



CONFÉDÉRATION SUISSE
INSTITUT FÉDÉRAL DE LA PROPRIÉTÉ INTELLECTUELLE

(11) **CH** **699 182 B1**

(51) Int. Cl.: **A61K** **35/64** (2006.01)
A61L **15/28** (2006.01)
A61P **17/02** (2006.01)

Brevet d'invention délivré pour la Suisse et le Liechtenstein

Traité sur les brevets, du 22 décembre 1978, entre la Suisse et le Liechtenstein

(12) **FASCICULE DU BREVET**

(21) Numéro de la demande: 01114/08

(73) Titulaire(s):
Care Cosmeceuticals Sàrl, Chemin Moise-Duboule 61
1209 Genève (CH)

(22) Date de dépôt: 17.07.2008

(43) Demande publiée: 29.01.2010

(24) Brevet délivré: 15.03.2012

(45) Fascicule du brevet publié: 15.03.2012

(72) Inventeur(s):
Sasi Dharan, 1209 Genève (CH)
Günter Holzner, 1212 Grand-Lancy (CH)

(54) **Mélanges de miel d'abeilles pour le traitement dermatologique des plaies chroniques.**

(57) L'invention présentée concerne un mélange de miel d'abeilles avec des bactéricides en particulier de l'argent en particules fines (nanosilver) et/ou des substances qui induisent un milieu réducteur comme les antioxydants, les vitamines, certaines acides aminés et extrait de plantes utilisé pour le traitement dermatologique des plaies difficilement guérissables, et en particulier pour des plaies des personnes diabétiques.

Description

Introduction:

[0001] La présente invention est relative à un mélange de miel d'abeilles tel qu'il est décrit dans la revendication 1.

[0002] La guérison des plaies suit normalement quatre étapes: Homéostasies – Inflammation – Prolifération– Remodelisation [Douglas MacKay and Alan Miller, Nutritional Support for Wound Healing, Alternative Medicine Review, Vol. 8, No 4, 2003].

[0003] Pour nos considérations phase 2 et 3 sont les plus importants.

[0004] Phase de l'inflammation (phase destructive) qui provoque par des enzymes spécifiques une lyse des cellules blessées. Des essais ont montré qu'il s'agit au point de vue biochimique des réactions d'oxydation initiées par des radicaux libres et des peroxydes [P. Dubouloz, Sur la formation de peroxydes lipidiques dans la peau après action de divers agents physiques, thèse 097 896, 1954, fac. Des Sciences Univ. de Marseille].

[0005] Phase d'épithélisation (phase proliférative) caractérisée par la formation du nouveau tissu pour fermer la plaie. Cette phase requiert de préférence un milieu réducteur biochimiquement parlant.

[0006] Certaines maladies, surtout le diabète, perturbent l'équilibre Redox de la guérison. Les plaies restent dans la première phase d'inflammation oxydative et ne guérissent pas. Les cellules ne sont pas aptes de changer de la phase inflammatoire oxydative à la phase d'épithélisation réductive. En plus l'inflammation prolongée expose la plaie aux infections par des microorganismes [voir aussi: Jorge de la Torre, The Physiology of Healing of the Chronic Wound, medicine from WebMD, May 26, 2006].

Description de la technique actuelle

[0007] Aujourd'hui le problème de ces plaies chroniques n'est pas encore résolu à la satisfaction des patients.

[0008] Des crèmes et poudres ayant une action bactéricide empêchent une infection des plaies mais ne les peuvent pas guérir complètement.

[0009] Un des remèdes les plus vieux pour accélérer la guérison des plaies superficielles est le miel. Des mélanges du miel avec l'huile de foie de morue et avant depuis l'antiquité avec des résines végétales ont été utilisés et testés récemment [M. Lofly et al., Combined use of honey, bee propolis and myrrh in healing a deep, infected wound in a patient with diabetes mellitus, Brit. Journ. of Biomed. Science, 2006, 63 (4), pages 171–173].

[0010] L'activité du miel est relativement restreinte et de ce fait son utilisation a été supplantée par des remèdes plus modernes. Son action est surtout bactéricide et dépend fortement de son origine. Le miel du tea tree (Manukahoney) de la Nouvelle Zélande a montré une activité plus prononcée que d'autres sortes [Shna Abdurahman, In vitro interaction between methicillin-resistant S.aureus and various types of honey, The Biomedical Scientist, Nov. 2007 Pages 908–909].

[0011] Les acides aminés cystéine, glycine et thréonine ont été essayé pour la guérison des plaies [S.G. Harvey and J.R. Gibson, The effects on wound healing of three amino acids – a comparison of two models, Brit. Journ. of Dermat. Vol. 111, Issue s27, page 171, July 1984].

[0012] Un brevet canadien concerne une large gamme des acides aminés pour la guérison des plaies [Can. Pat. No 2 455 776: Composition à base d'acides aminés appropriées en thérapie pour guérir et/ou panser des plaies et des lésions, notamment utilisées dans le domaine de l'ophtalmologie].

Description de l'invention

[0013] Les conclusions théoriques concernant le déséquilibre du système Redox dans des plaies chroniques et mal guérissables nous ont mené vers une combinaison des produits qui sont adaptés aux conditions biologiques et biochimiques de la plaie du début de l'inflammation jusqu'à la guérison complète. Ces préparations pour traiter la plaie chronique ont d'abord une action à prédominance microbicide et doivent faciliter le nettoyage de la plaie pour contrôler une infection. Ensuite la composition du mélange traitante va aider au tissu de la plaie de quitter la phase inflammatoire (oxydative) et induire un milieu antioxydant et réducteur qui est favorable à l'épithélisation et finalement à la guérison complète.

[0014] Depuis l'antiquité le miel des abeilles est utilisé pour le traitement des plaies. Son action connue est surtout bactériostatique. Quelques sortes ont même une action légèrement bactéricide.

[0015] Après l'analyse microbiologique sur des plaques de Petri préalablement inoculées avec des germes de test, (P. aeruginosa, E. coli, S. aureus, Enterococcus faecalis et C. albicans) de beaucoup de sortes de miel nous avons trouvé que le miel en provenance de Lavandula stoechas L. (Rosmaninho) au Portugal montre une action bactéricide presque aussi prononcée que le miel de Manuka et nettement plus forte que d'autres sortes trouvées en Europe. A part de cette action bactéricide relativement faible le miel a une action réductrice grâce à sa teneur en monosaccharides (34–41% fructose, 28–35% glucose). Ceci le rend idéal comme base d'application pour des produits sensibles à l'oxydation comme les antioxydants et les vitamines et certains extraits de plantes.

[0016] Les résultats de guérison de ces mélanges nouveaux sont tout à fait extraordinaires et pas connus dans le milieu médical. De ce fait les mélanges décrits en détail par la suite sont des exemples de réalisation de l'invention.

Exemples de mélanges de miel tel que décrit dans la revendication 1.

[0017] Exemple 1: augmentation de l'activité bactéricide du miel avec le nanosilver

Miel	99,0 %
Sanitized BC A 21-41 *	1,0

	100,0

*Des ions d'argent encapsulés dans une matrice en verre, contient 15% d'argent. Fabricant: Clariant AG, Basel

[0018] Ce mélange peut être appliqué à l'aide d'une spatule sur la plaie, mais peut aussi servir à imbiber des pansements.

[0019] Exemple 2: solution miel avec Aloe et nanosilver en suspension

Miel	50,0 %
Jus d'aloë barbadensis frais, non traité	48,5
Sanitized BC A 21-41	1,5
Conservateur	q.s.

[0020] Ce mélange est assez liquide. Pour faciliter l'utilisation sur des plaies on peut faire les applications suivantes:

a) Spray: la solution est remplie dans un flacon avec pompe vaporisateur.

b) Gel: par adjonction d'un gélifiant la viscosité est fortement augmentée. Le gel résultant est appliqué par une spatule.

[0021] Exemple 3: combinaison du miel avec des antioxydants.

Le miel avec son milieu réducteur est idéal pour garder en solution ou suspension des produits sensibles contre l'oxydation. Ceci est le cas avec la plupart des antioxydants et vitamines. Nos essais ont montré que la combinaison du miel avec des antioxydants et des vitamines amène une meilleure guérison et cicatrisation des plaies.

[0022] Les antioxydants sont des substances qui protègent des biomolécules, surtout les acides polyunsaturés des membranes cellulaires et finalement les cellules eux-mêmes contre la destruction par l'oxydation. Cette protection est effectuée par l'inactivation des radicaux libres, des peroxydes et des traces de métaux catalytiques (Fer, Cuivre). Détails voir brevet suisse Günter Holzner CH 695 414 A5, 30.05.2001).

[0023] Formule d'application:

Miel	90,0%
Tocophérol (Coviox -70 de Cognis,Düsseldorf)	10,0

	100,0

[0024] Exemple 4: combinaison du miel avec antioxydants, vitamines et acides aminés:

Super miel 1

Vitamine E	2,0 %
Miel	89,4
Essence Girofle	1,6
Vitamine C	3,0
Taurine	1,0
Acides aminés SD	2,0
Vitamines SD	1,0

100,0

Super miel 2

Vitamine E	2,5 %
Miel	86,0
Sanitized BC A 21-41*	0,7
Essence Girofle	1,6
Vitamine C	3,0
Taurine	1,0
Acides aminés SD	2,0
Vitamines SD	1,0
Vitamine D3 1 mio Unités	0,2
Correspond à 50mg/kg	
Lécithine tournesol	2,0

100,0

[0025] Exemple 5: Miel gélifié

Des gélifiants donnant des bons résultats sont les polyacrylates par exemple Cosmedia SP (Na-polyacrylate de Cognis AG, Düsseldorf) ou Aristoflex AVC et Aristoflex HMB (Ammonium-Acryloyldimethyltaurate/VP copolymère de Clariant AG, Basel). Autres gélifiants pourraient être les dérivés celluloses, les Xanthanes et les dérivés du Guar. Comme gélifiants anorganiques on peut utiliser des Montmorillonites (silicates en couches qui gonflent avec de l'eau). Dans la plupart des cas 2–5% gélifiant sont suffisants pour obtenir un gel stable et d'une consistance correcte. L'adjonction de 2–15% de l'oxyde de zinc micronisé ou de l'orotate de zinc augmente encore l'effet anti-inflammatoire du mélange.

[0026] Gel Miel 2

Part A

Alcool éthylique 94%	20,0%
Eau	31,8
Taurin	1,0
Aloe 200x extrait lyophilisé	0,5
Miel	30,0

Part B

Propylheptyl Caprylate	12,0
Dilaurylthiodipropionate	0,5
Vitamine E	2,0
Aristoflex AVC	1,5
Aristoflex HMB	0,7

100,0

[0027] Exemple 6: miel gélifié avec nanosilver

Gel Miel 3

Part A

Alcool 94%	20,0%
Eau	26,0
Taurin	1,0
Aloe 200x	0,5
Miel	30,0
Vitamines SD (1)	1,0
Acides aminés SD (2)	2,0

Part B

Propylheptyl Caprylate	12,0
Dilaurylthiodipropionate	0,5
Sanitized BC A 21-41*	0,6
Vitamine E	2,0
Aristoflex AVC	1,5
Aristoflex HMB	0,7
Lécithine	2,0
Vitamine D3	0,2

100,0

[0028] Fabrication: mélanger séparément Part A et B. Après mélanger les deux parts et bien homogénéiser.

[0029] Les préparations de l'exemple 5 et 6 contiennent moins de miel mais d'avantage des produits cicatrisants et épithélisants. Elles sont destinées pour le traitement de la deuxième phase jusqu'à la guérison complète.

[0030] (1) Composition des acides aminés SD:

[0031]

	g pro litre solution
L-Arginine	10,0
L-Asparagine.H2O	2,8
L-Cystine	2,5
L-Isoleucine	2,5
L- Leucine	2,5
L-Lysine.HCl	2,0
L-Serine	1,5
L- Tyrosine	1,2
L- Proline	1,0
L-Valine	1,0

[0032] (2) Composition des vitamines SD:

[0033]

	g pro litre solution
Myo-Inositol	3,5
Chlorure de Choline	0,3
Acide Folique	0,1
Niacinamide	0,1
Pyridoxine HCl	0,1
Thiamine HCl	0,1

Revendications

1. Mélange de miel d'abeilles pour usage dans le traitement dermatologique des plaies chroniques caractérisé par le fait que le mélange contient des produits microbicides et/ou anti-inflammatoires et/ou épithélisants.
2. Mélange selon la revendication 1, caractérisé par le fait que le mélange contient 0,1–5,0%, de préférence 0,5–1,0% d'un composé argenté sous forme des particules fines de l'argent colloïdal, ou d'un sel d'argent bactéricide ou des particules couverts d'une couche d'argent.
3. Mélange selon la revendication 1 ou 2, caractérisé par le fait que le mélange contient en plus des antioxydants aptes à inactiver des radicaux libres et des peroxydes, de préférence de l'acide ascorbique et ses dérivés pharmaceutiquement stables, les vitamines B, D et E et le DLTDP, c'est-à-dire le dilaurylthiodipropionate.
4. Mélange selon l'une des revendications de 1 à 3, caractérisé par le fait que ce mélange contient des donateurs des groupes «méthyle», de préférence la lécithine ou la taurine.
5. Mélange selon l'une des revendications de 1 à 4, caractérisé par le fait que ce mélange contient une combinaison d'acides aminés et de vitamines aptes à favoriser la reépithélialisation des plaies.
6. Mélange selon l'une des revendications de 1 à 5, caractérisé par le fait que ce mélange contient des extraits de plantes, de préférence le jus d'aloë et des huiles essentielles ayant un effet bactéricide et lénitive, de préférence de l'essence de girofle.
7. Mélange selon l'une des revendications de 1 à 6, caractérisé par le fait que ce mélange contient des sels anorganiques ou organiques, par exemple l'oxyde ou l'orotate de zinc.
8. Mélange selon l'une des revendications de 1 à 7, caractérisé par le fait que le miel utilisé provient principalement de la fleur de lavandula stoechas L.
9. Mélange selon l'une des revendications de 1 à 8, caractérisé par le fait que le mélange contient en plus des gélifiants anorganiques et/ou organiques et/ou des huiles lipophiles.