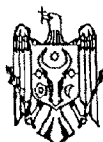




MD/EP 3223827 T2 2023.05.31

REPUBLICA MOLDOVA



(19) Agenția de Stat
pentru Proprietatea Intelectuală

(11) MD/EP 3223827 (13) T2

(51) Int. Cl.: A61K 31/723 (2006.01.01)
A61K 31/731 (2006.01.01)
A61K 31/736 (2006.01.01)
A23L 29/244 (2016.01.01)
A23L 29/256 (2016.01.01)
A23L 29/269 (2016.01.01)
A23L 33/21 (2016.01.01)

(12) BREVET DE INVENȚIE EUROPEAN VALIDAT

(21) Numărul de depozit: e 2017 0134 (22) Data de depozit: 2015.11.26 (96) Numărul cererii și data de depozit a cererii de brevet european: 15825640.4, 2015.11.26 (97) Numărul de publicare și data publicării de către OEB a cererii de brevet european: 3223827, 2017.10.04 (31) Numărul cererii prioritare: PI2014703525 (32) Data de depozit a cererii prioritare: 2014.11.26 (33) Țara cererii prioritare: MY	(49) Data publicării traducerii fasciculului de brevet european validat: BOPI nr. 05/2023, 2023.05.31 (80) Data publicării mențiunii acordării de către OEB: EPB nr. 01/2023, 2023.01.04 (82) Data publicării solicitării de validare a brevetului european: BOPI nr. 12/2017, 2017.12.31
(71) Solicitant: OMEGA PHARMA INNOVATION AND DEVELOPMENT NV, BE (72) Inventatori: LIM Yee Mae, MY; WONG Pui Ee, MY; TAN Min Pau, MY (73) Titular: OMEGA PHARMA INNOVATION AND DEVELOPMENT NV, BE (74) Mandatar autorizat: CORCODEL Angela	

(54) Compoziție de fibre alimentare

(57) Rezumat:

1

Invenția oferă o compoziție care cuprinde glucomanan, caragenan, gumă xantan și o sare de cationi monovalentă sau divalentă. Compoziția este potrivită pentru utilizarea în gestionarea greutateii, combaterea obezității, combaterea sindromului metabolic, promovarea sațietății, reducerea apetitului,

2

combaterea diabetului, scăderea colesterolului din sânge, scăderea tensiunii arteriale, reducerea glicemiei postprandiale sau creșterea sensibilității la insulină.

Revendicări: 14

Figuri: 1

MD/EP 3223827 T2 2023.05.31

(54) A dietary fibre composition**(57) Abstract:**

1

The invention provides a composition comprising glucomannan, carrageenan, xanthan gum and a monovalent or divalent cation salt. The composition is suitable for use in managing weight, combating obesity, combating metabolic syndrome, promoting

2

satiety, reducing appetite, combating diabetes, lowering blood cholesterol, lowering blood pressure, reducing postprandial glycaemia, or increasing insulin sensitivity.

Claims: 14

Fig.: 1

Descriere:**(Descrierea se publică în varianta redactată de solicitant)****DOMENIUL TEHNIC AL INVENȚIEI**

- 5 Prezentă invenție se referă la o compoziție de fibre alimentare. Mai particular, prezenta invenție se referă la o compoziție pentru utilizare în reducerea apetitului, promovarea sațietății, precum și tratarea sau prevenirea obezității și/sau tratarea sau prevenirea bolilor metabolice, cum ar fi sindromul metabolic.

FUNDAMENTAREA INVENȚIEI

- 10 Listarea sau discutarea unui document aparent publicat anterior în această specificație nu trebuie neapărat să fie luată ca o recunoaștere a faptului că documentul face parte din stadiul tehnicii sau este cunoscut general.

- Obezitatea este o afecțiune medicală care este din ce în ce mai răspândită la populația globală. Aceasta apare atunci când o persoană are grăsime corporală acumulată în exces care poate provoca un efect negativ asupra sănătății. Grăsimea acumulată în corpul unei persoane obeze joacă un rol semnificativ în patogenizarea diferitelor boli, inclusiv diabet, hipertensiune arterială, boli arteriale coronariene și diferite tipuri de sindrom metabolic asociat cardiovascular. Prin urmare, gestionarea greutateii corporale a devenit un element cheie al asistenței medicale moderne.

- 20 Obezitatea și excesul de greutate corporală pot rezulta dintr-un nivel ridicat de aport de energie care depășește consumul energetic al corpului, care poate fi cauzat de supraalimentare, stil de viață inactiv sau sedentar, genetică sau istoric familial, afecțiuni medicale și/sau alți factori. Pentru a combate sau preveni obezitatea sau excesul de greutate corporală, schimbarea stilului de viață ar putea fi una dintre principalele soluții. Cu toate acestea, deoarece schimbările stilului de viață pot fi dificil de implementat și activitatea fizică în lumea dezvoltată continuă să scadă, controlul aportului de calorii a devenit o modalitate mai convenabilă și mai eficientă de a preveni creșterea în continuare a prevalenței obezității la nivel mondial și a problemelor de sănătate asociate acesteia.

- 25 Reducerea aportului caloric total din dietă ar putea fi realizată prin planificarea dietei, care include reducerea cantității de aport alimentar sau ingestia de medicamente sau suplimente, cum ar fi blocant caloric, înlocuitor de masă, reducător de apetit și altele. Cu toate acestea, eficacitatea medicamentelor și suplimentelor disponibile în prezent pentru promovarea controlului greutateii sau a scăderii în greutate este foarte variabilă, în special dacă acestea nu sunt utilizate împreună cu o dietă cu restricții calorice și cu un regim de exerciții fizice.

- Câteva tehnologii existente au fost descrise în stadiul tehnicii referitor la compoziții pentru promovarea sau inducerea senzației de sațietate ca mijloc de suprimare a apetitului. În acest sens, este cunoscut în domeniu că proprietățile fizico-chimice de viscozitate, umflare și formare de gel ale fibrelor alimentare ar putea fi asociate cu golirea gastrică prelungită, distensia gastrică și sațietatea crescută și glicemia postprandială atenuată.

- De exemplu, US 7.410.660 descrie compoziții farmaceutice, nutriceutice, dietetice și nutritive pe bază de fibre vegetale. Compozițiile cuprind glucomannan, *Opuntia ficus indica* și celuloză microcristalină și se spune că prezintă un indice mare de umflare gastrointestinală care induce o senzație imediată de plenitudine, eliberare de colecistochinine și încetinirea golirii gastrice, care prelungește senzația de plenitudine. Asocierea complexului de trei fibre vegetale cu un amestec de mucilagii liofilizate (1-10% în greutate de compoziție) se spune că crește, de asemenea, proprietățile sale de umflare gastrointestinală. Cu toate acestea, indicele de umflare al compoziției din US 7.410.660 s-a dovedit a fi crescut sinergic în condiții neutre, nu în condiții care seamănă cu cele găsite la locul de acțiune prevăzut, și anume stomacul.

- Takigami și colaboratorii (2009) (Handbook of Hydrocolloids, p 889-901, Woodhead Publishing Ltd) descriu modul în care glucomannanul prezintă o interacțiune sinergică cu guma xantan sau cu kappa-caragenanul. Datorită sinergismului care decurge din două fibre, viscozitatea și rigiditatea gelului amestecului de glucomannan și de kappa-caragenan sau gumă xantan sunt de câteva ori mai mari decât viscozitatea inerentă și rigiditatea gelului fibrelor individuale. Se spune că sinergismul este dependent de mai mulți factori, inclusiv raportul dintre amestec, puterea ionică și pH-ul soluției. Viscozitatea maximă a fost observată la un raport de 80:20 pentru un amestec de glucomannan cu kappa-caragenan sau gumă xantan, în timp ce rigiditatea maximă a gelului a avut loc la un raport de 40:60 pentru ambele amestecuri. Cu toate acestea, nu se menționează o compoziție care conține săruri de potasiu. Se arată în Takigami, 2009 că viscozitatea glucomannanului scade odată cu scăderea valorii pH-ului. Cu toate acestea, nu există nicio dezvăluire în acest stadiu al tehnicii cu privire la vreo combinație de fibre alimentare pentru utilizare

în reducerea apetitului sau gestionarea greutatei care asigură efecte bune de umflare, viscozitate și gelificare.

Având în vedere compozițiile existente pentru reducerea apetitului sau inducerea sațietății disponibile în domeniu, care nu oferă proprietățile fizico-chimice dorite care să le mărească eficacitatea ca reducător de apetit sau inductor de sațietate pentru controlul greutății corporale și/sau tratarea obezității și a tulburărilor asociate, cum ar fi sindromul metabolic, există, prin urmare, o nevoie continuă pentru industrie de a avea o compoziție unică și optimă, cu o combinație inovatoare de ingrediente care prezintă proprietăți fizico-chimice sinergice, în special efect de umflare, viscozitate și gelificare pentru a depăși dezavantajele tehnologiilor existente.

US 2006/228397 A1 dezvăluie compoziții de fibre alimentare cuprinzând cantități de glucomannan, gumă xantan și alginat, pentru a produce o viscozitate dorită, precum și produse alimentare care cuprind o compoziție de fibre alimentare. US 2005/020535 A1 dezvăluie un număr de compoziții, și anume un amestec de mannan de konjac, o compoziție de ginseng și o compoziție care cuprinde mannan de konjac și ginseng american. WO 2013/142482A1 dezvăluie forme farmaceutice pentru administrare orală, inclusiv unul sau mai multe geluri care conțin unul sau mai mulți acizi grași omega-3. Parry, J-M 2009, "Konjac Glucomannan" in: "Food Stabilisers, Thickeners and Gelling Agents", Wiley-Blackwell, Oxford face parte dintr-o dezvăluire referitoare la stabilizatori, agenți de îngroșare și agenți de gelificare extrași dintr-o varietate de materii prime naturale și încorporați în alimente.

PREZENTAREA PE SCURT A INVENȚIEI

Un obiect al prezentei invenții este de a furniza o compoziție care conține o combinație unică de ingrediente active care prezintă proprietăți fizico-chimice sinergice, în special efect de umflare, viscozitate și gelificare, care este adaptată pentru a promova sațietatea sau plenitudinea; reducerea apetitului, a senzației de foame sau a poftei de mâncare, care este direct sau indirect corelată cu gestionarea și controlul greutății corporale, prevenirea sau tratarea obezității, precum și a sindroamelor metabolice asociate acestora. Obiectul precedent este îndeplinit, în întregime sau parțial, de un prim aspect al prezentei invenții, care se referă la o compoziție de fibre alimentare care conține glucomannan; caragenan; gumă xantan; și o sare cationică monovalentă/divalentă, în care glucomannanul este prezent într-o cantitate de la 30 până la 50% g/g în greutate din compoziție, iar caragenanul este prezent într-o cantitate de la 15 până la 25% g/g în greutate din compoziție, iar guma xantan este prezentă într-o cantitate de la 10 până la 25% g/g în greutate din compoziție, iar sarea cationică monovalentă sau divalentă este prezentă într-o cantitate de la 10 până la 30% g/g în greutate din compoziție.

Conform unui exemplu preferat de realizare a prezentei invenții, glucomannanul este glucomannan de konjac.

Conform unui alt exemplu preferat de realizare a prezentei invenții, caragenanul este derivat dintr-o algă roșie, care este selectată, de preferință, din grupul constând din Gigartinaceae; Solieriaceae; Hypneaceae; și Furcellariaceae. Caragenanul este, de preferință, kappa-caragenan sau iota-caragenan.

Un alt exemplu preferat de realizare a prezentei invenții dezvăluie faptul că sarea cationică monovalentă/divalentă este o sare de potasiu, care este de preferință o sare de potasiu solubilă în apă. Cel mai preferabil, sarea de potasiu este selectată din grupul constând din bicarbonat de potasiu, clorură de potasiu, acetat de potasiu, fosfat de potasiu și citrat de potasiu.

Conform unui alt exemplu preferat de realizare a prezentei invenții, este dezvăluit faptul că compoziția cuprinde 40% g/g glucomannan; 24% g/g caragenan; 16% g/g gumă xantan; și 20% g/g sare cationică monovalentă/divalentă.

Un alt exemplu preferat de realizare a prezentei invenții dezvăluie că compoziția se umflă, își mărește viscozitatea și se gelifică în condiții gastrice și intestinale.

Compoziția, așa cum este descrisă în unul dintre exemplele preferate de realizare a prezentei invenții, este de preferință sub forma unei capsule. De preferință, compoziția este un produs alimentar sau o băutură, cum ar fi un supliment alimentar, un supliment de sănătate sau un aditiv alimentar.

Un alt exemplu de realizare a prezentei invenții dezvăluie o compoziție de fibre alimentare care cuprinde, de asemenea, un agent terapeutic, cum ar fi un agent de modificare a absorbției, un agent de modificare a apetitului, un agent de modificare a metabolismului, un agent de scădere a colesterolului sau orice combinație a acestora.

Un alt exemplu de realizare a prezentei invenții este o compoziție farmaceutică care cuprinde o compoziție așa cum este descrisă în exemplele de realizare anterioare și un purtător și/sau excipient și/sau diluant acceptabil farmaceutic.

Un alt aspect al prezentei invenții se referă la compoziția conform primului aspect pentru utilizare în combaterea obezității, combaterea diabetului, scăderea colesterolului din sânge sau combaterea sindromului metabolic.

Un alt aspect al prezentei invenții este o metodă neterapeutică de promovare a sațietății, reducere a apetitului, gestionare a greutății sau gestionare a nivelului de glucoză din sânge, metoda cuprinzând administrarea la un subiect a unei compoziții conform primului aspect. De preferință, compoziția este administrată la subiect între aproximativ 10 minute și 120 de minute înainte de sau după o masă, cum ar fi între 60 de minute și 30 de minute înainte de sau după o masă, sau în orice moment între două mese.

Compoziția conform prezentei invenții este capabilă să furnizeze o compoziție cu ingrediente active care acționează sinergic pentru a forma o structură de gel cu capacitate mare de umflare, vâscoasă, groasă și nedigerabilă în condiții gastrice sau intestinale. Această structură fizică crește volumul conținutului gastric și încetinește viteza cu care alimentele părăsesc stomacul către duoden, inducând astfel senzația de sațietate sau de plenitudine. Prin urmare, o compoziție care cuprinde aceste patru ingrediente active este de așteptat să inducă pierderea în greutate prin creșterea senzației de plenitudine, care ulterior reduce apetitul sau senzația de foame și aportul de calorii.

O persoană de specialitate în domeniu va aprecia cu ușurință că prezenta invenție este bine adaptată pentru a realiza obiectivele și pentru a obține scopurile și avantajele menționate, precum și pe cele inerente acestora. Exemplele de realizare descrise în prezentul document nu sunt destinate ca limitări ale sferei de aplicare a invenției.

SCURTĂ DESCRIERE A DESENELOR

FIG. 1 este un grafic care arată capacitatea relativă de umflare (%) a compozițiilor cu titlu de exemplu, așa cum este descris în unul dintre exemplele preferate de realizare a prezentei invenții. Capacitate relativă de umflare = (volum de umflare al probei testate/volum de umflare al IQP-AK-102 × 100%).

DESCRIEREA DETALIATĂ A INVENȚIEI

În continuare, invenția va fi descrisă în conformitate cu exemplele preferate de realizare a prezentei invenții și cu referire la descrierea însoțitoare. Cu toate acestea, trebuie să se înțeleagă că limitarea descrierii la exemplele preferate de realizare a invenției este doar pentru a facilita discuția despre prezenta invenție și este avut în vedere că persoanele de specialitate în domeniu pot concepe diferite modificări fără a se îndepărta de sfera de aplicare a revendicării anexate.

În consecință, un prim aspect al invenției furnizează o compoziție care cuprinde: glucomannan; caragenan; gumă xantan; și o sare cationică monovalentă/divalentă; în care glucomannanul este prezent într-o cantitate de la 30 până la 50% g/g în greutate din compoziție; iar caragenanul este prezent într-o cantitate de la 15 până la 25% g/g în greutate din compoziție; iar guma xantan este prezentă într-o cantitate de la 10 până la 25% g/g în greutate din compoziție; iar sarea cationică monovalentă sau divalentă este prezentă într-o cantitate de la 10 până la 30% g/g în greutate din compoziție. Se apreciază că această compoziție poate fi numită compoziție de fibre alimentare.

Într-un exemplu de realizare, compoziția conform invenției constă în esență din glucomannan; caragenan; gumă xantan; și o sare cationică monovalentă/divalentă. Cu toate acestea, se va aprecia că poate fi de dorit să se încorporeze alte componente în compoziție. De exemplu, după cum va deveni clar în cele ce urmează, compoziția poate face parte dintr-un produs alimentar sau dintr-o băutură și/sau poate cuprinde, de asemenea, unul sau mai mulți agenți terapeuți suplimentari, cum ar fi un agent de modificare a absorbției, un agent de modificare a apetitului, un agent de modificare a metabolismului, un agent de scădere a colesterolului sau orice combinație a acestora.

Glucomannanii sunt polizaharide neutre produse de multe plante unde servesc drept rezerve de energie și, în unele cazuri, au roluri structurale. Polizaharidele cuprind, în cele mai multe cazuri, predominant reziduuri de manoză cu glucoză ca zahăr secundar. Polizaharidele pot conține unele reziduuri acetilate și pot conține unele lanțuri laterale de galactoză.

Glucomannanii pot fi izolați dintr-o varietate de surse naturale, inclusiv pinul strob (*Pinus strobes*), higanbana (*Lycoris radiata*), konjac (*Amorphophallus konjac*), crin (*Lilium auratum*), orhidee (*Tubera salep*), ramie (*Boehmeria nivea*), și sequoia (*Sequois sempervirens*). Toți astfel de glucomannani sunt incluși în sfera de aplicare a prezentei invenții, deși este de preferat ca glucomannanul să provină din konjac. Raporturile dintre manoză și glucoză din glucomannan variază de obicei între 1,5 și 4,2, iar greutatea moleculară a glucomannanului poate varia de la 500.000 până la 2.000.000 daltoni. Este cunoscut în domeniu că diferite surse de glucomannan pot determina proprietăți fizico-chimice diferite.

Cel mai frecvent, glucomannanul este izolat din rădăcina de konjac. Glucomannanul de konjac este o polizaharidă extrasă din planta (sau grupul de plante) *Amorphophallus konjac* care este, ea însăși, un membru al familiei *Araceae*.

Astfel, într-un exemplu particular și preferat de realizare a invenției, glucomannanul este glucomannan de konjac.

Glucomannanii de konjac sunt polimeri cu greutate moleculară mare în care greutatea moleculară depășește de obicei 1×10^6 daltoni. Este o polizaharidă cu greutate moleculară mare alcătuită din blocuri de reziduuri de manoză și glucoză care sunt conectate prin legături β -(1-4) glicozidice, având de obicei un raport de 1,6:1,0 dintre reziduurile de manoză și glucoză din polizaharide într-o ordine aleatorie. Această structură liniară este în general presărată cu ramuri pe C3 ale reziduurilor de zahăr, conectate printr-o legătură β -(1-3), la aproximativ fiecare a zecea unitate de hexoză, cu o grupare acetyl esterificată la aproximativ fiecare al nouăsprezecelea reziduu, contribuind la o solubilitate ridicată a glucomannanului în apă.

De asemenea, preferați sunt glucomannanii care au proprietăți fizico-chimice similare cu glucomannanul de konjac, așa cum este descris în prezentul document. Raportul specific dintre manoză și glucoză în glucomannanul de konjac îi permite să interacționeze cu caragenanul și guma xantan. Astfel, glucomannanul (de exemplu, glucomannanul de konjac) are, de preferință, un raport dintre manoză și glucoză cuprins între 1,6:1 și 3:2 (de exemplu de 1,6:1) și/sau o ramificare pe C3 a reziduurilor de zahăr la aproximativ fiecare a zecea unitate de hexoză și/sau o grupare acetyl esterificată la aproximativ fiecare al nouălea-nouăsprezecelea reziduu. Grupările acetyl sunt legate la fiecare a noua-nouăsprezecea unitate, ceea ce poate duce la solubilitatea ridicată a glucomannanului de konjac în apă. În general, gradul de polimerizare afectează rezistența fibrei. Glucomannanul de konjac are, în general, un grad de polimerizare mai mare de 6000 și astfel sunt preferați glucomannanii care au un grad de polimerizare mai mare de 6000. Compoziția lanțului molecular și ratele de acetylare ale glucomannanului de konjac pot fi descrise sau testate utilizând cromatografia în gaz (CG), cromatografia lichidă de înaltă performanță (HPLC), spectroscopia în infraroșu cu transformată Fourier (FTIR) și rezonanța magnetică nucleară (RMN). Este cunoscut în domeniu că viscozitatea și solubilitatea glucomannanului de konjac pot fi împiedicate prin adăugarea de substanțe dizolvate concurente, ingrediente cu greutate moleculară mică, cum ar fi guma de guar sau maltodextrina parțial hidrolizată, dextrinele ramificate și sărurile, sau prin utilizarea de alcooli, cum ar fi etanolul sau alcoolul izopropilic, care în cele din urmă vor precipita lanțurile de glucomannan din soluție.

Glucomannanul este disponibil comercial dintr-un număr de surse într-o formă brută, de exemplu sub formă de făină de konjac. Glucomannanul disponibil comercial poate fi împărțit în două tipuri, adică făină de konjac/gumă de konjac (E425i) și glucomannan de konjac (E425ii). De preferință, în prezenta invenție este utilizat glucomannanul purificat, cu o puritate de cel puțin 80%. Glucomannanul purificat ar putea fi obținut comercial sub denumirile comerciale de gumă de konjac E425ii, glucomannan KJ22, KS30, Konjac A, BJ-A1, BJ-C1 sau altele.

Metodele de extragere a glucomannanului dintr-o sursă (de exemplu, din konjac) sunt bine cunoscute persoanelor de specialitate în domeniu. O metodă, cu titlu de exemplu, de obținere a glucomannanului este prezentată în cele ce urmează. De exemplu, glucomannanul de konjac poate fi fabricat prin două preparări continue principale: (a) Prepararea pulberii brute de rădăcină/tubercul de konjac, urmată de (b) Prepararea extractului/pulberii de tubercul de konjac purificat(e). La litera (a), tuberculul de konjac este doar supus spălării, tăierii, uscării și măcinării. După ce se obține pulberea brută de tubercul de konjac, glucomannanul de konjac este extras prin procese care includ înmuiere și o serie de măcinare și separare. În acest proces de extracție, se folosește ca solvent de extracție alcool alimentar de aproximativ 98% diluat la 40-50% cu apă. Acesta este un proces esențial de purificare și extracție care îndepărtează amidonul nedorit și alți alcaloizi care pot prezenta efecte nocive. Un control al calității se efectuează în general după uscarea în vid și cernerea pulberii de glucomannan. La sfârșitul procesării, proba de glucomannan purificat este colectată pentru analiza de viscozitate și caracterizare (cum ar fi puritatea) pentru a asigura conformitatea cu parametrii de specificație stabiliți. Un proces similar poate fi utilizat pentru a obține glucomannan din alte surse naturale, adaptat după caz.

De preferință, glucomannanul este furnizat într-o formă purificată, de exemplu având o puritate de cel puțin 80%, 85%, 90% sau 95%.

Caragenanii sunt o familie de polizaharide sulfatate liniare care sunt extrase de obicei din diferite alge roșii (Rhodophyta), cum ar fi Gigartinaceae, Solieriaceae, Hypneaceae sau Furcellariaceae. De exemplu, caragenanul poate fi derivat din *Kappaphycus alvarezii* sau *Eucheuma denticulatum*. Polizaharidele sunt compuse din unități de galactoză repetate și 3,6-anhidrogallactoză (3,6-AG), atât sulfatate cât și nesulfatate, unite prin legături alternante alfa-1,3 și beta-1,4. Acestea au o greutate medie a moleculei de peste 100.000 daltoni. Cu toate acestea, o persoană de specialitate în domeniu va aprecia, de asemenea, că caragenanul poate fi obținut din diferite surse în afară de tipurile de alge roșii, așa cum sunt prezentate în această descriere.

Într-o variantă de realizare, caragenanul este unul care a fost obținut dintr-o algă de mare, cum ar fi o algă roșie incluzând oricare dintre Gigartinaceae, Solieriaceae, Hypneaceae, și Furcellariaceae.

Metodele de extragere a caragenanului dintr-o sursă adecvată (de exemplu, dintr-o algă marină, cum ar fi o algă roșie) sunt bine cunoscute de persoanele de specialitate în domeniu. În cele ce urmează este prezentată o metodă, cu titlu de exemplu, de producere a caragenanului de calitate rafinată.

De exemplu, caragenanul poate fi extras dintr-o algă marină, cum ar fi o algă roșie, într-o soluție apoasă care conține o substanță alcalină, cum ar fi hidroxid de sodiu sau de potasiu. Substanța alcalină îndepărtează unele dintre grupările sulfat din molecule și crește formarea de 3,6-anhidrogalactoză, ceea ce conduce la o rigiditate mai bună a gelului. Se aplică centrifugare și/sau filtrare pentru a îndepărta orice material nedizolvat din acesta. Caragenanul este apoi recuperat din soluția de caragenan rezultată (de exemplu prin precipitare cu clorură de potasiu sau alcool) și apoi este uscat în mod tipic. Produsul este cunoscut sub numele de caragenan rafinat.

Sunt cunoscuți câțiva membri ai familiei caragenanului, care diferă în cantitățile lor de ester sulfat și/sau alte grupări substituente, incluzând kappa-caragenan sau iota-caragenan. Tipurile de caragenan se pot distinge, parțial, prin gradul și poziția lor de sulfatare, proporția de 3,6-anhidrogalactoză, precum și prin algele roșii din care sunt obținute. Caragenanii variază, de asemenea, ca greutate moleculară, conținut de cationi și tip de cationi. Rigiditatea gelului caragenanului ar trebui să fie mai mare de 1000 g/cm². Rigiditatea gelului poate fi măsurată cu orice analizor de textură disponibil comercial.

Într-un exemplu de realizare particular, caragenanul este kappa-caragenan. Astfel, caragenanul poate fi kappa-caragenan care a fost extras dintr-o algă de mare, cum ar fi o algă roșie, incluzând oricare dintre *Gigartinaeae*, *Solieriaceae*, *Hypneaeeae*, și *Furcellariaceae*. De exemplu, kappa-caragenanul poate fi derivat din *Kappaphycus alvarezii*, care este din familia Solieriaceae. De exemplu, kappa-caragenanul utilizat în prezenta invenție poate fi obținut comercial sub denumirea comercială Gelcarin™, GRINDSTED™, Satiagel™, caragenan rafinat Kappa BLG sau Lautagel R.

Kappa-caragenanul conține de obicei ester sulfat și în special aproximativ 22% ester sulfat și 36% 3,6-anhidrogalactoză. Poate forma gel fragil termoreversibil și a fost folosit pe scară largă ca agent de gelificare în industria alimentară încă din anii 1950.

De preferință, kappa-caragenanul este kappa-caragenan sub formă de sare de sodiu. Kappa-caragenanul sub formă de sare de sodiu are o afinitate pentru cationii monovalenți/divalenți (și, în special, ionii de potasiu), care stabilizează zonele de joncțiune în gelurile caracteristice ferme și fragile. Interacțiunile dintre kappa-caragenan sub formă de sare de sodiu și cationii monovalenți/divalenți conduc la o fragilitate mai redusă a gelului.

De asemenea, sunt preferați caragenanii care au proprietăți fizico-chimice similare cu kappa-caragenanul. Prin urmare, caragenanul poate fi unul care conține ester sulfat și 3,6-anhidrogalactoză, cum ar fi aproximativ 22% ester sulfat și 36% 3,6-anhidrogalactoză. Caragenanul este, de asemenea, preferabil sub formă de sare de sodiu. Aceste caracteristici ale kappa-caragenanului pot fi identificate pe baza parametrilor de testare de identificare menționați în Farmacopeea Europeană (ediția a 8-a) sau Farmacopeea Britanică (2010, ISBN: 9780113228287).

Guma xantan este o heteropolizaharidă exocelulară cu greutate moleculară mare produsă de bacteria *Xanthomonas*. Este o polizaharidă solubilă în apă, compusă dintr-o structură de D-glucoză legată de beta-(1,4) cu lanțuri de trizaharide pe unități alternante de anhidroglucoză. Fiecare lanț lateral cuprinde o unitate de acid glucuronic între două unități de manoză. La majoritatea terminalelor, unitățile de manoză sunt piruvilate, iar unitatea de manoză adiacentă lanțului principal poartă de obicei un ester acetic cu 6 legături. Gumele de xantan cu diferite grade de acetilare și/sau piruvilare sunt incluse în sfera de aplicare a invenției. Sunt incluse, de asemenea, variantele de gumă xantan neacetilată și nepiruvilată, care pot fi produse prin fermentarea tulpinilor mutante de *Xanthomonas* sau produse prin procese chimice sau enzimatiche efectuate pe gumă xantan convențională (adică gumă xantan cu acetilare și/sau piruvilare naturală). Guma xantan este în general stabilă la acizi, substanțe alcaline și enzime și prezintă un efect sinergic de umflare și viscozitate atunci când este combinată cu glucomannan și kappa-caragenan.

De preferință, guma xantan are o puritate de cel puțin 91%, cum ar fi în intervalul de la 91,0 până la 117% sau de la 91,0 până la 108% (de exemplu, în intervalul de la 91% până la 100%); și are o viscozitate de cel puțin 1000 mPa.s. Purity gumei xantan poate fi testată în conformitate cu metoda de analiză a purității menționată în monografia JECFA a gumei xantan, în timp ce viscozitatea poate fi testată conform metodei de analiză a viscozității menționate în monografia USP, BP sau EP a gumei xantan folosind un viscosimetru. Se va aprecia că valorile de puritate pot fi valori măsurate care includ marja de eroare în orice metodă de testare utilizată.

De asemenea, este de preferat dacă gradul de piruvilare este de cel puțin 1,5%. Gradul de piruvilare poate fi determinat prin măsurarea conținutului de acid piruvic al gumei xantan, folosind metoda menționată în Food Chemical Codex (FCC), Comitetul comun FAO/OMS de experți pentru

aditivi alimentari (JECFA), monografia gumei xantan din Farmacopeea Statelor Unite (USP), Farmacopeea Britanică (BP) sau Farmacopeea Europeană (EP).

Guma xantan produce o soluție foarte vâscoasă la concentrații scăzute. Spre deosebire de alte gume, cum ar fi carboximetilceluloza (CMC), caragenanul, pectina și altele, viscozitatea soluției de gumă xantan este remarcabil de stabilă într-un interval larg de pH de la 2 până la 12 pe o perioadă lungă de timp.

Guma xantan poate fi obținută printr-un proces de fermentație bine-cunoscut prin precipitare cu izopropanol dintr-un bulion fermentat al unei bacterii producătoare de gumă xantan, cum ar fi *Xanthomonas campestris*, *Xanthomonas carotata*, *Xanthomonas incanae*, *Xanthomonas begoniae*, *Xanthomonas papavericola*, *Xanthomonas translucens*, *Xanthomonas vasculorum*, și *Xanthomonas hederae*. Toate aceste specii pot produce un bulion fermentat de gumă xantan; cu toate acestea, este de preferat ca guma xantan pentru utilizare în prezenta invenție să fie preparată din *Xanthomonas campestris*. Guma xantan poate fi obținută comercial sub denumirea comercială de XANTURAL[®], KELTROL[®], GRINDSTED[™] Xanthan, Satiaxane[™], Ziboxan[™], gumă xantan FuFeng.

Guma xantan este ușor disponibilă ca sare de sodiu, de potasiu sau de calciu sau ca amestecuri de săruri de sodiu, de potasiu sau de calciu și la diferite niveluri de piruvat și/sau acetilare.

Prin sare cationică monovalentă sau divalentă, includem semnificația oricărei sări monovalente sau divalente cunoscute de o persoană de specialitate în domeniu. Sarea monovalentă sau divalentă poate fi o sare de potasiu, rubidiu, cesiu, amoniu, sodiu, litiu, calciu, bariu, magneziu sau zinc. De preferință, sarea monovalentă sau divalentă utilizată în prezenta invenție este o sare solubilă care este capabilă să furnizeze un cation și cel mai preferabil este o sare de potasiu. De preferință, sarea de potasiu este o sare de potasiu solubilă în apă. Exemplele includ bicarbonat de potasiu, clorură de potasiu, acetat de potasiu și citrat de potasiu. Într-un exemplu de realizare preferat, sarea de potasiu este bicarbonat de potasiu. Sarea este, de preferință, una care joacă un rol în gelificarea kappa-caragenanului.

Compozițiile conform invenției pot cuprinde cantități eficiente de glucomannan, caragenan, gumă xantan și o sare de potasiu. Printr-o "cantitate eficientă" includem o cantitate care produce viscozitatea și capacitatea de umflare dorite (cum ar fi cele exemplificate în Exemplul 3). Cantitățile eficiente de glucomannan, caragenan, gumă xantan și o sare monovalentă sau divalentă (cum ar fi sarea de potasiu) sunt cantități proporționale din fiecare dintre aceste componente care produc viscozitatea și capacitatea de umflare dorite. Cantitățile eficiente de compoziție se pot referi, de asemenea, la cantitățile de compoziție care produc viscozitatea și capacitatea de umflare dorite într-o condiție de pH asemănătoare cu pH-ul unui stomac și/sau o condiție de pH asemănătoare cu pH-ul unui intestin. De exemplu, viscozitatea și capacitatea de umflare dorite ale compoziției pot fi produse într-o condiție de pH cu un pH mai mic de 3,5 (de exemplu 1,2) și/sau într-o condiție de pH de 6-7,5 (de exemplu 6,8). Se va aprecia că aceste condiții de pH sunt acelea care, respectiv, seamănă cu pH-ul unui stomac și al unui intestin, și astfel compoziția poate cuprinde cantități eficiente din componentele enumerate care produc indicii de umflare menționați în condiții (de exemplu, condiții de pH) asemănătoare condițiilor din stomac și/sau condițiilor din intestin. Cantitățile eficiente de compoziție se pot referi, de asemenea, la cantitățile de compoziție care produc viscozitatea și capacitatea de umflare dorite atunci când sunt ingerate într-un subiect.

O altă proprietate avantajoasă a compoziției conform invenției este capacitatea sa de umflare. Aceasta poate fi evaluată prin intermediul unui indice de umflare, măsurat în ml/g, care corespunde unui volum de gel format după incubarea compoziției într-un lichid împărțit la greutatea inițială a compoziției înainte de incubare. Astfel, într-un exemplu de realizare preferat, compoziția se umflă în condiții de pH asemănătoare cu pH-ul unui stomac și/sau o condiție de pH asemănătoare cu pH-ul unui intestin. De exemplu, compoziția se poate umfla într-o condiție de pH cu un pH mai mic de 3,5 (de exemplu 1,2) și/sau o condiție de pH de 6-7,5 (de exemplu 6,8). Se va aprecia că aceste condiții de pH sunt acelea care, respectiv, seamănă cu pH-ul unui stomac și al unui intestin și astfel compoziția poate cuprinde cantități eficiente din componentele enumerate care permit compoziției să se umfle în condiții (de exemplu, condiții de pH) asemănătoare condițiilor din stomac și/sau condițiilor din intestin. Prin umflare în condiții gastrice și/sau intestinale includem semnificația volumului compoziției care crește atunci când este expusă la astfel de condiții.

Capacitatea de umflare a compoziției în condiții de pH care seamănă cu pH-ul unui stomac sau o condiție de pH care seamănă cu pH-ul unui intestin poate fi simulată prin prepararea unui fluid gastric simulat sau a unui fluid intestinal simulat. Un exemplu de preparare a fluidului gastric simulat și metoda testului de umflare sunt detaliate în continuare în Exemplul 3.

Într-un alt exemplu de realizare preferat, compoziția se gelifică în condiții gastrice și intestinale.

Este de remarcat faptul că capacitatea de umflare a prezentei compoziții în condiții gastrice, adică acide, este mai esențială, deoarece își atinge efectele dorite prin formarea unei structuri de gel

vâscoase, groase și nedigerabile, care crește volumul conținutului gastric și încetinește alimentele care pleacă din stomac către duoden, inducând astfel senzația de sațietate sau de plenitudine.

Proporțiile de glucomannan, caragenan, gumă xantan și o sare cationică monovalentă sau divalentă pot fi de la aproximativ 30 până la 50% g/g glucomannan (de exemplu, aproximativ 30%, 31%, 32%, 33%, 34%, 35%, 36%, 37%, 38%, 39%, 40%, 41%, 42%, 43%, 44%, 45%, 46%, 47%, 48%, 49%, sau 50% g/g); de la aproximativ 15 până la 25% g/g caragenan (de exemplu, aproximativ 15%, 16%, 17%, 18%, 19%, 20%, 21%, 22%, 23%, 24%, sau 25% g/g); aproximativ de la 10 până la 25% g/g gumă xantan (de exemplu, aproximativ 10%, 11%, 12%, 13%, 14%, 15%, 16%, 17%, 18%, 19%, 20%, 21%, 22%, 23%, 24%, sau 25%); și de la aproximativ 10 până la 30% g/g sare de potasiu (de exemplu, aproximativ 10%, 11%, 12%, 13%, 14%, 15%, 16%, 17%, 18%, 19%, 20%, 21%, 22%, 23%, 24%, 25%, 26%, 27%, 28%, 29%, sau 30% g/g). De preferință, glucomannanul este glucomannan de konjac, caragenanul este kappa-caragenan, iar sarea cationică monovalentă sau divalentă este o sare de potasiu, cum ar fi bicarbonatul de potasiu.

Compoziția cuprinde glucomannan (de exemplu glucomannan de konjac) într-o cantitate de la 30 până la 50% g/g în greutate din compoziție.

Compoziția cuprinde caragenan (de exemplu, kappa-caragenan) într-o cantitate de la 15 până la 25% g/g în greutate din compoziție.

Compoziția cuprinde gumă xantan într-o cantitate de la 10 până la 25% g/g în greutate din compoziție.

Compoziția cuprinde o sare cationică monovalentă sau divalentă într-o cantitate de la 10 până la 30% g/g în greutate din compoziție.

Într-un exemplu de realizare preferat, compoziția cuprinde: 40% g/g glucomannan; 24% g/g caragenan; 16% g/g gumă xantan; și 20% g/g sare de potasiu. De preferință, glucomannanul este glucomannan de konjac, caragenanul este kappa-caragenan, iar sarea cationică monovalentă sau divalentă este o sare de potasiu, cum ar fi bicarbonatul de potasiu.

După cum se explică mai jos, compoziția conform invenției este preparată în mod obișnuit într-o formă adecvată pentru utilizare orală, cum ar fi sub formă de capsulă. Un exemplu de formulare cuprinde aproximativ 625 mg de compoziție. Astfel, compoziția poate cuprinde de la aproximativ 220 până la 280 mg glucomannan (de exemplu, aproximativ 220 mg, 230 mg, 240 mg, 250 mg, 260 mg, 270 mg sau 280 mg); de la aproximativ 140 până la 160 mg caragenan (de exemplu, aproximativ 140 mg, 150 mg sau 160 mg); de la aproximativ 90 până la 110 mg gumă xantan (de exemplu, aproximativ 90 mg, 100 mg sau 110 mg); și de la aproximativ 90 până la 160 mg sare de potasiu (de exemplu, aproximativ 90 mg, 100 mg, 110 mg, 120 mg, 130 mg, 140 mg, 150 mg sau 160 mg). Într-un exemplu de realizare preferat, compoziția cuprinde 250 mg glucomannan; 150 mg caragenan; 100 mg gumă xantan; și 125 mg sare de potasiu. De preferință, glucomannanul este glucomannan de konjac, caragenanul este kappa-caragenan, iar sarea cationică monovalentă sau divalentă este o sare de potasiu, cum ar fi bicarbonatul de potasiu.

Deși este posibil ca agentul conform invenției să fie administrat singur, poate fi de dorit ca acesta să fie prezentat sub formă de formulare farmaceutică, împreună cu unul sau mai mulți excipienți/diluanți/purtători acceptabili. Excipienții/diluanții/purtătorii trebuie să fie "acceptabili" în sensul de a fi compatibili cu agentul terapeutic și nu dăunători pentru primitorii acestuia. Astfel, se apreciază că invenția furnizează o compoziție farmaceutică care cuprinde compoziția conform primului aspect al invenției și un purtător, excipient sau diluant acceptabil farmaceutic. De preferință, este utilizat un excipient/diluant/purtător adecvat pentru forma farmaceutică solidă.

Acolo unde este cazul, compozițiile conform invenției sunt prezentate în mod convenabil sub formă farmaceutică unitară și pot fi preparate prin oricare dintre metodele bine cunoscute în domeniul farmaciei și/sau în fabricarea compozițiilor orale. Astfel de metode includ etapa de asociere a ingredientului activ (de exemplu, a compoziției) cu purtătorul care constituie unul sau mai multe ingrediente suplimentare. În general, formulările sunt preparate prin asocierea uniformă și intimă a ingredientului activ (de exemplu, a compoziției) cu purtători solizi sau lichizi fin divizați sau ambii și apoi, dacă este necesar, prin modelarea produsului.

Formulările în conformitate cu prezenta invenție adecvate pentru administrare orală pot fi prezentate sub formă de unități discrete, cum ar fi capsule, cașete sau tablete, fiecare conținând o cantitate predeterminată de compoziție; sub formă de pulbere sau granule; sub formă de soluție sau suspensie într-un lichid apos sau un lichid neapos; sau sub formă de emulsie lichidă ulei-în-apă sau de emulsie lichidă apă-în-ulei. Compoziția poate fi prezentată, de asemenea, sub formă de bolus, excipient sau pastă. Desigur, se va aprecia că formularea este una care poate fi administrată în siguranță la pacient, de exemplu fără riscul de sufocare. În conformitate cu exemplul preferat de realizare a prezentei invenții, forma farmaceutică a compoziției este capsulă.

Formulările adecvate pentru administrare locală în gură includ pastile care cuprind ingredientul activ (*de exemplu*, compoziția) într-o bază aromată, de obicei zaharoză și acacia sau tragacant; capsule sau pastile cuprinzând ingredientul activ (*de exemplu*, compoziția) într-o bază inertă, cum ar fi gelatina și glicerina, sau zaharoză și acacia.

Ar trebui să se înțeleagă că, în plus față de ingredientele menționate în mod special mai sus, formulările conform acestei invenții pot include și alți agenți convenționali în domeniu având în vedere tipul de formulare în cauză, de exemplu cele adecvate pentru administrare orală pot include agenți de aromatizare.

Într-un exemplu de realizare preferat, compoziția conform invenției este sub formă de capsulă (*de exemplu*, capsulă de gelatină), tabletă, pulbere, sirop, soluție, suspensie, plic sau cocteil.

Pentru consumul oral, se va aprecia că compozițiile pot fi adăugate la un aliment sau la o băutură. De exemplu, o formă de pulbere a compoziției poate fi amestecată cu un lichid (*de exemplu*, un lichid nedigerabil) pentru a forma o băutură apoasă sau poate fi amestecată cu aluatul pentru prăjituri înainte de coacere. Din nou, cu toate acestea, se va aprecia că compoziția nu ar trebui să modifice siguranța produsului alimentar sau a băuturii.

Prin urmare, invenția furnizează, de asemenea, un produs alimentar sau o băutură care cuprinde o cantitate eficientă din compoziția conform invenției cuprinzând glucomannan, caragenan, gumă xantan și o sare de potasiu. Preferințele pentru glucomannan, caragenan, gumă xantan și o sare de potasiu și, prin urmare, proporțiile le includ pe cele descrise mai sus. Produsele alimentare pot fi suplimente alimentare sau înlocuitori de masă. Exemplele includ cocteiluri sau smoothie-uri. În mod obișnuit, produsele alimentare sau băuturile conform invenției cuprind de la aproximativ 2% până la aproximativ 50% g/g (*de exemplu*, de la aproximativ 2% până la aproximativ 40%, sau de la aproximativ 2% până la aproximativ 30%, sau de la aproximativ 2% până la aproximativ 20%, sau de la aproximativ 2% până la aproximativ 10%) dintr-o compoziție cuprinzând glucomannan, caragenan, gumă xantan și o sare de potasiu. În mod similar, produsele alimentare sau băuturile cuprind în mod obișnuit între aproximativ 2 grame și aproximativ 20 de grame de compoziție per porție (cum ar fi între aproximativ 3 și aproximativ 10 grame, sau între aproximativ 4 și aproximativ 8 grame per porție).

Produsele alimentare sau băuturile pot cuprinde, de asemenea, componente suplimentare, cum ar fi proteine sau aminoacizi, carbohidrați, lipide, vitamine, minerale și cofactori, arome naturale sau artificiale, coloranți sau alți aditivi de colorare și conservanți.

În unele exemple de realizare, compoziția (sau produsul alimentar sau băutura care încorporează compoziția) cuprinde, de asemenea, unul sau mai mulți agenți terapeutici, cum ar fi: agenți de modificare a absorbției incluzând inhibitor de lipază, de exemplu orlistat și cetilistat, inhibitori de alfa amilază, de exemplu extract de fasole albă și inhibitori de alfa glucozidază, de exemplu acarboză și taninuri; agenți de modificare a apetitului incluzând agenți farmaceutici, de exemplu sibutramină, fentermină, dietilpropionă, rimonabant, benzfetamină și agent nutraceutic, de exemplu extract de cartofi; agenți de modificare a metabolismului, cum ar fi monoxidină, extract de ceai verde, extract de garcinia cambogia, extract de citrus aurantum; agenți de scădere a colesterolului incluzând statine, de exemplu simvastatină, atorvastatină, lovastatină, pravastatină și rosuvastatină, fibrați, de exemplu gemfibrosil, bezafibrat, fenofibrat sau ciprofibrat, secheștrani ai acizilor biliari, de exemplu colestipol, colestiramină și nutraceutice, de exemplu sterol vegetal; sau orice combinație a acestora.

Deși compoziția conform invenției poate fi furnizată sub formă de capsulă sau într-o altă formă gata preparată adecvată pentru administrare orală, se va aprecia că glucomannanul, caragenanul, guma xantan și sarea cationică monovalentă sau divalentă, cum ar fi sub formă de sare de potasiu, pot fi amestecate individual chiar înainte de administrare.

Un al doilea aspect al invenției furnizează o compoziție conform primului aspect al invenției conform invenției, pentru utilizare în medicină.

De asemenea, este descrisă o metodă pentru prepararea unei compoziții conform primului aspect al invenției sau a unui produs alimentar sau a unei băuturi care cuprinde o astfel de compoziție. De exemplu, metoda poate cuprinde combinarea unor cantități eficiente de glucomannan, caragenan, gumă xantan și sare cationică monovalentă sau divalentă pentru a avea un indice de umflare de cel puțin 120 ml/g în condiții de pH asemănătoare cu pH-ul unui stomac și/sau pentru a avea un indice de umflare de cel puțin 250 ml/g în condiții de pH asemănătoare cu pH-ul unui intestin. De exemplu, metoda poate avea indicele de umflare de cel puțin 120 ml/g sau de cel puțin 250 ml/g într-o condiție de pH cu un pH mai mic de 3,5 (de exemplu 1,2) și/sau o condiție de pH de 6-7,5 (de exemplu, 6,8). Se va aprecia că aceste condiții de pH sunt cele care, respectiv, seamănă cu pH-ul unui stomac și al unui intestin, și astfel metoda poate cuprinde combinarea unor cantități eficiente din componentele enumerate pentru a se umfla în condiții (de exemplu, condiții de pH) asemănătoare cu condițiile din stomac și/sau condițiile din intestin. Indicele de umflare este măsurat în mod obișnuit după cel puțin 1, 2, 3 sau 4 ore după expunerea la

condițiile menționate și, de preferință, la aproximativ 4 ore după expunerea la condițiile menționate. Preferințele pentru glucomannan, caragenan, gumă xantan și sare de potasiu, precum și proporțiile lor relative, le includ pe cele descrise mai sus în legătură cu primul aspect al invenției.

Metoda de preparare a unui produs alimentar sau a unei băuturi cuprinzând compoziția conform primului aspect al invenției, poate cuprinde adăugarea unei cantități eficiente de glucomannan, caragenan, gumă xantan și potasiu la un produs alimentar sau la o băutură.

Așa cum s-a menționat mai sus, compoziția conform invenției formează o structură de gel vâscoasă, groasă și nedigerabilă fie în stomacul acid și/sau în intestinul alcalin. Se crede că această structură fizică crește distensia gastrică și întârzie golirea gastrică, inducând astfel senzația de sațietate sau plenitudine. Se crede, de asemenea, că formarea unei matrice de gel vâscoase captează nutrienții și alimentele, ceea ce conduce la un răspuns aplatizat și prelungit la glucoză după mese și, astfel, reduce senzația de foame și pofta de mâncare. Prin urmare, compoziția conform invenției are utilitate în gestionarea generală a greutății.

În consecință, un al patrulea aspect al invenției furnizează o metodă non-terapeutică de promovare a sațietății, reducere a apetitului, gestionare a greutății sau gestionare a nivelului de glucoză din sânge, metoda cuprinzând administrarea la un subiect a unei compoziții conform primului aspect.

Obezitatea este o afecțiune medicală în care excesul de grăsime corporală s-a acumulat atât de mult încât poate avea un efect negativ asupra sănătății, conducând la reducerea speranței de viață și/sau la creșterea problemelor de sănătate. Subiecții sunt considerați obezi atunci când indicele lor de masă corporală (IMC), o măsură obținută prin împărțirea greutății unei persoane în kilograme la pătratul înălțimii persoanei în metri, este de 30 kg/m² sau mai mare.

Obezitatea crește probabilitatea apariției diferitelor boli, în special boli de inimă, diabet de tip 2, apnee obstructivă în somn, anumite tipuri de cancer și osteoartrită.

IMC este calculat prin împărțirea masei subiectului la pătratul înălțimii acestuia, exprimat de obicei în unități metrice:

$$\text{IMC} = \text{greutate în kilograme} / (\text{înălțime în metri})^2$$

Definițiile cele mai frecvent utilizate, stabilite de Organizația Mondială a Sănătății (OMS) în 1997 și publicate în 2000, furnizează valorile enumerate în tabelul de mai jos.

IMC	Clasificare
< 18,5	subponderal
18,5 – 24,9	greutate normală
25,0 – 29,9	supraponderal
30,0 – 34,9	obezitate clasa I
35,0 – 39,9	obezitate clasa a II-a
≥ 40,0	obezitate clasa a III-a

Sindromul metabolic este o combinație de tulburări medicale care, atunci când apar împreună, cresc riscul ca un subiect să dezvolte boli, cum ar fi bolile cardiovasculare și diabetul. Sindromul metabolic este cunoscut, de asemenea, sub numele de sindrom metabolic X, sindrom cardiometabolic, sindrom X, sindrom de rezistență la insulină, sindrom Reaven (denumit după Gerald Reaven) și CHAOS (în Australia).

Există o serie de definiții diferite pentru sindromul metabolic, după cum urmează: Definiția consensului la nivel mondial a Federației Internaționale de Diabet pentru sindromul metabolic (2006) este: obezitate centrală (definită ca circumferința taliei cu valori specifice etniei) și oricare două dintre următoarele:

- trigliceride crescute: > 150 mg/dl (1,7 mmol/l) sau tratament specific pentru această anomalie lipidică
- colesterol HDL redus: < 40 mg/dl (1,03 mmol/l) la bărbați, < 50 mg/dl (1,29 mmol/l) la femei sau tratament specific pentru această anomalie lipidică
- creșterea tensiunii arteriale (TA): TA sistolică > 130 sau TA diastolică > 85 mm Hg sau tratamentul hipertensiunii arteriale diagnosticate anterior
- glicemie crescută pe stomacul gol (FPG): >100 mg/dl (5,6 mmol/l) sau diabet de tip 2 diagnosticat anterior

Dacă IMC-ul unui subiect este mai mare de 30 kg/m², obezitatea centrală poate fi presupusă și circumferința taliei nu trebuie măsurată.

Criteriile Organizației Mondiale a Sănătății (1999) necesită prezența oricăruia dintre diabet zaharat, toleranță redusă la glucoză, glucoză redusă pe stomacul gol sau rezistență la insulină și două dintre următoarele:

- tensiune arterială: $\geq 140/90$ mm Hg
- dislipidemie: trigliceride (TG): $\geq 1,695$ mmol/l și colesterol cu lipoproteine cu densitate mare (HDL-C) $\leq 0,9$ mmol/l (bărbați), $\leq 1,0$ mmol/l (femei)
- obezitate centrală: raport talie:șold $> 0,90$ (bărbați); $> 0,85$ (femei), sau indice de masă corporală > 30 kg/m²

microalbuminurie: raportul de excreție urinară a albuminei ≥ 20 μg/min sau raportul albumină:creatinină ≥ 30 mg/g

Grupul European pentru Studiul Rezistenței la Insulină (1999) solicită definirea rezistenței la insulină ca fiind primele 25% dintre valorile insulinei pe stomacul gol în rândul persoanelor non-diabetice și oricare două sau mai multe dintre următoarele:

- obezitate centrală: circumferința taliei ≥ 94 cm (bărbați), ≥ 80 cm (femei)
- dislipidemie: TG $\geq 2,0$ mmol/l și/sau HDL-C $< 1,0$ mmol/l sau tratament pentru dislipidemie
- hipertensiune arterială: tensiune arterială $\geq 140/90$ mmHg sau medicație antihipertensivă
- glicemie pe stomacul gol $\geq 6,1$ mmol/l

Grupul III de tratament pentru adulți din Programul național de educație pentru colesterol din SUA (2001) solicită cel puțin trei dintre următoarele:

- obezitate centrală: circumferința taliei ≥ 102 cm sau 40 inci (bărbați), ≥ 88 cm sau 36 inci (femei)
- dislipidemie: TG $\geq 1,7$ mmol/l (150 mg/dl)
- dislipidemie: HDL-C < 40 mg/dl (bărbați), < 50 mg/dl (femei)
- tensiune arterială $\geq 130/85$ mm Hg sau tratament pentru hipertensiune arterială
- glicemie pe stomacul gol $\geq 6,1$ mmol/l (110 mg/dl)

În anumite exemple de realizare, sindromul metabolic este definit conform definiției consensului la nivel mondial a Federației Internaționale de Diabet pentru sindromul metabolic (2006).

În anumite exemple de realizare, sindromul metabolic este definit conform criteriilor Organizației Mondiale a Sănătății (1999).

În anumite exemple de realizare, sindromul metabolic este definit conform Grupului European pentru Studiul rezistenței la insulină (1999).

În anumite exemple de realizare, sindromul metabolic este definit conform Grupului III de tratament pentru adulți al Programului Național de Educație pentru Colesterol din SUA (2001).

Prin urmare, invenția include un al treilea aspect care se referă la o compoziție care cuprinde: glucomannan; caragenan; gumă xantan; și o sare de potasiu; în care glucomannanul este prezent într-o cantitate de la 30 până la 50% g/g în greutate din compoziție; iar caragenanul este prezent într-o cantitate de la 15 până la 25% g/g în greutate din compoziție; iar guma xantan este prezentă într-o cantitate de la 10 până la 25% g/g în greutate din compoziție; iar sarea de potasiu este prezentă într-o cantitate de la 10 până la 30% g/g în greutate din compoziție; pentru utilizarea în combaterea obezității, combaterea diabetului, scăderea colesterolului din sânge sau combaterea sindromului metabolic.

Preferințele pentru compoziția conform celui de al treilea și al patrulea aspect le includ pe cele descrise mai sus în legătură cu primul aspect al invenției. Astfel, se va aprecia că metoda conform celui de al patrulea aspect al invenției include administrarea compoziției conform primului aspect al invenției la un subiect. Este de preferat dacă glucomannanul este glucomannan de konjac, caragenanul este kappa-caragenan, iar sarea de potasiu este bicarbonat de potasiu. De asemenea, este de preferat ca și compoziția să conțină 40% g/g glucomannan; 24% g/g caragenan; 16% g/g gumă xantan; și 20% g/g sare de potasiu.

În anumite exemple de realizare, subiectul este un om, o primată, bovină, ovină, ecvină, porcină, aviară, rozătoare (cum ar fi șoarece sau șobolan), felină sau canină. De preferință, subiectul este un om.

Compoziția poate fi administrată înainte de masă (cum ar fi cu cel puțin aproximativ 120, 110, 100, 90, 80, 70, 60, 50, 40, 30, 20 sau 10 minute înainte de masă), în timpul unei mese (inclusiv ca parte a mesei), după o masă (cum ar fi cu cel puțin aproximativ 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 110 sau 120 de minute după masă) sau în orice moment între două mese. De preferință, compoziția se ia oricând înainte sau după masă.

De preferință, compoziția este administrată la subiect între 30 de minute și 60 de minute înainte de a lua o masă, de exemplu cu aproximativ 30 de minute, 40 de minute, 50 de minute sau 60 de minute înainte de a lua o masă.

Se va aprecia că compoziția poate fi administrată la subiect o dată pe zi, de două ori pe zi, de trei ori pe zi sau mai mult. De preferință, compoziția este administrată de trei ori pe zi, și cel mai preferabil, între 30 de minute și 60 de minute înainte de a lua masa.

Cantitățile de dozare adecvate pot conține o cantitate predeterminată de compoziție activă calculată pentru a produce efectul terapeutic dorit în asociere cu diluantul și/sau purtătorul și/sau excipientul necesar. O cantitate eficientă din punct de vedere terapeutic poate fi determinată de lucrătorul medical de specialitate în domeniu pe baza caracteristicilor pacientului, cum ar fi vârsta, greutatea, sexul, starea, complicațiile, alte boli, *etc.*, după cum este bine cunoscut în domeniu.

Într-un exemplu de realizare particular, compoziția este administrată sub forma unei capsule care conține 250 mg glucomannan (*de exemplu*, glucomannan de konjac), 150 mg caragenan (*de exemplu*, kappa-caragenan), 100 mg gumă xantan și 125 mg sare de potasiu (de exemplu, bicarbonat de potasiu). De preferință, două astfel de capsule sunt ingerate cu aproximativ 250 ml apă, înainte de masă, de exemplu între 30 de minute și 60 de minute înainte de masă, opțional de trei ori pe zi.

Într-un exemplu de realizare conform celui de al treilea sau al patrulea aspect al invenției, metoda sau compoziția pentru utilizare poate implica, de asemenea, unul sau mai mulți agenți terapeutici pentru subiect, cum ar fi agenți de modificare a absorbției; agenți de modificare a apetitului; agenți de modificare a metabolismului; agenți de scădere a colesterolului; sau orice combinație a acestora, așa cum este stabilit în descrierea precedentă.

Se apreciază că compoziția conform invenției va fi de obicei administrată separat de acel un agent terapeutic sau acei mai mulți agenți terapeutici. Într-un astfel de exemplu de realizare, compoziția și acel un agent terapeutic sau acei mai mulți agenți terapeutici suplimentari se pot administra secvențial, sau se pot administra substanțial simultan, fie pe căi distincte de administrare, fie pe aceeași cale de administrare (de exemplu, orală). Cu toate acestea, se apreciază că, în unele cazuri, o formulare combinată ar putea fi utilă. Astfel, în anumite exemple de realizare, compoziția, compoziția farmaceutică, a produsului alimentar sau a băuturii conform invenției poate cuprinde în plus acel un agent terapeutic sau acei mai mulți agenți terapeutici suplimentari.

Astfel, invenția include o compoziție conform primului aspect al invenției pentru utilizare în combaterea obezității, combaterea diabetului, scăderea colesterolului din sânge sau combaterea sindromului metabolic la un subiect, în care subiectului i se administrează unul sau mai mulți agenți terapeutici (cum ar fi un agent anti-obeziitate, un agent neutraceutic anti-obeziitate sau un supresor al apetitului, incluzând oricare sau mai multe dintre exemplele specifice enumerate mai sus).

EXEMPLE

Exemplu 1: Exemplu de compoziție conform invenției

1. Descrierea produsului

IQP-AK-102 este un produs sub formă de capsulă, care conține următoarele ingrediente active:

- a) 40% g/g glucomannan de konjac
- b) 24% g/g kappa-caragenan
- c) 16% g/g gumă xantan
- d) 20% g/g bicarbonat de potasiu

Compoziția își realizează acțiunea intenționată prin promovarea senzației de sațietate/plenitudine, care reduce ulterior senzația de foame și pofta de mâncare.

Cele patru ingrediente active din compoziție: glucomannan de konjac purificat, kappa-caragenan, gumă xantan și bicarbonat de potasiu acționează sinergic pentru a forma o structură de gel vâscoasă, groasă și nedigerabilă, fie în condiție de stomac acid, fie în condiție de intestin alcalin. Această structură fizică mărește distensia gastrică și întârzie golirea gastrică, inducând astfel senzația de sațietate sau plenitudine. Formarea matricei de gel vâscoase reține, de asemenea, nutrienții și alimentele, ceea ce conduce la un răspuns aplatizat și prelungit la glucoză după masă și astfel reduce senzația de foame și pofta de mâncare. Prin urmare, compoziția este indicată pentru tratamentul și prevenirea obezității și pentru gestionarea generală a greutateii.

2. Exemple de aplicații/utilizări

2.1 Indicații

Compoziția își realizează acțiunea intenționată prin promovarea senzației de sațietate/plenitudine, care reduce ulterior senzația de foame și pofta de mâncare. Compoziția este destinată pentru tratamentul și prevenirea obezității și pentru gestionarea generală a greutateii.

2.2 Dozaj recomandat

Fiecare capsulă de compoziție conține 250 mg de glucomannan de konjac purificat, 150 mg de kappa-caragenan, 100 mg de gumă xantan și 125 mg de bicarbonat de potasiu. Dozajul recomandat al compoziției este de două capsule pentru a fi ingerate cu un pahar plin de apă (aproximativ 250 ml), de la 30 de minute până la 60 de minute înainte de mesele principale (trei mese/zi).

Exemplu 2: Testul indicelui de umflare

Măsurarea indicelui de umflare se realizează într-un sistem *in vitro* care imită condiția gastrică *in vivo*, conform metodei modificate a indicelui de umflare din Farmacopeea Europeană (Ph Eur. 2.8.4). Condiția gastrică *in vitro* poate fi simulată prin utilizarea fluidului gastric simulat fără enzime, realizat prin dizolvarea a 2,0 g de NaCl în 7 ml de HCl concentrat urmată de diluarea cu apă distilată la 1000 ml (a se vedea USP).

Se adaugă un cilindru de măsurare (model de test) cu 1 ml de alcool absolut, 0,05 g de material de test și 25 ml de soluție de fluid gastric simulat. Modelul de test este agitat și incubat. Vor fi observate două straturi distincte, iar volumul stratului de gel a demonstrat capacitatea de umflare a materialului de test.

Indicele de umflare poate fi obținut prin volumul în mililitri ocupat de greutatea cunoscută a materialului de test, după incubare la temperatura camerei timp de patru (4) ore, adică:

Calculare indice de umflare (ml/g) = volum/greutate înregistrate ale probei, pentru trei modele de test

Capacitatea relativă de umflare (ca procent) poate fi obținută prin raportul dintre volumul de umflare al probei testate și compoziția, adică:

Calculare capacitate de umflare relativă = (volum de umflare a probei testate / volum de umflare a compoziției) x 100%, pentru cele trei modele de test.

Tabelul 1 prezintă datele indicelui de umflare a compoziției IQP-AK-102 în lichidul gastric simulat și lichidul intestinal simulat, respectiv care seamănă cu condițiile din stomac și intestin.

Tabelul 1

	Condiție de testare a materialului de test	Indice de umflare (ml/g)	Grad* *
IQP-AK-102	pH 1,2	> 120	> 80
	pH 6,8	> 250	> 150
** Grad=volumul de gel format/volumul materialului de test ~Volumul pulberii = masa materialului de test/densitatea în vrac a materialului de test			

Exemplul 3: Capacitatea de umflare relativă a compoziției cu titlu de exemplu conform invenției

Tabelul 2 prezintă volumul mediu de umflare (ml) pentru diferitele probe de test. O capacitate relativă de umflare (%) a fost prezentată în FIG. 1.

Tabelul 2

Probă de test	Volum mediu de umflare (ml)
25 mg glucomannan (G) + 25 mg KHCO ₃	1,25
15 mg kappa-caragenan (KC) + 25 mg KHCO ₃	2,67
10 mg gumă xantan (X) + 25 mg KHCO ₃	0,00
25 mg bicarbonat de potasiu (KHCO ₃)	0,00
IQP-AK-102 (25 mg G + 15 mg KC + 10 mg X + 25 mg KHCO ₃)	25,00

(56) Referințe bibliografice citate în raportul de documentare:

- WO-A1-2013/142482
- Jean-Marc Parry: "Konjac Glucomannan" In: "Food Stabilisers, Thickeners and Gelling Agents", 6 November 2009 (2009-11-06), Wiley-Blackwell, Oxford, UK, XP055254792, ISBN: 978-1-4051-3267-1 pages 198-217, DOI: 10.1002/9781444314724.ch11, page 208 - page 213
- US-A1- 2005 020 535
- US-A1- 2006 228 397

(57) Revendicări:

1. Compoziție care cuprinde:
glucomannan;
caragenan;
gumă xantan; și
o sare cationică monovalentă sau divalentă; în care glucomannanul este prezent într-o cantitate de la 30 până la 50% g/g în greutate din compoziție; iar caragenanul este prezent într-o cantitate de la 15 până la 25% g/g în greutate din compoziție; iar guma xantan este prezentă într-o cantitate de la 10 până la 25% g/g în greutate din compoziție; iar sarea cationică monovalentă sau divalentă este prezentă într-o cantitate de la 10 până la 30% g/g în greutate din compoziție.
2. Compoziție conform revendicării 1, în care glucomannanul este glucomannan de konjac.
3. Compoziție conform revendicării 1 sau 2, în care caragenanul este derivat dintr-o algă roșie.
4. Compoziție conform oricăreia dintre revendicările de la 1 până la 3, în care caragenanul este kappa-caragenan sau iota-caragenan.
5. Compoziție conform oricăreia dintre revendicările de la 1 până la 4, în care sarea cationică monovalentă sau divalentă este o sare de potasiu solubilă în apă.
6. Compoziție conform revendicării 5, în care sarea de potasiu este selectată din grupul constând din: bicarbonat de potasiu; clorură de potasiu; acetat de potasiu; fosfat de potasiu; și citrat de potasiu.
7. Compoziție conform oricăreia dintre revendicările de la 1 până la 6, care cuprinde: de la 220 până la 280 mg glucomannan; de la 140 până la 160 mg caragenan; de la 90 până la 110 mg gumă xantan; și de la 90 până la 160 mg sare cationică monovalentă sau divalentă.
8. Compoziție conform oricăreia dintre revendicările de la 1 până la 7, în care compoziția are un indice de umflare de cel puțin 120 ml/g într-o condiție de pH asemănătoare cu pH-ul unui stomac și/sau un indice de umflare de cel puțin 250 ml/g într-o condiție de pH asemănătoare cu pH-ul unui intestin.
9. Compoziție conform oricăreia dintre revendicările de la 1 până la 8, în care compoziția se umflă și/sau își mărește viscozitatea și/sau se gelifică într-o condiție de pH asemănătoare cu pH-ul unui stomac sau cu pH-ul unui intestin.
10. Compoziție conform oricăreia dintre revendicările de la 1 până la 9, în care compoziția cuprinde, de asemenea, un agent terapeutic, cum ar fi un agent de modificare a absorbției, un agent de modificare a apetitului, un agent de modificare a metabolismului, un agent de scădere a colesterolului sau orice combinație a acestora.
11. Compoziție conform oricăreia dintre revendicările de la 1 până la 10, pentru utilizare în medicină.
12. Compoziție farmaceutică care cuprinde o compoziție conform oricăreia dintre revendicările de la 1 până la 10 și un purtător și/sau excipient și/sau diluant acceptabil farmaceutic.
13. Compoziție conform oricăreia dintre revendicările de la 1 până la 10 pentru utilizare în combaterea obezității, combaterea diabetului, scăderea colesterolului din sânge sau combaterea sindromului metabolic.
14. Metodă neterapeutică de promovare a sațietății, reducere a apetitului, gestionare a greutateii sau gestionare a nivelului de glucoză din sânge, metoda cuprinzând administrarea la un subiect a unei compoziții conform oricăreia dintre revendicările de la 1 până la 9.

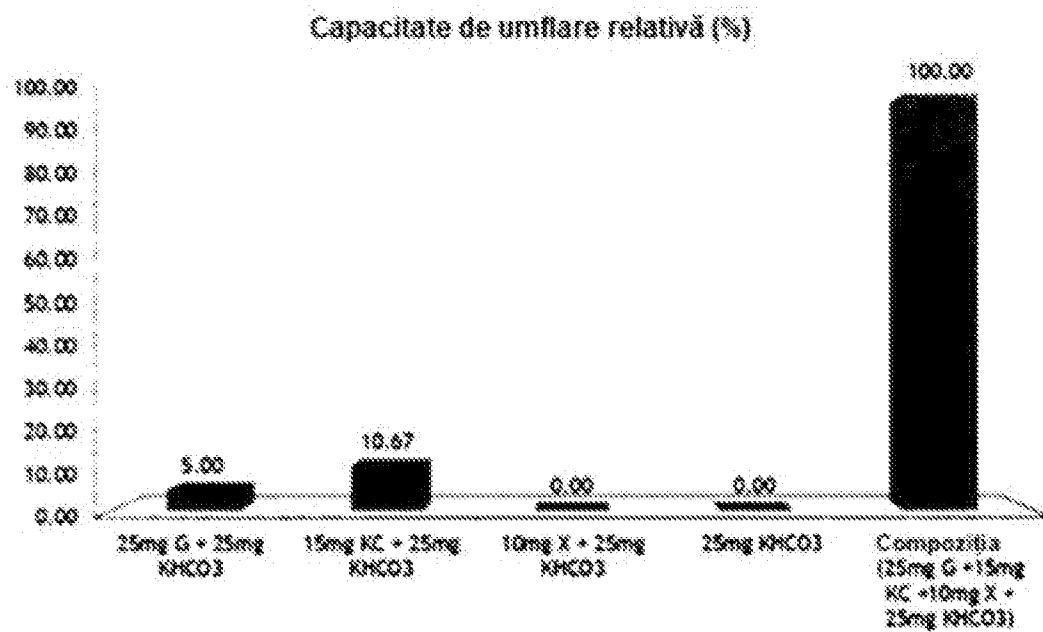


FIGURA 1