fait référence à l'utilisation de l'acide citrique en tant que stabilisant chimique de la combinaison glucosamine/chondroïtine.

D'autres brevets protègent l'association chondroïtine sulfate/glucosamine pour d'autres applications tels que :

- des systèmes transdermiques, brevet US2005232980. L'acide citrique est utilisé pour ajuster la viscosité de la préparation transdermique et non pour stabiliser chimiquement l'association.
- des injections parentérales, brevets CA2446615 et US6476005. Ces brevets protègent l'utilisation de l'acide malique en tant que détoxifiant et l'acide citrique en solution tampon avec le chlorure de sodium pour ajuster le pH de la préparation. Or tout Homme de l'Art sait que le pH d'une solution parentérale doit être le plus proche possible du pH de l'organisme soit 7,0. Par conséquent à cette valeur la combinaison glucosamine/chondroïtine sulfate n'est pas stable sur le plan chimique.

De même, les brevets US2005282778 et US2003229049 protègent des solutions parentérales pour injection dans les disques spinaux. Là aussi le pH de telles solutions est de l'ordre de 7,0.

- Des solutions ou crèmes pour application sur plaies ouvertes. Comme précédemment l'acide citrique, les phosphates monosodique et disodique sont utilisés pour tamponner le milieu de manière à avoir un pH compatible avec les constantes biologiques de l'organisme soit un pH de 7,0.

Les brevets EP1354590 et TW235660B protègent l'association glucosamine/thréalose (sucre) et font mention de l'instabilité de la glucosamine en présence de sucres. Ils préconisent l'utilisation d'acides pour stabiliser le milieu sans fixer d'intervalle de pH, leur préférence allant vers un dérivé de l'acide ascorbique. Cependant ce brevet ne protège pas l'association glucosamine/chondroïtine sulfate dont l'instabilité chimique est nettement plus importante que celle de la glucosamine seule.

Ainsi l'obtention de compositions liquides ou pâteuses faisant l'objet de la présente invention fait appel à des substances qui confèrent au milieu un pH compris entre 2,0 et 5,0.

Ces substances sont des acides carboxyliques.

On entend par « acide carboxylique » toutes substances présentant au moins une fonction acide COOH libérant dans le milieu un hydrogène (H⁺).

Ces acides carboxyliques peuvent être aliphatiques (linéaires) ou aromatiques (cycliques).

Ainsi sont retenus pour la présente invention, l'acide acétique et ses dérivés, l'acide adipique, l'acide azélaïque, l'acide butyrique et ses dérivés, l'acide citramalique, l'acide citrique et ses dérivés, l'acide décanoïque, l'acide diglycolique, l'acide dodécanedioïque, l'acide trans dodécène 2 dioïque-1,12, l'acide formique, l'acide fumarique, l'acide gluconique, l'acide glutarique et ses dérivés, l'acide glycolique, l'acide glyoxylique, l'acide hexadécanedioïque, l'acide hexadiène-2,4dioïque, l'acide hexanoïque et ses dérivés, l'acide trans hexène-3-dioïque, l'acide lactique, l'acide laurique, l'acide lévulique, l'acide linoléique, l'acide linolénique, l'acide maléique, l'acide malique, l'acide malonique, l'acide mellitique et ses dérivés, l'acide méthyl-3-crotonique, l'acide méthyl-3-glutyrique, l'acide mucique, l'acide myristique, l'acide octanoïque, l'acide oenanthique, l'acide oléique, l'acide oxalique et ses dérivés, l'acide palmitique, l'acide pélargonique, l'acide pentadécanoïque, l'acide trans-pentèneoïque, l'acide pentynique, l'acide pimélique, l'acide pivalique, l'acide propionique, l'acide propyl-2-valérianique, l'acide pyruvique, l'acide sébacique, l'acide sorbique, l'acide stéarique, l'acide subérique, l'acide succinique et ses dérivés, l'acide tartrique, l'acide tétradécanedioïque, l'acide tiglique, l'acide tridécanoïque, l'acide undécylénique, l'acide valérique et ses dérivés.

On entend par « dérivés » toutes molécules présentant le même radical chimique tel que l'acide butyrique, isobutyrique, etc. .

Ces substances peuvent être utilisées seules ou en combinaison de manière à avoir un pH du milieu compris entre 2,0 et 5,0.

L'inhibition de la réaction de Maillard entre la glucosamine et la chondroïtine sulfate s'effectue en milieu liquide. Cette réaction est facilitée par le fait que la glucosamine est une molécule très soluble dans l'eau et en milieu alcoolique. En fonction de la nature de ou des acides mis en jeu, les solvants pouvant être ainsi utilisés sont soit l'eau ou un alcool ou un mélange des deux.

Les alcools pouvant être utilisés lors de cette inhibition sont l'éthanol, le propanol-1, l'isopropanol.

La quantité d'alcool pouvant être mise en œuvre est limitée par la présence de la chondroïtine sulfate insoluble dans ces solvants. Ainsi la quantité d'alcool pouvant être incorporée dans le milieu est comprise entre 0,5% et 75% exprimée en volume par rapport au volume total de la phase liquide mise en œuvre pour les compositions liquides ou pâteuses.

La quantité d'acide pouvant être incorporée dans le milieu dépend du ou des types d'acides mis en œuvre et en particulier du nombre de groupements COOH pouvant libérer des ions H⁺.

Cette quantité est déterminée par le ratio caractérisant le nombre de moles d'acide mis en jeu pour bloquer 1 mole de glucosamine. Ce ratio varie de 1:0,05 à 1:1,5 et préférentiellement de 1:0,25 à 1:1, que la réaction d'inhibition mette en œuvre un ou plusieurs acides.

Au cours du temps en fonction des autres ingrédients présents dans le milieu, le pH de ce dernier peut évoluer vers des valeurs basiques pouvant engendrer une déstabilisation du complexe formé. Afin d'éviter une évolution du pH du milieu, il est possible d'introduire des solutions tampons.

On entend par « solution tampon », une solution qui est capable d'absorber des variations de pH acide ou basique en fonction de leur composition, de manière à maintenir le pH du milieu entre 2,0 et 5,0.

Dans le cadre de solutions tampons acides à partir de combinaisons acides/sels ou acides/bases ou sels seulement ont été retenues les compositions suivantes :

- Les compositions à base d'acide chlorhydrique et :

- de chlorure de sodium
 - de phthalate de potassium
 - de glycolle et du chlorure de sodium
 - de chlorure de potassium
 - de citrate de sodium
 - d'acide borique neutralisé par l'hydroxyde de sodium (borax)
 - de phosphate monopotassique
 - d'acétate d'ammonium
- les compositions à base d'acide citrique et :
- de citrate de sodium
 - d'hydroxyde de sodium

- de phosphate disodique
- les compositions à base d'acide phosphorique et :
 - d'hydroxyde de sodium
 - de phosphate monosodique
- 5 - les compositions à base d'acide acétique et :
 - d'acétate de sodium
 - d'ammoniaque
 - d'acétate de sodium et d'acétate d'ammonium
- les compositions à base d'acide succinique associé avec l'hydroxyde de sodium
- 10 - les compositions à base d'acide lactique associé avec le lactate
- les compositions à base de phosphate monopotassique et de phosphate dipotassique

La proportion de ces différents composants permet de maintenir un pH acide compris entre 2,0 et 5,0.

- 15 L'inhibition de la réaction de Maillard est indépendante de l'origine de la glucosamine et de la chondroïtine sulfate.

C'est ainsi que la glucosamine, objet de la présente invention, peut être obtenue soit par synthèse chimique à partir du glucose soit par extraction à partir de différents substrats d'origine animale.

- 20 Dans le cas d'une source animale, la glucosamine est extraite par hydrolyse de la chitine provenant de la carapace des crustacées. D'autres sources marines peuvent être utilisées tel que les concombres de mer et certains types de moules. Cette extraction par hydrolyse peut aussi se faire à partir d'autres composés tels que des polymères polysaccharidiques aminés comme les glycoprotéines et les glycosaminoglycanes.

En fonction du mode et de la source d'extraction, deux types de glucosamine sont obtenus, la forme α et la forme β . Ces deux formes se différencient par leurs caractéristiques physiques.

- 25 La forme α possède un point de fusion de 88°C, un pouvoir rotatoire de +100° et se présente sous forme de poudre cristalline.

La forme β possède un point de fusion de 110°C, un pouvoir rotatoire de +28° et se présente sous forme d'aiguille.

La glucosamine, α ou β , faisant l'objet de la présente invention se présente sous forme de sels de l'acide chlorhydrique, glucosamine chlorhydrate, ou de l'acide sulfurique, glucosamine sulfate.

30

Concernant la chondroïtine, la seule source possible est l'extraction à partir d'un substrat d'origine animale. De par sa nature polysaccharidique, il n'est pas possible de l'obtenir par synthèse. Les substrats utilisés lors de l'extraction sont constitués par les cartilages de bovins (trachée) et de porcins (peau, os, etc. ...) et de poissons (requins, raie, etc. ...).

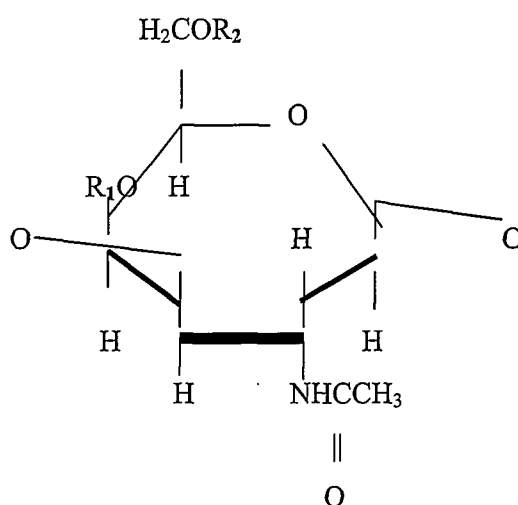
- 35 Le protocole d'extraction consiste en un traitement protéolytique de ces différents tissus, suivi d'un processus de séparation et de purification. Les processus d'extraction permettent d'obtenir un polymère présentant en moyenne un poids moléculaire de l'ordre de 50.000. Certains procédés conduisent à des poids moléculaires plus faibles permettant une meilleure assimilation du produit.

Les chondroïtines sulfates retenues dans la présente invention présentent un poids moléculaire pouvant s'échelonner de 10.000 à 60.000.

La chondroïtine sulfate, comme son nom l'indique est porteuse de groupements sulfates sur l'unité « N-acétyl-glucosamine ».

En fonction de la position de ces groupements sulfates, cinq types de chondroïtine sulfate existent :

- la chondroïtine 4-sulfate : chondroïtine sulfate A où $R_1 = \text{SO}_3\text{H}$ et $R_2 = \text{H}$
- la chondroïtine 6-sulfate : chondroïtine sulfate C où $R_1 = \text{H}$ et $R_2 = \text{SO}_3\text{H}$
- la chondroïtine sulfate B où $R_1 = \text{SO}_3\text{H}$ et $R_2 = \text{H}$ avec une fixation inverse en C_5 .
- la chondroïtine 4,6-sulfate : chondroïtine sulfate E où $R_1 = \text{SO}_3\text{H}$ et $R_2 = \text{SO}_3\text{H}$
- la chondroïtine 2,6-sulfate : chondroïtine sulfate D où $R_1 = \text{H}$ et $R_2 = \text{SO}_3\text{H}$ et un groupement SO_3H sur le C_2 de l'acide glucuronique



Les trois principales formes sont la A, la B et la C se différenciant par leur pouvoir rotatoire :

- forme A : entre -28° et -32°
- forme C : entre -12° et -18°
- forme B : entre -60° et -70°

En fonction des données bibliographiques concernant l'utilisation de l'association glucosamine-chondroïtine dans le domaine articulaire, la présente invention permet de protéger des compositions liquides pour voie orale et topique dont la concentration en glucosamine est comprise entre 0,10% et 15% et celle de la chondroïtine sulfate entre 0,06% et 12% présentées en dose unique, concentrations exprimées en masse par rapport à la masse finale de la composition.

On entend par « dose unique » le conditionnement qui permet d'administrer en une seule fois par jour la quantité efficace d'actifs.

Ces mêmes compositions peuvent être présentées sous forme multi-doses dont les concentrations en glucosamine peuvent varier de 2,0% à 20,0% exprimées en masse par rapport à la masse totale de la composition et en chondroïtine sulfate de 1,0% à 15,0% exprimée en masse par rapport à la masse totale de la composition.

On entend par « multi-doses » des préparations liquides destinées à être administrées en plusieurs fois sur des périodes de 15 à 30 jours, tels que des sirops.

Dans le but d'une administration orale, un certain nombre d'ingrédients sont ajoutés pour rendre acceptable la composition sur le plan gustatif et pour assurer un maintien de la propreté microbiologique.

Sur le plan gustatif, différentes catégories d'excipients sont utilisées :

- des édulcorants,
- des exhausteurs de goût,
- des arômes,
- et à un degré moindre des colorants.

L'inhibition de la réaction de Maillard entre la glucosamine et la chondroïtine sulfate permet d'introduire dans la composition des édulcorants classiques du type « sucres » car toutes les fonctions aminées des molécules actives sont bloquées.

Ainsi la présente invention protège trois catégories d'édulcorants :

- les édulcorants naturels tels que le saccharose, le fructose, le glucose, le galactose, etc. ...
- les édulcorants d'origine naturelle : le sorbitol, le maltitol, le xylitol, le glycérol, etc. ...
- les édulcorants de synthèse : aspartam, sucralose, saccharine et sels sodiques, acésulfam et ses sels.

Les concentrations en édulcorants naturels ou d'origine naturelle sont comprises entre 5,0% et 50% exprimées en masse par rapport à la masse totale de la composition.

Dans le cas des édulcorants de synthèse, les concentrations pouvant être utilisées varient de 0,05% à 2,00% exprimées en masse par rapport à la masse totale de la composition.

En règle générale, toute composition liquide destinée à la voie orale nécessite une amplification du goût de l'arôme. Certaines substances permettent d'atteindre cet objectif. Ce sont des exhausteurs de goût. Ce sont dans la majorité des cas des acides. Dans la présente invention sont retenus l'acide citrique, l'acide malique, l'acide oxalique, l'acide tartrique, l'acide ascorbique associés ou non à leur sels.

Les concentrations utilisées varient de 0,1% à 10,0% exprimées en masse par rapport à la masse totale de la composition, en fonction du type d'acide utilisé et du goût recherché, acide ou non.

Toutes compositions liquides destinées à la voie orale font appel à l'incorporation d'un arôme. Ces arômes peuvent être d'origine naturelle ou synthétiques. Les concentrations utilisées varient en fonction du type même de l'arôme et de l'intensité du goût recherchée. Celles-ci s'échelonnent de 0,1% à 10% exprimée en masse par rapport à la masse totale de la composition.

Dans certains cas, l'association glucosamine/chondroïtine stabilisée peut être aromatisée grâce à une base « jus de fruit ». Dans ces conditions, la concentration en jus de fruit peut varier de 20,0% à 85% exprimée en masse par rapport à la masse totale de la composition.

On entend par base « jus de fruit », toute composition liquide dont la proportion en extrait pur de fruit est supérieure à 10%.

5 Pour faciliter l'administration d'une forme liquide, l'aspect du produit joue un rôle primordial, entre autres la coloration. Des colorants peuvent donc être ajoutés auxdites compositions liquides.

Ces colorants peuvent être d'origine naturelle ou synthétique et leur concentration varie en fonction de l'aspect souhaité de 0,01% à 10,0% exprimée en masse par rapport à la masse totale de la composition.

10 Dans le cas de compositions liquides ou pâteuses, l'introduction de conservateurs est indispensable de manière à assurer une propreté microbiologique et un maintien de cette dernière au cours du temps. Dans la présente invention ont été retenus l'acide benzoïque et ses sels, l'acide sorbique et ses sels, les parahydroxybenzoates de méthyle, propyle, éthyle et leurs sels.

15 Pour des formes pâteuses pour application topique, l'alcool benzylique, le butylhydroxyanisole, le butylhydroxytoluène, le gallate de propyle, d'octyle, et dodécyle, peuvent être aussi utilisés.

Les concentrations mises en œuvre varient en fonction des résultats du « Challenge test » et sont comprises de 0,05% à 1,0% exprimées en masse par rapport à la masse totale de la composition.

On entend par « challenge test », un test qui permet d'estimer en fonction d'une dose de conservateur définie, l'évolution ou non des micro-organismes incorporés dans une composition liquide.

20 Les compositions liquides ou pâteuses, objet de la présente invention, peuvent contenir d'autres actifs tels que des anti-inflammatoires, des plantes, des minéraux, des vitamines, des dérivés organiques soufrés, etc. ...

Ces produits peuvent être solubilisés dans le solvant de ces dites compositions ou mis en suspension, ou dispersés sous forme de phase huileuse dans la phase aqueuse contenant l'association glucosamine/chondroïtine sulfate.

25 Dans le cas des suspensions, la taille des particules de substances actives autre que la chondroïtine sulfate et la glucosamine, est telle qu'aucune sédimentation ne doit être observée

La taille des particules de ces substances actives peut varier du micron (forme micronisée) à 500 μm .

La mise en suspension de ces particules peut être favorisée par l'incorporation dans le milieu d'un agent de suspension.

30 On entend par « agent de suspension » toutes substances qui confèrent au milieu une certaine viscosité facilitant la répartition homogène des particules au sein de la composition.

Parmi les agents de suspension sont retenus les agents de suspension d'origine naturelle tel que la cellulose et ses dérivés, les amidons et les amidons modifiés et leurs dérivés, la gomme guar, la gomme xanthane, les carraghénanes.

35 La concentration de ces différentes substances varie en fonction de leur nature et de la viscosité recherchée. Pour des compositions pâteuses orales, la viscosité retenue varie de 100 cPs à 20.000 cPs. Pour des compositions pâteuses destinées à la voie topique, la viscosité peut varier de 5.000 cPs à 100.000 cPs.

Les concentrations en agent de suspension dans de telles conditions varient de 0,1% à 5%.

40 Lorsque les actifs autres que la glucosamine et la chondroïtine ne sont pas solubles dans la phase aqueuse ou alcoolique, ceux-ci peuvent être solubilisés dans une huile ou un solvant organique. Dans ce cas là, l'actif solubilisé est

dispersé dans la phase aqueuse et conduit à la formation d'une composition liquide plus ou moins visqueuse appelée émulsion. Cette émulsion est du type « eau dans huile » lorsque la phase huileuse est plus importante en volume que la phase aqueuse, et du type « huile dans eau » lorsque l'inverse est observé.

De telles compositions nécessitent l'utilisation de véhicules huileux ou organiques pour dissoudre certains actifs.

- 5 On entend par « véhicules » toutes substances liquides qui permettent aux actifs dissous dans ces dernières d'être incorporés à la phase aqueuse sous forme solubilisés.

Parmi ces véhicules, sont retenus pour la présente invention :

- les huiles végétales, huiles végétales hydrogénées, huiles végétales éthoxylées : huile d'olive, de noisette, de noix
10 de coco, huile de ricin, huile de soja, huile de sésame, etc.....
- les huiles minérales : paraffine, isoparaffine, cycloparaffine, huiles de silicones, isohexadécane, isododécane, et dérivés, etc. ...
- les huiles naturelles, squalane, hexaméthyltétracosane, les mono-, di- et triglycérides, etc..
- huiles synthétiques : polyisobutène, polyisobutène hydrogénée, etc.....
- 15 - et autres solvants classiques lipophiles, hydrophiles et hydro-lipophiles non toxiques, utilisés pour la fabrication des formes médicamenteuses : polypropylène, propylène carbonate, diméthyl isosorbide éther, polyoxyéthylène glycols (Macrogols), esters d'acide gras du polyéthylène, esters d'acide gras du propylène glycol, dicaprylate/dicaprate de propylène glycol, caprylate/caprato de glycérol, esters d'acide gras du polyoxyéthylène/polyoxypropylène glycol, triacétine, myristate d'isopropyle, glycofurol, esters liquide d'acide
20 gras, acétate d'éthyle, butanol, propylène glycol acétate, butyl acétate, éthylèneglycol monobutyl éther, éthyle lactate, butyl acétate, éther monoéthylique du diéthylèneglycol, glycérine mono oléate, glycérine linoléate, esters d'acide gras et de glycérol, esters d'acide gras de glycérol et de PEG, etc.

- 25 La proportion de ces différents véhicules dépend de la solubilité des principes actifs et peut varier de 1% à 75% exprimée en volume par rapport au volume total de la composition liquide.

Dans certains cas, ces solvants nécessitent l'utilisation de tensioactifs pour éviter tout déphasage entre les deux phases.

Les tensioactifs pouvant être utilisés dans la présente invention sont :

- les tensioactifs non ioniques :
 - 30 · des esters de sorbitane : polysorbates, spans, tweens, etc...
 - des acides gras polyéthoxylés : stéarate de PEG 8 au stéarate de PEG 100;
 - des alcools gras polyéthoxylés : mélange d'éther de monolaurate de PEG ayant de 4 à 23 groupes oxyéthylénés sur la chaîne polyoxyéthylénique, etc...
 - des esters de glycol : stéarate de méthylglycol;
 - 35 · des esters de glycérol : monostéarate de glycérol, stéarate de PEG 75, stéarate de glycol et de PEG 6-32, etc...
 - des esters de PEG;
 - des esters de saccharose;
 - des éthers d'alcool gras et de PEG : Brj;
 - des éthers d'alkyl phénol et de PEG;
 - 40 · des tensioactifs présentant une fonction amide :

⁰ monoéthanolamide d'acide gras de coprah, d'acide laurique, etc..

⁰ diéthanolamide d'acide myristique, d'acide laurique, etc..

⁰ mono-isopropanolamine d'acide laurique.

- les phospholipides tels la phosphatidylcholine, la phosphatidylsérine,

5 - les tensioactifs ioniques :

- des dérivés sulfatés : le laurylsulfate de sodium et ses dérivés;

- des dérivés sulfonés : dodécylsulfosuccinate de sodium et ses dérivés;

- des ammoniums quaternaires : chlorure de cétyltriméthylammonium, laurylpyridinium, distéaryldiméthylammonium, etc..

10 - amphotères : bétaine d'ammonium d'alkyldiméthyle de coprah, dérivés d'amides d'acide gras à structure bétainique, acide lauryl-a-aminodipropionique et ses dérivés, acide lauryl-myristyl- a -aminopropionique et ses dérivés, etc..

La quantité de ces substances, utilisée pour favoriser la solubilisation ou la dispersion des principes actifs peut varier de 0,1% à 10% exprimée en masse par rapport à la masse totale de la phase huileuse.

15

Dans le cas de certaines compositions pâteuses à visée topique, il est possible d'incorporer des excipients facilitant la pénétration des actifs. Ces excipients sont d'autant plus importants que la chondroïtine sulfate étant une grosse molécule aura plus de mal à passer la barrière épidermique.

Parmi les substances facilitant ce passage transdermique sont retenus le camphre le menthol, le diméthylsulfoxyde, le méthylal.

20

Les concentrations de ces différents excipients peuvent varier en fonction de leur activité entre 1% et 50% exprimées en masse par rapport à la masse totale de la composition.

Quel que soit le type de compositions faisant l'objet de la présente invention, le protocole de fabrication de la composition liquide ou pâteuse joue un rôle important dans la stabilité du produit final.

25

En effet, la chronologie d'incorporation des différents ingrédients au cours du process de fabrication conditionne ou non l'apparition de la coloration brune, caractérisant la réaction de Maillard. La stabilisation de ces compositions est obtenue par la solubilisation chronologique de la glucosamine, puis de l'acide carboxylique et enfin de la chondroïtine sulfate. Il est en effet primordial de dissoudre la glucosamine en premier lieu puis d'ajouter l'acide dans les proportions définies pour inhiber la réaction entre la glucosamine et la chondroïtine. Le temps d'agitation est fonction des quantités

30 mises en œuvre et ne serait être inférieur à 5 minutes pour un volume de 100 ml. Ce mélange peut se réaliser à chaud en portant la solution à 100°C pendant tout le temps d'agitation. Après refroidissement ou le temps imparti pour que la réaction se réalise à froid, est ajoutée la chondroïtine sulfate. Le temps de mélange dépend de la quantité mise en œuvre.

30

A cette phase ainsi obtenue peuvent être ajoutés les autres ingrédients destinés à l'obtention d'une composition liquide aqueuse plus ou moins visqueuse. Elle peut se présenter sous forme de suspension ou non dont, dans les deux cas, le pH doit être ajusté pour maintenir un environnement acide dont les valeurs sont comprises entre 2,0 et 5,0.

35

A la phase aqueuse glucosamine/chondroïtine sulfate peut être additionnée une phase huileuse donnant naissance à des émulsions plus ou moins visqueuses dont le pH doit être impérativement ajusté entre 2,0 et 5,0.

De telles compositions présentent ainsi un taux de dégradation inférieur à 10% au bout de 10 mois lorsqu'elles sont stockées à 25°C et 60% d'humidité relative.

40

REVENDICATIONS

1. Compositions liquides ou pâteuses, applicables à base de glucosamine et de chondroïtine sulfate destinées à l'apport, par voie systémique (orale) ou par voies locales (topique), en éléments essentiels à la synthèse et la constitution des protéoglycanes, CARACTERISEE EN CE QUE l'association chondroïtine sulfate/glucosamine est stabilisée dans le produit fini, par addition d'acides carboxyliques avec un ratio caractérisant le nombre de moles d'acide mis en jeu pour bloquer 1 mole de glucosamine variant de 1:0,05 à 1:1,5, pour assurer le blocage de la fonction aminé de la glucosamine, conduisant à un pH du milieu compris entre 2,0 et 5,0 et à une dégradation chimique des substances actives inférieure à 10% à 25°C et 60% d'humidité relative au bout de 10 mois, pour des doses comprises entre 300 et 2400 mg pour la chondroïtine sulfate et 500 et 3000 mg pour la glucosamine.

2. Compositions liquides ou pâteuses selon la revendication 1, CARACTERISEE EN CE QUE les acides carboxyliques sont aliphatiques et aromatiques.

3. Compositions liquides ou pâteuses selon la revendication 1, CARACTERISEE EN CE QUE les acides carboxyliques possèdent au minimum une fonction acide COOH.

4. Compositions liquides ou pâteuses selon la revendication 1, CARACTERISEE EN CE QUE les acides carboxyliques utilisés sont l'acide acétique et ses dérivés, l'acide adipique, l'acide azélaïque, l'acide butyrique et ses dérivés, l'acide citramalique, l'acide citrique et ses dérivés, l'acide décanoïque, l'acide diglycolique, l'acide dodécanedioïque, l'acide trans dodécène 2 dioïque-1,12, l'acide formique, l'acide fumarique, l'acide gluconique, l'acide glutarique et ses dérivés, l'acide glycolique, l'acide glyoxylique, l'acide hexadécanedioïque, l'acide hexadiène-2,4dioïque, l'acide hexanoïque et ses dérivés, l'acide trans hexène-3-dioïque, l'acide lactique, l'acide laurique, l'acide lévulique, l'acide linoléique, l'acide linolénique, l'acide maléique, l'acide malique, l'acide malonique, l'acide mellitique et ses dérivés, l'acide méthyl-3-crotonique, l'acide méthyl-3-glutyrique, l'acide mucique, l'acide myristique, l'acide octanoïque, l'acide oenanthique, l'acide oléique, l'acide oxalique et ses dérivés, l'acide palmitique, l'acide pèlargonique, l'acide pentadécanoïque, l'acide trans-pentèneoïque, l'acide pentynique, l'acide pimélique, , l'acide pivalique, l'acide propionique,, l'acide propyl-2-valérianique, l'acide pyruvique, l'acide sébacique, l'acide sorbique, l'acide stéarique, l'acide subérique, l'acide succinique et ses dérivés, l'acide tartrique, l'acide tétradécanedioïque, l'acide tiglique, l'acide tridécanoïque, l'acide undécylénique, l'acide valérique et ses dérivés.

5. Compositions liquides ou pâteuses selon la revendication 1, CARACTERISEES EN CE QUE le pH du milieu est stabilisé entre 2,0 et 5,0 par addition de solutions tampons.

6. Compositions liquides ou pâteuses selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, CARACTERISEE EN CE Qu'elles contiennent des édulcorants et/ou des exhausteurs de goût et/ou des arômes, et/ou des colorants et/ou des conservateurs et/ou des agents de suspension, et/ou des tensioactifs et/ou des véhicules organiques et/ou des substances facilitant le passage transdermique.

7. Compositions liquides ou pâteuses selon l'une quelconque des revendications 1 à 6, CARACTERISEE EN CE Qu'elles contiennent d'autres substances actives tels que des anti-inflammatoires, des plantes médicinales ayant une action dans le domaine articulaire, des vitamines, des minéraux et des dérivés organiques soufrés.

8. Compositions liquides ou pâteuses selon l'une quelconque des revendications 1 à 7, CARACTERISEE EN CE QUE la stabilisation de ces compositions est obtenue par la solubilisation chronologique de la glucosamine, puis de l'acide carboxylique et enfin de la chondroïtine sulfate.

9. Compositions liquides ou pâteuses à base de glucosamine et de chondroïtine sulfate selon l'une quelconque des revendications 1 à 8, CARACTERISEE EN CE Qu'elles sont destinées au traitement de la dégradation du cartilage.

5 10. Compositions liquides ou pâteuses à base de glucosamine et de chondroïtine sulfate selon l'une quelconque des revendications 1 à 9, CARACTERISEE EN CE QUE les compositions dont la concentration (exprimée en masse par rapport à la masse totale) en glucosamine est comprise entre 0,10% et 15% et celle de la chondroïtine sulfate entre 0,06% et 12% sont présentées en dose unique administrée une fois par jour.

10 11. Compositions liquides ou pâteuses à base de glucosamine et de chondroïtine sulfate selon l'une quelconque des revendications 1 à 9, CARACTERISEE EN CE QUE les compositions dont la concentration (exprimée en masse par rapport à la masse totale) en glucosamine est comprise entre 2,0% à 20,0% et en chondroïtine sulfate de 1,0% à 15,0%. sont présentées en multi-doses administrées en plusieurs fois sur plusieurs jours.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/FR2008/051250

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. C08L5/08 A61K31/7008 A61K31/737

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)
C08L C08B 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)

EPO-Internal , CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, With indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	GB 2 345 247 A (SUEDEDEUTSCHE KALKSTICKSTOFF [DE]) 5 July 2000 (2000-07-05) *Formulation 4* page 2, line 32 - page 3, line 5 page 4, lines 6-16 page 5, lines 6-25 page 6, lines 13-21	1-11
X	DE 20 2005 017053 U1 (WEBER & WEBER GMBH & CO KG [DE]) 5 January 2006 (2006-01-05) examples 5-8 paragraphs [0047], [0048] paragraphs [0030], [0041], [0042] ----- -/--	1,5-11

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family 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.

"8" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

21 novembre 2008

Date of mailing of the international search report

01/12/2008

Name and mailing address of the ISA/
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Gerber, Myriam

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/FR2008/051250

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 02/13793 A (REXALL SUNDOWN INC [US]; MERGENS WILLIAM J [US]; CHANG KUEI TU [US]; H) 21 February 2002 (2002-02-21) page 18, Une 28 - page 19, line 8 table 7 -----	1, 5-11
X	WO 2004/012665 A (DREAMPAK LLC [US]) 12 February 2004 (2004-02-12) cited in the application claims 1,6,7,15-18 ♦Exemple 1 (E)* *Exemple 2 (B, D, E)* *Exemple 3(E)* *Exemple 6(C, D, E)* -----	1-11
X	US 2003/134825 A1 (BAHOSHY ROBERT [US]) 17 July 2003 (2003-07-17) cited in the application paragraph [0022]; claims 12,13 Claim 7; tables 1-3 paragraphs [0004] - [0008] -----	1-11
X	US 6 979 458 B1 (MARTIN KENNETH A [US] ET AL) 27 December 2005 (2005-12-27) cited in the application column 1, lines 6-11 column 4, line 35 - column 5, line 2 claim 1 -----	1-3,5-11
A	US 7 211 648 B2 (GHOSH PETER [AU]) 1 May 2007 (2007-05-01) example 5 column 5, lines 24-29 column 15, lines 43-48 column 10, lines 8-21 column 41, lines 45-51 claim 6 -----	1-11

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/FR2008/051250

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
GB 2345247	A	05-07-2000	DE 19859771 CI	24-08-2000
DE 202005017053	UI	05-01-2006	NONE	
wo 021 3793	A	21-02-2002	AU 731 2201 A	25-02-2002
			BR 0113305 A	15-07-2003
			CA 2354639 AI	16-02-2002
			EP 1309314 A2	14-05-2003
			JP 2004506007 T	26-02-2004
			US 20021 50617 AI	17-10-2002
			US 6358526 BI	19-03-2002
wo 2004012665	A	12-02-2004	AU 2003261 328 AI	23-02-2004
			US 2004029774 AI	12-02-2004
US 20031 34825	AI	17-07-2003	NONE	
US 6979458	BI	27-12-2005	NONE	
US 721 1648	B2	01-05-2007	wo 03062279 AI	31-07-2003
			CA 2474269 AI	31-07-2003
			JP 20055199 14 T	07-07-2005
			NZ 534760 A	31-03-2006
			US 200604085 1 AI	23-02-2006
			US 2005020500 AI	27-01-2005

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande Internationale n°

PCT/FR2008/051250

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE
INV. C08L5/08 A61K31/7008 A61K31/737

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)
C08L C08B 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)

EPO-Internal, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie*	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	GB 2 345 247 A (SUEDEUTSCHE KALKSTICKSTOFF [DE]) 5 juillet 2000 (2000-07-05) *Formulation 4* page 2, ligne 32 - page 3, ligne 5 page 4, ligne 6-16 page 5, ligne 6-25 page 6, ligne 13-21	1-11
X	DE 20 2005 017053 U1 (WEBER & WEBER GMBH & CO KG [DE]) 5 janvier 2006 (2006-01-05) exemples 5-8 alinéas [0047], [0048] alinéas [0030], [0041], [0042] -/-	1, 5-11



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



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

21 novembre 2008

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

01/12/2008

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale

Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040,
Fax: (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Gerber, Myriam

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande Internationale n°

PCT/FR2008/051250

C(suite). DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		
Catégorie*	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	WO 02/13793 A (REXALL SUNDOWN INC [US]; MERGENS WILLIAM J [US]; CHANG KUEI TU [US]; H) 21 février 2002 (2002-02-21) page 18, ligne 28 - page 19, ligne 8 tableau 7 -----	1, 5-11
X	WO 2004/012665 A (DREAMPAK LLC [US]) 12 février 2004 (2004-02-12) cité dans la demande revendications 1,6,7,15-18 *Exemple 1 (E)* ★Exemple 2 (B, D, E)* *Exemple 3(E)* *Exemple 6(C, D, E)* -----	1-11
X	US 2003/134825 A1 (BAH0SHY ROBERT [US]) 17 juillet 2003 (2003-07-17) cité dans la demande alinéa [0022]; revendications 12,13 revendication 7; tableaux 1-3 alinéas [0004] - [0008] -----	1-11
X	US 6 979 458 B1 (MARTIN KENNETH A [US] ET AL) 27 décembre 2005 (2005-12-27) cité dans la demande colonne 1, ligne 6-11 colonne 4, ligne 35 - colonne 5, ligne 2 revendication 1 -----	1-3, 5-11
A	US 7 211 648 B2 (GHOSH PETER [AU]) 1 mai 2007 (2007-05-01) exemple 5 colonne 5, ligne 24-29 colonne 15, ligne 43-48 colonne 10, ligne 8-21 colonne 41, ligne 45-51 revendication 6 -----	1-11

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Demande internationale n°

PCT/FR2008/051250

Document brevet cité au rapport de recherche		Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
GB 2345247	A	05-07-2000	DE 19859771 CI	24-08-2000
DE 202005017053	UI	05-01-2006	AUCUN	
wo 021 3793	A	21-02-2002	AU 731 2201 A	25-02-2002
			BR 0113305 A	15-07-2003
			CA 2354639 AI	16-02-2002
			EP 1309314 A2	14-05-2003
			JP 2004506007 T	26-02-2004
			US 2002150617 AI	17-10-2002
			US 6358526 BI	19-03-2002
wo 2004012665	A	12-02-2004	AU 2003261 328 AI	23-02-2004
			US 2004029774 AI	12-02-2004
US 2003134825	AI	17-07-2003	AUCUN	
US 6979458	BI	27-12-2005	AUCUN	
US 721 1648	B2	01-05-2007	wo 03062279 AI	31-07-2003
			CA 2474269 AI	31-07-2003
			JP 2005519914 T	07-07-2005
			NZ 534760 A	31-03-2006
			US 2006040851 AI	23-02-2006
			US 2005020500 AI	27-01-2005