(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 598 829**

(51) Int. Cl.:

A61K 38/06 (2006.01)
A61Q 19/00 (2006.01)
A61K 38/07 (2006.01)
A61P 17/02 (2006.01)
A61P 17/04 (2006.01)
A61P 17/06 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **25.03.2012** **PCT/IL2012/050105**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **04.10.2012** **WO12131676**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **25.03.2012** **E 12720285 (1)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **20.07.2016** **EP 2691103**

(54) Título: **Procedimiento de tratamiento de trastornos cutáneos**

(30) Prioridad:

28.03.2011 US 201161468212 P

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
30.01.2017

(73) Titular/es:

S.I.S. SHULOV INNOVATIVE SCIENCE LTD. (100.0%)
10 Oppenheimer Street, Park Tamar
76701 Rehovot, IL

(72) Inventor/es:

PRIMOR, NAFTALI

(74) Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 598 829 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

Procedimiento de tratamiento de trastornos cutáneos

Campo de la invención

La presencia invención se refiere a composiciones farmacéuticas tópicas para su uso en el tratamiento de trastornos cutáneos.

Antecedentes de la invención

La piel es el órgano más grande del cuerpo y separa la parte interna del cuerpo del mundo exterior. Sirve para varias funciones importantes incluyendo la protección del cuerpo frente a microorganismos que pueden causar infecciones, detección del mundo exterior, regulación de la temperatura corporal y mantenimiento de la homeostasis del organismo.

Las afecciones que irritan, obstruyen o inflaman la piel pueden causar síntomas tales como enrojecimiento, hinchazón, ardor y picor. Las alergias, agentes irritantes, composición genética y ciertas enfermedades y problemas del sistema inmunológico pueden causar diversos trastornos cutáneos. Se necesitan nuevas formulaciones tópicas para tratar los trastornos cutáneos.

El documento de patente de Estados Unidos n.º 4.619.916 de Di Stazio desvela 13 tripéptidos de fórmula pGLU-X-TRP, en la que pGLU es ácido glutámico ciclado (ácido piroglutámico) y X puede ser GLY, VAL, GLU, ASP, SER, ALA, ASN, GLN, ILE, LEU, PRO, LYS y ARG. También se desvelan un procedimiento para su preparación, formulaciones farmacéuticas que los contienen para administración oral o parenteral y su uso como agentes terapéuticos hipotensivos y analgésicos. Además se desvelan ésteres de alquilo inferior del resto de triptófano, en particular ésteres de metilo o etilo, para su uso como grupos protectores en la producción de los péptidos. Los grupos protectores se retiran en una clara finalización del procedimiento de simples. No existe divulgación de una formulación tópica.

El documento WO 92/19254 desvela mono, di, tri, tetra y pentapéptidos sustituidos en a útiles para tratar obesidad, ansiedad, úlceras gastrointestinales, dolor, apoplejía e inflamación. Los péptidos de fórmula pGLU-X-TRP no se desvelan.

El documento WO 1999/036078 desvela una fracción sustancialmente no tóxica aislada del veneno de la serpiente *Vipera xanthina,* fracción que tiene un efecto analgésico. También se describe una composición farmacéutica para su uso como un analgésico que comprende la fracción no tóxica, de un procedimiento para el alivio del dolor que comprende la administración de la fracción no tóxica.

El documento WO2001/003710 desvela una fracción sustancialmente no tóxica aislada del veneno de varias especies de serpientes, fracción que tiene un efecto analgésico. La fracción tiene las características de una fracción del veneno de serpiente purificada en una columna de intercambio iónico Mono Q. También se describe una composición farmacéutica para su uso como un analgésico que comprende la fracción no tóxica, y un procedimiento para el alivio del dolor que comprende la administración de la fracción no tóxica.

El documento WO2002012269 desvela una composición farmacéutica para administración tópica que comprende una cantidad eficaz analgésica de un péptido que comprende L-aminoácidos de fórmula (I): pGLU-X-Y-Z (I) y un excipiente farmacéuticamente aceptable. X es un aminoácido seleccionado entre el grupo que consiste en GLY, VAL, GLU, ASP, SER, ALA, ASN, GLN, ILE, LEU, PRO, LYS y ARG, Y es TRP o THR, y Z es cualquier L-aminoácidos, o Z es nulo. Cuando Z es cualquier L-aminoácido, uno pero no ambos de Y y Z es TRP, y cuando Z es nulo, Y = TRP. Un grupo alquilo puede estar unido a un aminoácido del péptido. También se desvelan el péptido, la preparación de la composición farmacéutica y un procedimiento tópico para tratar o prevenir el dolor en un mamífero.

Sumario de la invención

La presente invención proporciona una composición farmacéutica tópica para su uso en el tratamiento de un trastorno cutáneo seleccionado entre el grupo que consiste en infección vírica por Herpes, infección vírica por Varicela, erupción cutánea, picaduras de insecto, picaduras de medusa, quemaduras por calor o radiación, psoriasis, y respuesta alérgica cutánea, en la que dicha composición comprende un péptido que comprende L-aminoácidos de fórmula (I): pGLU-X-Y-Z

en la que X es un aminoácido seleccionado entre el grupo que consiste en GLY, VAL, GLU, ASP, SER, ALA, ASN, GLN, ILE, LEU, PRO, LYS y ARG,
Y es TRP o THR,
y Z es cualquier L-aminoácido, o Z es nulo,

y en la que cuando Z es cualquier L-aminoácido, uno pero no ambos de Y y Z es TRP, y cuando Z es nulo, Y = TRP, o en la que dicha composición comprende un derivado del péptido de acuerdo con la fórmula (I) en la que un grupo alquilo está unido a un aminoácido de dicho péptido, y opcionalmente un excipiente farmacéuticamente aceptable.

El término *"piel"* incluye los labios y la cavidad oral, que son susceptibles a ampollas o úlceras tales como estomatitis aftosa.

El término *"sujeto"* incluye todos los animales vivos, incluyendo peces y aves. En una realización, el sujeto tratado es un mamífero. En una realización preferente, el mamífero es un ser humano.

En la actualidad se ha descubierto que ciertos péptidos pueden usar como un principio activo en composiciones tópicas para tratar trastornos cutáneos seleccionados entre el grupo que consiste en infección vírica por Herpes, infección vírica por Varicela, erupción cutánea, picaduras de insecto, picaduras de medusa, quemaduras, psoriasis, picor, respuesta alérgica cutánea, lesiones cutáneas como resultado de efectos secundarios o complicaciones por tratamiento farmacológico o médico, e hipopigmentación. La presente invención No se refiere al tratamiento del dolor *per se.*

El principio activo usado a la composición farmacéutica tópica de la invención es un péptido de fórmula (I). Algunos ejemplos de péptidos de acuerdo con la invención son tripéptidos y tetrapéptidos en los que pGLU es el aminoácido NH_2 terminal y TRP está en la posición tercera (Y) o cuarta (Z) del aminoácido. En una realización preferente, el péptido es un tetrapéptido. Algunos ejemplos de péptidos preferentes son pGLU-ASN-TRP-OH (pENW), pGLU-GLU-TRP-OH (pEEW), pGLU-ASN-TRP-THR-OH (pENWT), pGLU-ASN-THR-TRP-OH (pENTW), y pGLU-ASN-TRP-LYS-OH (pENWK).

En una realización, X = ASN. En una realización más, Y = TRP. Además, en otra realización, Z = THR o LYS. En una realización, el péptido es pGLU-ASN-TRP-THR. En una realización más, el grupo alquilo es C8. En una realización, el péptido es pGLU-ASN-TRP-LYS-C8.

Un derivado peptídico que se puede usar en la composición farmacéutica tópica de la invención es uno en el que una cadena de alquilo se ha unido a un aminoácido de dicho péptido. Esto se puede realizar por unión de un ácido graso a grupo amino, por ejemplo el grupo ε-amino de un resto de lisina o arginina, obteniendo de este modo una amida de alquilo del péptido, o a un grupo hidroxilo, obteniendo de ese modo un éster de alquilo del péptido. La cadena de alquilo se puede unir a cualquiera de los aminoácidos del péptido capaces de reaccionar con la cadena de alquilo, como lo sabe bien un experto en la materia. La cadena de alquilo puede tener cualquier longitud, pero preferentemente es una cadena de longitud media a la larga, por ejemplo 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 25, 27, 28, 29 o 30 carbonos. Algunos ejemplos de derivados peptídicos son pGLU-ASN-TRP-LYS(octanoil)-OH (pENWK-C8), pGLU-ASN-TRP-THR-OH, y gGlu-Asn-Trp-O-octilo (pENW-C8).

El término *"tratar"* se refiere a administrar una sustancia terapéutica eficaz para mejorar síntomas asociados con el trastorno cutáneo, a disminuir la gravedad, proporcionar alivio o cura del trastorno. En una realización, el efecto terapéutico inicial se produce en 24 horas de administración, en ocasiones en 10-15 minutos. En una realización, el tratamiento puede continuar sin limitación de tiempo, o como un tratamiento preventivo.

Una *"cantidad terapéutica eficaz para la piel"* es una cantidad de principio activo capaz de provocar el efecto farmacológico deseado, es decir, el tratamiento del trastorno cutáneo. Esta cantidad depende de un número de parámetros tales como la composición exacta del principio activo y vehículo, la zona de la administración, la fuente del trastorno cutáneo, etc. La cantidad la puede determinar fácilmente el experto habitual en la materia realizando una cantidad limitada de experimentos de respuesta a la dosis, por ejemplo, mediante aplicación de un intervalo de concentraciones de una formulación dada en una zona específica en el organismo. Algunos ejemplos de concentraciones que se ha encontrado que son eficaces incluyen, pero no se limitan a, 0,0015-1,0 mg/g de vehículo. En una realización, la concentración es de 0,05 mg/g de vehículo. En otra realización, las concentraciones de es 0,2, 0,5 o 1,0 mg/g de vehículo.

La composición farmacéutica de la invención se formula para su administración tópica. Una composición de este tipo también podría comprender uno o más vehículos o excipientes farmacéuticamente fetales tales como una mezcla de Lanolina y Vaselina u otras mezclas conocidas para uso tópico en una pomada, crema, ungüento, gel o diversos parches y pulverizaciones. El experto en la materia conoce bien otros vehículos para su uso tópico y están incluidos en el alcalde de la invención. En la composición se pueden incluir sustancias que emiten fragancias, estabilizantes, colorantes, agentes espesantes y otras sustancias convencionales. En el caso de aplicación a lesiones orales, se puede usar un vehículo con buen sabor tal como pasta de dientes.

La administración tópica del péptido puede ser de manera convencional para composiciones tópicas.

En el presente documento también se desvela el uso de una cantidad terapéutica eficaz para la piel que comprende L-aminoácidos de fórmula (I):

pGLU-X-Y-Z (I)

en la que X es un aminoácido seleccionado entre el grupo que consiste en GLY, VAL, GLU, ASP, SER, ALA, ASN, GLN, ILE, LEU, PRO, LYS y ARG,
Y es TRP o THR,
y Z es cualquier L-aminoácido, o Z es nulo,

y en la que cuando Z es cualquier L-aminoácido, uno pero no ambos de Y y Z es TRP, y cuando Z es nulo, Y = TRP, o de una cantidad terapéutica eficaz de un derivado peptídico en el que un grupo alquilo está unido a un aminoácido del péptido, en la preparación de una composición farmacéutica tópica para el tratamiento de un trastorno cutáneo seleccionado entre el grupo que consiste en infección vírica por Herpes, infección vírica por Varicela, erupción cutánea, picaduras de insecto, picaduras de medusa, quemaduras, psoriasis, picor, respuesta alérgica cutánea, lesiones cutáneas como resultado de efectos secundarios o complicaciones por tratamiento farmacológico o médico, e hipopigmentación.

Descripción detallada de las realizaciones

Los procedimientos desvelados en el presente documento se han realizado con respecto a un número de trastornos cutáneos. Los resultados se describen a continuación. Los pacientes se trataron con uno de dos péptidos, cada uno a una concentración de 50 µg/g de crema (a menos que se indique de otro modo):

pGLU-ASN-TRP-LYS-C8 (en lo sucesivo en el presente documento: *"ZEP3*")
pGLU-ASN-TRP-THR (en lo sucesivo en el presente documento: *"TET1*" o *"ZEP4"*)

La crema se fabricó en Amiga LTD, Israel, and contiene los siguientes componentes:

%	INGREDIENTE	TEMP.	CANTIDAD
66,500	AGUA	75	332,50
2,000	PROPILENGLICOL		10,00
0,200	ALANTOÍNA		1,00
0,050	EDTA DISÓDICO		0,25
5,000	GLICERINA		25,00
0,200	METILPARABENO		1,00
7,000	MONOESTEARATO DE GLICERILO	75	35,00
3,000	ALCOHOL CETÍLICO		15,00
7,000	MIRISTATO DE ISOPROPILO		35,00
3,000	ACEITE MINERAL		15,00
5,000	ACEITE DE SILICONA		25,00
0,200	PROPILPARABENO		1,00
0,500	FENOXIETANOL		2,50
0,350	DMDM HIDANTOÍNA	45	1,75
100,000			500,00

A. Infección vírica

1. Un hombre de 83 años de edad fue diagnosticado con herpes zoster (culebrillas), que aparecía como una erupción cutánea circunferencial, dolorosa en la zona abdominal. El paciente había tomado antibióticos, sin mejoría. Se aplicó ZEP3 por vía tópica a la erupción cutánea 2-3 veces al día.
Resultados: una mejoría inmediata (2-10 min) en la erupción cutánea que continuó diariamente: una disminución del enrojecimiento de la piel y del grado de hinchazón y picor.
2. Un hombre de 85 años de edad fue diagnosticado con herpes zoster, que aparecía como lesiones dolorosas con edema cutáneo en la zona de la parte media de la espalda, apareciendo varias veces al año. Se aplicaron ZEP3 o TET1 (ZEP4) por vía tópica 4-5 veces a las lesiones después de su aparición.
Resultados: alivio inmediato (10-20 min) del picor, edema cutáneo reducido y un aumento en los intervalos entre ataques. Disminución de la erupción cutánea y del grado de ulceración e hinchazón y reducción del periodo de tiempo de recuperación (curación).

3. Un hombre de 59 años de edad fue diagnosticado con varicela grave, que aparecía en todo el cuerpo. El paciente presentaba picor grave y descamación de la piel. Ningún remedio comercial ayudaba. Inicialmente, se aplicó ZEP3 por vía tópica a la mano, con mejora y alivio en 24 horas. Posteriormente, el péptido se aplicó a todo el cuerpo dos veces al día durante dos semanas.
Resultados: Disminución inmediata (10-20 min) de la erupción cutánea y del grado de ulceración e hinchazón y reducción del periodo de tiempo de recuperación (curación). Después de 10 días, no había signo de la enfermedad ni se produjo ninguna complicación futura.
4. Una mujer de aproximadamente 40 años de edad que presentaba herpes vaginal, con numerosas lesiones en la zona genital externa y picor e hinchazón pronunciados. Se aplicó ZEP3 por vía tópica diariamente a la zona afectada.
Resultados: el enrojecimiento y la hinchazón disminuyeron, y las lesiones se curaron.
5. Una mujer de 56 años de edad que presentaba durante muchos años herpes simple en el cuello, sin alivio con remedios comerciales. Se aplicó ZEP3 por vía tópica una vez al día a las lesiones.
Resultados: alivio del picor y la erupción cutánea en 10-20 min. Las lesiones desaparecieron y no volvieron durante los últimos 5 años.
6. Una mujer de 40 años de edad fue diagnosticada con herpes simple. Se aplicó ZEP4 por vía tópica varias veces a las lesiones hasta su desaparición.
Resultados: el desarrollo de la adhesión se detuvo, comenzó la formación de costras y la sensación de punzada/picor desapareció. La formación de costras se redujo en comparación con el tratamiento con Zovirax®.
7. Una mujer de 30 años de edad fue diagnosticada con herpes simple. Se aplicó ZEP4 por vía tópica varias veces a las lesiones en su aparición hasta que desaparecieron.
Resultados: la mujer informó de una inmediata reducción (10-20 minutos) de la sensación de punzada/picor y un rápido secado de la lesión, así como la reducción de la formación de costras.
8. Un hombre de 56 años de edad presentaba herpes simple desde la infancia. Se aplicaron ZEP3 o ZEP4 por vía tópica varias veces a las lesiones hasta su desaparición.
Resultados: Secado rápido de la lesión, reducción de la hinchazón y rápida conclusión del bloque en comparación con el tratamiento con Zovirax®.
9. Un hombre de 59 años de edad que presentaba lesiones por herpes simple en los labios y en la cara. Se aplicó ZEP3 por vía tópica varias veces a las lesiones hasta su desaparición.
Resultados: después de usar ZEP3, las lesiones ahora aparecen con menos frecuencia. 1-2 aplicaciones hacen que las lesiones desaparezcan.
10. Una mujer de 38 años de edad presentaba herpes simple en los labios, principalmente cuando se presionaba. Se aplicó ZEP4 por vía tópica varias veces durante el día al inicio de la sensación de pinchazos en los labios.
Resultados: la mujer informó de una reducción inmediata de la sensación de pinchazo. Las ampollas desaparecieron después de 24 horas.
11. Una mujer de 61 años de edad presentaba herpes simple en los labios. Se aplicó ZEP3 (500 µg/g de crema) por vía tópica a varias veces durante el día de la formación de la herida.
Resultados: la mujer sintió un alivio después de varios minutos. El picor y el enrojecimiento disminuyeron inmediatamente y la herida desapareció después de 36 horas.
12. 7 sujetos que presentaban herpes simple en los labios se trataron con ZEP3. Se encontró que el tratamiento era terapéutico.
13. Un hombre de 55 años de edad presentaba lesiones por herpes simple en los labios. Se aplicó ZEP4 (200 µg/g de crema) por vía tópica al inicio de una sensación de pinchazos en los labios o en el momento de la aparición de las lesiones.
Resultados: alivio inmediato; la enfermedad no se desarrolló más.
14. Un hombre de 55 años de edad presentaba una lesión supurante por herpes simple. Por lo general, se necesitan 10 días para la recuperación. Se aplicaba ZEP3 (500 µg/g de crema) si era necesario.
Resultados: el periodo de recuperación se redujo a la mitad.
15. Una mujer de 57 años de edad presentaba herpes simple en los labios, de forma intermitente, con ampollas. Se aplicaba ZEP3 (500 µg/g de crema) por vía tópica si era necesario. Resultados: la mujer sintió un alivio inmediato; el desarrollo de las ampollas se detuvo y desaparecieron después de varias horas.
16. Una mujer de 57 años de edad presentaba herpes simple en los labios, de forma intermitente, con una sensación de pinchazos en el labio superior. Se aplicaba ZEP3 (500 µg/g de crema) por vía tópica si era necesario.
Resultados: la sensación de pinchazos cesó y las lesiones por herpes no se desarrollaron.

B. Picaduras de insecto

1. Una mujer de 40 años de edad fue picada por pulgas en diversas ocasiones, dando como resultado una sensación de picor. Se aplicaron ZEP4 o ZEP3 varias veces en la zona de la picadura.
Resultados: cese inmediato de la sensación de picor. La pomada se volvió a aplicar después de 6 horas.
2. Una mujer de 30 años de edad, que es muy sensible a las picaduras de pulga, fue picada por pulgas, dando como resultado una sensación de picor. Se aplicaron ZEP4 o ZEP3 en la zona de la picadura.
Resultados: ese casi inmediato de la sensación de picor. La pomada se debería volver a aplicar después de 12 horas.

3. Un hombre de 33 años de edad fue picado por una abeja. Una aplicación de ZEP4 se aplicó 24 horas después de la picadura.
Resultados: reducción inmediata del enrojecimiento, hinchazón y dolor.
4. Un hombre de 56 años de edad fue picado por abejas en ambas manos. Aproximadamente 10 minutos después de producirse la picadura, cuando la hinchazón y el enrojecimiento comienzan a aparecer, se aplicaron ZEP4 (1000 µg/g de crema) o ZEP3 (500 µg/g de crema) una vez, cada una a una mano diferente.
Resultados: la hinchazón se redujo y el enrojecimiento disminuyó hasta un grado idéntico en cada mano.
5. Un hombre de 69 años de edad fue picado por abejas en ambas manos. Aproximadamente 10 minutos después de producirse la picadura, cuando comenzó a aparecer la hinchazón y el enrojecimiento, se aplicaron ZEP4 (1000 µg/g de crema) o ZEP3 (500 µg/g de crema) una vez, cada una a una mano diferente.
Resultados: la hinchazón se redujo y el enrojecimiento disminuyó hasta un grado idéntico en cada mano.
6. Un hombre de 56 años de edad pisó un hormiguero de Hormiga del Fuego (*Soleaopsis* spp.) en Utah, USA, y recibió picaduras en la planta de su pie. Sintió una sensación de dolor extremadamente fuerte. Se aplicó ZEP4 varias veces al día al pie.
Resultados: alivió en 2-3 minutos y una reducción en la sensación de dolor.
7. Una mujer de 75 años de edad presentaba una picadura sin identificar que daba como resultado una fuerte sensación de picor y la aparición de puntos rojos en sus piernas. Se aplicaron ZEP4 o ZEP3 en la zona afectada 2-3 veces al día.
Resultados: alivio de la sensación de picor en un número de minutos. El enrojecimiento desapareció después de 2 días.
8. Unos hombres de 40 y 57 años de edad y cuatro mujeres de 30, 40, 49 y 50 años de edad presentaban picaduras de mosquito. Se aplicaron ZEP4 [los hombres y las mujeres de 30, 40 y 50 años de edad] o ZEP3 [las mujeres y el hombre de 57 años de edad] (500 µg/g de crema) a la zona afectada si era necesario.
Resultados: se sintió un alivio inmediato de la sensación de picor.
9. 3 sujetos que presentan picaduras de mosquito se trataron con ZEP3. Se encontró que el tratamiento era terapéutico tanto para el picor como para la curación.
10. Picadura de medusa – La medusa es un animal marino venenoso. La lesión a una persona está causada por una inyección de veneno encontrado en los brazos de la medusa. La inyección de veneno por la medusa causa una patología cutánea que incluye una sensación de ardor y dolor grave, un aumento de la temperatura corporal, hinchazón y enrojecimiento de la zona dañada, y en ocasiones, formación de cicatrices. Incluso después de desaparecer la medusa, el agua sigue siendo tóxica y los bañistas sienten una sensación de hormigueo.

Los experimentos se realizarán usando medusa del Mar Mediterráneo. El ensayo de eficacia del péptido de la invención se realizará en voluntarios informados, sanos. La eficacia se someterá a ensayo tanto con respecto a la prevención como al tratamiento (curativo). Para asegurarse de la uniformidad de la zona cutánea infectada, la lesión en la piel del sujeto se realizará poniendo en contacto con los brazos de la medusa con la piel del sujeto, que cubrirá con un plástico de polietileno con aberturas fijas.

Se medirán los siguientes parámetros: hinchazón, enrojecimiento, inflamación y un aumento de la temperatura. Se determinará el periodo de tiempo necesario hasta obtener una reacción positiva después del tratamiento. Se determinará el periodo de tiempo necesario hasta una reacción positiva después de determinar el tratamiento, así como la potencia de la eficacia del tratamiento.

La eficacia preventiva se determinará por aplicación del péptido antes del contacto con la medusa, mientras que la eficacia del tratamiento se determinará por aplicación del péptido después del contacto con la medusa.

C. Quemaduras

1. Un 13 hombre de años de edad se quemó en el dorso de la mano que tocó un objeto muy caliente. Se aplicó ZEP4 inmediatamente en el sitio de la quemadura.
Resultados: la marca de la quemadura desapareció en 1 hora. No fueron necesarios tratamientos adicionales.
2. Una mujer de 24 años de edad sufrió quemaduras graves con agua hirviendo en la palma de la mano. Se aplicó ZEP4 a la quemadura inmediatamente y a partir de ese momento cada día durante 2 semanas.
Resultados: las ampollas comenzaron parece y a continuación desaparecieron en poco tiempo. Al final de las 2 semanas, no había signos de la quemadura, ni a partir de ese momento.
3. Una mujer de 40 años de edad se quemó ligeramente en su dedo con aceite hirviendo. Se aplicó ZEP4 inmediatamente al sitio de la quemadura.
Resultados: la hinchazón comenzó a disminuir hasta que desapareció completamente. No fueron necesarios tratamientos adicionales.
4. Una mujer de 60 años de edad con cáncer de mama recibía tratamiento de radiación. La mujer sufría quemaduras por radiación en una gran zona de piel con ampollas y heridas abiertas. Se aplicó ZEP4 directamente a las heridas durante un periodo de 12 días, 1-2 veces al día.
Resultados: un alivio inmediato (~1 minuto) del picor y la sensación de quemadura. El efecto terapéutico se repitió por sí mismo después de cada tratamiento.
5. Una mujer de más de 60 años de edad se quemó en su mano con un horno. Se aplicó ZEP4 inmediatamente al sitio de la quemadura.
Resultados: el dolor y enrojecimiento disminuyeran inmediatamente. La quemadura tomó un color marrón claro.

Se debe indicar que en un caso previo de quemadura similar que no se trató con la crema, la quemadura no se pudo bien y se llegó a inflamar.
6. 4 casos de quemadura ligera, tres por contacto con una superficie caliente y una por una sustancia química en un laboratorio (no reivindicado), se trataron con ZEP3. Se encontró que el tratamiento era terapéutico tanto para el dolor como para la curación.
7. Una mujer de 40 años de edad con cáncer de mama después de mastectomía recibió tratamiento de radiación. La mujer padecía quemaduras graves por radiación. Se aplicaron ZEP4 (500 µg/g de crema) o ZEP3 (500 µg/g de crema) directamente a las heridas varias veces al día.
Resultados: sintió un alivio inmediato.
8. Un hombre de 69 años de edad con piel irritada en la mano debido al roce de una correa de reloj. La piel irritada entró en contacto con una sustancia química (usada como desinfectante – no reivindicado). Se desarrolló un enrojecimiento grave es similar al de una quemadura, y una fuerte sensación de picor. Se aplicaron ZEP4 (500 µg/g de crema) y ZEP3 (500 µg/g de crema).
Resultados: alivio inmediato del enrojecimiento y el picor.

D. Cavidad Oral

1. Un hombre de 60 años de edad presentaba varias lesiones en la parte media de la cavidad oral de la mejilla (5 presiones de aproximadamente 3-4 mm cada una). Se aplicó ZEP3 directamente a las lesiones.
Resultados: alivio casi inmediato del picor y la hinchazón.
2. Un hombre de 64 años de edad presentaba una lesión en la parte derecha de la cavidad oral. Se aplicó ZEP4 directamente a la lesión.
Resultados: alivio casi inmediato del picor y la hinchazón.
3. Una mujer de más de 40 años de edad, paciente con cáncer, presentaba un número de lesiones en la cavidad oral y en los labios como resultado de recibir quimioterapia. Se aplicó ZEP4 (500 µg/g de crema) directamente a la lesión.
Resultados: alivio casi inmediato en la boca, sin embargo, se interrumpió el tratamiento debido al mal sabor de la crema. Después de varias semanas, exactamente se renovó usando pasta dental como un vehículo para los péptidos. Se informó de una mejora significativa con la mayoría de los meses desapareciendo excepto dos lesiones excepcionalmente grandes que, sin embargo, mejoraron.
4. Un hombre de 87 años de edad presenta una lesión en la cavidad oral. Se aplicó ZEP4 (500 µg/g de crema) directamente a la lesión.
Resultados: alivio casi inmediato y la lesión desapareció.
5. Una mujer de 70 años de edad sufre lesiones en la cavidad oral que por lo general necesitarán 7-10 días para curarse. Se aplicaron ZEP3 (1000 µg/g de crema) o ZEP4 (1000 µg/g de crema) directamente a la lesión.
Resultados: alivio casi inmediato del picor y del dolor de la herida. La herida se cerró completamente después de 2 días.

E. Erupciones cutáneas

1. Una erupción cutánea apareció en la muñeca de una mujer de 40 años de edad, aparentemente como una respuesta alérgica a una correa de reloj. Aparecieron manchas grandes rojas alrededor de la muñeca. Se aplicó ZEP4 varias veces al día.
Resultados: una reducción del enrojecimiento y del diámetro de las manchas.
2. Una erupción cutánea apareció en la zona de la axila de una mujer de 68 años de edad, aparentemente debido al sudor y al roce de una tira del sujetador. Se aplicó ZEP4 dos veces al día durante tres días.
Resultados: el enrojecimiento comenzó a disminuir en un breve periodo de tiempo después del tratamiento, y después de unos pocos días desapareció completamente.

F. Psoriasis

1. Un hombre de más de 50 años de edad sufría psoriasis intermitente en su cabeza durante muchos años. En el momento del brote de la enfermedad, se aplicó ZEP3 (500 µg/g de crema) a las úlceras una o dos veces al día.
Resultados: alivio inmediato (10-20 min) y la enfermera desapareció. El paciente cree que la frecuencia de los brotes se a reducir.
2. Un hombre de más de 50 años de edad sufría psoriasis en las manos. Se aplicaron ZEP3 (500 µg/g de crema) o ZEP4 (500 µg/g de crema) a las úlceras una vez al día.
Resultados: siente alivio; la piel tiene una sensación agradable y no pica. El paciente cree que se ha producido una mejoría de un 20 % durante 2 semanas.
3. Un hombre de 43 años de edad sufría psoriasis en el ano. Se aplicaron ZEP3 o ZEP4 (500 µg/g de crema) a las úlceras una vez al día.
Resultados: siente alivio después de 4 días. El tratamiento se detuvo durante varios días y a continuación se repitió durante 4 días hasta que la psoriasis desapareció.
4. Una mujer de 32 años de edad padecía psoriasis extensa en diversas ubicaciones. Se aplicaba ZEP3 (500 µg/g de crema) a las úlceras cuando era necesario.
Resultados: el picor cesó en 12 horas.
5. Un hombre de 50 años de edad padecía psoriasis crónica en el hombro. Se aplicó ZEP3 (500 µg/g de crema)

a las úlceras.
Resultados: el picor terminó después de 2 horas; más tarde, la descamación de la piel desapareció y el aspecto normal de la piel volvió.
6. Un hombre de más de 50 años de edad padecía psoriasis grave en diversas ubicaciones. De forma regular acudió a tratamientos al Mar Muerto en Israel. Se aplicó ZEP4 (500 µg/g de crema) a las úlceras.
Resultados: el picor cesó y el aspecto normal de la piel volvió.

G. Cortes en la piel

1. 4 sujetos que sufrían cortes en la piel se trataron con ZEP3. Se encontró que el tratamiento era eficaz para cerrar las heridas sin inflamación.

H. Picor

1. Un hombre de más de 50 años de edad sufría una fuerte sensación de picor en la piel en todo el cuerpo sin ninguna razón aparente. Se aplicó ZEP3 (500 µg/g de crema) un número de veces.
Resultados: alivio inmediato del picor, que cesó.
2. Un hombre de 87 años de edad sufría una erupción cutánea de color rojo y sensación de picor en su pecho. Se aplicó ZEP4 (500 µg/g de crema) dos veces en un periodo de 2 horas.
Resultados: alivio del picor en 10 minutos. La erupción cutánea desapareció después de varias horas.
3. Un hombre de 57 años de edad padecía una fuerte sensación de picor en las extremidades inferiores que en ocasiones se extendía al abdomen y a la espalda. Se aplicaron ZEP3 (500 µg/g de crema) o ZEP4 (500 µg/g de crema) generosamente cuando era necesario.
Resultados: alivio inmediato.

I. Infección cutánea

1. Una mujer de 40 años de edad sufría una infección en la muñeca de la mano izquierda, aparentemente una reacción alérgica a una banda de reloj. Aparecieron grandes manchas alrededor de la muñeca acompañadas por enrojecimiento. Se aplicó ZEP4 varias veces al día.
Resultados: una disminución del enrojecimiento y del tamaño de las manchas.
2. Un hombre de 69 años de edad sufría una infección en la muñeca de la mano izquierda, aparentemente una reacción alérgica a una banda de reloj. Aparecieron grandes manchas alrededor de la muñeca acompañadas por enrojecimiento y picor. Se aplicó ZEP3 (500 µg/g de crema) varias veces al día.
Resultados: alivio inmediato del picor; una disminución del enrojecimiento en 24 horas.
3. 2 casos de heridas cutáneas infectadas. Se aplicó ZEP3 y ayudó en la curación de las heridas.

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica tópica para su uso en el tratamiento de un trastorno cutáneo seleccionado entre el grupo que consiste en infección vírica por herpes, infección vírica por varicela, erupción cutánea, picaduras de insecto, picaduras de medusa, quemaduras por calor o radiación, psoriasis, y respuesta alérgica cutánea;
en el que dicha composición comprende un péptido que comprende L-aminoácidos de la fórmula (I):

pGLU-X-Y-Z (I)

en la que X es un aminoácido seleccionado entre el grupo que consiste en GLY, VAL, GLU, ASP, SER, ALA, ASN, GLN, ILE, LEU, PRO, LYS y ARG,
Y es TRP o THR,
y Z es cualquier L-aminoácido, o Z es nulo,
y en la que cuando Z es cualquier L-aminoácido, uno pero no ambos de Y y Z es TRP, y cuando Z es nulo, Y = TRP,
o en la que dicha composición comprende un derivado del péptido de acuerdo con la fórmula (I) en la que un grupo alquilo está unido a un aminoácido de dicho péptido,
en la que está excluido el tratamiento del dolor *per se*.

2. Una composición farmacéutica tópica para su uso de acuerdo con la reivindicación 1 en la que dicho grupo alquilo está unido por un enlace amida.

3. Una composición farmacéutica tópica para su uso de acuerdo con la reivindicación 1 en la que dicho grupo alquilo está unido por un enlace éster.

4. Una composición farmacéutica tópica para su uso de acuerdo con la reivindicación 1 en la que dicho alquilo se selecciona entre el grupo que consiste en C4-C30.

5. Una composición farmacéutica tópica para su uso de acuerdo con la reivindicación 1 en la que dicho péptido es un tetrapéptido.

6. Una composición farmacéutica tópica para su uso de acuerdo con la reivindicación 5, en la que X = ASN.

7. Una composición farmacéutica tópica para su uso de acuerdo con la reivindicación 6, en la que Y = TRP.

8. Una composición farmacéutica tópica para su uso de acuerdo con la reivindicación 7, en la que Z = THR o LYS.

9. Una composición farmacéutica tópica para su uso de acuerdo con la reivindicación 8, en la que el péptido es pGLU-ASN-TRP-THR.

10. Una composición farmacéutica tópica para su uso de acuerdo con la reivindicación 8, en la que el grupo alquilo es C8.

11. Una composición farmacéutica tópica para su uso de acuerdo con la reivindicación 10, en la que el péptido es pGLU-ASN-TRP-LYS-C8.

12. Una composición farmacéutica tópica para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-11 en la que el efecto terapéutico inicial está dentro de las 24 horas de administración.

13. Una composición farmacéutica tópica para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-11 en las que dicha composición comprende adicionalmente un excipiente farmacéuticamente aceptable.