



(12) FASCICULE DE BREVET

(11) N° de publication :
MA 37727 A1

(51) Cl. internationale :
**A61K 36/889; A61P 13/12;
A61P 13/00**

(43) Date de publication :
29.07.2016

(21) N° Dépôt :
37727

(22) Date de Dépôt :
31.12.2014

(71) Demandeur(s) :
**UNIVERSITÉ MOHAMMED V DE RABAT, Angle avenue Allal El Fassi et Mfadel
Cherkaoui, Alirfane 8007.N.U, Rabat Rabat-Chellah (MA)**

(72) Inventeur(s) :
BOUATIA MUSTAPHA ; MUSTAPHA DRAOUI

(74) Mandataire :
FATIMA ZAOUI

(54) Titre : **UNE NOUVELLE APPLICATION DES GRAINES DE "HYPHAENE THEBAICA"
OU SES DÉRIVES DANS LE TRAITEMENT ET LA PRÉVENTION DES LITHIASES
D'ORIGINE CALCIQUE.**

(57) Abrégé : Beaucoup de personnes dans le monde souffrent de problèmes de calculs urinaires. Ces calculs sont le plus souvent constitués d'oxalate de calcium monohydrate (OCM) et d'oxalate de calcium dihydraté (OCD). Dans notre étude, les cristaux d'OCM ont été reconstitués en mélangeant et en remuant deux volumes égaux de solutions de calcium 2mM et d'oxalate 10mM. On ajoute également différentes solutions d'inhibiteurs de cristaux d'OCM au mélange puis on évalue l'activité de cet inhibiteur en calculant le nombre de cristaux ou d'agrégat de cristaux sur une cellule de Mallassez et en observant au microscope optique au grossissement 40. Les inhibiteurs des cristaux d'OCM sont obtenus par décoction pendant 24h dans de l'eau.

Abregé

Beaucoup de personne dans le monde souffrent de problèmes de calculs urinaires. Ces calculs sont le plus souvent constitués d'oxalate de calcium monohydrate (OCM) et d'oxalate de calcium dihydraté (OCD).

Dans notre étude, les cristaux d'OCM ont été reconstituées en mélangeant et en remuant deux volumes égaux de solutions de calcium 2mM et d'Oxalate 10mM.

On ajoute également différentes solutions d'inhibiteurs de cristaux d'OCM au mélange puis on évalue l'activité de cet inhibiteur en calculant le nombre de cristaux ou d'agrégat de cristaux sur une cellule de Mallassez et en observant au microscope optique au grossissement 40.

Les inhibiteurs des cristaux d'OCM sont obtenus par décoction pendant 24h dans de l'eau.

Titre : Inhibition des cristaux d'oxalate de calcium par l'extrait aqueux des graines de semane

Description

Ces lithiases urinaires sont dues au développement de calculs urinaires qui sont le plus souvent constitués d'oxalate de calcium monohydrate (OCM) ou Whewellite, et d'oxalate de calcium dihydraté (OCD) ou Weddellite (Menon et al, 1988). Ces calculs urinaires sont constitués dans 75% des cas de calcium qui peut être sous la forme d'oxalate de calcium pur (50%), de phosphate de calcium (5%) ou d'un mélange des deux (45%).

Au Maroc, comme dans de nombreux pays en voies de développement, la phytothérapie est une méthode de soins très couramment employée du fait que les produits pharmaceutiques sont chers et parfois même inaccessibles pour un grand nombre de personne .

De nombreuses études ont été réalisées ou en cours de réalisation afin de trouver un inhibiteur qui soit efficace sur ces cristaux ou ces agrégats d'oxalate de calcium.

Dans ce travail, nous avons effectué une étude in vitro de cristallisation, qui nous a permis d'étudier non seulement la cinétique mais également la thermodynamique des conditions de formation et de croissance des espèces cristallines.

1. Plantes et extraits :

Dans notre travail, on a étudié l'action de deux extraits, préparés à partir d'espèces appartenant à deux familles différentes, sur les cristaux d'oxalate de calcium : l'extrait aqueux des graines de « semane »,

Les échantillons de plantes ont été déposés dans le laboratoire de chimie analytique de la faculté de médecine et de pharmacie de Rabat.

Les décoctions ont été préparées 24 heures avant l'expérimentation. On a pesé une quantité de 10 g de la matière végétale sèche qu'on a portée à ébullition dans 100 ml d'eau du robinet.

La suspension a été conservée à température ambiante pendant 15 min, puis filtré sur papier filtre.

2. Urine synthétique :

Nous avons choisi le modèle classique pour l'étude de la cristallisation d'oxalate du fait de sa simplicité et sa bonne reproductibilité. Ce modèle comprend l'étude de la cristallisation sans ajout d'inhibiteur puis après ajout d'un inhibiteur, à savoir le produit à tester, afin d'évaluer la capacité inhibitrice de toute espèce chimique utilisé.

Nous avons mélangés deux solutions dont la composition étaient : $\text{Na}_2\text{C}_2\text{O}_4$ (2 mmoles) et $\text{Ca Cl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (10 mmoles). La formation de l'urine synthétique est préparée par mélange et agitation de deux volumes égaux des solutions A et B à température constante (37 °C).

L'agitation a été maintenue pendant toute la durée du mélange pour empêcher la sédimentation.

3. Protocole expérimental :

On mélange un volume de calcium à 2mM et un volume de l'inhibiteur (Produits ou eau 0,15M NaCl pour le témoin). On porte au bain marie ou on chauffe dans un bain de sable à 37°C pendant 5 minutes.

Ensuite on ajoute un volume égal d'oxalate sous agitation (le temps de verser le volume).

Enfin on compte le nombre de cristaux ou d'agrégat de cristaux sur cellule de Mallacez au microscope optique au focus 40.

La mesure se fait au temps T5 min, T10 min, T15 min, T20 min, T25 min et T30 min.

Le protocole expérimental a été le même pour tous les essais (n=6), que ce soit avec ajout de l'inhibiteur ou sans ajout de l'inhibiteur.

Le chlorure de Sodium à 0,15 mM et le citrate à 15 mM ont été utilisés comme témoin.

Après ajout de l'inhibiteur, extrait aqueux des fleurs de figue de barbarie et les graine de « semane », on note une baisse significative du nombre de cristaux après 5 minutes et qui disparaissent jusqu'à la trentième minutes (Tableau I et Courbe 1).

En ce qui concerne le nombre d'agrégats, ils sont pratiquement absents pour l'extrait aqueux des graines de « semane », alors qu'ils persistent jusqu'à la vingtième minute pour l'extrait aqueux des fleurs des figues de barbaries (Tableau II et Courbe 2)

L'oxalate de calcium est le principal composant des calculs rénaux. Par conséquent, l'hyper saturation de l'urine avec de l'oxalate de calcium, est un facteur important dans le processus de cristallisation, qui permettra par la suite la nucléation et la formation d'agrégat. Si on arrive à empêcher l'hyper saturation ou la cristallisation, on peut donc éviter la lithiase urinaire.

On peut également remarquer que certains extraits peuvent réduire la taille des particules. Cette propriété est donc avantageuse, ce qui empêche la formation de calculs urinaires par excrétion de ces petites particules par voie rénale, ce qui réduit le risque de rétention dans les voies urinaires.

Les résultats de notre travail peuvent être considérés comme positifs parce que l'extrait de plantes utilisé inhibe la cristallisation et empêche la formation de calcul (Tableau 2).

Toutefois ce travail devra être complété par des études chimiques, pharmacologiques et toxicologiques.

Tableau 1 : Moyenne des cristaux d'oxalate de calcium monohydrate

Courbe 1 : Variation du nombre de cristaux de COM en fonction du temps

Image a : Cristal de COM

Tableau II : Moyenne des agrégats de cristaux d'oxalate de calcium monohydrate

Courbe 2 : Variation du nombre d'agrégat en fonction du temps

Image b : Photo montrant un agrégat de cristaux

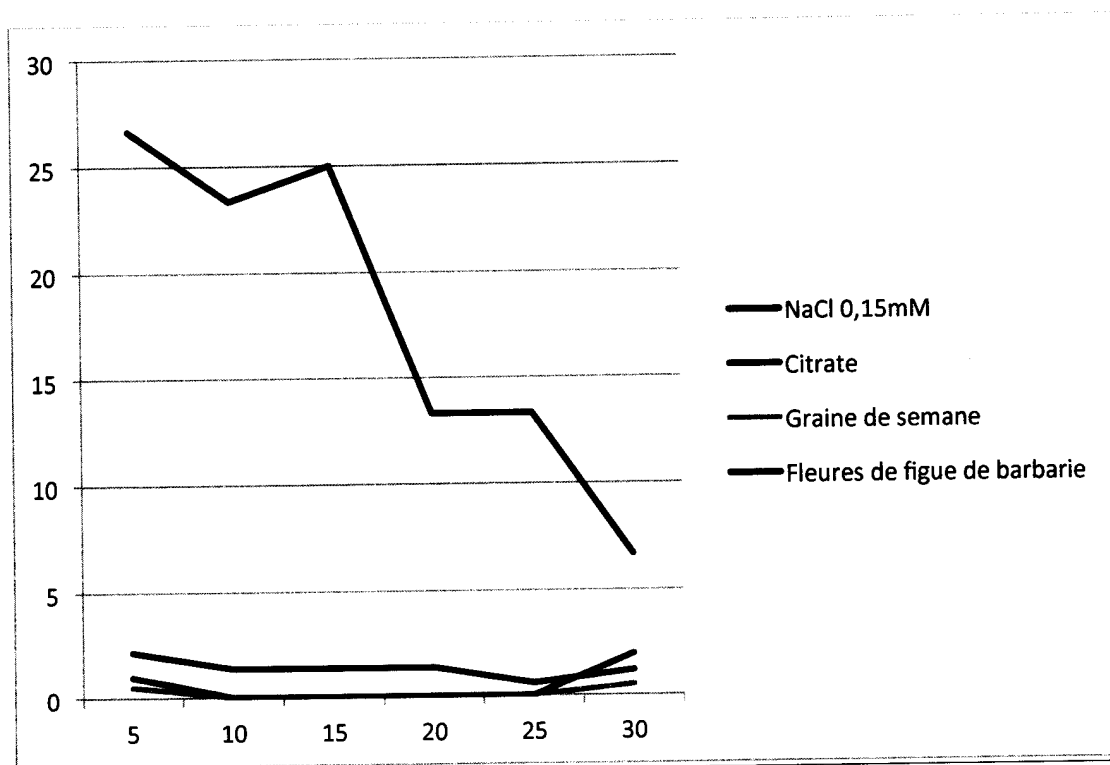
Graine de « Semane »

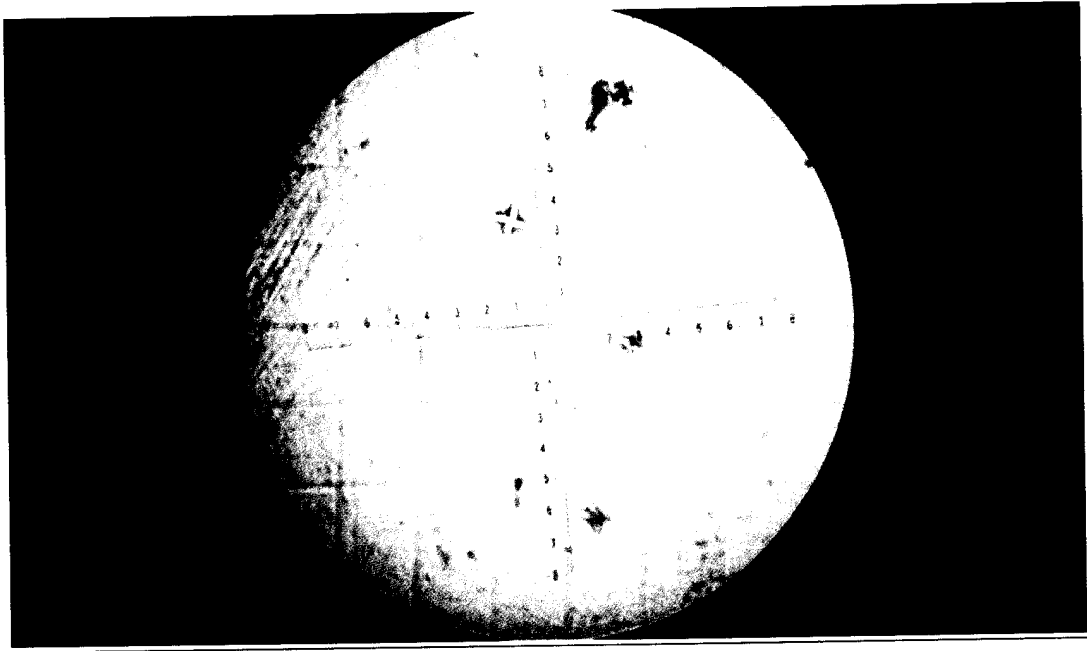
Les revendications

1. Utilisation de graine de semane ou ses dérivés comme médicament destiné à prévenir et ou traiter les lithiases d'origine calcique formées d'Oxalate et/ou de phosphate de calcium, par une complexation du calcium in vivo et in vitro,
2. Utilisation selon la revendication1, caractérisé en ce que le médicament utilisé entant que nouveau procédé de complexation des calculs oxalo-calciques du pour diminuer l'effet de nucléation et d'agrégation des particules,
3. Utilisation selon la revendication 1 et 2, caractérisé en ce que le médicament est utilisé pour la prévention et le traitement des lithiases calciques formées par l'oxalate de calcium et le phosphate de calcium en particulier les lithiases rénales, lithiases biliaires,
4. Utilisation selon les revendication 1, caractérisée en ce que la composition pharmaceutique est dosée de 5 à 10 mMol invitro et invivo, (équivalent en dose de 125 à 250 mg/jour),
5. Utilisation selon les revendications 1 caractérisée en ce que la composition pharmaceutique est administrée par voie orale,
6. Utilisation selon les revendications 1, 2, 3, 4 et 5 caractérisée en ce que l'action médicament est observée avec une utilisation sous forme pure ou avec des adjuvants.

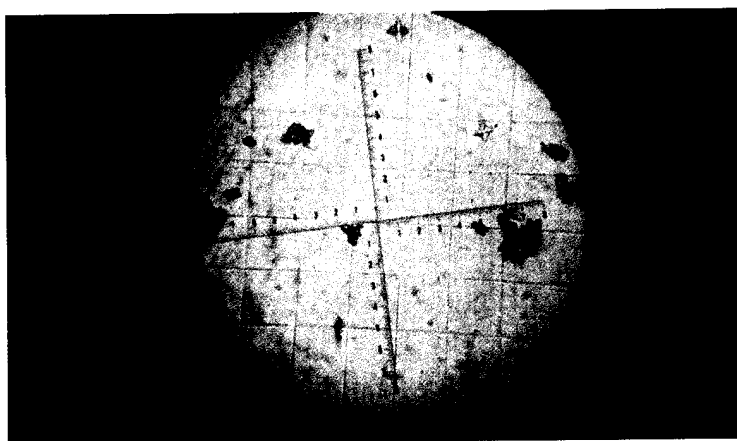
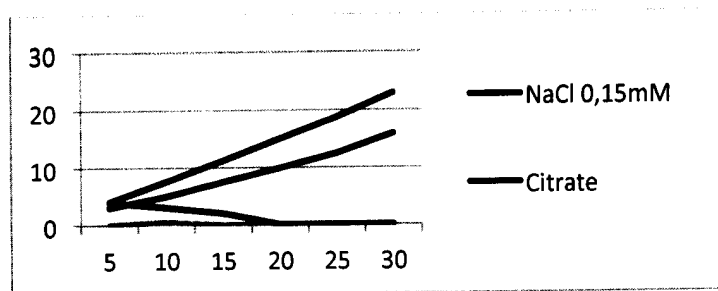
Annexes

	27	23	25	13	13	7
	2	1	1	1	1	1
	0,5	0	0	0	0	0,5
	1	0	0	0	0	2





	3	5	8	10	13	16
	4	8	11	15	19	23
	0	0,5	0	0	0	0
	4	3	2	0	0	0



ROYAUME DU MAROC

OFFICE MAROCAIN DE LA PROPRIÉTÉ
INDUSTRIELLE ET COMMERCIALE

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

Renseignements relatifs à la demande	
N° de la demande : 37727	Date de dépôt : 31/12/2014
Déposant : UNIVERSITÉ MOHAMMED V DE RABAT.	
Intitulé de l'invention : UNE NOUVELLE APPLICATION LES GRAINES DE "SEMAR" OU SES DERIVES DANS LE TRAITEMENT ET LA PREVENTION DES LITHIASES D'ORIGINE CALCIQUE.	
Le présent document est le rapport de recherche préliminaire avec opinion écrite sur la brevetabilité établi par l'OMPIC conformément à l'article 43 et notifié au déposant conformément à l'article 43.1 de la loi 17/97 relative à la protection de la propriété industrielle.	
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 checked="" type="checkbox"/> Cadre 4 : Remarques de clarté	
<input checked="" type="checkbox"/> Cadre 5 : Déclaration motivée quand à la Nouveauté, l'Activité Inventive et l'Application Industrielle	
<input type="checkbox"/> Cadre 6 : Observations à propos de certaines revendications dont aucune recherche significative n'a pu être effectuée	
<input type="checkbox"/> Cadre 7 : Défaut d'unité d'invention	
Examineur: TELLAA REDOUANE	Date d'établissement du rapport : 05/06/2015
Téléphone: 0522586414	

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
Pages 1 - 5
- Revendications
6
- Planches de dessin
3

Cadre 3 : Titre et Abrégé tel qu'ils sont définitivement arrêtés

Le Titre arrêté tel qu'il a été modifié par l'examineur

- UNE NOUVELLE APPLICATION DES GRAINES DE "HYPHAENE THEBAICA" OU SES DERIVES DANS LE TRAITEMENT ET LA PREVENTION DES LITHIASES D'ORIGINE CALCIQUE.

Partie 2 : Rapport de recherche

Classement de l'objet de la demande :

CIB: A61K36/889, A61P13/00 ; A61P13/12.

CPC: A61K36/889.

Bases de données électroniques consultées au cours de la recherche :

EPOQUE, Espacenet, Orbit, PUBMED

Catégorie*	Documents cités avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	N° des revendications visées
A	M. BEGHALIA et al; INHIBITION OF CALCIUM OXALATE MONOHYDRATE CRYSTAL GROWTH USING ALGERIAN MEDICINAL PLANTS; 01/03/2008	1 - 6
A	N. V. N. LAKSHMI; ANTILITHIATIC ETHNOMEDICINAL PLANTS USED BY THE NATIVE PEOPLE OF ANANTAPUR DISTRICT, A.P; 01/07/2014	1 - 6
A	NWOSU F O et al; THE POTENTIAL OF TERMINALIA CATAPPA (ALMOND) AND HYPHAENE THEBAICA (DUM PALM) FRUITS AS RAW MATERIALS FOR LIVESTOCK FEED; 17/12/2008.	1 - 6
A	FATEN, MOHAMED ABOU; ANTIOXIDANT AND ANTICANCER ACTIVITIES OF DOUM FRUIT EXTRACT (HYPHAENE THEBAICA); 01/10/2009	1 - 6

***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 4 : Remarques de clarté*

- a- La revendication d'utilisation 1 ainsi que les revendications indépendantes 2-6 ne répondent pas aux exigences de clarté. En effet, il est recommandé de rédiger une revendication d'utilisation dans le domaine pharmaceutique de la manière suivante « composition pharmaceutique depour son utilisation dans le traitement de..... ». Par conséquent la revendication est interprétée comme « extrait de Hyphaene thebaica pour son utilisation dans le traitement et la prévention des lithiases d'origine calcique formées d'oxalate et/ou de phosphate de calcium ».
- b- Les revendications 4, 5 et 6 qui dépendent de la revendication d'utilisation 1, doivent être rédigées comme des revendications de produit « composition pharmaceutique de Caractérisée en ce qu'elle est administrée/dosée..... ».
- c- Le terme « graine de semane » utilisé dans la première revendication est imprécis et laisse subsister un doute quant à sa signification, il doit être changé, par l'appellation scientifique de la plante « graine d'Hyphaene thebaica ».
- d- La revendication 2 ne satisfait pas à l'exigence de clarté, car l'objet de la protection demandée n'est pas clairement défini. La revendication tente de définir l'objet par le résultat recherché, ce qui revient simplement à énoncer le problème sous-jacent, sans indiquer les caractéristiques techniques nécessaires pour parvenir à ce résultat.
- e- La formulation «complexassions du calcium in vivo et in vitro » dans la revendication 1 concernant l'utilisation médicale n'est pas acceptable. L'application thérapeutique est fonctionnellement définie par un mécanisme d'action qui ne permet pas une application pratique sous la forme définie pour le traitement réel d'un état pathologique (maladie).

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

Nouveauté (N)	Revendications 1 - 6 Revendications aucune	Oui Non
Activité inventive (AI)	Revendications 1 - 6 Revendications aucune	Oui Non
Possibilité d'application Industrielle (PAI)	Revendications 1 - 6 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 : INHIBITION OF CALCIUM OXALATE MONOHYDRATE CRYSTAL GROWTH USING ALGERIAN MEDICINAL PLANTS.
- D2 : ANTILITHIATIC ETHNOMEDICINAL PLANTS USED BY THE NATIVE PEOPLE OF ANANTAPUR DISTRICT, A.P.
- D3 : THE POTENTIAL OF TERMINALIA CATAPPA (ALMOND) AND HYPHAENE THEBAICA (DUM PALM) FRUITS AS RAW MATERIALS FOR LIVESTOCK FEED

1. Nouveauté (N) :

Le document D1 a pour objet une étude sur l'inhibition de la croissance de l'oxalate de calcium par dix extraits de différentes parties d'espèces végétales, appartenant à différentes familles botaniques, l'une des plantes utilisée est la Chamaerops humilis qui appartient à la famille des Arecaceae, la même famille d'Hyphaene thebaica dont les graines ont été utilisées dans la présente demande, les tableaux 3 et 4 montrent un effet inhibiteur de la croissance des cristaux de l'oxalate de calcium.

Le document D2 divulgue trois plantes de la famille des Arecaceae (Borassus flabellifer, Cocos nucifera et Areca catechu), documentées comme remèdes potentiels dans le traitement, la guérison et la prévention des calculs rénaux.

Aucun des documents cités ci-dessus ne divulgue l'utilisation d'extrait de graine de Hyphaene thebaica inhibant et empêchant la formation des calculs.

par conséquent l'objet de la revendication 1, ainsi que toutes les revendications indépendantes 2-6 est nouveau au sens de l'article 26 de la loi 17-97 modifiée et complétée par la loi 23-13.

2. Activité inventive (AI) :

L'objet de la revendication 1 diffère de D1 qui est considéré comme l'état de la technique le plus proche, en ce que l'extrait utilisé pour prévenir et traiter les lithiases d'origine calcique, est celui de graine de d'Hyphaene thebaica.

Le problème que la présente demande se propose de résoudre peut être considéré comme la fourniture d'un extrait alternatif pour le traitement des lithiases d'origine calcique.

La solution n'est pas évidente à l'homme de métier à l'égard de l'art antérieur pour les raisons suivantes : l'utilisation d'extrait de plantes de la famille Arecaceae contre les calculs urinaires d'origine calcique est connue de D1, mais l'utilisation de l'extrait de graine d'Hyphaene thebaica n'est pas divulguée dans l'art antérieur, l'homme de métier n'aurait pas arrivé à ce résultat d'une manière évidente.

Par conséquent, l'objet de la présente demande est impliqué une activité inventive au sens de l'article 28 de la loi 17-97 modifiée et complétée par la loi 23-13.

3. Possibilité d'application industrielle (PAI) :

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