

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 730 930**

51 Int. Cl.:

**A61K 36/756** (2006.01)  
**A61K 35/62** (2006.01)  
**A61P 19/08** (2006.01)  
**A61P 17/02** (2006.01)  
**A61P 19/04** (2006.01)  
**A61K 36/14** (2006.01)  
**A61K 36/53** (2006.01)  
**A61K 36/539** (2006.01)  
**A61K 36/66** (2006.01)  
**A61K 35/644** (2015.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **29.05.2013 PCT/CN2013/076412**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **31.07.2014 WO14114045**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **29.05.2013 E 13872562 (7)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **01.05.2019 EP 2949333**

54 Título: **Composiciones farmacéuticas para el tratamiento de lesiones y heridas térmicas combinadas con lesiones óseas**

30 Prioridad:  
**24.01.2013 CN 201310027487**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**13.11.2019**

73 Titular/es:  
**XU, KEVIN PENG (100.0%)**  
**505 Los Altos Ave.**  
**Arcadia, CA 91007, US**

72 Inventor/es:  
**XU, RONGXIANG**

74 Agente/Representante:  
**ISERN JARA, Jorge**

ES 2 730 930 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

Composiciones farmacéuticas para el tratamiento de lesiones y heridas térmicas combinadas con lesiones óseas

## 5 Campo de la invención

La presente invención se refiere a una composición farmacéutica, específicamente, a una composición farmacéutica botánica para el tratamiento de lesiones térmicas complicadas con lesiones óseas.

## 10 Antecedentes de la invención

El inventor de la presente invención divulgó una composición farmacéutica para el tratamiento de lesiones térmicas de animales de sangre caliente o de seres humanos en la Solicitud de Patente China N.º 93100276.1 (correspondiente al documento EP 0 606 786 A2), caracterizada por que dicha composición consiste en 3 % a 15 % de cera de abeja y de 85 % a 97 % de extracto de aceite de sésamo que contiene materias primas como Radix Scutellariae, Coptis chinensis, Cortex Phellodendri, Pericarpium Papaveris y Lumbricus en peso basado en el peso total de la composición, de la cual el contenido de Radix Scutellariae, Coptis chinensis, Cortex Phellodendri, Pericarpium Papaveris o Lumbricus se basa en su peso seco que es respectivamente de 2 % a 10 % del peso total del aceite de sésamo. Además, el inventor ha divulgado una composición farmacéutica similar en el documento WO 2010/060362 A1.

La dicha lesión térmica (daño térmico) se refiere a la degeneración y a las lesiones de necrosis de células y tejidos de mamíferos, incluido el ser humano, provocadas por cambios en temperatura, tales como escaldaduras, quemaduras, daños de la piel a baja temperatura, lesiones por congelamiento, lesiones eléctricas, lesiones inducidas por radiación o solución química y similares. Los tejidos humanos afectados varían con las intensidades de las lesiones térmicas o heridas y úlceras, con la epidermis, la dermis, el tejido subcutáneo, los músculos y huesos implicados de manera sucesiva.

Las lesiones óseas en los seres humanos incluyen lesiones en los huesos de la tibia y lesiones del cartílago.

Es bien conocido por las personas expertas en la materia que en la práctica clínica, las lesiones o heridas térmicas de diferentes causas puede complicarse comúnmente por lesiones óseas, tal como las lesiones por quemadura profunda que con frecuencia implican la degeneración y necrosis del hueso. En la técnica anterior, en especial en la Solicitud de Patente China N.º 9310027 6.1 se divulga una composición farmacéutica para el tratamiento de lesiones térmicas en mamíferos de sangre caliente o seres humanos, en la que la dicha composición solamente puede ser usada para tratar heridas traumáticas profundas hasta el periostio. Sin embargo, después de investigaciones meticulosas, el presente inventor desarrolla una nueva fórmula optimizada basada en la fórmula anterior que es tanto efectiva para el tratamiento de lesiones térmicas de la piel humana, tejidos y huesos subcutáneos así como heridas y úlceras que implican huesos, en especial es efectiva para el tratamiento de lesiones abiertas provocadas por traumatismos, lesiones térmicas profundas complicadas por lesiones óseas y lesiones térmicas profundas complicadas por osteonecrosis, tal como quemaduras profundas complicadas por lesiones óseas u osteonecrosis. La composición farmacéutica de acuerdo con la presente invención es una mejora de la Solicitud de Patente China N.º 93100276.1.

## 45 Sumario de la invención

El objeto de presente la invención es, por lo tanto, proporcionar una composición farmacéutica botánica para el tratamiento de lesiones térmicas complicadas con lesiones óseas con daño en el periostio.

Por lo tanto, el primer aspecto de la presente invención implica una composición farmacéutica para su uso en el tratamiento de lesiones térmicas complicadas con lesiones óseas con daño en el periostio, caracterizada por que dicha composición farmacéutica consiste en 4 % a 12 % de cera de abeja y de 88 % a 96 % de extracto de aceite de sésamo, comprendiendo el extracto de aceite de sésamo Radix Scutellariae, Coptis chinensis, Cortex Phellodendri, Pericarpium Papaveris y Lumbricus, en el que el contenido respectivo de Radix Scutellariae, Coptis chinensis, Cortex Phellodendri, Pericarpium Papaveris o Lumbricus basado en sus respectivos pesos secos es de 1 % a 6 % del peso total del aceite de sésamo.

Preferiblemente, el contenido respectivo de Radix Scutellariae, Coptis chinensis, Cortex Phellodendri, Pericarpium Papaveris o Lumbricus basado en sus respectivos pesos secos es de 2 % a 4 % del peso total del aceite de sésamo.

Más preferiblemente, el contenido de Radix Scutellariae, Coptis chinensis, Cortex Phellodendri, Pericarpium Papaveris o Lumbricus basado en sus respectivos pesos secos es de 3 % del peso total del aceite de sésamo.

Lo más preferiblemente, la composición consiste en:

(1) 4 % de cera de abeja y 96 % de extracto de aceite de sésamo, en el que el contenido respectivo de Radix Scutellariae, Coptis chinensis, Cortex Phellodendri, Pericarpium Papaveris y Lumbricus basado en sus respectivos pesos secos es del 6 % del peso total del aceite de sésamo;

(2) 6 % de cera de abeja y 94 % de extracto de aceite de sésamo, en el que el contenido respectivo de Radix Scutellariae, Coptis chinensis, Cortex Phellodendri, Pericarpium Papaveris y Lumbricus basado en sus respectivos pesos secos es del 3 % del peso total del aceite de sésamo;

(3) 8 % de cera de abeja y 92 % de extracto de aceite de sésamo, en el que el contenido respectivo de Radix Scutellariae, Coptis chinensis, Cortex Phellodendri, Pericarpium Papaveris y Lumbricus basado en sus respectivos pesos secos es del 1 % del peso total del aceite de sésamo;

(4) 8 % de cera de abeja y 92 % de extracto de aceite de sésamo, en el que el contenido respectivo de Radix Scutellariae, Coptis chinensis, Cortex Phellodendri, Pericarpium Papaveris y Lumbricus basado en sus respectivos pesos secos es del 5,5 %, 5,5 %, 5,5 %, 2,2 % y 2,2 % del peso total del aceite de sésamo;

(5) 10 % de cera de abeja y 90 % de extracto de aceite de sésamo, en el que el contenido respectivo de Radix Scutellariae, Coptis chinensis, Cortex Phellodendri, Pericarpium Papaveris y Lumbricus basado en sus respectivos pesos secos es del 2 % del peso total del aceite de sésamo;

(6) 12 % de cera de abeja y 88 % de extracto de aceite de sésamo, en el que el contenido respectivo de Radix Scutellariae, Coptis chinensis, Cortex Phellodendri, Pericarpium Papaveris y Lumbricus basado en sus respectivos pesos secos es del 1 % del peso total del aceite de sésamo.

Preferiblemente, la composición farmacéutica es para su uso en las lesiones térmicas complicadas con lesiones óseas con daño en el periostio, en el que la lesión ósea se refiere a lesiones traumáticas abiertas complicadas con fractura, lesiones térmicas profundas con lesiones óseas u osteonecrosis.

La presente invención implica el uso de la composición farmacéutica en la preparación de medicamentos para el tratamiento de lesiones térmicas complicadas con lesiones óseas con daño en el periostio, en el que dicha composición consiste en 4 % a 12 % de cera de abeja y de 88 % a 96 % de extracto de aceite de sésamo, comprendiendo el extracto de aceite de sésamo Radix Scutellariae, Coptis chinensis, Cortex Phellodendri, Pericarpium Papaveris y Lumbricus, en el que el contenido respectivo de Radix Scutellariae, Coptis chinensis, Cortex Phellodendri, Pericarpium Papaveris y Lumbricus basado en sus respectivos pesos secos es de 1 % a 6 % del peso total del aceite de sésamo.

Preferiblemente el contenido respectivo de Radix Scutellariae, Coptis chinensis, Cortex Phellodendri, Pericarpium Papaveris y Lumbricus basado en sus respectivos pesos secos es de 2 % a 4 % del peso total del aceite de sésamo.

Más preferiblemente el contenido respectivo de Radix Scutellariae, Coptis chinensis, Cortex Phellodendri, Pericarpium Papaveris y Lumbricus basado en sus respectivos pesos secos es del 3 % del peso total del aceite de sésamo.

Preferiblemente, la composición farmacéutica es para su uso en las lesiones térmicas complicadas con lesiones óseas con daño en el periostio, en el que dicha lesión ósea se refiere a lesiones traumáticas abiertas complicadas con fractura, lesiones térmicas profundas con lesiones óseas u osteonecrosis.

En otras palabras, basándose en la técnica anterior, el presente inventor ha hecho ajustes adecuados de las proporciones de las materias primas, los cuales produjeron un efecto técnico inesperado en el tratamiento de las lesiones térmicas complicadas por lesiones óseas con daño en el periostio. En especial, el inventor encontró que cuando los contenidos de Radix Scutellariae, Coptis chinensis, Cortex Phellodendri, Pericarpium Papaveris y Lumbricus están fuera del intervalo de 1 % a 6 % en peso seco basado en el peso total del aceite de sésamo, no hay efectos terapéuticos, mientras que cuando sus contenidos están dentro del intervalo del 1 % al 6 %, la composición tiene efectos terapéuticos significativos. En concreto, cuando los contenidos de estas materias primas son del 2 % al 4 %, en particular 3 %, en peso seco basado en el peso total del aceite de sésamo, los efectos terapéuticos de la composición son mucho mejores.

Preferiblemente, la composición farmacéutica es para su uso en las lesiones térmicas complicadas por lesiones óseas con daño en el periostio, en el que dichas lesiones óseas es una lesión traumática abierta complicada con fractura ósea o lesión térmica profunda con lesiones óseas y osteonecrosis. Por ejemplo, las lesiones traumáticas abiertas complicadas con lesiones óseas, como las observadas frecuentemente tras una catástrofe (por ejemplo terremotos), si no se tratan a tiempo, pueden resultar en amputación y discapacidad para toda la vida de las víctimas ya que pueden ser susceptibles de infección debido a la grave contaminación de las heridas.

De acuerdo con los experimentos específicos, solamente las dosis bajas de Radix Scutellariae, Coptis chinensis, Cortex Phellodendri, Pericarpium Papaveris y Lumbricus en el extracto de aceite de sésamo (1 - 6 % del peso total del aceite de sésamo basado en sus pesos secos) tiene el efecto terapéutico en lesiones térmicas combinadas con lesiones óseas con daño en el periostio. Por el contrario, cuando los contenidos de Radix Scutellariae, Coptis chinensis, Cortex Phellodendri, Pericarpium Papaveris y Lumbricus en el extracto de aceite de sésamo son mayores del 6 % o menores del 1 %, no hay efecto terapéutico en las lesiones térmicas combinadas con lesiones óseas con daño en el periostio. De acuerdo con el análisis del inventor, una mayor concentración de Radix Scutellariae, Coptis

chinensis, Cortex Phellodendri, Pericarpium Papaveris y Lumbricus puede inhibir el crecimiento celular y, por lo tanto, no tiene efecto terapéutico. Y menores concentraciones de Radix Scutellariae, Coptis chinensis, Cortex Phellodendri, Pericarpium Papaveris y Lumbricus en el extracto de aceite de sésamo no alcanzan la concentración de la dosis terapéutica, lo cual dará lugar a un tratamiento no eficaz.

Con respecto a la proporción de Radix Scutellariae, Coptis chinensis, Cortex Phellodendri, Pericarpium Papaveris y Lumbricus en el extracto de aceite de sésamo, se encontró que el contenido específico de estas no tiene impacto relevante en el resultado del tratamiento, siempre que estén dentro del 1 al 6 % del peso total del extracto de aceite de sésamo respectivamente basado en sus pesos secos.

#### Breve descripción de las figuras

La figura 1 es la foto de la lesión por quemadura profunda (química) de la pierna y el pie en combinación con lesión ósea en el ejemplo experimental 1.

La figura 2 es la foto de la aplicación de la presente composición farmacéutica obtenida en el ejemplo 1 en las heridas directamente y la eliminación del periostio necrótico y los tejidos 2 días después de la aplicación en el ejemplo experimental 1.

La figura 3 es la foto de la perforación de los orificios en el hueso en el ejemplo experimental 1.

La figura 4 es la foto de la nueva piel regenerada de la herida de granulación original y los nuevos tejidos de granulación que crecieron de los orificios perforados en el ejemplo experimental 1.

La figura 5 es la foto de la nueva piel regenerada de la herida de granulación original y los nuevos tejidos de granulación desarrollados de los orificios perforados en el ejemplo experimental 1.

La figura 6 es la foto de la nueva piel regenerada de los tejidos de granulación de hueso en el ejemplo experimental 1.

La figura 7 es la foto de lesiones eléctricas de la parte superior de la cabeza en combinación con lesiones osteocraneales en el ejemplo experimental 2.

La figura 8 es la foto de orificios perforados en el cráneo después del desbridamiento quirúrgico de los tejidos necróticos en el ejemplo experimental 2.

La figura 9 es la foto que muestra el estado de la herida después de 10 días de tratamiento en el ejemplo experimental 2.

La figura 10 es la foto que muestra la cicatrización de los tejidos dañados en el ejemplo experimental 2.

La figura 11 muestra la foto al microscopio electrónico de los cortes de piel cicatrizada en el ejemplo experimental 2.

La figura 12 muestra la foto al microscopio electrónico de los cortes de piel cicatrizada en el ejemplo experimental 2.

La figura 13 muestra las heridas por fractura abierta en el ejemplo experimental 3.

La figura 14 muestra el estado después de la fijación de la fractura y la sutura de las heridas en el ejemplo experimental 3.

La figura 15 muestra la fractura abierta cicatrizada en el ejemplo experimental 3.

La figura 16 muestra la herida por defecto de una lesión eléctrica grave del cráneo en el ejemplo experimental 4.

La figura 17 muestra la herida por defecto de una lesión eléctrica grave del cráneo en el ejemplo experimental 4.

La figura 18 muestra las heridas después de la aplicación de la presente composición farmacéutica 4 en el ejemplo experimental 4.

La figura 19 muestra la imagen de rayos X del cráneo en el ejemplo experimental 4.

La figura 20 muestra las condiciones de crecimiento de la piel del cráneo en el ejemplo experimental 4.

La figura 21 muestra la imagen de rayos X en el ejemplo experimental 4.

La figura 22 muestra la regeneración obvia de los tejidos óseos y el área expuesta de periostio reducida significativamente 40 días después del tratamiento en el ejemplo experimental 4.

La figura 23 muestra la restauración del cráneo, los tejidos blandos y la piel en el ejemplo experimental 4.

La figura 24 muestra el crecimiento del cabello en la cabeza después de la cicatrización de las heridas del cráneo y la cirugía plástica de la piel de la cabeza en el ejemplo experimental 4.

La figura 25 muestra las lesiones por quemaduras graves del cuello, cabeza y cara en el ejemplo experimental 5.

La figura 26 muestra el estado de las heridas después de la aplicación del fármaco de control C del ejemplo experimental 4 en el ejemplo 5.

La figura 27 muestra el estado de las heridas después de la aplicación de la composición farmacéutica 5 en el ejemplo 5.

La figura 28 muestra el estado de las heridas después de la aplicación de la composición farmacéutica 5 en el ejemplo 5.

La figura 29 muestra el injerto de colgajo de piel en el ejemplo 5.

La figura 30 muestra el injerto de colgajo de piel en el ejemplo 5.

La figura 31 muestra el injerto de colgajo de piel en el ejemplo 5.

#### Descripción detallada la invención

La presente invención será descrita detalladamente de acuerdo con los ejemplos siguientes:

A menos que se indique lo contrario, los siguientes métodos experimentales son métodos convencionales y todos los materiales experimentales están disponibles comercialmente.

#### Ejemplo 1

De acuerdo con el método divulgado en el ejemplo 1 de la Solicitud de Patente China N.º 93100276.1, se pesan 6 kg de cada una de las materias primas Radix Scutellariae, Coptis chinensis, Cortex Phellodendri, Pericarpium Papaveris y Lumbricus y se machacan de acuerdo con el método común en la técnica.

Se añadieron a la caldera de extracción 100 kg de aceite de sésamo comprado en el mercado como agente de extracción y se calentó a 120 °C. A continuación, se añadieron a la caldera las materias primas antes mencionadas con aceite de sésamo caliente y se mezclaron a 150 °C durante 45 minutos.

El extracto fue sometido a filtración, eliminando los residuos del filtro y precipitación a temperatura ambiente. Se recogió el sobrenadante, obteniéndose 100 kg de extracto que es el aceite de sésamo que contiene las materias primas anteriores.

Se mezclaron 96 kg del aceite de sésamo resultante que contiene las materias primas anteriores con 4 kg de cera de abeja del mercado de acuerdo con el método común en la técnica, obteniéndose 100 kg de la composición farmacéutica 1.

#### Ejemplo 2

La composición farmacéutica se preparó de acuerdo con el método del ejemplo 1 a excepción de que la composición consistió en 6 kg de cera de abeja y 94 kg de extracto de aceite de sésamo que contiene 3 kg de cada uno de Radix Scutellariae, Coptis chinensis, Cortex Phellodendri, Pericarpium Papaveris y Lumbricus, y la temperatura del aceite de sésamo se mantuvo a 160 °C y se agitó durante 40 minutos, obteniéndose la composición farmacéutica 2.

#### Ejemplo 3

La composición farmacéutica se preparó de acuerdo con el método del ejemplo 1 a excepción de que la composición consistió en 8 kg de cera de abeja y 92 kg de extracto de aceite de sésamo que contiene 1 kg de cada uno de Radix Scutellariae, Coptis chinensis, Cortex Phellodendri, Pericarpium Papaveris y Lumbricus, y la temperatura del aceite de sésamo se mantuvo a 15°C y se agitó durante 40 minutos, obteniéndose la composición farmacéutica 3.

#### Ejemplo 4

La composición farmacéutica se preparó de acuerdo con el método del ejemplo 1 a excepción de que la composición consistió en 8 kg de cera de abeja y 92 kg de extracto de aceite de sésamo que contiene 5,5 kg de Radix Scutellariae, 5,5 kg de Coptis chinensis, 5,5 kg de Cortex Phellodendri, 2,2 kg de Pericarpium Papaveris y 2,2 kg de Lumbricus y la temperatura del aceite de sésamo se mantuvo a 160 °C y se agitó durante 40 minutos, obteniéndose la composición farmacéutica 4.

#### Ejemplo 5

La composición farmacéutica se preparó de acuerdo con el método del ejemplo 1 a excepción de que la composición consistió de 10 kg de cera de abeja y 90 kg de extracto de aceite de sésamo que contiene 2 kg de cada uno de Radix Scutellariae, Coptis chinensis, Cortex Phellodendri, Pericarpium Papaveris y Lumbricus, y la temperatura del aceite de sésamo se mantuvo a 155 °C y se agitó durante 40 minutos, obteniéndose la composición farmacéutica 5.

#### Ejemplo 6

La composición farmacéutica se preparó de acuerdo con el método del ejemplo 1 a excepción de que la composición consistió en 12 kg de cera de abeja y 88 kg de extracto de aceite de sésamo que contiene 1 kg de cada uno de Radix Scutellariae, Coptis chinensis, Cortex Phellodendri, Pericarpium Papaveris y Lumbricus, y la temperatura del aceite de sésamo se mantuvo a 160 °C y se agitó durante 40 minutos obteniéndose la composición farmacéutica 6.

#### Ejemplo 7 (ejemplo de referencia)

La composición farmacéutica se preparó de acuerdo con el método del ejemplo 1 a excepción de que la composición consistió en 4 kg de cera de abeja y 96 kg de extracto de aceite de sésamo que contiene 7 kg de cada uno de Radix Scutellariae, Coptis chinensis, Cortex Phellodendri, Pericarpium Papaveris y Lumbricus, y la temperatura del aceite de sésamo se mantuvo a 155 °C y se agitó durante 40 minutos obteniéndose la composición farmacéutica 7.

#### Ejemplo 8 (ejemplo de referencia)

La composición farmacéutica se preparó de acuerdo con el método del ejemplo 1 a excepción de que la composición consistió en 12 kg de cera de abeja y 88 kg de extracto de aceite de sésamo que contiene 0,5 kg de cada uno de Radix Scutellariae, Coptis chinensis, Cortex Phellodendri, Pericarpium Papaveris y Lumbricus, y la temperatura del aceite de sésamo se mantuvo a 155 °C y se agitó durante 40 minutos obteniéndose la composición farmacéutica 8.

#### Ejemplo experimental 1

Con referencia a la Figura 1, las quemaduras profundas de grado 3 combinadas con lesiones por quemadura de hueso fueron tratadas primero con la composición farmacéutica 7 y 8. En la composición farmacéutica 7 y 8, la proporción en peso individual de cada uno de Radix Scutellariae, Coptis chinensis, Cortex Phellodendri, Pericarpium Papaveris y Lumbricus es de 0,5 % y 7 %, respectivamente, del peso total del extracto de aceite de sésamo. Los tejidos necróticos de las quemaduras profundas fueron licuados y extraídos y los nuevos tejidos de granulación crecieron, mientras que los tejidos óseos quemados aún no tenían vitalidad. Utilizando la composición farmacéutica 1 directamente en las heridas, los tejidos necróticos de la membrana ósea y del hueso fueron extraídos después de 2 días (Figura 2).

A continuación, tras la perforación de los orificios en el hueso con 0,5 cm de espacio de intervalo y profundidad hasta la médula ósea hasta la filtración de la sangre de la médula ósea, se utilizó directamente la composición farmacéutica 1 para cubrir los huesos perforados y los orificios con un espesor de aproximadamente 1 a 3 mm. Los apósitos se cambiaron 2 veces por la mañana y por la noche respectivamente (Figura 3).

Después de varios días, la nueva piel regenerada de los tejidos de granulación del hueso original y los nuevos tejidos de granulación crecieron de los orificios perforados (Figura 4 y Figura 5). Después de la aplicación continua, la piel de los tejidos de granulación se expandió y cicatrizó las heridas y los nuevos tejidos de granulación crecieron de los orificios conectados entre sí y se regeneró nueva piel en los nuevos tejidos de granulación del hueso (Figura 6).

#### Ejemplo experimental 2

Con referencia a la Figura 2, el paciente sufrió lesiones eléctricas en la parte superior de la cabeza en combinación con quemaduras en el periostio del cráneo y necrosis superficial del cráneo. En primer lugar se usaron las composiciones farmacéuticas 7 y 8 como fármacos de control durante 25 días. Después del tratamiento, no hubo una mejora obvia de la superficie necrótica del cráneo.

A continuación, se usó la composición farmacéutica 2 obtenida del ejemplo 2 para continuar el tratamiento. El método de tratamiento consistió en aplicar directamente la composición farmacéutica en las heridas con un espesor de aproximadamente 1 a 3 mm y los apósitos se cambiaron 2 veces por la mañana y por la noche respectivamente durante 7 días.

Después de 7 días de tratamiento, se extrajeron los tejidos óseos necróticos de afuera a dentro con desbridamiento quirúrgico y se perforaron orificios en los huesos con un intervalo de perforación menor a 1 cm hasta sangrado de la médula ósea. A continuación, se aplicó la composición farmacéutica 2 en las heridas con un espesor de aproximadamente 1 a 3 mm y los vendajes se cambiaron dos veces por la mañana y por la noche, respectivamente (Figura 8).

Después de 10 días, los tejidos de granulación crecieron de los orificios perforados y la nueva piel se regeneró gradualmente y se conectaron entre sí las heridas óseas (Figura 9).

Una vez cicatrizadas las heridas óseas, se pueden ver los tejidos de la piel (Figura 10). Los cortes al microscopio electrónico muestran las estructuras de la epidermis, la dermis y los anexos (excepto los folículos capilares) (Figura 11 y Figura 12).

Adicionalmente, las composiciones farmacéuticas 1,3 a 6 también tienen el mismo efecto terapéutico en el paciente (datos omitidos).

Ejemplo experimental 3 (ejemplo de referencia)

La herida por fractura abierta con frecuencia se contamina por laceración, la infección de las heridas y de los tejidos blandos que no cicatrizan es un problema médico difícil y el paciente con lesiones graves puede enfrentarse a una amputación. El problema médico difícil fue solventado con eficacia mediante la aplicación de la presente composición farmacéutica combinada con el desbridamiento quirúrgico actual y la operación ortopédica. Durante el terremoto de Wenchuan en 2008, la presente composición farmacéutica fue utilizada para tratar a pacientes con heridas por fractura abierta y se lograron efectos sorprendentes, observándose que las heridas cicatrizaban muy rápido, las infecciones se redujeron y las fracturas también cicatrizaron rápidamente, evitando efectivamente la amputación (Figura 13).

Después del accidente con fractura abierta, la presente composición farmacéutica 3 fue aplicada en las heridas directamente tan pronto como fue posible. No sólo puede proteger las heridas, aislar las heridas del aire y evitar la contaminación, sino que también ejerce la función de metabolizar los contaminantes y desbridar las heridas sin daño adicional. La operación de fijación mecánica en el tejido óseo fracturado puede hacerse después de limpiar las heridas con solución salina normal. Después de la sutura quirúrgica del tejido blando y de la piel, la composición farmacéutica 3 fue aplicada de nuevo en las heridas suturadas, lo que puede evitar la infección y promover la cicatrización de la herida. La figura 14 muestra el estado de la herida después de la fijación y sutura del hueso.

Después de 40 días de tratamiento, no hubo infección en las heridas, el tejido de piel afectado y otros tejidos blandos habían cicatrizado (Figura 15).

Además, las presentes composiciones farmacéuticas también lograron el mismo efecto terapéutico en los pacientes.

El inventor encontró que una composición farmacéutica con los contenidos de tales materias primas como Radix Scutellariae, Coptis chinensis, Cortex Phellodendri, Pericarpium Papaveris y Lumbricus mayores de 6 % o menores de 1 % en peso seco del peso total del extracto de aceite de sésamo, no tiene el efecto terapéutico ideal en fracturas abiertas, en especial en la recuperación del hueso. Se especula que un contenido mayor (mayor del 6 %) de Radix Scutellariae, Coptis chinensis, Cortex Phellodendri, Pericarpium Papaveris y Lumbricus en el extracto de aceite de sésamo puede inhibir el crecimiento celular en las heridas; y un contenido menor (menor del 1 %) de Radix Scutellariae, Coptis chinensis, Cortex Phellodendri, Pericarpium Papaveris y Lumbricus y extracto de aceite de sésamo no logra la dosis terapéutica, por lo que no se puede promover el crecimiento celular en las heridas.

Ejemplo 4

Las heridas por quemadura eléctrica del cráneo graves también son un problema médico recurrente, ya que hay carencia de fuentes de nutrición para los tejidos óseos. Los tejidos óseos son afectados parcialmente y es difícil reparar los tejidos óseos mediante el suministro nutricional a través de los tejidos de la médula ósea. La composición farmacéutica 4 fue utilizada directamente como el medio de cultivo de los tejidos óseos, los tejidos blandos y la piel de un paciente con lesiones por quemadura eléctrica graves combinadas con lesiones óseas de cráneo, la cual puede reparar directamente los tejidos óseos dañados gravemente y cicatrizar las heridas.

En primer lugar, con la protección de la composición farmacéutica 4, se extrajeron las partes de los tejidos necróticos del cráneo con desbridamiento quirúrgico (Figura 18) y el examen con rayos X muestra que la mayoría de

los tejidos óseos de la parte superior del cráneo estaban afectados y la profundidad de las heridas alcanzaba la endomeninge, lo cual indica que estaban afectadas partes de los tejidos de la médula ósea (Figura 19).

Las composiciones farmacéuticas 7 y 8 fueron usadas como los fármacos de control durante 25 días, no observándose una mejora obvia en la superficie del cráneo necrótico.

A continuación, los tejidos óseos con defectos parciales fueron perforados y se siguió utilizando la composición farmacéutica 4 y los fármacos de control para incubar los tejidos de granulación. La presente composición farmacéutica 4 y los fármacos de control fueron aplicados para cubrir las heridas directamente con un espesor de aproximadamente 1 a 3 mm y los apósitos fueron cambiados dos veces por la mañana y por la noche, respectivamente.

El cráneo de los pacientes no mostró ninguna mejora después de utilizar los fármacos de control y después se siguió utilizando la composición farmacéutica 4.

El estado de las heridas después del uso de la composición farmacéutica 4 para incubar los tejidos óseos y los tejidos blandos in situ mostraba la regeneración de los tejidos blandos circundantes y el crecimiento de los tejidos óseos de los alrededores y en la parte central por el efecto del fármaco (Figura 20). La imagen de rayos X muestra que el cráneo en la parte media del área de la meninge estaba creciendo bajo la protección de la composición (Figura 21).

Después de 40 días de tratamiento, hubo un crecimiento obvio de los tejidos óseos y el área expuesta de la membrana ósea era menor (Figura 22).

El tratamiento se continuó hasta que se completó la restauración regenerativa in situ del cráneo: el área expuesta de la membrana ósea se redujo cada vez más, se completó la restauración regenerativa de los tejidos blandos y de la piel y finalmente cicatrizó la herida (Figura 23).

Una vez cicatrizado el cráneo y las heridas, se llevó a cabo la cirugía estética de la piel de la cabeza y el cabello de los pacientes podía cubrir la mayor parte de la cabeza (Figura 24).

Los mismos excelentes efectos de tratamiento pueden conseguirse con las composiciones farmacéuticas 5 y 6 en pruebas similares a las anteriores.

## Ejemplo experimental 5

Paciente varón de 29 años de edad que sufría lesiones por quemaduras graves en la cara, cuello y cabeza después de intoxicación con monóxido de carbono (Figura 25). La superficie ósea del paciente tenía una necrosis importante, no observándose tejido de granulación en crecimiento después del tratamiento regional con cirugía, ni tampoco vitalidad en el tejido óseo.

El cráneo del paciente fue perforado y se le aplicó tratamiento con yoduro durante 9 días seguido de la aplicación de las composiciones farmacéuticas 7 y 8 como fármacos de control durante otros 10 días, pero tampoco se observó tejido de granulación en crecimiento ni tejido óseo viable (Figura 26).

A continuación, se usó inmediatamente la composición farmacéutica 5, con un espesor de 3 mm en las heridas para cubrirlas completamente. Después de 5 días de tratamiento, los tejidos óseos de tipo necrótico recuperaron la vitalidad y crecieron tejidos de granulación de las perforaciones y también se recuperó la vitalidad de la superficie ósea y gradualmente se formó el periostio. En ese momento, la herida ya estaba casi lista para el injerto de colgajo de piel. Los tejidos de granulación fueron encubados y mantenidos de manera continua en el ambiente vital de la superficie ósea hasta que se seleccionó el momento adecuado para hacer el injerto de colgajo de piel para cubrir los huesos totalmente expuestos (Figura 27 y Figura 28).

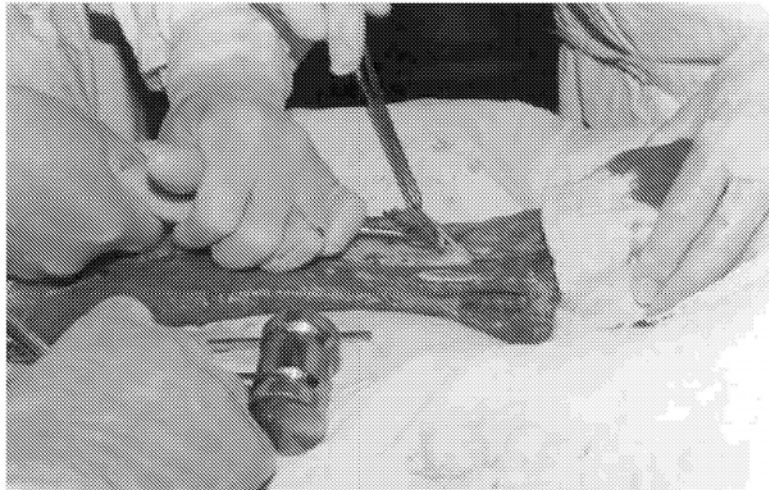
Para el injerto de piel en la cabeza se tomaron colgajos de piel libres de la espalda del paciente (Figura 29 y Figura 30) y la herida del paciente se recuperó gradualmente (Figura 30).

## REIVINDICACIONES

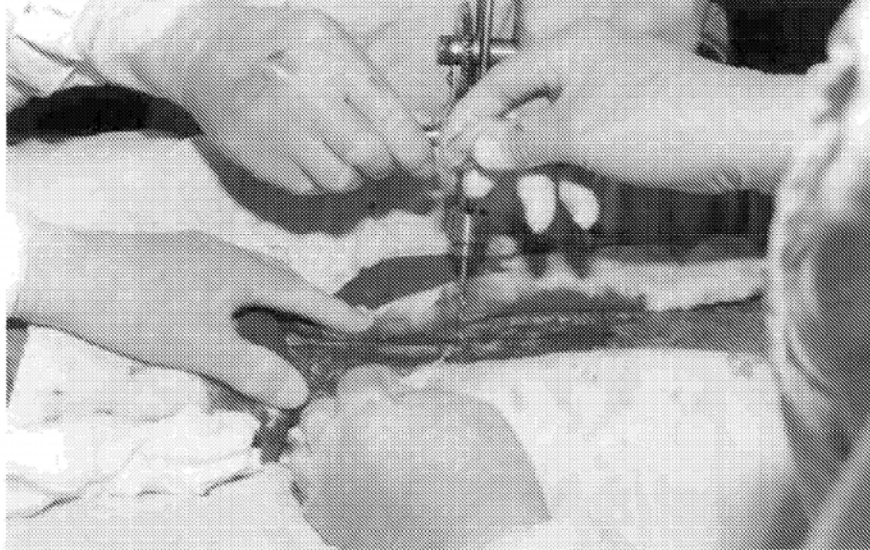
1. Una composición farmacéutica para su uso en el tratamiento de lesiones térmicas complicadas con lesiones óseas con daño en el periostio, **caracterizada por que dicha** composición farmacéutica consiste en 4 % a 12 % de cera de abeja y de 88 % a 96 % de extracto de aceite de sésamo, comprendiendo el extracto de aceite de sésamo Radix Scutellariae, Coptis chinensis, Cortex Phellodendri, Pericarpium Papaveris y Lumbricus, en el que el contenido respectivo de Radix Scutellariae, Coptis chinensis, Cortex Phellodendri, Pericarpium Papaveris o Lumbricus basado en sus respectivos pesos secos es de 1 % a 6 % del peso total del aceite de sésamo.
2. La composición farmacéutica para el uso de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizada por que el contenido respectivo de Radix Scutellariae, Coptis chinensis, Cortex Phellodendri, Pericarpium Papaveris o Lumbricus basado en sus respectivos pesos secos es de 2 % a 4 % del peso total del aceite de sésamo.
3. La composición farmacéutica para el uso de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizada por que el contenido respectivo de Radix Scutellariae, Coptis chinensis, Cortex Phellodendri, Pericarpium Papaveris o Lumbricus basado en sus respectivos pesos secos es de 3 % del peso total del aceite de sésamo.
4. La composición farmacéutica para el uso de acuerdo con la reivindicación 1, que consiste en:
  - (1) 4 % de cera de abeja y 96 % de extracto de aceite de sésamo, en el que el contenido respectivo de Radix Scutellariae, Coptis chinensis, Cortex Phellodendri, Pericarpium Papaveris y Lumbricus basado en sus respectivos pesos secos es del 6 % del peso total del aceite de sésamo; o
  - (2) 6 % de cera de abeja y 94 % de extracto de aceite de sésamo, en el que el contenido respectivo de Radix Scutellariae, Coptis chinensis, Cortex Phellodendri, Pericarpium Papaveris y Lumbricus basado en sus respectivos pesos secos es del 3 % del peso total del aceite de sésamo; o
  - (3) 8 % de cera de abeja y 92 % de extracto de aceite de sésamo, en el que el contenido respectivo de Radix Scutellariae, Coptis chinensis, Cortex Phellodendri, Pericarpium Papaveris y Lumbricus basado en sus respectivos pesos secos es del 1 % del peso total del aceite de sésamo;
  - (4) 8 % de cera de abeja y 92 % de extracto de aceite de sésamo, en el que el contenido respectivo de Radix Scutellariae, Coptis chinensis, Cortex Phellodendri, Pericarpium Papaveris y Lumbricus basado en sus respectivos pesos secos es del 5,5 %, 5,5 %, 5,5 %, 2,2 % y 2,2 % del peso total del aceite de sésamo; o
  - (5) 10 % de cera de abeja y 90 % de extracto de aceite de sésamo, en el que el contenido respectivo de Radix Scutellariae, Coptis chinensis, Cortex Phellodendri, Pericarpium Papaveris y Lumbricus basado en sus respectivos pesos secos es del 2 % del peso total del aceite de sésamo; o
  - (6) 12 % de cera de abeja y 88 % de extracto de aceite de sésamo, en el que el contenido respectivo de Radix Scutellariae, Coptis chinensis, Cortex Phellodendri, Pericarpium Papaveris y Lumbricus basado en sus respectivos pesos secos es del 1 % del peso total del aceite de sésamo;
5. La composición farmacéutica para el uso de acuerdo con la reivindicación 1, en la que la dicha lesión ósea se refiere a una lesión abierta complicada con fractura, lesión térmica profunda con lesión ósea u osteonecrosis.



1



2



3



4



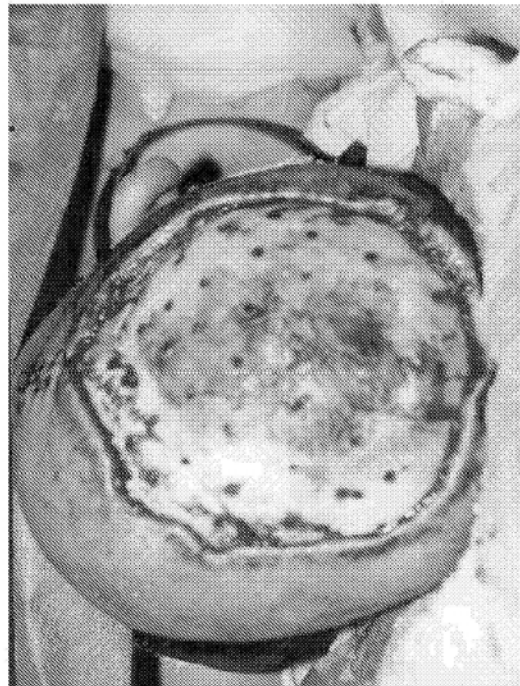
5



6

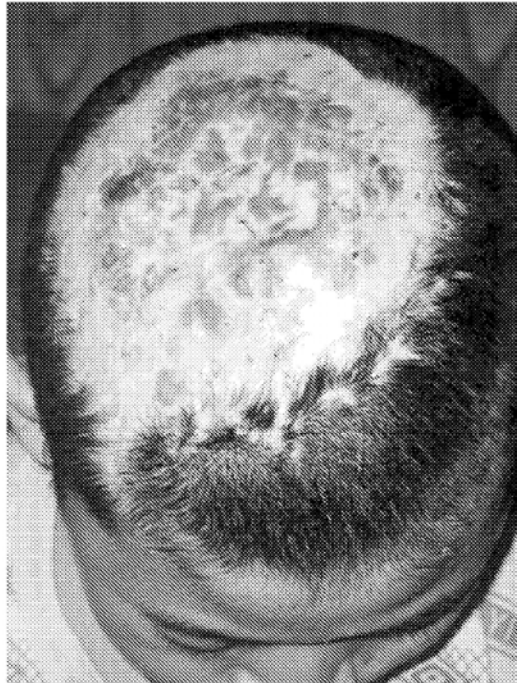


7



8

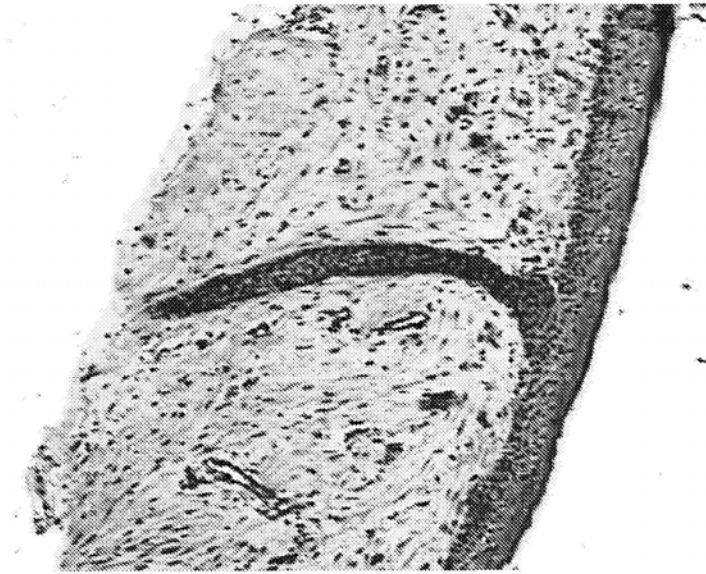




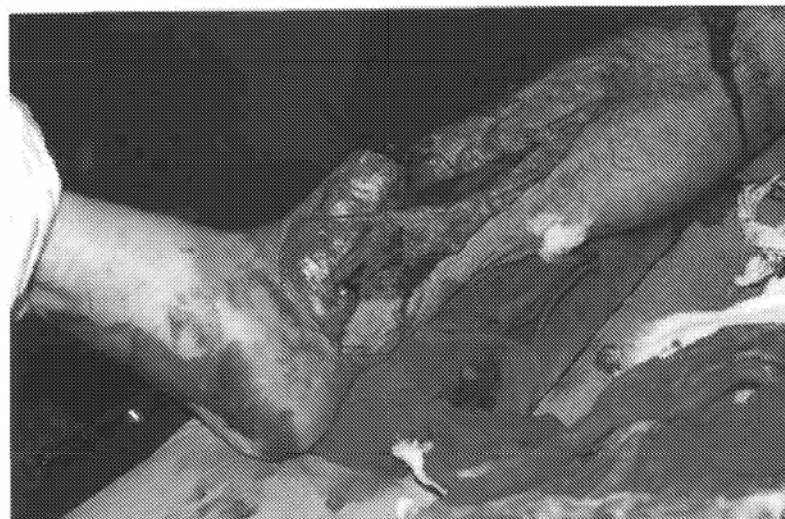
10



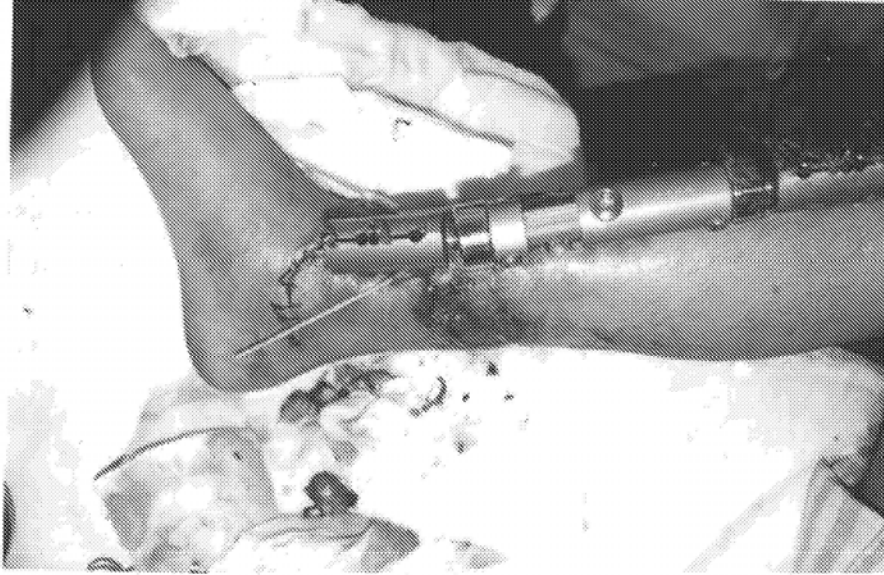
11



12



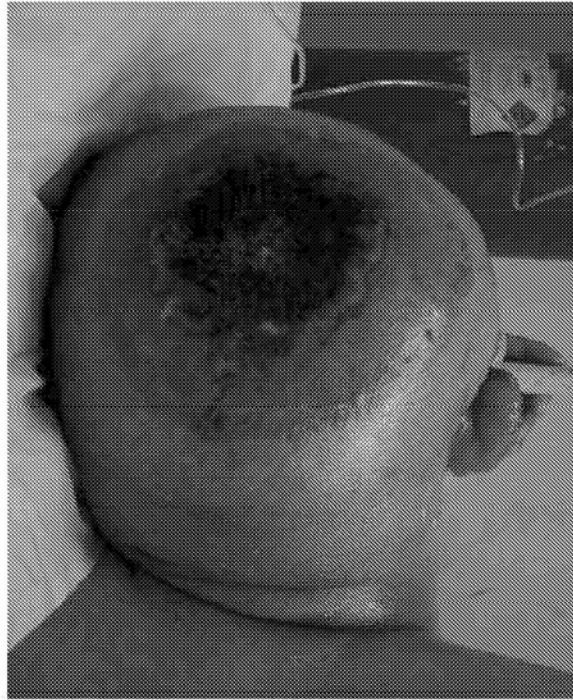
13



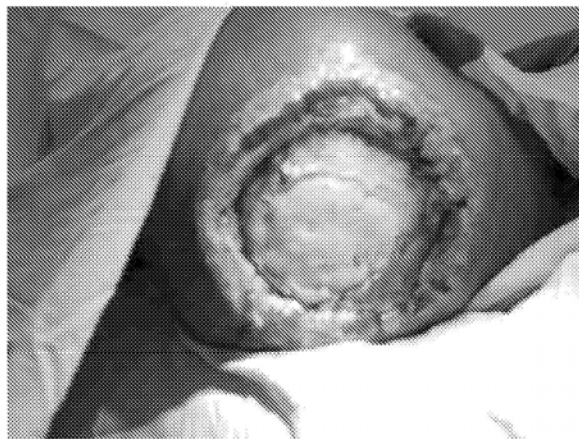
14



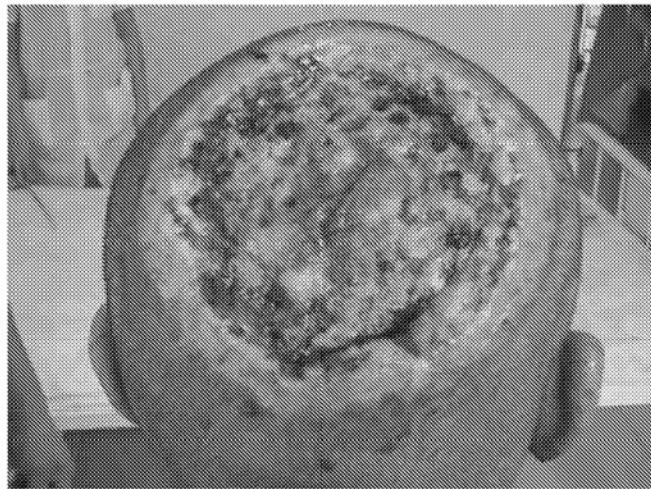
15



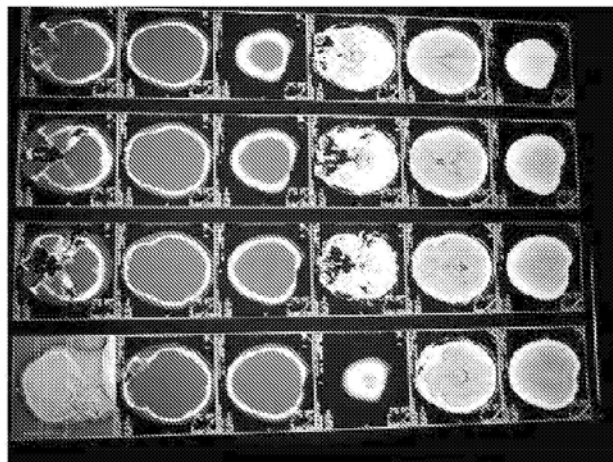
16



17



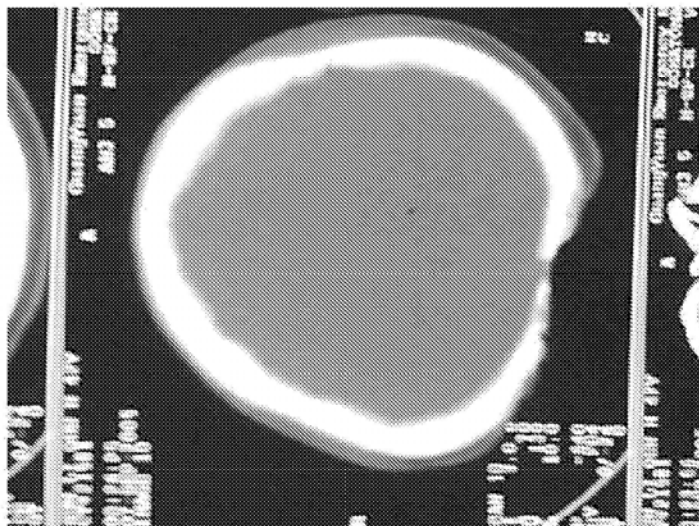
18



19



20



21



22



23



24



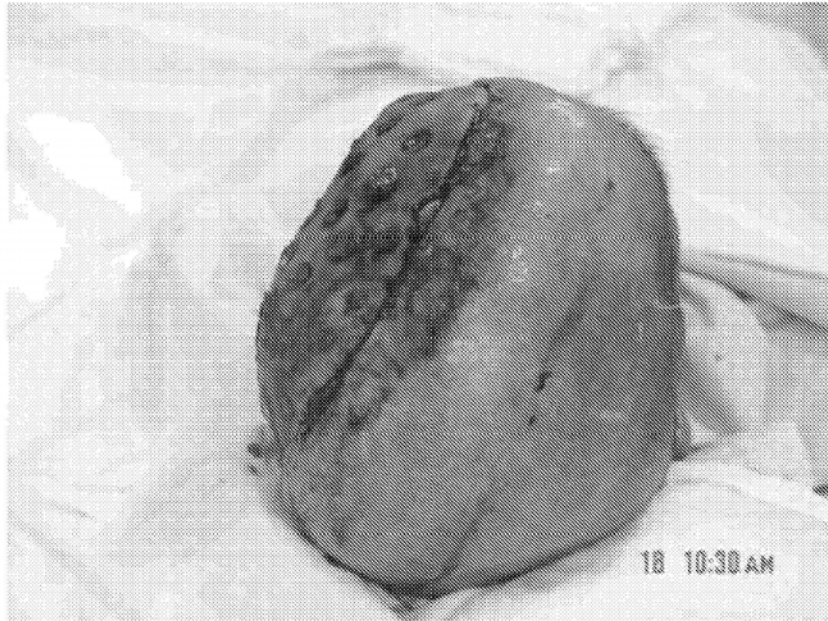
25



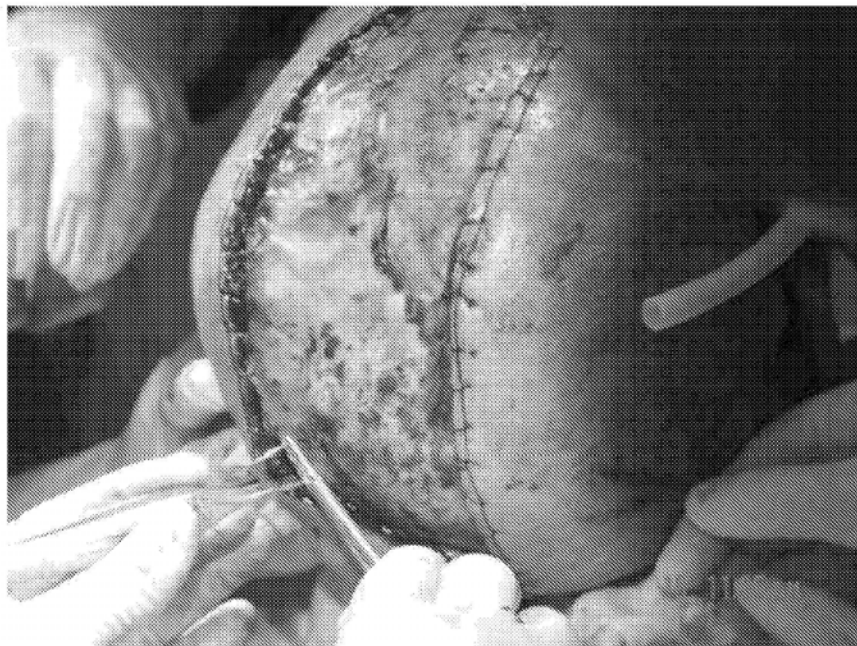
26



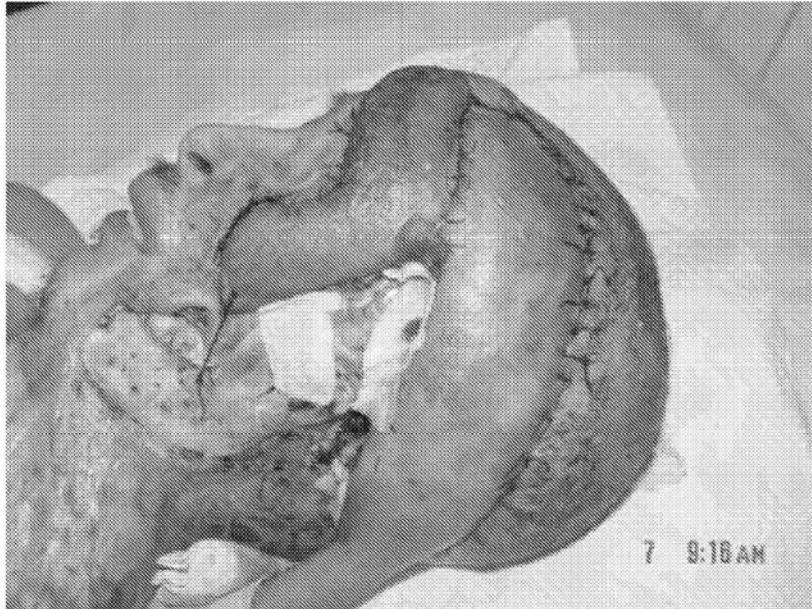
27



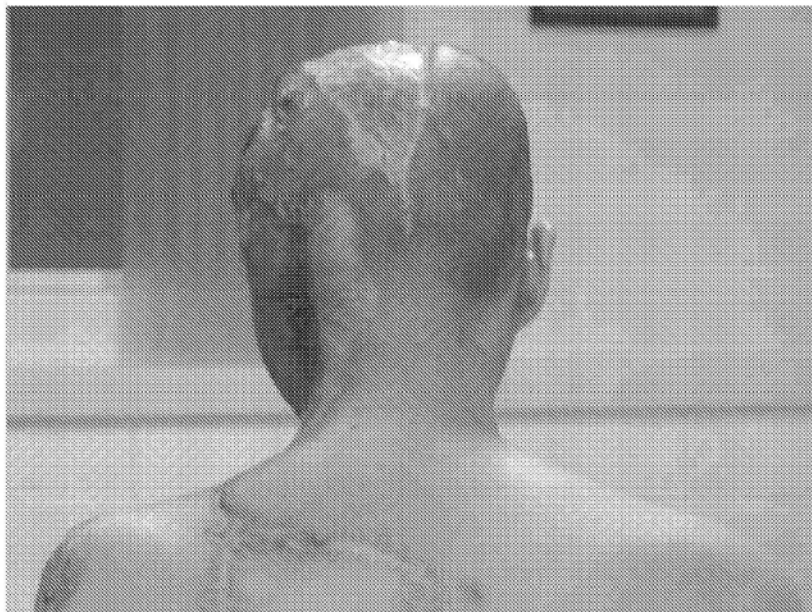
28



29



30



31