مدينة الملك عبدالعزيز
للعلوم والتقنية KACST

[19] المملكة العربية السعودية SA
مدينة الملك عبدالعزيز للعلوم والتقنية

[11] رقم البراءة: ٣٤٤٨
[45] تاريخ المنح: ١٤٣٥/٠٨/١٩ هـ
الموافـــق: ٢٠١٤/٠٦/١٧ م

[12] براءة اختراع

[72] اسم المخترع: فوتيني سامباليس، هينري هارلاند
[73] مالك البراءة: اكاستي فارما. انك
عنوانه: ٢٢٥برومينادي دو سينتروبوليس، سويت ٢١٠، لافال، كيو سي اتش ٧ تي ٠ بي ٣، كندا
جنسيته: كندية
[74] الوكيل: سليمان ابراهيم العمار

[21] رقم الطلب: ١١٠٣١٠٨١٣
[22] تاريخ الإيداع: ١٤٣١/١١/٢٢ هـ
الموافق: ٢٠١٠/١٠/٣٠ م

[30] بيانات الأسبقية:
US ٦١/٢٥٦,١٠٦ ٢٠٠٩/١٠/٢٩م
[51] التصنيف الدولي (IPC[8]):
A61K 031/215، A61K 031/661
[56] المراجع:
WO ٠٣٠١١٨٧٣ ٢٠٠٣/٠٢/١٣م
WO ٢٠٠٨١١٧٠٦٢ ٢٠٠٨/١٠/٠٢م

اسم الفاحص: عبدالمحسن بن صالح الجيد

[54] اسم الاختراع: تركيبات شحمية فوسفورية علاجية مركزة

Concentrated therapeutic phospholipid compositions

[57] الملخص: يتعلق الاختراع الحالي بتركيبات phospholipid علاجية مركزة، وطرق لعلاج أو الوقاية من الأمراض treating or preventing diseases المرتبطة بأمراض القلب والأوعية الدموية cardiovascular disease، ومتلازمة التمثيل الغذائي metabolic syndrome، والتهاب وأمراض الجهاز العظمي inflammation and dieases المرتبطة بها، وأمراض الأعصاب neurodevelopmental diseases، وأمراض الأعصاب، وتشمل هذه الطرق على إعطاء كمية فعالة من تركيبة phospholipid علاجية مركزة.

عدد عناصر الحماية (١٤)، عدد الاشكال(٣٥)

تركيبات شحمية فوسفورية علاجية مركزة

Concentrated therapeutic phospholipid compositions

الوصف الكامل

خلفية الاختراع:

يتعلق الاختراع بتركيبات علاجية مركزة. على نحو أكثر تحديداً، يتعلق الاختراع بتركيبات شحمية فوسفورية علاجية therapeutic phospholipid compositions مركزة مفيدة لمعالجة أمراض معينة أو الحيلولة دون الإصابة بها.

إن الصفات الوراثية المقرونة بنظام غذائي وحياتي أوروبي تجعل من الاضطرابات الأيضية القلبية cardiometabolic disorders /المتلازمة الأيضية (MetS) وباءً عالمياً آخذاً في الانتشار. تشير المتلازمة القلبية الأيضية إلى عنقود من عوامل الخطر القلبية الوعائية، منها تراكم الدهون في منطقة البطن central obesity ، وارتفاع ضغط الدم hypertension ، واعتلال احتمال glucose impaired glucose tolerance ، وفرط سكر الدم واختلال نسبة الدهون في الدم dyslipidemia hyperglycemia and dyslipidemia . ويعد اختلال نسبة الدهون في الدم dyslipidemia عامل خطر رئيسي يمكن تعديله ويؤدي إلى الإصابة بأمراض تصلبية عصيدية atherosclerotic والأمراض القلبية الوعائية المرتبطة بها (CVD) related cardiovascular diseases وهي القاتل الأول في الدولة.

المرض القلبي الوعائي cardiovascular disease cardiovascular disease :

يصيب المرض القلبي الوعائي cardiovascular disease cardiovascular disease شخصاً من بين كل ثلاثة أشخاص أمريكيين على مدار حياتهم، ويرجع إليه ثلث حالات الوفيات سنوياً تقريباً :

(Rosamond W, et al., Circulation, 115, e69–e171, (2007)). وتُعرف الأمراض القلبية الوعائية بأنها أمراض تؤثر على القلب أو الأوعية الدموية heart or blood vessels .

وتعد مركبات statins العلاج الأول للخاضعين المعرضين لخطورة الإصابة بـ CVD، وهي تركز أساساً على الانخفاض في كوليستيرول بروتين شحمي منخفض الكثافة low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C أو "الكوليستيرول الضار bad cholesterol ")، إلى مستويات مستهدفة منصوح بها. على الرغم من ذلك، لمركبات statins أدنى تأثير في زيادة كوليستيرول البروتين الشحمي مرتفع الكثافة (HDL C أو "الكوليستيرول المفيد")، والذي أصبح يعد الآن عامل خطر رئيسي للإصابة بمرض قلبي وعائي، وتكون خيارات المعالجة الهادفة إلى زيادة HDL-C محدودةً جداً وتتضمن Niaspan® (niacin حامل لعلامة تجارية) والذي يُعرف بأنه يسبب بيغ وأوردت المراجع أنه يسبب ظهور حالات شاذة لإنزيمات الكبد liver enzymes ، و®Tricor (مركبات fenofibrates حاملة لعلامة تجارية) تؤدي إلى زيادة بنحو ٤٠٪ في LDL C وزيادة كبيرة في إنزيمات الكبد liver enzymes ، وتغيرات بالدم hematological changes ، حصوات مرارية gall stones ، التهاب البنكرياس pancreatitis ، وكذلك اعتلال العضلات. وتؤدي بعض خيارات معالجة إلى خفض مستويات triglycerides في بلازما الدم، لكن لها تأثيراً ضئيلاً على HDL-C (Lovaza®)، كما أن هناك خيارات معالجة أخرى تؤدي إلى زيادة HDL-C، بيد أنها أقل فاعليةً على مستويات triglycerides . وقد حاول آخرون لزيادة HDL C (الكوليستيرول المفيد)، لكن دون جدوى. على سبيل المثال، يبدو أنه torcetrapib قادر على زيادة مستويات HDL، لكنه لا يؤثر على TGs وLDL. على الرغم من ذلك، يؤدي torcetrapib إلى الإصابة بارتفاع ضغط الدم hypertension الحاد وزيادة معدل الوفيات في المحاولات التي أجريت في المرحلة الثالثة. وعلى الرغم من التقدم المحرز في خفض الكوليستيرول الكلي، ما تزال تظهر حالات دهنية شاذة وكذلك تأثيرات جانبية سلبية حادة أخرى. تمثل المشكلات التي تنطوي عليها معالجة اختلال نسبة الدهون في الدم، والتي

تعد واحداً من عوامل الخطر الرئيسية الخمس لـ CVD، متطلبات طبية هامة لم يتم الوفاء بها حتى الآن. وعلى الرغم من أن معظم طرق المعالجة تستهدف فقط تخليق LDL-C داخلي المنشأ في الكبد، فإنه يلزم توفير معالجات أخرى أيضاً لخفض مستويات triglycerides ، مع زيادة HDL-C، وليس LDL-C.

٥ أمراض نمو وتنكس الأعصاب neurodevelopmental and neurodegenerative disease:

تؤثر أمراض/اضطرابات تطور وتنكس الأعصاب والاختلال العصبي (في نواقل عصبية neurotransmitters) على كثير من الأشخاص، ويُطلق عليها الاعتلال العصبي المزمن المتفاقم الذي يتميز بتضاؤل خلايا عصبية انتقائية ومتناسقة بصفة عامة في الأجهزة الحركية، أو الحسية، أو الإدراكية motor, sensory, or cognitive systems . ويكون اضطراب تنكس الأعصاب المتفاقم progressive neurodegenerative disorder ، ومرض الزهايمر Alzheimer's Disease ١٠ Alzheimer's disease (AD)، لا يمكن تغييره، ويتميز بتدهور إدراكي تدريجي، وبتغيرات سلوكية وشخصية، وهذه الأعراض ترتبط الأعراض بالتغيرات الكيميائية العصبية، الموت العصبي، وانهيار الروابط بين العصبية. وغالباً ما يكون فقدان الذاكرة قصيرة الأمد العلامة الأولى، متبوعةً بقصور إدراكي ينطوي على عدة وظائف. وتتسم المراحل المبكرة لـ AD والاعتلال الإدراكي الخفيف بصور ١٥ أخف من فقدان الذاكرة أو الاعتلال الإدراكي الذي ربما يسبق بدء الخرف dementia وAD. وهناك أهمية قصوى للحيلولة دون مزيد من الهبوط الإدراكي في الخاضعين الذين يعانون من حالات أولية ممكنة، إذ إن عكوسية AD غير ممكنة. يقدر حالياً عدد المصابين بمرض الزهايمر Alzheimer's Disease Alzheimer's disease (AD) في الولايات المتحدة بنحو ٥,١ مليون شخص (Alzheimer's Association, 2007) ويُتوقع أن يصل هذا الرقم إلى ١٣,٢ مليوناً بحلول ٢٠٥٠ ٢٠ (Hebert et al., 2003). ويعد مرض الزهايمر Alzheimer's Disease السبب السابع الذي يودي

بالوفاة في الولايات المتحدة US لدى الأشخاص من كافة الأعمار والخامس لدى الأشخاص في سن ٦٥ أو أكبر (Nwational Center for Health Statistics, 2004). وفي كندا، هناك ٢٨٠٠٠٠ شخص تتجاوز أعمارهم ٦٥ تمت إصابته بـ AD، ويُتوقع أن يصاب به ما يربو على ٧٥٠٠٠٠ بحلول ٢٠٣١ (Alzheimer Society of Canada, 2006). ويقدر أن ١٠٪ من بين جميع سكان أمريكا الشمالية فوق سن السبعين مصابون بـ AD في المرحلة المبكرة أو الاعتلال الإدراكي الخفيف. يتسم مرض الزهايمر Alzheimer's Disease بسمتي مخ مرضيتين أساسيتين: حبائك عصبية ليفية داخل الخلايا يكونها بروتين غير طبيعي τ (tau)؛ ولويحات خارج الخلايا ملتهبة العصب تكونها ببتيدات بيتا نشوانية (Aβ) (Kuo et al., 1996). ويكون الإنتاج المفرط لـ Aβ42 مستحثاً وراثياً، بيد أن عوامل الخطر يلزم أن تتسم بـ AD عرضي تماماً (Grant et al., 2002). من بين عوامل الخطر هذه، يعد حمض الدوكساهكسانويك المنخفض docosahexaenoic acid (DHA) عامل الخطر الغذائي الأهم لـ AD (Morris et al., 2005)، فأسباب تأثيرات DHA على التعلم والذاكرة والارتباط بـ AD غير واضحة، بيد أنها قد تكون ناتجةً عن فقدانه في الوصلات العصبية (Montine et al., 2004)، والتي تكون غنيةً بـ DHA (Salem et al., 2001)، والذي يكون ذا أهمية خاصة في الانتقال التالي للوصلات العصبية وحماية الأعصاب (Bazan, 2003). وقد أوضحت الدراسات التي أجريت على نماذج حيوانية على نحو متماثل أن محتوى حمض n-٣ الدهني بالمخ يعتمد اعتماداً كبيراً على الأغذية المتناوَلة والعمر (Favrere et al., 2000; Youdim et al., 2000; Calon & Cole, 2007). على الرغم من ذلك، تذكر بعض التقارير أن تركيزات DHA الأعلى لها تأثيرات ضارة في مرضى الأعصاب.

أحماض أوميجا ٣ الدهنية omega 3 fatty acids والالتهاب Omega-3 Fatty Acids and

:Inflammation

وقد أوضحت العديد من الدراسات التي أجريت على حيوانات أن زيادة إدخال DHA تؤدي إلى زيادة مستويات acetycholine الحصينية ومشتقاتها، أي جزيئ neuroprotectin DI ، الذي يؤدي إلى خفض موت الخلايا (Aid et al, 2005; Lukiw et al., 2005). وقد أوضحت دراسة أجريت على فئران هرِمة أن إدخال DHA يؤدي إلى تحسن الذاكرة (Lim et al. 2001). في نموذج فأري آخر لمرض الزهايمر Alzheimer's Disease ، قد أظهر انخفاض DHA الغذائي إلى فقدان البروتينات التالية للوصلات العصبية المرتبط بزيادة الأكسدة oxidation ، التي توجد في الزوائد المتغصنة. على الرغم من ذلك، عند إدخال DHA لدى مجموعة فئران بها كمية محدودة من DHA، فإنها أظهرت علامات تشير إلى إدخال DHA قد أدى إلى وقايتها من الأمراض المتغصنة، مما يعني أن DHA مفيد في منع الاعتلال الإدراكي في مرض الزهايمر Alzheimer's Disease (Calon et al., 2004).

وقد أوضحت عدة دراسات وبائية تأثيراً وقائياً مرتبطاً بزيادة تناول الأسماك (مصدر مباشر أحماض أوميجا ٣ الدهنية omega 3 fatty acids) ضد الخرف dementia والهبوط الناتج عن الاعتلال الإدراكي cognitive impairment decline (Kalmijin et al. 1997، و Barberger-Gateau et al. 2002؛ Morris et al 2003). وحديثاً، فقد أثبتت دراسة أساسية عشوائية مزدوجة التعمية مُتحكم فيها بعلاج إرضائي أن ١,٦ جرام DHA و٠,٧ EPA قد يكونان مفيدين في تقليل خطورة AD (Freund-Levi et al, 2006).

بالإضافة إلى ذلك، هناك أدلة متزايدة على أن إكمال الأغذية بأحماض أوميجا ٣ الدهنية omega 3 fatty acids .

قد يكون مفيداً في حالات نفسية مختلفة، مثل المزاج، اكتئاب والخرف dementia (Bourre et al., 2005؛ Peet and Stokes, 2005؛ Stoll et al., 1999).

وقد دُرست تأثيرات أحماض أوميجا ٣ الدهنية omega 3 fatty acids المضادة للالتهاب على نطاق كبير، وكان لها نتائج إيجابية في العديد من الأمراض الالتهابية المزمنة. ويُعرف بروتين سي التفاعلي C-reactive protein (CRP) بأنه بروتين يتزايد بصورة مفاجئة أثناء العمليات الالتهابية ويعد عامةً مؤشراً على الالتهاب. ويرتبط إدخال أكبر لحمض أوميجا-٣ دهني عديد غير مشبع بتكافؤ أقل لمستويات CRP المرتفعة. وتشير النماذج الحيوانية لالتهاب القولون colonic inflammation أن زيت السمك، وهو مصدر طبيعي لأحماض أوميجا ٣ الدهنية ، يقلل من تلف القولون والتهابه، وقد ثبت أن إضافة زيت السمك في خاضعين لديهم IBD تؤدي إلى تعديل مستويات العوامل الالتهابية الوسيطة وقد تكون مفيدةً لحث وثبات تسكين التهاب القولون colonic inflammation التقرحي. في معالجة RA وحالات التهابية أخرى، هناك تأثيرات جانبية تحد من استخدام NSAIDs، مثل مركبات salicylates, ibuprofen and naproxen . وقد أظهرت تجربة إكلينيكية أن ٣٩ بالمئة من الخاضعين الذين لديهم RA مضاف إليه زيت كبد القد غير قادرين على خفض احتياجهم اليومي إلى NSAID بنسبة تتجاوز ٣٠ بالمئة. وقد استُخدمت أحماض أوميجا ٣ الدهنية omega 3 fatty acids لتقليل خطورة الموت المفاجئ الناجم عن عدم انتظام ضربات القلب cardiac arrhythmias .

علاوةً على ذلك، ثبت أن أحماض أوميجا ٣ الدهنية omega 3 fatty acids تحسن من الحساسية للأنسولين وتحمل glucose في الأشخاص الذين لديهم مستويات سكر عادية وفي الأشخاص الذين يعانون من السمنة، وقد ثبت أنها تحسين أيضاً من مقاومة الأنسولين insulin resistance في الخاضعين الذين يعانون أو لا يعانون من السمنة والذين يتبعون نمطاً ظاهرياً التهابياً. وقد ثبت أن

تأيض الشحوم، وglucose والأنسولين يتحسن لدى الخاضعين مفرطي الوزن المصابين بارتفاع ضغط الدم hypertension ، وذلك من خلال معالجتهم بأحماض أوميجا ٣ الدهنية omega 3 fatty acids .

يمكن الحصول على أحماض أوميجا ٣ الدهنية من كائنات حية بحرية، مثل الحبار، السمك، الكريل، إلخ. وتباع كمكملات غذائية. على الرغم من ذلك، فإن امتصاص أحماض أوميجا ٣ الدهنية بواسطة الجسم ليس فعالاً وتحتوي هذه الزيوت الخام على مواد أخرى مثل مركبات triglycerides والكوليستيرول والمعروف عنها أن لها تأثيرات ضارة، مثل زيادة LDL-C. وقد طوّرت بعض زيوت السمك كإسترات إيثيل لحمض OM3 ذات استخدامات صيدلانية، ويباع حالياً أحد إسترات إيثيل لحمض OM3 هذه تحت المسمى التجاري Lovaza®، وقد أوضحت الدراسات أن Lovaza® يمكنه أن يقلل من مستويات triglycerides في مستويات بلازما الدم في مرضى، بيد أن له تأثيراً يكاد لا يُذكر على زيادة الكوليستيرول المفيد (HDL-C). ويُعد AMR101 صورة إستر إيثيل أخرى من إسترات إيثيل لحمض OM3 بناءً على EPA به كمية ضئيلة جداً أو ليس به مطلقاً DHA الخاضع حالياً للتجارب الإكلينيكية. ويبدو أيضاً أن AMR101 يقلل من مستويات triglycerides التي لها تأثير يكاد لا يُذكر على زيادة HDL-C.

وقد كشفت البراءة الأمريكية ٢٠٠٤/٠٢٣٤٥٨٧ عن تركيبة شحمية فوسفورية أحماض OM3 الدهنية. وتتضمن هذه التركيبة الشحمية الفوسفورية أحماض OM3 دهنية تمت أسترتها esterified إلى الشحم الفوسفوري. وقد ذكرت التقارير أن هذه التركيبة الشحمية الفوسفورية تكون عند تركيز به حوالي ٤٠٪ شحوم فوسفورية phospholipids (وزن/وزن تركيبة) وتحتوي على تركيزات مرتفعة من مركبات triglycerides (حوالي ٤٥٪) وأحماض دهنية حرة (حوالي ١٥٪). عند اختبار هذه التركيبة على خاضعين، فإنها قد أظهرت تأثيراً ضئيلاً جداً على خفض مستويات triglycerides

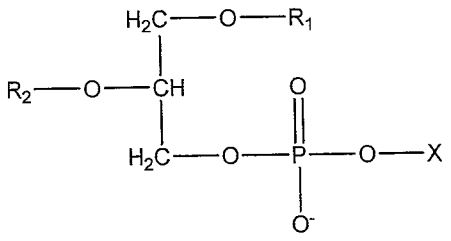
في بلازما الدم (انخفاض يقل عن ١١٪) وترفع مستويات HDL-C في بلازما الدم.

وقد كشف الطلب الدولي ٢٣٥٤٦/٢٠٠٠ عن تركيبات زيوت بحرية marine oil تشتمل على أحماض دهنية حرة وشحوم، بما في ذلك أحماض OM3 الدهنية والشحوم الفوسفورية phospholipids ، بيد أن التركيبات لا تشتمل على أحماض OM3 دهنية تمت أسترتها esterified إلى diglycerol phosphate وتشتمل على تركيزات مرتفعة جداً من مركبات triglycerides والأحماض الدهنية الحرة، ولهذه الأسباب فإن هذه التركيبات لا يُتوقع لها أن تقلل من مستويات triglycerides حتى إلى مستوى التركيبة المكشوف عنها في البراءة الأمريكية ٢٠٠٤/٠٢٣٤٥٨٧ الموصوفة أعلاه.

لذا، فإنه يلزم توفير صور جديدة من أحماض أوميجا ٣ الدهنية omega 3 fatty acids تكون مفيدةً لمعالجة مرض ما أو منع الإصابة به. وقد وُصفت في هذه الوثيقة تركيبات شحمية فوسفورية علاجية therapeutic phospholipid compositions مركزة جديدة، وكذلك تركيبات صيدلانية تشتمل عليها، وطرق لاستخدامها.

الوصف العام للاختراع:

وفقاً لذلك، في أحد الجوانب وُصفت تركيبات شحمية فوسفورية مركزة، حيث تشتمل التركيبات على مركبات لها الصيغة I:



(I)

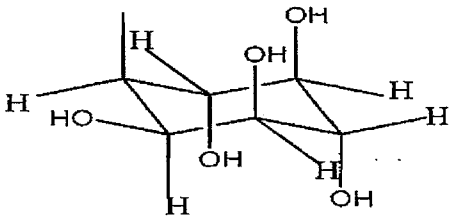
حيث لكل مركب بالصيغة I في التركيبات

تُنتقى كل R_1 على حدة من hydrogen أو أي حمض دهني fatty acid ؛

تُنتقى كل R_2 على حدة من hydrogen أو أي حمض دهني ؛

حيث تكون واحدة على الأقل من R_1 وR_2 في كل مركب بالصيغة I حمضاً دهنياً؛ و

تُنتقى كل X على حدة من $-CH_2CH_2NH_3$، $-CH_2CH_2N(CH_3)_3$ أو



حيث يتراوح تركيز إجمالي كمية مركبات الصيغة I في التركيبة من ٤٥٪ (وزن/وزن) إلى حوالي ٩٩٪ (وزن/وزن).

في بعض النماذج، تكون مركبات الصيغة I في التركيبة الشحمية الفوسفورية العلاجية المركزة concentrated therapeutic phospholipid composition بتركيز يتراوح من حوالي ٤٥٪ (وزن/وزن (شحوم فوسفورية phospholipids /التركيبة الكلية)) إلى ما يصل إلى ٧٠٪ (وزن/وزن (شحوم فوسفورية /التركيبة الكلية)). في نماذج إضافية أيضاً، تكون مركبات الصيغة I في التركيبة الشحمية الفوسفورية العلاجية المركزة بتركيز يتراوح من حوالي ٥٠٪ (وزن/وزن (شحوم فوسفورية /التركيبة الكلية)) إلى ما يصل إلى ٧٠٪ (وزن/وزن (شحوم فوسفورية /التركيبة الكلية)).

في نماذج أخرى، تكون مركبات الصيغة I في التركيبة الشحمية الفوسفورية العلاجية المركزة concentrated therapeutic phospholipid composition بتركيز يتراوح من حوالي ٦٠٪ (وزن/ زن

(شحم فوسفوري /التركيبة الكلية)) إلى ما يصل إلى ٧٠٪ (وزن/وزن (شحوم فوسفورية phospholipids /التركيبة الكلية)). في نماذج أخرى أيضاً، تكون مركبات الصيغة I في التركيبة الشحمية الفوسفورية العلاجية المركزة بتركيز يبلغ حوالي ٦٦٪ (وزن/وزن (شحوم فوسفورية /التركيبة الكلية)).

في نماذج أخرى، تكون مركبات الصيغة I في التركيبة الشحمية الفوسفورية العلاجية المركزة يتراوح يتجاوز ٧٠٪ (وزن/وزن (شحوم فوسفورية /التركيبة الكلية)) إلى حوالي ٩٩٪ (وزن/وزن (شحوم فوسفورية /التركيبة الكلية)). في نماذج أخرى أيضاً، تكون مركبات الصيغة I في التركيبة الشحمية الفوسفورية العلاجية المركزة composition بتركيز يتراوح من حوالي ٨٠٪ (وزن/وزن (شحوم فوسفورية / التركيبة الكلية)) إلى حوالي ٩٨٪ (وزن/وزن (شحوم فوسفورية phospholipids /التركيبة الكلية)). في نماذج أخرى أيضاً، تكون مركبات الصيغة I في التركيبة الشحمية الفوسفورية العلاجية المركزة composition بتركيز يتراوح من حوالي ٨٥٪ (وزن/وزن (شحوم فوسفورية / التركيبة الكلية)) إلى حوالي ٩٥٪ (وزن/وزن (شحوم فوسفورية / التركيبة الكلية)). في نماذج إضافية، تكون مركبات الصيغة I في التركيبة الشحمية الفوسفورية العلاجية المركزة بتركيز يبلغ حوالي ٩٠٪ (وزن/وزن (شحوم فوسفورية /التركيبة الكلية)).

في بعض النماذج، تكون R_1 حمضاً دهنياً أحادي التشبع. في نماذج أخرى، تكون R_1 حمضاً دهنياً عديد التشبع. في بعض النماذج، تكون R_2 حمضاً دهنياً أحادي التشبع. في نماذج أخرى، تكون R_2 حمضاً دهنياً عديد التشبع. في نماذج أخرى، يكون الحمض الدهني عديد التشبع عبارةً عن حمض أوميجا ٣ دهني omega 3 fatty acid . في نماذج أخرى أيضاً، تُنتقى كل من R_1 وR_2 على حدة من حمض أوميجا ٣ دهني. عندما تكون واحدة على الأقل من R_1 وR_2 عبارةً عن حمض أوميجا ٣ دهني ، فإن التركيبة الشحمية الفوسفورية العلاجية المركزة concentrated

therapeutic phospholipid composition المشتملة على مركبات بالصيغة I يُطلق عليها .OM3:PL

في نماذج أخرى، تكون R_1 عبارةً عن docosahexaenoic acid (DHA) . في نماذج أخرى، تكون R_2 حمضاً دهنياً أحادي التشبع وتكون R_1 عبارةً عن DHA. في نماذج أخرى، تكون R_2 حمضاً دهنياً عديد التشبع وتكون R_1 عبارةً عن DHA. في نماذج أخرى، تكون R_2 عبارةً عن حمض أوميجا ٣ دهني omega 3 fatty acid وتكون R_1 عبارةً عن DHA. في نماذج إضافية أيضاً، تكون R_2 عبارةً عن PA وتكون R_1 عبارةً عن DHA. في نماذج إضافية أيضاً، تكون R_2 عبارةً عن DHA وتكون R_1 عبارةً عن DHA.

في نماذج أخرى، تكون R_1 عبارةً عن eicosapentaenoic acid (EPA). في نماذج أخرى، تكون R_2 حمضاً دهنياً أحادي التشبع وتكون R_1 عبارةً عن PA. في نماذج أخرى، تكون R_2 حمضاً دهنياً عديد التشبع وتكون R_1 عبارةً عن PA. في نماذج أخرى، تكون R_2 عبارةً عن حمض أوميجا ٣ دهني وتكون R_1 عبارةً عن PA. في نماذج إضافية أيضاً، تكون R_2 عبارةً عن DHA وتكون R_1 عبارةً عن PA. في نماذج إضافية أيضاً، تكون R_2 عبارةً عن PA وتكون R_1 عبارةً عن PA. في نموذج آخر، تكون R_2 عبارةً عن DHA. في نماذج أخرى، تكون R_1 حمضاً دهنياً أحادي التشبع وتكون R_2 عبارةً عن DHA. في نماذج أخرى، تكون R_1 حمضاً دهنياً عديد التشبع وتكون R_2 عبارةً عن DHA. في نماذج أخرى، تكون R_1 عبارةً عن حمض أوميجا ٣ دهني وتكون R_2 عبارةً عن DHA.

في نماذج أخرى، تكون R_2 عبارةً عن PA. في نماذج أخرى، تكون R_1 حمضاً دهنياً أحادي التشبع وتكون R_2 عبارةً عن PA. في نماذج أخرى، تكون R_1 حمضاً دهنياً عديد التشبع وتكون R_2 عبارةً عن PA. في نماذج أخرى، تكون R_1 عبارةً عن حمض أوميجا ٣ دهني omega 3 fatty acid

وتكون R_2 عبارةً عن PA.

في بعض النماذج، تتضمن مركبات الصيغة I في التركيبة الشحمية الفوسفورية العلاجية المركزة concentrated therapeutic phospholipid composition أساساً DHA في الموضع R_2 بالصيغة I. في نماذج أخرى، هناك DHA أكثر في مركبات الصيغة I في التركيبة الشحمية الفوسفورية العلاجية المركزة من PA. في بعض النماذج، تتضمن مركبات الصيغة I في التركيبة الشحمية الفوسفورية العلاجية المركزة أكثر من ٦٠٪ DHA. في نماذج أخرى، تتضمن مركبات الصيغة I في التركيبة الشحمية الفوسفورية العلاجية المركزة أكثر من ٧٠٪ DHA. في نماذج أخرى، تتضمن مركبات الصيغة I في التركيبة الشحمية الفوسفورية العلاجية المركزة أكثر من ٨٠٪ DHA. في نماذج أخرى، تتضمن مركبات الصيغة I في التركيبة الشحمية الفوسفورية العلاجية المركزة أكثر من ٩٠٪ DHA. في نماذج أخرى، تتضمن مركبات الصيغة I في التركيبة الشحمية الفوسفورية العلاجية المركزة أكثر من ٩٥٪ DHA.

في بعض النماذج، هناك أحماض دهنية حرة في التركيبة الشحمية الفوسفورية العلاجية المركزة، بالإضافة إلى الأحماض الدهنية التي تمت أسترتها esterified إلى phosphate . في نماذج أخرى، ليس هناك أحماض دهنية حرة إلى حد كبير (يعبر عنها بأنها تكون ٠٪ أحماض دهنية حرة free fatty acids (أو FFA)) في التركيبة الشحمية الفوسفورية العلاجية المركزة.

في نماذج أخرى، تتراوح نسبة إجمالي كمية DHA إلى EPA في التركيبة الشحمية الفوسفورية العلاجية المركزة concentrated therapeutic phospholipid composition من حوالي ١:١ إلى ٠,١:١. في بعض النماذج، تتراوح النسبة من حوالي ٠,٧:١ إلى حوالي ٠,٣:١. في نماذج أخرى، تبلغ النسبة حوالي ٠,٥:١.

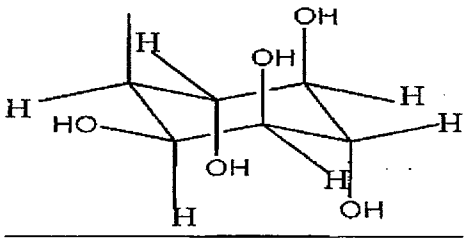
في بعض النماذج، تتراوح نسبة إجمالي كمية EPA إلى DHA في مركبات الصيغة I في التركيبة الشحمية الفوسفورية العلاجية المركزة concentrated therapeutic phospholipid composition من حوالي ١:١ و١:٠,١. في بعض النماذج، تتراوح النسبة من حوالي ١:٠,٧ إلى حوالي ١:٠,٣. في نماذج أخرى، تبلغ النسبة حوالي ١:٠,٥.

في بعض النماذج، يتراوح إجمالي كمية أحماض OM3 الدهنية في التركيبة الشحمية الفوسفورية العلاجية المركزة من حوالي ٢٠٪ إلى حوالي ٥٠٪. في نماذج أخرى، يتراوح إجمالي كمية أحماض OM3 الدهنية في التركيبة الشحمية الفوسفورية العلاجية المركزة من حوالي ٣٠٪ إلى حوالي ٤٥٪. في نماذج أخرى، يبلغ إجمالي كمية أحماض OM3 الدهنية في التركيبة الشحمية الفوسفورية العلاجية المركزة حوالي ٤٠٪.

في بعض النماذج، يتراوح إجمالي كمية DHA في التركيبة الشحمية الفوسفورية العلاجية المركزة من حوالي ٥٪ و٢٠٪. في بعض النماذج، يتراوح إجمالي كمية DHA في التركيبة الشحمية الفوسفورية العلاجية المركزة من حوالي ١٠٪ و١٥٪. في بعض النماذج، يبلغ إجمالي كمية DHA في التركيبة الشحمية الفوسفورية العلاجية المركزة حوالي ١٤٪.

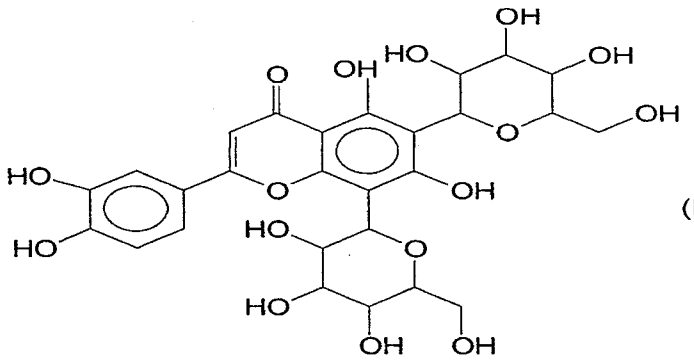
في بعض النماذج، يتراوح إجمالي كمية EPA في التركيبة الشحمية الفوسفورية العلاجية المركزة من حوالي ١٠٪ إلى ٣٠٪. في بعض النماذج، يتراوح إجمالي كمية DHA في التركيبة الشحمية الفوسفورية العلاجية المركزة من حوالي ١٥٪ إلى ٢٥٪. في بعض النماذج، يبلغ إجمالي كمية EPA في التركيبة الشحمية الفوسفورية العلاجية المركزة حوالي ٢٢٪.

في بعض النماذج، تكون X عبارةً عن $-CH_2CH_2NH_3$. في نماذج أخرى، تكون X عبارةً عن - $CH_2CH_2N(CH_3)_3$. في بعض النماذج، تكون X عبارةً عن :



في بعض النماذج، تشتمل التركيبة الشحمية الفوسفورية العلاجية المركزة أساساً على $CH_2CH_2N(CH_3)_3$ يحتوي على شحوم فوسفورية phospholipids (يُطلق عليها أيضاً phosphoyidyl N trimethylethanolamine).

في نماذج أخرى، تشتمل التركيبة الشحمية الفوسفورية العلاجية المركزة أيضاً على مضاد أكسدة. في بعض النماذج، يكون مضاد الأكسدة antioxidant عبارةً عن carotenoid . في نماذج أخرى، يكون carotenoid عبارةً عن فيتامين A مساعد. في نماذج أخرى، يكون مضاد الأكسدة antioxidant عبارةً عن flavonoid . في نماذج أخرى، يُنتقى flavonoid من naringin, naringenin, hesperetin/kaempferol, rutin, luteolin, neohesperidin, quecertin. في نماذج أخرى، يكون flavonoid عبارةً عن :



(II)

في بعض النماذج، يتراوح تركيز flavonoid من حوالي ١ مجم/كجم (وزن/وزن من التركيبة) إلى حوالي ٢٠ مجم/كجم (وزن/وزن من التركيبة). في نماذج أخرى، يتجاوز تركيز flavonoid حوالي

١٠ مجم/كجم (وزن/وزن من التركيبة).

في نماذج إضافية، يتجاوز تركيز astaxanthin بالتركيبة الشحمية الفوسفورية العلاجية المركزة concentrated therapeutic phospholipid composition ٢٠٠٠ مجم/كجم (وزن/وزن من التركيبة). في نماذج أخرى أيضاً، يتراوح تركيز astaxanthin من حوالي ٢٠٠٠ مجم/كجم (وزن/وزن من التركيبة) إلى حوالي ٥٥٠٠ مجم/كجم (وزن/وزن من التركيبة).

في بعض النماذج، يقل تركيز الحمض الدهني الحر بالتركيبة الشحمية الفوسفورية العلاجية المركزة عن حوالي ٢٢٪ (وزن/وزن من التركيبة). في بعض النماذج، يقل تركيز الحمض الدهني الحر بالتركيبة الشحمية الفوسفورية العلاجية المركزة عن حوالي ١٥٪ (وزن/وزن من التركيبة). في بعض النماذج، يقل تركيز الحمض الدهني الحر بالتركيبة الشحمية الفوسفورية العلاجية المركزة عن حوالي ١٠٪ (وزن/وزن من التركيبة). في بعض النماذج، يقل تركيز الحمض الدهني الحر بالتركيبة الشحمية الفوسفورية العلاجية المركزة عن حوالي ٥٪ (وزن/وزن من التركيبة). في بعض النماذج، يبلغ تركيز الحمض الدهني الحر بالتركيبة الشحمية الفوسفورية العلاجية المركزة حوالي ١٪ (وزن/وزن من التركيبة). في بعض النماذج، يقل تركيز الحمض الدهني الحر بالتركيبة الشحمية الفوسفورية العلاجية المركزة عن ١٪ (وزن/وزن من التركيبة).

في بعض النماذج، يبلغ تركيز الحمض الدهني الحر بالتركيبة الشحمية الفوسفورية العلاجية المركزة ٠٪ (وزن/وزن من التركيبة).

في بعض النماذج، يتراوح تركيز الحمض الدهني الحر بالتركيبة الشحمية الفوسفورية العلاجية المركزة من حوالي ١٪ (وزن/وزن) إلى حوالي ٢٠٪ (وزن/وزن). في بعض النماذج، يتراوح تركيز الحمض الدهني الحر بالتركيبة الشحمية الفوسفورية العلاجية المركزة من حوالي ٥٪ (وزن/وزن)

إلى حوالي ١٧٪ (وزن/وزن). في بعض النماذج، يتراوح تركيز الحمض الدهني الحر بالتركيبة الشحمية الفوسفورية العلاجية المركزة من حوالي ١٠٪ (وزن/وزن) إلى حوالي ١٥٪ (وزن/وزن). في بعض النماذج، يتراوح تركيز triglycerides بالتركيبة الشحمية الفوسفورية العلاجية المركزة من حوالي ٠٪ (وزن/وزن) إلى حوالي ٣٠٪ (وزن/وزن). في نماذج أخرى، يتراوح تركيز triglycerides بالتركيبة الشحمية الفوسفورية العلاجية المركزة من حوالي ٥٪ إلى حوالي ٢٠٪. في نماذج إضافية أيضاً، يتراوح تركيز triglycerides بالتركيبة الشحمية الفوسفورية العلاجية المركزة من حوالي ١٠٪ إلى حوالي ١٥٪.

في بعض النماذج، يقل تركيز triglycerides بالتركيبة الشحمية الفوسفورية العلاجية المركزة عن حوالي ١٥٪. في بعض النماذج، يقل تركيز triglycerides بالتركيبة الشحمية الفوسفورية العلاجية المركزة عن حوالي ١٠٪. في بعض النماذج، يقل تركيز triglycerides بالتركيبة الشحمية الفوسفورية العلاجية المركزة عن حوالي ٥٪. في بعض النماذج، يبلغ تركيز triglycerides بالتركيبة الشحمية الفوسفورية العلاجية المركزة حوالي ١٪. في بعض النماذج، يقل تركيز triglycerides بالتركيبة الشحمية الفوسفورية العلاجية المركزة عن ١٪. في بعض النماذج، يبلغ تركيز triglycerides بالتركيبة الشحمية الفوسفورية العلاجية المركزة حوالي ٠٪.

في نماذج أخرى، تشتمل التركيبة الشحمية الفوسفورية العلاجية المركزة concentrated therapeutic phospholipid composition ٥٠٪ على الأقل مركبات بالصيغة I (وزن/وزن)، حيث يكون ١٥٪ على الأقل من محتوى الحمض الدهني عبارةً عن PA، ويكون ٩٪ على الأقل من محتوى الحمض الدهني عبارةً عن DHA، و٠,١٪ على الأقل astaxanthin (وزن/وزن). في نماذج أخرى، تشتمل التركيبة الشحمية الفوسفورية العلاجية المركزة على مركبات بالصيغة I (وزن/وزن) بنسبة ٦٦٪ على الأقل، حيث يكون ٢٠٪ على الأقل من محتوى الحمض الدهني عبارةً عن EPA، ويكون ١٢٪ على

الأقل من محتوى الحمض الدهني عبارةً عن DHA، و٠,٤٪ على الأقل astaxanthin (وزن/وزن). في نماذج أخرى، تشتمل التركيبة الشحمية الفوسفورية العلاجية المركزة ٩٠٪ على الأقل مركبات بالصيغة I (وزن/وزن)، ويكون ٢٢٪ على الأقل من محتوى الحمض الدهني عبارةً عن EPA، ويكون ١٢٪ على الأقل من محتوى الحمض الدهني عبارةً عن DHA، و٠,٤٪ astaxanthin (وزن/وزن).

في نماذج أخرى، تشتمل التركيبة الشحمية الفوسفورية العلاجية المركزة على ٥٠٪ على الأقل مركبات بالصيغة I (وزن/وزن تركيبة)، حيث يكون ١٥٪ على الأقل من محتوى الحمض الدهني عبارةً عن PA، ويكون ٩٪ على الأقل من محتوى الحمض الدهني عبارةً عن DHA. في نماذج أخرى، تشتمل التركيبة الشحمية الفوسفورية العلاجية المركزة على ٦٦٪ على الأقل مركبات بالصيغة I (وزن/وزن)، حيث يكون ٢٠٪ على الأقل من محتوى الحمض الدهني عبارةً عن EPA، ويكون ١٢٪ على الأقل من محتوى الحمض الدهني عبارةً عن DHA. في نماذج أخرى، تشتمل التركيبة الشحمية الفوسفورية العلاجية المركزة على مركبات بالصيغة I (وزن/وزن) بنسبة تتجاوز ٧٠٪، حيث يكون ٢٢٪ على الأقل من محتوى الحمض الدهني عبارةً عن EPA، ويكون ١٢٪ على الأقل من محتوى الحمض الدهني عبارةً عن DHA. في نماذج أخرى، تشتمل التركيبة الشحمية الفوسفورية العلاجية المركزة على مركبات بالصيغة I(وزن/وزن) بنسبة تتجاوز ٩٠٪، حيث يكون ٢٢٪ على الأقل من محتوى الحمض الدهني عبارةً عن EPA، ويكون ١٢٪ على الأقل من محتوى الحمض الدهني عبارةً عن DHA.

في أحد الجوانب، وُصفت تركيبة شحمية فوسفورية علاجية therapeutic phospholipid compositions مركزة تشتمل على مركبات بالصيغة بتركيز يبلغ حوالي ٦٦٪ (وزن/وزن (شحوم فوسفورية phospholipids /التركيبة الكلية) وتركيز حمض دهني حر (FFA) يقل عن ٦٪ (وزن/وزن FFA/التركيبة الكلية) وتركيز triglyceride يبلغ حوالي ٠٪، حيث تكون التركيبة مفيدةً

لمعالجة ومنع الاضطرابات الأيضية القلبية cardiometabolic disorders /المتلازمة الأيضية. في بعض النماذج، يشتمل ١ جم من التركيبة الشحمية الفوسفورية العلاجية المركزة حوالي ٣٨٧ مجم من إجمالي أحماض OM3 الدهنية، حيث يكون PA عند حوالي ٢١٥ مجم ويكون DHA عند حوالي ١٣٦ مجم) و astaxanthin عند حوالي ٥ مجم.

في أحد الجوانب، وُصفت تركيبة شحمية فوسفورية علاجية مركزة تشتمل على مركبات بالصيغة بتركيز يتجاوز ٧٠٪ (وزن/وزن (شحوم فوسفورية phospholipids /التركيبة الكلية)، وتركيز حمض دهني حر (FFA) يبلغ حوالي ٠٪ وتركيز triglyceride يبلغ حوالي ٠٪، حيث تكون التركيبة مفيدةً لمعالجة ومنع أمراض واضطرابات تطور وتنكس الأعصاب neurodevelopmental disorders and diseases .

في أحد الجوانب، يستند الاختراع جزئياً إلى الاكتشاف غير المتوقع والمدهش الذي يفيد بأن هناك تركيبات شحمية فوسفورية علاجية مركزة تكون مفيدةً في تعديل triglycerides في مستويات بلازما الدم وكذلك مستويات HDL C في بلازما الدم، مع عدم رفع مستويات HDL C. ويعد هذا الاكتشاف غير المتوقع والمدهش مفيداً في معالجة أو منع اضطرابات مرتبطة بزيادة مستويات triglyceride ، وزيادة مستويات LDL-C وانخفاض مستويات HDL-C. وتتضمن هذه الأمراض والاضطرابات، على سبيل المثال لا الحصر الاضطرابات الأيضية القلبية cardiometabolic disorders /المتلازمة الأيضية (MetS)، أمراض/اضطرابات تطور وتنكس الأعصاب، واضطرابات الالتهابات neurodegenerative diseases/disorders, and inflammation disorders .inflammation disorders

في جانب آخر، وُصفت طريقة لمعالجة أو منع اضطراب أيضي قلبي cardiometabolic disorder /متلازمة أيضية metabolic syndrome ، حيث تشتمل الطريقة على إعطاء خاضع بحاجة إلى

هذه الطريقة تركيبةً شحمية فوسفورية علاجية therapeutic phospholipid compositions مركزة.

في بعض النماذج، يُنتقى الاضطراب الأيضي القلبي من التصلب العصيدي atherosclerosis ، تصلب الشرايين arteriosclerosis ، مرض القلب التاجي coronary heart (الشريان السباتي carotid artery) (CHD أو CAD)، المتلازمة التاجية الحادة acute coronary syndrome (أو ACS)، مرض القلب الصمامي valvular heart disease ، الاضطرابات الأورطية والمترالية aortic and mitral valve disorders ، عدم انتظام النبض arrhythmia /الرجفان الأذيني atrial fibrillation ، اعتلال عضلة القلب cardiomyopathy وفشل القلب heart failure ، الذبحة الصدرية angina pectoris ، احتشاء عضلة القلب الحاد acute myocardial infarction acute myocardial infarction (أو AMI)، ارتفاع ضغط الدم hypertension ، انخفاض ضغط الدم الانتصابي orthostatic hypotension ، الصدمة shock ، الانسداد embolism (الرئوي والوريدي pulmonary and venous)، التهاب شغاف القلب endocarditis ، أمراض الشرايين diseases of arteries ، والأورطي وأفرعه aorta and its branches ، اضطرابات الجهاز الوعائي الطرفي disorders of the peripheral vascular system (المرض الشرياني الطرفي peripherial arterial disease أو PAD)، مرض كاواساكي Kawasaki disease ، مرض القلب الخِلقي congenital heart disease (العيوب القلبية الوعائية cardiovascular defects) والصدمة shock (مرض المخ والأوعية cerebrovascular disease)، اختلال نسبة الدهون في الدم dyslipidemia ، فرط التراي جليسريد في الدم hypertriglyceridemia ، ارتفاع ضغط الدم hypertension ، فشل القلب heart failure ، عدم انتظام ضربات القلب cardiac arrhythmias ، انخفاض مستويات HDL، ارتفاع مستويات HDL، الذبحة الصدرية angina pectoris المستقرة، مرض القلب التاجي coronary heart ، احتشاء عضلة القلب الحاد acute myocardial infarction ، وقاية احتشاء عضلة القلب وقايةً ثانوية secondary prevention of myocardial infarction ، اعتلال عضلة القلب

cardiomyopathy ، التهاب شغاف القلب endocarditis ، مرض السكر من النوع الثاني type 2 diabetes ، مقاومة الأنسولين insulin resistance ، اعتلال احتمال glucose impaired glucose tolerance ، فَرْط كوليستيرول الدَّم hypercholesterolemia ، الصدمة shock ، فَرْط شحوم الدَّم hyperlipidemia ، فَرْط شحوم وبروتينات الدَّم hyperlipoprotenemia ، مرض الكلى المزمن chronic kidney disease ، العَرَج المُتَقَطِّع intermittent claudication ، فَرْط فُسفاتاز الدَّم hyperphosphatemia ، نقص أوميجا-٣ omega-3 deficiency ، نقص الشحوم الفوسفورية بالدم phospholipid deficiency، التصلب العصيدي السباتي carotid atherosclerosis ، مرض الشرايين الطرفية peripheral arterial disease ، الاعتلال الكلوي السكري diabetic nephropathy ، فَرْط كوليستيرول الدَّم hypercholesterolemia في عدوى HIV، المتلازمة التاجية الحادة acute coronary syndrome (ACS) ، مرض الكبد الدهني غير الكحولي non-alcoholic fatty liver disease /الالتهاب الكبدي الدهني غير الكحولي (NAFLD/NASH)، أمراض انسداد الشرايين arterial occlusive diseases ، التصلب العصيدي المخي cerebral atherosclerosis ، تصلب الشرايين arteriosclerosis ، اضطرابات الدم الوعائية المخية cerebrovascular disorders ، إقفار عضلة القلب myocardial ischemia ، الاعتلالات الخثرية التي تؤدي إلى تكوُّن الخثرات في أحد أوعية الدم والاعتلال العصبي السكري المستقل.

في جانب آخر، وُصفت طرق لمعالجة، منع، أو تحسين الإدراك و/أو مرض إدراكي، اضطراب أو اعتلال ((قصور) في الذاكرة، أو التركيز، أو التعلم)، أو لمعالجة أو منع اضطرابات تنكس الأعصاب preventing neurodegenerative disorders ، تشتمل الطريقة على إعطاء خاضع بحاجة إلى هذه الطريقة تركيبةً شحمية فوسفورية علاجية therapeutic phospholipid compositions مركزة. في بعض النماذج، المرض الإدراكي cognitive disease ، اضطراب أو اعتلال يُنتقى من اضطراب ضعف الانتباه Attention Deficit Disorder (ADD)، اضطراب فرط

النشاط وضعف الانتباه Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD)، التوحد autism/ اضطراب التوحد الطيفي autism spectrum disorder (ASD)، (ضعف القراءة، اعتلال الذاكرة المرتبط بالعمر واضطرابات التعلم، فقدان الذاكرة، الاعتلال الإدراكي الخفيف، الإعاقة الإدراكية غير المرتبطة بالخرف dementia ، مرض الزهايمر Alzheimer's Disease القبلي، مرض الزهايمر ، الصرع epilepsy ، مرض بيك Pick's disease ، مرض هنتيجون Huntington's disease ، مرض باركنسون Parkinson disease ، مرض لو جيهريج Lou Gehrig's disease ، المتلازمة السابقة للخرف pre-dementia syndrome ، أجسام ليوي الخرف Lewy body dementia ، ضمور مُسَتَّنِيّ حَمْراوِي dentatorubropallidoluysian atrophy ، اختلاج الحركة لفريدريش Freidreich's ataxia ، الضمور الجهازي المتعدد multiple system atrophy ، الأنواع ١، ٢، ٣، ٦، ٧ من الاختلال الحركي النخاعي المخيخي spinocerebellar ataxia ، التصلد الجانبي الضموري amyotrophic lateral sclerosis ، الخزل السفلي التشنجي الوراثي familial spastic paraparesis ، الضمور العضلي النخاعي spinal muscular atrophy ، الضمور العضلي النخاعي والمقلي spinal and bulbar muscular atrophy ، الضعف الإدراكي المتعلق بالعمر، التدهور الإدراكي، الاعتلال العقلي المتوسط، التدهور العقلي نتيجة الشيخوخة، الحالات التي تؤثر على شدة موجات المخ و/أو استخدام جلوكوز المخ، الإجهاد stress ، القلق anxiety ، اعتلال التركيز والانتباه concentration and attention impairment ، تردي المزاج mood deterioration ، الصحة العامة والعقلية الإدراكية، اضطرابات تطور وتنكس الأعصاب، الاضطرابات الهرمونية، الاختلال العصبي أو أي توليفات مما سبق. في نموذج محدد، يتمثل الاضطراب الإدراكي في اعتلال الذاكرة cognitive disorder is memory impairment .

في جانب آخر، وُصفت طريقة لتثبيط، أو منع، أو معالجة التهاب أو مرض التهابي، حيث تشتمل الطريقة على إعطاء خاضع بحاجة إلى هذه الطريقة تركيبةً شحمية فوسفورية علاجية

therapeutic phospholipid compositions مركزة. في بعض النماذج، يُنتقى الالتهاب أو المرض الالتهابي من رفض زرع الأعضاء؛ الإصابة الناتجة عن عودة التأكسج الناتج عن زرع الأعضاء (انظر Grupp et al., J. Mol. Cell Cardiol. 31: 297-303 (1999))، بما في ذلك على سبيل المثال لا الحصر، زرع الأعضاء التالية: القلب، والرئة، والكبد والكلية ؛ أمراض المفاصل الالتهابية المزمنة chronic inflammatory diseases of the joints ، بما في ذلك التهاب المفاصل arthritis ، التهاب المفاصل الروماتويدي rheumatoid arthritis ، التهاب المفاصل العظمية وأمراض العظام المرتبطة بزيادة ارتشاف العظم osteoarthritis and bone diseases associated with increased bone resorption ؛ أمراض التهاب الأمعاء inflammatory bowel diseases (IBD) ، مثل الالتهاب اللفائفي ileitis ، التهاب القولون التقرحي ulcerative colitis (UC) ، متلازمة Barrett's ، ومرض كرون Crohn's disease (CD) ؛ أمراض التهاب الرئة inflammatory lung diseases ، مثل الربو asthma ، متلازمة الضيق التنفسي الحادة acute respiratory distress syndrome (ARDS)، ومرض انسداد الرئة المزمن (COPD)؛ أمراض التهاب العيون بما في ذلك الحَثَل القَرْنِيَّ، التراخوما، داء كُلاَّبِيَّة الذَنَب، التهاب العنبية، اِلْتِهاب العَيْن السمبثاوي والْتِهاب بَاطِن المُقْلَة؛ أمراض اللثة الالتهابية المزمنة، بما في ذلك التهاب اللثة والْتِهاب دَوَاعِم السِّن؛ أمراض الكلى الالتهابية بما في ذلك المضاعفات اليوريمية، الْتِهاب كُبَيبات الكُلَى والكلاء؛ أمراض التهاب الجلد بما في ذلك الْتِهاب الجِلْد النَّصَلُّبِي، الصدفية والإكزيمة؛ أمراض التهاب الجهاز العصبي المركزي، بما في ذلك أمراض الجهاز العصبي المزمنة المزيلة للنخاعين، التصلب المتعدد، التنكس العصبي المرتبط بـ AIDS ومرض الزهايمر Alzheimer's Disease ، التهاب السحايا المعدي، الْتِهاب الدِماغ والنُخاع، مرض باركنسون Parkinson disease ، مرض هنتيجون Huntington's disease ، الصرع epilepsy ، التصلد الجانبي الضموري amyotrophic lateral sclerosis والْتِهاب الدِماغ الفيروسي أو الناتج عن المناعة الذاتية، مُقَدِّمات الارْتِعاج؛ الفشل الكبدي المزمن، إصابة المخ والحبل الشوكي،

والسرطان.

يمكن أيضاً أن يكون المرض الالتهابي عبارةً عن التهاب الجهاز للجسم، مثل الصدمة shock موجبة أو سالبة الجرام، الصدمة shock النزفية أو التأقية، أو الصدمة shock المستحثة بعلاج السرطان استجابةً للسيتوكينات المساعدة على الالتهاب، مثل، الصدمة shock المرتبطة بالسيتوكينات المساعدة على الالتهاب.

يمكن الإصابة بهذه الصدمة shock ، وليكن بعامل علاجي كيماوي يُعطى كعلاج للسرطان. تتضمن الاضطرابات الأخرى الاكتئاب، والسمنة، وأمراض الحساسية، والحالات القلبية والعائية الحادة، وأمراض ضمور العضلات، والدنف الناتج عن السرطان. يمكن أيضاً علاج الالتهاب الناتج عن الجراحة والإصابة بالتركيبات الشحمية الفوسفورية العلاجية المركزة.

وسنورِد تفاصيل الاختراع في الوصف التفصيلي الملحق أدناه. على الرغم من أنه يمكن استخدام طرق ومواد مشابهة أو مكافئة تلك الموصوفة في هذه الوثيقة في تنفيذ الاختراع الحالي أو اختباره، ستوصف الآن طرق ومواد توضيحية.

وستتضح ميزات الاختراع، وأغراضه، ومميزاته في ضوء الوصف التفصيلي وعناصر الحماية. في المواصفة وعناصر الحماية الملحقة، تتضمن أيضاً الصور التي بصيغة المفرد معنى الجمع ما لم يقتضِ السياق خلاف ذلك بوضوح.

وما لم يحدد غير ذلك، يكون لجميع المصطلحات التقنية والعلمية المستخدمة في هذه الوثيقة نفس المعاني التي يفهمها عامةً ذو المهارة في المجال المنتمي إليه هذا الاختراع. وقد أُدرجت جميع براءات الاختراع والنشرات المستشهد بها كاملةً في هذه المواصفة ضمن مراجع هذه الوثيقة.

<u>شرح مختصر للرسومات:</u>

الشكل ١ عبارة عن مخطط انسيابي لعملية تحضير التركيبات الشحمية الفوسفورية العلاجية المركزة.

الشكل ٢ يصوِّر تركيز triglycerides في بلازما الدورة الدموية لدى فئران C57BL/6 معالجة بالتركيبة ٣.

الشكل ٣ يصوِّر تركيز HDL-كوليستيرول في بلازما الدورة الدموية لدى فئران C57BL/6 معالجة بالتركيبة ٣.

الشكل ٤ يصوِّر النسبة المئوية لـ HDL-كوليستيرول في بلازما الدورة الدموية لدى فئران C57BL/6 معالجة بالتركيبة ٣.

الشكل ٥ يصوِّر تركيز LDL-CHOLESTEROL في بلازما الدورة الدموية لدى فئران C57BL/6 معالجة بالتركيبة ٣.

الشكل ٦ يصوِّر النسبة المئوية لـ LDL-CHOLESTEROL في بلازما الدورة الدموية لدى فئران C57BL/6 معالجة بالتركيبة ٣.

الشكل ٧ يصوِّر تركيز NEFA في بلازما الدورة الدموية لدى فئران C57BL/6 معالجة بالتركيبة ٣.

الشكل ٨ يصوِّر تركيز glucose في بلازما الدورة الدموية لدى فئران C57BL/6 معالجة بالتركيبة ٣.

الشكل ٩ يصوِّر تركيز الشحوم الفوسفورية في بلازما الدورة الدموية لدى فئران C57BL/6 معالجة بالتركيبة ٣.

الشكل ١٠ يصوِّر تركيز ALT في بلازما الدورة الدموية لدى فئران C57BL/6 معالجة بالتركيبة ٣.

الشكل ١١ يصوِّر تركيز الكوليستيرول الكلي في كبد فئران C57BL/6 معالجة بالتركيبة ٣.

الشكل ١٢ يصوِّر liver تركيز triglycerides لدى فئران C57BL/6 معالجة بالتركيبة ٣.

الشكل ١٣ يصوِّر تركيز triglycerides في بلازما الدورة الدموية لـ فئران LDLr KO معالجة بالتركيبة ٣.

الشكل ١٤ يصوِّر تركيز HDL-كوليستيرول في بلازما الدورة الدموية of فئران LDLr KO معالجة بالتركيبة ٣.

الشكل ١٥ يصوِّر النسبة المئوية لـ HDL-كوليستيرول في بلازما الدورة الدموية لدى فئران LDLr KO معالجة بالتركيبة ٣.

الشكل ١٦ يصوِّر تركيز الكوليستيرول الكلي في كبد فئران LDLr KO معالجة بالتركيبة ٣.

الشكل ١٧ يصوِّر تركيز triglycerides في كبد فئران LDLr KO معالجة بالتركيبة ٣.

الشكل ١٨ يصوِّر تركيز triglycerides في بلازما الدورة الدموية لدى فئران ApoA-1 CET Tg معالجة بالتركيبة ٣.

الشكل ١٩ يصوِّر تركيز الكوليستيرول الكلي في بلازما الدورة الدموية لدى جرذان SD، ZDF، SHR و JCR:LA ذكور.

الشكل ٢٠ يصوِّر تركيز الكوليستيرول الكلي في بلازما الدورة الدموية لدى جرذان SD، ZDF، SHR و JCR:LA ذكور.

الشكل ٢١ يصوِّر تركيز HDL/LDL في بلازما الدورة الدموية لدى جرذان SD، ZDF، SHR و JCR:LA ذكور.

الشكل ٢٢ يصوِّر تركيز الكوليستيرول الكلي/HDL في بلازما الدورة الدموية لدى جرذان SD، ZDF، SHR و JCR:LA ذكور.

الشكل ٢٣ يصوِّر زمن البروثرومبين لدى جرذان SD، ZDF، SHR و JCR:LA ذكور.

الشكل ٢٤ يصوِّر بيانات منطقة OGTT أسفل المنحنى في جرذان ZDF ذكور معالجة بالتركيبة ٣ لمدة ٢٨ يوماً.

الشكل ٢٥ يصوِّر بيانات منطقة OGTT أسفل المنحنى في جرذان ZDF ذكور معالجة بالتركيبة ٣ لمدة ٢٨ يوماً.

الشكل ٢٦ يصوِّر بيانات منطقة OGTT أسفل المنحنى في جرذان SD ذكور معالجة بالتركيبة ٣ لمدة ٢٨ يوماً.

الشكل ٢٧ يصوِّر بيانات منطقة OGTT أسفل المنحنى في جرذان ZDF ذكور معالجة بالتركيبة ٣ لمدة ٢٨ يوماً.

الشكل ٢٨ يصوِّر تأثيرات التركيبة ٣ على الكوليستيرول الكلي في البلازما في جرذان ZDF ذكور مقارنةً بمجموعات مقارنة متطابقة الأعمار.

الشكل ٢٩ يصوِّر تأثيرات التركيبة ٣ على HDL-كوليستيرول في البلازما في جرذان ZDF ذكور مقارنةً بمجموعات مقارنة متطابقة الأعمار.

الشكل ٣٠ يصوِّر تأثيرات التركيبة ٣ على مستويات triglycerides في بلازما الدم في جرذان

ZDF ذكور مقارنةً بمجموعات مقارنة متطابقة الأعمار.

الشكل ٣١ يصوِّر تأثيرات التركيبة ٣ على عدم تحمل glucose في جرذان ZDF ذكور.

الشكل ٣٢ يصوِّر تأثيرات التركيبة ٣ على عدم تحمل glucose في جرذان ZDF ذكور.

الشكل ٣٣ يصوِّر تأثيرات التركيبة ٣ على عدم تحمل glucose في جرذان SD ذكور.

الشكل ٣٤ يصوِّر تأثيرات التركيبة ٣ على عدم تحمل glucose في جرذان SD ذكور.

الشكل ٣٥ يصوِّر التأثيرات المقارنة للتركيبة ٣ و Lovaza (R) على معامل أوميجا-٣.

الوصف التفصيلي:

اكتُشف على نحو غير متوقع أن هناك تركيباتٍ شحمية فوسفورية علاجية therapeutic phospholipid compositions مركزة لها تأثيرات مدهِشة في معالجة الاضطرابات الأيضية treatment of metabolic disorders ، والمرض القلبي الوعائي cardiovascular disease ، واضطرابات وأمراض تطور وتنكس الأعصاب neurodevelopmental disorders and neurodegenerative diseases، واضطرابات الالتهابات inflammation disorders .

التعريفات :

تُستخدم التعريفات التالية فيما يتعلق بالتركيبات الشحمية الفوسفورية العلاجية المركزة :

يشير المصطلح "تركيبة شحمية فوسفورية علاجية مركزة concentrated therapeutic phospholipid composition " و"تركيبات شحمية فوسفورية علاجية مركزة" على النحو المستخدم في هذه الوثيقة إلى التركيبات الشحمية الفوسفورية العلاجية المركزة المشتملة على مركبات بالصيغة

.I

تُستخدم الأسماء النكرة بدون أداة تعريف في هذا الكشف للإشارة إلى غرض نحوي واحد أو أكثر لأداة النكرة المذكورة (أي واحد على الأقل). على سبيل المثال، يعني المصطلح "عنصر" عنصراً واحداً أو أكثر.

يُستخدم المصطلح "و/أو" في هذا الكشف ليعني إما "و" أو "أو" ما لم يُشر إلى غير ذلك. يعني المصطلح "حوالي" عند استخدامه في هذا الكشف مع قيمة ما مستشهد بها القيمة المستشهد بها ويتضمن النطاق المشار إليه بالرمز + أو – ٥٪ من القيمة. على سبيل المثال، فإن العبارة حوالي ٨٠٪ تعني ٨٠٪ و+ أو – ٥٪ من ٨٠، أي ٧٦٪ إلى ٨٤٪. تعني القيمة المستشهد بها "حوالي ٠٪" على النحو المستخدم في هذه الوثيقة أن المقدار الذي يمكن اكتشافه أقل من جزء في الألف.

يعني المصطلح "حمض دهني" أو "وحدة حمض دهني بنائية" على النحو المستخدم في هذه الوثيقة حمضاً كربوكسيلياً به سلسلة أليفاتية طويلة غير متفرعة تكون إما مشبعة أو غير مشبعة. يكون للأحماض الدهنية المشبعة الصيغة البنائية C_nH_{2n+1} COOH. تتضمن أمثلة هذه الأحماض الدهنية المشبعة، على سبيل المثال لا الحصر:

Propanoic acid, Butanoic acid, Pentanoic acid, Hexanoic acid, Heptanoic acid, Octanoic acid, Nonanoic acid, Decanoic acid, Undecanoic acid, Dodecanoic acid, Tridecanoic acid, Tetradecanoic acid, Pentadecanoic acid, Hexadecanoic acid, Heptadecanoic acid, Octadecanoic acid, Nonadecanoic acid, Eicosanoic acid, Heneicosanoic acid, Docosanoic acid, Tricosanoic acid, Tetracosanoic acid, Pentacosanoic acid, Hexacosanoic acid, Heptacosanoic acid, Octacosanoic acid, Nonacosanoic acid, Triacontanoic acid, Henatriacontanoic acid, Dotriacontanoic acid, Tritriacontanoic acid, Tetratriacontanoic acid, Pentatriacontanoic acid, Hexatriacontanoic acid.

يكون الدهن غير المشبع دهناً أو حمضاً دهنياً يوجد به رابطة مزدوجة أو أكثر في سلسلة الحمض الدهني. يكون الجزيئ الدهني أحادي غير مشبع إذا احتوى على رابطة مزدوجة واحدة، وعديد غير مشبع إذا احتوى على أكثر من رابطة مزدوجة واحدة. تتضمن أمثلة الأحماض الدهنية غير المشبعة، على سبيل المثال لا الحصر:

Myristoleic acid, Palmitoleic acid, Sapienic acid, Oleic acid, Linoleic acid, α-Linolenic acid, Arachidonic acid, Eicosapentaenoic acid (EPA), Erucic acid, Docosahexaenoic acid (DHA), and Docosapentaenoic acid

يكون "الخاضع" كائناً ثديياً، وليكن إنساناً، فأراً، جرذاً، خنزير غينيا، كلباً، قطةً، حصاناً، بقرةً، خنزيراً، كائناً أولياً غير بشري، مثل القرد، أو الشمبانزي، أو الرباح أو الريسوس.

يتضمن المصطلح "أملاح تمثيلية مقبولة صيدلانياً" أملاحاً قابلة وغير قابلة للذوبان في الماء، مثل:

acetate, amsonate (4,4-diaminostilbene-2, 2 -disulfonate), benzenesulfonate, benzonate,

bicarbonate, bisulfate, bitartrate, borate, bromide, butyrate, calcium, calcium edetate, camsylate, carbonate, chloride, citrate, clavulariate, dihydrochloride, edetate, edisylate, estolate, esylate, fiunarate, gluceptate, gluconate, glutamate, glycollylarsanilate, hexafluorophosphate, hexylresorcinate, hydrabamine, hydrobromide, hydrochloride, hydroxynaphthoate, iodide, isothionate, lactate, lactobionate, laurate, magnesium, malate, maleate, mandelate, mesylate, methylbromide, methylnitrate, methylsulfate, mucate, napsylate, nitrate, N-methylglucamine ammonium salt, 3-hydroxy-2-naphthoate, oleate, oxalate, palmitate, pamoate (1,1-methene-bis-2-hydroxy-3-naphthoate, einbonate), pantothenate, phosphate/diphosphate, picrate, polygalacturonate, propionate, p-toluenesulfonate, salicylate, stearate, subacetate, succinate, sulfate, sulfosalicylate, suramate, tannate, tartrate, teoclate, tosylate, triethiodide, and valerate salts.

يشير المصطلح "اضطراب أيضي metabolic disorder " على النحو المستخدم في هذه الوثيقة إلى اضطرابات، وأمراض ومتلازمات تتضمن اختلال نسبة الدهون في الدم، وتُستخدم المصطلحات "اضطراب أيضي"، و"مرض أيضي"، و"متلازمة أيضية metabolic syndrome " محل بعضها البعض في هذه الوثيقة. تكون "الكمية الفعالة" عند استخدامها لوصف كمية من تركيبة شحمية فوسفورية علاجية therapeutic phospholipid compositions مركزة مفيدة لمعالجة أو منع الإصابة بمرض أو اضطراب، كميةً فعالة بالنسبة للمرض أو الاضطراب المرتبط بتلك الكمية الفعالة المحددة. يتضمن المصطلح "مادة حاملة carrier "، على النحو المستخدم في هذا الكشف، مواداً حاملة، سواغات، ومواداً مخففة ويعني مادةً، أو تركيبة أو مادة ناقلة carrier ، وليكن سائلاً أو مادةً مالئة صلبة، مادة مخففة، مذيباً أو مادة تغليف، وتوجد في حمل أو نقل عامل صيدلاني من أحد أعضاء، أو أجزاء الجسم، إلى عضو، أو جزء آخر منه.

يشير المصطلح "معالجة"، فيما يتعلق بخاضع، إلى تحسين عرض واحد على الأقل من الاضطراب الذي يعاني منه الخاضع. قد تهدف المعالجة إلى مداواة الاضطراب، أو تحسينه على الأقل.

يُستخدم المصطلح "اضطراب" في هذا الكشف ليعني، ويُستخدم بصورة متبادلة مع المصطلحات "مرض"، أو "حالة"، أو "داء"، ما لم يُشر إلى غير ذلك. يشير المصطلح "يعطي"، أو "إعطاء"، أو "تعاطي" على النحو المستخدم في هذا الكشف إلى إعطاء مركب أو ملح مقبول صيدلانياً من المركب أو تركيبة إلى خاضع مباشرةً، أو إعطاء مشتق من عقار أولي أو نظير من المركب أو ملح مقبول صيدلانياً من المركب أو تركيبة إلى الخاضع، يمثل كميةً مكافئة من المركب الفعال داخل جسم الخاضع .

طرق عمل التركيبات الشحمية الفوسفورية العلاجية المركزة :

يمكن عمل التركيبات الشحمية الفوسفورية العلاجية المركزة أو إنتاجها بأي طريقة يعرفها ذو المهارة في المجال. على سبيل المثال، يمكن عزل زيوت المحتوية على شحم فوسفوري عن المصادر الطبيعية (انظر البراءة الأمريكية ٢٠٠٤/٠٢٣٤٥٨٧ والبراءة الأمريكية ٢٠٠٩/٠٠٧٤٨٥٧ البراءة الأمريكية ٢٠٠٨/٠٢٧٤٢٠٣ وقد أُدرج ما كُشِف عنه فيها كاملةً ضمن مراجع هذه الوثيقة)، والتي يمكن أيضاً معالجتها بعد ذلك. بدلاً من ذلك، يؤدي اتباع العملية الموضحة في الشكل ١أ إلى الحصول زيت الكريل krill oil من مادة كتلية خام جاهزة لمزيد من المعالجة. يمكن أيضاً معالجة هذه الزيوت المحتوية على شحم فوسفوري باستخدام خلاصة CO_2 عكسية التدفق فوق حرجة (Lucien, F. P., et al., Australas Biotechnol. 1993, 3, 143-147) لتركيز التركيبات لإنتاج التركيبات الشحمية الفوسفورية العلاجية المركزة الموصوفة في هذه الوثيقة (انظر الشكل ١ب). على سبيل المثال، يمكن استخدام خلاصة CO_2 عكسية التدفق فوق حرجة عند ٧٠ درجة مئوية و٣٠ ميجا باسكال ومع CO_2/نسبة زيت ٧٢ لإزالة جزيئات حيوية معينة، مثل جميع مستويات

triglycerides من زيت الكريل krill oilمن مادة كتلية خام وكذلك بعض أحماض الدهنية الحرة (الشكل ١ب). نظراً لإزالة مزيد من TGs و FFAs من زيت الكريل krill oilمن مادة كتلية خام، يزداد تركيز الشحوم الفوسفورية. وعند إزالة TGs من خلال هذه العملية، تكون التركيبة الشحمية الفوسفورية عند حوالي ٦٦٪ تركيز (وزن/وزن (شحوم فوسفورية phospholipids /التركيبة)) وتحتوي على أقل من ٥٪ أحماض دهنية حرة (وزن/وزن). ونظراً لإزالة مزيد من FFAs باستخدام هذه العملية، تؤدي التركيبة الشحمية الفوسفورية العلاجية المركزة concentrated therapeutic phospholipid composition إلى الحصول على تركيز شحم فوسفوري يتجاوز ٧٠٪ ليصل إلى حوالي ٩٠٪ (وزن/وزن (شحوم فوسفورية /التركيبة)) به حوالي ١٪ أو أقل TG إلى حوالي ٠٪ FFA. يمكن استخدام كتل حيوية مائية و/أو بحرية كمواد بادئة، مثل، الحبار أو المحار. يمكن إضافة مكونات أخرى قبل المعالجة، أو أثناءها، أو بعدها. بدلاً من ذلك، يمكن تخليق شحوم فوسفورية phospholipids ؛ تكون طريقة نمطية للتخليق، من بين الطرق الأخرى، وفقاً للإجراء الموصوف في البراءة الأمريكية ٧٠٣٤١٦٨ والتي أُدرج ما كُشف عنه فيها كاملاً ضمن مراجع هذه الوثيقة.

طرق استخدام التركيبات الشحمية الفوسفورية العلاجية المركزة :

وُصفت في هذه الوثيقة طرق لتقليل تركيزات مستويات triglycerides ، LDL-CHOLESTEROL ، والكوليستيرول الكلي و NEFA في بلازما الدم، وتشتمل الطريقة على إعطاء خاضع بحاجة إليها كميةً فعالة من إحدى تركيبات الاختراع.

كما تم توفير طرق لزيادة تركيزات HDL-كوليستيرول في الدم وتركيزات مستويات triglycerides والكوليستيرول الكلي في الكبد، وتشتمل الطريقة على إعطاء خاضع بحاجة إليها كميةً فعالة من تركيبة شحمية فوسفورية علاجية therapeutic phospholipid compositions مركزة.

في جانب آخر، وُصفت طريقة لتقليل TG بدون خطورة زيادة LDL، حيث تشتمل الطريقة على إعطاء خاضع بحاجة إلى هذه الطريقة تركيبةً شحمية فوسفورية علاجية مركزة.

كما تم توفير طرق لتثبيط، أو منع، أو معالجة اضطراب أيضي، أو أعراض مرض أيضي، في خاضع، حيث تشتمل الطريقة على إعطاء خاضع بحاجة إليها كميةً فعالة من تركيبة شحمية فوسفورية علاجية therapeutic phospholipid compositions مركزة. تتضمن أمثلة هذه الاضطرابات، على سبيل المثال لا الحصر التصلب العصيدي atherosclerosis ، واختلال نسبة الدهون في الدم، وفرط التراي جليسريد في الدم hypertriglyceridemia ، وارتفاع ضغط الدم hypertension ، وفشل القلب heart failure ، وعدم انتظام ضربات القلب cardiac arrhythmias ، وانخفاض مستويات HDL، وارتفاع مستويات HDL، والذبحة الصدرية angina pectoris المستقرة، ومرض القلب التاجي coronary heart ، واحتشاء عضلة القلب الحاد acute myocardial infarction ، ووقاية احتشاء عضلة القلب وقايةً ثانوية secondary prevention of myocardial infarction ، واعتلال عضلة القلب cardiomyopathy ، والتهاب شغاف القلب endocarditis ، ومرض السكر من النوع الثاني type 2 diabetes ، ومقاومة الأنسولين insulin resistance ، واعتلال احتمال glucose impaired glucose tolerance ، وفَرْط كوليستيرول الدَّم hypercholesterolemia ، والصدمة shock ، وفَرْط شحوم الدَّم hyperlipidemia ، وفَرْط شحوم وبروتينات الدَّم hyperlipoprotenemia ، ومرض الكلى المزمن chronic kidney disease ، والعَرَج المُتَقَطِّع intermittent claudication ، وفَرْط فُسفاتاز الدَّم hyperphosphatemia ، والتصلب العصيدي السباتي carotid atherosclerosis ، ومرض الشرايين الطرفية peripheral arterial disease ، والاعتلال الكلوي السكري diabetic nephropathy ، وفَرْط كوليستيرول الدَّم hypercholesterolemia في عدوى HIV، والمتلازمة التاجية الحادة acute coronary syndrome (ACS)، ومرض الكبد الدهني غير الحكولي، وأمراض انسداد الشرايين arterial occlusive diseases ، والتصلب العصيدي المخي cerebral atherosclerosis ، وتصلب

الشرايين arteriosclerosis ، واضطرابات الدم الوعائية المخية cerebrovascular disorders ، وإقفار عضلة القلب myocardial ischemia ، والاعتلال العصبي السكري المستقل.

كما تم توفير طرق لتثبيط، أو منع، أو معالجة التهاب أو مرض التهابي في خاضع. يمكن أن يكون الالتهاب مرتبطاً بمرض التهابي. وقد تنشأ الأمراض الالتهابية في الأماكن التي يحدث بها التهاب لأحد أنسجة الجسم، وهي تتضمن الاستجابات الالتهابية المحلية والالتهاب الجهازي. تتضمن أمثلة هذه الأمراض، على سبيل المثال لا الحصر: رفض زرع الأعضاء؛ الإصابة الناتجة عن عودة التأكسج الناتج عن زرع الأعضاء :

(انظر Grupp et al., J. Mol. Cell Cardiol. 31: 297-303 (1999))، بما في ذلك على سبيل المثال لا الحصر، زرع الأعضاء التالية: القلب، والرئة، والكبد والكلية؛ أمراض المفاصل الالتهابية المزمنة chronic inflammatory diseases of the joints ، بما في ذلك التهاب المفاصل arthritis ، التهاب المفاصل الروماتويدي rheumatoid arthritis ، التهاب المفاصل arthritis العظمية وأمراض العظام المرتبطة بزيادة ارتشاف العظم؛ أمراض التهاب الأمعاء، مثل الالتهاب اللفائفي ileitis ، التهاب القولون colonic inflammation التقرحي، متلازمة Barrett's ، ومرض كرون؛ أمراض التهاب الرئة inflammatory lung diseases ، مثل الربو asthma ، متلازمة الضيق التنفسي لدى الكبار، ومرض انسداد المسارات الهوائية المزمن؛ أمراض التهاب العيون بما في ذلك الحَتَّل القَرْنِيّ، التراخوما، داء كُلاَّبِيَّة الذَنَب، التهاب العنبية، اِلْتِهاب العَيْن السمبثاوي والْتِهاب بَاطِن المُقْلَة؛ أمراض اللثة الالتهابية المزمنة، بما في ذلك التهاب اللثة والْتِهاب دَوَاعِم السِّن؛ أمراض الكلى الالتهابية بما في ذلك المضاعفات اليوريمية، الْتِهاب كُبَيبات الكُلَى والكلاء؛ أمراض التهاب الجلد بما في ذلك الْتِهاب الجِلْد التَّصَلُّبِي، الصدفية والإكزيمة؛ أمراض التهاب الجهاز العصبي المركزي، بما في ذلك أمراض الجهاز العصبي المزمنة المزيلة للنخاعين، التصلب المتعدد، التنكس

العصبي المرتبط بـ AIDS ومرض الزهايمر Alzheimer's Disease ، التهاب السحايا المعدي، الْتِهاب الدِماغ والنُخاع، مرض باركنسون Parkinson disease ، مرض هنتيجون Huntington's disease ، التصلد الجانبي الضموري amyotrophic lateral sclerosis والْتِهاب الدِماغ الفيروسي أو الناتج عن المناعة الذاتية. مرض أيضي، مثل مرض السكر من النوع الثاني type 2 diabetes ؛ منع مرض السكر من النوع الأول؛ اختلال الشحوم في الدم؛ المضاعفات السكرية، بما في ذلك، على سبيل المثال لا الحصر المياه الزرقاء، اعتلال الشبكية، اعتلال الكلية، والاعتلال الكلوي السكري diabetic nephropathy المتقدم، الاعتلال العصبي المتعدد، مرض الشريان التاجي التصلبي العصيدية، مرض الشرايين الطرفية peripheral arterial disease ، غَيبوبَة فَرْط الأُسْمولِيَّة وفرط سكر الدم اللاكيتوني، الاعتلالات العصبية الأحادية، الاعتلال العصبي التلقائي، مشكلات المفاصل، ومضاعفات الأغشية الجلدية أو المخاطية، مثل عدوى، بقعة ظنبوبية، عدوى المبيضات أو بِلَى حَيَوِيّ شحْمانِيّ سكَّرِي؛ التهاب الأوعية المعقد المناعي، الذئبة الحمامية المجموعية؛ أمراض القلب الالتهابية، مثل اعتلال عضلة القلب cardiomyopathy ، مرض فَرْط كوليستيرول الدَّم hypercholesterolemia الناتج عن مرض إقفار القلب، والتصلب العصيدي atherosclerosis ؛ وكذلك عدة أمراض أخرى يمكن أن يكون لها مكونات التهابية كبيرة، بما في ذلك مُقَدِّمات الارْتِعاج؛ الفشل الكبدي المزمن، إصابة المخ والحبل الشوكي، والسرطان. يمكن أيضاً أن يكون المرض الالتهابي عبارةً عن التهاب الجهاز للجسم، مثل الصدمة shock موجبة أو سالبة الجرام، الصدمة shock النزفية أو التأقية، أو الصدمة shock المستحثة بعلاج السرطان استجابةً للسيتوكينات المساعدة على الالتهاب، مثل، الصدمة shock المرتبطة بالسيتوكينات المساعدة على الالتهاب. يمكن الإصابة بهذه الصدمة shock ، وليكن بعامل علاجي كيماوي يُعطى كعلاج للسرطان. تتضمن الاضطرابات الأخرى الاكتئاب، والسمنة، وأمراض الحساسية، والحالات القلبية والعائية الحادة، وأمراض ضمور العضلات، والدنف الناتج عن السرطان. يمكن أيضاً علاج الالتهاب الناتج

عن الجراحة والإصابة بالتركيبات الشحمية الفوسفورية العلاجية المركزة.

كما تم توفير طرق لتثبيط، أو منع، أو معالجة فرط التراي جليسريد في الدم hypertriglyceridemia في خاضع.

في بعض النماذج، يكون فرط التراي جليسريد في الدم hypertriglyceridemia متوسطاً. في بعض النماذج، تشخَّص حالة الخاضع على أنه مصاب بفرط التراي جليسريد في الدم hypertriglyceridemia من الدرجة المتوسطة. ويُعرف الخاضع المصاب فرط التراي جليسريد في الدم hypertriglyceridemia من الدرجة المتوسطة بأنه خاضع لديه مستوى TG أكبر من ٣,٩ ملي مول/لتر (أكبر من ٣٥٠ ملي جرام/ديسي لتر).

كما تم توفير طرق لتقليل مستويات كوليستيرول البروتين الشحمي منخفض الكثافة (LDL-C) في بلازما خاضع أثناء الصيام. في بعض نماذج تقليل مستويات كوليستيرول بروتين شحمي منخفض الكثافة low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) في البلازما أثناء الصيام، تشخَّص حالة الخاضع بأنه مصاب بفرط التراي جليسريد في الدم hypertriglyceridemia من الدرجة المتوسطة.

كما تم توفير طرق زيادة مستويات كوليستيرول بروتين شحمي مرتفع الكثافة (HDL-C) في بلازما خاضع أثناء الصيام. في بعض نماذج زيادة مستويات كوليستيرول البروتين الشحمي مرتفع الكثافة (HDL-C) في البلازما أثناء الصيام، تشخَّص حالة الخاضع بأنه مصاب بفرط التراي جليسريد في الدم hypertriglyceridemia من الدرجة المتوسطة.

كما تم توفير طرق لزيادة معامل أوميجا-٣ (OM3I) في خاضع. يحدَّد معامل أوميجا-٣ بأنه النسبة المئوية لـ EPA+DHA في خلايا الدم الحمراء (RBC) التي يمكن أن تمثلها المعادلة: OM3I = (EPA + DHA)/أحماض دهنية كلية في RBC.

يرتبط انخفاض مستويات EPA+DHA في الكريات الحمراء بزيادة خطورة الوفاة بمرض القلب ويمكن اعتباره مؤشراً على زيادة خطورة (عامل خطر حقيقي) الوفاة نتيجة الإصابة بمرض القلب التاجي coronary heart (Harris, 2010). في نماذج أخرى، تؤدي الطريقة إلى زيادة معامل أوميجا-٣ (OM3I) وتقليل عدم تحمل glucose المعطى عبر الفم oral (OGTT).

في بعض نماذج زيادة، تشخَّص حالة الخاضع بأنه مصاب بفرط التراي جليسريد في الدم hypertriglyceridemia من الدرجة المتوسطة.

كما تم توفير طرق لتقليل الحساسية المرتفعة لبروتين سي التفاعلي (CRP-hs) في خاضع. في بعض نماذج تقليل الحساسية المرتفعة لبروتين سي التفاعلي (CRP-hs)، تشخَّص حالة الخاضع بأنه مصاب بفرط التراي جليسريد في الدم hypertriglyceridemia من الدرجة المتوسطة.

كما تم توفير طرق لتثبيط، أو منع، أو معالجة مرض قلبي وعائي في خاضع. تتضمن الأمراض القلبية الوعائية التصلب العصيدي atherosclerosis ، وتصلب الشرايين arteriosclerosis ، ومرض الشريان التاجي، ومرض صمام القلب، وعدم انتظام النبض arrhythmia ، وفشل القلب heart failure ، وارتفاع ضغط الدم hypertension ، وانخفاض ضغط الدم الانتصابي orthostatic hypotension ، والصدمة shock ، والتهاب شغاف القلب endocarditis ، وأمراض الأورطى وأفرعه، واضطرابات الجهاز الوعائي الطرفي، ومرض القلب الخِلقي congenital heart disease .

كما تم توفير طرق لتثبيط، أو منع، أو معالجة متلازمة أيضية metabolic syndrome في خاضع.

وتعد المتلازمة الأيضية توليفة من الاضطرابات الطبية التي تؤدي زيادة خطورة الإصابة بمرض قلبي وعائي ومرض السكر. وهي تؤثر على شخص واحد من بين خمسة أشخاص، وينتشر في المراحل العمرية المتقدمة. وتشير بعض الدراسات إلى أن شيوعه في الولايات المتحدة الأمريكية يصل إلى ٢٥٪ من إجمالي السكان. كما تُعرف المتلازمة الأيضية بالمتلازمة الأيضية X، والمتلازمة X، ومتلازمة المقاومة للأنسولين، ومتلازمة ريفين، و CHAOS (Australia).

كما تم توفير طرق لتثبيط، أو منع، أو معالجة اضطراب إدراكي، في خاضع. يجب فهم المصطلح "مرض أو اضطراب إدراكي" على النحو المستخدم في هذه الوثيقة على أنه يتضمن أي مرض أو اضطراب إدراكي. تتضمن الأمثلة غير المقيدة للمرض أو الاضطراب الإدراكي اضطراب ضعف الانتباه (ADD)، واضطراب فرط النشاط وضعف الانتباه (ADHD)، وضعف القراءة، واعتلال الذاكرة المرتبط بالعمر واضطرابات التعلم، وفقدان الذاكرة، والاعتلال الإدراكي الخفيف، والإعاقة الإدراكية غير المرتبطة بالخرف dementia ، ومرض الزهايمر Alzheimer's Disease القبلي، والتوحد، واختلالات التوتر ومتلازمة توريت، والخرف dementia ، والانخفاض الإدراكي المتعلق بالعمر، والتدهور الإدراكي، والاعتلال العقلي المتوسط، والتدهور العقلي نتيجة الشيخوخة، والحالات التي تؤثر على شدة موجات المخ و/أو استخدام جلوكوز المخ، والإجهاد stress ، والقلق anxiety ، واعتلال التركيز والانتباه concentration and attention impairment ، وتردي المزاج mood deterioration ، والصحة العامة والعقلية الإدراكية، واضطرابات تنكس الأعصاب preventing neurodegenerative disorders ، والاضطرابات الهرمونية أو أي توليفات مما سبق. في نموذج محدد، يتمثل الاضطراب الإدراكي في اعتلال الذاكرة cognitive disorder is memory impairment .

يجب المصطلح "تحسين حالة خاضع يعاني من مرض أو اضطراب إدراكي" على النحو المستخدم

في هذه الوثيقة على أنه يتضمن: تحسن الأعراض غير المطلوبة لمرض، أو اضطراب، أو حالة مرضية؛ منع علامات الأعراض قبل ظهورها؛ إبطاء تقدم مرض أو اضطراب؛ إبطاء تفاقم مرض أو اضطراب؛ إبطاء تلف لا يمكن تغييره في مرحلة متقدمة (أو مزمنة) لمرض أو اضطراب؛ تأخير بدء مرض أو اضطراب (متقدم)؛ تقليل شدة مرض أو اضطراب؛ مداواة مرض أو اضطراب؛ منع مرض أو اضطراب من الظهور مطلقاً (على سبيل المثال، شخص عُرضة بصفة عامة للمرض) أو الجمع بين أي مما سبق. على سبيل المثال، في خاضع يعاني من اعتلال الذاكرة، على سبيل المثال، نتيجةً لمرض الزهايمر Alzheimer's Disease ، تتحسن الأعراض بما في ذلك تفاقم الذاكرة المكانية القصيرة، استدعاء الذاكرة و/أو تمييز الذاكرة باستخدام تركيبة شحمية فوسفورية علاجية مركزة therapeutic phospholipid compositions.

كما تم توفير طرق لتثبيط، أو منع، أو معالجة اضطراب تنكس الأعصاب في خاضع. يُعرف اضطراب تنكس الأعصاب بأنه اعتلال عصبي مزمن متفاقم يتسم بفقد انتقائي ومتناسق عامةً للخلايا العصبية في الأجهزة الحركية، أو الحسية، أو الإدراكية motor, sensory, or cognitive systems . تتضمن الأمثلة غير المقيدة اضطرابات تنكس الأعصاب preventing neurodegenerative disorders ، على سبيل المثال لا الحصر مرض الزهايمر Alzheimer's Disease ، ومرض بيك Pick's disease ، ومرض عقد هنتيجون قاعدية ناتجة عن الخرف dementia بأجسام ليوي، ومرض باركنسون Parkinson disease ، وضمور مُسَنَّنِيّ حَمْراوِي dentatorubropallidoluysian atrophy ، واختلاج الحركة لفريدريش Freidreich's ataxia ، والضمور الجهازي المتعدد multiple system atrophy ، والأنواع ١، و٢، و٣، و٦، و٧ من التصلد الجانبي الضموري amyotrophic lateral sclerosis الحركي النخاعي المخيخي الناتج عن اختلاج الحركة، والخزل السفلي التشنجي الوراثي familial spastic paraparesis ، والضمور العضلي النخاعي spinal muscular atrophy ، والضمور العضلي النخاعي والمقلي spinal and

bulbar muscular atrophy ، ومرض لو جيهريج Lou Gehrig's disease ، والمتلازمة السابقة للخرف، وخرف أجسام ليوي، والضعف الإدراكي المتعلق بالعمر، والتدهور الإدراكي، والاعتلال العقلي المتوسط، والتدهور العقلي نتيجة الشيخوخة، وضمور مُسَنَّنِيّ حَمْراوِي dentatorubropallidoluysian atrophy ، واختلاج الحركة لفريدريش Freidreich's ataxia ، والضمور الجهازي المتعدد multiple system atrophy ، والأنواع ١، و٢، و٣، و٦، و٧ من الاختلال الحركي النخاعي المخيخي spinocerebellar ataxia ، والتصلد الجانبي الضموري amyotrophic lateral sclerosis ، ووالخزل السفلي التشنجي الوراثي familial spastic paraparesis .

كما تم توفير طرق لتقليل هبوط الوظائف الإدراكية العامة في خاضع. في بعض النماذج، يمكن قياس هبوط الوظائف الإدراكية العامة بـ Neuropsychological Test Battery (NTB). في بعض النماذج، تشخَّص حالة الخاضع بأنه مصاب بمرض الزهايمر Alzheimer's Disease في مرحلة مبكرة.

كما تم توفير طرق لتقليل تردي أعراض نفسية وعصبية في خاضع. في بعض النماذج، يقاس الانخفاض بـ Neuropsychiatric Inventory questionnaire (NPI). في بعض النماذج، تشخَّص حالة الخاضع بأنه مصاب بمرض الزهايمر Alzheimer's Disease في مرحلة مبكرة.

كما تم توفير طرق للمحافظة على العناية الذاتية وأنشطة الحياة اليومية في خاضع يعاني من مرض الزهايمر Alzheimer's Disease . في بعض النماذج، تشخَّص حالة الخاضع بأنه مصاب بمرض الزهايمر Alzheimer's Disease في مرحلة مبكرة. في بعض النماذج، تقاس المحافظة على العناية الذاتية وأنشطة الحياة اليومية بـ Disability Assessment في مقابلة يقوم بها مقدم الرعاية للمصابين بالخرف caregiver-based interview (DAD).

تتضمن اضطرابات أو حالات صحية إضافية يمكن علاجها أو تحسينها بالتركيبات الشحمية الفوسفورية العلاجية المركزة، على سبيل المثال لا الحصر ارتفاع مستويات الكوليستيرول في الدم، ارتفاع مستويات triglycerides ، ارتفاع مستويات الفبرينوجين في الدم، انخفاض نسبة HDL/LDL، حالات متعلقة بانقطاع دم الطمث أو تالية لانقطاع دم الطمث، اضطرابات هرمونية، اضطرابات الرؤية، الاضطرابات المناعية، الأمراض الفيروسية، الالتهاب الكبدي المزمن، التنكس الدهني، تأكسد الشحوم، خلل النظم نتيجةً لإعادة توليد الخلايا، انعدام اتزان أغشية الخلايا، ارتفاع ضغط الدم hypertension ، السرطان، ارتفاع ضغط الدم ، الشيخوخة، مرض الكية، أمراض الجلد، الوذمة، الأمراض المعدية المعوية، أمراض الجهاز الوعائي الطرفي، الحساسية، أمراض المسارات الهوائية، والأمراض النفسية.

العلاجات المشتركة:

في بعض النماذج، يُعطى الخاضع كميةً فعالة من تركيبة شحمية فوسفورية علاجية therapeutic phospholipid compositions مركزة. في نماذج أخرى، تشتمل المعالجة على توليفة من تركيبة شحمية فوسفورية علاجية مركزة وعوامل معالجة، مثل عوامل مضادة لاختلال الشحوم في الدم.

تتضمن العوامل المضادة لاختلال الشحوم في الدم، على سبيل المثال لا الحصر :

atorvastatin, fluvastatin, lovastatin, pitavastatin, pravastatin, rosuvastatin and simvastatin

في نماذج أخرى، تشتمل المعالجة على توليفة من تركيبة شحمية فوسفورية علاجية therapeutic phospholipid compositions مركزة ومثبط cholinesterase . تتضمن مثبطات cholinesterase ،

على سبيل المثال لا الحصر metrifonate (لا يمكن تغييره)، و

carbamates, physostigmine, neostigmine, pyridostigmine, ambenonium, demarcarium, rivastigmine, phenanthrene derivatives, galantamine, piperidines, donepezil, tacrine, edrophonium, huperzine A, ladostigill and ungeremine.

في بعض النماذج، يعطى الخاضع توليفةً من تركيبة شحمية فوسفورية علاجية therapeutic phospholipid compositions مركزة وواحد على الأقل من الفيتامينات، المعادن، مثبطات cox، مركبات sterols ، fibrates ، خوافض ضغط الدم، الأنسولين، مثبطات اهتضام الكوليستيرول، على سبيل المثال، ezetimibe ، الأحماض الدهنية، أحماض أوميجا ٣ الدهنية omega 3 fatty acids ، مضادات الأكسدة oxidation ، والمركبات من فئة methylphenydate ، مثل، ritalin.

في نماذج أخرى، هناك توليفة من التركيبة الشحمية الفوسفورية العلاجية المركزة concentrated therapeutic phospholipid composition والعناصر قد نفِدت أثناء المعالجات المزمن الإضافية، وليكن أثناء المعالجة المزمنة بمركبات statins . على سبيل المثال، في بعض النماذج، وُصفت تركيبة شحمية فوسفورية علاجية therapeutic phospholipid compositions مركزة تحتوي على واحدة على الأقل من cox-2, folic acid, vitamin B6, vitamin B12, magnesium or zinc. في نماذج أخرى، وُصفت علاجات مشتركة تشتمل على تركيبة شحمية فوسفورية علاجية therapeutic phospholipid compositions مركزة و potassium . وعادةً ما ينفد potassium أثناء المعالجة بمدرات البول. وتؤدي العلاجات المشتركة إلى تقليل خطورة التأثيرات الجانبية، وزيادة الفوائد، وزيادة القابلية للذوبان، و/أو زيادة الإتاحة البيولوجية.

أنماط الإعطاء:

يمكن إعطاء التركيبات الشحمية الفوسفورية العلاجية المركزة عبر أي نمط إعطاء عوامل علاجية. وتتضمن هذه الأنماط الإعطاء الجهازي أو الموضعي، مثل أنماط الإعطاء عبر الفم oral ، أو الحقن parenteral ، أو عبر الجلد transdermal ، تحت الجلد subcutaneous ، أو موضعياً topical .

الصيغ الصيدلانية :

بناءً على نمط الإعطاء المطلوب، يمكن أن تكون التركيبات في صورة جرعة صلبة، أو شبه صلبة أو سائلة، مثل الصور القابلة للحقن، الأقراص، الحبات، الكبسولات ذات المفعول التدريجي، إلكسيرات، صبغات، مستحلبات، أشربة، سوائل، معلقات، أو ما شابه ذلك، أحياناً في جرعات وحدة وتكون متانسقةً مع الممارسات الصيدلانية التقليدية. وبالمثل، يمكن إعطاؤها في صور داخل الأوردة (مضغة وتسريب)، داخل الغشاء البروتوني، تحت الجلد subcutaneous أو داخل العضل، وجميعها باستخدام صور يعرفها جيداً أولئك المتمرسون في المجالات الصيدلانية.

تتضمن التركيبات الصيدلانية التوضيحية أقراصاً وكبسولات جيلاتين تشتمل على تركيبة شحمية فوسفورية علاجية therapeutic phospholipid compositions مركزة خام، أو إذا دعت الحاجة، تحتوي على مادة حاملة carrier مقبولة صيدلانياً، مثل أ) مادة مخففة، مثل الماء النقي، زيوت triglycerides ، مثل الزيت النباتي المهدرج أو المهدرج جزئياً، أو أخلاط ما سبق، زيت الذرة، زيت الزيتون، زيت دوار الشمس، زيت العصفر، و

lactose, dextrose, sucrose, mannitol, sorbitol, cellulose, sodium, saccharin, glucose and/or glycine

؛ ب) مادة مزلقة، مثل silica, talcum, stearic acid, its magnesium or calcium salt, sodium oleate, sodium stearate, magnesium stearate, sodium benzoate, sodium acetate, sodium chloride and/or polyethylene glycol ؛ للأقراص أيضاً؛ جـ) مادة رابطة، مثل سيليكات ألومنيوم المغنسيوم magnesium aluminum silicate ، عجينة النشا، الجيلاتين، الكثيراء، methylcellulose ، sodium carboxymethylcellulose ، magnesium carbonate ، سكريات طبيعية، مثل glucose or beta-lactose ، محليات الذرة، أصماغ طبيعية وصناعية، مثل الصمغ العربي، الكثيراء أو sodium alginate ، شموع و/أو polyvinylpyrrolidone ، في حالة الرغبة في ذلك؛ د) مادة مفتتة، مثل النشا، الأجار، methylcellulose ، bentonite ، صمغ الزانثان xanthan gum ، algiic acid أو ملح sodium الخاص به، أو أخلاط فوارة؛ هـ) مادة ماصة، مادة مكسِبة للون، مادة مكسِبة للنكهة ومادة تحلية؛ و) عامل استحلاب أو تعليق، مثل :

Tween 80, Labrasol, HPMC, DOSS, caproyl 909, labrafac, labrafil, peceol, transcutol, capmul MCM, capmul PG-12, captex 355, gelucire, vitamin E TGPS

أو مستحلبات مقبولة أخرى؛ و/أو ز) عامل محسن لامتصاص المركب، مثل :

.cyclodextrin, hydroxypropyl–cyclodextrin, PEG400, PEG200

يمكن تحضير التركيبات السائلة، لاسيما تلك القابلة للحقن، على سبيل المثال، بالإذابة، أو التشتيت، إلخ. على سبيل المثال، تذاب التركيبة الشحمية الفوسفورية العلاجية المركزة concentrated therapeutic phospholipid composition في أو تُخلط مع مذيب مقبول صيدلانياً، مثل، الماء، محلول ملحي مركز، dextrose المائي، glycerol ، ethanol ، وما شابه ذلك، وبالتالي لتكوين محلول أو معلق متساوي التوتر قابل للحقن. يمكن استخدام بروتينات، مثل

albumin ، جسيمات الكيلومكرون chylomicron particles ، أو البروتينات المصلية لتثبيت التركيبة الشحمية الفوسفورية العلاجية المركزة.

تتضمن المستحضرات الموضعية التوضيحية الأخرى كريمات، مراهم، غسولات، رشاشات أيروسول وجلات، حيث يتراوح تركيز التركيبة الشحمية الفوسفورية العلاجية المركزة concentrated therapeutic phospholipid composition من حوالي ٠,١٪ إلى حوالي ١٥٪، وزن/وزن أو وزن/حجم.

الجرعات :

يُنتقى نظام الجرعات الذي يستخدم التركيبات الشحمية الفوسفورية العلاجية المركزة وفقاً لمجموعة متنوعة من العوامل، بما في ذلك نوع الخاضع، وعمره، ووزنه، وجنسه وحالته الطبية؛ شدة الحالة المراد علاجها؛ مسار الإعطاء؛ الوظائف الكلوية أو الكبدية للخاضع؛ والتركيبة الشحمية الفوسفورية العلاجية المركزة concentrated therapeutic phospholipid composition المحددة المستخدمة. ويمكن لطبيب أو بيطري ذي خبرة عادية في المجال تحديد ووصف الكمية الفعالة للعقار المطلوب لمنع تقدم الحالة، أو مقاومتها أو تثبيطها.

تتراوح كميات الجرعات المؤثرة الواردة بالاختراع الحالي، عند استخدامها لإحداث التأثيرات المشار إليها، من حوالي ٢٠ مجم إلى حوالي ١٠٠٠٠ مجم من التركيبة الشحمية الفوسفورية العلاجية المركزة يومياً. يمكن أن تحتوي الجرعات في الجسم الحي أو المعمل على حوالي ٢٠، ٥٠، ٧٥، ١٠٠، ١٥٠، ٢٥٠، ٥٠٠، ٧٥٠، ١٠٠٠، ١٢٥٠، ٢٥٠٠، ٣٥٠٠، ٥٠٠٠، ٧٥٠٠ أو ١٠٠٠٠ مجم من التركيبة الشحمية الفوسفورية العلاجية المركزة. ويمكن أن تتباين المستويات المؤثرة في بلازما الدم بعد إعطاء التركيبة الشحمية الفوسفورية العلاجية المركزة concentrated

therapeutic phospholipid composition لخاضع من حوالي ٠,٠٠٢ مجم إلى حوالي ١٠٠ مجم لكل كيلو جرام من وزن الجسم يومياً. يمكن تحديد الجرعات المناسبة من التركيبة الشحمية الفوسفورية العلاجية المركزة على النحو الوارد في :

L.S. Goodman, et al., The Pharmacological Basis of Therapeutics, 201-26 (5th ed.1975)

يمكن إعطاء التركيبات الشحمية الفوسفورية العلاجية المركزة في جرعة يومية واحدة، أو يمكن إعطاء الجرعة اليومية الكلية في جرعات مقسمة مرتين، أو ثلاث أو أربع مرات يومياً. وللإعطاء في صورة جهاز إعطاء عبر الجلد transdermal ، يمكن أن يكون إعطاء الجرعة مستمراً، وليس متقطعاً على مدار نظام الجرعة. في بعض نماذج العلاج المشترك، التركيبة الشحمية الفوسفورية العلاجية المركزة، يمكن إعطاء العامل العلاجي في آنٍ واحد. في نماذج أخرى، يمكن إعطاء التركيبة الشحمية الفوسفورية العلاجية المركزة والعامل العلاجي بصورة متتابعة. في نماذج أخرى أيضاً للعلاج المشترك، يمكن إعطاء التركيبة الشحمية الفوسفورية العلاجية المركزة يومياً وإعطاء العامل العلاجي أقل من مرة واحدة يومياً. في نماذج أخرى أيضاً للعلاج المشترك، يمكن إعطاء التركيبة الشحمية الفوسفورية العلاجية المركزة يومياً وإعطاء العامل العلاجي أكثر من مرة واحدة يومياً.

الأمثلة :

تم عرض الكشف بمزيد من الإيضاح في ضوء الأمثلة التالية، التي لا يجب تفسيرها على أنها تقصِر هذا الكشف من حيث نطاقه أو فحواه على الإجراءات المحددة الموصوفة في هذه الوثيقة. ومن المفهوم أن الأمثلة قد تم إيرادها لتوضيح نماذج معينة وأنها لا تعني الحد من نطاق الكشف. ومن المفهوم أيضاً أنه يمكن الرجوع إلى عدة نماذج وتعديلات أخرى، ومكافئاتها التي تكون

واضحةً بذاتها لأولئك المتمرسين في المجال دون الحيود عن فحوى الكشف الحالي و/أو نطاق عناصر الحماية الملحقة.

التركيبات الشحمية الفوسفورية العلاجية المركزة :

توضح الأمثلة التالية غير المقيدة للتركيبات العلاجية نماذج إضافية للتركيبة الشحمية الفوسفورية العلاجية المركزة. ومن المفهوم أن أي نماذج واردة في جزء الأمثلة هي نماذج للتركيبة الشحمية الفوسفورية العلاجية المركزة، وهكذا، فإنها مناسبة لاستخدامها في الطرق والتركيبات الموصوفة أعلاه.

التركيبة رقم ١ :

OM3:PL ٪٤٧			
(١٠٠)	٦١,٣	جم/١٠٠ جم زيت	* الشحوم الكلية في صورة FA_{TG}
(٢٢,٥)	١٤,١	جم/١٠٠ جم زيت	* أوميجا-٣
(١١,٦)	٧,٤	جم/١٠٠ جم زيت	* EPA
(٦,١)	٣,٨	جم/١٠٠ جم زيت	* DHA
(٠,٣)	٠,٢	جم/١٠٠ جم زيت	* DPA
(١٨,٣)	١٠,٨	جم/١٠٠ جم زيت	* أوميجا-٦
(١٨,٠)	١٠,٦	جم/١٠٠ جم زيت	* Linoleic acid
(١١,٦)	٦,٦	جم/١٠٠ جم زيت	* أوميجا-٩
(١٠,٨)	٦,١	جم/١٠٠ جم زيت	* Oleic acid
(٣٦,١)	٢١,٤	جم/١٠٠ جم زيت	* FA_{TG} المشبع
(٢٣,١)	١٣,٩	جم/١٠٠ جم زيت	* FA_{TG} غير المشبع الأحادي
(٤٠,٧)	٢٦,٠	جم/١٠٠ جم زيت	* FA_{TG} غير المشبع المتعدد

OM3:PL ٪٤٧		
٧,٧	جم/١٠٠ جم زيت	* EPA في صورة FA_{TG}
٣,٩	جم/١٠٠ جم زيت	* DHA في صورة FA_{TG}
٠,٨	٪	الماء
أحمر برتقالي	-	اللون
زنخ بدرجة طفيفة	-	الرائحة
٣٦,٠	مجم/١٠٠ جم زيت	مركبات carotenoid الكلية
٦٥,٣	مجم/١٠٠ جم زيت	astaxanthin
٨٣,١	diester ٪	astaxanthin
١٦,٩	monoester ٪	
٠,٠	٪ حر	
١,٠	Peroxide mEq /كجم	معامل Peroxide
٢,٠	-	معامل p-Anisidine
١٠١,١	gI_2/١٠٠ جم زيت	معامل Iodine
٢١٤,١	مجم KOH/جم زيت	معامل التصبن
١٧,٢	مجم KOH/جم زيت	معاملات الأحماض
	٪	إجمالي الدهون
٥,٢	٪ من Oleic acid	الحمض الدهني الحر
٣٦,٥	٪	مركبات triglycerides
١٣٢٣,٠	cP	اللزوجة
٥,٠	٪	الرماد
٤٠,٤	وحدة/جم زيت	فيتامين A
٠,١	وحدة/جم زيت	فيتامين E

OM3:PL ٤٧٪		
٤٧,٢	جم/١٠٠ جم زيت	الشحوم الفوسفورية الكلية
-	TLC	سمات الشحوم الفوسفورية
٣,٧	LPC ٪	
٥٣,٦	PC ٪	
٢٤,٧	PS ٪	
١٦,٤	PE ٪	
١,٧	PA ٪	
٧٧٣,٨	جم/مول	PL للكتلة الجزيئية

التركيبة رقم ٢ :

OM3:PL ٥٣٪		
٦٩,٨٠	جم/١٠٠ جم زيت	الشحوم الكلية في صورة أحماض دهنية TG (FA)
٣١,٣٠	جم/١٠٠ جم زيت	إجمالي أوميجا-٣
١٣,٩٠	جم/١٠٠ جم زيت	C 20:5 (n=3) EPA
١٠,١٠	جم/١٠٠ جم زيت	C 22:6 (n=3) DHA
٠,٤٠	جم/١٠٠ جم زيت	C 22:5 (n=3) DPA
١,٦٠	جم/١٠٠ جم زيت	إجمالي أوميجا-٦
١,٣٠	جم/١٠٠ جم زيت	LA – Linoleic acid

OM3:PL ٪٥٣		
إجمالي أوميجا-٩	جم/١٠٠ جم زيت	٦,١٠
oleic acid – OA	جم/١٠٠ جم زيت	٥,٧٠
FA المشبع	جم/١٠٠ جم زيت	٢١,١٠
FA غير المشبع الأحادي	جم/١٠٠ جم زيت	١٤,٥٠
FA غير المشبع المتعدد	جم/١٠٠ جم زيت	٣٤,٢٠
EPA في صورة FA	جم/١٠٠ جم زيت	١٤,٤٠
DHA في صورة FA	جم/١٠٠ جم زيت	١٠,٥٠
سمات الشحوم الفوسفورية		
الإجمالي	جم/١٠٠ جم زيت	٥٢,٣٠
lysophosphatidyl choline - LPC	٪	١٠,٨٠
sphingomyeline - SM	٪	٠,١٠
phsophatidyl choline - PC	٪	٧٩,٧٠
phsophatidyl serine - PS	٪	
phsophatidyl inositol - PI	٪	
phosphatidyl ethanolamine - PE	٪	٩,٤٠

OM3:PL ٪٥٣		
PA	٪	٠,٠٠
مركبات carotenoid		
الإجمالي	مجم/١٠٠ جم زيت	٩٢,٦٠
إجمالي AST - astaxanthin	مجم/١٠٠ جم زيت	١٦١,٦٠
AST diester		٦٢,٠٠
AST monoester		٣٥,٠٠
AST الحر		٣,٠٠

التركيبة رقم ٣ :

OM3:PL ٪٦٦		
الشحوم الكلية في صورة أحماض دهنية TG (FA)	جم/١٠٠ جم زيت	٧٤,٢
إجمالي أوميجا-٣	جم/١٠٠ جم زيت	٣٩,٨
C 20:5 (n=3) EPA	جم/١٠٠ جم زيت	٢١,٧
C 22:6 (n=3) DHA	جم/١٠٠ جم زيت	١٤,١
C 22:5 (n=3) DPA	جم/١٠٠ جم زيت	٠,٥
إجمالي أوميجا-٦	جم/١٠٠ جم زيت	١,٧
LA - Linoleic acid	جم/١٠٠ جم زيت	١,٣
إجمالي أوميجا-٩	جم/١٠٠ جم زيت	٥,٨
OA - Oleic acid	جم/١٠٠ جم زيت	٥,١
FA المشبع	جم/١٠٠ جم زيت	١٨,٠
FA غير المشبع الأحادي	جم/١٠٠ جم زيت	١٣,٢
FA غير المشبع المتعدد	جم/١٠٠ جم زيت	٤٣,١
EPA في صورة FA	جم/١٠٠ جم زيت	٢٢,٦

OM3:PL ٦٦٪		
١٤,٦	جم/١٠٠ جم زيت	DHA في صورة FA
		سمات الشحوم الفوسفورية
٦٦,٢	جم/١٠٠ جم زيت	الإجمالي
١٠,٧	٪	lysophosphatidyl choline - LPC
٧٥,٣	٪	phsophatidyl choline - PC
١١,٨	٪	phosphatidyl ethanolamine - PE
٢,٢	٪	غير ذلك
		مركبات carotenoid
٢٧٣,٤	مجم/١٠٠ جم زيت	الإجمالي
٤٦٦,٨	مجم/١٠٠ جم زيت	إجمالي AST – astaxanthin
٥٧,٤	٪	AST diester
٤٠,٧	٪	AST monoester
١,٩	٪	AST الحر

التركيبة رقم ٤:

OM3:PL ٨٠٪		
٦٨,٣٥	جم/١٠٠ جم زيت	الشحوم الكلية في صورة أحماض دهنية TG (FA)
٣٧,٩٠	جم/١٠٠ جم زيت	إجمالي أوميجا-٣
٢٠,٤٠	جم/١٠٠ جم زيت	C 20:5 (n=3) EPA
١٢,٩٥	جم/١٠٠ جم زيت	C 22:6 (n=3) DHA
٠,٤٨	جم/١٠٠ جم زيت	C 22:5 (n=3) DPA
١,٤٥	جم/١٠٠ جم زيت	إجمالي أوميجا-٦
١,٢٦	جم/١٠٠ جم زيت	LA – Linoleic acid
٤,٩٣	جم/١٠٠ جم زيت	إجمالي أوميجا-٩
٤,٣٥	جم/١٠٠ جم زيت	OA – Oleic acid
١٦,١٥	جم/١٠٠ جم زيت	FA المشبع
١١,٢١	جم/١٠٠ جم زيت	FA غير المشبع الأحادي
٤٠,٩٩	جم/١٠٠ جم زيت	FA غير المشبع المتعدد
٢١,٣٠	جم/١٠٠ جم زيت	EPA في صورة FA
١٣,٥٠	جم/١٠٠ جم زيت	DHA في صورة FA

OM3:PL ٨٠٪		
		سمات الشحوم الفوسفورية
٨٠,٠٠	جم/١٠٠ جم زيت	الإجمالي
٩,٢٠	٪	lysophosphatidyl choline - LPC
٠,٢٠	٪	sphingomyeline - SM
٨٠,٦٠	٪	phsophatidyl choline - PC
١,١٠	٪	phsophatidyl serine - PS
٠,١٠	٪	phsophatidyl inositol - PI
٧,٥٠	٪	phosphatidyl ethanolamine - PE
١,٣٠	٪	PA
		مركبات carotenoid
١٨٠,٤	مجم/١٠٠ جم زيت	الإجمالي
٣٢٥,٥	مجم/١٠٠ جم زيت	إجمالي AST – astaxanthin
٦٨,٤٥	٪	AST diester
٢٩,٢٧	٪	AST monoester
٢,٢٨	٪	AST الحر

التركيبة رقم ٥ :

OM3:PL ٩٠٪		
٦٣,٩	جم/١٠٠ جم زيت	* الشحوم الكلية triglyceride دهني
٣٥,١	جم/١٠٠ جم زيت	* أوميجا-٣
١٨,٩	جم/١٠٠ جم زيت	* EPA
١٢,٢	جم/١٠٠ جم زيت	* DHA
٠,٥	جم/١٠٠ جم زيت	* DPA
١,٣	جم/١٠٠ جم زيت	* أوميجا-٦
١,٢	جم/١٠٠ جم زيت	* Linoleic acid
٤,٦	جم/١٠٠ جم زيت	* أوميجا-٩
٣,٩	جم/١٠٠ جم زيت	* Oleic acid

OM3:PL ٪٩٠		
١٥,٨	جم/١٠٠ جم زيت	* FA_{TG} المشبع
١٠,٢	جم/١٠٠ جم زيت	* FA_{TG} غير المشبع الأحادي
٣٧,٩	جم/١٠٠ جم زيت	* FA_{TG} غير المشبع المتعدد
١٩,٧	جم/١٠٠ جم زيت	* EPA في صورة FA_{TG}
١٢,٧	جم/١٠٠ جم زيت	* DHA في صورة FA_{TG}
١,٦	Ppm	الأسيتون
١,٧	٪	الرطوبة والمواد المتطايرة
١,٩	٪	الماء
فلفل أحمر حار	-	اللون
المحار	-	الرائحة
١٦٨,٩	مجم/١٠٠ جم زيت	مركبات carotenoid الكلية
٣٠٩,٣	مجم/١٠٠ جم زيت	astaxanthin
٧٣,١	diester ٪	astaxanthin
٢٥,٣	monoester ٪	
١,٦	Libre ٪	
٣,١	-	معامل p-Anisidine
٣٣,٦	مجم KOH/جم زيت	الحمض المعياري
	gI_2/١٠٠ جم زيت	Iodine المعيار
	مجم KOH/جم زيت	التصبن المعياري
٠,١	Peroxide mEq /كجم	Peroxide المعياري
١٥,٢	وحدة/جم زيت	فيتامين A
٠,٣	وحدة/جم زيت	فيتامين E

OM3:PL ٪٩٠		
٩٧,٦	٪	الحمض الدهني الكلي
	cP	اللزوجة
٩٠,٦	جم/١٠٠ جم زيت	الشحوم الفوسفورية الكلية
-	TLC	سمات الشحوم الفوسفورية
١٣,٥	LPC ٪	
٠,٤	SM ٪	
٧٦,٣	PC ٪	
١,٢	Autres PL ٪	
٧,٩	PE ٪	
٠,٨	PA ٪	
٠,٠	٪	مركبات triglycerides

التركيبة رقم ٦ :

٧٠٪ OM3:PL مشتق من الحبار		
٥٤,٥	جم/١٠٠ جم زيت	* الشحوم الكلية triglyceride دهني
٢٩,١	جم/١٠٠ جم زيت	* أوميجا-٣
٨,٩	جم/١٠٠ جم زيت	* EPA
١٨,٣	جم/١٠٠ جم زيت	* DHA
٠,٢	جم/١٠٠ جم زيت	* DPA
٠,٧	جم/١٠٠ جم زيت	* أوميجا-٦
٠,٣	جم/١٠٠ جم زيت	* Linoleic acid
٤,٢	جم/١٠٠ جم زيت	* أوميجا-٩
٢,٠	جم/١٠٠ جم زيت	* Oleic acid
١٦,٩	جم/١٠٠ جم زيت	* FA_{TG} المشبع
٦,٨	جم/١٠٠ جم زيت	* FA_{TG} غير المشبع الأحادي

٧٠٪ OM3:PL مشتق من الحبار		
٣٠,٩	جم/١٠٠ جم زيت	* FA_{TG} غير المشبع المتعدد
٩,٣	جم/١٠٠ جم زيت	* EPA في صورة FA_{TG}
١٩,١	جم/١٠٠ جم زيت	* DHA في صورة FA_{TG}
	٪	الرطوبة (الكالمار)
٥٥,٧	مجم KOH/جم زيت	معاملات الأحماض
	وحدة/جم زيت	فيتامين A
	وحدة/جم زيت	فيتامين E
٢,٧	٪	الحمض الدهني الكلي
٨,٣	مجم/١٠٠ جم زيت	مركبات carotenoid الكلية
١٣,٢	مجم/١٠٠ جم زيت	astaxanthin
٤٢,٥	diester ٪	astaxanthin
٣٥,٦	monoester ٪	
٢١,٩	libre ٪	
*٧٠،٨	جم/١٠٠ جم زيت	الشحوم الفوسفورية الكلية
-	TLC	سمات الشحوم الفوسفورية
١٢,٤	LPC ٪	
٧,٨	SM ٪	
٥٥,٨	PC ٪	
٢,٠	٪ غير ذلك	
٢٢,٠	PE ٪	
٦,٤	PA ٪	
٢٥,٠	٪	مركبات triglycerides
٣,٢	٪ من Oleic acid	الحمض الدهني الحر
٤,٣	-	معامل p-Anisidine
٠,٦	Peroxide mEq /كجم	Peroxide المعياري
٨٤٧,١٤		* * PM شحوم فوسفورية phospholipids

٧٠٪ OM3:PL مشتق من الحبار		
		(جم/مول)
		سمات الأحماض الدهنية بـ PL
٥٣,٩	جم/١٠٠ جم PL	* الشحوم الكلية في صورة FA
٢٨,٦	جم/١٠٠ جم PL	* أوميجا-٣
٩,٠	جم/١٠٠ جم PL	* EPA
١٨,٣	جم/١٠٠ جم PL	* DHA
٠,٢	جم/١٠٠ جم PL	* DPA
٠,٥	جم/١٠٠ جم PL	* أوميجا-٦
٠,٢	جم/١٠٠ جم PL	* Linoleic acid
٣,٦	جم/١٠٠ جم PL	* أوميجا-٩
١,٥	جم/١٠٠ جم PL	* Oleic acid
١٨,٣	جم/١٠٠ جم PL	* الحمض الدهني المشبع
٥,٤	جم/١٠٠ جم PL	* الحمض الدهني أحادي التشبع
٣٠,٢	جم/١٠٠ جم PL	* الحمض الدهني المتعدد غير المشبع

الأمثلة البيولوجية :

المثال رقم ١ :

معالجة اختلال نسبة الدهون في الدم dyslipidemia في ثلاثة أنماط ظاهرية فأرية :

٥ تهدف هذه الدراسة إلى فحص تأثيرات التركيبة ٣ في ثلاثة أنماط ظاهرية فأرية متطابقة الجنس والعمر تمثل (١) عينة مقارنة صحيحة عادية غير بدينة ولديها مستويات سكر عادية (C57BL6) مقابل (٢) إيقاف التعبير الوارثي لجين مستقبل LDL بفئران مصابة باختلال فرط الشحوم في الدم (LDLr -/-) أو (٣) فئران تم تحوير apoA-I ليتناسب مع الاستخدام البشري (Jackson Labs) في

الأسبوع ١٢ من العمر: ٢٧,٥±٠,٧ مقابل ٢٥,٦±٠,٧ مقابل المجموعة ٢٩,٢±٠,٨، على الترتيب؛ امتثل n =٧-١٠/المجموعة للوائح الأخلاقية المحلية والقومية، تناولت نظاماً غذائياً عادياً مقابل نظام غاذائي أوروبي مع السماح بشرب الماء بحرية. تم تمثيل البيانات بالمعادلة mean±sem وتقييم الإحصائيات بالاختبار t-test (غير مقرونة، ثنائية الذيل) (موشور v5- GraphPad).

يمكن استخدام الطرق التالية لعمل التركيبات الشحمية الفوسفورية العلاجية المركزة.

الخطوة ١ : (انظر الشكل ١أ)

تم طحن الكريل المجمد ميكانيكياً ووضعه في حضان مع مذيب بنسبة ١:٩ ماء أسيتون لمدة ٦٠-٩٠ دقيقة عند ٨ درجة مئوية لاستخلاص نسب مختلفة من الشحوم (PL، TG وFFA) من كتلة الكريل الحيوية. تم بعد ذلك فصل الشحوم عن البروتينات ومادة الكريل بالترشيح بتأثير الضغط (٥٠-٦٠ كيلو باسكال). تم التخلص من الطور الصلب. تم تبخير الخلاصة القابلة للذوبان بعمود تقطير مستمر في وجود وسط مفرغ لإزالة المذيب (الأسيتون). تم فصل الجزء الأكبر من الجزء المائي (الماء) عن الجزء الشحمي بالترويق ونزع الماء المتبقي بالتبخير في وسط مفرغ والتسخين بدرجة خفيفة.

تم تقسيم تلك الأجزاء إلى جرعات، وتحليلها، ودمجها لتكوين منتج زيت الكريل krill oilالوسيط الذي أعيد تحليله للحصول على المواصفات المطلوبة ± ٥٪EPA : (١٥جم/١٠٠ جم)، DHA (٩جم/١٠٠ جم)، الشحوم الفوسفورية الكلية (٤٢جم/١٠٠ جم) وأجزاء astaxanthin (١٢٥ مجم/١٠٠ جم).

الخطوة ٢ : (انظر الشكل ١ب)

عملية استخلاص المائع فوق الحرج عكسي التيار لإنتاج تركيبات شحمية فوسفورية علاجية therapeutic phospholipid compositions مركزة إلى ما يصل إلى ٧٠٪ تركيز (وزن/وزن (شحوم فوسفورية phospholipids /التركيبة))

تم أيضاً استخلاص منتج زيت الكريل krill oil الوسيط من الخطوة رقم ١، وذلك باستخلاص المائع فوق الحرج عكسي التيار (ثاني أكسيد الكربون (غاز في صورة مذيب)-CC-SFE) وفقاً للمبادئ العامة التي أوردها (Australas Biotechnol. 1993; 3:143-147) Lucien, F.P., et al.,، والذي أُدرجت محتوياته كاملةً ضمن مراجع هذه الوثيقة، من أجل تركيز، و/أو فصل و/أو تجزئة الجزيئات البيولوجية الموجودة في منتج زيت الكريل krill oil من الخطوة رقم ١.

تم إدخال زيت الكريل krill oil الوسيط في وعاء ذي حجم مناسب بناءً على الكمية البادئة من زيت الكريل krill oil (حمل الشحن: ١٠٠ جم، ١٠٠٠ جم، ١٠٠٠٠ جم، إلخ)، عند ٥٥ درجة مئوية و ٥٠٠٠ PSI (٣٤,٤٧٥ ميجا باسكال) وبنسبة CO2/الزيت ٧٢.

وبهذه الطريقة، تمت إزالة TGs وكذلك بعض الأحماض الدهنية الحرة التي تنتج تركيبةً شحمية فوسفورية مركزة يبلغ تركيز الشحم الفوسفوري بها حوالي ٦٦٪ (وزن/وزن) و EPA (٢١,٥جم/١٠٠ جم) و DHA (١٣,٥جم/١٠٠ جم)، وإرفاقها بالشحوم الفوسفورية (٦٦جم/١٠٠ جم؛ فوسفاتيديل كولين أساساً (٨٠٪ PC؛ lecithin))، وصور astaxantin المستخصلة طبيعياً (الصور الحرة وتلك التي تمت أسترتها esterified ؛ ٥٠٠ مجم/١٠٠ جم)، تعديل العلمية الواردة بالخطوة ٢ إنتاج تركيبات شحمية فوسفورية علاجية therapeutic phospholipid compositions مركزة تتجاوز ٧٠٪ لتصل إلى حوالي ٩٩٪ (وزن/وزن). (انظر الشكل ١ب)

يمكن أيضاً استخدام منتج زيت الكريل krill oil الوسيط من الخطوة رقم ١ في صورة مادة خام من أجل تركيز، و/أو فصل و/أو تجزئة الجزيئات البيولوجية لتكوين تركيبات تتراوح من ٧٠ إلى ٩٠ جم/١٠٠ جم في الشحوم الفوسفورية الكلية ± ٥٪.

وكانت سمات تركيزات الشحوم في بلازما الدم (ملي جرام/ديسي لتر) في الثلاثة نماذج الذكور الكبيرة غير المعالجة والواردة أعلاه كما ثبت في المراجع: الكوليستيرول الكلي (TC): ٧١,١ ±٣,٣ مقابل ٢١٥,٣±١٠,٤ مقابل ٥٠,٣±١,٣؛ مركبات triglycerides (TGs): ٥٩,٥±٤,٥ مقابل ٦٥,١±٣,٨ مقابل ٥٣,٠±١٢,٩؛ بروتين شحمي منخفض الكثافة (LDL): ١٣,٣±١,٢ مقابل ١٠١,٦±٦,٧ مقابل ١٢,٢±١,٦؛ بروتين شحمي مرتفع الكثافة (HDL): ٥٣,٤±٣,٢ مقابل ٨٨,٨±٣,٦ مقابل ٢٤,٨±٢,٦.

وقد أدت ستة (٦) أسابيع المعالجة QD باستخدام التركيبة ٣ (١٠٤ مقابل ٢٠٨ مقابل ٤١٧ مجم/كجم (جرعات بشرية مكافئة تبلغ ٥٠٠، ١٠٠٠ و٢٠٠٠ مجم/اليوم) في C57BL6 إلى حدوث انخفاض كبير معتمد على الجرعة في TGs في البلازما (بما يصل إلى ٦٠٪)، وخفض LDL (بما يصل إلى ٢٨٪)، وارتفاع HDL (بنسبة ١٧٪)، بيد أنها لم تؤثر على TC (انظر الأشكال ٢-١٢ والجدول ١).

في فئران LDLr-KO المصابة باختلال مفرط للشحوم في الدم، أحدثت التركيبة ٣ انخفاضاً كبيراً معتمداً على الجرعة في TGs في البلازما، وارتفاعاً آخر في HDL، وارتفاعاً طفيفاً في TC (بعد استخدام نصف الجرعة فقط) ولم تؤثر على LDL (انظر الأشكال ١٣-١٧ والجدول ١). في فئران hApoA-I المتحورة وراثياً، أحدثت التركيبة ٣ انخفاضاً كبيراً في TGs في البلازما، وارتفاعاً في HDL ولم تؤثر على TC (انظر الشكل ١٨ والجدول ١). وكانت تركيزات TC بالكبد متماثلةً في

جميع الأنماط الظاهرية الثلاثة، بينما انخفض TGs (١٩٪؛ p أقل من ٠,٠٥) في LDLr-KO وارتفع (١٥٣٪؛ p أقل من ٠,٠١) في hApoA-I، مقارنةً بـ C57BL6 في مجموعة المقارنة.

وقد أدت المعالجة بالتركيبة رقم ٣ إلى ارتفاع TC وTGs بالكبد بنسبة تصل إلى ١٢٪ و٢٧٪، على الترتيب، وفي C57BL6، بنسبة تصل إلى ١٠٪ و٣٦٪ في LDLr-KO وبنسبة تصل إلى ١٠٪ فيما يتعلق بـ TC، وقد أحدثت تأثيرات مختلطة بالنسبة لـ TGs (-١٣ إلى + ١٢٪) في فئران hApoA-I، على الترتيب (انظر الجدول ٢).

الجدول ١: التأثيرات المستحثة بالمعالجة بالتركيبة رقم ٣ لمدة ٦ أسابيع على الشحوم في البلازما.

النمط الفأري الظاهري	الشحوم في البلازما	جرعة منخفضة ١٠٤ مجم/كجم (HED: ٥٠٠ مجم/اليوم)	جرعة متوسطة ٢٠٨ مجم/كجم (HED: ١٠٠٠ مجم/اليوم)	جرعة مرتفعة ٤١٧ مجم/كجم (HED: ٢٠٠٠ مجم/اليوم)
C57BL6	TC	٧٥,٩±٢,٠ إلى أعلى من ٦,٨٪ (NS)	٨٠,٦±٣,٣ إلى أعلى من ١٣,٤٪ (NS)	٧٨,١±٢,٧ إلى أعلى من ٩,٨٪ (NS)
	TGs	٣٢,٢±١,٦ إلى أقل من ٤٦٪ (p أقل من ٠,٠٠١)	٢٦,٠±٢,٨ إلى أقل من ٥٦٪ (p أقل من ٠,٠٠١)	٢٣,٨±١,٢ إلى أقل من ٦٠٪ (p أقل من ٠,٠٠١)
	LDL	١١,١±١,٤ إلى أقل من ١٥٪ (NS)	١١,٢±١,٠ إلى أقل من ١٦٪ (p≤٠,٠٥)	٩,٦±٠,٧ إلى أقل من ٢٨٪ (p أقل من ٠,٠٥)
	HDL	٥٩,٤±١,٩ إلى أعلى من ١١٪ (NS)	٦٣,٤±٣,٥ إلى أعلى من ١٩٪ (NS)	٦٢,٣±٢,٤ إلى أعلى من ١٧٪ (p أقل من ٠,٠٥)
LDLr-KO	TC	٢١٩,٣±٧,٤ إلى أعلى من ٢٪ (NS)	٢٤٤,٤±٧,٩ إلى أعلى من ١٤٪ (p أقل من ٠,٠١)	٢٣٨,٥± ٦,٩ إلى أعلى من ١١٪ (NS)
	TGs	٤٥,٧±٢,٨ إلى أقل من ٣٠٪ (p أقل من	٤١,٧±٤,٩ إلى أقل من ٣٦٪ (p أقل من ٠,٠١)	٣٦,٧±١,٦ إلى أقل من ٤٤٪ (p أقل من ٠,٠٠١)

النمط الفأري الظاهري	الشحوم في البلازما	جرعة منخفضة ١٠٤ مجم/كجم (HED: ٥٠٠ مجم/اليوم)	جرعة متوسطة ٢٠٨ مجم/كجم (HED: ١٠٠٠ مجم/اليوم)	جرعة مرتفعة ٤١٧ مجم/كجم (HED: ٢٠٠٠ مجم/اليوم)
		(٠,٠٠١		
	LDL	٥,٧±٩٩,٢ إلى أقل من ٢٪ (NS)	٤,٤± ١١٦,٢ إلى أعلى من ١٤٪ (NS)	٦,٥±٩٧,٤ إلى أقل من ٤٪ (NS)
	HDL	٢,٥±٩٠,٩ إلى أعلى من ٢٪ (NS)	٤,٦± ٨٨,٤ = (NS)	٢,٥±١١١,٢ إلى أعلى من ٢٥٪ (p أقل من ٠,٠٠١)
hApoA-I متحور وراثياً	TC	١,٥±٥١,١ إلى أعلى من ٢٪ (NS)	٢,٦±٥٧,٢ إلى أعلى من ١٤٪ (p أقل من ٠,٠٥)	١,٤±٥٠,١ = (NS)
	TGs	٢,٨±١٩,٣ إلى أقل من ٦٤٪ (p أقل من ٠,٠٥)	١١,٧±٤٣,٢ إلى أقل من ١٨٪ (NS)	٨,٢±٤٣,٠ إلى أقل من ١٩٪ (NS)
	LDL	١,٠±١٠,٨ إلى أقل من ١١٪ (NS)	٢,٣±١٢,٨ = (NS)	١,٠±١٣,٩ إلى أعلى من ١٤٪ (NS)
	HDL	٢,٤±٢٧,٩ إلى أعلى من ١٣٪ (NS)	٢,٦±٢٨,٦ إلى أعلى من ١٥٪ (NS)	١٢,٨±٢١,٦ إلى أقل من ١٣٪ (NS)

NS؛ غير معنوى من الناحية الإحصائية.

الجدول ٢: الشحوم في البلازما عند قيمة أساسية بين النمط الفأري الظاهري :

التباين مقابل مجموعة المقارنة	hApoA-I المتحور وراثياً	التباين مقابل مجموعة المقارنة	LDLr-KO	مجموعة المقارنة C57BL6	تركيزات البلازما (ملي جرام/ديسي لتر)
إلى أقل من ٢٩,٣٪ NS	١,٣±٥٠,٣	إلى أعلى من ٣ أضعاف p أقل من ٠,٠٠١	±٢١٥,٣ ١٠,٤	٣,٣±٧١,١	الكوليستيرول الكلي (TC)
إلى أقل من ١٠,٩٪ NS	±٥٣,٠ ١٢,٩	إلى أعلى من ٩,٤٪ NS	٣,٨±٦٥,١	٤,٥±٥٩,٥	مركبات triglycerides (TGs)
إلى أقل من ٨,٣٪ NS	١,٦±١٢,٢	إلى أعلى من ٧,٦ أضعاف p أقل من ٠,٠٠١	٦,٧±١٠١,٦	١,٢±١٣,٣	بروتين شحمي منخفض الكثافة (LDL-C)
إلى أقل من ٥٤٪ p أقل من ٠,٠٠١	٢,٦±٢٤,٨	إلى أعلى من ١٦٦٪ p أقل من ٠,٠٠١	٣,٦±٨٨,٨	٣,٢±٥٣,٤	بروتين شحمي مرتفع الكثافة (HDL-C)
					التركيزات في الكبد (ميكرو جرام/مجم)
إلى أعلى من ٩٪ (NS)	٠,٥±٢٥,١	= (NS)	٠,٦±٢٣,٦	٠,٨±٢٣,١	الكوليستيرول الكلي (TC)
إلى أعلى من ١٥٣٪ p أقل من ٠,٠٠١	٧,٤±٨١,٣	إلى أقل من ١٩٪ p أقل من ٠,٠٥	٢,١±٤٢,٩	٣,١±٥٣,٠	مركبات triglycerides (TGs)

NS؛ غير معنوى من الناحية الإحصائية :

تشير هذه البيانات إلى أن التركيبة رقم ٣ هي معدل فعال لتأيض الشحوم، وبصفة أساسية عند تقليل TGs وLDL في البلازما وزيادة HDL. كما تشير هذه البيانات في بعض النماذج، إلى أن التركيبات الشحمية الفوسفورية العلاجية المركزة قد تكون فعالةً كعلاج من فرط التراي جليسريد في الدم hypertriglyceridemia من الدرجتين المتوسطة والحادة. في بعض النماذج، قد تكون التركيبات الشحمية الفوسفورية العلاجية المركزة مع عوامل مضادة أخرى لاختلال الشحوم في الدم فعالةً لخفض فرط التراي جليسريد في الدم المقاوم للعلاج.

المثال رقم ٢:

زيادة تركيز البروتين الشحمي مرتفع الكثافة-الكوليستيرول high-density Lipoprotein-Cholesterol (HDL-C) وخفض نسبة الكوليستيرول الكلي (TC)/HDL في الدم لدى جرذان Zucker ذكور مصابة بالسكر تبلغ أعمارها ١٢ أسبوعاً

يتمثل الغرض من هذه الدراسة في الوقوف على تأثيرات التركيبات الشحمية الفوسفورية العلاجية المركزة في نموذج قوارض Zucker جرذية بدينة مصابة بالسكر لمرض السكر من النوع الثاني type 2 diabetes مع السمنة، وفرط الشحوم في الدم ومقاومة الأنسولين insulin resistance (ZDF؛ Gmi-fa/fa) مقابل جرذ SD نحيل مقارَن صحيح وعادي لديه مستويات سكر عادية ومتطابق الجنس والعمر (من Charles River Labs؛ الأسبوع ١٢، ٣٥٩±١٧ مقابل المجموعة ٤٣٩±١٣؛ n=٩-١٢/المجموعة). تم تقييم سمات الشحوم (الكوليستيرول الكلي (TC)، مركبات triglycerides (TGs)، البروتين الشحمي مرتفع الكثافة-الكوليستيرول (HDL-C) ونسبة TC/HDL قبل الشهرين الأول والثاني بعد المعالجة QD باستخدام التركيبة رقم ٣ (٥٢ مقابل ٢٦٠ مجم/كجم

وقام NPI بتقييم ١٢ اضطراباً نفسياً وعصبياً في الخرف dementia : الوهم، الهلوسة، الاستثارة، عدم الارتياح، القلق anxiety ، اللامبالاة، التهيجية، النشاط، إزالة التثبيط، السلوك الحركي غير الطبيعي، اضطرابات السلوك الليلية، وحالات الشهية والأكل شاذة.

ويكون DAD عبارةً عن جهاز مقابلة يقوم بها مقدم الرعاية الصحية، يُستخدم لتقييم الأنشطة المؤثرة والأساسية للحياة اليومية في الخرف (الصحة، ارتداء الملابس، خلع الملابس، عدم الجماع، الأكل، تحضير الوجبات، استعمال الهاتف، الخروج، التدفئة، المراسلات، تعاطي الأدوية، الراحة وعمل المنزل).

كما يعمل NPI على تقييم مقدار الإجهاد stress الذي يتعرض له مقدم الرعاية نتيجةً للاضطرابات النفسية والعصبية. تم سحب الدم وقياس مستويات EPA، وDHA والشحوم الفوسفورية.

المكافئات :

سيدرك أولئك المتمرسون في المجال، أو سيتسنى لهم، دون استخدام مزيد من التجارب الروتينية، عدة مكافئات للنماذج المحددة الموصوفة في هذه الوثيقة بصورة خاصة، إذ يُقصد بهذه المكافئات إدراجها ضمن نطاق عناصر الحماية التالية.

(بلغ HED ٥٠٠ و٢٥٠٠ مجم)، مع الامتثال للوائح الأخلاقية المحلية والقومية (كمية حمض دهني كبيرة Formulab ٥٠٠٨ (ZDF) مقابل نظام غذائي عادي ٥٠٠١ (SD) وإعطاء الماء بحرية). تم تمثيل البيانات بالمعادلة Mean±SD (n=٢-١٠) وحسابات الاختلافات الإحصائية بالاختبار ثنائي الذيل t test (موشور v5-GraphPad). وفي الأسبوع ١٢ من العمر، بلغت نسب تركيزات TC، TGs، HDL وTC/HDL في الدم: ٤,٦±٠,٩، ١١,٦±٥,٩، ٢,٣±١,١ ملي مول/لتر و٢,١٦±٠,٦٢، على الترتيب. وكانت سمات الشحوم في جرذان SD أقل بكثير عند ١,٩±٠,٤، ١,٢±٠,٤، ١,٣±٠,٢ ملي مول/لتر و١,٤٥±٠,١١، على الترتيب. ولم تؤثر المعالجة اليومية مرتفعة ومنخفضة الجرعة لمدة ٦٠ يوماً على تركيزات TC وTGs، بل أدت إلى زيادتها بما يتراوح من ١,٧- إلى ١,٨ أضعاف (p أقل من ٠,٠١) HDL-كوليستيرول "مفيد" وخفض TC/HDL بنسبة ٢٦-٣٢٪ (p أقل من ٠,٠١-٠,٠٥)، على الترتيب.

المثال رقم ٣ :

تحسن عدم تحمل glucose في جرذان Zucker بدينة مصابة بالسكر بعد إعطائها التركيبة رقم ٣

يتمثل الغرض من هذه الدراسة في الوقوف على تأثيرات التركيبة رقم ٣ في نموذج جرذي مصاب بصورة واضحة بفرط اختلال الشحم في الدم، والسمنة، والسكري من النوع الثاني. تم استخدم جرذان Zucker بدينة مصابة بالسكر (ZDF؛ Gmi-fa/fa) مقابل مقابل جرذ SD نحيل مقارَن صحيح وعادي لديه مستويات سكر عادية ومتطابق الجنس والعمر (من Charles River Labs؛ الأسبوع ١٢، ١٧±٣٥٩ مقابل المجموعة ١٣±٤٣٩؛ n=٩-١٢/المجموعة). تم تقييم عدم تحمل glucose بإجراء اختبار تحمل جلوكوز عبر الفم oral (OGTT؛ مع التصويم طوال الليل، ثم إعطاء جرعة مفردة من glucose ، ٢ جم/كجم من وزن الجسم) على مدا ر ١٨٠ دقيقة باستخدام شرائط مقياس glucose (Accu-Chek Aviva, Roche Diagnostics)، قبل وبعد ٩٠ يوماً من المعالجة باستخدام

التركيبة رقم ٣ المعطاة بأنبوب QD عند ٥٢ مقابل ٢٦٠ مجم/كجم (بلغ HED ٥٠٠ و ٢٥٠٠ مجم)، مع الامتثال للوائح الأخلاقية المحلية والقومية (كمية حمض دهني كبيرة Formulab ٥٠٠٨ (ZDF) مقابل نظام غذائي عادي ٥٠٠١ (SD) وإعطاء الماء بحرية). تم تمثيل البيانات بالمعادلة Mean±SD وحسابات الاختلافات الإحصائية بالاختبار ثنائي الذيل t test (موشور v5-GraphPad)

في الأسبوع ١٢ من العمر (T_0)، بلغت تركيزات glucose في الدم أثناء الصيام ٧,٨±٢,١ مقابل ٥,٠ ± ٠,٦ ملي مول/لتر (p أقل من ٠,٠٠١) في ZDF غير المعالجة مقابل جرذان SD. وبلغت مستويات glucose بجرذان ZDF وSD غير الصائمة ٢٢,٠±٤,٢ مقابل ٨,٦±٠,٦ ملي مول/لتر، على الترتيب. وبعد شهر، ارتفعت القيم الأساسية بمقدار ١,٩ أضعاف (p أقل من ٠,٠٠٠١) في ZDF الصائم مع بقائها دون تغير في SD الصائم. ولم تؤثر الشيخوخة على مستويات جلوكوز في الجرذان غير الصائمة. وقد أدى أوضح اختبار glucose زيادةً قصوى بلغت ٢,٥ أضعاف (p أقل من ٠,٠٠٠١) و١,٦ أضعاف (p أقل من ٠,٠٠٠١) في لتركيزات glucose في ZDF وSD الصائمة غير المعالجة، عند ٣٠ و٦٠ دقيقة، على الترتيب، مع عودتها تقريباً إلى القيم الأولية بعد ١٨٠ دقيقة. وعند الأسبوع ١٦ من العمر، لم تؤثر المعالجة التي استغرقت ثلاثين يوماً (T_{30}) على السمات (AUC) أو أقصى تقييم في جلوكوز في جرذان SD، بيد أن معالجة ZDF أدت إلى أقصى تقييم أيمن في glucose في الدم (من ٣٠ إلى ٦٠ دقيقة)، وانخفض بنسبة ٦١-٧٢٪ (p أقل من ٠,٠٢)، وقد انخفض تقييم القمة عند ٣٠ دقيقة بنسبة ٥٠-٦٠٪ (p أقل من ٠,٠٠٠١)، وعليه عاد AUC عند جرعات التركيبة رقم ٣، إلى AUC الملاحظ في مستنويات glucose لدى جرذان SD المختبرة وغير المعالجة. وعند الأسبوع ٢٠ من العمر، لم تؤدي المعالجة التي استغرقت ٦٠ يوماً، إلى تخفيف عدم تحمل glucose . ولم تؤثر سمات المعالجة على البلازما وتركيزات واحدات glucose (فرط سكر الدم والبيلة glucose ية) في ZDF أو SD غير الصائم. وقد أشارت هذه البيانات إلى أن الإعطاء المزمن للتركيبة رقم ٣ على المدى القصير

وبجرعات منخفضة قد أدى إلى تحسين عينة سكر الدم بدرجة كبيرة في نموذج فرط سكر الدم الحاد.

المثال رقم ٤ :

تجربة عشوائية مزدوجة التعمية، ومتراوحة الجرعة ومتعددة المراكز ومُتحكم فيها بالعلاج الخالي من المادة الفعالة لتقييم أمان وفاعلية التركيبات الشحمية الفوسفورية العلاجية المركزة في معالجة فرط التراي جليسريد في الدم hypertriglyceridemia من الدرجة المتوسطة

قام طبيب وفقاً لـ Canadian Lipid Treatment Guidelines بمعالجة خاضعين عانوا من فرط التراي جليسريد في الدم من الدرجة المتوسطة لمدة تجاوزت ١٢ أسبوعاً بشحوم فوسفورية phospholipids مركزة بجرعات بلغت ١,٠، ٢,٠ أو ٤,٠ جم. وسيتمثل المقياس الأولي للفاعلية في النسبة المئوية للتغير في مستويات triglycerides (TGs) في مصل الدم أثناء الصيام بين القيمة الأساسية للمعالجة (لمدة أسبوع ١) و١٢ أسبوعاً. النتائج الثانوية: بين القيمة الأساسية وبعد المعالجة لمدة ستة أسابيع و١٢ أسبوعاً: ١) التغير المطلق في TGs في البلازما في حالة الصيام؛ ٢) النسبة المئوية (٪) للخاضعين التي حققوا مستويات TG المستهدفة في البلازما أثناء الصيام؛ ٣) التغير المطلق في LDL-C، VLDL-C، HDL-C، HDL2-C، HDL3-C، الكوليستيرول الكلي، hs-CRP وnon-HDL في البلازما أثناء الصيام؛ ٤) النسبة المئوية (٪) للتغير في تركيزات LDL-C، VLDL-C، HDL-C، HDL2-C، HDL3-C، TC، hs-CRP وnon-HDL في البلازما أثناء الصيام؛ ٥) النسب المحسوبة: أ) الكوليستيرول الكلي: HDL-C؛ ب) LDL-C : HDL-C؛ جـ) TGs : HDL-C؛ ٦) المؤثرات ذات الصلة بـ LDL-C: أ) رقم الجسيم؛ ب) حجم الجسيم؛ جـ) الأكسدة oxidation ؛ ٧) التغير المطلق والنسبة المئوية للتغير (٪) في تركيزات المرقمات البيولوجية في البلازما أثناء الصيام؛ أ) الهيموجلوبين المعالج بالجليس (HbA1c)، ب) صميم البروتين الشحمي A-I (ApoA-I)، جـ) صميم البروتين الشحمي B-100 (ApoB-100)، د) صميم البروتين الشحمي E (ApoE)، هـ) البروتين الشحمي (a)

(a)Lp))، و) adiponectin ، ز) glucose ، حـ) الأنسولين؛ ٨) ApoB المحسوب: نسبة ApoA-I؛ ٩) نشاط phospholipase المرتبط بالبروتين الشحمي A2 (Lp-PLA2) في البلازما أثناء الصيام؛ ١٠) HOMA-IR (تقييم نموذج ثبات الدم لمقاومة الأنسولين insulin resistance : [جلوكوز (ملي مـــول/لتر) × IRI (ميكـــرو وحـــدة/لتر)/٢٢,٥]؛ ١١) تركيـــزات EPA و DHA (PK/PD – ٢٥ خاضـعاً/المجموعة)؛ ١٢) OM3I (معامـل أوميجـا-٣)؛ ١٣) خاضـعاً، تعـدد الأشـكال الـوراثي: أ) Lecithin:Cholesterol Acyltransferase (LCAT)، ب) انتقال إستر بروتين كوليستيريل cholesteryl ester transfer protein (CETP) ، جـ) مستقبل الكاسحات من النوع B-1 scavenger receptor type B-1 (SR-B1)، د) ناقل مجموعة ربط ATP ١ ATP Binding Cassette transporter 1 (ABCA1).

المثال رقم ٥ :

تقييم GLP قبل إكلينيكي لفاعلية التركيبات الشحمية الفوسفورية العلاجية المركزة بمفردها أو مع استاتين على تعديل شحوم الدم والإصابة بالآفات التصلبية العصيدية في فئران ApoE تمت تغذيتها بنظام غذائي من النوع الأوروبي

أعطيت الفئران الكبيرة الذكور (n=١٣٥ (١٥ فأراً/المجموعة) والتي أعمارها ٥-٦ أسابيع) وتزن حوالي ١٨-٢٠ جم، وتتصف بتجانسها مع طفرة Apoetm1Unc، مادة ناقلة carrier (ماءً أو ٠,٢%-٠,٥% Carboxymethylcellulose)؛ التركيبة رقم ٣ (١٠٠٠ مجم/يومياً HED)؛ التركيبة رقم ٣ (٢٠٠٠ مجم/يومياً HED)؛ أو Lipitor (٢٠ مجم/يومياً HED)؛ أو التركيبة رقم ٣ (١٠٠٠ مجم/يومياً HED) + Lipitor (٢٠ مجم/يومياً HED).

وفي الأشهر ٠، أو ٣، أو ٦، تم تحديد القيم التالي نسبةً إلى: شحوم TC :، TGs، LDL، HDL، HDL-non، VLDL في الدم (٠، ٣ و٦ أشهر) (٢) التصلب العصيدي atherosclerosis الأورطي (٠، ٣ و٦ أشهر): أ- سيتم عزل الأورطى الصدري والبطني، وتشذيب الدهون، ووضعها

وتثبيتها على القالب الخلفي للصورة الفوتوغرافية، وتبقيعها بـ Sudan IV أو Oil Red-O. ب- سيتم تصوير الوعاء لتحديد تأثر السطح باستخدام نظام تحليل صور بالكمبيوتر (Image ProPlus أو NIH Package Software).

سيتم حساب البيانات حسب المجموعة وتحليلها إحصائياً. جـ- استخلاص الشحوم: بعد التبقيع والتحليل، سيتم استخلاص الأورطي (Bligh/Dyer). (٣) معامل أوميجا-٣ خلايا الدم الحمراء (٠، ٣ و٦ أشهر)؛ (٤) تركيز CRP في بلازما الدم (٠، ٣ و٦ أشهر).

المثال رقم ٦ :

مقارنة التركيبات الفوسفورية العلاجية المركزة بـ ®Lovaza بناءً على معامل أوميجا ٣ :

تمت تغذية الجرذان الكبار الذكور (١٤ أسبوعاً) من نوع Sprague-Dawley (SD) والتي لها وزن جسم متوسط يكون أكبر من ٣٧٥-٤٢٥ بطعام جرذ عادي (نظام غذائي ٥٠٧٥- عادي، طعام جرذ عادي). عدد الخاضعين للاختبار/المجموعة: n=٥٦؛ n=٨ جرذان/المجموعة، وكانت الجرعات QD (جرعات يومية فردية/صباحاً) لمدة ١٢ أسبوعاً إما (١) بمادة ناقلة carrier ، (٢) بـ CaPre ٥٢ ملي جرام لكل كيلو جرام، ٥٠٠ مجم/اليوم HED؛ (٣) CaPre ١٠٤ ملي جرام لكل كيلو جرام ١٠٠٠ مجم/اليوم HED؛ (٤) CaPre ٤١٦ ملي جرام لكل كيلو جرام ٤٠٠٠ مجم/اليوم HED؛ (٥) Lovaza ٤١٦ ملي جرام لكل كيلو جرام = ٤٠٠٠ مجم/اليوم HED؛ (٦) NKO ٥٢ ملي جرام لكل كيلو جرام = ٨,٣٢ ملي جرام لكل كيلو جرام في الإنسان، ثم ٥٠٠ مجم/اليوم HED؛ (٧) Superba ٥٢ ملي جرام لكل كيلو جرام = ٨,٣٢ ملي جرام لكل كيلو جرام في الإنسان، ثم ٥٠٠ مجم/اليوم HED (انظر الشكل ٣٥).

المثال رقم ٧:

دراسة علاجية فردية لشحوم فوسفورية phospholipids مركزة في الطور المبكر من مرض

الزهايمر Alzheimer's Disease :

تم تحديد خاضعين عشوائياً لاستقبال إما تركيبة شحمية فوسفورية علاجية therapeutic phospholipid compositions مركزة ١ جم، زيت سمك (١٣٥ مجم EPA: ١٠٨ مجم DHA) ١ جم، أو علاج خال من المادة الفعالة (زيت الصويا) ١ جم مرةً يومياً. وسيتمثل مقياس النتائج الأولي في تغيرات NTB بين القيمة الأساسية والمعالجة التي استغرقت ٢٤ ساعة. وسيتم استخدام Neuropsychological Test Battery (NTB) لرصد وتقييم التغيرات الإدراكية الهامة. تُستخدم المكونات التسعة لـ NTB لتحديد النتيجة بالنسبة للخاضع : (١) مقياس Wechsler للذاكرة، الرؤية المباشرة (معدل النقاط، ٠-١٨)، (٢) مقياس Wechsler للذاكرة، الكلام المباشر (معدل النقاط، ٠-٢٤)، (٣) اختبار Rey لتقييم السمع، والنطق والتعلم (RAVLT) الفوري (معدل النقاط، ٠-١٠٥)، (٤) Wechsler, Memory Digit Span (معدل النقاط، ٠-٢٤)، (٥) اختبار تجميع الكلمات بصورة متحكم فيها (COWAT)، (٦) اختبار الطلاقة التصنيفي (CFT)، (٧) مقياس Wechsler للذاكرة، تأخرى الرؤية (معدل النقاط، ٠-٦)، (٨) مقياس Wechsler للذاكرة، تأخر الكلام (معدل النقاط، ٠-٨)، و(٩) تأخر RAVLT (معدل النقاط، ٠-٣٠) (Harrison et al. ٢٠٠٧).

تألف مقياس تأخر RAVLT من تأخر الاستدعاء ومكونات أداء الإدراك التي تم تلخيصها بأنها تؤدي إلى الحصول على مدى يتراوح من ٠ إلى ٣٠، مما أدى إلى الحصول على ٩ مقاييس لأداء الخاضع. وستتضمن مقاييس النتائج الثانوية تغير NPI و DADفي الأسابيع ٢٤ من المعالجة.

وقام NPI بتقييم ١٢ اضطراباً نفسياً وعصبياً في الخرف dementia : الوهم، الهلوسة، الاستثارة، عدم الارتياح، القلق anxiety ، اللامبالاة، التهيجية، النشاط، إزالة التثبيط، السلوك الحركي غير الطبيعي، اضطرابات السلوك الليلية، وحالات الشهية والأكل شاذة.

ويكون DAD عبارةً عن جهاز مقابلة يقوم بها مقدم الرعاية الصحية، يُستخدم لتقييم الأنشطة المؤثرة والأساسية للحياة اليومية في الخرف (الصحة، ارتداء الملابس، خلع الملابس، عدم الجماع، الأكل، تحضير الوجبات، استعمال الهاتف، الخروج، التدفئة، المراسلات، تعاطي الأدوية، الراحة وعمل المنزل).

٥ كما يعمل NPI على تقييم مقدار الإجهاد stress الذي يتعرض له مقدم الرعاية نتيجةً للاضطرابات النفسية والعصبية. تم سحب الدم وقياس مستويات EPA، و DHA والشحوم الفوسفورية.

المكافئات :

سيدرك أولئك المتمرسون في المجال، أو سيتسنى لهم، دون استخدام مزيد من التجارب الروتينية، عدة مكافئات للنماذج المحددة الموصوفة في هذه الوثيقة بصورة خاصة، إذ يُقصد بهذه المكافئات ١٠ إدراجها ضمن نطاق عناصر الحماية التالية.

عناصر الحماية

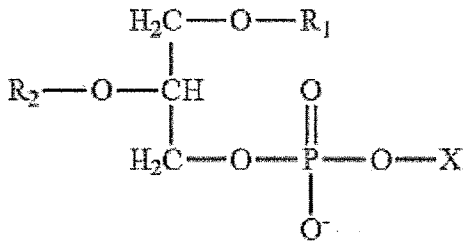
١ ١- تركيبة شحوم فوسفورية علاجية مركزة concentrated therapeutic phospholipid

٢ composition للاستخدام في صناعة دواء لخفض مستويات الجلسريدات الثلاثية triglyceride في

٣ مصل الدم serum، حيث:

٤ - تشتمل التركيبة على مركبات لها الصيغة (I):

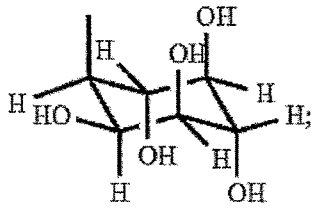
(I)

٥ 

٦ R_1، R_2 تمثلان كل على حدة docosahexaenoic acid (DHA) أو وحدة بنائية من

٧ eicosapentaenoic acid (EPA)؛

٨ كل X تختار بشكل مستقل من $-CH_2CH_2NH_3$-، أو $CH_2CH_2N(CH_3)_3$، أو

٩ 

١٠ يبلغ تركيز إجمالي الشحوم الفوسفورية في التركيبة حوالي ٦٦٪ بالوزن؛

١١ تشتمل التركيبة على أحماض دهنية من نوع أوميجا -٣ omega-3 fatty acids بكمية قدرها ١٥٪

١٢ بالوزن على الأقل؛

١٣ تكون التركيبة مناسبة للاستهلاك البشري.

١ ٢- التركيبة وفقاً لعنصر الحماية (١)، حيث يتم احتواء التركيبة في كبسولة.

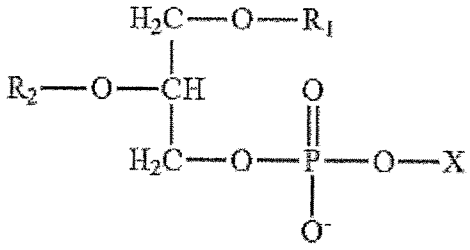
١ ٣- التركيبة وفقاً لعنصر الحماية (١)، حيث تشتمل أيضاً على triglycerides بتركيز يقل عن
٢ حوالي ٥٪.

١ ٤- التركيبة وفقاً لعنصر الحماية (١)، حيث تشتمل أيضاً على مضاد للتأكسد antioxidant .

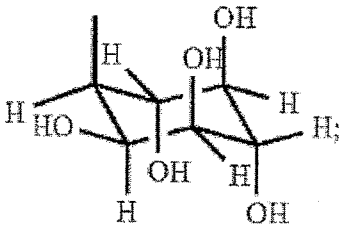
١ ٥- التركيبة وفقاً لعنصر الحماية (٤)، حيث يكون مضاد التأكسد عبارة عن astaxanthin .

١ ٦- كبسولة تشتمل على كمية فعالة من مستخلص زيت الكريل المركز concentrated krill oil
٢ extract للاستخدام في خفض مستويات triglyceride في مصل الدم serum ، حيث:
٣ - يشتمل المستخلص على مركبات لها الصيغة I:

(I)

٤ 

٥ R_1، R_2 تمثلان كل على حدة docosahexaenoic acid (DHA) أو وحدة بنائية من
٦ eicosapentaenoic acid (EPA) ؛
٧ كل X تختار بشكل مستقل من $-CH_2CH_2NH_3$-، أو $CH_2CH_2N(CH_3)_3$، أو



٩ يكون تركيز إجمالي الشحوم الفوسفورية phospholipid في المستخلص حوالي ٦٦٪ بالوزن؛

١٠ يشتمل المستخلص على astaxanthin ؛

١١ يشتمل المستخلص على أحماض دهنية من نوع أوميجا -٣ omega-3 fatty acids بكمية قدرها

١٢ ١٥٪ بالوزن على الأقل؛

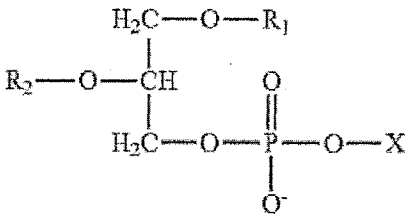
١٣ يكون المستخلص مناسباً للاستهلاك البشري.

١ ٧- تركيبة شحوم فوسفورية علاجية مركزة concentrated therapeutic phospholipid

٢ composition للاستخدام في صناعة دواء لعلاج فرط triglyceride في الدم، حيث:

٣ تشتمل التركيبة على مركبات لها الصيغة (I):

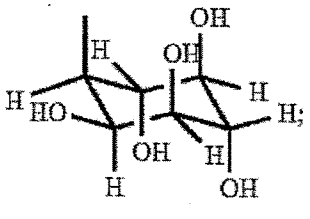
٤ (I)



٥ R_1، R_2 تمثلان كل على حدة docosahexaenoic acid (DHA) أو وحدة بنائية من

٦ eicosapentaenoic acid (EPA) ؛

٧ كل X تختار بشكل مستقل من $-CH_2CH_2NH_3$-، أو $CH_2CH_2N(CH_3)_3$، أو



٩ يبلغ تركيز مجموع الشحوم الفوسفورية phospholipid في التركيبة حوالي ٦٦٪ بالوزن؛

١٠ تشتمل التركيبة على أحماض دهنية من نوع أوميجا -٣ omega-3 fatty acids بكمية قدرها ١٥٪

١١ بالوزن على الأقل؛

١٢ تكون التركيبة مناسبة للاستهلاك البشري.

١ ٨- التركيبة وفقاً لعنصر الحماية (٧)، حيث يتم احتواء التركيبة في كبسولة.

١ ٩- التركيبة وفقاً لعنصر الحماية (٧)، حيث تشتمل أيضاً على triglycerides بتركيز يقل عن

٢ حوالي ٥٪.

١ ١٠ التركيبة وفقاً لعنصر الحماية (٧)، حيث تشتمل أيضاً على مضاد للأكسدة antioxidant.

١ ١١- التركيبة وفقاً لعنصر الحماية (١٠)، حيث يكون مضاد الأكسدة عبارة عن astaxanthin .

١ ١٢- التركيبة وفقاً لعنصر الحماية (٧)، حيث تعمل أيضاً على خفض مستويات triglyceride

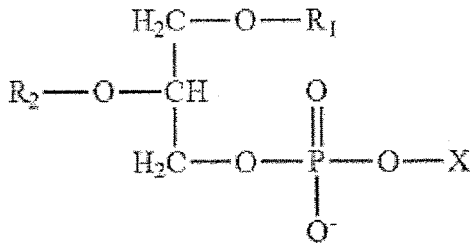
٢ في مصل الدم.

١ ١٣- كبسولة تشتمل على كمية فعالة من مستخلص زيت الكريل المركز concentrated krill oil

٢ extract للاستخدام في علاج فرط triglyceride في الدم، حيث:

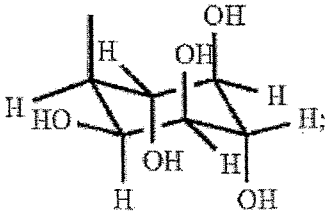
٣ يشتمل المستخلص على مركبات لها الصيغة I:

(I)



حيث R_1، R_2 تمثلان كل على حدة docosahexaenoic acid (DHA) أو وحدة بنائية من eicosapentaenoic acid (EPA)؛

كل X تختار بشكل مستقل من $-CH_2CH_2NH_3$-، أو $CH_2CH_2N(CH_3)_3$ أو



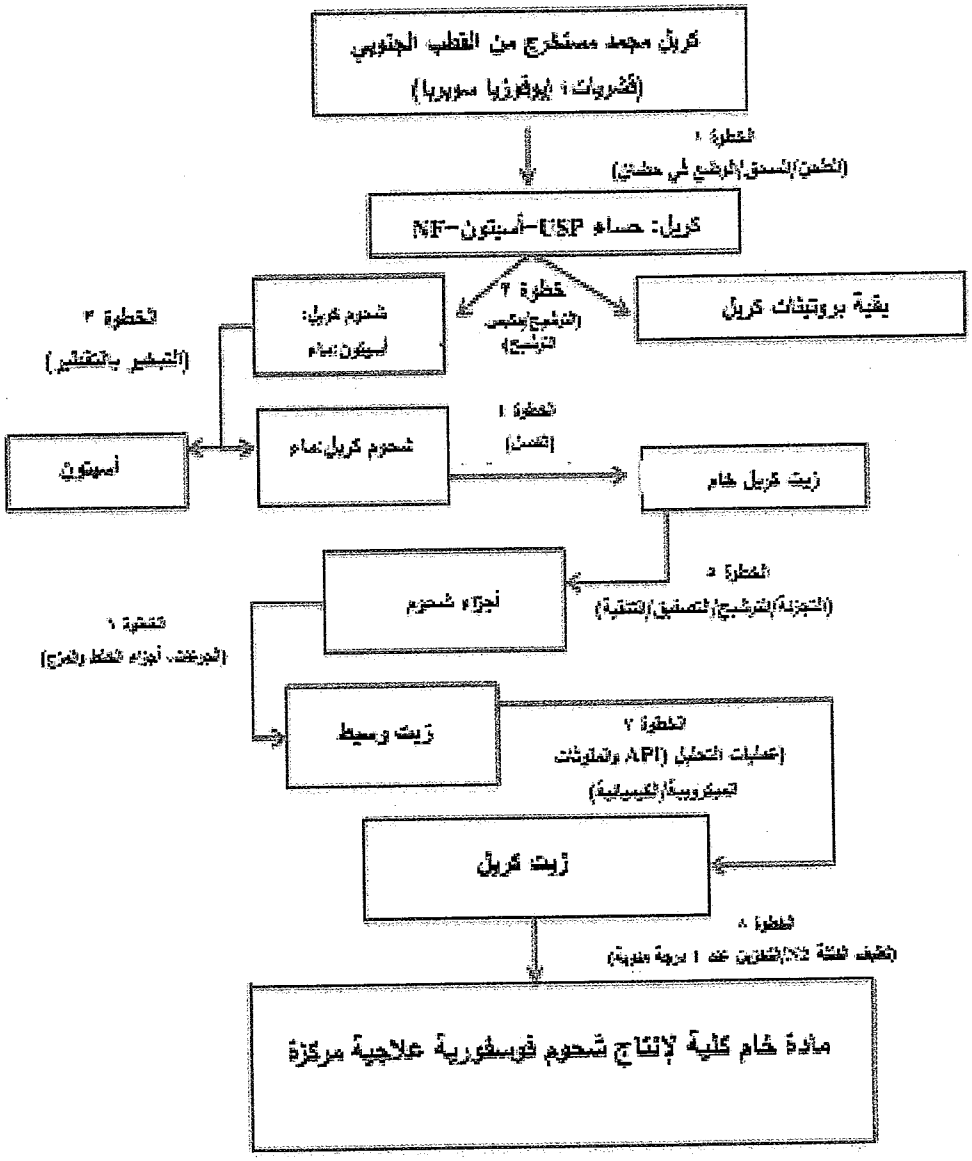
يكون تركيز مجموع الشحوم الفوسفورية phospholipid في المستخلص حوالي ٦٦٪ بالوزن؛

يشتمل المستخلص على astaxanthin ؛

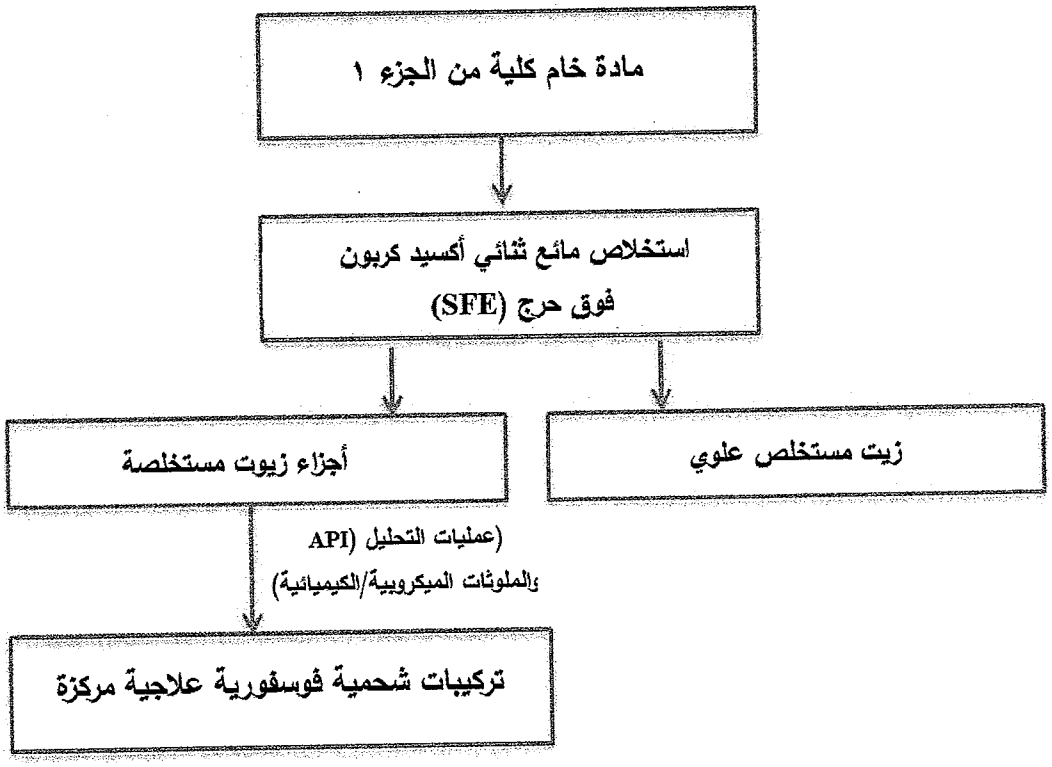
يشتمل المستخلص على أحماض دهنية من نوع أوميجا -٣ omega-3 fatty acids بكمية قدرها ١٥٪ بالوزن؛

يكون المستخلص مناسباً للاستهلاك البشري.

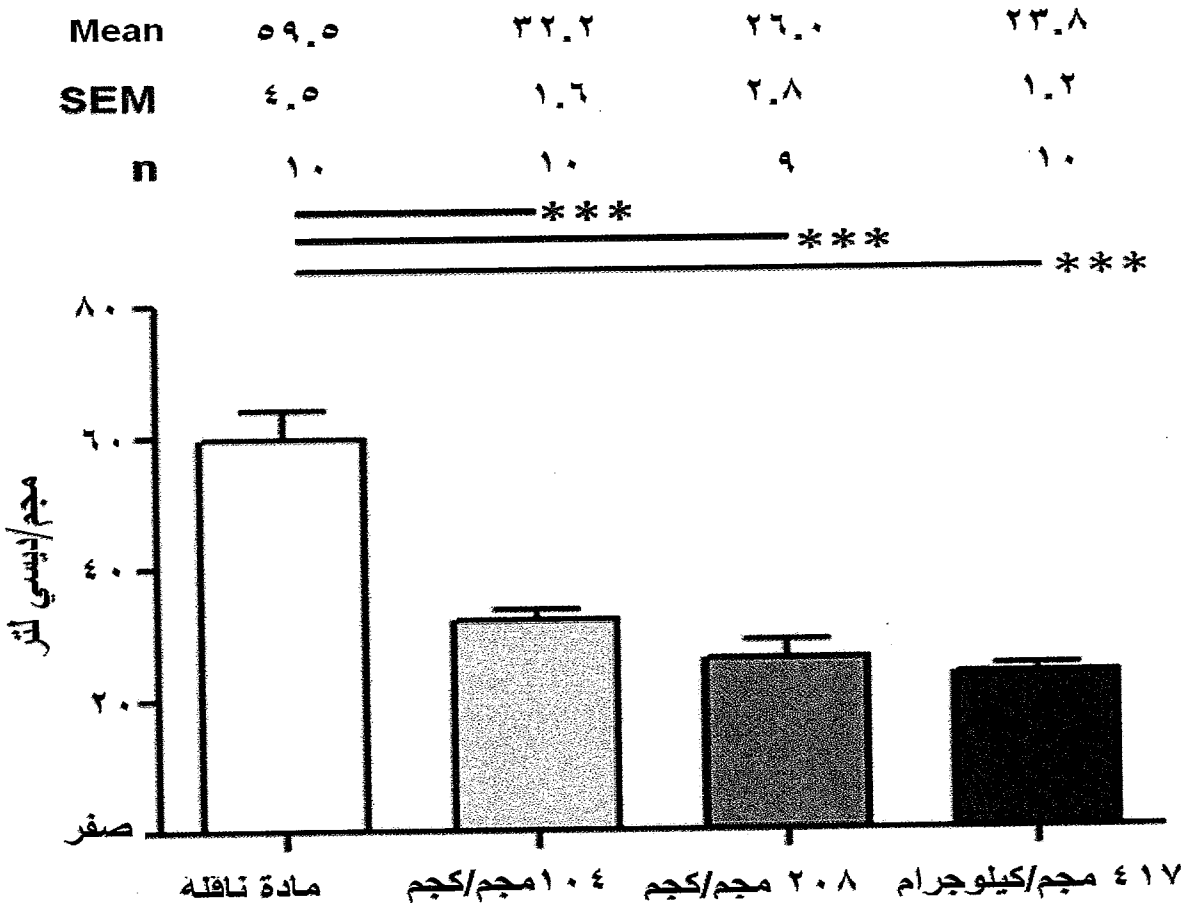
١٤- التركيبة وفقاً لعنصر الحماية (١٣)، حيث تعمل أيضاً على خفض مستويات triglyceride في مصل الدم.


كريل مجمد مستخرج من القطب الجنوبي
(قشريات : إيوفوزيا سوبربا)
الخطوة ١
(الطحن/السحق/الوضع في حضان)
كريل: حساء USP-أسيتون-NF
خطوة ٢
(الترشيح/مكبس الترشيح)
بقية بروتينات كريل
شحوم كريل:
أسيتون:ماء
الخطوة ٣
(التبخير بالتقطير)
أسيتون
شحوم كريل:ماء
الخطوة ٤
(الفصل)
زيت كريل خام
الخطوة ٥
(التجزئة/الترشيح/التصفيق/التنقية)
أجزاء شحوم
الخطوة ٦
(الجرعات، أجزاء الخلط والمزج)
زيت وسيط
الخطوة ٧
(عمليات التحليل (API والملوثات
الميكروبية/الكيميائية)
زيت كريل
الخطوة ٨
(تنظيف الفتلة N2/التخزين عند ١ درجة مئوية)
مادة خام كلية لإنتاج شحوم فوسفورية علاجية مركزة

شكل (١أ)


مادة خام كلية من الجزء ١
استخلاص مائع ثنائي أكسيد كربون
فوق حرج (SFE)
أجزاء زيوت مستخلصة
زيت مستخلص علوي
(عمليات التحليل (API
والملوثات الميكروبية/الكيميائية)
تركيبات شحمية فوسفورية علاجية مركزة

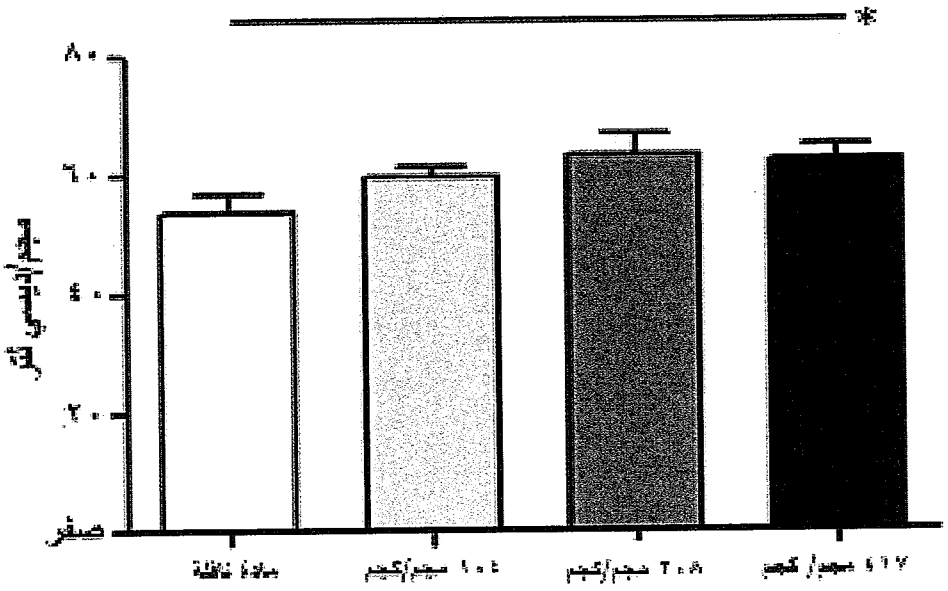
شكل (١ب)


Mean ٥٩.٥ ٣٢.٢ ٢٦.٠ ٢٣.٨
SEM ٤.٥ ١.٦ ٢.٨ ١.٢
n ١٠ ١٠ ٩ ١٠
***
***
***
٨٠
٦٠
٤٠
٢٠
صفر
مجم/ديسي لتر
مادة ناقلة
١٠٤ مجم/كجم
٢٠٨ مجم/كجم
٤١٧ مجم/كيلوجرام

*** P<٠.٠٠١

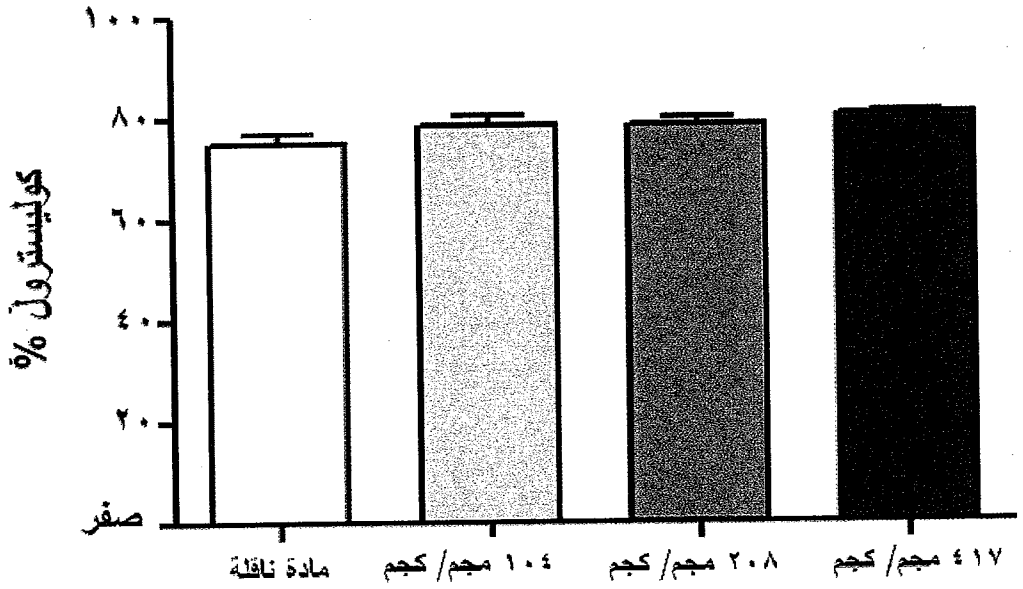
شكل (٢)

Mean	٥٣,٤	٥٩,٤	٦٣,٤	٦٢,٣
SEM	٣,٢	١,٩	٣,٥	٢,٤
n	١٠	١٠	١٠	١٠



شكل (٣)

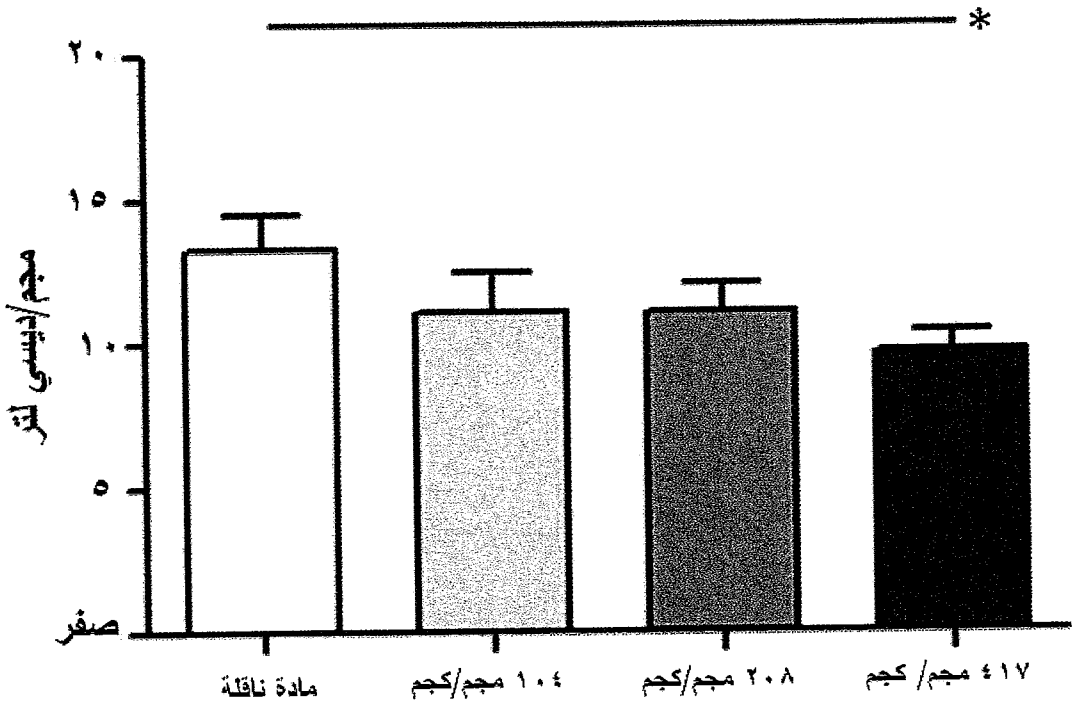
Mean	٧٤.٩	٧٨.٤	٧٨.٤	٨٠.٦
SEM	٢.١	٢.٢	١.٧	٠.٦
n	١٠	١٠	١٠	٩



* P<٠.٠٥

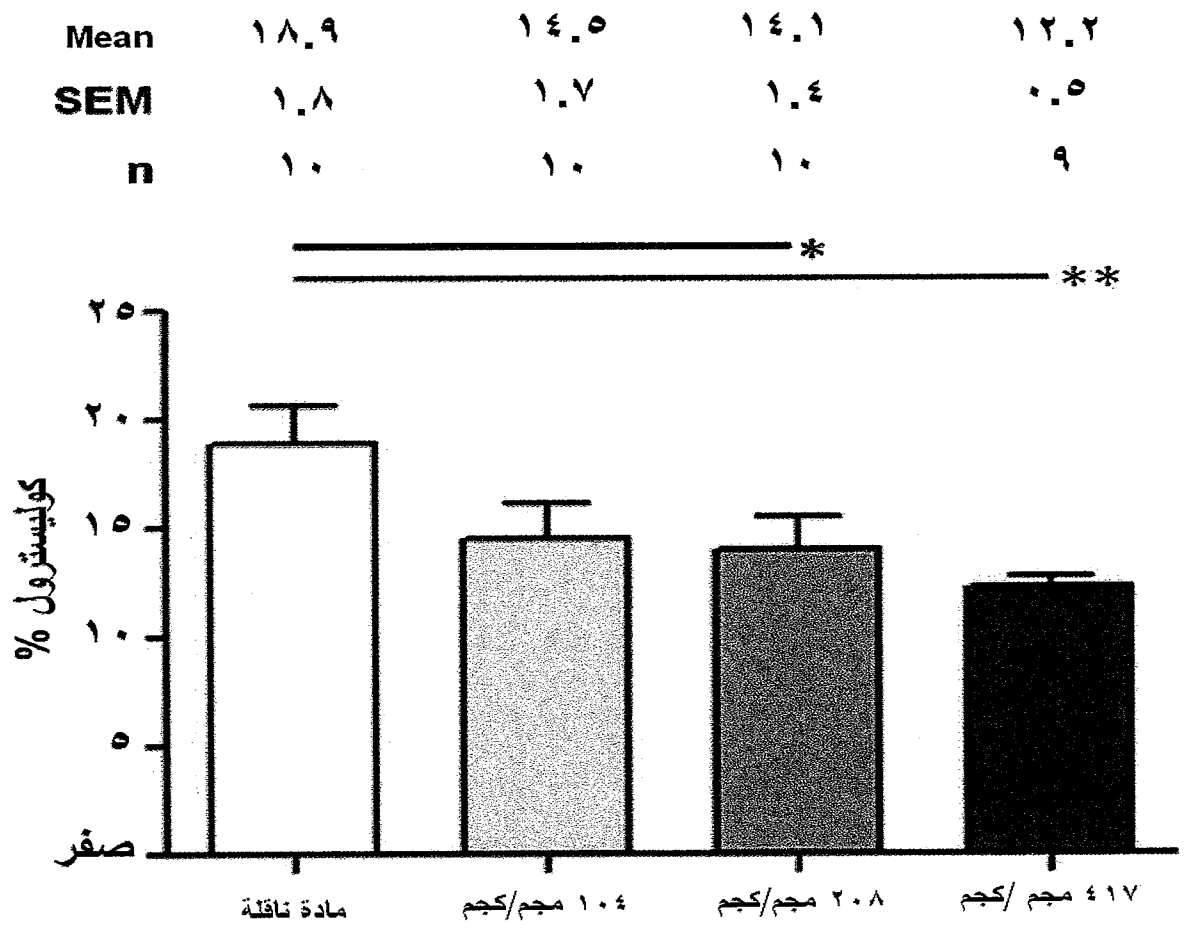
شكل (٤)

Mean	١٣.٣	١١.١	١١.٢	٩.٦
SEM	١.٢	١.٤	١.٠	٠.٧
n	١٠	١٠	١٠	٩



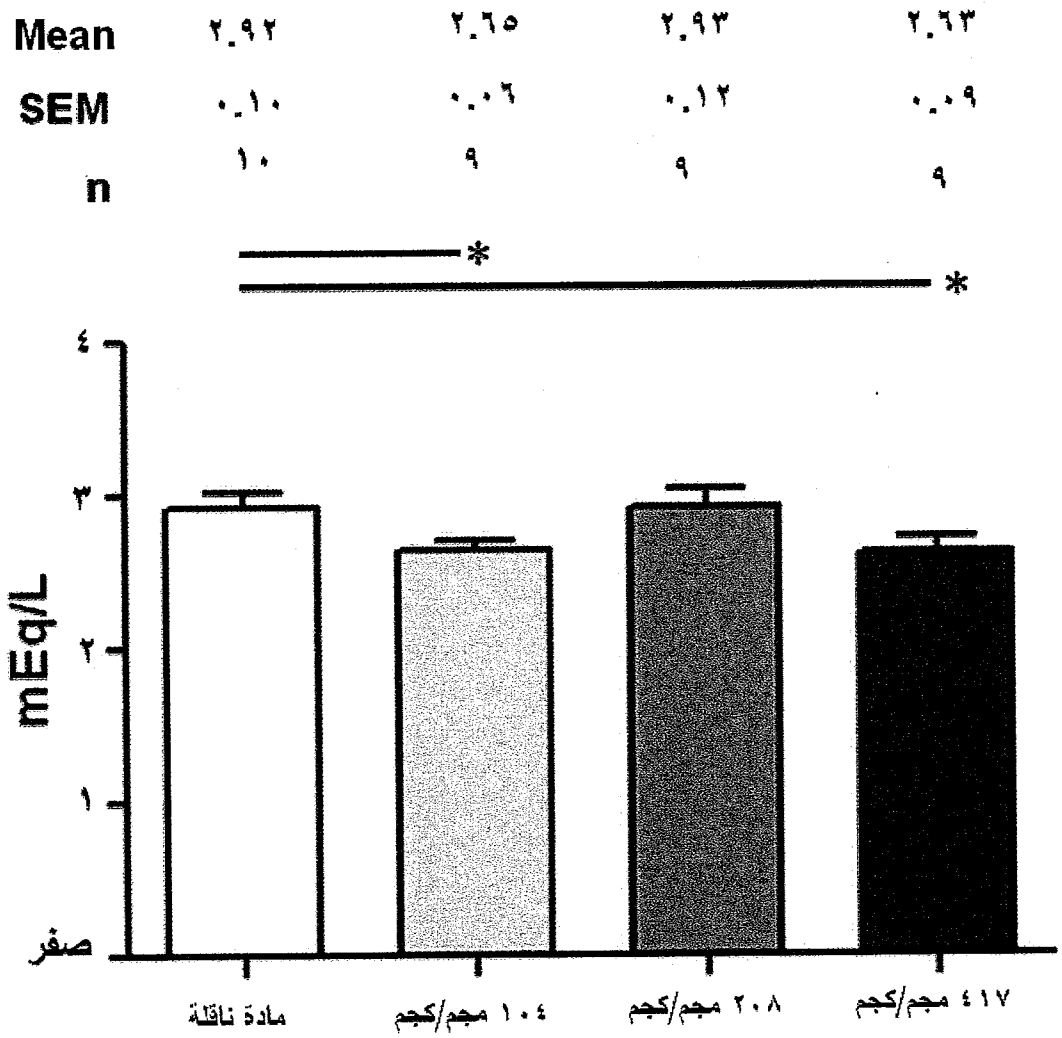
* P<٠.٠٥

شكل (٥)



*P<٠.٠٥ ؛ **P< ٠.٠١

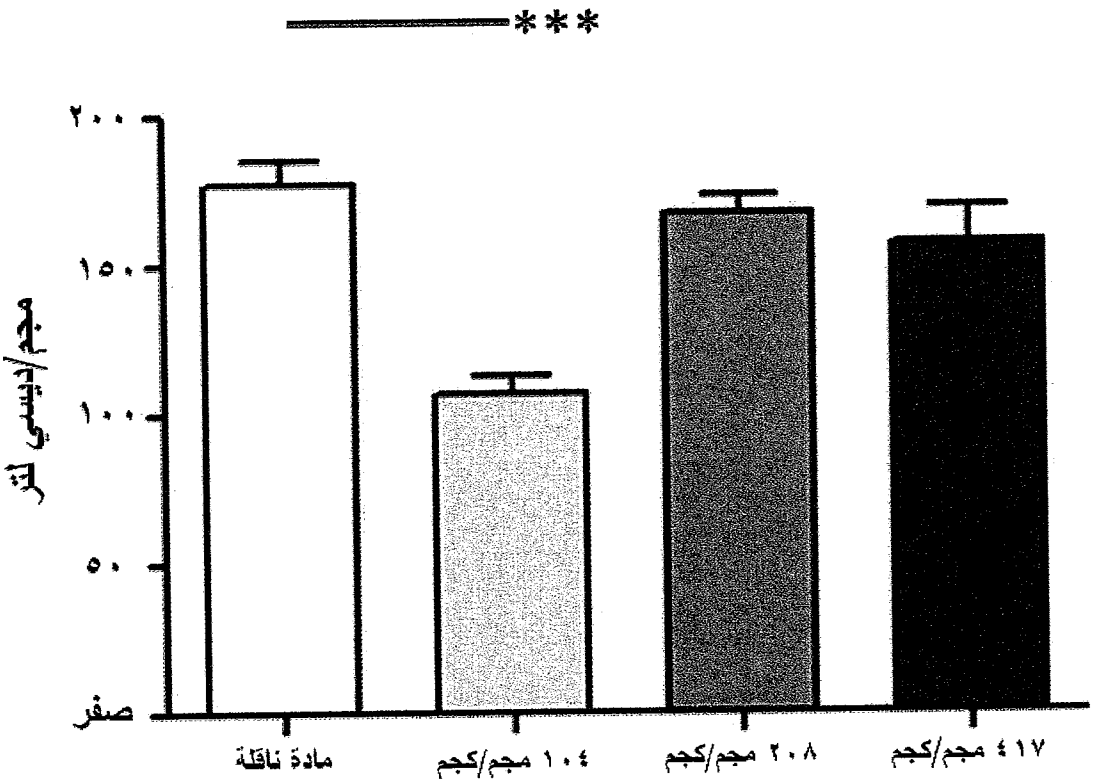
شكل (٦)


Mean
٢.٩٢
٢.٦٥
٢.٩٣
٢.٦٣
SEM
٠.١٠
٠.٠٦
٠.١٢
٠.٠٩
n
١٠
٩
٩
٩
*
*
mEq/L
٤
٣
٢
١
صفر
مادة ناقلة
١٠٤ مجم/كجم
٢٠٨ مجم/كجم
٤١٧ مجم/كجم

* P<٠.٠٥

شكل (٧)

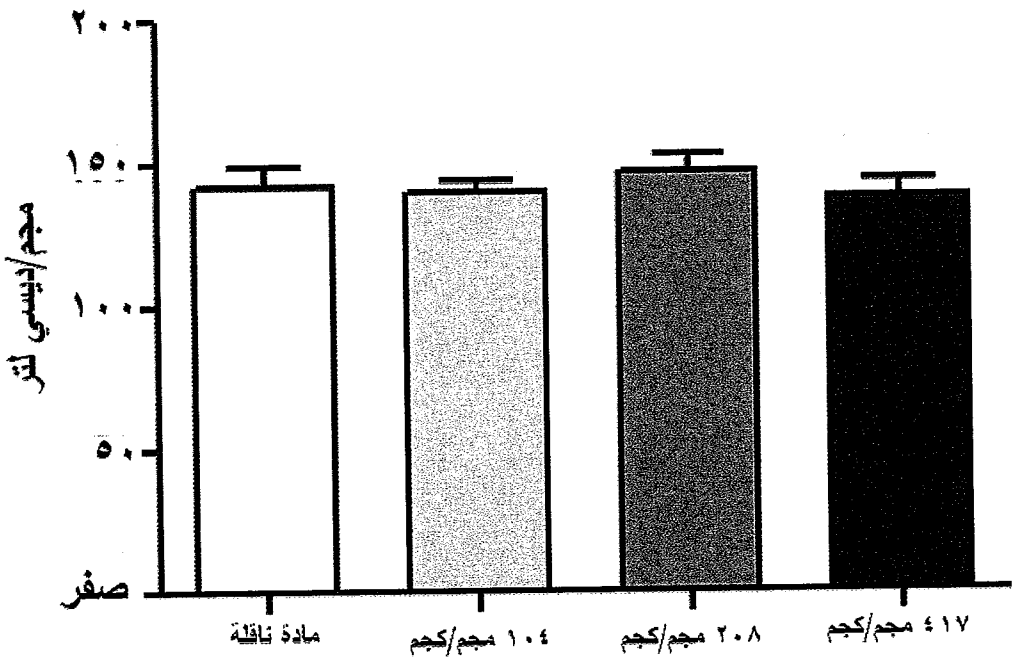
Mean	١٧٧.٠	١٠٧.٠	١٦٧.٦	١٥٧.٣
SEM	٨.٤	٦.٣	٥.٩	١٢.٠
n	١٠	١٠	٩	١٠



*** P<٠.٠٠١

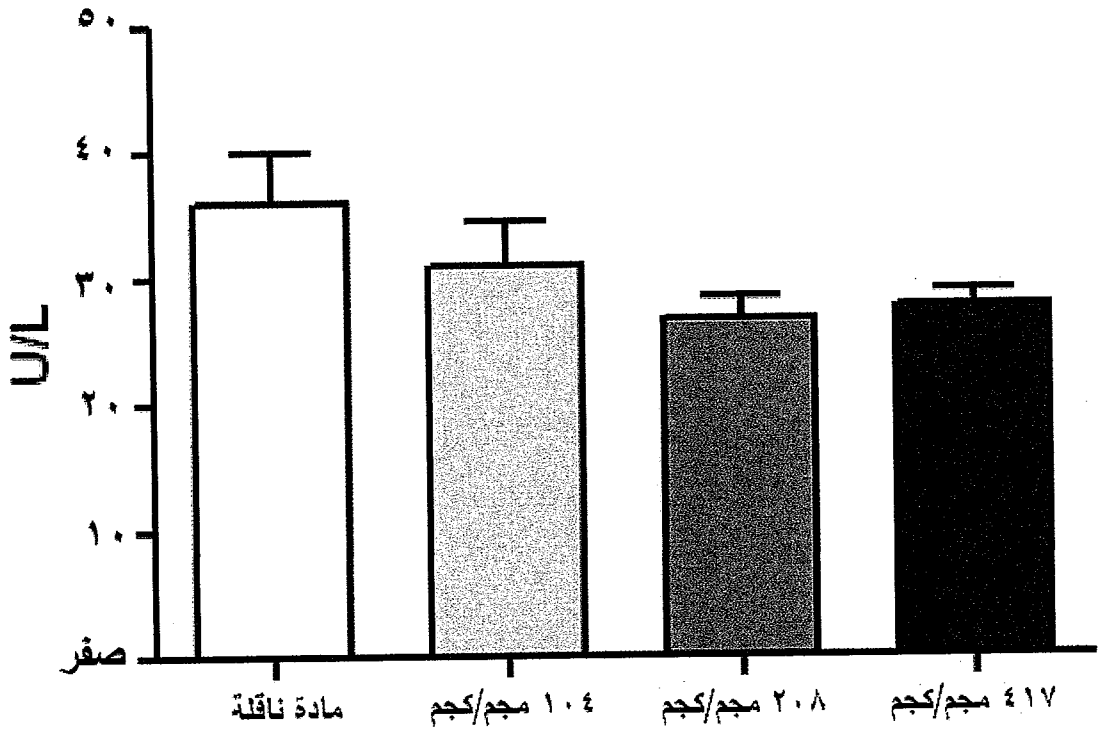
شكل (٨)

Mean	١٤١.٩	١٤٠.٥	١٤٧.٤	١٣٨.٦
SEM	٧.٢	٤.١	٥.٥	٥.٤
n	١٠	١٠	٩	١٠



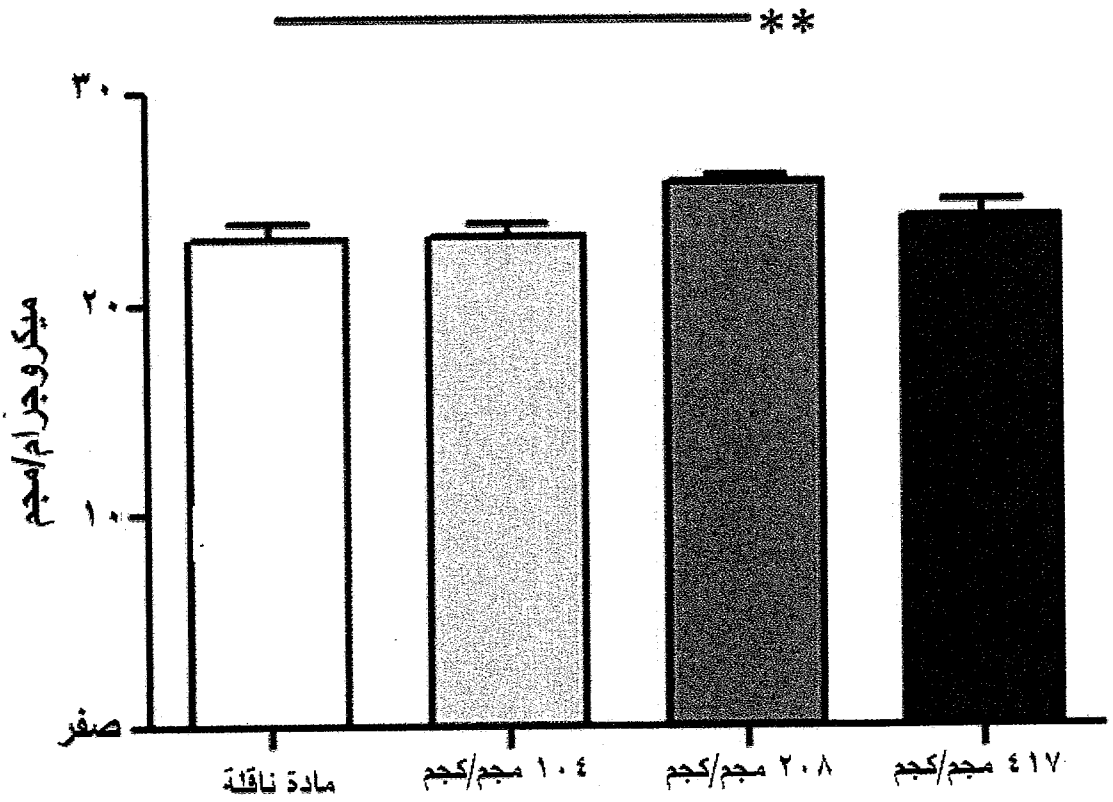
شكل (٩)

Mean	٣٦.١	٣١.٠	٢٦.٩	٢٧.٨
SEM	٣.٩	٣.٥	١.٨	١.٢
n	١٠	١٠	١٠	١٠



شكل (١٠)

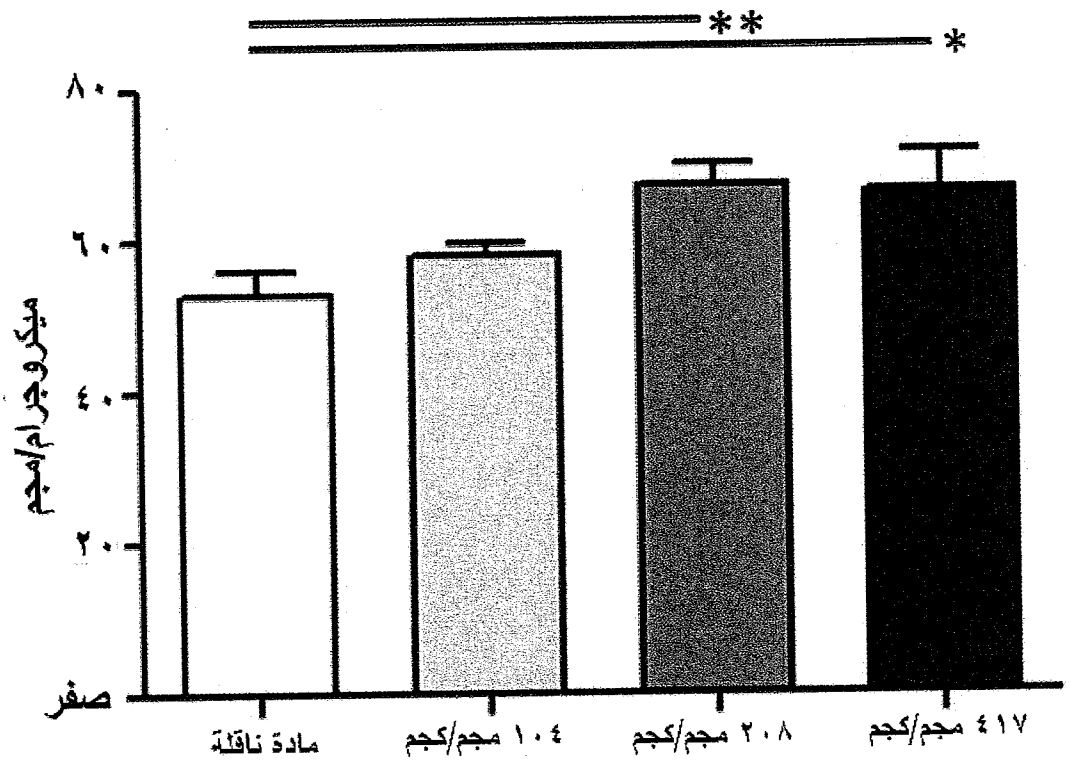
Mean	٢٣.١	٢٣.٣	٢٥.٨	٢٤.١
SEM	٠.٨	٠.٦	٠.٣	٠.٨
n	١٠	١٠	٩	١٠



**P<٠.٠١

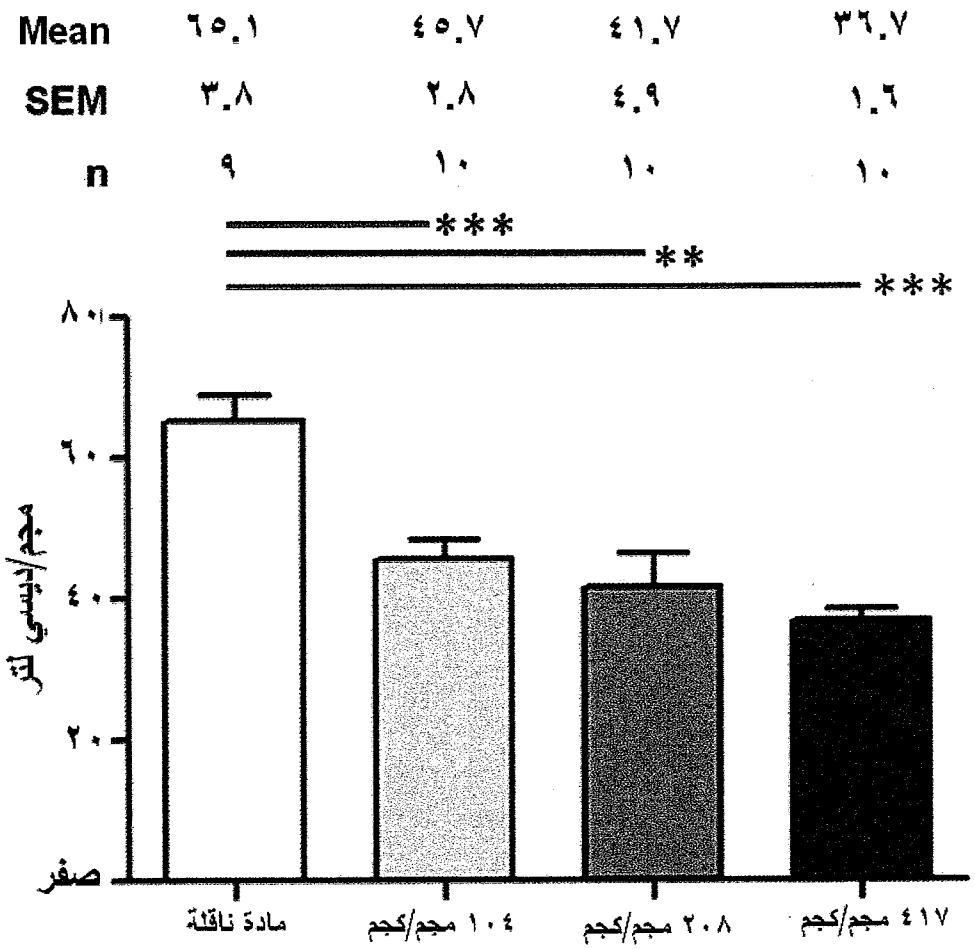
شكل (١١)

Mean	٥٣.٠	٥٨.٠	٦٧.٤	٦٦.٣
SEM	٣.١	١.٧	٢.٦	٥.٤
n	١٠	١٠	٩	١٠



٠,٠١>P** ٠,٠٥>P*

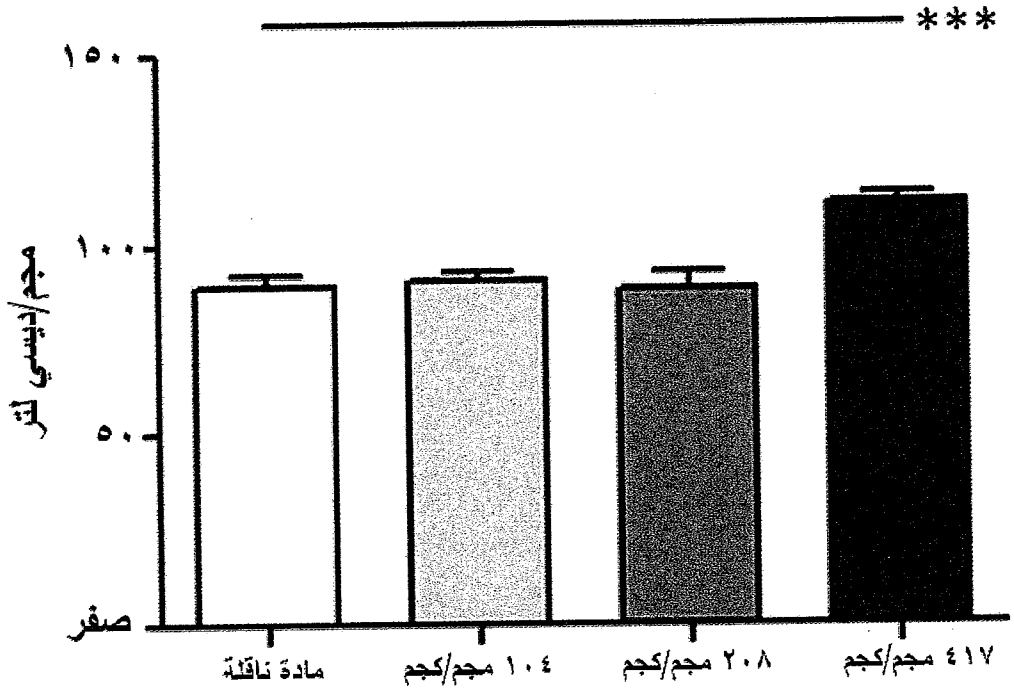
شكل (١٢)



*P<٠.٠١ ؛ ***P<٠.٠٠١

شكل (١٣)

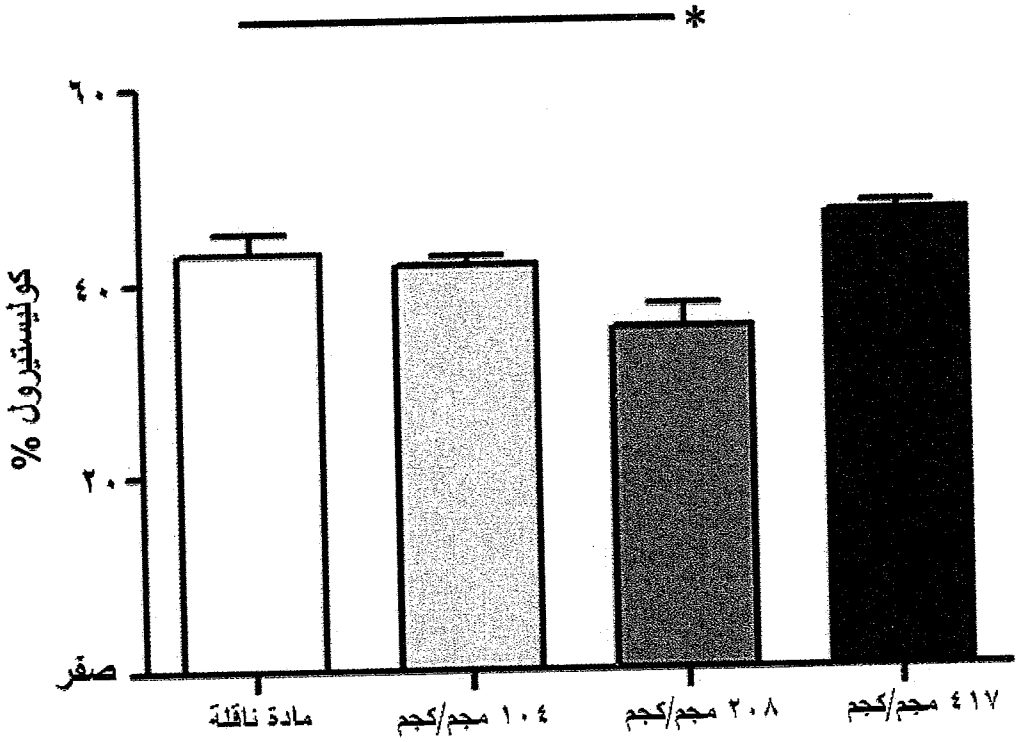
Mean	٨٨.٨	٩٠.٩	٨٨.٤	١١١.٢
SEM	٣.٦	٢.٥	٤.٦	٢.٥
n	٩	٩	٩	١٠



***P<٠.٠٠١

شكل (١٤)

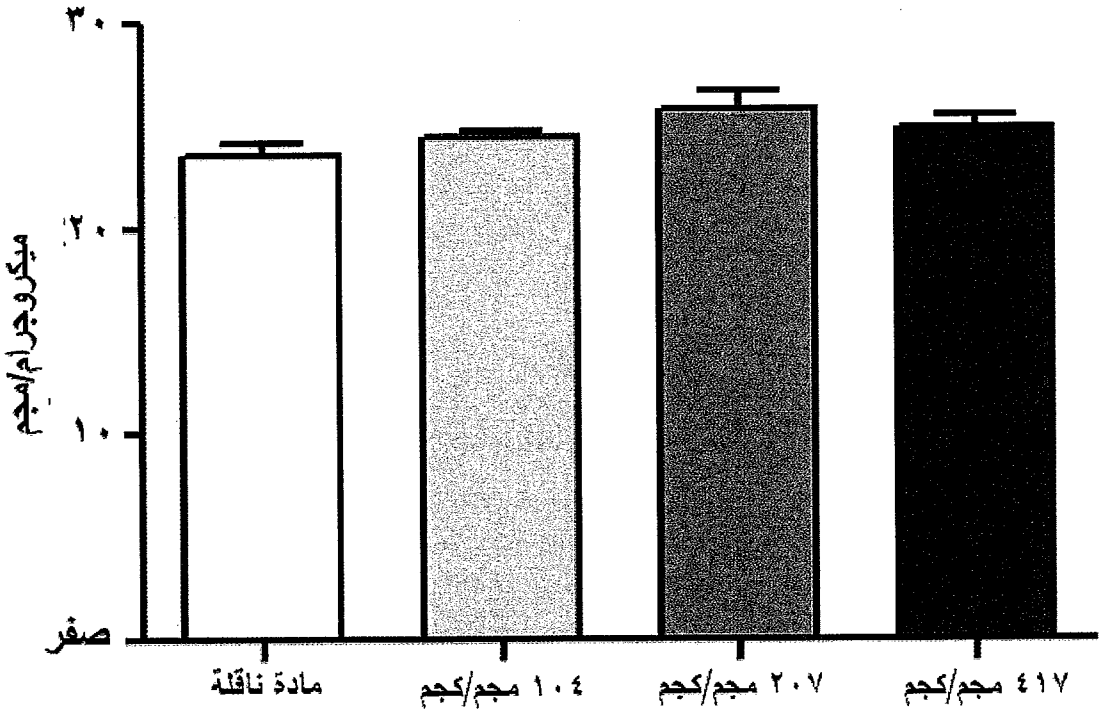
Mean	٤٣.٠	٤١.٩	٣٥.١	٤٦.٨
SEM	٢.١	٠.٨	٢.٣	١.١
n	١٠	٩	١٠	١٠



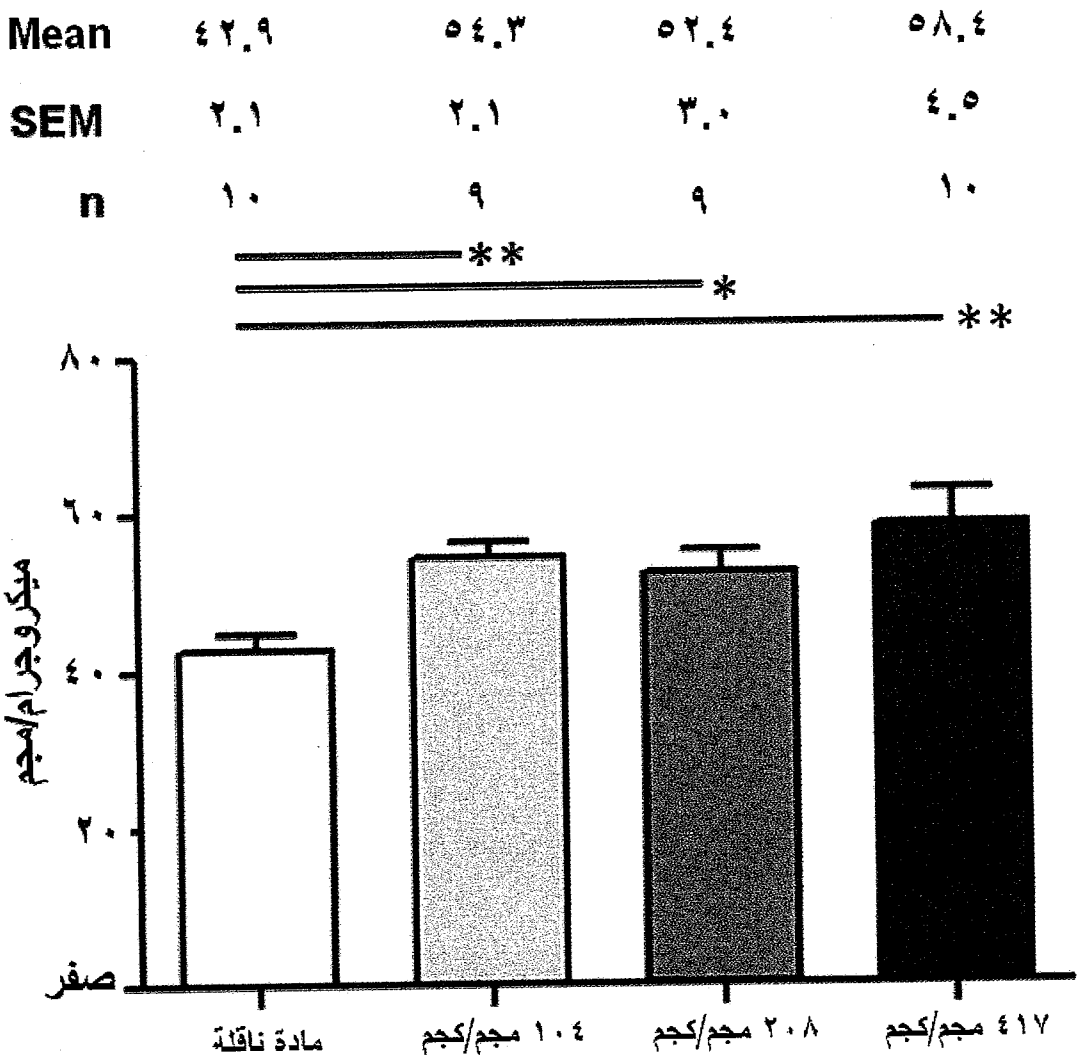
*P<٠.٠٥

شكل (١٥)

Mean	٢٣.٦	٢٤.٥	٢٥.٨	٢٤.٩
SEM	٠.٦	٠.٣	٠.٩	٠.٦
n	١٠	٩	١٠	١٠



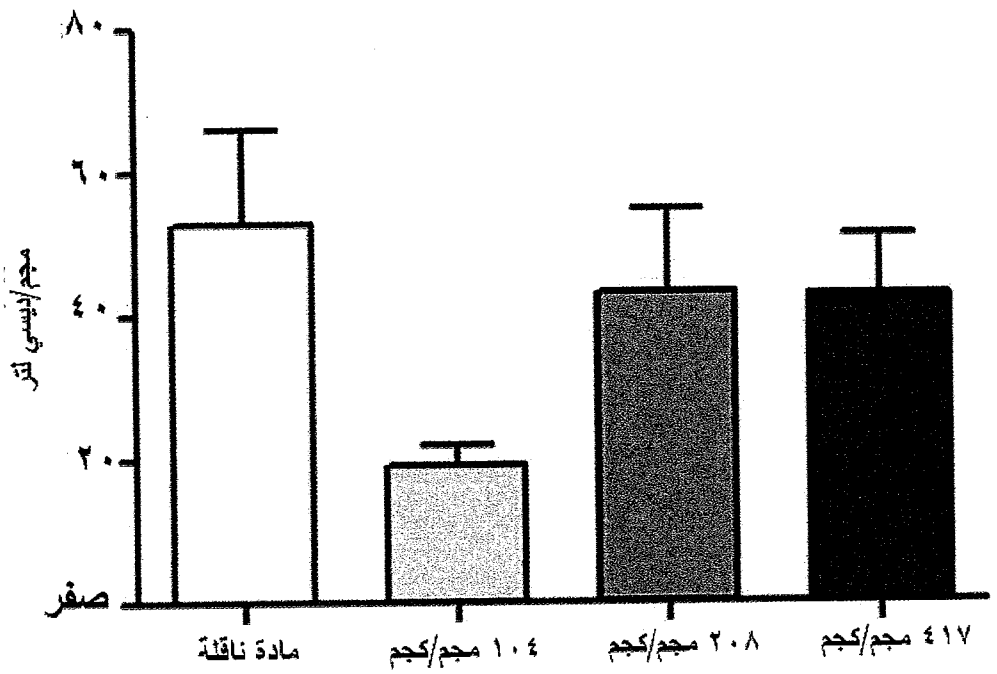
شكل (١٦)



*P<٠.٠٥ ؛ **P<٠.٠١

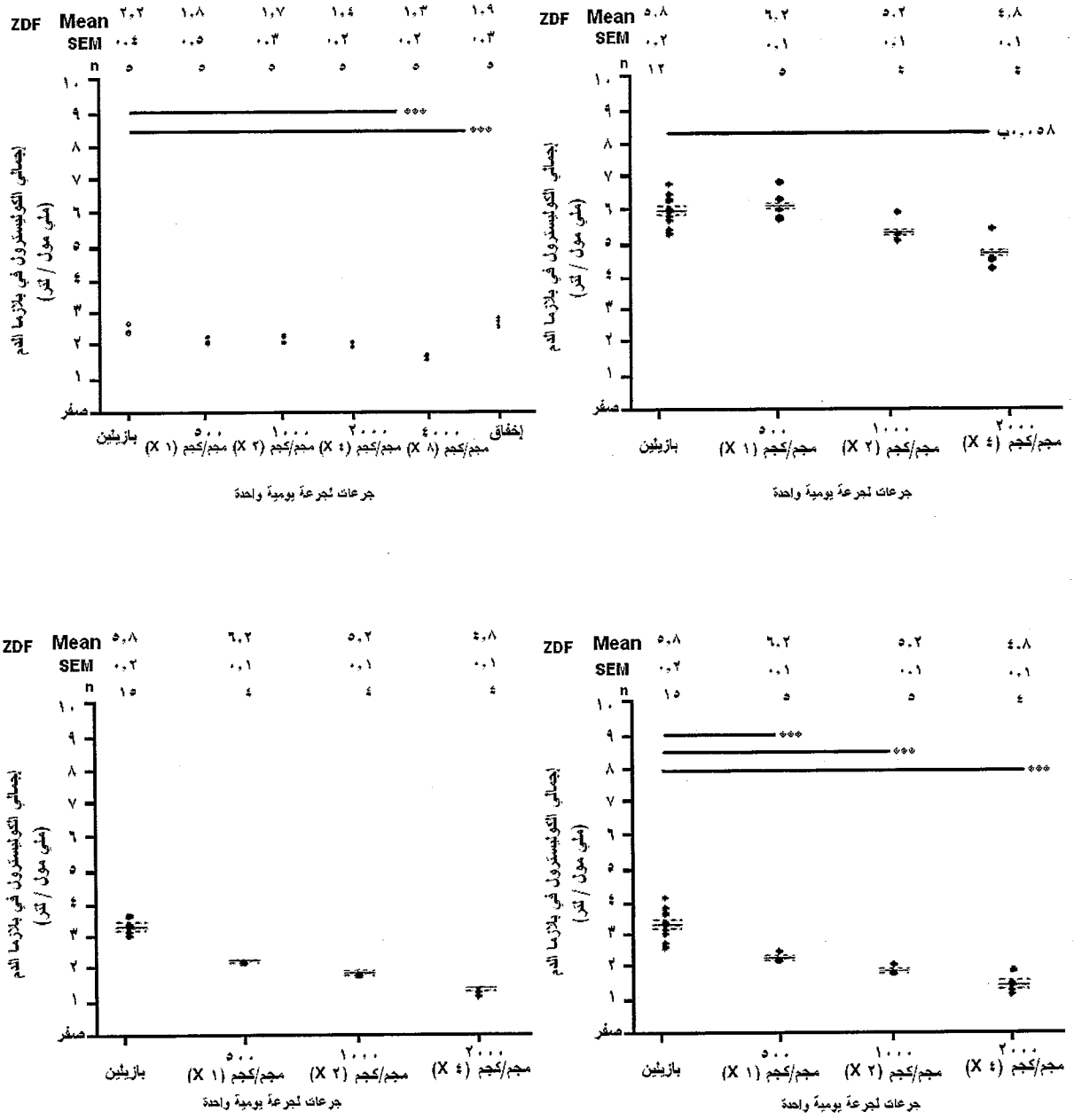
شكل (١٧)

Mean	٥٣.٠	١٩.٣	٤٣.٢	٤٣.٠
SEM	١٢.٩	٢.٨	١١.٧	٨.٢
n	٩	٩	٩	٨

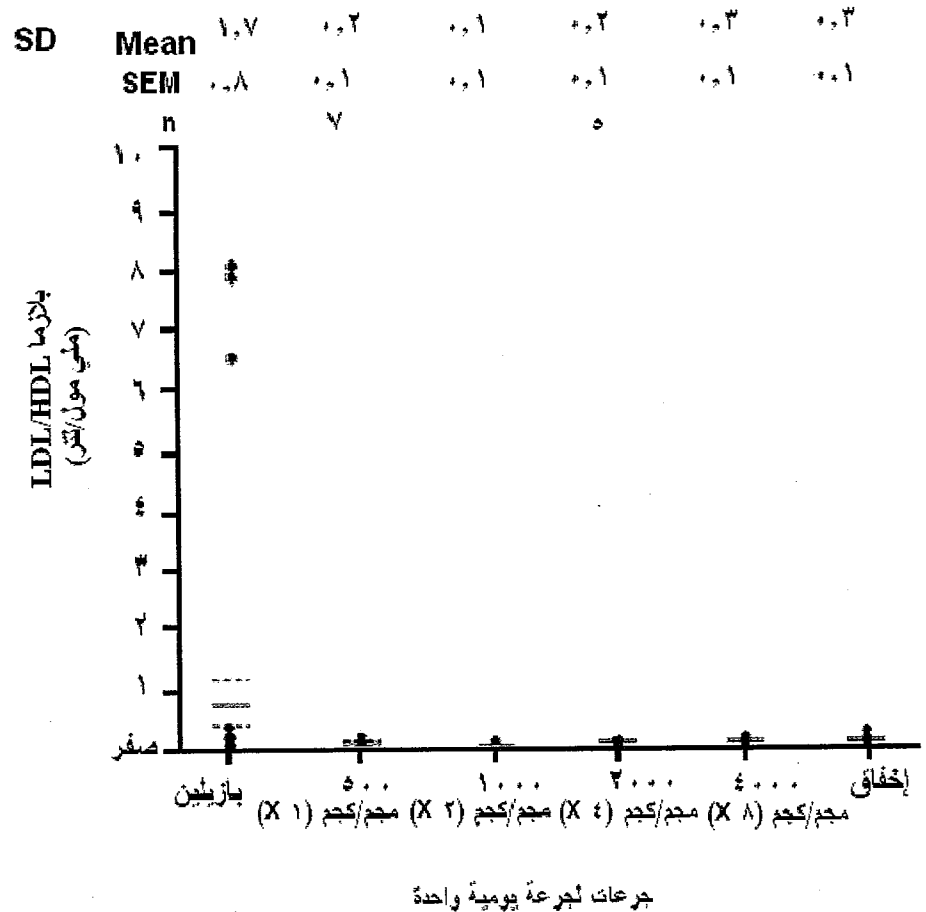


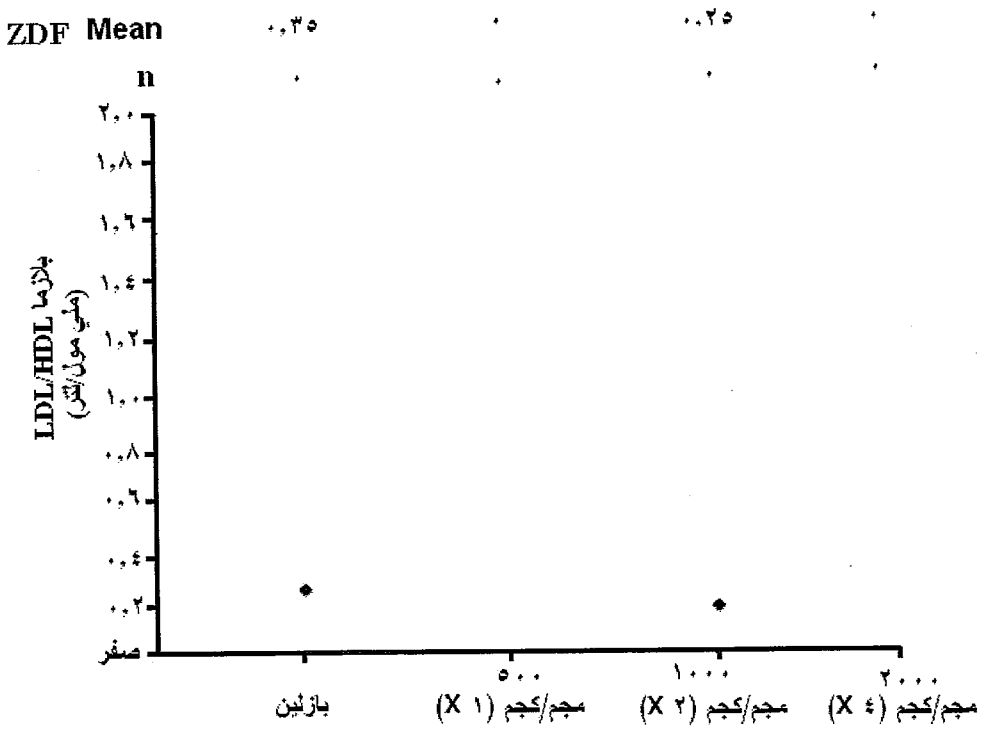
*P<٠.٠٥

شكل (١٨)

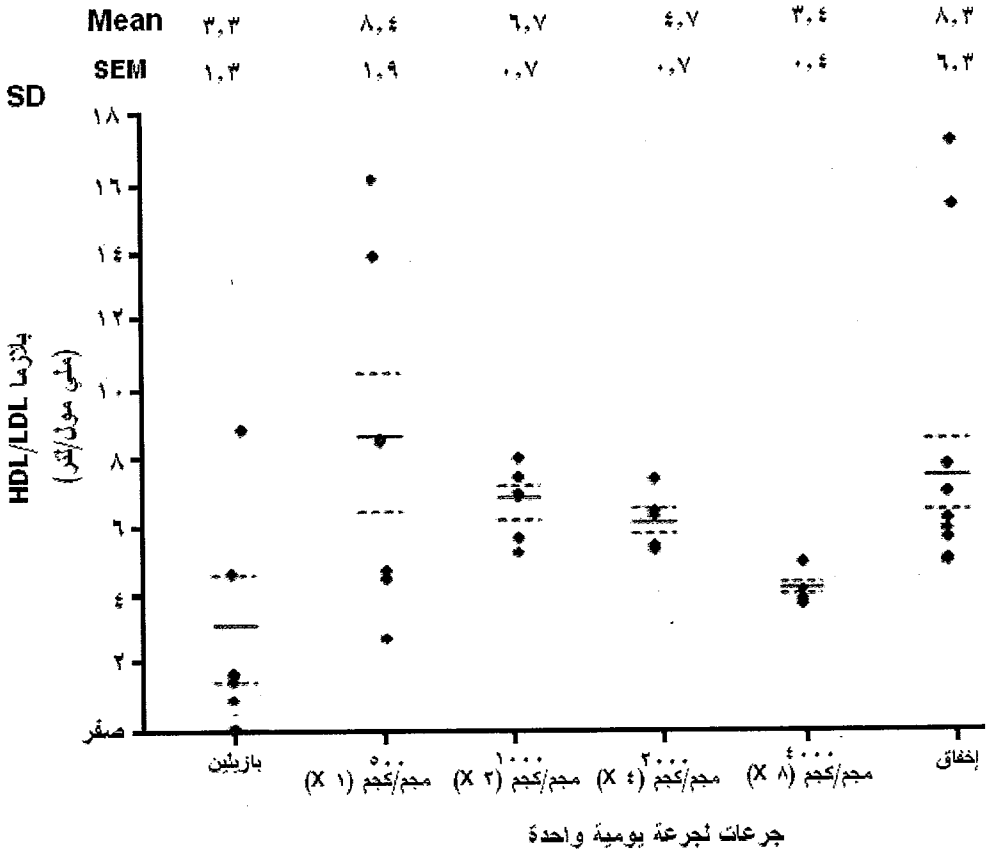

ZDF Mean ٢,٠٢ ١,٠٨ ١,٠٧ ١,٠٤ ١,٠٣ ١,٠٩
SEM ٠,٠٤ ٠,٠٥ ٠,٠٣ ٠,٠٢ ٠,٠٢ ٠,٠٣
n ٥ ٥ ٥ ٥ ٥ ٥
إجمالي الكوليسترول في بلازما الدم (ملي مول / لتر)
صفر
بازيلين
٥٠٠ مجم/كجم (١ X)
١٠٠٠ مجم/كجم (٢ X)
٢٠٠٠ مجم/كجم (٤ X)
٤٠٠٠ مجم/كجم (٨ X)
إخفاق
جرعات لجرعة يومية واحدة
ZDF Mean ٥,٨ ٦,٢ ٥,٢ ٤,٨
SEM ٠,٢ ٠,١ ٠,١ ٠,١
n ١٢ ٥ ٤ ٤
أ ب ٠,٠٥٨
إجمالي الكوليسترول في بلازما الدم (ملي مول / لتر)
صفر
بازيلين
٥٠٠ مجم/كجم (١ X)
١٠٠٠ مجم/كجم (٢ X)
٢٠٠٠ مجم/كجم (٤ X)
جرعات لجرعة يومية واحدة
ZDF Mean ٥,٨ ٦,٢ ٥,٢ ٤,٨
SEM ٠,٢ ٠,١ ٠,١ ٠,١
n ١٥ ٤ ٤ ٤
إجمالي الكوليسترول في بلازما الدم (ملي مول / لتر)
صفر
بازيلين
٥٠٠ مجم/كجم (١ X)
١٠٠٠ مجم/كجم (٢ X)
٢٠٠٠ مجم/كجم (٤ X)
جرعات لجرعة يومية واحدة
ZDF Mean ٥,٨ ٦,٢ ٥,٢ ٤,٨
SEM ٠,٢ ٠,١ ٠,١ ٠,١
n ١٥ ٥ ٥ ٤
إجمالي الكوليسترول في بلازما الدم (ملي مول / لتر)
صفر
بازيلين
٥٠٠ مجم/كجم (١ X)
١٠٠٠ مجم/كجم (٢ X)
٢٠٠٠ مجم/كجم (٤ X)
جرعات لجرعة يومية واحدة

شكل (١٩)

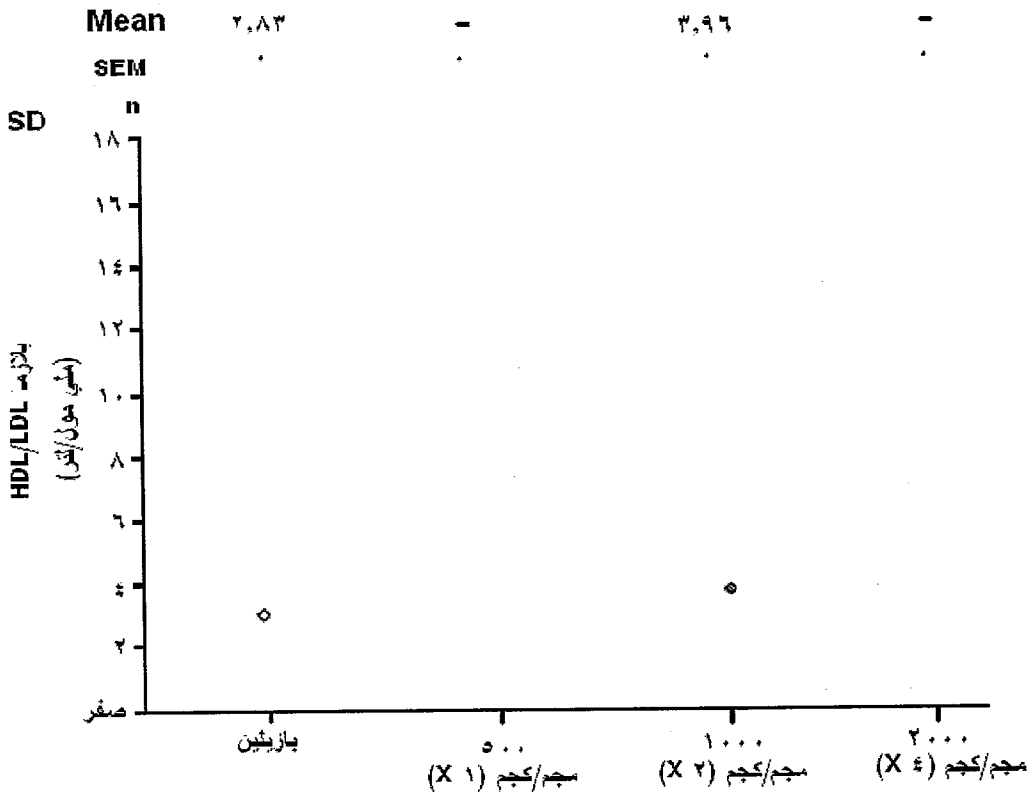

SD
Mean
SEM
n
١,٧ ٠,٢ ٠,١ ٠,٢ ٠,٣ ٠,٣
٠,٨ ٠,١ ٠,١ ٠,١ ٠,١ ٠,١
٧ ٥
LDL/HDL بالازما (ملي مول/لتر)
١٠ ٩ ٨ ٧ ٦ ٥ ٤ ٣ ٢ ١ صفر
بازلين ٥٠٠ ١٠٠٠ ٢٠٠٠ ٤٠٠٠ إخفاق
مجم/كجم (X ١) مجم/كجم (X ٢) مجم/كجم (X ٤) مجم/كجم (X ٨)
جرعات لجرعة يومية واحدة
قيمة واحدة محذوفة


ZDF Mean
n
٠,٣٥ ٠ ٠,٢٥ ٠
٠ ٠ ٠ ٠
LDL/HDL بالازما (ملي مول/لتر)
٢,٠ ١,٨ ١,٦ ١,٤ ١,٢ ١,٠ ٠,٨ ٠,٦ ٠,٤ ٠,٢ صفر
بازلين ٥٠٠ ١٠٠٠ ٢٠٠٠
مجم/كجم (X ١) مجم/كجم (X ٢) مجم/كجم (X ٤)
جرعات لجرعة يومية واحدة

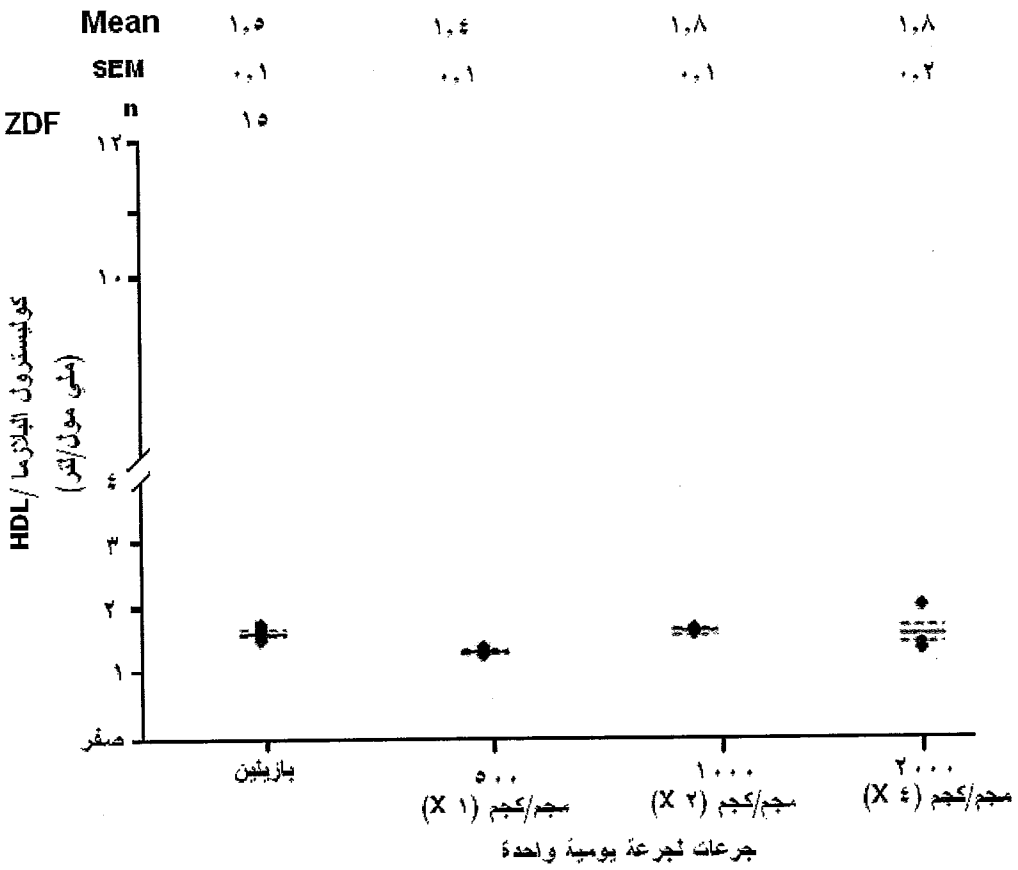
شكل (٢٠)

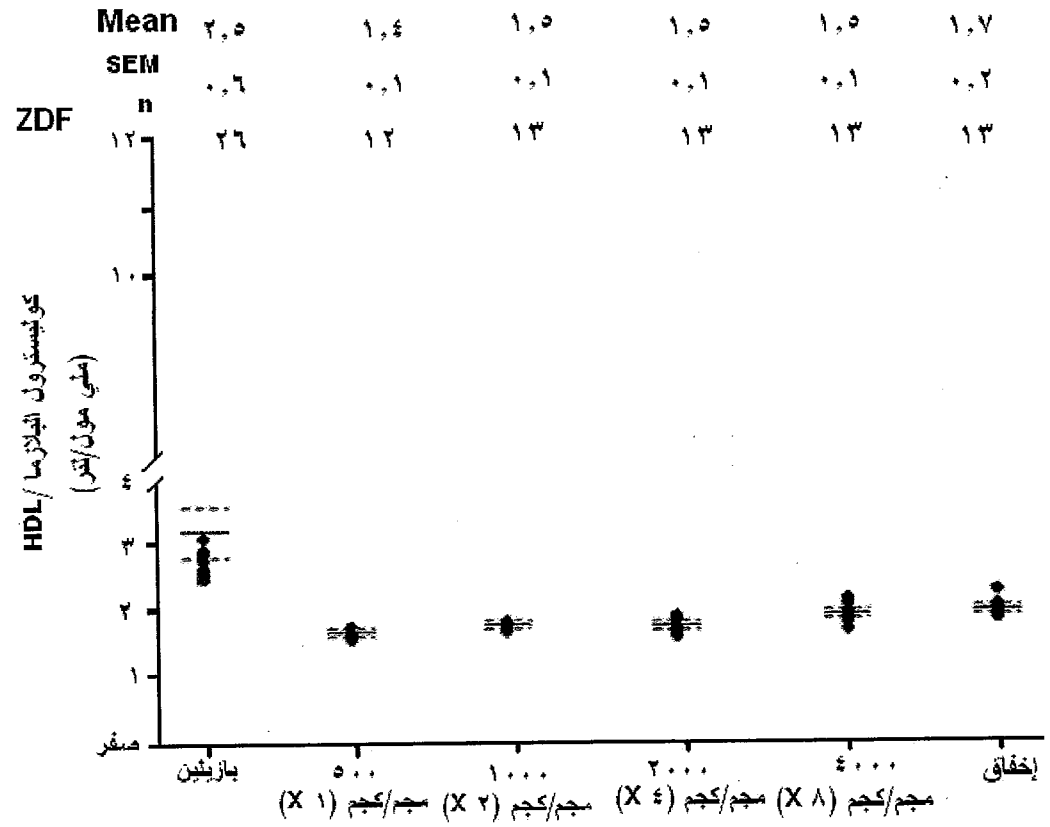


قيمة واحدة محذوفة



شكل (٢١)

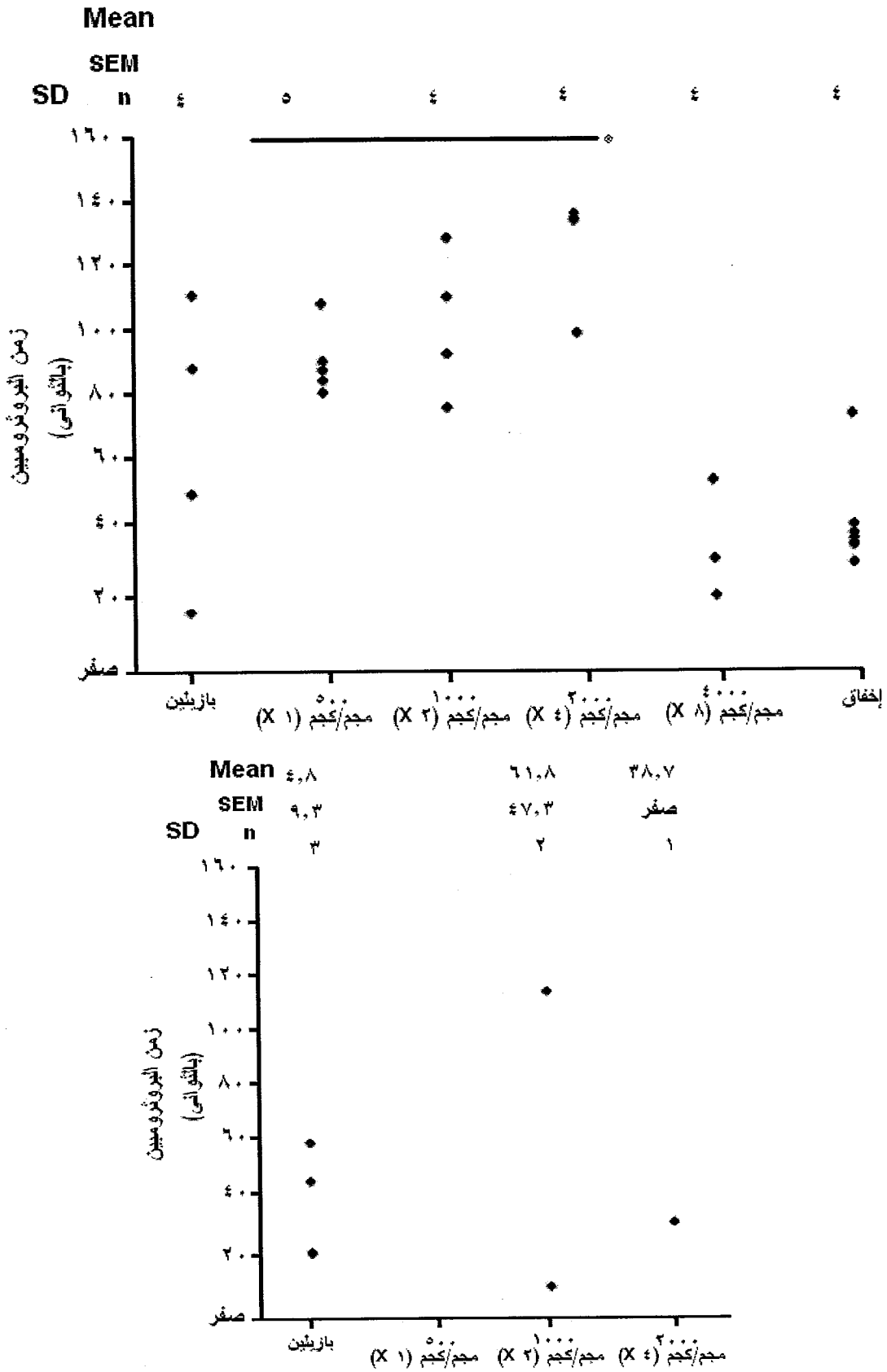




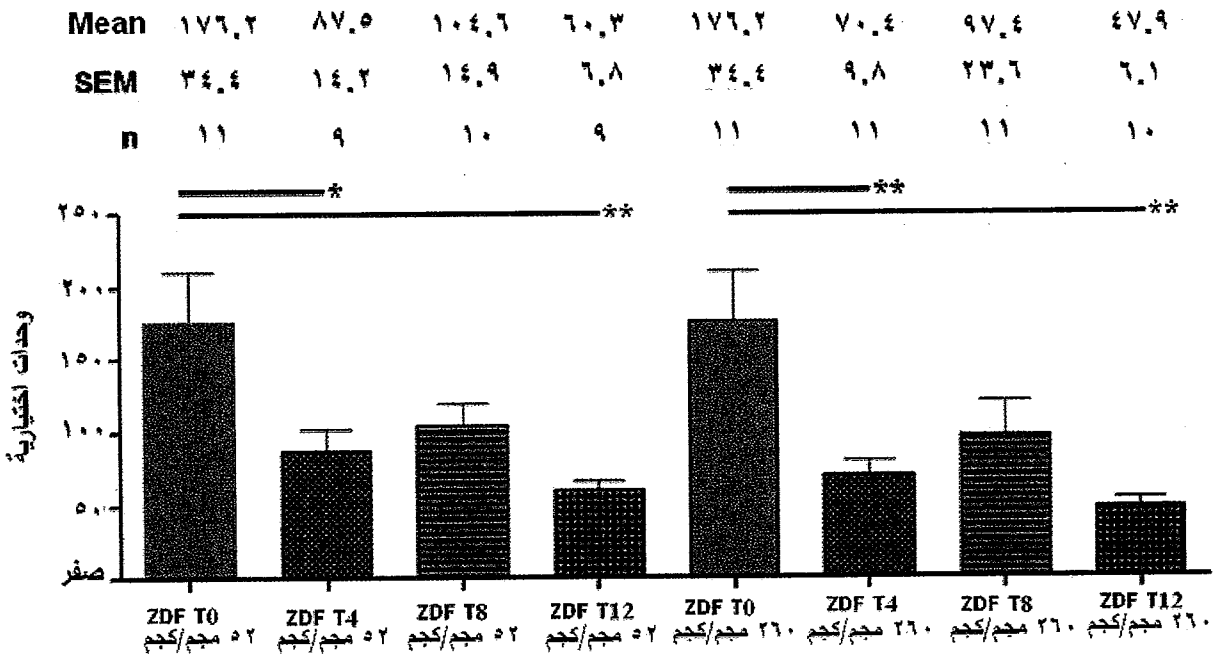
قيمة واحدة محذوفة

÷ قيمتين محذوفتين

شكل (٢٢)

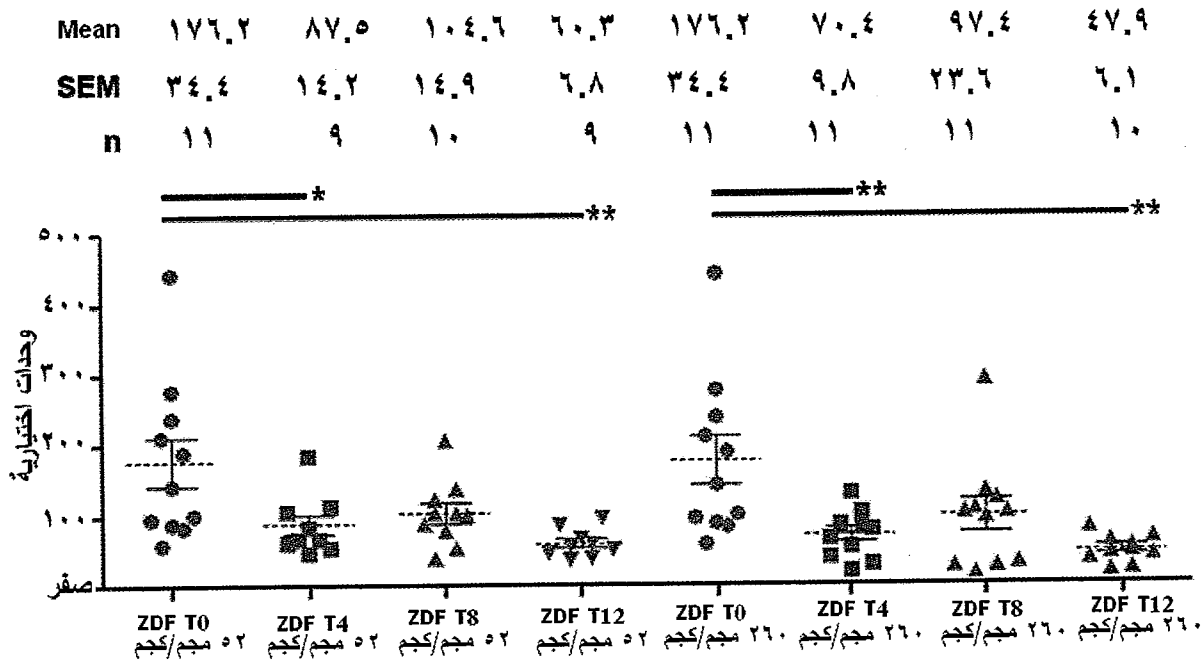

Mean
SEM
SD
n
٤ ٥ ٤ ٤ ٤ ٤
١٦٠
١٤٠
١٢٠
١٠٠
٨٠
٦٠
٤٠
٢٠
صفر
زمن البروثرومبين
(بالثوانى)
بازيلين
٥٠٠ مجم/كجم (١ X)
١٠٠٠ مجم/كجم (٢ X)
٢٠٠٠ مجم/كجم (٤ X)
٤٠٠٠ مجم/كجم (٨ X)
إخفاق
Mean ٤,٨ ٦١,٨ ٣٨,٧
SEM ٩,٣ ٤٧,٣ صفر
SD
n ٣ ٢ ١
١٦٠
١٤٠
١٢٠
١٠٠
٨٠
٦٠
٤٠
٢٠
صفر
زمن البروثرومبين
(بالثوانى)
بازيلين
٥٠٠ مجم/كجم (١ X)
١٠٠٠ مجم/كجم (٢ X)
٢٠٠٠ مجم/كجم (٤ X)
جرعات لجرعة يومية واحدة

شكل (٢٣)



*P<٠,٠٥ ** P<٠,٠١

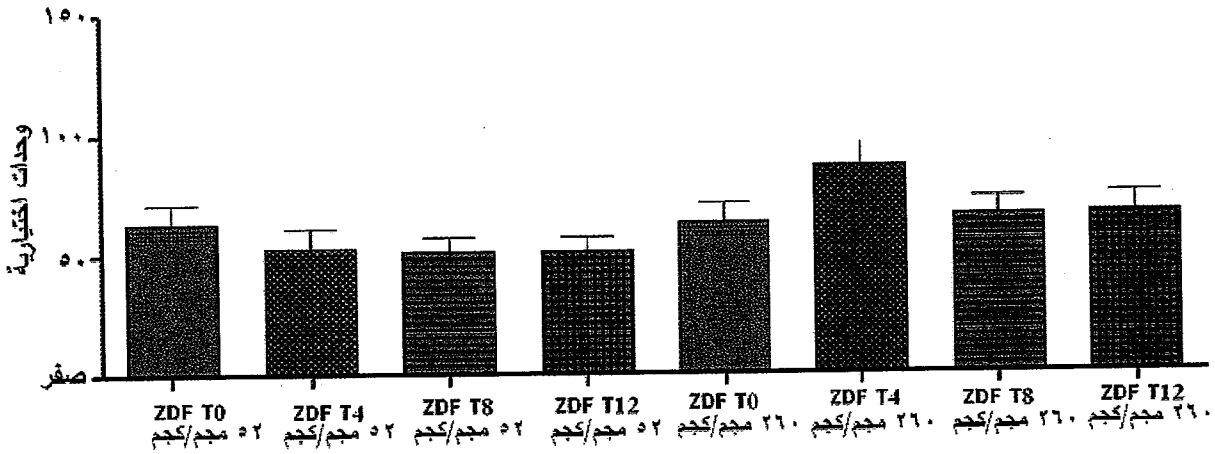
شكل (٢٤)



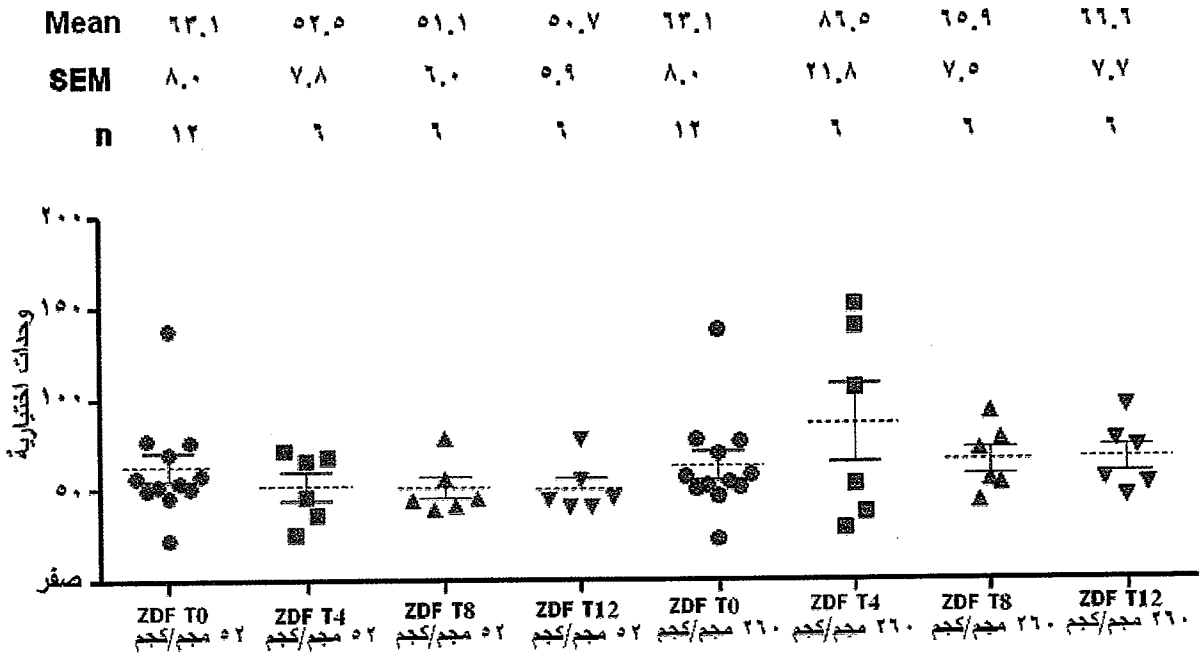
*P<٠.٠٥ ؛ **P<٠.٠١

شكل (٢٥)

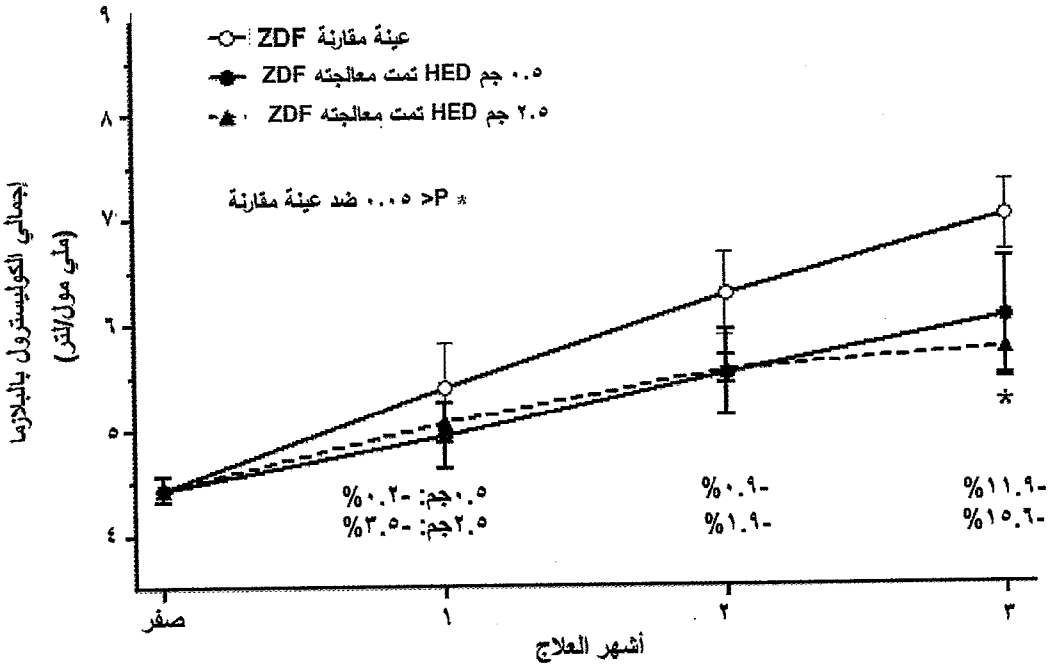
Mean	٦٣.١	٥٢.٥	٥١.١	٥٠.٧	٦٣.١	٨٦.٥	٦٥.٩	٦٦.٦
SEM	٨.٠	٧.٨	٦.٠	٥.٩	٨.٠	٢١.٨	٧.٥	٧.٧
n	١٢	٦	٦	٦	١٢	٦	٦	٦



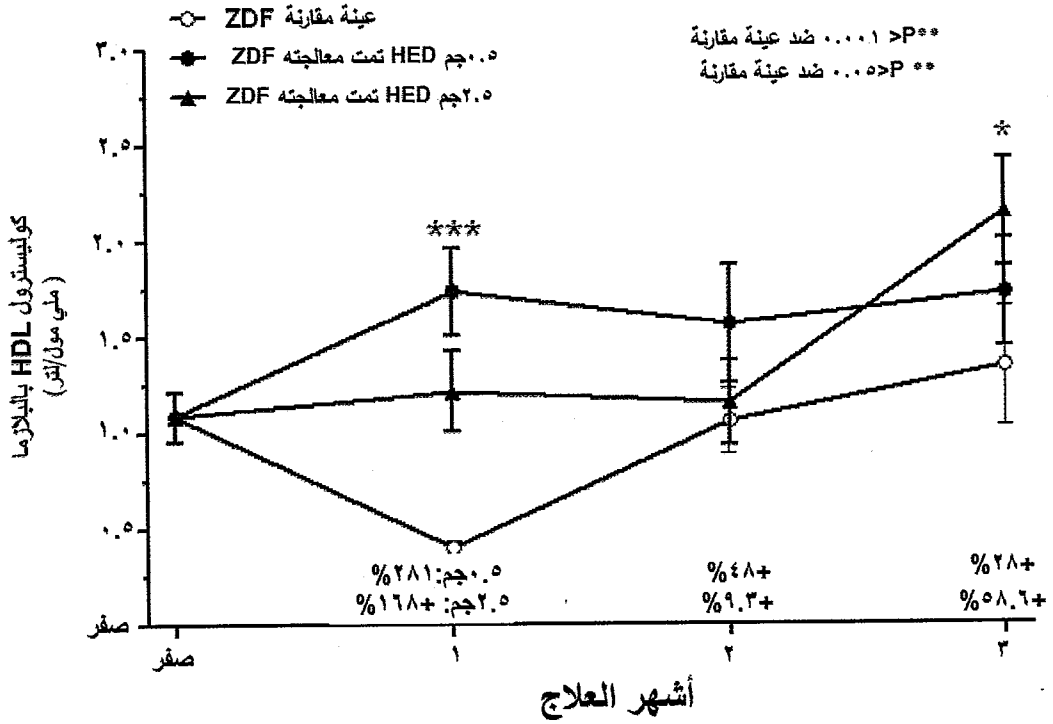
شكل (٢٦)


Mean ٦٣.١ ٥٢.٥ ٥١.١ ٥٠.٧ ٦٣.١ ٨٦.٥ ٦٥.٩ ٦٦.٦
SEM ٨.٠ ٧.٨ ٦.٠ ٥.٩ ٨.٠ ٢١.٨ ٧.٥ ٧.٧
n ١٢ ٦ ٦ ٦ ١٢ ٦ ٦ ٦
٢٠٠
١٥٠
١٠٠
٥٠
صفر
وحدات اختيارية
ZDF T0 ٥٢ مجم/كجم
ZDF T4 ٥٢ مجم/كجم
ZDF T8 ٥٢ مجم/كجم
ZDF T12 ٥٢ مجم/كجم
ZDF T0 ٢٦٠ مجم/كجم
ZDF T4 ٢٦٠ مجم/كجم
ZDF T8 ٢٦٠ مجم/كجم
ZDF T12 ٢٦٠ مجم/كجم

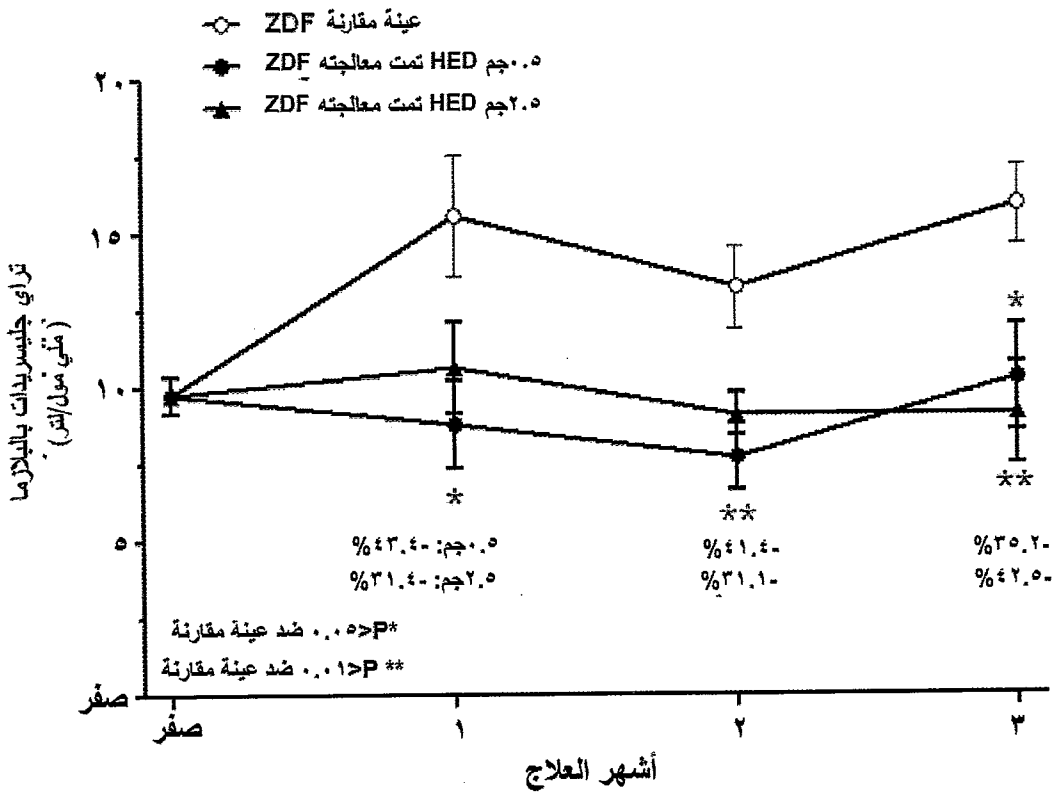
شكل (٢٧)


عينة مقارنة ZDF
٠.٥ جم HED تمت معالجته ZDF
٢.٥ جم HED تمت معالجته ZDF
* P< ٠.٠٠٥ ضد عينة مقارنة
إجمالي الكوليسترول بالبلازما
(ملي مول/لتر)
٩
٨
٧
٦
٥
٤
%٠.٢- :٠.٥جم
%٣.٥- :٢.٥جم
%٠.٩-
%١.٩-
%١١.٩-
%١٥.٦-
*
صفر
١
٢
٣
أشهر العلاج

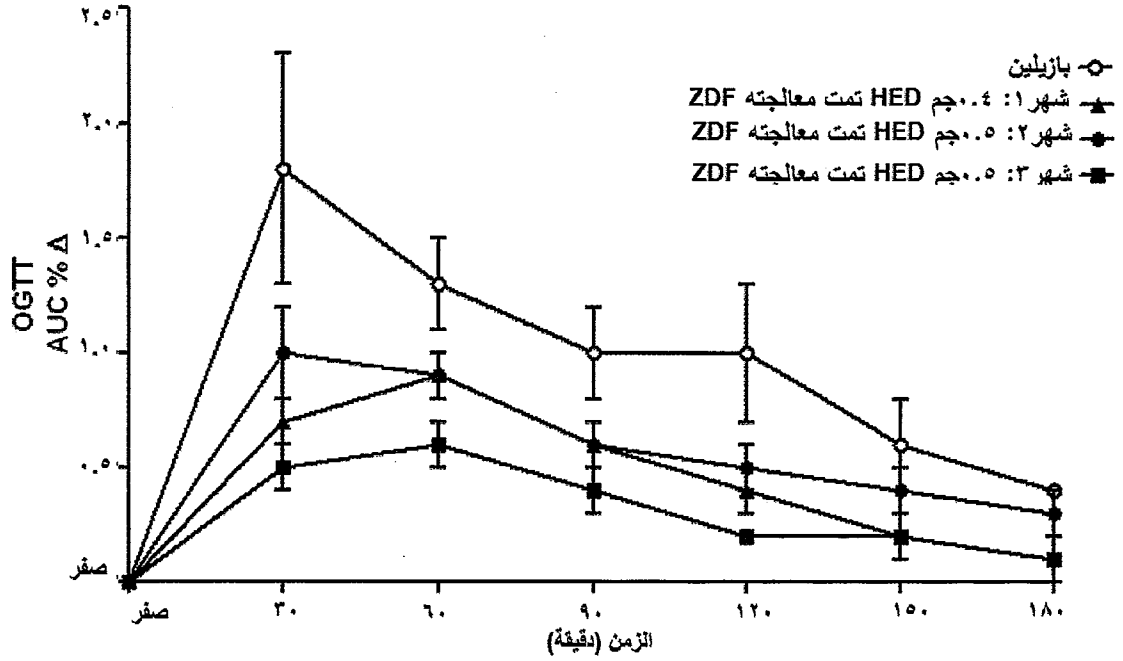
شكل (٢٨)


عينة مقارنة ZDF
ZDF تمت معالجته HED ٠.٥جم
ZDF تمت معالجته HED ٢.٥جم
**P< ٠.٠٠١ ضد عينة مقارنة
** P<٠.٠٠٥ ضد عينة مقارنة
كوليسترول HDL بالبلازما
(ملي مول/لتر)
٣.٠
٢.٥
٢.٠
١.٥
١.٠
٠.٥
صفر
***
*
٠.٥جم:٢٨١%
٢.٥جم: +١٦٨%
+٤٨%
+٩.٣%
+٢٨%
+٥٨.٦%
صفر
١
٢
٣
أشهر العلاج

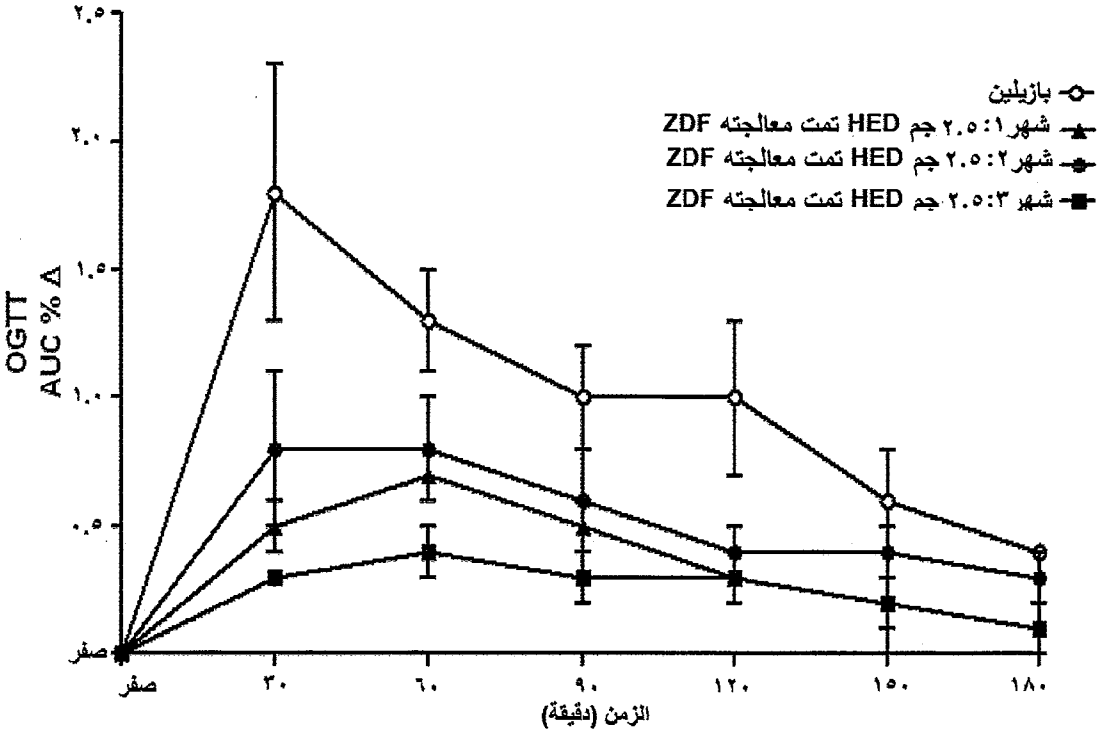
شكل (٢٩)


عينة مقارنة ZDF
ZDF تمت معالجته HED ٠.٥جم
ZDF تمت معالجته HED ٢.٥جم
تراي جليسريدات بالبلازما
(ملي مول/لتر)
٢٠
١٥
١٠
٥
صفر
صفر
١
٢
٣
أشهر العلاج
٠.٥جم: -٤٣.٤%
٢.٥جم: -٣١.٤%
-٤١.٤%
-٣١.١%
-٣٥.٢%
-٤٢.٥%
*P<٠.٠٥ ضد عينة مقارنة
** P<٠.٠١ ضد عينة مقارنة

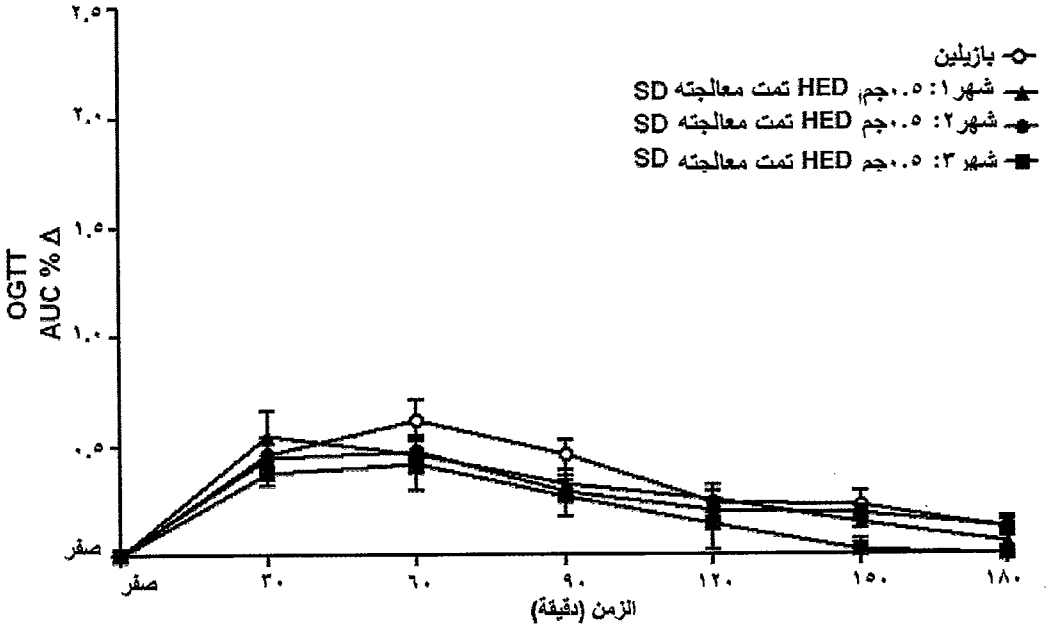
شكل (٣٠)


بازيلين
شهر١: ٠.٤جم HED تمت معالجته ZDF
شهر٢: ٠.٥جم HED تمت معالجته ZDF
شهر ٣: ٠.٥جم HED تمت معالجته ZDF
OGTT
AUC % Δ
٢.٥
٢.٠
١.٥
١.٠
٠.٥
صفر
صفر
٣٠
٦٠
٩٠
١٢٠
١٥٠
١٨٠
الزمن (دقيقة)

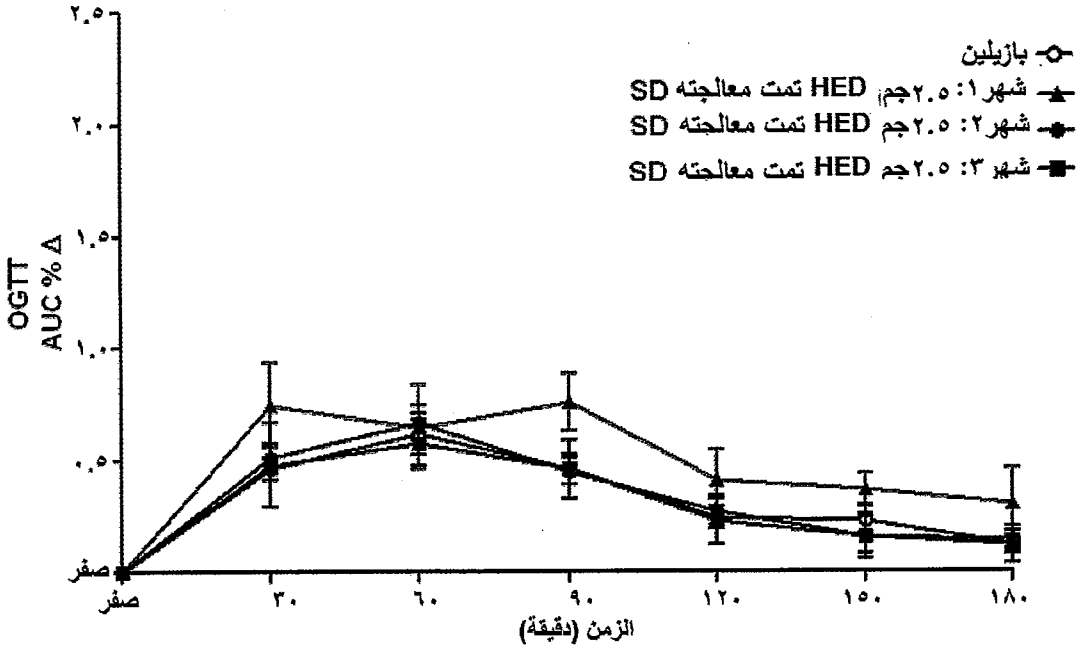
شكل (٣١)


بازيلين
شهر١: ٢.٥ جم HED تمت معالجته ZDF
شهر٢: ٢.٥ جم HED تمت معالجته ZDF
شهر ٣: ٢.٥ جم HED تمت معالجته ZDF
OGTT
AUC % Δ
٢.٥
٢.٠
١.٥
١.٠
٠.٥
صفر
صفر
٣٠
٦٠
٩٠
١٢٠
١٥٠
١٨٠
الزمن (دقيقة)

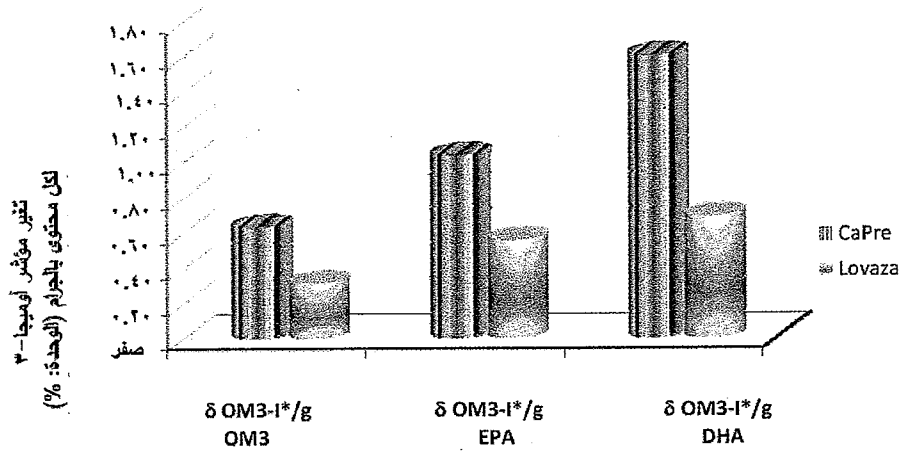
شكل (٣٢)


بازيلين
شهر١: ٠.٥جم HED تمت معالجته SD
شهر٢: ٠.٥جم HED تمت معالجته SD
شهر ٣: ٠.٥جم HED تمت معالجته SD
OGTT
AUC % Δ
٢.٥
٢.٠
١.٥
١.٠
٠.٥
صفر
صفر
٣٠
٦٠
٩٠
١٢٠
١٥٠
١٨٠
الزمن (دقيقة)

شكل (٣٣)


بازيلين
شهر١: ٢.٥جم HED تمت معالجته SD
شهر٢: ٢.٥جم HED تمت معالجته SD
شهر ٣: ٢.٥جم HED تمت معالجته SD
OGTT
AUC % Δ
٢.٥
٢.٠
١.٥
١.٠
٠.٥
صفر
صفر
٣٠
٦٠
٩٠
١٢٠
١٥٠
١٨٠
الزمن (دقيقة)

شكل (٣٤)



δ OM3-1: معامل دلتا أوميجا -٣

	ΔOM3I/G OM3	ΔOM3I/G EPA	ΔOM3I/G DHA
١جم CaPre	%٦٢.٨٥	%١٠٣.٢٦	%١٦٠.٦٢
٤جم Lovaza	%٣٠.٦٥	%٥٥.٣٧	%٦٨.٦٥
CaPre مقابل Lovaza	%١٠٥.٧٠	%٨٦.٤٩	%١٣٣.٩٥

شكل (٣٥)