(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(19) Organisation Mondiale de la Propriété Intellectuelle
Bureau international

(43) Date de la publication internationale
9 décembre 2004 (09.12.2004)

PCT

(10) Numéro de publication internationale
WO 2004/105778 A1

(51) Classification internationale des brevets[7] :
A61K 33/06, 33/08, 33/14

(21) Numéro de la demande internationale :
PCT/FR2004/001305

(22) Date de dépôt international : 26 mai 2004 (26.05.2004)

(25) Langue de dépôt : français

(26) Langue de publication : français

(30) Données relatives à la priorité :
03.06411 27 mai 2003 (27.05.2003) FR

(71) Déposant et
(72) Inventeur : JOANNY MENVIELLE-BOURG, Fabienne [FR/FR]; 48, rue Boissière, F-75116 Paris (FR).

(74) Mandataire : CLISCI, Serge; S.A. Fedit-Loriot & Autres, Conseil en Propriété Industrielle, 38, avenue Hoche, F-75008 Paris (FR).

(81) États désignés *(sauf indication contraire, pour tout titre de protection nationale disponible)* : AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, 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), eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), européen (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, 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*
— *avant l'expiration du délai prévu pour la modification des revendications, sera republiée si des modifications sont reçues*

En ce qui concerne les codes à deux lettres et autres abréviations, se référer aux "Notes explicatives relatives aux codes et abréviations" figurant au début de chaque numéro ordinaire de la Gazette du PCT.

(54) **Title:** COMBINATION CONSISTING OF A MAGNESIUM PREPARATION HAVING A PROLONGED RELEASE AND OF ANOTHER ACTIVE SUBSTANCE, AND USE THEREOF IN THE FIELDS OF COSMETICS, THERAPEUTICS AND/OR NUTRITION

(54) **Titre :** COMBINAISON D'UNE PREPARATION DE MAGNESIUM A LIBERATION PROLONGEE ET D'UNE AUTRE SUBSTANCE ACTIVE, UTILISATION DANS LE DOMAINE COSMETIQUE, THERAPEUTIQUE ET/OU NUTRITIONEL

(57) **Abstract:** The invention relates to a combination that is useful in the fields of cosmetics, therapeutics and/or nutrition for reducing, in particular, stress. This combination is characterized in that it consists of: (a) a preparation (I) having a prolonged release comprising, in conjunction with a physiologically acceptable excipient, a mixture consisting of: (A) magnesium originating from a magnesium source comprised of MgO, $MgCl_2$ and hydrates of formula $MgCl_2.nH_2O$ in which n is an integer or fractional number greater than 0 or equal to 6; (B) at least one substance selected among: (B1) a hydrophilic polymer, which is derived from cellulose, and/or; a hydrophobic substance of the family of fatty acid esters and mixtures thereof, and consisting of; (C) an inert substance serving as a diluent, particularly lactose, and; (ß) an active substance (Z) that, in particular, is selected among plant, yeast, and algae extracts, as well as among hormones, proteins, peptides, amino acids, unsaturated fatty acids and mixtures thereof.

(57) **Abrégé :** La présente invention concerne une combinaison utile en cosmétique, en thérapeutique et/ou dans le domaine de la nutrition, pour agir notamment contre le stress, caractérisée en ce qu'elle consiste en (α) une préparation (I) à libération prolongée comprenant, en association avec un excipient physiologiquement acceptable un mélange : (A) de magnésium provenant d'une source de magnésium constituée en MgO, $MgCl_2$ et les hydrates de formule $MgCl_2.nH_2O$ où n est un nombre entier ou fractionnaire supérieur à 0 ou égal à 6, (B) d'au moins une substance choisie parmi (B1) un polymère hydrophile, qui est un dérivé de cellulose, et/ou (B2) une substance hydrophobe faisant partie de la famille des esters d'acide gras et leurs mélanges, et (C) d'une charge inerte intervenant en tant que diluant, notamment le lactose ; et (β) une substance active (Z), qui est notamment choisie parmi les extraits de plante, de levure, d'algue, les hormones, les protéines, les peptides, les aminoacides, les acides insaturés et leurs mélanges.

WO 2004/105778 A1

Combinaison d'une préparation de magnésium à libération prolongée et d'une autre substance active, utilisation dans le domaine cosmétique, thérapeutique et/ou nutritionnel

Domaine de l'invention

La présente invention a trait à une nouvelle combinaison mettant en œuvre une préparation (I) à base de Mg à libération prolongée (i.e. « Mg retard »), d'une part, et au moins une substance active (Z) définie ci-après, d'autre part, ladite combinaison étant utile dans le domaine cosmétique, thérapeutique et/ou nutritionnel. Cette nouvelle combinaison est particulièrement intéressante en cosmétique et dermopharmacie vis-à-vis des états de stress, et dans le domaine de la nutrition en tant que complément nutritionnel. Cette combinaison I+Z peut être formulée soit sous un même conditionnement, soit sous des conditionnements distincts ou séparés dans le cadre d'un polytraitement médicamenteux, nutritionnel et/ou cosmétique.

Art antérieur

L'art antérieur le plus proche est constitué par le brevet européen délivré EP 0542979 B. Ce brevet vise une composition thérapeutique utile vis-à-vis des carences magnésiques et destinée à assurer la libération du magnésium, qu'elle contient, de façon lente et continue sous forme de Mg^{2+} assimilable au niveau entéral afin de compléter jusqu'à au moins 6mg/kg l'apport quotidien en magnésium chez l'homme, ladite composition étant caractérisée en ce qu'elle comporte un mélange comprenant, en association avec un excipient physiologiquement acceptable,

(a) 4 à 14 parties en poids de magnésium provenant d'une source constituée par MgO, $MgCl_2$ et les hydrates de chlorure de magnésium de formule $MgCl_2.n(H_2O)$ où n est un nombre entier ou fractionnaire supérieur à 0 et inférieur ou égal à 6,

(b) 6 à 13 parties en poids d'un polymère hydrophile , quand la source de Mg est MgO, ou 10 à 30 parties en poids d'une substance hydrophobe choisie parmi l'ensemble constitué par les polymères hydrophobes physiologiquement acceptables , les esters d'acide gras et leurs mélanges, quand la source de Mg est différente de MgO, et

(c) 6 à 16 parties en poids d'une charge inerte intervenant en tant que diluant solide et notamment choisie parmi l'ensemble constitué par le lactose, les phosphates de métaux alcalins et alcalino-terreux et leurs mélanges,

la teneur en Mg dans ledit mélange étant comprise entre 5 et 60 % en poids par rapport au poids dudit mélange."

La solution technique fournie par le brevet EP 0542979 B est certes très efficace. Cependant on constate que (i) l'utilisation par voie orale dans un même noyau d'un polymère hydrophobe (tel que le PVC) et $MgCl_2.n(H_2O)$ et (ii) celle d'un polymère hydrophile (tel que la PVP) et MgO, soulèvent des difficultés eu égard aux réglementations de certains états membres de l'Union Européenne.

Pour pallier ces difficultés, l'on se propose de fournir une nouvelle solution technique, qui se distingue de l'enseignement du brevet antérieur par la suppression des PVC et PVP, d'une part, et surtout la combinaison de la composition de Mg à libération prolongée avec au moins une autre substance active (Z), d'autre part.

On a en effet trouvé de façon surprenante qu'une telle combinaison présente une synergie par rapport au magnésium [fourni sous la forme précitée de Mg0, $MgCl_2$ ou $MgCl_2.n(H_20)$] et à Z, quand la préparation I et la substance Z sont administrées séparément ou sous un même conditionnement.

Objet de l'invention

Selon un premier aspect de l'invention, l'on fournit une nouvelle combinaison vis-à-vis des carences en magnésium, qui est utile notamment

(i) en thérapeutique, en tant que médicament,

(ii) en cosmétique, et/ou

(iii) dans le domaine de la nutrition, en tant que complément nutritionnel.

Plus précisément, on préconise selon l'invention une nouvelle combinaison utile en cosmétique, en thérapeutique et/ou dans le domaine de la nutrition, pour agir notamment contre les états de stress, caractérisée en ce qu'elle consiste en

(α) une préparation (I) de magnésium à libération prolongée comprenant, en association avec un excipient physiologiquement acceptable, un mélange :

(A) de magnésium provenant d'une source de magnésium constituée par MgO, $MgCl_2$ et les hydrates de formule $MgCl_2.nH_2O$ où n est un nombre entier ou fractionnaire supérieur à 0 ou égal à 6,

(B) d'au moins une substance choisie parmi B1, B2 ou une de leurs associations :

(B1) un polymère hydrophile, qui est un dérivé de cellulose, et/ou

(B2) une substance hydrophobe faisant partie de la famille des esters d'acide gras avec des polyols, et

(C) d'une charge inerte intervenant en tant que diluant, notamment le lactose,

la teneur en magnésium étant comprise entre 1 et 60 %, en poids par rapport au poids dudit mélange A + B + C ; et,

(β) une substance active (Z), qui est choisie parmi l'ensemble constitué par :

- les extraits naturels de plante,
- les levures et les extraits de levure,
- les extraits d'algue,

- les hormones,
- les protéines, notamment les enzymes,
- les peptides,
- les aminoacides,
- les acides gras insaturés, et
- leurs mélanges.

Selon l'invention, on préconise également l'utilisation de la présente combinaison pour compléter l'apport quotidien en magnésium, dans le domaine cosmétique, dans le domaine dermatothérapeutique et/ou dans le domaine de la nutrition.

On préconise également l'utilisation de la préparation (I) et de ladite substance (Z), pour l'obtention d'un médicament destiné au traitement des carences en magnésium.

Description détaillée de l'invention

De façon avantageuse, ledit mélange de A, B et C forme un noyau à libération prolongée qui est susceptible d'être logé à l'intérieur d'un enrobage gastrorésistant du type pelliculage.

Le polymère hydrophile B1 est avantageusement choisi parmi des polymères cellulosiques dérivés de la cellulose : notamment la carboxy-méthylcellulose, l'hydroxypropylcellulose, l'hydroxypropylméthylcellulose et leurs mélanges.

La substance hydrophobe B2 est avantageusement un ester d'acide gras, où ledit acide gras est en C_8-C_{24} et le reste du composant alcool comporte au moins un reste polyol (tel que glycérol et/ou polyéthylèneglycol). Ladite substance B2 peut être un mélange d'esters d'acides gras. En particulier, la substance hydrophobe peut être le palmitate de glycérol et/ou le béhénate de glycérol.

La charge inerte (C) est avantageusement le lactose (de préférence le lactose anhydre).

Le mélange A + B + C peut contenir d'autres additifs usuels dans l'art de la galénique, notamment de la silice (silice colloïdale) et/ou un lubrifiant. La teneur en magnésium dans ledit mélange A + B + C sera comprise entre 1 et 60% en poids.

L'enrobage gastrorésistant est, comme indiqué plus haut, avantageusement un pelliculage. Il est plus particulièrement formé de monoglycérides acétylés et de gomme laque ou encore d'acétophtalate de cellulose, d'un mélange acétophtalate de cellulose/polyéthylèneglycol, d'un mélange acétophtalate de cellulose/phtalate d'alkyle en C_1-C_5, d'un mélange acétophtalate de cellulose/polyéthylèneglycol/phtalate d'alkyle en C_1-C_5.

De façon pratique, dans ladite préparation (I) :

le rapport pondéral B/A sera compris entre 0,8/1 et 8,2/1 (de préférence entre 1,2/1 et 4,8/1),

le rapport pondéral C/A sera compris entre 0,4/1 et 4/1 (de préférence entre 0,5/1 et 2,3/1), et

la quantité de Mg par unité galénique, notamment sous la forme d'un comprimé, variera entre 10 mg/unité galénique à 250 mg/unité galénique, les dosages préférés en Mg étant de 30 mg/unité galénique, 50 mg/unité galénique ou 100 mg/unité galénique.

De façon avantageuse, la teneur en Mg dans ladite préparation I se situera entre 1 et 60 % en poids par rapport au poids de ladite préparation I.

La préparation I et chaque formulation contenant Z peuvent être administrées séparément (i. e. sous des conditionnements distincts) dans le cadre d'une polythérapie ou d'un polytraitement, en particulier par voie interne (*per os*) pour les deux ou bien par voie interne (*per os*) pour I et par voie externe (topique) pour une composition contenant Z. En variante, on peut

prévoir une administration d'un seul produit *per os* constitué de I + Z (i. e. un seul conditionnement), la ou les substances actives Z étant alors incorporées :

(i) dans le noyau contenant A, B et C,

(ii) dans l'enveloppe de l'enrobage gastrorésistant de ladite préparation (I),

(iii) dans une couche non gastrorésistante entourant le noyau contenant A, B et C, ou

(iv) dans une couche entourant ledit enrobage gastrorésistant.

Dans le cas d'une administration sous un seul conditionnement, la substance Z peut être ajoutée à la source de magnésium ou est susceptible de remplacer une portion du magnésium fourni par ladite source.

Il est intéressant de pouvoir disposer d'une couche non gastrorésistante autour de la préparation I ou autour de l'enveloppe gastroresistante, quand on a besoin de libérer rapidement une substance Z qu'elle contient.

Parmi les substances Z, qui conviennent, on peut notamment mentionner des extraits de plantes, par exemple un extrait d'aubépine, un extrait de valériane, un extrait de mélisse, un extrait de thym maritime, un extrait d'écorce de pin maritime, un extrait d'aubier de tilleul, un extrait de céréale (notamment un hydrolysat de protéines de blé et/ou de riz), un extrait de soja ou un de leurs mélanges. On peut aussi citer parmi les substances Z un extrait de fruit (notamment un extrait de pomme, un extrait de melon, un extrait de papaye, un extrait d'ananas), une levure, un extrait de levure, un extrait d'algue ou un de leurs mélanges.

La substance Z peut être également être choisie parmi l'ensemble constitué par les hormones, les protéines, les peptides, les aminoacides ou un de leurs mélanges.

D'un point de vue pratique, parmi les extraits de plante on fera appel aux extraits dits officinaux qui sont préparés conformément à la pharmacopée. Pour les extraits de céréales (telles que le blé et le riz) et de soja, on pourra utiliser selon l'invention des hydrolysats de protéines végétales ; par exemple

l'hydrolysat de gluten de blé ou l'hydrolysat de protéine de riz, qui contiennent chacun des peptides et des aminoacides.

On recommande également des extraits de fruit, par exemple l'extrait de papaye éventuellement fermenté, l'extrait officinal d'ananas, qui est riche en bromélaine, et l'extrait de melon, qui est riche en superoxyde dismutase (SOD).

Les acides gras insaturés utiles selon l'invention sont en C_{12}-C_{24}. Conviennent notamment l'acide oléique, l'acide linoléique, l'acide linolénique, un acide ω^3, un acide ω^6 ou l'un de leurs mélanges. On recommande plus particulièrement l'extrait de pomme qui est riche en ω^3.

Parmi les substances Z, on peut également ajouter une ou plusieurs vitamines (notamment la vitamine B12, la vitamine E et/ou la vitamine D) et un ou plusieurs oligoéléments ou minéraux (notamment Zn, Mn, Cu).

Dans le domaine cosmétique, dermatopharmaceutique et nutritionnel,

(i) vis-à-vis du stress et du vieillissement au niveau du derme et de l'épiderme, l'on recommande d'associer la préparation I et l'extrait de mélisse, sous un même conditionnement oral,

(ii) vis-à-vis des troubles associés à la ménaupause, l'on recommande d'associer la préparation I et un extrait de soja contenant de la daidzine et/ou de la génistine, et vis-à-vis des agents oxydants un extrait de pin maritime riche en proanthocyanidols, sous un même conditionnement oral ou bien sous la forme de deux conditionnement différents, et

(iii) vis-à-vis des soins de la peau, l'on recommande par exemple l'administration de la préparation I par voie orale et une essence de lavande par voie locale (notamment par un bain).

D'autres avantages et caractéristiques seront mieux compris à la lecture qui va suivre d'exemples de réalisation nullement limitatifs.

Exemple 1

Comprimés à libération prolongée dosés à 100 mg de magnésium

On a préparé des comprimés pelliculés selon le procédé de l'exemple 1 de EP 0542979 B en remplaçant MgO par $MgCl_2.6H_2O$, chaque comprimé ayant

un noyau contenant :

$MgCl_2,6H_2O$	836,45 mg	
lactose anhydre (diluant)	52,64 mg	C/A = 0,52/1
silice colloïdale hydratée (agent liant)	13,03 mg	
hydroxypropylméthylcellulose (gélifiant)	120,00 mg	
palmitate de glycérol (lubrifiant)	112,88 mg	B/A = 2,32/1

et un pelliculage.

Exemple 2

Comprimés à libération prolongée dosés à 50 mg de magnésium

On a préparé des comprimés pelliculés comme indiqué ci-dessus, chaque comprimé ayant

un noyau contenant :

$MgCl_2,6H_2O$	418,22 mg	
lactose anhydre (diluant)	27,38 mg	C/A = 0,54/1
silice colloïdale hydratée (agent liant)	10,00 mg	
hydroxypropylméthylcellulose (gélifiant)	55,00 mg	
palmitate de glycérol (lubrifiant)	61,40 mg	B/A = 2,33/1

et un enrobage gastrorésistant.

Exemple 3

Comprimés à libération prolongée dosés à 30 mg de magnésium et 40 mg d'aubépine

On a préparé des comprimés pelliculés comme indiqué ci-dessus, chaque comprimé ayant

un noyau contenant :

$MgCl_2,6H_2O$	250,93 mg	
extrait officinal d'aubépine	40,00 mg	
lactose anhydre (diluant)	27,38 mg	C/A = 0,91/1
silice colloïdale hydratée (agent liant)	10,00 mg	
hydroxypropylméthylcellulose (gélifiant)	55,00 mg	
palmitostéarate de glycérol (lubrifiant)	61,49 mg	B/A = 3,88/1

et un pelliculage.

Exemple 4

Comprimés retard dosés à 50 mg de magnésium et 50 mg d'aubépine

On a préparé des comprimés pelliculés comme indiqué ci-dessus, chaque comprimé ayant

un noyau contenant :

$MgCl_2,6H_2O$	418,22 mg	
extrait officinal d'aubépine	50,00 mg	
lactose anhydre (diluant)	52,64 mg	C/A = 1,10/1
silice colloïdale hydratée (agent liant)	13,03 mg	
hydroxypropylméthylcellulose (gélifiant)	120,00 mg	
palmitate de glycérol (lubrifiant)	112,88 mg	B/A = 4,65/1

et un enrobage gastrorésistant.

Exemple 5

Comprimés à libération prolongée dosés à 100 mg de magnésium plus hydrolysat de protéines de blé

On a préparé des comprimés comme indiqué ci-dessus, chaque comprimé ayant

un noyau contenant :

MgO	165,84 mg
Hydrosat de gluten de blé	116,16 mg
(commercialisé sous la nomenclature	

de HYPROBLE® et contenant 27 à 32 % en poids de peptides/protéines et moins de 5 % en poids d'aminoacides libres)	
lactose anhydre	50,00 mg
silice colloïdale	13,03 mg
hydroxypropylméthylcellulose	110,00 mg
mono- et distéarate de glycérol	80,77 mg
stéarate de magnésium	12,20 mg

et un enrobage gastrorésistant

à base de gomme laque.

Exemple 6

Comprimés à libération prolongée dosés à 100 mg de magnésium plus autres ingrédients

On a préparé des comprimés comme indiqué ci-dessus, chaque comprimé ayant

un noyau contenant :

HYPROMAG® (mélange de MgO marin, fournissant 100 mg de Mg, et 118,16 mg d'hydrolysat de protéine de riz)	286 mg
extrait officinal d'aubépine	30 mg
extrait officinal de pavot de Californie	10 mg
lactose anhydre	50,00 mg
silice colloïdale	13,03 mg
hydroxypropylméthylcellulose	110,00 mg
mono- et distéarate de glycérol	80,77 mg
stéarate de magnésium	12,20 mg

et un enrobage gastrorésistant

à base de gomme laque.

On obtient un produit final particulièrement efficace contre le stress et l'anxiété légère à modérée.

Exemple 7

Combinaison d'un comprimé à libération prolongée contenant du magnésium, et d'un extrait de ***Calendula***

On prépare un comprimé selon l'exemple 1 ci-dessus, d'une part, et une préparation topique contenant un extrait officinal de ***Calendula***, d'autre part.

Cette combinaison est destinée au traitement du stress de la peau par voie orale (le comprimé) et par voie topique (l'extrait de ***Calendula***).

Exemple 8

Combinaison d'un comprimé à libération prolongée contenant du magnésium, et d'une huile essentielle de lavande

On prépare un comprimé selon l'exemple 5 ci-dessus, d'une part, et une préparation topique contenant une huile essentielle de lavande, d'autre part.

Cette combinaison est destinée au traitement du stress de la peau par voie orale (le comprimé) et par voie topique (l'extrait d'aubier de tilleul).

Exemple 9

On prépare un comprimé selon l'exemple 5 ci-dessus, sans son enrobage gastrorésistant. On dépose à la surface de ce comprimé une couche polymérique (du type polyacrylate/polyméthacrylate) contenant un extrait d'écorce de pin maritime. Après séchage, on peut, le cas échéant, enrober le produit résultant à l'intérieur d'un enrobage gastrorésistant.

Essais de dissolution

Les compositions selon l'invention présentent un profil de dissolution satisfaisant, déterminé dans un essai de dissolution *in vitro* dans les conditions suivantes :

- Cinétique de dissolution in vitro sur 8 heures, en milieu tampon pH 6,8 avec des prélèvements à 1 heure, 2 heures, 4 heures et 8 heures (à partir de comprimés restés 2 heures en milieu acide chlorhydrique 0,1N) ; et
- Dosage du magnésium par spectrométrie d'absorption atomique.

A titre d'exemple non limitatif, un essai de dissolution peut être mis en œuvre de la manière suivante :

On utilise un appareil à palettes SOTAX AT7®, en opérant à une température de 37 ± 0,5°C. Une solution tampon pH=6,8 est préparée à partir de 17 g de phosphate monopotassique dans 5000 ml d'eau et ajustement au pH=6,8 au moyen d'une solution de soude 1N. Le volume de dissolution est de 1000 ml de tampon pH=6,8 dans chaque réacteur. La vitesse de rotation des palettes est fixée à 100 t/mn.

L'essai a été mis en œuvre au moyen d'un comprimé tel que décrit ci-dessus et comportant un enrobage gastrorésistant.

Le dosage du magnésium par absorption atomique est réalisé sur un prélèvement d'échantillon de 1 ml. L'échantillon de 1 ml est dilué à 100 ml dans de l'eau additionnée de 5 ml d'une solution de chlorure de strontium à 100 g/l. La courbe du profil de dissolution est donnée en annexe (figure 1/1).

On constate une première phase jusqu'à la 2ème heure, dans laquelle une faible quantité de magnésium est libérée ; puis une seconde phase de 2 à 4 heures, dans laquelle la plus grande partie du magnésium est libérée ; et enfin une troisième phase entre la 4ème et la 8ème heure, où le reste du magnésium est libéré.

Le profil de dissolution du comprimé étudié atteste de la libération progressive du magnésium et de l'efficacité de la formulation pour couvrir les besoins en magnésium pendant une durée supérieure à 8 heures.

Dans un autre essai de dissolution, le magnésium dissous est également dosé par spectrophotométrie d'absorption atomique. On utilise un

spectrophotomètre de flamme UNICAM® PU 9200 X. La solution à tester est diluée 100 fois avec de l'eau Inflac B.Braun.

On effectue des prélèvements de la solution à tester, respectivement de 2,5 ml, 5 ml et 10 ml et le volume est amené à 100 ml au moyen d'une solution de chlorure de césium à 0,2% dans l'acide nitrique 0,5M. Des prélèvements de 25 ml de milieu de dissolution sont effectués après 1 heure et 2 heures puis dilués à 50 ml par de l'eau Inflac. Les solutions sont filtrées et 5 ml de chaque filtrat sont dilués à 100 ml avec une solution de chlorure de césium à 0,2% dans l'acide nitrique 0,5M.

D'autres prélèvements de 25 ml de milieu de dissolution sont effectués après 4 heures et 8 heures puis dilués à 50 ml par de l'eau Inflac. Les solutions sont filtrées et 1 ml de chaque filtrat est dilué à 100 ml avec une solution de chlorure de césium à 0,2% dans l'acide nitrique 0,5M. On détermine la concentration en magnésium de chacune des 4 solutions.

On constate que, après 4 heures, 80% du magnésium présent sont libérés et que, après 8 heures, 95% du magnésium sont libérés.

Les avantages énoncés précédemment se vérifient également dans cet essai.

Les compositions des exemples 2, 3 et 4 donnent des résultats analogues dans les essais de dissolution décrits ci-dessus.

Essais de résistance antiradicalaire

Des expérimentations de résistance à l'action de radicaux libres générés *in situ* à partir d'un générateur de radicaux libres ont été entrepris (i) sur des hématies de rat recevant les comprimés ou combinaisons de l'invention, et (ii) sur des cultures de cornéocytes humains préalablement mis en contact avec les composants dilués des comprimés et combinaisons selon l'invention, suivant les modalités opératoires décrites dans le brevet européen EP 0418335 B.

On détermine la résistance au stress par la mesure de la résistance libre par le temps de demi-lyse ($T_{1/2}$) des cellules soumises à l'action du champ de radicaux libres. Les résultats obtenus mettent en évidence la synergie de la solution technique fournie par l'invention vis-à-vis de la somme (obtenue par le calcul) des effets de Mg administré seul et de la substance Z administrée seule.

REVENDICATIONS

1. Combinaison utile en cosmétique, en thérapeutique et/ou dans le domaine de la nutrition, pour agir notamment contre les états de stress, caractérisée en ce qu'elle consiste en

(α) une préparation (I) de magnésium à libération prolongée comprenant, en association avec un excipient physiologiquement acceptable un mélange :

(A) de magnésium provenant d'une source de magnésium constituée par MgO, $MgCl_2$ et les hydrates de formule $MgCl_2.nH_2O$ où n est un nombre entier ou fractionnaire supérieur à 0 ou égal à 6,

(B) d'au moins une substance choisie parmi B1, B2 ou une de leurs associations :

(B1) un polymère hydrophile, qui est un dérivé de cellulose, et/ou

(B2) une substance hydrophobe faisant partie de la famille des esters d'acide gras avec des polyols, et

(C) d'une charge inerte intervenant en tant que diluant, notamment le lactose,

la teneur en magnésium étant comprise entre 1 et 60 %, en poids par rapport au poids dudit mélange A + B + C ; et,

(β) une substance active (Z), qui est choisie parmi l'ensemble constitué par :

- les extraits naturels de plante,
- les levures et les extraits de levure,
- les extraits d'algue,
- les hormones,
- les protéines, notamment les enzymes,
- les peptides,
- les aminoacides,
- les acides gras insaturés, et
- leurs mélanges.

2. Combinaison suivant la revendication 1, caractérisée en ce que ledit mélange de A, B et C forme un noyau à libération prolongée qui est susceptible d'être logé à l'intérieur d'un enrobage gastrorésistant du type pelliculage.

3. Combinaison à base de magnésium suivant la revendication 1 ou 2, caractérisée en ce que ladite substance active (Z) est susceptible de remplacer une portion du magnésium contenu dans ladite préparation (I).

4. Combinaison selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, caractérisée en ce que ladite préparation (I) et ladite substance active (Z) sont sous des conditionnements galéniques distincts pour administration séparée.

5. Combinaison selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, caractérisée en ce que ladite préparation (I) et ladite substance active (Z) sont sous le même conditionnement galénique.

6. Combinaison selon la revendication 4, caractérisée en ce que (i) ladite préparation (I) est sous la forme d'un conditionnement oral comprenant un noyau contenant A, B et C et qui est susceptible d'être logé à l'intérieur d'une enveloppe d'enrobage gastrorésistant, et en ce que (ii) ladite substance active (Z) est sous la forme d'un conditionnement topique.

7. Combinaison selon la revendication 5, caractérisée en ce que ladite préparation (I) et ladite substance active (Z) sont sous un même conditionnement, ladite substance active (Z) étant incorporée

(i) dans le noyau contenant A, B et C,

(ii) dans l'enveloppe de l'enrobage gastrorésistant de ladite préparation (I),

(iii) dans une couche non gastrorésistante entourant le noyau contenant A, B et C, ou

(iv) dans une couche entourant ledit enrobage gastrorésistant..

8. Combinaison selon une quelconque des revendications 1 à 7, caractérisée en ce que dans ladite préparation (I) :

le rapport pondéral B/A est compris entre 0,8/1 et 8,2/1 (de préférence entre 1,2/1 et 4,8/1),

le rapport pondéral C/A est compris entre 0,4/1 et 4/1 (de préférence entre 0,5/1 et 2,3/1), et

la quantité de Mg par unité galénique, notamment sous la forme d'un comprimé, varie entre 10 mg/unité galénique à 250 mg/unité galénique, les dosages préférés en Mg étant de 30 mg/unité galénique, 50 mg/unité galénique ou 100 mg/unité galénique.

9. Combinaison suivant l'une quelconque des revendications 1 à 8, caractérisée en ce que ladite substance (Z) est choisie parmi l'ensemble constitué par un extrait d'aubépine, un extrait de valériane, un extrait de mélisse, un extrait de thym maritime, un extrait d'écorce de pin maritime, un extrait d'aubier de tilleul, un extrait de céréale (notamment un hydrolysat de protéines de blé et/ou de riz), un extrait de soja ou un de leurs mélanges.

10. Combinaison suivant l'une quelconque des revendications 1 à 8, caractérisée en ce que ladite substance (Z) est choisie parmi l'ensemble constitué par un extrait de fruit (notamment un extrait de pomme, un extrait de melon, un extrait de papaye, un extrait d'ananas), un extrait de levure, un extrait d'algue ou un de leurs mélanges.

11. Combinaison suivant l'une quelconque des revendications 1 à 8, caractérisée en ce que ladite substance (Z) est choisie parmi l'ensemble constitué par les hormones, les protéines, les peptides, les aminoacides ou un de leurs mélanges.

12. Combinaison suivant l'une quelconque des revendications 1 à 8, caractérisée en ce que ladite substance (Z) est choisie parmi l'ensemble constitué par les acides gras insaturés en C_{12}-C_{24}, notamment l'acide oléique, l'acide linoléique, l'acide linolénique, un acide ω^3, un acide ω^6 ou l'un de leurs mélanges.

13. Utilisation de la combinaison selon une quelconque des revendications 1 à 12 dans le domaine cosmétique, dans le domaine dermatothérapeutique et/ou dans le domaine de la nutrition.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Ional Application No
PCT/FR2004/001305

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 A61K33/06 A61K33/08 A61K33/14

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 7 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, WPI Data, PAJ, MEDLINE, BIOSIS

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	FR 2 677 546 A (JOANNY FABIENNE) 18 December 1992 (1992-12-18) the whole document claims 1-10 examples 1-5 page 8, line 3 - line 10	1-13
Y	US 5 976 568 A (RILEY PATRICIA A) 2 November 1999 (1999-11-02) column 20, line 48 - column 21, line 19; example 2 table II	1-13
Y	FR 2 616 068 A (PHYTLAND SA LABORATOIRES) 9 December 1988 (1988-12-09) page 3 claims 1-10	1-13

-/--

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

[X] Patent family members are listed in annex.

° Special categories of cited documents :

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

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

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

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

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

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

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

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

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
26 October 2004	10/11/2004

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

al Application No
.2004/001305

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	FR 2 296 426 A (DURUPT MARIE HELENE) 30 July 1976 (1976-07-30) the whole document	1-13

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
FR2004/001305

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
FR 2677546 A	18-12-1992	FR 2677546 A1	18-12-1992
		AT 164071 T	15-04-1998
		DE 69224793 D1	23-04-1998
		DE 69224793 T2	19-11-1998
		DK 542979 T3	04-01-1999
		EP 0542979 A1	26-05-1993
		ES 2117049 T3	01-08-1998
		WO 9222305 A1	23-12-1992
		JP 6503096 T	07-04-1994
US 5976568 A	02-11-1999	NONE	
FR 2616068 A	09-12-1988	FR 2616068 A1	09-12-1988
FR 2296426 A	30-07-1976	FR 2296426 A1	30-07-1976

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

D e Internationale No
PCT/FR2004/001305

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE
CIB 7 A61K33/06 A61K33/08 A61K33/14

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

B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)
CIB 7 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 réalisable, termes de recherche utilisés)
EPO-Internal, WPI Data, PAJ, MEDLINE, BIOSIS

C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie °	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	FR 2 677 546 A (JOANNY FABIENNE) 18 décembre 1992 (1992-12-18) le document en entier revendications 1-10 exemples 1-5 page 8, ligne 3 - ligne 10	1-13
Y	US 5 976 568 A (RILEY PATRICIA A) 2 novembre 1999 (1999-11-02) colonne 20, ligne 48 - colonne 21, ligne 19; exemple 2 tableau II	1-13
Y	FR 2 616 068 A (PHYTLAND SA LABORATOIRES) 9 décembre 1988 (1988-12-09) page 3 revendications 1-10	1-13

-/--

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

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

° Catégories spéciales de documents cités:

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

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

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

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

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

"T" document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenenant 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'inven tion revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément

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

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

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée	Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale
26 octobre 2004	10/11/2004

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

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Internationale No
R2004/001305

C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie °	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	FR 2 296 426 A (DURUPT MARIE HELENE) 30 juillet 1976 (1976-07-30) le document en entier	1-13

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

le Internationale No
FR2004/001305

Document brevet cité au rapport de recherche		Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)		Date de publication
FR 2677546	A	18-12-1992	FR	2677546 A1	18-12-1992
			AT	164071 T	15-04-1998
			DE	69224793 D1	23-04-1998
			DE	69224793 T2	19-11-1998
			DK	542979 T3	04-01-1999
			EP	0542979 A1	26-05-1993
			ES	2117049 T3	01-08-1998
			WO	9222305 A1	23-12-1992
			JP	6503096 T	07-04-1994
US 5976568	A	02-11-1999	AUCUN		
FR 2616068	A	09-12-1988	FR	2616068 A1	09-12-1988
FR 2296426	A	30-07-1976	FR	2296426 A1	30-07-1976