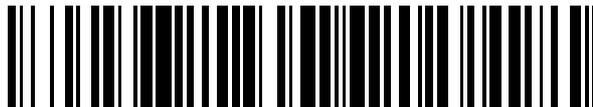


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 373 772**

51 Int. Cl.:
A61K 33/00 (2006.01)
A61K 33/30 (2006.01)
A61P 17/12 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **09151111 .3**
96 Fecha de presentación: **22.01.2009**
97 Número de publicación de la solicitud: **2082744**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **29.07.2009**

54 Título: **COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA QUE COMPRENDE ÁCIDO NÍTRICO Y UNA SAL DE CINCO Y SU DISPOSITIVO MÉDICO PARA EL TRATAMIENTO DE LESIONES CUTÁNEAS.**

30 Prioridad:
25.01.2008 EP 08100943

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
08.02.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
08.02.2012

73 Titular/es:
**AURIGA INTERNATIONAL
CHEMIN DES ROUSETTES 2
1410 WATERLOO, BE**

72 Inventor/es:
Marchal, Alfred

74 Agente: **de Elzaburu Márquez, Alberto**

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).

ES 2 373 772 T3

DESCRIPCIÓN

Composición farmacéutica que comprende ácido nítrico y una sal de cinc y su dispositivo médico para el tratamiento de lesiones cutáneas.

- 5 La presente invención se refiere a una composición farmacéutica para el tratamiento de enfermedades de la piel que comprende una cantidad terapéutica en solución acuosa de ácido nítrico de 5 a 15 mmoles/ml de composición farmacéutica.

Dicha composición es conocida por ejemplo por el documento "The revival of nitric acid for the treatment of anogenital warts, C.L. Heaton *et coll.*, *Clinical Pharmacology & Therapeutics* – Julio de 1993 – 107, 111" que divulga las ventajas de la utilización del ácido nítrico en dichas lesiones.

- 10 La composición según la invención comprende asimismo una sal de cobre con una concentración de 0,01 a 0,015 mg de iones Cu^{2+} /ml de composición farmacéutica.

Por el documento EP 026 532 se conoce una solución acuosa de ácido nítrico 6 a 10 M, que contiene un nitrito metálico o un ácido nitroso. La solución según el documento EP 026 532 permite obtener una reacción química tan eficaz como la del ácido nítrico concentrado, pero sin desarrollar el efecto cáustico potente, en particular en los tejidos de este último.

- 15 Los productos tales como los divulgados en el documento EP 026 532 se fabrican por adición de ácido orgánico oxidable al ácido nítrico. La oxidación de los ácidos orgánicos favorece la reducción del ácido nítrico favoreciendo la formación de los productos de reducción de nitrato tales como el gas nitroso y el ácido nitroso y los productos de condensación tales como los derivados de O-nitrilo y O-nitrosilo.

- 20 Desgraciadamente, el producto de la solución según lo dado a conocer en el documento EP 026 532 no es estable a lo largo del tiempo, y además, su eficacia disminuye cuando disminuye la concentración en el derivado nitroso.

- 25 Según el documento EP 630 650 que describe una mejora del producto EP 026 532 del mismo solicitante, se aprende que la eficacia del producto según el documento EP 026 532 se pierde cuando el contenido en los productos de reacción mensurables como nitrito disminuye demasiado. Se aprende además que los productos obtenidos según el documento EP 026 532 requieren no cerrar herméticamente los embalajes que contienen los productos, sino conservarlos en un recipiente con cierre flojo.

Por consiguiente, el documento EP 026 532 utiliza diversos ácidos carboxílicos orgánicos que se oxidan a velocidades diferentes para compensar una disminución del contenido en nitrito.

- 30 Según el documento EP 630 650 la reacción de los ácidos carboxílicos oxidables se efectúa muy lentamente, a la temperatura ordinaria, para que baste con sustituir los nitritos y para paliar el hecho de que la concentración en nitrito puede sufrir variaciones considerables según la temperatura y la duración del almacenaje, está previsto preparar una solución de ácido nítrico acuoso 1 a 5,5 M y de un alcohol primario.

- 35 Según el documento EP 630 650, se obtiene entonces una solución que presenta una eficacia tan buena y totalmente reproducible, sin exponerse a los inconvenientes de los productos ya conocidos, gracias a esta solución que permite todavía reducir ligeramente la concentración en ácido nítrico. Puesto que se mejora la estabilidad, se reducen los riesgos debidos a los productos que se vuelven ineficaces que presentan un peligro aumentado de efectos secundarios y pueden principalmente conducir a ulceraciones de la piel sana.

El documento EP 026 532 enseña asimismo la utilización de diversas sales metálicas tales como las de cobre, plata, cadmio, aluminio, calcio, estroncio, magnesio, hierro, antimonio, bismuto, selenio, manganeso, circonio, cobalto, oro, titanio y cinc y se prefieren los nitratos correspondientes.

- 40 Entre estos iones metálicos, se prefieren los iones de cobre, plata, cadmio y cinc sin ninguna distinción y entre estos últimos y sin asociar ningún efecto técnico beneficioso a su presencia.

- 45 Un objetivo de la invención consiste en procurar una nueva composición farmacéutica que presente una eficacia mejorada con relación a las existentes en el tratamiento de las enfermedades de la piel y de las lesiones cutáneas y que es asimismo más estable a lo largo del tiempo, sin añadir no obstante varias sustancias activas que podrían considerarse como problemáticas en la farmacología moderna.

Con esta finalidad, se prevé según la invención una composición farmacéutica tal como la mencionada al principio que comprende además una cantidad terapéutica en solución acuosa

- de ácido láctico en una cantidad que va de 1 a 50 mg/ml de composición farmacéutica,
- de ácido oxálico en una cantidad que va de 10 a 70 mg/ml de composición farmacéutica,

- de ácido acético en una cantidad que va de 1 a 50 mg/ml de composición farmacéutica, y
- una sal de cobre a una concentración de 0,01 a 0,015 mg de iones Cu^{2+} /ml de composición farmacéutica, caracterizada porque comprende además una sal de cinc a una concentración de 0,01 a 0,015 mg de iones Zn^{2+} /ml de composición farmacéutica.

5 Además de su efecto antiséptico y antibacteriano beneficioso, el cobre junto con el ácido nítrico y los nitritos desnaturaliza las proteínas de la piel, permite una momificación de las lesiones o enfermedades de la piel (necrosis de la zona que lleva la lesión).

El cinc tiene una acción en la inmunidad celular y favorece por lo tanto la lucha contra las infecciones, en particular en las células del cuerpo humano y por consiguiente igualmente en las células de la piel.

10 Añadir cinc a una composición para el tratamiento de las lesiones cutáneas y las enfermedades de la piel es particularmente útil por su eficacia en aumentar la respuesta inmunitaria celular. Además, el cinc posee igualmente una función clave en las membranas celulares y desempeña una función estructural importante, reforzando el efecto mediador de la respuesta inmunitaria celular.

15 No obstante, la composición farmacéutica según la invención permite favorecer la respuesta celular frente a una infección celular que podría acompañar a la infección cutánea, y refuerza la estructura membranosa de las células de la piel. Además, el cinc favorece la cicatrización de la piel que ha sufrido dicha lesión, lo que hace su función completamente sinérgica con la del ácido nítrico de la composición farmacéutica según la invención.

En dichas enfermedades de la piel o lesiones cutáneas, las células de la piel proliferan de manera incontrolada en determinados casos mientras que en otros, son células muertas que se acumulan en la superficie de la piel.

20 Se ha descubierto pues de manera sorprendente que junto con el ácido nítrico que destruye las células "anormales" de la lesión o la células enfermas, el cinc presentaba un efecto beneficioso sobre la lesión.

25 El resultado es particularmente sorprendente, pues el cinc es esencial en el crecimiento celular y en la multiplicación de las células. Sin embargo, era más bien inimaginable utilizarlo cuando tiene que cesar la proliferación incontrolada o cuando hay que destruir las células acumuladas en el tumor o en las queratosis puesto que sirve más bien convencionalmente a su desarrollo.

Se ha demostrado mediante pruebas que el cinc no presentaba, al contrario a lo que se hubiera podido pensar, ningún efecto antagonista al del ácido nítrico y que además, la cicatrización después de la destrucción de las células "anormales" era más rápida, más eficaz y que las nuevas células de la piel, generalmente reconocibles, presentaban un aspecto "nuevo y rojo" reducido.

30 Más específicamente, como se ha mencionado anteriormente, la concentración en iones cinc y cobre en la composición según la invención es semejante a fin de evitar competencias entre el cinc y el cobre (al lado en la tabla periódica de los elementos de Mendeleiev) en el seno del proceso de cicatrización. El cobre y el cinc son dos elementos catalizadores de la degradación del ácido nítrico en el seno de los tejidos, pero el cobre contribuye a obtener una necrosis por desnaturalización de las proteínas.

35 Como se ha mencionado anteriormente, el cobre, junto con el ácido nítrico y los nitritos desnaturaliza las proteínas de la piel, permite una momificación de las lesiones o enfermedades de la piel (necrosis de la zona que lleva la lesión). Por consiguiente es la presencia de Zn, de Cu y de NO_2 (provenientes de la reducción del HNO_3) quien interviene en la aplicación en la piel catalizando la destrucción de la lesión cutánea (por ejemplo las verrugas) mediante HNO_3 . Ésta se añade a otras propiedades del Zn y del Cu ya mencionadas.

40 El cinc, que tiene propiedades químicas parecidas a las del cobre (masas atómicas y electropositivos potenciales semejantes, etc...), tiene una función fisiológica muy parecida a la del cobre, principalmente a las interacciones con las proteínas. Es pues beneficioso que estos dos elementos en forma ionizada tengan una concentración relativa en la composición según la invención próxima una de la otra pues aseguran un equilibrio. Si la concentración en cinc fuera superior a la del cobre, el cinc podría tomar la función del cobre en la necrosis de los tejidos y el cobre quedaría en superficie lo que produciría innegablemente una hiperpigmentación de las células de la epidermis después de la curación. En efecto, el cobre, aunque tiene una acción antiséptica y antibacteriana es asimismo un catalizador de la fabricación de melanina, lo que provoca la aparición de manchas marrones.

45 Además, la composición según la invención se obtiene a partir de cinc metálico (y presentando por consiguiente un estado de oxidación cero) particularmente apropiado por su efecto de potente reductor que permite mantener la concentración en nitrito estable a lo largo del tiempo en la composición según la invención. Por consiguiente, la composición según la invención ha permitido obtener una gran estabilidad de la composición, un efecto cicatrizante y antiséptico óptimo que tiene un efecto de la necrosis óptimo y efectos secundarios muy reducidos.

La composición farmacéutica según la invención comprende nitratos que están implicados en la cascada de productos de reducción de nitritos que resulta de la interacción del ácido nítrico concentrado como oxidante con ácidos orgánicos como reductores.

5 Con el ácido nítrico, los ácidos orgánicos forman pues productos de reducción que permiten contribuir a la presencia de la concentración mínima en nitrito en la composición y que permiten por consiguiente, incluso en caso de inestabilidad, producir la concentración terapéutica. En efecto, los nitritos que constituyen los productos de la reducción de los nitratos están implicados en dos mecanismos de destrucciones que son la digestión o la erosión del tejido por hidrólisis ácida de los enlaces peptídicos y la desvitalización de los tejidos por una reacción covalente con las proteínas del tejido dejando la arquitectura de la lesión muy conservada.

10 Dicha mezcla de ácidos orgánicos se añade a la composición de los compuestos que son oxidables a diferentes velocidades. El ácido acético se oxida relativamente mientras que el ácido oxálico lo hace muy lentamente. Esta mezcla permite mantener un medio estable en los compuestos nitrosos, conjuntamente con el cinc reductor, que desempeña una función en la desvitalización rápida de las lesiones tratadas por vía tópica (C.L. Heaton *et coll.*) puesto que la concentración en nitrito se correlaciona con el amarilleamiento de los tejidos que es un indicador de eficacia.

15 Además, la presencia de cinc en la composición farmacéutica reduce la precipitación de los ácidos orgánicos cuando están presentes, lo que hace que la presencia de cinc sea todavía más beneficiosa.

En una forma de realización preferente, la sal de cobre es un nitrato de cobre y preferentemente un nitrato de cobre (II) trihidratado.

20 En una variante según la invención, la composición según la invención comprende además nitrato de cinc a fin de aumentar todavía el índice en nitrito de la composición y por lo tanto su eficacia para curar las lesiones cutáneas.

Otras formas de realización de la composición farmacéutica según la invención se mencionan en las reivindicaciones anexas.

25 La invención se refiere asimismo a un procedimiento de preparación de una composición farmacéutica para el tratamiento de enfermedades de la piel que comprende una cantidad terapéutica en solución acuosa de ácido nítrico de 5 a 15 mmoles/ml de composición farmacéutica que comprende:

- la adición de una cantidad de cinc metálico a una concentración de 0,01 a 0,015 mg iones Zn^{2+} /ml a una cantidad predeterminada de ácido nítrico concentrado,

- la agitación de dicha cantidad predeterminada de ácido nítrico que contiene el cinc hasta la disolución del mismo,

30 - el desprendimiento de hidrógeno gaseoso con reducción de ácido nítrico en ácido nitroso y formación de una primera solución,

- la adición de una cantidad de cobre, en particular en forma de nitrato de cobre a una concentración de 0,01 a 0,015 mg de iones Cu^{2+} /ml,

- la adición de al menos otro ácido carboxílico, seleccionado preferentemente entre el ácido acético, el ácido oxálico y el ácido láctico y una reducción de al menos dicho ácido carboxílico con formación de nitritos, y

35 - la dilución con agua,

en la que, dicha adición de una cantidad de cobre se realiza

a) en dicha primera solución, o

b) en otra cantidad predeterminada de ácido nítrico concentrado, con formación de una segunda solución seguida de una mezcla de la primera solución con la segunda solución, antes de dicha dilución con agua.

40 Como ya se ha mencionado aquí anteriormente, por el hecho de que la composición según la invención se obtiene a partir de cinc metálico (y presentando por consiguiente un estado de oxidación cero) particularmente apropiado para su efecto de potente reductor, la concentración en nitrito se mantiene de manera estable a lo largo del tiempo de almacenamiento de la composición según la invención y esto sin añadir producto farmacéutico o sustancias activas que necesitan procedimientos de validaciones prolongadas, costosas y laboriosas.

45 El procedimiento según la invención prevé únicamente la adición de cinc que permite además alcanzar una sinergia con el cobre en la desnaturalización de las proteínas y la necrosis de tejidos enfermos así como mejorar los efectos de la cicatrización.

En una forma de realización útil, dicha adición de cobre se realiza en dicha primera solución.

En una variante preferente, dicha adición de cobre se realiza en otra cantidad predeterminada de ácido nítrico concentrado con formación de una segunda solución y es seguida por una mezcla de la primera solución con la segunda solución antes de la dilución con agua.

5 Por consiguiente las condiciones reductoras que contribuyen a la concentración estable en nitrito se mantienen a lo largo del tiempo mediante la oxidación diferencial y progresiva de uno o de varios ácidos carboxílicos añadidos según la invención.

En las reivindicaciones adjuntas se mencionan otras formas de realización del procedimiento según la invención.

La invención asimismo tiene por objeto un dispositivo medico que comprende por lo menos un aplicador y una ampolla que comprende la composición farmacéutica según la invención.

10 El ácido nítrico contenido en la composición farmacéutica tiene un efecto destructor sobre las células lo que es beneficioso en la células enfermas pero que seria perjudicial si se aplicara a las células sanas que rodean la lesión o a las células enfermas. Incluso, la presencia de iones de cobre podría provocar en las células sanas una hiperpigmentación no deseable si la aplicación del producto no se ha sondeado.

15 Por consiguiente es especialmente beneficioso comercializar un conjunto que comprende dicho aplicador y una ampolla, con preferencia en vidrio y sellada, que contenga dicha composición a fin de permitir una aplicación precisa de la composición. Además, no es apropiado exponer la composición según la invención al aire libre oxidante.

Siendo el ácido nítrico un ácido corrosivo, es beneficioso que esté contenido en vidrio. Además, dicha ampolla se sella fácilmente a la llama, aislándola así de la atmósfera oxidante que podría tener un efecto nefasto en la susodicha cascada del producto de reducción del nitrato.

20 En el caso presente, la composición según la invención está completamente aislada del medio y la ampolla del dispositivo según la invención no permite el paso del producto gaseoso manteniendo así las condiciones reductoras.

25 En una forma de realización útil, dicho aplicador es una pipeta de vidrio dispuesta para extraer dicha composición farmacéutica de la ampolla para su aplicación en una lesión cutánea. Este aplicador es útil en el caso de lesiones de gran tamaño o cuando la ampolla es un recipiente que contiene una cantidad de composición farmacéutica conveniente para varias aplicaciones, la pipeta de vidrio se puede esterilizar fácilmente en autoclave y puede ser utilizada para varias tomas.

30 En una variante, dicho aplicador comprende un depósito constituido por dicha ampolla y un extremo de la aplicación formada por un capilar que tiene un extremo seleccionado entre un extremo biselado, una parte truncada, un pincel, una punta de pincel, un tampón aplicador, una aguja hueca y análogos. En función de la aplicación deseada (lesión de pequeño tamaño o de tamaño mayor), el médico podrá elegir entre varias puntas de aplicación o recetar la punta adecuada a su paciente que presenta una lesión concreta.

En una forma de realización alternativa, dicho aplicador comprende un depósito dispuesto para recibir el contenido de dicha ampolla y un extremo de aplicación formado por un extremo de capilar que tiene un extremo seleccionado entre un extremo biselado, una parte truncada, un pincel, una punta de pincel, una aguja hueca y análogos.

35 En esta forma de realización, la utilización del dispositivo medico está particularmente simplificada y es segura. en efecto, la ampolla está fijada a dicho aplicador a la manera de un cartucho en un bolígrafo, lo que hace al conjunto seguro. Los riesgos de vertido, desbordamiento y fugas se reducen lo que implica riesgos de rotura reducidos por las manos del medico.

40 Por ejemplo, en el caso de un aplicador de punta, puede preverse que una simple presión sobre el tampón aplicador lleva la cantidad adecuada de composición según la invención en el capilar y permite la aplicación de la solución en la zona a tratar. El tampón al final del capilar impide entonces que se desborde la solución fuera de la zona a tratar y evita cualquier riesgo de herir al paciente tratado, en particular si éste se mueve durante la aplicación de la solución. Por ejemplo, en el caso de niños, es frecuente que estos últimos tengan miedo y se muevan de manera brusca, lo que permite tener como resultado que sean heridos por la punta de vidrio del capilar. Si esto es proporcionado por un
45 tampón aplicador embebido en la solución según la invención, el riesgo de herida se reduce mucho.

Otras formas de realización del dispositivo según la invención se mencionan en las reivindicaciones adjuntas.

50 La invención se refiere asimismo a una utilización de la composición farmacéutica para la fabricación de un medicamento destinado al tratamiento de enfermedades de la piel o de lesiones cutáneas tales como dermatosis, queratosis, verrugas, condilomas, eccema, hiperqueratosis, acné, psoriasis, lesiones provenientes de infecciones fúngicas, bacterianas o víricas y análogos.

Otras características, detalles y ventajas de la invención surgirán de la descripción dada a continuación de un ejemplo

de realización no restrictivo.

Ejemplo 1 – Fabricación de la composición según la invención

Se colocan 2,75 g de ácido oxálico dihidratado (2,75% m/V-Prolabo, PA), 5 mg de nitrato de cobre (II) trihidratado (Merck, PA-0,0050% m/V) en un matraz esférico de cierre hermético.

5 Se añaden a continuación 35,98 g de ácido, ya sea 25,7 ml de ácido nítrico al 65% (densidad 1,4), 1,72 ml de ácido acético glacial (Fisher Scientific, PA) y ácido láctico DL a razón de 167 µl (ALFA AESAR, ACS, 85 a 90%).

Se disuelve a continuación en otro matraz esférico 1,36 mg de Zn metálico (Merck muy puro) en 20 ml de ácido nítrico al 65% (densidad 1,4) y se mantiene en agitación hasta la disolución completa del cinc.

10 El contenido del primer matraz esférico se ha añadido al del segundo y el volumen se ha llevado a 100 ml con agua y el matraz esférico se ha obturado herméticamente y se ha mezclado durante 15 minutos. La solución se ha enfriado a continuación hasta la temperatura ambiente.

Se han llenado a continuación ampollas autorrompibles de 200 µl y se han sellado a la llama.

Las ampollas se utilizan de la manera siguiente.

La punta debe romperse y la ampolla puede entonces fijarse al aplicador.

15 La lesión cutánea se limpiará adecuadamente con un desinfectante convencional y la composición farmacéutica según la invención se aplicará directamente con el aplicador en la lesión.

La extremidad biselada permite aplicar pequeñas cantidades mientras que la extremidad truncada o el pincel permite tratar las lesiones mayores. Para tratar superficies de 2 a 3 cm², es preferible utilizar la pipeta de vidrio.

20 A continuación se hará penetrar la solución mediante una ligera presión del aplicador en la lesión lo que permite hacer penetrar la composición según la invención únicamente en la epidermis y la dermis y polimeriza en las células basales de la piel, haciendo la penetración de la composición más adelante imposible. Por consiguiente, la aplicación repetida en el mismo lugar no se consigue, como en la investigación de las capas superiores de la piel, sin dañar las células basales del tejido.

25 **Ejemplo 2 – Evaluación de la eficacia y tolerancia de la composición según la invención como tratamiento anti- verrugas**

Se seleccionan 23 pacientes de 18 a 63 años de edad con una media de edad de 35,9 años para un estudio monocéntrico. Cada uno de los pacientes presentaba una a varias verrugas. Este estudio ha durado 35 días. La composición según la invención (que contiene 6,6 mmoles/ml de HNO₃, 42 mg/ml de ácido acético, 35,7 mg/ml de ácido oxálico o sea 0,397 mmoles/ml, 4,5 mg/ml de ácido láctico, iones Cu²⁺ y 0,0134 mg/ml de iones Zn²⁺) se ha aplicado después de lavado con alcohol y escarificación por el médico en la o las verrugas a razón de 1 a 3 aplicaciones a intervalos de una semana. El número de aplicaciones de la composición según la invención se ha dejado a criterio del médico encargado del presente estudio clínico.

Evaluación de la eficacia

35 La eficacia de la composición según la invención se ha evaluado según una estimación clínica de los pacientes al final del estudio (después de 35 días). El médico encargado del presente estudio ha examinado a simple vista la regresión de la verruga o verrugas en una escala de 0 a 2 (representando 0 el caso en el que no se ha observado ningún efecto de la composición según la invención, 1 en el que la verruga desaparecía parcialmente y 2 cuando la desaparición de la verruga era total.

Los resultados se ilustran en la tabla 1

40 Tabla1

Número de pacientes	Curación total	Curación parcial	Ningún efecto
23	12	8	3

Como se puede constatar, sólo 3 pacientes no han respondido completamente al tratamiento después de 3 aplicaciones. Se ha podido observar una curación total en el 52% de los casos (12 pacientes) y que 8 pacientes (34%)

han respondido al tratamiento parcialmente. Según los médicos encargados del estudio, si el tratamiento para la composición según la invención hubiera comportado aplicaciones adicionales, el número de curaciones totales habría aumentado aún más.

5 En el caso de pacientes que han mostrado una curación total, se ha medido asimismo después de cuanta aplicación se ha observado la curación total.

Los resultados se ilustran en la tabla 2.

Tabla 2

Número de pacientes	1 aplicación	2 aplicaciones espaciadas una semana	3 aplicaciones espaciadas una semana
12	2	6	4

10 Como se puede constatar, en el 50% de los casos, 2 aplicaciones espaciadas una semana son suficientes para obtener una curación total de las verrugas.

Se ha estudiado incluso, la influencia de la localización de las verrugas con relación al resultado de la curación y el número de aplicaciones necesarias para esta curación. Ninguna influencia de la localización de las verrugas, ni de la eficacia de la solución según la invención, ni del número de aplicaciones necesarias para la curación total de las verrugas.

15 Evaluación de la tolerancia

En conjunto, la composición según la invención se ha tolerado muy bien. Determinados pacientes se han resentido ya sea de hormigueos, ya sea de ardor, pero los médicos encargados del presente estudio han llegado a la conclusión de una tolerancia muy buena de la composición según la invención por los pacientes.

20 En otro ejemplo, está previsto asimismo según la invención que la composición comprenda asimismo plata en forma ionizada para un efecto antiséptico mayor. En este caso la plata contribuye al buen desarrollo de la cicatrización preservando al tejido en curso de cicatrización de toda infección.

De igual manera, los ácidos carboxílicos orgánicos oxidantes preferenciales utilizados en la composición según la invención son el ácido acético, el ácido láctico, el ácido oxálico, pero hay que decir que otros tales como el ácido glicólico, el ácido pirúvico, el ácido glicoxílico o incluso el ácido málico y análogos pueden asimismo utilizarse.

25

REIVINDICACIONES

1. Composición farmacéutica para el tratamiento de enfermedades de la piel que comprende una cantidad terapéutica en solución acuosa
- de ácido nítrico de 5 a 15 mmoles/ml de composición farmacéutica,
- 5 - de ácido láctico en una cantidad que va de 1 a 50 mg/ml de composición farmacéutica,
- de ácido oxálico en una cantidad que va de 10 a 70 mg/ml de composición farmacéutica,
 - de ácido acético en una cantidad que va de 1 a 50 mg/ml de composición farmacéutica, y
- 10 - una sal de cobre a una concentración de 0,01 a 0,015 mg de iones Cu^{2+} /ml de composición farmacéutica, caracterizada porque comprende además una sal de cinc a una concentración de 0,01 a 0,015 mg de iones Zn^{2+} /ml de composición farmacéutica.
2. Composición farmacéutica según la reivindicación 1, en la que dicha sal de cobre es un nitrato de cobre y preferentemente un nitrato de cobre (II) trihidratado.
3. Composición farmacéutica según la reivindicación 1 o la reivindicación 2, que comprende además nitrato de cinc.
- 15 4. Procedimiento de preparación de una composición farmacéutica para el tratamiento de enfermedades para el tratamiento de enfermedades de la piel que comprende una cantidad terapéutica en solución acuosa de ácido nítrico de 5 a 15 mmoles/ml de composición farmacéutica que comprende:
- la adición de una cantidad de cinc metálico a una concentración de 0,01 a 0,015 mg iones Zn^{2+} /ml a una cantidad predeterminada de ácido nítrico concentrado,
- 20 - la agitación de dicha cantidad predeterminada de ácido nítrico que contiene el cinc hasta la disolución del mismo,
- el desprendimiento de hidrógeno gaseoso con reducción de ácido nítrico en ácido nitroso y formación de una primera solución,
 - la adición de una cantidad de cobre, en particular en forma de nitrato de cobre a una concentración de 0,01 a 0,015 mg de iones Cu^{2+} /ml,
- 25 - la adición de al menos otro ácido carboxílico, seleccionado preferentemente entre el ácido acético, el ácido oxálico y el ácido láctico y una reducción de al menos dicho ácido carboxílico con formación es nitritos, y
- la dilución con agua, en la que, dicha adición de una cantidad de cobre se realiza
- a) en dicha primera solución, o
 - b) en otra cantidad predeterminada de ácido nítrico concentrado, con formación de una segunda solución seguida de
- 30 una mezcla de la primera solución con la segunda solución, antes de dicha dilución con agua.
5. Dispositivo médico que comprende un aplicador y una ampolla que comprende una composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3.
6. Dispositivo médico según la reivindicación 5, en el que dicho aplicador es una pipeta de vidrio dispuesta para extraer dicha composición farmacéutica de la ampolla para su aplicación en una lesión cutánea.
- 35 7. Dispositivo médico según la reivindicación 5, en el que dicho aplicador comprende un depósito constituido por dicha ampolla y un extremo de la aplicación formado por un capilar que tiene un extremo seleccionado entre un extremo biselado, una parte truncada, un pincel, una punta de pincel, un tampón aplicador o una aguja hueca.
8. Dispositivo médico según la reivindicación 5, en el que dicho aplicador comprende un depósito dispuesto para recibir el contenido de dicha ampolla y un extremo de la aplicación formada por un capilar que tiene un extremo seleccionado entre un extremo biselado, una parte truncada, un pincel, una punta de pince o una aguja hueca.
- 40 9. Composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 destinada a su utilización para el tratamiento de enfermedades de la piel o de lesiones cutáneas tales como dermatosis, queratosis, verrugas, condilomas, eccema, hiperqueratosis, acné, psoriasis, lesiones provenientes de infecciones fúngicas, bacterianas o víricas.