(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 576 982**

(51) Int. Cl.:

A61K 31/706 (2006.01)
A61K 36/81 (2006.01)
A61P 17/12 (2006.01)
A61K 9/00 (2006.01)
A61K 9/06 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **07.02.2012 E 12154279 (9)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **18.05.2016 EP 2520303**

(54) Título: **Composición farmacéutica contra las verrugas**

(30) Prioridad:

04.05.2011 TW 100115591

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
12.07.2016

(73) Titular/es:

G & E HERBAL BIOTECHNOLOGY CO., LTD. (100.0%)
1 F, 26, Lane 31, Sec. 1, Huan-Dong Rd. Hsin-shi, Tainan, TW

(72) Inventor/es:

KUO, KOU-WHA y
SHEU, HAMM-MING

(74) Agente/Representante:

PONS ARIÑO, Ángel

Observaciones :

Véase nota informativa (Remarks) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 576 982 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 farmacéutica contra las verrugas

Esta solicitud reivindica prioridad de la solicitud taiwanesa núm. 100115591, presentada el 4 de mayo de 2011.

Esta invención se relaciona con una composición farmacéutica contra las verrugas que contiene un extracto soluble en agua a partir de una planta del género *Solanum* y un método para tratar las verrugas mediante el uso del extracto soluble en agua.

La verruga es un tipo de dermatitis que se produce en la piel o la mucosa de sujetos humanos o animales, y es una hiperplasia epidérmica benigna causada por infección del virus del papiloma humano (VPH). En general, basado en el sitio donde se forman las verrugas, las verrugas se pueden dividir en verrugas cutáneas y verrugas de la mucosa. Las células epidérmicas de la piel o de la mucosa afectadas por el VPH se someten a la proliferación benigna e hiperqueratosis, lo que resulta en la formación de pápulas o nódulos con superficies ásperas en la piel o la mucosa.

En el diagnóstico clínico, las verrugas se dividen en cuatro tipos según los síntomas de estas: (1) verruga común (*Verruca vulgaris*), pápulas o nódulos escamosos y ásperos que se producen generalmente en las manos o los dedos; (2) verruga plana (*Verruca plana juvenilis*), pápulas ligeramente elevadas con la parte superior plana que se producen generalmente en la cara, las manos, y las pantorrillas; (3) verruga plantar (*Verruca plantaris*), una pápula gruesa e hiperqueratósica que se produce generalmente en los puntos de presión de la planta y dedos de los pies y causa sensación dolorosa para un paciente cuando se presiona la pápula; y (4) verruga genital (*Condylama acuminatum*), una protuberancia similar a la coliflor formada sobre la piel o la mucosa de los genitales y el ano, que es una enfermedad altamente contagiosa y de transmisión sexual (STD).

Hoy en día, las verrugas se tratan mediante el uso de los siguientes remedios en función del tipo, tamaño, número y lugar de la lesión de estas:

(1) Terapia tópica, por ejemplo, podofilina (nombre comercial: Wartec®) e imiquimod (nombre comercial: Aldara®) para tratar las verrugas genitales, 5-fluorouracilo para tratar las verrugas genitales y las verrugas cutáneas, y bleomicina (nombre comercial: Bleocin®) para tratar la verruga plantar y las verrugas que se forman en la palma;
(2) Tratamiento láser, por ejemplo, láser de colorante pulsado y láser de dióxido de carbono, en especial para el tratamiento de la verruga plantar y las verrugas formadas en la palma; y
(3) Crioterapia mediante el uso de nitrógeno líquido y adecuada para el tratamiento de la mayoría de las verrugas, menos eficaz para las verrugas que se forman en la palma, planta, y dedos de los pies.

Cada uno de los remedios anteriormente mencionados es adecuado sólo para un tipo específico de verruga, en lugar de todos los tipos de verrugas. Además, en el diagnóstico clínico, existen problemas de un efecto inferior y de un efecto secundario desventajoso para los remedios mencionados. Por ejemplo, la terapia tópica que se usa durante un largo período de tiempo hará que la recurrencia de las verrugas y el efecto del tratamiento de estas no sea satisfactorio. El tratamiento con láser y la crioterapia provocan efectos secundarios graves, como dolor, ulceración y cicatrización. Algunos pacientes, especialmente los niños, son propensos a rechazar el tratamiento debido a los efectos secundarios graves insoportables.

Para superar los inconvenientes mencionados anteriormente, las investigaciones se han centrado en la búsqueda de componentes activos a partir de medicamentos o hierbas chinas tradicionales para desarrollar un fármaco que sea eficaz para el tratamiento de las verrugas y que no tenga efectos secundarios no deseados.

Se conoce que el *Solanum incanum* L. (también conocido como *Solanum incanum* Ruiz. & Pair., *Solanum undatum, Solanum coagulans Forsskal*en latín, y bitter apple en inglés) contiene glicoalcaloides esteroideos que exhiben actividad contra el cáncer. Además, se informó que muchas plantas del género *Solanum* contienen glicoalcaloides esteroideos, que incluyen, por ejemplo, *Solanum indicum, Solanum nigrum,* también conocido como Long Kui en chino y black nightshade en inglés, *Solanum capsicastrum* (conocido como false Jerusalem cherry en inglés, *Solanum xanthocarpum, Solanum melongena, Solanum coagulans, Solanum tuberosum, Solanum sodomeum, Solanum turburosum, Solanum aculeastrum, Solanum lycocarpum, Solanum khasianum, Solanum suaveolens, Solanum uporo, Solanum abutiloides, Solanum coccineum, Solanum unguiculatum, Solanum robustum, Solanum anguivi, Solanum platanifolium, Solanum mammosum,* etc. Los glicoalcaloides esteroideos comunes contenidos en las plantas del género *Solanum* incluyen solamargina y solasodina.

La patente de Estados Unidos núm. US 7 078 063 B2 (y la patente europea EP 1 508 334 A1) expedida a los inventores de la presente invención da a conocer un extracto soluble en agua de una planta del género *Solanum*, especialmente *Solanum incanum* L., y un proceso para la preparación de este. El extracto soluble en agua consiste esencialmente en al menos 60 % en peso de solamargina y solasonina.

En la patente de Estados Unidos mencionada anteriormente, los inventores encontraron que el extracto soluble en agua muestra inhibición del crecimiento de las células de tumor/cáncer, particularmente de las células tumorales de

hígado, células tumorales de pulmón, y células tumorales de mama. En esta invención, los inventores encontraron inesperadamente que el extracto soluble en agua es eficaz para el tratamiento de las verrugas.

Por lo tanto, esta invención proporciona un extracto soluble en agua a partir de una planta del género *Solanum* para su uso en el tratamiento de verrugas en la piel o la mucosa de un sujeto humano o animal, dicho extracto soluble en agua comprende solamargina y solasonina, y se obtiene por las etapas (a) a (g) descritas más abajo.

Esta invención se refiere al uso del extracto soluble en agua para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de las verrugas,

Los documentos EP 0 020 029 A1 y AU-B-57853/80 describen extractos insolubles en agua del género *Solanum* (extracto BEC-001) para el tratamiento de las verrugas.

Los anteriores y otros objetos, características y ventajas de esta invención resultarán evidentes con referencia a la siguiente descripción detallada y de las realizaciones preferidas tomadas en conjunto con los dibujos adjuntos, en los que:

La figura 1 muestra fotos que ilustran que las lesiones (indicadas por flechas) del sujeto de prueba C se mejoran gradualmente mediante el tratamiento de estas con *un gel de Solanum incanum* L.;
La figura 2 muestra fotos que ilustran que las lesiones (indicadas por flechas) del sujeto de prueba D se mejoran gradualmente mediante el tratamiento de estas con un gel de *Solanum incanum* L.;
La figura 3 muestra fotos que ilustran que las lesiones (indicadas por flechas) del sujeto de prueba E se mejoran gradualmente mediante el tratamiento de estas con un gel de *Solanum incanum* L.; y
La figura 4 muestra fotos que ilustran que las lesiones (indicadas por flechas) del sujeto de prueba F se mejoran gradualmente mediante el tratamiento de estas con un gel de *Solanum incanum* L.

Se entiende que, si cualquier publicación de la técnica anterior se menciona en la presente descripción, dicha referencia no constituye una admisión de que la publicación forma parte del conocimiento general común en la técnica, en Taiwán o cualquier otro país.

A los efectos de esta descripción, se entenderá claramente que la palabra "que comprende" significa "que incluye pero sin limitarse a", y que las palabras "comprende", "contiene" y variantes de estas tienen un significado correspondiente.

La presente invención proporciona un extracto soluble en agua a partir de una planta del género *Solanum* para su uso en el tratamiento de verrugas en la piel o la mucosa de un sujeto humano o animal, donde el extracto soluble en agua se obtiene por las etapas (a) a (g) como se describe más abajo, y donde el extracto soluble en agua comprende solamargina y solasonina. Preferentemente, el extracto soluble en agua comprende al menos 60 % en peso de solamargina y solasonina, con mayor preferencia, 60 % en peso-90 % en peso de solamargina y solasonina.

El proceso para preparar el extracto soluble en agua se describió en la patente de Estados Unidos núm. US 7 078 063 B2 e incluye las etapas de:

(a) someter un material vegetal de una planta del género *Solanum* a un tratamiento de extracción mediante el uso de una solución acuosa ácida con un valor de pH de 3~5, de tal manera que se obtiene una solución acuosa;
(b) ajustar el valor de pH de la solución acuosa obtenida en la etapa (a) a pH 8~10 con una base, de tal manera que se forma un precipitado;
(c) lavar el precipitado formado en la etapa (b) con agua, seguido por secado, de tal manera que se obtiene un producto seco;
(d) mezclar el producto seco obtenido en la etapa (c) con cloroformo, seguido por la adición de una cantidad adecuada de un alcohol al 100 %, de tal manera que se forma una mezcla de cloroformo-alcohol;
(e)mezclar la mezcla de cloroformo-alcohol formada en la etapa (d) con una solución de agua/alcohol que tiene una relación agua:alcohol predeterminada, de tal manera que se obtiene una mezcla que contiene una capa basada en cloroformo y una capa que no es a base de cloroformo;
(f) eliminar la capa basada en cloroformo de la mezcla obtenida en la etapa (e), seguido por la adición de una cantidad adecuada de agua; y
(g) obtener un sobrenadante a partir de la mezcla resultante de la etapa (f), seguido por el secado del sobrenadante, en donde el producto seco resultante es capaz de disolverse directamente en agua para formar una solución acuosa amarillenta clara y transparente.

Preferentemente, en la etapa (a), el material vegetal de la planta del género *Solanum* se pica en un tratamiento preliminar.

Preferentemente, en la etapa (a), el material vegetal es al menos uno de la fruta, raíz, tallo, y hojas de la planta del

género *Solanum*. En una realización preferida de esta invención, el material vegetal que se usa en la etapa (a) es la fruta de la planta del género *Solanum*.

Los inventores encontraron que ciertos factores pudieran afectar el contenido y la proporción de solasonina y solamargina en el extracto soluble en agua obtenido mediante el uso del proceso antes mencionado. Estos factores incluyen las especies de la planta del género Solanum y la parte/partes de la planta que se usan en el proceso de extracción, así como todos los tipos de alcoholes y base usados. Por lo tanto, una persona experta puede preparar un extracto soluble en agua deseado mediante la selección de una especie adecuada de la planta del género *Solanum* y usar una parte o las partes de la planta adecuada, en conjunto con las condiciones de operación adecuadas.

Preferentemente, el extracto soluble en agua se obtiene a partir de una planta del género *Solanum* seleccionada de entre el grupo que consiste en *Solanum incanum* L., *Solanum indicum, Solanum nigrum, Solanum capsicastrum*, *Solanum xanthocarpum, Solanum melongena, Solanum coagulans, Solanum tunigrum, Solanum sodomeum, Solanum turburosum, Solanum aculeastrum, Solanum lycocarpum, Solanum khasianum*, *Solanum suaveolens, Solanum uporo, Salanum abutiloides*, *Solanum coccineum, Solanum unguiculatum, Solanum robustum, Solanum anguivi, Solanum platanifolium,* y *Solanum mammosum.* En una realización preferida de esta invención, el extracto soluble en agua se obtiene de *Solanurn incanum* L..

En pruebas preliminares en humanos realizadas por los inventores, los resultados muestran que el extracto soluble en agua es eficaz para tratar o aliviar las verrugas incluyendo las verrugas cutáneas y las verrugas de la mucosa sin efectos secundarios no deseados, por ejemplo, ulceración o eritema. Por lo tanto, la presente invención proporciona un método para el tratamiento de las verrugas, que comprende aplicar a un sujeto que necesita dicho tratamiento el extracto soluble en agua.

Las verrugas que pueden tratarse por la composición farmacéutica contra las verrugas de esta invención incluyen verruga común, verruga plana, verruga plantar, y verruga genital.

La composición farmacéutica contra las verrugas de esta invención puede administrarse, por ejemplo, a través de una ruta parenteral, transmucosa, transdérmica, o tópica.

La ruta parenteral incluye inyección subcutánea, inyección intraepidérmica, inyección intradérmica, e inyección intralesional.

Para la ruta parenteral, la composición farmacéutica contra las verrugas de esta invención puede formularse en un producto de inyección mediante el uso de técnicas conocidas por los expertos en la técnica, por ejemplo , solución o dispersión acuosa estéril.

En esta invención, el producto de inyección puede prepararse mediante el mezclado del extracto soluble en agua con un portador portador farmacéuticamente aceptable que se usa ampliamente en la tecnología de fabricación de medicamentos.

El portador farmacéuticamente aceptable comprende uno o más reactivos, que incluyen, por ejemplo, agua, solución salina, solución tampón (solución salina tamponada con fosfato (PBS), solución de Ringer o solución de Hank), emulsionante, agente de suspensión, agente de descomposición, agentes de ajuste del pH, agente estabilizador, agente quelante, conservantes, diluyentes, agente que retrasa la absorción, liposoma, etc. La selección y la cantidad de estos portadores farmacéuticamente aceptables se encuentran dentro de la experiencia de los expertos en la técnica.

Además, la composición farmacéutica contra las verrugas de esta invención puede administrarse por rutas tópicas, por ejemplo, ruta dérmica, bucal, genital, vaginal, anal, y rectal. En una realización de esta invención, la composición farmacéutica contra las verrugas de esta invención se administra por la ruta dérmica. En otra realización de esta invención, la composición farmacéutica contra las verrugas de esta invención se administra por la ruta genital.

La composición farmacéutica de acuerdo con esta invención puede formularse en una forma de dosificación adecuada para la administración tópica mediante el uso de tecnologías bien conocidas por los expertos en la técnica, que incluye, pero sin limitarse a, preparaciones externas, tabletas efervescentes, supositorios, y similares.

En una realización preferida de esta invención, la composición farmacéutica contra las verrugas se formula en una preparación externa mediante el mezclado del extracto soluble en agua de acuerdo con esta invención con una base que es bien conocida y de uso común en la técnica.

En esta invención, la preparación externa incluye, pero sin limitarse a, emulsión, gel, pomada, crema, parche, linimento, polvo, aerosol, pulverizador, loción, suero, pasta, espuma, gotas, suspensión, y tintura. En una realización de esta invención, la composición farmacéutica contra las verrugas está en forma de gel.

Por ejemplo, la base adecuada para producir la preparación externa de acuerdo con esta invención puede incluir uno más de los siguientes aditivos: agua, alcoholes, glicol, hidrocarburos (por ejemplo , vaselina y vaselina blanca), cera (por ejemplo, parafina y cera amarilla), agentes conservantes, antioxidante, surfactantes, potenciadores de la absorción, agentes estabilizantes, agentes gelificantes (por ejemplo, carbopol®97 4P, celulosa microcristalina, y carboximetilcelulosa), agentes activos, humectantes, absorbentes de olor, fragancias, agentes de ajuste del pH, agente quelante, emulsionante, agentes oclusivos, emolientes, espesantes, agentes solubilizantes, potenciadores de la penetración, antiirritantes, colorantes, y propulsores. La selección y la cantidad de estos aditivos se encuentra dentro de la experiencia de los expertos en la técnica.

La dosificación y la frecuencia de administración de la composición farmacéutica contra las verrugas de acuerdo con esta invención puede variar dependiendo de los siguientes factores: la gravedad de la enfermedad a tratar, la ruta de administración, y el peso, la edad, la condición física y la respuesta del sujeto a tratar. Por ejemplo, la dosis diaria de la composición farmacéutica de acuerdo con esta invención puede ser de 10 a 20 mg/cm^2 del área de la lesión y una a seis veces por día.

Esta invención se describirá adicionalmente por medio de los siguientes ejemplos. Sin embargo, se entenderá que los siguientes ejemplos tienen solamente un propósito de ilustración y no deben entenderse como limitantes de la invención en la práctica.

Ejemplo 1: Preparación del extracto soluble en agua

El extracto soluble en agua se preparó basado en el procedimiento que se describe en el Ejemplo 1 del documento US 7 078 063 B2. Específicamente, se molieron 500 g de fruta madura de *Solanum incanum* L. después de la adición de 1000 ml de agua pura. A la mezcla acuosa resultante, se añadió ácido acético 99,5 % por goteo para ajustar el valor del pH a 4,0, seguido por agitación a temperatura ambiente durante 12 horas. Se obtuvo un sobrenadante mediante centrifugación de la mezcla acuosa a 4500 rpm durante 12 horas, y se añadió a esta una solución básica de NH_4OH al 33 % por goteo para ajustar el valor del pH del sobrenadante a 9,0, y se formó un precipitado. El precipitado se obtuvo al llevar a cabo la centrifugación a 4500 rpm durante 10 minutos (Beckman Coulter, Avanti J-25, JA-14 Rotor), y la solución básica residual presente se eliminó mediante lavado del precipitado con agua, seguido por centrifugación a 4500 rpm. El precipitado así obtenido se suspendió en agua destilada y se sometió a liofilización (Virtis, Freezemobile 12ES) para obtener 5 g de polvo seco.

2 g del polvo seco se disolvieron en 50 ml de cloroformo de grado reactivo, seguido por la adición de 40 ml de metanol al 100 % y agitación para formar una suspensión uniforme. Se obtuvo un sobrenadante por centrifugación a 4500 rpm. Se añadieron 70 ml de solución metanol:agua (1:1) al sobrenadante y se mezcló bien. La mezcla obtenida se centrifugó a 12000 rpm durante 10 min. El sobrenadante resultante se extrajo, y se añadieron 120 ml de agua destilada y se agitó bien. El sobrenadante se centrifugó posteriormente a 12000 rpm durante 10 min para eliminar el precipitado. El sobrenadante resultante se sometió a concentración a presión reducida a 55 °C para eliminar el metanol, seguido por la liofilización para obtener polvo seco del extracto soluble en agua.

Ejemplo 2: Efecto terapéutico y seguridad del extracto soluble en agua en el tratamiento de verrugas cutáneas y verrugas de la mucosa en humanos

Para examinar el efecto terapéutico y la seguridad del extracto soluble en agua preparado en el Ejemplo 1 anterior en el tratamiento de verrugas cutáneas y verrugas de la mucosa en humanos, se llevaron a cabo las siguientes pruebas.

A. Preparación de gel que contiene el extracto soluble en agua

4 g de carbopol®974P, que se usó como un agente gelificante y que está disponible comercialmente por Lubrizol Advanced Materials, Inc., KY 40258, EE.UU., se disolvieron en 50 g de agua pura, seguido de la adición secuencial de 30 g de propilenglicol y 7 g del polvo seco del extracto soluble en agua obtenido en el Ejemplo 1 y se mezcló bien. La mezcla se calentó en un recipiente de calentamiento a una temperatura de 50 °C a 60 °C durante 20 minutos, seguido por enfriamiento a temperatura ambiente. La mezcla enfriada se añadió con trietanolamina para ajustar el pH a 7,0±0,5. Posteriormente, se añadió agua hasta que el peso total de la mezcla alcanzó 100 g, obteniendo de este modo un gel que contiene 7 % (p/p) del extracto soluble en agua (en lo adelante mencionado como gel de *Solanum incanum* L.).

B. Sujetos de prueba e información clínica de estos

Seis sujetos de prueba (sujetos de prueba A a F) que participan en las siguientes pruebas se inscribieron en el departamento ambulatorio del Hospital de la Universidad Nacional Cheng Kung, Taiwán. Los sujetos de prueba A y B sufrían de verrugas de la mucosa y los sujetos de prueba C a F sufrían de verrugas cutáneas. La información clínica de los seis sujetos de prueba, que incluía el género, la edad, el tipo de verrugas, y la localización de la lesión, se describe en la Tabla 1.

Tabla 1

Sujeto de prueba	Edad (años)	Género	Tipo de verruga	Lugar de la lesión
A	32	Hembra	Verruga de la mucosa	Genital externa
B	21	Hembra	Verruga de la mucosa	Genital externa
C	28	Hembra	Verruga cutánea	Punta del dedo
D	21	Varón	Verruga cutánea	Punta del dedo, dedos
E	26	Varón	Verruga cutánea	Dedo
F	33	Varón	Verruga cutánea	Punta del dedo, palma

C. Prueba preclínica

Antes del inicio de la prueba (es decir, en la Semana 0), se fotografiaron las lesiones seleccionadas en cada uno de los sujetos de prueba inscritos. El gel de *Solanum incanum* L. preparado en la sección A del Ejemplo 2 se aplicó a las lesiones seleccionadas y en las áreas normales de la piel que rodean las lesiones seleccionadas. Cada una de las áreas normales de la piel tenía periferias interior y exterior y la distancia entre las periferias interior y exterior de cada una de las áreas de la piel normal no era mayor de 0,5 cm. La dosis de tratamiento fue 10~20 mg/cm^2, y dos veces al día. Las lesiones seleccionadas de cada uno de los sujetos de prueba se fotografiaron a tiempos de evaluación predeterminados (es decir, al final de las semanas 1, 2, 3, 4, 7, 8, 13, 20 y 29, ver Tabla 2), y las evaluaciones para el efecto terapéutico y la seguridad del gel de *Solanum incanum* L. se llevaron a cabo de acuerdo con los procedimientos establecidos en las secciones D y E más abajo. La prueba terminó cuando las lesiones de cada uno de los sujetos de prueba estuvieron completamente curadas y la apariencia externa de la piel de la lesión se recuperó a un estado normal.

Tabla 2

Sujeto de prueba	Tiempo de evaluación (semana)									
	0[a]	1[b]	2	3	4	7	8	13	20	29
A	+[c]	+	-[d]	-	-	-	-	-	-	-
B	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-
C	+	-	-	-	+	-	+	-	-	-
D	+	-	+	+	-	-	+	-	-	-
E	+	-	+	-	-	+	-	-	-	-
F	+	-	-	-	-	+	-	◎[e]	※[f]	+

[a] : "0" indica la semana 0, es decir, antes de la aplicación del gel de *Solanum incanum* L.
[b]: "1" significa la semana 1 después de la aplicación del gel de *Solanum incanum* L.
[c]: "+" significa que se llevó a cabo la evaluación
[d]: "-" significa que no se llevó a cabo la evaluación
[e]: "◎" significa que se llevó a cabo la evaluación solamente en las lesiones en la punta de los dedos
[f]: " ※ "significa que se llevó a cabo la evaluación solamente en la lesión de la palma

D. Evaluación del efecto terapéutico

Las fotos de las lesiones seleccionadas de los sujetos de prueba obtenidas en la Semana 0 (es decir, antes de la aplicación del gel de *Solanum incanum* L.) y las obtenidas en los tiempos de evaluación se compararon por un dermatólogo para determinar la mejora de las lesiones tratadas con el gel de *Solanum incanum* L..

E. Evaluación de la seguridad

La evaluación de la seguridad se llevó a cabo por un investigador en los tiempos de evaluación predeterminados. El investigador interrogó a los sujetos de prueba con respecto a la aparición de cualquier respuesta adversa de la piel (incluyendo ulceración, irritación y eritema).

***Resultados**:*

A. Evaluación de los efectos terapéuticos del gel de *Solanum incanum* L.

En comparación con las fotos de las lesiones seleccionadas de cada uno de los sujetos de prueba A y B obtenidas en la semana 0 y otros tiempos de evaluación predeterminados, las lesiones seleccionadas de cada uno de los sujetos de prueba A y B tratadas con el gel de *Salanum incanum* L. mejoraron significativamente después del final de la semana 1 (datos no mostrados).

Las Figuras 1 a 4 respectivamente muestran fotos de las lesiones seleccionadas de los sujetos de prueba C a F obtenidas en diferentes tiempos de evaluación. Las fotos demuestran que las lesiones de cada uno de los sujetos de prueba C a F tratados con el gel de *Solanum incanum* L. mejoraron mucho con el tiempo. Después de haber terminado la prueba, los sujetos de prueba C a F se sometieron además al estudio de seguimiento durante seis meses a dos años para determinar si el área de la lesión que ya había sido curada por el gel de *Solanum incanum* L. fue recurrente. Basado en los resultados del estudio de seguimiento, no se encontraron verrugas recurrentes para todos los sujetos de prueba (datos no mostrados).

Los resultados anteriormente mencionados muestran que el gel de *Salanum incanum* L. de esta invención se podría usar con eficacia para el tratamiento de verrugas cutáneas y verrugas de la mucosa.

B. Evaluación de la seguridad del gel que contiene el extracto soluble en agua

En la prueba de seguridad, sólo unos pocos de los sujetos de prueba experimentaron respuestas adversas transitorias y leves de la piel, incluyendo irritación o eritema, que, sin embargo, no los detuvo para completar la prueba (datos no mostrados).

En vista de lo anterior, los inventores contemplaron que el extracto soluble en agua a partir de una planta del género *Solanum* de acuerdo con esta invención puede convertirse en un fármaco contra las verrugas durante un uso a largo plazo en el tratamiento de las verrugas sin efectos secundarios adversos.

REIVINDICACIONES

1. Extracto soluble en agua a partir de una planta del género *Solanum* para su uso en el tratamiento de verrugas de la piel o la mucosa de un sujeto humano o animal, dicho extracto soluble en agua comprende solamargina y solasonina, y dicho extracto soluble en agua se obtiene por las siguientes etapas:

   (a) someter un material vegetal de una planta del género *Solanum* a un tratamiento de extracción mediante el uso de una solución acuosa ácida con un valor de pH de 3~5, de tal manera que se obtiene una solución acuosa;
   (b) ajustar el valor de pH de la solución acuosa obtenida en la etapa (a) a pH 8-10 con una base, de tal manera que se forma un precipitado;
   (c) lavar el precipitado formado en la etapa (b) con agua, seguido por el secado, de tal manera que se obtiene un producto seco;
   (d) mezclar el producto seco obtenido en la etapa (c) con cloroformo, seguido por la adición de una cantidad adecuada de un alcohol al 100 %, de tal manera que se forma una mezcla de cloroformo-alcohol;
   (e) mezclar la mezcla de cloroformo-alcohol formada en la etapa (d) con una solución de agua/alcohol que tiene una relación agua:alcohol predeterminada, de tal manera que se obtiene una mezcla que contiene una capa basada en cloroformo y una capa que no es a base de cloroformo;
   (f) eliminar la capa basada en cloroformo de la mezcla obtenida en la etapa (e), seguido por la adición de una cantidad adecuada de agua; y
   (g) obtener un sobrenadante a partir de la mezcla resultante de la etapa (f), seguido por el secado del sobrenadante, en donde el producto seco resultante es capaz de disolverse directamente en agua para formar una solución acuosa amarillenta clara y transparente.

2. Un extracto de acuerdo con la reivindicación 1 para un uso como se define en la reivindicación 1, en donde dicho extracto soluble en agua comprende al menos 60 % en peso de solamargina y solasonina.

3. Un extracto de acuerdo con la reivindicación 1 para un uso como se define en la reivindicación 1, en donde dicho extracto soluble en agua comprende 60 % en peso-90 % en peso de solamargina y solasonina.

4. Un extracto de acuerdo con la reivindicación 1, 2, o 3 para un uso como se define en la reivindicación 1, en donde el extracto es para usar en el tratamiento de la verruga común, verruga plana, verruga plantar, o verruga genital en el sujeto.

5. Un extracto de acuerdo con la reivindicación 1, 2, 3, o 4 para un uso como se define en la reivindicación 1, en donde el extracto se aplica en una forma de dosificación tópica.

6. Un extracto de acuerdo con la reivindicación 5 para un uso como se define en la reivindicación 5, en donde el extracto se caracteriza además por una base seleccionada de entre el grupo que cosiste en agua, alcoholes, glicol, hidrocarburos, cera, agentes conservantes, antioxidante, surfactantes, potenciadores de la absorción, agentes estabilizantes, agentes gelificantes, agentes activos, humectantes, absorbentes de olor, fragancias, agentes de ajuste del pH, agente quelante, emulsionante, agentes oclusivos, emolientes, espesantes, agentes solubilizantes, potenciadores de la penetración, antiirritantes, colorantes, propulsores, y combinaciones de estos.

7. Un extracto de acuerdo con la reivindicación 6 para un uso como se define en la reivindicación 5, en donde el extracto se caracteriza además porque la base incluye un agente gelificante y glicol.

FIGURA 1

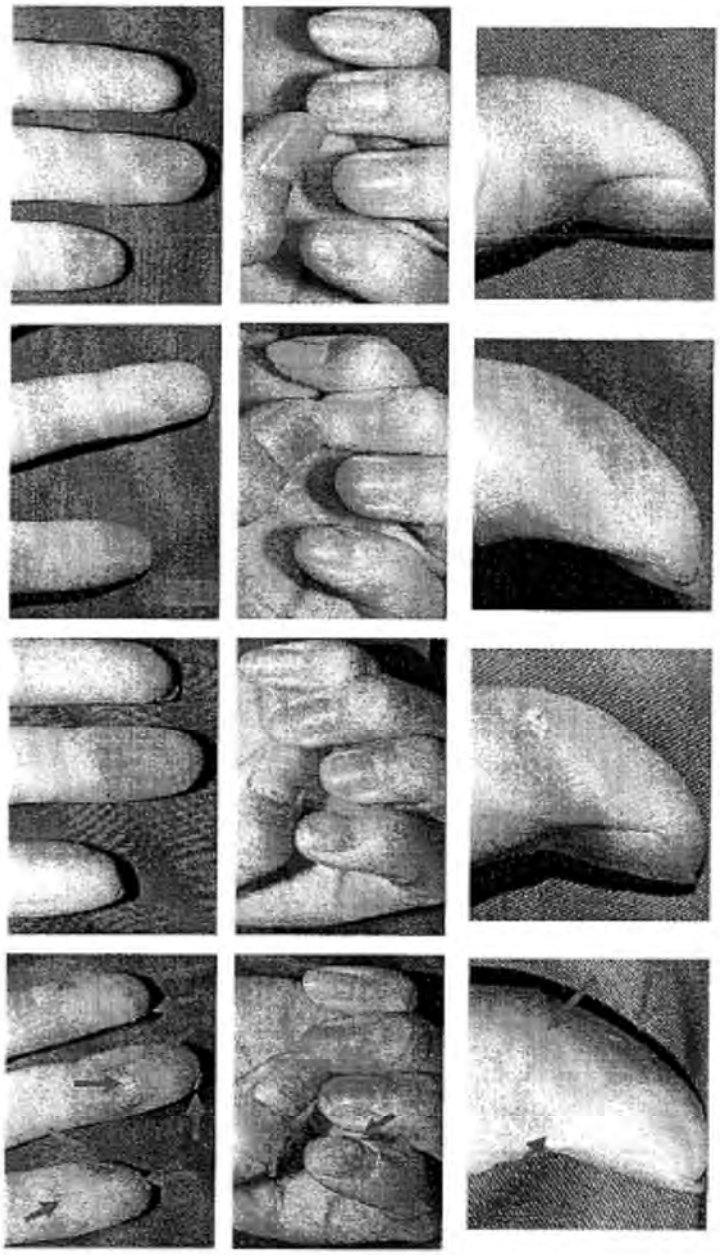

FIGURA 2

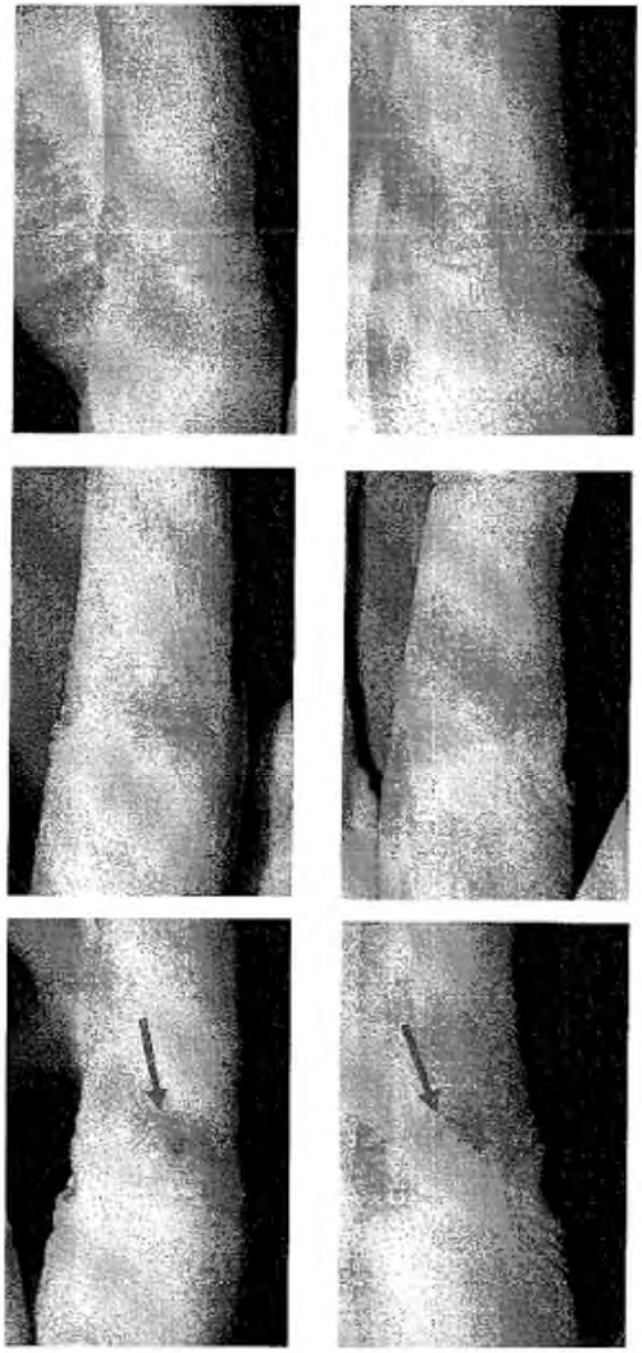

FIGURA 3

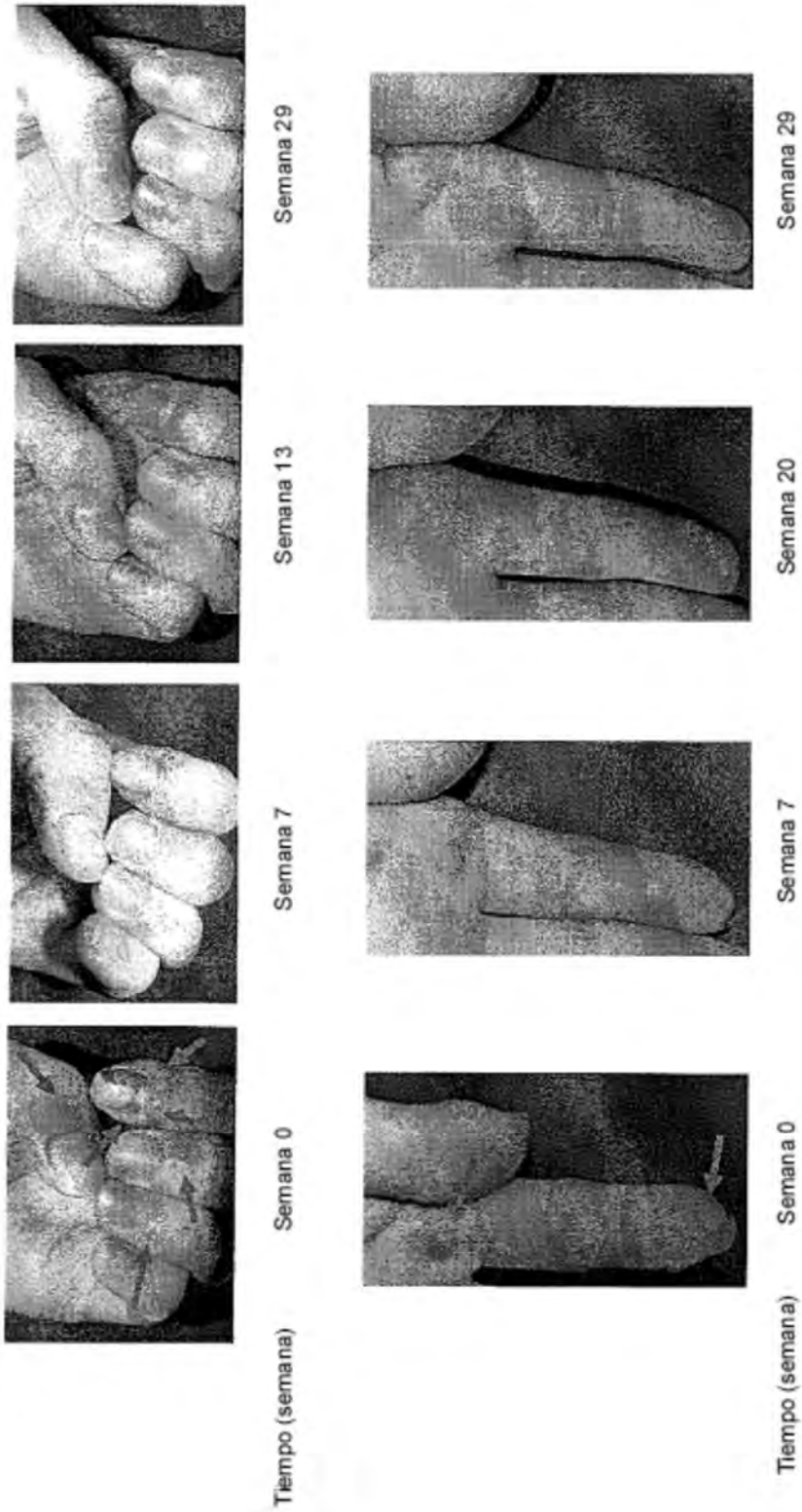
Tiempo (semana)
Semana 0
Semana 7
Semana 13
Semana 29
Tiempo (semana)
Semana 0
Semana 7
Semana 20
Semana 29

FIGURA 4