



(12) FASCICULE DE BREVET

- (11) N° de publication : **MA 37324 A1** (51) Cl. internationale : **A61K 31/197; A61K 31/353; A61P 13/10; A61K 36/185; A61K 31/7048**
- (43) Date de publication : **31.03.2016**

-
- (21) N° Dépôt : **37324**
- (22) Date de Dépôt : **04.09.2014**
- (30) Données de Priorité : **15.02.2012 ES P201230242**
- (86) Données relatives à l'entrée en phase nationale selon le PCT : **PCT/ES2013/070022 22.01.2013**
- (71) Demandeur(s) : **LABORATEC, S.L., Ptda. Madrigueres Nord, 16 Denia E-03700 Alicante (ES)**
- (72) Inventeur(s) : **LLOBREGAT AGUSTÍ, Juan Carlos**
- (74) Mandataire : **ABU-GHAZALEH INTELLECTUAL PROPERTY TMP AGENTS**

-
- (54) Titre : **COMPOSITION PHARMACEUTIQUE POUR LE TRAITEMENT DE L'INCONTINENCE URINAIRE ET DE L'ÉNURÉSIE**
- (57) Abrégé : La présente invention concerne une composition pharmaceutique pour le traitement de l'incontinence urinaire et/ou de l'énurésie, comprenant au moins un mélange de flavonoïdes, en proportion comprise entre 0,5% et 20% en poids, de tanins condensés ou de pro-anthocyanidines, en proportion comprise entre 2% et 20% en poids, et d'acide gamma-aminobutyrique (GABA), en proportion comprise entre 0,3% et 60% en poids, sur le total de la composition. Ladite composition comprend en outre au moins 50% d'un extrait d'*Humulus lupulus*. La présente invention concerne également l'utilisation de ladite composition pour l'obtention d'un médicament pour traiter l'incontinence et/ou l'énurésie, notamment l'énurésie chez les enfants, ainsi que chez les adultes ou les personnes âgées souffrant de pertes d'urine telles l'incontinence de stress ou d'urgence.

(أ)

(تركيبة صيدلانية لعلاج سلس البول والتبول اللاإرادي)الملخص

يتعلق الاختراع الحالي بتركيبة صيدلانية لعلاج سلس البول و/أو التبول اللاإرادي، وتشتمل على 5
0.5-20% بالوزن على الأقل من خليط من مركبات الفلافونويد، 2-20% بالوزن من
أحماض التانيك أو برو أنتوسيانيدين و0.3-60% بالوزن من حمض أمينو ببيوتيريك جاما
(GABA)، بالنسبة لإجمالي التركيبة. تشتمل التركيبة المذكورة بصورة إضافية على صفر% على
الأقل من ناتج استخلاص حشيشة الدينار الشائعة *Humulus lupulus*. يتعلق الاختراع الحالي
أيضاً باستخدام التركيبة المذكورة لتحضير دواء لعلاج سلس البول و/أو التبول اللاإرادي، على
وجه التحديد التبول اللاإرادي لدى الأطفال، وكذلك البالغين أو المسنين الذي يعانون من تسرب
البول مثل سلس البول الناتج عن الإجهاد أو الحاجة الملحة. 10

9

(تركيبة صيدلانية لعلاج سلس البول والتبول اللاإرادي)الوصف الكامل

31 MARS 2016

المجال التقني:هدف الاختراع

5 هدف الاختراع الحالي هو تركيبة صيدلانية لعلاج كل من سلس البول عند الأطفال وعند البالغين وكذلك استخدامها لعلاج الحالات المذكورة.

تسمح التركيبة المذكورة بعلاج التبول اللاإرادي لدى الأطفال الذين يعانون من سلس البول هذا وكذلك لدى البالغين أو كبار السن الذين يعانون من تسرب البول مثل سلس البول بسبب الإجهاد أو الإلحاح.

10 ولهذا الغرض، يتم استخدام تركيبة صيدلانية تتضمن على الأقل 0.5 - 20% بالوزن من خليط من مركبات الفلافونويد، 2 - 20% بالوزن من مركبات التانين المكثفة أو مركبات البرو أنتوسيانيدين و 0.3 - 60% بالوزن من حمض جاما أمينو بيوتيريك (GABA)، نسبةً إلى إجمالي التركيبة. وتشتمل التركيبة المذكورة بشكل إضافي على الأقل على 50% من مستخلص *Humulus lupulus*.

الخلفية التقنية للاختراع

15

يتكون سلس البول (UI) من الفقد اللاإرادي للبول في توقيتات غير ملائمة و في أماكن غير ملائمة وبكمية كافية أو تكرار بحيث يشكل مشكلة للشخص الذي يعاني منه وكذلك يفرض قيد محتمل على نشاط هؤلاء الأشخاص وعلاقاتهم الاجتماعية. ويعاني الشخص المصاب من حاجة

ملحة ومفاجئة للتبول لكنه لا يكون غير قادر على الاحتفاظ بالبول.

تسرب البول يمكن أن يحدث بسبب المواقف اللاإرادية مثل العطس، الضحك، بذل مجهود معين أو القيام ببعض التمرينات الرياضية المعينة. ويعتبر فقد البول مشكلة صحية، اجتماعية ونفسية حيث أنه يؤثر على النشاط اليومي للشخص الذي يعاني منه ويفسد عليه الاستمتاع بالحياة.

5 وهو في حد ذاته لا يعد مرضاً، بخلاف ما يترتب عليه من تغيير في مرحلة ملء المثانة، الأمر الذي يكون مصحوباً بالعديد من الأمراض. ويمكن أن يحدث بسبب الداء السكري، التعرض لحوادث وعائية مخفية، التصلب المتعدد، مرض باركنسون، بعض الجراحات أو حتى أثناء فترة الأمومة.

سلس البول، بصفة عامة، يمكن أن يكون:

- أساسي: إذا انعدمت قدرة الأطفال تماماً على التحكم في فقد البول،

10 - ثانوي: إذا، عقب فترة من التحكم، كانوا غير قادرين على العودة للتحكم مرة ثانية،

- نهارى،

- ليلي،

- مختلط: في كل أوقات اليوم، و

- بسبب الإجهاد أو المجهود لدى البالغين من حوالي 30 إلى 60 سنة.

15 وعلاوة على ذلك، يوجد سلسلة من العوامل التي قد تهيء المريض أو تعرضه للمعاناة من هذه الحالة مثل المشكلات البدنية مثل أن يكون لديه مثانة صغيرة أو جهاز عضلي ضعيف.

ومن أجل التحكم في هذه الحالة، في الفن السابق الحالي، تم استخدام تقنيات مسكنة بديلة

مختلفة مثل العلاج الدوائي (Hattori T., Drug treatment of urinary incontinence. Drugs of Today, 1998, 34 (2): 125-138) مثل المنتج التجاري، Minurin® على سبيل المثال والذي يحتوي على ديموبريسين أسيتات ويتم استخدامه لعلاج البُوالَة التَفَهَة المركزية والتبول اللاإرادي الأساسي الليلي لدى المرضى (الأطفال الأكبر من 5 سنوات) الذين يتمتعون بقدرة عادية لتركيز البول. ومع ذلك، عادةً ما يكون لهذه العلاجات بعض التأثيرات الثانوية حيث أن آلية تأثير الديموبريسين تتكون من تقليل كمية البول التي تفرزها الكلى، وهذا لا ينصح به بدرجة كبيرة.

5

وعلاوة على هذا، وبشكل أساسي في البشر من الأطفال، يتم أيضاً استخدام أساليب لتعليم التحكم، وأجهزة إنذار (جهاز Mowrer أو Pipistop®) والتي تعمل على أساس رصد البول لتعليم الطفل كيف يربط بين الإحساس بامتلاء المثانة والتصرف حيال ذلك.

وفي الوقت نفسه، يعرف أيضاً سلس البول لدى الأشخاص البالغين أو كبار السن حيث يكون هناك نقص في التحكم في المثانة وينطوي على تأثير فسيولوجي واجتماعي كبير وقد يؤثر بصورة خطيرة على نوعية حياة المريض.

10

وبالتالي، من الضروري في الفن السابق الحالي الحصول على تركيبة صيدلانية فعالة لعلاج هذه الحالة، والتي لا تُظهر التأثيرات الجانبية التي تعيب العلاجات المعروفة من الفن السابق وتؤدي إلى الحصول على نتائج مُرضية في منع التبول اللاإرادي لدى الأطفال سلس البول لدى كل من الأطفال والبالغين.

15

وفي حالة التبول اللاإرادي لدى الأطفال، توجد حاجة لمعالجة مشكلة كثيرة التكرار (تؤثر تقريباً على 5-10% من الأطفال الذي تصل أعمارهم إلى 7 سنوات) والذين يتبولون بانتظام في

السريير (Bower WF, Moore KH, Shepherd RB, Adams RD. The epidemiology of childhood

9

مرحلة المراهقة وحتى، أحياناً، إلى مرحلة البلوغ. وغالباً ما يتأثر الأولاد الصغار أكثر من البنات الصغار وقد يكون هناك عامل وراثي في هذا. ويوجد ثلاث آليات مرضية يمكن أخذها في الاعتبار لتقديم الدعم العلمي الكافي، وهي: غزارة البول ليلاً، فرط النشاط ليلاً للنَّافِصَةُ البَوْلِيَّة (عضلة) للمثانة وقيمة حُدِّية مرتفعة للاستجابة. ويمكن أن تعتمد كل هذه الآليات، بدورها، على اضطراب كامن عند مستوى جذع المخ.

5

ويتمثل الحط الأول لعلاج التبول اللاإرادي البسيط، أي، بدون عوامل كامنة مثل الداء السكري، مرض الكلى أو التشوهات البولية التناسلية، في الإنذار بالتبول اللاإرادي، حيث يتميز باحتمال محدد للشفاء لكنه يتطلب الكثير من العمل والتشجيع لتحقيق ذلك. ولهذا السبب، هناك الكثير من العائلات التي لا تستطيع تنفيذه بالدرجة الكافية. وفي هذه الحالات، يمكن أن يكون الدِّسموبريسين هو العلاج المختار. لكن الدِّسموبريسين يفرض القليل من المخاطر والتأثيرات الجانبية، حيث انه يمكن أن يسبب نقص صوديوم الدم والذي قد ينتهي بأن يصبح خطيراً إذا اجتمع مع الامتصاص المفرط للسوائل (Robson WL, Nørgaard JP, Leung AK Hyponatremia

10

in patients with nocturnal enuresis treated with DDAVP. Eur J Pediatr (1996) 155:959-962).

15

الكوليبي (أوكسيبوتينين، تولتيرودين وبروبيفيرين) مفيدة كعلاجات مساعدة (Austin PF,

Ferguson G, Yan Y, Campigotto MJ, Royer ME, Copien DE. Combination therapy with desmopressin and an anticholinergic medication for nonresponders to desmopressin formonosymptomatic nocturnal enuresis: randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Pediatrics (2008) 122:1027- 1032). ومع ذلك، لا يوجد عقار ليس له سمية ملحوظة،

20

حيث أنها يمكن أن تتسبب في الإمساك أو تفاقمه. الإيمبرامين عبارة عن مضاد للاكتئاب ثلاثي الحلقات سبق استخدامه كعلاج مضاد للتهاب العصب. ولقد أظهرت الدراسات معدل استجابة بنسبة حوالي 50%. أما سبب هذا التأثير ليس معروفاً جيداً، ومع ذلك، فإن السبب الأكثر احتمالاً هو أنه مرتبط بالفعل النورأدريني في المخ (Gepertz S, Nevés T Imipramine for therapy resistant enuresis: a retrospective evaluation. J Urol (2004) 171:2607-2610).

5

ويستخدم الإيمبرامين فقط لعلاج مقاومة التبول اللاإرادي للدسموبريسين حيث أن التأثيرات الثانوية التي تتركز في معظمها في تغييرات في المزاج قد تكون مزعجة، وهي متكررة وإذا تجاوزت الجرعة الحد المحدد فإنها قد تشكل خطراً على الحياة (Varley CK. Sudden death of a child treated with imipramine. Case study. J Child Adolesc Psychopharmacol (2000) 10:321-325).

10

وأخيراً، فإن الوسائل العلاجية للعلاجات البديلة، مثل الوخز الإبري والمعالجة بالتنويم قد انتشرت بشكل جيد. ومع ذلك، فإنها لا تمتلك أي دليل علمي لاستخدامها من أجل ضبط استخدامها كعلاج قياسي متفق عليه (Glazener CM, Evans J, Cheuk DK. Complementary and miscellaneous interventions for nocturnal enuresis in children. Cochrane Database Syst Rev (2005) 18).

15

وفي هذا السياق، بالنسبة للاختراع الحالي، تم تقديم تركيبة صيدلانية أساسها مستخلص من حشيشة الدينار (Humulus lupulus) تتضمن كمية فعالة علاجياً من على الأقل حمض جاما أمينو بيوتيريك (GABA)، مركبات الفلافونويد مثل روتين أو مركبات التانين المكثفة وكذلك المكونات المتأصلة الأخرى في مستخلص حشيشة الدينار مثل الشالكون، α ، الهيومبولين أو حمض اللوبولين.

20

الوصف التفصيلي للاختراع

يتعلق الاختراع الحالي بتركيبة لعلاج سلس البول لدى الأطفال وسلس البول لدى البالغين.

تتضمن التركيبة المذكورة مادة فعالة يتم تكوينها بواسطة خليط من على الأقل مركبات الفلافونويد التي لها خواص موسعة للأوعية وخواص طبيعية مضادة لإدرار البول (روتين)، مركبات التانين المكثفة أو مركبات البرو أنتوسيانيدين التي لها خواص قابضة وحمض جاما أمينو بيوتيريك (GABA)، التي تستخدم الإرسال العصبي المخي وترتبط بعلاج القلق. ويمكن الحصول على المكونات المذكورة من المستخلصات النباتية مثل حشيشة الدينار.

حشيشة الدينار (*Humulus lupulus*) هي نوع من الأنواع الثلاثة للنبات الذي يحمل مجموعة العوامل الوراثية *Humulus* من عائلة Cannabaceae. ويمكن العثور عليه في الطبيعة تحت النمو، على حدود الغابات أو ضفاف الأنهار. الأوراق ذات اللون الأخضر الغامق مزودة بعدد 3 إلى 5 فصوص محززة. وهو يشتمل على أزهار المسكولين والفميين في النباتات المختلفة. الأزهار الأولى ذات لون أصفر مخضر وهي مرتبطة عند العناقيد: أما الفميين، المرتبطة عند الشجر، فإنها ذات لون أخضر صافي. وهو نبات ثنائي المسكن دائن الاخضرار حيث يمكن أن يصل ارتفاعه إلى ثمانية أمتار. وتعتبر سيقانه عالية القيمة، تعيش طول العام وتلتف حول أي دعامة.

ولقد تم عزل المكونات الفعالة الرئيسية للنبات من حشيشة الدينار، والتي هي: مركبات الفلافونويد، الشالكون و حمض α والذي له تأثير مضاد حيوي معتدل ضد البكتيريا موجبة الجرام ويرجع له الفضل في نشاط خميرة الشعير. يتم استخدام الزهور الأنثى غير المخصبة للنبات. وعند قاعدة أغصانه، يوجد عدد من البصيلات التي تحتوي على اللوبيولين.

ولقد سبق استخدام حشيشة الدينار بشكل تقليدي كعلاج لأمراض واضطرابات مختلفة سواء

كانت بدنية أو نفسية على مدار عدة أعوام؛ وتم استخدام زهور هذا النبات دائم الاخضرار لما تتمتع به من خواص طبيعية للتسكين. ويتم استخدام حشيشة الدينار لتخفيف مشكلات النوم المتقطع التي تحدث بسبب النزفة والشد العصبي (Lee KM, Jung KS. Song DK, Krauter M,)

Kim HY. Effects of Humulus lupulus extract on the central nervous system in mice. Planta (Med. (1993). 59 (Suppl), A691 5

وتساعد وظيفة النوم الصحي. وتحتوي حشيشة الدينار على الهيومبولين و اللوبولين الموجودين في الفمينين الخاص بها أو الإزهار الشريطي، وهما يسببان حالة عامة من الاسترخاء بدون التأثير على الانتباه، ردود الأفعال، أو التسبب في أعراض الإدمان.

وهو نبات ليس له تأثيرات ثانوية، أو تفاعلات بينية مع العقاقير الأخرى وتتمثل استخداماته الطبية المعروفة حتى يومنا هذا في:

- مزبل للقلق: GABA يعمل كمثبط للمرسل العصبي، وله تأثير مهدئ على الجهاز العصبي المركزي.

- عامل حاث على النوم: يؤثر على الأرق الذي قد يحدث بسبب الخواص المهدئة على الجهاز العصبي والمخ.

- مضاد للاختلاج: غالباً ما يوجد قصور في GABA في بعض الاضطرابات الاختلاجية والحركية مثل الصرع أو خلل الحركة المتأخر.

- مضاد لارتفاع ضغط الدم: GABA يمكن أن يساعد على تنظيم بعض الآليات الوعائية القلبية التي تسهم في ارتفاع ضغط الدم.

- عوامل قابضة: مركبات التانين المكثفة تتمتع بخواص قابضة، لكل من الاستخدامات الداخلية

9

والموضعية. وبالنسبة للاستخدام الداخلي، تم استخدامها كمضادات للعوامل المدرة للبول، ويعتبر هذا النشاط مفضلاً بسبب تأثير مطهر معين حيث أنها تعمل على ترسيب الإنزيمات الخارج خلوية التي تفرز بواسطة الكائنات الحية الدقيقة المسببة للعدوى، مما يجعلها مفيدة في الإسهال بسبب العدوى.

5 - خواص قابضة للأوعية: كما يتم استخدام مركبات التانين المكثفة داخلياً وموضعيًا لعلاج الحالات الوعائية مثل الدوالي أو البواسير والجروح الصغيرة. وفي حالة الاستخدام الموضعي، ينصح بها للمشكلات الجلدية المختلفة، حيث يتم استخدامها لعلاج بعض الالتهابات الجلدية وكذلك في مستحضرات التجميل كمقويات قابضة.

10 - مضاد لتكتل الصفائح: يعمل الروتين تثبيط تكتل الصفائح وكذلك تقليل الإنفاذية الوعائية، يجعل الدم أقل قواماً وتحسين الدورة الدموية.

وعلاوة على هذا، قام الباحثون المتقدمون بهذا الاختراع الحالي تجريبياً بتحديد أنه بانتقاء المكونات المختلفة لهذه الأصناف الطبية (*Humulus lupulus*)، تم الحصول على تركيبة صيدلانية قادرة على تخفيف سلس البول لدى الأطفال وكذلك لدى البالغين وكبار السن؛ ومن وجهة نظر دوائية، يعتبر هذا جديداً تماماً ومبتكراً حيث أنه غير معلوم لشخص له خبرة في المجال.

15 ولقد قام مقدموا الاختراع الحالي بتحديد الدور الرئيسي للروتين في التركيبة الصيدلانية، وهذا يعد أحد أهداف الاختراع الحالي. والروتين هو الجلوكوسيد الذي يتكون بين فلافونول يسمى كيرسيتين وداي سكاريد يسمى روتينوز. ويتم تكوين الروتين ليخلق روابط بين الداى سكاريد و مجموعة الهيدروكسيل في الكيرسيتين. ويقوم الروتين بتثبيط تكتل الصفائح وكذلك تقليل الإنفاذية الوعائية، مما يجعل الدم أقل قواماً ويحسن الدورة الدموية.

كما الروتين يتميز بنشاط مضاد للالتهاب ويشبط نشاط إنزيم ألدوز رديكتاز، وهو إنزيم يتواجد عادة في العين وأجزاء أخرى في الجسم. من ناحية أخرى، يساعد الروتين على تحويل الجلوكوز إلى سوربيتول، ويقوي الأنسيبات الشعرية ويمكن أن يقلل من أعراض الهيروفيليا (الناعور). وعلاوة على ذلك، قد يساعد على منع الوذمة المسببة للضيق في الأرجل. الروتين، باعتباره حمض 5 فروليك، يمكن أن يقلل السمية الخلوية للكوليستيرول LDL المؤكسد ويقلل خطر المعاناة من الأمراض التاجية. كما يوجد دليل أيضاً على أنه يمكن استخدام الروتين لعلاج البواسير، الدوالي واعتلالات الأوعية الدقيقة.

ومن ناحية أخرى، تتواجد مركبات التانين المكثفة، مركبات أوربرو أنتو سيانيدين، تعرف أيضاً باسم مركبات التانين غير القابلة للتحلل بالماء حيث أنها تتحلل بالماء فقط بصعوبة، في التركيبة، التي هي هدف الاختراع الحالي. يتم إنتاج هذه الأنواع من مركبات التانين أثناء الأيض الطبيعي 10 للخضروات ولهذا السبب تم اعتبارها فسيولوجية ووجد أنها موزعة على نطاق واسع في مملكة النبات.

مركبات التانين هي مركبات فينولية متعددة، معقدة بصفة عامة، من أصل نباتي، ذات وزن جزيئي مرتفع نسبياً، ذات طعم قابض، وهي معروفة وتستخدم منذ قرون وذلك للخاصية التي تتمتع بها والتي تتمثل في قدرتها على تحويل البشرة إلى جلد، بمعنى، تسمير البشرة. وهذا بسبب قدرتها على 15 الارتباط مع الجزيئات الكبيرة مثل هيدرات الكربون والبروتينات. وهي تترسب باستخدام معدن ثقيل، بروتين والأملاح القلوية.

وتوجد مركبات قابلة للذوبان في الماء، تُنتج أحياناً محاليل غروانية في الماء، قابلة للذوبان أيضاً في الكحول وفي الأسيتون وغير قابلة للذوبان في المذيبات العضوية غير القطبية.

ومن بين الأنشطة الدوائية لمركبات التانين، يمكن أن نلقي الضوء على خواصها القابضة، لكل من الاستخدام الداخلي والاستخدام الموضعي. بالنسبة للاستخدام الداخلي، تم استخدامها كمضادات للعوامل المدرة للبول، وهذا النشاط يعتبر مفضلاً من أجل بعض التأثيرات المطهرة حيث أنها تعمل على ترسيب الإنزيمات الخارج خلوية التي تفرز بواسطة الكائنات الحية الدقيقة مسببة العدوى، مما يجعلها مفيدة في علاج الإسهال بسبب العدوى. كما أنها تتمتع بخواص قابضة للأوعية وهذا سبب استخدامها داخلياً وموضعيّاً لعلاج الحالات الوعائية مثل الدوالي أو البواسير والجروح الصغيرة. وفي حالة الاستخدام الموضعي، ينصح بها للمشكلات الجلدية المختلفة، حيث يتم استخدامها في بعض الالتهابات الجلدية وكذلك في مستحضرات التجميل كمقويات قابضة.

5

ويتمثل المكون الأساسي الثالث للاختراع في حمض جاما أمينو بيوتيريك (GABA)، المثبط الرئيسي للمرسل العصبي المخي. وهو يُشتق من حمض الجلوتاميك عن طريق نزع مجموعات الكربوكسيل الذي يتم تنفيذه بواسطة إنزيم الجلوتامات ديكربوكسيلاز. GABA يُفرز بواسطة الخلايا المولدة لحمض جاما أمينو بيوتيريك في الحبل الشوكي، تسمى أيضاً باسم العصبونات الداخلية؛ وفي نفس الوقت، يوجد الكثير من العصبونات المولدة لحمض جاما أمينو بيوتيريك في المخيخ، العقد القاعدية والكثير من المناطق في قشرة المخ. وهذه تتعلق أساساً بعلاج القلق.

10

وتُعرف نظائر GABA كعوامل مفيدة في العلاج المضاد للاختلاج في اضطرابات الجهاز العصبي المركزي مثل الصرع، مرض هونتيجتون، نقص الدم الموضعي في المخ، مرض باركنسون، خلل الحركة المتأخر وفرط التوتر التشنجي. كما تم اقتراح إمكانية استخدام المركبات كعقاقير مضادة للاكتئاب، مزيلة للقلق ومضادة للذهان (WO 92/09560 و WO 93/23383).

15

ويمكن الحصول على الروتين الموجود في التركيبة، والذي هو أحد أهداف الاختراع، في صورة تجارية أو عن طريق الاستخلاص الكيميائي من حشيشة الدينار. وبالنسبة لاستخلاص الروتين، يمكن

20

استخدام مذيبات عضوية شديدة الاستقطاب مثل إيثانول، إيثيل أسيتات (لكن مع الحرص الشديد حيث أنها يمكن أن تتفاعل مع مركبات معينة عند تسخينها). وبعد ذلك، يمكن تنفيذ مراحل الاستخلاص المتتابة باستخدام مذيبات متنامية القطبية مثل : هكسان / كلوروفورم (لمركبات الفلافونويد منخفضة القطبية). الإيثيل أسيتات (لمركبات الفلافونويد متوسطة القطبية).

5 بيوتينول (لمركبات الفلافونويد عالية القطبية وبصفة عامة تلك التي لها استخدام دوائي على نطاق واسع بفضل وجود مجموعات الهيدروكسيل والكربوكسيل الوظيفية).

ويمكن الحصول على مركبات التانين المكثفة الموجودة في التركيبة، التي هي هدف الاختراع الحالي، في صورة تجارية أو عن طريق الاستخلاص الكيميائي من حشيشة الدينار. ويمكن تنفيذ استخلاص مركبات التانين المكثفة على سبيل المثال في مشتمت في صهرج مفتوح، في أوتوكلاف، أو في نظام تصفية. وأياً كانت الطريقة المستخدمة، فإن الاستخلاص ينتج عنه سائل مركز داكن

10 اللون بدون أي شوائب من حمض التانيك. وللترشيح، يتم إمرار السائل خلال بعض قماش القنب (الخيش) تحت ضغط وعندما يكتمل، يتم تنظيفها عن طريق حقن ماء ساخن. حيث تعمل عملية الترشيح على التخلص من الشوائب ويعود السائل بعد ذلك ليكون شفافاً، على الرغم من احتفاظه باللون الأحمر. وتمثل الخطوة التالية في إزالة اللون بواسطة معالجة كيميائية

15 أساسها ثاني أكسيد الكبريت (تعرف باسم المعالجة بالكبريت)، أو التبخير المباشر. ويمكن تنفيذ المعالجة بالكبريت بطريقتين، تسمى طريقة "السلم" وطريقة "السلسلة" المهجورة. في طريقة "السلم"، تتساقط السوائل من أعلى بفعل الجاذبية الأرضية ويتصاعد SO_2 من أسفل عن طريق الانتشار. وفي طريقة "السلسلة"، يتم استخدام أبراج، يتراوح ارتفاعها من 15 إلى 30 متر مملوءة

20 بالحجر الجيري والصخور السيليكونية. ويسمح للسائل بأن يتساقط من خلال الجزء العلوي ويتم حقن SO_2 أيضاً عبر مرشحات صغيرة. وأخيراً، تأتي الخطوة الأخيرة من العملية وهي تبخير السائل

الناتج من أجل تركيز مركبات التانين.

ويمكن تنفيذ هذه الخطوات في صهاريج مغلقة أو مفتوحة (الأخيرة غير مسموح بها بالنسبة لمركبات التانين التي تم الكشف عنها بسبب انبعاث SO_2 إلى الغلاف الجوي) حيث يتم تسخينها مع استخدام وسيلة تقليب والتي تعمل بشكل دائم على منع ترسب التانين على القاع. ويستمر إجراء العملية حتى الوصول إلى التركيز المرغوب فيه. 5

ويمكن الحصول على حمض جاما أمينو بيوتيريك (GABA) الموجودة في التركيبة، التي هي هدف الاختراع الحالي، في صورة تجارية أو عن طريق التخليق المعروف جيداً الخبراء المتمرسين في المجال، وخصوصاً مجال الكيمياء العضوية.

النماذج التمثيلية المفضلة

10 تم تقديم الأمثلة المحددة التالية بعد من أجل توضيح طبيعة الاختراع الحالي. ولقد تم تضمين هذه الأمثلة لأغراض التوضيح فقط ولا يجب تفسيرها باعتبارها مقيدة لمجال الاختراع المطلوب حمايته هنا.

15 الأطفال في مجموعة الدراسة هم أطفال تتراوح أعمارهم من 5 إلى 10 سنوات (وهذا هو السن الذي عنده يكون التحكم التام ليلاً في إخراج البول شائعاً) وهم يعانون من التبول اللاإرادي البسيط، بمعنى، بدون اضطرابات مصاحبة مثل الداء السكري، العدوى في مجرى البول، التشوهات البولية التناسلية أو العصبية أو الإمساك. تم أخذ عينة من 12 طفل لكل مجموعة في الحسبان لهذه الدراسة التجريبية. وتم تنفيذ الدراسة في مجموعتين: تم إعطاء إحدهما العلاج العطري مع التركيبة، التي هي أحد هدف الاختراع، وتم إعطاء المجموعة الأخرى (مجموعة العلاج الإرضائي) العلاج العطري فقط، لكن، بدون المكونات الأساسية للتركيبة، التي هي أحد أهداف

الاختراع. في مجموعة الدراسة، تم استخدام مستخلصات حشيشة الدينار مع التركيبة الآتية: زيت اللوز الحلو، توكوفيريل أسيتات، أسكوربيل بالميتات، 2% زيت أساسي من *Humulus lupulus*. كل قارورة تحتوي على 20 مل.

وتم اختيار المتطوعين بتصديق من السلطات المختصة للبدء في إجراء الدراسة والتي سيتم شرحها بالتفصيل أدناه: 5

1. مجموعة العلاج الإرضائي: تم إعطاء نفس المركبات بدون المواد الفعالة للتركيبة، بمعنى، بدون تأثيرات علاجية.

2. مجموعة الدراسة: تم إعطاء التركيبة، التي هي أحد هدف الاختراع، إلى هذه المجموعة.

تم القيام بتجميع البيانات طبقاً للمعايير القياسية التي تطبق عند إجراء دراسات على البشر والتي تتوافق مع كود التقييم، (1975) Declaration of Tokyo، (1964) Declaration of Helsinki، 10

Venice (1983)، Hong Kong (1989)، Sydney and supplementary directive، Directive 91/507/EC، R.D. 561/1993، Biotechnical Agreement of the Council of Europe (BOE 20-10-99) وكود المبادئ الأخلاقية والمعايير الطبية المهنية طبقاً للقانون.

الطريقة

15 عند ذهاب الطفل إلى سريره ليلاً، يقوم يومياً بوضع كمية تبلغ 12 أو 14 نقطة في واحدة أو اثنتين من المسحات التعويضية الصغيرة أو في قطن. تم وضع المسحات الصغيرة على القوائم الليلي أو إن لم يكن هذا متوفراً، على أقرب مكان ممكن للطفل، بحيث يكون باب غرفة النوم مغلقاً تقريباً أو مغلقاً (من أجل تعظيم تأثير التركيبة).

تم تجميع البيانات في مفكرة تسجل فيها اليوميات حيث يمكن فيها للوالدين تدوين الأيام التي حدث فيها تسرب للبول من الخاضعين للدراسة أثناء الليل والكمية التقريبية (غزيرة، متوسطة، قليلة). وتم التخطيط لإجراء الدراسة على ثلاث فترات:

الأولى: 7 أيام من الوضع عند خط القاعدة (حالة البداية) (العلاج الإرضائي)

5 الثانية: 7 أيام باستخدام التركيبة، التي هي أحد هدف الاختراع، و

الثالثة: 7 أيام بعد سحب التركيبة المذكورة.

أي فترة إجمالية بلغت ثلاثة أسابيع للدراسة التجريبية على المجموعتين في نفس الوقت (مجموعة العلاج الإرضائي ومجموعة الدراسة) حيث أعطت النتائج الآتية. عندما تم تلقي يوميات الخاضعين المدون فيها التعليقات الخاصة بحدوث التبول في السرير، بدأت مرحلة التحليل. بعد تحليل مجموعات البيانات الست، تم الحصول على نتائج ذات فائدة كبيرة في حالة إعطاء التركيبة، التي هي هدف الاختراع الحالي مقارنةً بالعلاج الإرضائي؛ بحيث أنه في حالة مجموعة العلاج الإرضائي، توقف اثنين فقط من الخاضعين عن التبول في السرير بينما في حالة مجموعة الدراسة، استطاع عدد لا يقل عن 10 من الخاضعين التحكم في التبول اللاإرادي خلال أسبوع من العلاج و7 منهم خلال الأسبوع التالي.

15 بالنتائج التي تم الحصول عليها في مجموعة الدراسة، لوحظ أنه في ظل ظروف خط القاعدة، كان 100% من الخاضعين يتبولون، وفي ظل ظروف تلقي التركيبة، التي هي هدف الاختراع الحالي، تبول 20% وتوقف 80% عن التبول. وبالتالي، يمكن استنتاج أن حدوث التبول في السرير قد تناقص بدرجة كبيرة في مجموعة الدراسة نسبةً إلى مجموعة العلاج الإرضائي.

وطبقاً لهدف أول مهم، يتعلق الاختراع الحالي بتركيبة صيدلانية لعلاج سلس البول و/أو التبول

A

اللاإرادي، تتضمن على الأقل 0.5-20 % بالوزن من خليط من مركبات الفلافونويد، 2 -
 20 % بالوزن من مركبات التانين المكثفة أو مركبات البرو أنتوسيانيدين و0.3-60 % بالوزن
 من حمض جاما أمينو بيوتيريك (GABA)، نسبةً إلى إجمالي التركيبة. يفضل أن تتضمن التركيبة
 المذكورة على الأقل 50% من مستخلص *Humulus lupulus*. يفضل أن تكون مركبات
 الفلافونويد هي الروتين. 5

وتحديداً، التركيبة، التي هي هدف الاختراع الحالي، يفضل أن تتضمن كولين باعتباره المادة المنتجة
 للأسيتيل كولين، مرسل عصبي والذي يقوم بدور هام في عمليات التعليم والتسجيل. ويعد
 الكولين أساسياً بالنسبة للوظائف الوعائية القلبية والمخية ولا يشكل فقط جزءاً من الأسيتيل
 كولين لكن أيضاً من الفوسفاتيديل كولين. وفي نفس الوقت، فإنه يسهم في تطور الغشاء المخي
 ولتحريك الدهون والمواد الغذائية بين الخلايا. 10

وطبقاً لسمة أخرى، يتعلق الاختراع الحالي بتركيبة صيدلانية لعلاج سلس البول و/أو التبول
 اللاإرادي تتضمن المكونات الآتية معبراً عنها كنسب مئوية بالوزن، حيث تكون القيم المستقلة
 للنسب المئوية للمكونات المختلفة للتركيبة بحيث أن إجمالي التركيبة لا يزيد أبداً عن 100%:

- 50 - 75% من مستخلص *Humulus lupulus*،
- 2% من مستخلص زيت أساسي من *Humulus lupulus*، 15
- 20 - 50% من زيت اللوز الحلو،
- 0.1 - 0.5% من توكوفيريل أسيتات، و
- 0.1 - 0.2% من أسكوريل بالميتات.

وطبقاً لسمة أخرى، تم إعطاء التركيبة، التي هي هدف الاختراع الحالي، في صورة سائل يمكن استنشاقه، لصقّة، قرص، كبسولة، عقار قابل للحقن و/أو جل.

ووفقاً لسمة أساسية أخرى، فإن التركيبة، التي هي هدف الاختراع الحالي، تتميز بأن الجرعة في البشر من الأطفال تبلغ 50 مجم لكل كجم من وزن جسم الخاضع.

5 وفقاً لسمة أساسية أخرى، فإن التركيبة، التي هي هدف الاختراع الحالي، تتميز بأن الجرعة لدى البالغين تتراوح بين 10 و4000 مجم يومياً للخاضع البالغ.

وفقاً لسمة أساسية أخرى، فإن التركيبة، التي هي هدف الاختراع الحالي، تتميز بأن فترة إعطاء الجرعات لدى البالغين تتراوح من 100 مجم ثلاث مرات يومياً حتى 1000 مجم أربع مرات يومياً.

10 وفقاً لسمة أساسية أخرى، يتعلق الاختراع الحالي بمنتج طبي لعلاج سلس البول و/أو التبول اللاإرادي يتضمن التركيبة، التي هي هدف الاختراع الحالي، وكذلك استخدام التركيبة المذكورة لعلاج سلس البول و/أو التبول اللاإرادي، وخصوصاً التبول اللاإرادي وسلس البول لدى الأطفال والبالغين.

عناصر الحماية

1. تركيبة صيدلانية لعلاج سلس البول و/أو التبول اللاإرادي تتميز بأنها تشتمل على 1
- 0.5 - 20 % بالوزن من خليط من مركبات الفلافونويد، 2 - 20 % بالوزن من 2
- مركبات التانين المكثفة أو مركبات البرو أنتوسيانيدين و0.3 - 60 % بالوزن من حمض 3
- جاما أمينو بيوتيريك (GABA)، نسبةً إلى إجمالي التركيبة. 4
2. التركيبة وفقاً لعنصر الحماية رقم 1، تتميز بأنها تشتمل بشكل إضافي على الأقل 1
- على 50% من مستخلص حشيشة الدينار *Humulus lupulus*. 2
3. التركيبة وفقاً لعنصر الحماية رقم 1، تتميز بأن مركبات الفلافونويد هي الروتين. 1
4. التركيبة وفقاً لعنصر الحماية رقم 1، تتميز بأنها تشتمل بشكل إضافي على فيتامين 1
- B و E. 2
5. التركيبة وفقاً لعنصر الحماية رقم 4، تتميز بأن فيتامين B هو كولين. 1
6. التركيبة وفقاً لعنصر الحماية رقم 2، تتميز بأنها تشتمل على المكونات الآتية معبراً 1
- عنها كنسب مئوية بالوزن، حيث تكون القيم المستقلة للنسب المئوية للمكونات المختلفة 2
- للتركيبة بحيث أن إجمالي التركيبة لا يزيد أبداً عن 100%: 3
- 50 - 75 % من مستخلص *Humulus lupulus*، 4
- 2 % من مستخلص زيت أساسي من *Humulus lupulus*، 5
- 20 - 50 % من زيت اللوز الحلو، 6
- 0.1 - 0.5 % من توكوفيريل أسيتات، و 7
- 0.1 - 0.2 % من أسكوربيل بالميتات. 8
7. التركيبة وفقاً لعناصر الحماية السابقة، تتميز بأنه يتم إعطاؤها في صورة سائل يمكن 1

- استنشاقه، لصقّة، قرص، كبسولة، عقار قابل للحقن و/أو جل. 2
8. التركيبة وفقاً لعناصر الحماية السابقة، تتميز بأن الجرعة في البشر من الأطفال تبلغ 1
- 50 مجم لكل كجم من وزن جسم الخاضع. 2
9. التركيبة وفقاً لعناصر الحماية السابقة، تتميز بأن الجرعة لدى البالغين تتراوح بين 1
- 10 مجم و4,000 مجم يومياً للخاضع البالغ. 2
10. التركيبة وفقاً لعنصر الحماية رقم 9، تتميز بأن فترة إعطاء الجرعات لدى البالغين 1
- تتراوح من 100 مجم ثلاث مرات يومياً حتى 1000 مجم أربع مرات يومياً. 2
11. منتج طبي لعلاج سلس البول و/أو التبول اللاإرادي يتضمن التركيبة وفقاً لعناصر 1
- الحماية 1 إلى 7. 2
12. استخدام التركيبة وفقاً لعناصر الحماية 1 إلى 10 لعلاج سلس البول و/أو التبول 1
- اللاإرادي. 2
13. الاستخدام وفقاً لعنصر الحماية رقم 12 لعلاج سلس البول و/أو التبول اللاإرادي 1
- لدى الأطفال. 2

ROYAUME DU MAROC

OFFICE MAROCAIN DE LA PROPRIÉTÉ
INDUSTRIELLE ET COMMERCIALEالمملكة المغربية
المكتب المغربي
للملكية الصناعية والتجارية

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

Renseignements relatifs à la demande	
N° de la demande : 37324	Date de dépôt : 22/01/2013
Déposant : LABORATEC, S.L.	Date d'entrée en phase nationale : 04/09/2014 Date de Priorité : 15/02/2012
Intitulé de l'invention : compositions pharmaceutique pour le traitement de l'incontinence urinaire et de l'énurésie	
Le présent document est le rapport de recherche avec opinion sur la brevetabilité établi par l'OMPIC conformément aux articles 43 et 43.2, et notifié au déposant conformément à l'article 43.1 de la loi 17-97 relative à la protection de la propriété industrielle telle que modifiée et complétée par la loi 23-13.	
Les documents cités par l'examineur dans la partie rapport de recherche sont joints au présent document	
Le présent rapport contient des indications relatives aux éléments suivants :	
Partie 1 : Considérations générales	
<input checked="" type="checkbox"/> Cadre 1 : Base du présent rapport <input type="checkbox"/> Cadre 2 : Priorité <input type="checkbox"/> Cadre 3 : Titre et/ou Abrégé tel qu'ils sont définitivement arrêtés	
Partie 2 : Rapport de recherche	
Partie 3 : Opinion sur la brevetabilité	
<input type="checkbox"/> Cadre 4 : Remarques de clarté <input checked="" type="checkbox"/> Cadre 5 : Déclaration motivée quant à la Nouveauté, l'Activité Inventive et l'Application Industrielle <input checked="" type="checkbox"/> Cadre 6 : Observations à propos de certaines revendications dont aucune recherche significative n'a pu être effectuée <input type="checkbox"/> Cadre 7 : Défaut d'unité d'invention	
Examineur: BRINI Abdelaziz	Date d'établissement du rapport : 01/03/2016
Téléphone: 0522586400	

Partie 1 : Considérations générales*Cadre 1 : base du présent rapport*

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

- Description
1-16 Pages
- Revendications
13
- Planches de dessin
Aucune pages

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

CIB : A61K36/185; A61K31/197; A61K31/353; A61K31/7048; A61P13/10

Bases de données électroniques consultées au cours de la recherche :

EPOQUE, Espacenet, Orbit

Catégorie*	Documents cités avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	N° des revendications visées
X	EP1889612A2; BRUINSTROOP JAN KEES PIET [NL]; 20-02-2008 Revendications 1, 4, 6	1-11

***Catégories spéciales de documents cités :**

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

Partie 3 : Opinion sur la brevetabilité

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

Nouveauté (N)	Revendications 1-11 Revendications aucune	Oui Non
Activité inventive (AI)	Revendications aucune Revendications 1-11	Oui Non
Possibilité d'application Industrielle (PAI)	Revendications 1-11 Revendications aucune	Oui Non

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

D1 : EP1889612A2

1. Nouveauté (N) :

Aucun des documents susmentionnés ne décrit la même composition de flavonoïdes, des tannins condensés ou pro-anthocyanidines et GABA, ni la rutine ou l'extrait d'*Humulus lupulus* constituant au moins 50% de la composition, telle que revendiquée dans la présente demande. Par conséquent, l'objet des revendications 1-11 est nouveau conformément à l'article 26 de la loi 17-97 telle que modifiée et complétée par la loi 23-13.

2. Activité inventive (AI) :

Le document D1 qui est considéré comme l'état de la technique le plus proche, décrit l'utilisation de GABA dans le traitement de l'incontinence urinaire et de la vessie hyperactive.

La différence entre l'objet des revendications de la présente demande et le document D1 est l'addition d'autres constituants dans la composition pharmaceutique, à savoir les flavonoïdes et les tanins condensés ou pro anthocyanes.

Aucun effet technique ne peut être déduit de cette différence à partir de la présente demande.

Le problème que la présente demande se propose de résoudre peut être considéré comme étant la fourniture d'une composition alternative pour le traitement de l'incontinence urinaire.

La solution proposée semble être évidente puisque les données expérimentales fournies dans la présente demande ne permettent pas à l'homme du métier de conclure que la composition pharmaceutique revendiquée confère un effet technique supplémentaire par rapport à celle comprenant le GABA seul (document D1) pour une utilisation dans le traitement de l'incontinence urinaire.

Par conséquent, l'objet des revendications 1-11 n'implique pas d'activité inventive conformément à l'article 28 de la loi 17-97 telle que modifiée et complétée par la loi 23-13.

3. Possibilité d'application industrielle (PAI) :

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

Cadre 6: Observations à propos de certaines revendications dont aucune recherche significative n'a pu être effectuée

L'objet des revendications 12 et 13 concerne des méthodes de traitement thérapeutique qui ne sont pas brevetable au sens de l'article 24 de la loi 17-97 telle que modifiée et complétée par la loi 23-13.