بسم الله الرحمن الرحيم

مدينة الملك عبدالعزيز
للعلوم والتقنية KACST

المملكة العربية السعودية

مدينة الملك عبدالعزيز للعلوم والتقنية

إن المشرف العام على مكتب البراءات السعودي، وبموجب أحكام نظام براءات الإختراع والتصميمات التخطيطية للدارات المتكاملة والأصناف النباتية والنماذج الصناعية الصادر بالمرسوم الملكي الكريم رقم م/٢٧ وتاريخ ١٤٢٥/٠٥/٢٩هـ، واستناداً لأحكام اللائحة التنفيذية له الصادرة بالقرار الإداري رقم ٣٦٠٧٣٢٩-٢-١٦١ وتاريخ ١٤٣٦/١٢/٣٠ هـ،

يقرر منح:

١) فارس قاعد مسعود العنزي
Fars Kaed Masoud Alanazi
٢) سيد حسن محمود عودة
Sayed Hassan Mohamed Auda
٣) إبراهيم عبدالله إبراهيم السراء
Ibrahim Abdullah Ibrahim Alsarra
٤) منير محمد سالم بخيت
Mounir Mohamed Salem Bekhit
٥) حنان عبدالغفور بالطو اسماعيل
Hanan Abdulgafour Balto Ismail

براءة اختراع رقم ٤٦٦١

بتاريخ ١٤٣٧/٠٥/٠٨ هـ الموافق ٢٠١٦/٠٢/١٧ م

عن الاختراع المسمى / أغشية فموية لاصقة مضادة للبكتيريا تحتوي على مستخلص عشبة المر

Anti-microbial bucco-adhesive films containing myrrh extract

ولمالك البراءة الحق في الانتفاع بكامل الحقوق التي يمنحها النظام في المملكة العربية السعودية.

المشرف العام على مكتب البراءات السعودي

م. سامي بن علي السديس

مدينة الملك عبدالعزيز للعلوم والتقنية KACST

مدينة الملك عبدالعزيز
للعلوم والتقنية KACST

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

[11] رقم البراءة: ٤٦٦١
[45] تاريخ المنح: ١٤٣٧/٠٥/٠٨ هـ
الموافـــق: ٢٠١٦/٠٢/١٧ م

[12] براءة اختراع

[72] اسم المخترع: فارس قاعد مسعود العنزى، سيد حسن محمد عودة، ابراهيم عبدالله ابراهيم السراء، منير محمد سالم بخيت، حنان عبدالغفور بالطو اسماعيل

[73] مالك البراءة : ١) فارس قاعد مسعود العنزى ٢) سيد حسن محمد عودة ٣) ابراهيم عبدالله ابراهيم السراء ٤) منير محمد سالم بخيت ٥) حنان عبدالغفور بالطو
عنوانه: ١) ص. ب ٢٤٥٧ الرياض ١١٤٥١، المملكة العربية السعودية ٢) ص. ب ٢٤٥٧ الرياض ١١٤٥١، المملكة العربية السعودية ٣) ص. ب ٢٤٥٧ الرياض ١١٤٥١، المملكة العربية السعودية ٤) ص. ب ٢٤٥٧ الرياض ١١٤٥١، المملكة العربية السعودية ٥) ص. ب ٢٤٥٧ الرياض ١١٤٥١، المملكة العربية السعودية
جنسيته: ١) سعودي ٢) مصري ٣) سعودي ٤) مصري ٥) سعودية

[21] رقم الطلب: ١١٥٣٦٠٥٠٠
[22] تاريخ الإيداع : ١٤٣٦/٠٧/٠٨ هـ
الموافق : ٢٠١٥/٠٤/٢٧ م

[51] التصنيف الدولي (IPC[8]) :
A61K 007/026, A61K 031/019

[56] المراجع:

US	٤٧٦٥٩٨٣	١٩٨٨/٠٨/٢٣م
US	٥٢٣٤٩٥٧	١٩٩٣/٠٨/١٠م
US	٥٨٢٧٥٢٥	١٩٩٨/١٠/٢٧م
CN	١٤٧٣٥٥٥	٢٠٠٤/٠٢/١١م
WO	٠٩١٠٦٩٦٣	٢٠٠٩/٠٩/٠٣م
EP	٢٣٢٤٨٢١	٢٠١١/٠٥/٢٥م

اسم الفاحص: خالد بن أحمد الحازمي

[54] اسم الاختراع: أغشية فموية لاصقة مضادة للبكتيريا تحتوي على مستخلص عشبة المر
Anti-microbial bucco-adhesive films containing myrrh extrac

[57] الملخص : يتعلق الاختراع الحالي بإنتاج مستخلص عشبة المر Myrrh على شكل أغشية فموية لاصقة مضادة لالتهابات الفم البكتيرية والفطرية .

عدد عناصر الحماية (١)

أغشية فموية لاصقة مضادة للبكتيريا تحتوي على مستخلص عشبة المر

Anti-microbial bucco-adhesive films containing myrrh extract

الوصف الكامل

خلفية الاختراع

المجال التقني لهذا الابتكار هو الصيدلانيات والصيدلة الصناعية Pharmaceutics and Industrial Pharmacy وهو العلم الذي يهتم بتركيب وتصنيع الأدوية.

المُر Myrrh عبارة عن مادة راتنجية عطرية حمراء أو بنية فاتحة تنتجها شجرة المُر ويطلق عليه مُر أو مُرة وله نوعان مُر حجازي ومُر بطارخ أفريقي وينتج المُر من إحداث شق أو جرح في سيقان أشجاره. يحتوي المُر علي خليط من ثلاث مواد متجانسة هي الزيوت الطيارة Volatile Oils والصمغ Gum والراتنج Resin .

استخدم المر في الطب الشعبي العربي والصيني علي حد سواء في علاج كثير من الأمراض حتي قيل عنه أنه صيدلية قائمة بذاتها. يستخدم المُر كمطهر قوي Anti-septic وقاتل لكثير من أنواع البكتريا Bactericidal فهو يسعمل كمطهر للفم والأسنان والقرح الفموية ومسكن لآلام الأسنان Oral antiseptic وقاتل للديدان Anthelmintic drug كما يستعمل في علاج الجروح المتعفنة Septic Wounds ويساعد علي التآم الجروح Wound Healing . يستخد المر أيضا في حالات النزلات الشعبية Common Colds والسعال المزمن Chronic Cough وضيق التنفس dyspnea والتهاب المثانة Cystitis وعسر الطمث Dysmenorrhoea وقروح المعدة Gastric Ulcers. كمايستخدم علي نطاق واسع بين المعالجين بالأعشاب في أوجاع الروماتيزم Rheumatism والتواء المفاصل Sprains والإلتهابات الجلدية Skin Inflammations والبواسير hemorrhoids والتهابات الأسنان Dental infections .

علمياً اكتشف الباحثون أن المر يحتوي علي أكثر من ٣٠٠ مادة تم التعرف عليها كيميائياً. ورغم كل ما يحويه المر من مواد عديدة إلا أن الباحثون أرجعوا سبب الإستعمالات الواسعة والفعالة للمر هو احتوائه علي كمية كبيرة من أشباه التربين (Combination of Terpenoids).

كما اكتشف العلماء بالتجارب المعملية أن المر يستعمل كمضاد للبكتريا وقاتل للديدان ومضاد للأكسدة Ani-Oxidant ومسكن Analgesic. وثبت علميا أيضا فاعليته في علاج السكري Diabetes وكعلاج لارتفاع ضغط الدم Hypertension ومعالج للتقرحات Ulcers كما ثبتت فاعليته أيضا في علاج السرطان Cancer وغيرذلك الكثير.

المشكلة أنه حتي الآن ورغم التقدم العلمي والتقني إلا أن المر يستعمل طبيا بطريقة عشوائية في تحديد الجرعة وفي طريقة الاستخدام وفي الشكل المستخدم وذلك يؤدي إلي عدم الاستفادة الطبية من هذا العشب الثمين.

الوصف العام للاختراع

يتعلق الاختراع الحالي بصياغة وتقييم مستخلص المر في شكل غشاء فموي لاصق كشكل صيدلي قائم علي اسس علمية ومعملية يستخدم في علاج التهابات الفم الميكروبية، حيث يحتوي علي تركيز محدد ومقنن يستعمل عن طريق التصاقه في تجويف الفم ليعطي مفعولا أطول ويتم الاستفادة منه بطريقة علمية مقننة.

حتي الآن فإن كل استعمالات المر لعلاج التهابات الفم غير مقننة وتتسم بالعشوائية حيث تنقصها الدقة في تحديد الجرعة علي أسس علمية تضمن فاعليته.

تم في هذا الابتكار ولأول مرة انتاج مستخلص عشبة المر Myrrh Extract علي شكل أغشية فموية لاصقة Bucco-adhesive Films مضادة لإلتهابات الفم الميكروبية. تم تقييم هذا الشكل الصيدلي الجديد عن طريق اختباره كمضاد للبكتيريا والفطريات المسببة لالتهابات الفم. كذلك تم اختبار الأغشية المحضرة من حيث استساغة الطعم أثناء التعاطي داخل تجويف الفم. أظهرت النتائج انخفاضاً فاعلاً في مستوي النمو البكتيري والفطري عن طريق الزيادة في مساحة منطقة التثبيط Inhibition zone . في الوقت نفسه أوضحت التجارب علي المتطوعين أن الأغشية المحضرة مقبولة الطعم وقابلة للإستعمال.

الوصف التفصيلي:

استخلاص المر

عينة تزن ٥٠٠ جم من بودرة المر يتم استخلاصها بحجم ١٠٠٠ مل من الإيثانول Ethanol (70%) بطريقة النقع البارد Cold Maceration Technique لينتج عن ذلك مستخلص مائي كحولي من المر. يتم ترشيح المستخلص خلال ورقة ترشيح من نوع واتمان رقم ٤١ في قمع بوخنر Buchner Funnel لإزالة الرواسب الصلبة ثم يزال المذيب بالتبخر Evaporation لينتج المستخلص في صورة جافة. يوضع المستخلص الجاف في جهاز لشفط السوائل حتي نحصل علي وزن ثابت. يحفظ المستخلص النهائي في مكان جاف وبارد حتي وقت التجارب.

تحضير الغشاء اللاصق

تم تحضير الغشاء اللاصق (لكل مساحة ٢٨ سم٢) حسب التركيبة التالية:

مستخلص المر	Myrrh Extract	٥٠-٢٠٠ مجم
كربوكسي ميثيل سيليلوز صوديوم (CMCS)	Carboxy Methyl Cellulose Sodium	٥٠٠ مجم
بروبيلين جليكول	Propylene Glycol (PG)	١٠٠ مجم
سكارين	Saccharine	٤٠ مجم
إيثانول (70%)	Ethanol حتى	٢٥ مل

يتم نثر البوليمر في كمية مناسبة من المذيب حتي ينتشر جيدا ثم يترك طوال الليل حتي يتم خروج فقاعات الهواء. يذاب المستخلص والمنثول والسكارين في الكمية المتبقية من المذيب ثم يضاف قطرة بقطرة إلي البوليمر المنتشر في المذيب وأخيراً يضاف البروبيلين جليكول. يحرك

الخليط بواسط عود زجاجي ببطء شديد حتي نتجنب دخول الهواء للمستحضر. يترك الخليط لمدة ٤ ساعات ثم يصب في قالب تيفال مساحته ٢٨ سم٢. بعد ٧٢ ساعة يتم إزالة الغشاء المتكون في القالب ويوضع في رقاقة ألومنيوم ويحفظ في مكان بارد حتي وقت إجراء التحاليل المختبرية.

هناك قواعد بوليمرات أخري تم تجربتها أيضا تشمل الآتي:هيدروكسي بروبيل ميثيل سيليلوز وكاربوبول وإيدراجيت ل ١٠٠.

اختبار فاعلية المستحضر كمضاد لالتهابات الفم الميكروبية

التأثير المثبط علي الميكروبات

لدراسة تأثير المر المثبط للنمو البكتيري والفطري تم استخدام مجموعة مختلفة الأنواع من البكتريا (المجموعات الأمريكية للبكتريا المعرفة) منها البكتيريا العصوية Bacillus subtilis ATCC 10400 والمكورات العنقودية الذهبية Staphylococcus aureus ATCC 2491 كمثال للبكتريا موجبة الجرام. و البروتيوس فالجارس Proteus vulgaris FMC1 والإشيريشيا القولونية Escherechia coli ATCC 25912 والزائفة الزنجارية Pseudomonas aeruginosa ATCC 10662 والكليبسيلا Klebsiella pneumonia ATCC 27736 كمثال للبكتريا سالبة الجرام ، إضافة إلي الكانديدا Candida albicans كمثال للفطريات التي تصيب الفم. تم الحصول علي هذه السلالات من معمل الميكروبيولوجيا، قسم علوم الحياة، كلية العلوم جامعة الملك سعود بالرياض. وقد تم تنمية هذه السلالات علي البيئة المغذية وتم حفظها عند ٤ درجة مئوية.

استنبات البكتيريا

تم تنشيط السلالات المستخدمة بزراعتها علي الوسط الغذائي المناسب لها. تم تحضير معلق من البكتيريا من خلال وضع البكتريا بواسطة اللوب في ١٠ مل من محلول الملح المعقم في انبوبة الاختبار ثم وضعها علي جهاز دوار لاتمام عملية الإنتشار في المحلول الملحي. تم وضع المعلق البكتيري في الحضانة عند ٣٧ درجة مئوية لمدة ٢٤ ساعة. تم تحضير بيئة موللر هنتون أجار

وتركها لتبرد عند ٤٥ درجة مئوية. أضيف المحلول البكتيري علي بيئة موللر هنتون أجار بكمية مناسبة لتعطي تركيزاً نهائياً 107 خلية بكتيرية لكل مل.

تعيين النشاط المضاد للبكتريا

تم تعيين النشاط المضاد للميكروبات لمستخلص المر بطريقة انتشار القرص المعروفة بطريقة كيربي باور. تم عمل اقراص قطرها ٠.٥ سم تحمل تركيز نهائي ٠.٧ أو ١.٤ مجم لكل قرص. تم تنمية البكتيريا في بيئة مغذية سائلة لمدة ٦-٨ ساعات عند ٣٧ درجة مئوية باستخدام ماسحة قطنية، حيث تم غمس الماسحة القطنية في محلول من البكتيريا المراد اختبارها ثم مسح سطح طبق الأجار (موللر هنتون أجار) . تم وضع كلا من الفيلم المصنوع من المر وقرص المضاد الحيوي في ظروف معقمة علي سطح الأجار المشبع بالمسحة البكتيرية وعلي مسافات كافية من بعضها لعدم التداخل مابين مناطق تثبيط نمو البكتيريا. تم حفظ الأطباق في الحاضنة عند ٣٧ درجة مئوية لمدة ٢٤ ساعة. وبعد مضي مدة التحضين تم قياس مناطق التثبيط التي ظهرت حول القرص لأقرب ملليمتر وتم تسجيل النتائج. تم استخدام أقراص قياسية من الستربتومايسين بتركيز ١٠ ميكروجرام لكل قرص ككنترول ايجابي. أما الكنترول السلبي فقد تم تحضيره باستخدام فيلم لاصق بدون مستخلص المر. جميع اختبارات الحساسية الميكروبية للأقراص المشبعة بالمر وأقراص المضادات الحيوية تم تكرارها ثلاث مرات وأخذ متوسط النتائج.

اختبار استساغة الطعم

تم دراسة استساغة الطعم لتحديد ما إذا كان المنتج مقبول الطعم لدي المرضي أو غير مقبول. تم إجراء الإختبار علي خمسة عشر متطوعا تتراوح أعمارهم ما بين ١٩- ٥٥ سنة. تم توجيه المتطوعين بوضع قطعة مستطيلة من الغشاء الفموي بمساحة ١٠ سم٢ (٢.٥ * ٤ سم) في تجويف الفم ناحية منطقة الخد. أثناء الإختبار يتم سؤال المتطوع عن مدي قبوله لطعم الغشاء اللاصق داخل تجويف الفم.

لوحظ أن الطعم المر للمستخلص أقل منه لعشب المر ذاته. في الوقت نفسه فإن وجود مادة السكارين كمحلي للطعم يلعب دوراً هاما في تخفيف مرارة الطعم غير المقبول للمستخلص.

النتائج

جدول ١ :- يوضح مناطق تثبيط النمو البكتيري (مم) للاصقة الفموية المحتوية علي مستخلص المر علي المكافئات الدقيقة الخاضعة للإختبار مقارنة بمضادات حيوية تجارية معروفة.

العينة المختبرة	البكتريا العصوية	المكورات العنقودية الذهبية	الإشريشيا القولونية	الزائفة الزنجارية	الكليبسيلا	البروتيوس الجارس	الكانديدا
لاصقة المر (٠,٧ مجم)	11.3±0.5	10.0±0.5	11.0±0.5	10.3±0.1	11.0±0.0	10.0±0.5	17.0±0.2
لاصقة المر (١,٤ مجم)	14.0±0.6	13.0±0.7	15.7±0.1	13.6±0.9	14.0±0.2	14.3±0.8	تأثير مهمل
ستربتومايسين (١٠ ميكروجرام)	13.0±0.8	14.0±0.4	15.7±0.3	14.5±0.0	14.0±0.8	13.3±0.3	تأثير مهمل
بينسلين (١٠ ميكروجرام)	12.1±0.	14.0±0.2	16.6±0.6	14.7±0.5	14.0±0.3	12.6±0.5	تأثير مهمل
فلوكونازول (١٠ ميكروجرام)	تأثير مهمل	تأثير مهمل	تأثير مهمل	تأثير مهمل	تأثير مهمل	تأثير مهمل	16.6±0.3

جدول ٢ :- نتائج دراسة الاستساغة لصيغ الغشاء الفموي اللاصق والمحتوي علي مستخلص المر من حيث مدى قبول الطعم لدي المرضي.

المتطوعون	استساغة الطعم
1	مقبول
2	جيد
3	مقبول
4	غير مقبول
5	جيد
6	جيد
7	مقبول
8	مقبول
9	جيد
10	جيد
11	ممتاز
12	جيد
13	جيد
14	غير مقبول
15	مقبول

عناصر الحماية

١- أغشية فموية لاصقة Bucco-adhesive Films لعلاج التهابات الفم البكتيرية والفطرية Oral bacterials and fungal infections تشتمل على :

- مستخلص المر Myrrh Extract ٥٠-٢٠٠ مجم، كربوكسي ميثيل سيليلوز صوديوم Carboxy Methyl Cellulose Sodium (CMCS) ٥٠٠ مجم ، بروبيلين جليكول Propylene Glycol (PG) ١٠٠ مجم، سكارين Saccharine ٤٠ مجم ، إيثانول (70%) حتى ٢٥ مل ، لمساحة ٢٨ سم٢ .

مدة سريان هذه البراءة عشرون سنة من تاريخ إيداع الطلب

وذلك بشرط تسديد المقابل المالي السنوي للبراءة وعدم بطلانها أو سقوطها لمخالفتها لأي من أحكام نظام براءات الاختراع والتصميمات التخطيطية للدارات المتكاملة والأصناف النباتية والنماذج الصناعية أو لائحته التنفيذية

صادرة عن
مدينة الملك عبدالعزيز للعلوم والتقنية ، مكتب البراءات السعودي
ص ب ٦٠٨٦ ، الرياض ١١٤٤٢ ، المملكة العربية السعودية
بريد الكتروني: patents@kacst.edu.sa