(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 372 416**

(51) Int. Cl.:
A61Q 19/06 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(96) Número de solicitud europea: **05751896 .1**
(96) Fecha de presentación: **19.05.2005**
(97) Número de publicación de la solicitud: **1748780**
(97) Fecha de publicación de la solicitud: **07.02.2007**

(54) Título: **MÉTODOS Y COMPOSICIONES RELACIONADAS PARA LA REDUCCIÓN DE GRASA.**

(30) Prioridad:
19.05.2004 US 572879 P

(45) Fecha de publicación de la mención BOPI:
19.01.2012

(45) Fecha de la publicación del folleto de la patente:
19.01.2012

(73) Titular/es:
LOS ANGELES BIOMEDICAL RESEARCH INSTITUTE AT HARBOR-UCLA MEDICAL CENTER
1124 WEST CARSON STREET
TORRANCE, CA 90250-2064, US y
THE REGENTS OF THE UNIVERSITY OF CALIFORNIA

(72) Inventor/es:
KOLODNEY, Michael, S. y
ROTUNDA, Adam, M.

(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 2 372 416 T3

DESCRIPCIÓN

Métodos y composiciones relacionadas para la reducción de grasa

Campo de la invención

La presente invención se refiere a composiciones y métodos útiles para la eliminación no quirúrgica de la acumulación de grasa localizada. Específicamente, la presente invención se refiere a composiciones detergentes farmacológicamente activas que son adecuadas para la inyección directamente en un sitio de tratamiento de un paciente que necesite la eliminación de grasa, sin necesidad de intervención quirúrgica.

Antecedentes de la invención

Los números que aparecen entre paréntesis al final de una frase se refieren a las referencias específicas citadas en la conclusión de esta memoria descriptiva justo antes de las reivindicaciones.

Las formulaciones que contienen fosfatidilcolina y sales biliares (formulaciones de sales biliares y fosfatidilcolina, PBF, *por sus siglas en inglés Phosphatidylcholine Bile salt Formulations*) se están usando cada vez más para tratar la acumulación de grasa localizada (1-8). Varios estudios clínicos abiertos han descrito resultados prometedores usando inyecciones de PBF para el tratamiento de la acumulación de grasa localizada, incluyendo la hernia grasa en el párpado inferior y la lipodistrofia del “cuello de bisonte” (1-3).

La fosfatidilcolina es un fosfolípido natural que es un componente esencial de las membranas celulares y es importante para la composición y reparación de la membrana celular normal. La fosfatidilcolina también es la forma principal de liberación del nutriente esencial colina. La propia colina es un precursor en la síntesis del neurotransmisor acetilcolina, el donador de metilo betaína y de fosfolípidos, incluyendo la fosfatidilcolina y esfingomielina entre otros. La fosfatidilcolina también está implicada en la exportación hepática de lipoproteínas de muy baja densidad.

Las sales biliares se han usado para mejorar la solubilidad acuosa de la fosfatidilcolina y más recientemente, de medicamentos como la anfotericina B, Taxol® y diazepam (9-14). La fosfatidilcolina altamente purificada se puede combinar con la sal biliar secundaria desoxicolato sódico, un antimicrobiano, alcohol bencílico y agua, para formar una preparación de micelas mixtas estable que se puede esterilizar rápidamente y usar para la administración intravenosa (13). Las preparaciones farmacéuticas de esta mezcla, conocidas como Essentiale® y Lipostabil®, son comercializadas en otros países para el tratamiento de enfermedades hepáticas y de la hiperlipidemia, respectivamente (12, 15).

Rittes describió por primera vez que inyecciones de una PBF en la grasa subcutánea reducían la hernia grasa infraorbitaria (1). Desde entonces, los médicos han usado preparaciones farmacéuticas o similares, PBF compuestas, para tratar la hernia grasa en el párpado inferior, así como los depósitos de grasa en los muslos, abdomen, región dorsal, barbilla y brazos (2, 3, 5). Estas PBF a menudo carecen de dl-alfa-tocoferol (vitamina E), vitaminas B y monofosfato de adenosina que se encuentran de forma variable en Essentiale® y Lipostabil® (2, 16).

Las formulaciones de fosfatidilcolina están asociadas con sensaciones de ardor localizado, eritema, urticaria transitoria y grados variables de pruritos, todos los cuales normalmente se resuelven en unos pocos días. También se han visto secuelas más graves de ulceración y dolor. Se ha descrito una reacción granulomatosa infecciosa en el muslo de un paciente en el sitio de inyecciones múltiples de fosfatidilcolina (7). Las dosificaciones crecientes de fosfatidilcolina inyectada van en paralelo con efectos secundarios vistos con dosis grandes de las formulaciones orales e intravenosas de Lipostabil®, e incluyen náuseas, diarrea, dolor abdominal y síncope.

El mecanismo por el cual la formulación que contiene fosfatidilcolina produce la reducción de los depósitos de grasa subcutánea es desconocido, pero se han propuesto varios mecanismos (4). El primero es que la fosfatidilcolina podría reducir el tamaño de lipocitos por estimulación de la actividad de lipasa. Alternativamente, se ha postulado que las PBF funcionan como un detergente que emulsiona membranas celulares de lipocitos. Se han usado detergentes en medicina durante décadas, específicamente, como agentes esclerosantes usados habitualmente en la escleroterapia (*American College of Phlebology*, 2003). Los detergentes tienen propiedades químicas polares y no polares únicas que facilitan la emulsión de sustancias insolubles reduciendo la tensión superficial en su interfase (17). De hecho, los detergentes de laboratorio tales como Triton® X-100 y Empigen® BB se usan habitualmente para alterar la bicapa lipídica de membranas celulares (10, 18-21). Dos componentes principales de las PBF, la fosfatidilcolina y el desoxicolato sódico, tienen estas propiedades químicas únicas y por lo tanto se han usado independientemente como detergentes o agentes emulsionantes (9, 18, 20-25).

Los procedimientos quirúrgicos y no quirúrgicos para mejorar el aspecto han aumentado en prevalencia a medida que la población envejece y aumenta de peso. La liposucción es uno de los procedimientos quirúrgicos cosméticos más populares e implica la eliminación quirúrgica de depósitos de grasa usando succión y opcionalmente asistida por disoluciones para ayudar a la eliminación de grasa. La liposucción también conocida como lipoplastia o lipectomía de succión, es un procedimiento quirúrgico que elimina la grasa mediante una incisión en la piel a través de la cual se inserta una cánula. La cánula se conecta a una fuente de succión y la grasa no deseada se aspira a

través de la cánula y se desecha. La liposucción se lleva a cabo con anestesia general o local, dependiendo de la cantidad y localización de la grasa a eliminar.

Las formas de liposucción usadas más habitualmente usan además metodologías de inyección de fluidos, en las que una disolución de medicamento que contiene una mezcla de sales, un anestésico y un vasoconstrictor se infunde en el sitio de tratamiento antes de la aspiración del tejido graso. La disolución de medicamento ayuda a eliminar la grasa más fácilmente, reduce la pérdida de sangre y proporciona anestesia tanto durante como después de la cirugía.

En un ejemplo de disoluciones adyuvantes para liposucción, una patente de Estados Unidos presentada el 22 de abril de 1997 y expedida como patente de EE.UU. nº 5.891.083 el 6 de abril de 1999 por Capella, Capella enseña la liposucción y una disolución de vehículo que contiene un compuesto para un procedimiento quirúrgico mejorado para eliminar la grasa subcutánea. En una realización, la patente de Capella describe que el compuesto es una enzima, en particular lipasa o colipasa. La enzima se añade a un vehículo tal como una disolución salina para proporcionar una disolución de lipolisis. En otra realización de la invención, Capella enseña que los agentes emulsionantes tales como sales biliares también pueden ser beneficiosos en combinación o como el compuesto activo principal añadido a la disolución. En todas las realizaciones de la invención de Capella, la disolución de lipolisis se administra durante un periodo de tiempo antes de la liposucción, para permitir que la disolución se infiltre en el tejido graso.

En ningún sitio del documento de Capella se usa una disolución de lipolisis sola descrita como un medio no quirúrgico para eliminar la grasa del cuerpo. En todos los ejemplos y realizaciones específicas descritas en el documento de Capella, se usa la liposucción como un procedimiento quirúrgico para eliminar la grasa y se proporcionan lipasa y sales biliares como adyuvantes para la liposucción.

Sin embargo, la liposucción y otros métodos quirúrgicos para la eliminación de grasa están asociados con efectos adversos significativos, incluyendo cardenales, hinchamiento, entumecimiento, irritación y sensación de ardor, riesgo de infección y cambios en la pigmentación, temporales; la formación de coágulos de grasa o coágulos de sangre que pueden migrar a los pulmones y pueden causar la muerte, pérdida excesiva de fluidos que puede conducir a choque o acumulación de fluidos que hay que drenar, quemaduras por fricción u otros daños en la piel o nervios, o lesión por perforación de órganos vitales. Además, la liposucción requiere un tiempo de recuperación de una a dos semanas, en las que el paciente no puede trabajar o realizar algunas actividades diarias. Además, debido a que los procedimientos quirúrgicos como la liposucción requieren anestesia local y de forma ocasional anestesia general, hay riesgos significativos relacionados con la anestesia asociados con la eliminación quirúrgica de grasa.

Además, Ablon y Rotunda (2004) *Dermatol. Surg.* 30, 422-427 describen un ensayo clínico y la revisión del tratamiento de las almohadillas de grasa en el párpado inferior usando fosfatidilcolina.

Por lo tanto, sería conveniente tener un método para eliminar las acumulaciones de grasa localizada que no requiera cirugía o tiempo de recuperación prolongado, y que tenga menos efectos secundarios adversos que los métodos actualmente disponibles.

RESUMEN DE LA INVENCIÓN

La presente invención proporciona métodos y kits para reducir los depósitos de grasa subcutánea. En un primer aspecto de la invención, se proporciona una composición que comprende desoxicolato sódico y fosfatidilcolina en combinación con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables, caracterizada porque la concentración de desoxicolato sódico es mayor que la concentración de fosfatidilcolina.

La invención también contempla kits que tienen un primer envase que comprende un detergente farmacológicamente activo y menos de 5% en p/v de fosfatidilcolina, así como instrucciones escritas para reducir los depósitos de grasa subcutánea en un mamífero sin usar cirugía. Preferiblemente, los kits de la presente memoria se pueden usar para reducir depósitos de grasa en una variedad de mamíferos tales como, por ejemplo, un ser humano, un caballo, un perro o un gato. En algunas realizaciones, el mamífero es un ser humano.

En algunas realizaciones preferidas, el primer envase tiene un volumen total menor de 500 ml y/o se proporciona como una formulación inyectable. En otras realizaciones preferidas, el primer envase puede contener un % en p/v de detergente mayor que el % en p/v de fosfatidilcolina, o puede no contener fosfatidilcolina. En una realización preferida, la presente invención proporciona el detergente en una concentración superior a su concentración micelar crítica (CMC). Los kits pueden comprender una variedad de detergentes farmacológicamente activos tales como, por ejemplo, un detergente lipófilo, un detergente hidrófilo, un detergente no iónico, un glicérido, una sal biliar y un detergente de ion híbrido. Un primer envase del kit de la presente memoria, en algunas realizaciones, puede incluir menos de 3 g de detergente. En otras realizaciones, un primer envase del kit de la presente memoria, puede incluir más de 0,0002 g de detergente. En cualquiera de las realizaciones de la presente memoria, el primer envase puede incluir además un segundo detergente.

Preferiblemente, el primer envase puede comprender además un segundo agente terapéutico tal como, por ejemplo, un agente antimicrobiano, un vasoconstrictor, un agente antitrombótico, un agente de anticoagulación, un

antiespumante, un agente antiinflamatorio, un analgésico, un agente de dispersión, un agente de antidispersión, un potenciador de la penetración, un esteroide, un tranquilizante, un relajante muscular y un agente antidiarreico. En algunas realizaciones, el segundo agente terapéutico es un analgésico, un agente antimicrobiano o un agente antiinflamatorio. Más preferiblemente, el segundo agente terapéutico es un analgésico, o más preferiblemente lidocaína. En otra realización, el kit proporciona un segundo envase que comprende el segundo agente terapéutico como se describe en la presente memoria.

Una realización de la presente invención contempla un kit de la presente memoria, para reducir depósitos de grasa bajo el ojo, barbilla o brazo, así como en la nalga, pantorrilla, espalda, muslo, tobillo o estómago de un mamífero. En otra realización, el kit puede reducir tipos específicos de depósitos de grasa tales como, por ejemplo, hernia grasa en el párpado, lipomas, lipodistrofia, lipodistrofia del cuello de bisonte, o depósitos de grasa asociados con la celulitis.

En un segundo aspecto de la invención, se proporciona un método cosmético de eliminación no quirúrgica de la acumulación de grasa localizada, que comprende administrar la composición como se describe en la presente memoria. En una realización, los métodos no incluyen la etapa de eliminar activamente el detergente. Los métodos se pueden usar para reducir los depósitos de grasa en una variedad de mamíferos como se describe en la presente memoria.

En otra realización, el método incluye la etapa de administrar menos de 500 ml de una disolución que comprende una cantidad eficaz de detergente y menos de 5% en p/v de fosfatidilcolina. En algunas realizaciones preferidas, la dosis unitaria se administra de forma local y/o se repite al menos dos veces. En otras realizaciones preferidas, la dosis unitaria tiene un % en p/v de detergente mayor que el % en p/v de fosfatidilcolina y/o tiene una concentración de detergente por encima de su CMC. Los métodos pueden usar una variedad de detergentes farmacológicamente activos como se describe en la presente memoria. En una realización más preferida, el detergente activo en la dosis unitaria es una sal biliar, lo más preferiblemente desoxicolato sódico.

Preferiblemente, los métodos de la presente memoria pueden comprender además la administración de un segundo detergente y/o un segundo agente terapéutico. Los métodos pueden incluir la administración de una variedad de segundos agentes terapéuticos como se describe en la presente memoria. Más preferiblemente, el segundo agente terapéutico es un analgésico, más preferiblemente lidocaína.

Otra realización contempla uno o más métodos descritos en la presente memoria para reducir depósitos de grasa bajo el ojo, la barbilla o brazo, así como en la nalga, pantorrilla, espalda, muslo, tobillo o estómago de un mamífero. En otra realización, los métodos pueden reducir tipos específicos de depósitos de grasa tales como, por ejemplo, hernia grasa en el párpado, lipomas, lipodistrofia, lipodistrofia del cuello de bisonte, o depósitos de grasa asociados con la celulitis.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

La figura 1 representa la estructura molecular de (a) fosfatidilcolina, (b) desoxicolato sódico y (c) alcohol bencílico.

La figura 2 representa los efectos de la formulación de fosfatidilcolina y sales biliares (fórmula de PC, PBF) y del desoxicolato sódico solo, en la viabilidad de células cultivadas de acuerdo con las enseñanzas de la presente invención: (a) ensayo de MTS que mide la viabilidad de queratinocitos expuestos a la fórmula de PC y a desoxicolato sódico solo; (b) ensayo de lactato deshidrogenasa (LDH) que mide la liberación de LDH por las células expuestas a la fórmula de PC y a desoxicolato sódico solo.

La figura 3 representa los efectos de la PBF y el desoxicolato sódico solo en tejido graso porcino primario, de acuerdo con las enseñanzas de la presente invención: (a) ensayo de MTS que produce pigmento púrpura, que indica las células vivas, en muestras de grasa tratadas con tampón de PBS como control negativo (Cont. -), desoxicolato sódico solo (DC), PBF (PC) y detergente Triton® como control positivo (Cont. +); (b) una comparación de la viabilidad de las células de grasa entre los diferentes tratamientos.

La figura 4 representa la fluorescencia de calceína en muestras de grasa tratadas con desoxicolato sódico solo (DC), PBF (PC), detergente Triton® como control positivo (Cont. +) y tampón de PBS como control negativo (Cont. -), de acuerdo con las enseñanzas de la presente invención.

La figura 5 representa la microscopía óptica de biopsias de piel porcina después de tratamiento con composiciones hechas de acuerdo con las enseñanzas de la presente invención, que ponen de manifiesto (a) lipocitos de control y (b) lipocitos después de inyección de PBF (H&E, aumento original, x20); (c) lipocitos de control y (d) lipocitos después de inyección de desoxicolato sódico solo (H&E, aumento original, x10); (e) músculo de control y (f) músculo después de inyección de fosfatidilcolina sola (H&E, aumento original, x10); (g) grasa después de inyección con detergente Empigen® (H&E, aumento original, x20).

La figura 6 representa un lipoma eliminado de un paciente 2 días después de inyección con desoxicolato de acuerdo con las enseñanzas de la presente invención: (a) patología macroscópica y (b) histología (H&E, aumento original, x20).

La figura 7 representa un kit para reducir una acumulación de grasa subcutánea.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCIÓN

La presente invención se dirige al problema de la acumulación de grasa localizada en mamíferos, proporcionando un método no quirúrgico para reducir los depósitos de grasa por administración de concentraciones solubilizantes de grasa de uno o más detergentes en formulaciones farmacéuticamente aceptables.

Basándose en la función de la fosfatidilcolina como emulsionante de la bilis y su uso en el tratamiento de la hiperlipidemia, se ha postulado la fosfatidilcolina como el principio activo en las PBF (1, 2, 21, 25, 27). Los detergentes tales como las sales biliares en estas composiciones de la técnica anterior, se añadían simplemente para dispersar o solubilizar el supuesto principio activo, la PC. Sin embargo, hasta la fecha no hay publicaciones que apoyen esta teoría. Los autores de la presente invención han demostrado inesperadamente que la sal biliar es el agente activo real para la emulsión de grasa localizada.

Los números que aparecen entre paréntesis al final de una frase se refieren a referencias específicas citadas en las conclusiones de esta memoria descriptiva, inmediatamente antes de las reivindicaciones.

La fosfatidilcolina es un fosfolípido natural que es un componente esencial de las membranas celulares y es importante para la composición y reparación de las membranas celulares normales. La fosfatidilcolina también es la forma de liberación principal del nutriente esencial colina. La propia colina es una precursora en la síntesis del neurotransmisor acetilcolina, el donador de metilo betaína y fosfolípidos, incluyendo fosfatidilcolina y esfingomielina entre otros. La fosfatidilcolina también está implicada en la exportación hepática de lipoproteínas de muy baja densidad.

Las sales biliares se han usado para mejorar la solubilidad acuosa de la fosfatidilcolina y más recientemente, de medicamentos tales como la anfotericina B, Taxol® y diazepam (9-14). La fosfatidilcolina altamente purificada se puede combinar con la sal biliar secundaria desoxicolato sódico, un antimicrobiano, alcohol bencílico y agua, para formar una preparación de micelas mixtas estable, que se puede esterilizar rápidamente y usar para la administración intravenosa (12). Las preparaciones farmacéuticas de esta mezcla, conocidas como Essentiale® y Lipostabil®, son comercializadas en otros países para el tratamiento de enfermedades hepáticas y de la hiperlipidemia, respectivamente (12, 15).

Los médicos han usado preparaciones farmacéuticas o PBF compuestas, para tratar la hernia grasa en el párpado inferior, así como los depósitos de grasa en los muslos, abdomen, región dorsal, barbilla y brazos (2, 3, 5). Estas PBF a menudo carecen de dl-alfa-tocoferol (vitamina E), vitaminas B y monofosfato de adenosina que se encuentran de forma variable en Essentiale® y Lipostabil® (2, 16).

La liposucción es uno de los procedimientos quirúrgicos cosméticos más populares e implica la eliminación quirúrgica de depósitos de grasa usando succión y opcionalmente asistida por disoluciones para ayudar a la eliminación de grasa. La liposucción, también conocida como lipoplastia o lipectomía de succión, es un procedimiento quirúrgico que reduce la grasa mediante una incisión en la piel a través de la cual se inserta una cánula. La cánula se conecta a una fuente de succión y la grasa no deseada se aspira a través de la cánula y se desecha. La liposucción se lleva a cabo con anestesia general o local, dependiendo de la cantidad y localización de la grasa a eliminar. Dichas infusiones consistían en grandes volúmenes de disolución y a menudo se fuerza a que salgan del paciente antes o durante un procedimiento de lipsosucción. Véase la patente nº 5.891.083.

El uso de liposucción y/u otros métodos quirúrgicos de eliminación de grasa están asociados con sucesos adversos significativos que incluyen cardenales, hinchamiento, entumecimiento, irritación y sensación de ardor, riesgo de infección, cambios en la pigmentación, temporales; la formación de coágulos de grasa o coágulos de sangre que pueden migrar a los pulmones y pueden causar la muerte, pérdida excesiva de fluidos que puede conducir a choque o acumulación de fluidos que hay que drenar, quemaduras por fricción u otros daños en la piel o nervios, o lesión por perforación de órganos vitales. Además, la liposucción requiere un tiempo de recuperación de una a dos semanas, en las que el paciente no puede trabajar o realizar algunas actividades diarias. Además, debido a que los procedimientos quirúrgicos como la liposucción requieren anestesia local y de forma ocasional anestesia general, hay riesgos significativos relacionados con la anestesia asociados con la eliminación quirúrgica de grasa.

Aunque en algunos casos tienen éxito, las técnicas y composiciones anteriores se han encontrado con algunas limitaciones. Por lo tanto, sería conveniente tener un método para reducir las acumulaciones de grasa localizada, que no requiera cirugía o tiempos de recuperación prolongados y tenga menos efectos secundarios adversos que los métodos actualmente disponibles.

La presente invención se refiere al uso de uno o más detergentes farmacológicamente activos (p. ej., sales biliares) para reducir las acumulaciones de grasa subcutánea en un mamífero, administrando dicha formulación de forma local en un sitio objetivo.

Entre los detergentes, las sales biliares son solubilizantes particularmente potentes de las membranas de bicapas lipídicas (9, 20, 21, 23, 28). Todas las membranas celulares biológicas están compuestas de la misma estructura

bilipídica, y por lo tanto están sujetas a la solubilización por detergentes (10, 19, 34). La solubilización de las membranas celulares mediante un detergente implica la distribución del detergente entre las bicapas lipídicas, desestabilización de la bicapa, desintegración y posterior formación de micelas mixtas (compuestas de detergente y lípidos de membrana celular) (10, 19, 21). Las sales biliares, y otros detergentes, disminuyen la tensión superficial en el borde de los materiales inmiscibles y permiten la rotura de agregados grandes en más pequeños y en partículas más pequeñas. En los tejidos, estos agentes disuelven las membranas celulares y producen la lisis celular. Se genera una respuesta inflamatoria, haciendo que el cuerpo elimine el material solubilizado por el detergente.

Por esta razón, los autores de la presente invención compararon el desoxicolato sódico con la PBF completa usando un ensayo cuantitativo sencillo que mide la viabilidad celular (figura 2a). No se puede aislar y ensayar la fosfatidilcolina pura porque es insoluble en disoluciones acuosas, a menos que se combine con sustancias tales como sales biliares (12). La fosfatidilcolina es muy soluble en etanol, metanol, cloroformo y otros disolventes orgánicos, y a la vez estos agentes pueden dañar las bicapas lipídicas (29-31). En experimentos preliminares, no hubo diferencia en la lisis celular y la histología entre la PC aislada pura y el etanol usado para disolverla. Aunque se ha mostrado que el alcohol bencílico, uno de los componentes de la fórmula de PC, afecta a la fluidez de las membranas celulares, no es un detergente, y por lo tanto, su cantidad limitada en la fórmula tiene efectos líticos despreciables en las membranas celulares (32, 33).

Aunque la penetración en tejidos intactos puede ser probablemente un factor limitante, se usaron cultivos celulares para determinar las diluciones de los reactivos (PBF y desoxicolato) necesarias para afectar a las células. El desoxicolato disminuyó mucho la viabilidad de las células cultivadas, y aproximadamente igual al PBF completo (figura 2a). Este descubrimiento se reprodujo en tejido, exponiendo grasa porcina a PBF y desoxicolato (figura 3). Estos resultados apoyan la observación inesperada de que el desoxicolato sódico tiene una función activa principal en la PBF.

La presente invención se basa en el uso de la acción de detergentes para alterar la membrana celular para reducir los depósitos de grasa subcutánea. La lisis de membranas en células cultivadas se midió usando un ensayo de la lactato deshidrogenasa (LDH) y en el tejido usando calceína, un marcador fluorescente retenido en células con membranas celulares intactas. El ensayo de la LDH mide la actividad de la LDH, que es una enzima citosólica liberada cuando las células son lisadas. Tanto los cultivos celulares tratados con la PBF como con desoxicolato demostraron un aumento de la lisis celular dependiente de la concentración (fig. 2b). Además, los efectos líticos directos observados en células cultivadas tratadas con estos agentes sugieren actividad independiente de la lipasa endógena. La calceína se perdió en las muestras de grasa expuestas a la PBF, desoxicolato y Triton® X-100, un detergente de laboratorio conocido (figura 4). Este descubrimiento confirmaba que la alteración de las membranas celulares se produce en tejido recién obtenido expuesto tanto a la PBF como al desoxicolato.

La comparación de los efectos de la PBF con el desoxicolato en el cultivo celular condujo al sorprendente resultado de que el desoxicolato producía una pérdida similar de la viabilidad celular, pero menos lisis celular. Estas diferencias pueden depender de la concentración o pueden ser efectos sinérgicos entre la fosfatidilcolina y el desoxicolato dentro de la fórmula. Sin embargo, los datos demuestran que, en concentraciones similares a las usadas clínicamente, el desoxicolato y la PBF tenían efectos similares en la histología de los tejidos y la viabilidad celular. Considerados juntos, estos datos demuestran de forma inesperada que el desoxicolato actúa como el componente activo en la PBF de la técnica anterior.

Con el fin de ilustrar el efecto de los detergentes en la histología tisular, se inyectó en piel porcina recién obtenida PBF, desoxicolato y detergentes de laboratorio bien caracterizados (figura 5). Todos los reactivos produjeron una alteración significativa de la organización de lipocitos comparado con la inyección de PBS (control). Estos resultados se observaron también con el músculo y el tejido conjuntivo. La disolución rápida de los bordes de las células por las sustancias de ensayo y la similitud de sus efectos con los detergentes bien caracterizados, confirma que la PBF y el desoxicolato funcionan como detergentes. La limitación con este modelo experimental es que no pone de manifiesto las verdaderas secuelas que se producen después de inyección en el tejido vivo. A partir de informes clínicos está claro que se produce un riesgo de respuesta inflamatoria, evidente como eritema y edema, después de inyección (1-3). La inflamación repetida puede conducir potencialmente a fibrosis, en especial después de múltiples inyecciones. Se ha descrito fibrosis en varios pacientes que desarrollaron nódulos firmes en los sitios de inyección después de la administración de PBF, que finalmente se resolvieron a lo largo de unos meses (35).

Los descubrimientos histológicos ponen de manifiesto que la PBF y el desoxicolato solo inyectables producen alteración de la arquitectura de la grasa y el músculo, pero no hay efecto claro en la epidermis, dermis o anejos (figura 5). Sin embargo, Empigen® BB, un potente detergente de laboratorio, tenía profundos efectos histológicos en el colágeno dérmico (tejido conjuntivo). Alternativamente, la grasa y el músculo pueden ser más sensibles al tratamiento con detergente que estas otras estructuras en las concentraciones ensayadas (similar a las usadas en la práctica clínica).

Mediante una serie de experimentos de laboratorio que usan muestras de tejido recién obtenido y cultivos celulares, los autores de la presente invención han demostrado que la PBF de la técnica anterior popularmente usada en inyecciones subcutáneas para la disolución de grasa, trabaja principalmente produciendo la lisis no específica de las

membranas celulares. Las membranas celulares son constituyentes de todos los tipos de tejidos; específicamente, los autores de la presente invención demostraron que estos detergentes producen la solubilización de la grasa, músculo y tejido conjuntivo. Por lo tanto, los autores de la presente invención concluyeron que el desoxicolato sódico, el componente de sales biliares de la fórmula usada para disolver la fosfatidilcolina, era el principio activo principal de estas formulaciones de la técnica anterior. Esta conclusión está apoyada por el hecho de que los detergentes farmacológicamente activos, tales como las sales biliares son solubilizantes potentes de las membranas celulares. Además, el mecanismo de la PBF y el desoxicolato sódico en la disolución de la grasa es probablemente de acción de detergente.

Composiciones

En una realización de la presente invención, una composición médica de detergentes biológicamente compatibles incluye uno o más detergentes farmacológicamente activos y excipientes farmacéuticamente aceptables en un vehículo acuoso. En particular, está dentro del alcance de la presente invención, que los detergentes farmacológicamente activos incluyendo sales biliares se usan para disolver la grasa.

En una realización, la presente invención se refiere a composiciones que comprenden, consisten esencialmente en o consisten en uno o más detergentes farmacológicamente activos en una cantidad eficaz para reducir la grasa subcutánea.

Los detergentes farmacológicamente activos que se pueden usar en realizaciones de la presente invención incluyen, pero sin limitar, detergentes lipófilos (sean iónicos o no iónicos), detergentes hidrófilos (sean iónicos o no iónicos), detergentes iónicos, detergentes no iónicos, detergentes de ión híbrido, glicéridos y sales biliares.

Los ejemplos no limitantes de detergentes lipófilos incluyen, entre otros, alcoholes; éteres de alquilo polioxietilénicos; ácidos grasos, ácidos biliares; ésteres de ácidos grasos y glicerol; ésteres de ácidos grasos y glicerol acetilados; ésteres de ácidos grasos y alcoholes inferiores; ésteres de ácidos grasos y polietilenglicol; ésteres de ácidos grasos, glicerol y polietilenglicol; ésteres de ácidos grasos y polipropilenglicol; glicéridos polioxietilénicos; derivados del ácido láctico de mono/diglicéridos; diglicéridos de propilenglicol; ésteres de ácidos grasos y sorbitán; ésteres de ácidos grasos y sorbitán polioxietilénico; copolímeros de bloques de polioxietileno-polioxipropileno; aceites vegetales transesterificados; esteroles; derivados de esteroles; ésteres de azúcares; éteres de azúcares; glicéridos de azúcares; aceites vegetales polioxietilénicos; aceites vegetales hidrogenados polioxietilénicos; mezclas de reacción de polioles y al menos un miembro del grupo que consiste en ácidos grasos, glicéridos, aceites vegetales, aceites vegetales hidrogenados y esteroles; y mezclas de los mismos.

Los ejemplos no limitantes de detergentes lipófilos no iónicos incluyen, entre otros, alquilglucósidos; alquilmaltósidos; alquiltioglucósidos; macroglicéridos de laurilo; éteres de alquilo poloxietilénicos; alquilfenoles polioxietilénicos; ésteres de ácidos grasos y polietilenglicol, ésteres de ácidos grasos y glicerol y polietilenglicol; ésteres de ácidos grasos de sorbitán polioxietilénicos; copolímeros de bloques de polioxietileno-polioxipropileno; ésteres de ácidos grasos y poliglicerol; glicéridos polioxietilénicos; esteroles polioxietilénicos, derivados y análogos de los mismos; aceites vegetales polioxietilénicos; aceites vegetales hidrogenados polioxietilénicos; mezclas de reacción de polioles y al menos un miembro del grupo que consiste en ácidos grasos, glicéridos, aceites vegetales, aceites vegetales hidrogenados y esteroles; succinatos de tocoferol y polietilenglicol; ésteres de azúcares; éteres de azúcares; glicéridos de azúcares; y mezclas de los mismos.

Los ejemplos no limitantes de detergentes hidrófilos iónicos incluyen, entre otros, sales de alquilamonio, ácidos biliares y sales, análogos y derivados de los mismos; derivados de ácidos grasos de aminoácidos, carnitinas, oligopéptidos y polipéptidos; derivados de glicérido de aminoácidos, oligopéptidos y polipéptidos; lactatos de acilo; ésteres de ácido tartárico y mono, diglicéridos, mono, diacetilados; monoglicéridos succinoilados; ésteres de ácido cítrico de mono, diglicéridos; sales de alginato; alginato de propilenglicol; lecitinas y lecitinas hidrogenadas; lisolecitina y lisolecitinas hidrogenadas; lisofosfolípidos y derivados de los mismos, fosfolípidos y derivados de los mismos; sales de alquilsulfatos; sales de ácidos grasos; docusato sódico; y mezclas de los mismos.

Los ejemplos no limitantes de detergentes iónicos incluyen, pero sin limitar, colato, desoxicolato sódico, dodecilsulfato sódico y C-16 TAB. En una realización preferida, un ejemplo no limitante de un detergente iónico útil en una realización de la presente invención es el desoxicolato sódico.

Los ejemplos no limitantes de detergentes no iónicos incluyen, pero sin limitar, Brij 35, monoéter n-alquílico del PEO tal como éter cetílico del polioxiletileno(20), Lubrol PX, Lubrol WX, nonidet P-40, n-alquil-fenil-PEO tal como, octilfenolpoli(etienglicol-éter)n10, y octilfenolpoli(etilenglicol-éter)n7, tetrametilbutilfenil-PEO, n-octilglucósido, octil-tioglucopiranósido, tween-80 y tween-20, y alquil-aril-poliéter-alcohol (Triton® X-100).

Los ejemplos no limitantes de detergentes de ion híbrido incluyen, sin limitar, 3-[(3-colamidopropil)dimetilamonio]propano-sulfonato (CHAPS), N-tetradecil-N,N-dimetil-3-amonio-1-propanosulfonato, sulfobetaína de ácido cólico, laurildimetilbetaína (Empigen® BB) y Zwittergent 3-14.

Los ejemplos no limitantes de glicéridos incluyen, entre otros, mono, di o triglicéridos. Dichos triglicéridos incluyen, entre otros, aceites vegetales, aceites de pescado, grasas animales, aceites vegetales hidrogenados, aceites

vegetales parcialmente hidrogenados, triglicéridos sintéticos, triglicéridos modificados, triglicéridos fraccionados y mezclas de los mismos.

Los ejemplos no limitantes de sales biliares incluyen esteroides que tienen 1-3 grupos hidroxilo y una cadena lateral de 5 átomos de carbono que termina en un grupo carboxilo, que se puede conjugar con glicina o taurina.

Los ejemplos adicionales de sales biliares incluyen colato, desoxicólico, cólico, quenodesoxicólico, 7-alfa-deshidroxicolato, quenodesoxicólico, litocólico, ursodesoxicólico, conjugados dihidroxi y trihidroxi y taruina o glicina de cualquiera de los anteriores. Preferiblemente, una sal biliar de la invención es el desoxicolato sódico.

La siguiente tabla 1 ilustra varios detergentes contemplados por la presente invención, los pesos moleculares monoméricos de estos detergentes como monómeros, y su concentración miclear crítica (CMC), que es la concentración mínima a la que el detergente está predominantemente en forma de micelas.

TABLA 1

Nombre del detergente	**Peso molecular (uma)**	**Peso molecular micelar (uma)**	**CMC en H_2O (M)**
Aniónico			
Colato	430	4300	$1,4x10^{-2}$
Desoxicolato	415-432	4200	$5x10^{-3}$
Dodecilsulfato sódico	288	18000	$8,3x10^{-3}$
Catiónico			
C16-TAB	365	62000	$1x10^{-3}$
Anfótero (ion híbrido)			
Ácido cólico-sulfobetaína	615	6150	$4x10^{-3}$
Ácido cólico-sulfobetaína	631	6940	$8x10^{-3}$
Losofofatidilcolina	495	92000	$7x10^{-6}$
Zwitergent 3-14	364	30000	$3x10^{-4}$
No iónico			
Brij 35	1225	49000	$9x10^{-5}$
Éter de cetilo del polioxiletileno(20)	1120	82000	$7,7x10^{-5}$
Lubrol PX	582	64000	$1x10^{-4}$
Nonidet P-40	603	90000	$3x10^{-4}$
Octilfenolpoli(etilenglicol-éter)n10	647	90000	$0,2x10^{-3}$
Octilfenolpoli(etilenglicol-éter)n7	515		$0,2x10^{-3}$
n-Octilglucósido	292	8000	$14,5x10^{-3}$
Octil-tioglucopiranósido	308		$9x10^{-3}$
Tween-80	1310	76000	$1,2x10^{-5}$
Tween-20	1228		$6,0x10^{-5}$

Preferiblemente, la concentración de uno o más detergentes farmacológicamente activos en una composición de la presente memoria, es tal que es aproximadamente la concentración CMC (es decir, +/- 5 mM), o una concentración que es superior al nivel de la CMC, tal como más de 1%, 5%, 10% 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 99%, 150%, 200%, 400%, 800%, 1600%, 3200%, 6800%, 13.600%, 27.200% ó 54.400%, por encima del nivel de la concentración CMC.

En algunas realizaciones, una concentración del uno o más de los detergentes farmacológicamente activos en una composición es menor que 20%, 19%, 18%, 17%, 16%, 15%,14%, 13%, 12%, 11%, 10%, 9%, 8%, 7%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2%, 1%, 0,5%, 0,4%, 0,3%, 0,2%, 0,1%, 0,09%, 0,08%, 0,07%, 0,06%, 0,05%, 0,04%, 0,03%, 0,02%, 0,01%, 0,009%, 0,008%, 0,007%, 0,006%, 0,005%, 0,004%, 0,003%, 0,002%, 0,001%, 0,0009%, 0,0008%, 0,0007%, 0,0006%, 0,0005%, 0,0004%, 0,0003%, 0,0002% ó 0,0001% en p/p, p/v o v/v.

En algunas realizaciones, una concentración del uno o más de los detergentes farmacológicamente activos en una composición es mayor que 20%, 19,75%, 19,50%, 19,25% 19%, 18,75%, 18,50%, 18,25% 18%, 17,75%, 17,50%, 17,25% 17%, 16,75%, 16,50%, 16,25% 16%, 15,75%, 15,50%, 15,25% 15%, 14,75%, 14,50%, 14,25% 14%, 13,75%, 13,50%, 13,25% 13%, 12,75%, 12,50%, 12,25% 12%, 11,75%, 11,50%, 11,25% 11%, 10,75%, 10,50%, 10,25% 10%, 9,75%, 9,50%, 9,25% 9%, 8,75%, 8,50%, 8,25% 8%, 7,75%, 7,50%, 7,25% 7%, 6,75%, 6,50%, 6,25% 6%, 5,75%, 5,50%, 5,25% 5%, 4,75%, 4,50%, 4,25%, 4%, 3,75%, 3,50%, 3,25%, 3%, 2,75%, 2,50%, 2,25%, 2%, 1,75%, 1,50%, 125%, 1%, 0,5%, 0,4%, 0,3%, 0,2%, 0,1%, 0,09%, 0,08%, 0,07%, 0,06%, 0,05%, 0,04%, 0,03%, 0,02%, 0,01%, 0,009%, 0,008%, 0,007%, 0,006%, 0,005%, 0,004%, 0,003%, 0,002%, 0,001%, 0,0009%, 0,0008%, 0,0007%, 0,0006%, 0,0005%, 0,0004%, 0,0003%, 0,0002% ó 0,0001% en p/p, p/v o v/v.

En algunas realizaciones, una concentración del uno o más de los detergentes farmacológicamente activos en una composición está en el intervalo de aproximadamente 0,001% a aproximadamente 50%, de aproximadamente 0,001% a aproximadamente 40 %, de aproximadamente 0,01% a aproximadamente 30%, de aproximadamente

0,02% a aproximadamente 29%, de aproximadamente 0,03% a aproximadamente 28%, de aproximadamente 0,04% a aproximadamente 27%, de aproximadamente 0,05% a aproximadamente 26%, de aproximadamente 0,06% a aproximadamente 25%, de aproximadamente 0,07% a aproximadamente 24%, de aproximadamente 0,08% a aproximadamente 23%, de aproximadamente 0,09% a aproximadamente 22%, de aproximadamente 0,1% a aproximadamente 21%, de aproximadamente 0,2% a aproximadamente 20%, de aproximadamente 0,3% a aproximadamente 19%, de aproximadamente 0,4% a aproximadamente 18%, de aproximadamente 0,5% a aproximadamente 17%, de aproximadamente 0,6% a aproximadamente 16%, de aproximadamente 0,7% a aproximadamente 15%, de aproximadamente 0,8% a aproximadamente 14%, de aproximadamente 0,9% a aproximadamente 12%, de aproximadamente 1% a aproximadamente 10% en p/p, p/v o v/v. Se entiende que la concentración final depende de muchos factores que conocen los expertos en la técnica incluyendo, pero sin limitar, la localización y el tamaño del sitio objetivo.

En algunas realizaciones, una composición de la presente memoria, comprende, consiste esencialmente en o consiste en menos de 10 g, 9,5 g, 9,0 g, 8,5 g, 8,0 g, 7,5 g, 7,0 g, 6,5 g, 6,0 g, 5,5 g, 5,0 g, 4,5 g, 4,0 g, 3,5 g, 3,0 g, 2,5 g, 2,0 g, 1,5 g, 1,0 g, 0,95 g, 0,9 g, 0,85 g, 0,8 g, 0,75 g, 0,7 g, 0,65 g, 0,6 g, 0,55 g, 0,5 g, 0,45 g, 0,4 g, 0,35 g, 0,3 g, 0,25 g, 0,2 g, 0,15 g, 0,1 g, 0,09 g, 0,08 g, 0,07 g, 0,06 g, 0,05 g, 0,04 g, 0,03 g, 0,02 g, 0,01 g, 0,009 g, 0,008 g, 0,007 g, 0,006 g, 0,005 g, 0,004 g, 0,003 g, 0,002 g, 0,001 g, 0,0009 g, 0,0008 g, 0,0007 g, 0,0006 g, 0,0005 g, 0,0004 g, 0,0003 g, 0,0002 g ó 0,0001 g del uno o más detergentes farmacológicamente activos de la presente memoria.

En algunas realizaciones, una composición de la presente memoria, comprende, consiste esencialmente en o consiste en más de 0,0001 g, 0,0002 g, 0,0003 g, 0,0004 g, 0,0005 g, 0,0006 g, 0,0007 g, 0,0008 g, 0,0009 g, 0,001 g, 0,0015 g, 0,002 g, 0,0025 g, 0,003 g, 0,0035 g, 0,004 g, 0,0045 g, 0,005 g, 0,0055 g, 0,006 g, 0,0065 g, 0,007 g, 0,0075 g, 0,008 g, 0,0085 g, 0,009 g, 0,0095 g, 0,01 g, 0,015 g, 0,02 g, 0,025 g, 0,03 g, 0,035 g, 0,04 g, 0,045 g, 0,05 g, 0,055 g, 0,06 g, 0,065 g, 0,07 g, 0,075 g, 0,08 g, 0,085 g, 0,09 g, 0,095 g, 0,1 g, 0,15 g, 0,2 g, 0,25 g, 0,3 g, 0,35 g, 0,4 g, 0,45 g, 0,5 g, 0,55 g, 0,6 g, 0,65 g, 0,7 g, 0,75 g, 0,8 g, 0,85 g, 0,9 g, 0,95 g, 1 g, 1,5 g, 2 g, 2,5, 3 g, 3,5, 4 g, 4,5 g, 5 g, 5,5 g, 6 g, 6,5 g, 7 g, 7,5 g, 8 g, 8,5 g, 9 g, 9,5 g o 10 g del uno o más detergentes farmacológicamente activos de la presente memoria.

En algunas realizaciones, una composición de la presente memoria comprende, consiste esencialmente en o consiste en 0,0001-10 g, 0,0005-9 g, 0,001-8 g, 0,005-7 g, 0,01-6 g, 0,05-5 g, 0,1-4 g, 0,5- 4 g o 1-3 g de uno o más detergentes farmacológicamente activos en la presente memoria.

En cualquiera de las realizaciones de la presente memoria, una composición puede comprender, consistir esencialmente en o consistir en al menos 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 ó 10 detergentes.

En cualquiera de las realizaciones de la presente memoria, una composición puede incluir uno o más fosfolípidos (p. ej., fosfatidilcolina). Preferiblemente, la cantidad de fosfolípidos en una composición/dosis unitaria de la presente memoria es de una concentración menor que 50%, 40%, 30%, 20%, 15%, 10%, 9%, 8%, 7%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2%, 1%, 0,95%, 0,9%, 0,85%, 0,8%, 0,75%, 0,7%, 0,65%, 0,6%, 0,55%, 0,5%, 0,45%, 0,4%, 0,35%, 0,3%, 0,25%, 0,2%, 0,15%, 0,1%, 0,09%, 0,08%, 0,07%, 0,06%, 0,05%, 0,04%, 0,03%, 0,02%, 0,01%, 0,009%, 0,008%, 0,007%, 0,006%, 0,005%, 0,004%, 0,003%, 0,002%, 0,001%, 0,0009%, 0,0008%, 0,0007%, 0,0006%, 0,0005%, 0,0004%, 0,0003%, 0,0002% o 0,0001% en p/p, p/v o v/v de la composición o dosis unitaria. En realizaciones preferidas, la cantidad de fosfolípidos en una composición es una concentración menor que 5% en p/p, p/v o v/v.

En una realización de la presente invención, se proporciona una composición médica para la reducción no quirúrgica de depósitos de grasa localizada en un paciente, que comprende al menos un detergente farmacológicamente activo, opcionalmente al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable y opcionalmente al menos un principio activo adicional, en la que la composición médica contiene menos de 20%, 19%, 18%, 17%, 16%, 15%,14%, 13%, 12%, 11%, 10%, 9%, 8%, 7%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2%, 1%, 0,5%, 0,4%, 0,3%, 0,2%, 0,1%, 0,09%, 0,08%, 0,07%, 0,06%, 0,05%, 0,04%, 0,03%, 0,02%, 0,01%, 0,009%, 0,008%, 0,007%, 0,006%, 0,005%, 0,004%, 0,003%, 0,002%, 0,001%, 0,0009%, 0,0008%, 0,0007%, 0,0006%, 0,0005%, 0,0004%, 0,0003%, 0,0002% o 0,0001% en p/p, p/v o v/v de fosfolípidos (tales como fosfatidilcolina), o más preferiblemente no contiene ningún fosfolípido, tal como fosfatidilcolina. La expresión “menos de” como se usa en la presente memoria, se refiere en general a una composición que contiene algo de fosfatidilcolina, pero en algunas realizaciones se refiere a 0% de fosfatidilcolina.

En una realización de la presente invención, la composición detergente farmacológicamente activa contiene al menos un detergente farmacológicamente activo, opcionalmente al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable y opcionalmente al menos un principio activo adicional, y en la que la composición detergente farmacológicamente activa contiene menos de 20%, 19%, 18%, 17%, 16%, 15%, 14%, 13%, 12%, 11%, 10%, 9%, 8%, 7%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2%, 1%, 0,5%, 0,4%, 0,3%, 0,2%, 0,1%, 0,09%, 0,08%, 0,07%, 0,06%, 0,05%, 0,04%, 0,03%, 0,02%, 0,01%, 0,009%, 0,008%, 0,007%, 0,006%, 0,005%, 0,004%, 0,003%, 0,002%, 0,001%, 0,0009%, 0,0008%, 0,0007%, 0,0006%, 0,0005%, 0,0004%, 0,0003%, 0,0002% o 0,0001% en p/p, p/v o v/v de fosfolípidos (tales como fosfatidilcolina), o más preferiblemente no contiene ningún fosfolípido, tal como fosfatidilcolina.

En realizaciones de la presente invención, la composición detergente farmacológicamente activa se administra por inyección subcutánea directamente en el tejido de grasa.

En una realización de la presente invención, la acumulación de grasa localizada es hernia grasa en el párpado inferior, lipomas, lipodistrofia, lipodistrofia del cuello de bisonte o depósitos de grasa asociados con la celulitis. Las acumulaciones de grasa localizada pueden estar presentes, por ejemplo, bajo el ojo, bajo la barbilla, bajo el brazo, nalga, pantorrilla, tobillo, espalda, muslo o estómago. Por lo tanto, la presente invención contempla el tratamiento de trastornos del tejido adiposo tales como lipomas, enfermedad de Dercum, cuello de Madelung, lipedema, pápulas piezogénicas, xantelasma, lipodistrofia y celulitis.

En otra realización de la presente invención, se proporciona una composición médica para reducir la acumulación localizada de grasa en un paciente con hernia grasa en el párpado inferior, que comprende una cantidad solubilizante de grasa de ácido desoxicólico, y la composición médica contiene menos de 20%, 19%, 18%, 17%, 16%, 15%, 14%, 13%, 12%, 11%, 10%, 9%, 8%, 7%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2%, 1%, 0,5%, 0,4%, 0,3%, 0,2%, 0,1%, 0,09%, 0,08%, 0,07%, 0,06%, 0,05%, 0,04%, 0,03%, 0,02%, 0,01%, 0,009%, 0,008%, 0,007%, 0,006%, 0,005%, 0,004%, 0,003%, 0,002%, 0,001%, 0,0009%, 0,0008%, 0,0007%, 0,0006%, 0,0005%, 0,0004%, 0,0003%, 0,0002% o 0,0001% en p/p, p/v o v/v de fosfolípidos (tales como fosfatidilcolina), o más preferiblemente no contiene ningún fosfolípido, tal como fosfatidilcolina.

En una realización de la presente invención, se proporciona un método que no es de liposucción para la reducción no quirúrgica de depósitos de grasa localizada en un paciente, que comprende la administración no quirúrgica de una composición detergente farmacológicamente activa que consiste esencialmente en al menos un detergente farmacológicamente activo, opcionalmente al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable y opcionalmente al menos un principio activo adicional, y la composición médica preferiblemente contiene menos de 20%, 19%, 18%, 17%, 16%, 15%,14%, 13%, 12%, 11%, 10%, 9%, 8%, 7%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2%, 1%, 0,5%, 0,4%, 0,3%, 0,2%, 0,1%, 0,09%, 0,08%, 0,07%, 0,06%, 0,05%, 0,04%, 0,03%, 0,02%, 0,01%, 0,009%, 0,008%, 0,007%, 0,006%, 0,005%, 0,004%, 0,003%, 0,002%, 0,001%, 0,0009%, 0,0008%, 0,0007%, 0,0006%, 0,0005%, 0,0004%, 0,0003%, 0,0002% o 0,0001% en p/p, p/v o v/v de fosfolípidos (tales como fosfatidilcolina), o más preferiblemente no contiene ningún fosfolípido, tal como fosfatidilcolina.

En cualquiera de las composiciones de la presente memoria, la relación entre el o los detergentes y los fosfolípidos es tal que hay más detergentes en masa que fosfolípidos. Por ejemplo, la relación en masa del o de los detergentes y fosfolípidos puede ser 1:0,5, 1:0,05, 1:0,005, etc. En algunas realizaciones, la concentración de los fosfolípidos (p. ej., fosfatidilcolina) en % en p/v es menor que la concentración en % en p/v del o de los detergentes. Por ejemplo, una composición puede tener 5% en p/v de desoxicolato sódico y 4% en p/v de fosfatidilcolina.

Dosis unitaria

La presente invención también contempla una dosis unitaria de las composiciones de la presente memoria. Dicha dosis unitaria puede tener, por ejemplo, un volumen total menor que 500 ml, 400 ml, 300 ml, 200 ml, 100 ml, 90 ml, 80 ml, 70 ml, 60 ml, 50 ml, 40 ml, 30 ml, 20 ml, 10 ml, 9 ml, 8 ml, 7 ml, 6, ml 5 ml, 4 ml, 3 ml, 2 ml, 1 ml, 0,9 ml, 0,8 ml, 0,7 ml, 0,6 ml, 0,5 ml, 0,4 ml, 0,3 ml, 0,2 ml, 0,1 ml, 0,09 ml, 0,08 ml, 0,07 ml, 0,06 ml, 0,05 ml, 0,04 ml, 0,03 ml, 0,02 ml, 0,01 ml, 0,009 ml, 0,008 ml, 0,007 ml, 0,006 ml, 0,005 ml, 0,004 ml, 0,003 ml, 0,002 ml, 0,001 ml, 0,0009 ml, 0,0008 ml, 0,0007 ml, 0,0006 ml, 0,0005 ml, 0,0004 ml, 0,0003 ml, 0,0002 ml o 0,0001 ml. En algunas realizaciones, dicha dosis unitaria tiene un volumen total mayor que 0,2 ml y menor que 500 ml. En algunas realizaciones dicha dosis unitaria tiene un volumen total menor que 0,1 ml. En algunas realizaciones dicha dosis unitaria tiene un volumen total menor que 0,1 ml. En algunas realizaciones dicha dosis unitaria tiene un volumen total de 0,1-0,2 ml (incluidos 0,1 ml y 0,2 ml). En algunas realizaciones dicha dosis unitaria tiene un volumen total menor que 0,1 y mayor que 0,2.

En algunas realizaciones, la presente invención contempla la administración de una composición o dosis unitaria que es mayor que 0,0001 ml, 0,0005 ml, 0,001 ml, 0,005 ml, 0,01 ml, 0,05 ml, 0,1 ml, 0,5 ml, 1 ml, 5 ml, 10 ml, 50 ml, 100 ml de volumen total en el sitio objetivo.

En algunas realizaciones, la presente invención contempla la administración de una dosis unitaria que tiene un volumen total en el intervalo de 0,0001-500 ml, 0,0005-400 ml, 0,001-300 ml, 0,005-200 ml, 0,01-100 ml, 0,05-90 ml, 0,06-80 ml, 0,07-70 ml, 0,08-60 ml, 0,09-50 ml, 0,1-40 ml, 0,2-30 ml, 0,3-29 ml, 0,4-28 ml, 0,5-27 ml, 0,6-26 ml, 0,7-25 ml, 0,8-24 ml, 0,9-23 ml, 10-22 ml, 11-21 ml, 12-20 ml, 13-19 ml, 14-18 ml o 15-17 ml por sitio objetivo.

Otras realizaciones contemplan la administración de un volumen total de una composición que está en el intervalo de 0,01-30 ml, 0,02-20 ml, 0,03-10 ml de volumen total de una composición por sitio objetivo. Otras realizaciones contemplan la administración de 0,2-500 ml de disolución total en un sitio objetivo, 0,1-0,2 ml de disolución total en un sitio objetivo, menos de 0,1 ml (opcionalmente excluyendo 0,03 y 0,05 ml por sitio objetivo).

Una dosis unitaria puede comprender, consistir esencialmente en o consistir en una cantidad de uno o más detergentes farmacológicamente activos como se describe en las composiciones de la presente memoria. Una dosis unitaria puede incluir además fosfolípidos tales como fosfatidilcolina en concentraciones y unidades identificadas en la sección de composición anterior. Por ejemplo, una dosis unitaria preferida tiene menos de 5 g de detergente o detergentes farmacológicamente activos y/o menos de 5% de fosfolípidos, tales como fosfatidilcolina.

En realizaciones preferidas, una dosis unitaria comprende, consiste esencialmente en o consiste en uno o más

detergentes farmacológicamente activos en una formulación inyectable, en la que la dosis unitaria tiene un volumen total menor que 500 ml, pero mayor que 0,2 ml. Dicha dosis unitaria puede tener menos de 5% en p/p, p/v o v/v de fosfolípidos (p. ej., fosfatidilcolina).

En algunas realizaciones, una dosis unitaria comprende más de 0,1% en p/p, p/v o v/v del uno o más detergentes de la presente memoria, y la dosis unitaria tiene un volumen total mayor que 0,2 ml y menor que 500 ml. En algunas realizaciones, una dosis unitaria comprende más de 0,1% en p/p, p/v o v/v de uno o más detergentes de la presente memoria y la dosis unitaria tiene un volumen total menor que 0,1 ml, opcionalmente excluyendo 0,03 ml y 0,05 ml.

En algunas realizaciones, una dosis unitaria comprende menos de 0,01 g del uno o más detergentes y tiene un volumen total menor que 500 ml.

Por ejemplo, en algunas realizaciones, una dosis unitaria comprende menos de 0,1% o 0,01% en peso del uno o más detergentes de la presente memoria.

En algunas realizaciones, una dosis unitaria tiene menos de 0,9% en p/p o más de 13% en p/p de uno o más detergentes de la presente memoria y tiene un volumen total de 0,1-0,2 ml.

La dosis unitaria dependerá, en parte, de la zona objetivo, la cantidad de grasa y el resultado deseado.

Sales y ésteres

La presente invención también contempla sales y ésteres farmacéuticamente aceptables de los detergentes de la presente memoria. Dichas sales y ésteres se entiende que son aquellas sales y ésteres que, basado en el buen criterio médico, son adecuados para usar en contacto con los tejidos de seres humanos y animales sin una excesiva toxicidad, irritación, respuesta alérgica y similares, en proporción con una relación beneficio/riesgo razonable, y eficaz para su uso pretendido.

Entre las sales y los ésteres farmacéuticamente aceptables más comunes están las formas de acetato, estolato (laurilsulfato del éster propionato), etil-succinato, gluceptato (glucoheptonato), lactobionato, estearato e hidrocloruro. Otras sales de ácido contempladas en la presente memoria son las siguientes: adipato, alginato, aspartato, benzoato, bencenosulfonato, bisulfato, butirato, citrato, canforato, canforsulfonato, ciclopentanopropionato, digluconato, dodecilsulfato, etanosulfonato, fumarato, gluconato, glicerofosfato, hemisulfato, heptonato, hexanoato, hidrobromuro, hidroyoduro, 2-hidroxietanosulfonato, lactato, maleato, metanosulfonato, 2-naftalenosulfonato, nicotinato, oxalato, pamoato, pantotenato, pectinato, persulfato, 3-fenilpropionato, picrato, pivalato, propionato, succinato, tartrato, tiocianato, tosilato y undecanoato.

Los grupos que contienen nitrógeno básico se pueden cuaternizar con agentes tales como haluros de alquilo inferior, tales como cloruros, bromuros y yoduros de metilo, etilo, propilo y butilo; sulfatos de dialquilo tales como sulfatos de dimetilo, dietilo, dibutilo y diamilo; haluros de cadena larga tales como cloruros, bromuros y yoduros de decilo, laurilo, miristilo y estearilo; haluros de aralquilo tales como bromuros de bencilo y fenetilo y otros.

En realizaciones preferidas, uno o más de los detergentes en la presente memoria son sales biliares. Las sales biliares de la presente memoria se pueden formar con bases inorgánicas, amoniaco, bases orgánicas, ácidos inorgánicos, ácidos orgánicos, aminoácidos básicos, iones de halógeno o similares, y sales internas. Los ejemplos de base inorgánica incluyen metal alcalino (p. ej., Na y K) y metal alcalinotérreo (p. ej., Mg). Los ejemplos de la base orgánica incluyen procaína, 2-feniletilbencilamina, dibenciletilendiamina, etanolamina, dietanolamina, tris(hidroximetil)aminometano, polihodroxoalquilamina y N-metil-glucosamina. Los ejemplos de los ácidos inorgánicos incluyen ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico y ácido fosfórico. Los ejemplos del ácido orgánico incluyen ácido p-toluenosulfónico, ácido metanosulfónico, ácido fórmico, ácido trifluoroacético y ácido maleico. Los ejemplos del aminoácido básico incluyen lisina, arginina, ornitina e histidina.

Los ácidos biliares pueden estar presentes en forma de sus ésteres, por ejemplo, pero sin limitar, de alquilo C1-C6 opcionalmente sustituido, alquenilo C2-C6, cicloalquilo C3-C10, cicloalquil(C3-C10)-alquilo(C1-C6), arilo C6-C10 opcionalmente sustituido, aralquilo C7-C12 opcionalmente sustituido, diaril(C6-C10)metilo, triaril(C6-C10)metilo, y sililo sustituido.

Los ejemplos de alquilo C-16 opcionalmente sustituido incluyen, p. ej., metilo, etilo, n-propilo, n-butilo, t-butilo, n-pentilo y n-hexilo, cada uno puede estar sustituido con benciloxi, alquilsulfonilo C1-4 (p. ej., metanosulfonilo), trimetilsililo, halógeno (p. ej., F, Cl y Br), acetilo, nitrobenzoilo, mesilbenzoilo, ftalimida, succinoilimida, bencenosulfonilo, feniltio, di-alquil(C1-4)amino (p. ej., dimetilamino), piridilo, alquilsulfinilo C1-4 (p. ej., metanosulfinilo), ciano y similares. Dicho alquilo C1-6 sustituido incluye p. ej, benciloximetilo, 2-metanosulfoniletilo, 2-trimetilsililetilo, 2,2,2-tricloroetilo, 2-yodoetilo, acetilmetilo, p-nitrobenzoilmetilo, p-mesilbenzoilmetilo, ftalimidometilo, succinoilimidometilo, bencenosulfonilmetilo, feniltiometilo, y 1-dimetilaminoetilo. El alquenilo C2-6 anterior incluye p. ej., vinilo, arilo, 1-propenilo, isopropenilo, 1-butenilo, 2-butenilo, 1,1-dimetilarilo, 3-metilo y 3-butenilo. El cicloalquilo C3-10 anterior incluye p. ej., ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, norbornilo y adamantilo. El cicloalquil(C3-10)-alquilo(C1-6) anterior incluye p. ej., ciclopropilmetilo, ciclopentilmetilo, y ciclohexilmetilo. El arilo C6-10 anterior incluye p. ej., fenilo, alfa-naftilo, 8-naftilo y bifenilo, cada uno puede estar

sustituido con nitro, halógeno (p. ej., F, Cl y Br) o similares, y dicho arilo sustituido incluye p. ej., p-nitrofenilo y p-clorofenilo. El aralquilo C7-12 opcionalmente sustituido anterior incluye p. ej., bencilo, 1-feniletilo, 2-feniletilo, fenilpropilo y naftilmetilo, cada uno puede estar sustituido con nitro, alcoxi C1-4 (p. ej., metoxi), alquilo C1-4 (p. ej., metilo, etilo), hidroxi o similares. Dicho grupo sustituido se ilustra por p-nitrobencilo, p-metoxibencilo (PMB), o 3,5-di-t-butil-4-hidroxibencilo. El di(aril C6-10)metilo anterior incluye bencidrilo y el arilmetilo C6-10 incluye tritilo, y el sililo sustituido incluye trimetilsililo y terc-butildimetilsililo. Los ejemplos del éster activo incluyen ésteres de fosfato orgánico (p. ej., éster de dietoxifosfato y éster de difenoxifosfato), éster de cianometilo, y el tioéster activo incluye ésteres formados con compuesto de heterociclotio aromático (p. ej., éster de 2-piridiltio).

Los ejemplos de otros derivados reactivos de ácidos biliares incluyen haluros de ácido, azidas de ácido, anhídridos de ácido, anhídrido de ácido mixto, amida activa y tioéster activo. El haluro de ácido incluye cloruro de ácido y bromuro de ácido; el anhídrido de ácido mixto incluye anhídrido de ácido monoalquilcarboxílico mixto, anhídrido de ácido carboxílico alifático mixto, anhídrido de ácido carboxílico aromático, anhídrido de ácido sulfónico orgánico, la amida activa incluye amida formada con compuesto heterocíclico que contiene átomo de N, por ejemplo.

Micelas

Los detergentes, incluyendo ácidos biliares, son compuestos que forman micelas. Se cree que la presencia de micelas aumenta significativamente la solubilidad de las moléculas hidrófobas que normalmente no son solubles en agua (p. ej., los lípidos que comprenden las membranas celulares) escondiendo sus partes hidrófobas fuera del disolvente acuoso (p. ej., agua). Como apreciarán los expertos en la técnica, una micela es un agregado coloidal de moléculas anfipáticas en las que las partes hidrófilas polares de la molécula se extienden hacia fuera mientras que las partes hidrófobas no polares se extienden hacia dentro.

En algunas realizaciones, la presente invención contempla las micelas homogéneas (micelas producidas por un solo detergente), mientras que en otras realizaciones, la presente invención contempla las formaciones micelares mixtas (micelas producidas por dos o más compuestos, uno de los cuales es un detergente).

En algunas realizaciones, se contempla que un tamaño medio de partículas de las micelas en una composición de la presente invención está en el intervalo de 1 nanómetro a 100 micrómetros, 10 nanómetros a 50 micrómetros, 100 nanómetros a 1 micrómetro, etc. Además, la forma de la micela puede variar y puede ser, por ejemplo, alargada, achatada o esférica; las micelas esféricas son las más típicas.

En algunas realizaciones, al menos 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80% 85%, 90%, 95%, 99% del detergente en la composición de la presente memoria está en forma micelar. En otras realizaciones, menos de 90%, 80%, 70%, 60%, 50%, 40%, 30%, 20%, 10%, o 5% del detergente en las composiciones de la presente memoria está en forma micelar. En otras realizaciones, aproximadamente 10-90%, 20-80%, 30-70%, 40-60%, o aproximadamente 50% del detergente de las composiciones de la presente memoria están en forma micelar.

En algunas realizaciones, el tamaño medio de una micela en una composición de la presente invención puede ser menor que 10^{-5}, 10^{-6}, 10^{-7}, 10^{-8}, 10^{-9}. En algunas realizaciones, un tamaño medio de una micela en una composición de la presente invención puede ser mayor que 10^{-5}, 10^{-6}, 10^{-7}, 10^{-8}, 10^{-9}. En algunas realizaciones, un tamaño medio de una micela en una composición de la presente invención puede estar en el intervalo de 1×10^{-5} a 9×10^{-5}; 1×10^{-6} a 9×10^{-6}; 1×10^{-7} a 9×10^{-7} ;1×10^{-8} a 9×10^{-8}; 1×10^{-9} a 9×10^{-9}.

En algunas realizaciones, un peso molecular medio de una micela en una composición de la presente invención puede ser menor que 100.000 Daltons, 50.000 Daltons, 40.000 Daltons, 30.000 Daltons, 20.000 Daltons, 10.000 Daltons, 9.000 Daltons, 8.000 Daltons, 7.000 Daltons, 6.000 Daltons, 5.000 Daltons, 4.000 Daltons, 3.000 Daltons, 2.000 Daltons, 1.000 Daltons o 500 Daltons. En algunas realizaciones, un peso molecular medio de una micela en una composición de la presente invención puede ser mayor que 500 Daltons, 1.000 Daltons, 1.500 Daltons, 2.000 Daltons, 2,500 Daltons, 3.000 Daltons, 3.500 Daltons, 4.000 Daltons, 4.500 Daltons, 5.000 Daltons, 5.500 Daltons, 6.000 Daltons, 6.500 Daltons, 7.000 Daltons, 7.500 Daltons, 8.000 Daltons, 8.500 Daltons, 9.000 Daltons, 9.500 Daltons, 10.000 Daltons o 15.000 Daltons. En algunas realizaciones, un peso molecular medio de una micela en una composición de la presente invención puede estar en el intervalo de 100- 20.000 Daltons, 1.000-10.000 Daltons, 2.000-1.000 Daltons o 3.000-5.000 Daltons.

Segundos agentes terapéuticos

En otra realización más de la presente invención, las composiciones de la presente memoria se pueden formular, administrar y/o comercializar conjuntamente con un segundo agente terapéutico.

Los ejemplos no limitantes de los segundos agentes terapéuticos incluyen: agentes antimicrobianos, vasoconstrictores, agentes antitrombóticos, agentes anticoagulación, antiespumantes, agentes antiinflamatorios, analgésicos, agentes de dispersión, agentes de antidispersión, potenciadores de la penetración, esteroides, tranquilizantes, relajantes musculares y agentes antidiarreicos.

Los agentes antimicrobianos adecuados para usar con las composiciones, métodos y kits de la presente memoria,

incluyen, pero sin limitar, agentes antibactericidas, agentes antifúngicos, agentes antivíricos y similares, y preferiblemente son eficaces contra un amplio espectro de microbios.

Los ejemplos de agentes antibacterianos incluyen, pero sin limitar, cloruro de benzalconio, ácido benzoico, cloruro de benzoxonio, alcohol bencílico, 2-bromo-2-nitropropano-1,3-diol, 5-bromo-5-nitro-1,3-dioxano, bromoclorofeno, metosulfato de alcanfor benzalconio, captan, bromuro de cetrimonio, cloruro de cetrimonio, cloruro de cetilpiridinio, climbazol, cloracetamida, clorhexidina y sus sales, p-cloro-m-cresol, clorfenesina, cloroxilenol, clorofen, clorobutanol, o-cimen-5-ol, ácido deshidroacético, dibromodicianobutano, dibromohexamidina, dibromopropamidina, alcohol diclorobencílico, diclorofenil-imidazoldioxolan, dimetiloxazolidina, DMDM hidantoína, acetato de dodecilguanidina, diisotionato de hexamidina, hexaclorofeno, hexetidina, butilcarbamato de yodopropinilo, bromuro de lauril-isoquinolinio, metildibromo-glutaronitrilo, metilolcloracetamida, alcohol fenetílico, fenoxietanol, fenoxipropanol, o-fenilfenol, piroctona olamina, poliaminopropil-biguanida, sorbato potásico, sal de potasio de undecilenoilo-colágeno hidrolizado, Quaternium-15, ácido salicílico, benzoato sódico, deshidroacetato sódico, hidroximetilglicinato sódico, o-fenilfenato sódico, ácido ascórbico, triclocarbán, triclosán, ácido undecilénico y sus derivados, cisteato de cinc, gluconato de cinc, piritiona de cinc o sulfato de cinc. Los derivados de ácido undecilénico útiles como agentes antimicrobianos son, p. ej., ésteres, tales como éster de metilo, éster de isopropilo, éster de glicerilo, éster de esterol de soja etoxilado, o éster de PHB etoxilado, o amidas tales como monoetanolamida, derivados de monoetanolamida tales como sales de succinato de monoetanolamida (MEA), dietanolamida, condensados de proteína, p. ej., sal de potasio de undecilenoilo-colágeno animal hidrogenado y 3-aminopropil-amida cuaternizada, p. ej., metosulfato de undecilenamidopropiltrimonio. Los ejemplos específicos de agentes fungicidas/fungistático incluyen, sin limitación, ditiocarbamatos, ftalimidas, dicarboximidas, organofosfatos, bencimidazoles, carboxanilidas, fenilamidas, fosfitos, y similares.

Otros ejemplos de agentes antibacterianos incluyen, pero sin limitar, eritromicina, claritromicina, penicilinas, cefalosporinas, aminoglicósidos, sulfonamidas, macrólidos, tetraciclinas, lincósidos, quinolonas, cloramfenicol, vancomicina, metronidazol, rifampicina, isoniazida, espectinomicina, trimetoprim, sulfametoxazol, penemos, carbapenemos, monobactamas mupirocina, neomicina, sulfato de bacitracina, polimixina B, 1-ofloxacina, tetraciclinas (hidrocloruro de clortetraciclina, hidrocloruro de oxitetraciclina e hidrocloruro de tetraciclina), fosfato de clindamicina, sulfato de gentamicina, cloruro de benzalconio, cloruro de benzetonio, hexilresorcinol, cloruro de metilbenzetonio, fenol, compuestos de amonio cuaternario, triclocarbán, triclosán, aceite de árbol de té y sus sales farmacéuticamente aceptables, y las sales y ésteres de los mismos farmacéuticamente aceptables.

Otros ejemplos de agentes antibacterianos incluyen, pero sin limitar, acrofloxacina, amoxicilina más ácido clavulónico (es decir, augmentina), amikacina, amplicilina, apalcilina, apramicina, astromicina, arbekacina, aspoxicilina, azidozilina, azitromicina, azlocilina, bacitracina, penicilina benzatina, bencilpenicilina, carbencilina, cefaclor, cefadroxilo, cefalexina, cefamandol, cefapirina, cefatrizina, cefazolina, cefbuperazona, cefcapeno, cefdinir, cefditoreno, cefepima, cefetamet, cefixima, cefmetazol, cefminox, cefoperazona, ceforanide, cefotaxima, cefotetan, cefotiam, cefoxitina, cefpimizol, cefpiramida, cefpodoxima, cefprozil, cefradina, cefroxadina, cefsulodina, ceftazidima, ceftriaxona, cefuroxima, cloramfenicol, clortetraciclina, ciclacilina, cinoxacina, ciprofloxacina, claritromicina, clemizol-penicilina, clindamicina, cloxacilina, daptomicina, demeclociclina, desquinolona, dibekacina, dicloxacilina, diritromicina, doxiciclina, enoxacina, epicilina, eritromicina, etambutol, fleroxacin, flomoxef, flucloxacilina ,flumequina, fluritromicina, fosfomicina, fosmidomicina, ácido fusídico, gatifloxacina, gemifloxacino, gentamicina, imipenem, combinación de imipenem más cilistatina, isepamicina, isoniazida, josamicina, kanamicina, kasugamicina, kitasamicina, latamoxef, levofloxacina, lincomicina, linezolid, lomefloxacina, loracarbaf, limeciclina, mecilinam, meropenem, metaciclina, meticilina, metronidazol, mezlocilina, midecamicina, minociclina, miokamicina, moxifloxacino, nafcilina, nafcilina, ácido nalidíxico, neomicina, netilmicina, norfloxacina, novobiocina, oflaxacina, oleandomicina, oxacilina, ácido oxolínico, oxitetraciclina, paromicina, pazufloxacina, pefloxacina, penicilina G, penicilina V, feneticilina, fenoximetilpenicilina, ácido pipemídico, piperacilina, combinación de piperacilina y tazobactam, ácido piromídico, procaína penicilina, propicilina, pirimetamina, rifabutina, rifamida, rifampicina, rifamicina SV, rifapenteno, rokitamicina, rolitetraciclina, roxitromicina, rufloxacino, sitafloxacino, esparfloxacino, espectinomicina, espiramicina, sulfadiazina, sulfadoxina, sulfametoxazol, sisomicina, estreptomicina, sulfametoxazol, sulfisoxazol, Synercid (combinación de quinupristan-dalfopristan), teicoplanina, telitromicina, temocilina, tetraciclina, tetroxoprima, tianfenicol, ticarcilina, tigeciclina, tobramicina, tosufloxacino, trimetoprim, trimetrexato, trovafloxacina, vancomicina y verdamicina.

Los agentes vasoconstrictores adecuados para usar con las composiciones de la presente invención pueden incluir, por ejemplo, dihidroergotamina, ergotamina y metisergida, y sus sales farmacéuticamente aceptables.

Los agentes antitrombóticos adecuados para usar con las composiciones de la presente invención pueden incluir, por ejemplo, argatroban, iloprost, lamifibán, taprosteno, tirofibán, activador del plasminógeno tisular (natural o recombinante), tenecteplasa (TNK), y lanoteplasa (NPA), inhibidores de factor VIIa, inhibidores de factor Xa, inhibidores de trombina (tales como la hirudina y argatroban), inhibidores de PAI-1 (es decir, inactivadores de inhibidores del activador del plasminógeno tisular), inhibidores de alfa-2 antiplasmina, estreptoquinasa, uroquinasa y prouroquinasa; y complejo activador de estreptoquinasa y plasminógeno anisoilado, anticoagulantes (por ejemplo, hirudina, heparina, etc.), activadores del plasminógeno (p. ej., t-PA, uroquinasa, etc.), enzimas fibrinolíticas (p. ej., plasmina, subtilisina, etc.), agentes de anti-agregación plaquetaria (p. ej., prostaciclina, aspirina, etc.) y similares.

Los agentes anticoagulación adecuados para usar con las composiciones de la presente invención pueden incluir, por ejemplo, cilostazol (PLETAL®, Otsuka), clopidogrel (PLAVIX®, Sanofi), ticlopidina (TICLID®, Syntex), tirofibán (AGGRASTAT®, Merck), eptifibatida (INTEGRILIN®, COR Therapeutics), abciximab (REOPRO®, Eli Lilly), anagrelida (AGRYLIN®, Roberts), dipiridamol (PERSANTIN®, Boehringer Ingelheim), aspirina (ECOTR®, y otros), dipiridamol/aspirina (AGGRENOX®, Boehringer Ingelheim), dalteparina (FRAGMIN®, Pharmacia), enoxaparina (LOVENOX®, Aventis), tinzaparina (INNOHE®, DuPont), heparina (varios), danaparoide (ORGANON®, Organon), antitrombina III (THROMBATE®, Bayer), lepirudina (REFLUDAN®, Hoechst-Marion Roussel), argatroban (ACOVA®, SmithKlineBeecham), bivalirudina (ANGIOMAX®, Medicines Company), warfarina (COUMADIN®, DuPont) anisidiona (MIRADON®, Schering), alteplasa (ACTIVASE®, Genetech), reteplasa (RETAVASE®, Boehringer Mannheim), tenecteplasa (TNKASE®, Genentech), drotrecogina (XIGRIS®, Eli Lilly), anistreplasa (EMINASE®, Roberts), estreptoquinasa (STREPTASE®, Astra), uroquinasa (ABBOKINASE®, Abbott) y combinaciones de los mismos.

Los antiespumantes adecuados para usar con las composiciones, métodos y kits de la presente invención, pueden incluir, por ejemplo, ácido graso monocarboxílico y sus sales solubles. Los ácidos grasos monocarboxílicos y sus sales usados como antiespumantes pueden tener cadenas de hidrocarbilo de 1 a aproximadamente 50 átomos de carbono, de aproximadamente 10 a aproximadamente 24 átomos de carbono, o de aproximadamente 12 a aproximadamente 18 átomos de carbono. Las sales adecuadas incluyen sales de metales alcalinos, tales como sales de sodio, potasio y litio, y sales de amonio y alcanolamonio. Los antiespumantes adicionales incluyen, por ejemplo, hidrocarburos de alto peso molecular tales como parafina, ésteres de ácidos grasos (p. ej., triglicéridos de ácido graso), ésteres de ácido graso de alcoholes monovalentes, cetonas alifáticas C_{18}-C_{40} (p. ej., estearona), etc. Otros antiespumantes incluyen aminotriazinas N-alquiladas tales como de tri- a hexa-alquilmelaminas o de di- a tetra-alquildiamina clorotriazinas formadas como productos de cloruro cianúrico con dos o tres moles de una amina primaria o secundaria que contiene de 1 a 24 átomos de carbono, óxido de propileno, y fosfatos de monoestearilo tales como éster fosfato del alcohol monoestearílico y ésteres fosfato y fosfato de dimetal alcalino (p.ej., K, Na y Li) de monoestearilo. Los hidrocarburos tales como la parafina y halógeno-parafina se pueden usar en forma líquida. También se conoce el uso de hidrocarburos céreos, que preferiblemente tienen un punto de fusión inferior a aproximadamente 100ºC. Los hidrocarburos constituyen una categoría preferida de antiespumantes para las composiciones de detergentes. Así pues, los hidrocarburos incluyen hidrocarburos saturados o insaturados, alifáticos, alicíclicos, aromáticos y heterocíclicos, que tienen de aproximadamente 12 a aproximadamente 70 átomos de carbono. El término “parafina”, como se usa en esta discusión de antiespumante, se pretende que incluya mezclas de parafinas verdaderas e hidrocarburos cíclicos.

Otro ejemplo de antiespumantes comprende antiespumantes de silicona. Esta categoría incluye el uso de aceites de poliorganosiloxano, tales como polidimetilsiloxano, dispersiones o emulsiones de aceites o resinas de poliorganosiloxano, y combinaciones de poliorganosiloxano con partículas de sílice en las que el poliorganosiloxano se une por quimisorción o fusión a la sílice. Los ejemplos incluyen también, pero son limitar, siliconas y mezclas de sílice-silicona. Las siliconas en general se pueden representar por materiales de polisiloxano alquilado, mientras que la sílice se usa normalmente en forma finamente dividida, ilustrada por aerogeles y xerogeles de sílice y sílices hidrófobas de diferentes tipos. El agente de control de espumas de silicona, DC-544, está disponible en el comercio en Dow-Corning y es un copolímero de siloxano-glicol. Otro agente de control de espumas preferido es el sistema antiespumante que comprende una mezcla de aceites de silicona y 2-alquil-alcanoles. Los 2-alquil-alcanoles adecuados son 2-butil-octanol que está disponible en el comercio con el nombre comercial Isofol 12™ y mezcla de silicona/sílice en combinación con sílice no porosa de pirólisis tal como Aerosil™.

Los ejemplos de agentes de antidispesión incluyen, pero sin limitar, sacarosa, gliercerol y glicerina.

Los esteroides adecuados para usar con las composiciones de la presente invención pueden incluir, por ejemplo, betametasona, cloroprednisona, clocortolona, cortisona, desonida, dexametasona, desoximetasona, difluprednato, estradiol, fludrocortisona, flumetasona, flunisolida, fluocortolona, fluprednisolona, hidrocortisona, meprednisona, metilprednisolona, parametasona, prednisolona, prednisona, pregnan-3-alfa-ol-20-ona, testosterona y triamcinolona, estradiol, estrona, estriol, poliestradiol, poliestriol, dienestrol, dietilestilbestrol, dihidroergosterona, ciproterona, danazol, testosterona, progesterona, noretindrona, levonorgestrol, etinodiol, norgestimato, gestanina, 3-ceton-desogestrel, demegestona, prometoestrol, testosterona, espironolactona y sus ésteres, budesonida, rofleponida, palmitato de rofleponida, ciclesonida, furoato de mometasona, propionato de fluticasona, tipredano, acetónido de fluocinolona, flunisolida, flumetasona, dexametasona, beclometasona, deflazacort, cortivazol, o cortisol y/o hidrocortisol, prednisona, acetato de fluorometolona, fosfato sódico de dexametasona, suprofeno, fluorometolona, y medrisona, opcionalmente en sus formas isómeras puras (cuando existan dichas formas) y en las formas de sus sales farmacéuticamente aceptables.

Los agentes antiinflamatorios adecuados para usar con las composiciones de la presente invención pueden incluir tanto agentes antiinflamatorios esteroideos como agentes antiinflamatorios no esteroideos. Los agentes antiinflamatorios esteroideos adecuados pueden incluir, aunque no se limita, corticoesteroides tales como hidrocortisona, dexametasona, hidroxiltriamcinolona, alfametil-dexametasona, fosfato de dexametasona, dipropionato de beclometasona, valerato de clobetasol, desonida, desoximetasona, acetato de desoxicorticoesterona, dexametasona, diclorisona, diacetato de diflorasona, valerato de diflucortolona, fluadrenolona, acetónido de fluclarolona, fludrocortisona, pivalato de flumetasona, acetónido de fluosinolona, fluocinonida, éster butílico de flucortina, fluocortolona, fluprednideno (acetato de flupredniliden), flurandrenolona,

halcinonida, acetato de hidrocortisona, butirato de hidrocortisona, metilprednisolona, triamcinolona, la cortisona, cortodoxona, flucetónido, fludrocortisona, diacetato de difluorosona, acetónido de fluradrenalona, medrisona, amciafel, amcinafida, betametasona y el resto de sus ésteres, clorprednisona, acetato de clorprednisona, clocortelona, clescinolona, diclorisona, difluprednato, flucloronida, flunisolida, fluorometalona, fluperolona, fluprednisolona, valerato de hidrocortisona, ciclopentilproprionato de hidrocortisona, hidrocortamato, meprednisona, parametasona, prednisolona, prednisona, dipropionato de beclometasona, dipropionato de betametasona, triamcinolona, y se pueden usar mezclas de los mismos.

Una segunda clase de agentes antiinflamatorios que es útil en las composiciones de la presente invención incluye los agentes antiinflamatorios no esteroideos. Son conocidos por los expertos en la técnica una variedad de compuestos que abarca este grupo. Los agentes antiinflamatorios no esteroideos adecuados útiles en las composiciones de la presente invención incluyen, pero sin limitar: los oxicams, tales como piroxicam, isoxicam, tonexicam, sudoxicam, y CP-14 304, los salicilatos, tales como ácido salicílico, ácido acetilsalicílico, disalcid, benorilato, trilisato, safapryn, solprin, diflunisal, y fendosal; los derivados del ácido acético, como diclofenaco, fenclofenaco, indometacina, sulindaco, tolmetina, isoxepaco, furofenaco, tiopinaco, zidometacina, acematacina, fentiazaco, zomepiraco, clidanaco, oxepinaco y felbinaco; los fenamatos, tales como ácidos mefenámico, meclofenámico, flufenámico, niflúmico y tolfenámico; los derivados del ácido propiónico, tales como ibuprofeno, naproxeno, benoxaprofeno, flurbiprofeno, ketoprofeno, fenoprofeno, fenbufeno, indoprofeno, pirprofeno, carprofeno, oxaprozina, pranoprofeno, miroprofeno, tioxaprofeno, suprofeno, alminoprofeno y tiaproténico, y los pirazoles, tales como fenilbutazona, oxifenbutazona, feprazona, azapropazona, y trimetazona. También se pueden usar mezclas de estos agentes antiinflamatorios no esteroideos, así como las sales y ésteres farmacéuticamente aceptables de estos agentes.

Los analgésicos adecuados para usar con la composición detergente farmacológicamente activa de la presente invención para reducir la incomodidad debida a la inflamación después de la inyección subcutánea de la formulación de la presente invención incluyen, pero son limitar, anestésicos locales inyectables de éster y amina. Los ejemplos no limitantes de analgésicos incluyen lidocaína, mepivacaína, bupivacaína, procaína, cloroprocaína, etidocaína, prilocaína diclonina, hexilcaína, procaína, cocaína, ketamina, pramoxina, propofol, fenol y tetracaína. También se pueden usar mezclas de estos analgésicos, así como las sales y ésteres de estos agentes farmacéuticamente aceptables. Otros ejemplos de analgésicos incluyen opiáceos. Los ejemplos de opiáceos incluyen morfina, o una de sus sales, como el sulfato, cloruro o hidrocloruro. Otros analgésicos opiáceos de 1,4-hidroximorfinano que se pueden usar en la presente memoria, incluyen aquellos tales como la naloxona, meperidina, butorfanol o pentazocina, o morfina-6-glucurónido, codeína, dihidrocodeína, diamorfina, dextropropoxifeno, petidina, fentanilo, alfentanilo, alfaprodina, buprenorfina, dextromoramida, difenoxilato, dipipanona, heroína (diacetilmorfina), hidrocodona (dihidrocodeinona), hidromorfona (dihidromorfinona), levorfanol, meptazinol, metadona, metopón (metildihidromorfinona), nalbufina, oxicodona (dihidrohidroxicodeínona), oximorfona (dihidrohidroximorfinona), fenadoxona, fenazocina, remifentanilo, tramadol, o una sal de cualquiera de estos. El opiáceo usado en el método de la invención puede comprender cualquier combinación de los compuestos mencionados antes. La naloxona también está incluida dentro de la definición de un opiáceo. Los analgésicos especialmente preferidos que se pueden usar incluyen hidromorfona, oxicodona, morfina, p. ej., sulfato de morfina y fentanilo, y/o sus sales farmacéuticamente aceptables.

Los fármacos tranquilizantes y sedantes que se pueden incluir en los kits o composiciones de la presente invención incluyen clordiazepóxido, benactizina, benzquinamida, flurazepam, hidroxizina, loxapina, promazina, y/o sus sales y ésteres farmacéuticamente aceptables.

Los fármacos relajantes musculares adecuados que se pueden incluir en los kits o composiciones de la presente invención incluyen cinamedrina, ciclobenzaprina, flavoxato, orfenadrina, papaverina, mebeverina, idaverina, ritodrina, difenoxilato, dantroleno, azumoleno, y/o sus sales farmacéuticamente aceptables.

Los fármacos antidiarreicos que se pueden incluir en los kits o composiciones de la presente invención incluyen, por ejemplo, loperamida y/o sus sales farmacéuticamente aceptables.

Los segundos agentes terapéuticos se pueden formular y/o administrar conjuntamente con el uno o más detergentes farmacológicamente activos de la presente memoria. En dichas coformulaciones, un segundo agente terapéutico puede estar con una concentración menor que 20%, 19%, 18%, 17%, 16%, 15%, 14%, 13%, 12%, 11%, 10%, 9%, 8%, 7%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2%, 1%, 0,5%, 0,4%, 0,3%, 0,2%, 0,1%, 0,09%, 0,08%, 0,07%, 0,06%, 0,05%, 0,04%, 0,03%, 0,02%, 0,01%, 0,009%, 0,008%, 0,007%, 0,006%, 0,005%, 0,004%, 0,003%, 0,002%, 0,001%, 0,0009%, 0,0008%, 0,0007%, 0,0006%, 0,0005%, 0,0004%, 0,0003%, 0,0002% o 0,0001% en p/p, p/v o v/v.

En algunas realizaciones, un segundo agente terapéutico se puede formular conjuntamente con el uno o más detergentes farmacológicamente activos de la presente memoria. En dicha coformulación, el segundo agente terapéutico puede estar con una concentración mayor que 20%, 19,75%, 19,50%, 19,25% 19%, 18,75%, 18,50%, 18,25% 18%, 17,75%, 17,50%, 17,25% 17%, 16,75%, 16,50%, 16,25% 16%, 15,75%, 15,50%, 15,25% 15%, 14,75%, 14,50%, 14,25% 14%, 13,75%, 13,50%, 13,25% 13%, 12,75%, 12,50%, 12,25% 12%, 11,75%, 11,50%, 11,25% 11%, 10,75%, 10,50%, 10,25% 10%, 9,75%, 9,50%, 9,25% 9%, 8,75%, 8,50%, 8,25% 8%, 7,75%, 7,50%, 7,25% 7%, 6,75%, 6,50%, 6,25% 6%, 5,75%, 5,50%, 5,25% 5%, 4,75%, 4,50%, 4,25%, 4%, 3,75%, 3,50%, 3,25%,

3%, 2,75%, 2,50%, 2,25%, 2%, 1,75%, 1,50%, 1,25%, 1%, 0,5%, 0,4%, 0,3%, 0,2%, 0,1%, 0,09%, 0,08%, 0,07%, 0,06%, 0,05%, 0,04%, 0,03%, 0,02%, 0,01%, 0,009%, 0,008%, 0,007%, 0,006%, 0,005%, 0,004%, 0,003%, 0,002%, 0,001%, 0,0009%, 0,0008%, 0,0007%, 0,0006%, 0,0005%, 0,0004%, 0,0003%, 0,0002% o 0,0001% en p/p, p/v o v/v.

En algunas realizaciones, un segundo agente terapéutico se puede formular conjuntamente con el uno o más detergentes farmacológicamente activos de la presente memoria, de modo que la formulación final tenga una concentración del segundo agente terapéutico que esté en el intervalo de aproximadamente 0,001% a aproximadamente 50%, de aproximadamente 0,001% a aproximadamente 40%, de aproximadamente 0,01% a aproximadamente 30%, de aproximadamente 0,02% a aproximadamente 29%, de aproximadamente 0,03% a aproximadamente 28%, de aproximadamente 0,04% a aproximadamente 27%, de aproximadamente 0,05% a aproximadamente 26%, de aproximadamente 0,06% a aproximadamente 25%, de aproximadamente 0,07% a aproximadamente 24%, de aproximadamente 0,08% a aproximadamente 23%, de aproximadamente 0,09% a aproximadamente 22%, de aproximadamente 0,1% a aproximadamente 21%, de aproximadamente 0,2% a aproximadamente 20%, de aproximadamente 0,3% a aproximadamente 19%, de aproximadamente 0,4% a aproximadamente 18%, de aproximadamente 0,5% a aproximadamente 17%, de aproximadamente 0,6% a aproximadamente 16%, de aproximadamente 0,7% a aproximadamente 15%, de aproximadamente 0,8% a aproximadamente 14%, de aproximadamente 0,9% a aproximadamente 12%, de aproximadamente 1% a aproximadamente 10% en p/p, p/v o v/v. Se entiende que la concentración final depende de muchos factores conocidos por el experto en la técnica, incluyendo, pero sin limitar, la localización y el tamaño del sitio de tratamiento.

En algunas realizaciones, una composición de la presente memoria comprende, consiste esencialmente en o consiste en menos de 10 g, 9,5 g, 9,0 g, 8,5 g, 8,0 g, 7,5 g, 7,0 g, 6,5 g, 6,0 g, 5,5 g, 5,0 g, 4,5 g, 4,0 g, 3,5 g, 3,0 g, 2,5 g, 2,0 g, 1,5 g, 1,0 g, 0,95 g, 0,9 g, 0,85 g, 0,8 g, 0,75 g, 0,7 g, 0,65 g, 0,6 g, 0,55 g, 0,5 g, 0,45 g, 0,4 g, 0,35 g, 0,3 g, 0,25 g, 0,2 g, 0,15 g, 0,1 g, 0,09 g, 0,08 g, 0,07 g, 0,06 g, 0,05 g, 0,04 g, 0,03 g, 0,02 g, 0,01 g, 0,009 g, 0,008 g, 0,007 g, 0,006 g, 0,005 g, 0,004 g, 0,003 g, 0,002 g, 0,001 g, 0,0009 g, 0,0008 g, 0,0007 g, 0,0006 g, 0,0005 g, 0,0004 g, 0,0003 g, 0,0002 g o 0,0001 g del uno o más segundos agentes terapéuticos de la presente memoria.

En algunas realizaciones, una composición de la presente memoria comprende, consiste esencialmente en o consiste en más de 0,0001 g, 0,0002 g, 0,0003 g, 0,0004 g, 0,0005 g, 0,0006 g, 0,0007 g, 0,0008 g, 0,0009 g, 0,001 g, 0,0015 g, 0,002 g, 0,0025 g, 0,003 g, 0,0035 g, 0,004 g, 0,0045 g, 0,005 g, 0,0055 g, 0,006 g, 0,0065 g, 0,007 g, 0,0075 g, 0,008 g, 0,0085 g, 0,009 g, 0,0095 g, 0,01 g, 0,015 g, 0,02 g, 0,025 g, 0,03 g, 0,035 g, 0,04 g, 0,045 g, 0,05 g, 0,055 g, 0,06 g, 0,065 g, 0,07 g, 0,075 g, 0,08 g, 0,085 g, 0,09 g, 0,095 g, 0,1 g, 0,15 g, 0,2 g, 0,25 g, 0,3 g, 0,35 g, 0,4 g, 0,45 g, 0,5 g, 0,55 g, 0,6 g, 0,65 g, 0,7 g, 0,75 g, 0,8 g, 0,85 g, 0,9 g, 0,95 g, 1 g, 1,5 g, 2 g, 2,5, 3 g, 3,5, 4 g, 4,5 g, 5 g, 5,5 g, 6 g, 6,5 g, 7 g, 7,5 g, 8 g, 8,5 g, 9 g, 9,5 g o 10 g del uno o más segundos agentes terapéuticos de la presente memoria.

En algunas realizaciones, una composición de la presente memoria comprende, consiste esencialmente en o consiste en 0,0001-10 g, 0,0005-9 g, 0,001-8 g, 0,005-7 g, 0,01-6 g, 0,05-5 g, 0,1-4 g, 0,5-4 g o 1-3 g del uno o más segundos agentes terapéuticos de la presente memoria.

Formulaciones farmacéuticas

Los vehículos acuosos farmacológicamente aceptables para las composiciones de la presente invención pueden incluir, por ejemplo, cualquier disolución líquida que sea capaz de disolver un detergente y no sea tóxica para el individuo particular que recibe la formulación. Los ejemplos de vehículos acuosos farmacéuticamente aceptables incluyen, sin limitar, disolución salina, agua y ácido acético. Normalmente, los vehículos acuosos farmacéuticamente aceptables son estériles.

Las composiciones detergentes farmacológicamente activas útiles en las realizaciones de la presente invención se formulan para la reducción no quirúrgica de depósitos de grasa localizada. Como se usa en la presente memoria, “no quirúrgica” se refiere a procedimientos médicos que no requieren una incisión. Las inyecciones son ejemplos de procedimientos no quirúrgicos. La liposucción es un procedimiento quirúrgico.

En una realización de la presente invención, la composición detergente farmacológicamente activa se administra por inyección, por ejemplo, por inyección de bolo. Con el fin de que sea eficaz, la composición de detergente debe tener contacto directo con el tejido graso independientemente de cómo se infunda. Las formulaciones detergentes se pueden inyectar por vía subcutánea o se pueden infundir directamente en la grasa. Las formulaciones para inyección se pueden presentar en forma de dosificación unitaria, por ejemplo, en ampollas o en envases de múltiples dosis, con un conservante añadido. Las composiciones pueden tener formas tales como suspensiones, disoluciones o emulsiones en vehículos acuosos o aceitosos, y pueden contener agentes de formulación tales como agentes de suspensión, estabilizantes y/o dispersantes.

Se puede usar en la presente memoria un “excipiente farmacéuticamente aceptable”, y se refiere a un compuesto que es útil para preparar una composición farmacéutica que en general es segura, no tóxica y no es indeseable ni biológicamente ni de otra forma, e incluye excipientes que son aceptables para uso veterinario o uso farmacéutico

humano. Un excipiente farmacéuticamente aceptable como se usa en la memoria descriptiva y reivindicaciones, incluye tanto uno como más de uno de dichos excipientes. Algunos ejemplos de excipientes adecuados incluyen lactosa, dextrosa, sacarosa, sorbitol, manitol, almidones, goma arábiga, fosfato cálcico, alginatos, tragacanto, gelatina, silicato cálcico, celulosa microcristalina, polivinilpirrolidona, fosfatidilcolina, celulosa, agua estéril, jarabe y metilcelulosa. Las formulaciones pueden incluir además: agentes lubricantes tales como talco, estearato de magnesio, y aceite mineral; agentes humectantes; agentes emulsionantes y de suspensión; y agentes conservantes tales como hidroxibenzoatos de metilo y propilo y alcohol bencílico. Las composiciones de la presente invención se pueden formular de manera que proporcionan liberación rápida, sostenida o retrasada del principio activo después de la administración al paciente, usando procedimientos conocidos en la técnica.

Los excipientes adicionales adecuados para la formulación con las composiciones detergentes de la presente invención, incluyen potenciadores de la penetración y agentes de dispersión. Los ejemplos no limitantes de agentes de dispersión que permiten la dispersión de los fármacos en el tejido, incluyen hialuronidasa y colagenasa. La hialuronidasa funciona aumentando la permeabilidad del tejido y la extensión o dispersión de otros fármacos. La colagenasa se ha usado para aislar adipocitos de la grasa subcutánea y no tiene efectos líticos en los propios adipocitos. Además, la hialuronidasa y la colagenasa pueden facilitar la curación acelerando la reducción del tejido necrótico después de tratamiento con las formulaciones detergentes de la presente invención.

Las composiciones detergentes farmacológicamente activas de la presente invención, son útiles para tratar acumulaciones de grasa localizada, incluyendo pero sin limitar, la hernia grasa en el párpado inferior, acumulaciones en la cintura, caderas y otras zonas cosméticas, xantelasma, lipomas y lipodistrofia, incluyendo lipodistrofia del "cuello de bisonte" (3). En otra realización, las composiciones detergentes de la presente invención son útiles para tratar depósitos de grasa asociados con la celulitis.

Métodos

La presente invención también se refiere a métodos para reducir un depósito de grasa subcutánea en un mamífero. Dichos métodos comprenden, consisten esencialmente en o consisten en administrar localmente en el depósito de grasa en el mamífero, una o más de las composiciones o unidades de dosificación de la presente memoria. Por ejemplo, en una realización se administra localmente en el depósito de grasa que se va a reducir, menos de 500 ml de una disolución. La disolución comprende, consiste esencialmente en o consiste en un detergente o detergentes farmacológicamente activos (preferiblemente sales biliares tales como desoxicolato sódico), tales como los descritos en la presente memoria. La disolución comprende preferiblemente menos de 5% en p/v de fosfatidilcolina o más preferiblemente no comprende fosfatidilcolina.

En algunas realizaciones de la presente invención, los métodos anteriores se proporcionan para la eliminación no quirúrgica de uno o más depósitos de grasa localizada en un paciente. Por ejemplo, en una realización, los métodos no quirúrgicos de la presente memoria no incluyen la liposucción. En algunas realizaciones, los métodos de la presente memoria excluyen también medios no invasivos para reducir la grasa, p. ej., ultrasonidos. En otras realizaciones, los medios no invasivos se pueden usar junto con las composiciones de la presente memoria.

El paciente que se va a tratar es preferiblemente un mamífero. Dicho mamífero puede ser un ser humano o un animal tal como un primate (p. ej., un mono, chimpancé, etc.), un animal domesticado (p. ej., un perro, gato, caballo, etc.), un animal de granja (p. ej., cabra, oveja, cerdo, ganado, etc.) o un animal de laboratorio (p. ej., ratón, rata, etc.). Preferiblemente, un paciente que se va a tratar es un ser humano, un caballo, un perro o un gato.

Las composiciones de la presente memoria se pueden usar para tratar cualquier afección adiposa en el paciente incluyendo, por ejemplo, trastornos tales como lipomas, hernias, enfermedad de Dercum, cuello de Madelung, lipedema, pápulas piezogénicas, xantelasma, lipodistrofia y celulitis. En otras realizaciones, las composiciones de la presente memoria se pueden usar para tratar afecciones adiposas en zonas tales como depósitos de grasa localizada bajo el ojo, bajo la barbilla, bajo el brazo, nalga, pantorrilla, espalda, muslo, tobillo o estómago de un mamífero.

Las composiciones solubilizantes de grasa de la presente memoria se administran preferiblemente por una inyección localizada. Sin embargo, también se contemplan otros medios para administrar las composiciones de la presente memoria. Por ejemplo, las composiciones de la presente memoria se pueden administrar por un parche dérmico o un depósito subcutáneo.

En general, el volumen total, la dosis unitaria y el número de tratamientos administrados, variarán dependiendo de la cantidad de grasa en un sitio objetivo, la localización del sitio objetivo, el tipo de composición de la grasa y los resultados deseados. En general, cuanto mayor es la cantidad de grasa que se va a tratar, mayor es la dosis que se administra. Debe indicarse que aunque las composiciones y las dosificaciones unitarias de la presente memoria se pueden administrar a un individuo como parte de un régimen de tratamiento, no se eliminan del individuo como parte del régimen de tratamiento.

Por lo tanto, la presente invención contempla métodos para reducir la cantidad de grasa subcutánea en un mamífero, administrando al mamífero una cantidad eficaz de una composición solubilizante de grasa que comprende, consiste esencialmente en o consiste en uno o más detergentes farmacológicamente activos. La

anterior se administra preferiblemente vía transdérmica o subcutánea, p. ej., mediante una inyección subcutánea usando una jeringuilla en un sitio objetivo. Un sitio objetivo puede ser, por ejemplo, de 0,1 cm x 0,1 cm a aproximadamente 5 cm a 5 cm. Las composiciones de la presente memoria se pueden administrar en el mismo sitio objetivo, sitios adyacentes o cercanos en diferentes intervalos, dosificaciones, volúmenes, como se describe en la presente memoria.

La presente invención proporciona composiciones y métodos para la reducción no quirúrgica de depósitos de grasa localizados en un mamífero. En una realización, los métodos de la presente memoria implican la administración de concentraciones solubilizantes de grasa de uno o más detergentes farmacológicamente activos en disoluciones inyectables farmacéuticamente aceptables. Para los propósitos de la presente invención, un método no quirúrgico de reducción de grasa no incluye la liposucción, lipoplastia o lipectomía de succión.

Preferiblemente, los métodos de la presente memoria excluyen la eliminación no activa de los detergentes farmacológicamente activos (p. ej., por succión).

Cualquiera de los métodos anteriores se puede complementar por la administración adicional al paciente de un segundo agente terapéutico. El segundo agente terapéutico se puede administrar por separado o en combinación con las composiciones de la presente memoria. El segundo agente terapéutico se puede administrar por vía local o sistémica. En algunas realizaciones, el segundo agente terapéutico se formula conjuntamente con el o los detergentes y se administra de forma simultánea con el o los detergentes de la presente memoria. En otro caso, el uno o más segundos agentes terapéuticos se administran antes de administrar los detergentes de la presente memoria.

La anterior se puede administrar una vez o múltiples veces en el sitio objetivo. En algunas realizaciones, las composiciones de la presente memoria se administran al menos 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 ó 10 veces en un sitio objetivo. Se puede producir más de una administración en una sola hora, día, semana, mes o año. Preferiblemente, las múltiples administraciones en un solo sitio objetivo se producen menos de 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3 ó 2 veces al año, menos de 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3 ó 2 veces al mes, menos de 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3 ó 2 veces a la semana, menos de 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3 ó 2 veces al día o menos de 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3 ó 2 veces por hora. En algunas realizaciones se da a un paciente 1-100, 2-50, 3-30, 4-20 ó 5-10 inyecciones en el sitio objetivo. Este número de inyecciones se puede producir a lo largo de un periodo de 1 año, 6 meses, 5 meses, 4 meses, 3 meses, 2 meses, 1 mes, 3 semanas, 2 semanas o 1 semana o menos.

Las composiciones se pueden administrar en distintos niveles debajo de la dermis, incluyendo, por ejemplo, 0,25-10,16 cm, 1,27-7,62 cm, 2,54-5,08 cm bajo la dermis.

Las composiciones se pueden administrar en diferentes volúmenes, pero preferiblemente en un volumen total menor que 50 ml, 40 ml, 30 ml, 20 ml, 10 ml, 9 ml, 8 ml, 7 ml, 6 ml, 5 ml, 4 ml, 3 ml, 2 ml, 1 ml, 0,1 ml, 0,01 ml por inyección.

Kits

La figura 7 es una ilustración de un kit 101 para la reducción de la acumulación de grasa subcutánea en un mamífero sin usar liposucción. El kit incluye uno o más primeros envases 102. Un primer envase 102 comprende, consiste esencialmente en o consta de cualquiera de las composiciones de la presente memoria. Por ejemplo, un primer envase puede comprender, consistir esencialmente en o consistir en un detergente farmacológicamente activo y menos de 5% en p/v de fosfatidilcolina.

El anterior se puede preparar en una disolución o más preferiblemente en una disolución inyectable. El primer o primeros envases 102 que comprenden dicha disolución pueden tener un volumen suficiente para contener una o más dosis unitarias. Por ejemplo, un primer envase 102 se puede adaptar para contener menos de 500 ml, 100 ml de disolución, 20 ml de disolución, 10 ml de disolución o 5 ml de disolución. En algunas realizaciones, el primer o primeros envases 102 contienen un volumen de aproximadamente 0,01 ml a aproximadamente 100 ml, de aproximadamente 0,1 ml a aproximadamente 90 ml, de aproximadamente 0,5 ml a aproximadamente 80 ml, de aproximadamente 1 ml a aproximadamente 70 ml, de aproximadamente 2 ml a aproximadamente 60 ml, de aproximadamente 3 ml a aproximadamente 50 ml, de aproximadamente 4 ml a aproximadamente 40 ml, de aproximadamente 5 ml a aproximadamente 30 ml, de aproximadamente 6 ml a aproximadamente 20 ml, y de aproximadamente 7 ml a aproximadamente 10 ml. En realizaciones más preferidas, el primer o primeros envases 102 son una ampolla que tiene una capacidad de aproximadamente 10 a aproximadamente 20 ml.

En algunas realizaciones, el detergente y la fosfatidilcolina opcional se formulan en un parche dérmico o en un depósito para la liberación sostenida. Las dosificaciones en un parche o depósito pueden ser las mismas que las discutidas en la presente memoria.

Un primer envase 102 puede incluir opcionalmente uno o más segundos agentes terapéuticos. Preferiblemente, un primer envase 102 incluye un analgésico, agente antimicrobiano o agentes antiinflamatorios. Un primer envase 102 puede incluir también un segundo detergente. Los ejemplos de detergentes se describen en la presente memoria.

Un primer envase 102 preferiblemente tiene menos de 5% en p/v de fosfolípidos, tales como fosfatidilcolina. En

algunas realizaciones, un primer envase 102 no contiene fosfolípidos o no contiene fosfatidilcolina.

Un primer envase 102 preferiblemente tiene menos de 0,01%, 0,1%, 1,0%, 2,0%, 3,0%, 4,0% o 5,0% en p/p, p/v o v/v del o de los detergentes farmacológicamente activos. Preferiblemente, la concentración del detergente farmacológicamente activo en el primer envase 102 es mayor que su concentración micelar. En algunas realizaciones, la concentración de dicho o dichos detergentes farmacológicamente activos en % en p/v es mayor que la concentración de dichos fosfolípidos o fosfatidilcolina en % en p/v.

La disolución del envase 102 se administra de acuerdo con las instrucciones de uso 103. Las instrucciones de uso 103 pueden proporcionar instrucciones de dosificación que pueden depender, por ejemplo, del sitio objetivo, el mamífero que se va a tratar, los resultados deseados, la localización del sitio objetivo, la concentración de la disolución, el tamaño del depósito de grasa. Preferiblemente, las instrucciones de uso 103 son para el tratamiento de un mamífero tal como un ser humano, un perro, un gato o un caballo. Las instrucciones de uso 103 también pueden incluir información para el tratamiento de otros animales domesticados y/o animales de granja.

Las instrucciones de uso 103 también pueden incluir información sobre el uso de las composiciones de la presente memoria para tratar sitios objetivo específicos, tales como, p. ej., depósitos de grasa localizada bajo el ojo, bajo la barbilla, bajo el brazo, la nalga, pantorrilla, espalda, muslo, tobillo o estómago de un mamífero. En algunas realizaciones, las instrucciones de uso 103 detallan una explicación para usar las composiciones de la presente memoria para tratar un depósito de grasa que es hernia grasa en el párpado, lipomas, lipodistrofia, lipodistrofia del cuello de bisonte o depósitos de grasa asociados con la celulitis.

Las instrucciones de uso 103 pueden incluir información relacionada con los diluyentes y volúmenes para la dilución adecuados, si los hay, del primer envase 102 y/o el segundo envase 105. Las instrucciones de uso 103 también pueden proporcionar información relacionada con la administración adecuada de las composiciones de la presente memoria, tales como la frecuencia y la dosificación de la administración.

El kit 101 puede comprender además una jeringuilla u otro dispositivo de administración adecuado (p. ej., parche, depósito subcutáneo) 104 para administrar las composiciones del primer envase 102 en una región de acumulación de grasa subcutánea. En algunas realizaciones, la jeringa o dispositivo de administración 104 se puede cargar previamente con una dosis unitaria de una disolución de la presente invención.

El kit 101 puede incluir además un segundo envase 105 que comprende un segundo agente activo. Los ejemplos de un segundo agente terapéutico incluyen, por ejemplo, un agente antimicrobiano, un agente antitrombótico, un agente de anticoagulación, un antiespumante, un agente antiinflamatorio, un analgésico, un anestésico, un agente de antidispersión, un agente de dispersión, un potenciador de la penetración, un esteroide, un tranquilizante, un relajante muscular y un agente antidiarreico.

Los siguientes ejemplos se proporcionan para definir de forma más precisa y facilitar las composiciones y métodos de la presente invención.

EJEMPLOS

Ejemplo 1

Formulaciones de desoxicolato sódico y fosfatidilcolina

La formulación de fosfatidilcolina y sal biliar (PBF) (PC al 5,0% altamente purificada obtenida de soja, desoxicolato sódico al 4,75% y alcohol bencílico al 0,9%, en agua estéril, Tabla 2) se obtuvo de Hopewell Pharmacy, Hopewell, NJ. El desoxicolato sódico y el detergente Triton® X-100 (Triton®, alquilaril-poliéter-alcohol) se obtuvieron de Sigma-Aldrich Corp. (St. Louis, MO). El detergente Empigen® BB (Empigen®, laurildimetilbetaína, Calbiochem, Biosciences, Inc., La Jolla, CA). Se prepararon disoluciones madre de los reactivos (diluciones al 5%) en tampón de PBS.

La estructura molecular de (a) fosfatidilcolina, (b) desoxicolato sódico y (c) alcohol bencílico se representan en la figura 1.

Tabla 2. PBF inyectable

Fosfatidilcolina	5,00% (p/v)
Desoxicolato sódico	4,75%
Alcohol bencílico	0,90%
Agua	100 ml

Ejemplo 2

Efectos de las disoluciones de desoxicolato sódico y fosfatidilcolina en células cultivadas

Para medir la viabilidad celular después de tratamiento con detergente, se cultivaron células queratinocitos humanos HaCaT en DMEM (medio Eagle modificado por Dulbecco) complementado con suero de ternero fetal al 10%,

penicilina y estreptomicina. Las células HaCaT se cultivaron en placas de 6 pocillos y se incubaron con PBF (Fórmula de PC) o desoxicolato sódico al 0%, 0,005%, 0,050% o 0,500% durante 30 min a 37°C antes de determinar la viabilidad celular usando el ensayo de MTS, que usa un compuesto de tetrazolio que produce un cambio de color cuando es biorreducido por células metabólicamente activas (Ensayo de proliferación celular no radiactivo CellTiter 96® AQ ueous, Promega, Corp. Madison, WI). La viabilidad celular se determinó por un espectrofotómetro de absorbancia (a 490 nm) después de 4 horas de incubación con el ensayo a 37ºC. Para determinar la viabilidad celular en tejido recién obtenido, las muestras de grasa se incubaron durante 4 horas en placas de 24 pocillos con las disoluciones madre de reactivos y el ensayo de MTS. Después se visualizó en las muestras de tejido el cambio de color y se midió la cantidad de MTS en sus líquidos sobrenadantes por absorbancia (a 490 nm). Todos los estudios se realizaron por triplicado. La absorbancia a 490 nm (DO a 490) es proporcional al número de células vivas en el cultivo. Había una DO a 490 comparable en el control y en las diluciones al 0,005% de ambos compuestos (figura 2a), indicando un efecto pequeño de estas sustancias en la viabilidad celular a esta concentración. La viabilidad celular disminuyó progresivamente a concentraciones de 0,05% y 0,5% de ambas disoluciones.

La lisis celular en respuesta al tratamiento con detergente se determinó en células HaCaT incubadas con los reactivos a las diluciones celulares indicadas durante 30 min a 37ºC. Se midió la liberación de lactato deshidrogenasa por absorbancia (a 490 nm) después de 1 hora de incubación con el ensayo de LDH como recomendaba el fabricante (Ensayo de citotoxicidad no radiactivo CytoTox 96®, Promega). Todos los estudios se llevaron a cabo por triplicado. La liberación de LDH es directamente proporcional a la absorbancia a 490 nm (DO a 490). Había una liberación de LDH mínima de las células de control y las incubadas con diluciones al 0,005% de ambos compuestos (figura 2b). Había progresivamente más LDH liberada con PBF y desoxicolato al 0,05% y 0,5%.

Ejemplo 3

Efectos de las disoluciones de desoxicolato sódico y fosfatidilcolina en tejido porcino

El tejido porcino se obtuvo inmediatamente después del sacrificio, se rasuró y se puso sobre hielo durante un máximo de 4 horas antes de usar. Las muestras de grasa se obtuvieron eliminando con escalpelo la epidermis y la dermis de una biopsia con punzón y se recortaron. Las muestras de grasa se cargaron con colorante calceína, por incubación 1 hora a 37ºC con Calcein-AM (Sigma). Se añadieron las disoluciones madre de reactivos a las muestras de grasa y se incubaron durante 30 min a 37ºC con agitación suave. La retención de calceína se determinó mediante fluorescencia del tejido usando luz púrpura (411 nm) y observando visualmente la luz verde emitida (500 nm) usando filtros de emisión.

La histología se llevó a cabo inyectando las disoluciones madre de reactivos (0,5 ml) en la piel porcina de grosor completo en varios niveles (epidermis, dermis y tejido subcutáneo) con jeringas de 1,0 ml y agujas de calibre 30, de 1,27 cm. La profundidad de la aguja se visualizó a lo largo del margen del tejido porcino con el intento de saturar el tejido objetivo. Una hora después de incubación con PBS a 37ºC, se obtuvieron múltiples muestras de biopsia de 5,0 mm de los sitios inyectados, realizando cada proceso por triplicado. El tejido se fijó en formaldehído, se sumergió en parafina y se tiñó con hematoxilina-eosina. Las muestras fueron evaluadas por un dermatopatólogo certificado con ocultación respecto al protocolo del tratamiento.

Se usó piel porcina recién obtenida para determinar si los efectos de estas sustancias detergentes en las células cultivadas eran similares en el tejido. La figura 3a demuestra la producción de pigmento púrpura oscuro (que indica células viables) en tejido graso tratado con el tampón de PBS (control negativo) usando el ensayo de MTS. La PBF y disoluciones al 5% de desoxicolato y detergente Triton® (control positivo) demostraron una pérdida comparable de colorante púrpura (que indica la muerte celular) en las muestras de grasa tratadas. La diferencia de viabilidad de las células grasas entre las disoluciones se cuantificó midiendo la absorbancia (a 490) de los líquidos sobrenadantes recogidos de las muestras de grasa tratadas (figura 3b). Todos los reactivos tenían efectos significativos en la viabilidad de las células grasas del tejido recién obtenido.

La lisis celular se confirmó usando un ensayo de liberación del colorante calceína. La calceína se vuelve fluorescente después de hidrólisis y es retenida en las células que tienen las membranas celulares intactas. Debido a que no marca células muertas y se pierde en las condiciones que producen la lisis celular, la pérdida de fluorescencia verde en muestras de tejido graso cargadas con el colorante calceína indica la lisis celular (figura 4). Las muestras tratadas con desoxicolato, PBF y detergente Triton® (control positivo) presentaban una pérdida de fluorescencia similar.

Los cambios histológicos que resultan de la inyección de PBF, desoxicolato y Empigen® se muestran en la figura 5. La formulación de fosfatidilcolina y sal biliar (figura 5b) y el desoxicolato (figura 5d) producían efectos histológicos similares a los producidos por Empigen® (figura 5g) y Triton® (no se muestra), dos detergentes de laboratorio bien caracterizados. Estos cambios eran evidentes tanto en la grasa como en el músculo. Se observaron borrosidad marcada y disolución de membranas celulares de adipocitos con alteración de su arquitectura lobular normal, después de inyección tanto de PBF (figura 5b) como de desoxicolato (figura 5d). La figura 5f demuestra desorden y atrofia de las fibras musculares después de inyección de PBF. Se vieron cambios similares en el tejido muscular en las muestras tratadas con desoxicolato y los detergentes Triton® y Empigen®. No había cambios en la epidermis,

dermis o estructuras anejas después de inyección de los reactivos, con excepción de Empigen®, que produjo pérdida de la tinción nuclear de fibroblastos e hialinización del colágeno dérmico.

Ejemplo 4

Experiencia clínica con composiciones de desoxicolato sódico

Se inyectaron a pacientes que tenían lipomas, colecciones aisladas y benignas de tejido adiposo, disoluciones de desoxicolato sódico (DC) sin fosfatidilcolina directamente en el lipoma. Los resultados de este estudio demuestran que los efectos detergentes del desoxicolato vistos en la grasa de tejidos animales son reproducibles clínicamente en seres humanos. Todos los lipomas inyectados se redujeron de tamaño después de al menos un tratamiento con diferentes concentraciones de desoxicolato (Tabla 3). Un lipoma de un paciente, en el que se inyectó DC al 1%, se extirpó después de tratamiento y se llevaron a cabo los análisis patológico e histológico. Dentro del lipoma extirpado, la necrosis es muy visible (figura 6a) con una zona bien demarcada de hemorragia y necrosis en el borde lateral que se extiende al medio de la grasa del lipoma que contrasta con la grasa del lipoma normal que es de color más claro. Los análisis histológicos (figura 6b) ponen de manifiesto una zona bien definida de hemorragia y grasa necrótica, así como una reacción inflamatoria significativa que contrasta con las células grasas claras redondas normales adyacentes.

Tabla 3. Reducción de tamaño de los lipomas después de tratamiento con DC

Lipoma	Tamaño (cm) antes de tratamiento	Tamaño (cm) después de tratamiento	Tratamientos totales (% de DC inyectado)
1	2,00 x 1,00	1,25 x 0,50	2 (2,5%)
2	2,00	1,50 x 0,50	3 (5% y 2,5%)
3	2,00 x 2,50	2,00 x 1,00	3 (5% y 2,5%)
4	4,00 x 1,75	2,50 x 2,00	2 (1%)
5	2,00 x 1,75	1,25	2 (1%)
6	2,80	0,50	1 (5%)
7	1,00	Imperceptible	1 (1%)

Salvo que se indique otra cosa, todos los números que expresan cantidades de ingredientes, propiedades tales como peso molecular, condiciones de reacción etc., usados en la memoria descriptiva y reivindicaciones, debe entenderse que están modificados en todos los casos por el término “aproximadamente”. Por consiguiente, salvo que se indique otra cosa, los parámetros numéricos expuestos a continuación en la memoria descriptiva y reivindicaciones adjuntas son aproximaciones que pueden variar dependiendo de las propiedades deseadas que se quieren obtener mediante la presente invención. Por lo menos, y no como un intento de limitar la aplicación de la doctrina de equivalentes al alcance de las reivindicaciones, cada parámetro numérico al menos debería ser interpretado a la luz del número de cifras significativas dadas y aplicando técnicas de redondeo ordinarias. A pesar de que los intervalos numéricos y los parámetros que establecen el amplio alcance de la invención son aproximaciones, los valores numéricos del tamaño (cm) establecidos en los ejemplos específicos se dan con la mayor precisión posible. Cualquier valor numérico, sin embargo, contiene inherentemente cierto error que resulta necesariamente de la desviación típica encontrada en sus respectivas mediciones de ensayo.

Los términos “un” y “una” y “el” y “la” y referencias similares usados en el contexto de la descripción de la invención (en especial en el contexto de las siguientes reivindicaciones) debe considerarse que cubren tanto el singular como el plural, salvo que se indique otra cosa en la presente memoria o se contradiga claramente por el contexto. La relación de los intervalos de valores de la presente memoria se pretende que sirva simplemente como un método abreviado de referirse individualmente a cada valor por separado que entra en el intervalo. Salvo que se indique otra cosa en la presente memoria, cada valor individual se incorpora en la memoria descriptiva como si se citara de forma individual en la presente memoria. Todos los métodos descritos en la presente memoria se pueden llevar a cabo en cualquier orden adecuado salvo que se indique otra cosa en la presente memoria o se contradiga claramente por el contexto. El uso de todos y cada uno de los ejemplos, o el lenguaje ilustrativo (p. ej., “tal como”) proporcionado en la presente memoria, se pretende que simplemente ilumine mejor la invención, y no ponga ninguna limitación al alcance de la invención reivindicada. El lenguaje de la memoria descriptiva no debe considerarse que indique ningún elemento no reivindicado esencial para la práctica de la invención.

La agrupación de elementos o realizaciones alternativas de la invención descrita en la presente memoria no debe considerarse como limitación. Cada miembro del grupo puede ser referido y reivindicado de forma individual o en cualquier combinación con otros miembros del grupo u otros elementos encontrados en la presente memoria. Se

prevé que uno o más miembros de un grupo pueden ser incluidos en, o eliminados de un grupo por razones de conveniencia y/o patentabilidad. Cuando se produce cualquiera de dichas inclusiones o eliminaciones, se considera en la presente memoria que la memoria descriptiva contiene el grupo modificado cumpliendo así con la descripción escrita de todos los grupos Markush utilizada en las reivindicaciones adjuntas.

Referencias

1. Rittes P.G. The use of phosphatidylcholine for correction of lower lid bulging due to prominent fat pads. *Dermatol. Surg.* 2001, 27:391-2.

2. Ablon G., Rotunda A.M. Treatment of lower eyelid fat pads using phosphatidylcholine: clinical trial and review. *Derm. Surgery* 2004, 30:422-7.

3. Serra M. Subcutaneous infiltration with phosphatidylcholine solution for treatment of buffalo hump and fatty pads. *Antiviral Therapy* 2001, 6:75-6.

4. ASAPS. American Society for Aesthetic Plastic Surgery. Lipoplasty (liposuction) without surgery?, October, 2002.

5. Bauman L.S. Phosphatidylcholine. *Skin and Allergy News* 2003, 34.

6. Bates B. 'Fat dissolving' substance injects CCs of controversy. *Skin and Allergy News* 2003, 34.

7. Bellman B. Phosphatidylcholine reaction. *Skin and Allergy News* 2003, 34.

8. Victor S. Phosphatidylcholine works. *Skin and Allergy News* 2003, 34.

9. Lichtenberg D. Zilberman Y., Greenzaid P., Zamir S. Structural and kinetic studies on the solubilization of lecithin by sodium deoxycholate. *Biochemistry* 1979, 18:3517-25.

10. Lichtenberg D., Robson R.J., Dennis E.A. Solubilization of phospholipids by detergents. Structural and kinetic aspects. *Biochim. Biophys. Acta* 1983, 737:285-304.

11. Teelmann K., Schlappi B., Schupbach M., Kistler A. Preclinical safety evaluation of intravenously administered mixed micelles. *Arzneimittelforschung* 1984, 34:1517-23.

12. Durr M., Hager J., Lohr J.P. Investigation on mixed micelle and liposome preparations for parental use on soya phosphatidylcholine. *Eur. J. Pharm. Biopharm*. 1994, 40:147-56.

13. Alkan-Onyuksel H., Ramakrishnan S., Chai H.B., Pezzuto J.M. A mixed micellar formulation suitable for the parenteral administration of taxol. *Pharm. Res.* 1994, 11:206-12.

14. Hammad M.A., Muller B.W. Increasing drug solubility by means of bile salt-phosphatidylcholine-based mixed micelles. *Eur. J. Pharm. Biopharm*. 1998, 46:361-7.

15. Parnham M.J., Wendel A. Phospholipids and liposomes - safety for cosmetical and pharmaceutical use. Nattermann Phospholipid GMBH Scientific Publication No. 2 1995.

16. Lipostabil. Product insert: Aventis Pharma, 2003.

17. Goldman L., Bennet J.C., Cecil R.L. Cecil Textbook of Medicine. St. Louis, MO: W.B. Saunders Co., 2001.

18. Womack M.D., Kendall D.A., MacDonald R.C. Detergent effects on enzyme activity and solubilization of lipid bilayer membranes. *Biochim. Biophys. Acta* 1983, 733:210-5.

19. Lichtenberg D. Characterization of the solubilization of lipid bilayers by surfactants. *Biochim. Biophys. Acta* 1985, 821:470-8.

20. Banerjee P., Joo J.B., Buse J.T., Dawson G. Differential solubilization of lipids along with membrane proteins by different classes of detergents. *Chem. Phys. Lipids* 1995, 77:65-78.

21. Almgren M. Mixed micelles and other structures in the solubilization of bilayer lipid membranes by surfactants. *Biochim. Biophys. Acta* 2000, 1508:146-63.

22. Schuck S., Honsho M., Ekroos K., Shevchenko A., Simons K. Resistance of cell membranes to different detergents. *Proc. Natl. Acad. Sci*. 2003, 100:5795-800.

23. Heerklotz H, Seelig J. Correlation of membrane/water partition coefficients of detergents with the critical micelle concentration. *Biophys. J.* 2000, 78:2435-40.

24. Learn about lecithins. Oxford, CT: American Lecithin Company, 2003.

25. Canty D., Zeisel S., Jolitz A. Lecithin and choline: research update on health and nutrition. Fort Wayne, IN: Central Soya Company, Inc., 1996.

26. Feldman M., Scharschmidt B.F., Sleisenger M.H., Fordtran J.S., Zorab R. Sleisenger & Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease. New York: Saunders, 2002.

27. Lipostabil. Rhone-Polenc Rorer. Cologne, West Germany: Natterman International GMBH, 1990.

28. Jones M.N. Surfactants in membrane solubilisation. *Int. J. Pharm*. 1999, 177:137-59.

29. Gustafson C., Tagesson C. Influence of organic solvent mixtures on biological membranes. *Br. J. Ind. Med*. 1985, 42:591-5.

30. Lester D.S., Baumann D. Action of organic solvents on protein kinase C. *Eur. J. Pharmacol*. 1991, 206:301-8.

31. Engelke M., Jessel R., Wiechmann A., Diehl H.A. Effect of inhalation anaesthetics on the phase behaviour, permeability and order of phosphatidylcholine bilayers. *Biophys. Chem*. 1997, 67:127-38.

32. Ebihara L., Hall J.E., MacDonald R.C., Mcintosh T.J., Simon S.A. Effect of benzyl alcohol on lipid bilayers. A comparisons of bilayer systems. *Biophys. J.* 1979, 28:185-96.

33. Gordon L.M., Sauerheber R.D., Esgate J.A., Dipple I., Marchmont R.J., Houslay M.D. The increase in bilayer fluidity of rat liver plasma membranes achieved by the local anesthetic benzyl alcohol affects the activity of intrinsic membrane enzymes. *J. Biol. Chem*. 1980, 255:4519-27.

34. Singer S.J., Nicolson G.L. The fluid mosaic model of the structure of cell membranes. *Science* 1972, 175:720-31.

35. Rittes P.G. The use of phosphatidylcholine for correction of localized fat deposits. *Aesthetic Plast. Surg*. 2003, 27:315-8.

REIVINDICACIONES

1.- Una composición que comprende desoxicolato sódico y fosfatidilcolina en combinación con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables, caracterizada porque la concentración de desoxicolato sódico es mayor que la concentración de fosfatidilcolina.

2.- Una composición de acuerdo con la reivindicación 1, en la que el desoxicolato sódico está presente en la composición en una concentración entre 0,001% y 5%, tal como 5%.

3.- Una composición de acuerdo con la reivindicación 1 o reivindicación 2, en la que el desoxicolato sódico está presente en la composición en una concentración entre 0,001% y 2,5%, tal como 2,5%.

4.- Una composición de acuerdo con la reivindicación 3, en la que el desoxicolato sódico está presente en la composición en una concentración entre 0,001% y 1%, tal como 1%.

5.- Una composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en la que la fosfatidilcolina está presente en la composición en una concentración menor que 5%, tal como 4%.

6.- Una composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en la que la relación de ácido desoxicólico a fosfatidilcolina es 1:0,005, 1:0,05 ó 1:0,5.

7.- La composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, que comprende además uno o más ingredientes adicionales.

8.- La composición de acuerdo con la reivindicación 7, en la que el uno o más ingredientes adicionales se seleccionan de agentes de dispersión, agentes de antidispersión y potenciadores de la penetración.

9.- La composición de acuerdo con la reivindicación 7, en la que uno del uno o más ingredientes adicionales es un segundo detergente farmacológicamente activo.

10.- La composición de acuerdo con la reivindicación 9, en la que el segundo detergente farmacológicamente activo es una sal biliar diferente del ácido desoxicólico.

11.- La composición de acuerdo con la reivindicación 7 o reivindicación 8, en la que el uno o más ingredientes adicionales se seleccionan de un potenciador de la penetración y un agente de dispersión.

12.- La composición de acuerdo con la reivindicación 11, en la que el agente de dispersión se selecciona de hialuronidasa y colagenasa.

13.- La composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, en la que el excipiente farmacéuticamente aceptable es agua y/o alcohol bencílico.

14.- La composición de acuerdo con la reivindicación 7, en la que el uno o más ingredientes adicionales se seleccionan de agentes antimicrobianos, vasoconstrictores, agentes antitrombóticos, agentes anticoagulación, antiespumantes, agentes antiinflamatorios, analgésicos, esteroides, tranquilizantes, relajantes musculares y agentes antidiarreicos.

15.- La composición de acuerdo con la reivindicación 14, en la que el uno o más ingredientes adicionales se seleccionan de un agente antiinflamatorio, tal como un agente antiinflamatorio esteroideo.

16.- La composición de acuerdo con la reivindicación 14, en la que el uno o más ingredientes adicionales se seleccionan de un analgésico, tal como lidocaína.

17.- Un método cosmético de eliminación no quirúrgica de acumulación de grasa localizada, que comprende administrar la composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13.

18.- El método de acuerdo con la reivindicación 17, en el que la acumulación de grasa localizada es en un ser humano.

19.- El método de acuerdo con la reivindicación 17, en el que la acumulación de grasa localizada es: hernia grasa en el párpado inferior; depósitos de grasa del muslo, abdomen, región dorsal, bajo la barbilla o bajo el brazo; o acumulación de grasa en la cintura o la cadera; o depósitos de grasa en el estómago, nalga o pantorrilla.

20.- El método de acuerdo con las reivindicaciones 17 a 19, en el que la acumulación de grasa localizada se asocia con la celulitis.

21.- Una composición inyectable de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16.

22.- Una composición inyectable de acuerdo con la reivindicación 21, que se administra por vía subcutánea.

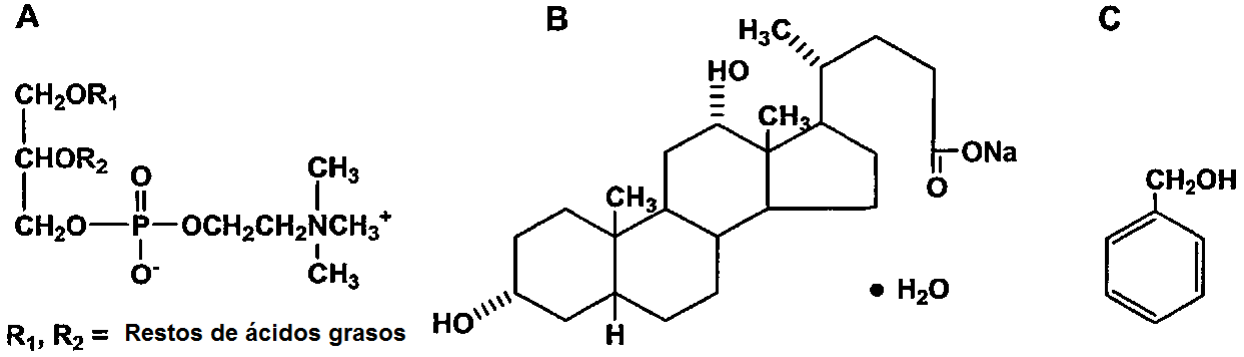
23.- Un kit que comprende:

(a) un primer envase que comprende una composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16 o reivindicaciones 21 a 22; y

(b) un dispositivo de administración capaz de administrar la composición en un depósito de grasa subcutánea.

24.- Un kit de acuerdo con la reivindicación 23, que además comprende unas instrucciones de uso de la composición proporcionada en (a) y/o el dispositivo de administración proporcionado en (b).

FIG.1


A
B
C
CH2OR1
CHOR2
CH2O
O
P
O-
OCH2CH2NCH3+
CH3
CH3
CH3
R1, R2 = Restos de ácidos grasos
H3C
HO
CH3
CH3
ONa
O
HO
H
• H2O
CH2OH

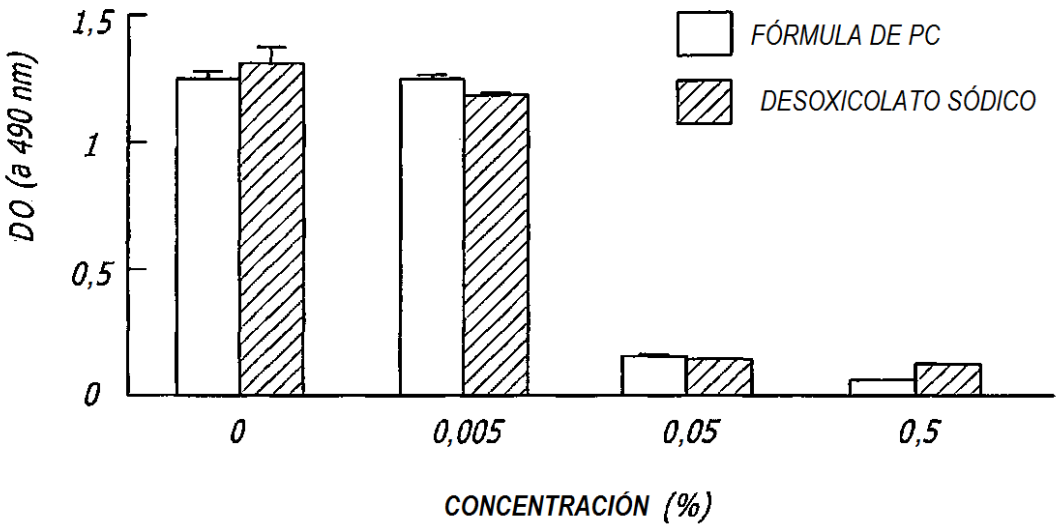

1,5
1
0,5
0
DO (a 490 nm)
FÓRMULA DE PC
DESOXICOLATO SÓDICO
0
0,005
0,05
0,5
CONCENTRACIÓN (%)

FIG. 2a

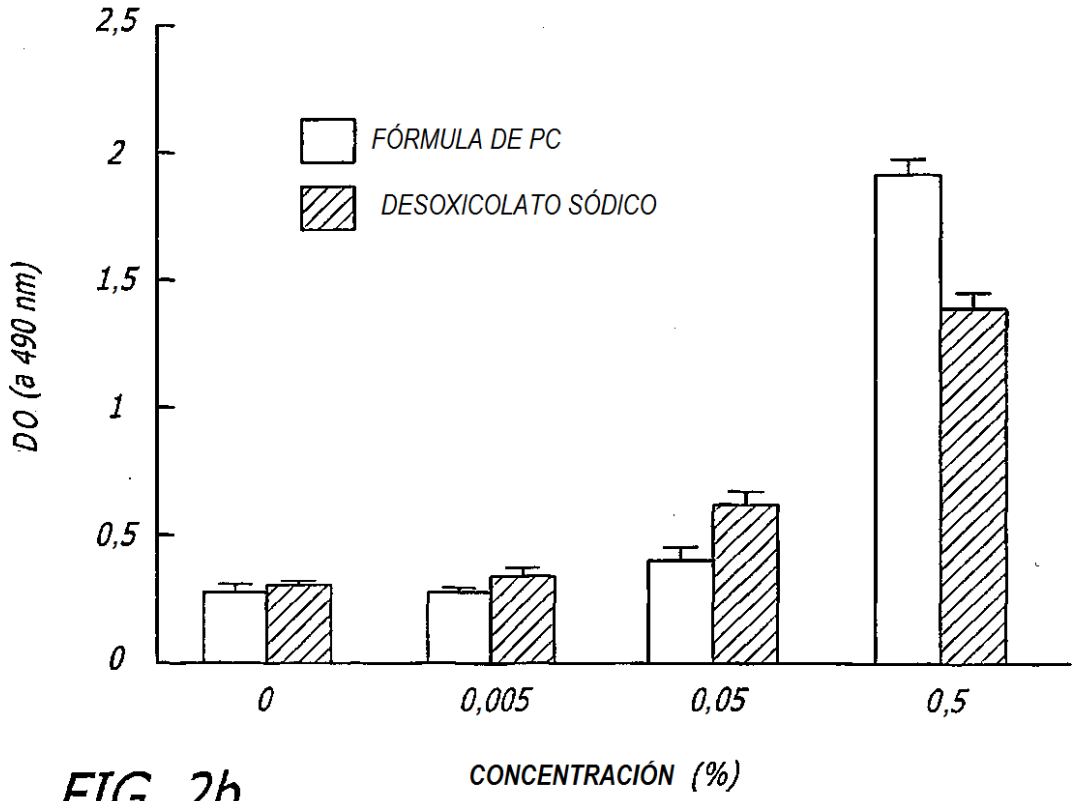

2,5
2
1,5
1
0,5
0
DO (a 490 nm)
FÓRMULA DE PC
DESOXICOLATO SÓDICO
0
0,005
0,05
0,5
CONCENTRACIÓN (%)

FIG. 2b

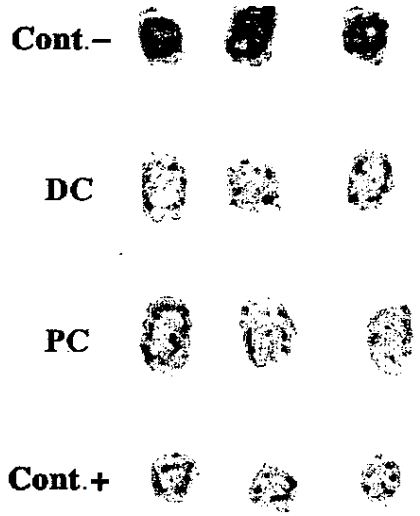

Cont.–
DC
PC
Cont.+

FIG. 3a

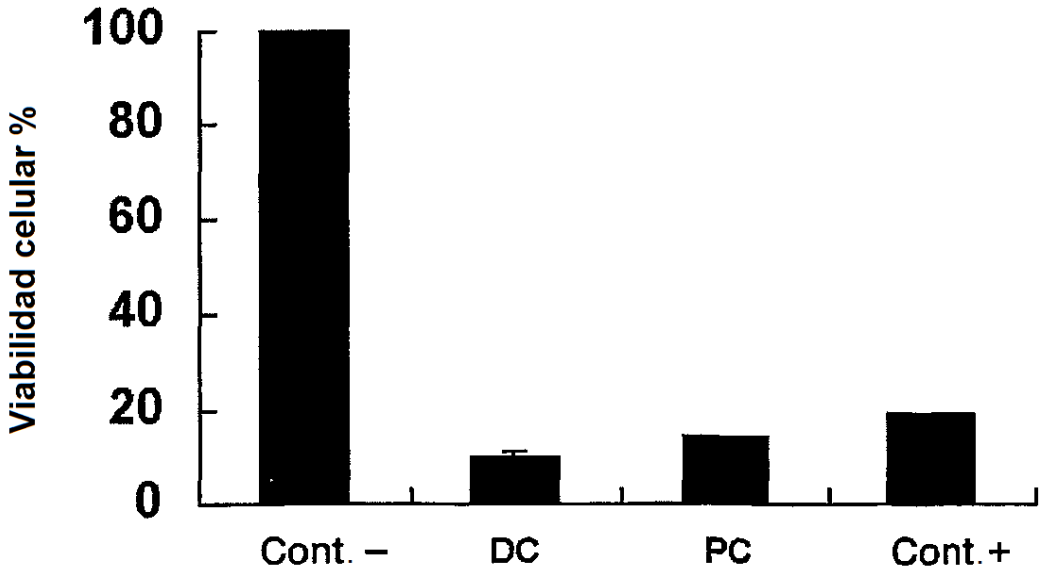

Viabilidad celular %
100
80
60
40
20
0
Cont. –
DC
PC
Cont.+

FIG. 3b

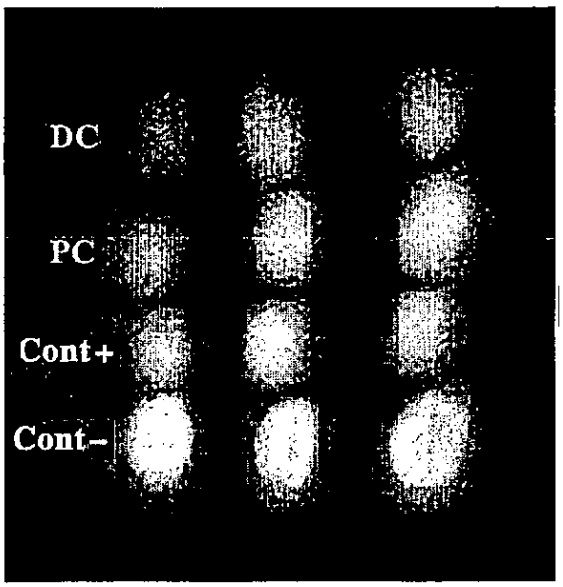


FIG. 4

FIG. 5a

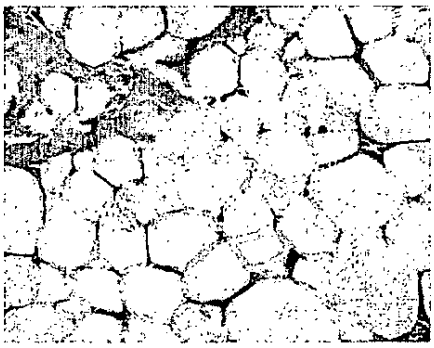


FIG. 5b

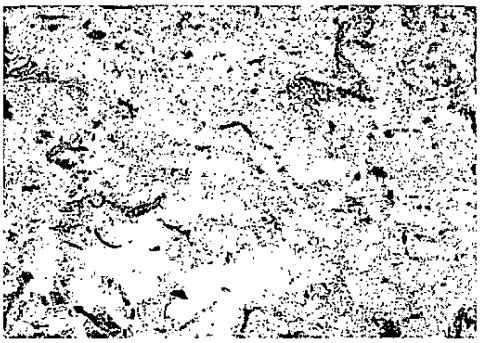


FIG. 5c

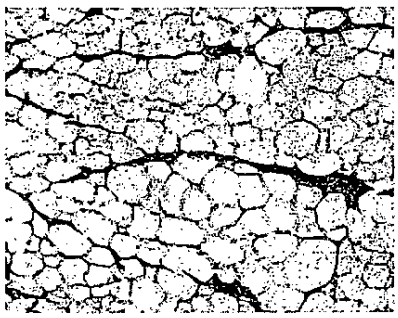


FIG. 5d

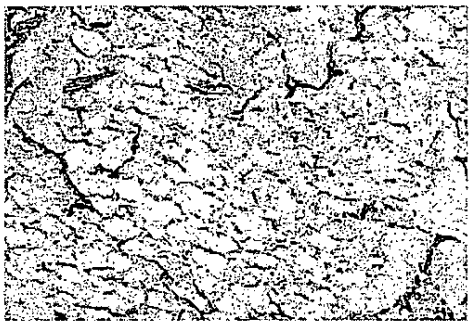


FIG. 5e

FIG. 5f

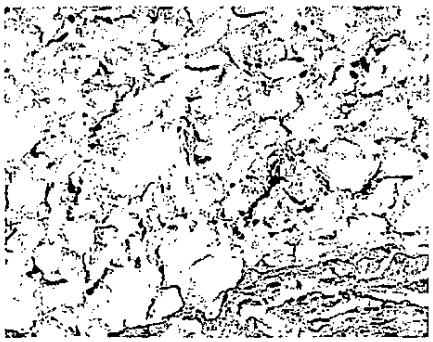


FIG. 5g

FIG. 6a

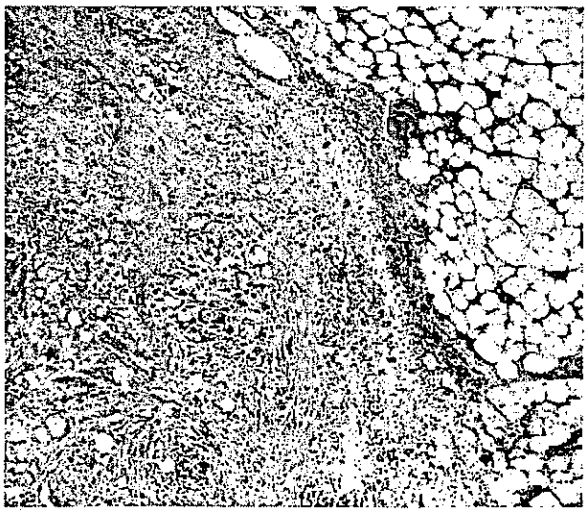


FIG. 6b

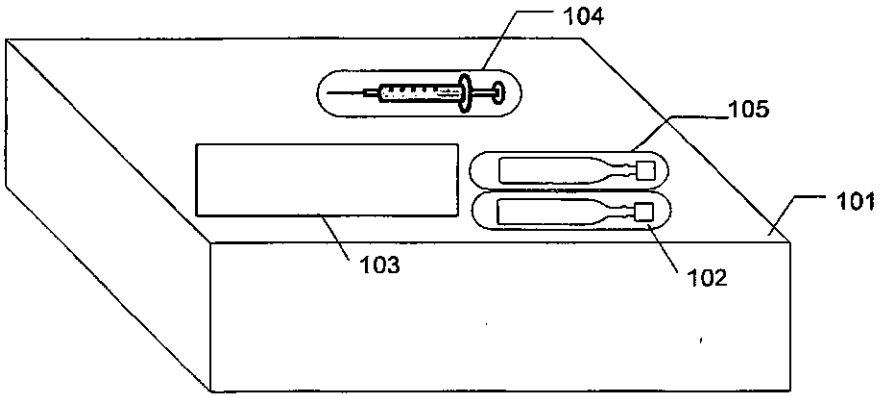



FIG. 7