

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 695 240**

51 Int. Cl.:

A61K 36/53 (2006.01)

A61P 17/02 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **02.10.2015** E 15460092 (8)

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **29.08.2018** EP 3115055

54 Título: **Preparación de fitoterapia que comprende un extracto de Melittis melissophyllum para su uso en cicatrización de heridas**

30 Prioridad:

09.07.2015 PL 41307415

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

02.01.2019

73 Titular/es:

**WYKSZA SZKOLA MEDYCZNA (100.0%)
W Białymstoku ul. Krakowska 9
15-875 Białystok, PL**

72 Inventor/es:

TOMULEWICZ, MIKOLAJ

74 Agente/Representante:

ZUAZO ARALUZE, Alexander

ES 2 695 240 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

PREPARACIÓN DE FITOTERAPIA QUE COMPRENDE UN EXTRACTO DE MELITTIS MELISSOPHYLLUM PARA SU USO EN CICATRIZACIÓN DE HERIDAS

5

Campo de la invención

La invención se refiere a una preparación de fitoterapia para cicatrización de heridas con acciones antiinflamatorias y estípticas usada en la fitoterapia para tratar estados relacionados con la interrupción de la continuidad anatómica de las capas exteriores de la piel o de tejidos más profundos.

Las preparaciones de fitoterapia se usan ampliamente en fitoterapia, cosmética y medicina convencional. Su efecto se debe a la presencia de principios activos biológicos, que actúan después de su aplicación sobre la piel. La inflamación superficial de la piel es un problema muy grave. Si no se trata o si se trata inadecuadamente puede ser una causa de infección. El proceso de cicatrización es doloroso y a menudo limita la movilidad y la calidad de vida. Un problema importante y todavía actual en medicina es la velocidad de cicatrización de diversas heridas, tanto provocadas por factores mecánicos (abrasiones, laceraciones, cortes) así como térmicas o químicas (quemaduras), así como un efecto secundario de diferentes enfermedades, tales como diabetes y el problema relacionado de pie diabético.

Todas las heridas significativas provocan daño vascular e interrupción de su continuidad e inician por tanto una respuesta molecular y celular que conduce a la activación del proceso de hemostasia. El proceso de cicatrización no puede iniciarse hasta que no funcionen los mecanismos hemostáticos, que son un proceso multifactorial y de múltiples etapas. El elemento más importante de hemostasia es la coagulación de la sangre, que conduce a la formación de coágulos. El coágulo consiste principalmente en una envuelta de fibrina y plaquetas incrustadas en la misma. La formación de coágulos es un proceso muy importante. Previene la pérdida adicional de fluidos y electrolitos de la herida y reduce las contaminaciones del exterior.

El proceso de cicatrización de la piel puede acelerarse mediante la acción de toda clase de sustancias químicas principalmente de origen sintético, que a menudo producen efectos secundarios adicionales que afectan principalmente a la elasticidad debilitada dañando a las proteínas de la piel.

El tratamiento actual de trastornos de este tipo es pomada generalmente usada con esteroides, y con estados crónicos se usan antibióticos fuertes, que provocan a menudo efectos secundarios adversos.

Otro modo de tratamiento de heridas de la piel es por ejemplo el uso de pomada con caléndula, que contiene caléndula y vaselina. Cuando se usa esta pomada, sin embargo, el proceso de cicatrización es lento y la costra formada sobre la superficie de la herida puede producir fácilmente microorganismos. Para el tratamiento de inflamación de la piel, incluyendo herida, pueden aplicarse también composiciones de fitoterapia especiales con mecanismo de acción sinérgico.

A partir de la patente internacional WO 9742963 y la patente estadounidense US 5 061 491 se conocen composiciones de fitoterapia usadas para tratar heridas y quemaduras. Contienen en sus composiciones, entre otras, banano, camomila y caléndula, aquilea, eucalipto, celedonia.

A partir de la patente polaca P. 198268 se conoce una composición de fitoterapia para el tratamiento de heridas crónicas, usada particularmente en úlceras venosas y síndrome posflebítico, que contiene una mezcla de hierbas que consiste en flor de maravilla, hierba luciérnaga, banano, camomila, equinácea, en la que la composición comprende los principios activos en forma de carotenoides, iridoides, aucubina, catalpol y polifenoles, particularmente flavonoide y ácidos fenólicos en una cantidad que resulta de la razón contenida en la composición de plantas. A partir de los artículos de Slavica M. Grujic *et al.*: "Evaluation of antioxidant activity of *Melittis melissophyllum* L. extracts" y Biljana Kaurinovic *et al.*: "Antioxidant activities of *Melittis melissophyllum* L. (Lamiaceae)" se ha conocido un método de medición de la actividad antioxidante de flavonoides y polifenoles presentados en extracto alcohólico de hierba *Melittis melissophyllum*. Los artículos citados anteriormente se refieren sólo al impacto antioxidante de los componentes vegetales (flavonoides y polifenoles) sobre la actividad prooxidativa de algunas enzimas. Sorprendentemente, se encontró que el extracto de miel de *Melissa* (*Melittis melissophyllum*) acelera el proceso de cicatrización, lo que va acompañado de un aumento en la cantidad y actividad fagocítica de neutrófilos de la superficie de la herida en cicatrización. En el mundo está cada vez más clara la tendencia de buscar sustancias naturales que pueden reemplazar a las sintéticas.

El objetivo de la invención es la ampliación de las preparaciones médicas basadas en extracto de fitoterapia para el tratamiento de estados asociados con la interrupción de la continuidad anatómica de las capas exteriores de la piel o de tejidos más profundos, lo que permitiría el proceso de cicatrización y permitiría obtener los resultados deseados incluso en el tratamiento de complicaciones crónicas e inflamatorias después de cirugía.

Sorprendentemente, la preparación de fitoterapia, según la invención, es igual a formulaciones farmacológicas con

propiedades bactericidas o bacteriostáticas, lo que ha exacerbado el efecto terapéutico conduciendo a una autolimpieza rápida de heridas de la piel con interrupción de la continuidad anatómica de las capas exteriores o tejidos más profundos y a completar su cicatrización sin provocar efectos secundarios.

5 La preparación de fitoterapia para la cicatrización de heridas, según la invención, que comprende, como principio activo, extracto alcohólico de planta emulsionado o suspendido en un medio orgánico se caracteriza porque contiene una hierba *Melittis melissophyllum* en una cantidad de desde el 10% hasta el 40% p/p, alcohol etílico en una cantidad de desde el 10% hasta el 20% p/p.

10 La preparación de fitoterapia para la cicatrización de heridas en forma de pomada contiene como medio orgánico vaselina blanca en una cantidad de desde el 40% hasta el 70% p/p.

Preferiblemente, cuando la preparación de fitoterapia para la cicatrización de heridas en forma de pomada contiene glicerol o propilenglicol en una cantidad del 2% p/p, hay trimetilamina en una cantidad del 2% p/p, hidroxixelulosa en una cantidad del 1% p/p y agua purificada en una cantidad de desde el 30% hasta el 35% p/p.

15 Otro aspecto de la invención es el uso de la preparación de fitoterapia para la cicatrización de heridas para tratar diversos tipos de heridas e inflamaciones de la piel.

20 La preparación de fitoterapia para la cicatrización de heridas, según la invención, muestra crecimiento epitelial normal y acelera la granulación. Ello permite mantener más tiempo la humedad del entorno de la herida, lo que acelera su rellenado, en el que debido a la larga duración tiene lugar la destrucción del tejido conjuntivo y el tejido subcutáneo y el crecimiento de la epidermis.

25 La preparación de fitoterapia para la cicatrización de heridas basada en el extracto de fitoterapia de *Melittis (Melittis melissophyllum L.)* contiene principios activos tales como taninos, polifenoles flavonoides, compuestos de amina, sustancias amargas y sales minerales

30 Los estudios mostraron, principalmente, grandes cantidades de taninos que tienen propiedades estípticas y la capacidad para crear especialmente con colágeno conexiones insolubles e irreversibles que no se ven sometidas a putrefacción. Además, son activos de manera estíptica para membranas mucosas previniendo la hemorragia de los vasos sanguíneos capilares, también inactivan bacterias y sus toxinas, y también tienen propiedades antiinflamatorias. Por lo demás, la presencia de los flavonoides como medio de sellado de las paredes de vasos sanguíneos pequeños se ha usado como compuestos antihemorrágicos, previniendo equimosis y venas varicosas.

35 Su actividad está asociada con la inhibición de enzimas presentes en las paredes de los vasos, hialuronidasa, que es responsable de la degradación de las sustancias intracelulares y el aumento de la permeabilidad de los espacios intracelulares. También ha mostrado que tiene potencial antiagregación sobre las plaquetas.

40 La inclusión de la *Melittis melissophyllum L.* al cultivo permitió conseguir la materia prima estandarizada con parámetros de calidad especificados por un lado, pero por otro lado permitió aumentar la población de esta planta en su entorno natural, reduciendo por tanto el riesgo de su extinción.

45 La presente invención se describirá en ejemplos con referencia a una determinada solución preferida, pero no limita otras soluciones/realizaciones según la invención.

La preparación de fitoterapia que contiene el extracto de la *Melittis melissophyllum L.* se usó para tratar heridas de la epidermis y capas más profundas de la piel, en las que se producen procesos inflamatorios.

Ejemplo I

50 Se preparó la siguiente formulación semisólida para el estudio obtenida mezclando conjuntamente:

- El 40% p/p de *Melittis melissophyllum L.* a partir de la planta completa,
- 55 • el 20% p/p de alcohol etílico al 96%,
- el 40% p/p de vaselina blanca (medio de hidrocarburo usado en pomadas lipófilas).

60 Se disuelve la sustancia atacada por el alcohol etílico con calentamiento en el medio de pomada suave con el fin de que se disperse mejor (compuestos biológicamente activos contenidos en el extracto de prueba). Podría mezclarse también en medio lipófilo frío. Es importante que la sustancia se haya disuelto en el medio a la concentración por debajo de la saturación.

En el estudio estaban implicados tres grupos de animales con heridas abiertas:

65 Grupo de control I – no se aplicó tratamiento alguno sobre la herida (ni siquiera antiséptico).

Grupo II – se usó agente antiséptico típico, clorhexidina (según el protocolo convencional del tratamiento de heridas infectadas)

5 Grupo III – se usó la preparación con extracto de *Melittis melissophyllum L.*

Se evaluó la actividad fagocítica de los neutrófilos usando el índice fagocítico (PI), el porcentaje de células fagocíticas que contienen partículas de látex adsorbidas, y la cantidad de fagocitos (SI), el número promedio de moléculas por fagocito.

10 Los resultados del efecto de la aplicación de extracto alcohólico de *Melittis melissophyllum L.* durante la epitelización (epidérmica) y cicatrización de heridas en ratas se muestran en la tabla 1.

15 Los resultados de la determinación del nivel de actividad fagocítica de leucocitos en la cicatrización de la superficie de la herida después de la aplicación del extracto alcohólico de *Melittis melissophyllum L.* en mamíferos se muestran en la tabla 2.

Tabla 1.

| | Grupo | | |
|------------------------------------------------|--------------|--------------|-----------------------------------|
| | Control | Clorhexidina | <i>Melittis melissophyllum L.</i> |
| Al comienzo de la epitelización, 24 horas | 5,0 ± 0,4 | 3,9 ± 0,4 | 3,5 ± 0,2 |
| Al comienzo del rechazo de la costra, 24 horas | 9,0 ± 0,5 | 7,6 ± 0,5 | 6,5 ± 0,4 |
| Rechazo de la costra completo, 24 horas | 11,5 ± 0,3 | 10,5 ± 0,3 | 7,8 ± 0,5 |
| Cicatrización completa de la herida, 24 horas | 13,00 ± 0,91 | 11,25 ± 0,19 | 9,3 ± 0,7 |

20

Tabla 2.

| Grupo | Tiempo después de la granulación | | | | | |
|-----------------------------------|----------------------------------|-------------------------------|--------------|------------|---------------------------|------------|
| | 3 días | | 5 días | | 7 días | |
| | Índice fagocítico (PI), % | La cantidad de fagocitos (IF) | PI, % | IF | PI, % | IF |
| Control | 54,60 ± 1,12 | 7,0 ± 1,2 | 82,0 ± 2,28 | 11,0 ± 2,5 | 66,20 ± 4,16 | 12,5 ± 3,0 |
| Clorhexidina | 61,60 ± 9,49 | 10,0 ± 2,5 | 59,01 ± 4,58 | 14,0 ± 3,0 | 48,20 ± 5,51 | 11,0 ± 3,0 |
| <i>Melittis melissophyllum L.</i> | 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 – índice fagocítico – el porcentaje de fagocitos que contienen partículas de látex.
SI = FF, la cantidad de fagocitos – el número promedio de partículas por 1 fagocito.

25 Se encontró que el extracto de *Melittis melissophyllum L.* acelera la cicatrización de heridas en el grupo experimental de animales en comparación con el grupo control. El primer rechazo de la costra en la región en el tercer grupo empezó a los 6-7 días, en los grupos de control (solución salina, clorhexidina) a los 9 y 7-8 días, respectivamente. El rechazo de la costra final en el tercer grupo fue a los 7-8 días, en el grupo control a los 10-11 días. Los animales que recibieron extracto de hierba de *Melittis melissophyllum L.* completaron la epitelización de la superficie de herida al 9º día, mientras que en los grupos de control, en los que se aplicó sobre la superficie de la herida la disolución salina o la clorhexidina, la epitelización completa de la superficie de la herida se observó al 12º-13º día.

30

Se mostró en la tabla 2 la actividad fagocítica de neutrófilos de la superficie de la herida en diferentes periodos de cicatrización de heridas (aumento en el índice fagocítico y el número de fagocitos) debida a extracto de *Melittis melissophyllum L.*

35

Se encontró por primera vez que el extracto de *Melittis melissophyllum L.* tiene una alta actividad terapéutica durante el periodo de cicatrización de heridas en todas las fases de cicatrización de heridas, acelerando el proceso de reparación de heridas y la proliferación celular y proporciona por tanto una cicatrización de heridas completa mucho más temprana.

40

En el mecanismo de acción del extracto de *Melittis melissophyllum L.* están implicados probablemente vasodilatación y normalización de trastornos de microcirculación, mejora del metabolismo tisular, función de fagocitosis de neutrófilos aumentada y activación de macrófagos, que afectan directa o indirectamente a la proliferación de fibroblastos y angiogénesis.

Ejemplo II

Se preparó la preparación de fitoterapia que consiste en:

- 5
- el 40% p/p de extracto alcohólico de *Melittis melissophyllum L.* obtenido a partir de la planta completa mediante ataque en seco duro mediante alcohol etílico al 96%
- 10
- el 20% p/p de alcohol etílico al 96%,
 - glicerol en una cantidad del 2% p/p,
 - trietilamina en una cantidad del 2% p/p,
- 15
- hidroxixelulosa en una cantidad del 1% p/p,
 - agua purificada en una cantidad del 35% p/p.

La formulación anterior se usó en el tratamiento de heridas abiertas. Se usó tal como se describe en el ejemplo I.

- 20
- Se encontró que la preparación de fitoterapia basada en *Melittis melissophyllum L.* acelera indudablemente los procesos de reparación durante la cicatrización de heridas. La cicatrización de heridas completa fue significativamente más temprana.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Preparación de fitoterapia para su uso en cicatrización de heridas que contiene como principio activo un extracto vegetal alcohólico emulsionado o suspendido en un medio orgánico, en la que el extracto contiene hierba *Melittis melissophyllum* en una cantidad de desde el 10% hasta el 40% p/p, y alcohol etílico en una cantidad de desde el 10% hasta el 20% p/p.
- 10 2. Preparación de fitoterapia para su uso según la reivindicación 1, caracterizada por que el medio orgánico contiene vaselina blanca en una cantidad de desde el 40% hasta el 70% p/p.
- 15 3. Preparación de fitoterapia para su uso según la reivindicación 1, caracterizada por que el medio orgánico contiene glicerol o propilenglicol en una cantidad del 2% p/p, trimetilamina en una cantidad del 2% p/p, hidroxixelulosa en una cantidad del 1% p/p, agua purificada en una cantidad de desde el 30 hasta el 35% p/p.
4. Preparación de fitoterapia para su uso según la reivindicación 1, en la que la herida está provocada por daño a la piel o a las mucosas.