

DE 202022102063 U1

ICB: A61K 36/185; A61K 47/10, A61K 47/20, A61P 3/10, A61P 17/02

MCD: A61K 36/185; A61K 47/10, A61K 47/20, A61P 3/10, A61P 17/02

ICP: A61K 36/185

CPC: A61P 3/10, A61K 9/0014, A61K 9/06, A61K 36/185, A61K 47/06, A61K 47/10, A61K 47/14, A61K 47/20, A61P 17/02

Publikationsdatum: 02.06.2022

Anmeldeland / -nummer / -datum / -art: DE / 202022102063 / 18.04.2022 / U

Anmelder: Kumar Niranjan, Suneel, Dr., UP, Jhansi, IN; Maurya, Vijay Bahadur, UP, Jaunpur, IN; Niranjan, Pankaj Singh, Dr., UP, Jhansi, IN; Patil, Minal, MH, Dhule, IN; Patil, Shailesh, MH, Dhule, IN; Singh, Dharmendra, Dr., UP, Jaunpur, IN; Singh, Mangla Nand, UP, Gorakhpur, IN; Solunke, Rahul Shivajirao, Dr., MH, Latur, IN; Swarnkar, Ramji, Dr., UP, Jhansi, IN

[TI_DE] Kräuterformel zur Wundheilung bei Diabetikern

[AB_DE] Formulierung zur Wundheilung von Diabetikern, dadurch gekennzeichnet, dass die Formulierung einen Kräuterextrakt aus Lygodiumflexuosum, Natriumlaurylsulfat, Propylenglykol, Stearylalkohol, weiße Vaseline, Methyl- und Propylparaben und gereinigtes Wasser umfasst.

[Volltext-Quelle: DPMA (XML)]

Seite 1

Beschreibung

Seite 2

[0001] Diabetes ist die Störung, die aufgrund einer Abnahme der Insulinsekretion aus den in der Bauchspeicheldrüse gefundenen Langerhans-Inseln entsteht. Das Risiko schwerwiegender Wundkomplikationen ist mehr als dreimal höher bei Patienten mit hohem Blutzucker vor und nach der Operation und bei Patienten mit schlechter Langzeitdiabeteseinstellung, wodurch Diabetiker in hohem Maße unter dem Problem der verzögerten Heilung leiden Prozess, der im normalen Alltag viele Probleme verursacht, und selbst die operativen Eingriffe werden in diesem Stadium nicht durchgeführt. In früheren Untersuchungen wurde festgestellt, dass die Zellmigration über Fibronectin (FN) in Kulturmedien mit hohem Glukosegehalt gehemmt wurde. Es wurde auch beobachtet, dass ein hoher Glukosespiegel die Bildung fokaler Adhäsionen (FAK) hemmt, die Synthese von Stickoxid verringert und ein Ungleichgewicht zwischen Matrix-Metalloproteinasen (MMP) und Gewebeinhibitor von Metalloproteinasen (TIMP) erzeugt, was zu einer Verzögerung der Heilung führt der Wunde bei Diabetikern.

[0002] Die Aufgabe wird durch die im Anspruch 1 aufgeführten Merkmale gelöst.

[0003] Der Zweck der Erfindung wird erreicht, indem eine Kräuterformulierung bereitgestellt wird, die einen Kräuterextrakt aus Lygodiumflexuosum, Natriumlaurylsulfat, Propylenglycol, Stearylalkohol, weißes Petrolatum, Methylparaben und gereinigtes Wasser umfasst. Die Formulierung, umfassend mindestens 5 Gew.-% des Kräuterextrakts, 1 Gew.-% Natriumlaurylsulfat, 12,5 Gew.-% Propylenglycol, 25 Gew.-% von jedem Stearylalkohol und weißer Vaseline, 1 Tropfen von jedem Methyl- und Propylparaben, und 31,5 Gew.-% gereinigtes Wasser. Die Formulierung liegt in Form einer Salbe vor.

Experimentelle Details

[0004] Drei Chargen der vorliegenden Formulierung wurden hergestellt und bewertet. Chargen enthalten unterschiedliche Konzentrationen des Extrakts 100 mg Extrakt, 200 mg Extrakt und die Blindkontrollsalbe (vorliegende Formulierung) wurde weder mit dem Extrakt noch mit dem Standardarzneimittel hergestellt. Der Kräutereextrakt aus *Lygodium flexuosum*, Stearylalkohol und weiße Vaseline wurden bei etwa 75 °C zusammengeschmolzen. Danach wurden die restlichen Bestandteile einschließlich Extrakte in unterschiedlicher Konzentration in gereinigtem Wasser gelöst und unter Rühren zugegeben, bis die Mischung erstarrte. Natriumlaurylsulfat wirkt als Emulgator mit Stearylalkoholen und weißem Petrolatum, das die ölige Phase der Emulsion und die anderen Bestandteile in der wässrigen Phase umfasst. Schließlich wurden Methyl- und Propylparaben hinzugefügt, die Konservierungsmittel sind.

[0005] Die Blätter von *Lygodium flexuosum* wurden im Oktober 2010 in der Region Hathinala (M.P) nahe der Grenze zu Maharashtra gesammelt und von Dr. Tariq Hussain, verantwortlicher Wissenschaftler, Raw Material Herbarium and Museum, NBRI Lucknow, authentifiziert und ein Belegexemplar wurde ebenfalls hinterlegt (Exemplarnummer: 97871). Blätter von *L. flexuosum* wurden im Schatten getrocknet und pulverisiert. Ein Aliquot pulverisierter Blätter (250 g) wurde aufeinanderfolgenden Lösungsmittelextraktionen mit Hilfe einer Soxhlet-Apparatur getrennt mit Petroether, Ethylacetat, Chloroform, Ethylalkohol und Wasser unterzogen. Die Extrakte wurden im Rotationsverdampfer zur Trockne eingedampft. Die Ausbeuten jedes Extrakts betragen 6,8 % für Petroether, 5,3 % für Chloroform, 5,3 % für Ethylacetat, 24,0 % für Ethylalkohol und 16,5 % für Wasser.

[0006] Wister-Albino-Ratten mit einem Gewicht von 180-220 g beiderlei Geschlechts wurden aus dem Tierhaus der Universität beschafft und während der Experimente in einem Raum bei 27 ± 2 °C und einer relativen Feuchtigkeit von 44-56 %, Licht- und Dunkelzyklen von jeweils 12 Stunden gehalten. Die Tiere wurden mit Standardnagerdiät und ad libitum versorgt. Die Tiere wurden vor und nach dem Experiment periodisch gewogen. Die Ratten wurden vor und während der Zufügung der experimentellen Wunden anästhesiert. Die chirurgischen Eingriffe wurden unter sterilen Bedingungen mit Diethylether durchgeführt. Die Tiere wurden engmaschig auf jegliche Infektion beobachtet, und diejenigen, die Anzeichen einer Infektion zeigten, wurden getrennt und von der Studie ausgeschlossen und ersetzt. Alle Studien wurden gemäß dem Leitfaden für die Pflege und Verwendung von Labortieren durchgeführt, wie er vom Institutional Animal Care Committee, CPCSEA, Indien (Reg. No. 837/ac/04/CPCSEA) angenommen und veröffentlicht wurde. Alle verwendeten Chemikalien waren von Standardfirmen von analytischer Qualität, und das verwendete Wasser war immer doppelt destilliertes Wasser. Zur oralen Arzneimittelverabreichung wurde eine orogastrische Standardkanüle verwendet.

[0007]

Seite 3

Die Tiere wurden vor und während der Erzeugung der Wunden anästhesiert. Den Ratten wurden Exzisionswunden zugefügt. Das Rückenfell der Tiere wurde mit einer elektrischen Haarschneidemaschine rasiert und der vorgesehene Bereich der zu erzeugenden Wunde wurde auf dem Rücken der Tiere mit Methylenblau unter Verwendung einer kreisförmigen Stahlschablone umrissen. Entlang der Markierungen wurde mit einer gezahnten Pinzette, einer chirurgischen Klinge und einer spitzen Schere eine Exzisionswunde in voller Dicke von 2,5 cm (Kreisfläche = 500 mm²) Länge und 0,2 cm Tiefe erzeugt und die gesamte Wunde offen gelassen. Die Tiere wurden in fünf Gruppen zu je 6 Tieren eingeteilt. Tiere der Gruppe 1 wurden topisch mit einer einfachen Salbe behandelt. Gruppe 2, 3 und 4 wurden topisch mit der 4 % ELE-Salbe, 5 % ELE-Salbe und Gruppe 5 mit 0,2 % Nitrofurazon-Salbe bis zur vollständigen Epithelisierung behandelt. Die Wundverschlussrate wurde bewertet, indem die Wunde an den Tagen 1, 5 und 10 nach der Wunde unter Verwendung von Transparentpapier und einem Permanentmarker nachgezeichnet wurde. Die Wundfläche wurde unter Verwendung eines Millimeterpapiers gemessen. Die Anzahl der Tage, die für eine rohe Wunde erforderlich waren, ergab die Dauer der Epithelisierung.

[0008] Die orale Einzeldosis-Verabreichung von ELF bei weiblichen Ratten mit 2000 mg/kg hatte keine Auswirkung auf die Mortalität, die klinischen Symptome, die Veränderung des Körpergewichts oder die grobe Beobachtung. Daher wurde bei

mit ELF behandelten Ratten keine akute Toxizität festgestellt, und die ungefähren tödlichen Dosen für Ratten wurden auf mehr als 2000 mg/kg bestimmt. Tabelle 1: Wundheilungswirkung von ELF im Modell der Exzisionswunde

Parameter	Wundfläche (mm ²) an		
	Tag 1	Tag 5	Tag 10
Einfache Salbe	450.50 ± 0.43	370.42	± 0.95
	190.83 ± 1.35		
4% ELF-Salbe	435.83 ± 0.60** (3.26%)	220.67 ± 1.15**	
(40.43%)	70.42 ± 0.71*** (63.10%)		
5% ELF-Salbe	429.17 ± 0.48** (4.73%)	150.76	± 0.67**
(59.30)	12.33 ± 0.49*** (93.54)		
Standard	428.17 ± 0.83** (4.96)	120.834 ± 0.75**	
(67.38)	10.33 ± 0.21*** (94.59)		

[0009] Die Werte werden als Mittelwert ± SEM (n = 6) ausgedrückt. Der Prozentsatz der Wundkontraktion ist in Klammern angegeben und wird zu ihrer Kontrolle an ihren jeweiligen Tagen berechnet. ANOVA, gefolgt von einem Dunnett-Test gegen die behandelte Kontrollgruppe. Signifikanz dargestellt als ** (P < 0,01), *** (P < 0,001). Tabelle 2: Wundheilungswirkung des ELF in Incision-Wundmodells

Parameter	Dosis	Hautbruchfestigkeit (gm)
Steuerung	4ml/kg	460 ± 5.63
ELF	100	480 ± 2.10*
ELF	200	528 ± 3.61 **
ELF	400	560 ± 1.15***
Standard		564 ± 1.15***

[0010] Die Werte werden als Mittelwert ± SEM (n = 6) ausgedrückt. ANOVA, gefolgt von einem Dunnett-Test mit der behandelten Kontrollgruppe. Signifikanz dargestellt als * (P < 0,05), ** (P < 0,01), *** (P < 0,001).

Seite 4

Tabelle 3: Wundheilungswirkung von L. flexuosum in Totraum-Wundmodell

Parameter	Dosis	Nassgewicht des Trockengewichts des (mg/kg) Granulationsgewebe	Granulationsgewebe
(mg/100g Ratte)	(mg/100g Ratte)		
Steuerung	4ml/kg	90.95 ± 8.90	20.30 ± 9.12
ELF100	100	98.60 ± 7.20*	24.39 ± 4.10*
ELF	200	120.57 ± 5.35*	26.58 ± 1.90**
ELF	400	129.32 ± 4.15***	28.02 ± 1.20***

Standard	132.30 ± 4.20***	28.40 ± 1.33 ***
----------	------------------	---------------------

[0011] Die Werte werden als Mittelwert ± SEM (n = 6) ausgedrückt. ANOVA, gefolgt von einem Dunnett-Test mit der behandelten Kontrollgruppe. Signifikanz dargestellt als * (P < 0,05), ** (P < 0,01), *** (P < 0,001).

[0012] Tabelle 2 vergleicht die Zugfestigkeit der heilenden Haut, die 10 Tage lang mit einer Kontrolle mit unterschiedlichen EFL-Dosierungen behandelt wurde. Die Ratten der Kontrollgruppe hatten die minimale Stärke (460 g). Die Zugfestigkeit des Gewebes von behandelten Ratten mit 200 mg/kg und 400 mg/kg ELF war mehr oder weniger ähnlich, aber wesentlich höher bei behandelten als bei Kontrollratten. Die Zugfestigkeit der Wunde, die mit Standard-Nitrofurazon-Salbe behandelt wurde, war am höchsten (564 g), aber der Unterschied zwischen dieser und der mit ELF-Dosierung behandelten Wunde war statistisch nicht signifikant. Es kann gefolgert werden, dass 0,2 % (w/w) Nitrofurazon, 200 mg/kg und 400 mg/kg ELF mehr oder weniger die gleichen Ergebnisse auf die Zugfestigkeit des heilenden Gewebes ausüben. Diese Beobachtung bestätigt, dass der ELF-Rohextrakt eine hervorragende Wundheilungseigenschaft besitzt, was die Zugfestigkeit des Wundheilungsgewebes betrifft.

[0013] In der Totraum-Wundstudie gab es einen signifikanten Anstieg des Trockengewichts des Granulationsgewebes der behandelten Gruppe mit ELF und war statistisch signifikant (P < 0,01). Das Trockengewicht des Granulationsgewebes der mit 400 mg/kg behandelten Gruppe ist vergleichbar mit dem Standardarzneimittel und war statistisch signifikant (P < 0,001) und in Tabelle 3 gezeigt.

Ansprüche

1. Formulierung zur Wundheilung von Diabetikern, dadurch gekennzeichnet, dass die Formulierung einen Kräuterextrakt aus *Lygodium flexuosum*, Natriumlaurylsulfat, Propylenglykol, Stearylalkohol, weiße Vaseline, Methyl- und Propylparaben und gereinigtes Wasser umfasst.
2. Formulierung zur Wundheilung von Diabetikern nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass die Kräuterextrakte aus trockenen Blättern von *Lygodium flexuosum* gewonnen werden.
3. Formulierung zur Wundheilung von Diabetikern nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass die Formulierung umfasst: mindestens 5 Gew.-% des Kräuterextrakts, 1 Gew.-% Natriumlaurylsulfat, 12,5 Gew.-% Propylenglykol, jeweils 25 Gew.-% umfasst Stearylalkohol und weiße Vaseline, je 1 Tropfen Methyl- und Propylparaben und 31,5 Gew.-% gereinigtes Wasser.
4. Formulierung zur Wundheilung von Diabetikern nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass die Formulierung in Form einer Salbe vorliegt.
5. Formulierung zur Wundheilung von Diabetikern nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass der Kräuterextrakt aus *Lygodium flexuosum*, Stearylalkohol und weißer Petrolatum bei einer Temperatur von 75°C zusammengeschmolzen wird.
6. Formulierung zur Wundheilung von Diabetikern nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass das Natriumlaurylsulfat ein Emulgator mit Stearylalkoholen und weißer Vaseline ist, der die ölige Phase der Emulsion und die anderen Bestandteile in wässriger Phase umfasst.
- 7.

Seite 5

Formulierung zur Wundheilung von Diabetikern nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass das Methyl- und Propylparaben das Konservierungsmittel ist.