



CONFÉDÉRATION SUISSE
INSTITUT FÉDÉRAL DE LA PROPRIÉTÉ INTELLECTUELLE

(11) **CH** **712 776 A2**

Demande de brevet pour la Suisse et le Liechtenstein

Traité sur les brevets, du 22 décembre 1978, entre la Suisse et le Liechtenstein

(51) Int. Cl.: **A61K 35/618** (2015.01)
A61K 31/726 (2006.01)
A23L 33/10 (2016.01)
A61P 29/00 (2006.01)

(12) **DEMANDE DE BREVET**

(21) Numéro de la demande: 00992/16

(71) Requérant:
Omnicom Group Holding AG, Weissbadstrasse 14
9050 Appenzell (CH)

(22) Date de dépôt: 28.07.2016

(72) Inventeur(s):
Edwige Leclère, 2023 Gorgier (CH)

(43) Demande publiée: 31.01.2018

(74) Mandataire:
LegSys, rue de la Dîme 78
2000 Neuchâtel (CH)

(54) **Composition comprenant des antioxydants, des glycosaminoglycanes et de l'extrait de pernacaniculus et ses utilisations.**

(57) Cette invention traite de l'utilisation d'au moins un antioxydant et d'un glycosaminoglycane (GAG) en combinaison avec au moins un composant dérivé de Perna Canaliculus pour la fabrication d'une préparation utilisée pour le maintien, la régénération et la réparation des tissus conjonctifs chez les animaux et les humains.

Description

Historique de l'invention

[0001] L'un des principaux problèmes de santé que les médecins ainsi que les vétérinaires rencontrent de plus en plus fréquemment sont les inflammations chroniques des tissus conjonctifs et des articulations. Les tissus conjonctifs des animaux et des humains comme par exemple les articulations, les tendons et les ligaments sont sujets à une dégénération généralement causée par un stress excessif, des travaux répétitifs, ce qui peut conduire à des maladies comme l'arthrose. Cette maladie chronique est caractérisée par une dégénérescence et une perte du cartilage dans certaines articulations, ce qui engendre de sérieux dommages sur les os et une surcroissance de l'os engendrant des déformations sur les membres touchés.

[0002] Ses changements apportent des douleurs articulaires et des inflammations, accompagnées par des raideurs et une perte de mobilité. Certaines maladies auto immunes comme la polyarthrite rhumatoïde (PR), peuvent, elles aussi, conduire à la destruction des tissus conjonctifs. La prévention et le traitement de ses maladies est un défi à cause du nombre de facteur qui affecte les maladies articulaires, ainsi que la difficulté à atteindre les zones de la dégénération.

[0003] Aujourd'hui la plupart des traitements thérapeutiques proposés ont pour seul but de réduire les symptômes (douleurs, inflammations, réduction de la mobilité), plutôt que de s'occuper de la cause fondamentale de la maladie. Aujourd'hui les traitements pharmaceutiques de l'arthrose apportent une réduction partielle de la douleur et de l'inflammation.

[0004] Les médicaments comme les corticoïdes ou les médicaments non -stéroïdien à visés anti inflammatoire, comme l'ibuprofène et diclofénac, sont fréquemment combiné avec des mesures non pharmacologiques. Comme la perte de poids et les exercices aquatiques. Ses produits donnent des résultats rapides en termes de soulagements des douleurs mais ont beaucoup d'effets secondaires sur le long terme (problèmes gastrique, saignement intestinaux, infarctus du myocarde pour les AINS et la prise de poids, trouble du sommeil, douleurs stomacal, augmentation des risques d'infections et induit des changements métaboliques) et interfèrent et bloquent les mécanismes naturels du corps à reconstruire naturellement des articulations saines.

[0005] Les espèces réactives à l'oxygène et les radicaux libres sont associées dans un processus d'inflammation via de nombreuses voies. Pendant l'inflammation, l'oxydation endommage l'ADN, les protéines et les lipides. Dans la PR, les espèces réactives à l'oxygène endommagent le cartilage ainsi que la matrice extracellulaire et inhibent la production de collagène et la synthèse des protéoglycanes. Un des domaines encore peu étudiés est l'impact des radicaux libres sur les maladies articulaires. Ils jouent un rôle non négligeable dans les réactions pathogènes de l'arthrose. Les antioxydants ont pour propriétés d'empêcher l'oxydation des autres molécules par des réactions directes ou via des systèmes plus complexes. Ils jouent un rôle important dans la balance des états oxydés et contrôle l'inflammation.

[0006] Les glycosaminoglycanes comme la chondroïtine et la glucosamine ou autre sorte de sels, sont des sucres aminés présents dans les articulations, les tissus conjonctifs, la membrane basale, la muqueuse membranaire et les fluides synoviaux. L'un de leurs rôles est d'augmenter la lubrification des articulations et d'augmenter les niveaux d'eau à l'intérieur du cartilage. Une déficience ou accélération de la destruction de ses piliers peut entraîner une baisse de la synthèse de ces macromolécules durant les périodes de stress ou suite à un trauma.

[0007] Perna canaliculus (Moules d'orles verte), est un mollusque consommable, que l'on trouve communément sur les côtes néozélandaises. Ce type de moules a longtemps été utilisé dans les traitements de l'arthrite depuis le milieu des années soixante-dix à cause de ses nombreuses propriétés thérapeutiques pour réduire les symptômes de l'arthrite aussi bien sur les humains que sur les animaux. Des études expérimentales ont donné des résultats divers mais indiquent toutes dans l'ensemble que certains éléments dans la moule sont potentiellement efficaces pour réduire l'inflammation et les douleurs dues aux problèmes arthritiques.

Présentation détaillée de l'invention et son exécution

[0008] Conformément à cette invention, il a été découvert que les antioxydants et les GAG en combinaison avec au moins l'un des composants de la Perna Caniculus (référéncée à la présente comme Extrait de Perna Canaliculus (EPC), est étonnamment d'une grande aide pour la régénération et la réparation des tissus articulaires, aussi bien pour l'animal que pour l'être humain. Ils assurent en particulier un maintien et un support des articulations et des tissus conjonctifs sujets au stress, préviennent de l'usure naturelle et font face aux processus de maladie résultant des états inflammatoires, aux maladies auto-immunes et aux maladies des tissus conjonctifs et articulaires. Les effets de la synergie observée ci-dessus dans les traitements des maladies articulaire sont envisagés.

[0009] Cette synergie module les systèmes de réponses immunitaires et inflammatoires et encourage la régénération des constituants qui affectent les articulations et les tissus. L'un des objectifs de cette invention est d'apporter une protection et une réparation des tissus conjonctifs des animaux ainsi que des humains. Le traitement tel qu'il est expliqué ici concerne le traitement thérapeutique des composés de l'invention pour la prévention, l'amélioration ou le traitement de la maladie.

[0010] Le traitement des animaux (et plus spécifiquement les animaux vertébrés et les mammifères comme les chiens, les chats, les chevaux, les vaches, les cochons ainsi que les animaux de compagnie et de ferme) et des humains a été envisagé.

[0011] Les tissus conjonctifs tels que mentionnés ici ne se limitent pas aux articulations, tendons du cartilage, ligaments, liquide synovial, collagène et protéoglycanes.

[0012] Les états qui peuvent être traités conformément à la présente invention incluent, par exemple, les états du tissu conjonctif ou les états inflammatoires éventuels ou déjà existants des articulations. Ces états inflammatoires incluent, entre autres, les maladies systémiques auto-immunes comme le lupus érythémateux, l'arthrite rhumatoïde, la myasthénie grave, la maladie de Grave, la thyroïdite de Hashimoto, la maladie de Crohn, les anémies hémolytiques auto-immunes, le diabète sucré insulino-dépendant, la glomérulonéphrite et la fièvre rhumatismale.

D'autres maladies peuvent être traitées grâce à la présente invention. Il y a par exemple les conditions arthritiques comme l'ostéoarthrite et l'arthrite goutteuse, ou encore les maladies de type inflammatoire comme la conjonctivite, la dermatite, la bronchite ou la rhinite, généralement amenées par des allergies, des infections, des microorganismes, des traumatismes ou des agents physiques ou chimiques. L'ostéo-arthrite comme stipulée ci-dessus se réfère à la fois à la première forme ainsi que la deuxième forme observée de cette maladie. La première forme de la maladie est liée à un traumatisme ou une maladie des articulations et est associée à une altération de la structure particulière des articulations. Le deuxième type d'ostéo-arthrite est beaucoup plus commun que la première forme.

Elle peut être due à un traumatisme, comme une fracture ou une entorse, mais aussi par une réponse inflammatoire et/ou métabolique, endocrinienne ou provoquée par des médicaments.

[0013] Additionnellement, le traitement inflammatoire de l'asthme est aussi envisagé. L'un des aspects de cette invention est une composition qui comprend une combinaison d'antioxydants, de GAG ou de leurs sels et de la *Perna canaliculus*. L'extrait de *Perna canaliculus* est un composant thérapeutique actif dérivé de la chair de la moule ou de l'un de ses organes, à conditions que son utilisation soit possible dans les préparations de compléments alimentaires ou les préparations pharmaceutiques. Cette invention comprend des composants non raffinés de la moule, comme la moule entière ou d'autres extraits actifs à buts thérapeutiques. Comme stipulé précédemment, un extrait actif à but thérapeutique en accord avec cette invention est utilisé pour réduire les états inflammatoires et a des effets immunomodulateurs chez les animaux et les humains.

[0014] Par exemple plusieurs études très connues effectuées sur des animaux souffrant d'arthrite ont été utilisées pour déterminer l'effet thérapeutique de la PCE. Ces études incluent, entre autres, l'arthrite induite par une déficience en collagène chez les rats et les souris, l'œdème inflammatoire chez les rats décrit par Miller et al., 1980, *New Zealand Medical Journal* 92:667, et l'arthrite chez les rats et les souris par l'injection d'adjuvants préparés à partir de *Mycobacterium* de tuberculose séchée comme décrit dans Whitehouse, et al., 1997, *Inflammopharmacology* 5:237-246.

[0015] L'activité thérapeutique de la PCE peut aussi être démontrée en retenant que l'extrait de PCE peut réduire les anticorps anti-nucléaires, en particulier les anticorps anti-SSDNA ou les anticorps anti-ADN-ADN chez les humains avec le SLE ou chez les souris comme dans l'étude décrite dans U.S. Patent Application Série No. 09/316,001 (Kendall and Lawson).

[0016] La préparation à base de PCE peut être une préparation de moules entières qui ont été lyophilisées et moulées, disponible à Aroma NZ Ltd, Christchurch, New Zealand, ou de la PCE qui provient des laboratoires Essex Junction, Vermont. En addition à cela, des extraits actifs à but thérapeutique de la *Perna Canaliculus* peuvent aussi être utilisés. De tels extraits thérapeutiques actifs ont été décrits comme suit: Macrides and Kalafatis, PCT/AU95/00485, WO 96/05164 (a purified lipid extract); Whitehouse et al., 1997, *Inflammopharmacology* 5:237-246 (a purified lipid extract); Kosuge and Sugiyama, U.S. Patent No. 4,801,453 (stabilized mussel extract); Couch et al., 1982, *The New Zealand Medical Journal* 95:803 (a protein fraction); Miller et al., 1993, *Agents Actions* 38:139 (an aqueous fraction).

[0017] Les GAG peuvent être associés avec de la Glucosamine ou un sel pharmacologique acceptable, tels que le sulfate de glucosamine ou la chondroïtine. Les ingrédients à but anti-oxydant peuvent venir d'une association de vitamines C et E, ou d'un sel pharmacologique acceptable comme les sels de cuivres (sous la forme de citrate ou de gluconate), un sel de zinc pharmacologiquement acceptable comme le citrate de zinc ou le gluconate et un sel de sélénium pharmacologiquement acceptable comme la sélénométhionine. Une composition qui contient des antioxydants, de la glucosamine, de la chondroïtine et de la PCE peut être formulée en tant que préparation pharmaceutique ou en tant que complément alimentaire utilisant des techniques connues dans le métier. La formulation est préparée pour une administration orale.

[0018] Un autre aspect de cette invention est l'utilisation d'une combinaison d'un composant antioxydant, d'un composant GAG et d'au moins un composant de PCE pour la fabrication d'un remède qui vise à traiter des conditions potentielles ou existantes du tissu articulaire ou conjonctif ou des conditions inflammatoires. Les composants antioxydants, GAG et PCE peuvent être administrés par la même voie ou ils peuvent être administrés via différentes voies. Par exemple, les antioxydants, GAG et PCE peuvent tous être administrés par voie orale, soit simultanément, soit à des moments différents. Une des voies les plus préférables pour l'administration de PCE, en particulier de la moule entière, est par voie orale. L'une des meilleures voies pour l'administration de GAG est également par l'administration orale. Les antioxydants, GAG et PCE peuvent aussi être administrés par injection intramusculaire, injection intra-péritonéale, administration parentérale, etc.

[0019] L'antioxydant, le GAG et le PCE utilisés dans cette invention peuvent être utilisés en mélange avec des excipients conventionnels, c'est-à-dire des substances de supports organiques ou inorganiques pharmaceutiquement acceptables, appropriées pour une application parentérale, entérale et par voie orale, qui ne modifient pas délibérément les composés

actifs. Des supports pharmaceutiquement acceptables appropriés comprennent, mais sans s'y limiter, l'eau, les solutions salines, les alcools, la gomme arabique, les huiles végétales, les alcools benzyliques, les polyéthylèneglycols, la gélatine, les hydrates de carbones tels que le lactose, l'amylose ou l'amidon, l'ester, le stéarate de magnésium, le talc, l'acide silicique, la paraffine visqueuse, l'huile de parfum, monoglycérides et diglycérides d'acides gras, les esters d'acides gras de pentaérythritol, hydroxy méthyl cellulose, polyvinylpyrrolidone, etc. Les préparations pharmaceutiques peuvent être stérilisées et, si -désiré, mixées avec des agents auxiliaires comme par exemples des lubrifiants, des émulsifiants, des sels qui influencent la pression osmotique, les tampons, les agents colorants, les agents aromatisants et/ou les substances aromatiques ou similaires qui ne nuisent pas aux composés actifs. D'autres supports pharmaceutiquement acceptables comprennent des solutions aqueuses, des excipients non toxiques, y compris des sels, des conservateurs, des tampons et analogues comme décrit par exemple dans Remington's Pharmaceutical.

[0020] Les compositions pharmaceutiques sont de préférence préparées et à administrer dans des unités de dose. Les unités de dose solide sont des comprimés, des poudres, des gélules, des formes granulées et des suppositoires. Pour le traitement d'un sujet, selon l'activité du composé, les modes d'administration, la nature et la gravité du trouble, l'âge et le poids corporel du patient, différentes doses quotidiennes sont nécessaires. Dans certaines circonstances, cependant, des doses quotidiennes plus ou moins élevées peuvent être appropriées. La dose journalière moyenne des composés de la présente invention est typiquement la suivante: pour la vitamine E, la dose journalière moyenne est généralement d'environ 0,1 à 1 mg/kg/jour, plus préféablement d'environ 0,3 à 0,6 mg/kg/jour, plus préféablement environ 0,4 à 0,5 mg/kg/jour; Pour la vitamine C, la dose journalière moyenne est généralement d'environ 1 à 40 mg/kg/jour, plus préféablement d'environ 5 à 20 mg/kg/jour, plus préféablement d'environ 8 à 13 mg/kg/jour; Pour le cuivre, la dose quotidienne moyenne est généralement d'environ 0,001 à 0,125 mg/kg/jour, plus préféablement d'environ 0,005 à 0,02 mg/kg/jour, plus préféablement d'environ 0,008 à 0,013 mg/kg/jour; Pour le zinc, la dose quotidienne moyenne est généralement d'environ 0,05 à 0,5 mg/kg/jour, plus préféablement d'environ 0,06 à 0,2 mg/kg/jour, plus préféablement d'environ 0,07 à 0,15 mg/kg/jour; Pour le sélénium, la dose quotidienne moyenne est généralement d'environ 0,001 à 5 µg/kg/jour, plus préféablement d'environ 0,1 à 2 µg/kg/jour, plus préféablement d'environ 0,5 à 1 µg/kg/jour; Pour la chondroïtine, la dose quotidienne moyenne est généralement d'environ 1 à environ 400 mg/kg/jour, de préférence d'environ 10 à environ 90 mg/kg/jour, plus préféablement d'environ 20 à environ 40 mg/kg/jour; Pour la glucosamine ou le sulfate de glucosamine, la dose quotidienne moyenne est généralement d'environ 1 à environ 400 mg/kg/jour, de préférence d'environ 10 à environ 90 mg/kg/jour, plus préféablement d'environ 20 à Environ 40 mg/kg/jour; Pour PCE, lorsque la PCE comprend de la moule entière moulue, la dose quotidienne moyenne est généralement d'environ 1 à environ 500 mg/kg/jour, de préférence d'environ 10 à environ 120 mg/kg/jour, plus préféablement d'environ 20 à environ 60 mg/kg/journée. Pour les composants de la PCE autres que la moule entière, la dose quotidienne moyenne peut varier mais peut être facilement déterminée par un expert. Le dosage quotidien peut être administré en une seule dose par jour ou en plusieurs doses fractionnées par jour. Le dosage quotidien peut également être administré sur une base non quotidienne, comme par exemple, chaque deuxième ou troisième jour, à condition qu'une dose journalière moyenne soit comme décrite ci-dessus soit obtenue. L'administration thérapeutique de la glucosamine est écrite dans les brevets US suivants:

[0021] La combinaison d'antioxydant, de GAG et de PCE peut être administrée simultanément ou alternativement avec d'autres traitements thérapeutiques classiquement utilisés pour traiter les maladies indiquées. Par exemple, pour le traitement du lupus érythémateux disséminé, la polyarthrite rhumatoïde et l'arthrose. Les antioxydants, GAG et PCE peuvent être administrés conjointement avec des agents anti-inflammatoires, y compris les agents corticostéroïdes tels que, par exemple, la prednisone ou la méthyprednisolone et les non stéroïdiens. Des agents anti-inflammatoires tels que, par exemple, les salicylates, le diclofénac, le kétoprofène, le piroxicam et le célécoxib. Pour le traitement du lupus érythémateux disséminé, par exemple, les composés de cette invention peuvent également être administrés conjointement avec des médicaments antipaludiques, y compris, par exemple, l'hydroxychloroquine ou en conjonction avec des chimiothérapies cytotoxiques, y compris, par exemple, l'azathioprine et le cyclophosphamide.

Un autre aspect de cette invention est un kit contenant une combinaison de formulations anti oxydantes, des GAG et de la PCE. Le kit peut contenir les trois composants dans des formulations séparées ou l'un des composants combinés dans une formulation unique. Par exemple, un kit peut contenir une formulation de PCE et une formulation comprenant à la fois antioxydant ou glucosamine. Les composants du kit peuvent également être combinés avec d'autres excipients ou agents thérapeutiques. Un kit fournirait généralement une dose journalière moyenne d'antioxydant, de GAG ou de PCE comme décrit ci-dessus.

[0022] L'un des autres aspects de cette invention est la combinaison Perna canaliculus/GAG/antioxydants soit utilisée conjointement avec la supplémentation en manganèse. Le manganèse est un cofacteur essentiel dans la production de cartilage et la supplémentation en manganèse peut améliorer l'efficacité de la combinaison inventée, tout en protégeant la carence en manganèse.

Sans autre élaboration, on pense que les spécialistes chimistes en utilisant la description précédente, peuvent utiliser la présente invention dans sa plus grande mesure. Les modes de réalisation spécifiques qui sont recommandés, doivent donc être interprétés comme étant simplement illustratifs et non limitatifs du reste de la description.

Revendications

1. Utilisation d'un composant antioxydant, d'un composant glycosaminoglycane et d'au moins un composant Perna canaliculus pour la fabrication d'une préparation pour le traitement d'une maladie inflammatoire.
2. Utilisation selon la revendication 1, dans laquelle la maladie inflammatoire est une maladie auto-immune.
3. Utilisation d'un composant antioxydant, d'un composant glycosaminoglycane et d'au moins un composant de Perna canaliculus pour la fabrication d'une préparation pour le traitement d'un tissu existant ou du tissu conjonctif.
4. Utilisation selon la revendication 3, dans laquelle l'état du tissu conjonctif est causé par l'arthrose ou la polyarthrite rhumatoïde.
5. Composition comprenant un composant antioxydant, un composant de glycosaminoglycane et au moins un composant de Perna canaliculus.
6. Composition selon la revendication 5, qui convient pour l'utilisation en tant que complément alimentaire.
7. Ensemble de préparations comprenant une formulation d'antioxydant, une formulation de glycosaminoglycane et une formulation de Perna canaliculus, dans laquelle la formulation de Perna canaliculus comprend au moins un composant de Perna canaliculus.
8. Ensemble de préparation selon la revendication 7, dans lequel la formulation d'antioxydants, de glycosaminoglycane et de Perna canaliculus sont appropriés pour être utilisés comme compléments alimentaires par administration orale.
9. Utilisation selon les revendications 1 ou 3 ou 5 ou 7, comprenant en outre du manganèse.
10. Utilisation selon les revendications 1 ou 3, dans laquelle le médicament ou le complément alimentaire est utilisé pour une administration à un mammifère humain ou non humain.