

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 986 887**

51 Int. Cl.:

A61K 31/343	(2006.01) B05C 17/00	(2006.01)
A61K 31/34	(2006.01) B65D 47/42	(2006.01)
A61K 9/00	(2006.01)	
A61K 9/70	(2006.01)	
A61K 47/38	(2006.01)	
A61K 47/44	(2007.01)	
A61M 35/00	(2006.01)	
A61J 1/05	(2006.01)	
A61P 17/12	(2006.01)	
A61P 17/00	(2006.01)	

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **21.08.2014 PCT/US2014/052184**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **26.02.2015 WO15027111**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **21.08.2014 E 14837297 (2)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **15.05.2024 EP 3035992**

54 Título: **Composiciones y sistemas para el tratamiento de trastornos cutáneos**

30 Prioridad:

21.08.2013 US 201361868525 P

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

13.11.2024

73 Titular/es:

**VERRICA PHARMACEUTICALS INC. (100.0%)
44 West Gay Street, Suite 400
West Chester, PA 19380, US**

72 Inventor/es:

DAVIDSON, MATTHEW

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 986 887 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 y sistemas para el tratamiento de trastornos cutáneos

5 Referencia cruzada

La presente solicitud reivindica la prioridad de la solicitud provisional de Estados Unidos con el N° de serie 61/868.525, presentada el 21 de agosto de 2013.

10 Antecedentes

Las verrugas son pequeños crecimientos cutáneos epidérmicos provocados por infecciones víricas, que se encuentran con frecuencia en las manos o los pies. El tipo más común de verruga se denomina *Verruca vulgaris*, que puede estar provocada por múltiples cepas diferentes del virus del papiloma humano (VPH). En la mayoría de las partes del organismo estas verrugas pueden denominarse verrugas comunes; sin embargo, en los pies pueden denominarse verrugas plantares cuando se encuentran en los pies o verrugas genitales o condiloma cuando se encuentran en los genitales. Otras afecciones víricas epidérmicas tales como molusco contagioso se parecen a las verrugas pero están provocados por virus distintos. Estos crecimientos cutáneos mediados por virus pueden ser antiestéticos y pueden tener un riesgo significativo de transformación cancerosa y de propagación, lo que hace que sea deseable su eliminación. Otros trastornos hiperproliferativos superficiales se parecen a las verrugas pero están provocados por mecanismos no víricos e incluyen queratosis seborreica, queratosis actínica y poroqueratosis.

Se han usado múltiples modalidades para eliminar verrugas y enfermedades relacionadas, que incluyen crioterapia; curetaje quirúrgico; tratamiento por láser; agentes irritantes tales como ácido salicílico y óxido de zinc; ácidos tales como ácido nítrico y ácido escuárico, agentes inmunoterapéuticos tales como imiquimod, 2,4-dinitroclorobenceno y antígeno de *Cándida*, y agentes quimioterapéuticos tales como bleomicina, podofilotoxina y 5-fluorouracilo. Muchas de estas terapias pueden ser dolorosas, mientras que otras pueden dejar cicatrices desfigurantes y/o requieren una aplicación diaria. Sin embargo, quizás lo más inquietante es que muchos de estos trastornos cutáneos siguen siendo resistentes incluso después de múltiples tratamientos de seguimiento. La molécula pequeña cantaridina puede usarse para tratar satisfactoriamente estos trastornos cutáneos.

Se establecen antecedentes de la técnica relevantes con los documentos US 2005/019418 A1, US 2007/111954 A1, US 2005/169696 A1 y US 2011/208136 A1. De entre los mismos, el documento US 2005/019418 A1 divulga un vehículo de administración de un solo uso para el tratamiento de verrugas, que consiste en una solución de cantaridina al 0,01-20% (preferentemente al 0,7%), acetona (el disolvente), coloidón flexible (nitrocelulosa en dietil éter) envasado en una ampolla estrujable con una punta de aplicación absorbente. La composición también puede comprender ácido salicílico, que se sabe que tiene un regusto amargo, y también puede contener tintura de benzoína que tiene un color naranja-amarillo.

40 Sumario

La presente divulgación proporciona formulaciones, dispositivos, sistemas, procedimientos y kits para tratar afecciones cutáneas, tales como verrugas. La presente divulgación proporciona formulaciones de cantaridina para tratar verrugas y otras enfermedades cutáneas según las reivindicaciones 1-5 o 13-16. Una formulación de cantaridina puede contener cantaridina, un agente vesicante intraepidérmico. Las formulaciones de cantaridina de la presente divulgación pueden tener muchas ventajas con respecto a terapias tradicionales, que incluyen una alta eficacia con una única aplicación, ausencia de cicatrices y un perfil de dolor leve. Las ventajas de las formulaciones de cantaridina en el presente documento con respecto a formulaciones de cantaridina usadas anteriormente incluyen la eliminación de disolventes altamente volátiles y corrosivos, una seguridad mejorada y compatibilidad con plásticos comunes para facilitar la administración. Debido a la naturaleza de los disolventes usados en formulaciones de cantaridina descritas anteriormente, la aplicación de cantaridina se ha limitado a recipientes de vidrio que tienen varias limitaciones. Pueden usarse dispositivos proporcionados en el presente documento para la aplicación precisa de una formulación de cantaridina para el tratamiento de verrugas y otras indicaciones tópicas.

Un aspecto de la presente divulgación proporciona un sistema según las reivindicaciones 6-10 para administrar una formulación de cantaridina a un sujeto que comprende un depósito y una unidad de aplicación. El depósito puede comprender una cavidad con la formulación de cantaridina. El depósito puede tener un volumen inferior o igual a aproximadamente 10 mililitros (ml). El depósito puede ser compresible para inducir un aumento de presión en el depósito de más de aproximadamente 1,0 atmósfera (atm). La unidad de aplicación puede comprender un adaptador y una punta de aplicación. La punta de aplicación puede comprender una abertura y/o un canal en comunicación de fluido con el depósito. La punta de aplicación puede estar configurada para transferir la formulación de cantaridina desde el depósito hasta una ubicación exterior a la punta de aplicación. La unidad de aplicación puede comprender un tapón transparente que está configurado para cubrir la punta de aplicación. La unidad de aplicación puede comprender una barrera sobre la abertura. El tapón transparente puede comprender un aparato de perforación que está configurado para perforar la barrera. El adaptador puede encajarse en el tapón de rosca del depósito. La abertura de la punta de aplicación tiene un diámetro inferior o igual a 5 mm. La formulación de cantaridina puede comprender

al menos aproximadamente el 0,001% (p/v) de cantaridina. En algunos casos, la formulación de cantaridina puede comprender al menos aproximadamente el 0,01%, el 0,1% o el 1% de cantaridina. La formulación de cantaridina puede comprender una cantidad superior o igual al 1% (p/v) de excipientes. El depósito puede tener un volumen inferior o igual a aproximadamente 10 ml. La formulación de cantaridina puede comprender una cantidad inferior o igual al 5% (p/v) de cantaridina, ácido cantarídico, ni cantaridina o palasonina en combinación. Al sujeto se le puede diagnosticar una enfermedad cutánea. El depósito puede tener un tapón de rosca en un extremo.

La formulación de cantaridina puede contener un excipiente. El dispositivo aplicador puede estar configurado para administrar la formulación de cantaridina. La formulación de cantaridina comprende al menos aproximadamente el 0,001% (p/v) de cantaridina. En algunos casos, la formulación de cantaridina puede comprender al menos aproximadamente el 0,01%, el 0,1% o el 1% de cantaridina. La formulación de cantaridina puede comprender una cantidad superior o igual al 1% (p/v) de un excipiente. El dispositivo aplicador puede comprender una unidad de aplicación y uno o más depósitos. Cada depósito puede comprender una o más cavidades en comunicación de fluido con la unidad de aplicación. El depósito puede comprender un tapón de rosca en un extremo. El depósito puede tener un volumen inferior o igual a 5 ml. El depósito puede ser compresible para inducir un aumento de presión en el depósito de más de aproximadamente 1,0 atm. La unidad de aplicación puede comprender una punta de aplicación. La punta de aplicación puede comprender una abertura y/o un canal interno en comunicación de fluido con el depósito. La punta de aplicación puede estar configurada para transferir la formulación de cantaridina desde el depósito hasta una ubicación exterior a la punta de aplicación.

Otro aspecto de la presente divulgación proporciona un dispositivo aplicador según la reivindicación 11 o 12 para administrar una formulación de cantaridina a un sujeto que comprende una unidad de aplicación y uno o más depósitos. La unidad de aplicación puede administrar la formulación de cantaridina al sujeto. Los, uno o más, depósitos pueden comprender cada uno una o más cavidades en comunicación de fluido con la unidad de aplicación. Al menos una de las cavidades puede contener la formulación de cantaridina. El depósito puede comprender un tapón de rosca en un extremo. El depósito puede tener un volumen inferior o igual a 5 ml. El depósito puede ser compresible para inducir un aumento de presión en el depósito de más de aproximadamente 1,0 atm. La unidad de aplicación puede comprender una punta de aplicación. El aplicador puede comprender una abertura y/o un canal interno en comunicación de fluido con el depósito. La punta de aplicación puede estar configurada para transferir la formulación de cantaridina desde el depósito hasta una ubicación exterior a la punta de aplicación. Un adaptador puede estar dispuesto de forma adyacente a la punta de aplicación, dirigiéndose el canal interno desde la punta de aplicación a través del adaptador hasta el depósito. La unidad de aplicación puede comprender un tapón transparente que está configurado para cubrir la punta de aplicación. La unidad de aplicación puede comprender una barrera sobre la abertura, y el tapón transparente comprende un aparato de perforación que está configurado para perforar la barrera. El adaptador puede encajarse en el tapón de rosca del depósito. La abertura de la punta de aplicación puede tener un diámetro inferior o igual a aproximadamente 5 mm. La formulación de cantaridina puede contener al menos aproximadamente el 0,001% (p/v) de cantaridina. En algunos casos, la formulación de cantaridina puede contener al menos aproximadamente el 0,01%, el 0,1% o el 1% de cantaridina. La formulación de cantaridina puede contener una cantidad superior o igual a aproximadamente el 1% (p/v) de un excipiente. El depósito puede tener un volumen inferior o igual a aproximadamente 1 ml. La formulación de cantaridina puede contener una cantidad inferior o igual a aproximadamente el 5% (p/v) de cantaridina.

En algunas situaciones, una unidad de dosificación puede contener la formulación de cantaridina en una cantidad de aproximadamente 0,1 ml a aproximadamente 10 ml. La formulación de cantaridina contiene al menos aproximadamente el 0,001% de cantaridina. En algunos casos, la formulación de cantaridina puede contener al menos aproximadamente el 0,01%, el 0,1% o el 1% de cantaridina. El kit puede usarse para administrar cada una de las unidades de dosificación activas. Las unidades de dosificación que comprenden la formulación de cantaridina pueden ser terapéuticamente eficaces para tratar verrugas epiteliales u otras lesiones en el sujeto. El kit puede comprender al menos tres unidades de envase. La unidad de dosificación que contiene la formulación de cantaridina puede ser terapéuticamente eficaz para reducir verrugas epiteliales u otras lesiones en al menos aproximadamente el 50% en volumen a lo largo de un periodo de aproximadamente 7 días.

Otro aspecto de la presente divulgación proporciona un sistema para administrar una formulación de cantaridina a un sujeto que puede comprender un depósito con al menos una cavidad con la formulación de cantaridina, en el que el depósito puede tener un volumen inferior o igual a aproximadamente 10 mililitros (ml), y en el que el depósito puede ser compresible para inducir un aumento de presión en el depósito hasta una presión de más de aproximadamente 1 atmósfera (atm). El sistema puede comprender además una unidad de aplicación que puede incluir un adaptador y una punta de aplicación, en el que la punta de aplicación puede comprender una abertura y un canal en comunicación de fluido con el depósito, y en el que la punta de aplicación puede transferir la formulación de cantaridina desde el depósito hasta una ubicación exterior a la punta de aplicación.

En algunas situaciones, la unidad de aplicación puede comprender un tapón transparente que cubre la punta de aplicación. En otras situaciones, la unidad de aplicación puede comprender una barrera sobre la abertura, y el tapón transparente puede comprender un aparato de perforación que perfora la barrera. La abertura de la punta de aplicación puede tener un diámetro inferior o igual a 5 milímetros (mm).

La formulación de cantaridina puede contener al menos aproximadamente el 0,001% (p/v) de cantaridina. En algunos casos, la formulación de cantaridina puede contener al menos aproximadamente el 0,01%, el 0,1% o el 1% de cantaridina. La formulación de cantaridina puede contener además una cantidad superior o igual al 1% (p/v) de excipientes. La formulación de cantaridina puede contener además un saborizante y/o un colorante.

En algunas situaciones, el depósito puede tener un volumen inferior o igual a aproximadamente 10 ml y la formulación de cantaridina puede contener una cantidad inferior o igual al 5% (p/v) de cantaridina, ácido cantarídico, norcantaridina o palasonina en combinación. El depósito puede tener un tapón de rosca o de ajuste a presión en un extremo. El adaptador puede encajarse en el tapón de rosca o de ajuste a presión. El depósito puede ser compresible para inducir un aumento de presión en el depósito hasta una presión que es inferior a aproximadamente 10 atm.

Otro aspecto de la presente divulgación proporciona un sistema para administrar una formulación de cantaridina a un sujeto que puede comprender un depósito con una formulación de cantaridina que puede tener al menos aproximadamente el 0,001% (p/v) de cantaridina y un excipiente. El sistema puede incluir además una unidad de aplicación en comunicación de fluido con el depósito, en el que la unidad de aplicación puede administrar un volumen inferior o igual a aproximadamente 10 mililitros (ml) de la formulación de cantaridina.

La formulación de cantaridina puede contener al menos aproximadamente el 0,01%, el 0,1%, el 0,5% o el 1% de cantaridina. La formulación de cantaridina puede contener además una cantidad superior o igual a aproximadamente el 0,001% (p/v), el 0,01%, el 0,1% o el 1% del excipiente.

En algunas situaciones, el depósito puede comprender un tapón de rosca o de ajuste a presión en un extremo, (ii) puede tener un volumen inferior o igual a aproximadamente 5 ml y/o (iii) puede ser compresible para inducir un aumento de presión en el depósito hasta una presión de más de aproximadamente 1,0 atmósfera.

La unidad de aplicación puede comprender una punta de aplicación que puede comprender una abertura y un canal interno en comunicación de fluido con el depósito, y la punta de aplicación puede transferir la formulación de cantaridina desde el depósito hasta una ubicación exterior a la punta de aplicación.

Otro aspecto de la presente divulgación proporciona un dispositivo aplicador para administrar una formulación de cantaridina a un sujeto que puede comprender uno o más depósitos que comprenden cada uno una o más cavidades, en el que al menos una de las, una o más, cavidades contiene una formulación de cantaridina. El dispositivo aplicador puede incluir además una unidad de aplicación en comunicación de fluido con los, uno o más, depósitos, en el que la unidad de aplicación puede administrar de manera controlable una formulación de cantaridina a un sujeto en una cantidad de no más de aproximadamente 10 mililitros (ml) de la formulación de cantaridina por uso.

En algunas situaciones, el depósito puede comprender un tapón de rosca o de ajuste a presión en un extremo, (ii) puede tener un volumen inferior o igual a aproximadamente 5 ml y/o (iii) puede ser compresible para inducir un aumento de presión en el depósito hasta una presión de más de aproximadamente 1,0 atmósfera. La unidad de aplicación puede comprender una punta de aplicación que puede comprender una abertura y un canal interno en comunicación de fluido con el depósito, y la punta de aplicación puede estar configurada para transferir la formulación de cantaridina desde el depósito hasta una ubicación exterior a la punta de aplicación.

En algunas situaciones, el dispositivo aplicador puede comprender además un adaptador adyacente a la punta de aplicación, dirigiéndose el canal interno desde la punta de aplicación a través del adaptador hasta el depósito. La unidad de aplicación puede comprender un tapón transparente que puede estar configurado para cubrir la punta de aplicación. La unidad de aplicación puede comprender una barrera sobre la abertura, y el tapón transparente puede comprender un aparato de perforación que puede estar configurado para perforar la barrera. El adaptador puede encajarse en el tapón de rosca del depósito. La abertura de la punta de aplicación puede tener un diámetro inferior o igual a aproximadamente 5 mm.

En algunas situaciones, la formulación de cantaridina puede comprender al menos aproximadamente el 0,001% (p/v) de cantaridina. La formulación de cantaridina puede comprender al menos aproximadamente el 0,01%, el 0,1% o el 1% de cantaridina. La formulación de cantaridina puede comprender además una cantidad superior o igual a aproximadamente el 1% (p/v) de un excipiente. El depósito puede tener un volumen inferior o igual a aproximadamente 1 ml y la formulación de cantaridina puede contener una cantidad inferior o igual a aproximadamente el 5% (p/v) de cantaridina.

Otro aspecto de la presente divulgación proporciona un kit según la reivindicación 17 para administrar una formulación de cantaridina a un sujeto que comprende una pluralidad de unidades de dosificación envasadas por separado, que pueden extraerse individualmente, en forma de líquido o gel, en el que las unidades de dosificación pueden encontrarse en una unidad de envase, en el que las unidades de dosificación contienen cada una la formulación de cantaridina en una cantidad de aproximadamente 0,01 ml a 10 ml. La formulación de cantaridina puede contener al menos aproximadamente el 0,001% (p/v) de cantaridina. En algunos casos, la formulación de cantaridina puede contener al menos aproximadamente el 0,01%, el 0,1% o el 1% de cantaridina.

5 En algunas situaciones, el kit puede incluir además material de instrucciones para administrar la formulación de cantaridina. El material de instrucciones puede permitir al sujeto administrarse a sí mismo la formulación de cantaridina. El material de instrucciones puede ser para tratar una verruga epitelial en el sujeto. El kit puede comprender al menos tres unidades de envase. La formulación de cantaridina puede ser adecuada para eliminar una verruga epitelial del sujeto en el plazo de dos semanas tras administrar la unidad de dosificación que comprende la formulación de cantaridina.

10 Otro aspecto de la presente divulgación proporciona una formulación que contiene al menos aproximadamente el 0,001% (p/v) de cantaridina, un saborizante que puede inducir un sabor amargo en un sujeto tras la ingesta de la formulación por el sujeto, y un colorante que puede permitir la detección visible de la formulación por parte del sujeto. La formulación puede tener un volumen de como máximo aproximadamente 10 mililitros (ml).

15 En algunas situaciones, la formulación de cantaridina puede contener al menos aproximadamente el 0,001% de cantaridina. La formulación de cantaridina puede contener al menos aproximadamente el 0,01%, el 0,1%, el 0,5% o el 1% de cantaridina. El saborizante y/o el colorante puede estar a una concentración de como máximo aproximadamente el 1% (p/v). El volumen puede ser inferior o igual a aproximadamente 5 ml. La formulación puede tener un número de Reynolds inferior a aproximadamente 1500 a 25°C. La formulación puede comprender adicionalmente un agente gelificante. La formulación puede tener una concentración de ion manganeso o magnesio que es inferior a aproximadamente el 1%. El saborizante puede seleccionarse del grupo que consiste en denatonio, amarogentina, genciopirina, octaacetato de sacarosa, quercetina, brucina y cuasina. El colorante puede seleccionarse del grupo que consiste en D&C violeta, azul de isosulfán, azul de metileno, rojo de metilo, naranja de metilo, rojo del Congo, amarillo de alizarina, verde de bromocresol y violeta de genciana.

25 Otro aspecto de la presente divulgación proporciona un procedimiento para tratar una dolencia cutánea (por ejemplo, una verruga) en la piel (o ubicación cutánea) de un sujeto, que comprende a) proporcionar una formulación de cantaridina que comprende (i) al menos aproximadamente el 0,001% (p/v) de cantaridina, (ii) un saborizante que puede inducir un sabor amargo en un sujeto tras la ingesta de la formulación por el sujeto, y un colorante que puede permitir la detección visible de la formulación por parte del sujeto, y b) proporcionar la formulación de cantaridina a la piel en una ubicación que contiene o se sospecha que contiene la dolencia cutánea. La formulación puede tener un volumen de como máximo aproximadamente 10 mililitros (ml).

35 En algunas situaciones, la formulación de cantaridina puede contener al menos aproximadamente el 0,001% de cantaridina. La formulación de cantaridina puede contener al menos aproximadamente el 0,01%, el 0,1%, el 0,5% o el 1% de cantaridina. El saborizante y/o el colorante pueden encontrarse a una concentración de como máximo aproximadamente el 1% (p/v). El volumen puede ser inferior o igual a aproximadamente 5 ml. La formulación puede tener un número de Reynolds inferior a aproximadamente 1500 a 25°C. El procedimiento puede comprender además un agente gelificante. La formulación puede tener una concentración de ion manganeso o magnesio que es inferior a aproximadamente el 1%. El saborizante puede seleccionarse del grupo que consiste en denatonio, amarogentina, genciopirina, octaacetato de sacarosa, quercetina, brucina y cuasina. El colorante puede seleccionarse del grupo que consiste en D&C violeta, azul de isosulfán, azul de metileno, rojo de metilo, naranja de metilo, rojo del Congo, amarillo de alizarina, verde de bromocresol y violeta de genciana. La dolencia cutánea puede seleccionarse del grupo que consiste en verruga, molusco contagioso, queratosis seborreica y queratosis actínica.

45 Aspectos y ventajas adicionales de la presente divulgación resultarán fácilmente evidentes para los expertos en esta técnica a partir de la siguiente descripción detallada, en la que solo se muestran y se describen formas de realización ilustrativas de la presente divulgación. Por consiguiente, los dibujos y la descripción deben considerarse de naturaleza ilustrativa y no limitativa.

50 Breve descripción de los dibujos

Las características novedosas e la invención se exponen en las reivindicaciones adjuntas. Se obtendrá una mejor comprensión de las características y ventajas de la presente invención mediante referencia a la siguiente descripción detallada que expone formas de realización ilustrativas, en las que se usan los principios de la invención, y los dibujos adjuntos (también "figura" y "figuras" en el presente documento) de los que:

55 las figuras 1A-1B ilustran esquemáticamente un depósito para contener una formulación de cantaridina, según algunas formas de realización de la presente divulgación;

60 las figuras 2A-2C ilustran esquemáticamente una unidad de aplicación, según algunas formas de realización de la presente divulgación;

la figura 3 representa un dispositivo aplicador, según algunas formas de realización de la presente divulgación;

65 las figuras 4A-4B representan un kit, según algunas formas de realización de la presente divulgación;

las figuras 5A-5C representan esquemáticamente un procedimiento de tratamiento, según algunas formas de

realización de la presente divulgación;

5 las figuras 6A-6D representan dibujos lineales (figuras 6A, 6C) y renderizados tridimensionales (en 3D) (figuras 6B, 6D) de un dispositivo aplicador en el que una unidad de aplicación está conectada a (figuras 6A-6B) o separada de (figuras 6C-6D) un mecanismo de sellado, según algunas formas de realización de la presente divulgación;

las figuras 7A-7B representan dibujos lineales (figura 7A) y renderizados en 3D (figura 7B) de un dispositivo aplicador, según algunas formas de realización de la presente divulgación; y

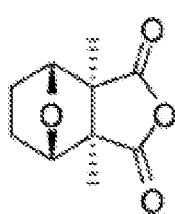
10 la figura 8 representa dibujos lineales y renderizados en 3D de un dispositivo aplicador con un tapón extraíble con respiraderos, según algunas formas de realización de la presente divulgación.

Descripción detallada

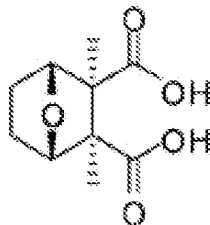
15 La presente invención se define por las reivindicaciones. Cualquier objeto que se encuentre fuera del alcance de las reivindicaciones se proporciona solo con fines de información. Los procedimientos de tratamiento del cuerpo humano mediante terapia, a los que se hace referencia en la presente descripción, no forman parte de la presente invención como tales, pero se describen en el presente documento con respecto a compuestos y composiciones farmacéuticas para su uso en dichos procedimientos para el tratamiento del cuerpo humano mediante terapia, según la presente
 20 invención. Aunque se han mostrado y descrito diversas formas de realización de la invención en el presente documento, será obvio para los expertos en la técnica que dichas formas de realización se proporcionan únicamente a modo de ejemplo. A los expertos en la técnica se les pueden ocurrir numerosas variaciones, cambios y sustituciones sin apartarse de la invención. Debe entenderse que en la puesta en práctica de la invención pueden emplearse diversas alternativas a las formas de realización de la invención descritas en el presente documento.

25 El término "tratamiento" o "tratar", tal como se usa en el presente documento, se refiere de manera general a un enfoque para obtener resultados beneficiosos, predeterminados o deseados, incluidos, pero sin limitación, un beneficio terapéutico y/o un beneficio profiláctico. Por beneficio terapéutico se entiende la erradicación o la mejora del trastorno subyacente que se está tratando, tal como una enfermedad o dolencia cutánea, tal como verrugas. Además, puede
 30 lograrse un beneficio terapéutico con la erradicación o la mejora de uno o más de los síntomas fisiológicos asociados con el trastorno subyacente, de tal manera que se observe una mejoría en el paciente, independientemente de que el paciente todavía padezca el trastorno subyacente. El tratamiento puede incluir el diagnóstico de una afección médica, tal como verrugas.

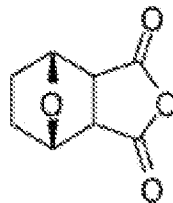
35 El término "cantaridina", tal como se usa en el presente documento, se refiere de manera general a un compuesto de la siguiente estructura, o a un derivado del mismo que tiene una actividad similar con respecto a la inhibición de la proteína fosfatasa. Los compuestos en los que se ha introducido boro en lugar de carbono también pueden considerarse cantaridina. Los compuestos con diferentes proporciones de isótopos de carbono también pueden considerarse cantaridina (por ejemplo, ¹⁴C). Los compuestos con diferentes proporciones de isótopos de oxígeno también pueden considerarse cantaridina (por ejemplo, ¹⁷O). Los compuestos con diferentes proporciones de isótopos de hidrógeno también pueden considerarse cantaridina (³H). Los compuestos con diferentes proporciones de isótopos de carbono, oxígeno, hidrógeno o combinaciones de los mismos también pueden considerarse cantaridina. La cantaridina puede comprender uno o más elementos radiactivos inestables. La cantaridina puede no comprender uno o más elementos radiactivos inestables. La cantaridina puede comprender una sal farmacéuticamente aceptable. La cantaridina puede no comprender una sal farmacéuticamente aceptable. El compuesto utilizado en las formulaciones según la invención reivindicada es la cantaridina.



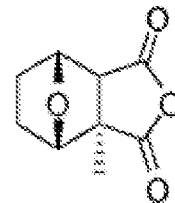
Cantaridina



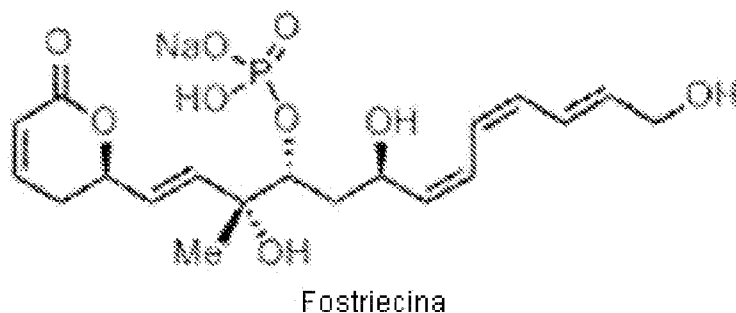
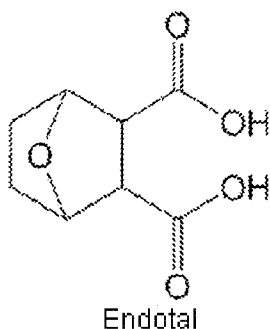
Ácido cantarídico



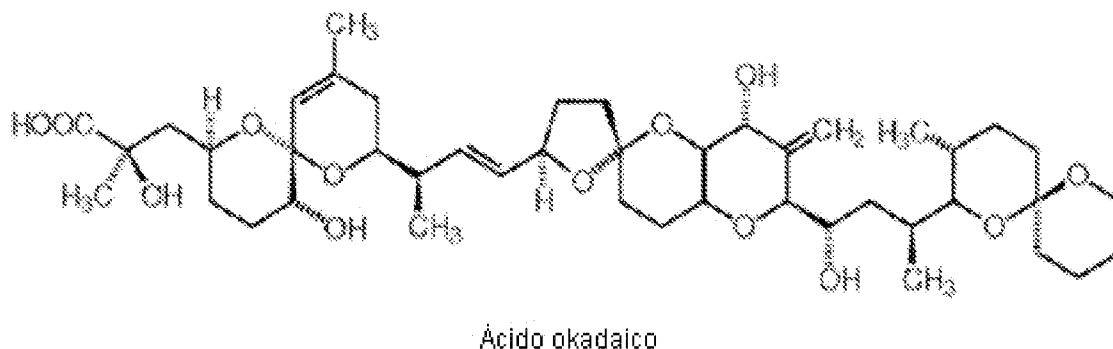
Norcantaridina



(S)-Palasonina

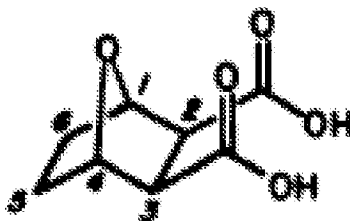


5



10

Los ejemplos no limitativos de derivados de cantaridina incluyen ácido cantarídico, norcantaridina, palasonina, endotal, fostriecina y ácido okadaico (véase anteriormente). Otras especies con o sin sustituciones que tienen un ácido exo,exo-dicarbólico o que puede esperarse que se descompongan o se metabolizan para dar las especies que contienen un ácido exo,exo-dicarbólico también pueden considerarse "cantaridina". Otros compuestos que sirven como inhibidores de proteína fosfatasa 1, 2A, 4 o 5 también pueden considerarse "cantaridina". Una formulación de cantaridina puede comprender cantaridina sola o además de una o más de otras especies, tales como uno o más excipientes.



15

Los ejemplos no limitativos de ácidos exo,exo-dicarbólicos sustituidos incluyen: 2,3-trimetilen-anhídrido; anhídrido no sustituido; 5,6-deshidro-anhídrido; endo-5-metilo; mono-4-cloranilida; endo-5-carboxilo; 5,6-deshidro; 2-bromo; endo-5-hidroximetilo.

20

25

La cantaridina puede producirse por uno o más meloidos incluidos, pero sin limitación, moscas española, edeméridos, escarabajos cardenales, escarabajos soldados, meloidos chinos o combinaciones de los mismos. La cantidad de cantaridina producida por meloído puede ser de aproximadamente 0,1, 0,2, 0,3, 0,4, 0,5, 0,6, 0,7, 0,8, 0,9, 1, 1,5, 2, 2,5, 3, 3,5, 4, 4,5, 5, 5,5, o aproximadamente 6 mg. La cantidad de cantaridina producida por meloído puede ser superior a aproximadamente 0,1, 0,2, 0,3, 0,4, 0,5, 0,6, 0,7, 0,8, 0,9, 1, 1,5, 2, 2,5, 3, 3,5, 4, 4,5, 5, 5,5, 6 mg o superior. La cantidad de cantaridina producida por meloído puede ser inferior a aproximadamente 0,1, 0,2, 0,3, 0,4, 0,5, 0,6,

0,7, 0,8, 0,9, 1, 1,5, 2, 2,5, 3, 3,5, 4, 4,5, 5, 5,5, 6 mg o inferior. La cantaridina puede producirse mediante biosíntesis. En algunos casos, la biosíntesis de derivados de cantaridina, norcantaridina, cantaridimida o norcantarimida produce efectos terapéuticos similares en el usuario o paciente. Como alternativa, puede producirse cantaridina de manera completamente sintética o semisintética, por ejemplo, usando materias primas de origen natural.

El término "excipiente", tal como se usa en el presente documento, se refiere de manera general a un ingrediente inactivo como parte de una formulación. Los ejemplos de excipientes incluyen, sin limitaciones, tintes, aromas, aglutinantes, emolientes, cargas, lubricantes, antioxidantes, potenciadores de la penetración en la piel y conservantes. En algunos casos, un excipiente puede seleccionarse de entre lactosa, dextrosa, sacarosa, sorbitol, manitol, almidones, goma arábica, fosfato de calcio, alginatos, goma tragacanto, gelatina, silicato de calcio, celulosa microcristalina, polivinilpirrolidona, celulosa, agua estéril, jarabe y metilcelulosa. En algunas formas de realización, un excipiente puede ser ácido salicílico y/o podofilotoxina.

El término "usuario", tal como se usa en el presente documento, se refiere de manera general a un individuo que usa un dispositivo o sistema de administración para administrar una formulación de cantaridina a sí mismo, o a otro individuo, tal como un sujeto.

El término "sujeto", tal como se usa en el presente documento, se refiere de manera general a un individuo que se sospecha que tiene una dolencia (por ejemplo, una dolencia cutánea), al que se le ha diagnosticado la dolencia, o que está recibiendo tratamiento. Por ejemplo, un sujeto puede estar recibiendo tratamiento por otro individuo o se le puede estar administrando una formulación de cantaridina de la divulgación, o bien por sí mismo o bien por otro individuo, tal como un profesional sanitario (por ejemplo, médico, médico encargado, auxiliar médico, enfermero) o un cuidador. Un sujeto puede incluir individuos asintomáticos e individuos sintomáticos, tales como un paciente. En algunos casos, al sujeto se le puede diagnosticar una enfermedad cutánea.

El término "aproximadamente" tal como se usa en el presente documento se refiere a dentro de más o menos (+/-) el 10%, el 9%, el 8%, el 7%, el 6%, el 5%, el 4%, el 3%, el 2% o el 1% de la cantidad designada.

Formulaciones de cantaridina

Un aspecto de la presente divulgación proporciona formulaciones de cantaridina para tratar afecciones, dolencias y/o enfermedades cutáneas, tales como verrugas cutáneas. Una formulación de cantaridina incluye una cantidad terapéuticamente eficaz de cantaridina.

En algunos casos, una formulación de cantaridina para administración tópica comprende cantaridina y excipientes adecuados para la administración tópica de cantaridina a un sujeto. La cantidad de cantaridina en la formulación de cantaridina según la presente invención es del 0,001% al 7% en peso/volumen tal como se define en las reivindicaciones adjuntas. La cantidad de una formulación puede limitarse a una cantidad terapéutica. En algunas circunstancias, puede ser ventajoso incluir cantidades de cantaridina muy superiores a las cantidades terapéuticas nominales, por ejemplo para maximizar la concentración de cantaridina. En otras formas de realización, puede ser ventajoso limitar las cantidades de cantaridina basándose en la toxicidad para el sujeto.

La cantaridina puede estar presente en una cantidad de 0,001, 0,01, 0,1, 1, 1,5, 2, 2,5, 3, 3,5, 4, 4,5, 5, 5,5, 6, 6,5 o 7 gramos por ml.

Una formulación de cantaridina puede tener una concentración de cantaridina (miligramos (mg) de cantaridina / mililitro (ml) de formulación) de aproximadamente 0,1 mg/ml, 0,2 mg/ml, 0,3 mg/ml, 0,4 mg/ml, 0,5 mg/ml, 0,6 mg/ml, 0,7 mg/ml, 0,8 mg/ml, 0,9 mg/ml, 1,0 mg/ml, 1,1 mg/ml, 1,2 mg/ml, 1,3 mg/ml, 1,4 mg/ml, 1,5 mg/ml, 1,6 mg/ml, 1,7 mg/ml, 1,8 mg/ml, 1,9 mg/ml, 2,0 mg/ml, 2,1 mg/ml, 2,2 mg/ml, 2,3 mg/ml, 2,4 mg/ml, 2,5 mg/ml, 2,6 mg/ml, 2,7 mg/ml, 2,8 mg/ml, 2,9 mg/ml, 3,0 mg/ml, 3,1 mg/ml, 3,2 mg/ml, 3,3 mg/ml, 3,4 mg/ml, 3,5 mg/ml, 3,6 mg/ml, 3,7 mg/ml, 3,8 mg/ml, 3,9 mg/ml, 4,0 mg/ml, 4,1 mg/ml, 4,2 mg/ml, 4,3 mg/ml, 4,4 mg/ml, 4,5 mg/ml, 4,6 mg/ml, 4,7 mg/ml, 4,8 mg/ml, 4,9 mg/ml, 5,0 mg/ml, 5,1 mg/ml, 5,2 mg/ml, 5,3 mg/ml, 5,4 mg/ml, 5,5 mg/ml, 5,6 mg/ml, 5,7 mg/ml, 5,8 mg/ml, 5,9 mg/ml, 6,0 mg/ml, 6,1 mg/ml, 6,2 mg/ml, 6,3 mg/ml, 6,4 mg/ml, 6,5 mg/ml, 6,6 mg/ml, 6,7 mg/ml, 6,8 mg/ml, 6,9 mg/ml o 7,0 mg/ml.

La cantaridina usada en la formulación puede tener una pureza suficiente como para inducir un efecto terapéutico sin toxicidad asociada. La pureza de la cantaridina usada en la formulación puede ser de entre el 50% y el 100%. La pureza de la cantaridina usada puede ser superior o igual a aproximadamente el 70%, el 80%, el 90%, el 95%, el 98%, el 99% o el 99,9%.

En algunas formas de realización, puede formularse cantaridina en preparaciones en forma sólida, semisólida, de gel o líquida adecuadas para administración local o tópica, tales como geles, jaleas solubles en agua, cremas, lociones, suspensiones, soluciones, espumas, polvos, suspensiones espesas, pomadas, soluciones, aceites, cápsulas, comprimidos, pastas, supositorios, pulverizaciones, emulsiones, soluciones salinas, soluciones basadas en dimetilsulfóxido (DMSO), adecuadas para administración local o tópica. Los vehículos con altas densidades pueden ser capaces de proporcionar a una zona una exposición prolongada a los principios activos. En cambio, una

formulación de disolvente/solución puede proporcionar una exposición más inmediata a cantaridina a la zona elegida.

Una formulación de cantaridina también puede comprender vehículos o excipientes adecuados en fase sólida, semisólida, de gel o líquida, que son compuestos que pueden proporcionar un aumento de la penetración, o modificar la administración, de moléculas terapéuticas a través de la barrera de permeabilidad del estrato córneo de la piel. Los ejemplos de tales vehículos y excipientes incluyen, pero sin limitación, agentes destructivos (por ejemplo, bases, ácidos, oxidantes), agentes de reticulación (por ejemplo formalina o formaldehído), humectantes (por ejemplo, urea), glicoles (por ejemplo, propilenglicol), alcoholes (por ejemplo, etanol), ácidos grasos (por ejemplo, ácido oleico), tensioactivos (por ejemplo, miristato de isopropilo y laurilsulfato de sodio), pirrolidonas, monolaurato de glicerol, sulfóxidos, terpenos (por ejemplo, mentol), aminas, amidas, alcanos, alcanos, agua, carbonato de calcio, fosfato de calcio, diversos azúcares, almidones, derivados de celulosa, gelatina, y polímeros tales como polietilenglicoles.

Una formulación de cantaridina puede contener un ácido o combinación de ácidos, incluidos, pero sin limitación, ácido salicílico, ácido tricloroacético, ácido clorhídrico, ácido fórmico, ácido escuárico o ácido nítrico. Una formulación de cantaridina puede contener podofilotoxina. Una formulación de cantaridina puede contener óxido de zinc. Una formulación de cantaridina puede contener agentes inmunoterapéuticos tales como imiquimod, 2,4-dinitroclorobenceno y/o antígeno de cándida. Una formulación de cantaridina puede contener agentes quimioterapéuticos tales como bleomicina, podofilotoxina y/o fluorouracilo. Una formulación de cantaridina puede contener un oxidante, tal como peróxido de hidrógeno.

Una formulación de cantaridina puede incluir un solubilizante para garantizar una buena solubilización y/o disolución de cantaridina y para minimizar la precipitación de cantaridina en la formulación. Puede añadirse un solubilizante para aumentar la solubilidad de la cantaridina y/o para mantener la composición como solución, emulsión o dispersión estable u homogénea.

Los ejemplos de solubilizantes adecuados incluyen, pero sin limitación, uno o más de los siguientes: alcoholes y polioles, tales como acetona, etanol, isopropanol, butanol, alcohol bencílico, etilenglicol, propilenglicol, butanodiolos e isómeros de los mismos, glicerol, pentaeritritol, sorbitol, manitol, transcitol, dimetilisorbida, polietilenglicol, polipropilenglicol, poli(alcohol vinílico), hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa y otros derivados de celulosa, ciclodextrinas y derivados de ciclodextrina; éteres de polietilenglicoles que tienen un peso molecular promedio de aproximadamente 200 a aproximadamente 6000, tal como éter de PEG de alcohol tetrahidrofurfurílico (glicofuro) o metoxi-PEG; amidas y otros compuestos que contienen nitrógeno tales como 2-pirrolidona, 2-piperidona, ϵ -caprolactama, N-alquilpirrolidona, N-hidroxi-alquilpirrolidona, N-alquilpiperidona, N-alquilcaprolactama, dimetilacetamida y polivinilpirrolidona; ésteres tales como propionato de etilo, citrato de tributilo, citrato de acetil-trietilo, citrato de acetil-tributilo, citrato de trietilo, oleato de etilo, caprilato de etilo, butirato de etilo, triacetina, monoacetato de propilenglicol, diacetato de propilenglicol, ϵ -caprolactona e isómeros de la misma, δ -valerolactona e isómeros de la misma, β -butirolactona e isómeros de la misma; y otros solubilizantes, tales como dimetilacetamida, dimetilisorbida, N-metilpirrolidonas, mono-octanoína, dietilenglicol monoetil éter y agua.

También pueden usarse mezclas de solubilizantes. Los ejemplos incluyen, pero sin limitación, triacetina, citrato de trietilo, oleato de etilo, caprilato de etilo, dimetilacetamida, N-metilpirrolidona, N-hidroxi-etilpirrolidona, polivinilpirrolidona, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilciclodextrinas, polietilenglicol 200-100, glicofuro, transcitol, propilenglicol, dimetilisorbida, sorbitol, glicerol, triacetina, alcohol etílico, PEG-400, glicofuro y propilenglicol. El solubilizante según la invención es una mezcla de etanol y acetona en las cantidades que se definen en las reivindicaciones.

La cantidad de un solubilizante dado puede limitarse a una cantidad bioaceptable. En algunas circunstancias, puede ser ventajoso incluir cantidades de solubilizantes superiores a cantidades bioaceptables, por ejemplo para maximizar la concentración del fármaco, eliminándose el solubilizante en exceso antes de proporcionar la composición a un sujeto usando técnicas convencionales, tales como destilación o evaporación. Un solubilizante, si está presente, puede estar en una relación en peso del 10%, el 25%, el 50%, el 100% o hasta aproximadamente el 200% en peso, con respecto al peso combinado de cantaridina, y otros excipientes. Como alternativa, también pueden usarse cantidades sustancialmente bajas de solubilizante, tales como el 5%, el 2%, el 1% o incluso inferiores en peso de la formulación de cantaridina. En algunos ejemplos, el solubilizante puede estar presente en una cantidad de aproximadamente el 1% a aproximadamente el 100%, o de aproximadamente el 5% a aproximadamente el 25% en peso de la formulación de cantaridina. En algunos casos, una formulación de cantaridina incluye una cantidad inferior a una cantidad bioaceptable.

Una formulación de cantaridina comprende uno o más agentes formadores de película. Las formulaciones de cantaridina según la presente invención comprenden hasta el 10% de nitrocelulosa en peso/volumen. Otros ejemplos de agente formador de película pueden incluir, pero sin limitación, derivados de nitrocelulosa, polivinilpirrolidona, hidroxipropilmetilcelulosa, carboximetilcelulosa y otros agentes formadores de película o combinaciones de los mismos. El agente formador de película puede disolverse en un disolvente. El agente formador de película puede disolverse en uno o más disolventes. Una formulación de cantaridina puede incluir uno o más disolventes. El disolvente puede ser etanol, acetona, metanol, alcohol isopropílico, alcohol butílico, pentanol, éter, agua u otros disolventes. En algunos casos, el disolvente no es o no incluye dietil éter. El disolvente puede ser acetona. Una formulación de

- 5 cantaridina puede comprender uno o más plastificantes. Una formulación de cantaridina puede no comprender uno o más plastificantes. Ejemplos de tales plastificantes pueden incluir, pero sin limitación, alcanfor y aceite de ricino. Una formulación de cantaridina puede comprender uno o más agentes de polimerización mediada por agua. Una formulación de cantaridina puede no comprender uno o más agentes de polimerización mediada por agua. Los ejemplos de agentes de polimerización mediada por agua pueden incluir, pero sin limitación, cianoacrilato de 2-octilo y cianoacrilato de butilo. En algunos casos, incluir un agente formador de película, un plastificante, un agente de polimerización mediada por agua o combinaciones de los mismos, proporciona una formulación de cantaridina final con propiedades de viscosidad, flexibilidad, durabilidad, rigidez, robustez y/o formación de película.
- 10 En algunos casos, uno o más agentes formadores de película están presentes en una formulación de cantaridina a una concentración de peso con respecto a volumen de entre aproximadamente el 0,1% y aproximadamente el 10%. En algunos casos, uno o más agentes formadores de película están presentes en una formulación de cantaridina a una concentración de peso con respecto a volumen de aproximadamente el 1,25%. En algunos casos, uno o más agentes formadores de película están presentes en una formulación de cantaridina a una concentración de peso con respecto a volumen de aproximadamente el 2%. En algunos casos, uno o más agentes formadores de película están presentes en una formulación de cantaridina a una concentración de peso con respecto a volumen de aproximadamente el 0,001, el 0,01, el 0,1, el 1, el 1,25, el 1,5, el 1,75, el 2, el 2,25, el 2,5, el 2,75, el 3, el 3,25, el 3,5, el 3,75, el 4, el 4,5, el 5, el 5,5, el 6, el 6,5, el 7, el 7,5, el 8, el 8,5, el 9, el 9,5, el 10, el 10,5, el 11, el 11,5, el 12, el 12,5, el 13, el 13,5, el 14, el 14,5, el 15, el 15,5, el 16, el 16,5, el 17, el 17,5, el 18, el 18,5, el 19, el 19,5, el 20, el 21, el 22, el 23, el 24 o el 25%. En algunos casos, uno o más agentes formadores de película están presentes en una formulación de cantaridina a una concentración de peso con respecto a volumen superior a aproximadamente el 0,001, el 0,01, el 0,1, el 1, el 1,25, el 1,5, el 1,75, el 2, el 2,25, el 2,5, el 2,75, el 3, el 3,25, el 3,5, el 3,75, el 4, el 4,5, el 5, el 5,5, el 6, el 6,5, el 7, el 7,5, el 8, el 8,5, el 9, el 9,5, el 10, el 10,5, el 11, el 11,5, el 12, el 12,5, el 13, el 13,5, el 14, el 14,5, el 15, el 15,5, el 16, el 16,5, el 17, el 17,5, el 18, el 18,5, el 19, el 19,5, el 20, el 21, el 22, el 23, el 24, el 25% o superior. En algunos casos, uno o más agentes formadores de película están presentes en una formulación de cantaridina a una concentración de peso con respecto a volumen inferior a aproximadamente el 0,001, el 0,01, el 0,1, el 1, el 1,25, el 1,5, el 1,75, el 2, el 2,25, el 2,5, el 2,75, el 3, el 3,25, el 3,5, el 3,75, el 4, el 4,5, el 5, el 5,5, el 6, el 6,5, el 7, el 7,5, el 8, el 8,5, el 9, el 9,5, el 10, el 10,5, el 11, el 11,5, el 12, el 12,5, el 13, el 13,5, el 14, el 14,5, el 15, el 15,5, el 16, el 16,5, el 17, el 17,5, el 18, el 18,5, el 19, el 19,5, el 20, el 21, el 22, el 23, el 24, el 25% o inferior.
- 30 En algunos casos, los, uno o más, disolventes están presentes en una formulación de cantaridina a una concentración de peso con respecto a volumen de entre aproximadamente el 10% y aproximadamente el 95%. En algunos casos, los, uno o más, disolventes están presentes en una formulación de cantaridina a una concentración de peso con respecto a volumen de aproximadamente el 13%. En algunos casos, los, uno o más, disolventes están presentes en una formulación de cantaridina a una concentración de peso con respecto a volumen de aproximadamente el 87%. En algunos casos, los, uno o más, disolventes están presentes en una formulación de cantaridina a una concentración de peso con respecto a volumen de aproximadamente el 10, el 15, el 20, el 25, el 30, el 35, el 40, el 45, el 50, el 55, el 60, el 65, el 70, el 75, el 80, el 85, el 90 o el 95%. En algunos casos, los, uno o más, disolventes están presentes en una formulación de cantaridina a una concentración de peso con respecto a volumen superior a aproximadamente el 10, el 15, el 20, el 25, el 30, el 35, el 40, el 45, el 50, el 55, el 60, el 65, el 70, el 75, el 80, el 85, el 90, el 95% o superior. En algunos casos, los, uno o más, disolventes están presentes en una formulación de cantaridina a una concentración de peso con respecto a volumen inferior a aproximadamente el 10, el 15, el 20, el 25, el 30, el 35, el 40, el 45, el 50, el 55, el 60, el 65, el 70, el 75, el 80, el 85, el 90, el 95% o inferior.
- 45 Cuando se aplica a la piel, una solución de cantaridina puede secarse rápidamente, tal como, por ejemplo, en el plazo de 1 segundo, 10 segundos, 30 segundos, 1 minuto, 5 minutos o 10 minutos. En un ejemplo, un ensayo usado para evaluar el tiempo de secado de una formulación de cantaridina consiste en aplicar 4 microlitros de formulación de cantaridina de manera uniforme sobre un círculo de piel de 3 mm de diámetro con una pipeta. En un ejemplo, la formulación de cantaridina se seca en menos de 2 minutos o 30 segundos.
- 50 En algunos casos, los, uno o más, plastificantes están presentes en una formulación de cantaridina a una concentración de peso con respecto a volumen de entre aproximadamente el 0,001% y aproximadamente el 5%. En algunos casos, un plastificante no está presente en una formulación de cantaridina. En algunos casos, los, uno o más, plastificantes están presentes en una formulación de cantaridina a una concentración de peso con respecto a volumen de aproximadamente el 5% o inferior. En algunos casos, un plastificante está presente en una formulación de cantaridina a una concentración de peso con respecto a volumen de aproximadamente el 0,1, el 0,15, el 0,2, el 0,25, el 0,3, el 0,35, el 0,4, el 0,45, el 0,5, el 0,55, el 0,6, el 0,65, el 0,7, el 0,75, el 0,8, el 0,85, el 0,9, el 0,95, el 1, el 1,5, el 2, el 2,5, el 3, el 3,5, el 4, el 4,5 o el 5%. En algunos casos, un plastificante está presente en una formulación de cantaridina a una concentración de peso con respecto a volumen superior a aproximadamente el 0,001, el 0,01, el 0,1, el 0,15, el 0,2, el 0,25, el 0,3, el 0,35, el 0,4, el 0,45, el 0,5, el 0,55, el 0,6, el 0,65, el 0,7, el 0,75, el 0,8, el 0,85, el 0,9, el 0,95, el 1, el 1,5, el 2, el 2,5, el 3, el 3,5, el 4, el 4,5, el 5% o superior. En algunos casos, un plastificante está presente en una formulación de cantaridina a una concentración de peso con respecto a volumen inferior a aproximadamente el 0,001, el 0,01, el 0,1, el 0,15, el 0,2, el 0,25, el 0,3, el 0,35, el 0,4, el 0,45, el 0,5, el 0,55, el 0,6, el 0,65, el 0,7, el 0,75, el 0,8, el 0,85, el 0,9, el 0,95, el 1, el 1,5, el 2, el 2,5, el 3, el 3,5, el 4, el 4,5, el 5% o inferior.
- 65 Una formulación de cantaridina puede comprender un tinte. Una formulación de cantaridina puede comprender uno o

más tintes. Una formulación de cantaridina puede no comprender un tinte. Un tinte puede ser un tinte de acridina, antraquinona, arilmetano, azo, diazonio, nitro, ftalocianina, quinonaimina, tetrazolio, tiazol, xanteno, ácido, básico, directo, mordiente, natural o disolvente usado a una concentración suficiente para ajustar el color de la formulación de cantaridina.

5 Un tinte puede ser naranja de acridina, acriflavina, azul de antraceno SWR, alizarina, rojo de alizarina S (mordiente rojo 3), rojo rápido nuclear, auramina O, cromoxano-cianina R, pararosanilina, rosanilina, magenta II, fucsina nueva, violeta de metilo 2B, violeta de metilo 6B, cristal violeta, violeta de Hoffman, verde de metilo, verde de etilo, fucsina
10 ácida (violeta ácido 19), rojo rápido B, azul rápido B, cloruro de diazonio, sulfato ácido de diazonio, alquilsulfato de diazonio, cloruro de diazonio, fluboratos de diazonio, o bencenosulfonatos de diazonio, ácido pícrico, azul alcián, azul rápido de luxol, azul de toluidina O, tionina, azur A, azur B, azur C, rojo neutro, safranina O, galocianina, azul de galamina, yodonitrotetrazolio, nitroazul de tetrazolio, tioflavina T, pironina Y, pironina B, rodamina B, amarillo de Martius (amarillo ácido 24), eosina Y (rojo ácido 87), escarlata de Biebrich (ácido rojo 66), pararosanilina sulfonada (rojo básico 9), pararosanilina (rojo básico 9), azul de metileno (azul básico 9), rojo del Congo (rojo directo 28), granate
15 Erie (rojo directo 10), rojo sirio F3B (rojo directo 80), hemateína (negro natural 1), cianina de cromoxano R (mordiente azul 3), azul celeste B (mordiente azul 14), kermes (rojo natural 3), carmín (rojo natural 3), laca (rojo natural 25), hemateína (negro natural 1), azafrán (amarillo natural 6), Sudán III (rojo disolvente 23), Sudán IV (rojo disolvente 24), aceite rojo O (rojo disolvente 27), negro de Sudán B (negro disolvente 3), u otros.

20 Un tinte puede incluir un tinte de cambio de fase. Un tinte puede incluir más de un tinte de cambio de fase. Un tinte puede no incluir un tinte de cambio de fase. Algunos ejemplos de tintes de cambio de fase pueden incluir, pero sin limitación, D&C naranja, rojo Neozapon 492, rojo Orasol G, rosa brillante directo B, rojo directo 3BL, rojo brillante supranol 3BW, amarillo limón 6G, amarillo rápido claro 3G, amarillo Aizen Spilon C-GNH, amarillo Bemachrome GD sub, amarillo brillante Cartasol 4GF, amarillo Cibanone 2G, negro Orasol RLI, negro Orasol CN, negro Savinyl RLSN,
25 negro de pirazol BG, negro Morfast 101, negro de diaazol RN, azul Thermoplast 670, azul Orasol GN, azul Savinyl GLS, azul rápido de luxol MBSN, azul Sevron 5GMF, azul Basacid 750, azul Keyplast, negro Neozapon X51, negro disolvente clásico 7, azul de Sudán 670, amarillo de Sudán 146, rojo de Sudán 462, rojo base Neptune NB543, azul Neopen FF-4012, negro Fatsol BR, magenta Morton Morplas 36, u otros.

30 Un tinte puede incluir servir como tinte indicador. Un tinte puede incluir más de un tinte indicador. Un tinte puede no incluir un tinte indicador. Algunos ejemplos de tintes indicadores pueden incluir, pero sin limitación, D&C violeta, azul de isosulfán, azul de metileno, rojo de metilo, naranja de metilo, rojo del Congo, amarillo de alizarina, verde de bromocresol, violeta de genciana, u otros. Un tinte puede incluir uno o más tintes de cambio de fase y uno o más tintes indicadores o combinaciones de los mismos. Puede(n) usarse tinte(s) indicador(es) a una concentración suficiente
35 para delimitar la zona tratada con una formulación de cantaridina.

Una formulación de cantaridina puede contener un fluoróforo. Una formulación de cantaridina puede contener más de un fluoróforo. Una formulación de cantaridina puede no contener un fluoróforo. Un fluoróforo puede indicar la presencia de un mineral (por ejemplo, magnesio, calcio, zinc, cobre, hierro, plomo, cadmio, mercurio, níquel, cobalto, aluminio o
40 lantánidos). Un fluoróforo puede indicar la presencia de magnesio. Un fluoróforo puede indicar la presencia de magnesio intracelular. Una formulación de cantaridina puede contener un fluoróforo que fluoresce bajo una luz ultravioleta. Los ejemplos de indicadores fluorescentes que fluorescen bajo luz ultravioleta pueden incluir, pero sin limitación, mag-indo-1 o mag-fura-2. Una formulación de cantaridina puede contener un fluoróforo que fluoresce bajo luz visible. Los ejemplos de indicadores fluorescentes que fluorescen bajo luz visible pueden incluir, pero sin limitación,
45 magnesio verde o mag-fluo-4.

Una formulación de cantaridina puede comprender uno o más fluoróforos, uno o más tintes, o combinaciones de los mismos. En algunos casos, los, uno o más, fluoróforos o, uno o más, tintes están presentes en una formulación de cantaridina en una concentración de peso con respecto a volumen de aproximadamente el 0,00001, el 0,00005, el
50 0,0001, el 0,0002, el 0,0003, el 0,0004, el 0,0005, el 0,0006, el 0,0007, el 0,0008, el 0,0009, el 0,001, el 0,002, el 0,003, el 0,004, el 0,005, el 0,006, el 0,007, el 0,008, el 0,009, el 0,01, el 0,02, el 0,03, el 0,04, el 0,05, el 0,06, el 0,07, el 0,08, el 0,09, el 0,1, el 0,2, el 0,3, el 0,4, el 0,5, el 0,6, el 0,7, el 0,8, el 0,9, el 1 o el 10%. En algunos casos, los, uno o más, fluoróforos o, uno o más, tintes están presentes en una formulación de cantaridina en una concentración de peso con respecto a volumen superior a aproximadamente el 0,00001, el 0,00005, el 0,0001, el 0,0002, el 0,0003, el
55 0,0004, el 0,0005, el 0,0006, el 0,0007, el 0,0008, el 0,0009, el 0,001, el 0,002, el 0,003, el 0,004, el 0,005, el 0,006, el 0,007, el 0,008, el 0,009, el 0,01, el 0,02, el 0,03, el 0,04, el 0,05, el 0,06, el 0,07, el 0,08, el 0,09, el 0,1, el 0,2, el 0,3, el 0,4, el 0,5, el 0,6, el 0,7, el 0,8, el 0,9, el 1, el 10% o superior. En algunos casos, los, uno o más, fluoróforos o, uno o más, tintes están presentes en una formulación de cantaridina en una concentración de peso con respecto a volumen inferior a aproximadamente el 0,00001, el 0,00005, el 0,0001, el 0,0002, el 0,0003, el 0,0004, el 0,0005, el
60 0,0006, el 0,0007, el 0,0008, el 0,0009, el 0,001, el 0,002, el 0,003, el 0,004, el 0,005, el 0,006, el 0,007, el 0,008, el 0,009, el 0,01, el 0,02, el 0,03, el 0,04, el 0,05, el 0,06, el 0,07, el 0,08, el 0,09, el 0,1, el 0,2, el 0,3, el 0,4, el 0,5, el 0,6, el 0,7, el 0,8, el 0,9, el 1, el 10% o inferior. En algunos casos, los, uno o más, fluoróforos o, uno o más, tintes están presentes en una formulación de cantaridina en una concentración de peso con respecto a volumen de entre aproximadamente el 0,00001% y aproximadamente el 1%. En algunos casos, los, uno o más, fluoróforos o, uno o más,
65 tintes están presentes en una formulación de cantaridina en una concentración de peso con respecto a volumen de aproximadamente el 0,005%.

Una formulación de cantaridina puede contener uno o más agentes aversivos tales como agentes de amargor o disuasivos orales. Un agente de amargor es un ejemplo de un saborizante. Un agente de amargor o disuasivo oral puede usarse para prevenir o disuadir de la ingesta oral de la formulación. Un agente de amargor o disuasivo oral puede usarse para prevenir o disuadir de chupar y/o ingerir la formulación antes, durante o después de haberse aplicado a la piel. Los agentes de amargor o disuasivos orales pueden incluir, pero sin limitación, denatonio (por ejemplo, benzoato de denatonio, sacárido de denatonio), amarogentina, genciopirina, octaacetato de sacarosa, quercetina, brucina y cuasina. Según la presente invención, el agente de amargor benzoato de denatonio puede añadirse a una formulación de cantaridina.

Un agente aversivo puede estar presente en una formulación de cantaridina en una concentración de aproximadamente 0,01, 0,02, 0,03, 0,04, 0,05, 0,06, 0,07, 0,08, 0,09, 1, 1,5, 2, 2,5, 3, 3,5, 4, 4,5, 5, 5,5, 6, 6,5, 7, 7,5, 8, 8,5, 9, 9,5, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, o aproximadamente 20 partes por millón (ppm). En algunos casos, un agente aversivo está presente en una formulación de cantaridina en una concentración superior a aproximadamente 0,01, 0,02, 0,03, 0,04, 0,05, 0,06, 0,07, 0,08, 0,09, 1, 1,5, 2, 2,5, 3, 3,5, 4, 4,5, 5, 5,5, 6, 6,5, 7, 7,5, 8, 8,5, 9, 9,5, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20 ppm o superior. En algunos casos, un agente aversivo está presente en una formulación de cantaridina en una concentración inferior a aproximadamente 0,01, 0,02, 0,03, 0,04, 0,05, 0,06, 0,07, 0,08, 0,09, 1, 1,5, 2, 2,5, 3, 3,5, 4, 4,5, 5, 5,5, 6, 6,5, 7, 7,5, 8, 8,5, 9, 9,5, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20 ppm o inferior. En algunos casos, un agente aversivo está presente en una formulación de cantaridina en una concentración de entre aproximadamente 0,01 ppm y aproximadamente 20 ppm.

En algunos casos, un agente aversivo está presente en una formulación de cantaridina en una concentración de peso con respecto a volumen de aproximadamente el 0,00001% a aproximadamente el 1% del volumen líquido total. En algunos casos, un agente aversivo está presente en una formulación de cantaridina en una concentración de peso con respecto a volumen de aproximadamente el 0,000001%, el 0,00001%, el 0,0001%, el 0,001%, el 0,01%, el 0,1%, el 1% o aproximadamente el 2%. En algunos casos, un agente aversivo está presente en una formulación de cantaridina en una concentración de peso con respecto a volumen superior a aproximadamente el 0,000001%, el 0,00001%, el 0,0001%, el 0,001%, el 0,01%, el 0,1%, el 1%, el 2% o superior. En algunos casos, un agente aversivo está presente en una formulación de cantaridina en una concentración de peso con respecto a volumen inferior a aproximadamente el 0,000001%, el 0,00001%, el 0,0001%, el 0,001%, el 0,01%, el 0,1%, el 1%, el 2% o inferior. Un agente aversivo puede estar presente en una formulación de cantaridina en una concentración de peso con respecto a volumen de aproximadamente el 0,0006%. Un agente aversivo puede estar presente en una formulación de cantaridina en una concentración de peso con respecto a volumen de aproximadamente el 0,0001% a aproximadamente el 0,001%.

Una formulación de cantaridina puede incluir uno o más aditivos o excipientes farmacéuticamente aceptables. Tales aditivos o excipientes pueden incluir, sin limitación, reductores de la pegajosidad, agentes antiespumantes, agentes tampón, polímeros, antioxidantes, conservantes, agentes quelantes, moduladores de la viscosidad, tonificantes, saborizantes, colorantes, odorantes, opacificantes, agentes de suspensión, aglutinantes, cargas, plastificantes, lubricantes, y mezclas de los mismos.

En algunos casos, una formulación de cantaridina puede tener un pH de aproximadamente 3,0, aproximadamente 3,1, aproximadamente 3,2, aproximadamente 3,3, aproximadamente 3,4, aproximadamente 3,5, aproximadamente 3,6, aproximadamente 3,7, aproximadamente 3,8, aproximadamente 3,9, aproximadamente 4,0, aproximadamente 4,1, aproximadamente 4,2, aproximadamente 4,3, aproximadamente 4,4, aproximadamente 4,5, aproximadamente 4,6, aproximadamente 4,7, aproximadamente 4,8, aproximadamente 4,9, aproximadamente 5,0, aproximadamente 5,1, aproximadamente 5,2, aproximadamente 5,3, aproximadamente 5,4, aproximadamente 5,5, aproximadamente 5,6, aproximadamente 5,7, aproximadamente 5,8, aproximadamente 5,9, aproximadamente 6,0, aproximadamente 6,1, aproximadamente 6,2, aproximadamente 6,3, aproximadamente 6,4, aproximadamente 6,5, aproximadamente 6,6, aproximadamente 6,7, aproximadamente 6,8, aproximadamente 6,9, aproximadamente 7,0, aproximadamente 7,1, aproximadamente 7,2, aproximadamente 7,3, aproximadamente 7,4, aproximadamente 7,5, aproximadamente 7,6, aproximadamente 7,7, aproximadamente 7,8, aproximadamente 7,9, aproximadamente 8,0, aproximadamente 8,1, aproximadamente 8,2, aproximadamente 8,3, aproximadamente 8,4, aproximadamente 8,5, aproximadamente 8,6, aproximadamente 8,7, aproximadamente 8,8, aproximadamente 8,9, aproximadamente 9,0, aproximadamente 9,1, aproximadamente 9,2, aproximadamente 9,3, aproximadamente 9,4, aproximadamente 9,5, aproximadamente 9,6, aproximadamente 9,7, aproximadamente 9,8, aproximadamente 9,9, aproximadamente 10,0, aproximadamente 10,1, aproximadamente 10,2, aproximadamente 10,3, aproximadamente 10,4, aproximadamente 10,5, aproximadamente 10,6, aproximadamente 10,7, aproximadamente 10,8, aproximadamente 10,9, aproximadamente 11,0, aproximadamente 11,1, aproximadamente 11,2, aproximadamente 11,3, aproximadamente 11,4, aproximadamente 11,5, aproximadamente 11,6, aproximadamente 11,7, aproximadamente 11,8, aproximadamente 11,9, o aproximadamente 12,0. Como alternativa, una formulación de cantaridina puede tener un pH de al menos aproximadamente 3,0, aproximadamente 3,1, aproximadamente 3,2, aproximadamente 3,3, aproximadamente 3,4, aproximadamente 3,5, aproximadamente 3,6, aproximadamente 3,7, aproximadamente 3,8, aproximadamente 3,9, aproximadamente 4,0, aproximadamente 4,1, aproximadamente 4,2, aproximadamente 4,3, aproximadamente 4,4, aproximadamente 4,5, aproximadamente 4,6, aproximadamente 4,7, aproximadamente 4,8, aproximadamente 4,9, aproximadamente 5,0, aproximadamente 5,1, aproximadamente 5,2, aproximadamente 5,3, aproximadamente 5,4,

aproximadamente 5,5, aproximadamente 5,6, aproximadamente 5,7, aproximadamente 5,8, aproximadamente 5,9, aproximadamente 6,0, aproximadamente 6,1, aproximadamente 6,2, aproximadamente 6,3, aproximadamente 6,4, aproximadamente 6,5, aproximadamente 6,6, aproximadamente 6,7, aproximadamente 6,8, aproximadamente 6,9, aproximadamente 7,0, aproximadamente 7,1, aproximadamente 7,2, aproximadamente 7,3, aproximadamente 7,4, aproximadamente 7,5, aproximadamente 7,6, aproximadamente 7,7, aproximadamente 7,8, aproximadamente 7,9, aproximadamente 8,0, aproximadamente 8,1, aproximadamente 8,2, aproximadamente 8,3, aproximadamente 8,4, aproximadamente 8,5, aproximadamente 8,6, aproximadamente 8,7, aproximadamente 8,8, aproximadamente 8,9, aproximadamente 9,0, aproximadamente 9,1, aproximadamente 9,2, aproximadamente 9,3, aproximadamente 9,4, aproximadamente 9,5, aproximadamente 9,6, aproximadamente 9,7, aproximadamente 9,8, aproximadamente 9,9, aproximadamente 10,0, aproximadamente 10,1, aproximadamente 10,2, aproximadamente 10,3, aproximadamente 10,4, aproximadamente 10,5, aproximadamente 10,6, aproximadamente 10,7, aproximadamente 10,8, aproximadamente 10,9, aproximadamente 11,0, aproximadamente 11,1, aproximadamente 11,2, aproximadamente 11,3, aproximadamente 11,4, aproximadamente 11,5, aproximadamente 11,6, aproximadamente 11,7, aproximadamente 11,8, aproximadamente 11,9, o aproximadamente 12,0.

Una formulación de cantaridina puede estar en forma líquida. La forma líquida puede tener una resistencia al flujo de fluido. La forma líquida puede tener un número de Reynolds inferior a aproximadamente 4000, 3000, 2000, 1500, 1000, 500, 400, 300, 200 o 100. La forma líquida puede tener un número de Reynolds que es de aproximadamente 0,1, 1, 5, 10, 25, 50, 75, 100, 250, 500, 1000, 1250, 1500, 1750 o de aproximadamente 2000. La forma líquida puede tener un número de Reynolds que es inferior a aproximadamente 2000, 1750, 1500, 1250, 1000, 500, 400, 300, 250, 200, 150, 100, 75, 50, 25, 10, 5, 1, 0,1 o inferior.

En algunos casos, una formulación de cantaridina puede tener un número de Reynolds inferior a aproximadamente 4000, 3000, 2000, 1500, 1000, 500, 400, 300, 200 o 100 a una temperatura de aproximadamente 25°C. La forma líquida puede tener un número de Reynolds que es de aproximadamente 1, 5, 10, 25, 50, 75, 100, 250, 500, 1000, 1250, 1500, 1750 o aproximadamente 2000 a una temperatura de aproximadamente 25°C. La forma líquida puede tener un número de Reynolds que es inferior a aproximadamente 2000, 1750, 1500, 1250, 1000, 500, 400, 300, 250, 200, 150, 100, 75, 50, 25, 10, 5, 1 o inferior a una temperatura de aproximadamente 25°C.

La forma líquida puede tener una alta viscosidad. La forma líquida puede ser sustancialmente viscosa de tal manera que el líquido puede no salpicar, gotear, derramarse, drenarse, escapar, salir a modo de aerosol de la unidad de aplicación. La forma líquida puede ser sustancialmente viscosa de tal manera que la formulación de cantaridina permanece en la ubicación en el paciente o en el usuario en la que se administra. La forma líquida puede ser sustancialmente viscosa de tal manera que la formulación de cantaridina puede no fluir, salpicar, gotear, derramarse, drenarse o escapar de la ubicación en el paciente o en el usuario en la que se ha administrado.

Pueden añadirse uno o más agentes gelificantes a la forma líquida para aumentar la viscosidad, por ejemplo, dextrano, nitrocelulosa, hidroxipropilcelulosa, etilcelulosa, u otros. La viscosidad de la forma líquida en condiciones ambientales (por ejemplo, 25°C) puede ser de aproximadamente 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 110, 120, 130, 140, 150, 160, 170, 180, 190, 200, 210, 220, 230, 240, 250, 260, 270, 280, 290, 300, 310, 320, 330, 340, 350, 360, 370, 380, 390, 400, 410, 420, 430, 440, 450, 460, 470, 480, 490, 500, 600, 700, 800, 900, 1.000, 2.000, 3.000, 4.000, 5.000, 6.000, 7.000, 8.000, 9.000, 10.000, 15.000, 20.000, 25.000, 30.000, 35.000, 40.000, 45.000, 50.000, 55.000, 60.000, 65.000, 70.000, 75.000, 80.000, 90.000, 100.000, 110.000, 120.000, 130.000, 140.000, 150.000, 200.000, 250.000, 500.000, 1.000.000, 1.500.000 o aproximadamente 2.000.000 centipoises. La viscosidad de la forma líquida en condiciones ambientales puede ser superior a aproximadamente 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 110, 120, 130, 140, 150, 160, 170, 180, 190, 200, 210, 220, 230, 240, 250, 260, 270, 280, 290, 300, 310, 320, 330, 340, 350, 360, 370, 380, 390, 400, 410, 420, 430, 440, 450, 460, 470, 480, 490, 500, 600, 700, 800, 900, 1.000, 2.000, 3.000, 4.000, 5.000, 6.000, 7.000, 8.000, 9.000, 10.000, 15.000, 20.000, 25.000, 30.000, 35.000, 40.000, 45.000, 50.000, 55.000, 60.000, 65.000, 70.000, 75.000, 80.000, 90.000, 100.000, 110.000, 120.000, 130.000, 140.000, 150.000, 200.000, 250.000, 500.000, 1.000.000, 1.500.000, 2.000.000 centipoises o superior. La viscosidad de la forma líquida en condiciones ambientales puede ser inferior a aproximadamente 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 110, 120, 130, 140, 150, 160, 170, 180, 190, 200, 210, 220, 230, 240, 250, 260, 270, 280, 290, 300, 310, 320, 330, 340, 350, 360, 370, 380, 390, 400, 410, 420, 430, 440, 450, 460, 470, 480, 490, 500, 600, 700, 800, 900, 1.000, 2.000, 3.000, 4.000, 5.000, 6.000, 7.000, 8.000, 9.000, 10.000, 15.000, 20.000, 25.000, 30.000, 35.000, 40.000, 45.000, 50.000, 55.000, 60.000, 65.000, 70.000, 75.000, 80.000, 90.000, 100.000, 110.000, 120.000, 130.000, 140.000, 150.000, 200.000, 250.000, 500.000, 1.000.000, 1.500.000, 2.000.000 centipoises o inferior. En algunos casos, la viscosidad es de entre aproximadamente 10 y 10.000 centipoises.

Una formulación de cantaridina puede estar exenta o tener un nivel reducido de iones magnesio (Mg^{2+}) o reactivos que pueden producir iones magnesio. Una formulación de cantaridina puede estar exenta o tener un nivel reducido de iones manganeso (Mn^{2+}) o reactivos que pueden producir iones manganeso. Una formulación de cantaridina puede estar exenta o tener un nivel reducido de iones magnesio y manganeso o reactivos que pueden producir iones magnesio y manganeso. Los iones Mg^{2+} y/o Mn^{2+} pueden interactuar con cantaridina, limitando su actividad (por ejemplo, eficacia terapéutica). Una formulación de cantaridina puede comprender aproximadamente el 30, el 20, el 15, el 10, el 5, el 4, el 3, el 2, el 1 o aproximadamente el 0,1% de iones magnesio. Una formulación de cantaridina puede comprender aproximadamente el 30, el 20, el 15, el 10, el 5, el 4, el 3, el 2, el 1, el 0,1% de iones magnesio o menos.

Una formulación de cantaridina puede comprender entre aproximadamente el 0,1 y el 1% de iones magnesio. Una formulación de cantaridina puede comprender menos de aproximadamente el 0,1% de iones magnesio. Una formulación de cantaridina puede comprender entre aproximadamente el 5 y el 0,1% de iones magnesio. Una formulación de cantaridina puede comprender iones magnesio. Una formulación de cantaridina puede no contener iones magnesio. Una formulación de cantaridina puede estar exenta o tener un nivel reducido de iones manganeso, calcio, sodio y potasio por motivos similares. Por ejemplo, una formulación de cantaridina puede comprender aproximadamente el 30, el 20, el 15, el 10, el 5, el 4, el 3, el 2, el 1 o aproximadamente el 0,1% de iones manganeso. Una formulación de cantaridina puede comprender aproximadamente el 30, el 20, el 15, el 10, el 5, el 4, el 3, el 2, el 1, el 0,1% de iones manganeso o menos. Una formulación de cantaridina puede comprender entre aproximadamente el 0,1 y el 1% de iones manganeso. Una formulación de cantaridina puede comprender menos de aproximadamente el 0,1% de iones manganeso. Una formulación de cantaridina puede comprender entre aproximadamente el 5 y el 0,1% de iones manganeso. Una formulación de cantaridina puede comprender iones manganeso. Una formulación de cantaridina puede no contener iones manganeso.

Una formulación de cantaridina de la presente divulgación puede contener otros agentes tópicos. Los agentes tópicos incluyen, pero sin limitación, anestésicos locales, analgésicos locales, agentes antimicrobianos, agentes microbicidas, desinfectantes, antisépticos, antibióticos, agentes bactericidas, agentes bacteriostáticos, agentes limpiadores, agentes antiinflamatorios, agentes antiinfecciosos (por ejemplo, violeta de genciana), emolientes, astringentes, agentes antiacné, antivirales, antifúngicos, fungicidas, agentes antipsoriasis, antiparasitarios, hormonas esteroideas tales como corticosteroides. Los ejemplos de agentes tópicos incluyen, pero sin limitación, Altanax (retapamulina), Amevive (alefacept), Avita gel, Bactroban crema, benzamicina, eritromicina, botox, cefazolina, dextrosa, Chloraprep (gluconato de clorhexidina), fosfato de clindamicina, Condylox (pikoflox), Desonate (desonida), Differin (adapaleno), Dynabac, Elidel, Erivedge (vismodegib), Estrostep, acetato de noretindrona, etinil-estradiol, Extina (ketoconazol), Fiacea (ácido azelaico), Finevin, Firazyr (icatibant), Gralise (gabapentina), Horizant (gabapentina-enacarbil), ácido clorhídrico, peróxido de hidrógeno, lamin, Invanz, Iontocaine, IvyBlock, Klaron (sulfacetamida de sodio), Lamisil (clorhidrato de terbinafina), LaViv (azficel-T), Lustra, Luxiq (valerato de betametasona), Mentax (butenafina HCl), MetroLotion, Minoxidil, Noritate, ácido nítrico, Omnicef, Ortho Tri-Cyclee, norgestimato, Picato (mebutato de ingenol), Propecia, Protopic (tacrolimus), Condylox (podofotóxina), Regranex (becaplermina), Renova, tretinoína, Salagen, aceite de sándalo, ácido salicílico, Sklice (ivermectina), Stelara (ustekinumab), Sulfamylon, Sylatron (PEG-interferón alfa-2b), Tazorac, Teflaro (ceftarolina-fosamil), Thalomid, ácido tricloroacético, Tygacil (tigeciclina), Veltin (fosfato de clindamicina), tretinoína, Veregen (sincatequinas del té verde), Verdeso (desonida), Vibativ (telavancina), Vibativ (telavancina), Xyzal (diclorhidrato de levocetirizina), Yervoy (ipilimumab), Zelboraf (vemurafenib) y Zyclara (imiquimod).

Una formulación de cantaridina puede tener los componentes siguientes:

Tabla 1: Formulación de cantaridina de ejemplo

Componente	Cantidad (% en peso/volumen)
Etanol	0-99%
Acetona	0-99%
Hidroxipropilcelulosa	0-10%
Nitrocelulosa	0-10%
Aceite de ricino	0-5%
Alcanfor	0-5%
Cantaridina	0,001-7%
Benzoato de denatonio	0,00001-1%
Violeta de genciana	0,00001-1%

Tabla 2: Un ejemplo de una formulación de cantaridina que puede ser útil en el tratamiento de piel altamente queratinizada

Componente	Cantidad (% en peso/volumen)
Etanol	60,0%
Acetona	13,0%
Ácido salicílico	3,0%
Nitrocelulosa	1,0%
Aceite de ricino	0,5%
Alcanfor	0,5%
Ácido cantárico	1,0%
Ácido tricloroacético	20,0%
Laurilsulfato de sodio	1,0%

Tabla 3: Un ejemplo de una formulación de cantaridina basada en DMSO visible bajo luz ultravioleta (UV) que puede ser útil en el tratamiento de una lesión cosmética en la cara de un sujeto

Componente	Cantidad (% en peso/volumen)
DMSO	97,4%
Nitrocelulosa	1,0%
Aceite de ricino	0,5%
Alcanfor	0,5%
Cantaridina	0,5%
Mag-indo-1	0,1%

5

Tabla 4: Ejemplo de una formulación de cantaridina sencilla muy poco espesa que puede ser útil en el tratamiento de lesiones más grandes

Componente	Cantidad (% en peso/volumen)
Etanol	49,25%
Acetona	49,25%
Hidroxipropilcelulosa	0,0%
Nitrocelulosa	0,5%
Aceite de ricino	0,0%
Alcanfor	0,0%
Cantaridina	1,0%
Benzoato de denatonio	0,0%
Violeta de genciana	0,0%

Tabla 5: Ejemplo de una formulación de cantaridina espesa fácil de visualizar que puede ser útil cuando la adhesión es una prioridad

Componente	Cantidad (% en peso/volumen)
Etanol	80,0%
Acetona	8,9%
Hidroxipropilcelulosa	4,0%
Nitrocelulosa	4,0%
Aceite de ricino	0,5%
Alcanfor	0,0%
Cantaridina	2,5%
Benzoato de denatonio	0,0%
Violeta de genciana	0,1%

Tabla 6: Ejemplo de una formulación de cantaridina de secado rápido que puede ser útil como quimioexfoliación

Componente	Cantidad (% peso/volumen)
Etanol	10,0%
Acetona	89,5%
Hidroxipropilcelulosa	0,1%
Nitrocelulosa	0,1%
Aceite de ricino	0,1%
Alcanfor	0,1%
Cantaridina	0,1%
Benzoato de denatonio	0,0%
Violeta de genciana	0,0001%

15

Tabla 7: Ejemplo de una formulación de cantaridina para el tratamiento de verrugas y molusco

Componente	Cantidad (% peso/volumen)
Etanol	70-90%
Acetona	10-20%
Hidroxipropilcelulosa	0,2-4,0%
Nitrocelulosa	0,2-4,0%
Aceite de ricino	0,1-1,0%
Alcanfor	0,1-1,0%
Cantaridina	0,1-1,0%
Benzoato de denatonio	0,0001-0,1%
Violeta de genciana	0,0001-0,1%

La solución de cantaridina descrita en la tabla 7 puede prepararse de la siguiente manera. Se añaden acetona, etanol y nitrocelulosa a un vial de vidrio para formar una mezcla. Puede añadirse una barra de agitación recubierta con politetrafluoroetileno (PTFE) y la mezcla se mezcla hasta que se forme una mezcla viscosa homogénea. Pueden añadirse aceite de ricino y alcanfor a la mezcla y agitarse hasta que sea homogénea. Puede añadirse una solución al 1% de benzoato de denatonio en etanol al vial de vidrio. Puede añadirse una solución al 1% de violeta de genciana en etanol al vial de vidrio. Puede añadirse cantaridina en polvo con una pureza superior al 95% al vial de vidrio. Puede mezclarse la mezcla hasta que sea homogénea. Puede añadirse hidroxipropilcelulosa y mezclarse la mezcla hasta que sea homogénea y se gelifique completamente.

Dispositivos aplicadores y kits

Otro aspecto de la presente divulgación proporciona dispositivos aplicadores, sistemas y kits para tratar verrugas. Un dispositivo aplicador para tratar verrugas u otras dolencias cutáneas puede incluir una formulación de cantaridina de la presente divulgación. En algunos casos, un dispositivo aplicador para administrar una formulación de cantaridina puede comprender al menos un depósito o cámara que contiene la formulación de cantaridina, y una unidad de aplicación en comunicación de fluido con el depósito para administrar la formulación de cantaridina a un sujeto.

Un sistema para administrar una formulación de cantaridina puede comprender una formulación de cantaridina, y un dispositivo aplicador configurado para administrar la formulación de cantaridina. La formulación de cantaridina puede incluir excipientes. La formulación de cantaridina puede tener cualquier concentración o composición descrita anteriormente o en otra parte en el presente documento. En algunos ejemplos, la formulación de cantaridina contiene al menos aproximadamente el 0,001% (p/v) de cantaridina. En algunos casos, la formulación de cantaridina contiene al menos aproximadamente el 0,01%, el 0,1% o el 1% de cantaridina. Como otros ejemplos, la formulación de cantaridina comprende al menos aproximadamente el 5% (p/v) de un excipiente.

El dispositivo aplicador puede comprender una unidad de aplicación y uno o más depósitos que comprenden cada uno una o más cavidades en comunicación de fluido con la unidad de aplicación. Un depósito individual puede tener diversas formas. En algunos ejemplos, un depósito tiene una sección transversal circular, triangular, cuadrada, rectangular, pentagonal o hexagonal, o cualquier forma parcial o combinación de las mismas. En algunos ejemplos, un depósito es cilíndrico. En algunos ejemplos, un depósito es esférico u ovalado.

Un sistema para administrar una formulación de cantaridina a un sujeto puede comprender un depósito que comprende una cavidad con la formulación de cantaridina. Un depósito puede tener un volumen inferior o igual a aproximadamente 10 ml. Un depósito puede ser compresible para inducir un aumento de presión en el depósito de más de aproximadamente 1,0 atm. Alternativamente una parte del depósito puede ser compresible (por ejemplo, un émbolo o un botón) para inducir el flujo de la solución de cantaridina. Un sistema puede incluir una unidad de aplicación que comprende un adaptador y una punta de aplicación. Una punta de aplicación comprende una abertura y un canal en comunicación de fluido con el depósito. Una punta de aplicación puede estar configurada para transferir la formulación de cantaridina desde el depósito hasta una ubicación exterior a la punta de aplicación, tal como hasta una zona del sujeto (por ejemplo, ubicación en la piel).

En algunos casos, la unidad de aplicación comprende un tapón transparente que está configurado para cubrir la punta de aplicación. El tapón transparente puede estar formado por un material polimérico, tal como un plástico (por ejemplo, termoplástico). Una unidad de aplicación puede comprender una barrera sobre la abertura. El tapón transparente puede comprender un aparato de perforación (por ejemplo, una aguja) que está configurado para perforar la barrera.

El tapón transparente puede tener respiraderos. Por ejemplo, la figura 8 ilustra un dispositivo de aplicación con una ampolla contenida dentro de un depósito 801 de plástico que puede unirse a una punta 803 de aplicación y contener un filtro 802. La punta 803 de aplicación puede encerrarse por un tapón 804 transparente extraíble con uno o más respiraderos 805. El tapón transparente puede no tener respiraderos. El tapón transparente puede tener respiraderos de modo que un disolvente puede salir (por ejemplo, evaporarse) de la unidad de aplicación. Una parte del disolvente puede salir de la unidad de aplicación. La cantidad total del disolvente puede salir de la unidad de aplicación. El tapón

transparente puede tener respiraderos de modo que un producto farmacológico líquido se retenga dentro de la unidad de aplicación. El tapón transparente puede tener respiraderos de modo que el producto farmacológico líquido puede retenerse pero el disolvente puede salir. En casos en los que salen cantidades totales o parciales del disolvente de la unidad de aplicación, el producto farmacológico líquido puede solidificarse completamente o parcialmente. El producto farmacológico líquido puede solidificarse completamente. El producto farmacológico líquido puede solidificarse parcialmente. Puede usarse un disolvente con una alta presión de vapor en las formulaciones descritas. En tales casos, el disolvente puede evaporarse fácilmente en condiciones ambientales. Un disolvente puede no tener una alta presión de vapor. Los disolventes con altas presiones de vapor pueden salir rápidamente (por ejemplo, evaporarse) de unidades de aplicación con respiraderos. En algunos casos, cuando un producto farmacológico líquido se solidifica, puede no volver a usarse.

En algunos casos, el adaptador encaja en el tapón de rosca del depósito. El adaptador puede encajarse en el tapón de rosca usando un mecanismo de bloqueo, tal como, por ejemplo, dos dientes flexibles que encajan en una muesca.

La abertura de la punta de aplicación puede tener un diámetro inferior o igual a aproximadamente 20 milímetros (mm), 18 mm, 16 mm, 14 mm, 12 mm, 10 mm, 9 mm, 8 mm, 7 mm, 6 mm, 5 mm, 4 mm, 3 mm, 2 mm, 1 mm, 0,9 mm, 0,8 mm, 0,7 mm, 0,6 mm, 0,5 mm, 0,4 mm, 0,3 mm, 0,2 mm o 0,1 mm. En algunas situaciones, el tamaño de la abertura es ajustable para regular el caudal de la formulación de cantaridina que sale de la punta de aplicación.

Un sistema puede comprender una formulación de cantaridina. En algunos ejemplos no limitativos, la formulación de cantaridina puede contener al menos aproximadamente el 0,001% (p/v) de cantaridina. En algunos casos, la formulación de cantaridina puede contener al menos aproximadamente el 0,01%, el 0,1% o el 1% de cantaridina. En algunos ejemplos no limitativos, la formulación de cantaridina puede contener más del o igual al 5% (p/v) de excipientes. En otros ejemplos no limitativos, la formulación de cantaridina puede comprender una cantidad inferior o igual al 1% (p/v) de cantaridina, ácido cantarídico, norcantaridina o palasonina en combinación.

En algunos ejemplos no limitativos, el depósito puede tener un volumen inferior o igual a aproximadamente 50 ml, 40 ml, 30 ml, 20 ml, 10 ml, 5 ml, 1 ml, 0,5 ml o 0,1 ml. En algunos ejemplos no limitativos, el depósito puede tener un tapón de rosca o tapón de ajuste (o ajuste a presión) en, o ya unido a, un extremo. El tapón puede incluir nervaduras que permiten sujetar el tapón de manera liberable al depósito. El tapón puede sellar el depósito. En algunas situaciones, el sello es un sello hermético.

El aplicador puede contener una ampolla de vidrio que contiene la formulación de cantaridina. La ampolla de vidrio puede estar adaptada para romperse o perforarse para liberar la formulación de cantaridina. En algunos casos, la ampolla de vidrio puede perforarse en varios trozos. En algunos casos, puede comprimirse un depósito de plástico exterior para romper la ampolla de vidrio liberando la formulación de cantaridina. En algunos ejemplos, una ampolla está compuesta por vidrio de borosilicato de tipo I de la USP, vidrio de borosilicato de tipo II de la USP, o vidrio de borosilicato de tipo III de la USP. Como alternativa, el aplicador puede comprender una ampolla formada por un material polimérico, tal como plástico o caucho. En tal caso la ampolla puede perforarse o romperse para liberar la formulación de cantaridina.

La unidad de aplicación puede tener un filtro. La unidad de aplicación puede tener más de un filtro. La unidad de aplicación puede no tener un filtro. El filtro puede separar por filtración agregados, partículas, trozos de material o similares. Estos agregados, partículas, o trozos de material pueden ser, pero sin limitación, partículas de vidrio, partículas de plástico, precipitados de la formulación de fármaco líquida u otros agregados. Pueden incluirse uno o más filtros en la unidad de aplicación para retirar agregados, partículas, o trozos de material antes de aplicar la formulación de fármaco líquida a la piel. Pueden incluirse uno o más filtros en la unidad de aplicación para proporcionar una barrera. Uno o más filtros pueden proporcionar una barrera que puede bloquear la administración de producto farmacológico adicional. Uno o más filtros pueden proporcionar una barrera para bloquear la administración adicional de producto farmacológico solidificado. Un filtro puede estar compuesto por plástico con uno o más orificios o alternativamente puede ser un material de malla (por ejemplo, poliéster o polietileno).

En algunos casos, un sistema para administrar una formulación de cantaridina puede comprender una formulación de cantaridina y un dispositivo aplicador. En algunos ejemplos no limitativos, la formulación de cantaridina puede comprender un excipiente y el dispositivo aplicador puede estar configurado para administrar la formulación de cantaridina. En algunos ejemplos no limitativos, la formulación de cantaridina puede comprender al menos aproximadamente el 0,001% (p/v) de cantaridina. En algunos ejemplos no limitativos, la formulación de cantaridina puede comprender una cantidad superior o igual al 5% (p/v) de un excipiente.

En algunos casos, el dispositivo aplicador puede comprender una unidad de aplicación y uno o más depósitos que comprenden cada uno una o más cavidades en comunicación de fluido con la unidad de aplicación. En algunos ejemplos no limitativos, el depósito puede comprender un tapón de rosca en un extremo. En algunos ejemplos no limitativos, el depósito puede tener un volumen inferior o igual a 5 ml. En algunos ejemplos no limitativos, el depósito puede ser compresible para inducir un aumento de presión en el depósito de más de aproximadamente 1,0 atm. En algunos ejemplos no limitativos, la unidad de aplicación puede comprender una punta de aplicación que comprende una abertura y un canal interno en comunicación de fluido con el depósito. En algunos ejemplos no limitativos, la punta

de aplicación puede estar configurada para transferir la formulación de cantaridina desde el depósito hasta una ubicación exterior a la punta de aplicación.

5 La figura 1A ilustra un ejemplo de un depósito que puede contener una formulación de cantaridina. El depósito 101 puede estar equipado con un mecanismo 102 de bloqueo que puede unirse a otros módulos, tales como la unidad de aplicación representada en la figura 2. La parte superior del depósito 101 puede tener un tapón 103 de rosca hueco. Alternativamente, la parte superior del depósito 101 puede tener una clase de tapón diferente o no tener tapón en absoluto. El tapón de rosca hueco puede estar equipado además con una barrera 104. Alternativamente, el tapón de rosca hueco puede no tener ninguna barrera. La barrera 104 puede ser una barrera de tipo lámina. Alternativamente, 10 la barrera 104 puede estar compuesta por otros materiales, tales como polímeros naturales, polímeros sintéticos y metales. La barrera 104 puede mantener estéril el contenido del depósito. La barrera 104 puede mantener el contenido dentro del depósito. La barrera 104 también puede tener otras funciones prácticas.

15 El depósito puede ser compresible o incluir un elemento aplicador de presión (por ejemplo, un émbolo o un botón) para inducir un aumento de presión dentro del depósito superior a aproximadamente 1,0 atm, 1,1 atm, 1,2 atm, 1,3 atm, 1,4 atm, 1,5 atm, 1,6 atm, 1,7 atm, 1,8 atm, 1,9 atm, 2,0 atm, 3,0 atm, 4,0 atm, 5,0 atm, 6,0 atm, 7,0 atm, 8,0 atm, 9,0 atm, 10 atm, 20 atm, 30 atm o 40 atm. El depósito puede ser compresible para inducir un aumento de presión dentro del depósito superior o igual a aproximadamente 1,0 atm, 1,1 atm, 1,2 atm, 1,3 atm, 1,4 atm, 1,5 atm, 1,6 atm, 20 1,7 atm, 1,8 atm, 1,9 atm, 2,0 atm, 3,0 atm, 4,0 atm, 5,0 atm, 6,0 atm, 7,0 atm, 8,0 atm, 9,0 atm, 10 atm, 20 atm, 30 atm o 40 atm. En algunos casos, la presión en el depósito se aumenta en un factor de como máximo aproximadamente 100 atm, 50 atm, 40 atm, 30 atm, 20 atm, 10 atm o 5 atm. En algunos ejemplos, el depósito es compresible para inducir un aumento de presión en el depósito de aproximadamente 1 atm a 20 atm, de 1 atm a 15 atm, de 1 atm a 10 atm o de 1 atm a 5 atm.

25 En algunos casos, el depósito puede ser compresible o incluir un elemento aplicador de presión para inducir una presión dentro del depósito que es superior a aproximadamente 1,0 atm, 1,1 atm, 1,2 atm, 1,3 atm, 1,4 atm, 1,5 atm, 1,6 atm, 1,7 atm, 1,8 atm, 1,9 atm, 2,0 atm, 3,0 atm, 4,0 atm, 5,0 atm, 6,0 atm, 7,0 atm, 8,0 atm, 9,0 atm, 10 atm, 20 atm, 30 atm o 40 atm. El depósito puede ser compresible para inducir una presión dentro del depósito que es superior o igual a aproximadamente 1,0 atm, 1,1 atm, 1,2 atm, 1,3 atm, 1,4 atm, 1,5 atm, 1,6 atm, 1,7 atm, 1,8 atm, 1,9 atm, 30 2,0 atm, 3,0 atm, 4,0 atm, 5,0 atm, 6,0 atm, 7,0 atm, 8,0 atm, 9,0 atm, 10 atm, 20 atm, 30 atm o 40 atm. En algunos casos, la presión en el depósito se aumenta hasta como máximo aproximadamente 100 atm, 50 atm, 40 atm, 30 atm, 20 atm, 10 atm o 5 atm. En algunos ejemplos, el depósito es compresible para inducir una presión en el depósito de aproximadamente 1 atm a 20 atm, de 1 atm a 15 atm, de 1 atm a 10 atm o de 1 atm a 5 atm.

35 Alternativamente, el dispositivo puede contener un material de mecha (por ejemplo, fibras de poliéster) que puede permitir el movimiento de la solución de cantaridina desde el extremo del depósito hasta la punta de aplicación.

40 Alternativamente, el dispositivo puede tener una palanca o brazo giratorio, que mueve físicamente una cantidad previamente establecida de solución de cantaridina fuera de la punta de aplicación cuando se pulsa un botón o se tira de un gatillo o se gira un botón giratorio.

La figura 1B ilustra otro ejemplo de un depósito. El depósito 105 puede tener una forma sustancialmente diferente del depósito 101. El depósito 105 puede tener un tamaño sustancialmente diferente del depósito 101.

45 El depósito puede tener un volumen de aproximadamente 0,1 ml a 100 ml, o de aproximadamente 0,1 ml a 50 ml, o de aproximadamente 1 ml a 20 ml, o de aproximadamente 0,1 ml a 10 ml, o de aproximadamente 0,5 a 5 ml, o de aproximadamente 0,5 ml a 3 ml. El depósito puede tener un volumen inferior o igual a aproximadamente 100 ml, aproximadamente 50 ml, aproximadamente 10 ml, aproximadamente 5 ml, aproximadamente 3 ml, aproximadamente 1 ml, aproximadamente 0,5 ml o aproximadamente 0,1 ml.

50 El depósito puede tener una forma que es principalmente o sustancialmente cilíndrica o esférica. Alternativamente, el depósito puede tener una forma que es principalmente o sustancialmente rectangular. El depósito puede tener 1 borde. Alternativamente, el depósito puede tener 2 o más bordes. Además, el depósito puede tener una forma irregular.

55 El depósito puede estar formado al menos parcialmente o totalmente por un material polimérico (por ejemplo, plástico). El plástico usado puede ser, pero sin limitación, polipropanol, polietileno de baja densidad, polietileno de densidad media, polietileno de alta densidad o politetrafluoroetileno o alguna combinación de los mismos. Como alternativa, el depósito puede estar formado al menos parcialmente o totalmente por un material metálico (por ejemplo, acero inoxidable o aluminio). En un ejemplo, una parte del depósito está formada por un material polimérico, y el resto del 60 depósito está formado por un material metálico.

65 El depósito puede estar formado al menos parcialmente o totalmente por un material polimérico (por ejemplo, plástico). Como alternativa, el depósito puede estar formado al menos parcialmente o totalmente por un material metálico (por ejemplo, acero inoxidable o aluminio). En un ejemplo, una parte del depósito está formada por un material polimérico, y el resto del depósito está formado por un material metálico.

Los depósitos de la presente invención pueden comprender cualquiera de los elementos, solos o en combinación, y/o propiedades descritos anteriormente o en otra parte del presente documento.

5 La figura 2A ilustra un ejemplo de una unidad de aplicación que puede usarse para administrar una formulación de cantaridina. La unidad 201 de aplicación puede usarse para administrar y/o aplicar la formulación de cantaridina. La unidad 201 de aplicación puede estar equipada con un mecanismo 202 de bloqueo que puede unirse a otros módulos, tales como el depósito representado en la figura 1. Alternativamente, la unidad 201 de aplicación puede no tener ningún mecanismo de bloqueo. La unidad 201 de aplicación puede tener un tapón 203 de rosca hueco. El tapón 203 de rosca hueco puede enroscarse en un tapón de rosca hueco complementario, tal como el del depósito representado en la figura 1A. Alternativamente, la unidad 201 de aplicación puede tener una clase de tapón diferente o no tener tapón en absoluto. La unidad 201 de aplicación puede tener un elemento 204 de rotura de barrera, que puede perforar una barrera una vez que la unidad de aplicación se une al depósito. La barrera puede ser la barrera de tipo lámina en el depósito representado en la figura 1A. Alternativamente, la unidad de aplicación puede no tener ningún elemento de rotura de barrera. La unidad de aplicación puede tener un sello 205, que puede mantener la formulación de cantaridina dentro del depósito una vez que la unidad de aplicación se une al depósito. El depósito que contiene la formulación de cantaridina puede ser el depósito representado en la figura 1A. Alternativamente, la unidad de aplicación puede no tener ningún sello. La unidad 201 de aplicación puede tener una punta 206 de aplicación hueca. Cuando el depósito se une a la unidad de aplicación, la formulación de cantaridina puede fluir a través de la punta de aplicación hueca. Además, la punta de aplicación hueca puede dirigir la aplicación de la formulación de cantaridina. La unidad 201 de aplicación puede tener un tapón 207 extraíble. El tapón 207 extraíble puede ser transparente. El tapón 207 extraíble puede contener solución que se escapa hacia fuera. El tapón 207 extraíble puede permitir la visualización de la solución antes de la aplicación de la formulación de cantaridina. El tapón 207 extraíble puede permitir la eliminación apropiada. Alternativamente, la unidad de aplicación puede no tener ningún tapón extraíble.

25 La figura 2B ilustra otro ejemplo de una unidad de aplicación que puede usarse para administrar una formulación de cantaridina. La unidad 208 de aplicación puede tener una punta 209 de aplicación porosa. La punta 209 de aplicación porosa puede permitir la aplicación precisa de la solución de cantaridina.

30 La figura 2C ilustra aún otro ejemplo de una unidad de aplicación. La unidad 210 de aplicación puede tener una punta 211 de aplicación hueca con un extremo 212 poroso. La punta 211 de aplicación hueca con extremo 212 poroso puede permitir la aplicación precisa de la solución de cantaridina.

35 Las figuras 7A y 7B ilustran varios ejemplos de una unidad de aplicación. La unidad de aplicación puede tener un depósito 701 que puede unirse a una punta 703 de aplicación (por ejemplo, hueca, porosa o hueca con un extremo poroso) mediante un tapón 702 de rosca hueco. La punta de aplicación puede encerrarse mediante un tapón 704 extraíble.

40 La punta de aplicación puede tener una longitud de aproximadamente 0,1 centímetros (cm) a 10 cm, o de aproximadamente 0,1 cm a 5 cm, o de aproximadamente 0,5 cm a 5 cm, o de aproximadamente 0,5 cm a 3 cm, o de aproximadamente 1 cm a 3 cm, o de aproximadamente 1 cm a 2 cm.

La punta de aplicación puede comprender un canal. El canal puede ser un canal interno hueco. El canal puede estar en comunicación de fluido con el depósito. La formulación de cantaridina puede fluir a través del canal.

45 La punta de aplicación puede comprender una abertura. La abertura puede tener una forma que sea circular, triangular, cuadrada, rectangular, pentagonal o hexagonal, o cualquier forma parcial o combinación de las mismas. En un ejemplo, la abertura es circular. La abertura puede estar en comunicación de fluido con el canal, que puede estar en comunicación de fluido con un depósito (o cámara) que tiene la formulación de cantaridina. La formulación de cantaridina puede fluir a través de la abertura. La punta de aplicación puede ser suave o rugosa. La punta de aplicación puede usarse para aplicar suavemente la formulación de cantaridina a la piel para limitar la penetración o para frotar la piel durante la administración para potenciar la penetración en la piel.

50 Una abertura puede tener un diámetro de aproximadamente 0,1 mm a 20 mm, de aproximadamente 0,1 mm a 10 mm, de aproximadamente 0,1 mm a 5 mm, de aproximadamente 0,5 mm a 5 mm, o de aproximadamente 0,5 mm a 3 mm. La abertura puede tener un diámetro inferior o igual a aproximadamente 20 mm, aproximadamente 10 mm, aproximadamente 5 mm, aproximadamente 1 mm, aproximadamente 0,5 mm o aproximadamente 0,1 mm.

60 Las unidades de aplicación de la presente divulgación pueden comprender cualquiera de los elementos, solos o en combinación, y/o propiedades descritos anteriormente o en otra parte en el presente documento.

65 La figura 3 ilustra un ejemplo de un dispositivo aplicador que puede usarse para administrar una formulación de cantaridina a un sujeto. El dispositivo 301 de aplicación puede usarse para administrar la formulación de cantaridina. El dispositivo 301 de aplicación puede tener un depósito 302 y una unidad 303 de aplicación. El depósito 302 puede contener formulación de cantaridina. La unidad 303 de aplicación puede tener una punta 304 de aplicación. Puede ejercerse presión en el depósito 302 para inducir un flujo de la formulación de cantaridina hacia la unidad 303 de aplicación. La formulación de cantaridina puede aplicarse y/o administrarse a través de la punta 304 de aplicación.

La punta 304 de aplicación puede ser una punta hueca sellada. La punta hueca sellada puede perforarse mediante un mecanismo 305 de perforación de sello. El mecanismo 305 de perforación de sello puede estar alineado con la punta hueca sellada. Puede presionarse un elemento 306 de agarre hacia abajo para aplicar presión al mecanismo 305 de perforación de sello y perforar el sello en la punta 304 de aplicación.

El dispositivo 301 aplicador puede tener un tapón 307 extraíble. El tapón 307 extraíble puede ser transparente. El tapón 307 extraíble puede contener solución que se escapa del dispositivo 301 aplicador. El tapón 307 extraíble puede permitir la visualización de la solución. El tapón 307 extraíble puede permitir una eliminación apropiada. El tapón 307 extraíble puede unirse al mecanismo 305 de perforación de sello. Alternativamente, el tapón 307 extraíble puede no unirse al mecanismo 305 de perforación de sello.

Los dispositivos aplicadores de la presente divulgación pueden comprender cualquiera de los elementos, solos o en combinación, y/o propiedades descritos anteriormente o en otra parte en el presente documento.

La figura 4A ilustra un ejemplo de un kit para administrar una formulación de cantaridina a un sujeto. El sujeto puede tener una verruga epitelial. El kit 401 puede comprender una o más unidades 402 de envase. Las unidades 402 de envase pueden envasarse por separado. Las unidades 402 de envase pueden ser individualmente extraíbles.

Cada unidad 402 de envase puede comprender un dispositivo 403 aplicador. El dispositivo aplicador puede comprender un depósito 404 y una unidad 405 de aplicación. El depósito 404 puede contener una formulación de cantaridina.

La figura 4B ilustra otro ejemplo de un kit. El kit 406 puede comprender una o más unidades 407 de envase. Cada unidad 407 de envase puede comprender una pluralidad de depósitos 404 y una o más unidades 405 de aplicación. El depósito 404 puede contener formulación de cantaridina.

Cada unidad 402 de envase puede comprender una pluralidad de depósitos 404 y una unidad 405 de aplicación. Cada unidad de envase puede contener una unidad de dosificación de la formulación de cantaridina. Cada unidad de envase puede contener dos unidades de dosificación de la formulación de cantaridina. Cada unidad de envase puede contener tres unidades de dosificación de la formulación de cantaridina. Cada unidad de envase puede contener cuatro unidades de dosificación de la formulación de cantaridina. Cada unidad de envase puede contener cinco unidades de dosificación de la formulación de cantaridina. Cada unidad de envase puede contener seis unidades de dosificación de la formulación de cantaridina. Cada unidad de envase puede contener seis o más unidades de dosificación de la formulación de cantaridina.

En algunos casos, las unidades de dosificación en cada unidad de envase pueden comprender cantaridina en una cantidad de aproximadamente 0,1 ml a 100 ml, de 0,1 ml a 50 ml, de 0,1 ml a 10 ml o de 0,5 ml a 5 ml. En algunos ejemplos, las unidades de dosificación en cada unidad de envase pueden comprender cantaridina en una cantidad inferior o igual a aproximadamente 100 ml, 50 ml, 10 ml, 5 ml, 3 ml, 1 ml, 0,5 ml o 0,1 ml.

La formulación de cantaridina en cada unidad de envase puede comprender al menos aproximadamente el 50% (p/v), aproximadamente el 10% (p/v), aproximadamente el 5% (p/v), aproximadamente el 1% (p/v), aproximadamente el 0,5% (p/v), aproximadamente el 0,1% (p/v), aproximadamente el 0,01% o aproximadamente el 0,001% (p/v) de cantaridina.

Un kit puede comprender una unidad de envase. Alternativamente, un kit puede comprender al menos 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 30, 40, 50, 60, 80, 100 o 200 unidades de envase.

Tras administrar una unidad de dosificación de formulación de cantaridina al sujeto, una verruga epitelial o lesión cutánea puede eliminarse del sujeto en el plazo de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 o 14 días. Tras administrar una unidad de dosificación de formulación de cantaridina al sujeto, una verruga epitelial o lesión cutánea puede eliminarse del sujeto en el plazo de 1, 2, 3, 4, 5 o 6 semanas. Tras administrarse una unidad de dosificación de formulación de cantaridina al sujeto, una verruga epitelial o lesión cutánea puede eliminarse del sujeto en el plazo de 1, 2 o 3 meses.

Los kits de la presente divulgación pueden comprender cualquiera de los elementos, solos o en combinación, y/o propiedades descritos anteriormente o en otra parte en el presente documento.

Los kits proporcionados en el presente documento pueden incluir material de instrucciones. El material de instrucciones puede incluir indicaciones que le permiten a un usuario aplicar formulaciones de cantaridina, dispositivos y sistemas de la presente divulgación. El material de instrucciones puede incluir información gráfica y/o de texto que puede guiar a un sujeto en la administración de una formulación de cantaridina. El material de instrucciones puede proporcionar un calendario de tratamiento óptimo. El material de instrucciones puede incluir diferentes dosis de cantaridina, la preparación de la piel del sujeto que va a tratarse con la formulación de cantaridina, la frecuencia y cantidad aplicada a la piel, cómo se cuida la piel antes y/o después de la aplicación, y la cantidad de tiempo que se

deja la cantaridina en contacto con la piel. El material de instrucciones puede permitir el tratamiento óptimamente eficaz de verrugas, molusco u otra lesión cutánea con una formulación de cantaridina. En algunos ejemplos, el material de instrucciones se proporciona en una interfaz de usuario (por ejemplo, interfaz gráfica de usuario) de un dispositivo electrónico del sujeto.

5 La figura 6 ilustra otro ejemplo de un dispositivo aplicador que puede usarse para administrar una formulación de cantaridina de la presente divulgación a un sujeto. El dispositivo de aplicación puede tener un depósito 601 y una unidad 602 de aplicación. El depósito 601 puede contener una formulación de cantaridina. La unidad 602 de aplicación puede tener una punta 603 de aplicación que está conectada a un mecanismo 604 de sellado con un elemento 605 de agarre (figuras 6A-6B). La presión en el elemento 605 de agarre puede romper el mecanismo 604 de sellado (figuras 6C-6D). En algunos casos, la presión en el elemento de agarre o bien en una dirección 605 perpendicular a la punta 603 de aplicación o bien en un movimiento 605 de torsión que es perpendicular a la punta de aplicación puede romper el mecanismo 604 de sellado permitiendo que se libere la formulación de cantaridina.

15 Procedimientos para tratar a sujetos

Otro aspecto de la presente divulgación proporciona procedimientos para administrar formulaciones de cantaridina a sujetos, que pueden usarse para tratar afecciones, dolencias y/o enfermedades cutáneas, tales como verrugas o lesiones cutáneas. Un procedimiento para tratar a un sujeto puede comprender usar un dispositivo aplicador, sistema o kit de la divulgación para administrar una formulación de cantaridina a un sujeto que tiene o se sospecha que tiene una afección, dolencia o enfermedad cutánea, tal como una verruga.

Los procedimientos de la presente divulgación incluyen que un usuario administre una formulación de cantaridina a un sujeto, o que el sujeto se administre la formulación de cantaridina a sí mismo.

25 El dispositivo aplicador puede comprender un depósito y una unidad de aplicación. El depósito puede comprender la formulación de cantaridina. La unidad de aplicación puede estar en comunicación de fluido con el depósito.

Al sujeto se le puede diagnosticar una enfermedad cutánea. La enfermedad cutánea puede provocar una verruga epitelial u otra lesión cutánea. El dispositivo aplicador puede usarse para administrar las formulaciones de cantaridina a la verruga epitelial o lesión cutánea. La administración de la formulación de cantaridina puede eliminar la verruga epitelial o lesión cutánea del sujeto.

35 Las figuras 5A-5C ilustran un ejemplo de un procedimiento para tratar a un sujeto que tiene una verruga o que se sospecha que tiene una verruga. En la figura 5A, el sujeto 501 tiene o se sospecha que tiene una verruga 502 que puede tratarse administrando una formulación de cantaridina. En la figura 5B, se usa un dispositivo 503 aplicador que comprende un depósito 504 y una unidad 505 de aplicación para administrar una formulación de cantaridina al sujeto 501. El depósito 504 puede contener una formulación de cantaridina. La formulación de cantaridina puede administrarse a la verruga 502. La administración de la formulación de cantaridina puede eliminar la verruga 502 del sujeto 501, tal como se muestra en la figura 5C.

El dispositivo 503 aplicador puede hacerse funcionar por el sujeto u otro individuo, tal como un profesional sanitario. En algunos casos, el dispositivo 503 aplicador se pone en contacto, o en proximidad, con la verruga 502 y se usa para administrar la formulación de cantaridina a la verruga 502 o una zona de la piel adyacente a la verruga.

45 Tras administrarse la formulación de cantaridina al sujeto, la verruga epitelial puede eliminarse del sujeto en el plazo de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 o 14 días, semanas o meses. La formulación de cantaridina puede administrarse al sujeto al menos 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 veces al día, por semana o al mes.

50 La cantidad de cantaridina administrada al sujeto en una administración individual puede ser de entre aproximadamente 0,001 mg y 100 mg, de aproximadamente 0,1 mg a 50 mg, de aproximadamente 0,1 mg a 10 mg, de aproximadamente 0,5 mg a 10 mg, de aproximadamente 0,5 mg a 5 mg, de aproximadamente 1 mg a 5 mg, o de aproximadamente 1 mg a 2 mg.

55 La formulación de cantaridina administrada al sujeto puede comprender al menos aproximadamente el 0,001% (peso/volumen), el 0,005%, el 0,01%, el 0,05%, el 0,1%, el 0,5%, el 1%, el 2%, el 3%, el 4%, el 5%, el 10%, el 20%, el 30%, el 40% o el 50% de cantaridina. En algunos casos, la formulación de cantaridina administrada al sujeto comprende como máximo aproximadamente el 50% (p/v), el 40%, el 30%, el 20%, o el 10% o el 1% de cantaridina.

60 La formulación de cantaridina administrada al sujeto puede comprender una cantidad superior o igual a aproximadamente el 50% (p/v), aproximadamente el 20% (p/v), aproximadamente el 10% (p/v), aproximadamente el 5% (p/v), aproximadamente el 1% (p/v), aproximadamente el 0,5% (p/v) o aproximadamente el 0,1% (p/v) de excipientes.

65 Puede usarse un dispositivo o sistema de administración para administrar una formulación de cantaridina a un sujeto a una dosis de hasta, e incluyendo, aproximadamente 0,001 mg/día, 0,01 mg/día, 0,1 mg/día, 0,2 mg/día, 0,3 mg/día,

0,4 mg/día, 0,5 mg/día, 0,6 mg/día, 0,7 mg/día, 0,8 mg/día, 0,9 mg/día, 1 mg/día, 1,5 mg/día, 2 mg/día, 2,5 mg/día, 3,0 mg/día, 3,5 mg/día, 4,0 mg/día, 4,5 mg/día, 5,0 mg/día, 5,5 mg/día, 6,0 mg/día, 6,5 mg/día, 7,0 mg/día, 7,5 mg/día, 8,0 mg/día, 8,5 mg/día, 9,0 mg/día, 9,5 mg/día, 10,0 mg/día, 11 mg/día, 12 mg/día, 13 mg/día, 14 mg/día, 15 mg/día, 16 mg/día, 17 mg/día, 18 mg/día, 19 mg/día o 20 mg/día. Como alternativa, puede usarse un dispositivo o sistema de administración para administrar una formulación de cantaridina a un sujeto a una dosis de al menos aproximadamente 0,1 mg/día, 0,2 mg/día, 0,3 mg/día, 0,4 mg/día, 0,5 mg/día, 0,6 mg/día, 0,7 mg/día, 0,8 mg/día, 0,9 mg/día, 1 mg/día, 1,5 mg/día, 2 mg/día, 2,5 mg/día, 3,0 mg/día, 3,5 mg/día, 4,0 mg/día, 4,5 mg/día, 5,0 mg/día, 5,5 mg/día, 6,0 mg/día, 6,5 mg/día, 7,0 mg/día, 7,5 mg/día, 8,0 mg/día, 8,5 mg/día, 9,0 mg/día, 9,5 mg/día, 10,0 mg/día, 11 mg/día, 12 mg/día, 13 mg/día, 14 mg/día, 15 mg/día, 16 mg/día, 17 mg/día, 18 mg/día, 19 mg/día o 20 mg/día.

Puede usarse un dispositivo o sistema de administración de la presente divulgación para administrar una formulación de cantaridina a un sujeto (por ejemplo, a una zona de la piel del sujeto que tiene o se sospecha que tiene una verruga o lesión cutánea) desde una vez al día hasta una vez al mes o más. Como alternativa o de manera adicional, puede usarse un dispositivo o sistema de administración de la presente divulgación para administrar una formulación de cantaridina a un sujeto desde una vez al día hasta una vez por semana. Como alternativa o de manera adicional, puede usarse un dispositivo o sistema de administración de la presente divulgación para administrar una formulación de cantaridina a un sujeto al menos una vez al día, una vez cada dos días, una vez cada tres días, una vez cada cuatro días, una vez cada cinco días, una vez cada seis días, una vez por semana, una vez cada 10 días, una vez cada dos semanas, una vez cada tres semanas, una vez al mes, una vez cada dos meses, una vez cada tres meses, una vez cada cuatro meses, una vez cada cinco meses, una vez cada seis meses, una vez al año, o más. Como alternativa o de manera adicional, puede usarse un dispositivo o sistema de administración de la presente divulgación para administrar una formulación de cantaridina a un sujeto al menos una vez al día, o dos veces al día, o tres veces al día, o cuatro veces al día, o cinco veces al día, o seis veces al día, o siete veces al día, u ocho veces al día, o nueve veces al día, o diez veces al día, u once veces al día, o doce veces al día, o trece veces al día, o catorce veces al día, o quince veces al día, o dieciséis veces al día, o diecisiete veces al día, o dieciocho veces al día, o diecinueve veces al día, o veinte veces al día, o veintiuna veces al día, o veintidós veces al día, o veintitrés veces al día, o veinticuatro veces al día. Como alternativa o de manera adicional, puede usarse un dispositivo o sistema de administración de la presente divulgación para administrar una formulación de cantaridina a un sujeto en cuanto la piel comienza a epitelizarse tras un tratamiento previo. Como alternativa o de manera adicional, puede usarse un dispositivo o sistema de administración de la presente divulgación para administrar una formulación de cantaridina a un sujeto en cuanto la piel se ha epitelizado parcialmente tras un tratamiento previo. Como alternativa o de manera adicional, puede usarse un dispositivo o sistema de administración de la presente divulgación para administrar una formulación de cantaridina a un sujeto en cuanto la piel se ha epitelizado completamente tras un tratamiento previo.

Puede usarse una formulación, dispositivo o sistema de administración de la presente divulgación para administrar una formulación de cantaridina a la piel de un sujeto que no se ha tratado, se ha tratado anteriormente o va a tratarse adicionalmente. Algunos ejemplos de tratamiento previo incluyen, pero sin limitación, eliminación de tejido cicatricial, costras o tejido queratinizado mediante desbridamiento, exfoliación, remojo o escisión quirúrgica. El tratamiento previo también puede incluir crioterapia, cauterización, la aplicación de ácidos o bases, la aplicación de ácido salicílico, láseres, desbridamiento quirúrgico, remojo, peróxido de hidrógeno o inmunoterapia. El tratamiento previo también puede incluir la aplicación de cinta, cremas, pomadas, soluciones, ceras o barreras hidrófobas para limitar la zona de piel que se expone a la formulación de cantaridina. Puede usarse una formulación de cantaridina antes de, o simultáneamente con, resección quirúrgica, crioterapia, cauterización, la aplicación de ácidos o bases, la aplicación de ácidos, láseres, desbridamiento quirúrgico, remojo, peróxido de hidrógeno, inmunoterapia o cubrición de la zona tratada con un apósito o cinta oclusiva.

Puede usarse una formulación de cantaridina y un dispositivo o sistema de administración asociado para tratar lo siguiente; fibroqueratoma acral, acrodermatitis enteropática, acroqueratoelastoidosis, queratosis actínica (queratosis solar), adenoma sebáceo, angioqueratoma, dermatitis atópica, carcinoma de células basales, histiocitomas fibrosos benignos, cáncer de vejiga, enfermedad de Bowen, cáncer de mama, síndrome de Buschke–Ollendorff, cáncer de cuello uterino, displasia de cuello uterino, hemangiomas capilares, condrodermatitis nodular crónica del hélix, endometriosis cutánea, leucemia cutánea, linfoma cutáneo, meningioma cutáneo, mixoma cutáneo, enfermedad de Darier, hamartoma de dendrocitos dérmicos, dermatofibroma, dermatofibrosarcoma protuberante, hamartoma angiomatoso ecrino, displasia ectodérmica, quistes de inclusión epidérmicos, nevos epidérmicos (incluidos, pero sin limitación, nevo sebáceo, nevo comedoniano, síndrome de Proteus, nevo de Becker), histiocitoma de células epitelioideas, fibromas mixovasculares familiares, enfermedad cutánea fúngica (incluida la lobomicosis), tumor de células granulares, síndrome de glucagonoma, verrugas genitales, ictiosis (incluidas, pero sin limitación, ictiosis vulgar, ictiosis lamelar, ictiosis ligada al cromosoma X, hiperqueratosis epidermolítica, ictiosis adquirida y queratosis palmoplantar), hipomelanosis gutata idiopática, acropustulosis infantil, fibromatosis infantil, sarcoma de Kaposi, queiloide, queratoacantoma, queratoquiste, almohadillas de los nudillos, lentigo, melanoma, hemangioma microvenular, neuroma de Morton, linfangioendoteliomatosis multifocal, angiohistiocitoma de células multinucleadas, liomiomas cutáneos múltiples, micosis fungoide, neuroma cutáneo, neurotequeoma, nevo flamígero, nevo lipomatoso superficial, paquidermodactilia, neuroma encapsulado en empalizada, enfermedades cutáneas parasitarias (incluidas, pero sin limitación, sarna, pediculosis, tungiasis, larva migratoria cutánea relacionada con anquilostoma), pitiriasis roja pilar, piloleiomiomas, tumor fibrohistiocítico plexiforme, nevo del conducto dérmico y ostio ecrino poroqueratótico, histiocitoma nodular progresivo, psoriasis (incluidos, pero sin limitación, eritrodermia psoriásico, psoriasis

palmoplantar, pustulosis palmoplantar, psoriasis pustular generalizada de Zumbusch, lengua geográfica), poroqueratosis, dermatitis seborreica, queratosis seborreica, rinofima, leiomioma cutáneo solitario, angioma aracniforme, hemangioma hemosiderótico targetoide, carcinoma de células escamosas, angioma en penacho, lago venoso, urticaria pigmentosa, mastocitosis xantelasmoidal o metástasis zosteriforme.

También pueden tratarse con una formulación de cantaridina otras dolencias cutáneas que incluyen, sin limitación, quistes epidérmicos benignos, marcas de nacimiento, callos, helomas, eczema, pecas, lunares, trastornos de la pigmentación (hiperpigmentación inducida por fármaco, discromatosis simétrica hereditaria, discromatosis universal hereditaria, hiperpigmentación progresiva familiar, enfermedad de Galli–Galli, hiperpigmentación por hemosiderina, hipomelanosis gutata idiopática, alteración del color por hierro metálico, leucoderma, melasma, síndrome de Mukamel, collar de Venus, nevo anémico, nevo despigmentoso, síndrome de Pallister–Killian, hipomelanosis filoide, albinismo parcial, pigmentación reticular en la cara y el cuello, quistes pilares, pitiriasis alba, poiquilodermia de Civatte, poiquilodermia vascular atrófica, hiperpigmentación posinflamatoria, hipomelanosis macular progresiva, prurito, anomalía pigmentada reticular de los pliegues, acropigmentación reticulada de Kitamura, melanosis de Riehl, síndrome de Shah-Waardenburg, dermatitis por setas del género *Shiitake*, melanosis por alquitrán, alteración del color por titanio metálico, melanosis pustular neonatal transitoria, leucomelanodermia del vagabundo, máculas vasoespásticas, síndrome de Wende–Bauckus, trastorno pigmentario reticulado ligado al cromosoma X, síndrome de hipopigmentación con sordera y ceguera tipo yemení), cicatrices, acrocordones, eliminación de tatuajes o vitiligo (incluidos, pero sin limitación, vitiligo no segmentado, y/o vitiligo segmentado, vitiligo tricrómico, vitiligo cuadrícromico, vitiligo puntiforme).

La formulación de cantaridina también puede usarse en el rejuvenecimiento de la piel epidérmica, tal como un *peeling* o exfoliación, en individuos con daño solar o arrugas.

Debido a sus propiedades quimiotácticas, capacidad para inducir la apoptosis o parada celular, actividad vesicante y otros resultados terapéuticos, una formulación de cantaridina puede tener utilidad en combinación con agentes quirúrgicos, radiográficos, inmunoterapéuticos, basados en molécula pequeña, basados en anticuerpo, basados en proteína recombinante, basados en ácido nucleico o quimioterapéuticos. Una formulación de cantaridina también puede tener utilidad como agente terapéutico de segunda línea, tercera línea o cuarta línea para tratar a pacientes que no han respondido a terapias anteriores. Los ejemplos para el uso de formulaciones de cantaridina, dispositivos, y procedimientos de la presente divulgación incluyen: inmediatamente tras cirugía micrográfica de Mohs en el tratamiento de carcinoma de células basales o tras la falta de respuesta a agentes quimioterapéuticos sistémicos en el tratamiento de micosis fungoide o en combinación con terapias destructivas tales como crioterapia o peróxido de hidrógeno o ácidos o mebutato de ingenol en el tratamiento de queratosis actínica o como terapia de primera línea en el tratamiento de poroqueratosis o queratosis seborreica.

Puede usarse una formulación, dispositivo o sistema de administración de la presente divulgación para tratar verrugas, molusco, queratosis actínica, queratosis seborreica u otro trastorno hiperproliferativo cutáneo que no haya respondido o haya sido resistente a la terapia previa. Alternativamente, puede usarse una formulación, dispositivo o sistema de administración de la presente divulgación como terapia de primera línea. Alternativamente puede usarse una formulación, dispositivo o sistema de administración de la presente divulgación en combinación con otra terapia de primera línea.

Puede usarse una formulación de cantaridina para tratar a pacientes con cáncer. Por ejemplo, puede usarse una formulación de cantaridina para inhibir el crecimiento tumoral y/o usarse para destruir directamente células cancerosas. En algunos casos, puede usarse una formulación de cantaridina para destruir células madre cancerosas. En algunos casos la formulación de cantaridina puede usarse para tratar lesiones cancerosas benignas. Por ejemplo, puede usarse una formulación de cantaridina para destruir células cancerosas con un fenotipo resistente a múltiples fármacos. En algunas situaciones, puede usarse norcantaridina, cantaridimida o norcantarimida o análogos de cantaridina en lugar de cantaridina.

Pueden usarse formulaciones de cantaridina, dispositivos, sistemas y procedimientos para otros fines, tales como, por ejemplo, en la producción de piel autóloga o alogénica que puede usarse para injertos de piel o como modelo vesicante para someter a prueba fármacos o un enfoque para eliminar células cancerosas residuales tras un procedimiento quirúrgico.

Aunque se han mostrado y descrito formas de realización preferidas de la presente invención en el presente documento, resultará obvio para los expertos en la técnica que tales formas de realización se proporcionan únicamente a modo de ejemplo. No se pretende que la invención se limite por los ejemplos específicos proporcionados dentro de la memoria descriptiva. Aunque se ha descrito la invención con referencia a la memoria descriptiva anteriormente mencionada, no se pretende que las descripciones e ilustraciones de las formas de realización en el presente documento se interpreten en un sentido limitativo. A los expertos en la técnica se les ocurrirán ahora numerosas variaciones, cambios y sustituciones sin apartarse de la invención. Se pretende que las reivindicaciones siguientes definan el alcance de la invención.

REIVINDICACIONES

1. Una formulación de cantaridina que comprende:

5 etanol, en la que la formulación comprende etanol en una cantidad de hasta el 99% en peso/volumen;
 acetona,
 en la que la formulación comprende acetona en una cantidad de hasta el 99% en peso/volumen;
 hidroxipropilcelulosa, en la que la formulación comprende hidroxipropilcelulosa en una cantidad de hasta el 10% en
 10 peso/volumen;
 nitrocelulosa, en la que la formulación comprende nitrocelulosa en una cantidad de hasta el 10% en peso/volumen;
 aceite de ricino, en la que la formulación comprende aceite de ricino en una cantidad de hasta el 5% en
 peso/volumen;
 alcanfor, en la que la formulación comprende alcanfor en una cantidad de hasta el 5% en peso/volumen;
 cantaridina, en la que la formulación comprende cantaridina en una cantidad del 0,001-7% en peso/volumen;
 15 benzoato de denatonio, en el que la formulación comprende benzoato de denatonio en una cantidad del 0,00001-
 1% en peso/volumen; y
 violeta de genciana, en la que la formulación comprende violeta de genciana en una cantidad del 0,00001-1% en
 peso/volumen.

20 2. Una formulación de cantaridina que comprende:

el 49,25% en peso/volumen de etanol;
 el 49,25% en peso/volumen de acetona;
 el 0,5% en peso/volumen de nitrocelulosa; y
 25 el 1,0% en peso/volumen de cantaridina.

3. Una formulación de cantaridina que comprende:

el 80,0% en peso/volumen de etanol;
 30 el 8,9% en peso/volumen de acetona;
 el 4,0% en peso/volumen de hidroxipropilcelulosa;
 el 4,0% en peso/volumen de nitrocelulosa;
 el 0,5% en peso/volumen de aceite de ricino;
 el 2,5% en peso/volumen de cantaridina; y
 35 el 0,1% en peso/volumen de violeta de genciana.

4. Una formulación de cantaridina que comprende:

el 10,0% en peso/volumen de etanol;
 40 el 89,5% en peso/volumen de acetona;
 el 0,1% en peso/volumen de hidroxipropilcelulosa;
 el 0,1% en peso/volumen de nitrocelulosa;
 el 0,1% en peso/volumen de aceite de ricino;
 el 0,1% en peso/volumen de alcanfor;
 45 el 0,1% en peso/volumen de cantaridina; y
 el 0,0001% en peso/volumen de violeta de genciana,

5. Una formulación de cantaridina que comprende:

50 etanol en una cantidad del 70-90% en peso/volumen;
 acetona en una cantidad del 10-20% en peso/volumen;
 hidroxipropilcelulosa en una cantidad del 0,2-4,0% en peso/volumen;
 nitrocelulosa en una cantidad del 0,2-4,0% en peso/volumen;
 aceite de ricino en una cantidad del 0,1-1,0% en peso/volumen;
 55 alcanfor en una cantidad del 0,1-1,0% en peso/volumen;
 cantaridina en una cantidad del 0,1-1,0% en peso/volumen;
 benzoato de denatonio en una cantidad del 0,0001-0,1% en peso/volumen; y
 violeta de genciana en una cantidad del 0,0001-0,1% en peso/volumen.

60 6. Un sistema para administrar una formulación de cantaridina a un sujeto, que comprende un depósito y una unidad
 de aplicación; en el que el depósito comprende una cavidad con una formulación de cantaridina según una cualquiera
 de las reivindicaciones 1-5.

7. El sistema según la reivindicación 6 para administrar una formulación de cantaridina a un sujeto, que comprende:

65 un depósito que comprende una cavidad con una formulación de cantaridina según una cualquiera de las

reivindicaciones 1-5, en el que dicho depósito tiene un volumen inferior o igual a aproximadamente 10 mililitros (ml), y en el que dicho depósito es compresible para inducir un aumento de presión en dicho depósito hasta una presión de más de aproximadamente 1 atmósfera (atm); y

5 una unidad de aplicación que comprende un adaptador y una punta de aplicación, en el que dicha punta de aplicación comprende una abertura y un canal en comunicación de fluido con dicho depósito, y en el que dicha punta de aplicación transfiere dicha formulación de cantaridina desde dicho depósito hasta una ubicación exterior a dicha punta de aplicación.

10 8. El sistema según la reivindicación 7, en el que dicha unidad de aplicación comprende un tapón transparente que cubre dicha punta de aplicación, opcionalmente en el que dicha unidad de aplicación comprende una barrera sobre dicha abertura; y en el que el tapón transparente comprende un aparato de perforación que perfora dicha barrera o

15 en el que dicha abertura de dicha punta de aplicación tiene un diámetro inferior o igual a 5 milímetros (mm) o en el que la formulación de cantaridina comprende una cantidad inferior o igual al 5% (p/v) de cantaridina, o en el que dicho depósito tiene un tapón de rosca o de ajuste a presión en un extremo, opcionalmente en el que dicho adaptador encaja en dicho tapón de rosca o de ajuste a presión o en el que dicho depósito es compresible para inducir un aumento de presión en dicho depósito hasta una presión que es inferior a aproximadamente 10 atm.

20 9. El sistema según la reivindicación 6 para administrar una formulación de cantaridina a un sujeto, que comprende:

25 un depósito que comprende una formulación de cantaridina de una cualquiera de las reivindicaciones 1-5; y una unidad de aplicación en comunicación de fluido con dicho depósito, en el que dicha unidad de aplicación administra un volumen inferior o igual a aproximadamente 10 mililitros (ml) de dicha formulación de cantaridina.

10. El sistema según la reivindicación 9,

30 en el que (i) dicho depósito comprende un tapón de rosca o de ajuste a presión en un extremo, (ii) tiene un volumen inferior o igual a aproximadamente 5 ml, o (iii) es compresible para inducir un aumento de presión en dicho depósito hasta una presión de más de aproximadamente 1,0 atmósfera o en el que dicha unidad de aplicación comprende una punta de aplicación que comprende una abertura y un canal interno en comunicación de fluido con dicho depósito, y en el que dicha punta de aplicación transfiere dicha formulación de cantaridina desde dicho depósito hasta una ubicación exterior a dicha punta de aplicación.

35 11. Un dispositivo aplicador para administrar una formulación de cantaridina a un sujeto, que comprende:

40 uno o más depósitos que comprenden cada uno una o más cavidades, en el que al menos una de dichas, una o más, cavidades contiene una formulación de cantaridina según una cualquiera de las reivindicaciones 1-5; y una unidad de aplicación en comunicación de fluido con dichos, uno o más, depósitos, en el que dicha unidad de aplicación administra de manera controlable dicha formulación de cantaridina a un sujeto en una cantidad de no más de aproximadamente 10 mililitros (ml) de dicha formulación de cantaridina por uso.

45 12. El dispositivo aplicador según la reivindicación 11, en el que (i) dicho depósito comprende un tapón de rosca o de ajuste a presión en un extremo, (ii) tiene un volumen inferior o igual a aproximadamente 5 ml, y/o (iii) es compresible para inducir un aumento de presión en dicho depósito hasta una presión de más de aproximadamente 1,0 atmósfera; opcionalmente en el que dicha unidad de aplicación comprende una punta de aplicación que comprende una abertura y un canal interno en comunicación de fluido con dicho depósito; y en el que dicha punta de aplicación está configurada para transferir dicha formulación de cantaridina desde dicho depósito hasta una ubicación exterior a dicha punta de aplicación, opcionalmente que comprende además un adaptador adyacente a dicha punta de aplicación; en el que dicho canal interno se dirige desde dicha punta de aplicación a través de dicho adaptador hasta dicho depósito; u opcionalmente

50 en el que dicha unidad de aplicación comprende un tapón transparente que está configurado para cubrir dicha punta de aplicación, opcionalmente

55 en el que dicha unidad de aplicación comprende una barrera sobre dicha abertura; y en el que dicho tapón transparente comprende un aparato de perforación que está configurado para perforar dicha barrera; u opcionalmente

60 en el que dicho adaptador encaja en dicho tapón de rosca de dicho depósito; o en el que dicha abertura de dicha punta de aplicación tiene un diámetro inferior o igual a aproximadamente 5 mm.

65 13. Una formulación de cantaridina según una cualquiera de las reivindicaciones 1-5 para su uso en el tratamiento de una enfermedad cutánea en un sujeto; opcionalmente en la que la enfermedad cutánea es una afección cutánea; opcionalmente en la que la enfermedad cutánea se selecciona de entre verrugas, molusco contagioso, queratosis actínica o queratosis seborreica.

14. Una formulación de cantaridina según la reivindicación 5 para su uso en el tratamiento de verrugas o molusco en

un sujeto.

5 15. Una formulación de cantaridina según una cualquiera de las reivindicaciones 1-5 para su uso en el tratamiento de una verruga epitelial u otra dolencia cutánea en un sujeto, en la que la formulación de cantaridina se administra usando un dispositivo aplicador que comprende i) un depósito que comprende una formulación de cantaridina y ii) una unidad de aplicación en comunicación de fluido con dicho depósito para administrar de manera controlable dicha formulación de cantaridina a dicho sujeto.

10 16. La formulación de cantaridina para su uso según la reivindicación 15,
en la que dicha verruga epitelial se elimina de dicho sujeto en el plazo de dos semanas tras administrar dicha formulación de cantaridina; o
en la que dicha formulación de cantaridina se administra en un periodo de tiempo que es inferior o igual a aproximadamente 30 segundos, 20 segundos, 10 segundos o 5 segundos; o
15 en la que dicha formulación de cantaridina se administra a un volumen que es inferior o igual a aproximadamente 10 mililitros (ml) de dicha formulación de cantaridina.

20 17. Un kit para administrar una formulación de cantaridina según una cualquiera de las reivindicaciones 1-5 a un sujeto, que comprende:
una pluralidad de unidades de dosificación envasadas por separado, individualmente extraíbles, en forma de líquido o gel, en el que dichas unidades de dosificación se encuentran en una unidad de envase, y en el que dichas unidades de dosificación comprenden cada una dicha formulación de cantaridina en una cantidad de aproximadamente 0,01 ml a 10 ml,
25 opcionalmente en el que el kit comprende además material de instrucciones para administrar dicha formulación de cantaridina,
opcionalmente en el que dicho material de instrucciones permite que dicho sujeto se administre a sí mismo dicha formulación de cantaridina, u opcionalmente,
en el que dicho material de instrucciones es para tratar una verruga epitelial en dicho sujeto, u
30 opcionalmente, en el que dicho kit comprende al menos tres unidades de envase; u opcionalmente en el que dicha formulación de cantaridina es adecuada para eliminar una verruga epitelial de dicho sujeto en el plazo de dos semanas tras administrar dicha unidad de dosificación que comprende dicha formulación de cantaridina.

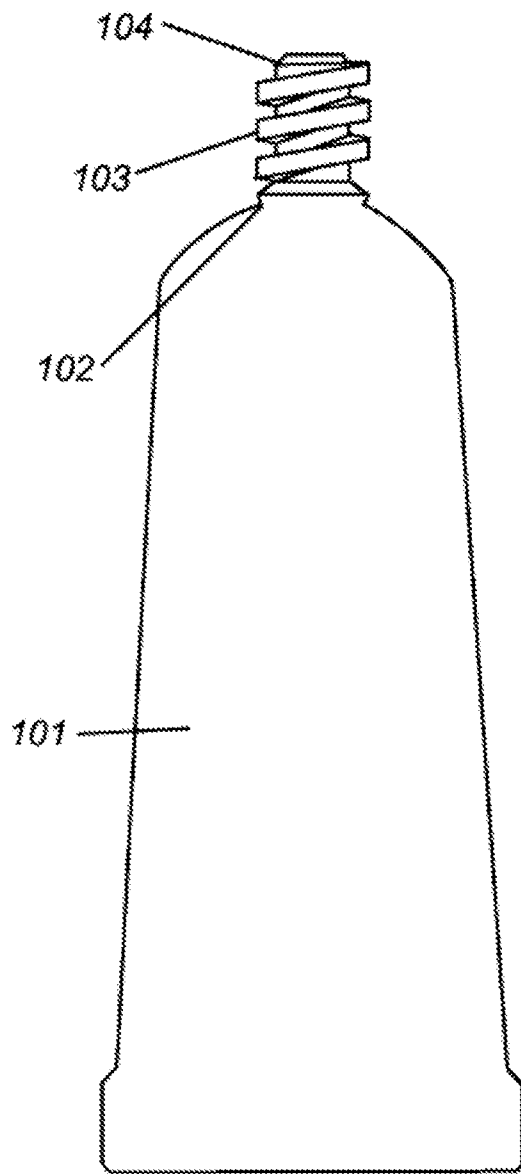


FIG. 1A

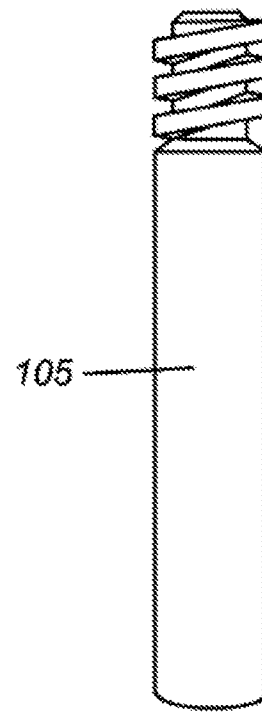
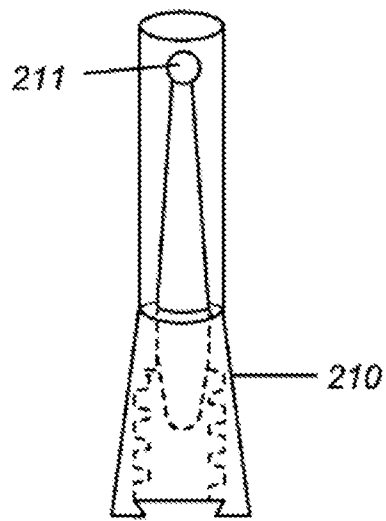
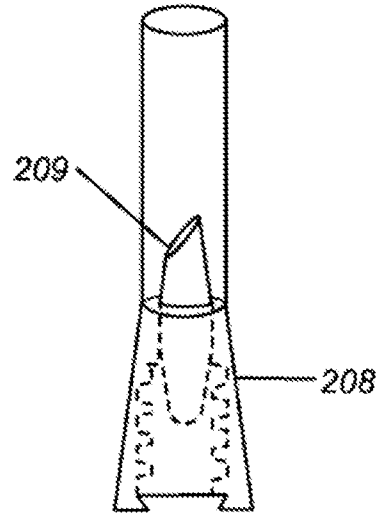
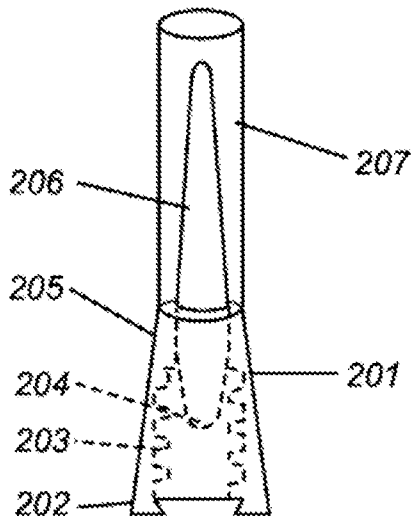


FIG. 1B



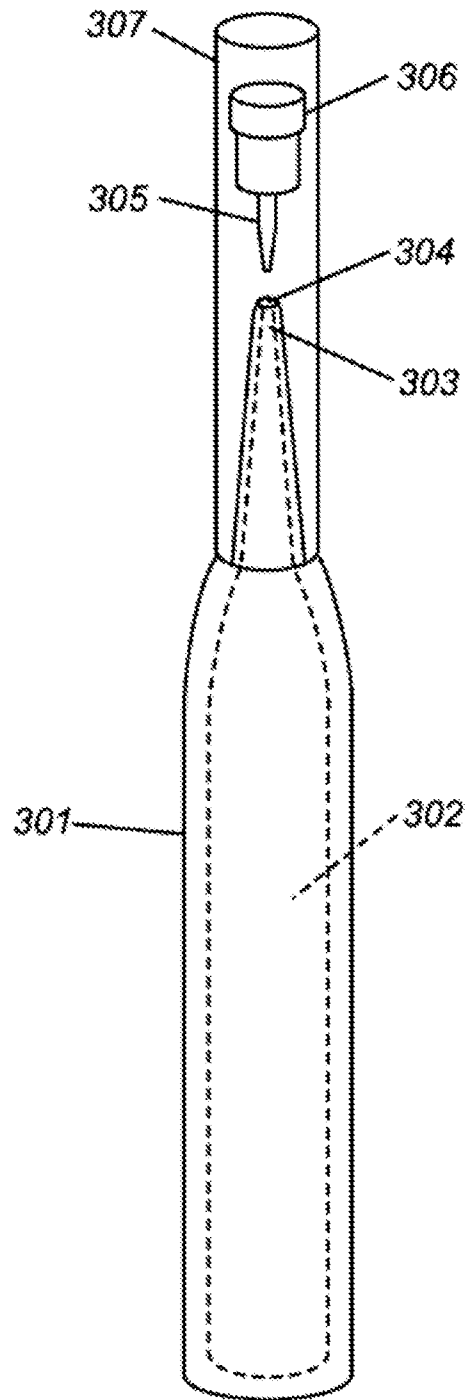


FIG. 3

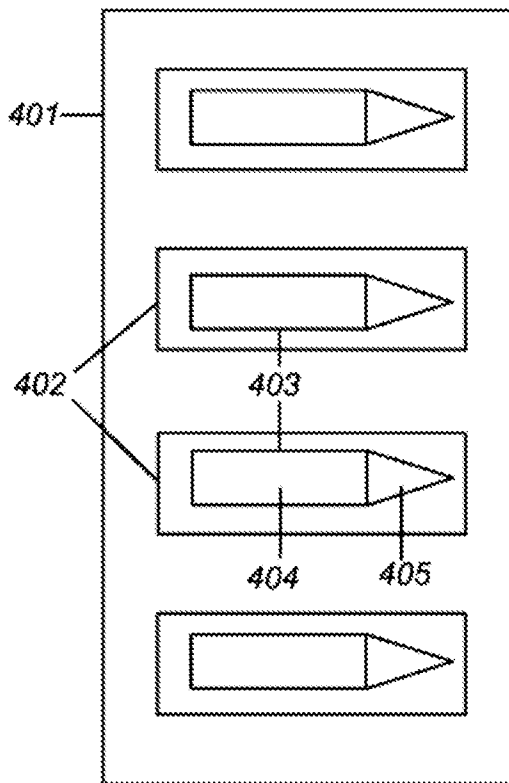


FIG. 4A

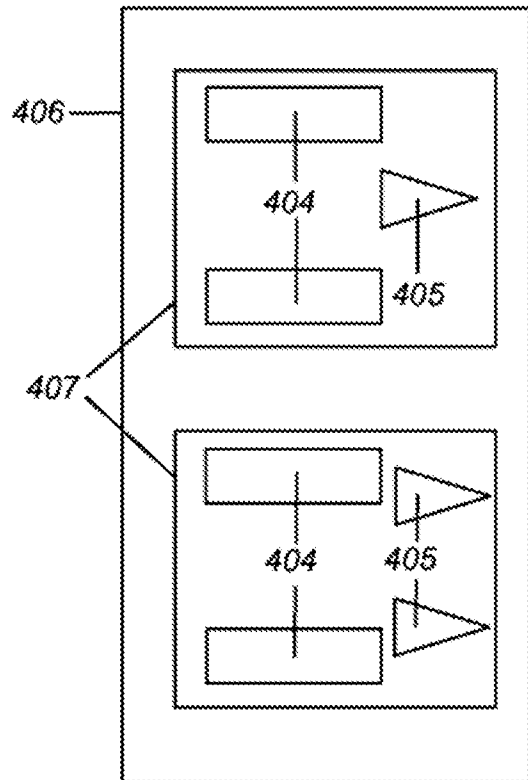


FIG. 4B

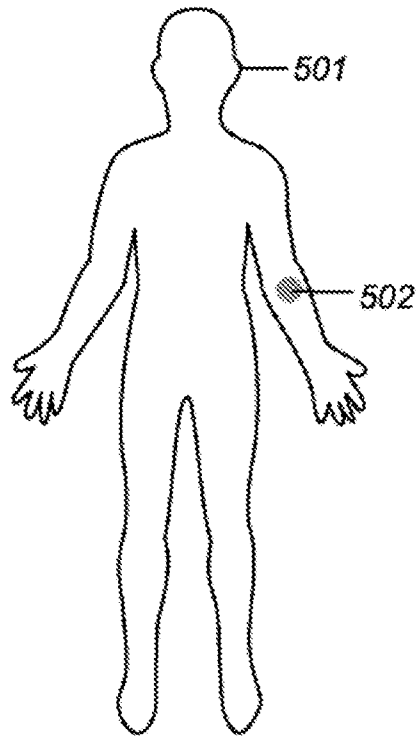


FIG. 5A

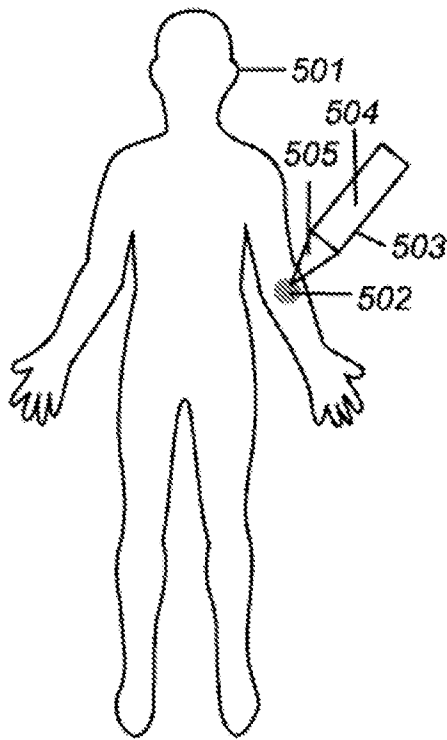


FIG. 5B

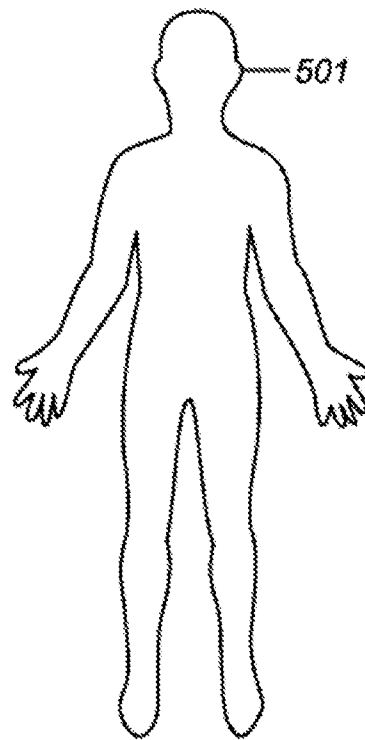


FIG. 5C

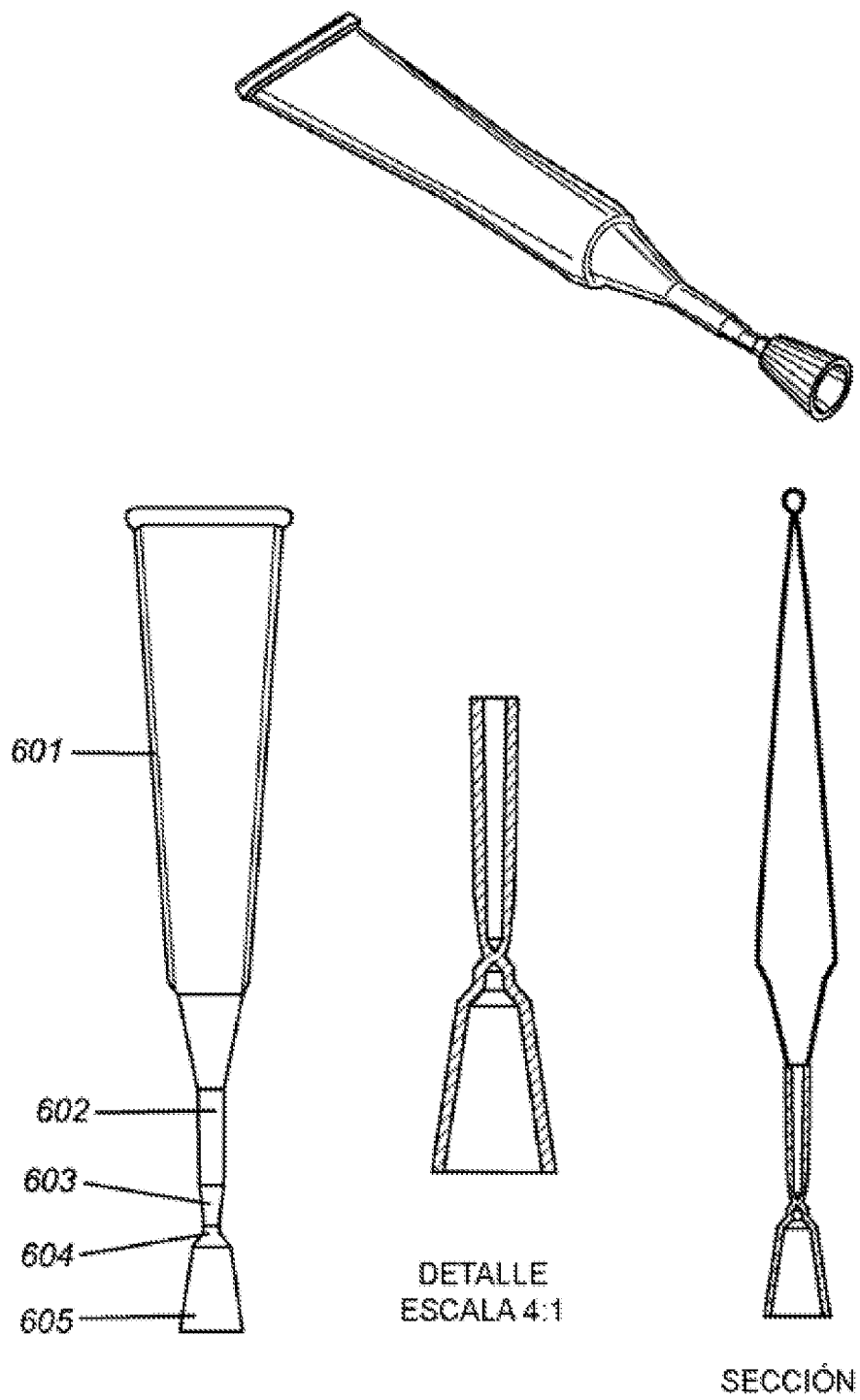


FIG. 6A

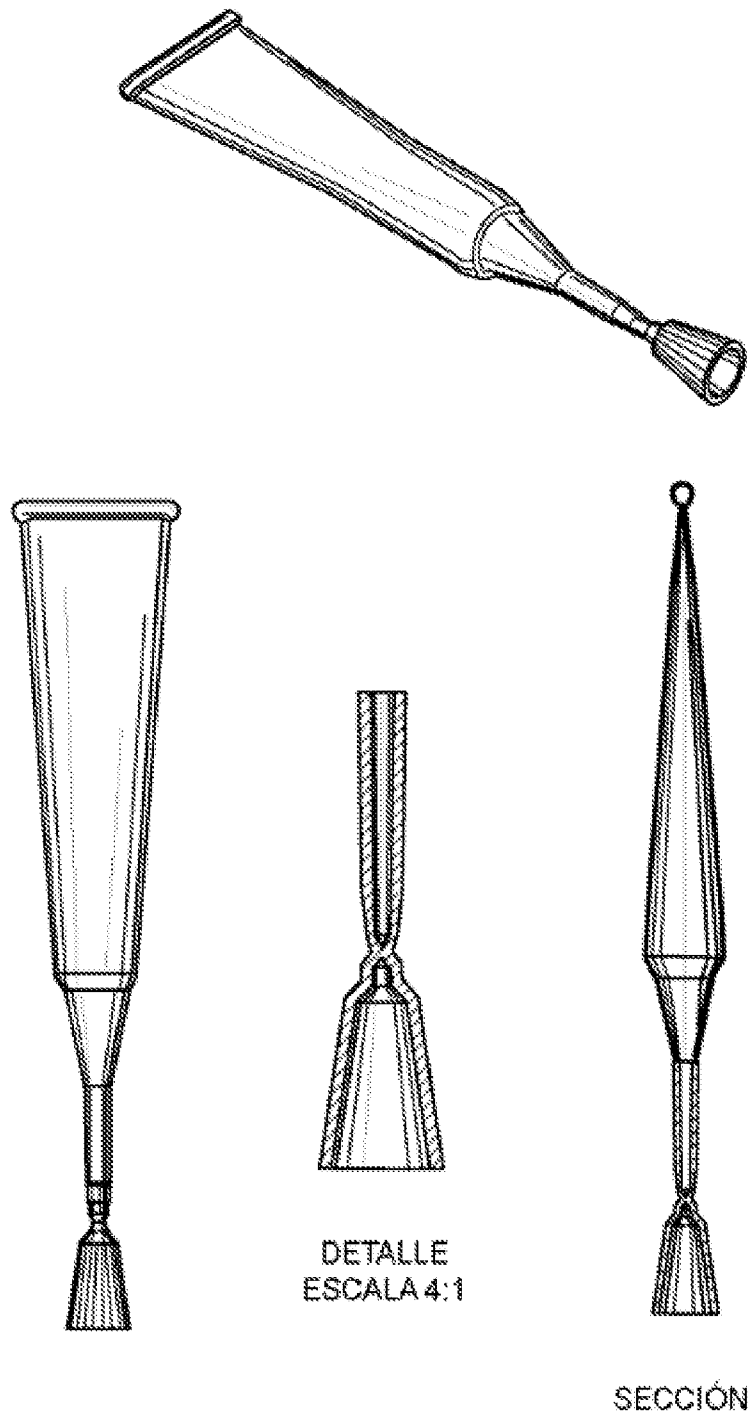


FIG. 6B

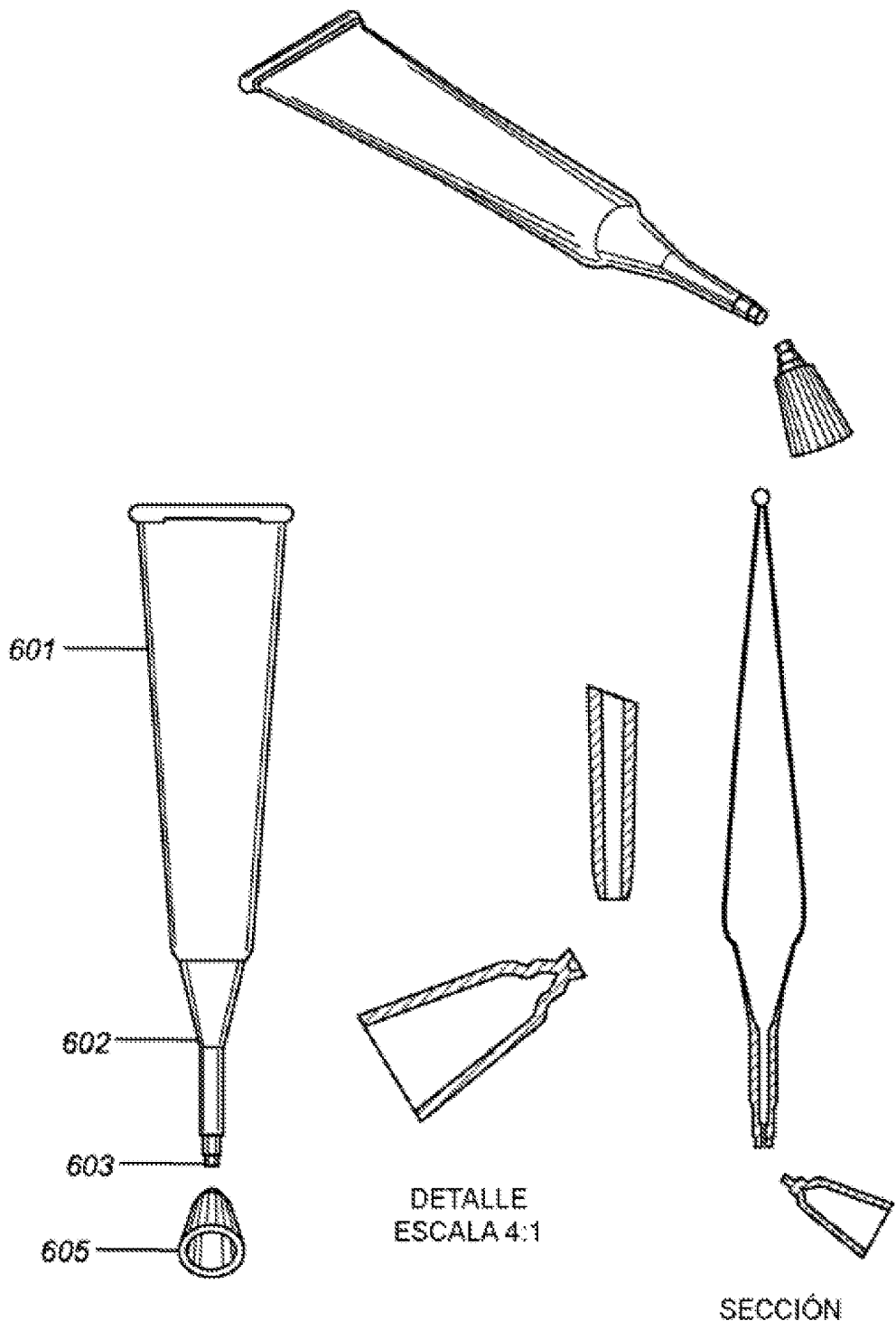
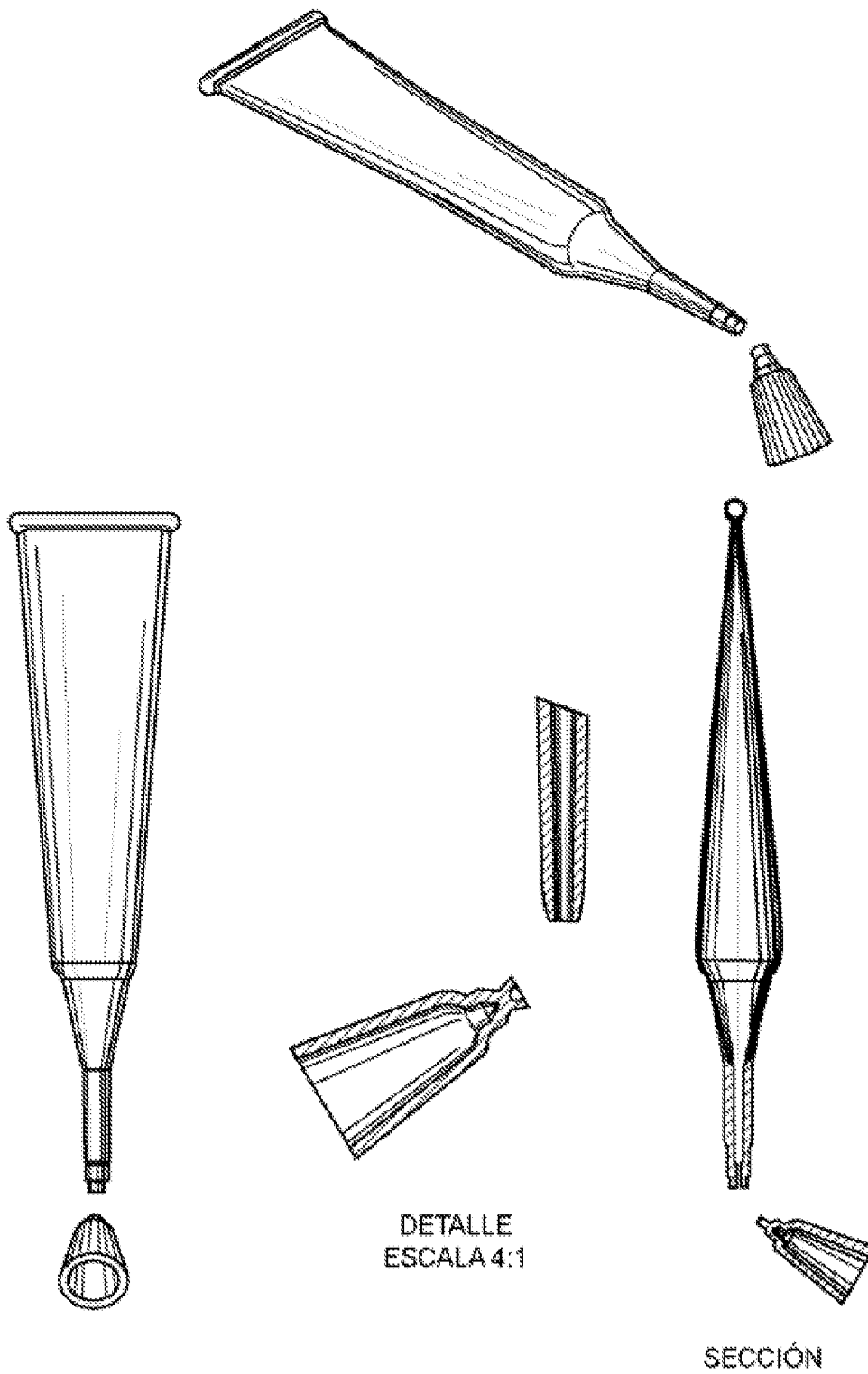


FIG. 6C



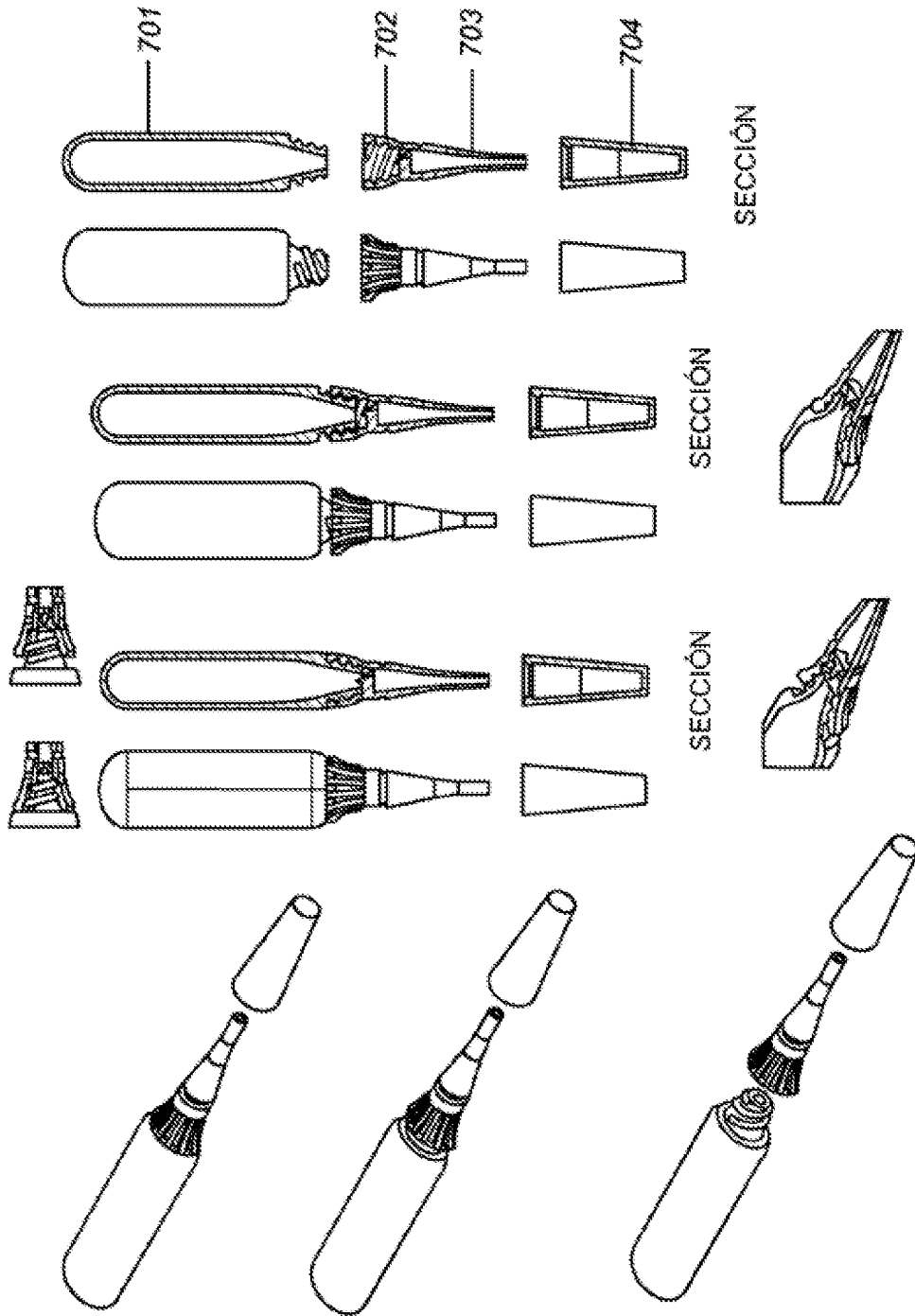


FIG. 7A

