

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 531 407**

51 Int. Cl.:

A61K 8/27 (2006.01)
A61K 8/37 (2006.01)
A61K 9/06 (2006.01)
A61K 31/25 (2006.01)
A61K 33/30 (2006.01)
A61Q 19/00 (2006.01)
A61K 8/92 (2006.01)
A61K 8/96 (2006.01)
A61P 31/22 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **20.12.2010 E 10195981 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **26.11.2014 EP 2343038**

54 Título: **Composiciones dermatológicas que contienen una asociación de lípidos peroxidados y zinc y sus utilizaciones particularmente en el tratamiento del herpes**

30 Prioridad:

24.12.2009 FR 0959604

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
13.03.2015

73 Titular/es:

**LABORATOIRES CARILENE (50.0%)
7, rue du Chant des Oiseaux
78360 Montesson, FR y
DESJONQUERES, STÉPHANE (50.0%)**

72 Inventor/es:

DESJONQUERES, STÉPHANE

74 Agente/Representante:

GARCÍA-CABRERIZO Y DEL SANTO, Pedro

ES 2 531 407 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 dermatológicas que contienen una asociación de lípidos peroxidados y zinc y sus utilidades particularmente en el tratamiento del herpes.

5 La presente invención se refiere a nuevas composiciones dermatológicas que contienen una asociación de lípidos peroxidados y zinc y sus utilidades, particularmente en el tratamiento del herpes.

ESTADO DE LA TÉCNICA

10 El herpes es una afección muy frecuente cuyas manifestaciones se resumen habitualmente en signos cutáneo-mucosos con su secuencia particular: primoinfección, latencia, recurrencias múltiples. Las lesiones de herpes son resolutivas espontáneamente pero se caracterizan por un perjuicio estético y signos funcionales que generan incomodidad. El responsable es el virus VHS (Virus del Herpes Simple). Es un virus de ADN de 150 a 2000 nm. Pueden distinguirse dos tipos antigénicos: el VHS1 que infecta más bien a la parte superior del cuerpo (el principal responsable del herpes labial) y el VHS2 responsable del herpes de la región genital.

15 El herpes genital es una enfermedad de transmisión sexual frecuente. Ésta afectaría a 2 millones de personas en Francia. Sus síntomas son dolorosos y recurrentes y pueden alterar la vida sexual de los pacientes. La primoinfección por virus del Herpes Simple comienza de 7 a 21 días después del contacto sexual infeccioso. Muy espectacular, se manifiesta:

- En el hombre por una balanopostitis con uretritis;
- En la mujer por una vulvovaginitis aguda febril con meatitis o cervicitis (afección del meato urinario o el cuello del útero).

20 El herpes genital es generalmente debido al virus del Herpes Simple de tipo 2 (VHS2), pero el VHS 1 (implicado en el herpes labial) también puede ser su causa. También existen numerosas formas asintomáticas de herpes genital (la mitad de los pacientes infectados no presentan ningún signo).

25 La crisis de herpes sigue varias etapas: en el lugar de la erupción cutánea, el paciente siente picazón y ardores fugaces; de 24 a 48 horas más tarde, aparecen pequeñas vesículas, agrupadas en racimos en las regiones afectadas. Pueden estar presentes signos generales (fiebre, malestar). Varios días después, las vesículas estallan para dejar paso a pequeñas erosiones supurantes dolorosas; a continuación aparecen costras que indican el fin de la crisis que habrá durado de 4 a 8 días.

30 Las mucosas afectadas en la mujer son la vulva, la región anal y la entrada de la vagina; en el hombre, el glande, la vaina, el surco balanoprepucial y la región anal. La lesión herpética es dolorosa, no descansa sobre una base endurecida y está acompañada por adenopatías. Es contagiosa durante 2 semanas.

35 Después de una primera crisis de herpes genital, del 50 al 70% de los pacientes no sufrirán más manifestaciones herpéticas. Los demás presentarán recidivas frecuentes cuando se den factores desencadenantes: estrés, menstruaciones, gripe, corticoterapia... En el momento de la crisis, el virus que permaneció latente en los ganglios linfáticos vuelve a la piel siguiendo los nervios y provoca las lesiones. Las recidivas se presentan en forma de vesículas en el pene, la vulva, el cuello del útero, pero algunas veces también en las nalgas o las piernas. Son anunciadas por un dolor local que el paciente aprende a reconocer. Cuanto más grave ha sido la infección primaria, mayor tendencia tienen los pacientes a presentar recidivas. A largo plazo, las recidivas tienden a volverse menos frecuentes.

40 Existen tratamientos que tratan la crisis pero que no permiten suprimir el virus, que permanece en estado latente en los ganglios linfáticos entre los brotes. Estos tratamientos se basan principalmente en la utilización de sustancias antivirales por vía local (cremas o geles) u oral (comprimidos o soluciones bebibles).

45 El objetivo del tratamiento del brote de herpes tanto labial como genital es la disminución de los signos funcionales, del tiempo de curación y, durante este periodo, de la contagiosidad. Los tratamientos antivirales locales utilizados generalmente (cremas a base de aciclovir al 5%, tales como ZOVIRAX®) pueden acelerar la curación pero no actúan sobre los signos funcionales que pueden ser muy incapacitantes.

50 Se ha descrito en la anterior solicitud del Solicitante FR 2.591.109 una composición medicamentosa a base de aceites naturales de origen vegetal hiperoxigenados que comprenden triglicéridos peroxidados o de forma abreviada TGO, para el tratamiento del herpes. Este aceite se selecciona, por ejemplo, entre aceite de cacahuete, aceite de almendra dulce y aceite de cártamo, véase particularmente las reivindicaciones 1 y 2. Sin embargo, esta composición ha sido considerada posteriormente no significativamente eficaz para el tratamiento del herpes.

El zinc y cierto número de sus compuestos, tales como óxido de zinc y también acetato, carbonato, sulfato, fosfato, cloruro, diestearato, gluconato, son bien conocidos por sus propiedades antisépticas o antifúngicas y por sus acciones contra la picazón.

De este modo, pomadas o lociones con óxido de zinc han sido, durante mucho tiempo, utilizadas contra la picazón o para tratar por ejemplo el eritema del pañal de los bebés. El óxido de zinc también es conocido por sus propiedades ligeramente antifúngicas y se opone, por consiguiente, al desarrollo de micosis.

5 También es conocido que el óxido de zinc presenta una amplia gama de utilizaciones de las cuales algunas en el ámbito de la cosmética, particularmente por sus propiedades como protector solar.

Se conocen cierto número de ungüentos o de lociones que contienen óxido de zinc, previniendo la presencia de este óxido de zinc en particular irritaciones de la piel y ayudando a restablecer un buen estado de la piel.

10 Se conocen también composiciones reparadoras de la piel que presentan, además, propiedades antibacterianas y que contienen óxido de zinc, pudiendo ser estas composiciones utilizadas muy ampliamente, particularmente en los niños afectados por eccema o por costra láctea.

El documento US 6.886.392 realiza una reacción química de un aceite insaturado con un compuesto de zinc a una temperatura comprendida entre 260 y 280°C durante de aproximadamente 15 minutos a 2 horas para realizar una reacción exotérmica que conduce a un nuevo producto químico constituido por un derivado de zinc con el aceite.

15 En el caso de la presente invención descrito a continuación, no se realiza ninguna reacción química, sino una simple mezcla física de los dos componentes.

Por otro lado, D1 se refiere a la utilización de este compuesto de zinc específicamente para el tratamiento de hipertrofia de próstata, lo cual no tiene nada que ver con el tratamiento del herpes, incluso aunque este documento cite el empleo tópico como crema o loción para tratar dermatosis o como agente antienvjecimiento.

20 Por otro lado, el documento JP de SEKISUI DATABASE WPI abreviado XP002587043 cita una solicitud japonesa de Sekisui JP-62/153215 que se refiere esencialmente a una cataplasma para utilización externa cuya parte de base de la cataplasma tiene una composición específica (véase las reivindicaciones 1 a 7).

La reivindicación 7 de SEKISUI prevé que la base de soporte presente una capa adhesiva que contiene un medicamento en una cara de ésta.

25 Este medicamento puede estar presente en la cataplasma (página 8, a partir del segundo párrafo) y, en la composición de la cataplasma, puede utilizarse aceite de soja epoxidado (10 partes en peso), estearato de zinc (0,05 partes en peso) entre los diferentes ingredientes (véase el ejemplo 1, página 9, líneas 6 y 7 de este ejemplo).

El ejemplo comparativo contiene la misma composición si éste no es la ausencia de zeolita A.

De este modo, las propiedades se atribuyen a la presencia o a la ausencia de zeolitas.

30 El ejemplo 2, por su parte, no prevé la presencia de estearato de zinc. La prueba realizada atañe únicamente al cambio de color del medicamento, es decir su estabilidad.

Por otro lado, secundariamente, este documento cita la proporción de estearato de zinc al 0,05% en peso mientras que, de acuerdo con la invención descrita a continuación, está previsto que el zinc esté comprendido entre el 0,1 y el 25% en peso de la composición.

35 El documento WO 2009/064.193 de Carratelli se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden aceites peroxidados y colesterol y su utilización en el ámbito médico para el tratamiento de tumores, de enfermedades víricas, de úlceras y de dermatitis (véase el título y el primer párrafo de la página 1).

El ejemplo 2, página 5 se refiere, como tratamiento de enfermedad vírica, al tratamiento del herpes simple particularmente en las nalgas.

La actividad se atribuye a la combinación del aceite peroxidado con colesterol.

40 Curiosamente, el ejemplo 4 también se refiere al tratamiento de las úlceras o hemorroides.

Por otro lado, la proporción de colesterol es del 10% (página 4, líneas 21).

El documento KNEIST Arzneimittel-Forschung./Drug Res. 45 (I), Nr 5 (1995, páginas 624-626) presenta el resultado de ensayos clínicos doble ciego con el empleo de sulfato de zinc aplicado por vía tópica en forma de un gel de 1 g que contiene 10 mg de sulfato de zinc para el tratamiento del herpes, frente a placebo.

45 Este documento concluye en la eficacia significativa de la forma de gel del sulfato de zinc para luchar contra el herpes labial recidivante.

El documento EP 0 225 831 Desjonqueres es una invención anterior del Solicitante que describe una composición medicamentosa que se utilizará para el tratamiento del herpes y que constituye la composición de comparación de la

descripción de la presente invención a continuación.

Finalmente, el documento CA 2514381 se refiere a una preparación tópica mejorada para destruir las células infectadas por el herpes simple.

5 Esta patente utiliza una emulsión estable que comprende la combinación del 30% en volumen a aproximadamente el 50% en volumen de éter de origen vegetal en un aceite vegetal, desprovista de ácidos grasos libres y esencialmente desprovista de agua, de jabones y de estabilizantes, así como de dimetilsulfóxido en una proporción del 10% en volumen a aproximadamente el 20% en volumen; así como del 2% al 8% en volumen de peróxido sódico y aproximadamente del 2% al 8% en volumen de un detergente que facilita la destrucción de la materia grasa para desbloquear las células del virus para permitir al éter matar las células.

10 Este documento, que data de 2005, va en una dirección completamente opuesta a la invención descrita a continuación.

OBJETIVOS DE LA INVENCION

15 Un objetivo principal de la invención es resolver el problema técnico que consiste en la provisión de una nueva composición utilizable por aplicación local como medicamento de tratamiento del herpes de manera más eficaz que las composiciones tópicas conocidas anteriormente.

Otro objetivo principal de la invención es resolver el problema técnico que consiste en la provisión de una nueva composición capaz de realizar el tratamiento del herpes más eficaz no solamente frente a un placebo sino, sobre todo, frente a un control positivo tal como el agente antiviral aciclovir (Zovirax[®]) mundialmente conocido o como los lípidos peroxidados utilizados en solitario.

20 Otro objetivo principal de la invención es resolver el problema técnico que consiste en la provisión de una nueva composición capaz de tratar a la vez el herpes labial y el herpes genital.

Otro objetivo principal de la presente invención es resolver el problema técnico que consiste en la provisión de una nueva composición capaz de tratar rápida y eficazmente el dolor asociado al herpes labial o genital.

25 La presente invención también tiene como objetivo principal resolver el problema técnico que consiste en la provisión de una nueva composición capaz no solamente de tratar el dolor sino también los criterios secundarios del dolor que comprenden quemazón, picores, prurito o picazón, el eritema o incluso los signos clínicos que acompañan al episodio herpético, principalmente edema, ulceración, erosión, pápulas, vesículas, costras.

30 De manera más general, la presente invención tiene como objetivo principal proporcionar una nueva formulación farmacéutica para ayudar a la cicatrización o la regeneración de la piel o de las mucosas, y/o la renovación de las células de la dermis y ayudar, de este modo, a la reconstitución de una epidermis lesionada y/o actuar como agente analgésico sobre la piel o las mucosas. La invención también tiene como objetivo permitir un tratamiento de la piel para indicaciones de la misma naturaleza que el herpes y que comprenden prurito, quemaduras particularmente post-tratamiento de radioterapia, quemaduras por UV, en particular inducidas por exposición al sol, picazón y las irritaciones por rascado.

35 La invención tiene finalmente como objetivo principal resolver el conjunto de estos problemas técnicos según una nueva formulación sencilla, segura y fiable, estable, que tiene una eficacia repetitiva, utilizable a escala industrial y médica.

RESUMEN DE LA INVENCION

40 Los ensayos realizados por el inventor, en un primer momento en el caso del herpes, permitieron poner de manifiesto un efecto de sinergia debido a la adición de óxido de zinc como compuesto de zinc compatible con una utilización dermatológica a una composición tópica que comprende lípidos peroxidados o Triésteres de Glicerol Oxidados o también en abreviatura TGO, dando como resultado una actividad significativamente más eficaz contra el Herpes, particularmente con respecto no solamente a un placebo sino sobre todo a un control positivo constituido por el medicamento que comprende aciclovir al 5% (Zovirax[®]) mundialmente conocido o con respecto a los lípidos peroxidados utilizados en solitario.

45 Además, se ha descubierto de manera inesperada que esta asociación de lípidos peroxidados o TGO; y de zinc permitía hacer a la preparación más pastosa y adherente, permitiendo de este modo mejorar en gran medida la adhesión de la película protectora formada por los triésteres de glicerol oxidados, así como la impregnación de los granos, conduciendo a una disminución de la aparición de los signos funcionales y a una aceleración de la reconstrucción física del tejido cutáneo o mucoso lesionado.

50 Por otro lado, la lesión de herpes tanto labial como genital comprende dos componentes principales durante su desarrollo:

- un componente de lesión que pasa por el estadio de pápula, vesícula, incluso ampollas con presencia de eritemas y de costras en la fase final;
- una componente de signos funcionales, dolores, quemazón, que pueden ser muy incapacitantes para los sujetos.

5 Se ha descubierto que el alivio de estos signos funcionales podía obtenerse en el caso del herpes tanto labial como genital, mediante una aplicación, sobre las partes de la piel o de las mucosas afectadas, de composiciones que comprenden la asociación de lípidos peroxidados y de zinc o de compuestos de zinc que son objeto de la presente invención.

10 Por otro lado, otra ventaja de la presencia de óxido de zinc en la composición es que participa en una mejor conservación de la composición, debido a las propiedades antibacterianas bien conocidas del óxido de zinc.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCIÓN

DEFINICIONES

15 HERPES: el herpes es una enfermedad de origen vírico que ataca a la piel o a las mucosas del rostro, en particular de los labios llamado herpes labial, o también a las mucosas genitales llamado herpes genital, y presenta un factor de recurrencia casi sistemático. El factor desencadenante de las crisis de herpes es, a menudo, de origen emocional pero también puede ser de origen psicológico como la menstruación y tener incluso otras causas externas como la exposición al sol, llamado herpes solar, etc. El herpes se caracteriza por la presencia de pústulas dolorosas, abiertas y supurantes, la mayor parte del tiempo acompañadas por un carácter inflamatorio muy marcado.

20 HERPES LABIAL: se entiende en la presente descripción y las reivindicaciones por la expresión "herpes labial", un herpes localizado en el rostro en particular en las mucosas del rostro y particularmente los labios. HERPES GENITAL: se entiende en la descripción y en las reivindicaciones por la expresión "herpes genital", un herpes que se localiza en la piel por debajo del vientre y que puede incluir también las nalgas y las mucosas genitales.

25 Composición dermatológica: se entiende en la descripción y en las reivindicaciones por la expresión "composición dermatológica", una composición que será aplicada por vía tópica sobre la piel, la dermis o las mucosas y que no necesita generalmente autorización de comercialización o AC.

30 Composición farmacéutica: se entiende en la descripción y en las reivindicaciones por la expresión "composición farmacéutica" una composición que está reconocida como medicamento y que es objeto, por lo tanto, de una autorización de comercialización o AC. En el marco de la invención, esta composición farmacéutica es particularmente para ser aplicada por vía tópica sobre la piel, la dermis o las mucosas.

35 Lípidos peroxidados: en el marco de la presente descripción y las reivindicaciones, se entiende por "lípidos peroxidados" cuerpos grasos peroxidados que pertenecen a la familia de los aceites naturales hiperoxigenados. Esta hiperoxigenación se obtiene generalmente por saturación en oxígeno y exposición intensiva y controlada a los ultravioletas para presentar un índice de peroxidación dado. Dicho lípido de origen vegetal se encuentra en los aceites naturales de origen vegetal, cuya descripción se encuentra más adelante.

Zinc: se entiende, en el marco de la presente descripción y de las reivindicaciones, por el término «zinc», un compuesto dermatológicamente compatible constituido por óxido de zinc.

De este modo, la invención se refiere a la vez a composiciones dermatológicas y/o farmacéuticas para aplicación tópica.

40 Debido a esto, según un primer aspecto, la invención se refiere a nuevas composiciones, dermatológicas y/o farmacéuticas, tópicas, que contienen, como agentes activos o constituyentes esenciales, una asociación de lípidos peroxidados y un compuesto de zinc compatible con una utilización dermatológica constituido por óxido de zinc.

45 Por "agentes activos o constituyentes esenciales" en el sentido de la invención, es preciso comprender que los lípidos peroxidados y el óxido de zinc son los agentes activos o constituyentes principales de los agentes activos de la composición. En el marco de una composición en forma de gel oleoso, su porcentaje total en peso es generalmente de al menos el 50%, en particular de al menos el 55%, y aún mejor de al menos el 70%. Por otro lado, en el marco de una composición en forma de una crema, elaborada a partir de una emulsión, en particular de tipo aceite en agua, la fase oleosa de dicha emulsión comprende del 1 al 25% en peso de lípidos peroxidados con respecto a dicha composición.

50 La presencia del lípido peroxidado permitirá la formación sobre la piel o la mucosa a tratar de una película lipídica que actuará como un auténtico apósito al abrigo del cual la regeneración natural del tejido está acelerada y, por consiguiente, la cicatrización facilitada.

El óxido de zinc permitirá, a la vez, mejorar el efecto cicatrizante de la composición y mejorar, además, la adhesión de la película sobre la piel o la mucosa.

Contribuirá además, a una mejor conservación de la composición.

5 Estas composiciones desarrolladas particularmente para el tratamiento de los síntomas del herpes, en particular del herpes labial o genital, también podrán utilizarse en todas las aplicaciones dermatológicas en las que se busca una mejora de la cicatrización o de la reconstitución de una epidermis lesionada o una acción analgésica sobre la piel.

10 Una ventaja más particular de las composiciones de la invención es que, en sus formulaciones actuales preferidas, no inducen ningún efecto farmacológico, metabólico o inmunológico debido a que no contienen compuestos farmacológicos y están constituidas esencialmente por lípidos peroxidados, a saber triésteres de glicerol oxidados; y por óxido de zinc para su efecto de sinergia, mejorar la forma galénica y proteger la composición, siendo los demás constituyentes, esencialmente, aromas o perfumes, conservantes o agentes que ajustarán la viscosidad de la composición para mejorar la aplicación tópica sobre la piel o las mucosas pretendidas.

15 Una ventaja particular de este tipo de composiciones y del modo de acción empleado durante su aplicación (formación de una película lipídica sobre la zona a tratar) es que se muestran particularmente interesantes en una época en la que se buscan más particularmente modos de tratamiento lo menos agresivos posible para el organismo. Estas composiciones permiten, además, cumplir la reglamentación de la Comunidad Europea relativa a los productos sanitarios y de organismos estadounidenses tales como la FDA (*Food and Drug Administration*) relativa a los productos sanitarios (*Medical Devices*) o los productos de tipo «Monografía» (*Monograph Products*).

20 De acuerdo con una realización particular de la invención, los lípidos peroxidados presentan un índice de peroxidación comprendido entre 5 y 600 miliequivalentes por kg de lípidos peroxidados.

De acuerdo con otra realización particular de la invención, el zinc está presente en forma de un compuesto compatible con una aplicación dermatológica, constituido por óxido de zinc, estando dicha composición formulada para una aplicación tópica sobre la piel o las mucosas.

25 De este modo, de acuerdo con una realización particular más de la invención, la invención se refiere a una composición dermatológica y/o farmacéutica tópica en forma de gel, que comprende una asociación, en porcentajes relativos en peso, de:

- lípidos peroxidados o TGO del 50 al 99%
- óxido de zinc del 1,0 al 25%.

30 De este modo, de acuerdo con otra realización particular más de la invención, la invención se refiere a una composición dermatológica y/o farmacéutica tópica en forma de gel que comprende, en porcentajes relativos en peso:

- lípidos peroxidados o TGO del 50 al 95%
- óxido de zinc del 1,0 al 25%
- un agente gelificante que comprende dióxido de silicio del 1 al 10,0%.

35 Un ejemplo de dióxido de silicio es la sílice coloidal, particularmente disponible en el mercado con el nombre de AEROSIL®.

De acuerdo con otra realización particular más de la invención, la invención se refiere a una composición dermatológica y/o farmacéutica tópica en forma de gel que comprende, en porcentajes relativos en peso:

- 40
- lípidos peroxidados del 50 al 95%;
 - óxido de zinc del 1,0 al 25% ;
 - un agente gelificante que comprende dióxido de silicio del 1 al 10,0%;
 - Eventualmente agente conservante del 0,1 al 1,0
 - Eventualmente aromas del 0,5 al 5%

45 De acuerdo con una característica particular, en todas las realizaciones de la invención, el resto hasta el 100% de la composición de la invención estará generalmente constituido por los aceites peroxidados en una formulación de gel, o por agua en una formulación en crema.

Como ejemplo de agente conservante puede utilizarse al menos un parabeno tal como propilparabeno.

Además de los agentes activos o constituyentes esenciales, es decir, el aceite peroxidado y el óxido de zinc, y eventualmente agua, la composición de la invención podrá contener diferentes aditivos tales como, particularmente perfumes o aromas seleccionados en función de la aplicación de la composición, agentes conservantes o agentes para regular la viscosidad de la composición.

5 Como ejemplo de aromas, se podrán utilizar todo tipo de aromas tales como naranja, pomelo, menta y en particular la composición podrá comprender como aromas, en peso:

- naranja-pomelo 2,5%
- Aroma de menta 1,5%

10 La composición podrá contener, además, diferentes adyuvantes de formulación para mejorar particularmente la forma galénica, para facilitar la aplicación o para mejorar la protección de la composición.

Dichos adyuvantes de formulación serán, de forma convencional, agentes emulsionantes, emulsificantes, tensioactivos, agentes humectantes, emolientes, conservantes o antioxidantes.

Como ejemplo de agente conservante, puede utilizarse al menos un parabeno tal como propilparabeno.

15 Los lípidos peroxidados utilizados para la preparación de las composiciones de la invención resultan de la peroxidación de cuerpos grasos insaturados. El grado de peroxidación se mide según la norma ISO 3960.

Para la preparación de las composiciones de la presente invención, se seleccionarán lípidos peroxidados que presentan un índice de peroxidación comprendido entre 5 y 600 miliequivalentes por kg, preferentemente entre 30 y 500 miliequivalentes por kg.

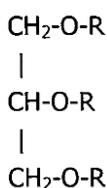
20 Este índice de peroxidación estará, de forma aún más ventajosa, comprendido entre 50 y 300 miliequivalentes por kg, más preferentemente entre 50 y 150 miliequivalentes por kg.

Los lípidos peroxidados preferidos utilizados de acuerdo con la invención resultan de la peroxidación de lípidos o cuerpos grasos de origen natural, preferentemente de origen vegetal, más preferentemente de lípidos obtenidos de un aceite vegetal natural.

25 Como ejemplos de aceite natural seleccionado de acuerdo con la invención, se mencionará, aceite de almendra dulce, aceite de avellana, aceite de cacahuate, aceite de maíz, aceite de pepita de uva, aceite de sésamo y aceite de cártamo. También podrá utilizarse una mezcla de estos aceites.

De acuerdo con una variante particularmente preferida de la invención, se seleccionará el aceite de maíz peroxidado y, más particularmente, un aceite de maíz que presenta un índice de peroxidación comprendido entre 5 y 600 miliequivalentes por kg.

30 Los lípidos peroxidados utilizados de acuerdo con la invención están de forma ventajosa constituidos, como principios activos o constituyentes mayoritarios con respecto al total de los principios activos, que representan generalmente al menos el 80% en peso, por triglicéridos que responden a la fórmula:



35 en la que los radicales R están representados mayoritariamente por ácidos insaturados de C18 parcialmente peroxidados, en función del índice de peroxidación de dicho lípido.

Tal como se ha expuesto anteriormente, las composiciones de la invención contienen zinc en forma de un compuesto de zinc dermatológicamente aceptable conocido particularmente por sus propiedades envolventes y protectoras que facilitan de este modo la cicatrización y la disminución del dolor y de la inflamación.

40 De acuerdo con una variante ventajosa de la invención, el óxido de zinc, se encontrará en la composición en una forma micronizada, favoreciendo de este modo la aplicación de la composición sobre la piel o la mucosa afectada.

El óxido de zinc se encontrará ventajosamente en la composición a una concentración que es la utilizada habitualmente en las aplicaciones dermatológicas del zinc.

De este modo, la composición de la invención contendrá ventajosamente del 0,1 al 25% en peso de óxido de zinc, preferentemente del 1 al 25% de óxido de zinc.

Las composiciones de la invención se preparan ventajosamente en forma de un gel o de una crema.

Cuando la composición esté en forma de un gel, se tratará generalmente de un gel oleoso.

5 Los lípidos peroxidados constituirán el aceite del gel oleoso en el que la proporción de aceite peroxidado estará en particular comprendida entre el 50 y el 95% en peso. Este gel podrá contener, además, un agente que permite obtener la viscosidad buscada para una buena aplicación tópica del gel. Este agente de viscosidad será preferentemente sílice coloidal, el gel contendrá, además, la proporción deseada de óxido de zinc. Una mezcla de los lípidos peroxidados y de óxido de zinc se realiza previamente a las operaciones de gelificación o de fabricación de las emulsiones, tales como cremas y pomadas.

10 La composición podrá contener eventualmente uno o varios conservantes y/o un perfume o un aroma, seleccionado en función del tipo de aplicación buscada.

Por supuesto, el perfume o el aroma se seleccionará en función del tipo de aplicación prevista.

Por ejemplo, para el tratamiento del herpes labial se seleccionará, preferentemente, un aroma de tipo aroma alimentario. Se evitará la utilización de dichos aromas o perfumes en el caso del tratamiento del herpes genital.

15 Cuando la composición está en forma de una crema, elaborada a partir de una emulsión, se trata en particular de una emulsión de tipo aceite en agua. En dicha emulsión, la fase oleosa estará constituida por lípidos peroxidados y representará ventajosamente del 1 al 25% en masa de dicha composición. También podrá contener de forma general, cualquier adyuvante de formulación utilizada convencionalmente en el campo.

Tal como se ha expuesto anteriormente, la composición de la invención presenta la ventaja de responder a la definición de un producto sanitario, según la reglamentación europea en vigor 93/42/CEE.

20 De este modo, la composición de la invención podrá utilizarse como producto sanitario en aplicaciones muy numerosas en las que se busca favorecer particularmente la cicatrización o la regeneración de la piel, o de las mucosas, particularmente mediante formación de una película protectora sobre la piel o las mucosas.

25 De este modo, este producto sanitario está destinado más particularmente a favorecer la renovación de las células de la dermis y, de este modo, para ayudar a la cicatrización y/o a la reconstitución de una epidermis lesionada y/o a actuar como agente analgésico sobre la piel o las mucosas.

30 De acuerdo con un segundo aspecto, la invención abarca también la utilización de una asociación de lípidos peroxidados y de un compuesto de zinc compatible con una utilización dermatológica, constituido por óxido de zinc, para la preparación de un producto sanitario tal como se ha definido anteriormente o tal como resultante de la siguiente descripción, siendo dicho producto sanitario para ayudar a la cicatrización o la regeneración de la piel o de las mucosas y/o la renovación de las células de la dermis y ayudar, de este modo, a la reconstitución de una epidermis lesionada y/o para actuar como agente analgésico sobre la piel o las mucosas.

En particular, dicho producto sanitario es para el tratamiento de los síntomas del herpes: dolor, quemazón, prurito, picores, edema, ulceraciones/erosiones, eritema, pápulas, vesículas, costras.

35 De acuerdo con una variante, dicho producto sanitario es para el tratamiento de los síntomas de quemaduras, post-radioterapia o inducidas por tratamientos pre-cancerosos y cancerosos de la piel, o cualquier otra quemadura, particularmente las quemaduras solares.

De acuerdo con otra variante, dicho producto sanitario es para el tratamiento de los síntomas de pruritos crónicos *sine materia*, picazón y lesiones por rascado.

40 De acuerdo con otra característica particular, dicho producto sanitario es para el tratamiento del herpes labial o genital.

45 De acuerdo con un tercer aspecto, la invención abarca también un método de tratamiento de al menos una zona de la piel, de la epidermis o de las mucosas que lo necesite con una composición tal como se ha definido anteriormente o tal como resulta de la siguiente descripción completada con los dibujos, de los cuales las figuras 2 a 12 forman parte integrante de la invención; y esto particularmente con el objetivo de ayudar a la cicatrización o la regeneración de la piel o de las mucosas y/o la renovación de las células de la dermis y ayudar, de este modo, a la reconstitución de una epidermis lesionada y/o actuar como agente analgésico sobre la piel o las mucosas.

De acuerdo con una variante de realización, este método de tratamiento será para el tratamiento de los síntomas del herpes: dolor, quemazón, prurito, picores, edema, ulceraciones/erosiones, eritema, pápulas, vesículas, costras así como quemaduras domésticas, post-radioterapia o inducidas por exposición al sol.

50 De acuerdo con otra variante de realización, este método de tratamiento será para el tratamiento del herpes labial o genital.

De acuerdo con una variante de realización más, este método de tratamiento comprenderá la aplicación de la composición de 3 a 5 veces al día sobre la zona de la piel o de la mucosa afectada.

La composición de la invención, al formar durante su aplicación una película protectora sobre las diferentes lesiones de la piel o de las mucosas afectadas es aplicable para ayudar a la cicatrización o la regeneración de la piel o de las mucosas y/o la renovación de las células de la dermis y ayudar de este modo a la reconstitución de una epidermis lesionada y/o actuar como agente analgésico sobre la piel o las mucosas; y más particularmente en el tratamiento de los síntomas del herpes: dolor, quemazón, prurito, picores, edema, ulceraciones/erosiones, eritema, pápulas, vesículas, costras, así como quemaduras domésticas, post-radioterapia o inducidas por exposición al sol.

Como se ve a partir de los ejemplos, esta composición es más particularmente útil en el tratamiento de los síntomas del herpes labial o genital.

En todas las aplicaciones previstas, se pudo observar una mejor adhesión de la película formada sobre la piel o la mucosa lesionada debido a la presencia del óxido de zinc.

DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

- la figura 1 representa en la tabla 1 la evolución comparativa del dolor entre los tratamientos con el producto comparativo denominado PB14, de acuerdo con el ejemplo 1 a continuación y descrito en la página 5, líneas 5 a 8 del documento FR-2 591 109B1 anterior del Solicitante; y el placebo medido en la escala EVA.
- la figura 2 representa los resultados de la prueba de evaluación del dolor en función de los tratamientos respectivamente para el placebo, curva con los cuadrados; para el control positivo Zovirax[®], curva que une los triángulos, y para el producto de acuerdo con la invención, código CS20, curva con los rombos, con los días de D01 a D15 en abscisas; y en ordenadas en una escala de 0 a 35, la puntuación del dolor expresada en milímetros sobre la base de una regla de evaluación del dolor que es el único método reconocido.
- la figura 3 representa la evolución de la puntuación de quemazón en función de los tratamientos de D1 a D15 en abscisas y en función de la puntuación de quemazón en milímetros en la misma escala de 0,0 a 35,0, en ordenadas, entre el placebo, curva que une los cuadrados, el control positivo Zovirax[®], curva que une los triángulos, y el producto de acuerdo con la invención, código CS20, curva que une los rombos;
- la figura 4 representa la curva de evolución de la suma de las puntuaciones subjetivas en función de los tratamientos de D1 a D15 en abscisas y la puntuación de suma subjetiva en milímetros de 0,0 a 160,0, entre el placebo, el control positivo Zovirax[®] y los productos de la invención, código CS20 ;
- la figura 5 representa la curva de evolución del prurito de D1 a D15 en abscisas y en función de la puntuación de evolución del prurito en ordenadas, en una escala graduada de 0,0 a 40,0 entre el mismo placebo, el mismo control positivo Zovirax[®] y el producto de la invención, código CS20 ;
- la figura 6 representa la evolución de los picores de D1 a D15 en abscisas, en función de la puntuación de evolución de los picores en ordenadas en una escala graduada de 0,0 a 50,0, entre el mismo placebo, el mismo control positivo Zovirax[®] y el producto de la invención, código CS20 ;
- la figura 7 representa la curva de evolución del eritema de D1 a D15 en abscisas, en función de la puntuación de evolución del eritema en una escala graduada de 0,01 a 1,8 en ordenadas, para respectivamente el placebo, la curva que une los cuadrados; y el mismo control positivo Zovirax[®], curva que une los triángulos y el CS20, curva que une los rombos;
- la figura 8 representa la curva de evolución del edema, de D1 a D15 en abscisas; en función de la puntuación de la evolución del edema en ordenadas en una escala graduada de 0,0 a 2,0, para el mismo placebo; el mismo control positivo Zovirax[®] y el producto de la invención, código CS20;
- la figura 9 representa la curva de evolución de las pápulas de D1 a D15 en abscisas; en función de la puntuación de la evolución de las pápulas en una escala graduada de 0,01 a 1,2, en ordenadas, para el mismo placebo; el mismo control positivo Zovirax[®] y el producto de la invención, código CS20;
- la figura 10 representa la curva de evolución de las vesículas de D1 a D15 en abscisas; en función de la puntuación de la evolución de las vesículas en ordenadas, en una escala de 0,01 a 1,8, para el mismo placebo; el mismo control positivo Zovirax[®] y el producto de la invención, código CS20;
- la figura 11 representa la curva de evolución de las ulceraciones/erosiones de D1 a D15 en abscisas; en función de la puntuación de la evolución de las ulceraciones/erosiones en una escala de 0,01 a 1,4, respectivamente para el mismo placebo; el mismo control positivo Zovirax[®] y el producto de la invención,

código CS20; y

- la figura 12 representa la curva de evolución de las costras, de D1 a D 15 en abscisas; en función de la puntuación de la evolución de las costras graduadas de 0,01 a 1,8, en ordenadas, para el mismo placebo; el mismo control positivo Zovirax® y el producto de la invención, código CS20.

5 **EJEMPLOS**

En los siguientes ejemplos, las proporciones dadas se expresan en porcentaje en peso, la temperatura en °C y la presión es la presión atmosférica. Por otro lado, el resto hasta el 100% está constituido siempre por lípidos peroxidados o por agua en caso de forma galénica de crema.

EJEMPLO 1 - COMPOSICIÓN COMPARATIVA código PB 14 de acuerdo con el documento FR 2.591.109

10 Se prepara una composición comparativa de acuerdo con el ejemplo de la patente anterior del Solicitante FR-2 591 109B1, página 5, líneas 5 a 8, a saber un gel que tiene la siguiente composición:

- aceite de cártamo hiperoxigenado 90,7%
- dióxido de silicio en forma de sílice micronizada comercializado con la marca Aerosil 300® de la compañía Degussa 6,8%
- 15 - perfume: 2,5 %.

Esta composición lleva el número de código PB 14.

El aceite de cártamo peroxidado presenta un índice de peroxidación comprendido entre 30 y 300, expresado en miliequivalentes por kg.

20 Los ejemplos a continuación utilizan aceites de maíz peroxidados que presentan un índice de peroxidación comprendido entre 50 y 600, expresado en miliequivalentes por kg.

Ejemplo 2 Composición para el tratamiento del herpes labial

Esta composición se prepara con los siguientes ingredientes, de la manera habitual, y tiene el código **CS 20**:

Ingredientes, código CS 20	%
Aceite de maíz peroxidado	87,8 %
Óxido de zinc micronizado	1,0 %
Agente gelificante Dióxido de silicio*	7,0 %
Aromas "Naranja-Pomelo"	2,5 %
Aroma "Menta"	1,5 %
Agente conservante Propilparabeno	0,2 %
* sílice coloidal Aerosil 300® de DEGUSSA	

Ejemplo 3 Composición para el tratamiento del herpes genital

25 Esta composición se prepara con los siguientes ingredientes, de la manera habitual, y tiene el código CS 21:

Ingredientes código CS 21	%
Aceite de maíz peroxidado	91,8 %
Óxido de zinc micronizado	1,0 %
Agente gelificante, Dióxido de silicio*	7,0 %
Agente conservante, Propilparabeno	0,2 %
* sílice coloidal Aerosil 300® de DEGUSSA	

Ejemplo 4

PRUEBAS DE EFICACIA

4-1 PRUEBA DE EFICACIA DE LA COMPOSICIÓN COMPARATIVA PB14 de acuerdo con el EJEMPLO 1

5 Las pruebas se realizaron de siguiente manera:

Cinco aplicaciones al día durante trece días para la composición comparativa del ejemplo 1, código PB14.

2 grupos de 20 pacientes por grupo, criterios de inclusión pacientes de los 2 sexos de más de 15 años de edad que presentan 2 herpes recurrentes con, como mínimo, 2 brotes en el año anterior en la misma ubicación.

Criterios de exclusión:

- 10
- primoinfección
 - signos clínicos dudosos. Pacientes en tratamiento con antivirales;
 - diabetes, embarazo
 - pacientes inmunodeprimidos.

Placebo y un grupo con el producto a prueba.

15 Los resultados de la evolución comparativa del dolor, medida en EVA, entre los tratamientos con el producto comparativo denominado PB14, de acuerdo con el ejemplo 1, descrito anteriormente, y en la página 5, líneas 5 a 8 del documento FR-2 591 109B1 anterior del Solicitante; y el placebo, son objeto de la tabla 1 que se da en la figura 1.

20 El método de la escala «EVA» es un método de autoevaluación del dolor, reconocido internacionalmente por los facultativos, con respecto a puntos extremos: dolor intolerable y ningún dolor en absoluto. El paciente, en una recta de 10 cm, coloca su señal entre estos 2 extremos.

Puede observarse a partir de la tabla 1 que con los aceites peroxidados de PB 14 utilizados en solitario, los resultados de los estudios clínicos relacionados con la sedación del dolor de las lesiones herpéticas fueron decepcionantes, sin poder establecer ninguna diferencia significativa entre PB14 y placebo de D0 a D42.

25 **4-2 PRUEBAS DE EFICACIA DE LAS COMPOSICIONES DE ACUERDO CON LA INVENCION CS 20 y CS 21 de acuerdo con los EJEMPLOS 2 y 3**

30 La elaboración del producto CS20, de una composición diferente del producto anterior PB14, justificaba una investigación clínica cuyos resultados deberían corresponder a las expectativas de los enfermos sobre los signos funcionales y clínicos del herpes particularmente frente al producto fundamental mundialmente reconocido con efecto antiviral que comprende Aciclovir (ZOVIRAX®) cuya acción reivindicada es acortar la duración del brote herpético, utilizado como control positivo.

Está perfectamente reconocido que el alivio del dolor y de la quemazón que acompañan al brote herpético son los criterios fundamentales de calificación de la eficacia.

35 El objeto de la invención era, por lo tanto, encontrar un producto cuya acción beneficiosa estaría esencialmente orientada en este sentido. Es por ello que los trabajos clínicos mencionados en este texto corresponden a un protocolo cuyo alivio del dolor y de la quemazón son los criterios principales. Los signos clínicos que acompañan al episodio herpético, principalmente edema, ulceración, erosión, pápulas, vesículas, costras también se han tenido en cuenta.

El protocolo de las pruebas terapéuticas en la lesión herpética recomienda cinco aplicaciones al día durante quince días para la composición de la invención del ejemplo 2, código CS20, para el HERPES LABIAL, o del ejemplo 3, código CS21 para el HERPES GENITAL; así como para el placebo y para el medicamento que comprende aciclovir constituido por ZOVIRAX®.

5 PARA EL HERPES LABIAL, composición del EJEMPLO 2, CS 20:

3 grupos de 35 pacientes por grupo, criterios de inclusión pacientes de los 2 sexos con más de 18 años de edad que presentan herpes recurrentes con, como mínimo, 4 brotes en el año anterior en la misma ubicación. Criterios de exclusión:

- primoinfección
- 10 - signos clínicos dudosos.
- pacientes en tratamiento con antivirales ;
- diabetes, embarazo
- pacientes inmunodeprimidos.

PAA EL HERPES GENITAL, composición del EJEMPLO 3, CS21:

15 3 grupos de 20 pacientes por grupo, criterios de inclusión pacientes de los 2 sexos con más de 18 años de edad que presentan herpes recurrentes con, como mínimo, 4 brotes en el año anterior en la misma ubicación en la esfera genital del hombre y de la mujer.

Para cada PRUEBA:

- un grupo recibe el placebo;
- 20 Un grupo recibe el control positivo Zovirax®; y
- un Grupo recibe el producto de la invención código CS20 y CS21

Criterios de exclusión:

- primoinfección
- signos clínicos dudosos.
- 25 - pacientes en tratamiento con antivirales ;
- diabetes, embarazo
- pacientes inmunodeprimidos.

30 Los resultados que se dan en las figuras 2 a 12 son medias estadísticas de cada grupo con un nivel de significación inferior al 0,05 tanto para el dolor como para la quemazón, que demuestran la superioridad inesperada de la composición de la invención con respecto a no solamente al placebo sino también al control positivo constituido por el medicamento antiviral prescrito fundamentalmente contra el Herpes, el Aciclovir al 5% en forma de crema (ZOVIRAX®).

En las figuras 2 a 12, la mención de una estrella para un punto particular caracteriza un punto de diferencia significativa para el producto de la invención CS20 con respecto al Zovirax® y/o al Placebo.

35 De este modo, la figura 2 muestra una diferencia significativa en el dolor del producto de la invención CS20 con respecto al placebo de D2 a D12; y con respecto al Zovirax® a D4 y D5.

La figura 3 muestra una diferencia significativa en la quemazón del producto de la invención CS20 con respecto al placebo a D2 con un valor de significación p de 0,004, y a J3 con un valor de significación p de 0,000; y con respecto al Zovirax® a D2 con un valor de significación p de 0,033, y a D3 con un valor de significación p de 0,005.

40 La figura 4 muestra una diferencia significativa en la suma de las puntuaciones subjetivas en función de los tratamientos del producto de la invención CS20 con respecto al placebo a D2 con un valor de significación p de 0,008, y a D3 con un valor de significación p de 0,000; y con respecto al Zovirax® a D3 con un valor de significación p de 0,033.

45 La figura 5 muestra la evolución del prurito en la que el producto de la invención CS20 y el Zovirax® son significativos con respecto al placebo a J8.

Como se ve también a partir de las figuras 2 a 12, además de los signos funcionales, el estudio puso de manifiesto resultados significativos con la composición de la invención del ejemplo 2, producto CS20 con respecto a, al menos, el Placebo, para signos clínicos que comprenden:

- evolución del prurito a D8, figura 5;
- 5 - evolución de los picores a D2, D3, D8, figura 6;
- evolución del eritema hacia el D8, figura 7 ;
- evolución del edema a D3 y hasta D8, figura 8;
- evolución de la ulceración/erosión con respecto a ZOVIRAX® a D1 con un valor de significación p inferior a 0,007 y a D3 con un p inferior a 0,048, figura 11; y
- 10 - evolución de las costras con un valor de significación, con respecto al Placebo a D3, p inferior a 0,009.

Como se ve por otro lado a partir de la tabla 2 a continuación, el producto de la invención CS20 es altamente significativo en la sedación del dolor en comparación con el placebo y también con el control positivo constituido por el medicamento antiviral prescrito mayoritariamente contra el Herpes, Aciclovir al 5% en forma de crema (ZOVIRAX®).

15 **TABLA 2**

<u>ANÁLISIS DE LA PREGUNTA PLANTEADA EN AUTOCUESTIONARIO A D15 A CADA PERSONA DE TODOS LOS GRUPOS PUESTOS A PRUEBA</u>	
Recordatorio de la pregunta:	
Con respecto a su experiencia con las lesiones de herpes	Opciones de respuesta
Con respecto a su experiencia con las lesiones de herpes	Opciones de respuesta
P1 reducción: ¿Diría que el tratamiento redujo las sensaciones dolorosas del herpes?	2 = completamente de acuerdo 1 = bastante de acuerdo 0 = sin opinión -1 = parcialmente en desacuerdo -2 = totalmente en desacuerdo

La distribución de las respuestas se proporciona en la siguiente tabla:

	CS 20	PLACEBO	ZOVIRAX	TOTAL
-2	0	6	1	7
-1	3	5	4	12
0	0	2	0	2
1	3	11	16	30
2	29	10	14	53
Total	35	34	35	104

La proyección estadística de estos resultados es la siguiente:

	CS20 frente a PLACEBO	ZOVIRAX frente a Placebo	CS20 frente a ZOVIRAX
P1 reducción	P<0,000 para CS20	P=0,123 (ns)	P=0,002 para CS20

En conclusión, la composición de la invención del ejemplo 2, CS20, es de forma muy significativa, mejor que el placebo e incluso que el control positivo constituido por el medicamento antiviral prescrito mayoritariamente contra el Herpes, Aciclovir al 5% en forma de crema (ZOVIRAX®) nivel de significación de 0,007.

Se esperan resultados similares para el HERPES GENITAL con la composición del ejemplo 3, CS21.

En vista de estos resultados, la invención es aplicable al tratamiento de la piel o de las mucosas para indicaciones de la misma naturaleza, que comprenden: tratamientos de los síntomas del herpes: dolor, quemazón, prurito, picores, edema, ulceraciones/erosiones, eritema, pápulas, vesículas, costras así como quemaduras domésticas, post-radioterapia o inducidas por exposición al sol.

Ejemplo 5 Composición dermatológica y/o farmacéutica para el tratamiento del herpes labial

Ingredientes	%
Aceite de maíz peroxidado	87,8 %
Óxido de zinc micronizado	1,0 %
Agente gelificante Dióxido de silicio*	7,0 %
Aroma "Naranja-Pomelo"	2,5 %
Aroma "Menta"	1,5 %
Agente conservante, Propilparabeno	0,2 %
* sílice coloidal Aerosil 300® de DEGUSSA	

Esta composición se aplica de 3 a 5 veces al día en masajes ligeros sobre la zona afectada durante 6 días consecutivos a partir de la aparición de los primeros síntomas dolorosos. Se constató un cese rápido del dolor y desaparición del grano de herpes después de 3 a 4 días de tratamiento. La crisis herpética se atenuó y su duración disminuyó sensiblemente.

Esta prueba ha sido realizada en 35 voluntarios

Ejemplo 6 Composición dermatológica y/o farmacéutica para el tratamiento del herpes genital.

La composición contiene:

Ingredientes	%
Aceite de maíz peroxidado	91,8 %
Óxido de zinc micronizado ,	1,0 %
Agente gelificante, Dióxido de silicio*	7,0 %
Agente conservante, Propilparabeno	0,2 %
* sílice coloidal	

Esta composición se aplica de 3 a 5 veces al día en masajes ligeros sobre la zona en cuestión durante 8 días consecutivos a partir de la aparición de los primeros síntomas dolorosos.

Esta prueba ha sido realizada en 20 voluntarios.

Ejemplo 7

Crema dermatológica a base de lípidos peroxidados y de óxido de zinc para el tratamiento de las quemaduras, del prurito y de la picazón

- 5 Puede formularse una crema dermatológica a base de lípidos peroxidados y de óxido de zinc para el tratamiento de las quemaduras, del prurito y de la picazón que tiene la siguiente composición:

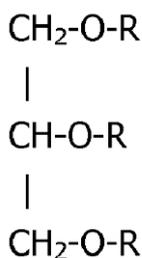
Ingredientes	%
Aceite de maíz peroxidado	20,0 %
Óxido de zinc	4,0 %
Excipiente Salcare®*	2,00 %
Agente conservante, parabeno	0,5 %
Excipiente Kathon CG®**	0,05 %
Agua desmineralizada	C.S.P 100%
Salcare* es un agente cosmético de CIBA que permite un control de la viscosidad y que induce un color blanco.	

- 10 Kathon CG®** es un agente cosmético de SEPPIC que permite también un control de la viscosidad y que induce un color blanco.

Esta crema podrá aplicarse de 2 a 3 veces al día durante 10 días sobre lesiones por rascado con picazón o prurito, y sobre quemaduras domésticas, post-radioterapia, o debidas a una exposición al sol.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Composición dermatológica y/o farmacéutica, **caracterizada porque** contiene, como agentes activos esenciales, una asociación de lípidos peroxidados y zinc en forma de un compuesto compatible con una utilización dermatológica constituido por óxido de zinc, estando formulada dicha composición para una aplicación tópica sobre la piel o las mucosas.
2. Composición de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizada porque** los lípidos peroxidados presentan un índice de peroxidación comprendido entre 5 y 600 miliequivalentes por kg de lípidos peroxidados.
- 10 3. Composición de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, **caracterizada porque** dichos lípidos peroxidados presentan un índice de peroxidación comprendido entre 30 y 500 miliequivalentes por kg, preferentemente entre 50 y 300 miliequivalentes por kg, más preferentemente entre 50 y 150 miliequivalentes por kg de lípidos peroxidados.
4. Composición de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 3, **caracterizada porque** dichos lípidos peroxidados comprenden, como agentes activos o constituyentes mayoritarios con respecto al total de los principios activos, triglicéridos parcialmente oxidados que responden a la fórmula general:



- 15 en la que los radicales R son ácidos insaturados de C18 parcialmente peroxidados.
5. Composición de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 4, **caracterizada porque** dichos lípidos peroxidados se obtienen por peroxidación de lípidos o de cuerpos grasos de origen natural, preferentemente de lípidos obtenidos de un aceite vegetal natural.
- 20 6. Composición de acuerdo con la reivindicación 5, **caracterizada porque** el aceite natural se selecciona entre el grupo constituido por aceite de almendra dulce, aceite de avellana, aceite de cacahuete, aceite de maíz, aceite de pepita de uva, aceite de sésamo y aceite de cártamo y sus mezclas.
7. Composición de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 6, **caracterizada porque** el óxido de zinc está en forma micronizada.
- 25 8. Composición de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 7, **caracterizada porque** contiene del 0,1 al 25% en peso de óxido de zinc.
9. Composición de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 8, **caracterizada porque** contiene del 1 al 25% de óxido de zinc.
10. Composición de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 9, **caracterizada porque** está en forma de un gel oleoso o de una crema.
- 30 11. Composición de acuerdo con la reivindicación 10, **caracterizada porque** dicho gel oleoso está constituido por lípidos peroxidados, óxido de zinc, un agente gelificante, en particular sílice coloidal y eventualmente conservantes y/o perfume o aroma y/o adyuvantes de formulación para mejorar la forma galénica o facilitar la aplicación de la composición.
- 35 12. Composición de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 11, **caracterizada porque** se presenta en forma de un gel que comprende una asociación, en porcentaje en peso:
- Lípidos peroxidados del 50 al 99%
 - Óxido de zinc micronizado del 1,0 al 25%.
13. Composición de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 12, **caracterizada porque** se presenta en forma de un gel que comprende, en porcentajes relativos en peso:
- 40 - lípidos peroxidados del 50 al 95%;
- óxido de zinc del 1,0 al 25%;

- un agente gelificante que comprende dióxido de silicio del 1 al 10,0%;
- Eventualmente un agente conservante del 0,1 al 1,0
- Eventualmente aromas del 0,5 al 5%

- 5 14. Composición de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 10, **caracterizada porque** está en forma de una crema, elaborada a partir de una emulsión, en particular de tipo aceite en agua, estando la fase oleosa de dicha emulsión constituida por lípidos peroxidados que representan del 1 al 25% en peso de dicha composición.
15. Producto sanitario, **caracterizado porque** está constituido por una composición de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 14.
- 10 16. Utilización de una composición de acuerdo con las reivindicaciones 1-14, como producto sanitario de acuerdo con la reivindicación 15, para favorecer la cicatrización o la regeneración de la piel o de las mucosas, y/o la renovación de las células de la dermis y ayudar, de este modo, a la reconstitución de una epidermis lesionada y/o actuar como agente analgésico sobre la piel o las mucosas.
- 15 17. Utilización de acuerdo con la reivindicación 16, **caracterizada porque** dicha composición como producto sanitario es para el tratamiento de los síntomas del herpes: dolor, quemazón, prurito, picores, edema, ulceraciones/erosiones, eritema, pápulas, vesículas, costras.
18. Utilización de acuerdo con la reivindicación 16, **caracterizada porque** dicha composición como producto sanitario es para el tratamiento de los síntomas de quemaduras, post-radioterapia o inducidas por tratamientos pre-cancerosos y cancerosos de la piel, o cualquier otra quemadura, particularmente las quemaduras solares.
- 20 19. Utilización de acuerdo con la reivindicación 16, **caracterizada porque** dicha composición como producto sanitario es para el tratamiento de los síntomas de los pruritos crónicos *sine materia*, de picazón y de lesiones por rascado.
20. Utilización de acuerdo con la reivindicación 16 ó 17, **caracterizada porque** dicha composición como producto sanitario es para el tratamiento del herpes labial o genital.

FIG.1 Tabla 1: Evolución comparativa del dolor entre tratamientos con PB14 y placebo medida mediante EVA

	n	M	± SD	% ↓	Sig.	n	M	± SD	% ↓	Sig.	PB14 / placebo
D0	17	54,5	17,2			17	65,5	21,9			1,64 (32) NS
D1	17	49,2	15,7	10	1.19 (16) NS	16	59,7	31,4	9	1,36 (15) NS	1,23 (31) NS
D12	17	47,8	20,1	12	0.91 (16) NS	16	57	37,1	13	1,34 (15) NS	0,90 (31) NS
D21	17	33,2	20,6	39	2.84 (16) NS	16	45,5	32,1	30	3,44 (15) NS	1,31 (31) NS
D22	14	38,8	24,6	29	1.95 (13) NS	14	46,9	29,2	28	4,14 (13) S	0,79 (26) NS
D23	17	31,3	23,2	43	3.55 (16) NS	15	39,7	30,6	39	4,81 (14) S	0,85 (30) NS
D24	16	27,3	23,6	50	3.66 (15) NS	17	38,5	33,0	41	4,72 (16) S	1,11 (31) NS
D31	15	17,1	15,2	68	6.25 (14) NS	14	30,6	23,7	53	5,04 (13) S	1,84 (27) NS
D32	14	10,6	10,2	81	7.63 (13) NS	15	26,3	25,2	60	5,22 (14) S	2,15 (27) NS
D41	14	9,8	13,4	82	8.81 (13) NS	13	13,8	21,6	79	7,07 (12) S	0,59 (25) NS
D42	14	5,1	8,9	91	10.57 (13) NS	12	13,9	22,1	79	6,53 (11) S	1,37 (24) NS

FIG.2

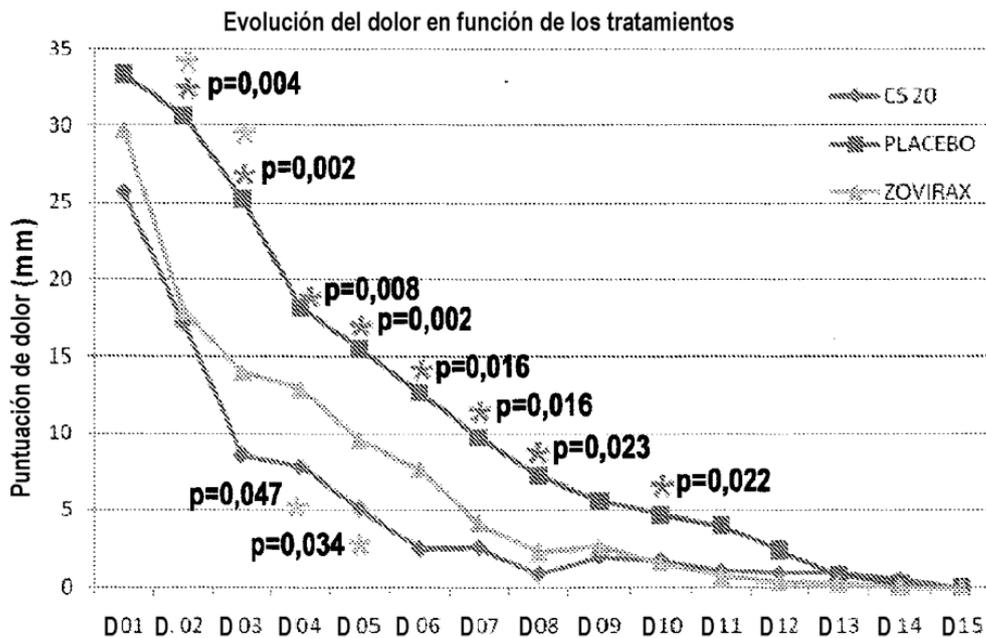


FIG.3 Evolución de la puntuación de quemazón en función de los tratamientos

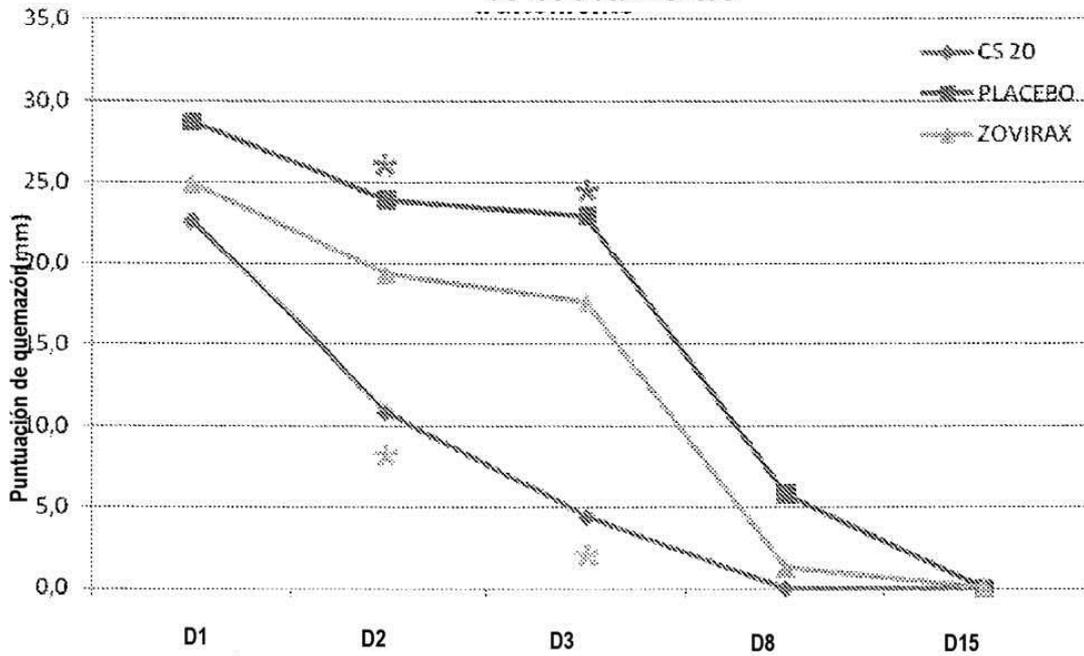


FIG.4 Evolución de la suma de las puntuaciones subjetivas en función de los tratamientos

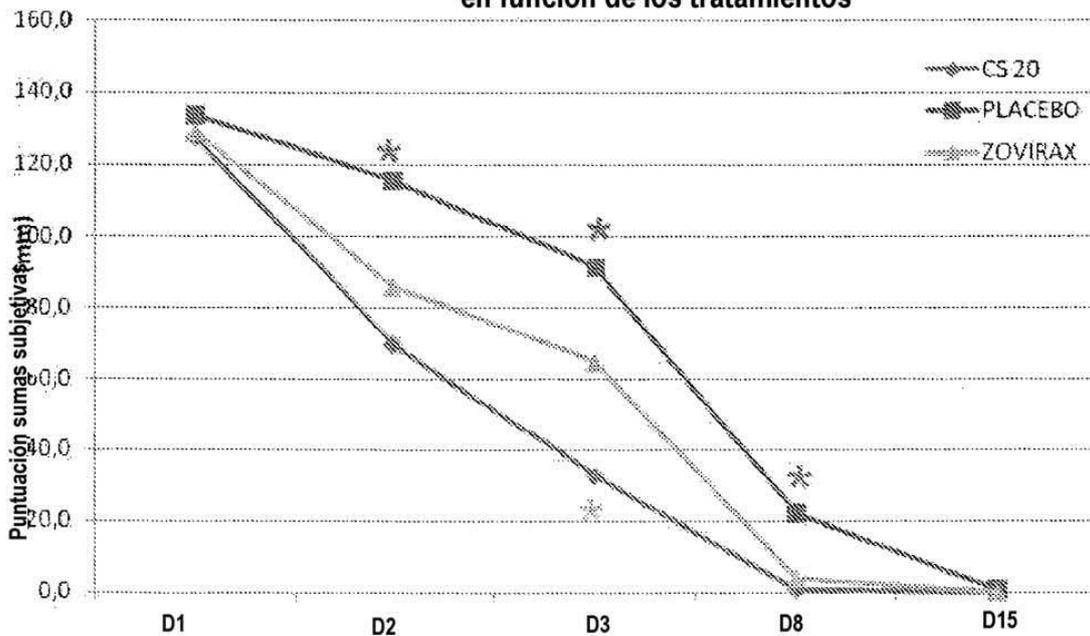


FIG.5 Evolución del prurito

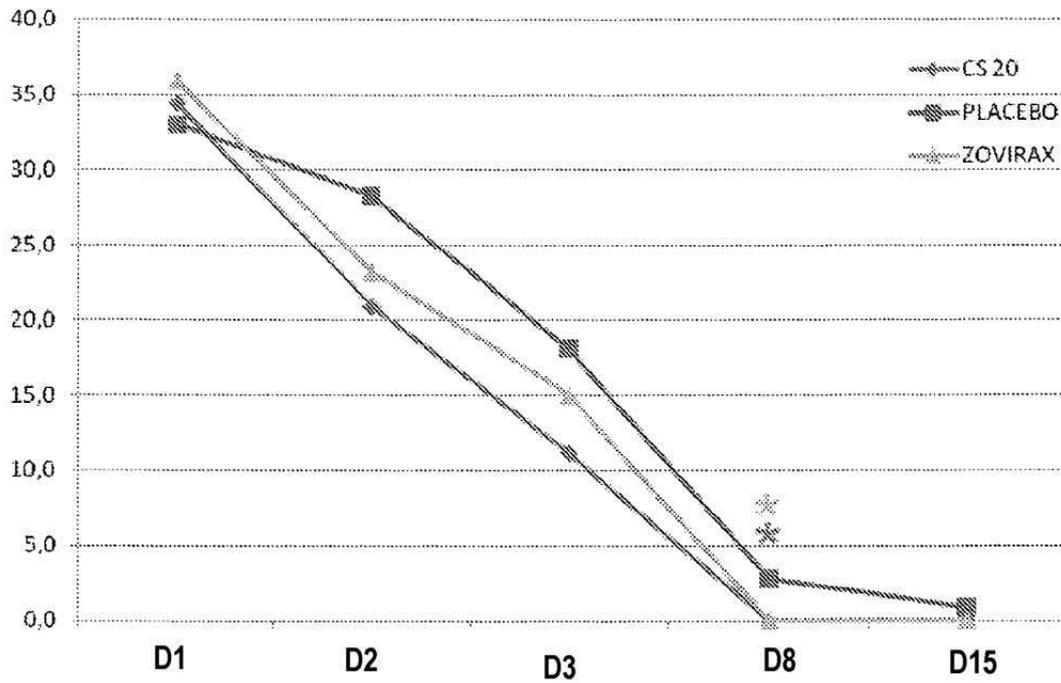


FIG.6 Evolución de los picores

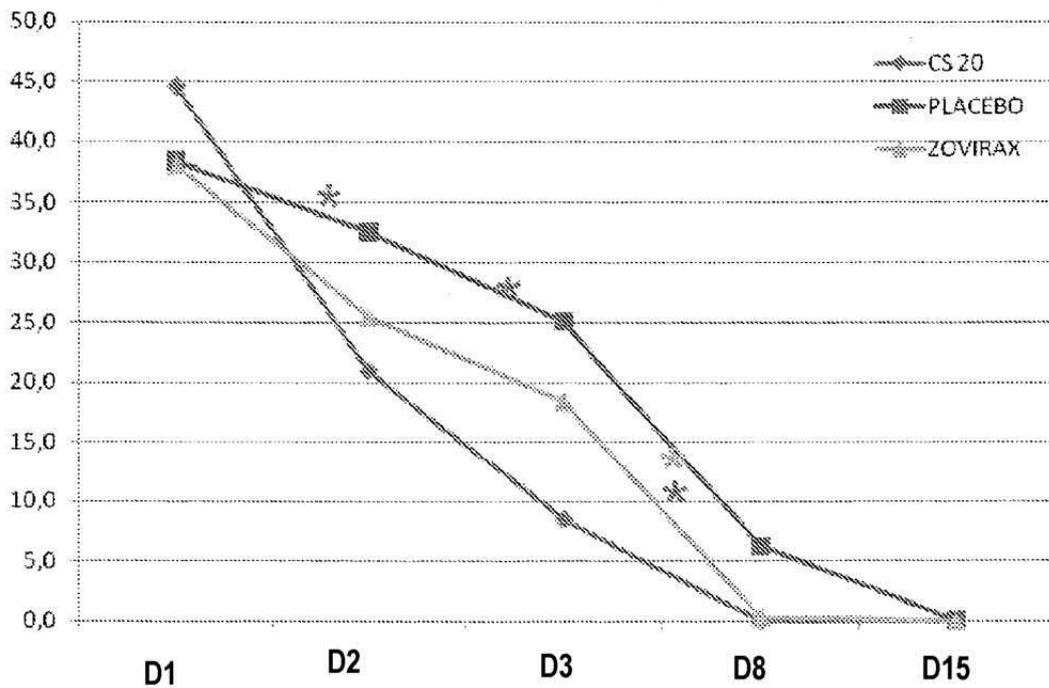


FIG.7 Evolución del eritema

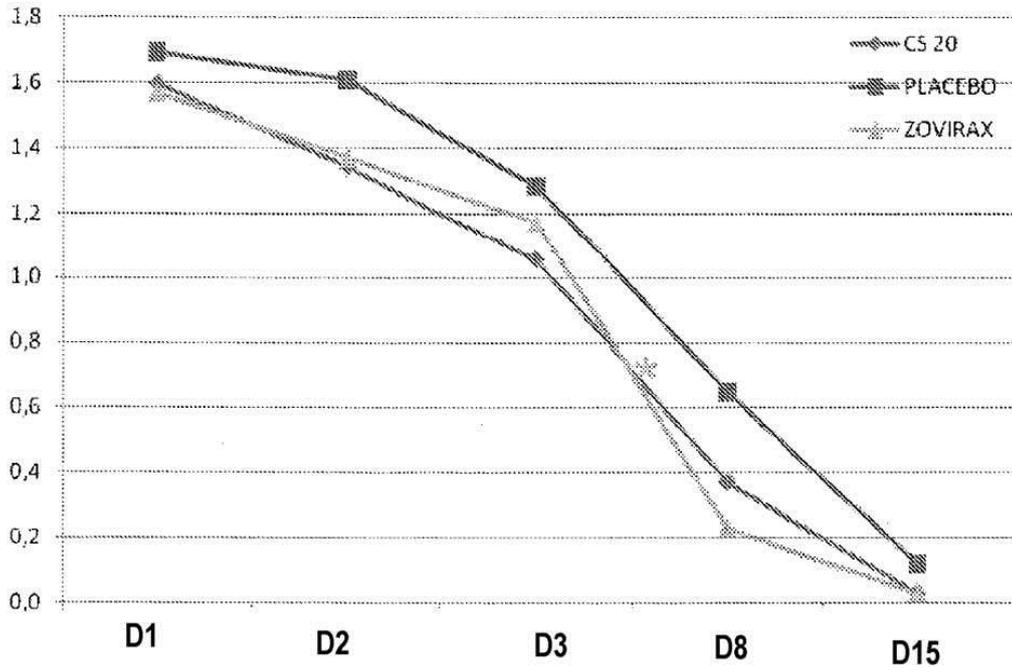


FIG.8 Evolución del edema

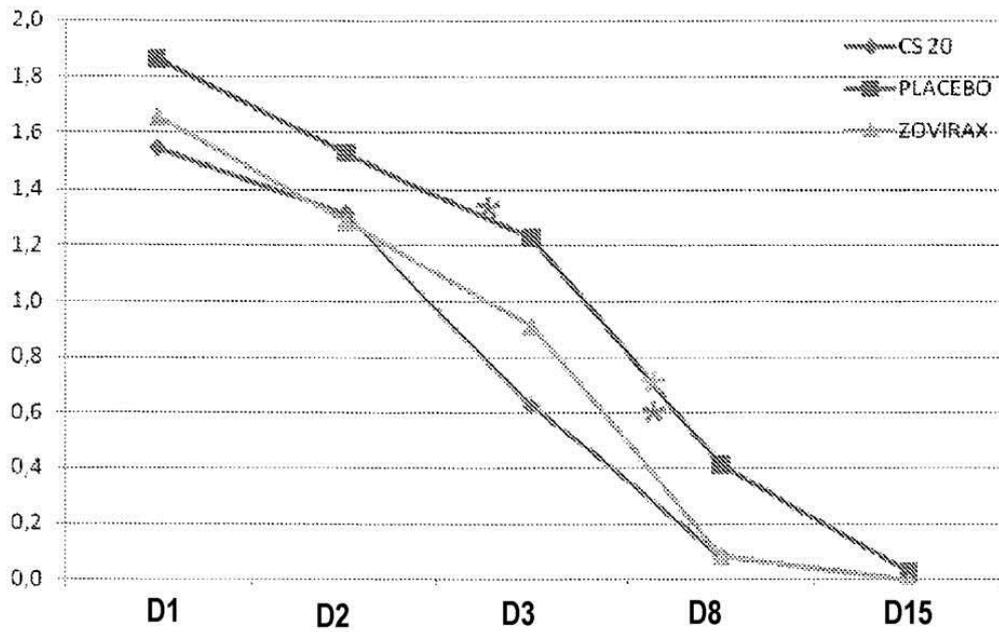


FIG.9 Evolución de las pápulas

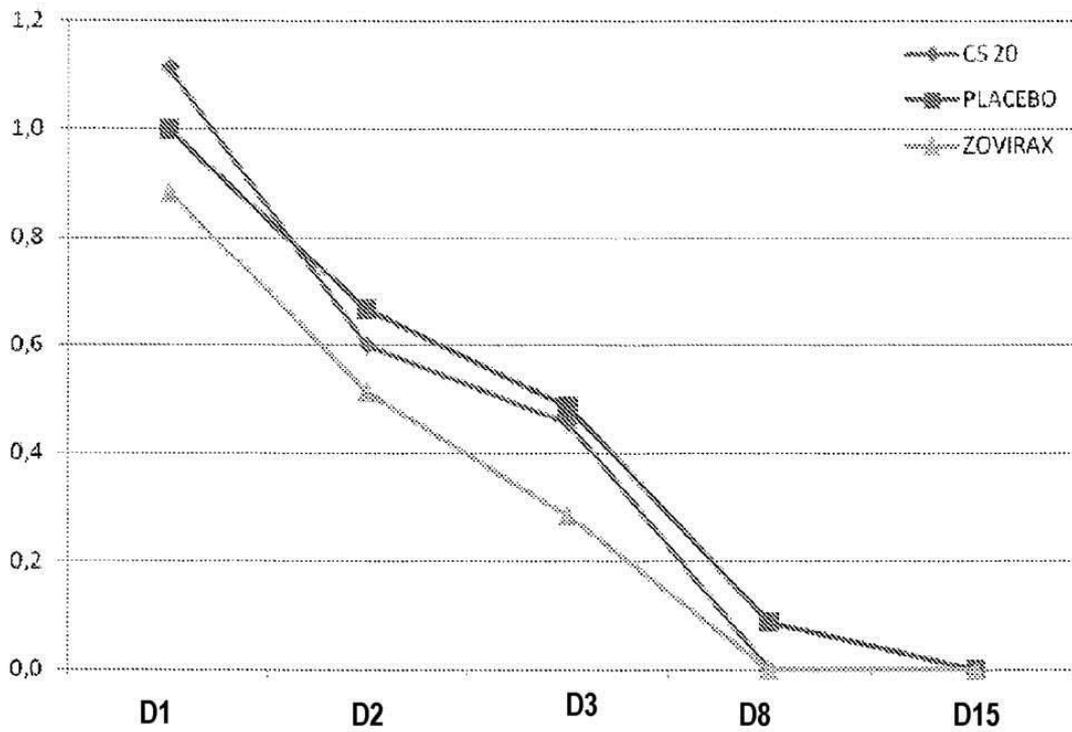


FIG.10 Evolución de las vesículas

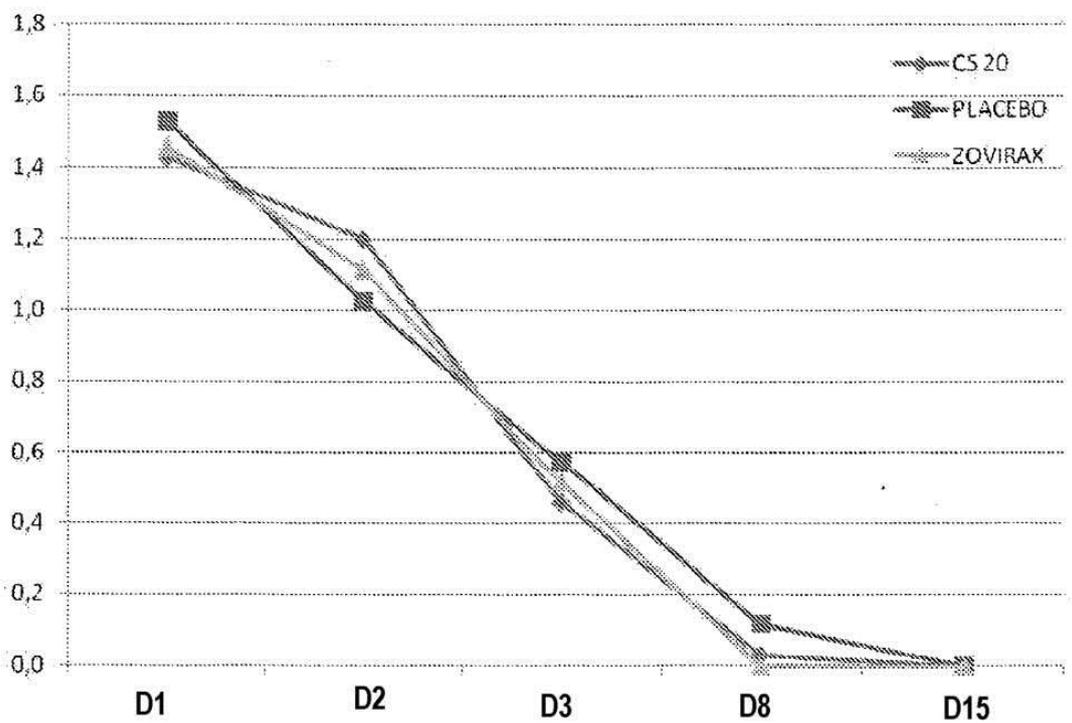


FIG.11 Evolución de las ulceraciones/erosiones

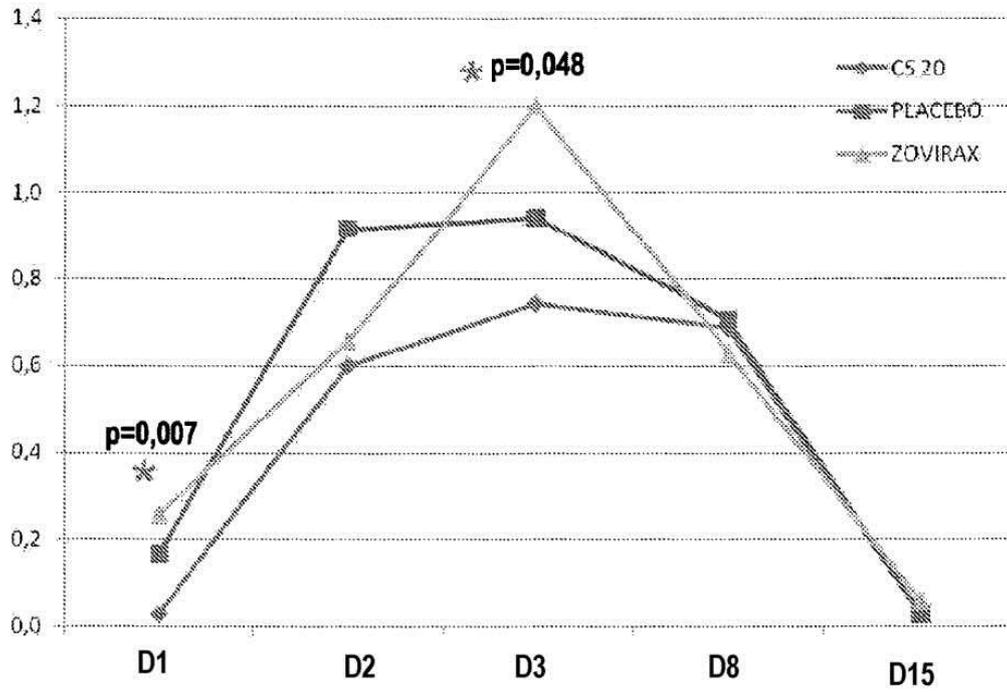


FIG.12 Evolución de las costras

