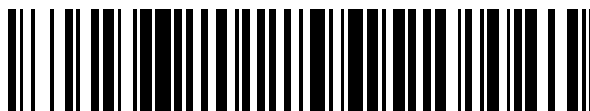


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 500 840**

51 Int. Cl.:

**A61K 36/75** (2006.01)  
**A61K 36/718** (2006.01)  
**A61K 36/66** (2006.01)  
**A61K 36/481** (2006.01)  
**A61K 36/185** (2006.01)  
**A61K 35/64** (2006.01)  
**A61K 9/06** (2006.01)  
**A61K 9/107** (2006.01)  
**A61P 17/02** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **20.01.2010 E 10809445 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **16.07.2014 EP 2362777**

54 Título: **Uso de composiciones farmacéuticas en la preparación de productos farmacéuticos para tratar úlcera diabética**

30 Prioridad:

**20.08.2009 CN 200910091355**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**30.09.2014**

73 Titular/es:

**XU, RONGXIANG (100.0%)**  
**F31 Building A The Spaces International Center 8**  
**Dongdaqiao Street**  
**Chaoyang District, Beijing 100020, CN**

72 Inventor/es:

**XU, RONGXIANG**

74 Agente/Representante:

**TEMIÑO CENICEROS, Ignacio**

**ES 2 500 840 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

Uso de composiciones farmacéuticas en la preparación de productos farmacéuticos para tratar úlcera diabética

5 **Campo de la invención**

Esta invención se refiere al uso de composiciones farmacéuticas en la preparación de productos farmacéuticos para tratar úlcera diabética en extremidades o en la superficie corporal, o en la preparación de apósitos médicos. Esta invención también se refiere a una clase de apósito médico para tratar úlcera diabética en extremidades o en la superficie corporal, y a la caja de medicamentos correspondiente que encierra dicho apósito.

**Antecedentes de la invención**

La patente china ZL931002761 dio a conocer una composición farmacéutica para tratar lesiones térmicas; dicha composición farmacéutica consiste en (A) del 3 al 15% de cera de abejas comestible y (B) del 85 al 97% de extracto en aceite de sésamo de *Huangqin*, *Huanglian*, *Huangbai*, lombriz de tierra y cápsula de adormidera, basándose en el peso total de la composición farmacéutica. En el extracto en aceite de sésamo, cada uno de *Huangqin*, *Huanglian*, *Huangbai*, lombriz de tierra y cápsula de adormidera está en una cantidad del 2 al 10% en peso de material de partida seco basándose en el peso total del aceite de sésamo.

El documento WO 03/001982 A2 da a conocer composiciones farmacéuticas para fomentar el crecimiento celular, la reparación tisular y/o la regeneración de órganos. Comprenden al menos el 10% (p/p) de un aceite que contiene ácidos grasos y al menos el 1% (p/p) de un compuesto de esterol disuelto en el aceite.

La base de datos WPI, Thompson Scientific, Week 200873, AN 2008-M33902 & CN 101069753 A (Shanghai Meibao Life Sci & Technology Ltd.) da a conocer composiciones farmacéuticas que comprenden aceite de sésamo y cera de abejas para su uso en la curación de heridas.

El documento EP 0606786 A2 da a conocer una composición farmacéutica que comprende cera de abejas y un extracto en aceite de sésamo de *Huangqin*, *Huanglian*, *Huangbai*, lombriz de tierra y cápsula de adormidera para su uso en el tratamiento de lesiones térmicas.

Además, la composición farmacéutica para tratar lesiones térmicas se usa principalmente en mamíferos de sangre caliente o en seres humanos para tratar lesiones térmicas, incluyendo quemaduras, especialmente quemaduras de zonas grandes, escaldaduras, quemadura química, etc. También puede usarse para tratar llagas y úlceras en seres humanos, incluyendo úlceras en las superficies de herida, superficies de herida infectada, vaginitis, erosión del cuello uterino, hemorroides, úlcera de decúbito, superficies de herida, congelación y quemadura por congelación, etc.

## 40 Terminología:

1. "Composición farmacéutica descrita en la presente invención" o "Composición farmacéutica de la presente invención". Indica una composición farmacéutica que consiste en (A) del 3 al 15% de cera de abejas comestible y (B) del 85 al 97% de extracto en aceite de sésamo de *Huangqin* (raíz de *Scartellaria baicalensis Georgi*), *Huanglian* (raíz de *Coptis chinensis Franch*, *C. deltoidea C. Y. Cheng et Hsiao*, o *C. teeta Wall.*), *Huangbai* (corteza de *Phellodendron chinense Schneid* o *P. amurense Rupr*), lombriz de tierra y cápsula de adormidera, basándose en el peso total de la composición farmacéutica. En el extracto en aceite de sésamo, cada uno de *Huangqin*, *Huanglian*, *Huangbai*, lombriz de tierra y cápsula de adormidera está en una cantidad del 2 al 10% en peso de material de partida seco basándose en el peso total del aceite de sésamo.

2. Úlcera. Los expertos en la técnica están de acuerdo en que la úlcera es una de las enfermedades comunes, y el tratamiento para úlceras es una práctica de rutina para médicos. Aunque la definición de úlcera parece evidente, muchos profesionales no están muy familiarizados con la diferencia entre herida y úlcera. En general, un defecto tisular que llega hasta la dermis o el tejido subcutáneo puede denominarse úlcera, una úlcera supurante de forma redonda con determinada profundidad se denomina llaga supurada, y una úlcera de tipo agujero pequeña muy profunda se denomina abertura de fístula. Lever definió la úlcera como un defecto parcial de la dermis y epidermis de cicatriz residual tras la curación. Por otro lado, según Anderson's Pathology la inflamación que se desarrolla en la proximidad de la superficie de tejido u órgano da fuertes estímulos inflamatorios y provoca necrosis tisular, y finalmente se forman úlceras tras la exfoliación de tejido necrótico. Por tanto, en dermatología, desde el punto de vista de la histología y la morfología, una úlcera es un defecto parcial de la dermis y la epidermis y no requiere necesariamente inflamación como requisito previo. Pero en patología, en primer lugar se desarrolla inflamación en la capa superficial del órgano, y se forma una úlcera tras mudar el tejido necrótico. Por tanto puede observarse que la herida se encuentra dentro de la categoría de úlcera en dermatología, pero no en patología.

En cuanto a la relación de herida y úlcera, Siemens indicó que: la herida que no se cura en un primer momento habitualmente se desarrolla para dar infección secundaria, posteriormente, crecerá tejido de granulación que cubrirá

la base de la herida, en esta situación, la herida debe denominarse úlcera. Debe observarse que en China algunas veces los profesionales denominan este tipo de superficie de herida "herida abierta", y la clasifican en úlcera de herida.

5 3. Úlcera cutánea. Los expertos en la técnica están de acuerdo en que la úlcera cutánea es un defecto de la piel limitado que implica a la dermis o capas más profundas tras una lesión cutánea, y quedará una cicatriz tras la curación.

10 4. Úlcera diabética. El inventor de la presente invención piensa que la úlcera diabética no es una úlcera de tipo llaga, úlcera de superficie de herida ni úlcera con el significado mencionado anteriormente, sino una clase especial de úlcera que resulta de diabetes y que se produce en las extremidades inferiores y el tejido de la superficie corporal, con características de úlceras, y se desarrolla principalmente en las extremidades inferiores y es completamente diferente en cuanto a la etiología o la patogénesis de una úlcera por traumatismo. Hasta ahora, todavía no hay productos farmacéuticos ideales y eficaces para la úlcera diabética en todo el mundo.

15 La úlcera diabética descrita en la presente invención incluye úlceras en extremidades y úlceras en la superficie corporal de pacientes diabéticos.

20 El mecanismo patogénico de la úlcera diabética es muy complicado, y por ahora no hay una comprensión unificada y clara común. En general, están implicados tres procesos interactivos: angiopatía, neuropatía e inmunopatía.

Angiopatía:

25 Hay dos grandes tipos de angiopatía, en los que uno es el cambio patológico en vasos sanguíneos grandes; el otro es el cambio patológico en microvasos. Estos cambios patológicos dan como resultado isquemia de tejido blando en la pierna y en la superficie corporal, y finalmente evolucionan para dar úlceras.

Neuropatía:

30 La neuropatía participa en una fase temprana de la patogénesis de úlcera de pie diabético, y también es el factor perjudicial más importante en úlcera de pie diabético. Durante esta patogénesis, se dañan todas las funciones neurales, pero con frecuencia, la fibra nerviosa más larga y más delgada, incluyendo el nervio motor que controla los músculos de los pies, se daña en primer lugar. La pérdida funcional de músculo lumbrical conduce a la deformación del pie, y esto aumenta la presión o fricción en los sitios de articulaciones sub-metatarsofalángicas, el dorso de  
35 dedos del pie o la punta de dedos del pie y similares. Estos factores inducen fácilmente úlceras. También surge daño a la función del nervio autonómico en la fase inicial de neuropatía, provocando una serie de cambios patológicos, incluyendo derivación arteriovenosa, disminución de la infusión tisular, alopecia, pérdida funcional de glándulas sebáceas y glándulas sudoríparas. Estos elementos trabajan juntos y dan como resultado sequedad de la piel, formación de escamas y propensión a rágades.

40 Inmunopatía:

45 El papel de la inmunopatía en la infección diabética todavía está discutiéndose, la mayoría de los investigadores creen que el control ineficaz de la glucemia puede hacer que los pacientes sean más vulnerables a la infección. Pero de hecho, la inmunidad humoral en pacientes diabéticos parece ser normal, el nivel de inmunoglobulina en sangre es normal o un poco superior, el recuento de B linfocito es normal, y en ratones de modelo, no se encontró reacción de anticuerpos ni ineficacia de unión a complemento.

50 Por ejemplo, los principales síntomas de pie diabético son dolor en la pierna, entumecimiento, úlcera de pie y gangrena acromélica que resultan de angiopatía, neuropatía e infección de la pierna. Clínicamente, esto se denomina comúnmente pie diabético (comúnmente denominado pie podrido), siendo las manifestaciones principales las siguientes:

55 1. Picor, sequedad y anhidrosis de la piel, frío en las extremidades, edema y marchitamiento, oscurecimiento del color de la piel, aparición de plagas de pigmento, exfoliación de lanugo.

2. Dolor punzante, ardor, entumecimiento, disestesia o pérdida de sensación de las extremidades, sensación de andar sobre algodón, marcha de pato, claudicación intermitente y dolor en reposo.

60 3. Malnutrición de extremidades, debilitamiento de tensión muscular, ligamiento de articulaciones propenso a daño.

4. Depresión de cabezas de huesos metatarsianos, la articulación metatarsofalángica se curva y forma *pes arcuatus*, dedo en martillo, ojo de gallo, articulación de Charcot, la destrucción de hueso puede dar como resultado fractura patológica, etc.

65 5. La pulsación de arterias dorsales del pie se debilita o desaparece; los reflejos profundos y superficiales se

retrasan o desaparecen.

6. Piel seca y con fisuras o ampollas en la piel, vesícula sanguínea, erosión, úlcera, gangrena o necrosis de las extremidades.

5 Con las presentes técnicas clínicas, los pacientes diabéticos con frecuencia padecen simultáneamente muchas clases de lesión cutánea, trastorno metabólico a largo plazo, cambios patológicos de microvasos y nervios periféricos, estos cambios también son las causas decisivas de las úlceras cutáneas. La angiopatía a largo plazo hace que los vasos sanguíneos sean escleróticos y estenóticos, especialmente en las extremidades inferiores, y da un efecto negativo sobre el suministro de sangre, conduciendo adicionalmente a malnutrición de la piel. Los cambios patológicos en los microvasos pueden reducir el suministro de sangre al endoneurio, y agravar las lesiones de nervios autonómicos. Los cambios patológicos de nervios pueden aumentar el nivel de umbral de dolor en la piel y sensación de presión, y cambiar los sitios de carga de presión de la planta, por tanto, con frecuencia se produce infección en los pies, especialmente los dedos de los pies. En esta situación, si se producen lesiones en la piel, con frecuencia la reparación es ineficaz, y la piel será muy propensa a una infección secundaria, úlcera y gangrena de los pies. Los factores inductores en el comienzo de la enfermedad son con frecuencia obvios para la mayoría de los pacientes, y la herida es el más importante. Sin embargo, los pacientes diabéticos con pie de atleta, onicomicosis y uso a largo plazo de antibióticos son más vulnerables a infección fúngica del pie. Para pacientes diabéticos ancianos, debido al largo transcurso de la enfermedad, menos actividades, circulación periférica menos eficaz, es más probable que se produzcan úlceras cutáneas. Por otro lado, para pacientes ancianos, la hiperglucemia disminuye la función inmunitaria, y las posibilidades de infección tras la formación de úlceras serán grandes, mientras que pueden producirse celulitis, osteomielitis, septicemia, etc. en los casos graves, en los que la tasa de amputación aumentará significativamente. Generalmente, las úlceras diabéticas deben tratarse con terapia médica sistémica, incluyendo control de la glucemia, antiinfección, mejora de la microcirculación y tratamiento tópico de zonas con heridas, por ejemplo, usando cefalosporinas, lincomicina, penicilina, claritromicina, aciclovir, amoxicilina y cápsulas de dicloxacilina sódica, compuesto de sulfametoxazol y similares, como medidas para antiinfección; usando pomada de mupirocina de manera externa, etc. Pero una vez que se produce la úlcera diabética, no habrá ninguna terapia ideal y eficaz para curar esta superficie de herida ulcerosa, por ahora todavía se adopta con frecuencia la amputación quirúrgica. Por tanto, en la práctica clínica, se necesita en gran medida una terapia no quirúrgica para úlcera diabética, también hay una gran demanda de nuevas técnicas médicas o productos farmacéuticos.

### Descripción detallada de la invención

35 El problema técnico que va a resolver la presente invención es usar la composición farmacéutica bien conocida anteriormente mencionada para tratar lesiones térmicas, para tratar úlcera diabética en extremidades o en la superficie corporal (úlcera diabética para abreviar).

40 Por tanto, la presente invención se refiere al uso de una composición farmacéutica en la preparación de productos farmacéuticos para tratar úlcera diabética en extremidades o en la superficie corporal, o en la preparación de apósitos médicos. Dicha composición farmacéutica consiste en (A) del 3 al 15% de cera de abejas comestible, y (B) del 85 al 97% de extracto en aceite de sésamo de *Huangqin*, *Huanglian*, *Huangbai*, lombriz de tierra y cápsula de adormidera, basándose en el peso total de la composición farmacéutica. En el extracto en aceite de sésamo, cada uno de *Huangqin*, *Huanglian*, *Huangbai*, lombriz de tierra y cápsula de adormidera está en una cantidad del 2 al 10% en peso de material de partida seco basándose en el peso total del aceite de sésamo.

50 Las composiciones farmacéuticas descritas en la presente invención son para uso externo. En las presentes técnicas, los productos farmacéuticos para uso externo pueden incluir muchas formas de dosificación, por ejemplo, disolución, tintura, polvo, loción, aceite, emulsión, pomada, pasta, emplasto y gel, etc. Aceite, emulsión, pomada, pasta, emplasto o gel son la forma preferida para las composiciones farmacéuticas en la presente invención.

Las composiciones farmacéuticas descritas en la presente invención comprenden además un portador que es farmacéuticamente aceptable.

55 El uso de la presente invención sólo se refiere al uso de las composiciones farmacéuticas descritas en la presente invención en la preparación de productos farmacéuticos para tratar úlcera diabética en extremidades o en la superficie corporal, en otras palabras, las composiciones farmacéuticas descritas en la presente invención se usarán de manera externa para tratar úlcera diabética. La presente invención no se refiere al uso de las composiciones farmacéuticas descritas en la presente invención en la preparación de productos farmacéuticos usados de manera interna para tratar la diabetes, en otras palabras, la presente invención no se refiere a las composiciones farmacéuticas descritas en la presente invención como productos farmacéuticos usados de manera interna para tratar la propia diabetes.

65 La presente invención también se refiere a una clase de apósito médico para tratar úlcera diabética en extremidades o en la superficie corporal, el apósito mencionado en el presente documento incluye composiciones farmacéuticas que consisten en los siguientes componentes: (A) del 3 al 15% de cera de abejas comestible, y (B) del 85 al 97% de

extracto en aceite de sésamo de *Huangqin*, *Huanglian*, *Huangbai*, lombriz de tierra y cápsula de adormidera, basándose en el peso total de la composición farmacéutica. En el extracto en aceite de sésamo, cada uno de *Huangqin*, *Huanglian*, *Huangbai*, lombriz de tierra y cápsula de adormidera está en una cantidad del 2 al 10% en peso de material de partida seco basándose en el peso total del aceite de sésamo.

5 Gasa de algodón médica y vendaje médico son las formas preferidas para el apósito médico mencionado en el presente documento.

10 La presente invención también se refiere a una clase de caja de medicamentos, que incluye las composiciones farmacéuticas descritas en la presente invención o el apósito médico mencionado en el presente documento, e instrucciones de uso. La caja de medicamentos integra con dichas composiciones farmacéuticas o dicho apósito médico que contiene dichas composiciones farmacéuticas, al menos una copia de instrucciones de uso incluida con las mismas, haciendo que sea más conveniente usar la caja de medicamentos de la presente invención en la práctica clínica.

15 En la presente invención, se trataron úlceras diabéticas con las composiciones farmacéuticas descritas en la presente invención y se obtuvo eficacia terapéutica satisfactoria. Para el tratamiento de una zona grande y úlcera diabética grave, que se reconoce especialmente como un problema muy complicado en la práctica clínica moderna, la eficacia fue notable. También hubo eficacia terapéutica muy significativa en el tratamiento de úlceras secundarias de superficie de herida por amputación tras la primera amputación de las extremidades inferiores en pacientes diabéticos.

Los métodos de implementación clínica son los siguientes:

#### 25 1. Método con vendaje

Se untaron las composiciones farmacéuticas de la presente invención directamente con un grosor de 1 a 3 mm sobre la superficie de herida de úlcera diabética. Se cubrió la superficie de herida y se vendó (no muy grueso) con gasa de algodón (u otro material transpirable similar) con un cambio del apósito dos veces al día por la mañana y por la tarde o una vez al día (si estaba en una condición menos favorable). El cambio del apósito mencionado en el presente documento significa retirar en primer lugar los metabolitos en la superficie de herida de úlcera diabética y la composición farmacéutica residual con hisopos de algodón muy suavemente, después cubrir la superficie de herida con composición farmacéutica nueva e idéntica, finalmente vendar con apósito de gasa. Cuando aparece tejido musculotendinoso necrótico en la superficie de herida ulcerosa, se retira con tijeras. Durante todo el tratamiento, está prohibido usar desinfectantes para desinfectar la superficie de herida ulcerosa.

#### 2. Método expuesto

40 Se untó directamente la composición farmacéutica de la presente invención sobre una superficie de herida de úlcera diabética, normalmente de menos de 2 mm de grosor. Se expuso la superficie de herida ulcerosa tras cubrirse con la composición farmacéutica, entonces parece que la composición farmacéutica cubierta sobre la superficie de herida ulcerosa comienza a calentarse y a fundirse, también comienzan a descargarse algunos metabolitos blancos en la superficie de herida desde la capa de fármaco, o mezclarse con la composición farmacéutica. En conjunto, toda la composición farmacéutica sobre la superficie de herida se convertirá en una mezcla blanca de metabolitos en el plazo de 6 a 8 horas, en este momento, se retira esta mezcla blanca con hisopos de algodón, y después se cubre la superficie de herida ulcerosa de nuevo con composición farmacéutica nueva e idéntica. Se cambia por nueva composición farmacéutica siempre que la composición farmacéutica aplicada se convierta completamente en una mezcla blanca de metabolitos. Se repite este procedimiento hasta la curación de la superficie de herida ulcerosa. Cuando aparece tejido musculotendinoso necrótico en la superficie de herida de la úlcera, se retira con tijeras. Durante todo el tratamiento, está prohibido usar desinfectantes para desinfectar la superficie de herida ulcerosa.

#### 3. Método de gasa con fármaco

55 Se sumergió una gasa en la composición farmacéutica de la presente invención tras haberse calentado y fundido esta última, igual que en el procedimiento de preparación de gasa con vaselina. Se cubrió la superficie de herida ulcerosa con la gasa con composición farmacéutica, y después se trató con el método con vendaje o el método semiexpuesto. Se cambió la gasa una vez al día.

60 La diabetes es una enfermedad que es característica de hiperglucemia crónica. También se observan con frecuencia úlceras concomitantes en las extremidades inferiores, curación retrasada de la superficie de herida y otras complicaciones. En las presentes técnicas, la mayoría de las úlceras diabéticas pueden dar con frecuencia como resultado amputación, que es una de las principales causas de discapacidad y muerte para los pacientes diabéticos. Existe una relación directa o indirecta entre la hiperglucemia, que es la característica más notable de la diabetes, y la dificultad de curación de la superficie de herida ulcerosa. Un control estricto de la glucemia puede prevenir eficazmente la aparición y el desarrollo de superficies de herida difíciles de curar, pero en muchos pacientes, aunque se controle el nivel de glucemia dentro del intervalo normal, la curación de la úlcera diabética todavía es muy difícil.

En vista de esta circunstancia, es de gran importancia llevar a cabo investigación adicional sobre el mecanismo de la curación difícil de úlcera diabética, y encontrar un nuevo método eficaz para mejorar la curación de úlcera diabética. En el pasado, con frecuencia se trataban las úlceras diabéticas con método de cambio de apósito quirúrgico, cuya eficacia no siempre es ideal.

5 La presente invención revela que, con un control eficaz de la glucemia, las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden fomentar notablemente la curación de las úlceras diabéticas.

10 El ácido linoleico, como principio activo en la composición farmacéutica de la presente invención, es una clase de ácido graso esencial y un componente indispensable de la membrana plasmática. También es una sustancia esencial para la reparación celular tras la lesión tisular, puede aumentar la nutrición para superficie de herida inflamatoria local y proporcionar un medio nutricional esencial para la reparación celular de la superficie de herida. La diabetes es una clase de enfermedad neurotrófica y metabólica. Las úlceras diabéticas siempre se producen en los dedos de los pies, los tobillos y los talones, lo que indica que la patogénesis está estrechamente relacionada con angiopatía periférica y neurotrofia periférica.

15 La medida clave para el tratamiento tópico para la úlcera diabética es retirar el tejido necrótico a tiempo, porque la superficie de la úlcera crónica se seca fácilmente y por tanto no es fácil eliminarlo. Es seguro que la escisión de tejido necrótico mediante operación dañará parte del tejido normal, especialmente cuando el tejido presenta isquemia grave debido al uso de anestésicos que contienen epinefrina. Se prefiere una forma de pomada con configuración de marco para la composición farmacéutica de la presente invención. Tiene característica de untuosidad y humedad, puede permanecer en la superficie de herida durante más tiempo, mantiene la superficie de herida hidratada y hace que el tejido necrótico se enzimize y se vuelva rancio, y finalmente la secreción en la superficie de herida se excreta mediante "autodrenaje", lo cual es muy beneficioso para la eliminación de tejido necrótico. Mientras tanto, también se establece un entorno fisiológico para la diferenciación de células madre *in situ*, conduciendo a la activación de células madre latentes y la regeneración de tejido, por tanto se previenen la formación de cicatriz y la adhesión. La licuación y excreción de tejido necrótico dura un poco más que en úlceras generales. También puede adoptarse un corto periodo de método con vendaje antes de que comience a repararse la superficie de herida. Pueden usarse dosificaciones relativamente mayores cada vez, con un grosor de más de 20 1,5 mm. Cuando el tejido necrótico comienza a licuarse y excretarse, se cambia al método expuesto hidratante, mientras tanto, se disminuye la dosificación para cada vez y se aumentan las veces de administración. La característica del cambio de úlcera diabética durante el tratamiento con el método expuesto hidratante es que la licuación y excreción de tejido necrótico es concomitante con la formación de membrana transparente de lipoproteína. Una vez que se forma la membrana transparente, la reparación de la úlcera está iniciándose. Debe prestarse atención especial a proteger la integridad de esta membrana transparente de lipoproteína para garantizar que todo el procedimiento de reparación de la úlcera se lleva siempre a cabo bajo la membrana transparente de lipoproteína. Tras formarse el tejido basal de la piel, la membrana transparente de lipoproteína desaparecerá por sí misma. En la presente invención, muchos casos en los que las úlceras diabéticas están a profundidad en la capa adiposa tienen un transcurso de enfermedad más prolongado, pero todavía pueden curarse. Uno de los mecanismos 35 mediante el cual puede curarse la úlcera diabética es la regeneración de células basales en la superficie de herida ulcerosa, y el otro es el crecimiento concéntrico de nueva piel alrededor de la úlcera.

40 La sustancia tensioactiva en la composición farmacéutica de la presente invención está compuesta por grupos hidrófilos y grupos lipófilos no polares; la composición farmacéutica de la presente invención tiene una actividad superficial superior y tiene un efecto solubilizante [Rongxiang Xu. Regenerative medicine: research, creation and prospect. Chinese Journal of Burns, Wounds and Ulcers, 2002, 14(2):122-130]. La conversión en dos estados de la composición farmacéutica de la presente invención segrega eficazmente la superficie de herida ulcerosa, dando como resultado un efecto de antiinfección, es decir, disminuir la infección bacteriana, hacer que las bacterias pierdan afinidad por el tejido vivo, por tanto, disminuir eficazmente el número de bacterias e inhibir el crecimiento bacteriano, con el efecto final de bloquear, inhibir y descargar las bacterias. La segregación eficaz de úlceras por la pomada 50 también ayuda a mantener la actividad enzimática, disminuir y bloquear la oxidación de ácidos grasos insaturados y vitamina C, y prevenir eficazmente la formación de peróxidos, proteger la membrana celular y grasa frente al daño por oxidación, y desempeñar un papel en el mantenimiento del metabolismo normal del tejido.

55 La composición farmacéutica de la presente invención segrega eficazmente la superficie de herida ulcerosa, y evita estímulos de factores externos a terminaciones nerviosas expuestas, dando como resultado un efecto analgésico. Además de que la capa farmacéutica bloquee los estímulos de objetos foráneos en la superficie de herida, otros mecanismos que implican dicho efecto analgésico son: (1) beta-sitosterol y otros componentes en la composición farmacéutica de la presente invención pueden reducir eficazmente reacciones inflamatorias; (2) el propio producto farmacéutico no es irritante; (3) el producto farmacéutico mejora la microcirculación local, potencia el flujo sanguíneo local, promueve el metabolismo local, atenúa el efecto estimulante de isquemia tisular, anoxia, edema en terminaciones nerviosas, (4) en el transcurso, también se establece un entorno fisiológico para la diferenciación de células madre *in situ*, conduciendo a la activación de las células madre latentes y regeneración del tejido, y todo esto es favorable para la curación de heridas.

60 El valor de aplicación clínica de las composiciones farmacéuticas de la presente invención se encuentra en lo

siguiente:

1. Mejorar el suministro de oxígeno para la superficie de herida ulcerosa diabética especialmente para tejido y superficie de herida ulcerosa diabética grave, de gran área, haciendo que la superficie de herida cambie de anoxia y ausencia de vitalidad a oxigenación y vitalidad.

2. Hacer crecer de manera relativamente rápida tejido de granulación vital.

3. Regenerar gradualmente nueva superficie de herida de curación del tejido cutáneo a partir del tejido de granulación.

En conclusión, la presente invención ha cubierto los huecos de la curación de úlceras diabéticas con los productos farmacéuticos en la medicina clínica moderna.

### Breve descripción de las figuras

Figura 1: Imagen de úlcera diabética en el maléolo externo izquierdo del paciente diabético descrito en el ejemplo 7.

Figura 2: Imagen de aplicación y untado de gasa médica sobre la úlcera del paciente diabético descrito en el ejemplo 7.

Figura 3: Imagen de progreso del tratamiento de la úlcera en el maléolo externo izquierdo del paciente diabético descrito en el ejemplo 7.

Figura 4: Imagen de progreso del tratamiento de la úlcera en el maléolo externo izquierdo del paciente diabético descrito en el ejemplo 7.

Figura 5: Imagen de progreso del tratamiento de la úlcera en el maléolo externo izquierdo del paciente diabético descrito en el ejemplo 7.

Figura 6: Imagen de la úlcera en el maléolo externo izquierdo del paciente diabético descrito en el ejemplo 8.

Figura 7: Imagen de aplicación y untado de gasa médica sobre la úlcera para el paciente diabético descrito en el ejemplo 8.

Figura 8: Imagen de aplicación y untado sobre la úlcera para el paciente diabético descrito en el ejemplo 8.

Figura 9: Imagen de úlcera diabética antes del tratamiento del paciente diabético descrito en el ejemplo 9.

Figura 10: Imagen de úlcera diabética durante el tratamiento del paciente diabético descrito en el ejemplo 9.

Figura 11: Imagen de úlcera diabética tras el tratamiento del paciente diabético descrito en el ejemplo 9.

Figura 12: Imagen de úlcera diabética antes del tratamiento del paciente diabético descrito en el ejemplo 10.

Figura 13: Imagen de úlcera diabética tras el tratamiento del paciente diabético descrito en el ejemplo 10.

Figura 14: Imagen de úlcera diabética tras el tratamiento del paciente diabético descrito en el ejemplo 10.

Figura 15: Imagen de úlcera diabética tras el tratamiento del paciente diabético descrito en el ejemplo 10.

Figura 16: Imagen de tratamiento con emplastro para el paciente diabético descrito en el ejemplo 11 de implementación.

Figura 17: Imagen de día 31 tras el tratamiento para el paciente diabético descrito en el ejemplo 11.

Figura 18: Imagen de día 60 tras el tratamiento para el paciente diabético descrito en el ejemplo 11.

Figura 19: Imagen de día 90 tras el tratamiento para el paciente diabético descrito en el ejemplo 11.

Figura 20: Imagen de día 110 tras el tratamiento para el paciente diabético descrito en el ejemplo 11.

### Realizaciones

A continuación, con la ayuda de las imágenes adjuntas, se explicará adicionalmente la presente invención mediante los siguientes ejemplos no limitados.

Además, todo el material de partida incluyendo *Huangqin*, *Huanglian*, *Huangbai*, lombriz de tierra y cápsula de adormidera, aceite de sésamo, puede obtenerse fácilmente en el mercado.

#### Ejemplo 1

Según el método revelado en el ejemplo 1 en la patente china ZL931002761, y según lo detallado y el mismo material de partida revelado, se obtiene extracto en aceite de sésamo de *Huangqin*, *Huanglian*, *Huangbai*, lombriz de tierra y cápsula de adormidera. Mezclando el extracto en aceite de sésamo anteriormente mencionado y cera de abejas, se obtiene la composición farmacéutica 1 descrita en la presente invención.

#### Ejemplo 2

Según el mismo método descrito en la patente china ZL931002761, se fabrica la composición farmacéutica descrita en la presente invención, excepto porque se usan 10 Kg de fragmentos de cada uno de *Huanglian*, *Huangqin* y *Huangbai*, 2 kg de cada uno de lombriz de tierra y cápsula de adormidera, 100 Kg de aceite de sésamo y 10 Kg de cera de abejas. Mezclando la cera de abejas y el extracto en aceite de sésamo de *Huangqin*, *Huanglian*, *Huangbai*, lombriz de tierra y cápsula de adormidera, se obtiene la composición farmacéutica 2.

#### Ejemplo 3

Según el mismo método descrito en el ejemplo 1 de la presente invención, se fabrica la composición farmacéutica descrita en la presente invención, excepto porque se usan 8 Kg de fragmentos de cada uno de *Huanglian*, *Huangqin* y *Huangbai*, 3 kg de cada uno de lombriz de tierra y cápsula de adormidera, 100 Kg de aceite de sésamo y 8 Kg de cera de abejas. Mezclando la cera de abejas y el extracto en aceite de sésamo de *Huangqin*, *Huanglian*, *Huangbai*, lombriz de tierra y cápsula de adormidera, se obtiene la composición farmacéutica 3.

#### Ejemplo 4

Según el mismo método descrito en la patente china ZL931002761, se fabrica la composición farmacéutica descrita en la presente invención, excepto porque se usan 3 Kg de fragmentos de cada uno de *Huanglian*, *Huangqin* y *Huangbai* (fragmentos preparados en la técnica.), 4 kg de cada uno de lombriz de tierra y cápsula de adormidera, 100 Kg de aceite de sésamo y 15 Kg de cera de abejas. Mezclando la cera de abejas y el extracto en aceite de sésamo de *Huangqin*, *Huanglian*, *Huangbai*, lombriz de tierra y cápsula de adormidera, se obtiene la composición farmacéutica 4.

#### Ejemplo 5

Según el mismo método descrito en el ejemplo 3 de la presente invención, se fabrica la composición farmacéutica descrita en la presente invención, excepto porque se usan 10 Kg de fragmentos de cada uno de *Huanglian*, *Huangqin* y *Huangbai*, 10 kg de cada uno de lombriz de tierra y cápsula de adormidera, 100 Kg de aceite de sésamo y 3 Kg de cera de abejas. Mezclando la cera de abejas y el extracto en aceite de sésamo de *Huangqin*, *Huanglian*, *Huangbai*, lombriz de tierra y cápsula de adormidera, se obtiene la composición farmacéutica 5.

#### Ejemplo 6

Se calientan y se funden las composiciones farmacéuticas en la presente invención obtenidas en los ejemplos 1 a 5. Según el método conocido por los expertos en la técnica, se sumerge la gasa médica directamente en cada una de las cinco composiciones farmacéuticas respectivamente hasta que se empapa completamente, por tanto se obtiene apósito médico que contiene las composiciones farmacéuticas de la presente invención. Se envasa el apósito en productos médicos comercializables.

#### Ejemplo 7

Tratamiento para la úlcera del tejido blando del maléolo en paciente diabético

Paciente diabético, hombre, 59 años de edad, maléolo externo izquierdo con úlcera durante 2 años, con un área de aproximadamente 4x4 cm (véase la figura 1), con diagnóstico confirmatorio de úlcera diabética. Tras el ingreso, se adoptó tratamiento expectante de reducción de la glucemia, y se usó la gasa médica descrita en el ejemplo 6 preparada a partir de la composición farmacéutica fabricada según el método descrito en el ejemplo 1. A la superficie de herida ulcerosa se le aplicó, y se cubrió con, el apósito (véanse la figura 2 y la figura 3), que se cambió una vez al día. El paciente se curó y se le dio el alta tras el tratamiento durante un mes (véanse la figura 4 y la figura 5).

#### Ejemplo 8

Tratamiento para la úlcera del tejido blando del maléolo en paciente diabético



Paciente diabético, hombre, 58 años de edad, maléolo interno izquierdo con úlcera durante 2 años, con un área de aproximadamente 3,5x4 cm (véase la figura 6), con diagnóstico confirmatorio de úlcera diabética. Tras el ingreso, se adoptó tratamiento expectante de reducción de la glucemia, y se usó la gasa médica descrita en el ejemplo 6 preparada a partir de la composición farmacéutica fabricada según el método descrito en el ejemplo 2. A la superficie de herida ulcerosa se le aplicó, y se cubrió con, el apósito (véase la figura 7), que se cambió una vez al día. El paciente se curó y se le dio el alta tras el tratamiento durante un mes (véase la figura 8).

#### *Ejemplo 9*

##### Tratamiento para úlcera de pie diabético

Paciente diabético, mujer, 42 años de edad, vino a ver al médico tras presentar úlcera en el pie izquierdo durante 22 días y comenzar a empeorar. Médicos le habían recomendado amputación pero ella lo rechazó. En el ingreso, la glucemia en ayunas por la mañana temprano era de 22,67 mmol/l, y la paciente tenía diagnóstico confirmatorio clínico de diabetes. Apareció úlcera diabética grave en el sitio interno e inferior del pie izquierdo, con notable hinchamiento del pie izquierdo, formación de úlceras intensa desde la parte externa del dorso del pie hasta la porción central y trasera de la planta, mientras tanto se formaron trayectos fistulosos y se conectaron, se expusieron las falanges de los dedos del pie, las fascias y los músculos comenzaron a necrotizarse, a presentar úlceras y eran fétidos (véase la figura 9). Tras terapia de soporte nutricional y antiinfección, se untó en la paciente la composición farmacéutica descrita en el ejemplo 3 con un grosor de aproximadamente 2 mm sobre la úlcera, posteriormente se expuso completamente la superficie de herida ulcerosa que se había cubierto con la composición farmacéutica. Se cambió el producto farmacéutico una vez al día (véase la figura 10). Tras el tratamiento durante 45 días, la úlcera estaba prácticamente curada y se le dio el alta a la paciente del hospital (véase la figura 11).

#### *Ejemplo 10*

##### Tratamiento para úlcera de pie diabético

Hombre, padecía diabetes desde hacía muchos años, la glucemia no estaba muy bien controlada en la vida diaria, se diagnosticó clínicamente una úlcera diabética en el maléolo izquierdo, la porción interna del extremo distal del pie izquierdo estaba evidentemente enrojecida e hinchada, había heridas abiertas en hallux y articulación de falange, la cápsula articular estaba dañada, podía verse la superficie articular ósea, había tejido necrótico adherido a la porción interna del extremo distal del hueso, el tendón muscular estaba hinchado y desnaturalizado. Había una superficie de herida de 8x6 cm en la planta, fétida y con secreción (véase la figura 12). Se untó en el paciente la composición farmacéutica descrita en el ejemplo 4 con un grosor de aproximadamente 1,5 mm sobre la úlcera, posteriormente se expuso completamente la superficie de herida ulcerosa que se había cubierto con la composición farmacéutica. Se cambió el producto farmacéutico una vez al día. Tras el tratamiento durante 35 días, dicha úlcera estaba curada y se le dio el alta al paciente del hospital (véanse la figura 13, la figura 14, la figura 15).

#### *Ejemplo 11*

##### Tratamiento para úlcera de pie diabético

Xu, hombre, 59 años de edad, padecía diabetes desde hacía 20 años. Fue a ver al médico en un hospital provincial chino debido a su gangrena de pie diabético. El médico le recomendó amputarlo, pero no aceptó y entonces se le transfirió al Primer Hospital Clínico afiliado a la Universidad Médica de Harbin. El diagnóstico en el ingreso mostró: (1) diabetes tipo I; (2) gangrena diabética de pie derecho debido a obliteración arterial en la pierna derecha durante medio año. Tras el tratamiento de la superficie de herida ulcerosa, se le trató al paciente con forma de pomada de la composición farmacéutica descrita en el ejemplo 2, y forma de emplasto (que contenía composición farmacéutica descrita en el ejemplo 3) descrito en el ejemplo 6 (véase la figura 16). Se cambió el producto farmacéutico una vez al día y se trató la úlcera con pomada y emplasto alternativamente tras la exposición. La superficie de herida ulcerosa se curó gradualmente [véanse la figura 17 (día 31), la figura 18 (día 60)], en el día 90, la superficie de herida ulcerosa estaba prácticamente curada (véase la figura 19). Tras el tratamiento durante 110 días, la superficie de herida ulcerosa estaba completamente curada (véase la figura 20).

#### *Ejemplo 12*

##### Observación de la eficacia terapéutica sobre úlceras diabéticas de las extremidades inferiores en 60 casos

En 60 casos de úlcera diabética en la pierna, 36 casos fueron para hombres y 24 para mujeres. Con edades de desde 60 hasta 80 años de edad, todos los pacientes tenían síntomas de poliposia, diuresis, polifagia, hipodinamia, etcétera. Las pruebas mostraron repetidamente que el nivel de glucemia en ayunas era superior a 7,8 mmol/l, lo que concordaba con el diagnóstico de diabetes tipo II. Entre todos los casos en los que las úlceras de las extremidades inferiores duraron desde 1 mes hasta 26 meses, 15 fueron úlcera aguda, 45 fueron úlcera crónica. Entre todos los últimos que habían aceptado tratamiento en otros hospitales, había 36 casos de úlcera de dedo del pie, 9 casos para

5 cada uno de úlcera de talón y úlcera de metatarso, y 6 casos de úlcera pretibial. Todas las úlceras de pie fueron crónicas y a profundidad en la capa adiposa y las superficies de herida ulcerosa carecían de tejido de granulación, estaban secas y eran poco exudantes. El área mínima era de 2,0 cmx1,0 cm y el área máxima era de 2,2 cmx5,5 cm. Las úlceras de pie estaban rodeadas por tejido calloso grueso y duro. 5 de cada 6 casos de úlcera pretibial estaban provocados por heridas externas, todos con un área inferior a 2,0 cmx3,5 cm, evidentemente enrojecidos, hinchados, con picor y con dolor de la piel circundante. Todos los casos se dividieron en dos grupos mediante aleatorización: 30 casos al grupo de observación y 30 casos al grupo de control. No había diferencia significativa ( $P > 0,05$ ) en los datos estadísticos entre los dos grupos en cuanto a la edad, sexo, fase de enfermedad y tamaño de úlcera. En cuanto al tratamiento para enfermedades primarias, además de intensificar la dietoterapia, se aplicó reducción del nivel de glucemia con fármacos correspondientes para todos los casos. Para evitar hipoglucemia y lactacidemia en pacientes ancianos, se administró acarbosa. Se analizó de manera regular la concentración de glucemia y volvieron a ajustarse los planes terapéuticos en consecuencia. El efecto de tratamiento más ideal para las enfermedades primarias es que la concentración de glucemia sea inferior a 8,3 mmol/l.

15 En el grupo de observación (grupo de prueba), se desinfectó la superficie de herida ulcerosa y la piel circundante con yoduro de povidona al 1%, se limpió con solución salina normal estéril, y se eliminó el tejido necrótico con tijeras y pinzas estériles, después se limpió con solución salina normal estéril o disolución de peróxido de hidrógeno al 3%. A todas las úlceras en el grupo de observación se les aplicó de manera externa y por vía tópica yoduro de povidona uniformemente permitiendo que el fármaco se infiltrara en el tejido durante de 1 a 2 minutos. Después se untó la composición farmacéutica de la presente invención descrita en el ejemplo 1 sobre las úlceras con hisopos de algodón, se aplanó con toallita, manteniendo un grosor de 1,5 mm a 2,0 mm. Se colocó gasa estéril sobre la pomada, se aplicó un vendaje. Con las piernas enfermas levantadas, se cambió el producto farmacéutico una vez al día. Se cambió la estrategia terapéutica al método expuesto hidratante cuando el tejido necrótico comenzó a licuarse. Con un grosor de 1,0 mm, se cambió el producto farmacéutico dos veces al día. Se eliminó el tejido necrótico licuado en el momento en el que se cambió el producto farmacéutico cada vez.

30 En grupo de control, se empapó la gasa estéril en 160.000 U de gentamicina, y después se aplicó a las úlceras vendadas con apósito una vez al día. Al cambiarse, debe eliminarse la mezcla licuada o el tejido necrótico en las úlceras en los dos grupos, hasta que crece tejido de granulación y se constata completamente la epitelización.

35 Se usó un método de trazado de gráfico y papel para gráficos transparente para determinar la tasa de curación de la superficie de herida ulcerosa, para calcular el área de la superficie de herida ulcerosa, véanse los software Adobe Photoshop 7.0 y Osiris para más detalles. Se seleccionó el área antes del tratamiento como el área inicial, y el área al final de la investigación como el área en el punto de fase de tiempo. Fórmula para calcular el área:  $\text{área curada} = (\text{área inicial}) - (\text{área en el punto de fase de tiempo})$ ; tasa de curación de la superficie de herida ulcerosa =  $(\text{área curada} / \text{área con lesión}) \times 100\%$ . Curación + eficacia obvia + eficacia = eficacia total. Curación: epitelización completa, sin exudado; eficacia obvia: la tasa de curación es superior al 80%, sin secreción, crece tejido de granulación de manera obvia, fresco y propenso a hemorragias; eficacia: las superficies de herida ulcerosa se contraen, pero no hasta el 80%, disminuye el exudado, prolifera el tejido de granulación, pálido o no fresco; ineficacia: las superficies de herida ulcerosa no cambian o incluso se expanden, no fresco.

45 A lo largo de todo el procesamiento estadístico, todos los datos se expresaron como  $(\bar{X} \pm s)$ . Se emprendieron análisis estadísticos incluyendo la prueba 1, prueba de  $\chi^2$ , y análisis de correlación para datos de enumeración, con software de estadística SPSS11.0.  $P < 0,05$  representa la significación estadística.

50 En los casos anteriormente mencionados, 6 casos de úlceras pretibiales se curaron en el plazo de 4 semanas, y el transcurso de curación fue similar al de quemaduras de segundo grado profundas. La piel tópica curada es plana. El tiempo de curación más corto de úlceras crónicas en dedos de los pies y talones fue de 35 días y el más largo fue de 2 meses. Según observación clínica, el transcurso de curación total de este tipo de úlcera puede dividirse en tres fases: Licuación y excreción de tejido necrótico; formación de membrana de lipoproteína transparente; y curación regenerativa. El lapso de tiempo para la licuación y excreción de tejido necrótico se refiere a los tipos de enfermedades e intensificación necrótica de superficie de herida ulcerosa, pero todo el tejido necrótico puede comenzar a licuarse tras el tratamiento durante de 3 a 4 días, y la licuación y excreción terminará en el plazo de 2 a 4 semanas. Las fases segunda y primera están conectadas, es decir, se desarrolla membrana de lipoproteína transparente de manera gradual durante la licuación y excreción de tejido necrótico, y la licuación y excreción de tejido necrótico termina cuando se forma completamente la membrana de lipoproteína transparente. Una vez formada la membrana de lipoproteína transparente, se acelerará la reparación regenerativa, de manera macroscópica, crecen uñas de piel de tipo parche o islas cutáneas y se expanden. Junto con el tratamiento, el tejido calloso que rodea a la superficie de herida se exfoliará gradualmente, surgirá nueva piel y crecerá concéntricamente, y finalmente las propias superficies de herida ulcerosa se repararán.

Tabla: Comparación de la eficacia terapéutica entre dos grupos.

Grupo	Nº. de caso	Curación	Eficacia obvia	Eficacia	Ineficacia	Eficacia total	Tiempo de curación medio (d)
Grupo de control	30	9	12	6	3	27	47,30 ± 20,40
Grupo de prueba	30	27	2	1	0	30	25,00 ± 10,50

Nota: se adoptó la prueba de  $\chi^2$  para los datos de la tabla fila X columna para la comparación de la tasa, los valores de  $\chi^2$  de tasa de eficacia y tasa de curación son de 22,71 y 20,07 respectivamente, todos son superiores a  $\chi^2_{0,05} = 12,84$ , por tanto  $P < 0,05$ ; también se adoptó la prueba de  $\chi^2$  para la comparación de los tiempos de curación medios,  $t = 5,32$ ,  $P < 0,01$ .

*Ejemplo 13*

5 Se fabricó una clase de caja de medicamentos usando la composición farmacéutica obtenida a partir del ejemplo 1, o un apósito médico obtenido a partir del ejemplo 6 con un método conocido en la técnica. Finalmente, se combinaron las instrucciones de uso impresas con las composiciones farmacéuticas respectivamente envasadas (por ejemplo, pomada) o dicho apósito médico (por ejemplo, emplasto) y se convirtió en una caja de medicamentos comercializable tras el envasado.

**REIVINDICACIONES**

1. Composición farmacéutica para su uso en el tratamiento de úlcera diabética en extremidades o en la superficie corporal, que consiste en
- 5 (A) del 3 al 15% en peso de cera de abejas comestible y
- (B) del 85 al 97% en peso de extracto en aceite de sésamo de *Huangqin*, *Huanglian*, *Huangbai*, lombriz de tierra y cápsula de adormidera,
- 10 basándose en el peso total de la composición farmacéutica, mientras que en el extracto en aceite de sésamo, cada uno de *Huangqin*, *Huanglian*, *Huangbai*, lombriz de tierra y cápsula de adormidera está en una cantidad del 2 al 10% en peso, basándose en el peso total del aceite de sésamo.
- 15 2. Composición farmacéutica para su uso según la reivindicación 1, en la que la úlcera diabética es úlcera de pie diabético.
3. Composición farmacéutica para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, en la que la composición farmacéutica es para su aplicación externa.
- 20 4. Composición farmacéutica para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en la que la composición farmacéutica se aplica en forma de un aceite, una emulsión, una pasta, un emplasto o un gel.
- 25 5. Composición farmacéutica para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en la que la composición farmacéutica está comprendida en un apósito médico.
6. Composición farmacéutica para su uso según la reivindicación 5, en la que el apósito médico comprende gasa de algodón médica y vendaje médico.
- 30 7. Caja de medicamentos, que comprende una composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 e instrucciones de uso.



Fig. 1



Fig. 2

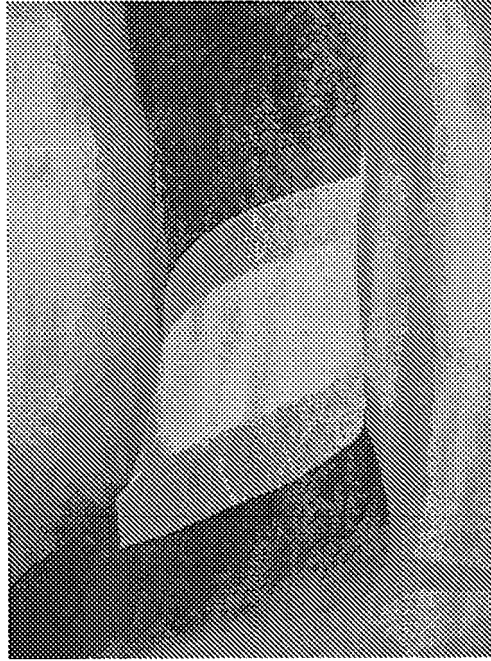


Fig. 3



Fig. 4



Fig. 5



Fig. 6



Fig. 7



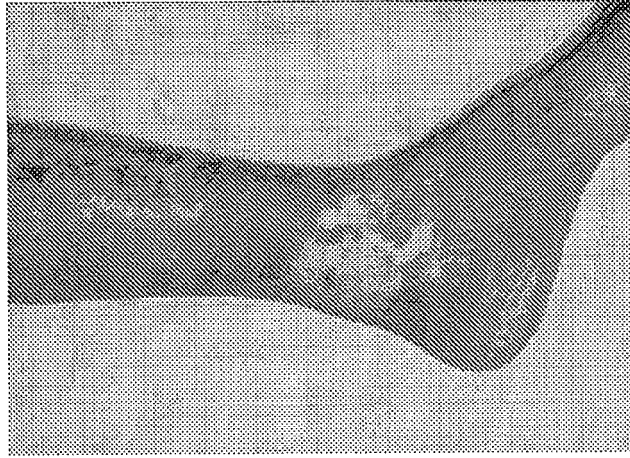


Fig. 8



Fig. 9



Fig. 10



Fig. 11



Fig. 12

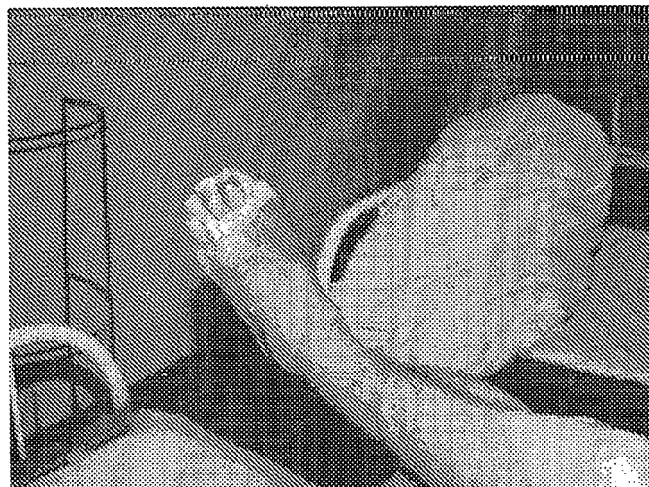


Fig. 13

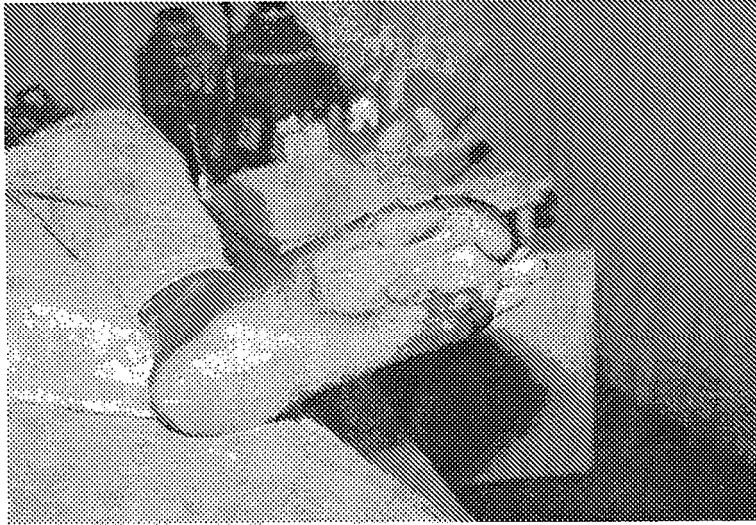


Fig. 14

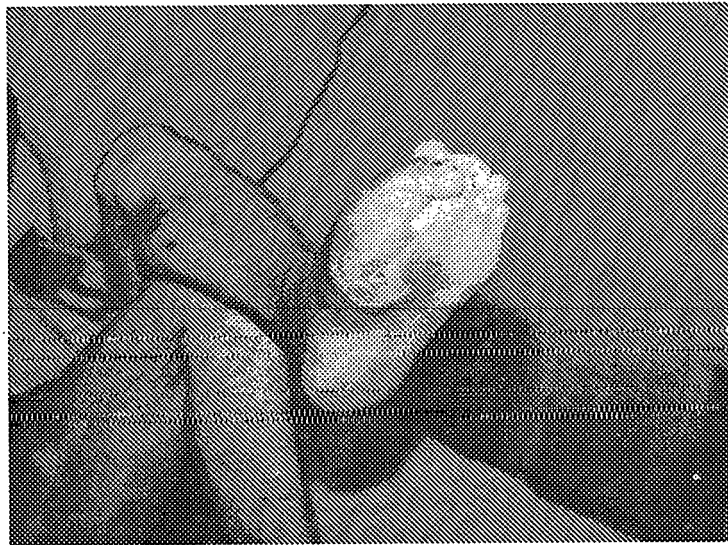


Fig. 15

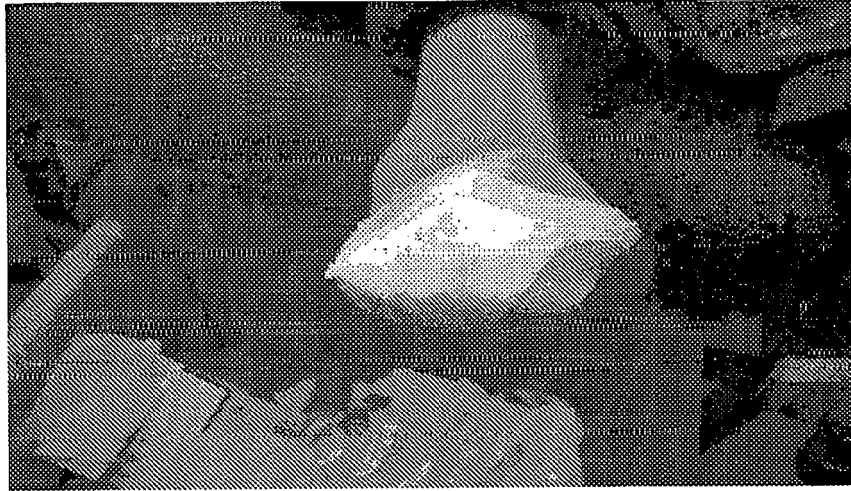


Fig. 16

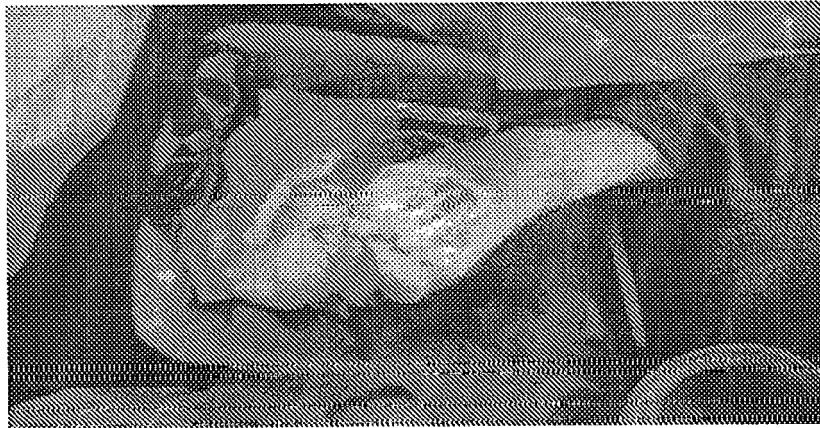


Fig. 17



Fig. 18

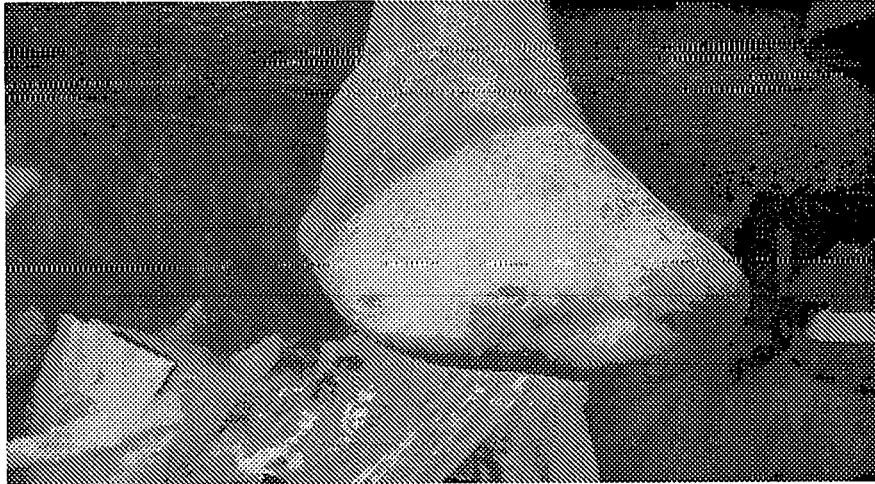


Fig. 19



Fig. 20