

# CATALOGUE VÉTÉRINAIRE



## MICROALGUE



# Technologie: Efficace et durable

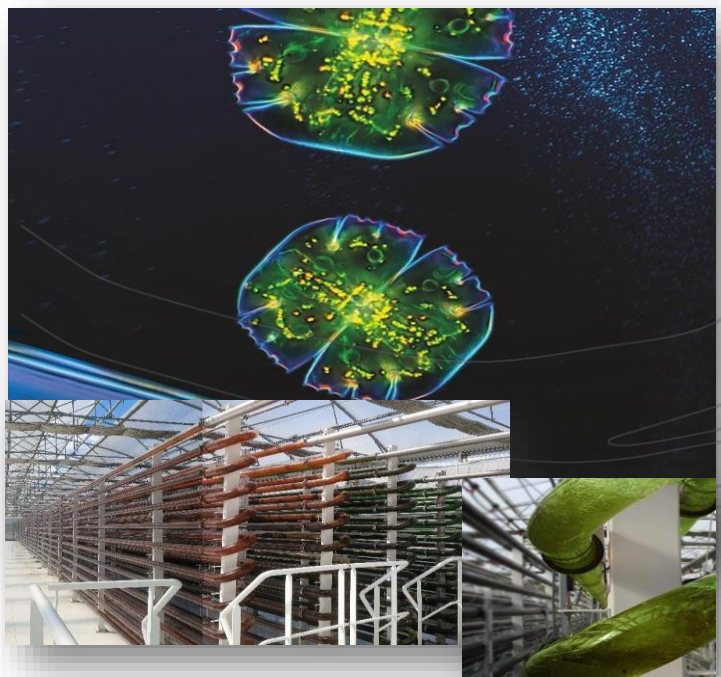


**B**ubimex, avec plus de 20 ans d'expérience et toujours à la recherche de nouveaux horizons, dans la recherche constante de produits de qualité, nous avons trouvé une technologie exclusive efficace et durable.

Notre laboratoire partenaire a développé et breveté la première technologie hydrobiomimétique pour la culture de microalgues : **“les photobioréacteurs”**.

- ✱✱ Reproduire les conditions de vie naturelles.
- ✱✱ Culture unique de microalgues auparavant impossible.
- ✱✱ Ils fournissent une teneur élevée en molécules intéressantes.
- ✱✱ Production respectueuse de l'environnement.

Ce processus hydrobiométrique est réalisé, sous les meilleurs standards de qualité : label "Envol" engagement social et environnemental, responsabilité active pour réduire notre impact sur l'environnement et protéger la biodiversité et les écosystèmes naturels. Production respectueuse de l'environnement, capture des niveaux élevés de CO2 grâce à la culture de microalgues,



l'eau recyclée utilisée pour le système de refroidissement du photobioréacteur, l'utilisation de solvants organiques et d'ingrédients certifiés **GreenCosmos** et enfin des ingrédients écologiques certifiés **ECOCERT**.



*Animals love us* ❤️



3 clés pour aider les animaux de compagnie  
à rester en bonne santé en vieillissent :  
Exercice, alimentation adaptée, compléments  
alimentaires





## BUBIMEX

[WWW.BUBIMEX.COM](http://WWW.BUBIMEX.COM)

### BUBIMEX FRANCE

2 rue Saint Exupéry Z. I. La  
Lauze 34430 Saint Jean de  
Védas France.

### BUBIMEX ESPAGNE - ARP NUTRISOME

Camí de Fornells,  
E-17459 Campllong

### BUBIMEX ALLEMAGNE

An der Verstischen 9-13 D-  
45701 Herten



### Source

Japan-China Institute for Medical and Pharmaceutical Science, Dalian Medical  
University (Estudio de la empresa americana SEAVET)  
Dezheng Gong, Wanjiang Chu, Liping Jiang, bChengyan Geng, Jing Li, Nobuyuki  
Ishikawa, Koji Kajima\* and Laifu Zhong\*

Alejandro Seisdedos Benzal et Alba Galán Rodríguez, .2016

Elizabeth Head., 2009

Stanislav Katina, 2016

Rédaction et création du catalogue: Yesenia Argáez

Adaptation en français: Kevin Catapano

Remerciements : Responsable de production d'huiles Mathieu Mallet

Equipe Bubimex France & ARP Nutrisome, S.L.



# Sommaire



Plaque destructor	06
Sprays dentaires	07
Gel dentaire	07
Friandises dentaires	08

Hygiène Dentaire **06**

Soins des oreilles	10
Soins des yeux	11
Soins des pattes et coussinets	12
Hygiène et éducation	13

Otologique,  
ophtalmologique  
coussinets **10**

Huile de foie de morue	14
Huile de saumon	15
Huile de sardine	16
Huile végétale	17
Huile d'insectes	18
Huile de chanvre	19
Huile de microalgues	20
Compléments en poudre	25

Huiles et  
compléments **14**

Spray de jojoba	30
Spray de macadamia	31
Shampooing	32
Shampooing sec	33
Shampooing mousse	33
Spray démêlant	34

soin du poil **30**

Huile de CHANVRE à usage topique	35
Spray apaisant	35

Relaxation **35**

Maltes	36
Lait	38
Stimulants	38
Creamys	39
Bubination chiens	40
Bubination chats	41
Accessoires	42
Annexes	43

Nourriture humide,  
Creamys et  
environnement **36**

# Hygiène Dentaire



**Composition :** Algue brune (Ascophyllum nodosum bio).

**Posologie:** (Saupoudrer dans l'alimentation)

**Poids Dose quotidienne Durée**

-10Kg	1 cuillère à soupe	2 mois
10-25 kg	1-2 cuillère à soupe	2 mois
+25 kg	2-3 cuillère à soupe	2 mois

Pour chiens et chats adultes.

« **Plaque Destructor**, son principe actif combat la plaque bactérienne, le tartre et la mauvaise haleine " (ingrédient labellisé BIO français)



**Composition:** eau, acide citrique, EDTA disodique, propylène glycol, benzoate de sodium, menthol.

**Posologie:**

Vaporiser 1 ou 2 fois sur les dents de l'animal (agiter avant utilisation, conserver à température ambiante)

Pour les chiens et chats adultes.





# Hygiène Dentaire



**Art. 335** Gel nettoyant 100 grs

**Composition:** eau, cbp940, glycérine, sorbitol, gluconate de zinc, lysozyme, glucose oxydase, protéases, benzoate de sodium, polysorbate 20, arôme de bœuf, hydrate de sodium.

**Utilisation:**

Appliquer sur les gencives une fois par jour avec un léger massage. Inoffensif en cas d'ingestion, conserver à température ambiante



**Art. 332** Dentifrice au goût de bœuf 100 grs

**Composition:** sorbitol, eau, dioxyde de silicium, carbonate de calcium, gomme de cellulose, benzoate de sodium, parfum, méthylparabène

**Utilisation:** brosser le chien une fois par jour ou au moins 2 à 3 fois par semaine. Inoffensif en cas d'ingestion.



**Art. 3320** Kit Dentifrice

« Améliorez la santé et le bien-être de votre animal avec notre gamme d'hygiène dentaire »



# Hygiène Dentaire



	EAN
4	4 250078 961925
	EAN
4	4 250078 961901
	EAN
4	4 250078 961949

- Art. 6191** Denties 70 grs  
**Art. 619** Denties 180 grs  
**Art. 6193** Denties 210 grs

**Composition:** Céréales, sous produits d'origine végétale, viandes et sous-produits animaux, propylène glycol.

Vitamine A 1500 UI, vitamine D3 150 UI, vitamine E 6 mg, iode 0,15 mg, cuivre 0,5 mg, fer 5 mg, zinc 6,5 mg, manganèse 3,5 mg.

**Utilisation:** 1 friandise par jour, ne remplace pas les repas.

« **Denties** »: Oligo-éléments, vitamines et minéraux qui aident à maintenir le bien-être du chien



	EAN
4	4 250078 961925
	EAN
4	4 250078 961901
	EAN
4	4 250078 961949

- Art. 6192** Denties 280 grs / 28 x  
**Art. 6190** Denties 720 grs / 28 x  
**Art. 6194** Denties 840 grs / 28 x



	EAN
20	4 250078 908258
10	4 250078 908265
10	4 250078 908272

- Art. 825** Os de menthe 11 cm  
**Art. 826** Os de menthe 16 cm  
**Art. 827** Os de menthe 25 cm

**Composition:** peau de boeuf et menthe

**Utilisation:** 1 friandise par jour, ne remplace pas les repas.

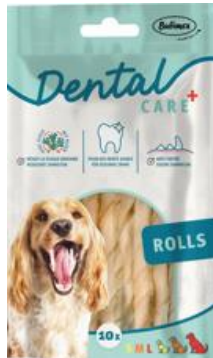
Réduit l'accumulation de tartre et laisse une haleine fraîche.

**Menthe**





# Hygiène Dentaire



**Art. 8870** Bâtonnets torsadé à l'algue,  
13 cm x 10 unités, 90 grs.

Taille		Code EAN
13 cm	20	4 250078 988700



**Art. 8800** Os à macher à l'algue,  
8 cm x 4 unités, 80 grs.

Taille		Code EAN
8 cm	10	4 250078 988007

**Bénéfices:** *Fucus vésiculosus* : Également connue sous le nom d'algue brune, le Fucus vésiculosus provient de l'Atlantique Nord et de la mer Baltique. Grâce à ses propriétés antibactériennes et sa richesse en iode, il contribue à la réduction de la plaque dentaire et du tartre, favorisant ainsi une haleine fraîche. Il soutient également le bon fonctionnement de la thyroïde et aide à la digestion. Un allié naturel pour la santé bucco-dentaire et le bien-être général. **Phosphate dicalcique**: très utilisé dans l'industrie pharmaceutique et vétérinaire comme source de calcium et de phosphore qui aident à maintenir la santé dentaire. **Zinc**: Propriétés antibactériennes et antifongiques.

**Composition:** peau de buffle 96%, algues (fucus vesiculosus) 2%, dicalcium phosphate 2%, zinc.

**Utilisation:** Friandise à grignoter en plus des repas quotidiens.



Taille		Code EAN
21 cm	10	4 250078 988200
Taille		Code EAN
13 cm	20	4 250078 988100



Taille		Code EAN
16 cm	20	4 250078 988400
Taille		Code EAN
25 cm	10	4 250078 988500

**Art. 8820** Os à macher à l'algue,  
21 cm x 1 unité, 180 grs.

**Art. 8810** Os à macher à l'algue,  
13 cm x 2 unités, 110 grs.

**Art. 8840** Os noué à l'algues,  
16 cm x 1 unité, 90 grs.

**Art. 8850** Os noué à l'algues,  
25 cm x 1 unité, 180 grs.



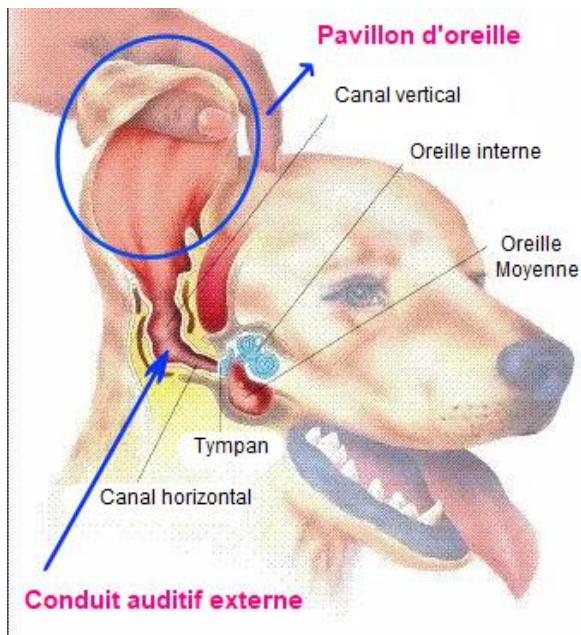
# Usage optimal et recommandations

**Composition:** eau, alcool, propylène glycol, peg-40 huile de ricin hydrogénée, acide borique, citrate de sodium, menthol, thymol, méthylchloroisothiazolinone, méthylisothiazolinone.

**Posologie chez le chien :**

Poids	gouttes
-10 kg	2 - 3 gouttes par oreille
10-25 kg	3 - 5 gouttes par oreille
+25 kg	5 - 8 gouttes par oreille

**Posologie chez les chats et les rongeurs :**  
1 - 2 gouttes par oreille



## Fréquence d'utilisation

dépend de la race et du mode de vie de l'animal.

## Recommandations d'utilisation

- Bien se laver les mains avec de l'eau et du savon au préalable.
- Vérifier qu'il n'y a pas de plaies ouvertes, des sécrétions inhabituelles ou une mauvaise odeur. Si vous remarquez une anomalie, consultez votre vétérinaire.
- Pour le nettoyage du pavillon, avoir une compresse ou un coton prêt, verser les premières gouttes sans toucher le pavillon avec le compte-gouttes, puis nettoyer soigneusement.
- Pour le nettoyage de l'oreille externe, placer la tête doucement à la verticale, verser les gouttes selon la dose sans toucher le pavillon avec le compte-gouttes, masser pendant 20-30 secondes la base de l'oreille pour permettre à la solution de se distribuer dans le canal.





# Utilisation ophtalmologique et recommandations

**Composition:** Eau 78,23%, éthanol 6%, disodium EDTA 0,1%, acide borique 0,1%, alcanfor 0,01%, sulfate de zinc 0,2%, triéthanolamine-0,1%, sulfate de lauralkonium 0,02%, chlorure de sodium 0,5%, alcool isopropylique 3%.

## Utilisation:

Déposer quelques gouttes sur un chiffon propre, essuyer doucement autour de l'œil de l'animal et sur ses paupières fermées pour éliminer les impuretés. Qualité optimale jusqu'à 12 mois après ouverture.

Tenir hors de portée des enfants.



**Lotion nettoyante pour les yeux**

N° Art.	Size		EAN
3440	50 ml	6	4 250078 934400



**Lotion, anti-trace de larmes**

La lotion Bubimex nettoie en douceur et en toute sécurité les taches disgracieuses autour des yeux de votre chien, chat ou autre animal. Idéal pour éliminer les colorations désagréables sur le pelage autour de la bouche, des oreilles et des pattes.

## Recommandations d'utilisation

- Bien se laver les mains avec de l'eau et du savon au préalable.
- Vérifier qu'il n'y a pas de plaies ouvertes, des sécrétions inhabituelles ou une mauvaise odeur. Si vous remarquez une anomalie, consultez votre vétérinaire.
- Appliquez quelques gouttes de la solution sur un chiffon propre (évitez le coton qui peut laisser des fibres et provoquer une infection). Nettoyez délicatement les zones tachées. Ne versez pas directement dans les yeux.
- Qualité optimale jusqu'à 12 mois après ouverture.

N° Art.	Size		EAN
3442	50 ml	6	4 250078 934424

# Pattes et coussinets

**Composition:** <5 % agents de surface non ioniques, agents de surface amphotères, parfums (LIMONENE), Contient masse de réaction de METHYLCHLOROISOTHIAZOLINONE et METHYLISOTHIAZOLINONE (3:1).  
(peut produire une réaction allergique)

## Utilisation:

Agiter légèrement avant utilisation. Appliquer la mousse avec le pinceau sur les pattes et les coussinets et laisser agir 2 à 3 minutes. Ensuite, enlever la saleté et sécher complètement avec une serviette. Garder hors de portée des enfants. Rester hors de portée des enfants.



## Mousse nettoyante pour les pattes

Brosse intégrée · Sans rinçage · Sans parabènes · Mousse nettoyante pour chiens et chats

N° Art.	Size		EAN
3430	150 ml	12	4 250078 934301



N° Art.	Size		EAN
3431	17 g	6	4 250078 934318



N° Art.	Size		EAN
343	50 ml	6	4 250078 903437

## Recommandations d'utilisation

Dégagez les poils plus longs entre les coussinets avant l'application. Frottez le stick sur et entre les coussinets, massez avec le pouce. Si possible, empêchez le chien de lécher ses pattes pendant quelques minutes (utilisez des chaussettes spécifiques par exemple), Utilisation quotidienne conseillée.

**Composition:** huile de pépins de raisin 73,9%. Cire de Candelilla 5%, Huile de lavande 0,15% Cire de cérésine 20%, Vitamine E (D-alpha-Tocopheryl Acetate) 1%


**Composition:** eau déionisée, pétrolatum, glycérine, myristate d'isopropyle, huile minérale, cire d'abeille, polyglycéryl-2 dioleate isodécane glycéride, huile de ricin hydrogénée peg-40, sorbate de monooléate, diméthicone, sulfate de magnésium, parfum, borate de sodium, méthylchloroisothiazolinone.

Le soin pour coussinets BUBIMEX, à base de cire d'abeille, nourrit et répare les coussinets de votre chien. Il les protège du froid et d'éventuelles blessures dues aux revêtements de sols parfois irritants. Ce soin prévient également les crevasses sur les pattes et calme les irritations existantes. Il est particulièrement utile lors de longues promenades et en hiver, période pendant laquelle le froid, la neige et le sel agressent les coussinets de votre animal.




# Hygiène & Éducation




N° Art.	Size		EAN
349	30 sheets	4	4 250078 903499
3490	2 x 20 sheets	4	4 250078 934905



N° Art.	Size		EAN
346	175 ml	6	4 250078 903468



N° Art.	Size		EAN
347	50 x 30cm / 10 x	12	4 250078 903475
348	60 x 40cm / 10 x	12	4 250078 903482



# huile de foie de morue

VISION



## Bénéfices

### Vitamina A + + +

- L'huile de morue est essentielle pour la vision et aide à prévenir la cécité nocturne
- Renforce le système immunitaire, favorisant ainsi la croissance, un pelage brillant, la réduction de la chute des poils et la protection de la peau et des muqueuses..

### Vitamina D + + +

La vitamine D favorise l'absorption du calcium et du phosphore, contribuant ainsi à la santé des os. (Bien que certaines autres huiles en contiennent également, l'huile de foie de morue en présente généralement une concentration plus élevée).

### Omega 3 (EPA et DHA) + +

Les oméga-3 EPA et DHA présents dans l'huile de foie de morue contribuent à faciliter le métabolisme, à soutenir le bon fonctionnement du système cardiovasculaire et à réduire les inflammations articulaires.



N° Art.	Format		EAN
675	250 ml	6	4 250078 906759
6750	500 ml	4	4 250078 967507
6751	1000 ml	4	4 250078 967514
6752	5000 ml	1	4 250078 967521

Art. 6752 5 litres

## Posologie:

### Poids Dose/journalière pour chiens

-10 kg	1/4 à 1/2 cuillère à café (1,25 ml à 2,5 ml)
10-25 kg	1/2 à 1 cuillère à café (2,5 ml à 5 ml)
+25 kg	1 à 2 cuillères à café (5 ml à 10 ml)

### Poids Dose/journalière pour chats

-5 kg	1/8 à 1/4 cuillère à café (0,625 ml à 1,25 ml)
5-10 kg	1/4 à 1/2 cuillère à café (1,25 ml à 2,5 ml)

Pour les chiens et chats adultes

**Rongeurs:** Appliquer une goutte à l'aide d'un compte-gouttes, une à deux fois par semaine

⚠ Attention au surdosage de vitamine D.





## huile de saumon

CARDIOVASCULAIRE

## Bénéfices

### Oméga 3 et 6 (EPA et DHA) + + +

Les acides gras polyinsaturés de l'huile de saumon facilitent: Le métabolisme et le bon fonctionnement du système cardiovasculaire.

L'effet anti-inflammatoire, réduisant ainsi le risque d'arthrite.

Le renforcement du système immunitaire, permettant de mieux combattre les agents pathogènes

Contribue à un pelage sain et brillant.

Un meilleur développement du cerveau et des fonctions cognitives grâce au **DHA**.

Les chiens et les chats en période d'allaitement

Une bonne récupération après une maladie ou une intervention chirurgicale.



N° Art.	Format		EAN
676	250 ml	6	4 250078 906766
6760	500 ml	4	4 250078 967606
6761	1000 ml	4	4 250078 967613
6762	5000 ml	1	4 250078 967620

Art. 6762 5 litres

## Posologie:

### Poids Dose/journalière pour chiens

-10 kg	1/4 à 1/2 cuillère à café (1,25 ml à 2,5 ml)
10-25 kg	1/2 à 1 cuillère à café (2,5 ml à 5 ml)
+25 kg	1 à 2 cuillères à café (5 ml à 10 ml)

### Poids Dose/Journalière pour chats

-5 kg	1/8 à 1/4 cuillère à café (0,625 ml à 1,25 ml)
5-10 kg	1/4 à 1/2 cuillère à café (1,25 ml à 2,5 ml)

Pour les chiens et chats adultes

**Rongeurs :** Administrer une goutte à l'aide d'un compte-gouttes, une fois par semaine







# Huile de sardine



**FONCTION COGNITIVE**



## Bénéfices

### Oméga 3 et 6 (EPA et DHA) + + + +

Avec une concentration en DHA plus élevée que l'huile de saumon, l'huile de sardine est idéale pour les chiots et les chiens adultes, car elle favorise le développement du cerveau et des fonctions cognitives..

Aide à soulager l'arthrite.

Procure une sensation de satiété, ce qui est bénéfique pour les animaux de compagnie en surpoids

Les acides gras polyinsaturés de l'huile de sardine favorisent le métabolisme et le bon fonctionnement du système cardiovasculaire.

Son odeur et son goût plus prononcés que ceux du saumon la rendent plus appréciée par de nombreux animaux de compagnie.

**Moins de toxines :** La sardine, étant un petit poisson, accumule moins de toxines et de métaux lourds présents dans toutes les mers du monde en raison de la pollution humaine

Renforce le système immunitaire, aidant à mieux combattre les agents pathogènes. Contribue à un pelage sain et brillant.



N° Art.	Format		EAN
661	250 ml	6	4 250078 906612
6610	500 ml	4	4 250078 966104
6611	1000 ml	4	4 250078 966111
6612	5000 ml	1	4 250078 966128

**Art. 6612** 5 Litres

## Posologie:

### Poids Dose/journalière pour chiens

-10 kg	1/4 à 1/2 cuillère à café (1,25 ml à 2,5 ml)
10-25 kg	1/2 à 1 cuillère à café (2,5 ml à 5 ml)
+25 kg	1 à 2 cuillères à café (5 ml à 10 ml)

### Poids Doses/journalière pour chats

-5kg	1/4 à 1/2 cuillère à café (de 1,25 ml à 2,5 ml)
5-10 kg	1/2 à 1 cuillère à café (2,5 ml à 5 ml)

Pour les chiens et chats adultes

**Rongeurs:** Administrer une goutte à l'aide d'un compte-gouttes, une fois par semaine





# Huile Végétale

Allergies, antioxydant,  
cardiovasculaire

## Bénéfices

### Oméga 3 (ALA) + + + +

Grâce à sa teneur élevée en huile de colza, ce produit est une source d'oméga-3, en particulier d'acide alpha-linolénique (ALA). L'ALA est un acide essentiel que le corps du chien ne peut pas produire lui-même et doit donc obtenir par son alimentation. Il contribue à la santé cardiovasculaire et aide à réduire les allergies

### Oméga 6 (Acide Linoléique) + + +

Présent dans l'huile de colza, mais surtout dans l'huile de tournesol, cet acide est essentiel pour la santé du pelage et de la peau du chien. Il joue un rôle fondamental dans la croissance et le développement cellulaire. L'association des huiles de colza et de tournesol permet d'équilibrer les oméga-3 et oméga-6, évitant ainsi un excès d'oméga-6, qui pourrait provoquer de l'inflammation s'il n'est pas correctement compensé par les oméga-3.

### Oméga 9 (Acide Oléique) + + +

A un effet positif sur le métabolisme et constitue une source d'énergie qui aide à maintenir un bon niveau d'activité et de vitalité.

### Antioxydants + +

L'huile de pépins de raisin et l'huile de noix sont riches en vitamine E, favorisant une peau saine et un système immunitaire renforcé. De plus, grâce à sa teneur en oméga-3 ALA, l'huile de noix peut aider à réduire les allergies.

### Oméga 3 et 6 (EPA et DHA) +

L'huile végétale offre des bienfaits similaires à ceux de l'huile de saumon. Voir les avantages de l'huile de saumon.

N° Art.	Format		EAN
660	250 ml	6	4 250078 906605
6600	500 ml	4	4 250078 966005
6601	1000 ml	4	4 250078 966012

## Posologie:

### Poids Dose/journalière pour chiens

-10Kg 1/4 à 1/2 cuillère à café (1,25 ml à 2,5 ml)  
10-25 kg 1/2 à 1 cuillère à café (2,5 ml à 5 ml)  
+25 kg 1 à 2 cuillères à café (5 ml à 10 ml)

Pour chiens adultes

**Composition:** Huiles végétales (60 % d'huile de colza, 25 % d'huile de tournesol, 5 % d'huile de noix, 5 % d'huile de pépins de raisin), 5 % d'huile de saumon.







# Huile D'insecte

PEAU – DERMATITE, SYSTÈME OSSEUX, NERVEUX ET MUSCULAIRE

## Bénéfices

### Protéines de haute qualité + + +


L'huile d'insectes, notamment celle extraite des larves de ténébrion meunier (ver de farine), est une source de protéines de haute qualité, essentielles pour la croissance, l'entretien et la réparation des tissus. Elle pourrait également être bénéfique en cas de dermatite atopique grâce à ses propriétés anti-inflammatoires et nourrissantes

### Vitamine D3 + + +

Contrairement aux humains, les chiens, chats et rongeurs ne synthétisent pas la vitamine D lorsqu'ils sont exposés au soleil. Il est donc essentiel de leur en fournir via des compléments alimentaires ou une alimentation enrichie.

Pour son effet régulateur du calcium et du phosphore, elle contribue à prévenir les problèmes osseux tels que l'ostéoporose et le rachitisme, en favorisant un développement optimal et une solidité durable des os

Contribue à la santé musculaire en permettant une contraction efficace et un bon fonctionnement des muscles

N° Art.	Format		EAN
665	250 ml	6	4 250078 906650
6650	500 ml	4	4 250078 966500

## Posologie:

### Poids Dose/journalière pour chiens Adultes

-10 kg	1/4 à 1/2 cuillère à café (1,25 ml à 2,5 ml)
10-25 kg	1/2 à 1 cuillère à café (2,5 ml à 5 ml)
+25 kg	1 cuillère à café (5 ml)

### Poids Dose/journalière pour chats adultes

-5 kg	1/4 ml (0,25 ml, environ 5 gouttes)
5-6 kg	1/2 ml (0,50 ml environ 10 gouttes)
≥6 kg	1 ml (environ 20 gouttes)

### RONGEURS

- Petits rongeurs (hamsters, souris): 1 goutte (environ 0,05 ml)
- Moyen (gerbilles): 2-3 gouttes (environ 0,1-0,15 ml)
- Grands (cobayes, chinchillas) : 4-5 gouttes (environ 0,2-0,25 ml).

**Durabilité:** La production d'huile de nigelle est plus durable que celle de la viande traditionnelle, car elle nécessite moins de ressources, d'eau, de terres et de nourriture, tout en générant moins de gaz à effet de serre



**La dose doit être strictement respectée.** Un surdosage en vitamine D peut entraîner une hypercalcémie, des lésions rénales, des problèmes cardiaques et d'autres troubles graves. Les symptômes de toxicité incluent : vomissements, perte d'appétit, léthargie, augmentation de la soif et des mictions.





# Huile de chanvre

*Anxiolytique, contrôle des convulsions, anti-inflammatoire, peau, énergie, appétit.*

## Bénéfices

### Oméga 6 (GLA) + + +

Le GLA (acide gamma-linolénique) est un type d'oméga 6 présent dans très peu d'huiles et particulièrement efficace pour traiter les problèmes de peau chez les animaux, tels que la sécheresse, les démangeaisons, l'eczéma et la dermatite. Il aide à réduire l'inflammation cutanée, tout en favorisant un pelage plus doux et plus brillant. Il est également bénéfique pour atténuer les symptômes de l'arthrite et d'autres maladies inflammatoires chroniques.

Aide à réguler les niveaux hormonaux, ce qui peut être bénéfique dans certains cas liés au cycle reproducteur ou aux déséquilibres hormonaux

Il contient naturellement des phytonutriments, tels que les terpènes et les phénols, qui aident à réduire l'anxiété et ont un effet bénéfique sur le système nerveux, contribuant également à diminuer les convulsions

### Oméga 9 (acide oléique) + +

Il a un effet positif sur le métabolisme et constitue une source d'énergie qui favorise un bon niveau d'activité et de vitalité

### Oméga 3 (EPA) + +

Les acides gras polyinsaturés favorisent le bon fonctionnement du système cardiovasculaire. Ils renforcent également le système immunitaire, permettant de combattre plus efficacement les agents pathogènes. (Voir huile de saumon).

N° Art.	Format		EAN
662	250 ml	6	4 250078 906629
6620	500 ml	4	4 250078 966203
6621	1000 ml	4	4 250078 966210

## Posologie:

### Poids Dose/journalière pour les chiens

-10Kg 1/4 à 1/2 cuillère à café (1,25 ml environ)  
 10-25 kg 1/2 à 1 cuillère à café (2,5 ml environ)  
 +25 kg 1 à 2 cuillères à café (5 ml environ)

pour chiens adultes

### RONGEURS

Petits rongeurs (hamsters, souris) : 1 goutte (env. 0,05 ml)  
 Moyennes et grandes (gerbilles, cochons d'Inde, chinchillas) : 2-3 gouttes (env. 0,1-0,15 ml)



# Huile de microalgues

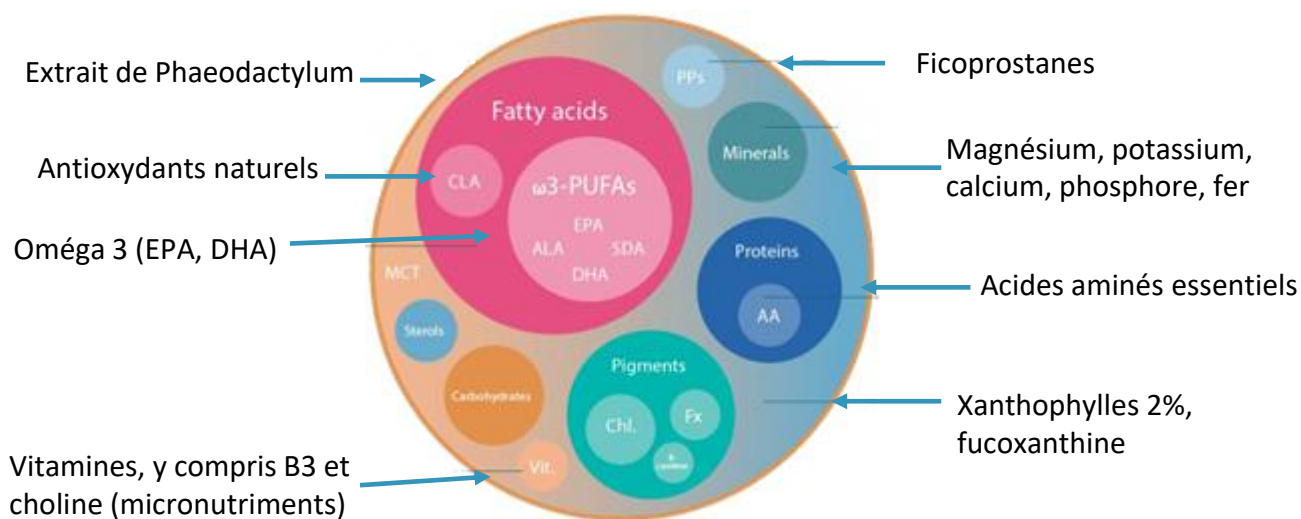
## Description

### MICROALGUES PHAEODACTYLUM TRICORNUTUM

Les microalgues marines diatomées constituent la seule espèce du genre *Phaeodactylum* capable de produire un rendement élevé en acides gras, y compris des acides gras polyinsaturés, bénéfiques pour l'alimentation animale et humaine. Sa biomasse est largement utilisée en aquaculture comme aliment pour les poissons et autres crustacés, notamment pour nourrir les larves destinées à la consommation humaine



Utilise la synergie de plusieurs composés naturels pour combattre le stress oxydatif





Inflammation articulaire

Système cognitif

Cardiovasculaire

Peau-pelage

Vision



*Fonction cognitive  
et mobilité*

## Bénéfices

L'huile Bubimex, enrichie en extrait de microalgues, est un complément alimentaire innovant conçu pour les chiens, chats, petits et grands mammifères. L'huile de coco MCT et l'extrait de microalgues *Phaeodactylum tricornutum* offrent des bienfaits significatifs pour la santé de votre animal de compagnie. L'extrait de cette microalgue est une source précieuse d'acides gras oméga-3 (EPA et DHA), d'antioxydants (fucoxanthine), de vitamines et de minéraux. Il a un effet principal sur :

- Mobilité (arthrose et les rhumatismes)
- Vieillesse (déclin cognitif)
- Performance (apprentissage, mémoire)
- Santé cardiovasculaire
- Peau-pelage
- Vision







### ALIMENTS COMPLÉMENTAIRES POUR CHIENS ET CHATS

**COMPOSITION** : 99,65% huile MCT, 0,35% extrait de *Phaeodactylum tricornutum* (cet extrait à 0,35% de *Phaeodactylum* est le principe actif de l'huile de microalgue Bubimex.)

**COMPOSANTS ANALYTIQUES** : Protéines 8,4 %, teneur en matières grasses 67,8 %, cellulose brutes 0,5 %, cendres brutes 4,19 %, humidité 4,4 %. Ajouter directement dans la gueule des animaux. L'application sur les aliments ou sur un jouet à mâcher peut réduire les effets. Dose à distribuer en plusieurs fois dans la journée

« Idéal pour les chiens qui pratiquent l'agilité, pour les chiens dans leur dernière phase de développement cognitif (adolescence) et les chiens ou les chats plus âgés »

## Dose journalière:

		
2,5 - 5 kg	15 - 30 kg	30 - 50 kg
= 3 	= 11 	= 17 

Art. 667-668

## Fréquence et utilisation:

Chez les chiens âgés, elle peut être utilisée toute l'année avec une ou deux pauses si vous le souhaitez (mais ce n'est pas nécessaire), sauf si l'animal présente une contre-indication déjà prescrite pour un problème spécifique.

Chez les jeunes chiens, elle peut être administrée au minimum trois fois par an pendant un mois pour des résultats plus visibles. En fonction des besoins de l'animal, l'huile de microalgue est un aliment complémentaire qui apporte de nombreux bienfaits. Donnez-lui les gouttes directement dans la gueule..

Pour les chiens et chats adultes

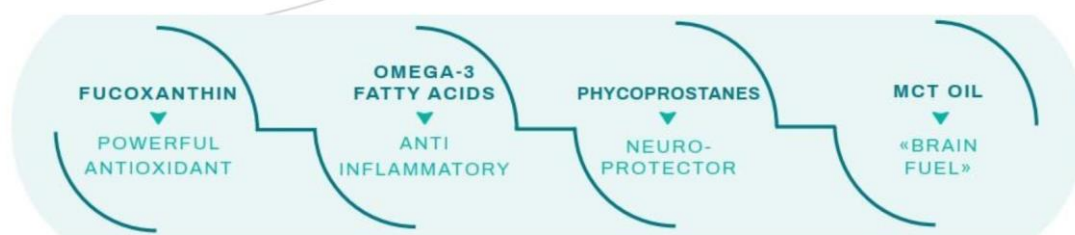






*Fonction cognitive  
et mobilité*

## MICROALGUES PHAEODACTYLUM TRICORNUTUM



- 🌊 La fucoxanthine est un bioactif naturel capable de traverser la barrière hémato-encéphalique. Ce pigment, appartenant à la famille des caroténoïdes, est présent dans les chloroplastes de nombreuses microalgues brunes.
- 🌊 Les oméga-3 peuvent favoriser l'augmentation du flux sanguin vers le cortex cérébral et contribuer à la réduction de l'inflammation.
- 🌊 Le MCT est une source alternative de glucose et possède un effet hypnotique.
- 🌊 **Mémoire spatiale à court terme** : amélioration significative de la mémoire à court terme et de la capacité de mémoire spatiale de travail, en neutralisant totalement les effets du D-Gal
- 🌊 **TEST MWM : LABYRINTHE AQUATIQUE DE MORRIS** : Ce test a également démontré une amélioration de la mémoire à long terme, en neutralisant les effets nocifs du D-Gal sur les performances et l'apprentissage
- 🌊 Réduction de l'anxiété
- 🌊 Diminution du stress oxydatif dans le cerveau
- 🌊 Atténuation du stress inflammatoire dans le cerveau
- 🌊 **Bien-être et mobilité** :
  - Réduction des degrés d'inflammation des articulations.
  - Diminution de l'atrophie musculaire.
  - Diminution de l'inflammation du tissu synovial.
  - Limitation de l'érosion du cartilage

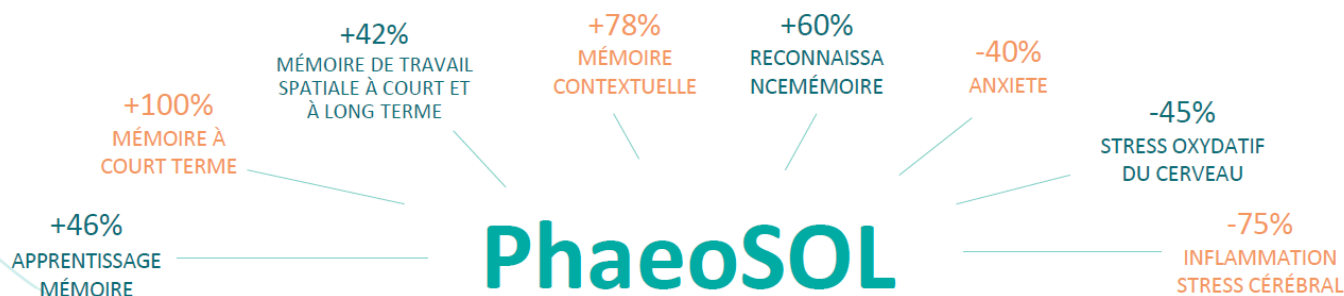




**BÉNÉFICES**

► 7 études précliniques confirment les bénéfices sur la **cognition, le stress et l'anxiété**

amylogen ✓

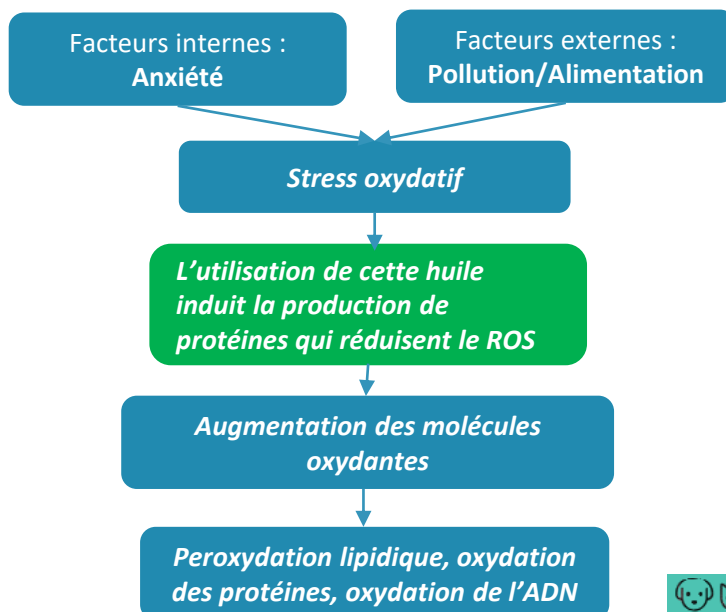
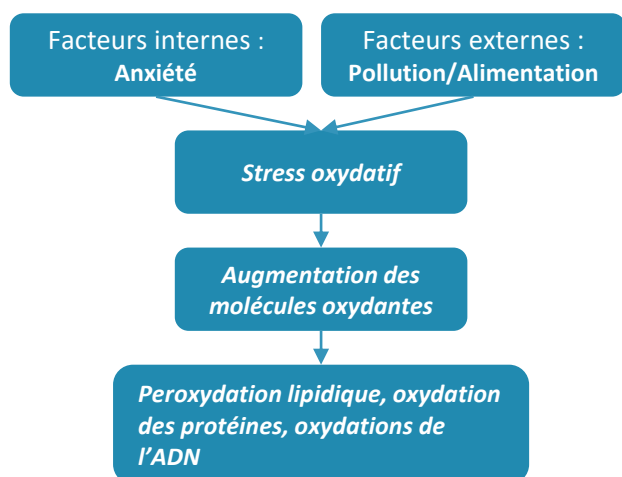


## PhaeoSOL

### Stress oxydatif

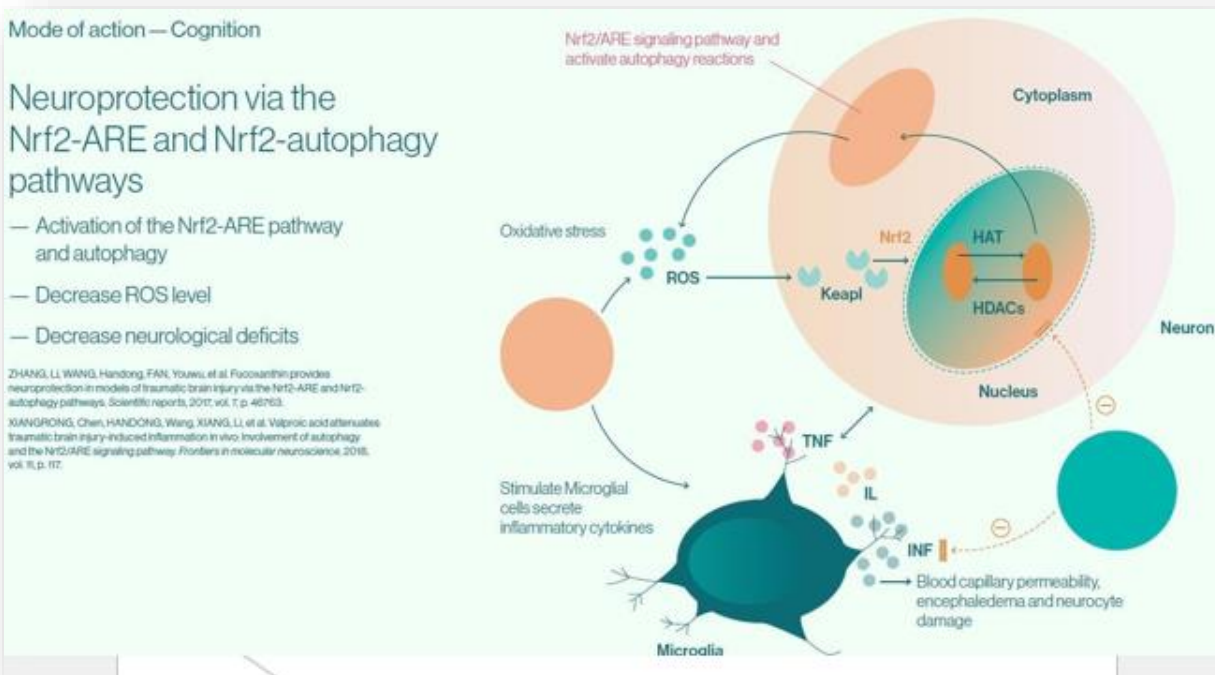
Il se produit lorsqu'il y a trop de molécules radicalaires et pas assez d'antioxydants..

Action des microalgues sur le stress oxydatif



# MICROALGUES PHAEODACTYLUM TRICORNUTUM

*Comment agit-il ?*



## MICROALGUES : L'ALIMENTATION DU FUTUR POUR NOS ANIMAUX DE COMPAGNIE

Pour garantir une vie saine à nos animaux de compagnie, leur alimentation doit fournir des macronutriments (protéines, lipides et glucides) ainsi que des micronutriments (oligo-éléments, vitamines, minéraux, antioxydants). Ces nutriments peuvent provenir de sources variées telles que la viande, le poisson gras, la graisse animale, l'huile végétale, les céréales, les œufs ou encore le riz. Toutefois, face aux préoccupations environnementales croissantes, les microalgues représentent une alternative durable et prometteuse pour l'alimentation des animaux

- 🌱 Bonne source de protéines
- 🌱 Source naturelle d'oméga 3 et de micronutriments
- 🌱 Odeur et goût de poisson attrayants
- 🌱 Durabilité, sa production nécessite moins de ressources. De plus, la matière première utilisée est recyclable à près de 70 %
- 🌱 Contribue à la santé globale des animaux de compagnie







# Compléments alimentaires



Peut également être inclus au régime BARF...

# Compléments



**Art. 6670** Poudre de bois de cerf 60 grs

**Art. 6671** Poudre de bois de cerf 400 grs

6770	60 g	6	4 250078 967705
6771	400 g	4	4 250078 967712



**Art. 6672** Poudre de spiruline 60 grs

**Art. 6673** Poudre de spiruline 400 grs

6772	60 g	6	4 250078 967729
6773	400 g	4	4 250078 967736



## Bénéfices:

- Renforce le système osseux et musculaire
- Réduit les allergies et les sensibilités cutanées
- Riche en calcium et en magnésium
- Favorise le bon fonctionnement des reins.

## Bénéfices:

- Apport en protéines végétales
- Source d'énergie et d'antioxydant
- Riche en vitamine A
- Renforce le système immunitaire



Ne pas administrer aux animaux ayant des troubles de la coagulation ni aux chiots de moins de 4 mois

**Composition:** 100% poudre de bois de cerf

**Utilisation:** Saupoudrer directement dans l'alimentation de votre animal. Cure de plusieurs mois par an. Veillez à laisser de l'eau propre et fraîche à disposition de votre animal. À conserver au frais et au sec.

Pour chiens et chats adultes.

Durée du traitement : 2 mois

Une cuillère de 1 ml = 0,6 g

KG	—* / 24h
< 10 kg	3 à 4
> 10-15 kg	4 à 6
> 25 kg	6 à 8

**Composition:** 100% poudre de spiruline (Spirulina platensis)

**Utilisation:** Saupoudrer directement dans l'alimentation de votre animal. Cure de plusieurs mois par an. Veillez à laisser de l'eau propre et fraîche à disposition de votre animal. À conserver au frais et au sec.

Pour chiens et chats adultes.

Durée du traitement : 2 mois

Une cuillère de 1 ml = 0,6 g

KG	—* / 24h
< 10 kg	1/2
> 10-15 kg	1
> 25 kg	2

# Compléments



**Art. 6774** Poudre de nerfs de bœuf 40 grs

**Art. 6775** Poudre de nerfs de bœuf 400 grs

6774	40 g	6	
6775	400 g	4	



FR



**Art. 6676** Poudre de moules vertes 60 grs

**Art. 6677** Poudre de moules vertes 400 grs

6676	60 g	6	
6677	400 g	4	



## Bénéfices:

- Riche en protéines animales.
- Développement musculaire.
- Récupération et performance.
- Source d'énergie.



Ne pas donner aux animaux ayant des problèmes de coagulation et/ou cardiaques, ni aux chiots de moins de 4 mois

## Bénéfices:

- Protège les ligaments et le cartilage.
- Améliore la mobilité.
- Ralentit et limite les effets de l'arthrose.

**Composition:** 100% poudre de nerfs de bœuf.

**Utilisation:** Saupoudrer directement dans l'alimentation de votre animal. Cure de plusieurs mois par an. Veillez à laisser de l'eau propre et fraîche à disposition de votre animal. À conserver au frais et au sec.

Pour les chiens et chats adultes.

Durée du traitement : 2 mois

Une cuillère de 1 ml = 0,6 g

KG	* / 24h
< 10 kg	1/2
> 10-15 kg	1
> 25 kg	2

**Composition:** 100% poudre de moules vertes. Les moules vertes contiennent du zinc, du magnésium, du calcium et des complexes B.

**Utilisation:** Saupoudrer directement dans l'alimentation de votre animal. Cure de plusieurs mois par an. Veillez à laisser de l'eau propre et fraîche à disposition de votre animal. À conserver au frais et au sec. Pour les chiens et chats adultes.

Durée du traitement : 2 mois

Une cuillère de 1 ml = 0,6 g

KG	* / 24h
< 10 kg	1/2
> 10-15 kg	1
> 25 kg	2



# Compléments



**Art. 6680** Poudre de krill 60 grs

**Art. 6681** Poudre de krill 400 grs

6780	60 g	6	4 250078 967804
6781	400 g	4	4 250078 967811



**Art. 6688** Poudre de carotte 60 grs

**Art. 6689** Poudre de carotte 400 grs

6788	60 g	6	4 250078 967880
6789	400 g	4	4 250078 967897



## Bénéfices:

- Poils brillants et pelage sain.
- Réduit la sécheresse du pelage.
- Améliore la texture du poil.
- Préviend les problèmes de peau, comme les allergies
- Facilite la digestion et l'absorption grâce à la liaison des oméga-3 avec les phospholipides
- Améliore la mobilité.
- Renforce le système immunitaire.

## Bénéfices:

- Santé des yeux et du pelage.
- Améliore le transit intestinal.
- Aide à contrôler le poids.
- Riche en vitamines.
- Apport en potassium qui aide à maintenir l'équilibre des fluides et la fonction musculaire.
- Le manganèse est essentiel pour un bon métabolisme et la formation des os.
- Santé dentaire.

**Composition:** 100% poudre de Krill, Le Krill est riche en Oméga 3 et 6 (EPA 10%, DHA 4,5%), Astaxanthine 80 mg/Kg et choline. Il se compose de 20 acides aminés, 13 vitamines et 7 minéraux.

**Utilisation:** Saupoudrer directement dans l'alimentation de votre animal. Cure de plusieurs mois par an. Veillez à laisser de l'eau propre et fraîche à disposition de votre animal. À conserver au frais et au sec.

Pour les chiens et chats adultes.  
Durée du traitement : 2 mois  
Une cuillère de 1 ml = 0,6 g

KG	* / 100g
< 10 kg	1/2
> 10-15 kg	1
> 25 kg	2

**Composition:** 100% poudre de carotte, La carotte est riche en fibre, vitamines (dont bêta-carotène), minéraux et antioxydants essentiels

**Utilisation:** Saupoudrer directement dans l'alimentation de votre animal. Cure de plusieurs mois par an. Veillez à laisser de l'eau propre et fraîche à disposition de votre animal. À conserver au frais et au sec.

Pour les chiens et chats adultes.

Durée du traitement : 2 mois  
Une cuillère de 1 ml = 0,6 g

< 10 kg	3
> 10-15 kg	5
> 25 kg	9

# Compléments



**Art. 6684** Poudre de levure de bière 60 grs

**Art. 6685** Poudre de levure de bière 400 grs

6784	60 g	6	4 250078 967842
6785	400 g	4	4 250078 967859



**Art. 6686** Poudre de yak 60 grs

**Art. 6687** Poudre de yak 400 grs

6786	60 g	6	4 250078 967866
6787	400 g	4	4 250078 967873



## Bénéfices:

- Favorise le métabolisme.
- Améliore la fonction cellulaire.
- Soutient le bon fonctionnement du système nerveux
- Renforce le système immunitaire.
- Antioxydant et détoxifiant.
- Pelage, ongles et muscles sains.
- Santé intestinale et immunitaire.

## Bénéfices:

- Stimule l'appétit.
- Aide à la digestion.
- Santé dentaire.
- Source de calcium.
- Riche en vitamines et minéraux.

**Composition:** 100% Levure de bière

**Utilisation:** Saupoudrer directement dans l'alimentation de votre animal. Cure de plusieurs mois par an. Veillez à laisser de l'eau propre et fraîche à disposition de votre animal. À conserver au frais et au sec.

Pour les chiens et chats adultes.

Durée du traitement : 2 mois

Une cuillère de 1 ml = 0,6 g

< 10 kg	2	
> 10-15 kg	4	
> 25 kg	6	

**Composition:** Pour 100 g, ce produit contient 18,6 mg de zinc, 88,7 mg de sodium, 3,5 g de calcium, 233 mg de potassium, 5,1 mg de fer, 3,9 µg d'acide folique, 1,3 g de phosphore, 0,9 µg de vitamine B6, 0,04 mg de vitamine D et 0,01 mg de vitamine E

**Utilisation:** Saupoudrer directement dans l'alimentation de votre animal. Cure de plusieurs mois par an. Veillez à laisser de l'eau propre et fraîche à disposition de votre animal. À conserver au frais et au sec

Pour les chiens et chats adultes.

Durée du traitement : 2 mois

Une cuillère de 1 ml = 0,6 g

**Dosage :** Identique à celui de la levure



## Bénéfices

Notre gamme de sprays nourrissants pour le pelage contient des ingrédients naturels comme le jojoba et la noix de macadamia..

Le jojoba contient une molécule de glycérine et deux acides gras. Il est particulièrement riche en acide gadoléique (oméga-9), en vitamine E et en oméga-6

Il possède des propriétés antiseptiques, anti-inflammatoires et antimicrobiennes, ce qui en fait un excellent allié pour lutter contre les éruptions cutanées d'origine hormonale.

- Nettoie en profondeur la peau de l'animal
- Évite l'excès de peau morte
- Empêche les pellicules
- Plus de brillance et de volume
- Réduit les frisottis
- Soin naturel
- Limite la chute des poils
- Favorise leur croissance

## Application:

Vaporisez uniformément sur le pelage à une distance de 30 cm, puis brossez soigneusement pour un effet optimal

N° Art.	Size		EAN
3286	175 ml	6	 4 250078 932864







## Bénéfices

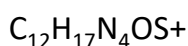
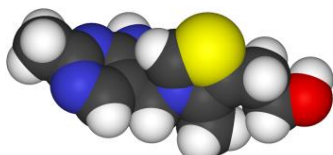
Aide à régénérer les cellules de la peau, favorisant ainsi la croissance d'un nouveau pelage sain. Agit comme un antioxydant : même utilisé en application externe, il pénètre à travers les pores de la peau pour un effet durable

La noix de macadamia contient de grandes quantités de thiamine et de graisses monoinsaturées, avec environ 60 % d'acides gras monoinsaturés, ainsi que des minéraux, des glucides, du calcium, du phosphore, des protéines et des vitamines A, B1 et B2. Elle est également riche en acide oléique (oméga-9) et en acide palmitoléique (oméga-7), qui restaurent l'hydratation et améliorent la texture du poil, notamment chez les chiens à la peau sèche ou au pelage rugueux ou abîmé

## Application :

Vaporisez uniformément sur le pelage à une distance de 30 cm, puis brossez soigneusement pour un effet optimal

- Hydratant
- Réduit les irritations et les rougeurs possibles.
- Plus de brillance et de volume (grâce à sa capacité à nourrir le follicule pileux)
- Répare les dommages causés par des facteurs externes tels que le soleil, le froid ou les produits d'hygiène, tout en adoucissant le poil
- Protège le pelage des radicaux libres
- Léger et facilement absorbé
- Empêche les pellicules.



N° Art.	Size		EAN
3287	175 ml	6	4 250078 932871



# SHAMPOOS

SANS  
PARABÈNES



Shampooing pour chiot  
Shampoo für Welpen

Champú para cachorro - Champô para cachorro  
Puppy shampoo



N° Art.	Size		EAN
3280	250 ml	6	4 250078 932802

Shampooing pour poils noirs  
Shampoo für schwarzes Fell

Champú para el pelo negro - Champô para pelo preto  
Black coat shampoo



N° Art.	Size		EAN
3282	250 ml	6	4 250078 932826

Shampooing pour poils blancs  
Shampoo für weißes Fell

Champú para el pelo blanco - Champô para pelo  
brancos - White coat shampoo



N° Art.	Size		EAN
3281	250 ml	6	4 250078 932819

Shampooing à l'aloë vera  
Aloe Vera Shampoo

Shampoo all' Aloe Vera - Champú Aloe Vera  
Champô Aloe Vera - Aloe Vera shampoo - Aloe Vera shampoo



N° Art.	Size		EAN
326	250 ml	6	4 250078 903260



Shampooing démêlant  
Entwirrer-Shampoo

Champú acondicionador - Desembaraçar champô  
Conditioner shampoo



N° Art.	Size		EAN
3283	250 ml	6	4 250078 932833
3277	1000 ml	1	4 250078 932772

Shampooing anti-démangeaison  
Shampoo „Anti-Juckreiz“

Champú anti-prurito - Champô anti-comichã  
Anti-itch shampoo



N° Art.	Size		EAN
3285	250 ml	6	4 250078 932857
3278	1000 ml	1	4 250078 932789



# SHAMPOOS



Shampooing démêlant  
Entwirrer-Shampoo

Champú acondicionador · Desembaraçar champô  
Conditioner shampoo



N° Art.	Size		EAN
3283	250 ml	6	4 250078 932833
3277	1000 ml	1	4 250078 932772

Shampooing mousse · Trockenschaum-Shampoo

Champú en espuma · Champô en espuma · Foam shampoo

N° Art.	Size		EAN
3250	220 g	6	4 250078 932505

Shampooing sec et en mousse  
pour chiens et chats ·  
Utilisation sur pelage sec · Sans  
rinçage · Sans paraben.



Serviette en microfibre

3292	50 x 60 cm	6	4 250078 932925
3293	110 x 60 cm	6	4 250078 932932



# SPRAY



N° Art.	Size		EAN
3288	175 ml	6	4 250078 932888

**Le spray démêlant** de Bubimex, facilite le  
brossage et lisse le poil.

Il agit aussi comme un répulsif contre la  
poussière et la saleté. Inodore et non gras, il  
laisse le pelage léger et soyeux



## Utilisation dans les paniers, coussin, meubles, laisses ...

La lavande et la camomille possèdent des propriétés anxiolytiques. Leur arôme aide à apaiser le système nerveux, réduisant ainsi le stress et l'anxiété. Ce spray peut être particulièrement utile en cas d'orage, de visite chez le vétérinaire ou le toiletteur, de feux d'artifice, de séparation ou de voyage.

Contient: Méthylchloroisothiazolinone, Méthylisothiazolinone.



Attention : Éviter tout contact avec les yeux. Peut provoquer une forte irritation. En cas d'irritation, rincer abondamment avec de l'eau fraîche.

## Apaisement



Relax Spray

N° Art.	Size		EAN
345	175 ml	6	4 250078 903451

## Usage topique

Le CHANVRE peut être bénéfique pour les chiens souffrant de problèmes dermatologiques, de démangeaisons, de dermatite ou d'infections mineures. Grâce à ses propriétés analgésiques et anti-inflammatoires, il peut également soulager les douleurs liées à l'arthrite et réduire l'inflammation. Il favorise une récupération plus rapide après une blessure et contribue à réduire l'anxiété.

**Application :** Lavez-vous les mains, appliquez directement sur le pelage, puis massez délicatement en mouvements circulaires.



**Art. 6631** Huile de CHANVRE 2,5% 10 ml

**Art. 6641** Huile de CHANVRE 5%, 10 ml

## Nous fabriquons du bien-être en recherchant le plaisir des chats



Art. 9301



Art. 9302



Art. 9303



Art. 9304

### Bénéfices

- Empêche les boules de poils : Lubrifie le tube digestif, facilitant ainsi leur élimination naturelle par les selles et réduisant le risque de formation de boules de poils
- Élimine les boules de poils
- Réduit les régurgitations
- Riche en multivitamines
- Atténue les effets de l'arthrose et protège les cartilages et les ligaments (art. 9303)





# Malte pour chats



Art. Nr	Poids		Code EAN
9301	100 g	8	4 250078 993018

**Art. 9301** Malt pour chats (poulet) 100 grs



Art. Nr	Poids		Code EAN
9302	100 g	8	4 250078 993025

**Art. 9302** Malt pour chats (saumon) 100 grs



Art. Nr	Poids		Code EAN
9303	100 g	8	4 250078 993032

**Art. 9303** Malte pour chats (moules vertes) 100 grs



Art. Nr	Poids		Code EAN
9304	100 g	8	4 250078 993049

**Art. 9304** Malt pour chats (spiruline et huile de morue) 100 grs

**Composition:** Extrait de malt (55%), huiles et graisses, viandes et sous-produits animaux (10% volaille).

**Structure et caractéristiques**

**Physico-chimiques:** Texture pâteuse, à mi-chemin entre solide et liquide.

**Additifs:** Aucun

**Utilisation:** Administrer directement dans la bouche de l'animal ou mélanger à sa nourriture. Vous pouvez également appliquer la quantité recommandée sur ses pattes avant afin qu'il la lèche lors de sa toilette.

**Dose journalière:** 3 fois x 1g pour les chats de 5-6kg (1g=1,5cm de pâte).

**Composition:** Extrait de malt (55%), huiles et graisses (dont 30% huile de saumon). viandes et sous-produits animaux.

**Composition:** Extrait de malt (55%), huiles et graisses, moules vertes de Nouvelle-Zélande en poudre (10%).

**Composition:** Extrait de malt (55%), huiles et graisses, moules vertes de Nouvelle-Zélande en poudre (10%).

**Malte multivitaminé,**  
naturellement riche en vitamine A et D3 grâce à l'huile de foie de morue et à la spiruline



## Lait

### Composition:



Lait et sous-produits laitiers, sous-produits végétaux, huiles et graisses, dextrose (source d'énergie rapide grâce à son absorption facile par le sang), vitamine A (50 000 UI), vitamine D3 (2 000 UI), vitamine E (α-Tocophérol, 250 mg), vitamine B1 (thiamine, 60 mg), vitamine B2 (riboflavine, 40 mg), vitamine B6 (chlorhydrate de pyridoxine, 30 mg), vitamine C (acide L-ascorbique, 120 mg)

### Utilisation:

Mélanger 1 unité de lait dans 3 unités d'eau tiède (max. 30°).  
Chatons âgés de moins de 2 semaines : donnez 1 à 2 cuillères à soupe de solution toutes les 2 heures, 10 fois par jour.

Chatons âgés de 3 à 4 semaines : donnez 3 à 4 cuillères à soupe de solution toutes les 2 heures, 8 fois par jour.

Chatons âgés de > 4 semaines : mélangez cette solution avec la nourriture principale jusqu'à transition complète vers l'alimentation solide,

N° Art.	Weight		EAN
925	250 g	4	4 250078 909255

## Stimulants...



### Art. 911 Herbe à chat en spray, 150 ml

N° Art.	Weight		EAN
911	150 ml	6	4 250078 909118

### Art. 9111 Spray à la valériane, 175 ml

N° Art.	Weight		EAN
9111	175 ml	6	4 250078 991113

# Creamy Snacks



**TEXTURE  
CRÉMEUSE**



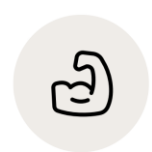
**FAVORISE  
L'HYDRATATION**



**SNACK &  
TOPPING**



**SANS  
CÉRÉALES**



**HAUTE TENEUR  
EN VIANDE**



**LARGE CHOIX  
DE SAVEURS**



Article	Description	Pcs
923	Crème à lécher au saumon (x4)	12
924	Crème à lécher au saumon et au thon (x4)	12
9230	Crème à lécher <b>Skin&amp;Coat</b> au saumon et au krill (x4)	24
9231	Crème à lécher <b>Digestion</b> au thon et au poulet (x4)	24
9232	Crème à lécher <b>Immunity</b> au saumon et au colostrum bovin (x4)	24
9233	Crème à lécher pour <b>Chaton</b> au thon (x4)	12
9234	Crème à lécher au poulet & fromage (x4)	12
9235	Crème à lécher <b>Urinary</b> au poulet et à la cranberry (x4)	12
9236	Crème à lécher a la dinde et au krill (x4)	12
9237	Crème à lécher au poulet et au crabe (x4)	12
9238	Multipack Creamy Snacks Chat (x20)	1
9239	Multipack Creamy Snacks Chat (x20)	1
6057	Offre Booster display crème à lécher Chat (12)	1



## MULTI-PACKS

Également disponible en boîtes de 20 ou 50 unités.

9240

## BOOSTER PACK

Multipliez vos ventes avec des échantillons gratuits pour le consommateur.









# BUBINATURE CHAT

## FILET 70 G P. 174 à 177



## FILET 140 G P. 174 à 176



## PACK 70 G P. 174



## POCHON - 70 G P. 178



## SOUPE - 185 G P. 179



# BUBINATURE CHIEN

## FILET 70 G P. 94



## FILET 150 G P. 95 à 96



## SOUPE - 185 G





# Accessoires



N° Art.	Size		EAN
4953	20 x 20 x 0,75 cm	6	4 250078 949534
4954	20 x 20 x 1 cm	6	4 250078 949541

N° Art.	Size		EAN
4955	20 x 20 x 1 cm	6	4 250078 949558
4956	20 x 20 x 1 cm	6	4 250078 949565

N° Art.	Size		EAN
4957	Ø16,5 x 8 cm	6	4 250078 949572
4958	Ø16,5 x 8 cm	6	4 250078 949589



**TAPIS ANTI-GLOUTON  
BUBICHEF LICKLEAF**  
Bleu 21 x 19 cm (4 pcs) Art Nr. 4975



**TAPIS ANTI-GLOUTON  
BUBICHEF LICKFLOWER**  
Orange Ø20cm (4 pcs) Art Nr. 4974



**TAPIS ANTI-GLOUTON  
BUBICHEF LICKCLOVER**  
Orange 34 x 21 cm (4 pcs) Art Nr. 4977



**TAPIS ANTI-GLOUTON  
BUBICHEF LICKGRASS**  
Bleu 20 x 20 cm (4 pcs) Art Nr. 4976



**BOL À LÉCHER BUBICHEF LICKDUO**  
Bleu Ø12,5 cm (6 pcs) Art Nr. 4970  
Orange Ø12,5 cm (6 pcs) Art Nr. 4971  
Muni d'une ventouse + Tapis à lécher amovible

**BOL À LÉCHER BUBICHEF**  
LICKSQUARE Bleu Ø12,5 cm (6 pcs) Art Nr. 4972  
LICKCROSS Orange Ø12,5 cm (6 pcs) Art Nr. 4973  
Muni d'une ventouse.







# ANNEXES

---

❖ PELAGE

❖ ÉTUDE SCIENTIFIQUE DES MICROALGUES



# Pelù

## Pet Cat

À base d'huiles  
essentielles naturelles



Spécialement conçu pour les chats. Élimine les poils morts, empêchant ainsi la formation de boules de poils



Élimine les résidus de pellicules du pelage des chats, réduisant les allergènes qu'ils contiennent



Libère un léger mélange d'huiles essentielles naturelles et d'extraits de plantes naturelles pour maintenir un pelage sain



Brosse directement le pelage de ton chat, même dans le sens inverse de la pousse du poil. Tu peux répéter le processus plusieurs fois par jour. Ne remplace pas un brossage régulier du pelage

Ref: LINTCAT

## Hairball

Thym, Lavande et Citron



**Bubimex**

Distributeur Officiel

Animals love us

# Pelage

**ROULEAUX  
ANTI-POILS  
SUPER-PREMIUM**



Distributeur officiel

**PARFUM NATUREL  
SUPER ADHÉRENT  
PLUS DE 60 APPLICATIONS (10mètres)  
ACEITES ESENCIALES**

## ANTI-ACARIENS

1. Élimine 99 % des acariens.
2. Diffuse des extraits de plantes répulsives pour prévenir leur réapparition.
3. Parfumé, il rafraîchit l'environnement.
4. Nettoie et élimine les peluches sur toutes les surfaces et tissus..
5. Papier adhésif ultra-efficace.

Ref: LINTAC (acariens)

## ANTI-BACTÉRIES

1. Élimine 90 % des bactéries présentes dans l'environnement.
2. Diffuse des extraits de plantes reconnues pour leurs effets désinfectants
3. Parfumé, il rafraîchit l'environnement
4. Nettoie et élimine les peluches sur toutes les surfaces et tissus.
5. Papier adhésif ultra-efficace.

Ref: LINTBAC (bactéries)

## ANTI-MOUSTIQUES

1. S'applique directement sur le pelage des animaux de compagnie, fait briller et parfume leur poil
2. S'applique directement sur le pelage des animaux de compagnie, fait briller et parfume leur poil.
3. Parfumé, il rafraîchit l'environnement
4. Nettoie et élimine les peluches sur toutes les surfaces et tissus.
5. Papier adhésif ultra-efficace.

Ref: LINTMOS (moustiques)





# Effect of Fucoxanthin Alone and in Combination with D-glucosamine Hydrochloride on Carrageenan/kaolin-induced Experimental Arthritis in Rats

Dezheng Gong,<sup>1,2</sup> Wanjiang Chu,<sup>1</sup> Liping Jiang,<sup>1</sup> Chengyan Geng,<sup>1</sup> Jing Li,<sup>2</sup> Nobuyuki Ishikawa,<sup>3</sup> Koji Kajima<sup>3\*</sup> and Laifu Zhong<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup>China-Japanese Joint Institute for Medical and Pharmaceutical Science, Dalian Medical University, No. 9, West Segment of South Lvshun Road, Dalian 116044, China

<sup>2</sup>College of Basic Medical Sciences, Dalian Medical University, No. 9, West Segment of South Lvshun Road, Dalian 116044, China

<sup>3</sup>Sankyo Co., Ltd., 573-13, Denbo, Fuji, Shizuoka, Japan 417-0061

The objective of the present study was to investigate the effect of the fucoxanthin (FUCO) alone and in combination with glucosamine hydrochloride (GAH) on carrageenan/kaolin-induced inflammatory arthritis model in rats and to explore its underlying mechanisms. Joint swelling, muscle weight ratio (%), histopathological examination and scoring, and proteoglycan degradation were examined. Pro-inflammatory interleukin (IL-1 $\beta$ ) and tumor necrosis (TNF- $\alpha$ ) levels, cyclooxygenase-2 (COX-2), and inducible nitric oxide synthase (iNOS) protein expression and nitric oxide (NO) level in knee synovial tissue extract were analyzed using enzyme-linked immunosorbent assay, western blotting analysis, and Griess reagent assay, respectively. FUCO and FUCO + GAH not only may significantly reduce degrees of knee joint swelling and prevent against muscle atrophy, but also may significantly attenuate inflammation in synovial tissue, cartilage erosion, and proteoglycan loss. The efficacies of FUCO + GAH were stronger than that of GAH or FUCO. FUCO alone and FUCO + GAH can significantly inhibit upregulation of COX-2 and iNOS protein expressions, decrease of IL-1 $\beta$  and TNF- $\alpha$  levels, and reduce NO production in knee synovial tissue extract. These results indicated that FUCO is an effective anti-arthritis agent through an antiinflammation mechanism. FUCO may enhance therapeutic effect of GAH on rat arthritis through mechanism of antiinflammation. Copyright © 2013 John Wiley & Sons, Ltd.

**Keywords:** fucoxanthin (FUCO); antiinflammatory; anti-arthritis; cytokine; proteoglycan (PG).

## INTRODUCTION

Rheumatoid arthritis (RA) is characterized by chronic inflammation of the synovial membrane and infiltration of lymphocytes and macrophages, which cause progressive destruction of cartilage and bone. Although the etiology of RA is poorly understood now, it is widely recognized that an interdependent network of cytokines plays a primary role in mediating the pathophysiological processes underlying inflammation and tissue destruction in RA. One of the critical pathogenesis of RA is the tumor necrosis factor alpha (TNF- $\alpha$ ), interleukin-1 beta (IL-1 $\beta$ ), and rheumatoid factor in synovial membrane and serum (Dayer, 2003; Brennan and McInnes, 2008). Conventional medicine, including treatment with steroids, nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), and such biological agents as TNF- $\alpha$  and IL-1 $\beta$  antagonists, has shown only limited success against RA (Fleischmann *et al.*, 2004). Moreover, the adverse effects of drug therapy are significant and include gastrointestinal disturbances, infections, and cardiovascular risks (Scheiman, 2001; Mangge *et al.*, 2003).

It is widely accepted that macrophages are the principal cells produce pro-inflammatory cytokines such as TNF- $\alpha$ , IL-1, and IL-6, which play important roles in both RA in human and rat (Dayer, 2003; Silva *et al.*, 2000). IL-1 also contributes to inflammation by inducing the expression of cell-adhesion molecules, other cytokines, chemokines and chemokine receptors, angiogenic factors, and small inflammatory mediators for example prostaglandin E<sub>2</sub> (PGE<sub>2</sub>) and nitric oxide (NO), through the stimulation of cyclooxygenase-2 (COX-2) and inducible NO synthase (iNOS). Upregulation of the production of prostaglandins and other pro-inflammatory mediators by IL-1 thereby accounts for some of the pain, swelling, and tenderness typically seen in rheumatoid joint inflammation (Dayer, 2003). Carrageenan, a sulfated mucopolysaccharide, is extracted from the seaweed *Chondrus* spp. and *Gigartina* spp., which are commonly known as Irish moss or carrageen moss. It has been used to induce various rat models of inflammation, including the footpad inflammation and paw edema model (Vinegar *et al.*, 1987). Moreover, carrageenan has been used to induce acute arthritis (Lundeberg *et al.*, 1996) and deteriorating pathological symptoms of inflammatory arthritis in other models such as the model of RA (Silvan *et al.*, 1996; Day *et al.*, 2004). The lesions present in the carrageenan-induced arthritis model possess many features that mimic those of human RA, such as synovitis, synovial pannus formation, and degradative changes in the articular cartilage matrix proteoglycan (PG). Intra-articular injection of lambda

\* Correspondence to: Koji Kajima, Sankyo Co., Ltd., 573-13, Denbo, Fuji, Shizuoka, Japan 417-0061; Laifu Zhong, China-Japanese Joint Institute for Medical and Pharmaceutical Science, Dalian Medical University, No. 9, West Segment of South Lvshun Road, Dalian 116044, China.  
E-mail: kajima@sankyocold.co.jp; zhong@dlmedu.edu.cn



carrageenan into the knee joint and paw resulted in localized inflammation, which is largely associated with the production of several inflammatory mediators such as cytokines (TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ ), COX-2, NO, and PGE<sub>2</sub> (Posadas *et al.*, 2004; Rocha Ana *et al.*, 2006).

Brown algae hijiki (*Sargassum fusiforme*), kombu (*Laminaria japonica*), wakame (*Undaria pinatifida*), and *Padinatrestrumatica* are edible delicacies consumed across Southeast Asia and a few European countries, and are reported to contain high levels of fucoxanthin (FUCO) (Wang *et al.*, 2005). Many of the biological functions of FUCO have been previously characterized, including its antioxidant (Yan *et al.*, 1999) and antiinflammatory activities (Shiratori *et al.*, 2005). Interestingly, recent studies demonstrate that FUCO reduces the levels of pro-inflammatory mediators including TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6, NO, and PGE<sub>2</sub> and significantly inhibited the iNOS and COX-2 protein expressions (Kim *et al.*, 2010; Heo *et al.*, 2010). These effects of FUCO may be a useful therapeutic approach for the various inflammatory diseases, including RA. Glucosamine is an amino sugar that acts as a precursor in the biosynthesis of glycosaminoglycan (GAG) and PG aggregates (de los Reyes *et al.*, 2000). Given that one of the characteristics of RA and osteoarthritis is an imbalance in the synthesis and degradation of cartilage components, of the possible physiologic roles of exogenous glucosamine is to function as an additional source of hexosamine and sulfate precursors for GAG synthesis (de los Reyes *et al.*, 2000; Setnikar *et al.*, 1986). The data indicated that oral glucosamine hydrochloride (GAH) prevents the loss of GAG in joint cartilage damage (Oegema *et al.*, 2002). However, there has been no report so far on the efficacy of FUCO alone and in combination with GAH in carrageenan/kaolin-induced inflammatory arthritis. In this study, we aimed to investigate the FUCO alone and in combination with GAH effects on cartilage destruction and synovial inflammation in an experimental inflammatory arthritis model induced by intra-articular injections of carrageenan/kaolin in rats.

## MATERIALS AND METHODS

**Reagents.** FUCO was supplied by BGG-JAPAN Co., Ltd. (Tokyo, Japan). FUCO was oily liquid extracted with ethanol from kombu (*Laminaria japonica*) collected in Japan and then purified. The purity of FUCO was approximately 96%. GAH was supplied by Nippon Suisan Kaisha, Ltd. (Tokyo, Japan). Purity of the GAH used was 99.5%.

**Animals.** Male Sprague-Dawley rats, body weight range of 168–226 g, from Laboratory Animal Center, Dalian Medical University (Dalian, PR China), acclimatized to laboratory conditions for 1 week and observed any sign of illness. Rats were housed in plastic cages (five rats/cage) on chip bedding. The animal room was maintained at 23–25 °C and 50–60% relative humidity with a 12-h light/dark cycle and room air change of about 12 times/h. All animals were supplied with a sterile commercial diet and tap water, which was boiled and then chilled *ad libitum* throughout the acclimation

and testing periods. The experimental protocol was approved by the Animal Ethics Committee of Dalian Medical University, in accordance with 'principles of Laboratory Animal Care and Use in Research' (Ministry of Health, Beijing, China).

**Induction of arthritis.** Arthritis was induced by  $\lambda$ -carrageenan and kaolin as described previously (Day *et al.*, 2004). The rats were anesthetized with pentobarbital sodium (30 mg/kg b.w.) by intraperitoneal injection, and then 0.1 mL mixture of 2%  $\lambda$ -carrageenan and 4% kaoling (Sigma Chemical Co., St Louis, MO, USA) in sterile saline (0.9%) into synovial cavity of right knee joint through the patellar ligament with a 26 gauge needle after the right knee joints were sterilized with 75% ethanol solution, followed by repeated limb extensions and flexions for 15 min to ensure adequate dispersion of the suspension within the joint and to cause articular abrasion. The test substances were administered by gavage 1 h before induction of arthritis, and then daily for six consecutive days from day 1 after induction of arthritis.

**Group composition and treatment.** The animals were randomly assigned to six groups of 20 rats. Rats in three experimental groups received by gavage distilled water (control and model control) or diclofenac sodium solution (positive drug control, 2.0 mg/kg b. w.), respectively. Rats in additional three experimental groups received by gavage FUCO 18 mg/kg b.w., GAH 1000 mg/kg b.w., and FUCO + GAH, respectively.

**Degree of right knee joint swelling.** The diameter (cm) of left and right knee joints for rats in each group were estimated by digital caliper days 1, 3, 5, and 7 after induction of arthritis (day 0). The degree of right knee joint swelling was calculated by:

$$\frac{\text{diameter (cm) of right knee joint} - \text{diameter (cm) of left knee joint}}{\text{diameter (cm) of right knee joint}} \times 100$$

**Measurement of muscle weight.** At day 7 after induction of arthritis, the gastrocnemius/soleus and tibialis anterior muscles from both legs were separated and sampled after euthanasia with ethyl ether, and their fresh weights were taken, and the muscle weight ratio (%) was calculated by comparing muscle weight of the injected hind limb with the un-injected hind limb.

**Histopathological examination and scoring.** Right knee joints were isolated under ether anesthesia for rats in each group at day 7 after induction of arthritis, fixed in 10% neutral buffered formalin, decalcified with 5% formic acid-formalin, embedded in paraffin, and sectioned. The sections were stained with hematoxylin-eosin to observe inflammation in synovial tissue and cartilage erosion. The additional sections were stained with safranin-o-fast-green to observe PG depletion in articular cartilage.



All histopathological evaluations were carried out blindly by the same pathologist. The histopathological severity of arthritis was evaluated and scored on the basis of inflammation in synovial tissue, cartilage erosion, and PG loss in articular cartilage.

The inflammation in synovial tissue, cartilage erosion, and PG loss in articular cartilage was evaluated by a scoring systems based on Rooney, *et al.*, Plater-zybert, *et al.*, and Joosten, *et al.*, respectively, with a little modification as described in Table 1. The total histopathological scores were the sum of the three parameters.

**Preparation of knee synovial tissue extract.** Synovial tissue extract was prepared according to the protocol previously described by Penido *et al.* and Jean *et al.*, and modified slightly by us. Ten rats in each group were anesthetized by ether and then killed 24 h after injection of carrageenan /kaolin to knee joint cavity in rats. The right hind limb of the rat was cut off and washed with an ice-cold phosphate-buffered saline. The knee synovial tissue was collected and homogenized by hand using a glass potter homogenizer in ice-cold extract buffer (50 mM Tris, pH 7.5, 150 mM NaCl, 1% Triton X-100) with added protease inhibitor cocktail. The homogenate was transferred a microcentrifuge, and then centrifuged (20,000 × g for 10 min at 4 °C). The supernatant was stored at -70 °C. Total protein content in the supernatant was estimated using Bio-Rad protein assay kit (Bio-Rad, Hercules, CA, USA).

**Enzyme-linked immunosorbent assay.** Levels of IL-1 $\beta$  and TNF- $\alpha$  in the knee synovial tissue extract were measured by sandwich enzyme-linked immunosorbent assay using matched antibody pairs from R & D Systems (Quantikine, R & D Systems, Minneapolis, MN, USA), according to the manufacturer's instructions.

**Western blotting analysis.** The western blotting analysis was performed according to the method previously

described by Jean *et al.* and Rosengren *et al.*, and modified slightly by us. In brief, an equal volume of sample buffer (2% sodium dodecyl sulfate, SDS), 10% glycerol, 0.1% bromophenol blue, 2% 2-mercapto-ethanol, and 50 mM Tris-HCl, pH 7.2) was added to the sample of knee synovial tissue extract, which was then loaded onto a tricine SDS-polyacrylamide gel and electrophoresed at 150 V for 90 min. The proteins were transferred to polyvinylidene difluoride membrane (Immobilon-P, Millipore, 0.45  $\mu$ m pore size). The membrane was blocked for 60 min at room temperature with 5% non-fat dry milk in Tris-buffered saline (TBS), and then incubated for 180 min at room temperature with primary antibodies against iNOS (1:300 dilution) or COX-2 (1:1000 dilution, BD pharmingen, San Diego, CA, USA) or  $\beta$ -actin (1:200, Santa Cruz Biotechnology, Santa Cruz, CA, USA) proteins. After three washes for 15 min in Tris-buffered saline supplemented with 0.1% Tween-20, the membrane was incubated with the horseradish peroxidase-conjugated goat anti-mouse or anti-rabbit IgG as second antibody (1:2000 dilution, Santa Cruz) for 60 min at room temperature, respectively. Enhanced chemiluminescence (ECL kit, Santa Cruz) was used for visualizing the antigens. Western blotting for  $\beta$ -actin was used as internal control. Levels of immunoreactive proteins were detected by densitometry on resulting films.

**Determination of NO level.** NO level in knee synovial tissue extract was determined as its stable oxidative metabolite. In brief, 100  $\mu$ L of supernatant of knee synovial tissue extract was mixed with an equal volume of Griess reagent (0.1% naphthylethylenediamine dihydrochloride and 1% sulfanilamide in 5% phosphoric acid). The absorbance at 550 nm was measured, and the nitrite concentration was determined with a curve calibrated on sodium nitrite standards.

**Statistical analysis.** Mean values and SD were calculated for each group. Statistically significant difference between control and experimental groups was tested by one-way ANOVA, and statistical significance between two groups was tested by student's *t*-test or the Mann-Whitney's *U*-test for scores of histopathological parameters using SPSS software, version 13.0 (SPSS, Chicago, USA).

**Table 1. Histopathological parameters and scores for the arthritis lesion in rats**

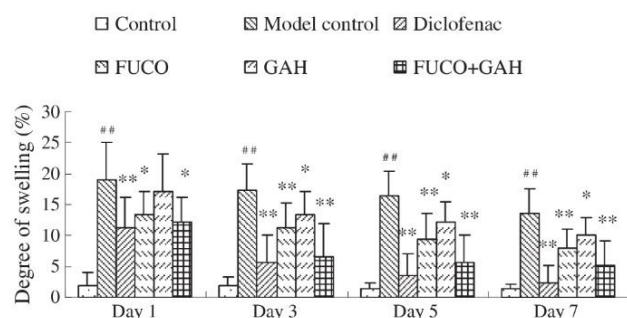
Histopathological parameter	Scoring scale
Synovial tissue	
No change	0
Synovial lining cell hyperplasia	1
Villous formation (<500 $\mu$ m projections)	2
Papillary proliferation (>500 $\mu$ m projections)	3
Articular cartilage	
No destruction of cartilage (normal surface appearance)	0
Localized cartilage erosions	1–2
More extended erosions	3
General cartilage destruction and presence of bone erosions	4
Proteoglycan in articular cartilage	
Fully stained cartilage	0
Destained cartilage	1–2
Complete loss of cartilage	3

## RESULTS

### Effects on degree of knee joint swelling

The results are shown in Fig. 1. Rats in model control group showed a significant increase in degrees of right knee joint swelling at days 1, 3, 5, and 7 after induction of arthritis ( $p < 0.01$ ), compared with control rats. Rats in diclofenac sodium group showed a significant reduction in degrees of right knee joint swelling at days 1, 3, 5, and 7 after induction of arthritis ( $p < 0.01$ ). Rats in FUCO and FUCO + GAH groups showed a significant reduction in degrees of right knee joint swelling at days 1, 3, 5 and 7 after induction of arthritis ( $p < 0.05$  or  $p < 0.01$ ). Rats in GAH group showed a significant reduction in





**Figure 1.** Effects of fucoxanthin (FUCO) and/or glucosamine hydrochloride (GAH) on degree of knee joint swelling in carrageenan/kaolin-induced arthritis model in rats. Values are mean  $\pm$  SD,  $n = 10$ . ##, significantly different from control at  $p < 0.01$ ; \*, significantly different from model control at  $p < 0.05$ ; \*\*, significantly different from model control at  $p < 0.01$ .

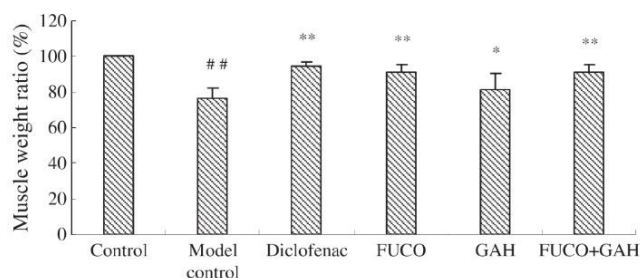
degrees of right knee joint swelling at days 3, 5, and 7 after induction of arthritis ( $p < 0.05$ ). The results suggest that efficacies of FUCO for antiinflammation of arthritis might be the most strong and efficacy of GAH might be second.

#### Effect on muscle atrophy caused by carrageenan/kaolin

Fig. 2 shows the muscle weight ratio of gastrocnemius/soleus and tibialis anterior of rats at day 7 after induction of arthritis. Obvious decreases in muscle weight ratio of gastrocnemius/soleus and tibialis anterior in model control group were observed, compared with that in control group ( $p < 0.01$ ), suggesting that arthritis caused the muscle atrophy of right hind limb of rats. The muscle weight ratios of gastrocnemius/soleus and tibialis anterior in diclofenac sodium group and FUCO and FUCO+GAH groups were significantly increased, compared with model control group ( $p < 0.01$ ).

#### Histopathological examination findings

The results are shown in Figs 3–6. The histopathological features of rats in model control group at day 7 after induction of arthritis were as follows: hyperplasia of



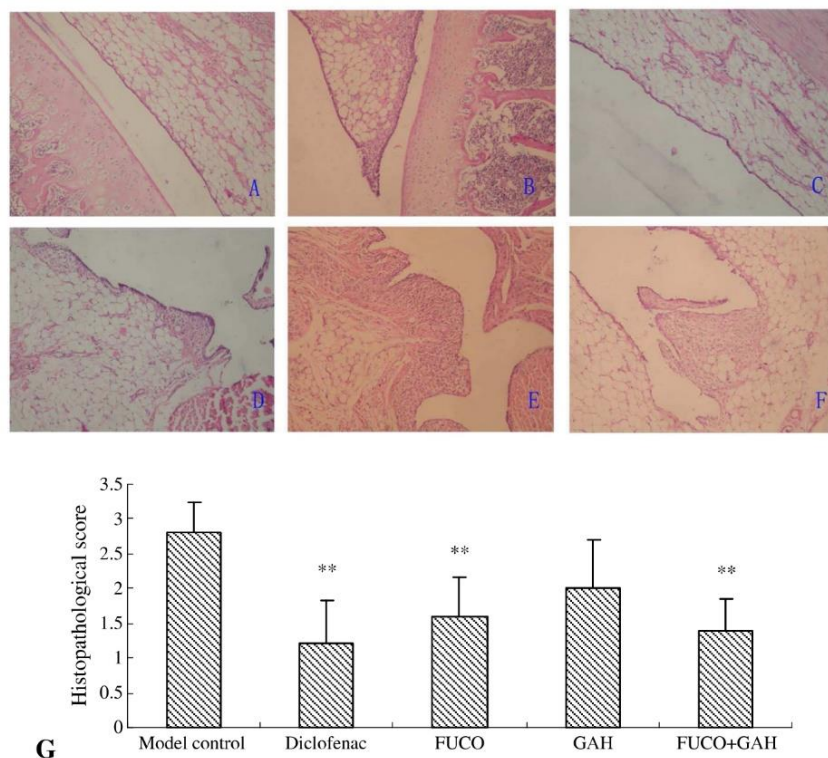
**Figure 2.** Effect of fucoxanthin (FUCO) and/or glucosamine hydrochloride (GAH) on muscle weight ratio (%) in carrageenan/kaolin-induced arthritis model in rats. Values are mean  $\pm$  SD,  $n = 10$ . ##, significantly different from control at  $p < 0.01$ ; \*, significantly different from model control at  $p < 0.05$ ; \*\*, significantly different from model control at  $p < 0.01$ .

lining cell layer, formation of villi, inflammatory cell infiltration including a large macrophages, and a little neutrophilic granulocytes and lymphocytes, a little exudation of fibrin in synovial tissue; local or general cartilage erosion. The histopathological findings of rat arthritis in diclofenac sodium group, FUCO group, and FUCO+GAH group showed significant attenuation of inflammation of synovial tissue manifested by hyperplasia of lining cell layer, decrease of infiltrated inflammatory cell amount including macrophages and lymphocytes compared with that in model control rats; without obvious cartilage erosion and without obvious loss of articular cartilage. The histopathological scores of inflammation in synovial tissue, cartilage erosion, and PG staining loss and total histopathological scores in diclofenac sodium group were significantly lower than that in model control group ( $p < 0.01$ ). The histopathological scores of inflammation in synovial tissue, cartilage erosion, and PG staining loss in FUCO+GAH groups were significantly lower than that in model control group ( $p < 0.01$ ). The histopathological scores of articular cartilage erosion and PG staining loss in GAH group were significantly lower than that in model control group ( $p < 0.05$ ), but there was no significant difference between GAH group and model control group in histopathological scores of inflammation in synovial tissue ( $p > 0.05$ ). There was no significant difference between FUCO groups and model control group in histopathological scores of articular cartilage and PG staining loss ( $p > 0.05$ ), but the histopathological scores of inflammation in synovial tissue were significantly lower than that in model control group ( $p < 0.01$ ). The total histopathological scores in FUCO alone and FUCO+GAH groups were significantly lower than that in model control group ( $p < 0.01$ ). The results suggest that FUCO+GAH may significantly attenuate inflammation in synovial tissue, cartilage erosion, and PG loss of rat knee joint arthritis induced by carrageenan/kaolin. Single GAH may significantly attenuate cartilage erosion and PG loss but did not significantly resolve inflammation in synovial tissue of rat knee joint arthritis induced by carrageenan/kaolin. Single FUCO may significantly attenuate only the inflammation in synovial tissue in the rat arthritis model.

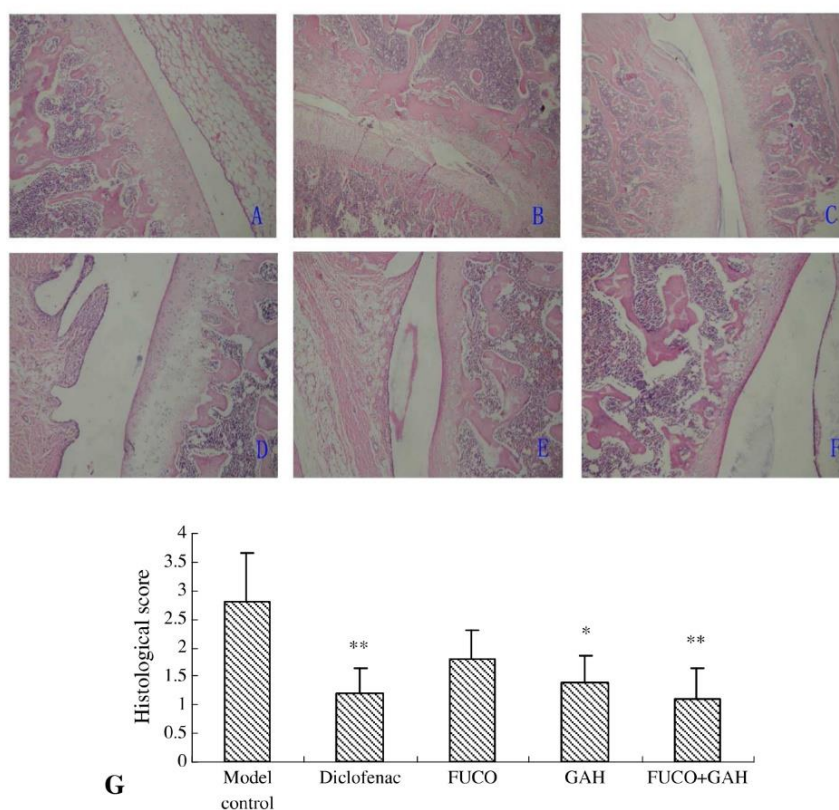
#### Effects on pro-inflammatory cytokine generation

Interleukin-1 $\beta$  and TNF- $\alpha$  levels shown in Fig. 7A and B, IL-1 $\beta$  and TNF- $\alpha$  levels were significantly increased in synovial tissue extract from knee of rats in model control group at 24h after injection of carrageenan/kaolin, compared with that in normal control group ( $p < 0.01$ ). The IL-1 $\beta$  and TNF- $\alpha$  levels were significantly lower, which were given FUCO and FUCO+GAH except for GAH alone group, compared with model control group ( $p < 0.05$  or  $p < 0.01$ ). The results suggest that FUCO may obviously inhibit increase of generation of pro-inflammatory cytokine IL-1 $\beta$  and TNF- $\alpha$  in knee synovial tissue after injection of carrageenan/kaolin, and there was no obvious change of pro-inflammatory cytokine IL-1 $\beta$  and TNF- $\alpha$  levels in knee synovial tissue in GAH alone group after injection of carrageenan/kaolin.

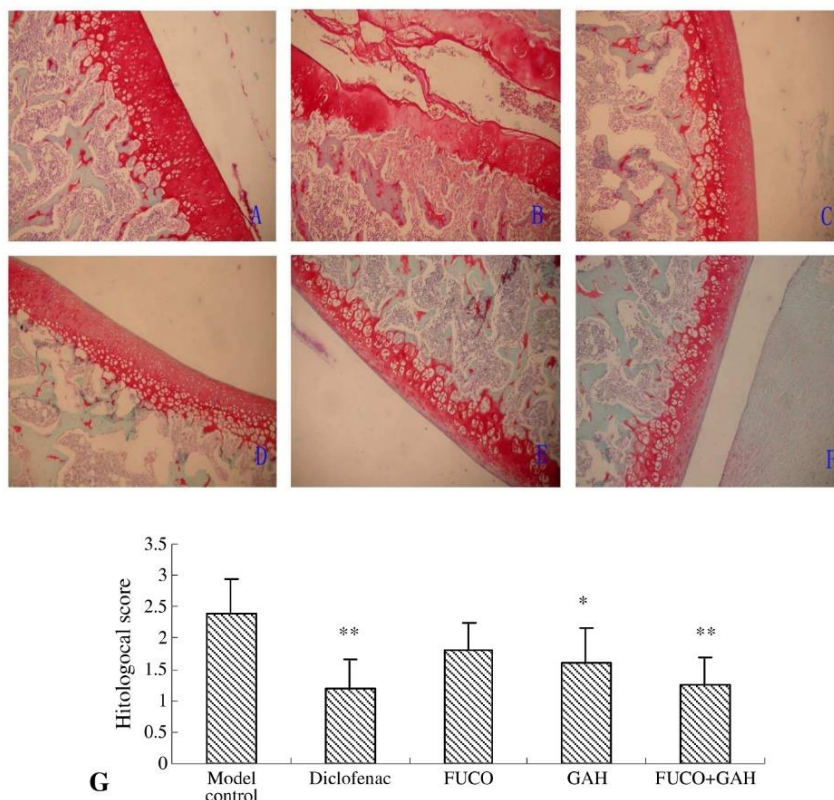




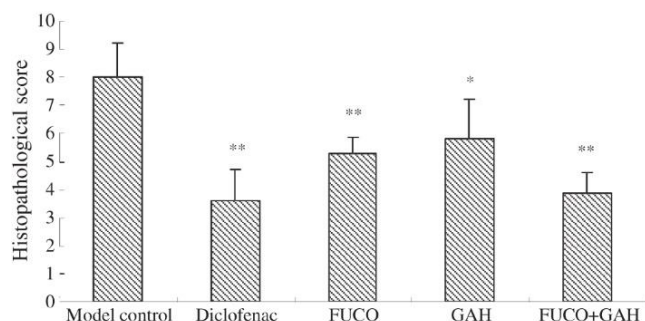
**Figure 3.** Representative of histopathological features of inflammation in synovial tissue in knee joint in carrageenan/kaolin-induced arthritis treated with fucoxanthin (FUCO) and/or glucosamine hydrochloride (GAH) in rats (stained with hematoxylin-eosin,  $\times 100$ ). (A) Normal group, (B) model control group, (C) diclofenac sodium-treated group, (D) FUCO-treated group, (E) GAH-treated group, and (F) FUCO + GAH-treated group. The histopathological scores of all groups are summarized in Fig. 3G. Data are expressed as mean  $\pm$  SD,  $n = 5$ . \*\*, significantly different from model control at  $p < 0.01$ . This figure is available in colour online at [wileyonlinelibrary.com/journal/ptr](http://wileyonlinelibrary.com/journal/ptr).



**Figure 4.** Representative of histopathological features of cartilage erosion in knee joint in carrageenan/kaolin-induced arthritis treated with fucoxanthin (FUCO) and/or glucosamine hydrochloride (GAH) in rats (stained with hematoxylin-eosin,  $\times 100$ ). (A) Normal group, (B) model control group, (C) diclofenac sodium-treated group, (D) FUCO-treated group, (E) GAH-treated group, and (F) FUCO + GAH-treated group. The histopathological scores of all groups are summarized in Fig. 4G. Data are expressed as mean  $\pm$  SD,  $n = 5$ . \*, significantly different from model control at  $p < 0.05$ ; \*\*, significantly different from model control at  $p < 0.01$ . This figure is available in colour online at [wileyonlinelibrary.com/journal/ptr](http://wileyonlinelibrary.com/journal/ptr).



**Figure 5.** Representative of histopathological features of proteoglycan loss in knee joint in carrageenan/kaolin-induced arthritis treated with fucoxanthin (FUCO) and/or glucosamine hydrochloride (GAH) in rats (stained with safranin-o-fast-green,  $\times 100$ ). (A) Normal group, (B) model control group, (C) diclofenac sodium-treated group, (D) FUCO-treated group, (E) GAH-treated group, and (F) FUCO + GAH-treated group. The histopathological scores of all groups are summarized in Fig. 5G. Data are expressed as mean  $\pm$  SD,  $n = 5$ . \*, significantly different from model control at  $p < 0.05$ ; \*\*, significantly different from model control at  $p < 0.01$ . This figure is available in colour online at [wileyonlinelibrary.com/journal/ptr](http://wileyonlinelibrary.com/journal/ptr).



**Figure 6.** Summary of histopathological score in knee joint in carrageenan/kaolin-induced arthritis treated with fucoxanthin (FUCO) and/or glucosamine hydrochloride (GAH) in rats. The histopathological score of all groups are summarized in Fig. 3–5. Data are expressed as mean  $\pm$  SD,  $n = 5$ . \*, significantly different from model control at  $p < 0.05$ ; \*\*, significantly different from model control at  $p < 0.01$ .

### Effect on NO level

As shown in Fig. 7C, NO level was significantly increased in knee synovial tissue extract of rats in model control group at 24 h after injection of carrageenan/kaolin, compared with normal control group ( $p < 0.01$ ). NO level was significantly decreased, which were given FUCO, GAH, and FUCO + GAH, compared with that in model control group ( $p < 0.05$ ,  $p < 0.01$ ). FUCO and GAH may significantly inhibited NO production in knee synovial tissue through the downregulation of iNOS protein expression in carrageenan/kaolin-induced rat arthritis model.

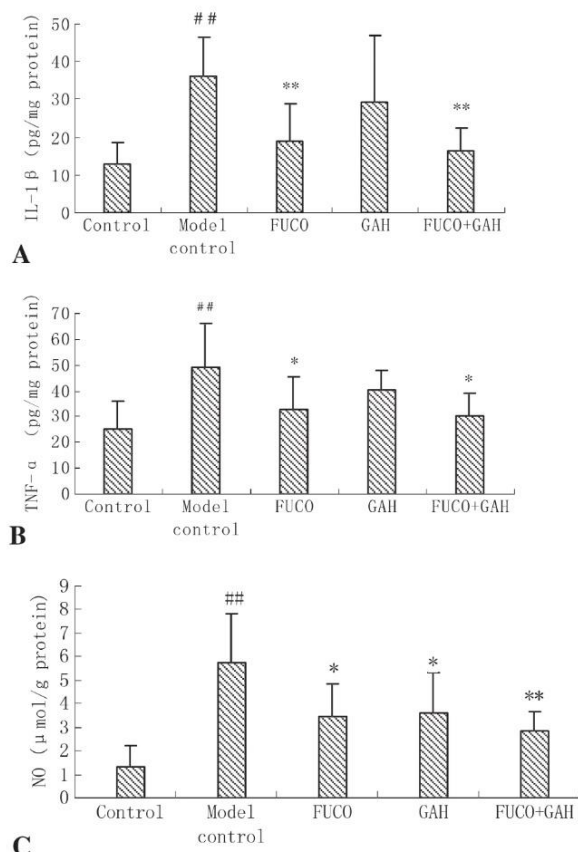
### Effect on COX-2 and iNOS protein expressions

COX-2 and iNOS protein expressions were evaluated by western blotting analysis. As shown in Fig. 8, injection of carrageenan/kaolin to knee joint cavity evoked significantly upregulated expressions of COX-2 and iNOS proteins in synovial tissue extract at 24 h. COX-2 and iNOS protein expressions were significantly reduced in synovial tissue extract from knee of rats in the groups, which were given FUCO and FUCO + GAH except for GAH alone group, compared with model control group ( $p < 0.05$  or  $p < 0.01$ ). The results suggest that FUCO may obviously inhibit upregulation of pro-inflammatory protein COX-2 and iNOS expressions in synovial tissue induced by injection of carrageenan/kaolin. GAH alone did not inhibit upregulation of COX-2 and iNOS protein expressions in synovial tissue after injection of carrageenan/kaolin.

### DISCUSSION

The present study assessed the effects of FUCO and GAH alone or a combination of FUCO and GAH given by gavage on parameters of arthritis. Overall, the data from this study showed that FUCO alone or FUCO + GAH ameliorated arthritis in an experimental model of inflammatory arthritis and that the combination of FUCO and GAH is more efficacious than





**Figure 7.** Effects of fucosanthin (FUCO) and/or glucosamine hydrochloride (GAH) on IL-1 $\beta$  (A), TNF- $\alpha$  (B), and NO (C) level in carrageenan/kaolin-induced arthritis in rats. Values are mean  $\pm$  SD,  $n = 5$ . ##, significantly different from control group at  $p < 0.01$ ; \*, significantly different from model control at  $p < 0.05$ ; \*\*, significantly different from model control group at  $p < 0.01$ .

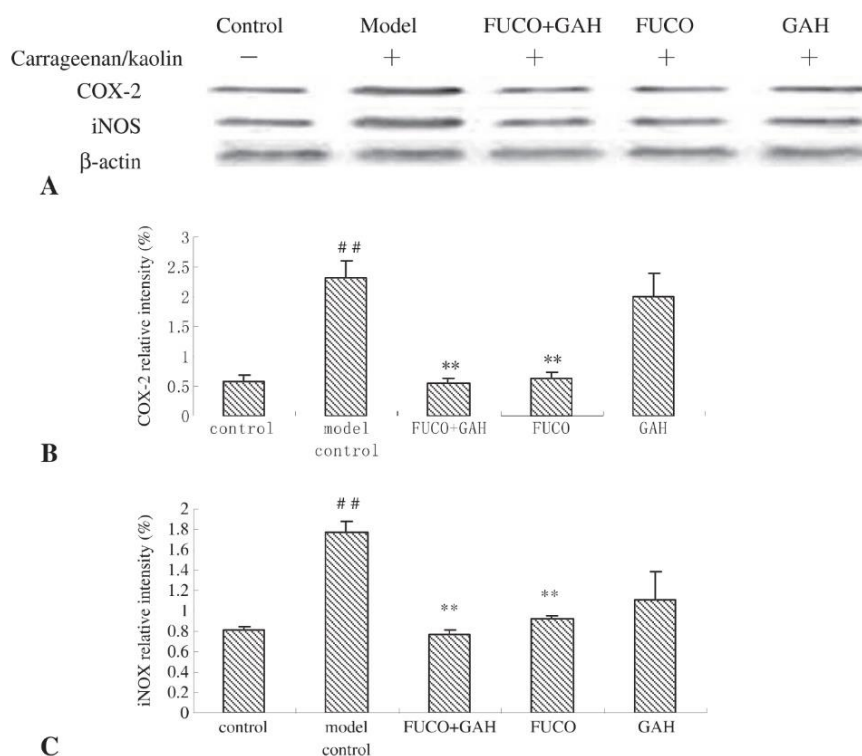
FUCO or GAH alone in improving several of arthritis markers examined.

Arthritis, an inflammation of joints, is usually an inflammatory disease that results from dysregulation of pro-inflammatory cytokines (e.g., IL-1 $\beta$  and TNF- $\alpha$ ) and pro-inflammatory enzymes (e.g., COX-2) that mediate the production of prostaglandins, together with the expression of adhesion molecules and hyperproliferation of synovial fibroblasts. All of these factors are regulated by the activation of the transcription factor nuclear factor- $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B). Thus, agents that suppress the expression of IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , and COX-2 or adhesion molecules, or suppress the activation of NF- $\kappa$ B, all have potential for the treatment of arthritis (Khanna *et al.*, 2007). It is well known that pro-inflammatory cytokines play a pivotal role in the inflammatory process of RA (Choy and Panayi, 2001): high levels of IL-1 and TNF- $\alpha$  are demonstrable in synovial fluids of RA patients with severe disease activity (Schlaak *et al.*, 1996). Our findings show that FUCO has significantly inhibited generation of pro-inflammatory cytokines (IL-1 $\beta$  and TNF- $\alpha$ ), and suppressed the expression of COX-2 in knee synovial tissue after injection of carrageenan/kaolin. Recently, the data demonstrate that FUCO reduces the levels of pro-inflammatory mediators including IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , NO, PGE<sub>2</sub>, and IL-6 via the inhibition of NF- $\kappa$ B activation, and suppress the expression of COX-2 (Kim *et al.*, 2010; Heo *et al.*, 2010). These reports and our own findings provide support for the hypothesis that antiinflammatory FUCO provides defense mechanism against inflammatory arthritis.

NSAIDs, used for treating chronic inflammatory diseases such as RA, are typically prescribed long term to properly control the disordered immune system. Thus, there is a strong need to develop safe and effective drugs for the long-term use. The main characteristics of RA include sustained joint swelling, hyperplasia of synovial membrane, infiltration of inflammatory cells, and villous formation, which ultimately lead to cartilage erosion and articular destruction. Our findings show that FUCO has a significant attenuate knee joint swelling at days 1, 3, 5, and 7 after induction of arthritis, hyperplasia, which can lead to muscle atrophy, and infiltrated inflammatory cell amount including macrophages and lymphocytes, and villous formation. The histopathological scores of inflammation of FUCO in synovial tissue were significantly lower than that in model control group. Single GAH may significantly attenuate cartilage erosion and PG loss but did not significantly resolve inflammation in synovial tissue of rat knee joint inflammatory arthritis induced by carrageenan/kaolin. The extent of macrophage activity in inflamed RA synovial tissue has been to correlate with the severity of the disease (Kinne *et al.*, 2000). The present study demonstrated that FUCO has antiinflammatory and anti-arthritis effects. The natural products were a gold mine for arthritis treatment (Khanna *et al.*, 2007). FUCO may be also a promising natural source with potential for clinical use. Brown algae, which contain high levels of FUCO, are a traditional foodstuff of Asians, and an epidemiological study has shown that the consumption of brown sea algae is associated with a low risk of breast cancer (Teas, 1983). Recently, FUCO was reported to be free of adverse effects and mutagenicity even at repeated dose of 2000 mg/kg for animal (Beppu *et al.*, 2009a; Beppu *et al.*, 2009b); therefore, we consider the rationale for the human therapeutic long-term use of FUCO in RA.

The destruction of cartilage is a common feature of RA caused by multiple factors. In RA, synoviocytes and synovial macrophages produce a wide array of inflammatory mediators including pro-inflammatory cytokines such as IL-1 $\beta$  and TNF- $\alpha$ . The pro-inflammatory cytokines in turn stimulate articular chondrocytes and synoviocytes to produce matrix-degrading enzymes such as matrix metalloproteinases and pro-inflammatory enzymes such as COX-2. The subsequent release of prostaglandins promotes, sustains, and enhances additional cytokine production and inflammation, leading to the destruction and degeneration of the cartilage extracellular matrix (Brennan and McInnes, 2008). These cytokines play a significant role in the initiation and perpetuation of the synovial inflammation and also act directly on bone and cartilage cells to adversely affect their function. In the present study, FUCO significantly inhibited generation of pro-inflammatory cytokines (IL-1 $\beta$  and TNF- $\alpha$ ) and suppressed the expression of COX-2 in knee synovial tissue after injection of carrageenan/kaolin, and FUCO could reduce cartilage erosion and the loss of PG compares with model control group but was not statistically significant. Future studies are needed to observe effectiveness of FUCO on cartilage damage using a chronic inflammatory arthritis. Results from the present study show that joint inflammation coincided with cartilage damage in the knee joints. Treatment with





**Figure 8.** Effects of samples of fucosanthin (FUCO) and/or glucosamine hydrochloride (GAH) on pro-inflammatory COX-2 and iNOS protein expressions in carrageenan/kaolin-induced arthritis in rats. (A) Western blotting for COX-2, iNOS, and  $\beta$ -actin; (B) relative density of immunoblot of COX-2; (C) relative density of immunoblot of iNOS. Relative intensity of rats in model control group was taken to be 100%. Values are mean  $\pm$  SD,  $n = 5$ . ##, significantly different from control group at  $p < 0.01$ ; \*\*, significantly different from model control at  $p < 0.01$ .

GAH alone and treatment with GAH in combination with FUCO attenuated cartilage damage in rat arthritis. In particular, the combination of FUCO and GAH is more efficacious than FUCO or GAH alone in improving extent of cartilage erosion and PG loss. Past studies have demonstrated that GAH may reverse arthritis-induced PG loss (Oegema *et al.*, 2002), and administration of GAH normalizes cartilage metabolism, so as to inhibit the degradation (Fenton *et al.*, 2000) and stimulate the synthesis of PG, and to restore the articular function (Oegema *et al.*, 2002). Evidence indicates that GAH was not able to change the level of TNF- $\alpha$  and IL-6 in synovial fluid of collagenase-induced osteoarthritis mice (Ivanovska and Dimitrova, 2011). GAH was not effective in preventing inflammation and biochemical changes in the arthritis joint fluid (Beren *et al.*, 2001), and GAH did not have any effect on standard synovial fluid parameters of inflammation (Meulzyer *et al.*, 2009). In addition, one study indicated that GAH administration had no anti-rheumatic effect, evaluated by conventional measures on patients with RA (Nakamura *et al.*, 2007). Our results show that treatment with GAH alone there was no obvious change of pro-inflammatory cytokine IL-1 $\beta$  and TNF- $\alpha$  levels in knee synovial tissue in after injection of carrageenan/kaolin. These reports and our findings provide some support that the GAH reduces cartilage erosion and PG loss by inhibiting the degradation and stimulating chondrocyte PG synthesis. The differentiation of mesenchymal stem cells into chondrocytes provides and attractive basis for the repair and regeneration of articular cartilage. Under clinical conditions, chondrogenesis will often need to occur in the presence of mediators of inflammation produced in response to injury or disease. The data indicate that both IL-1 $\beta$  and TNF- $\alpha$  inhibited chondrogenesis in a dose

dependent manner. This was associated with a marked activation of NF- $\kappa$ B (Wehling *et al.*, 2009). The FUCO has significantly reduced levels of IL-1 $\beta$  and TNF- $\alpha$  and that inhibition of NF- $\kappa$ B activation (Shiratori *et al.*, 2005; Kim *et al.*, 2010; Heo *et al.*, 2010). The GAH could inhibit the cartilage degradation and stimulating chondrocyte PG synthesis (Oegema *et al.*, 2002; Fenton *et al.*, 2000). We and other groups present evidence to support the hypothesis that an antiinflammation and enhancing synthesis of articular cartilage matrix could be mechanisms underlying effect of anti-arthritis in rats by FUCO in combination with GAH, represent rational objectives for therapeutics of patients with RA.

It is known that NO produced by cartilage and synovial cells is implicated in the pathogenesis of RA (McInnes *et al.*, 1996). Schuerwegh *et al.* report the synovial fluid-derived immune complexes of active RA patients to stimulate NO production and inhibit chondrocytes growth. Results from the present study show that FUCO can significantly inhibit upregulation of COX-2 and iNOS protein expressions and reduce NO production in knee synovial tissue extract of carrageenan/kaolin-induced inflammatory arthritis in rats. Treatment with GAH alone significantly decreased NO level in knee synovial tissue extract of rats. The past study indicated that although GAH did not affect the expression of COX-2 mRNA and protein in chondrocytes, GAH was shown to inhibit the production of NO and PGE<sub>2</sub> *in vitro* in chondrocytes and synoviocytes prepared from osteoarthritis patients (Nakamura *et al.*, 2004). In addition, one study showed that a high dose of GAH can reduce the production of NO and PGE<sub>2</sub> on plasma of adjuvant arthritis rats (Hua *et al.*, 2005). Our results show that FUCO alone and in combination with GAH can ameliorate



histopathological appearance in knee joint in carrageenan/kaolin-induced arthritis. Thus, the present study demonstrated that FUCO may enhance therapeutic effect of GAH on rat arthritis through mechanism of antiinflammation. In summary, results from the present study indicate that treatment with combined FUCO and GAH in an inflammatory arthritis rat, more so than FUCO and GAH alone ameliorates parameters of RA. The mechanisms of action of FUCO plus GAH involve the modulation of pro-inflammatory cytokine IL-1 $\beta$  and TNF- $\alpha$  level and NO production, pro-inflammatory

protein COX-2 and iNOS expressions, and then enhance articular cartilage synthesis. The FUCO alone and in combination with GAH have interesting therapeutic potential for the treatment of inflammatory joint diseases in human.

### Conflict of Interest

The authors have declared that there is no conflict of interest.

### REFERENCES

- Beppu F, Niwano Y, Tsukui T, Hosokawa M, Miyashita K. 2009a. Single and repeated oral dose toxicity study of fucoxanthin, a marine carotenoid, in mice. *J Toxicol Sci* **5**: 501–510.
- Beppu F, Niwano Y, Sato E, et al. 2009b. *In vitro* and *in vivo* evaluation of mutagenicity of fucoxanthin and its metabolite fucoxanthinol. *J Toxicol Sci* **6**: 693–698.
- Beren J, Hill SL, Diener-West M, Rose NR. 2001. Effect of pre-loading oral glucosamine HCl/chondroitin sulfate/manganese ascorbate combination on experimental arthritis in rats. *Exp Biol Med* **226**: 144–151.
- Brennan FM, McInnes IB. 2008. Evidence that cytokines play a role in rheumatoid arthritis. *J Clin Invest* **118**: 3537–3545.
- Choy EH, Panayi GS. 2001. Cytokine pathways and joint inflammation in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* **344**: 907–916.
- de los Reyes GC, Koda RT, Lien EJ. 2000. Glucosamine and chondroitin sulfates in the treatment of osteoarthritis. *Prog Drug Res* **55**: 81–103.
- Day SM, Lockhart JC, Ferrell WR, Mclean JS. 2004. Divergent roles of nitrergic and prostanoid pathways in chronic joint inflammation. *Ann Rheumatoid Dis* **63**: 1564–1570.
- Day J. 2003. The pivotal role of interleukin-1 in the clinical manifestations of rheumatoid arthritis. *Rheumatology* **42** (Suppl.2): ii3–ii10.
- Fenton JI, Chlebik-Brown KA, Peters TL, Caron JP, Orth MW. 2000. Glucosamine HCl reduces equine artilage degradation in explant culture. *Osteoarthritis Cartilage* **8**: 258–265.
- Fleischmann R, Stern R, Iqbal I. 2004. Anakinra: an inhibitor of IL-1 for the treatment of rheumatoid arthritis. *Expert Opin Biol Ther* **4**: 1333–1344.
- Heo SJ, Yoon WJ, Kim KN, et al. 2010. Evaluation of anti-inflammatory effect of fucoxanthin isolated from brown algae in lipopolysaccharide-stimulated RAW 264.7 macrophages. *Food Chem Toxicol* **48**: 2045–2051.
- Hua J, Sugrue S, Hirano S, Sakamoto K, Nagaoka I. 2005. Preventive actions of a high dose of glucosamine on adjuvant arthritis in rats. *Inflamm Res* **54**: 127–132.
- Ivanovska N, Dimitrova P. 2011. Bone resorption and remodeling in murine collagenase-induced osteoarthritis after administration of glucosamine. *Arthritis Res Ther* **13**: R44.
- Jean YH, Chen WF, Duh CY, et al. 2008. Inducible nitric oxide synthase cyclooxygenase-2 participates in anti-inflammatory and analgesic effects of the natural marine compound lemnalol from *Formosa soft coral Lemnalia cervicorni*. *Eur J Pharm* **578**: 323–331.
- Joosten ABE, Lubberts E, Helsen MMA, et al. 1999. Protection against cartilage and bone destruction by systemic interleukin-4 treatment in established murine type II collagen-induced arthritis. *Arthritis Res* **1**: 81–91.
- Khanna D, Sethi G, Ahn KS, et al. 2007. Natural products as a gold mine for arthritis treatment. *Curr Opin Pharmacol* **7**: 344–351.
- Kim KN, Heo SJ, Yoon WJ, et al. 2010. Fucoxanthin inhibits the inflammatory response by suppressing the activation of NF- $\kappa$ B and MAPKs in lipopolysaccharide-induced RAW 264.7 macrophages. *Eur J Pharmacol* **649**: 369–375.
- Kinne RW, Brauer R, Stuhlmueller B, Palombo-Kinne E, Burmester GR. 2000. Review: macrophages in rheumatoid arthritis. *Arthritis Res* **2**: 189–202.
- Lundberg TP, Alstergren P, Appelgren A, et al. 1996. A model for experimentally induced temporomandibular joint arthritis in rats: effects of carrageenan on neuropeptide-like immunoreactivity. *Neuropeptides* **30**: 37–41.
- Mangge H, Gindl S, Kenzian H, Schauenstein K. 2003. Atopic dermatitis as a side effect of anti-tumor necrosis factor- $\alpha$  therapy. *J Rheumatol* **30**: 2506–2507.
- McInnes IB, Leung BP, Field M, et al. 1996. Production of nitric oxide in the synovial membrane of rheumatoid and osteoarthritis patients. *J Exp Med* **184**: 1519–1524.
- Meulzyer M, Vachon P, Beaudry F, et al. 2009. Joint inflammation increases glucosamine levels attained in synovial fluid following oral administration of glucosamine hydrochloride. *Osteoarthritis Cartilage* **17**: 228–234.
- Nakamura H, Masuko K, Yudoh K, Kato T, Kamada T, Kawahara T. 2007. Effects of glucosamine administration on patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int* **27**: 213–218.
- Nakamura H, Shibakawa A, Tanaka M, Kato T, Nishioka K. 2004. Effects of glucosamine hydrochloride on the production of prostaglandin E<sub>2</sub>, nitric oxide and metalloproteinases by chondrocytes and synoviocytes in osteoarthritis. *Clin Exp Rheumatol* **22**: 293–299.
- Oegema TR Jr, Deloria LB, Sandy JD, Hart DA. 2002. Effect of oral glucosamine on cartilage and meniscus in normal and chymopapain-injected knees of young rabbits. *Arthritis Rheum* **46**: 2495–2503.
- Penido C, Conte FP, Chagas MSS, Rodrigues CAB, Pereira JFG, Henriques MGMO. 2006. Antiinflammatory effects of natural tetranortriterpenoids isolated from *Carapa guianensis*. Aublet on zymosan-induced arthritis in mice. *Inflamm Res* **55**: 457–464.
- Plater-Zybert C, Joosten LAB, Helsen MMA, et al. 2001. Therapeutic effect of neutralizing endogenous IL-18 activity in the collagen-induced model of arthritis. *J Clin Invest* **108**: 1825–1832.
- Posadas I, Bucci M, Roviezzo F, et al. 2004. Carrageenan-induced mouse paw oedema is biphasic, age-weight dependent and displays differential nitric oxide cyclooxygenase-2 expression. *Br J Pharmacol* **142**: 331–338.
- Rocha Ana CC, Fernandes E, Quintao Nara LM, Campos MM, Calixto JB. 2006. Relevance of tumour necrosis factor- $\alpha$  for the inflammatory and nociceptive responses evoked by carrageenan in the mouse paw. *Br J Pharmacol* **148**: 688–695.
- Rooney M, Condell D, Quinlan W, et al. 1988. Analysis of the histologic variation of synovitis in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* **31**: 956–963.
- Rosengren S, Firestein GS, Boyle DL. 2003. Measurement of inflammatory biomarkers in synovial tissue extracts by enzyme-linked immunosorbent assay. *Clin Diagn Lab Immunol* **2003**: 1002–1010.
- Scheiman JM. 2001. The impact of nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced gastropathy. *Am J Manag Care* **7**: s10–s14.
- Schlaak JF, Pfers I, Meyer Zum Buschenfelde KH, Marker-Hermann E. 1996. Different cytokine profiles in the synovial fluid of patients with osteoarthritis, rheumatoid arthritis and seronegative spondylarthropathies. *Clin Exp Rheumatol* **49**: 155–162.
- Setnikar I, Giacchetti C, Zanolo G. 1986. Pharmacokinetics of glucosamine in the dog and man. *Arzneimittelforschung* **36**: 729–735.
- Shiratori K, Ohgami K, Ilieva I, et al. 2005. Effects of fucoxanthin on lipopolysaccharide-induced inflammation in vitro and in vivo. *Exp Eye Res* **81**: 422–428.
- Silva JC, Rocha MF, Lima AA, Brito GA, de Menezes DB, Rao VS. 2000. Effects of pentoxifylline and nabumetone on the serum



- levels of IL-1 beta and TNF in the joints of adjuvant arthritis. *Inflamm Res* **49**: 14–19.
- Silvan AM, Abad MJ, Bermejo P, Villar AM, Lopez-Bote JP. 1996. Aggravation of adjuvant arthritis by carrageenan. *Gen Pharmacol* **27**: 639–642.
- Teas J. 1983. The dietary intake of Laminaria, a brown sea weed, and breast cancer prevention. *Nutr Cancer* **4**: 217–222.
- Vinegar R, Truax JF, Selph JL, Johnston PR, Venable AL, McKenzie KK. 1987. Pathway to carrageenan-induced inflammation in the hind limb of the rat. *Fed Proc* **46**: 118–126.
- Wang WJ, Wang GC, Zhang M, Tseng CK. 2005. Isolation of fucoxanthin from the rhizoid of *Laminaria japonica* Aresch. *J Integr Plant Biol* **47**: 1009–1015.
- Wehling N, Palmer GD, Pilapil C, *et al.* 2009. Interleukin-1 $\beta$  and tumor necrosis factor  $\alpha$  inhibit chondrogenesis by human mesenchymal stem cells through NF- $\kappa$ B-dependent pathways. *Arthritis Rheum* **3**: 801–812.
- Yan X, Chuda Y, Suzuki M, Nagata T. 1999. Fucoxanthin as the major antioxidant in *Hijikia fusiformis*, a common edible seaweed. *Biotechnol Biochem* **63**: 605–607.



Ton patient a besoin de  
santé et de bien-être, et  
la planète de durabilité



Art. N 10849



Ana Carrascosa, vétérinaire agréée 9700