



(12) FASCICULE DE BREVET

- (11) N° de publication : **MA 36995 A1**
- (51) Cl. internationale : **A61K 31/716; A61K 36/00; A61P 7/12; A61P 3/04; A61P 3/00**
- (43) Date de publication : **29.01.2016**
-
- (21) N° Dépôt : **36995**
- (22) Date de Dépôt : **08.05.2014**
- (71) Demandeur(s) : **UNIVERSITE MOHAMMED V SOUISSI, ANGLE AVENUE ALLAL EL FASSI ET MFADEL CHERKAOUI AL IRFANE 8007. N.U RABAT (MA)**
- (72) Inventeur(s) : **Faouzi MY EL ABBES ; Yahia CHERRADI ; Bruno ETTO**
- (74) Mandataire : **ZAOUI FATIMA**
-
- (54) Titre : **COMPOSITION PHARMACEUTIQUE OU DIETETIQUE CONTRE LE SYNDROME METABOLIQUE**
- (57) Abrégé : Composition pharmaceutique ou diététique et base d'extrait aqueux de semence d'Avena saliva, pour son utilisation pour soigner le syndrome métabolique et le diabète. Selon l'invention, cette composition peut en outre comprendre un extrait aqueux d'au moins une deuxième plante issue du groupe suivant: semence de Nigella saliva, semence Trigonella foenum graecum, semence Medioago sativa, semence Boscia senegalensis, feuilles d'Olea europaea, feuilles, calice, fleur d'Hibiscus sabdanffa.

Abrégé

Composition pharmaceutique ou diététique à base d'extrait aqueux de
5 semence d'*Avena sativa*, pour son utilisation pour soigner le syndrome
métabolique et le diabète. Selon l'invention, cette composition peut en outre
comprendre un extrait aqueux d'au moins une deuxième plante issue du
groupe suivant: semence de *Nigella sativa*, semence *Trigonella foenum*
10 *graecum*, semence *Medicago sativa*, semence *Boscia senegalensis*, feuilles
d'*Olea europaea*, feuilles, calice, fleur d'*Hibiscus sabdariffa*.

Titre :Composition pharmaceutique ou diététique contre le syndrome métabolique

Description

5 La présente invention concerne une nouvelle utilisation thérapeutique ou diététique de l'extrait de graine de l'Avoine. L'Avoine cultivée (*Avena sativa* L.), parfois appelée Avoine byzantine, est une plante bisannuelle appartenant au genre *Avena* de la famille des Poacées (graminées), et cultivée comme céréale ou comme fourrage. Elle fait partie des céréales à paille et est utilisée
10 principalement dans l'alimentation animale et humaine.

Pour mieux comprendre ce texte il est souhaitable de définir quelques mots et termes qui y sont employés. La majorité de tous les termes et mots employés sont définis dans le dictionnaire illustré des termes de médecine de Garnier Delamare 28^e édition.

15 **Barrières biologiques:** Ensemble des structures qui séparent un compartiment biologique à un autre. Parmi les barrières biologiques on peut citer la barrière intestinale qui sépare le contenu de l'intestin (compartiment muqueux) et sang (compartiment séreux). Les barrières biologiques les plus importantes sont : l'intestin, la peau, la cornée, la barrière hémato-
20 encéphalique et la barrière alvéolocapillaire.

Excipient: C'est un véhicule d'un médicament. C'est une substance à laquelle on incorpore les principes actifs pour les rendre facilement absorbables.

Nutriments: substance alimentaire pouvant être directement et entièrement assimilée, sans avoir à subir les modifications de la digestion et pouvant être
25 introduite par injection intraveineuse. Exemple : glucose, vitamines, sels minéraux etc.

Médicament: Substance ou combinaison de substances présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies

humaines ou animales, ainsi que tout produit pouvant être administré à l'homme ou à l'animal en vue d'établir un diagnostic médical, restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions organiques.

5 *Médicament essentiel*: Médicament qui satisfait aux besoins prioritaires de la population en matière de soins de santé. Ces médicaments sont généralement utilisés pour des pathologies prioritaires et sont inscrits sur la liste nationale des médicaments essentiels.

10 *Xénobiotiques*: Produits chimique, ménager ou industriel, étranger à la chimie biologique et se comportant comme un toxique ou un allergène vis-à-vis de l'organisme.

15 *Le syndrome métabolique*: Le syndrome est une réunion d'un groupe de signes (symptômes) qui se produisent en même temps dans un certain nombre de maladies. Nous entendons dans ce contexte par syndrome métabolique, l'association de symptômes de la résistance à l'insuline, de l'hypertension et la dyslipidémie. Ces symptômes se rencontrent souvent chez les patients ayant le diabète de type 2, les maladies cardiovasculaires comme l'hypertension, et le surpoids (obésité). La figure 1 résume les étapes pouvant conduire au syndrome métabolique, à l'obésité et au diabète de type 2.

20 *Extrait aqueux*: Nous entendons par extrait aqueux, l'extrait utilisant comme solvant uniquement de l'eau sous la forme liquide ou vapeur.

La présente invention concerne une nouvelle utilisation thérapeutique ou diététique de l'extrait de graine de l'Avoine.

25 L'Avoine cultivée (*Avena sativa* L.), parfois appelée Avoine byzantine, est une plante bisannuelle appartenant au genre *Avena* de la famille des Poacées (graminées), et cultivée comme céréale ou comme fourrage. Elle fait partie des céréales à paille et est utilisée principalement dans l'alimentation animale et humaine.

Le genre *Avena* comprend outre l'avoine cultivée, de nombreuses espèces, dont notamment *Avena fatua*, *Avena strigosa*. *Avena sativa* est une plante en C3 hexaploïde. L'avoine rude (*Avena strigosa*) est la seule avoine diploïde et est largement utilisée dans les programmes de création variétale car plus rustique qu'*Avena sativa*, avec des graines plus petites.

Le déposant a constaté, de façon surprenante, qu'un extrait aqueux de graines d'avoine est utilisable dans une composition pharmaceutique ou diététique pour réduire l'absorption intestinale des sucres. Par conséquent la composition selon l'invention peut aussi bien être utilisée en tant que médicament ou complément alimentaire pour lutter contre le syndrome métabolique ou la prise du poids.

L'extrait aqueux, selon l'invention, peut renfermer en outre une ou plusieurs autres substances naturelles comme les extraits aqueux (semence ou graine, et feuilles) des plantes suivantes (liste 1):

15 **Liste 1**

- Graines (semence) de *Nigella sativa* (Nigelle),
- Graines (semence) de *Trigonella foenum graecum* (Fenugrec),
- Graines (semence) de *Medicago sativa* (Luzerne cultivée),
- Graines (semence) de *Boschia senegalensis* (Boschia),
- 20 Feuilles d'*Olea europaea* (Olivier),
- Feuilles, Calice, fleur d'*Hibiscus sabdariffa* (Oseille de guinée ou Karkadé),
- Feuilles de *Galega officinalis* (Galéga officinal, Rue-de-chèvre).

De préférence, l'extrait aqueux selon l'invention, renferme entre 1% et 99% en poids de semence d'avoine rapport au poids total de la composition ou du médicament. Cette composition ou ce médicament peut renfermer en outre un ou plusieurs extraits aqueux de plantes de la liste 1 entre 0,1 % à 50 % en poids par rapport au poids total de la composition ou du médicament.

Formes galéniques

Selon l'invention, la composition peut être présentée sous forme de comprimés, gélules, granulés, sirop, solution buvable ou toutes autres formes connus par l'homme de métier comprenant l'extrait de semence d'Avoine.

Les hommes du métier connaissent et utilisent différents excipients comme liants ou lubrifiants pour fabriquer les poudres, les granulés ou autres préparations. Des exemples d'excipients qui peuvent être ainsi utilisés selon l'invention sont : le lactose, l'amidon, la dextrine, le phosphate de calcium, le carbonate de calcium, le silicate d'aluminium naturel ou synthétique, l'oxyde de magnésium, l'hydroxyde d'aluminium hydraté, le stéarate de magnésium, le bicarbonate de sodium, l'amidon de riz. D'autres excipients non cités ci-dessus mais qui conviennent également sont décrits dans le «Remington's Pharmaceutical Sciences » par E.W. Martin, et peuvent être utilisés selon l'invention.

Dans ces différentes formulations, et par exemple celles mentionnées ci-dessus, la composition peut aussi être présentée en poudre pour dilution ou sirop. Cette poudre peut ne contenir que les principes actifs. Celle-ci est obtenue par exemple par atomisation, séchage, ou lyophilisation à partir de l'extrait aqueux, d'hydro-alcoolique ou l'extrait par le CO₂.

Le but de l'invention est donc de proposer une nouvelle composition pharmaceutique et/ou diététique pour lutter contre le diabète de type 2, le syndrome métabolique et le surpoids.

Le déposant parvient à ce que l'administration par voie orale (per os) d'une quantité efficace du mélange d'un extrait aqueux de semence d'Avoine provoque une réduction du passage des sucres dans le sang. On appelle ici le flux, la quantité de produit qui passe au travers de l'intestin de rat. Si le passage se fait de la lumière intestinale vers le sang, on parle alors du flux muqueux séreux.

Mise en œuvre de l'invention

La mise en œuvre de l'invention se fait sur l'action de la composition selon l'invention sur la réduction ou l'inhibition du passage des sucres dans le sang lorsque ces sucres sont administrés par voie orale en même temps que la composition pharmaceutique ou diététique selon l'invention.

- 5 Un exemple de préparation simplifiée de l'invention se fait par un mélange de la poudre de l'extrait sec de semence d'Avoine avec ou sans association avec une deuxième plante parmi les plantes citées dans la liste 1 et obtenu par séchage au four ou par atomisation ou lyophilisation.

Test de tolérance orale au glucose

- 10 Mettre les rats à jeun la veille pendant 17 h environ (cage grillagée, biberon d'eau fraîche) dans les cages individuelles.

Avant l'expérience on prépare la solution de D-glucose à 30% soit 3 g dans 10 ml. Les rats sont ensuite gavés par une solution de glucose à 30% après pré-gavage ou non avec la préparation contenant l'extrait aqueux de l'avoine
15 ou de Metformine à raison de 2 g/Kg de poids de rat. La glycémie est ensuite déterminée par le sang veineux de la queue au temps 0, 30, 60, 90, 120 min après le traitement des animaux grâce au glucomètre (One Touch Ultra).

- Les résultats sont représentés sous forme de moyennes avec l'écart type. La comparaison des valeurs est réalisée après l'analyse de variance à une voie
20 suivit du test de Dunnett avec des comparaisons multiples. Les valeurs de $p < 0.05$ sont considérées comme significatives.

Résultats

- Figure 2:** *Test de tolérance du glucose par voie orale.* Après administration des rats avec la préparation selon l'invention (AV), ou la Metformine (Met) qui
25 est un médicament de référence (Glucophage), on remarque que la concentration du sucre (glucose) est réduite dans le sang veineux des rats que ce soit avec AV ou Met et ceci par rapport au témoins (CT).

Figure 3: *Aires sous la courbe.* Les aires mesurées sous les courbes permettent de quantifier en unités arbitraires la quantité de sucre dans le sang des animaux. Cette figure montre bien une réduction significative de la quantité de sucre dans le sang des rats après administration par voie orale de la composition selon l'invention (AV) ou le médicament de référence (Met).
5
**p<0.001

Selon l'invention, la composition peut être utilisée:

- en tant que médicament,
- en tant que médicament contre le diabète
- 5 • en tant que médicament contre le syndrome métabolique
- en tant que médicament contre l'obésité
- Comme produit non-thérapeutique en tant que produit diététique pour lutter contre la prise de poids.
- en tant que composition contenant entre 1% et 99% en poids d'*Avena sativa* par rapport au poids total de ladite composition.
- 10 • en tant que composition présentée sous forme de comprimé ou gélule et comprend entre 30% et 80% en poids d'*Avena sativa* par rapport au poids total de ladite composition.
- en tant que composition contenant 0,001% à 50% en poids de l'extrait
- 15 d'au moins une des plantes suivantes par rapport au poids total de ladite composition: *Nigella sativa*, *Trigonella foenum graecum*, *Medicago sativa*, *Boscia senegalensis*, *Olea europaea*, *Hibiscus sabdariffa*.
- en tant que composition contenant 0,001% à 40% en poids de l'une des plantes suivantes: *Nigella sativa*, *Trigonella foenum graecum*, *Medicago sativa*,
- 20 *Boscia senegalensis*, *Olea europaea*, *Hibiscus sabdariffa* par rapport au poids total de ladite composition.
- en tant que composition présentée sous forme de comprimé ou gélule et comprend entre 10% et 40% en poids d'une des plantes suivantes: *Nigella sativa*, *Trigonella foenum graecum*, *Medicago sativa*, *Boscia senegalensis*,
- 25 *Olea europaea*, *Hibiscus sabdariffa* par rapport au poids d'*Avena sativa* dans ladite composition.
- en tant que composition présentée sous forme de poudre pour dilution ou sirop, obtenue par atomisation ou séchage ou lyophilisation à partir de l'extrait aqueux.

REVENDEICATIONS

1. Composition, comprenant un extrait aqueux d'*Avena Sativa* et un
extrait aqueux d'au moins une deuxième plante issue du groupe suivant:
5 semence de *Nigella sativa*, semence *Trigonella foenum graecum*, semence
Medicago sativa, semence *Boscia senegalensis*, feuilles d'*Olea europaea*,
feuilles, calice, fleur d'*Hibiscus sabdariffa*.
2. Composition selon la revendication 1, pour son utilisation en tant que
médicament.
- 10 3. Composition selon l'une quelconque des revendications 1 ou 2,
caractérisée en ce qu'elle comprend entre 1% et 99% en poids d'*Avena sativa*
par rapport au poids total de ladite composition.
4. Composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, caractérisée
en ce qu'elle est présentée sous forme de comprimé ou gélule et comprend
15 entre 30% et 80% en poids d'*Avena sativa* par rapport au poids total de
ladite composition.
5. Composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, caractérisée
en ce qu'elle comprend de 0,001% à 50% en poids de l'extrait d'au moins
une des plantes suivantes par rapport au poids total de ladite composition:
20 *Nigella sativa*, *Trigonella foenum graecum*, *Medicago sativa*, *Boscia*
senegalensis, *Olea europaea*, *Hibiscus sabdariffa*.
6. Composition selon la revendication 5, caractérisée en ce qu'elle comprend
de 0,001% à 40% en poids de l'une des plantes suivantes: *Nigella sativa*,
Trigonella foenum graecum, *Medicago sativa*, *Boscia senegalensis*, *Olea*
25 *europaea*, *Hibiscus sabdariffa* par rapport au poids total de ladite
composition.

7. Composition selon la revendication 6, caractérisée en ce qu'elle est présentée sous forme de comprimé ou gélule et comprend entre 10% et 40% en poids d'une des plantes suivantes: *Nigella sativa*, *Trigonella foenum graecum*, *Medicago sativa*, *Boscia senegalensis*, *Olea europaea*, *Hibiscus*
- 5 *sabdariffa* par rapport au poids d'*Avena sativa* dans ladite composition.
8. Composition selon la revendication 2, pour son utilisation en tant que médicament contre le diabète.
9. Composition selon la revendication 2, pour son utilisation en tant que médicament contre le syndrome métabolique.
- 10 10. Composition selon l'une quelconque des revendications 1 et 4 à 8, pour son utilisation non-thérapeutique en tant que produit diététique pour lutter contre la prise de poids et prévenir le syndrome métabolique.

FIGURES

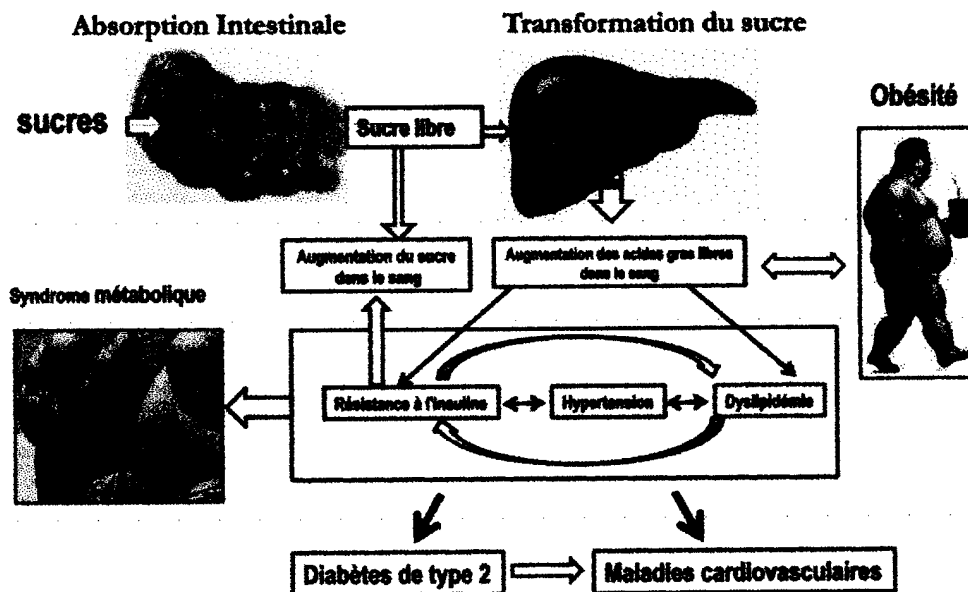


Figure 1

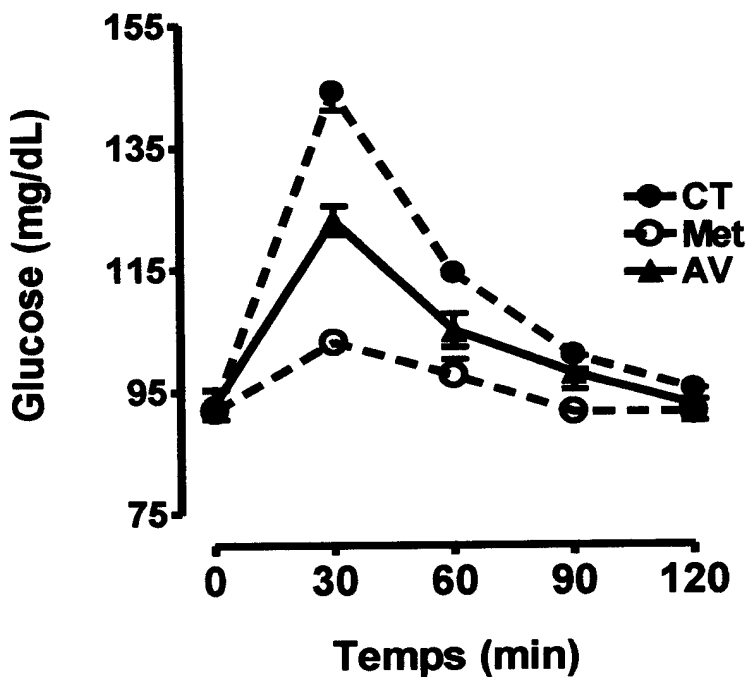


Figure 2

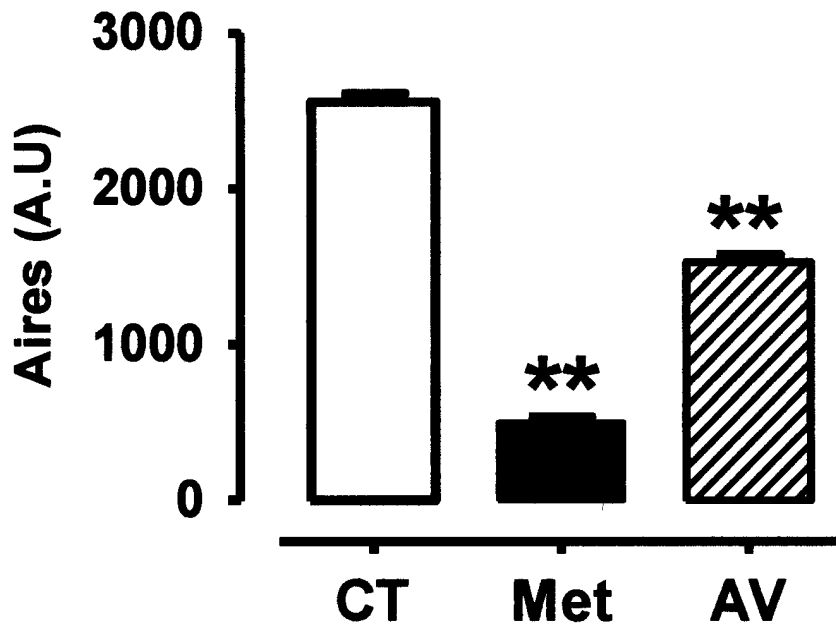


Figure 3

5

10



**RAPPORT DE RECHERCHE
AVEC OPINION SUR LA BREVETABILITE**
(Conformément aux articles 43 et 43.2 de la loi 17-97 relative à la
protection de la propriété industrielle)

Renseignements relatifs à la demande	
N° de la demande : 36995	Date de dépôt : 08/05/2014
Déposant : UNIVERSITE MOHAMMED V SOUISSI	
Intitulé de l'invention : COMPOSITION PHARMACEUTIQUE OU DIETETIQUE CONTRE LE SYNDROME METABOLIQUE	
Le présent document est le rapport de recherche avec opinion sur la brevetabilité établi par l'OMPIC conformément aux articles 43 et 43.2, et notifié au déposant conformément à l'article 43.1 de la loi 17-97 relative à la protection de la propriété industrielle telle que modifiée et complétée par la loi 23-13.	
Les documents cités par l'examineur dans la partie rapport de recherche sont joints au présent document	
Le présent rapport contient des indications relatives aux éléments suivants :	
Partie 1 : Considérations générales	
<input checked="" type="checkbox"/> Cadre 1 : Base du présent rapport	
<input type="checkbox"/> Cadre 2 : Priorité	
<input type="checkbox"/> Cadre 3 : Titre et/ou Abrégé tel qu'ils sont définitivement arrêtés	
Partie 2 : Rapport de recherche	
Partie 3 : Opinion sur la brevetabilité	
<input type="checkbox"/> Cadre 4 : Remarques de clarté	
<input checked="" type="checkbox"/> Cadre 5 : Déclaration motivée quant à la Nouveauté, l'Activité Inventive et l'Application Industrielle	
<input type="checkbox"/> Cadre 6 : Observations à propos de certaines revendications dont aucune recherche significative n'a pu être effectuée	
<input type="checkbox"/> Cadre 7 : Défaut d'unité d'invention	
Examineur: TELLAA REDOUANE	Date d'établissement du rapport : 22/10/2015
Téléphone: 212 5 22 58 64 14/00	
Email : tellaa@ompic.ma	

Partie 1 : Considérations générales

Cadre 1 : base du présent rapport

Les pièces suivantes de la demande servent de base à l'établissement du présent rapport :

- Description
1 - 10 Pages
- Revendications
10
- Planches de dessin
2 Pages

Partie 2 : Rapport de recherche**Classement de l'objet de la demande :**

CIB: A61K 36/18, A61K 31/716, A61P 7/12, A61P3/00, A61P 3/04.

Bases de données électroniques consultées au cours de la recherche :

EPOQUE, Orbit

Catégorie*	Documents cités avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	N° des revendications visées
X	Ahmed A. Hussain Al-Amiery, Ali A. Al-Temimi, Raghda I. Wagaa and Hussain Abood; Study the biological activities of Avena sativa extracts. African Journal of Pure and Applied Chemistry Vol. 4(3), pp. 031-034, 01/03/2010.	1 - 10
X	Rajinder Singh, Subrata De & Asma Belkheir; Avena sativa (Oat), A Potential Nutraceutical and therapeutic Agent: An Overview; Crit Rev Food Sci Nutr. 53(2):126-44; 2013.	1 - 10
X	Singh R1, De S, Belkheir A; Depression of the glycemic index by high levels of beta-glucan fiber in two functional foods tested in type 2 diabetes; European Journal of Clinical Nutrition 56,622-628; 2002.	1 - 10

***Catégories spéciales de documents cités :**

-« X » document particulièrement pertinent ; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément
 -« Y » document particulièrement pertinent ; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier
 -« A » document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
 -« P » documents intercalaires ; Les documents dont la date de publication est située entre la date de dépôt de la demande examinée et la date de priorité revendiquée ou la priorité la plus ancienne s'il y en a plusieurs
 -« E » Éventuelles demandes de brevet interférentes. Tout document de brevet ayant une date de dépôt ou de priorité antérieure à la date de dépôt de la demande faisant l'objet de la recherche (et non à la date de priorité), mais publié postérieurement à cette date et dont le contenu constituerait un état de la technique pertinent pour la nouveauté.

Partie 3 : Opinion sur la brevetabilité

Cadre 5 : Déclaration motivée quant à la Nouveauté, l'Activité Inventive et l'Application Industrielle

Nouveauté (N)	Revendications 1 - 10 Revendications aucune	Oui Non
Activité inventive (AI)	Revendications aucune Revendications 1 - 10	Oui Non
Possibilité d'application Industrielle (PAI)	Revendications 1 - 10 Revendications aucune	Oui Non

Il est fait référence aux documents suivants. Les numéros d'ordre qui leur sont attribués ci-après seront utilisés dans toute la suite de la procédure.

- D1 : Ahmed A. Hussain Al-Amiery, Ali A. Al-Temimi, Raghda I. Wagaa and Hussain Abood; Study the biological activities of Avena sativa extracts. African Journal of Pure and Applied Chemistry Vol. 4(3), pp. 031-034, 01/03/2010.
- D2 : Rajinder Singh, Subrata De & Asma Belkheir; Avena sativa (Oat), A Potential Nutraceutical and therapeutic Agent: An Overview; Crit Rev Food Sci Nutr. 53(2):126-44; 2013.
- D3 : Singh R1, De S, Belkheir A; Depression of the glycemic index by high levels of β -glucan fiber in two functional foods tested in type 2 diabetes; European Journal of Clinical Nutrition 56,622-628; 2002.

1. Nouveauté (N) :

Le document D1 décrit un extrait éthanolique d'Avena Sativa et son effet sur la réduction du taux de glucose dans le sang.

Les documents D2 et D3 décrivent plusieurs études sur les effets des β -glucanes d'avoine pour atténuer la réponse glycémique par l'augmentation de la viscosité intestinale due au haut poids moléculaire des β -glucanes, et leur effet pour la lutte contre la prise du poids.

Aucun document de l'art antérieur ne décrit un extrait aqueux d'Avena Sativa en plus d'extrait aqueux issu de l'une des plantes de groupe : semence Nigella Sativa, semence Trigonella foenum graecum, semence Medicago sativa, semence Boscia senegalensis, feuilles d'Olea europaea, feuille, calice, fleur d'Hibiscus sabdariffa.

Par conséquent, l'objet de la revendication 1 ainsi que toutes les revendications dépendantes 2-10 est nouveau conformément à l'article 26 de la loi 17-97 modifiée et complétée par la loi 23-13.

2. Activité inventive (AI) :

Le document D1 considéré comme l'état de la technique le plus proche de l'objet de la revendication 1 décrit un extrait éthanolique d'Avena Sativa et son effet sur la réduction du taux de glucose dans le sang, l'extrait a aussi entraîné une diminution significative des triglycérides sériques, de cholestérol total et de cholestérol LDL.

L'objet de la revendication 1 diffère de D1 en ce qu'il utilise un extrait aqueux d'Avena Sativa en plus d'un deuxième extrait aqueux issu de l'une des plantes de groupe : semence Nigella Sativa, semence Trigonella foenum graecum, semence Medicago sativa, semence Boscia senegalensis, feuilles d'Olea europaea, feuille, calice, fleur d'Hibiscus sabdariffa. Aucun effet particulier n'est associé à cette différence.

Le problème que la présente invention se propose de résoudre est la fourniture d'une composition pour son utilisation dans le syndrome métabolique.

La solution proposée par la présente demande semble évidente pour l'homme de métier à l'égard de l'art antérieur pour les raisons suivantes:

L'effet de l'extrait d'Avena Sativa est connu de D1 pour la réduction du taux de glucose dans le sang, la présente demande ne montre aucun effet technique particulier observé par l'association avec les autres extraits revendiqués (par exemple une synergie), cette association de composés ne peut être considérée comme contribuant de manière inventive à l'état de la technique.

Les beta-glucane issus d'extrait d'Avena Sativa sont aussi connues de D2 et D3 pour leurs effets dans la lutte contre le syndrome métabolique, le diabète et la prise du poids. L'homme de métier s'attendra alors à ce que l'extrait d'Avena Sativa combiné avec un autre extrait de plantes décrites dans la revendication 1 aura le même effet pharmacologique.

Il est à noter que les exemples divulgués dans la description (pages 5 et 6) ne concernent que l'extrait d'Avena Sativa seul (Figure 2 et 3).

Par conséquent, l'objet des revendications 1 à 10 n'implique pas une activité inventive conformément à l'article 28 de la loi 17-97 modifiée et complétée par la loi 23-13.

3. Possibilité d'application industrielle (PAI) :

L'objet de la présente invention est susceptible d'application industrielle au sens de l'article 29 de la loi 17-97 telle que modifiée et complétée par la loi 23-13, parce qu'il présente une utilité déterminée, probante et crédible.