



(12) BREVET D'INVENTION

- (11) N° de publication : **MA 39566 A1**
- (43) Date de publication : **31.08.2018**
- (51) Cl. internationale :
**A61K 31/045; A61K 31/366;
A61K 31/455; A61K 31/575;
A61K 36/062; A61P 3/06;
A61K 9/00; A61K 9/10;
A61K 9/28; A61K 9/48;
A61K 9/68; A61K 45/06**

-
- (21) N° Dépôt :
39566
- (22) Date de Dépôt :
17.07.2015
- (30) Données de Priorité :
18.07.2014 IT RM2014A000401
- (86) Données relatives à la demande internationale selon le PCT:
PCT/IB2015/055430 17.07.2015
- (71) Demandeur(s) :
BERLIN-CHEMIE AG, Glienicker Weg 125 12489 Berlin (DE)
- (72) Inventeur(s) :
MELANI, Francesco ; AGOSTINI, Alida
- (74) Mandataire :
ABU-GHAZALEH INTELLECTUAL PROPERTY TMP AGENTS

(54) Titre : **COMPOSITION DIÉTÉTIQUE PRÉSENTANT UNE ACTIVITÉ ANTIDYSLIPIDÉMIQUE**

(57) Abrégé : Dans un aspect général, la présente invention concerne une composition diététique présentant une activité antidyslipidémique améliorée. Plus spécifiquement, la présente invention concerne une composition diététique comprenant une combinaison d'un micro-organisme choisi parmi les levures de riz rouges, d'un alcool linéaire aliphatique, de niacine ou ses dérivés et de stérols et/ou de stanols d'origine végétale sous forme libre ou estérifiée.

(تركيبة غذائية ذات نشاط مضاد لاختلال الدهون في الدم)الوصف الكاملالمجال التقني:

5 اختلال الدهون في الدم، يعني تغير مستويات الدهون في الدم، وبشكل أكثر تحديداً، فرط كوليسترول الدم، يعني زيادة مفرطة في مستويات الكوليسترول في الدم، ويعد واحداً من أهم خمسة عوامل خطورة - بجانب ارتفاع ضغط الدم ومرض السكري والتدخين والسمنة - لبداية "الأمراض القلبية والأوعية الدموية"، وذلك في المجتمعات التي يطل الأمراض ذات الالتهابية، والسكتة ال

10

4800 DH

الخلفية التقنية:

توضح النتائج الالتهابية والأوعية الدموية - الخاصة بأمراض القلب حالة وفاة سنوياً تحدث نتيجة الإصابة بأمراض القلب والأوعية الدموية في أوروبا، ما يمثل قرابة نصف (47%) إجمالي الوفيات. وتوضح نفس النتائج أن هناك علاقة مباشرة أكيدة بين مستويات الكوليسترول البلازمي وخطورة بداية الإصابة بأمراض القلب والأوعية الدموية، وقد أكد على ذلك مجموعة من البيانات التجريبية.

15 ويشير تقرير الصحة العالمية لعام 2002 أن حوالي 60% من أمراض القلب والأوعية الدموية وحوالي 40% من حالات احتشاء فقر الدم في الدول المتقدمة تحدث بسبب المستويات التي تتجاوز إجمالي الكوليسترول بالنسبة للحد الأدنى نظرياً (3.8 مللي مول

20

/لتر)

للحد من عوامل الخطورة المرتبطة باختلال الدهون في الدم، هناك علاجات دوائية متاحة منذ فترة طويلة، قائمة أساسًا على إعطاء المرضى مواد فعالة تتبع مجموعة مركبات ستاتين، مثل المفينولين على سبيل المثال والمعروف أيضًا باسم لوفستاتين أو موناكولين ك.

5 هذه المواد الفعالة تعمل انتقائيًا على تثبيط مختزل إنزيم مساعد أ - إنزيم هيدروكسي مثيل جلوتاريل - (مختزل - HMG - CoA)، إنزيم كبدي يسمح بالتخليق البيولوجي للكوليسترول.

10 على الرغم من أن العلاج الدوائي القائم على مركبات ستاتين يسمح بخفض نسبة الكوليسترول الداخلي المنشأ من 15% إلى 55% ويتميز بفاعلية أكيدة في علاج اختلال دهون الدم، فهذا العلاج في نفس الوقت يشمل بداية 30 تأثير جانبي غير مرغوب فيه، حيث تظهر هذه التأثيرات الجانبية عادة مع التغيير الوظيفي للكبد، وهو العضو المسئول عن الأيض الخاص بعدة جزيئات.

15 في نسبة لا يمكن تجاهلها من المرضى الذين تلقوا العلاج الدوائي، في الواقع، يظهر لديهم تغير في الإنزيمات المرتبطة بأيض الكبد والقلب، مثل، على سبيل المثال، ما يطلق عليها ناقلات الأمين (ناقلة أمين الغلوتاميك للأكسالوآسيتيك أو GOT، أو ناقلة أمين الغلوتاميك للبيروفيك أو GPT) أو في الإنزيمات المشتركة في عملية النسيج العضلي مثل، على سبيل المثال، فسفوكيناز الكرياتين (CPK).

20 بالإضافة إلى ذلك، فتكاليف العلاجات الدوائية مرتفعة على المرضى والنظام الصحي أيضًا. من أجل تجنب عواقب العلاجات الدوائية، تم دراسة طرق بديلة لعلاج اختلال الدهون في الدم وتم تقييم هذه الدراسة علميًا، وهذه الطرق البديلة قائمة على التركيبات الغذائية والمكملات الغذائية التي أساسها العناصر الغذائية الطبيعية.

تم تقييم تركيبات طبيعية عديدة، معروفة منذ وقت طويل بنشاطها المضاد لاختلال الدهون في الدم، وذلك عن طريق تحديد، عندنا يكون متاحًا، الآلية الممكنة التي يتضمنها هذا النشاط. ومن ضمن هذه المواد نذكر: النياسين الذي يعمل على تثبيط أكسدة كولسترول- لبروتين الشحمي منخفض الكثافة ويحد من البروتين الشحمي بكثافة منخفضة والدهون الثلاثية، خميرة الأرز الحمراء، وهي منتج يتم الحصول عليه من تخمير الأرز بفضل خميرة *Monascus ruber* أو خميرة الرز الأحمر التي تحتوي على، بعيدًا عن

الاستيروولات، الإيزوفلافون، وتركيبات أخرى، موناكولين ك، ستاتين يعمل على تثبيط تخليق الكولسترول عن طريق (مختزل - HMG - CoA)، الكحولات الأليفاتية مثل، على سبيل المثال، البوليكوزانول الشائع استخلاصه من قصب السكر، الإيزوفلافون، الاستيروولات التي منشأها من الخضروات أو فيتوستيرول ومشتقاته المشبعة، والستانولات، التي تخفض امتصاص الكولسترول عند مستوى معوي (كولسترول خارجي المنشأ)، بعض الأحماض الدهنية الأحادية غير المشبعة التي يحتوي عليها الزيتون، زيت الزيتون، وفي الفواكه ذات القشرة التي تخفض مستوى LDL والدهون الثلاثية، وفول الصويا الذي يعمل على خفض متوسط إجمالي مستويات الكولسترول والدهون الثلاثية و LDL ، والشاي الأخضر ومشتقاته التي تحتوي على مضادات الأكسدة، التي تحد من امتصاص الكولسترول عند مستوى معوي ومستويات الدهون الثلاثية، والأحماض الدهنية في مجموعة أوميغا 3 لذلك فقد أوضحت ملاحظات علوم الأوبئة والدراسات الإكلينيكية

انخفاض كبير في الدهون الثلاثية، وعدد جزئيات LDL و VLDL، والثوم الذي يخفض مستوى إجمالي الكولسترول و LDL ، والسهم، و صمغ الجيجولو (*Commiphora mukul*)، و ريزفيراترول، والكركم، وحمض البانتوثينيك، وغير ذلك (Journal of Clinical Hypertension، 2012، 14، 121 -

الجريدة الرسمية للجمعية الأمريكية لارتفاع ضغط الدم).

على الرغم من أن هناك مجموعة أعمال إكلينيكية تؤكد نشاط السلسلة الطويلة للكحولات الأليفاتية الخطية التي تسبب إنقاص كوليسترول الدم، فآلية عملها مازالت نتائجها غير واضحة. نتائج بعض الدراسات الإكلينيكية توضح عملاً مثبتاً لتخليق الكوليسترول، زيادة في امتصاص LDL عند مستوى كبدي وأيض هدمي له (American Hearth Journal 2002, 143, 356 5). النياسين، في شكل إنزيمات مساعدة (ثنائي نوكليويد الأدينين وأميد النيكوتين أو (NAI)، يحدث في العديد من تفاعلات الأكسدة والإرجاع، على مستوى كل من عمليات الأيض الهدمي والأبيض البنائي، مثل تخليق الأحماض الدهنية، والأحماض الأمينية.

أوضحت العديد من الدراسات الإكلينيكية المنضبطة حدوث انخفاض في حالات الإصابة بأمراض القلب والأوعية الدموية بعد استخدام النياسين (Mini Reviews in Medicinal Chem 2010, 10, 204 10). ويوصى باستخدامه، منفرداً أو في مزيج مع مواد فعالة أخرى، في علاج اختلال دهون الدم (معاهد الصحة الوطنية (NHI)، المعهد الوطني لصحة الرئة والدم National Hearth Lung and Blood Institute، 2002 البرنامج الوطني للتثقيف حول الكوليسترول (NCEP) - لجنة علاج البالغين 3 - نشرة معاهد الصحة الوطنية 02-5212-n°، سبتمبر 2002). 15

أثبت النياسين أن جرعته لها تأثير مرتبط بخفض مستوى إجمالي الكوليسترول، وLDL، وعدد جزئيات LDL، والدهون الثلاثية، وصميم البروتين الشحمي B، بالإضافة إلى زيادة مستوى HDL (Progr. Cardiovasc. Disease 2009, 52, 61) 20، وتختلف الجرعة الفعالة الموصى بها من 500 إلى 4000 ملجم يومياً.

وبقدر ما نرى أن الإستيروولات النباتية تحديداً معنية بالأمر، أصدرت الهيئة الأوروبية لسلامة الغذاء (EFSA) مؤخرًا رأيًا علميًا يعترف بوجود العلاقة المتوقفة على الجرعة بين استهلاك الاستيروولات والستانولات وانخفاض مستوى كولسترول الدم (EFSA Journal 2010, 8, 1838).

5

في الوثيقة، تم استنتاج أن الاستهلاك اليومي لكمية تساوي 1.5-2.4 من الاستيروولات و/أو الستانولات النباتية يمكنها أن تسمح بانخفاض إكلينيكي كبير في مستويات كولسترول البروتين الشحمي منخفض الكثافة ليصل إلى ما بين 7% و 10%. تناول كميات كبيرة من الإستيروولات النباتية لا ينتج عنه انخفاض كبير في مستويات الكولسترول في الخاضعين للعلاج. وبالإضافة إلى ذلك، لم يتم رصد تفاعل بين الأدوية والعناصر الغذائية عند استخدام حمية غذائية بالإستيروولات و/أو الستانولات، عن طريق جعل استخدامها آمنًا تمامًا.

10

طبقًا للتقييم السابق، أجرت الجمعية الأوروبية لتصلب الشرايين تحليلًا تجميعيًا (Gylling et al H: الإستيروولات النباتية والستانولات النباتية في إدارة اختلال الدهون في الدم والوقاية من أمراض القلب والأوعية الدموية، تصلب الشرايين 2013، و doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2013.11.043)

15

حيث أوضح هذا التحليل أن استهلاك الطعام الغني بالإستيروولات النباتية / الستانولات (2 جم يوميًا) ينتج عنه انخفاض كبير في مستوى كولسترول-LDC بقيمة تتراوح بين 8% و 10%. وعلاوة على ذلك، فجرعة 2 جم يوميًا، يكون انخفاض كولسترول البروتين الشحمي منخفض الكثافة أمر إضافي إلى ذلك بمركبات ستاتين في مرضى اختلال الدهون في الدم، ويكون مساوي أو أكبر مما يتم الحصول عليه بجرعة مزدوجة من مركبات ستاتين.

20

بالإضافة إلى ذلك، على الرغم من أنها تستحق تحقيق أكثر تعمقًا، فالبيانات متاحة وتوضح انخفاض مستوى الدهون الثلاثية بقيمة 6-9% عند تناول 1.5-2 جم يوميًا من الإستيروولات النباتية /الستانولات. رغم الاستهلاك الموصى به للإستيروولات/الستانولات الذي يبلغ حوالي 2 جم يوميًا ويمكن اعتباره آمنًا، فمع ذلك، في بعض الدراسات الإكلينيكية، اتضح وجود انخفاض في مستويات الكاروتينات، علاوة على المزيد من المواد الأليفة للدهون مثل بيتاكاروتين أو ليكوبين، من الممكن بسبب انخفاض الامتصاص المعوي (Gylling H et al، تصلب الشرايين (2013)، صفحة 22).

تم ذكر عدة تركيبات أساسها العناصر الغذائية الطبيعية في مراجع لعلاج اختلال توازن الدهون، تحديدًا المرجع WO2013023826 الذي يصف تركيبة غذائية مفيدة في الحد من الكولسترول البلازمي، حيث تشمل هذه التركيبة على طور مائي وطور دهني مع إستيروولات نباتية بنسبة 0.1-20%، مع على الأقل 0.3 جم من الإستيروولات النباتية يوميًا، والمرجع WO2008049196 الذي يصف مكمل سكري يتم تناوله مرتين يوميًا ويشتمل على 0.3-1.1 جم من مشتقات ستانول أو إستيرول نباتية المنشأ، ومن 1 إلى 90 ملجم من بروسياندين، و 0.5-7.5 من البوليكونانول، و 10-70 ملجم من النياسين، يكمنها تحسين مستوى الكولسترول البلازمي عن طريق خفض مستوى كولسترول - البروتين الشحمي منخفض الكثافة، عن طريق زيادة مستوى HDL وعن طريق التدخل بنشاط إنزيم HMG-CoA الذي يدخل في تخليق الكولسترول نفسه. والمرجع US2012/0270849 يصف تركيبة تحتوي على النياسين أو مشتقاته، وأوميغا 3، وأحماض دهنية، وإستيروولات طبيعية فعالة في تعديل مستويات كل من كولسترول LDL و HDL والدهون الثلاثية.

المرجع IT1347883 يعرض تركيبة من المغذيات الدوائية، حيث تشمل هذه التركيبة على خميرة الرز الأحمر، والنياسين، والبوليكونانول، ما يمكن هذه التركيبة من خفض مستوى إجمالي الكولسترول بنسبة تصل إلى 24%. بشكل محدد، المرجع IT1347883 يصف

تركيبات تشمل كل جرعة منفردة منها: أ) استخلاص جاف لخميرة الرز الأحمر خميرة الرز الأحمر بين 400 و600 ملجم يساوي محتوى مفينولين بين 1.2 و2.4 ملجم، وب) البوليكونانول من قصب السكر الشمع بمقدار من 2 إلى 2.8 ملجم في أوكتاكونانول بمقدار من 0.6 إلى 2.0 ملجم، وج) النياسين بمقدار بين 9 و15 ملجم.

5

في التركيبات الموصوفة، تم عرض وجود محتويات أخرى مثل المساعدات والمحفزات لعملية الأيض مثل فيتامين هـ، وحمض الفوليك، وفيتامين ب 6، وفيتامين ب 12. على الرغم من أن التركيبات السكرية التي أساسها العناصر الغذائية الطبيعية يمكنها تحقيق نتائج مشجعة مقابل غياب حقيقي للأثار الجانبية غير المرغوب فيها، إلا أن فعالية هذه التركيبات، مع ذلك، لم تصل حتى الآن إلى فعالية الأدوية التقليدية.

10

الكشف عن الاختراع:

يتعلق الاختراع الحالي بتركيبة من العناصر الغذائية الطبيعية تشتمل على جرعة لكل وحدة، ليتم تناولها مرة واحدة يوميًا بشكل مفضل، حيث تحتوي على كمية فعالة من: رز مخمر عن طريق خميرة مختارة من خمائر الأرز (خميرة الأرز الحمراء)، البوليكونانول، النياسين، الإستيروولات أو الستانولات، و السواغات.

15

موضوع الطلب الحالي هو تركيبات طبقًا للوصف الموضح في عناصر الحماية من 1 إلى 16.

التركيبة طبقًا للاختراع الحالي حققت زيادة غير متوقعة في النشاط المضاد لاختلال الدهون في الدم، فكانت هذه الزيادة أعلى من المتوقع بناءً على نشاط كل مكون، دون التسبب في أي آثار جانبية غير مرغوب فيها.

20

لذلك، فهناك موضوع ثاني للطلب الحالي يتمثل في استخدام التركيبة المذكورة في علاج اختلال دهون الدم أو الوقاية منه.

وبالإضافة إلى ذلك، فباستخدام كميات من الإستيروولات/الستانولات، كان من الممكن، بجانب المواد الفعالة الأخرى والسواغات المناسبة، عمل تركيبات مستقرة دوائياً، مناسبة للتصنيع، ومناسبة للاستخدام المقبول.

5

الوصف التفصيلي

التركيبة التي تم تنفيذها وفقاً للاختراع الحالي استطاعت بشكل مفاجئ أن تحقق زيادة غير متوقعة في النشاط المضاد لاختلال الدهون في الدم دون التسبب في آثار جانبية غير مرغوب فيها، مثل، على سبيل المثال، التغير الإنزيمي أو الأيضي للعضو، عن طريق استخدام في نفس الوقت مواد لها عمل مضاد لاختلال الدهون في الدم، بكميات أقل من المواد المستخدمة عموماً في التركيبات السكرية في التقنيات المعروفة.

10

ما قيل كان ممكناً علاوة على ذلك عن طريق تحديد جرعة الإستيروولات/الستانولات.

استخدام 1-3 جم لكل وجبة من الستانولات/الإستيروولات طبقاً للتوصيات عموماً يمكنه التسبب في امتصاص سيئ

15

للفيتامين والكاروتينات بوجه عام. وبالإضافة إلى ذلك، فاستخدام كميات كبيرة من المركبات الذوابة في الشحوم، مثل الإستيروولات/الستانولات لخلطها مع مركبات أخرى في التركيبة، من الممكن أن يسبب مشكلة ليس من السهل حلها بقدر ضرورة تصنيع تركيبة دوائية مناسبة لتوقعات المرضى. وبشكل مفاجئ، تم اكتشاف الآن أن استخدام كمية من

الإستيروولات/الستانولات تتراوح بين 0.5 و 1 جم للجرعة اليومية المنفردة، بجانب مكونات

20

أخرى للتركيبة، من الممكن الحفاظ على انخفاض مستويات كولسترول-البروتين الشحمي منخفض الكثافة بما لا يقل عما يمكن الوصول إليه مع الاستخدام المشابه للإستيروولات/الستانولات بكميات موصى بها بوجه عام. وحصلنا بذلك على مؤشرات

دلالية بأن الجرعة المنخفضة من الإستيرولات/الستانولات، عند إعطائها بجانب مكونات بالتركيبية، لا تسبب الانخفاض الفعال المتوقع في مستويات كوليسترول - البروتين الشحمي منخفض الكثافة وذلك فيما يتعلق بجرعات الإستيرولات/الستانولات الموصى بها بوجه عام عند إضافتها بشكل مماثل للنفس المكونات.

5

إن استخدام تركيبات وفقاً للاختراع الحالي وإعطائها لمرضى انخفاض الكوليسترول، في الواقع، كان له دور في خفض مستويات الكوليسترول بنسبة تصل إلى 27% بعد شهرين من بدء العلاج. من الممكن استخدام تركيبة الاختراع، تحديداً وبشكل مفيد ومفضل، في علاج اختلال الدهون في الدم أو الوقاية منه. على وجه التحديد، تسمح التركيبة المذكورة أعلاه باستخدام كمية أقل من الإستيرولات النباتية بما يقل عن الكمية المشار إليها في التوجيهات الأخيرة باعتبارها الكمية الفعالة (التقرير الثالث للولايات المتحدة الصادر عن البرنامج الوطني للتثقيف حول الكوليسترول بخصوص تقييم وعلاج ارتفاع كوليسترول الدم في المرضى البالغين) (اجتماع علاج البالغين 3) بجانب التوجيهات الصادرة عن جمعية القلب الأمريكية.

10

بشكل أكثر تحديداً، تم اكتشاف أن مجموعة المواد الفعالة المذكورة أعلاه حققت تأثير متناسق غير متوقع وأن هذه المجموعة قادرة على تحقيق إنخفاض كبير في مستوى الكوليسترول بجرعات أقل من الإستيرولات مقارنة بتلك الجرعات الموصى بها عمومًا في التقنيات الحالية. ولذلك، يتم إعطاء تركيبات الاختراع وفقاً لنظام جرعات يومية من

15

الإستيرولات/الستانولات يتراوح من 500 إلى ملجم لكل وجبة، ويفضل من 500 إلى 1000 ملجم لكل وجبة، على سبيل المثال حوالي 800 ملجم لكل وجبة.

20

في بعض الحالات، من الممكن أن يتم العلاج بمرحلة أولية عبارة عن إعطاء الإستيرولات/الستانولات بجرعة من 500 إلى 2000 ملجم لكل وجبة، يتبعها مرحلة تثبيت بجرعة يومية تتراوح من 500 إلى 1000 ملجم لكل وجبة.

وفقًا لشدة المرض، يمكن الاستمرار في العلاج لفترة من شهرين إلى 12 شهر، أو من شهر واحد إلى 5 شهور، أو بشكل مستمر مدى الحياة.

تشمل تركيبات الاختراع، لكل وحدة جرعة، بخلاف سواغ مقبول صيدلانيًا واحد على الأقل، المكونات الأربعة الموضحة بالكميات المستقلة التالية.

5 خميرة الأرز الحمراء بمعيار في مفينولين بما يتراوح بين 0.05 و 5% بالوزن

البوليكونزانول؛ النياسين:

من 500 إلى 1000 ملجم، ويفضل من 600 إلى 900 ملجم، من الإستيروولات و/أو

الستانولات

أو 10

خميرة الأرز الحمراء بمعيار من مفينولين بما يتراوح بين 0.05 و 5% بالوزن

البوليكونزانول

من 4 إلى 100 ملجم، ويفضل من 10 إلى 50 ملجم من النياسين، والإستيروولات و/أو

الستانولات 15

أو

خميرة الأرز الحمراء بمعيار من مفينولين بما يتراوح بين 0.05 و 5% بالوزن،

من 1 إلى 50 ملجم، ويفضل من 5 إلى 20 ملجم من البوليكونزانول، النياسين، و 20

الاستيروولات و/أو الستانولات

أو

من 50 إلى 600 ملجم، ويفضل من 100 إلى 300 ملجم، من خميرة الأرز الحمراء
بمعيار من مفينولين بما يتراوح بين 0.05 و5% بالوزن،

البوليكونزانول، النياسين، و 5

الاستيروولات و/أو الستانولات

في الاختراع الحالي، تم اكتشاف أنه من الممكن الحصول على تأثير مضاد لاختلال الدهون
في الدم بفاعلية محددة عندما تكون مواد التركيبة موجودة بعلاقات وزنية محددة بين المواد
وبعضها البعض. بوجه عام، فالأغراض الاختراع، تستعمل التركيبة، على جرعة لكل وحدة
كما يلي: 10

- من 50 إلى 500 ملجم من الخلاصة الجافة من خميرة الأرز، بفضل الخميرة التي يتم
اختيارها من خميرة الأرز الحمراء، ويكون للخلاصة المذكورة معيار من مفينولين يتراوح بين
0.05 و5% بالوزن،

- من 1 إلى 50 ملجم من البوليكونزانول،

- من 4 إلى 100 ملجم من النياسين، و 15

- من 500 إلى 1000 ملجم من الاستيروولات و/أو الستانولات

- سواغ واحد على الأقل مقبول صيدلانيًا

بمذه الطريقة، كانت النتيجة أنه من الممكن توفير الكميات المطلوبة من المواد الفعالة من
وجهة النظر الخاصة بالحد من اختلال الدهون في الدم عن طريق الحصول على التأثير المفيد
وغير المتوقع المذكور أعلاه. 20

يوجد نموذج مفضل من الاختراع الحالي يتألف من تركيبة تشتمل على:

- من 100 إلى 300 ملجم من الخلاصة الجافة من خميرة الأرز، بفضل الخميرة التي يتم اختيارها من خميرة الأرز الحمراء، ويكون للخلاصة المذكورة معيار من مفينولين يتراوح بين 0.05 و5% بالوزن،

- من 5 إلى 20 ملجم من البوليكونانول،

- من 10 إلى 50 ملجم من النياسين، و

5

- من 600 إلى 900 ملجم من الاستيروولات و/أو الستانولات

- سواغ واحد على الأقل مقبول صيدلانيًا

توجد نماذج من التركيبات وفقًا للاختراع الحالي، بعيدًا عن السواغ المناسب، وهذه النماذج موضحة كما يلي:

10

- 167 ملجم من الخلاصة الجافة من خميرة الأرز، بفضل استخدام خميرة الأرز الحمراء، و

- 10 ملجم من البوليكونانول، و

- 35 ملجم من النياسين، و

- 800 ملجم من الإستيروولات و/أو الستانولات

15

أو

- 168 ملجم من الخلاصة الجافة من خميرة الأرز، بفضل استخدام خميرة الأرز الحمراء، و

- 10 ملجم من البوليكونانول، و

- 27 ملجم من النياسين، و

20

- 890 ملجم من الإستيروولات و/أو الستانولات (بمعيار 90%)

أو

- 167 ملجم من الخلاصة الجافة من خميرة الأرز، بفضل استخدام خميرة الأرز الحمراء، و
- 10 ملجم من البوليكونزانونول، و
- 32 ملجم من النياسين، و
- 800 ملجم من الإستيروولات و/أو الستانولات

5

وبالإضافة إلى ذلك، من الممكن أن تشمل التركيبة على فيتامينات أخرى يتم اختيارها من مجموعة فيتامينات تشمل: حمض الفوليك ومشتقاته، وفيتامين ب 6، وفيتامين ب 12، وفيتامين هـ. الخميرة الحمراء من الأرز

إحدى المواد ذات النشاط المضاد لاختلال الدهون في الدم، ضمن تركيبة الاختراع، عبارة عن خميرة أرز يتم الحصول عليها باستخدام خميرة يتم اختيارها من بين خمائر الأرز الحمراء. وبشكل مفضل، يتم استخدام خميرة الأرز، في تركيبة الاختراع، على هيئة خلاصة جافة متاحة تجارياً، وذلك بمعيار متنوع (أو موحد) في مفينولين (لوفاستاتين أو موناكولين ك). ولأغراض الاختراع، معيار الخلاصة الجافة في مفينولين يتراوح بين 0.05 و 5% بالوزن، ويفضل أن يتراوح بين 1 و 4% بالوزن.

10

وبشكل مفضل، تشمل تركيبة الاختراع لكل جرعة يومية على كمية من خميرة الأرز المذكورة أعلاه (كخلاصة جافة) لتوفير كمية إجمالية من مفينولين تتراوح بين 0.5 و 15 ملجم. وبشكل أكثر تفضيلاً، تشمل تركيبة الاختراع كمية خميرة الأرز المذكورة كذلك لتوفير كمية إجمالية من مفينولين تتراوح بين 1 و 10 ملجم، ويفضل أكثر أن تتراوح الكمية بين 2 و 6 ملجم.

15

في هذه الحالة، في الواقع، تم اكتشاف أن كمية المادة الفعالة (مفينولين) المدخلة في العضو، تكون كذلك من أجل الحصول على أعظم فاعلية، والوصول في نفس الوقت إلى التأثير المتناسق بشكل مفاجئ المذكور أعلاه، وذلك عند استخدام المادة الفعالة (مفينولين) مع المواد الأخرى المضادة لاختلال الدهون في الدم (كحول أليفاقي، ونياسين، وإستيروولات نباتية).

20

وفي هذا الشأن، تجدر الإشارة أنه في تركيبة الاختراع، المادة الفعالة المذكورة أعلاه (مفينولين) تكون على هيئة معقد من قليلات السكريدات ومواد أخرى تعمل عمومًا على زيادة التوافر البيولوجي لها عن طريق المساهمة في الحد آثارها الجانبية الشديدة. ويمكن اعتبار هذه الآثار الجانبية غير موجودة مقارنة باستخدام نفس المادة الفعالة بشمل منفرد ونقي في العلاجات الدوائية. وبشكل مفضل، الخميرة المستخدمة في تخمير الأرز لغرض الاختراع الحالي في خميرة من نوع *Ascomycota* أو *Eurotiales* أو *Basipetospora* genus أو *species Monascus*. وبشكل أكثر تفضيلاً، يكون هذا الكائن المجهرية خميرة الأرز الأحمر أو *Monascus*، ومن الممكن وجود الخلاصة الجافة من خميرة الأرز الحمراء، تجارياً، بمعيار متنوع (أو موحد) في مفينولين بالنسب المذكورة أعلاه، من 0.05% إلى 5% بالوزن.

ومن أجل أغراض الاختراع الحالي، يتم الحصول على الخلاصة الجافة من خميرة الأرز عن طريق استخدام خميرة معروفة على نطاق واسع باسم "خميرة الأرز الحمراء".

الكحول الأليفاتي الخطي

توجد مادة أخرى بين المواد ذات النشاط المضاد لاختلال الدهون في الدم، في تركيبة الاختراع الحالي، حيث تتألف تلك المادة من خليط من الكحولات الأليفاتية الخطية من 14 إلى 36 ذرة كربون، وتعرف هذه المادة باسم "البوليكونانول".

بشكل مفضل، الخليط المذكور أعلاه من الكحولات الأليفاتية الخطية له معيار في أوكتاكونانول، وهو كحول خطي به 24 ذرة كربون، ويكون مقداره من 20% إلى 80% بالوزن.

الخليط المذكور أعلاه من الكحولات الأليفاتية الخطية يمكن الحصول عليه من مجموعة من المصادر الطبيعية، ومن بينها يمكن ذكر - على سبيل المثال - شمع جنين القمح، شمع

جنين الأرز، شمع كرنوبا (إفراز أوراق كوبرنيكية شمعية)، قصب السكر الشمع، شمع العسل، زيت الأفوكادو، ألفا، خيزران، التفاح الشمع. وبناءً على الأصل المحدد لخليط الكحولات الأليفاتية الخطية، من الممكن أن يتراوح معيارها في أوكتاكوزانول بشكل مفضل بين 14% و22% في البوليكونانول من شمع العسل، وبين 50% و60% في خلاصة فائقة القدرة من البوليكونانول من شمع الأرز، وبين 50% و80% في البوليكونانول من قصب السكر الشمع.

بشكل مفضل، يشتمل خليط الكحولات الأليفاتية الخطية المذكورة أعلاه على، بعيداً عن أوكتاكوزانول حتى تتراكونانول (كحول مع 24 ذرة كربون)، إكساكوزانول (كحول مع 26 ذرة كربون)، ترياكوتنانول (كحول مع 30 ذرة كربون) ودوترياكوتنانول (كحول مع 32 ذرة كربون).

في نموذج إضافي مفضل، تشمل تركيبة الاختراع البوليكونانول يتكون من خليط من كحولات أليفاتية خطية به من 24 إلى 32 ذرة كربون.

النياسين 15

توجد مادة ثالثة بين المواد ذات النشاط المضاد لاختلال الدهون في الدم، في تركيبة الاختراع الحالي، عبارة عن النياسين المعروف أيضًا باسم فيتامين ب 3 أو حمض النيكوتينيك. في الوصف الحالي وعناصر الحماية التالية، تحت مصطلح النياسين، يود المرء تخصيص كل من حمض النيكوتينيك، والأميد منه: نيكوتيناميد.

في أحد جوانب الاختراع الحالي، تحتوي تركيبة الاختراع لكل جرعة يومية على كمية من النياسين تتراوح بين 4 و100 ملجم.

وبشكل مفضل، تشتمل تركيبة الاختراع لكل جرعة يومية على كمية من النياسين بمقدار يتراوح بين 10 و50 ملجم.

الاستيروولات أو الستانولات

5

المادة الرابعة من المواد المستخدمة في تركيبة الاختراع عبارة عن استيروولات أو ستانولات. الإستيروولات النباتية عبارة عن ألكلويدات ستيرويد تختلف عن الكولسترول في بنية سلسلتها الجانبية، حيث يكون الستانولات النباتية مشتقات مشبعة-5 من الاستيروولات. الموارد الأساسية للاستيروولات النباتية هي الزيوت النباتية، والبذور، والحبوب، والفواكه ذات القشرة، والخضروات (البقول، والذرة، والزيتون الأسود، والقرنبيط، والبرتقال). الإستيروولات النباتية الأكثر توفرًا هي سيتوستيرول، كامبيستيرول وستيجماستيرول، حيث تمثل على التوالي بـ 60% و30% و3% من الإستيروولات النباتية المنشأ. وعلى العكس، فكميات الستانولات النباتية في الطبيعة أقل إلى حد كبير (خاصة سيتوستانول وكامبيستانول). ولغرض الاختراع الحالي، يمثل زيت الصنوبر إستيروولات نباتية مفيدة (فهو منتج فرعي من طريقة كرافت لصناعة الخشب)، وفيما يلي نسب التركيبة:

15

80% بيتا-سيتوستيرول بحد أقصى - 15% سيتوستيرول بحد أقصى - 10% كامبيستيرول بحد أقصى - 3% ستيجماستيرول بحد أقصى - 3% براسيكاستيرول بحد أقصى - 2% كامبيستانول بحد أقصى - 3% إستيروولات بحد أقصى.

دور الإستيروولات والستانولات في خفض مستويات الكولسترول في الدم موثق جيدًا، حيث تعمل على تثبيط امتصاص الكولسترول عند مستوى معوي، غالبًا عن طريق منع عملية الإذابة داخل التجويف.

20

في نموذج مفضل، تشتمل تركيبة الاختراع، لكل جرعة يومية على كمية من الإستيروولات و/أو الستانولات بما يتراوح بين 500 و1000 ملجم. وبشكل مفضل، تشتمل تركيبة الاختراع الحالي، لكل جرعة يومية على كمية من الإستيروولات و/أو الستانولات بما يتراوح بين 600 و900 ملجم. وفي نموذج محدد بغرض الحصول على نشاط مساعد ومحفز لأيض العضو فيما يتعلق بنشاط المواد الفعالة المضاد لاختلال الدهون في الدم (خميرة الأرز الحمراء، سلسلة طويلة من كحولات أليفاتية خطية، النياسين، الإستروولات/الستانولات)، تشتمل تركيبة الاختراع كذلك لكل جرعة يومية على كمية فعالة من، على الأقل، فيتامين يتم اختياره من المجموعة التالية: حمض الفوليك ومشتقاته، فيتامين ب6، فيتامين ب12، فيتامين هـ.

5

10

بشكل مفيد ومفضل، تتضمن تركيبة الاختراع كذلك، لكل وحدة جرعة، على سواغ واحد على الأقل مقبول من الناحية الغذائية، تحديداً سواغ غذائي يتم اختياره من السواغات المستخدمة في مجال صياغة التركيبات الغذائية والمكملات الغذائية. على سبيل المثال، وبدون غرض محدد، فهذه السواغات من الممكن اختيارها من السواغات الأكثر استخداماً في المجال، مثل السواغات المعتمدة من وزارة الصحة للتركيبات الغذائية والمرفقة بـ MD 27/02/96 Nr°209.

15

تركيبة الاختراع الحالي من الممكن صياغتها على هيئة صلبة أو سائلة، ويتوقف ذلك على طبيعة المواد المختلفة، عن طريق توظيف التقنيات والأوضاع التحضيرية المعروفة للشخص الماهر في هذا المجال.

ومن ثم، من الممكن أن تكون تركيبة الاختراع الحالي قد تمت صياغتها بشكل مفيد على هيئة كبسولات، أو كبسولات رخوة، أو كبسولية دقيقة، أو أقراص، أو أقراص للمضغ، أو لآلي، أو مسحوق قابل للذوبان، أو حبيبات، أو شراب، أو جل، أو محلول، أو

20

مستحلب، أو معلق أو مشتمت أو قطرات تؤخذ عن طريق الفم عن طريق اختيار الطريقة المناسبة طبقاً لخبرة الشخص الماهر في المجال ومعرفته بالمواد المتنوعة وهيئتها الطبيعية المناسبة.

في نموذج محدد من الاختراع الحالي، المكونات المنفردة بتركيبه الاختراع من الممكن تعبئتها بشكل منفصل عن بعضها البعض أو بشكل مجمع، وذلك ليتم إعطائها بشكل متزامن أو متتابع. وطبقاً للاختراع الحالي، فتعبير "وحدة جرعة منفردة" يعني الصيغة المتكاملة، على

5

سبيل المثال كبسولة منفردة، قرص، لؤلؤة. عندما تكون التركيبة في شكل غير محدد فيزيائياً، مثل المسحوق أو الحبيبات أو الجل أو المحلول أو المستحلب أو المعلق أو المشتمت، تكون وحدة الجرعة مناسبة لكمية الدواء الموضوع على سبيل المثال في حقيبة صغيرة أو كيس بلاستيك أو غلاف ذاتي اللصق أو ما إلى ذلك من حاويات الجرعة المنفردة. وبشكل بديل، عندما تكون التركيبة على هيئة سائلة، تكون وحدة الجرعة المنفردة مناسبة للكمية، بالملي، المشمولة في حاوية قياس مرجعية أو تكون مناسبة لعدد محدد من القطرات.

10

الصيغة المتكاملة من الممكن أن تحتوي على كمية من التركيبة تتناسب مع الحد الأدنى للجرعة اليومية. وبهذه الطريقة، فالجرعة اليومية للصيغة المتكاملة أو وحدة الجرعة ستكون مناسبة للكمية اللازمة يومياً.

15

تحضير التركيبة وفقاً للاختراع الحالي، رغم ذلك، لا يعتبر مهمة واضحة لشخص ماهر في المجال، حيث أنها من الممكن أن تتضمن مشكلات فنية معقدة بسبب خواص المواد الفعالة في الكميات المحددة اللازمة للحصول على تركيبة مناسبة ومقبولة للمريض. ويوجد نموذج مفضل من الاختراع الحالي يشمل تركيبة تؤخذ عن طريق الفم يتم اختيارها من:

(أ) تركيبة صلبة من الأقراص

(ب) تركيبة على هيئة سائل معلق على قاعدة مائية

20

(ج) تركيبة صلبة على هيئة أقراص قابلة للمضغ

- يوجد نموذج مفضل في الاختراع عبارة عن تركيبة صلبة لأقراص تؤخذ عن طريق الفم، حيث بعيداً عن المواد الفعالة المذكورة أعلاه، تُسْتَحْدَمُ سواغات يتم اختيارها من: (1) حشو يتم اختياره من المجموعة التي تتألف من سليولوز دقيق التبلور، نشا، فوسفات الكالسيوم، (2) مواد تزليق يتم اختيارها من المجموعة التي تتألف من ستيرات المغنسيوم، الكالسيوم والزنك، (3) محسن انزلاق يتم اختياره من المجموعة التي تتألف من ثاني أكسيد السيليكون، نشا وطلق، ويفضل أن يُسْتَحْدَمُ السليولوز دقيق التبلور بوصفه الحشو، وستيرات المغنسيوم بوصفها مواد التزليق، وثاني أكسيد السيليكون بوصفه محسن انزلاق
- وهناك نموذج آخر مفضل في الاختراع الحالي عبارة عن تركيبة على هيئة معلق سائل مائي يؤخذ عن طريق الفم، حيث أنه بخلاف المواد الفعالة المذكورة أعلاه، تُسْتَحْدَمُ سواغات يتم اختيارها من مواد حشو، مواد مغلظة القوام، مواد مرطبة، مضادات أكسدة، مواد استحلابية، موادحافظة، مكسبات رائحة، ألوان، مواد تحلية، ويفضل أن يتم استخدام
- وهناك نموذج آخر مفضل في الاختراع الحالي عبارة عن تركيبة على هيئة معلق سائل مائي يؤخذ عن طريق الفم، حيث أنه بخلاف المواد الفعالة المذكورة أعلاه، تُسْتَحْدَمُ سواغات يتم اختيارها من مواد حشو، مواد مغلظة القوام، مواد مرطبة، مضادات أكسدة، مواد استحلابية، موادحافظة، مكسبات رائحة، ألوان، مواد تحلية، ويفضل أن يتم استخدام:
- (1) سوربيتول بوصفه مادة حشو، وترطيب، ومادة تحلية، (2) جليسرول بوصفه مادة ترطيب، (3) السنط و/أو صمغ زنتان بوصفهما من مادتين مغلظتين للقوام، (4) حمض الاسكوربيك باعتباره مضاد للأكسدة، (5) استرات السكروز بوصفها موادحافظة، (6) نكهة التوت باعتبارها من مكسبات الرائحة، (7) عصير الكركديه والجوز ولب مجفف بوصفها أصباغ طبيعية، (8) السكرلوز بوصفه مادة تحلية. وتنتج هذه التركيبة بشكل مستقر في درجة حرارة الغرفة (لا تحتاج إلى حفظ في درجة حرارة منخفضة)، ومن الممكن تناولها مباشرة، وتتميز باستساغة فائقة.

ويوجد نموذج إضافي مفضل للاختراع الحالي عبارة عن تركيبة صلبة تؤخذ عن طريق الفم على هيئة أقراص قابلة للمضغ، حيث، بالإضافة إلى المواد الفعالة المذكورة أعلاه، تستخدم سواغات يتم اختيارها من 1) مواد تزليق يتم اختيارها من المجموعة التي تتألف من ستيرات المغنسيوم، الكالسوم والزنك، 2) محسن انزلاق يتم اختياره من المجموعة التي تتألف من ثاني أكسيد السيليكون، نشا وطلق، 3) مواد تحلية يتم اختيارها من المجموعة التي تشمل المانيتول، و السكرلوز، و النيوهيسبيريدين وشراب جلوكوز، 4) نكهات، 5) دهون نباتية مهدرجة مثل الإستيرين النباتي، ويفضل أن يتم استخدام ستيرات المغنسيوم كمادة تزليق، وثاني أكسيد السيليكون كمادة محسنة للانزلاق.

5

جميع التركيبات التي يتم تحضيرها طبقاً للاختراع الحالي مناسبة لإعطاء جرعة واحدة منها يوميًا، ولكن على حسب احتياجات المريض من الممكن أن يتم إعطائه جرعتين أو ثلاثة يوميًا. وهناك خواص ومميزات إضافية للاختراع الحالي من الممكن أن تنتج من الوصف التالي لبعض نماذج التركيبات السكرية طبقاً للاختراع.

10

مثال 1

تركيبة على هيئة أقراص تؤخذ عن طريق الفم

15

صيغة كل وحدة جرعة فردية:

167 ملجم	خميرة الأزرق الحمراء*
10 ملجم	البوليكونانول**
35 ملجم	النياسين
800 ملجم	استيرولات
270 ملجم	السليولوز دقيق التبلور

9 ملجم	ستيارات المغنسيوم
9 ملجم	ثاني أكسيد السيليكون
1300 ملجم	إجمالي

* معيار في مفينولين: 3% بالوزن

** البوليكونزاتول من قصب السكر الشمع له معيار في أوكتاكونزاتول يقدر بحوالي 60%
(بين 58% و 62%).

عملية التحضير: يتم وزن المكونات الفردية للصبغة واستخدامها بكميات مناسبة ومن ثم يتم خلطها بخلاط حتى تصبح متجانسة بشكل جيد جدًا. ويتم وضع الخليط الناتج في جهاز ضغط مناسب للحصول على أقراص بالوزن والصلابة المطلوبين، وذلك عن طريق الضغط المباشر.

مثال 2

تركيبة على هيئة معلق سائل

صبغة كل وحدة جرعة فردية:

10

168 ملجم	خميرة الأزر الحمراء*
10 ملجم	البوليكونزاتول**
27 ملجم	النياسين
890 ملجم	استيرولات***
6000 ملجم	جليسرول
600 ملجم	سوربيتول
120 ملجم	عصير الكركديه والجزر ولب مجفف بوصفها أصباغ طبيعية

صمغ السنط	40 ملجم
صمغ الزانثان	40 ملجم
حمض الأسكوربيك	35 ملجم
نكهة التوت	30 ملجم
بنزوات الصوديوم + سوربات البوتاسيوم (مواد حافظة)	38 ملجم (18+20 ملجم)
استرات سكروز الأحماض الدهنية (مادة استحلابية)	12 ملجم
السكرلوز (مادة تحلية)	3 ملجم
مياه	حسب الطلب حتى 15000 ملجم
إجمالي	15000 ملجم

* معيار في مفينولين: 3% بالوزن

** البوليكونانول من قصب السكر الشمع له معيار في أوكتاكونانول يقدر بحوالي 60%
(بين 58% و 62%).

5

***مركز الإستيروولات النباتية القابل للتشيتت بالماء يحتوي على 90% من الإستيروولات
المشتقة من زيت الصنوبر

عملية التحضير: يتم وزن المكونات الفردية للصيغة، ويشمل ذلك المكونات الصلبة
والسائلة، ويتم استخدامها بكميات مناسبة ومن ثم يتم خلطها بخلاط حتى تصبح متجانسة

10

بشكل جيد جدًا على هيئة معلق في طور سائل. ويتم سكب المعلق الناتج، بعد فحص فيزيائي مناسب للناتج النصف مكتمل، في حاوية للاستخدام الغذائي ومن ثم يتم تعبئة الجرعة الفردية في عبوة ذاتية اللصق. ومجرد إتمام فحوصات الجودة المناسبة، تتم التعبئة في المراحل النهائية. وتكون التركيبة التي يتم الحصول عليها مستقرة في درجة حرارة الغرفة (لا داعي لحفظها في درجة حرارة منخفضة)، ويمكن تناولها فورًا حيث تتسم باستساغة مثالية.

5

مثال 3

تركيبة على هيئة أقراص قابلة للمضغ

صيغة كل وحدة جرعة فردية:

10

167 ملجم	خميرة الأزر الحمراء*
10 ملجم	البوليكونزاتول**
32 ملجم	النياسين
800 ملجم	استيرولات
460 ملجم	المانيتول
5 ملجم	السكرلوز
1 ملجم	نيوهيسبيريدين
466 ملجم	شراب الجلوكوز
60 ملجم	الإستيارين النباتي
50 ملجم	حمض الستريك
13 ملجم	نكهات
20 ملجم	ثاني أكسيد السيليكون

سبارات المغنسيوم	16 ملجم
اجمالي	2100 ملجم

* معيار في مقيولين: 3% بالوزن

** البوليكونزاتول من قصب السكر الشمع له معيار في أوكناكونزاتول يقدر بحوالي 60%.

5

عملية التحضير: المواد الفعالة الفردية المكونة للصبغة (خميرة الأرز الحمراء، البوليكونزاتول، النياسين، واستيرولات) يتم وزنها بكميات مناسبة ويتم خلطها مع ثاني أكسيد السيليكون وستيارات المغنسيوم في خلط حتى تصبح متجانسة بصورة جيدة جدًا. وبشكل مسبق يتم ضغط الخليط الناتج والحصول على حبيبات منه. ويتم نخل الحبيبات وإمرارها في خلط دوار. ويتم الاستمرار في تحريك الحبيبات بقوة، وإضافة الإستيارين النباتي عند درجة حرارة 70 مئوية حتى تغطي الحبيبات بالكامل. ويتم الاحتفاظ بدرجة الحرارة عند 45 درجة مئوية طوال عملية التغطية. يتم خلط مواد التحلية وحمض الستريك والنكهات مسبقًا بشكل منفصل ويتم إضافة هذه المواد إلى الحبيبات المغطاة. وبعد ذلك يتم وضع الخليط الناتج في جهاز ضغط من أجل الحصول على أقراص بوزن وصلابة مطلوبين، وذلك عن طريق الضغط المباشر.

10

15

مثال 4

النشاط المضاد لاختلال الدهون في الدم

20

من أجل التأكد في الأحياء أن النشاط المضاد لاختلال الدهون في الدم يحدث بعد تناول التركيبات السكرية الخاصة بالاختراع الحالي، يتم استخدام البروتوكول التجريبي التالي.

كل تركيبة من تركيبات الأمثلة السابقة 1-3 كانت قد تم اختبارها على مجموعة من المرضى المصابين بزيادة معدلات الكولسترول في الدم. معيار الخضوع للاختبار كان معيارًا أخلاقيًا بشكل حصري، حيث يجب أن يكون الخاضعين من غير المصابين وأمراض لها علاقة بالقلب والأوعية الدموية، وأن يكونوا في مرحلة العلاج الأساسي. قدم البروتوكول مرحلة تحضيرية أو مرحلة "دخول" للخاضعين (عندما لا يكونوا في هذه المرحلة بالفعل) وذلك لفترة 15 يوم على الأقل من الحمية الغذائية المادفة للتثبيت، حيث يتعين عليهم إتباع المقترحات العامة المرتبطة بالعادات الصحية الغذائية (ليست حميات غذائية مقيدة أو خاصة بانقاص كولسترول الدم). وبمجرد إجراء فحوص كيمياء الدم، يأخذ الخاضع، قبل النوم، قرصين يوميًا من التركيبة لاختبارها على مدار 30 يوم من العلاج، وبعد ذلك يستمر بجرعة قرص واحد يوميًا لمدة 30 يوم.

وعند انتهاء فترة تناول تركيبة الاختراع (60 يوم)، يتم إجراء فحوص كيمياء الدم مرة أخرى على الخاضع. وقد عرضت النتائج التي تم الحصول عليها أن التجميع المحددة للمواد الفعالة ذات النشاط المضاد لاختلال الدهون في الدم وفقًا للاختراع الحالي تمكنت بشكل مفاجئ من خفض إجمالي الكولسترول في بعض الحالات بنسبة تصل إلى 27%.

التأثيرات الهامة المحسنة التي تحققها تركيبة الاختراع الحالي - خاصة بالمقارنة بتركيبات العلاج الدوائي - كانت، أخيرًا، قد تم الحصول عليها دون وجود أعراض جانبية، الأمر الذي جاء في خدمة الحالة الصحية للخاضعين للعلاج.

بالطبع، التركيبات الموضحة في الأمثلة السابقة تعد تركيبات لأمثلة غير مُقَيِّدَةً لبعض الصيغ الممكنة لتركيبية الاختراع الحالي، ويفهم من ذلك أن الجرعة والخواص المحددة للمواد المتنوعة المستخدمة، مثل على سبيل المثال المعيار في المفينولين في كائن مجهري محدد أو تركيبة محددة لخليط السلسلة الطويلة من الكحوليات الأليفاتية أو التركيبية المحددة للمكونات المختلفة الموجودة في الإستيروولات و/أو الستانولات النباتية، من الممكن أن تختلف حسب الشخص الخبير في المجال، وذلك لتلبية احتياجات محددة حتى لو في إطار وصف الاختراع والعناصر المطلوب حمايتها.

عناصر الحماية

- 1- تركيبة حيث تشتمل وحدة كل جرعة على:
 - 1 - خميرة الأرز الحمراء بمعيار في مفينولين يتراوح بين 0.05% و 5% بالوزن، و
 - 2 - البوليكونزانول
 - 3 - النياسين
 - 4 - من 500 إلى 1000 ملجم، ويفضل من 600 إلى 900 ملجم، من استيروولات
 - 5 - و/أو ستانولات
 - 6 سواغ واحد على الأقل مقبول صيدلانيا
- 2- التركيبة وفقاً لعنصر الحماية 1 حيث تشتمل وحدة كل جرعة على:
 - 1 - خميرة الأرز الحمراء بمعيار في مفينولين يتراوح بين 0.05% و 5% بالوزن، و
 - 2 - البوليكونزانول
 - 3 - من 4 إلى 100 ملجم، ويفضل من 10 إلى 50 ملجم، من النياسين، واستيروولات
 - 4 - أو ستانولات
 - 5 سواغ واحد على الأقل مقبول صيدلانيا
- 3- التركيبة وفقاً لعنصر الحماية 1 أو 2 حيث تشتمل وحدة كل جرعة على:
 - 1 خميرة الأرز الحمراء بمعيار في مفينولين يتراوح بين 0.05% و 5% بالوزن، و
 - 2 - من 1 إلى 50 ملجم، ويفضل من 5 إلى 20 ملجم من البوليكونزانول، و
 - 3 - النياسين، و
 - 4 - استيروولات و/أو ستانولات
 - 5 سواغ واحد على الأقل مقبول صيدلانيا
- 4- التركيبة وفقاً لأي من عناصر الحماية من 1 إلى 3 حيث تشتمل وحدة كل جرعة على:
 - 1 - من 50 إلى 600 ملجم، ويفضل من 100 إلى 300 ملجم من خميرة أرز حمراء

- 3 بمعيار في مفينولين يتراوح بين 0.05% و 5% بالوزن، و
- 4 - البوليكونانول، و
- 5 - النياسين، و
- 6 - استيروولات و/أو ستانولات
- 7 سواغ واحد على الأقل مقبول صيدلانياً
- 1 5-التركيبية وفقاً لأي من عناصر الحماية من 1 إلى 4 حيث تشتمل وحدة كل جرعة على:
- 2 - كمية من خميرة أرز حمراء مهياًة لعمل كمية إجمالية من مفينولين تتراوح بين 0.5%
- 3 15% ملجم.
- 1 6-التركيبية وفقاً لعنصر الحماية 5 حيث تكون كمية خميرة الأرز الحمراء المذكورة مهياًة لعمل
- 2 كمية إجمالية من مفينولين تتراوح بين 1% و 10% ملجم.
- 1 7-التركيبية وفقاً لعنصر الحماية 5 حيث تكون كمية خميرة الأرز الحمراء المذكورة مهياًة لعمل
- 2 كمية إجمالية من مفينولين تتراوح بين 2% و 6% ملجم.
- 1 8-التركيبية وفقاً لعناصر الحماية من 1 إلى 7، حيث يتم الحصول على كمية خميرة الأرز
- 2 الحمراء المذكورة باستخدام خميرة من الأنواع *Ascomycota* أو order
- 3 *Eurotiales* أو *Basipeiospora* genus أو *Monascus* species .
- 1 9-التركيبية وفقاً لأي من عناصر الحماية من 1 إلى 8، حيث تشمل البوليكونانول الذي
- 2 يتكون من خليط من كحولات أليفاتية خطية بها من 14 إلى 36 ذرة كربون، ولها معيار في
- 3 أوكنتاكوزانول يتراوح بين 50% و 80% بالوزن.
- 1 10-التركيبية وفقاً لعنصر الحماية 9، حيث تشمل البوليكونانول الذي يتكون من خليط من
- 2 كحولات أليفاتية خطية، حيث، بالإضافة إلى الأوكنتاكوزانول، يوجد تتراكوزانول،
- 3 وهي كساكوزانول، وترياكوتنانول، ودوترياكوتنانول.
- 1 11-التركيبية وفقاً لأي من عناصر الحماية من 1 إلى 10، حيث تشمل كذلك كل وحدة
- 2 جرعة على كمية فعالة من مادة واحدة على الأقل يتم اختيارها من المجموعة التي تشمل:

- 3 حمض الفوليك ومشتقاته، وفيتامين ب6، وفيتامين ب12، وفيتامين هـ.
- 1 12-التركيبية وفقاً لأي من عناصر الحماية السابقة، حيث تشمل كذلك كل وحدة جرعة
- 2 على سواغ واحد على الأقل مقبول غذائياً.
- 1 13-التركيبية وفقاً لأي من عناصر الحماية السابقة، سواء على هيئة صلبة أو سائلة، حيث
- 2 يتم اختيارها من مجموعة تتألف من: كبسولات، كبسولات رخوة، كبسولات دقيقة،
- 3 أقراص، أقراص قابلة للمضغ، لآلي، مسحوق قابلة للذوبان، حبيبات، شراب، جل،
- 4 محلول، مستحلب، معلق أو مشتمت أو قطرات تؤخذ عن طريق الفم، أو حتى على هيئة
- 5 عبوة، كيس أو غلاف ذاتي اللصق يحتوي على جرعة واحدة.
- 1 14-التركيبية وفقاً لعنصر الحماية 13، على هيئة أقراص، حيث تكون بالصيغة التالية:
- 2 167 ملجم من خميرة الأرز الحمراء، 10 ملجم من البوليكونازانول، 35 ملجم من
- 3 النياسين، 800 ملجم من الإستيروولات، 270 ملجم من السليلوز دقيق الثبلور،
- 4 9ملجم من ستيرات المغنسيوم، 9 ملجم من ثاني أكسيد السيليكون.
- 1 15-التركيبية وفقاً لعنصر الحماية 13، على هيئة معلق سائل، حيث تكون بالصيغة
- 2 التالية:
- 3 168 ملجم من خميرة الأرز الحمراء، 10 ملجم من البوليكونازانول، 27 ملجم من
- 4 النياسين، 890 ملجم من الإستيروولات، 6000 ملجم من الجليسرو، 600 ملجم
- 5 من السوربيتول، 120 ملجم من عصير الكركديه والجزر ولب مجفف بوصفها أصباغ
- 6 طبيعية، و40 ملجم من صمغ السنط، و40 ملجم من صمغ الزائنان، و35 ملجم
- 7 من حمض الأسكوربيك، و38 ملجم من بنزوات الصوديوم وسوربات البوتاسيوم، و12
- 8 ملجم من استرات سكرورز أحماض دهنية، و3 ملجم من السكرلوز، والماء حسب
- 9 الحاجة حتى 15 جم.
- 1 16-التركيبية وفقاً لعنصر الحماية 13، على هيئة أقراص قابلة للمضغ، حيث تكون بالصيغة
- 2 التالية:

- 3 167 ملجم من خميرة الأرز الحمراء، 10 ملجم من البوليبيكوزانول، 32 ملجم من النياسين،
- 4 800 ملجم من الإستيروولات، 460 ملجم من المانيتول، 5 ملجم من السكرلوز، 1 ملجم
- 5 من نيوهيسبيريدين، 466 ملجم من شراب الحلوكوز، 60 ملجم من الإستيارين النباقي، 50
- 6 ملجم من حمض الستريك، 13 ملجم نكهات، 20 ملجم من ثاني أكسيد السيليكون، 16
- 7 ملجم من ستيارات المغنسيوم.
- 1 17-التركيبية وفقاً لأي من عناصر الحماية السابقة، حيث يتم استخدامها في علاج اختلال
- 2 الدهون في الدم أو الوقاية منه.
- 1 18-التركيبية للاستخدام وفقاً لعنصر الحماية 17، حيث يشمل العلاج جرعات يومية من
- 2 الإستيروولات/الستانولات بما يتراوح بين 500 إلى 2000 ملجم لكل وجبة.
- 1 19- التركيبية للاستخدام وفقاً لعنصر الحماية 17، حيث يشمل العلاج جرعات يومية من
- 2 الإستيروولات/الستانولات بما يتراوح بين 500 إلى 1000 ملجم لكل وجبة.
- 1 20-حافضة مكونات تحتوي على مكونات التركيبات بشكل منفصل عن بعضها البعض
- 2 وفقاً لأي من عناصر الحماية من 1 إلى 12، ليتم تناولها مع بعضها أو على نحو متتابع

- أ -

(تركيبية غذائية ذات نشاط مضاد لاختلال الدهون في الدم)

الملخص

يتعلق الاختراع الحالي في أحد جوانبه العامة بتركيبية غذائية ذات نشاط محسن مضاد لاختلال الدهون في الدم. وبشكل أكثر تحديداً، يتعلق الاختراع الحالي بتركيبية غذائية تشتمل على توليفة من كائن مجهري يتم اختياره من خميرة الأرز الحمراء، وكحول أليفاتي خطي، والنياسين أو مشتقاته، وإستيروولات و/أو ستانولات من أصل نباتي في شكل حر أو مؤستر.

5



**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 telle que modifiée et
complétée par la loi 23-13)

Renseignements relatifs à la demande	
N° de la demande : 39566	Date de dépôt : 17/07/2015 Date d'entrée en phase nationale : 27/12/2016
Déposant : BERLIN-CHEMIE AG	Date de priorité: 18/07/2014
Intitulé de l'invention : COMPOSITION DIÉTÉTIQUE PRÉSENTANT UNE ACTIVITÉ ANTIDYSLIPIDÉMIQUE	
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 brevets cités dans le rapport de recherche sont téléchargeables à partir du site http://worldwide.espacenet.com , et les documents non brevets sont joints au présent document, s'il y en a lieu.	
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: B.SADIKI	Date d'établissement du rapport : 24/06/2018
Téléphone: 212 5 22 58 64 14/00	

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 :		
<ul style="list-style-type: none"> • <u>Description</u> 26 Pages • <u>Revendications</u> 20 		
Partie 2 : Rapport de recherche		
Classement de l'objet de la demande :		
CIB : A 61K 31/045, A 61K 31/366, A 61K 31/455, A 61K 31/575, A 61K 36/062, A 61K 45/06, A 61K 9/00, A 61K 9/10, A 61K 9/28, A 61K 9/48, A 61K 9/68, A 61P 3/06		
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
Y	CLAUDIA STEFANUTTI ET AL: "Combined Treatment with Dif1stat and Diet Reduce Plasma Lipid Indicators of Moderate Hypercholesterolemia More Effectively than Diet Alone: A Randomized Trial in Parallel Groups", LIPIDS, (20091201), vol. 44, no. 12, doi:10.1007/s11745-009-3368-5, ISSN 0024-4201, pages 1141 - 1148, XP055136060 tout le document	1-20
Y	CICERO ET AL: "Antihyperlipidaemic effect of a Monascus purpureus brand dietary supplement on a large sample of subjects at low risk for cardiovascular disease: A pilot study", COMPLEMENTARY THERAPIES IN MEDICINE, CHURCHILL LIVINGSTONE, EDINBURGH, GB, (20051201), vol. 13, no. 4, doi:10.1016/J.CTIM.2005.07.008, ISSN 0965-2299, pages 273 - 278, XP005198466 tout le document	1-20

Y	KIRSI LAITINEN ET AL: "Dose-dependent LDL-cholesterol lowering effect by plant stanol ester consumption: clinical evidence", LIPIDS IN HEALTH AND DISEASE, BIOMED CENTRAL, LONDON, GB, (20121022), vol. 11, no. 1, doi:10.1186/1476-511X-11-140, ISSN 1476-511X, page 140, XP021136364 résumé	1-20
Y	US2004033202; COOPER EUGENE R [US] et all; 2004/02/19 revendications 1, 37-42 ;	1-20

***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 1-20	Oui
	Revendications aucune	Non
Activité inventive (AI)	Revendications aucune	Oui
	Revendications 1-20	Non
Possibilité d'application Industrielle (PAI)	Revendications 1-20	Oui
	Revendications aucune	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 : CLAUDIA STEFANUTTI ET AL:

"Combined Treatment with Dif1stat and Diet Reduce Plasma Lipid Indicators of Moderate Hypercholesterolemia More Effectively than Diet Alone: A Randomized Trial in Parallel Groups",

D2 : CICERO ET AL:

"Antihyperlipidaemic effect of a Monascus purpureus brand dietary supplement on a large sample of subjects at low risk for cardiovascular disease: A pilot study",

D3 : KIRSI LAITINEN ET AL:

"Dose-dependent LDL-cholesterol lowering effect by plant stanol ester consumption:

clinical evidence",

D4 : US2004033202

1. Nouveauté (N) :

Aucun des documents cités ci-dessus ne divulgue la composition telle que décrite dans la demande. Par conséquent, l'objet des revendications 1-20 est nouveau au sens de l'article 26 de la loi 17-97 telle que modifiée et complétée par la loi 23-13.

2. Activité inventive (AI) :

Les documents D1 et D2, sont considérés comme l'art antérieur le plus proche à l'objet de la présente demande. Ils décrivent l'utilisation de DIFISTATO comprenant l'extrait de levure rouge du riz (1,5% de monacoline K), des alcools aliphatiques linéaires (60% octacosanol) et de la niacine, chaque capsule contient 340 mg de M. purpureus, 10 mg d'octacosanol (extrait de la cire de canne à sucre) et 27 mg de niacine pour traiter la dyslipidémie.

L'objet de la première revendication diffère de l'art antérieur le plus proche en ce que la composition comporte les stérols et / ou les stanols.

Le problème technique de la présente demande peut être considéré comme la fourniture d'une composition alternative pour traiter la dyslipidémie.

La solution proposée est l'addition de stérols et / ou de stanols.

L'utilisation de 2000-3000 stérols et / ou stanols pour abaisser le cholestérol est bien connue dans l'art (voir D3) ainsi que leur combinaison avec de la levure de riz rouge dans le même but (voir D4).

En considérant les renseignements de D1 et D2 en combinés avec ceux de D3-D4, l'homme du métier aurait envisagé d'ajouter du stérol et des stanols dans la quantité revendiquée sans faire preuve d'activité inventive.

Par conséquent, l'objet des revendications 1 à 20 n'implique pas d'activité inventive au sens de l'article 28 de la loi 17-97 telle que 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.