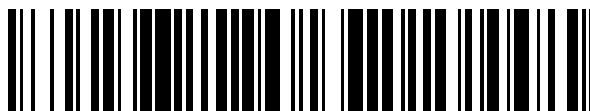


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 396 719**

51 Int. Cl.:

A61K 36/38 (2006.01)
A61K 33/34 (2006.01)
A61P 17/02 (2006.01)
A61P 31/10 (2006.01)
A61P 31/18 (2006.01)
A61P 31/20 (2006.01)
A61P 31/22 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **20.06.2006 E 06741264 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **03.10.2012 EP 1906978**

54 Título: **Composición para tratamiento de lesiones en la piel**

30 Prioridad:

20.06.2005 AU 2005903229 P

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

25.02.2013

73 Titular/es:

**DYNAMICLEAR PTY LTD (100.0%)
19 BYRNES STREET
MAREEBA, QLD 4880, AU**

72 Inventor/es:

SPURGE, JOHN

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 396 719 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

Composición para tratamiento de lesiones en la piel

5 Campo Técnico

La presente invención se refiere a una composición para el tratamiento de lesiones en la piel y el uso de la composición. En particular, la invención se refiere a composiciones para el tratamiento de lesiones en la piel asociadas con infecciones virales, tales como el herpes simple.

10

Antecedentes de la Técnica

El herpes es una enfermedad de transmisión sexual (STD) causada por el virus del Herpes Simple (HSV). Existen dos tipos de HSV; Herpes Simplex 1 (HSV1) y Herpes Simple 2 (HSV2).

15

HSV1 o herpes bucal se encuentra comúnmente en la forma de herpes labial en y alrededor de la boca. HSV2 o herpes genital es una lesión mucho más intensa encontrada comúnmente en los genitales. Sin embargo, ambos tipos pueden encontrarse en la boca o las áreas genitales. Es posible infectarse a la vez con HSV1 y HSV2. El ser infectado por una cepa particular no confiere inmunidad a la otra.

20

Los brotes recurrentes del virus del herpes siguen generalmente una progresión escalonada. Las fases son fácilmente identificables e incluyen pródromo, vesículas, ulceración, costra y curación. El pródromo es generalmente un periodo breve de picazón, prurito, entumecimiento o ardor sin signo visible alguno de un brote. Las vesículas son la formación de una o más ampollas llenas de fluido, a menudo agrupadas y rodeadas usualmente por piel en

25

enrojecida dolorida. La fase de ulceración ocurre cuando las ampollas se abren para formar úlceras dolorosas o llagas abiertas. En el borde de la lesión, comienza a aparecer una costra amarilla blanda o dura. Las úlceras y la piel dolorida, ulcerada y enrojecida persisten a todo lo largo de esta fase. En la fase de costra, las llagas o úlceras supurantes llegan a cubrirse por completo por una costra o pequeña costra. No están presentes en ningún caso úlceras o ampollas. El proceso de curación se manifiesta por desaparición de la costra, hinchamiento, dolor y prurito.

30

Las erupciones en la piel debidas a la infección viral, especialmente los virus del herpes, tienen generalmente un curso infectivo normal que dura de 10 a 60 días dependiendo de la especie causante exacta y la localización anatómica de la infección.

Después del brote inicial, el virus permanece usualmente durmiente en la piel o en el tejido nervioso (estado latente) hasta que algo desencadena otra erupción o sitio de infección. Cuando el virus se reactiva, causa

35

característicamente una llaga en el sitio en el que entró por primera vez en el cuerpo. A menudo el desencadenante se desconoce, pero en algunas personas la exposición excesiva a luz solar, fiebre, estrés física o emocional, cambios hormonales tales como el embarazo o la menstruación, o ciertos alimentos o fármacos parecen reactivar el virus.

El herpes genital, por otra parte, está considerado generalmente como de transmisión sexual. Una población estimada en 40 millones de la población mundial tiene herpes genital, lo cual hace del mismo una infección viral crónica. Aproximadamente 500.000 personas sufren nuevos herpes sintomáticos cada año y existen aún más personas sin síntomas. Se ha estimado que aproximadamente el 20% de la población mundial padece herpes genital y 90% padece herpes oral (herpes labial).

40

45

Hasta la fecha, no existe vacuna alguna para prevenir la infección de herpes, ni forma alguna de eliminar el virus del cuerpo. El hecho de que el virus del herpes se refugia en el sistema nervioso hace que sea extremadamente difícil eliminarlo completamente.

50

Los tratamientos previos para las infecciones por virus de herpes han incluido la aplicación tópica de 5% en peso de aciclovir (Zovirax®), administración oral de valaciclovir HCl (Valtrex®) y tratamientos láser tales como Lectroject®. Cada uno de estos tratamientos es costoso para el paciente y la eficacia es muy lenta y a menudo dolorosa. Efectos secundarios tales como dolor de cabeza y náusea no son infrecuentes cuando se utilizan aplicaciones repetidas de aciclovir, mientras que el método del láser Lectroject® de tratamiento del herpes aumenta la posibilidad de formación de escaras.

55

US 2004/191330 describe un régimen de tratamiento de la piel que comprende 6 productos distintos que incluyen una loción hidratante, un tonificador-astringente, una crema oftálmica, un suero facial que contiene alfa-hidroxi- y beta-hidroxi-ácidos, una crema de día que contiene un agente de protección solar, y una crema de noche que contiene cera Spent-Grain proteína glicina de soja (semilla de soja). El régimen incluye un proceso matinal de 5 pasos que comprende lavado de la cara con la loción hidratante, aplicación del tonificador-astringente, aplicación de

60

la crema oftálmica al área facial de los ojos, aplicación del suero facial a la cara, y aplicación de la crema de día. El régimen incluye adicionalmente un proceso de 5 pasos por la tarde antes de acostarse, que comprende lavado de la cara con la loción hidratante, aplicación del tonificador-astringente, aplicación de la crema oftálmica al área facial de los ojos, aplicación del suero facial, y aplicación de la crema de noche. US 2004/191330 da a conocer el gluconato de cobre en una concentración de 0,01% en una crema oftálmica correctora. US 2004/191330 no aborda el tratamiento de las lesiones en la piel y las membranas mucosas asociadas con el virus.

5

De acuerdo con lo anterior, persiste una necesidad de un tratamiento eficaz de las lesiones en la piel, y en particular, las lesiones en la piel asociadas con infecciones virales tales como herpes. La mayoría de las medicaciones del herpes actúan para "suprimir" el virus en el interior del cuerpo a fin de reducir los brotes. En contraste, los autores de la presente invención han desarrollado una composición que actúa eliminando sustancialmente el virus por contacto directo en el sitio del brote, lo cual acelera el tiempo de recuperación de los brotes virales y reduce los inconvenientes y molestias de la condición.

10

15 Sumario de la Invención

La presente descripción proporciona generalmente preparaciones tópicas y métodos para el tratamiento de las lesiones en la piel y las membranas mucosas asociadas con infecciones microbianas tales como el herpes simple.

20

En un primer aspecto, la presente descripción proporciona una composición para tratamiento tópico de las lesiones en la piel y las membranas mucosas que comprende una combinación sinérgica de:

un compuesto de cobre en una concentración de 5 a 9% (p/p); y
extracto de hypericum perforatum en una concentración de 0,05 a 0,15% (p/p).

25

La composición puede comprender adicionalmente un protector de la piel.

La composición puede comprender además un conservante. Preferiblemente, el conservante es Germall Plus (diazolidinil-urea y butilcarbamato de yodopropinilo, de ISP Sutton Laboratories).

30

Preferiblemente, la composición comprende:

- (a) 5-9% (p/p) de compuesto de cobre;
- (b) 0,05 a 0,15% (v/v) de extracto de hypericum perforatum;
- (c) 1 a 5% (p/p) de un protector de la piel;
- (d) opcionalmente 0,1 a 0,3% (p/p) de conservante; y

35

(e) el resto, de agua.

Preferiblemente, el compuesto de cobre se encuentra en la forma de sulfato de cobre, cloruro de cobre o salicilato de cobre. Más preferiblemente, el compuesto de cobre se encuentra en la forma de sulfato de cobre, y más preferiblemente aún sulfato de cobre pentahidratado.

40

Preferiblemente, el compuesto de cobre se proporciona como sulfato de cobre al 5-9% (p/p), más preferiblemente como sulfato de cobre pentahidratado.

45

Típicamente, el compuesto de cobre proporciona iones cobre en una concentración de 1-5% (p/p).

Preferiblemente, el sulfato de cobre se encuentra en una concentración de 5% en peso. Más preferiblemente, el sulfato de cobre pentahidratado se encuentra en una concentración de 7,8% en peso.

50

Hypericum perforatum es un extracto de planta (extracto de flores) y puede obtenerse o prepararse por medio de extracción con disolvente (etanol). Preferiblemente, el hypericum perforatum se encuentra en una concentración de 0,1% en volumen.

55

La composición puede comprender adicionalmente aloe vera. Aloe vera se obtiene de la planta Aloe Barbadensis que es una planta de tipo cactus perteneciente a la familia Liliáceas y puede obtenerse o prepararse por medio de extracción con disolvente (etanol). Preferiblemente, el aloe vera se encuentra en una concentración de 1,0% en peso.

60

En una realización, la composición puede comprender adicionalmente ascorbato de sodio. Preferiblemente, el ascorbato de sodio se encuentra en una concentración de 3-10% (p/p). En otra realización, la composición puede comprender adicionalmente peróxido de hidrógeno. Preferiblemente, el peróxido de hidrógeno se encuentra en una concentración de 3-10% (p/p).

ES 2 396 719 T3

Preferiblemente, el protector de la piel se selecciona del grupo constituido por glicerina o sorbitol. Más preferiblemente, el protector de la piel es glicerina. El protector de la piel se utiliza preferiblemente en una concentración de 5,0% en peso.

5 Preferiblemente, el agua se encuentra en una concentración de 60% a 85% en peso.

Preferiblemente, la composición se encuentra en una forma seleccionada de crema, loción, emoliente, gel, o emulsión.

10 En un segundo aspecto, la presente descripción proporciona un método de tratamiento o prevención de lesiones en la piel que comprende aplicar a la lesión una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición según el primer aspecto de la presente exposición.

15 En un tercer aspecto, la presente exposición proporciona el uso de una composición según el primer aspecto de la presente exposición para la fabricación de un medicamento para el tratamiento o la prevención de lesiones asociadas a virus en la piel o las membranas mucosas.

Preferiblemente, la composición se aplica una sola vez por cada infección viral.

20 Preferiblemente, la composición se aplica a una lesión visible y madura.

En una forma preferida, las lesiones están localizadas en o alrededor del área de la boca.

25 En otra forma preferida, las lesiones están localizadas en o alrededor de la región genital de un individuo.

Preferiblemente, las lesiones están asociadas con una infección en la piel. Más preferiblemente, la infección en la piel puede estar asociada con una infección bacteriana, fúngica o viral.

30 Preferiblemente, las lesiones están asociadas con una infección viral. Más preferiblemente, la infección viral se selecciona de virus Herpes Simple, virus Herpes Zoster, Poliovirus, virus asociados a Zona, Virus Zoster de la varicela, virus asociados a la Viruela de los Pollos, o Virus de la Inmunodeficiencia Humana. Preferiblemente, el virus es el Virus del Herpes Simple.

35 Preferiblemente, las lesiones están asociadas con una infección fúngica. Más preferiblemente, la infección fúngica es tiña.

40 Los portadores, excipientes y/o diluyentes utilizados deberían ser aceptables para aplicaciones humanas o veterinarias. Tales portadores, excipientes y/o diluyentes son bien conocidos por los expertos en la técnica. Los portadores y/o diluyentes adecuados para uso incluyen cualquiera y la totalidad de disolventes, medios de dispersión, soluciones acuosas, recubrimientos, agentes antibacterianos y antifúngicos, agentes isotónicos y retardantes de la absorción, y análogos. Excepto en lo que respecta a que cualquier medio o agente convencional sea incompatible con el ingrediente activo, se contempla el uso del mismo en la composición. Ingredientes activos suplementarios pueden incorporarse también en las composiciones.

45 En un cuarto aspecto, la presente exposición proporciona un proceso para producir una composición para el tratamiento de lesiones asociadas a virus en la piel y las membranas mucosas, comprendiendo el proceso:

formar una solución de cobre a partir de un compuesto de cobre;

opcionalmente, añadir glicerina a la solución de cobre;

añadir hypericum perforatum a la solución de cobre;

50 llevar la solución en una concentración deseada utilizando agua;

en donde el compuesto de cobre se encuentra en una concentración de 5 a 9% (p/p) y en donde el hypericum perforatum se encuentra en una concentración de 0,05 a 0,15% (p/p);

opcionalmente, añadir un conservante; y opcionalmente

55 filtrar para eliminar cualquier sedimento.

60 A lo largo de esta memoria descriptiva, a no ser que el contexto exija otra cosa, se entenderá que el término "comprenden", o variaciones tales como "comprende", o "que comprende", implican la inclusión de un elemento, entidad o paso indicado, o grupo de elementos, entidades o pasos, pero sin exclusión de cualquier otro elemento, entidad o paso, o grupo de elementos, unidades o pasos.

Cualquier exposición de documentos, actas, materiales, dispositivos, artículos o análogos que se ha incluido en la presente memoria descriptiva tiene únicamente la finalidad de proporcionar un contexto para la presente invención.

Ello no debe considerarse como admisión de que cualquiera o la totalidad de estas materias formen parte de la base de la técnica anterior o sean conocimiento general común en el campo relevante para la presente invención tal como existía el mismo en Australia antes de la fecha de prioridad de la invención que se da a conocer en esta solicitud.

- 5 Con objeto de que la presente invención pueda comprenderse más claramente, se describirán formas preferidas con referencia a los ejemplos que siguen.

Modo(s) para Realización de la Invención

10 Las medicaciones tópicas anteriores han utilizado concentraciones elevadas de sulfato de cobre, algunas tan altas como 10% en peso. Se ha encontrado que las concentraciones elevadas de cobre causan envenenamiento de la sangre, que puede ser potencialmente fatal. En contraste, los autores de la presente invención han demostrado sorprendentemente que un compuesto de cobre utilizado en una concentración de 5-9% en combinación con 0,05 a 15 0,15% en peso de hypericum perforatum proporciona un efecto antiviral sinérgico en el tratamiento de las lesiones en la piel. El uso de una menor concentración de cobre da como resultado que la composición sea segura, proporcionando una dosis eficaz para utilización tópica, incluso en heridas abiertas. Los usos de la técnica anterior indican que es necesario utilizar concentraciones elevadas de sulfato de cobre para proporcionar una actividad anti-viral adecuada.

20 Los autores de la presente invención han encontrado que la combinación de compuesto de cobre y extracto de hypericum perforatum según la presente invención es significativamente más eficaz y tiene efecto antimicrobiano a menores concentraciones que el uso del compuesto de cobre o extracto de hypericum perforatum solo.

25 Se ha encontrado ahora, y constituye el objeto de la presente exposición, que una composición que comprende una combinación sinérgica de cobre, preferiblemente en la forma de sulfato de cobre pentahidratado y un agente herbal antiviral tal como hypericum perforatum es eficaz para reducir espectacularmente el tiempo de curación de virus tales como las lesiones de herpes, deteniendo la progresión normal del brote viral desde la etapa en la cual se produjo el brote inicial, y también para reducir las recurrencias ulteriores del virus.

30 La composición de la presente invención es una solución basada en cobre con cobre como el metal traza activo en una base herbal acuosa.

35 La presente exposición se refiere al uso de composiciones químicamente complementadas para el tratamiento de lesiones asociadas con virus en la piel y las membranas mucosas. Los autores de la presente invención han encontrado que una combinación de cobre, preferiblemente en la forma de sulfato de cobre y el agente antiviral herbal extracto de hypericum perforatum, proporciona un efecto antiviral sinérgico en el tratamiento de lesiones en la piel. En este aspecto, se proporcionan una composición y un método de tratamiento de lesiones mucosas asociadas con virus en la piel y/o las membranas. Dicho método comprende la administración al paciente de una cantidad eficaz de una composición que comprende preferiblemente sulfato de cobre e hypericum perforatum.

40 Si bien no se pretende que la presente invención deba restringirse en modo alguno por una explicación teórica del modo de acción del cobre y el hypericum perforatum según la invención, se cree actualmente que estos ingredientes activos pueden ejercer su efecto antiviral y curativo porque la composición es ligeramente ácida, lo cual da como resultado que la misma sea corrosiva para el virus. Adicionalmente, el proceso de producción de la composición da 45 como resultado que la composición posee a la vez un grupo ácido y una molécula de azufre que favorece la penetración de la composición a través de la cápsula protectora del virus del herpes y permite el contacto directo y a la destrucción subsiguiente del virus.

50 Las composiciones de la presente exposición son las reconocidas en las técnicas farmacéuticas como adecuadas para aplicación tópica e incluyen, sin limitación propuesta alguna, cremas, lociones, emulsiones líquidas, geles, soluciones acuosas y análogas. Las presentes composiciones incluyen preferiblemente sulfato de cobre pentahidratado en proporción de 5 a 9, preferiblemente 7,8% en peso de ion cobre desde 1 a 5% (equivalente a 3 hasta 7% de sulfato de cobre), preferiblemente 5% en peso, glicerina en proporción de 5% en peso y extracto de 55 hypericum perforatum en proporción de 0,05 a 0,15%, preferiblemente 0,1% en peso. La selección cuidadosa de los componentes de la presente composición ha proporcionado un efecto antiviral óptimo que ha producido resultados inesperadamente mejorados. Además del efecto terapéutico mejorado, la presente composición es ventajosa también en el sentido de que es segura y no causa efecto secundario conocido alguno, al contrario que muchas preparaciones de la técnica anterior basadas en cobre. La composición puede utilizarse también con seguridad para propósitos veterinarios.

60 El protector de la piel forma una barrera sobre la superficie de la piel para proteger contra la irritación debida a toque, frotamiento, etc. El protector de la piel proporciona también una barrera protectora sobre la lesión, evitando la

pérdida del ingrediente activo por la acción de la saliva. En una realización preferida, el protector de la piel se encuentra en la forma de glicerina.

5 Además de los ingredientes que anteceden, la composición de la presente exposición puede contener otros ingredientes tales como los que son reconocidos por los expertos en la industria farmacéutica que están presentes típicamente en tales formulaciones. Éstos incluyen, sin limitación, uno o más conservantes, reguladores osmóticos, espesantes, saborizantes, perfumes, emolientes, humectantes, colorantes, pigmentos y análogos. Debería estar claro para el destinatario experto que la formulación de la composición de la presente exposición se producirá utilizando algunos o la totalidad de estos ingredientes, dependiendo del área de aplicación y el uso propuesto. Por ejemplo, para una preparación destinada a aplicación en o alrededor de la boca, puede ser necesario añadir 10 saborizantes para enmascarar el sabor de los ingredientes esenciales.

Aunque los resultados óptimos a largo plazo se consiguen por aplicación de la composición a una lesión visible y madura, algunos pacientes han consignado un éxito considerable en la prevención de los brotes por aplicación de la 15 composición en las etapas precoces. Esto puede incluir la aplicación de la composición tópicamente al área afectada como el primer signo de síntomas tales como prurito, picazón, enrojecimiento o inflamación.

EJEMPLOS

20 Ejemplo 1

Se preparó una solución acuosa a partir de la fórmula 1 dada a continuación.

Fórmula 1

Componentes	Cantidad Típica
Pureza como sulfato de cobre pentahidratado	7,80% p/p max
Pureza equivalente de sulfato de cobre anhidro	5,0% p/p max
Glicerina (Glicerol)	5,0% p/p max
Hypericum perforatum	0,1% v/v max
Germall Plus (conservante)	0,3% v/v max
Agua purificada	El resto

Fórmula 2

Componentes	Cantidad Típica
Pureza como sulfato de cobre	9% p/p max
Glicerina (Glicerol)	5% p/p max
Hypericum perforatum	0,15% v/v max
Germall Plus (conservante)	0,3% v/v max
Agua purificada	El resto

Fórmula 3

Componentes	Cantidad Típica
Pureza como sulfato de cobre	5% p/p max
Glicerina (Glicerol)	1% p/p max
Hypericum perforatum	0,05% v/v max
Germall Plus (conservante)	0,1% v/v max
Agua Purificada	El resto

Continuación

Fórmula 4

Componentes	Cantidad Típica
-------------	-----------------

Pureza como cloruro de cobre	9% p/p max
Glicerina (Glicerol)	3,0% p/p max
Hypericum perforatum	0,2% v/v max
Germall Plus (conservante)	0,2% v/v max
Agua Purificada	El resto

Fórmula 5

Componentes	Cantidad Típica
-------------	-----------------

Pureza como sulfato de cobre	9% p/p max
Glicerina (Glicerol)	3,0% p/p max
Hypericum perforatum	0,2% v/v max
Germall Plus (conservante)	0,2% v/v max
Agua Purificada	El resto

Fórmula 6

Componentes	Cantidad Típica
-------------	-----------------

Pureza como salicilato de cobre	9% p/p max
Glicerina (Glicerol)	3,0% p/p max
Hypericum perforatum	0,2% v/v max
Germall Plus (conservante)	0,2% v/v max
Agua Purificada	El resto

- 5 La solución se preparó por llenado de una vasija adecuada con aproximadamente 60% de agua destilada. Se añadió el compuesto de cobre al agua con agitación continua. La mezcla de la solución continuó durante 10 minutos o hasta que se hubo disuelto totalmente el cobre. Se añadió glicerina a la solución y se mezcló durante unos cuantos minutos. Se añadió gradualmente hypericum perforatum a la solución con mezcla continua. La solución se llevó luego hasta el peso final por la adición lenta de la cantidad requerida de agua con mezcla continua durante aproximadamente 10 minutos. Se añadió a la solución el conservante Germall Plus y se dejó luego la solución en reposo durante 12 a 15 horas para estabilizarla. La solución se filtró finalmente para eliminar el sedimento y se envasó.

Ejemplo 2

- 15 Tratamiento de Pacientes de Herpes Simple con la Composición

La solución preparada del Ejemplo 1 se testó respecto a su eficacia contra el virus del herpes. Con objeto de determinar la eficacia de la composición en la reducción del tiempo de curación del brote de herpes y/o la reducción de la recurrencia de los brotes, se observaron 51 pacientes.

- 20 De los 51 pacientes tratados con la composición, 34 sufrían lesiones en la boca asociadas con el virus del Herpes Simple 1, y 19 sufrían lesiones genitales asociadas con el virus del Herpes Simple 2 (2 pacientes sufrían a la vez lesiones bucales y genitales). Después de la aplicación tópica de la composición al área de la lesión asociada al virus, 38 de los 51 pacientes consignaron una reducción espectacular en el tiempo de curación de la lesión (ocurriendo la formación de una pequeña costra dentro de las 24 horas) y 47 de los 51 pacientes consignaron una recurrencia reducida de los brotes virales. Todos los pacientes consignaron una reducción sustancial del dolor y la incomodidad asociados con las lesiones subsiguientes a la aplicación de la composición.

Ejemplo 3

- 30 Estudio Prospectivo Comparativo para Evaluar la Seguridad, Tolerabilidad y Eficacia de la Composición en Pacientes que Sufrían Infección de Herpes Simple (HSV1 y HSV2).

- 5 La prueba incluyó 150 pacientes de Herpes Simple (HSV1 & HSV2) que sufrían lesiones activas en los genitales externos y la piel, entre las edades de 18 y 55 años. Los individuos se distribuyeron aleatoriamente en dos grupos (A y B). A los individuos del grupo A se les aplicó tópicamente una composición como se define en el Ejemplo 1, transfiriendo una sola vez en la clínica 2-4 gotas (dependiendo del área afectada) a una torunda de algodón húmeda (suficiente para saturarla) a la parte afectada.
- 10 A los individuos del grupo B se les aplicaron tópicamente 0,5-1,5 gramos del artículo de comparación (crema de Acyclovir al 5%) dos veces al día (una vez por la mañana y otra por la noche) para cubrir el área afectada durante 7 días.
- 15 Los pacientes del Grupo A se presentaron para evaluaciones de eficacia y seguridad el día 2, el día 3, el día 8 y el día 14. Los pacientes del Grupo B se presentaron el día 3 y el día 8 para evaluación de eficacia y el día 14 para seguimiento. Los pacientes consignaron también su evaluación de los síntomas en un diario del paciente desde el día 1 al día 14.
- 20 La seguridad se evaluó por informes de eventos adversos a lo largo del estudio. Se obtuvieron hematología y resultados de laboratorio de química clínica, análisis de orina, y examen físico de los sistemas básicos en la visita de selección inicial y el día 14 (final del estudio). El tratamiento se inició el día 1, antes de los resultados de las investigaciones de laboratorio. Los pacientes se retiraron inmediatamente del estudio si los resultados mostraban valores anormales en los informes de investigación del laboratorio.
- 25 Las evaluaciones de eficacia en el punto final se completarán para determinar el tiempo hasta la formación de $\geq 50\%$ de costra o pequeña costra o hasta la curación de la úlcera en el transcurso de 48 horas. Las evaluaciones cutáneas incluyen desaparición del eritema, formación de costra/costra pequeña en úlceras, desaparición del dolor y desaparición de la sensación de prurito y ardor.
- 30 Se realizarán evaluaciones de eficacia cutánea en cada visita del Día 2, el Día 3 y el Día 8 en el Grupo A, mientras que en el Grupo B se realizaron el Día 3 y el Día 8 o hasta que se observó una formación de costra del 100%.
- 35 La tolerabilidad cutánea local se valorará con evaluaciones de eritema, induración y sensación de picor el Día 1, el Día 2, el Día 3 y el Día 8 en el Grupo A, y el Día 3 y el Día 8 en el Grupo B o hasta que se observa 100% de formación de costra.
- Los estudios de casos que anteceden demostraron la eficacia mejorada de la composición según la presente invención en el tratamiento de las lesiones en la piel y las membranas mucosas causadas por infecciones de herpes.

REIVINDICACIONES

1. Una composición para uso en tratamiento tópico de lesiones asociadas con virus en la piel y las membranas mucosas, que comprende:
- 5 un compuesto de cobre en una concentración de 5 a 9% (p/p); y
extracto de hypericum perforatum en una concentración de 0,05 a 0,15% (p/p).
2. La composición según la reivindicación 1 que comprende adicionalmente un protector de la piel.
- 10 3. La composición según la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en la cual el compuesto de cobre es sulfato de cobre, cloruro de cobre o salicilato de cobre, siendo preferiblemente el compuesto de cobre sulfato de cobre, más preferiblemente sulfato de cobre pentahidratado anhidro.
- 15 4. La composición según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, que comprende adicionalmente un conservante, preferiblemente en una concentración de 0,1 a 0,3% (p/p), siendo preferiblemente el conservante Germall Plus.
- 20 5. La composición según una cualquiera de las reivindicaciones 2 a 4, en la cual el protector de la piel se encuentra en una concentración de 1 a 5% (p/p), siendo preferiblemente el protector de la piel glicerina.
6. La composición según una cualquiera de las reivindicaciones 3 a 5, en donde el sulfato de cobre se proporciona en una concentración de 7,8% (p/p).
- 25 7. La composición según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en la cual el compuesto de cobre proporciona una concentración de ion cobre de 1-5% (p/p).
8. La composición según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, que comprende adicionalmente aloe vera en una concentración de 1,0% (p/p).
- 30 9. La composición según la reivindicación 8, que comprende adicionalmente ascorbato de sodio en una concentración de 3-10% (p/p) o peróxido de hidrógeno en una concentración de 3-10% (p/p).
10. La composición según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 en la forma de una crema, loción, emoliente, gel o emulsión.
- 35 11. Uso de una composición según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 en la fabricación de un medicamento para el tratamiento o la prevención de lesiones asociadas con virus en la piel o las membranas mucosas.
- 40 12. Un proceso de producción de la composición según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 para uso en el tratamiento de lesiones asociadas con virus en la piel y las membranas mucosas, comprendiendo el proceso:
- 45 formar una solución de cobre a partir de un compuesto de cobre;
añadir glicerina a la solución de cobre;
añadir hypericum perforatum a la solución de cobre;
llevar la solución en una concentración deseada utilizando agua; en donde el compuesto de cobre se encuentra en una concentración de 5 a 9% (p/p) y en donde el hypericum perforatum se encuentra en una concentración de 0,05 a 0,15% (p/p);
opcionalmente, añadir un conservante; y
50 opcionalmente, filtrar para eliminar cualquier sedimento.