

RZECZPOSPOLITA
POLSKA



Urząd Patentowy
Rzeczypospolitej Polskiej

(12) **OPIS PATENTOWY**

(19) **PL**

(11) **237559**

(13) **B1**

(21) Numer zgłoszenia: **413074**

(22) Data zgłoszenia: **09.07.2015**

(51) Int.Cl.

A61K 36/53 (2006.01)

A61P 17/02 (2006.01)

(54)

Preparat ziołowy do zastosowania do gojenia ran

(43) Zgłoszenie ogłoszono:

16.01.2017 BUP 02/17

(45) O udzieleniu patentu ogłoszono:

04.05.2021 WUP 09/21

(73) Uprawniony z patentu:

**WYŻSZA SZKOŁA MEDYCZNA
W BIAŁYMSTOKU, Białystok, PL**

(72) Twórca(y) wynalazku:

MIKOŁAJ TOMULEWICZ, Białystok, PL

(74) Pełnomocnik:

rzec. pat. Danuta Dobkowska

PL 237559 B1

Opis wynalazku

Przedmiotem wynalazku jest preparat ziołowy do gojenia ran o działaniu przeciwzapalnym i ściągającym stosowany w ziołolecznictwie do leczenia stanów związanych z przerwaniem anatomicznej ciągłości powłok zewnętrznych skóry lub głębszych tkanek.

Preparaty ziołowe są szeroko stosowane w ziołolecznictwie, kosmetyce i medycynie. Działanie swoje zawdzięczają obecności tzw. substancji biologicznie czynnych, które działają po zaaplikowaniu na skórę. Powierzchniowe stany zapalne skóry stanowią bardzo poważny problem pielęgnacyjny. Nielezione lub leczone nieodpowiednio mogą stanowić przyczynę zakażenia. Proces gojenia jest bolesny i często ogranicza sprawność ruchową i jakość życia. Poważnym i cały czas aktualnym problemem w medycynie jest szybkość gojenia się różnorodnych ran – zarówno wywołanych czynnikami mechanicznymi (otarcia, skaleczenia, rany cięte), jak również termicznymi, chemicznymi (oparzenia), a także jako skutek uboczny w przebiegu różnych chorób – takich jak cukrzyca i związany z nią problem stopy cukrzycowej.

Wszystkie znaczące urazy powodują uszkodzenie naczyń i przerwanie ich ciągłości, a tym samym inicjują molekularną i komórkową odpowiedź prowadzącą do ustanowienia hemostazy. Proces gojenia nie może zostać zapoczątkowany, dopóki nie zadziałają mechanizmy hemostazy, które są wieloczynnikowym i wieloetapowym procesem. Najbardziej istotnym elementem hemostazy jest krzepnięcie krwi, prowadzące do powstania skrzepu. Skrzep przede wszystkim składa się z siatki fibryny i osadzonych w niej płytek krwi. Znaczenie utworzenia skrzepu jest bardzo istotne. Proces ten zapobiega dalszej utracie płynów i elektrolitów z rany i ogranicza zanieczyszczenia pochodzące ze środowiska zewnętrznego. Proces gojenia stanów skóry może być przyspieszony poprzez działanie wszelkiego rodzaju substancji chemicznych, głównie pochodzenia syntetycznego, które niejednokrotnie wywołują dodatkowe skutki uboczne, przede wszystkim osłabienie elastyczności skóry, wpływając destrukcyjnie na białka zawarte w skórze. W dotychczasowej terapii tego typu schorzeń stosuje się zazwyczaj maści ze sterydami, a przy stanach o charakterze przewlekłym z dużą różnorodnością bakterii stosuje silne antybiotyki, które powodują niejednokrotnie niekorzystne skutki uboczne. Innym sposobem leczenia uszkodzeń skóry jest stosowanie np. maści nagietkowej, która zawiera nagietek i wazelinę. Przy użyciu tej maści proces gojenia jest jednak spowolniony, a na wytworzonej skorupie na powierzchni rany łatwo reprodukowane są drobnoustroje. Do leczenia stanów zapalnych skóry, w tym ran, stosuje się również specjalne kompozycje ziołowe o działaniu synergicznym. Z międzynarodowego opisu patentowego WO 9742963 oraz amerykańskiego patentu US 5 061 491 znane są kompozycje ziołowe stosowane do leczenia ran i oparzeń. Zawierają one w swoim składzie między innymi babkę zwyczajną, rumianek i nagietek, krwawnik, eukaliptus, jaskótcze ziele. Z polskiego patentu P. 198268 znana jest kompozycja ziołowa do leczenia przewlekłych ran stosowana, zwłaszcza w owrzodzeniach żylnych i zespole pozakrzepowym, która zawiera mieszaninę ziół składającą się z kwiatu nagietka, ziela świetlika, babki lancetowatej, rumianku, jeżówki, przy czym kompozycja zawiera substancje aktywne w postaci karotenoidów, irydoidów, aukubiny i ckatalpolu oraz polifenoli, zwłaszcza kwasów fenolowych i flawonoidów w ilościach wynikających z proporcji zawartych w kompozycji roślin. Z artykułów Slavica M. Grujić et al.: "Evaluation of antioxidant activity of *Melittis melissophyllum* L. extracts" oraz artykułu Biljana Kaurinovic et al.: "Antioxidant Activities of *Melittis melissophyllum* L. (Lamiaceae)" znany jest sposób badania aktywności antyoksydacyjnej flawonoidów i polifenoli występujących w roślinie z wykorzystaniem alkoholowego ekstraktu z miodownika melisowatego (*Melittis melissophyllum*). Przedstawione publikacje dotyczą wyłącznie oddziaływania antyoksydacyjnego składników rośliny (flawonoidy i polifenole) na aktywność wybranych enzymów prooksydacyjnych. Na świecie coraz wyraźniejszy jest trend poszukiwania substancji naturalnych mogących zastąpić środki syntetyczne.

Celem wynalazku jest poszerzenie zastosowania asortymentu preparatów leczniczych na bazie ekstraktu ziołowego służących do leczenia stanów związanych z przerwaniem anatomicznej ciągłości zewnętrznych warstw skóry lub głębszych tkanek, które umożliwiłyby ich szybkie gojenie i pozwoliły uzyskać pożądane efekty nawet w leczeniu stanów przewlekłych, a także powikłań zapalnych po zabiegach chirurgicznych. Nieoczekiwanie okazało się, że zastosowanie preparatu ziołowego do leczenia ran o właściwościach bakteriobójczych i/lub bakteriostatycznych, wykazuje spotęgowane działanie lecznicze prowadząc do szybkiego samooczyszczenia się ran skóry z przerwaniem anatomicznej ciągłości jej warstw zewnętrznych lub głębszych tkanek i całkowitego ich wygojenia nie powodując przy tym skutków ubocznych.

Preparat ziołowy do zastosowania do gojenia ran wspomagający regenerację, według wynalazku, zawierający jako substancję czynną alkoholowy ekstrakt roślinny, zemulgowany lub zawieszony w podłożu organicznym charakteryzuje się tym, że zawiera ziele miodownika melisowatego (*Melittis melissophyllum*) w ilości od 10% do 40% wag., alkohol etylowy w ilości od 10% do 20% wag., a jako substancje aktywne flawonoidy, polifenole, garbniki związki aminowe oraz substancje goryczkowe i sole mineralne. Preparat ziołowy do zastosowania do gojenia ran w postaci maści jako podłoże organiczne zawiera Vaselineum album w ilości od 40% do 70% wag. Korzystnie jest, gdy preparat ziołowy w postaci żelu jako podłoże organiczne zawiera glicerol lub glikol propylenowy w ilości 2% wag., trietyloaminę w ilości 2% wag., hydroksycelulozę w ilości 1% wag., aqua purificata w ilości od 30–35% wag. Kolejnym aspektem wynalazku jest zastosowanie preparatu ziołowego do gojenia różnego rodzaju ran powstałych na skutek uszkodzenia naruszającego ciągłość skóry lub błon śluzowych oraz stanów zapalnych skóry.

Niespodziewanie stwierdzono, że zastosowanie preparatu ziołowego do leczenia ran z ekstraktem z miodownika melisowatego (*Melittis melissophyllum*) bardzo przyspiesza proces gojenia się ran, któremu towarzyszy wzrost ilości oraz aktywności fagocytarnej neutrofilów pochodzących z powierzchni gojącej się rany. Preparat wykazuje prawidłowy wzrost nabłonka, przyspiesza ziarninowanie. Pozwala utrzymywać dłuższą wilgotność środowiska rany, co przyspiesza jej wypełnianie, w której na skutek przewlekłości nastąpiła destrukcja tkanki łącznej i podskórnej i jej naskórkowanie. Preparat ziołowy do zastosowania do gojenia ran oparty na wyciągu ziołowym otrzymanym z miodownika melisowatego – *Melittis melissophyllum* zawiera szereg substancji biologicznie aktywnych takich jak: garbniki, polifenole falwonoidy, związki aminowe oraz substancje goryczkowe i sole mineralne. W badaniach wykazano przede wszystkim dużą ilość garbników, które wykazują właściwości ściągające oraz zdolność tworzenia, głównie z kolagenem, nieodwracalnych połączeń nierozpuszczalnych i nie podlegających procesom gnilnym. Ponadto działają ściągająco na błony śluzowe, hamują ich przepuszczalność, zapobiegają mikrokrwawieniom z włoskowatych naczyń krwionośnych, unieczynnają też bakterie i wytwarzane przez nie toksyny, działają również przeciwzapalnie. Poza tym flawonoidy, jako środki uszczelniające ściany drobnych naczyń krwionośnych, znalazły zastosowanie jako środki zapobiegające krwawieniom, wybroczynom oraz żyłakom. Ich działanie związane jest z hamowaniem enzymów występujących w ścianach naczyń – hialuronidazy, która odpowiedzialna jest za degradację jednej z substancji międzykomórkowych i zwiększenie przepuszczalności przestrzeni międzykomórkowych. Wykazano ponad to, że mają działanie antyagregacyjne na płytki krwi. Wprowadzenie zaś miodownika melisowatego do uprawy pozwoliło, z jednej strony, na uzyskanie standaryzowanego surowca o określonych parametrach jakościowych, a z drugiej, wzrost liczebności populacji tej rośliny w naturalnym środowisku, co zmniejsza ryzyko jej wyginięcia.

Wynalazek niniejszy zostanie opisany w przykładach z odniesieniem do określonego korzystnego rozwiązania, co nie ogranicza innych możliwych rozwiązań według wynalazku.

Preparat ziołowy do zastosowania do gojenia ran zawierający ekstrakt miodownika melisowatego zastosowano do gojenia naskórka i głębszych warstw skóry właściwej, w których toczą się procesy zapalne.

P r z y k ł a d I

Do badań przygotowano następujący półstały preparat otrzymywany poprzez zmieszanie ze sobą:

- 40% wag. alkoholowego ekstraktu miodownika melisowatego otrzymywanego z całej rośliny,
- 20% wag. – 96% alkoholu etylowego,
- 40% wag. – Vaselineum album (podłoże węglowodorowe, stosowane w maściach lipofilowych).

Wytrawioną alkoholem etylowym substancję leczniczą rozpuszcza się na ciepło w rozpuszczonym podłożu maściowym w celu jej lepszego rozproszenia (związków biologicznie aktywnych zawartych w badanym ekstrakcie). Można ją wymieszać na zimno z podłożem lipofilowym. Ważne jest aby substancja lecznicza była rozpuszczona w podłożu w stężeniu poniżej stanu nasycenia.

W badaniach uczestniczyły 3 grupy ssaków z otwartymi ranami:

I grupa kontrolna – na ranę nie zastosowano żadnego środka (nawet o działaniu antyseptycznym),

II grupa – stosowano typowy antyseptyczny środek w postaci chlorheksydyny, (zgodnie ze standardowym protokołem leczenia zainfekowanych ran, chlorheksydyna jest stosowana w klinice do leczenia ran),

III grupa – zastosowano preparat z ekstraktem z miodownika melisowatego.

Aktywność fagocytową krwinek białych obojętnochłonnych oceniano przy pomocy wskaźnika fagocytów (PI) – procent fagocytów zawierających absorbowane cząstki lateksowe, i ilości fagocytów (IF) – średnia liczba cząsteczek na jeden fagocyt.

Wyniki badań wpływu aplikacji ekstraktu alkoholowego *M. melissofilum* w czasie epitelizacji (naskórkowanie) i zagojenia się rany wśród ssaków podano w Tabeli 1.

Wyniki badań określające poziom aktywności fagocytarnej leukocytów przy gojeniu powierzchni rany po zastosowaniu ekstraktu alkoholowego *M. melissofilum* u ssaków przedstawiono w Tabeli 2.

Tabela 1

	Grupa		
	kontrolna	Chlorheksydyna	M.melissofilum
Początek epitelizacji, doby	5,0±0,4	3,9±0,4	3,5±0,2
Początek odrzucenia skorupy, doby	9,0±0,5	7,6±0,5	6,5±0,4
Pełne odrzucenie skorupy, doby	11,5±0,3	10,5±0,3	7,8±0,5
Kompletne gojenie się rany, doby	13,00±0,91	11,25±0,19	9,3±0,7

Tabela 2

Grupa	Czas po zranieniu					
	3 doba		5 doba		7 doba	
	wskaźnik fagocytów (PI), %	ilość fagocytów (IF)	PI, %	IF	PI, %	IF
Kontrolna	54,60±1,12	7,0±1,2	82,00±2,28	11,0±2,5	66,20±4,16	12,5±3,0
Chlorheksydyna	61,60±9,49	10,0±2,5	59,01±4,58	14,0±3,0	48,20±5,51	11,0±3,0
M. melissofilum	82,40±1,40	16,0±3,5	89,00±0,45	22,0±2,8	41,20±3,50 ^a	9,0±1,5

PI - = FI - wskaźnik fagocyтары - odsetek fagocytów zawierających cząstki lateksu.
IF - = FF, fagocytarną ilość - średnia liczba cząstek na 1 fagocyt.

Ustalono, że wyciąg z *M. melissofilum* w porównaniu z grupą kontrolną przyspiesza czas gojenia ran u eksperymentalnych ssaków. Pierwsze regionalne odrzucenie parcha w trzeciej grupie ssaków rozpoczynało się na 6–7 dzień, w grupach kontrolnych (roztwór soli, chlorheksydyna) – na 9 i 7–8 dni, odpowiednio. Ostateczne odrzucenie parcha u ssaków trzeciej grupy eksperymentalnej miało miejsce na 7–8 dzień, w grupie kontrolnej – na 10–11 dzień. Zwierzęta, u których został zastosowany ekstrakt z ziela *M. melissofilum* miały kompletną epitelializację powierzchni rany – na 9 dzień, podczas gdy w grupie kontrolnej, w której na powierzchni rany zastosowano roztwór soli lub chlorheksydynę, epitelializacja całkowita powierzchni rany nastąpiła na 12–13 dzień. Ustalona aktywność fagocytowa krwinek białych obojętnochłonnych z rany u zwierząt w różnych okresach gojenia ran (wskaźnik zwiększenia fagocytozy i liczby fagocytów) pod wpływem ekstraktu *M. melissofilum* została przedstawiona w tab. 2. W ten sposób po raz pierwszy stwierdzono, że ekstrakt z *M. melissofilum* przy modelowaniu gojenia się rany u zwierząt ma wysoką aktywność terapeutyczną w każdym etapie gojenia ran, przyspiesza procesy naprawcze w ranie, nasila procesy proliferacji komórkowej, a zatem zapewnia wcześniejsze całkowite zagojenie rany. Mechanizmy działania ekstraktu z *M. melissofilum* na proces gojenia, prawdopodobnie są spowodowane rozszerzeniem naczyń krwionośnych i normalizacją zaburzeń mikrokrążenia w tkankach, poprawą metabolizmu tkanek, zwiększeniem funkcji fagocytozy neutrofilów i aktywacji makrofagów, bezpośrednio lub pośrednio wpływających na proliferację fibroblastów i angiogenezę.

P r z y k ł a d II

Przygotowano preparat ziołowy składający się:

- 40% wag. alkoholowego ekstraktu miodownika melisowatego otrzymywanego z całej rośliny i wytrawieniu suchego surowca 96% alkoholem etylowym,
- 20% wag. 96% alkoholu etylowego,
- glicerolu w ilości 2% wag.,
- trietyloaminy w ilości 2% wag.,
- hydroksycelulozy w ilości 1% wag.,
- aqua purificata w ilości 35% wag.

Preparat zastosowano do gojenia otwartej rany. Stosowano go analogicznie jak w przykładzie I. Stwierdzono, że preparat ziołowy na bazie miodownika melisowatego zdecydowanie przyspiesza procesy naprawcze w ranie zapewniając jej wcześniejsze wygojenie.

Zastrzeżenia patentowe

1. Preparat ziołowy do zastosowania do gojenia ran zawierający jako substancję czynną alkoholowy ekstrakt roślinny zemulgowany lub zawieszony w podłożu organicznym, **znamienny tym**, że ekstrakt zawiera ziele miodownika melisowatego (*Melittis melissophyllum*) w ilości od 10% do 40% w/w, alkohol etylowy w ilości od 10% do 20% w/w, a podłoże organiczne w ilości uzupełniającej do 100% w/w.
2. Preparat ziołowy do zastosowania według zastrz. 1, **znamienny tym**, że jako podłoże organiczne zawiera Vaselinum album w ilości od 40% do 70% wag.
3. Preparat ziołowy do zastosowania według zastrz. 1, **znamienny tym**, że jako podłoże organiczne zawiera glicerol lub glikol propylenowy w ilości 2% wag., trietyloaminę w ilości 2% wag., hydroksycelulozę w ilości 1% wag., aqua purificata w ilości od 30–35% wag.
4. Preparat ziołowy do zastosowania według zastrz. 1, **znamienny tym**, że stosuje się go do ran powstałych na skutek uszkodzenia naruszającego ciągłość skóry lub błon śluzowych.