



(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 309 205**

(51) Int. Cl.:

**A61K 9/48** (2006.01)

**A61K 9/00** (2006.01)

**A61K 9/70** (2006.01)

**A61K 31/19** (2006.01)

**A61P 17/00** (2006.01)

**A61K 33/20** (2006.01)

**A61K 31/115** (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(96) Número de solicitud europea: **02775182 .5**

(96) Fecha de presentación : **02.10.2002**

(97) Número de publicación de la solicitud: **1450771**

(97) Fecha de publicación de la solicitud: **01.09.2004**

(54) Título: **Preparaciones farmacéuticas útiles para tratar lesiones de la piel y de las membranas mucosas y métodos y kits para el uso de las mismas.**

(30) Prioridad: **03.10.2001 US 968771**

(45) Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**16.12.2008**

(45) Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**16.12.2008**

(73) Titular/es:  
**Innovative Pharmaceutical Concepts (IPC) Inc.  
Geneva Place, 2nd Floor  
333 Waterfront Drive  
Road Town Tortola, VG**

(72) Inventor/es: **Burstein, Pinchas**

(74) Agente: **Isern Jara, Jorge**

ES 2 309 205 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

Preparaciones farmacéuticas útiles para tratar lesiones de la piel y de las membranas mucosas y métodos y kits para el uso de las mismas.

La presente invención se refiere a una preparación farmacéutica según la reivindicación 1, al uso de por lo menos dos agentes según la reivindicación 12, un kit útil para el tratamiento de una lesión de la piel o de una membrana mucosa según la reivindicación 21 y a un artículo fabricado según la reivindicación 30.

La presente invención se refiere a preparaciones farmacéuticas útiles para el tratamiento de lesiones de la piel y de las membranas mucosas, y kits para el uso de las mismas.

La piel humana y membranas mucosas soportan un amplio abanico de anomalías de crecimiento, que se manifiestan en una amplia gama de tamaños, formas y colores. Aunque no siempre son peligrosas para el individuo, tales anomalías de crecimiento tienen un aspecto cosméticamente desagradable y como tales son con frecuencia la causa de una gran incomodidad. Además, tales anomalías de crecimiento tienden a la lesión y a la infección y pueden ser la causa de dolor físico o de incomodidad.

Las verrugas genitales (condilomas acuminados) son una enfermedad venérea provocada por el virus del papiloma humano (HPV). Después de la década de los años 1970 cada vez está más claro que infecciones del mismo virus están estrechamente relacionadas con la etiología de los carcinomas de células escamosas anogenitales y sus estados patológicos previos se conocen como displasia, neoplasia intraepitelial (CIN) o lesiones intraepiteliales escamosas (SIL).

El melanoma cutáneo, otra lesión de la piel, que se conoce también como “el gran disfraz”, se suele reconocer por su color oscuro, aunque algunos tumores, definidos como melanomas amelanóticos, tienen una pigmentación escasa o nula y como tales resultan difíciles de detectar y diagnosticar.

Debido a la capacidad limitada del diagnóstico, los médicos a menudo se basan en los análisis de biopsia de las muestras para poder realizar un diagnóstico más preciso de un melanoma, del que se sospecha que es maligno.

Sin embargo, en la actualidad, la mayoría de lesiones, de las que no se sospecha que sean malignas, no se someten a biopsia, sino que se tratan preferentemente con métodos tales como la criocirugía, la terapia láser o la electrocauterización, que destruyen la región tratada de la piel, haciendo imposible cualquier diagnóstico histopatológico.

Además, tales tratamientos conducen a menudo a complicaciones, incluido el dolor, la hemorragia y la descarga, así como a infecciones, formación de ampollas y hematomas. Tales complicaciones suelen precisar la aplicación de antibióticos localizados así como de vendajes y, como tales, son capaces de provocar más incomodidad al individuo tratado.

Además, en tales tratamientos, el proceso curativo es susceptible de ser lento y prolongado, concluyendo de modo inevitable en la formación de una fea cicatriz, que puede ser la fuente de incomodidades, en particular cuando se forma en zonas expuestas del cuerpo, por ejemplo el cuello o la cara.

Finalmente, tales tratamientos están limitados también por el uso de un equipo costoso, no disponible en la mayoría de las clínicas; por otro lado, la criocirugía requiere un suministro continuo y permanente de nitrógeno líquido, estado, pues, limitado a las privaciones logísticas que implican tales requisitos.

Un tratamiento alternativo de las lesiones del tipo verrugas y condilomas acuminados implica la aplicación tópica del Solcoderm<sup>TM</sup> (fabricado y distribuido por Solco Basel AG, Suiza), un medicación que incluye ácido nítrico y ácido nitroso o nitrito metálico.

Cuando se emplea el Solcoderm<sup>TM</sup> solamente se logran resultados adecuados si se respeta al máximo la temperatura de almacenaje recomendada y el período de uso indicado, ya que las fluctuaciones en la concentración de nitrito debidas a la temperatura de almacenaje, tiempo de almacenaje o exposición prolongada al oxígeno pueden mermar severamente la eficacia del Solcoderm<sup>TM</sup>.

Se ha observado además que las preparaciones como el Solcoderm<sup>TM</sup>, cuando son inactivas, presentan un mayor riesgo de efectos secundarios y pueden conducir, por ejemplo, a ulceraciones en una piel sana.

Por otro lado, debido al uso del ácido nítrico, que es un oxidante fuerte, el tratamiento con Solcoderm<sup>TM</sup> tiende a destruir los tejidos lesionados en un grado tal que, después del tratamiento, impide sustancialmente cualquier posibilidad de estudio y diagnóstico histopatológicos precisos.

En la patente US-A-5,573,786 se describe una composición mejorada de Solcoderm<sup>TM</sup> que resuelve las limitaciones de estabilidad recién descritas. Dicha composición incluye ácido nítrico y productos nitrito de reducción formados por reacción del ácido nítrico acuoso con un alcohol C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> primario. El alcohol primario se convierte en un ácido alcanoico C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> y dióxido de carbono con la formación simultánea de productos de reducción del nitrato.

## ES 2 309 205 T3

Tal como se describe en la patente US-A-5,573,786, esta composición mejorada es útil para el tratamiento de verrugas comunes y plantares, de micosis del pie y de la onicomicosis.

Los métodos de tratamiento tópico empleando el Solcoderm™ o sus derivados a menudo se prefieren antes que la terapia láser o la crioterapia, porque estos métodos de tratamiento suelen provocar menos incomodidades al individuo tratado y son más fáciles y más baratos de llevar a la práctica. Sin embargo, la composición actualmente disponible es indicada solamente para el tratamiento de verrugas y condilomas.

Aunque un estudio realizado por Cesarini del Departamento de Dermatología, Fundación Rothschild, París, Francia (Dermatologica 168, supl. 1, pp. 15-25, 1984) sugiere que las propiedades de fijación del Solcoderm™ son adecuadas para el diagnóstico histopatológico de las costras o postillas, el mismo estudio demuestra que cuando se emplea la tinción H&E (el único método de tinción histoquímica que se aplica), los elementos celulares se tiñen de color rosa pálido, mientras que el compartimento extracelular no se tiñe en absoluto; además, no se observan ni describen la anisocitosis, la anisocariosis ni la policromatofilia, las referencias habituales de los citólogos.

Existe, pues, una demanda ampliamente reconocida de composiciones, que sería muy ventajoso que estuvieran disponibles, para el tratamiento eficaz de lesiones cutáneas y de membranas mucosas, al tiempo que permitieran el análisis histopatológico del tejido después del tratamiento.

En la patente US-3,924,623 se describe un aplicador de tipo bastoncito que consta de un tubo de un plástico flexible pero autoportante y que tiene un extremo abierto y un extremo cerrado, un vial lleno de un líquido y alojado dentro de dicho tubo, dicho vial puede romperse con facilidad, soltando dicho líquido dentro de dicho tubo cuando se presionan los lados de dicho tubo para romper el vial, y una punta absorbente introducida por el extremo abierto de dicho tubo y adaptada para saturarse con dicho líquido, dicha punta está formada por una lámina de material de tipo algodón, cuyos bordes están forrados por el lado interior y embutidos dentro de dicho tubo para hacer que dicha lámina defina una cúpula junto al extremo abierto del tubo, y una capa de material resistente de tipo espuma, que forra y está en contacto con la cara interior de dicha lámina y mantiene los bordes exteriores forrados de dicha lámina metidos dentro de dicho tubo, la porción restante de dicha capa define un núcleo poroso interior en la parte central de dicha cúpula.

En la patente US-5,791,801 se describe un aplicador de líquido que consta de: (a) un vial sellado que contiene un líquido y tiene una forma, uno de cuyos extremos incluye un abultamiento o estribo de posicionado y una punta separable del mismo por una sección susceptible de rotura; (b) una carcasa que incluye un asa por lo general coaxial y un cuello: (1) el asa define una cámara interior adaptada para albergar y proteger al vial y formada para encajar el abultamiento y soportar la forma en una posición fija; (2) el cuello está posicionado para albergar la punta del vial y tener una porción de pared delgada, suficientemente delgada para permitir la deflexión de la misma cuando se somete dicha porción de pared delgada a una presión manual, y la punta del vial está dispuesta adyacente a la porción de pared delgada de modo que aplicando una presión manual suficiente sobre dicha porción de pared delgada la punta del vial se separe del cuerpo del vial a lo largo de la sección susceptible de rotura para liberar el líquido que tiene que aplicarse; y (c) un lecho posicionado en un extremo del cuello para la aplicación del líquido.

En el documento WO 02/102363 se describe una posición sintética de modificador de respuesta biológica que consta de  $57 \pm 20$  mg/l de ácido 3-hidroxibutírico,  $125 \pm 44$  mg/l de ácido láctico,  $155 \pm 54$  mg/l de ácido acético,  $1,4 \pm 0,5$  mg/l de creatina,  $22 \pm 8$  mg/l de creatinina,  $2,5 \pm 0,9$  mg/l de carnitina,  $6,8 \pm 2,4$  mg/l de taurina,  $20 \pm 7$  mg/l de colina,  $815 \pm 285$  mg/l de urea y, opcionalmente,  $40 \pm 14$  mg/l de ácido fórmico, dicha composición: (a) estimula o activa los monocitos y macrófagos; y/o (b) modula la producción y/o liberación del factor de necrosis tumoral.

En la patente US-5,322,856 se describe un glutaraldehído muy concentrado que contiene una formulación básica de ingredientes químicos, dicha formulación consta de las siguientes cantidades de ingredientes químicos, dichas cantidades se refieren al peso total de dicha formulación básica: glutaraldehído: 25 gramos; cloruro de amonio cuaternario dual (cloruro de n-alquildimetilbencilamonio y cloruro de n-alquildimetilbencilamonio): 25 gramos; para-tert-amil-fenol: 1 gramo; orto-fenil-fenol: 1 gramo; ácido cítrico o acético: 0,5 gramos; citrato sódico: 0,25 gramos; alcohol isopropílico o etílico: 14 gramos; trietanol-amina-HCl: 1 gramo; agua: 32,25 gramos, dicha formulación de dichos ingredientes químicos se emplea para formar una solución patrón básica.

En el documento WO 01/05387 se describe una composición farmacéutica de uso tópico que consta de una mezcla, en un polímero idóneo, de ácido tricloroacético, ácido 2-hidroxibenzoico, ( $1\alpha$ ,  $2\beta$ ,  $5\alpha$ )-5-metil-2-(1-metiletil)-ciclohexanol y, si se desea, otros adyuvantes y excipientes farmacéuticamente aceptables. Tal como se define en esta publicación, dicha composición farmacéutica puede utilizarse: (i) para el tratamiento de lesiones cutáneas, p.ej., lesiones cutáneas resultantes de traumas mecánicos o de operaciones quirúrgicas, quemaduras, dermatitis tanto por picadura de un animal como por contacto con un animal o una planta venenosos; (ii) para la terapia o prevención de cicatrices hipertróficas y queloides; y (iii) en medicina estética.

En el documento WO 00/45808 se describe el uso de una preparación que consta de ácido fórmico como ingrediente activo para la fabricación de un medicamento destinado al tratamiento de verrugas de la piel causadas por virus de papiloma en un mamífero por administración tópica sobre la zona afectada.

En el documento WO 98/17247 se describe una composición acuosa tópica para el aclaramiento de la piel, que consta de: (a) una cantidad segura y eficaz de ácido cójico; (b) una cantidad segura y eficaz de ácido salicílico; (c)

## ES 2 309 205 T3

agua; y (d) del 20% al 30% en peso de la composición, de un glicoléter de la fórmula:  $R^1-O-[(CH_2)_mO]_nH$  soluble en agua; en la que  $R^1$  es un alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, m es un número de 2 a 3, y n es un número de 1 a 2; dicha composición tiene un pH de 2,5 a 4, y carece de espesantes.

En la patente US-5,634,336 se describe un método para invertir o retardar el efecto de envejecimiento de la piel facial humana, dicho efecto es el cambio de la dermis resultante del envejecimiento natural o innato o de la exposición a la radiación actínica, dicho cambio de la dermis se elige entre el grupo formado por una disminución del número y diámetro de las fibras elásticas de la dermis papilar, la atrofia de la dermis, la reducción del tejido adiposo subcutáneo y la deposición de materiales elásticos anómalos en la dermis superior, dicho método consiste en la aplicación tópica sobre dicha piel facial de una composición que contiene ácido glicólico, o una sal tópicamente eficaz del mismo, en una cantidad y durante un período de tiempo suficientes para invertir o prevenir dicho cambio de la dermis, dicho ácido glicólico o dicha sal tópicamente eficaz del mismo es el ingrediente principal que produce dicha inversión o dicho retardo.

En la patente US-5,588,590 se describe una válvula de expansión combinada con una válvula solenoide para el uso en un ciclo de refrigeración que consiste en: un cuerpo de válvula con un puerto primario y un puerto secundario formados en ella; un pasaje refrigerante formado en dicho cuerpo de válvula entre dicho puerto primario y dicho puerto secundario; una válvula solenoide fijada sobre dicho cuerpo de válvula para abrir o cerrar dicho pasaje refrigerante en la porción intermedia del mismo; un diafragma que define una cámara de presión exterior y una cámara de presión interior, dicha cámara de presión exterior está comunicada con un medio sensor de la temperatura; un miembro de la válvula de expansión movido por acción de dicho diafragma y una cámara de presión interior, dicha cámara de presión exterior está comunicada con un medio sensor de temperatura; un miembro de la válvula de expansión movido por acción de dicho diafragma para que entre en contacto o deje de tener contacto con un asiento de válvula formado en dicho lado de puerto primario de dicho pasaje refrigerante en el lado ascendente (upstream) de dicha válvula solenoide para realizar la operación de enfriamiento; y un orificio de equilibrado de la presión interior formado en el cuerpo de dicha válvula para comunicar dicho lado de puerto secundario del lado descendente (downstream) de dicha válvula solenoide con dicha cámara de presión interior.

En el documento CN-1147547 se describe un agente de lavado de manos y de cuidado y desinfección cutánea que contiene urea, PVA, formaldehído, ácido clorhídrico e hidróxido sódico, así como propanotriol, alcohol con función desinfectante, glicol y otros compuestos químicos.

La preparación farmacéutica se define en la reivindicación 1, el uso de por lo menos dos agentes se define en la reivindicación 12, el kit útil para el tratamiento de una lesión de la piel o de una membrana mucosa se define en la reivindicación 21 y un artículo fabricado se define en la reivindicación 30.

Según un aspecto de la presente invención se proporciona una preparación farmacéutica útil para tratar una lesión de la piel o de una membrana mucosa que contiene, como ingredientes activos, cantidades terapéuticamente eficaces de por lo menos dos ingredientes activos elegidos entre el grupo formado por ácido tricloroacético, ácido clorhídrico y ácido fórmico.

Según otro aspecto de la presente invención se proporciona una preparación farmacéutica útil para tratar una lesión de la piel o de una membrana mucosa que, como ingredientes activos, contiene cantidades terapéuticamente eficaces de por lo menos los dos ingredientes activos aludidos, elegidos entre el grupo formado por ácido tricloroacético, ácido clorhídrico y ácido fórmico y un agente reticulante-fijador-conservante.

Según otros aspectos de las formas preferidas de ejecución de la invención descritos a continuación se proporciona un vial que contiene la preparación farmacéutica aquí descrita.

Según un aspecto adicional de la presente invención se proporciona un artículo fabricado que consta de un material de envase y una preparación farmacéutica destinada al tratamiento de lesiones cutáneas o de membranas mucosas, la preparación farmacéutica incluye, como ingredientes activos, cantidades terapéuticamente eficaces de ácido tricloroacético y ácido clorhídrico, o ácido tricloroacético y ácido fórmico, o ácido clorhídrico y ácido fórmico, o de los tres ácidos.

Según otro aspecto más se proporciona una composición para tratar una lesión de la piel o de una membrana mucosa, mediante (a) la aplicación sobre lesión cutánea o de membrana mucosa una preparación farmacéutica que incluye, como ingredientes activos, cantidades terapéuticamente eficaces de por lo menos dos ingredientes activos elegidos entre el grupo formado por ácido tricloroacético, ácido clorhídrico y ácido fórmico.

Según otro aspecto adicional de las formas de ejecución preferidas se repite el paso (a) a intervalos de tiempo predeterminados.

Según otro aspecto adicional de las formas de ejecución preferidas descritas, se elige una concentración del ácido tricloroacético, el ácido clorhídrico y el ácido fórmico de tal manera que la aplicación de la preparación sobre la lesión cutánea o de membrana mucosa conduzca a un secado y separación de lesión cutánea o de membrana mucosa del tejido base de la misma.

## ES 2 309 205 T3

Según otro aspecto adicional de las formas de ejecución preferidas descritas se elige una concentración del ácido tricloroacético, el ácido clorhídrico y el ácido fórmico de tal manera que la aplicación de la preparación farmacéutica sobre la lesión cutánea o de membrana mucosa preserve la morfología del tejido de la misma, permitiendo de este modo el posterior análisis histopatológico del tejido.

5

Según otro aspecto adicional de las formas de ejecución preferidas descritas, la concentración del ácido tricloroacético se elige entre el 5% y el 97% (p/p), la concentración del ácido clorhídrico se elige entre el 3% y el 38% (p/p) y la concentración del ácido fórmico se elige entre el 0,1% y el 85% (p/p), con preferencia del 3%.

10

Según otro aspecto adicional de las formas de ejecución preferidas descritas, la preparación farmacéutica contiene también por lo menos un agente reticulante-fijador-conservante elegido entre el grupo formado por el formaldehído; paraformaldehído; glutaraldehído; glioxal; carbodiimida; un dador de formaldehído; hidroximetil-glicinato sódico; diazolidinilurea; imidazolidinilurea; dimetilol-5,5-dimetilhidantoína; dimetilol-urea; 2-bromo-2-nitropropano-1,3-diol; el quaternium-15; los paraben; la 5-cloro-2-metilisotiazolin-3-ona; 1,2-dibromo-2,4-dicianobutano; etanol y

15

otros alcoholes; un poliol.

Según otro aspecto adicional de las formas de ejecución preferidas descritas, la preparación farmacéutica contiene también por lo menos un agente elegido entre el grupo formado por los fármacos citotóxicos, los fármacos antiacné; los corticosteroides, los agentes antiinflamatorios, los antibióticos; los agentes antivíricos; los agentes anti-psoriáticos; los agentes queratinolíticos; los mejoradores de penetración en la piel; los agentes anestésicos locales; los iones metálicos, los alquitranes y la urea.

20

Según otro aspecto adicional se proporciona un artículo fabricado que consta de un material de envase y de una preparación farmacéutica destinada al tratamiento de lesiones cutáneas o de membranas mucosas, la preparación farmacéutica incluye, como ingredientes activos, un 48% (p/p) de ácido tricloroacético, un 8% (p/p) de ácido clorhídrico y un 3% (p/p) de ácido fórmico.

25

Tal como se emplea en esta solicitud, estas cantidades se entienden con una aproximación de  $\pm 10\%$ .

30

Según otro aspecto adicional de las formas de ejecución preferidas descritas, la preparación farmacéutica incluye un 48% (p/p) de ácido tricloroacético, un 8% (p/p) de ácido clorhídrico, un 3% (p/p) de ácido fórmico y un 4% (p/p) de formaldehído.

35

Según otro aspecto se proporciona una composición para tratar y analizar con biopsia una lesión de la piel o de una membrana mucosa, mediante (a) la aplicación a la lesión cutánea o de membrana mucosa por lo menos de una preparación momificante según las reivindicaciones, con el fin de obtener, después del período de momificación, una piel momificada o una lesión de membrana mucosa momificada, y (b) recoger la piel o la lesión de membrana mucosa momificada.

40

La preparación de momificación incluye, como ingredientes activos, cantidades terapéuticamente eficaces de por lo menos dos agentes elegidos entre el grupo formado por el ácido tricloroacético, el ácido clorhídrico y el ácido fórmico.

45

Según otro aspecto adicional de las formas de ejecución preferidas descritas, la concentración del ácido tricloroacético se elige entre el 5% y el 97% (p/p), la concentración del ácido clorhídrico se elige entre el 3% y el 38% (p/p) y la concentración del ácido fórmico se elige entre el 0,1% y el 85% (p/p).

Según otro aspecto adicional de las formas de ejecución preferidas descritas, la preparación momificante contiene además un agente reticulante-fijador-conservante.

50

Según otro aspecto adicional de las formas de ejecución preferidas descritas, la preparación momificante incluye, como ingredientes activos, un 48% (p/p) de ácido tricloroacético, un 8% (p/p) de ácido clorhídrico y un 3% (p/p) de ácido fórmico.

55

Según otro aspecto adicional de las formas de ejecución preferidas descritas, la preparación farmacéutica contiene además un 4% (p/p) de formaldehído.

Según otro aspecto adicional de las formas de ejecución preferidas descritas, la tinción de la lesión cutánea o de membrana mucosa momificada se realiza antes del examen histopatológico.

60

Según otro aspecto más de la presente invención se proporciona un kit útil para tratar una lesión cutánea o de membrana mucosa que consta de: (a) un aplicador que incluye un depósito configurado para almacenar una preparación farmacéutica, el depósito está tapado por un extremo con una punta de aplicador de quita y pon; (b) un mecanismo para forzar el paso de una preparación farmacéutica almacenada en el depósito a través de la punta del aplicador; y (c) diversas puntas de aplicador, cada una de ellas tiene un tamaño y una configuración adecuadas para aplicar la preparación farmacéutica almacenada en el depósito a un tipo, forma o tamaño específicos de lesión de la piel o de una membrana mucosa, el kit contiene también por lo menos un vial que contiene una preparación farmacéutica que, como

65

ingredientes activos, incluye cantidades terapéuticamente eficaces de por lo menos dos ingredientes activos elegidos entre el grupo formado por el ácido tricloroacético, el ácido clorhídrico y el ácido fórmico.

La solicitud proporciona un vendaje adhesivo útil para el tratamiento de lesiones cutáneas, que consta de: (a) un lecho aplicador que contiene una preparación farmacéutica que incluye por lo menos dos ingredientes activos elegidos entre el grupo formado por el ácido tricloroacético, el ácido clorhídrico y el ácido fórmico; y (b) una cinta adhesiva fijada sobre el lecho aplicador, la cinta adhesiva está configurada para fijarse sobre una zona de la piel, con el fin de colocar el lecho aplicador sobre una porción de la zona de la piel que incluya la lesión cutánea, aplicando de este modo la preparación farmacéutica sobre la lesión cutánea, la preparación farmacéutica incluye, como ingredientes activos, cantidades terapéuticamente eficaces de por lo menos dos ingredientes activos elegidos entre el grupo formado por el ácido tricloroacético, el ácido clorhídrico y el ácido fórmico.

Según otros aspectos adicionales, la concentración del ácido tricloroacético se elige entre el 5% y el 97% (p/p), la concentración del ácido clorhídrico se elige entre el 3% y el 38% (p/p) y la concentración del ácido fórmico se elige entre el 0,1% y el 85% (p/p).

Según otros aspectos, la preparación farmacéutica incluye, como ingredientes activos, un 48% (p/p) de ácido tricloroacético, un 8% (p/p) de ácido clorhídrico y un 3% (p/p) de ácido fórmico.

Según otros aspectos adicionales, la preparación farmacéutica incluye además un 4% (p/p) de formaldehído.

El agente reticulante-fijador-conservante, que será por lo menos uno, se elige entre el grupo formado por el formaldehído; paraformaldehído; glutaraldehído; glioxal; carbodiimida; un dador de formaldehído; hidroximetilglicinato sódico; diazolidinilurea; imidazolidinil-urea; dimetilol-5,5-dimetilhidantoína; dimetilol-urea; 2-bromo-2-nitropropa-no-1,3-diol; el quaternium-15; los paraben; la 5-cloro-2 metilisotiazolin-3-ona; 1,2-dibromo-2,4-dicianobutano; etanol y otros alcoholes; polioles.

La presente invención permite superar con éxito los inconvenientes de las configuraciones actualmente conocidas, proporcionando una preparación farmacéutica útil para eliminar las lesiones cutáneas o de membranas mucosas y para fijar los tejidos de las lesiones cutáneas o de membranas mucosas, permitiendo de este modo tanto el tratamiento como el análisis histopatológico de lesiones cutáneas o de membranas mucosas.

### Breve descripción de las figuras

La invención se describe a continuación mediante ejemplos con referencia a las figuras que acompañan. Ahora con referencia específica a las figuras en detalles, se da por supuesto que los individuos son reproducidos únicamente a título de ejemplo y con fines de debate ilustrativos de las formas de ejecución preferidas de la presente invención y se presentan con el fin de proporcionar lo que se cree que puede ser más la descripción más útil y fácilmente entendida de los principios y aspectos conceptuales de la invención. En este sentido, no se ha pretendido presentar detalles estructurales de la invención con más detalle del estrictamente necesario para la comprensión fundamental de la invención, la descripción derivada de las figuras pone de manifiesto a los expertos en la materia las distintas maneras de llevar a la práctica la invención.

En las figuras:

La figura 1 es una imagen de una sección de piel de ratón fijada con la preparación A-Ia según la presente invención y teñida con H&E; aumentos x 100.

La figura 2 es una imagen de una sección de piel de ratón fijada con la preparación A-Ia según la presente invención y teñida con H&E; aumentos x 200.

La figura 3 es una imagen de una sección de piel de ratón fijada con la preparación A-Ia según la presente invención y teñida con H&E; aumentos x 400.

La figura 4 es una imagen de una sección de piel de ratón fijada con la preparación A-Ib según la presente invención y teñida con H&E; aumentos x 100.

La figura 5 es una imagen de una sección de piel de ratón fijada con la preparación A-Ib según la presente invención y teñida con H&E; aumentos x 200.

La figura 6 es una imagen de una sección de piel de ratón fijada con Solcoderm™ y teñida con H&E; aumentos x 100.

La figura 7 es una imagen de una sección de piel de ratón fijada con Solcoderm™ y teñida con H&E; aumentos x 400.

La figura 8 es una imagen de una sección de piel de ratón fijada con formaldehído tamponado del 4% y teñida con H&E; aumentos x 100.

## ES 2 309 205 T3

La figura 9 es una imagen de una sección de piel de ratón fijada con formaldehído tamponado del 4% y teñida con H&E; aumentos x 200.

5 La figura 10 es una imagen de una sección de piel de ratón fijada con la preparación A-Ia según la presente invención y teñida con Van-Gieson; aumentos x 100.

La figura 11 es una imagen de una sección de piel de ratón fijada con la preparación A-Ia según la presente invención y teñida con Van-Gieson; aumentos x 200.

10 La figura 12 es una imagen de una sección de piel de ratón fijada con la preparación A-Ia según la presente invención y teñida con Van-Gieson; aumentos x 400.

La figura 13 es una imagen de una sección de piel de ratón fijada con la preparación A-Ia según la presente invención y teñida con Van-Gieson; aumentos x 400.

15 La figura 14 es una imagen de una sección de piel de ratón fijada con Solcoderm™ y teñida con Van-Gieson; aumentos x 100.

20 La figura 15 es una imagen de una sección de piel de ratón fijada con formaldehído tamponado del 4% y teñida con Van-Gieson; aumentos x 400.

La figura 16 es una imagen de una sección de piel de ratón fijada con la preparación A-Ib según la presente invención y teñida con citoqueratina; aumentos x 200.

25 La figura 17 es una imagen de una sección de piel de ratón fijada con Solcoderm™ y teñida con citoqueratina; aumentos x 200.

La figura 18 es una imagen de una sección de piel de ratón fijada con formaldehído tamponado del 4% y teñida con citoqueratina; aumentos x 400.

30 La figura 19 es una imagen de una sección de piel de ratón fijada con la preparación A-Ia según la presente invención y teñida con AgNOR; aumentos x 200.

35 La figura 20 es una imagen de una sección de piel de ratón fijada con la preparación A-Ia según la presente invención y teñida con AgNOR; aumentos x 400.

La figura 21 es una imagen de una sección de piel de ratón fijada con la preparación A-Ia según la presente invención y teñida con AgNOR; aumentos x 400.

40 La figura 22 es una imagen de una sección de piel de ratón fijada con la preparación A-Ia según la presente invención y teñida con AgNOR; aumentos x 400.

La figura 23 es una imagen de una sección de piel de ratón fijada con la preparación A-Ia según la presente invención y teñida con AgNOR; aumentos x 1000 (aceite).

45 La figura 24 es una imagen de una sección de piel de ratón fijada con la preparación A-Ia según la presente invención y teñida con AgNOR; aumentos x 1000 (aceite).

50 La figura 25 es una imagen de una sección de piel de ratón fijada con la preparación A-Ia según la presente invención y teñida con AgNOR; aumentos x 1000 (aceite).

La figura 26 es una imagen de una sección de piel de ratón fijada con Solcoderm™ y teñida con AgNOR; aumentos x 100.

55 La figura 27 es una imagen de una sección de piel de ratón fijada con Solcoderm™ y teñida con AgNOR; aumentos x 400.

La figura 28 es una imagen de una sección de piel de ratón fijada con formaldehído tamponado del 4% y teñida con AgNOR; aumentos x 400.

60 La figura 29 es una imagen de una sección de piel de ratón fijada con formaldehído tamponado del 4% y teñida con AgNOR; aumentos x 400.

65 Las figuras 30a1-38c2 son imágenes de pacientes tratados con una forma de ejecución de la preparación farmacéutica de la presente invención, (a1, a2) - antes del tratamiento, (b1, b2, c1 y c2) - después del tratamiento. Las figuras 30a1-b2 - nevo intradérmico; 1 tratamiento tópico; costra caída 20 días después del tratamiento; imágenes tomadas 27 días después del tratamiento. Las figuras 31a1-b2 - verruga común; 3 tratamientos tópicos; curación completa al cabo de 50 días. Las figuras 32a1-b2 - nevo intradérmico; 1 tratamiento tópico; costra caída 25 días después del tratamiento;

imágenes tomadas 31 días después del tratamiento. Las figuras 33a1-c2 - nevo intradérmico; 1 tratamiento tópico, costra caída 22 días después del tratamiento, imágenes tomadas 36 (figuras 33b1 y 2) y 65 (figuras 33c1 y 2) días después del tratamiento. Las figuras 34a-b - verruga común; 3 tratamientos tópicos; curación completa al cabo de 43 días. Las figuras 35a-b - nevo intradérmico; 1 tratamiento tópico; costra caída 18 días después del tratamiento; imágenes tomadas 39 días después del tratamiento. Las figuras 36a1-b - dos nevos intradérmicos; 1 tratamiento tópico; costra caídas 16 & 18 días después del tratamiento; imágenes tomadas 22 días después del tratamiento. Las figuras 37a1-b - manchas pigmentadas de la piel; 1 tratamiento tópico; costras caídas 9-14 días después del tratamiento; imágenes tomadas 30 días después del tratamiento. Las figuras 38ac - queratosis seborreica; 2 tratamientos tópicos, el segundo realizado 32 días después del primero (figuras 38b1 y 2); se observa la curación completa al cabo de 57 del inicio del tratamiento (figuras 38c1 y 2).

Las figuras 39-50 ilustran secciones de una costra formada y separada aplicando el tratamiento de un nevo intradérmico de la frente de una mujer de 31 años por simple aplicación tópica de una forma de ejecución de la preparación farmacéutica de la presente invención. Las figuras 39-42 ilustran una tinción de hematoxilina & eosina (H&E). Las muestras ilustran un fragmento de la piel que presenta epitelio escamoso con dermis (aumentos: X40, X100, X200 y X400, respectivamente). La conservación del tejido (si es normal se le da una puntuación de 4 sobre 4) no es óptima, por tratarse de un tejido fijado de modo rutinario con formalina, presenta cierta contracción artificial y se debería dar una puntuación de 3 a 3,5 sobre 4. La arquitectura del epitelio y de los tejidos de la dermis está suficientemente conservada. Las muestras presentan lo siguiente: (a) epitelio queratinizante forrado normal, (b) estructuras anexas dérmicas normales, (c) racimos y redes de células melanocíticas intradérmicas que no presentan atipia celular ni pleomorfismo. El diagnóstico de estas muestras es el de un nevo intradérmico. Tiene un supuesto carácter maligno, la conservación del tejido es suficientemente buena para permitir su identificación.

La figura 43 ilustra una tinción de Van-Gieson de la muestra de las figuras 39-42. Esta tinción pone de manifiesto el tejido conjuntivo (con preferencia sobre las fibras elásticas y de colágeno) de un color rojo rosado uniforme. La figura 44 ilustra la tinción de citoqueratina de la muestra de las figuras 39-42. La tinción de citoqueratina, que es una tinción inmunohistoquímica, tiñe las membranas de las células epiteliales tanto de la epidermis como de las estructuras anexas (folículos capilares). La tinción presenta un “borde” de tinción marrón que se limita a la membrana celular, sin tinción del citoplasma o del núcleo. En la piel, la mancha es muy acusada en la mayoría de células epiteliales de situación basal y por ello delinea la membrana de base de la piel. Las figuras 45-46 ilustran la tinción HMB 45 de la muestra de las figuras 39-42. Esta tinción es una tinción inmunohistoquímica selectiva (membrana) de melanocitos malignos y no tiñe a las células del nevo benigno de la muestra. Las figuras 47-50 ilustran la tinción AgNOR de la muestra de las figuras 39-42. Esta tinción no se limita a tipos de células y como tal tiñe tanto a células epiteliales como células de estroma (p.ej. células escamosas y células de músculo liso). La tinción no delinea membranas celulares sino que tiñe con preferencia (en color marrón oscuro) los núcleos y el citoplasma para-nuclear en un modelo punteado no uniforme.

Las figuras 51a-b ilustran un aplicador configurado para aplicar las preparaciones de la presente invención a lesiones cutáneas o de membranas mucosas.

Las figuras 52a-b ilustran un vendaje adhesivo configurado para tratar lesiones cutáneas según las enseñanzas de la presente invención.

La presente invención se refiere a una preparación farmacéutica que puede utilizarse para tratar lesiones cutáneas o de membranas mucosas. En concreto, la presente invención puede utilizarse para eliminar lesiones cutáneas o de membranas mucosas de una manera que permite el examen histopatológico del tejido lesionado una vez separado.

Los principios y la operación de la presente invención se podrán entender mejor con referencia a las figuras y a las explicaciones que las acompañan.

Tal como se emplea aquí, la expresión “lesiones cutáneas o de membranas mucosas” indica en general patología benignas o malignas de tejidos de la piel o de membranas mucosas. Los ejemplos de lesiones cutáneas o de membranas mucosas que pueden tratarse con las preparaciones de la presente invención incluyen la dermatosis seborreica, el nevo intradérmico, las verrugas, los condilomas acuminados, la dermatitis seborreica, la dermatitis atópica, los eccemas, la hiperqueratosis, la acné (acne vulgaris), la psoriasis; las infecciones bacterianas, fúngicas y/o víricas de la piel y/o de las membranas mucosas/tejidos, las heridas/úlceras diabéticas y/o isquémicas, las úlceras decúbito y las lesiones bucales (lesiones de la mucosa bucal) como pueda ser la estomatitis aftosa.

Según un aspecto de la presente invención se proporciona una preparación farmacéutica útil para tratar una lesión de la piel o de una membrana mucosa. La preparación farmacéutica contiene, como ingredientes activos, cantidades terapéuticamente eficaces de por lo menos dos ingredientes activos elegidos entre ácido tricloroacético, ácido clorhídrico y opcionalmente ácido fórmico.

La preparación farmacéutica puede incluir además con ventaja un agente reticulante-fijador-conservante, ejemplos del cual se indican a continuación.

En la siguiente tabla 1 se recoge una lista de combinaciones y concentraciones de ingredientes activos actualmente preferidos, idóneos para el uso en la preparación farmacéutica de la presente invención.

# ES 2 309 205 T3

TABLA 1

*Combinaciones de ingredientes activos actualmente preferidos*

|                                                                                        | ácido<br>clorhídrico | ácido<br>tricloroacético | ácido<br>fórmico | formaldehído |
|----------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|--------------------------|------------------|--------------|
| preparación 1 (A-Ib)*                                                                  | 8 %                  | 48 %                     | 3 %              | --           |
| preparación 2 (A-Ia)*                                                                  | 10 %                 | 33 %                     | 4 %              | --           |
| preparación 3                                                                          | 13 %                 | 20 %                     | 5 %              | --           |
| preparación 4                                                                          | 8 %                  | 48 %                     | --               | --           |
| preparación 5                                                                          | 10 %                 | 33 %                     | --               | --           |
| preparación 6                                                                          | 13 %                 | 20 %                     | --               | --           |
| preparación 7 (A-Ib+)*                                                                 | 8 %                  | 48 %                     | 3 %              | 4 %          |
| preparación 8 (A-Ia+)*                                                                 | 10 %                 | 33 %                     | 4 %              | 4 %          |
| preparación 9                                                                          | 13 %                 | 20 %                     | 5 %              | 4 %          |
| preparación 10                                                                         | --                   | 46 %                     | 5 %              | --           |
| preparación 11                                                                         | --                   | 46 %                     | 5 %              | 4 %          |
| concentraciones finales de los ingredientes activos indicadas en peso sobre peso (p/p) |                      |                          |                  |              |
| * denominación empleada a continuación para estas preparaciones concretas              |                      |                          |                  |              |

Según una forma de ejecución preferida de la presente invención, la concentración de cada uno de los ingredientes activos se elige de tal manera que la aplicación de la preparación sobre la lesión cutánea o de membrana mucosa conduzca a un secado (momificación) y separación de la lesión cutánea o de membrana mucosa de su tejido de base.

Tal como se emplea aquí, el término “momificación” y sus derivados incluyen la deshidratación y/o fijación y/o conservación del tejido de tal manera que, después de la rehidratación, un tejido momificado sea (i) rehidratable; e (ii) susceptible de someterse a una tinción y análisis histopatológico significativo.

La expresión “tinción histopatológica significativa” indica una tinción histopatológica que permite esclarecer la identificación entre estado patológico y normal. Los ejemplos de tinciones apropiadas realizadas para obtener la tinción histopatológica se indican en la anterior descripción breve de las figuras.

Tal como se ha mencionado ya en la anterior sección de antecedentes, a pesar de que el estudio realizado por Cesarini del Departamento de Dermatología, Fundación Rothschild, París, Francia (Dermatologica 168, supl. 1, pp. 15-25, 1984) sugiere que las propiedades fijadoras del Solcoderm™ son adecuadas para el diagnóstico histopatológico de las costras después del tratamiento, el mismo estudio demuestra que cuando se emplea una tinción H&E (el único método de tinción histoquímica que se emplea) los elementos celulares se tiñen de color rosa pálido, mientras que el compartimento extracelular no se tiñe en absoluto; además, no se observan ni describen la anisocitosis, la anisocariosis ni la policromatofilia, que son las referencias habituales de los citólogos. Estos hechos pueden explicarse porque las preparaciones de la técnica anterior, entre ellas el Solcoderm™, utilizan ácido nítrico, un ácido muy oxidante, que tiende a destruir los tejidos tratados.

Por consiguiente, el tipo y las concentraciones del o de los ingredientes activos de la preparación de la presente invención se eligen con preferencia de modo que se conserve la morfología celular y extracelular de las lesiones tratadas después de la separación de la lesión de la piel circundante o del tejido de la membrana circundante.

## ES 2 309 205 T3

Además, el o los ingredientes activos de la preparación de la presente invención se eligen también con preferencia de modo que faciliten la penetración de la preparación farmacéutica en el tejido tratado. Esta característica es particularmente ventajosa, en especial en los casos en los que se emplean agentes reticulantes, ya que tales agentes a menudo poseen escasas propiedades de penetración en los tejidos. Por consiguiente, los ingredientes activos se eligen con preferencia para que tengan efectos sinérgicos con los agentes reticulantes en lo que respecta a la deshidratación y a la momificación.

Tal como se describe en la siguiente sección de los ejemplos, las lesiones tratadas con arreglo a las enseñanzas de la presente invención, se separan por completo del tejido de su base y se caen, en algunos casos, a los pocos días después de una sola aplicación tópica de la preparación de la presente invención. Es importante advertir que, ya que esta separación no se produce hasta que haya finalizado la reepitelialización, la piel expuesta después de la separación de una lesión está seca, es suave, sana y no presenta signos de infección local, es decir, supuración, hemorragia ni ulceración.

Tal como se describe en la siguiente sección de los ejemplos, las preparaciones de la presente invención son también capaces de conservar la morfología y la composición del tejido y de las células tratados con ellas. Es lógico que estas capacidades de conservación de la presente preparación apoyan o contribuyen a su eficacia en el tratamiento de lesiones cutáneas, ya que el secado/momificación de la piel conduce probablemente a la separación de la lesión cutánea de la piel. Por tanto, cuando se formulen preparaciones farmacéuticas adicionales, útiles para el tratamiento de lesiones cutáneas o de membranas mucosas, deberá prestarse atención a las propiedades de conservación de los tejidos que tengan los ingredientes de la preparación.

Debido a su capacidad de conservación del tejido, el tratamiento con la preparación farmacéutica de la presente invención permite un análisis significativo después del tratamiento de la morfología arquitectónica e histológica de los tejidos tratados, una característica que es extremadamente importante en especial en los casos, en los que el tejido lesionado no puede diagnosticarse con precisión antes del tratamiento, dicha característica no se da en las preparaciones de la técnica anterior. En el siguiente ejemplo 1 se describen con detalle las cualidades de conservación morfológica de la preparación farmacéutica de la presente invención y se comparan estas cualidades con las de una preparación farmacéutica conservadora de tejido de la técnica anterior (es decir, formaldehído) y del Solcoderm<sup>TM</sup>.

Para mejorar las características de conservación de los tejidos, la preparación farmacéutica de la presente invención incluye con preferencia por lo menos un agente reticulante-fijador-conservante, cuya concentración se elige en función del tejido lesionado a tratar. Los ejemplos de agentes reticulantes-fijadores-conservantes idóneos incluyen al formaldehído; paraformaldehído; glutaraldehído; glioxal; carbodiimida; un dador de formaldehído (una sustancia que libere formaldehído); hidroximetil-glicinato sódico; diazolidinil-urea; imidazolidinil-urea; dimetilol-5,5-dimetilhidantoina; dimetilol-urea; 2-bromo-2-nitropropano-1,3-diol; el quaternium-15; los paraben; 5-cloro-2 metilisotiazolin-3-ona; 1,2-dibromo-2,4-dicianobutano; etanol y otros alcoholes; y polioles.

La preparación farmacéutica de la presente invención puede contener también por lo menos un agente que actúe mejorando la penetración de la preparación en el tejido lesionado, impidiendo las infecciones, impidiendo la proliferación de las células de la lesión y/o reduciendo la incomodidad que conlleva el tratamiento.

Los ejemplos de agentes que pueden incluirse dentro de esta categoría son los fármacos citotóxicos, los fármacos anti-acné, los corticosteroides, los agentes antiinflamatorios, los antibióticos, los agentes antivíricos, los agentes antipsorióticos, los agentes queratinolíticos, los mejoradores de penetración en la piel, los anestésicos locales, los antisépticos, los iones metálicos, los alquitranes y la urea.

Según otra forma preferida de ejecución de la presente invención, la preparación farmacéutica incluye un 48% (p/p) de ácido tricloroacético, un 8% (p/p) de ácido clorhídrico y un 3% (p/p) de ácido fórmico. Tal como se describe en la siguiente sección de los ejemplos, tal formulación es extraordinariamente eficaz para tratar las diversas formas de lesiones cutáneas.

La preparación farmacéutica de la presente invención se proporciona con preferencia en forma de solución acuosa contenida, por ejemplo, en un vial o en cualquier otro recipiente idóneo.

La preparación farmacéutica de la presente invención puede presentarse también en forma de pasta (ungüento o crema) o en forma de gel mezclando el o los ingredientes activos de la preparación farmacéutica de la presente invención con materiales espesantes o gelificantes idóneos, que son bien conocidos en la técnica. Como alternativa, cuando sea posible, la preparación farmacéutica puede presentarse en forma de polvo rehidratable, por ejemplo una tintura.

Se apreciará que en los casos de ingredientes activos inestables o reactivos, la preparación de la presente invención puede presentarse en dos o más viales u otro tipo de recipientes, que pueden combinarse inmediatamente antes del uso.

Por ejemplo, si se emplean agentes reticulantes-fijadores-conservantes para la preparación farmacéutica de la presente invención, dichos agentes pueden suministrarse en un vial separado y combinarse con los demás ingredientes activos inmediatamente antes del uso.

La preparación de la presente invención se presenta con preferencia como parte de un artículo fabricado que incluye además un material de envase, que identifique a la preparación farmacéutica de la presente invención como útil para el tratamiento y/o preservación de una lesión de la piel o de una membrana mucosa.

5 Tal como se ha mencionado antes, la preparación farmacéutica de la presente invención puede utilizarse para tratar una gran variedad de lesiones cutáneas y de membranas mucosas.

Dicho tratamiento se efectúa aplicando la preparación farmacéutica a la lesión (véase para más detalles el ejemplo 2) empleando una jeringuilla, un algodón o un aplicador especialmente adaptado para ello. Un aplicador actualmente  
10 preferido se describe en el ejemplo 5 de de la siguiente sección experimental.

En los casos, en los que se desee la recogida del tejido lesionado (por ejemplo en lesiones de tejido cutáneo) es para someterlo a un examen histopatológico, la aplicación de la preparación farmacéutica va seguida del vendaje, de tal manera que el tejido de piel lesionada momificada queda retenido por el vendaje después de la separación, permitiendo  
15 de este modo el tratamiento después de la recogida (p.ej., una rehidratación) y el examen histopatológico del tejido lesionado.

La aplicación de la preparación farmacéutica de la presente invención puede efectuarse también mediante un vendaje adhesivo especializado. Tal vendaje se describe también en el ejemplo 5 de la sección experimental.

20 Un aplicador de vendaje adhesivo es especialmente ventajoso en los casos en los que se desee realizar un examen histopatológico, porque puede servir también para la recogida del tejido lesionado después de haberse separado.

La presente invención proporciona, pues, una preparación farmacéutica para tratar y/o momificar un tejido lesionado.  
25

Tal como se detalle también en la siguiente sección de los ejemplos, la preparación de la presente invención es eficaz tanto para tratar como para momificar el tejido lesionado.

Además, la preparación de la presente invención es inocua para el uso, libre de efectos secundarios, al tiempo que  
30 el tratamiento realizado con ella conlleva solamente una ligera incomodidad para el paciente.

Finalmente, dado que el tratamiento completo a menudo puede efectuarse con una sola aplicación, la preparación de la presente invención proporciona una solución fácil, rápida y barata de eliminación de lesiones al tiempo que se minimiza la cicatrización de tejidos, las infecciones y otros problemas habitualmente asociados con los métodos de la  
35 técnica anterior aplicados para la curación de lesiones.

Los objetos adicionales, ventajas y nuevas características de la presente invención resultarán evidentes para los expertos en la materia después de haber examinado los ejemplos siguientes. Además, cada una de las diversas formas de ejecución y aspectos de la presente invención delineados antes y reivindicados en la siguiente sección de las reivindicaciones se apoya en la base experimental que se describe en los ejemplos siguientes.  
40

En histopatología, la mayor parte de los tejidos se fijan antes de su examen microscópico. Dado que la fijación suele preceder a los diversos pasos de preparación del tejido, por ejemplo la tinción del tejido, es esencial que el fijador se elija en función del tipo de tejido a fijar y las finalidades de la fijación.  
45

La fijación del tejido se realiza mediante una serie compleja de fenómenos químicos, que dependen del método de fijación aplicado y del tipo de tejido a fijar. Es importante que se mantenga la morfología y la composición del tejido en la medida de lo posible durante los pasos de la fijación, de modo que el tejido fijado represente cuidadosamente el estado vivo del tejido antes de la fijación.

50 Aunque la mayoría de los métodos de fijación tienden a conservar la morfología y la composición del tejido, hay ciertas sustancias, p.ej. los lípidos, que se pierden, a menos que se tomen precauciones especiales.

La mayoría de métodos de fijación conservan la microanatomía de los tejidos de modo suficiente para permitir que  
55 los tejidos fijados puedan utilizarse por ejemplo para el diagnóstico histopatológico.

Para preservar la microanatomía, la mayoría de métodos de fijación emplean reactivos que forman uniones cruzadas entre las proteínas, de modo que estas uniones cruzadas garantizan la conservación o preservación de las estructuras proteicas, que son las que dictan la morfología celular.

60 Las uniones cruzadas entre las proteínas vienen mediadas por ejemplo por grupos aldehído; las reacciones entre agentes fijadores, por ejemplo formaldehído, y aminoácidos, por ejemplo la lisina, forman uniones cruzadas entre las moléculas de las proteínas.

El formaldehído, el glioxal y el glutaraldehído se vienen empleando desde hace mucho tiempo como agentes  
65 reticulantes. En el caso del formaldehído, la reacción de reticulación puede invertirse durante las primeras 24 horas después de la reacción por simple saturación de la mezcla reaccionante con un exceso de agua. Por otro lado, con el glutaraldehído, la reacción es rápida e irreversible.

Uno de los efectos importantes de la fijación en las proteínas es la extensión de la desnaturalización. Para la mayoría de análisis histopatológicos rutinarios, dicha desnaturalización no tiene importancia. Sin embargo, en el caso de la inmunofluorescencia, la inmunohistoquímica y la microscopía electrónica de alta resolución tiene evidentemente una importancia considerable.

En tales casos se aplican condiciones suaves de fijación, por ejemplo, los sitios antigénicos no se alteran ni destruyen en gran manera o bien se mantiene inalterada la morfología de las moléculas grandes.

En función de la proteína, la fijación con glutaraldehído puede provocar la pérdida de hasta un 30 por ciento de estructuras de hélice  $\alpha$ , mientras que la fijación con tetraóxido de osmio o la post-osmicación del material fijado con glutaraldehído puede provocar la desnaturalización completa de la proteína.

Debido a la heterogeneidad de los tejidos, no existe un único método ideal de fijación para todos los componentes y tipos de tejidos. Por ello, los investigadores suelen emplear mezclas de fijadores, que se formulan de tal manera que las limitaciones de un agente fijador se compensan con otro agente fijador de la mezcla. En algunas mezclas, los componentes pueden reaccionar entre sí, como ocurre con los aldehídos y los agentes oxidantes. Si se emplea este tipo de mezclas, entonces los componentes activos tienen que mezclarse inmediatamente antes del uso, de lo contrario la concentración eficaz de cada agente puede que haya disminuido hasta niveles posiblemente demasiado bajos, con lo cual dejarían de ser efectivos.

La tinción histopatológica, incluido el uso de una tinción de la membrana de base/colágeno para enfatizar la arquitectura básica de un tejido o un neoplasma, se aplica actualmente como método de análisis preliminar de tejidos, con frecuencia antes del uso de métodos de análisis inmunohistoquímico más precisos. Existen diversas opciones de tinciones, incluido el PAS, las tinciones de plata (reticulina), o las tinciones de tricromo, que es una tinción de tres colorantes empleada para la demostración selectiva de músculo, fibras de colágeno, fibrina y eritrocitos.

El uso de los métodos inmunohistoquímicos ha mejorado en gran manera el diagnóstico de tumores de origen incierto. Empleando los anticuerpos monoclonales y policlonales para identificar estructuras proteicas, los métodos inmunohistoquímicos permiten la diferenciación precisa entre los diversos tipos de tumores y, como tales, constituyen una herramienta de gran valor para el investigador de histopatología.

Las queratinas están presentes en todas las células epiteliales, por lo tanto representan marcadores muy sensibles de células malignas de origen epitelial (p.ej. carcinomas). Hay más de 20 tipos diferentes de proteínas de queratina humana, cada uno de ellos se distingue por un peso molecular y/o un punto isoelectrico específicos. Los anticuerpos monoclonales específicos se han desarrollado contra muchos de estos tipos y los estudios inmunohistoquímicos han puesto de manifiesto que algunos carcinomas tienen perfiles característicos de queratina.

Aunque la expresión de la queratina es característica de las células epiteliales, los neoplasmas no epiteliales, en casos excepcionales, pueden presentar una expresión aberrante de queratina. Tales tumores incluyen a los linfomas (en especial el linfoma anaplásico de células grandes), diversos sarcomas, gliomas, tumores vasculares epitelioides y melanomas.

El melanoma se presenta a menudo como un neoplasma maligno poco diferenciado. Tradicionalmente, para el diagnóstico de melanomas se ha recurrido a las tinciones de Fontana-Masson o a otras tinciones de plata para la melanina y para la detección ultraestructural de los melanosomas.

Es típico que los melanomas tengan muy poca queratina citoplasmática o ninguna, pero se tiñen con la antivimentina, anticuerpos dirigidos contra la proteína S-100 que es un antígeno bastante estable, que resiste la fijación con formaldehído y la inmersión en parafina, y con anticuerpos dirigidos con los melanosomas.

En los análisis de melanomas, la tinción anti-S-100 se efectúa por ejemplo junto con una tinción histopatológica o inmunohistopatológica adicional, ya que la S-100 también aparece en las células de nevo benigno, en los histiocitos de Langerhans, en muchos sarcomas (liposarcomas y condrosarcomas), en tumores neurales (schwanomas, neurofibromas y tumores de células granulares) y en ciertos carcinomas, por ejemplo los derivados de la glándula salivar, de mama y de pulmón.

La identidad del neoplasma positivo de S-100 como melanoma se confirma por ejemplo mediante la reacción con HMB45, un anticuerpo que reconoce a un antígeno específico de melanoma, por reacción con células de melanoma y células de nevo conjuntivo, pero no con melanocitos normales ni con células de nevo intradérmico.

La distribución de proteínas ácidas nucleolares teñidas selectivamente con plata se ha convertido en un parámetro importante para el diagnóstico citohistológico de la malignidad. Las proteínas teñidas con plata (Ag) está ubicadas en componentes nucleolares que contiene genes ribosómicos y constituyen el oponente interfásico de las regiones organizadores nucleolares metafásicas (las NOR). Por ello, estas proteínas se denominan Ag-NOR. Se ha demostrado reiteradamente que los tumores malignos pueden distinguirse fácilmente de las correspondientes lesiones benignas en base a la mayor cantidad de proteínas Ag-NOR nucleolares.

A pesar de que el método argirófilo de las NOR, conocido también como técnica AgNOR, identifica a las proteínas asociadas con las NOR mejor que a las NOR propiamente dichas, se sigue considerando como muy específico. Crocker y Skilbek (J. Clin. Pathol. 40; 885-889; 1987) han demostrado que los melanocarcinomas pueden distinguir fácilmente de los nevos nevocelulares empleando el método AgNOR. Por consiguiente, la simplicidad y la aplicabilidad del método AgNOR lo convierten en una herramienta histopatológica posiblemente muy potente.

#### Ejemplo 1

#### *Propiedades fijadoras de las preparaciones farmacéuticas de la presente invención*

Se realiza una serie de ensayos de fijación/tinción de tejidos con el fin de examinar la capacidad de fijación de cada uno de los componentes de las preparaciones farmacéuticas de la presente invención. Con el fin de desvelar las posibles relaciones sinérgicas, se han ensayado todas las combinaciones posibles de estos componentes.

La información obtenida de estos ensayos se compara y relaciona con los datos relativos a la naturaleza corrosiva de dichos componentes, el nivel de cauterización o dolor que pueden causar por contacto con la piel y su capacidad de penetrar en profundidad dentro del tejido y reblandecerlo durante el tratamiento.

Se ensayan tres componentes principales: el ácido tricloroacético (TCA), el ácido clorhídrico (HCl) y el ácido fórmico (FA). Se ensayan los tres componentes principales de la preparación por separado y diversas combinaciones, tal como se detalla en la siguiente tabla 2. Además se ensaya el Solcorderm™ y su nueva versión (patente US-5,573,786) que se emplea como control.

#### *Materiales y métodos*

En tubos de ensayo sellados con un tapón de caucho, se sumergen secciones de piel de ratón de 8 mm de diámetro en 1 ml de preparación de ensayo y se incuban durante 24 horas. Después se recuperan las secciones de piel de ratón tratadas, se secan sobre papel absorbente y se colocan en cápsulas petri, entre dos capas de papel absorbente. Se extienden las secciones de piel y se colocan sueltas sobre el papel absorbente empleando cintas microporosas permeables al aire y se secan a temperatura ambiente (RT) durante 30 días. Una vez se ha completado el secado de la piel, se someten las muestras a un procesamiento rutinario antes de teñirlas con las tinciones histoquímica e inmunohistoquímica, del modo que se describe a continuación. La piel tratada con formaldehído tamponado del 4% sirve de control. La puntuación de la calidad de fijación observada en los diferentes métodos de tinción se realiza con arreglo al criterio siguiente:

Puntuación 1: solo quedan la queratina y las estructuras capilares.

Puntuación 2: se conservan la queratina y las estructuras capilares y está presente la “arquitectura” del tejido. No hay presencia de detalles celulares.

Puntuación 3: se conservan la queratina, las estructuras capilares y la “arquitectura” del tejido y el tejido dérmico presente algún detalle celular. Si la muestra tiene algún infiltrado ajeno, maligno o anómalo, es probable la identificación del mismo.

Puntuación 4: se conservan todos los elementos del epitelio así como el tejido de la dermis.

La fijación y la tinción de los niveles 3-4 permiten la identificación y el diagnóstico preliminar de una lesión que ocupe espacio o de una sospecha de malignidad.

#### *Resultados y discusión*

Los resultados, recogidos en la siguiente tabla 2, indican sinergismo entre el TCA, el HCl y el FA que se expresa en la conservación no solo de la arquitectura, sino también del detalle celular de la sección de tejido.

Tal como se representa en las figuras 1-29, las secciones de tejido tratadas con la preparación A-Ia y teñidas con H&E (figuras 1-3), Van-Gieson (figuras 10-13) o AgNOR (figuras 19-25) y las secciones de tejido tratadas con la preparación A-Ib y teñidas con H&E (figuras 4-5) o citoqueratina (figura 16) presentan una morfología que guarda un parecido más estrecho con la de los controles fijados con formaldehído (figuras 8, 9, 15, 18 y 28-29) que con las secciones de tejido tratadas con Solcorderm™ y teñidas con H&E (figuras 6-7), Van-Gieson (figura 14), citoqueratina (figura 17) o AgNOR (figuras 26-27).

TABLA 2

*Resultados de un estudio clínico*

| Compuesto en ml                                   |                                 |                                |                           |                  | Puntuación |        |                         |                          |
|---------------------------------------------------|---------------------------------|--------------------------------|---------------------------|------------------|------------|--------|-------------------------|--------------------------|
| TCA del<br>90 %<br>(p/p)                          | HCl del 35 %<br>(p/p)<br>patrón | FA del 85 %<br>(p/p)<br>patrón | formal-<br>dehído<br>40 % | H <sub>2</sub> O | H&E        | Ag NOR | cito-<br>quera-<br>tina | puntua-<br>ción<br>media |
| 0,6                                               |                                 |                                |                           | 0,4              | 1-2        | 3      | 2                       | 2,16                     |
|                                                   | 0,6                             |                                |                           | 0,4              | 1          | 1      | 1                       | 1,00                     |
|                                                   |                                 | 0,6                            |                           | 0,4              | 2          | 3-4    | 2                       | 2,50                     |
| 0,3                                               | 0,3                             |                                |                           | 0,4              | 1-2        | 3      | 2                       | 2,16                     |
| 0,3                                               |                                 | 0,3                            |                           | 0,4              | 1-2        | 4      | 2                       | 2,50                     |
|                                                   | 0,3                             | 0,3                            |                           | 0,4              | 1          | 1      | 1                       | 1,00                     |
| 0,2                                               | 0,2                             | 0,2                            |                           | 0,4              | 2-3        | 4      | 3                       | 3,16                     |
| 0,2                                               | 0,2                             | 0,2                            | 0,1                       | 0,3              | 3          | 5**    | 3                       | 3,66                     |
| formulación A-Ia (1,0 ml) *                       |                                 |                                |                           |                  | 2-3        | 4      | 3                       | 3,16                     |
| formulación A-Ib (1,0 ml) *                       |                                 |                                |                           |                  | 3          | 5      | 2-3                     | 3,5                      |
| formulación A-Ia (1,0 ml) **                      |                                 |                                |                           |                  | 3          | 5**    | 3                       | 3,66                     |
| formulación A-Ib+ (1,0 ml) *                      |                                 |                                |                           |                  | 3-4        | 5**    | 2-3                     | 3,66                     |
| Solcoderm™ (1,0 ml)                               |                                 |                                |                           |                  | 1          | 1      | 1                       | 1,00                     |
| Solcoderm™ nueva versión 1996 (1,0 ml)            |                                 |                                |                           |                  | 1          | 1      | 1                       | 1,00                     |
| control de formaldehído tamponado al 4 % (1,0 ml) |                                 |                                |                           |                  | 4          | 4      | 4                       | 4,00                     |
| para las composiciones: ver tabla 1               |                                 |                                |                           |                  |            |        |                         |                          |
| ** mejor que el control                           |                                 |                                |                           |                  |            |        |                         |                          |

Tal como se representa en las figuras 19-29, las secciones de tejido teñidas con AgNOR presentan una morfología mejor que la del control. La aplicación de esta tinción permite una visualización clara de la membrana basal, del borde de la epidermis con la dermis y la materia nuclear, permitiendo de este modo la evaluación de la proporción entre el núcleo y el estroma como parámetro de la proliferación de las células epiteliales y por ello es específicamente útil para el diagnóstico del melanoma maligno.

Se han tomado en consideración diversos parámetros durante el diseño de las diferentes versiones de la preparación. Si se considera la capacidad de penetración en el tejido por un lado y la calidad de la fijación por el otro, las versiones a, b, a+ y b+ de la formulación A-1 (ver tabla 1) son especialmente eficaces, mientras que el tratamiento fijador

empleando la versión b permite un reblandecimiento más rápido del tejido y, por tanto, es más apropiado para lesiones y tumores de consistencia más dura o mejor protegidos con una capa especialmente compacta de queratina.

A la luz de los datos aquí presentados, es evidente que pueden utilizarse eficazmente diversas versiones de la preparación farmacéutica de la presente invención para el tratamiento/preparación fijadora ya que permite el diagnóstico histopatológico retrospectivo del tejido tratado con ella.

Después de la determinación de sus propiedades fijadoras, la preparación A-1 se utiliza en una serie de estudios clínicos con el fin de determinar su eficacia para el tratamiento de lesiones cutáneas (ejemplo 2) y para determinar el nivel de incomodidad, si la hubiera, cuando se emplea para el tratamiento (ejemplo 3).

## Ejemplo 2

### Estudio clínico

Se realiza un estudio clínico con 87 pacientes, que presentan un número total de 228 lesiones. Se dividen los pacientes en dos grupos principales: grupo A - los STL de alta respuesta; grupo B - los STL de baja respuesta.

Los STL diagnosticados del grupo A incluyen: el nevo intradérmico, el pólipo fibroepitelial, el dermatofibroma, la queratosis seborreica, los condilos acuminados y la verruga plana. Los STL diagnosticados del grupo B incluyen: la verruga común y el hemangioma.

Se tratan los pacientes con la preparación A-Ib descrita en la anterior tabla 1. El régimen de tratamiento es el siguiente: se sumerge un aplicador en la preparación y se emplea para humedecer la lesión. Se humedece la totalidad de la zona de la lesión, evitando el contacto entre la preparación y los tejidos sanos circundantes. Si se humedece un tejido sano adyacente a la lesión, entonces se secará de inmediato con un algodón.

Empleando una presión moderada sobre el aplicador, tanto en sentido perpendicular a la piel como en un ángulo de 45°, si la lesión se proyecta por encima de la piel, se obliga a la preparación a penetrar en el tejido tratado. Una vez ha penetrado el líquido, la lesión se reblandece y se interrumpe la aplicación del tratamiento. Se intruye al paciente para humedezca la zona tratada varias veces al día empleando un algodón absorbente saturado con alcohol del 70%, empezando al cabo de 24 horas del tratamiento y en especial después de la ducha.

Aplicando este régimen de tratamiento, el tejido sufre una fijación y un secado gradual, con lo cual la lesión se separa por completo de su tejido de base y se cae. Dado que esta separación no ocurre hasta que finaliza la reepitelización, la piel expuesta está seca, es suave y sana y no presenta signos de infección local, es decir, supuración, hemorragia ni ulceración. Remite gradualmente la ligera hiperemia de la zona tratada.

El paciente nota por lo general una sensación localizada, tolerable, de quemadura, que no requiere el uso de anestesia local y que remite por completo a los pocos minutos de aplicado el tratamiento. No se requiere el uso de un vendaje local, ya que la misma costra sirve de vendaje biológico. Si se quiere enviar la lesión fijada a un examen histopatológico, se cubre la zona tratada con un vendaje microporoso permeable al aire, para evitar la pérdida de la costra.

### Resultados

En la siguiente tabla 3 se recogen los resultados del ensayo clínico. Entre los 87 pacientes tratados, 11 no se presentaron al examen de seguimiento realizado 6 meses o más tarde después del tratamiento; estos casos no se incluyen en los datos aquí presentados.

Las figuras 30a1-38c2 son imágenes de pacientes que tienen lesiones cutáneas anteriores al tratamiento (a1 y a2) y posteriores al tratamiento (b1, b2, c1 y c2) con la preparación de la presente invención. Los tipos de STL tratados en este estudio se dividen en STL de respuesta alta y STL de respuesta baja con el fin obtener una representación más clara de los resultados obtenidos, lo cual permite una evaluación más precisa de los datos relativos a la eficacia de la preparación de la presente invención.

TABLA 3

*Resultados del ensayo clínico*

| grupo                                                                                                                    | diagnóstico           | número de STL | número de resultados satisfactorios | fallos     | número de aplicaciones locales (promedio) | recurrencias  |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|---------------|-------------------------------------|------------|-------------------------------------------|---------------|
| A                                                                                                                        | nevo intradérmico     | 62            | 62                                  | --         | 1-2<br>(1,1)                              | --            |
|                                                                                                                          | pólipo fibroepitelial | 15            | 15                                  | --         | 1-2<br>(1,13)                             | --            |
|                                                                                                                          | dermatofibroma        | 6             | 6                                   | --         | 1-2<br>(1,33)                             | --            |
|                                                                                                                          | queratosis seborreica | 20            | 20                                  | --         | 1-2<br>(1,30)                             | --            |
|                                                                                                                          | condilomas acuminados | 19            | 19                                  | --         | 1-2<br>(1,36)                             | 2<br>(10,5 %) |
|                                                                                                                          | verruca plana         | 12            | 12                                  | --         | 1-2<br>(1,25)                             | --            |
| B                                                                                                                        | verruca común         | 57            | 53                                  | 4<br>(7%)* | 1-4<br>(2,81)                             | 6<br>(11,3 %) |
|                                                                                                                          | hemangioma            | 11            | 11                                  | --         | 1-3<br>(1,90)                             | --            |
| * El tratamiento se considera fallo cuando una lesión de verruca común no responde por completo a 4 aplicaciones locales |                       |               |                                     |            |                                           |               |

La costra formada en la zona tratada se separa en caso todos los casos al cabo de 9-22 días de tratamiento (máximo 27 días). La hiperpigmentación se desarrolla en un 3,4% de los STL tratados, mientras que la hipopigmentación se desarrolla en un 6,4% de los casos. La cicatrización superficial se nota en un 2,9% de los STL tratados. En la mayoría de los casos, los ligeros cambios de pigmentación, que se observan por lo general cuando se cae la costra, desaparecen gradualmente a los pocos días.

La preparación de la presente invención proporciona, pues, una alternativa idónea, económica y fácil de aplicar, a los métodos de tratamiento destructivo (p.ej., láser y criocirugía), al tiempo que permiten al médico disponer del tejido tratado para el posterior análisis histopatológico, si fuera necesario.

### Ejemplo 3

*Tinción del tejido tratado con la preparación farmacéutica de la presente invención*

Se tiñen secciones de una costra formada y separada después del tratamiento de un nevo intradérmico de la frente de una mujer de 31 años con una sola aplicación tópica de la preparación A-Ib con hematoxilina & eosina, Van-Gieson, citoqueratina, HMB 45 y AgNOR. Los resultados se presentan en las figuras 39-50.

## Ejemplo 4

*Comparación del grado de sensación de quemadura entre la composición de la presente invención y el Solcoderm™*

Se realizan los tratamientos de modo competitivo en 14 hombres y mujeres con pares de tumores adyacentes, que son más o menos idénticos en naturaleza y tamaño, con el fin de comparar la sensación de quemadura de la preparación de la presente invención y la que produce el Solcoderm™, una preparación comercial. Se pide a los pacientes que respondan a las preguntas al término de los regímenes de tratamiento, qué lado tratado duele/quema más (con la opción de decir que quema o duele lo mismo) y si el que quema más o es más doloroso se define con un nivel 3 de quemadura/dolor, cómo definiría usted la otra zona tratada, empleando la siguiente puntuación:

nivel 0: ninguna sensación en absoluto

nivel 1: ligera sensibilidad

nivel 2: sensibilidad moderada

nivel 3: sensibilidad severa.

## Resultados

Tal como se recoge en la siguiente tabla 4, la preparación de la presente invención causa, en promedio, una sensibilidad entre ligera y moderada, mientras que el Solcoderm™ causa una sensibilidad severa en la mayor parte de los pacientes tratados.

TABLA 4

*Resultados de la evaluación de la sensación de quemadura*

| paciente nº         | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 | 13 | 14 | puntuación media |
|---------------------|---|---|---|---|---|---|---|---|---|----|----|----|----|----|------------------|
| <b>Solcoderm™</b>   | 3 | 3 | 3 | 2 | 3 | 3 | 3 | 3 | 3 | 3  | 2  | 3  | 3  | 3  | <b>2,85</b>      |
| <b>formul. A-Ib</b> | 2 | 1 | 2 | 3 | 1 | 3 | 3 | 1 | 1 | 1  | 3  | 1  | 1  | 2  | <b>1,78</b>      |

Por tanto, el tratamiento con la preparación de la presente invención provoca una incomodidad mucho menor al paciente que la que provoca el Solcoderm™.

## Ejemplo 5

*El kit terapéutico*

Las composiciones de la presente invención pueden aplicarse con un kit terapéutico. Dicho kit incluye:

(i) un vial que contiene el medicamento;

(ii) varios aplicadores especialmente adaptados, de diferentes diámetros (descritos con detalle a continuación);

(iii) cinta adhesiva microporosa permeable al aire;

(iv) pequeño sobre de papel para enviar la muestra, que es también un formulario para anotar los detalles del paciente, la fecha y el nombre del médico que atiende al paciente.

(v) soporte y asa para el vial; y

(vi) pequeño aplicador de algodón.

El aplicador, que aquí se denomina aplicador 10, se representa en las figuras 51a-b. El aplicador 10 incluye un mecanismo de tipo jeringuilla 12 (figura 51a) para dispensar la preparación de la presente invención a través de una punta especialmente adaptada 14 (figura 51b). La punta puede fabricarse con una gran variedad de diámetros, modelos de cavidad dispensadora y formas que permitan la entrega precisa y eficaz de la preparación de la presente invención sobre las lesiones cutáneas o de membranas mucosas de diversas formas y tamaños.

## ES 2 309 205 T3

### *Vendaje adhesivo*

La preparación de la presente invención puede aplicarse también con un vendaje adhesivo. Tal como se representa concretamente en las figuras 52a-b, tal vendaje 20 incluye un aplicador 21 (p.ej., lecho 22 o depósito 22') que se  
5 impregna con o contiene la preparación farmacéutica de la presente invención y una cinta adhesiva 24 que sirve para sujetar el aplicador 21. La cinta adhesiva 24 está configurada para fijar el aplicador 21 sobre la zona de piel, posicionándolo contra una porción de la piel que incluye la lesión cutánea. Después de tal posicionado se aplica la  
10 preparación farmacéutica de la presente invención sobre la lesión cutánea por difusión o por entrega activa (p.ej., aplicando una presión física sobre el lecho aplicador que rompa las microvesículas que liberan la preparación o la liberan lentamente en el caso de microcápsulas). Puede utilizarse también una cubierta 26 arrancable (p.ej., pelable) que proteja al aplicador 21.

Se apreciará que ciertas características de la invención, que por claridad se han descrito en el contexto de formas de ejecución separadas, pueden proporcionarse también en combinación como una sola forma de ejecución.

## REIVINDICACIONES

1. Una preparación farmacéutica útil para tratar una lesión de la piel o de una membrana mucosa, que permite obtener, después de un período de momificación, una lesión cutánea o de membrana mucosa momificada, de tal manera que la lesión se separa por completo del tejido de base de la misma y se cae, dicha preparación contiene, como ingredientes activos, cantidades terapéuticamente eficaces de por lo menos dos ingredientes activos elegidos entre el ácido tricloroacético, el ácido clorhídrico y el ácido fórmico.

2. La preparación farmacéutica de reivindicación 1, en la que se elige una concentración tal de dicho ácido tricloroacético, dicho ácido clorhídrico y dicho ácido fórmico que la aplicación de la preparación farmacéutica sobre la lesión de la piel o de la membrana mucosa conduce a un secado y una separación de la lesión cutánea o de membrana mucosa del tejido de la base de la misma.

3. La preparación farmacéutica de reivindicación 1, en la que la concentración de dicho ácido tricloroacético, dicho ácido clorhídrico y dicho ácido fórmico se elige de tal manera que la aplicación de la preparación farmacéutica sobre la lesión de la piel o de la membrana mucosa conserva la morfología del tejido de la misma, permitiendo de este modo el análisis histopatológico de dicho tejido.

4. La preparación farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 3 que contiene, como ingredientes activos, cantidades terapéuticamente eficaces de ácido tricloroacético y de ácido clorhídrico.

5. La preparación farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 3 que contiene, como ingredientes activos, cantidades terapéuticamente eficaces de ácido tricloroacético y de ácido fórmico.

6. La preparación farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 3 que contiene, como ingredientes activos, cantidades terapéuticamente eficaces de ácido tricloroacético, ácido clorhídrico y ácido fórmico.

7. La preparación farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 6, en la que se elige la concentración de dicho ácido tricloroacético entre el 5% y el 97% (p/p), se elige la concentración de dicho ácido clorhídrico entre el 3% y el 38% (p/p) y se elige la concentración de dicho ácido fórmico entre el 0,1% y el 85% (p/p).

8. La preparación farmacéutica de la reivindicación 7 que contiene, como ingredientes activos, un 48% (p/p) de ácido tricloroacético, un 8% (p/p) de ácido clorhídrico y un 3% (p/p) de ácido fórmico.

9. La preparación farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 8, que contiene también por lo menos un agente reticulante-fijador-conservante.

10. La preparación farmacéutica de reivindicación 9, en la que dicho agente reticulante-fijador-conservante, que será por lo menos uno, se elige entre el grupo formado por formaldehído, paraformaldehído, glutaraldehído, glioxal, carbodiimida, un dador de formaldehído, hidroximetil-glicinato sódico, diazolidinil-urea, imidazolidinil-urea, dimetilol-5,5-dimetilhidantoína, dimetilolurea, 2-bromo-2-nitropropano-1,3-diol, el quaternium-15, los paraben, la 5-cloro-2-metilisotiazolin-3-ona, el 1,2-dibromo-2,4-dicianobutano, etanol y otros alcoholes y polioles.

11. La preparación farmacéutica de reivindicación 8, que contiene además un 4% (p/p) de formaldehído.

12. Uso de por lo menos dos agentes elegidos entre el ácido tricloroacético, el ácido clorhídrico y el ácido fórmico, para la fabricación de una preparación farmacéutica destinada al tratamiento de una lesión de la piel o de una membrana mucosa, de modo que, después de un período de momificación, se obtiene una lesión cutánea o de membrana mucosa momificada, de manera que la lesión está completamente separada del tejido de base de la misma y se cae, dicha lesión cutánea o de membrana mucosa es una patología benigna o maligna de la piel o del tejido de la membrana mucosa, elegida entre dermatosis, la queratosis seborreica, el nevo intradérmico, las verrugas, los condilomas acuminados, la dermatitis seborreica, la dermatitis atópica, los eccemas, la hiperqueratosis, la acné, la psoriasis; las infecciones bacterianas, fúngicas y/o víricas; las heridas/úlceras diabéticas y/o isquémicas; la úlcera de decúbito y las lesiones bucales, por ejemplo la estomatitis aftosa.

13. El uso de la reivindicación 12, de ácido tricloroacético y ácido clorhídrico.

14. El uso de la reivindicación 12, de ácido tricloroacético y ácido fórmico.

15. El uso de la reivindicación 12, de ácido tricloroacético, ácido clorhídrico y ácido fórmico.

16. El uso de una cualquiera de las reivindicaciones de 12 a 15, en el que se elige la concentración de dicho tricloroacético entre el 5% y el 97% (p/p), se elige la concentración de dicho ácido clorhídrico entre el 3% y el 38% (p/p) y se elige la concentración de dicho ácido fórmico entre el 0,1% y el 85% (p/p).

17. El uso de la reivindicación 16, en el que la concentración de ácido tricloroacético es del 48% (p/p), la concentración de ácido clorhídrico es del 8% (p/p) y la concentración de ácido fórmico es del 3% (p/p).

## ES 2 309 205 T3

18. El uso de una cualquiera de las reivindicaciones de 12 a 17, en el que dicha preparación farmacéutica contiene también por lo menos un agente reticulante-fijador-conservante.

19. El uso de la reivindicación 18, en el que dicho agente reticulante-fijador-conservante, que será por lo menos uno, se elige entre el grupo formado por formaldehído, paraformaldehído, glutaraldehído, glioxal, carbodiimida, un dador de formaldehído, hidroximetil-glicinato sódico, diazolidinil-urea, imidazolidinil-urea, dimetilol-5,5-dimetilhidantoína, dimetilolurea, 2-bromo-2-nitropropano-1,3-diol, el quaternium-15, los paraben, la 5-cloro-2-metilisotiazolin-3-ona, el 1,2-dibromo-2,4-dicianobutano, etanol y otros alcoholes y polioles.

20. El uso de la reivindicación 17, en el que dicha preparación farmacéutica contiene además un 4% (p/p) de formaldehído.

21. Un kit útil para tratar una lesión de la piel o de una membrana mucosa, de modo que permite obtener, después de un período de momificación, una lesión cutánea o de membrana mucosa momificada, de tal manera que la lesión queda separada por complejo del tejido de su base y se cae, que consta de:

(i) un aplicador que incluye un depósito configurado para almacenar una preparación farmacéutica, dicho depósito se tapa por uno de sus extremos con una punta de aplicador de quita y pon;

(ii) un mecanismo para forzar el paso de una preparación farmacéutica almacenada en dicho depósito a través de dicha punta de aplicador;

(iii) un conjunto de puntas de aplicador, cada una de ellas tiene un tamaño y una configuración que permiten aplicar dicha preparación farmacéutica almacenada en dicho depósito sobre una lesión de la piel o de membrana mucosa de un tipo, forma y tamaño específicos; y

(iv) por lo menos un vial que contiene la preparación farmacéutica de la reivindicación 1.

22. El kit de la reivindicación 21, en el que la preparación farmacéutica de dicho vial contiene, como ingredientes activos, ácido tricloroacético y ácido clorhídrico.

23. El kit de la reivindicación 21, en el que la preparación farmacéutica de dicho vial contiene, como ingredientes activos, ácido tricloroacético y ácido fórmico.

24. El kit de la reivindicación 21, en el que la preparación farmacéutica de dicho vial contiene, como ingredientes activos, ácido tricloroacético, ácido clorhídrico y ácido fórmico.

25. El kit de una cualquiera de las reivindicaciones de 21 a 24, en el que se elige la concentración de dicho ácido tricloroacético entre el 5% y el 97% (p/p), se elige la concentración de dicho ácido clorhídrico entre el 3% y el 38% (p/p) y se elige la concentración de dicho ácido fórmico entre el 0,1% y el 85% (p/p).

26. El kit de la reivindicación 25, en el que dicha preparación farmacéutica contiene, como ingredientes activos, un 48% (p/p) de ácido tricloroacético, un 8% (p/p) de ácido clorhídrico y un 3% (p/p) de ácido fórmico.

27. El kit de una cualquiera de las reivindicaciones de 21 a 26, en el que dicha preparación farmacéutica contiene también por lo menos un agente reticulante-fijador-conservante.

28. El kit de la reivindicación 27, en el que dicho agente reticulante-fijador-conservante, que será por lo menos uno, se elige entre el grupo formado por formaldehído, paraformaldehído, glutaraldehído, glioxal, carbodiimida, un dador de formaldehído, hidroximetil-glicinato sódico, diazolidinil-urea, imidazolidinil-urea, dimetilol-5,5-dimetilhidantoína, dimetilolurea, 2-bromo-2-nitropropano-1,3-diol, el quaternium-15, los paraben, la 5-cloro-2-metilisotiazolin-3-ona, el 1,2-dibromo-2,4-dicianobutano, etanol y otros alcoholes y polioles.

29. El kit de la reivindicación 26, en el que dicha preparación farmacéutica contiene además un 4% (p/p) de formaldehído.

30. Un artículo fabricado que contiene un material de envase y la preparación farmacéutica de la reivindicación 1 que se destina al tratamiento de una lesión de la piel o de una membrana mucosa, con el fin de obtener, después de un período de momificación, una lesión cutánea o de membrana mucosa momificada, de modo que la lesión se separa por completo del tejido de su base y se cae.



Fig. 1



Fig. 2



Fig. 3



Fig. 4

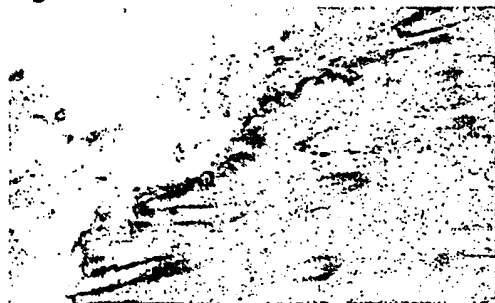


Fig. 5



Fig. 6

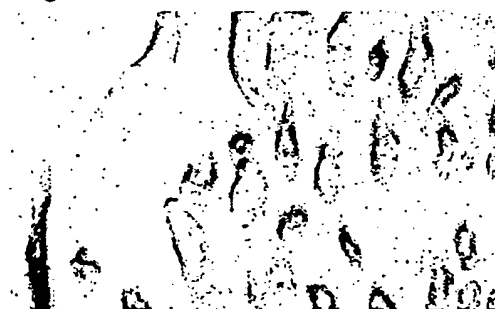


Fig. 7



Fig. 8



Fig. 9

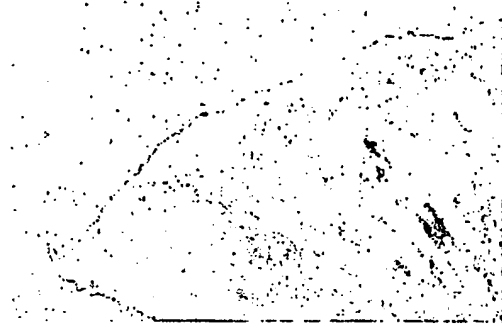


Fig. 10

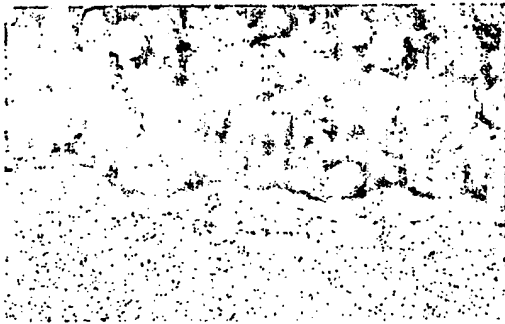


Fig. 11

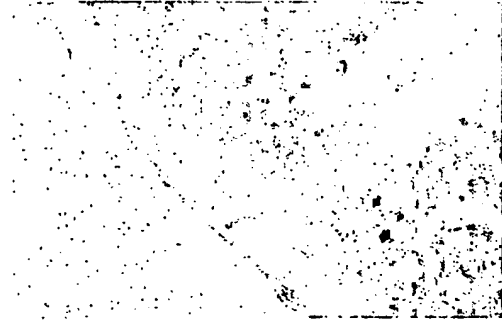


Fig. 12



Fig. 13

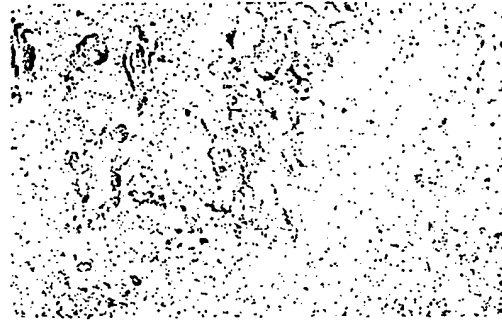


Fig. 14



Fig. 15

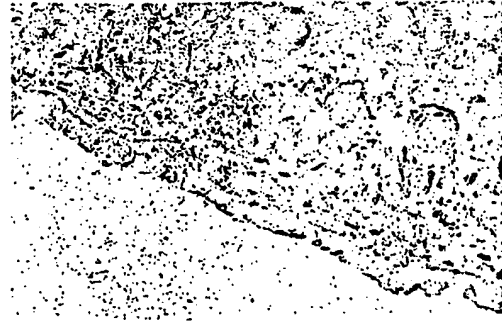


Fig. 16



Fig. 17



Fig. 18

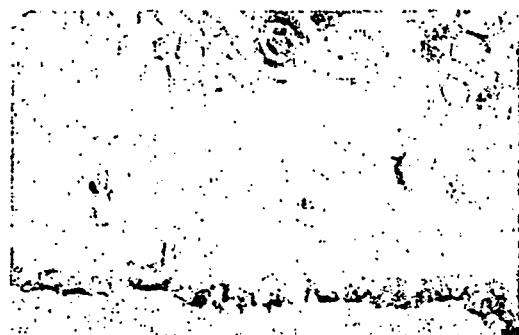


Fig. 19

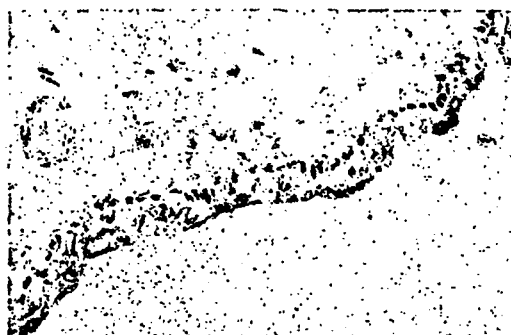


Fig. 20



Fig. 21



Fig. 22

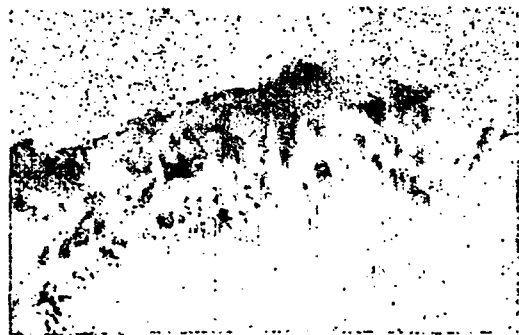


Fig. 23

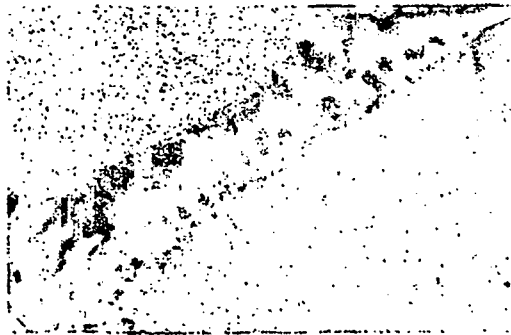


Fig. 24

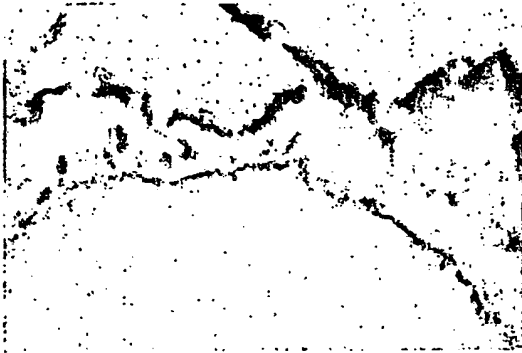


Fig. 25

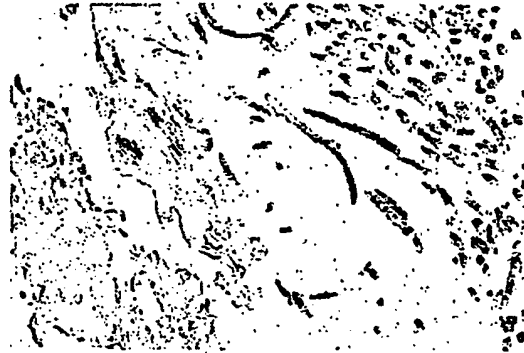


Fig. 26

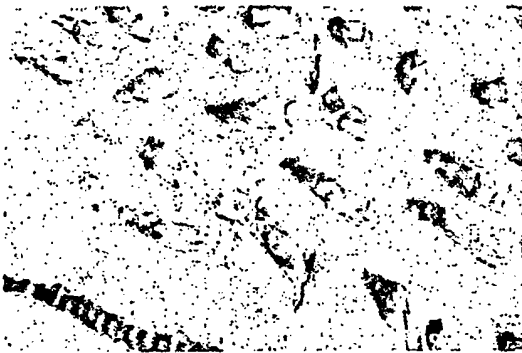


Fig. 27



Fig. 28

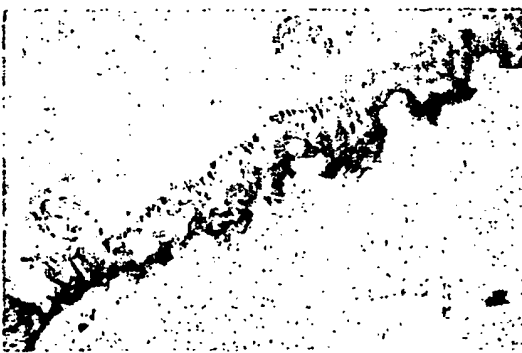


Fig. 29



Fig. 30 b1



Fig. 30 b2



Fig. 30 a1

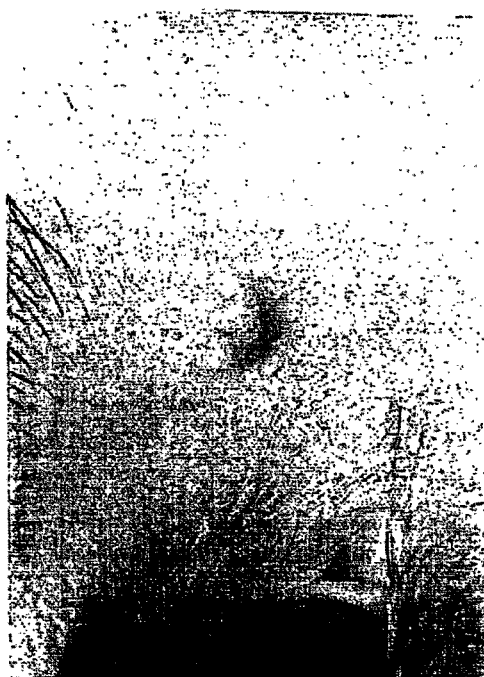


Fig. 30 a2



Fig. 31 b1



Fig. 31 b2

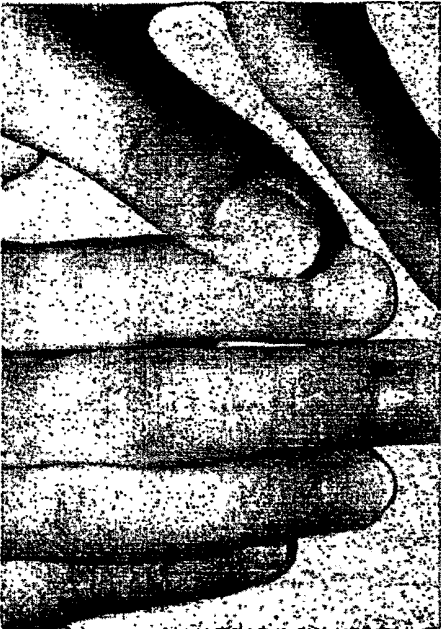


Fig. 31 a1

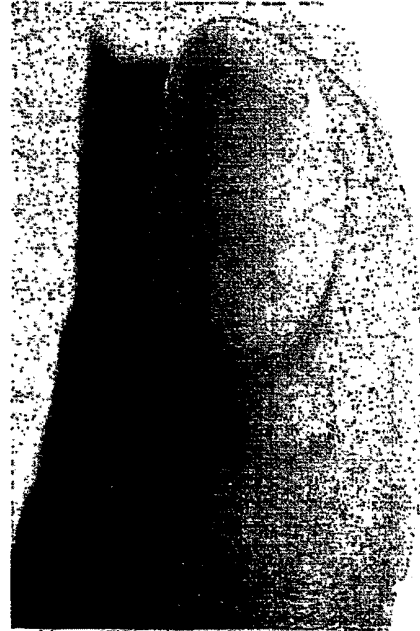


Fig. 31 a2

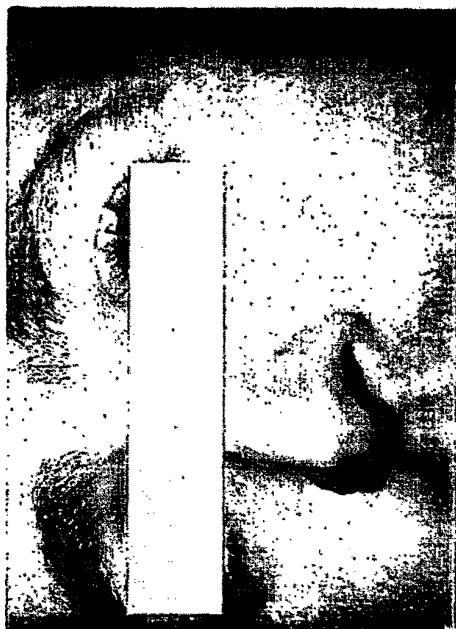


Fig. 32 b1



Fig. 32 b2



Fig. 32 a1



Fig. 32 a2

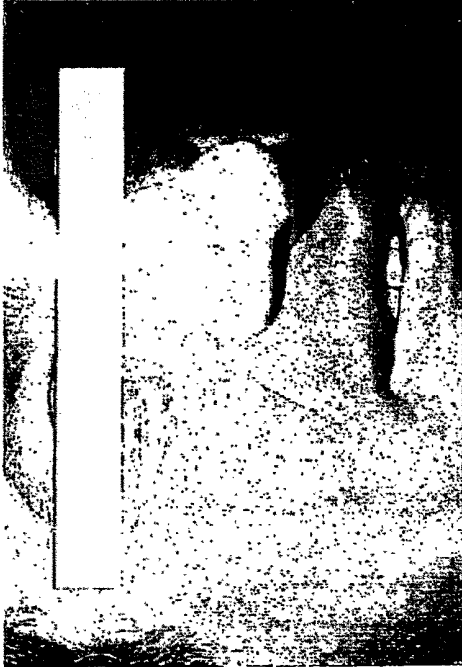


Fig. 33 b1



Fig. 33 b2



Fig. 33 a1



Fig. 33 a2

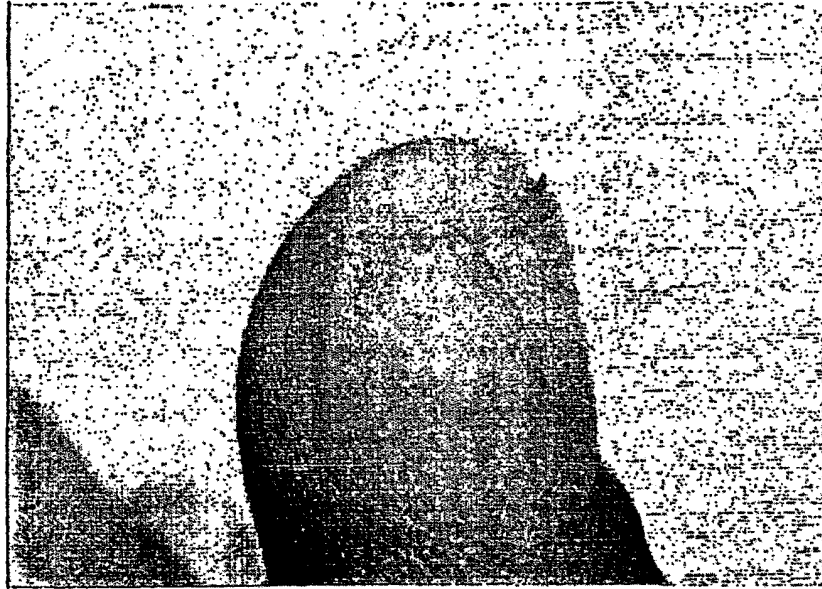


Fig. 33 c1

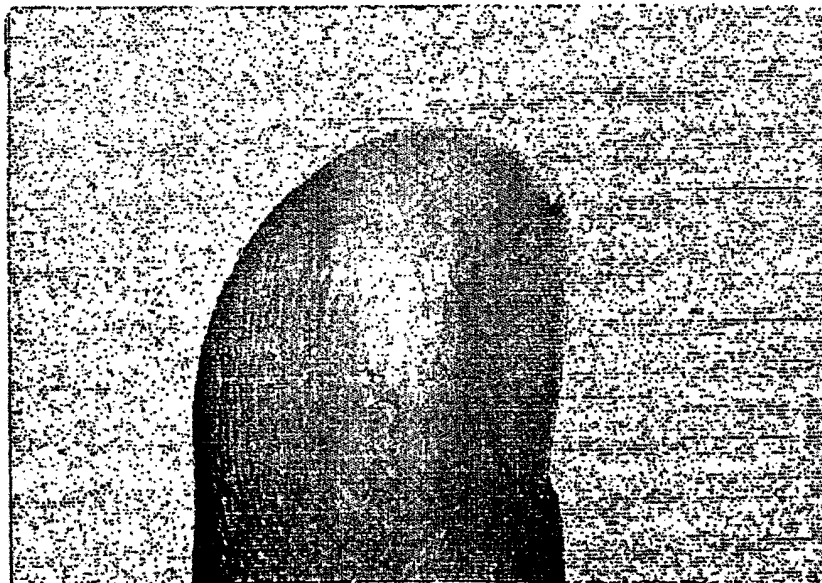


Fig. 33 c2

**Fig. 34 a**



**Fig. 34 b**



**Fig. 35 a**



**Fig. 35 b**



**Fig. 36 a1**



**Fig. 36 a2**



**Fig. 36 a3**



**Fig. 36 b**



Fig. 37 b



Fig. 37 a1



Fig. 37 a2

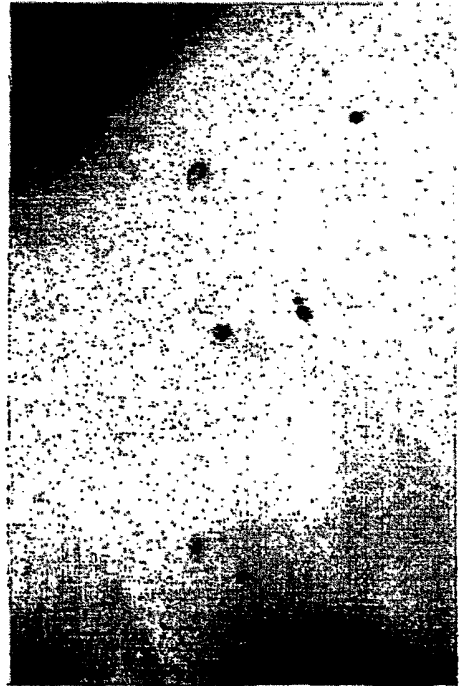




Fig. 38 b1



Fig. 38 b2

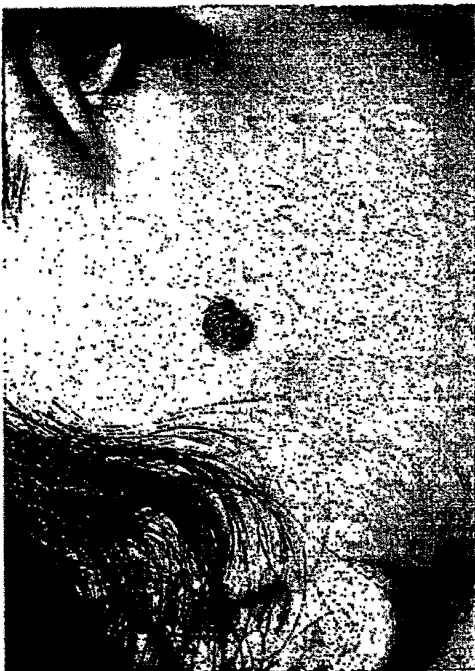


Fig. 38 a1

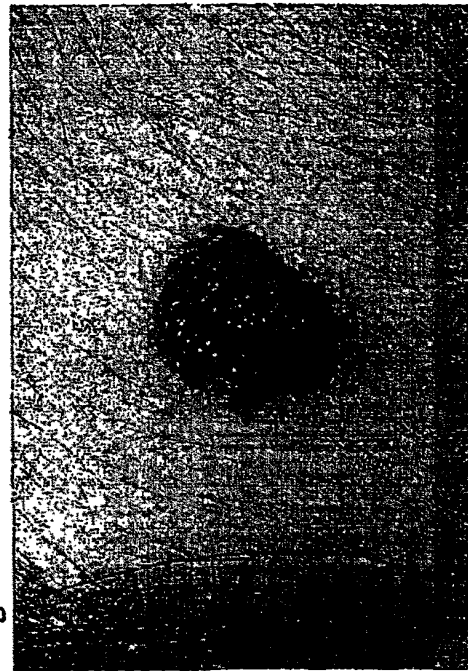


Fig. 38 a2



Fig. 38 c1



Fig. 38 c2



Fig. 40



Fig. 42



Fig. 39

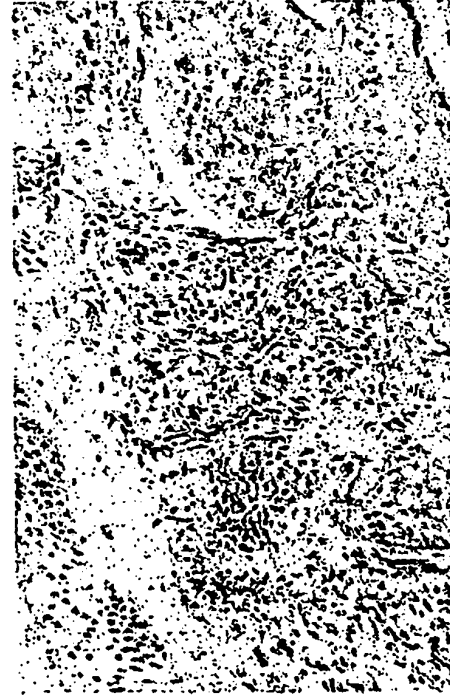


Fig. 41



Fig. 44

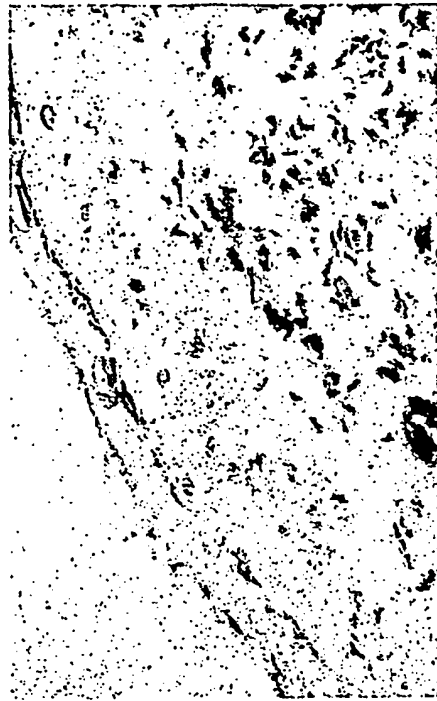


Fig. 46



Fig. 43



Fig. 45

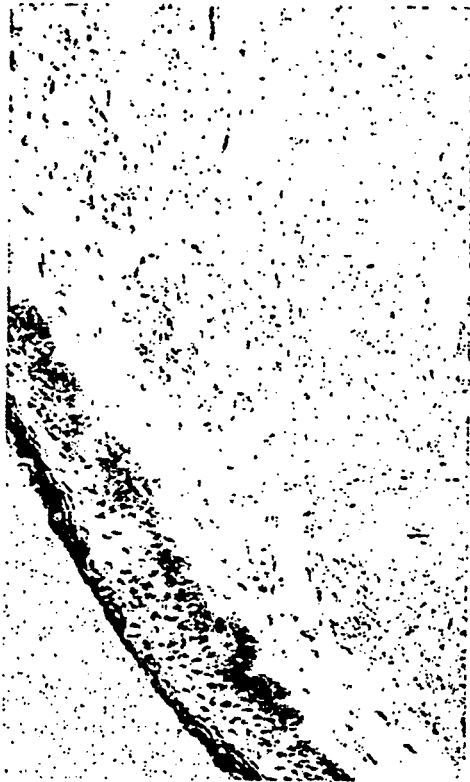


Fig. 48



Fig. 50

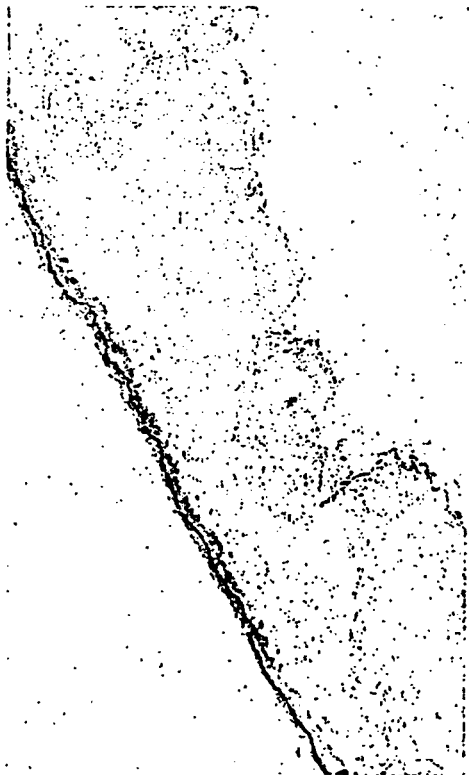
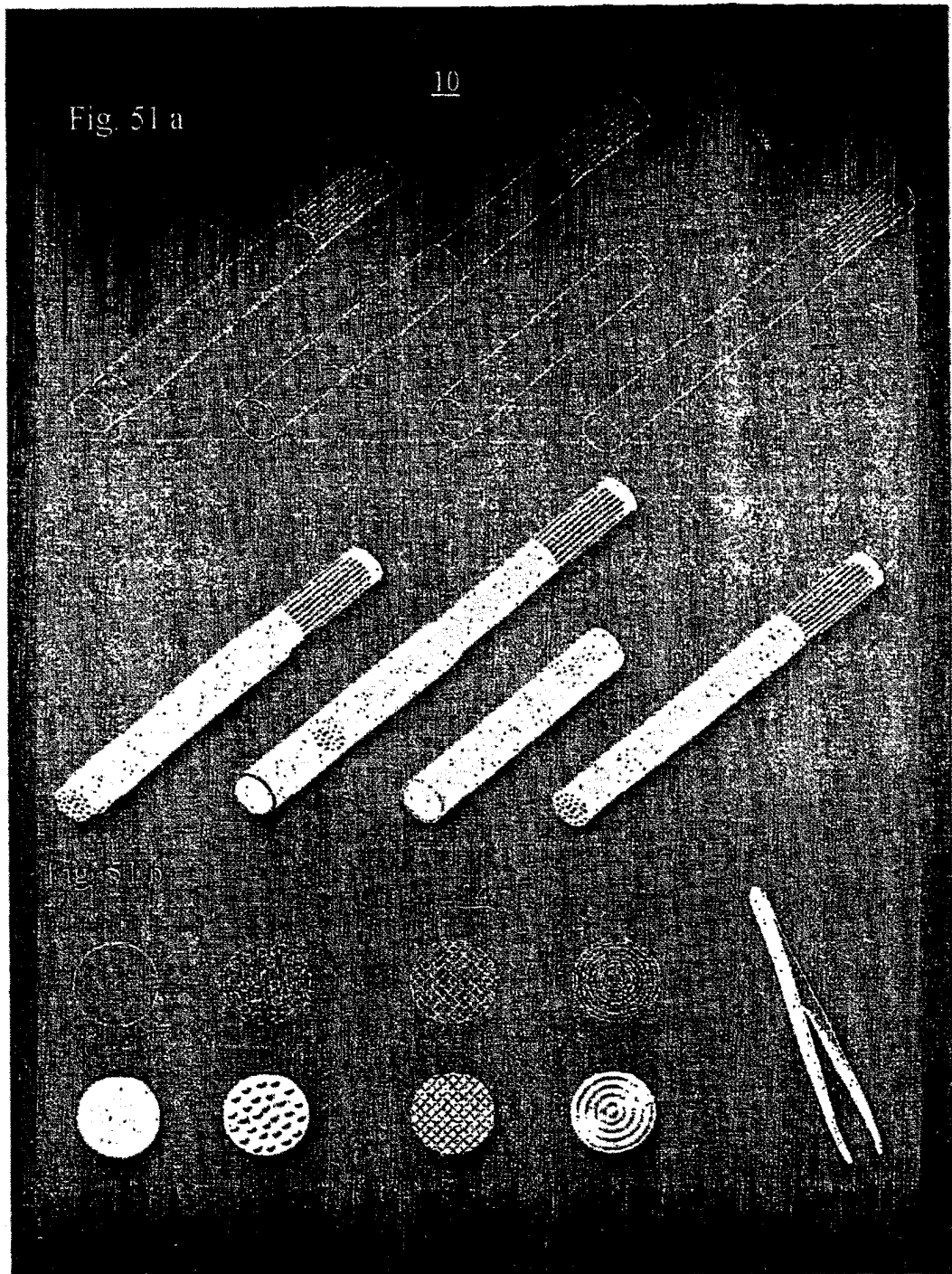


Fig. 47



Fig. 49



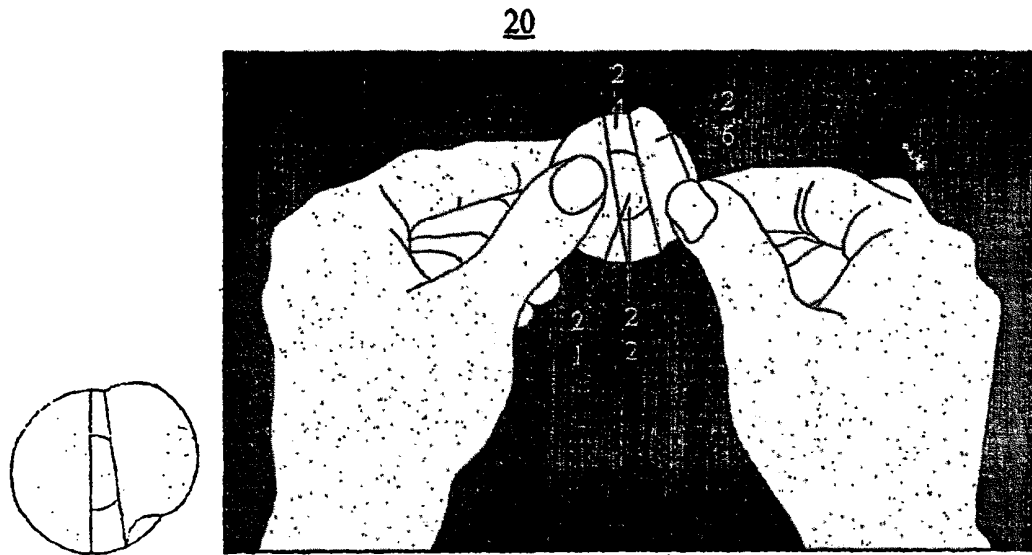


Fig. 52 a

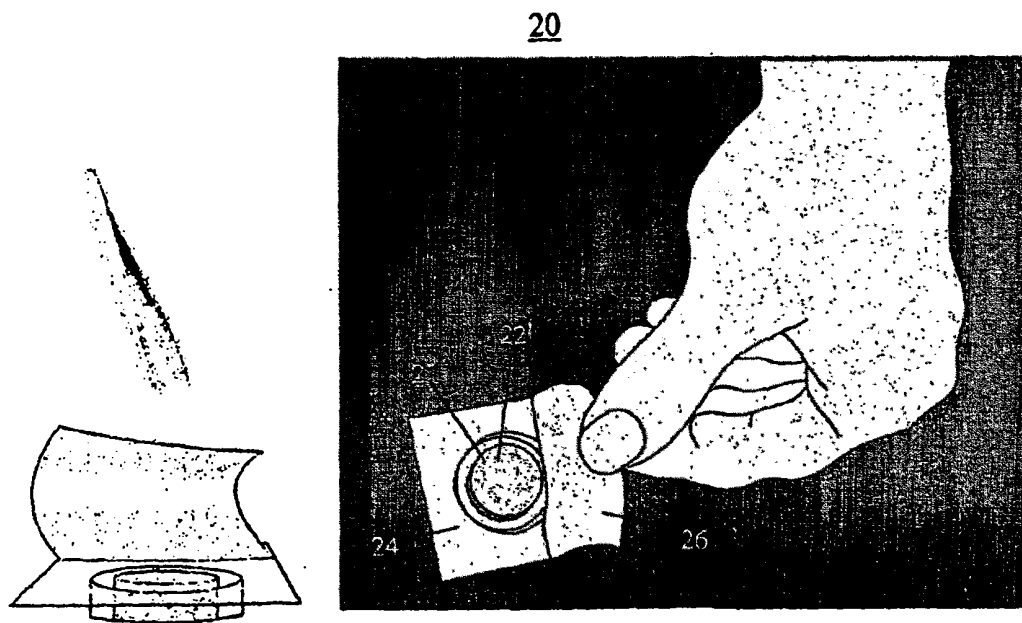


Fig. 52  
b