

(19)



URZĄD
PATENTOWY
RZECZYPOSPOLITEJ
POLSKIEJ

(10) **PL 242835 B1**

(12)

Opis patentowy

(21) Numer zgłoszenia: **428221**

(22) Data zgłoszenia: **2018.12.17**

(43) Data publikacji o zgłoszeniu: **2020.06.29 BUP 14/2020**

(45) Data publikacji o udzieleniu patentu: **2023.05.02 WUP 18/2023**

(51) MKP:

A61K 36/07 (2006.01)

A61K 31/716 (2006.01)

A61P 17/02 (2006.01)

(73) Uprawniony z patentu:

**INSTYTUT BIOTECHNOLOGII I BADAŃ
MEDYCZNYCH BIOLAMED SPÓŁKA
Z OGRANICZONĄ ODPOWIEDZIALNOŚCIĄ,
Białystok, PL**

(72) Twórca(-y) wynalazku:

MIKOŁAJ TOMULEWICZ, Białystok, PL

(74) Pełnomocnik:

Danuta Dobkowska, Białystok, PL

(54) Tytuł:

Preparat do zastosowania w leczeniu ran

PL 242835 B1

Opis wynalazku

Przedmiotem wynalazku jest preparat do zastosowania w leczeniu ran przyspieszający proces gojenia się ran pochodzenia naturalnego stymulujący procesy naprawcze w tkankach. Stosowany miejscowo przyspiesza proces gojenia się ran powstałych w wyniku działania różnych czynników urazowych: termicznych, chemicznych, mechanicznych i innych.

Każde uszkodzenie naruszające ciągłość skóry lub błon śluzowych prowadzi do powstania rany. Mimo, że procesy gojenia się ran różnią się w zależności od rodzaju uszkodzenia czy typu uszkodzonej tkanki, to jednak fazy procesu gojenia pozostają takie same. W przebiegu procesu gojenia wyróżnia się 5 faz: hemostazę, stan zapalny, migrację i proliferację komórkową, syntezę białek i obkurczanie rany oraz przebudowę blizny.

W chwili obecnej w praktyce medycznej w celu przyspieszenia procesu gojenia się ran stosuje się opatrunki, żele, maści zawierające naturalne i syntetyczne substancje aktywne, oddziaływujące bezpośrednio na powierzchnię rany. Niemniej jednak opracowanie formuły nowych preparatów, uwzględniających fazy i specyfikę przebiegu procesów gojenia się pozostaje nadal aktualnym wyzwaniem.

Dostępne na rynku farmaceutycznym preparaty (maści przeciwzapalne i przyspieszające gojenie się ran) zawierają składniki aktywne pochodzenia naturalnego, np. wyciągi wodne czy alkoholowe z roślin. Preparaty te zwykle zawierają więcej niż jeden składnik aktywny, co stanowi o sile działania tego rodzaju produktów. Do wspomaganie leczenia różnego rodzaju ran stosuje się także preparaty – 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, jaskółcze ziele.

Z polskiego zgłoszenia patentowego P. 356878 znana jest kompozycja ziołowa o działaniu synergicznym, którą stanowią co najmniej dwie rośliny zawierające substancje aktywne takie jak irydoidy, polifenole, olejki eteryczne, garbniki katechinowe i polisacharydy.

Z innego opisu patentowego P. 198268 znana jest kompozycja ziołowa wspomagająca leczenie ran przewlekłych, a zwłaszcza owrzodzeń żylnych i zespołu pozakrzepowego, którą stanowi mieszanina ziół składająca się z kwiatu nagietka, ziela świetlika, babki lancetowatej, rumianku, jeżówki.

Z europejskiego zgłoszenia EP 3 115 055 znany jest preparat ziołowy wspomagający regenerację ran o działaniu przeciwzapalnym i ściągającym stosowany do wspomaganie leczenia stanów związanych z przerwaniem anatomicznej ciągłości powłok zewnętrznych skóry lub głębszych tkanek. Preparat ziołowy zawiera alkoholowy ekstrakt z miodownika melisowatego (*Melittis melissophyllum*), a jako podłoże organiczne zawiera Vaseline album w ilości od 40% do 70% wag. lub glicerol albo glikol propylenowy w ilości 2% wag., trietyloaminę w ilości 2% wag., hydroksycelulozę w ilości 1% wag., aqua purificata w ilości od 30–35% wag.

Z chińskiego zgłoszenia CN 103550547A znana jest mieszanka ziołowa (upakowana w kapsułki, bezpośrednio przed podaniem, 2 razy dziennie) stosowana w tradycyjnej medycynie chińskiej do leczenia zapalenia wątroby, zawierająca pośród 17 gatunków ziół 12 części wagowych sromotnika smrodliwego *Phallus impudicus*.

Z rosyjskiego zgłoszenia patentowego RU 2386239C2 natomiast znany jest sposób hodowli sromotnika smrodliwego *Phallus impudicus*.

Celem wynalazku jest poszerzenie arsenału środków na bazie produktów leczniczych pochodzenia naturalnego stosowanych wspomagająco do leczenia stanów związanych z przerwaniem ciągłości anatomicznej 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.

Istotą wynalazku jest preparat zawierający ekstrakt wodny lub alkoholowy z grzyba sromotnika smrodliwego *Phallus impudicus*, albo z suszu wymienionego grzyba, w ilości od 1,0 do 20,0% wagowych jako substancję czynną, oraz 80% do 99% wagowych mieszaniny lanoliny i wazeliny jako substancję pomocniczą, zmieszanych ze sobą w proporcjach od 40,0% do 49,5% wagowych linoliny w stosunku do wazeliny i ewentualnie zawierający substancję aktywną glukomannan, do zastosowania w leczeniu ran, zwłaszcza trudno gojących się ran.

Nieoczekiwanie okazało się, że preparat do zastosowania w leczeniu ran według wynalazku wykazuje działanie lecznicze prowadząc do szybkiego wyleczenia rany skóry z przerwaniem anatomicznej

ciągłości jej warstw zewnętrznych lub głębszych tkanek i całkowitego ich wygojenia nie powodując przy tym skutków ubocznych.

Sromotnik smrodliwy posiada także właściwości przeciwkrzepliwe, jak wykazano przyjmowanie doustne, chronicznie chroni pacjentów z rakiem piersi poddanych chemioterapii lub terapii hormonalnej przed wystąpieniem powikłań zakrzepowych [Kuznecova G., Jegina K., Kuznecovs S., Kuznecovs I: Phallus impudicus in trombotoprophylaxis in breast cancer patients undergoing chemotherapy and hormonal treatment. *The Breast*, 2007; 16: S56 (P151)]. Ponadto, sromotnik smrodliwy wykazuje właściwości przeciwbakteryjne, przeciwwirusowe (przeciwko wirusom opryszczki, grypy czy zapalenia wątroby).

Preparat do zastosowania w leczeniu ran według wynalazku przyspieszający proces gojenia się ran różnego pochodzenia wykazuje prawidłowy proces gojenia rany i przyspiesza go we wszystkich fazach. Pozwala utrzymywać dłuższą wilgotność środowiska rany, co przyspiesza ziarninowanie i odbudowę uszkodzonej tkanki oraz proces naskórkowania.

Preparat do zastosowania w leczeniu ran został opracowany w celu poszerzenia arsenału środków stosowanych na gojenie się ran posiadających wysoką skuteczność leczniczą. Wynalazek niniejszy zostanie przedstawiony w przykładach z odniesieniem do określonego korzystnego rozwiązania, co nie ogranicza innych możliwych rozwiązań według wynalazku.

Postawione zadanie zostało rozwiązane w wyniku opracowania składu maści, w której używa się lanoliny i wazeliny jako podłoża oraz substancji biologicznie aktywnej w następujących proporcjach:

1. ekstrakt wodny lub alkoholowy z grzyba sromotnika smrodliwego w ilości 1,0–20,0%
2. lanolina – 40,0–49,5%
3. wazelina – 40,0–49,5%.

Badania właściwości gojących maści z zawartością substancji przeprowadzone na modelowych ranach przechodzących przez wszystkie warstwy skóry.

Do badań użyto 32 samców szczurów rasy Wistar o masie ciała w granicach 200–250 g.

Po podaniu zwierzętom narkozy, usunięto z grzbietu sierść. W przestrzeni międzyłopatkowej weszto komorę ochronną o średnicy 20 mm. Wewnątrz przestrzeni dokonano cięcia przez wszystkie warstwy skóry aż do tkanki podskórnej, o wymiarach 10 x 10 mm i usunięto płat skóry. Na brzegach rany na całym obwodzie wykonano tuszem oznakowanie. Na ranę widoczną przez komorę ochronną była наносzona miejscowo maść o zróżnicowanej zawartości procentowej substancji (1, 10 i 20% masy). Powierzchnię rany pokrywano cienką warstwą maści, podobnie postępowano ze zwierzętami kontrolnymi, наносząc na ranę podłoże maści. Na powierzchnię rany nakładano sterylne płatki gazy. Komorę ochronną przykrywano perforowaną przykrywką. Opatrunki z maścią zmieniano zwierzętom, będącym pod narkozą, codziennie do momentu całkowitego zagojenia się rany.

Badania właściwości gojących maści zawierających substancję przeprowadzone na modelowych ranach powstałych w wyniku oparzenia termicznego III stopnia

Do badań użyto 32 samców szczurów rasy Wistar o masie ciała w granicach 200–250 g.

Po podaniu zwierzętom narkozy, usunięto sierść z powierzchni międzyłopatkowej i przy pomocy mosiężnego pręta o przekroju 1 cm², uprzednio rozgrzanego do temperatury 75°C, wywołano oparzenia [wg Srinivas i wsp.]. Na powierzchnię oparzenia u zwierząt doświadczalnych miejscowo była наносzona cienka warstwa maści o różnej procentowej zawartości substancji (1, 10 i 20%), a u zwierząt w grupie kontrolnej – podłoże maści. Na powierzchnię rany nakładano sterylne płatki gazy mocowane przy pomocy kreolu. Opatrunki z maścią i podłożem maści zmieniano codziennie, stosując narkozę, do momentu całkowitego zagojenia się rany.

Maść przygotowano w następujący sposób: Jako podłoże maści stosowano lanolinę i wazelinę w równych proporcjach, a następnie emulgowano 1% ekstraktem alkoholowym lub wodnym uzyskanym z grzyba aż do momentu uzyskania jednorodnej konsystencji. Maści o różnej zawartości substancji aktywnej umieszczono w słoiczkach i przechowywano w temp. +4–8°C w ciemnym miejscu.

Preparat do zastosowania w leczeniu ran zawierający składniki aktywne pochodzące ze sromotnika smrodliwego zastosowano do leczenia ran naskórka i głębszych warstw skóry właściwej, w których toczą się procesy zapalne.

Przykład 1

1. ekstrakt alkoholowy z grzyba sromotnika smrodliwego w ilości 20,0%
2. lanolina – 40,0%
3. wazelina – 40,0%.

Maść przygotowano w wyżej opisany sposób.

- A. Badanie działania maści na modelowych ranach przechodzących przez wszystkie warstwy skóry w okolicy grzbietu szczurów wykazało, że maść o wyżej wymienionym składzie odznacza się wysoką skutecznością leczniczą we wszystkich fazach procesu gojenia rany (tab. 1).
- B. Badanie działania maści na modelowych oparzeniach III stopnia w okolicy grzbietu szczurów wykazało, że maść o wyżej wymienionym składzie odznacza się wysoką skutecznością leczniczą w fazach I, II i III procesu gojenia się rany (tab. 2).

W ten sposób stwierdzono, że zastosowanie 20% maści na modelowych oparzeniach III stopnia i ranach przechodzących przez wszystkie warstwy skóry charakteryzowało się dużą skutecznością i pozwoliło na skrócenie wszystkich faz procesu gojenia się, a tym samym zapewniło wcześniejsze wyleczenie ran w porównaniu z prototypem.

Przykład 2

1. ekstrakt alkoholowy z grzyba sromotnika smrodliwego w ilości 10%
2. lanolina – 45,0%
3. wazelina – 45,0%.

Maść przygotowano w sposób opisany wyżej w przykładzie 1.

- A. Badanie działania maści na modelowych ranach przechodzących przez wszystkie warstwy skóry w okolicy grzbietu szczurów wykazało, że 10% maść odznacza się wysoką skutecznością leczniczą we wszystkich fazach procesu gojenia się rany (tab. 1).
- B. Badanie działania maści na modelowych oparzeniach III stopnia w okolicy grzbietu szczurów, wykazało, że maść o wyżej wymienionym składzie odznacza się wysoką skutecznością leczniczą w fazach I, II i III procesu gojenia się ran. Zastosowanie maści pozwoliło na skrócenie wszystkich faz procesu gojenia się i zapewniło wcześniejsze wyleczenie ran w porównaniu z prototypem (tab. 2).

W ten sposób stwierdzono, że maść o podanym składzie posiada skuteczne właściwości w przypadku leczenia ran na powierzchni skóry i poparzeń III stopnia, co umożliwia skrócenie poszczególnych faz gojenia się ran i zapewnia tym samym wcześniejsze całkowite zagojenie się ran w porównaniu z prototypem (tab. 1, 2).

Przykład 3

1. ekstrakt alkoholowy z grzyba sromotnika smrodliwego w ilości 1,0%
2. lanolina – 49,5%
3. wazelina – 49,5%.

Maść przygotowano w sposób opisany wyżej w przykładzie 1.

- A. Badanie działania maści na modelowych ranach przechodzących przez wszystkie warstwy skóry w okolicy grzbietu szczurów wykazało, że maść o wyżej wymienionym składzie odznacza się wysoką skutecznością leczniczą we wszystkich fazach procesu gojenia rany (tab. 1).
- B. Badanie działania maści na modelowych oparzeniach III stopnia w okolicy grzbietu szczurów, wykazało, że maść o wyżej wymienionym składzie odznacza się wysoką skutecznością leczniczą w fazach I, II i III procesu gojenia się ran. Zastosowanie maści pozwoliło na skrócenie wszystkich faz procesu gojenia się i zapewniło wcześniejsze wyleczenie ran w porównaniu z prototypem (tab. 2).

Dane uzyskane w wyniku badań przeprowadzonych w kierunku specyficznych właściwości leczniczych substancji aktywnej maści na modelowych oparzeniach III stopnia i modelowych ranach przechodzących przez wszystkie warstwy skóry pokazują, że 1% maść o podanym składzie posiada skuteczne właściwości lecznicze przy gojeniu się ran we wszystkich fazach procesu gojenia i zapewnia tym samym wcześniejsze pełne wyleczenie ran w porównaniu z prototypem (tab. 1, 2).

Tabela 1

Wpływ stosowania maści z zawartością 1, 10 i 20% substancji na długość całkowitego gojenia się rany w przypadku modelowych ran przechodzących przez wszystkie warstwy skóry szczurów, doba

	Podłoże maści N=8	1% maść N=8	10% maść N=8	20% maść N=8
Całkowite zagojenie się rany, doba	11,35±0,25	7,5±0,65*	7,75±0,25*	7,6±0,45*

* - $p < 0,05$ w stosunku do grupy kontrolnej.

Tabela 2

Wpływ stosowania maści z zawartością 1, 10 i 20% substancji na długość całkowitego gojenia się rany w przypadku modelowych ran przechodzących przez wszystkie warstwy skóry szczurów, doba

	Podłoże maści N=8	1% maść N=8	10% maść N=8	20% maść N=8
Całkowite zagojenie się rany, doba	19,75±0,63	12,8±0,45*	13,5±0,65*	12,5±0,29*

* - $p < 0,05$ w stosunku do grupy kontrolnej.

Maść o różnej zawartości procentowej substancji, jest skuteczna we wszystkich fazach gojenia się rany i posiada intensywne działanie przyspieszające proces gojenia. Jak wynika z danych eksperymentalnych zwiększenie zawartości substancji aktywnej nie wpływa na szybkość gojenia się rany. Zaproponowane maści są nietoksyczne, nieszkodliwe, łatwe w przechowywaniu i wygodne w przewożeniu. Maści o wyżej przytoczonym składzie mają właściwą konsystencję, zawierają jedną substancję aktywną, mogą być produkowane zarówno w zakładach farmaceutycznych, jak i wykonywane w aptekach.

Przykład 4

1. ekstrakt wodny z grzyba sromotnika smrodliwego w ilości 1,0%
2. lanolina – 49,5%
3. wazelina – 49,5%.

Maść przygotowano w sposób opisany wyżej w przykładzie 1.

- A. Badanie działania maści na modelowych ranach przechodzących przez wszystkie warstwy skóry w okolicy grzbietu szczurów wykazało, że maść o wyżej wymienionym składzie odznacza się znaczną skutecznością leczniczą we wszystkich fazach procesu gojenia rany.
- B. Badanie działania maści na modelowych oparzeniach III stopnia w okolicy grzbietu szczurów, wykazało, że maść o wyżej wymienionym składzie odznacza się znaczną skutecznością leczniczą w fazach I, II i III procesu gojenia się ran. Zastosowanie maści pozwoliło na skrócenie wszystkich faz procesu gojenia się i zapewniło wcześniejsze wyleczenie ran w porównaniu z prototypem.

Dane uzyskane w wyniku badań przeprowadzonych w kierunku specyficznych właściwości leczniczych substancji aktywnej maści na modelowych oparzeniach III stopnia i modelowych ranach przechodzących przez wszystkie warstwy skóry pokazują, że 1% maść o podanym składzie posiada skuteczne właściwości lecznicze przy gojeniu się ran we wszystkich fazach procesu gojenia i zapewnia tym samym wcześniejsze pełne wyleczenie ran w porównaniu z prototypem.

Przykład 5

1. susz z grzyba sromotnika smrodliwego w ilości 20,0%
2. lanolina – 40,0%
3. wazelina – 40,0%.

Maść przygotowano w następujący sposób: Jako podłoże maści stosowano lanolinę i wazelinę w równych proporcjach. Substancję rozcierano w porcelanowym moździerzu do uzyskania jednorodnej masy, dodając porcjami lanolinę. Następnie do otrzymanej w ten sposób mieszaniny porcjami wprowadzano wazelinę aż do momentu uzyskania jednorodnej konsystencji. Maści o różnej zawartości substancji aktywnej umieszczono w słoiczkach i przechowywano w temp. +4–8°C w ciemnym miejscu.

- A. Badanie działania maści na modelowych ranach przechodzących przez wszystkie warstwy skóry w okolicy grzbietu szczurów wykazało, że maść o wyżej wymienionym składzie odznacza się dobrą skutecznością leczniczą we wszystkich fazach procesu gojenia rany.
- B. Badanie działania maści na modelowych oparzeniach III stopnia w okolicy grzbietu szczurów wykazało, że maść o wyżej wymienionym składzie odznacza się dobrą skutecznością leczniczą we wszystkich fazach procesu gojenia się rany.

Zastosowanie 20% maści na modelowych oparzeniach III stopnia i ranach przechodzących przez wszystkie warstwy skóry charakteryzowało się dobrą skutecznością i pozwoliło na skróceniu wszystkich faz procesu gojenia się, a tym samym zapewniło wcześniejsze wyleczenie ran w porównaniu z prototypem.

Zastrzeżenie patentowe

1. Preparat zawierający ekstrakt wodny lub alkoholowy z grzyba sromotnika smrodliwego *Phallus impudicus*, albo z suszu wymienionego grzyba, w ilości od 1,0 do 20,0% wagowych jako substancję czynną, oraz 80% do 99% wagowych mieszaniny lanoliny i wazeliny jako substancję pomocniczą, zmieszanych ze sobą w proporcjach od 40,0% do 49,5% wagowych lanoliny w stosunku do wazeliny i ewentualnie zawierający substancję aktywną glukomannan, do zastosowania w leczeniu ran, zwłaszcza trudno gojących się ran.