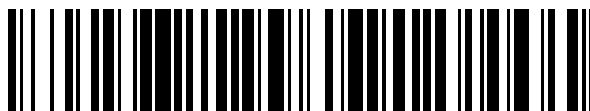


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 384 641**

51 Int. Cl.:

**A61P 3/04** (2006.01)

**A61K 31/138** (2006.01)

**A61K 9/00** (2006.01)

**A61K 31/573** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **06787329 .9**

96 Fecha de presentación: **13.07.2006**

97 Número de publicación de la solicitud: **1921919**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **21.05.2008**

54 Título: **Formulación lipolítica que potencia la liberación mantenida para el tratamiento localizado del tejido adiposo**

30 Prioridad:  
14.07.2005 US 699155 P  
24.10.2005 US 729531 P  
03.11.2005 US 732981 P

73 Titular/es:  
**LITHERA, INC.**  
**9191 TOWNE CENTRE DRIVE SUITE 400**  
**SAN DIEGO CALIFORNIA 92122, US**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**10.07.2012**

72 Inventor/es:  
**DOBAK, John Daniel**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**10.07.2012**

74 Agente/Representante:  
**Ponti Sales, Adelaida**

ES 2 384 641 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

**DESCRIPCIÓN**

Formulación lipolítica que potencia la liberación mantenida para el tratamiento localizado del tejido adiposo.

5 **ANTECEDENTES DE LA INVENCION****Campo de la invención**

10 **[0001]** Esta descripción se refiere en general a un tratamiento médico y no médico y, más en particular, al tratamiento de los depósitos de grasa.

**Descripción de la técnica relacionada**

15 **[0002]** El tejido adiposo es el principal tejido de almacenamiento de energía del organismo. Las células grasas, o adipocitos, almacenan esta energía en forma de triglicéridos. Los triglicéridos se movilizan a partir de las reservas de grasa para proporcionar energía calórica al organismo a través de la inducción hormonal de la hidrólisis de los triglicéridos. En este proceso se liberan a la sangre ácidos grasos libres o no esterificados y glicerol para su uso por otros tejidos del organismo. La degradación de los triglicéridos a partir de las reservas de grasas se denomina lipólisis. También se produce el crecimiento de nuevos adipocitos, lo que se denomina adipogénesis.

20 **[0003]** Los programas de pérdida de peso que incluyen la realización de ejercicio físico pueden estimular la lipólisis mediante la estimulación adrenérgica, teniendo como resultado la reducción de la grasa. Las principales hormonas y neurotransmisores que controlan la lipólisis en el organismo son las catecolaminas. El tejido adiposo tiene receptores adrenérgicos beta 1, 2 y 3 y receptores adrenérgicos alfa 2. La unión de agonistas beta a los receptores beta en el tejido adiposo puede producir la lipólisis del adipocito, mientras que la unión de agonistas del receptor alfa puede inhibir la lipólisis. La activación del receptor beta también puede inhibir la adipogénesis. En humanos, el receptor beta 2 es, a menudo, el más abundante sobre las superficies de las células grasas y el principal mediador de la lipólisis estimulada por receptores beta. La estimulación de la lipólisis por agonistas beta está mediada por la adenilato ciclasa y por el aumento de la formación de adenosina monofosfato cíclico (AMP cíclico, AMPc).

25 **[0004]** La acumulación de reservas de grasa puede producirse de forma desigual en el organismo. Por ejemplo, unas personas pueden acumular grasa de forma predominante en la cavidad abdominal mientras que otras lo hacen predominantemente en el tejido subcutáneo. También pueden ser aparentes las diferencias de género, acumulando las mujeres grasa en los muslos y en la zona lateral de las nalgas y los hombres en la cintura. Las mujeres pueden acumular depósitos de grasa en los muslos que tienen un aspecto arrugado o de "piel de naranja", lo que da lugar a una afección denominada celulitis. La celulitis puede estar relacionada con la arquitectura de la piel, lo que permite la aparición de una hernia de la grasa subdérmica, denominada en algunos casos, papila adiposa. Entre otros factores que pueden estar relacionados con la celulitis se incluyen la alteración y/o reducción de los tabiques de tejido conjuntivo, cambios vasculares y linfoides que llevan a la acumulación de líquido e inflamación. El tejido graso también puede acumularse en forma de un depósito graso fibroso conocido como lipoma.

35 **[0005]** De forma similar, puede producirse una utilización desigual de las reservas de grasa. Las personas que han perdido un peso considerable pueden seguir teniendo bolsillos localizados de acumulación de grasa que son resistentes a la reducción excepto que se produzcan pérdidas de peso extremas enfermizas. El ejercicio puede afectar de forma desigual a las reservas subcutáneas de grasas, respondiendo los tejidos más profundos con lipólisis y siendo más resistentes las reservas superficiales. La celulitis también puede seguir presente a pesar de la pérdida de peso y, normalmente, los lipomas no se ven afectados por la pérdida de peso.

40 **[0006]** La utilización diferencial de las reservas de grasa puede ser debida en parte a la acción de receptores adrenérgicos. Por tanto, determinadas regiones pueden tener una actividad del receptor alfa 2 más elevada o un número de receptores alfa 2 mayor en relación con los receptores beta 2, lo que lleva a la reducción de la lipólisis. Los estudios han mostrado una diferencia en la actividad lipolítica en respuesta a la estimulación del receptor beta adrenérgico en el tejido adiposo del epiplón frente al abdomen subcutánea frente al muslo, teniendo el epiplón la actividad más alta y el muslo la actividad más baja. Las diferencias en la actividad lipolítica pueden eliminarse mediante la adición de un antagonista del receptor alfa 2, lo que sugiere que las actividades del receptor alfa 2 excesivas son causa de una menor respuesta lipolítica a la estimulación adrenérgica en diferentes regiones del tejido adiposo.

50 **[0007]** En los documentos WO2004103057 y WO9848810, por ejemplo, se ha propuesto la administración de principios activos adrenérgicos dentro del tejido subcutáneo, tanto agonistas beta como agonistas alfa 2, y se ha demostrado que producen la pérdida de la grasa localizada y mejoran el aspecto de las acumulaciones locales de grasa. Por ejemplo, se ha demostrado que isoproterenol 11 y yohimbina 8 reducen la circunferencia del muslo en las mujeres. Estos estudios requerían inyecciones subcutáneas de agonistas beta de tres a cinco veces por semana en múltiples localizaciones sobre los muslos. Esto no es práctico como producto comercialmente viable para la pérdida de grasa localizada y podría causar importantes molestias al paciente. Puesto que estos agentes lipolíticos,

especialmente los agonistas beta, son de acción corta y pueden eliminarse rápidamente del tejido adiposo, es probable que la lipólisis tenga lugar sólo durante un tiempo corto tras la inyección reduciendo, de este modo la posible magnitud del efecto a pesar de las múltiples inyecciones. Adicionalmente, la exposición prolongada de los adipocitos a agonistas beta da lugar a una desensibilización del receptor, a una regulación por disminución y a una pérdida de la actividad lipolítica. Los medios para reducir o prevenir estos efectos sobre el receptor también pueden mejorar el tratamiento.

## RESUMEN DE LA INVENCION

**[0008]** La invención proporciona un procedimiento no terapéutico para reducir la acumulación local y/o subcutánea de tejido adiposo que mejora la apariencia de la celulitis, como se define en la reivindicación 1. La invención además proporciona agentes, como se define en la reivindicación 12, para su uso como un procedimiento terapéutico de tratamiento para reducir la acumulación de grasa. La invención además proporciona una formulación farmacéutica inyectable como se define en la reivindicación 16 para su uso como procedimiento terapéutico de tratamiento para reducir la acumulación de grasa en un humano. Los agentes, formulaciones y procedimientos para el tratamiento local de los depósitos de grasa comprenden poner en contacto un depósito de grasa objetivo con una composición que comprende un agonista de receptores adrenérgicos beta 2 de acción prolongada como se define en las reivindicaciones y un compuesto que reduce la desensibilización del tejido diana al agonista de receptores adrenérgicos beta 2 de acción prolongada como se define en las reivindicaciones. Las realizaciones de la composición se administran, por ejemplo, mediante inyección y/o por vía transdérmica.

**[0009]** Algunas realizaciones proporcionan una formulación inyectable para la acumulación de tejido adiposo que comprende: un agonista selectivo de receptores adrenérgicos beta 2 de acción prolongada seleccionado entre el grupo compuesto por salmeterol, formoterol, sales de los mismos y solvatos de los mismos; un compuesto para reducir la desensibilización del tejido adiposo a un agonista de receptores adrenérgicos beta que es un glucocorticoesteroide seleccionado entre dexametasona, prednisolona, fluticasona, budesonida, sales de las mismas y análogas de las mismas y un vehículo líquido.

**[0010]** En algunas realizaciones, el compuesto para reducir la desensibilización del tejido diana a un agonista del receptor beta adrenérgico comprende un glucocorticoesteroide y un antihistamínico.

**[0011]** En algunas realizaciones, el vehículo líquido comprende un vehículo líquido lipófilo.

**[0012]** En algunas realizaciones, al menos uno de los agonistas selectivos de receptores adrenérgicos beta 2 de acción prolongada y el compuesto para reducir la desensibilización se cargan en un agente de liberación mantenida. En algunas realizaciones, el agente de liberación mantenida comprende al menos uno de entre un polímero biodegradable, un copolímero biodegradable, un hidrogel y un liposoma. En algunas realizaciones, el agente de liberación mantenida contiene poli(lactida glicólido). En algunas realizaciones, un principio activo cargado en el poli(lactida glicólido) está hasta aproximadamente en el 75 %.

**[0013]** Algunas realizaciones comprenden al menos uno de entre salmeterol, una sal del mismo y un solvato del mismo, y fluticasona.

**[0014]** Algunas realizaciones comprenden al menos uno de entre formoterol, una sal del mismo y un solvato del mismo, y budesonida. Algunas realizaciones comprenden al menos uno de entre salmeterol, formoterol, sales de los mismos y solvatos de los mismos, y cetotifeno.

**[0015]** Otras realizaciones proporcionan una formulación inyectable para tratar la acumulación de grasa que comprende: al menos un agonista selectivo de receptores adrenérgicos beta 2 de acción prolongada; un sistema para reducir la desensibilización del tejido diana a un agonista de receptores adrenérgicos beta que es un glucocorticoide seleccionado entre dexametasona, prednisolona, fluticasona, budesonida, sales de las mismas y análogos de las mismas, y un vehículo líquido. El al menos un agonista selectivo de receptores adrenérgicos beta 2 de acción prolongada comprende al menos uno entre salmeterol, formoterol, sales de los mismos y solvatos de los mismos.

**[0016]** Otras realizaciones proporcionan un procedimiento no terapéutico para tratar una acumulación de grasa que comprende: poner en contacto una acumulación de grasa con una cantidad farmacéuticamente eficaz de un agonista selectivo de receptores adrenérgicos beta 2 de acción prolongada y poner en contacto una acumulación de grasa con una cantidad farmacéuticamente eficaz de un compuesto para reducir la desensibilización del tejido diana a un agonista de receptores adrenérgicos beta. El agonista selectivo de receptores adrenérgicos beta 2 de acción prolongada comprende al menos uno de entre salmeterol, formoterol, sales de los mismos y solvatos de los mismos. El compuesto para reducir la desensibilización del tejido diana a un agonista de receptores adrenérgicos beta comprende al menos uno de entre un glucocorticoesteroide, dexametasona, prednisolona, propionato de fluticasona, budesonida, sales de los mismos y análogos de los mismos.

**[0017]** En algunas realizaciones, al menos uno de los agonistas selectivos de receptores adrenérgicos beta 2

de acción prolongada y el compuesto para reducir la desensibilización se cargan en un agente de liberación mantenida.

5 **[0018]** En algunas realizaciones, el agonista selectivo beta 2 de acción prolongada comprende salmeterol y la cantidad farmacéuticamente eficaz de salmeterol es de un máximo de hasta 100 µg/día. En algunas realizaciones, el agonista selectivo beta 2 de acción prolongada comprende formoterol y la cantidad farmacéuticamente eficaz de formoterol es de un máximo de hasta 50 µg/día.

10 **[0019]** En algunas realizaciones, el agonista selectivo de receptores adrenérgicos beta 2 de acción prolongada y el compuesto para reducir la desensibilización se administran sustancialmente de forma simultánea. En algunas realizaciones, al menos uno de los agonistas selectivos de los receptores adrenérgicos beta 2 de acción prolongada y el compuesto para reducir la desensibilización se administran mediante una inyección con aguja única. En algunas realizaciones, al menos uno de los agonistas selectivos de receptores adrenérgicos beta 2 de acción prolongada y el compuesto para reducir la desensibilización se administran mediante inyección sin aguja. En algunas realizaciones, al menos uno de los agonistas selectivos de receptores adrenérgicos beta 2 de acción prolongada y el compuesto para reducir la desensibilización se administran por vía transdérmica.

15 **[0020]** Otras realizaciones proporcionan un procedimiento no terapéutico para reducir el tejido adiposo que comprende: administrar una cantidad farmacéuticamente eficaz de un compuesto, en el que el compuesto aumenta los receptores adrenérgicos beta 2 en una región del tejido adiposo y se selecciona entre dexametasona, prednisolona, fluticasona, budenosida, sales de las mismas y análogos de las mismas, y administrar una cantidad farmacéuticamente eficaz de un agonista selectivo de receptores beta 2 de acción prolongada que se selecciona entre el grupo compuesto por salmeterol, formoterol, sales de los mismos y solvatos de los mismos a la región del tejido adiposo, teniendo así como resultado que la región del tejido adiposo muestra al menos un efecto de entre lipólisis e inhibición de adipogénesis.

20 **[0021]** En algunas realizaciones, al menos una acción de entre administrar el compuesto y administrar el agonista de receptores beta 2 se realiza con una frecuencia menor de una vez al día.

30 **[0022]** Otras realizaciones proporcionan un procedimiento no terapéutico para tratar acumulaciones locales de grasa o celulitis que comprende: administrar a una acumulación de grasa local o celulitis una composición que comprende: un agonista selectivo de beta 2 de acción prolongada, y al menos un glucocorticoesteroide seleccionado entre dexametasona, prednisolona, fluticasona, budenosida, sales de las mismas y análogos de las mismas, en el que la composición muestra una actividad lipolítica mantenida que promueve de ese modo la lipólisis en la acumulación de grasa local o celulitis. El agonista selectivo de receptores adrenérgicos beta 2 de acción prolongada comprende al menos uno de entre salmeterol, formoterol, sales de los mismos y solvatos de los mismos.

35 **[0023]** Algunas realizaciones proporcionan una formulación de liberación controlada que comprende un vehículo de liberación controlada, un agonista selectivo de receptores adrenérgicos beta 2 de liberación prolongada seleccionado entre el grupo compuesto por salmeterol, formoterol, sales de los mismos y solvatos de los mismos, y un glucocorticoesteroide seleccionado entre dexametasona, prednisolona, fluticasona, budenosida, sales de las mismas y análogos de las mismas. El vehículo de liberación controlada reduce la grasa en el tratamiento de la acumulación local de grasa. En algunas realizaciones, el vehículo de liberación controlada es un polímero biodegradable. En algunas realizaciones, el polímero biodegradable está comprendido entre lactida y glicólido. En algunas realizaciones, el polímero biodegradable está formulado como una micropartícula. En algunas realizaciones, al menos una porción de la formulación es para su administración a la acumulación de grasa mediante un dispositivo de inyección sin aguja. En realizaciones adicionales, el dispositivo de inyección sin aguja promueve la difusión lateral de la formulación en la acumulación de grasa.

40 **[0024]** Algunas realizaciones proporcionan un procedimiento no terapéutico para reducir el tejido adiposo tratando una región de grasa que conlleva la administración de cantidades farmacológicamente eficaces de un glucocorticoesteroide seleccionado entre dexametasona, prednisolona, fluticasona, budenosida, sales de las mismas y análogos de las mismas a una región de grasa. El glucocorticoesteroide aumenta los receptores adrenérgicos beta 2 en los adipocitos de la región de grasa, mejorando de este modo la actividad lipolítica y/o la inhibición de la adipogénesis de un agonista selectivo de receptores beta 2 de acción prolongada administrado conjuntamente seleccionado entre dexametasona, prednisolona, fluticasona, budenosida, sales de las mismas y análogos de las mismas a la acumulación local de grasa.

45 **[0025]** En algunas realizaciones, el agonista selectivo beta 2 de acción prolongada es salmeterol. En algunas realizaciones, la cantidad farmacológicamente eficaz de salmeterol es de hasta aproximadamente 100 microgramos al día. En algunas realizaciones, el agonista selectivo beta 2 de acción prolongada es formoterol. En algunas realizaciones, la cantidad farmacológicamente eficaz de formoterol es de hasta aproximadamente 50 microgramos al día.

50 **[0026]** Algunas realizaciones proporcionan un procedimiento no terapéutico para el tratamiento de una región de grasa que comprende administrar una formulación farmacológicamente eficaz que contiene un agonista lipófilo

sustancialmente selectivo de receptores beta 2 con actividad adrenérgica mantenida en tejido adiposo seleccionado entre el grupo compuesto por salmeterol, formoterol, sales de los mismos y solvatos de los mismos, causando de este modo una lipólisis mantenida. El procedimiento comprende además la administración conjunta de un glucocorticoesteroide seleccionado entre dexametasona, prednisolona, fluticasona, budenosida, sales de las mismas y análogos de las mismas. Algunas realizaciones del procedimiento comprenden además la administración de la formulación menos de una vez al día.

**[0027]** Algunas realizaciones proporcionan un procedimiento no terapéutico para tratar las acumulaciones locales de grasa o celulitis que comprende administrar una composición que contiene un agonista sustancialmente selectivo de receptores adrenérgicos beta 2 de acción prolongada seleccionado entre el grupo compuesto por salmeterol, formoterol, sales de los mismos y solvatos de los mismos, y un glucocorticoesteroide seleccionado entre dexametasona, prednisolona, fluticasona, budenosida, sales de las mismas y análogos de las mismas. Las realizaciones del procedimiento promueven la lipólisis en tejido graso resistente y muestran actividad lipolítica mantenida reduciendo de este modo la acumulación local de grasa y mejorando la apariencia de la celulitis.

## BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

**[0028]** La FIG. 1 muestra de forma esquemática la lipólisis del adipocito.

## DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA REALIZACIÓN PREFERIDA

**[0029]** Las realizaciones de composiciones, formulaciones y procedimientos farmacéuticos consiguen la reducción de la grasa local, el tejido adiposo y los adipocitos a través de la modulación del sistema adrenérgico. Según se usa y/o cita en este documento, el término "modulación" se utiliza en general en su sentido habitual y, más especialmente, para referirse al agonismo de receptores adrenérgicos, antagonismo de receptores adrenérgicos y/o a los cambios en la ruta de señalización del receptor. Un ejemplo de cambio en las rutas de señalización del receptor incluye un aumento del AMP cíclico, por ejemplo, como se muestra esquemáticamente en la FIG.1. En algunas realizaciones, la modulación se refiere a la regulación por incremento del receptor o a un aumento en el número de receptores adrenérgicos, una disminución en la desactivación o secuestro del receptor, cambios en la actividad del receptor (por ejemplo, un aumento de la actividad) y/o cambios en la afinidad del receptor.

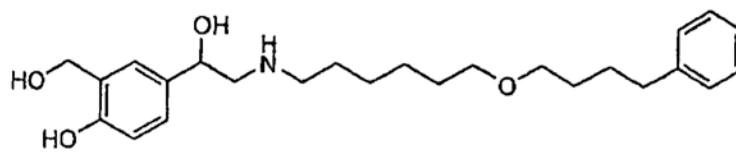
**[0030]** Se considera que algunas realizaciones de modulación mantenida de los receptores adrenérgicos en el tejido adiposo tienen como resultado cierta combinación de lipólisis mantenida, reducción del contenido lipídico del adipocito, reducción del tamaño celular del adipocito, reducción de la masa del tejido adiposo o de la acumulación de grasa y/o mejora del aspecto estético. Algunas realizaciones proporcionan una reducción selectiva de las acumulaciones locales y/o subcutáneas de tejido adiposo y de adipocitos, incluyendo la celulitis, a través de una modulación adrenérgica mantenida. La modulación adrenérgica mantenida da lugar a la inhibición mantenida de la proliferación de las células grasas (adipogénesis) en algunas realizaciones. En algunas realizaciones, la composición es útil para tratar la acumulación de grasa celulítica y/o los lipomas.

**[0031]** Las realizaciones de las composiciones farmacéuticas descritas comprenden uno o más agonistas selectivos de receptores adrenérgicos beta 2 de acción prolongada seleccionados entre el grupo compuesto por salmeterol, formoterol, sales de los mismos y solvatos de los mismos en combinación con uno o más compuestos que reducen la desensibilización del tejido diana a los agonistas de receptores adrenérgicos beta que es un glucocorticoesteroide seleccionado entre dexametasona, prednisolona, fluticasona, budenosida, sales de las mismas y análogos de las mismas. El término desensibilización incluye tanto desensibilización a corto plazo (taquifilaxia) como una desensibilización prolongada, así como la desensibilización durante otros periodos de tiempo. Los agonistas de receptores adrenérgicos beta 2 también se denominan en este documento "agonistas beta 2" y "agonistas de receptores beta 2". Siempre que no se especifique otra cosa, en las referencias a agonistas de receptores adrenérgicos beta 2 también se incluyen sus análogos, sales y/o solvatos fisiológicamente aceptables conocidos en la técnica. Algunas realizaciones de la composición comprenden una relación entre el agonista selectivo de beta 2 de acción prolongada y el glucocorticoesteroide de aproximadamente 100: 1 a aproximadamente 1: 100.

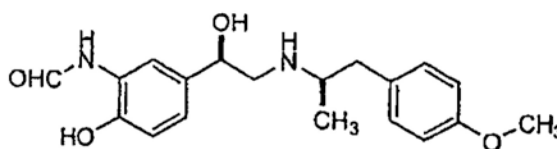
**[0032]** Como se describe a continuación, se considera que la actividad lipolítica y la inhibición de la proliferación de los adipocitos está mediada por la modulación de los receptores adrenérgicos en el tejido adiposo y/o en adipocitos. En algunas realizaciones, la reducción del tratamiento se potencia mediante la exposición prolongada o la actividad mantenida de uno o más agonistas de receptores adrenérgicos y/o compuestos que estimulan la vía del receptor conocidos en la técnica, por ejemplo, catecolaminas, agonistas beta, antagonistas alfa, forskolina, aminofilina, análogos de los mismos o combinaciones de los mismos.

**[0033]** Algunas realizaciones proporcionan modulación adrenérgica mantenida mediante el uso de composiciones farmacéuticas que comprenden uno o más agonistas sustancialmente selectivos de receptores beta 2 de acción prolongada seleccionados entre el grupo compuesto por salmeterol, formoterol, sales de los mismos y solvatos de los mismos. En algunas realizaciones, la composición con actividad farmacéutica mantenida comprende más de un agonista selectivo de beta 2 de acción prolongada adecuado conocido en la técnica, seleccionados entre

salmeterol 1 o formoterol 2, sales o solvatos fisiológicamente aceptables de los mismos o combinaciones de los mismos, como se define en las reivindicaciones.



1



2

5  
**[0034]** La modulación adrenérgica mantenida no se observa en la administración subcutánea de composiciones adrenérgicas típicas porque el compuesto adrenérgico se elimina, en general, rápidamente del tejido adiposo a través de la sangre y/o de la linfa. Adicionalmente, se considera que la exposición prolongada del tejido adiposo a agentes adrenérgicos, especialmente a agonistas de receptores beta, tiene como resultado la desensibilización del receptor a través de la fosforilación y secuestro del receptor. Se considera que estos efectos limitan la capacidad de una composición de modulación adrenérgica para tratar el tejido adiposo y producen taquifilaxia, una afección en la que el organismo experimenta una rápida disminución de la respuesta al agonista tras la administración de la dosis inicial, al efecto lipófilo y de antiadipogénesis deseado. Por consiguiente, el efecto del tratamiento tiene una vida corta y se necesita una administración frecuente.

15  
**[0035]** Los agonistas beta 2 de acción corta producen a menudo taquifilaxia, como se describe anteriormente. Sin embargo, debido a que las realizaciones preferidas de agonistas selectivos de beta 2 de acción prolongada tienen sustancialmente actividad selectiva por el receptor beta 2 y alta lipofiliencia, las actividades de los agonistas beta 2 de acción prolongada continúan durante periodos de tiempo más largos en el tejido adiposo en comparación con los agonistas beta 2 de acción corta. Una actividad antagonista de receptores beta 2 parcial previene la desensibilización que puede ocurrir con la exposición continua de los adipocitos a agonistas adrenérgicos completos. En consecuencia, los agonistas selectivos de beta 2 de acción prolongada muestran una taquifilaxia reducida. En comparación con los agonistas beta 2 de acción corta, la lipólisis también ocurre durante un periodo de tiempo más largo tras la administración debido a que los agonistas selectivos de beta 2 de acción prolongada tienen semividas más largas. La combinación de semividas y actividades más largas reduce la frecuencia de administración de las composiciones farmacéuticas. Por consiguiente, en algunas realizaciones, no es necesaria la administración diaria de la composición. Además, las realizaciones preferidas de agonistas selectivos de beta 2 de acción prolongada también muestran una selectividad mayor por los receptores beta 2, lo que permite efectos terapéuticos sustancialmente similares del compuesto con agonistas beta 2 de acción corta a una dosis más baja.

30  
**[0036]** Como se describe anteriormente, la lipólisis y/o la inhibición de la adipogénesis se estimulan por los subtipos de receptores beta 1, 2 o 3. Por tanto, los agonistas de uno, dos y/o los tres receptores son capaces de estimular la lipólisis y/o la inhibición de la adipogénesis. En humanos, la actividad del receptor beta 2 se considera más importante para la estimulación de la lipólisis, especialmente en presencia de un esteroide o glucocorticoesteroide antiinflamatorio.

35  
**[0037]** Entre los agonistas selectivos de beta 2 de acción prolongada usados en la invención se incluyen salmeterol 1 ( $\pm$ 2-(hidroximetil)-4-[1-hidroxi-2-[6-(4-fenilbutoxi)hexilamino]etil]-fenol, N.º de reg. CAS: 94749-08-3) y formoterol 2 ( $\pm$ N-[2-hidroxi-5-[1-hidroxi-2-[1-(4-metoxifenil)propan-2-ilamino]etil]-fenil]metanamida, N.º de reg. CAS: 73573-87-2). Algunas realizaciones de las composiciones comprenden uno o más agonistas selectivos de beta 2 de acción prolongada como sales o solvatos fisiológicamente aceptables conocidos en la técnica por ejemplo, xinafoato de salmeterol y/o fumarato de formoterol. Los expertos en la materia entenderán que en muchos casos, las sales y/o solvatos de un agonista beta 2 tendrán la actividad deseada. Por consiguiente, siempre que no se especifique otra cosa, las referencias a un principio activo, por ejemplo, a salmeterol 1, formoterol 2, incluyen los compuestos en sí así como sales y/o solvatos fisiológicamente aceptables de los mismos y combinaciones de los mismos.

45  
**[0038]** Algunos agonistas beta de acción prolongada preferidos muestran actividad adenilato ciclasa intrínseca, que aumenta la síntesis de AMPc. Por ejemplo, algunas realizaciones comprenden formoterol 2 como

agonista selectivo de beta 2 de acción prolongada, que muestra cierta combinación de potencia más alta, efectos sistémicos reducidos, alta activación intrínseca de la adenilato ciclasa y/o aumento del AMP cíclico, un mediador de lipólisis.

5 **[0039]** En determinadas realizaciones preferidas, el formoterol 2 está presente en forma de sal y/o solvato fisiológicamente aceptable del mismo. En la materia se conocen sales fisiológicamente aceptables adecuadas de formoterol 2, por ejemplo, sales de adición de ácido derivadas de ácidos inorgánicos y orgánicos, como clorhidrato, bromhidrato, sulfato, fosfato, maleato, fumarato, tartrato, citrato, benzoato, 4-metoxibenzoato, 2-hidroxibenzoato, 4-hidroxibenzoato, 4-clorobenzoato, *p*-toluensulfonato, metansulfonato, ascorbato, salicilato, acetato, succinato, lactato, glutarato, gluconato, tricarbálico, hidroxinaftalencarboxilato, oleato, combinaciones de los mismos y similares. Las realizaciones preferidas comprenden formoterol 2 como su sal de fumarato y/o como dihidrato. La concentración tisular adecuada de formoterol 2 para el tratamiento del tejido adiposo es de aproximadamente 1 pM a aproximadamente 100 µM, más preferiblemente de aproximadamente 10 pM a aproximadamente 100 nM.

15 **[0040]** Algunas realizaciones preferidas comprenden salmeterol 1 como agonista beta 2 de acción prolongada. El salmeterol 1 muestra actividad agonista parcial, que se considera reduce la desensibilización del receptor. En determinadas realizaciones preferidas, el salmeterol 1 está presente en forma de sal y/o solvato fisiológicamente aceptable del mismo. En la materia se conocen sales fisiológicamente aceptables adecuadas de salmeterol 1, por ejemplo, sales de adición de ácido derivadas de ácidos inorgánicos y orgánicos, como clorhidrato, bromhidrato, sulfato, fosfato, maleato, tartrato, citrato, benzoato, 4-metoxibenzoato, 2-hidroxibenzoato, 4-hidroxibenzoato, 4-clorobenzoato, *p*-toluensulfonato, metansulfonato, ascorbato, salicilato, acetato, fumarato, succinato, lactato, glutarato, gluconato, tricarbálico, hidroxinaftalencarboxilato, 1-hidroxi-2-naftalencarboxilato, 3-hidroxi-2-naftalencarboxilato, oleato, combinaciones de los mismos y similares. Algunas realizaciones preferidas comprenden salmeterol 1 como la sal 1-hidroxi-2-naftalencarboxilato (hidroxinaftato). La concentración tisular adecuada de formoterol 1 para el tratamiento del tejido adiposo oscila de aproximadamente 1 pM a aproximadamente 100 µM, preferiblemente de aproximadamente 10 nM a aproximadamente 10 µM.

30 **[0041]** Algunas realizaciones comprenden isómeros ópticamente puros de los agonistas adrenérgicos beta que mejoran la lipólisis y la inhibición de la adipogénesis, y reducen los posibles efectos secundarios. En algunas realizaciones, estos isómeros ópticamente puros permiten formulaciones que comprenden cargas mayores de un principio activo eliminando, por ejemplo, uno o más isómeros sin efecto fisiológico, un efecto fisiológico menor, un efecto negativo y/o un efecto fisiológico indeterminado. Eliminando los enlaces no deseados de una mezcla racémica, se aísla el isómero activo, o eutómero, permitiendo de esta forma que se cargue más eutómero en una formulación determinada eliminando los compuestos inactivos.

35 **[0042]** Generalmente, dos centros estereogénicos en una molécula generan dos diastereoisómeros, denominados en este documento como (*R*\*,*R*\*) y (*R*\*,*S*\*) y sus enantiómeros. Los diastereoisómeros son estereoisómeros que no son enantiómeros, es decir, la imagen especular de un diastereoisómero no es superponible con otro diastereoisómero. Los enantiómeros son estereoisómeros que son imágenes especulares entre sí. Un racemato es una mezcla en proporción 1: 1 de enantiómeros. Los enantiómeros de los diastereoisómeros (*R*\*,*R*\*) se denominan como los enantiómeros (*R*,*R*) y (*S*,*S*), que son imágenes especulares entre sí y, por tanto, comparten algunas propiedades químicas y físicas, por ejemplo, sus puntos de fusión. De forma similar, los isómeros (*R*,*S*) y (*S*,*R*) son enantiómeros del enantiómero (*R*\*,*S*\*). Por ejemplo, el formoterol 2 está disponible como racemato de los isómeros (*R*,*R*) y (*S*,*S*) en una proporción 1: 1, típicamente como el dihidrato de la sal de fumarato. Algunas realizaciones preferidas comprenden los enantiómeros (*R*,*R*), (*R*,*R*)-formoterol que es menos activo como agonista beta 2 de acción prolongada. Algunas realizaciones comprenden isómeros ópticamente puros de otros agonistas beta 2, por ejemplo, (*R*)-salmeterol.

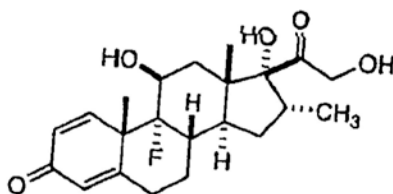
50 **[0043]** Adicionalmente, en algunas realizaciones de la composición farmacéutica, al menos un agonista selectivo de beta 2 de acción prolongada es altamente lipófilo, proporcionado de este modo una composición farmacéutica con una actividad mantenida en el tejido graso. Se considera que la alta liposolubilidad extiende el tiempo de permanencia del agonista beta 2 en el tejido adiposo, eliminando o reduciendo de este modo la necesidad de un vehículo de liberación mantenida y/o de liberación controlada en algunas realizaciones. La eliminación de un vehículo de liberación mantenida y/o liberación controlada proporciona cierta combinación de formulación simplificada, coste reducido y/o mejora de la seguridad. En formulaciones que comprenden un vehículo de liberación mantenida, por ejemplo, un polímero de liberación mantenida, la alta lipofilia del agonista beta-2 facilita la incorporación en el vehículo de liberación mantenida, como se describe en más detalle a continuación.

60 **[0044]** El salmeterol 1 y el formoterol 2 tienen altas liposolubilidades, que aumentan el tiempo de permanencia en el tejido adiposo y/o en una o más células adiposas. Algunas realizaciones de la composición comprenden un agonista beta altamente lipófilo que reduce o elimina la necesidad de un vehículo de liberación mantenida o controlada debido a la partición y el secuestro en el tejido adiposo, prolongando de este modo el efecto del tratamiento. En algunas realizaciones, se prefieren agonistas beta con un coeficiente de partición aceite-agua de al menos aproximadamente 1000 o al menos aproximadamente 10.000 a 1. Por ejemplo, salmeterol 1 es al menos 10.000 veces más lipófilo que albuterol 5, un agonista beta hidrófilo de acción a corto plazo. Adicionalmente, salmeterol 1 y formoterol 2 tienen propiedades antiinflamatorias, utilizadas en el tratamiento de la celulitis como se

describe a continuación. En algunas realizaciones, también promueven cambios favorables en la matriz extracelular y reducen la acumulación de líquido, lo que mejora el tratamiento de la celulitis y la acumulación local de grasa.

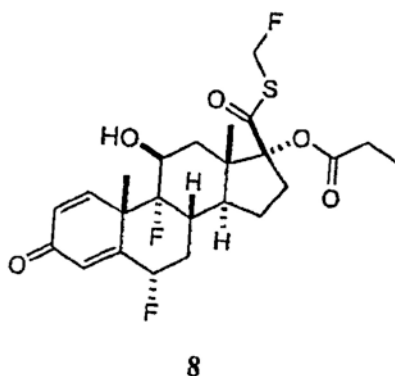
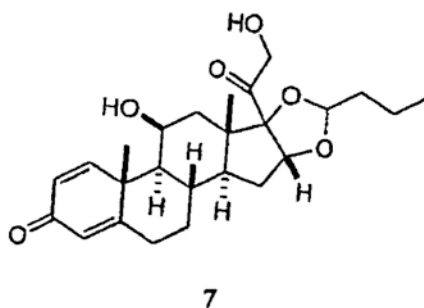
**[0045]** La actividad mantenida se potencia además previniendo la desensibilización (taquifilaxia) que puede producirse con la exposición continua de los adipocitos a agonistas adrenérgicos como se describió anteriormente. Los compuestos que reducen la desensibilización del tejido diana a los agonistas de receptores adrenérgicos beta se denominan genéticamente como "glucocorticoesteroides" aunque el término abarca a todos los compuestos adecuados que reducen la tolerancia del tejido diana a los agonistas de receptores adrenérgicos beta, incluyendo glucocorticoesteroides y antihistamínicos adecuados, por ejemplo, cetotifeno. Los glucocorticoesteroides también se denominan en este documento como "esteroides antiinflamatorios", "glucocorticoides" y/o "corticoesteroides". Se considera que los glucocorticoides sensibilizan las acumulaciones de grasa resistentes aumentando el número de receptores beta 2, favoreciendo de este modo la lipólisis o la reducción de la grasa con respecto a las reservas de grasa. También se considera que los glucocorticoides disminuyen el número de receptores alfa 2. Los estrógenos pueden inducir la expresión de receptores adrenérgicos alfa 2 en el tejido adiposo subcutáneo en las mujeres. Lo que da lugar a una relación de receptores beta 2 con respecto a receptores alfa 2 menor de 1. Se considera que una relación de receptores beta 2 con respecto a los receptores alfa 2 superior a aproximadamente 1 causa una reducción de la grasa en lugar de acumulación de la misma en los adipocitos. Algunas realizaciones de la composición que comprende uno o más glucocorticoesteroides son eficaces para el tratamiento de regiones de grasa que comprenden un número reducido de receptores beta 2 o un aumento del número de receptores alfa 2, las cuales son resistentes a la estimulación adrenérgica beta de la lipólisis o a la inhibición de la adipogénesis, por ejemplo, el tejido adiposo subcutáneo, especialmente en mujeres.

**[0046]** Se considera que los glucocorticoesteroides mejoran la lipólisis, inhiben la adipogénesis y/o reducen la grasa local durante la exposición a agonistas beta. En algunas realizaciones, el tratamiento de adipocitos con un glucocorticoesteroide que aumenta la actividad lipolítica mantiene y/o aumenta tanto la actividad lipolítica como el número de receptores beta en el tejido diana. Los corticoesteroides utilizados en la invención son dexametasona 6, prednisolona, propionato de fluticasona 7, budesonida 8 y sus análogos. En algunas realizaciones preferidas, el glucocorticoide es dexametasona 6 (9-fluoro-11,17-dihidroxi-17-(2-hidroxiacetil)-10,13,16-trimetil-6,7,8,11,12,14,15,16-octahidrociclopenta[a]fenantren-3-ona, N.º de reg. CAS: 50-02-2) y/o propionato de fluticasona 7. Algunas realizaciones de la composición comprenden un compuesto que reduce la desensibilización del tejido adiposo al agonista beta 2. Otras realizaciones comprenden diversos compuestos de desensibilización, por ejemplo, diversos glucocorticoesteroides. Algunas realizaciones preferidas comprenden al menos un glucocorticoesteroide y el antihistamínico cetotifeno. Se considera que la combinación de glucocorticoesteroide y cetotifeno es más eficaz para reducir la desensibilización ya que el cetotifeno previene el secuestro de receptores beta, mientras que el glucocorticoesteroide aumenta el número de receptores beta, potenciando de forma sinérgica el efecto global del receptor beta. También son adecuados los análogos de cetotifeno.



6





**[0047]** En algunas realizaciones, aumenta la actividad o la densidad de al menos un receptor beta 2 en los adipocitos subcutáneos humanos en respuesta a la administración de esteroides antiinflamatorios, especialmente en presencia de un agonista beta. En algunas realizaciones, el aumento de la actividad y/o densidad de receptores beta 2 potencia el efecto de los agonistas beta 2 de acción prolongada y a corto plazo. Adicionalmente, en algunas realizaciones, se considera que la exposición a glucocorticoesteroides regula por disminución los receptores antilipolíticos adrenérgicos alfa 2, lo cual es especialmente beneficioso, por ejemplo, para la grasa subcutánea, que a menudo tiene un alto número de estos receptores. Por tanto, en algunas realizaciones, el glucocorticoesteroide sensibiliza la grasa subcutánea a los efectos de la estimulación del receptor beta 2, lipólisis, inhibición de adipogénesis y/o apoptosis, y/o aumenta la relación entre los receptores adrenérgicos beta 2 y los receptores adrenérgicos alfa 2, cambiando así el balance del tejido adiposo de acumulación de grasa a pérdida de la misma.

**[0048]** Las composiciones de la invención se formulan para su administración mediante inyección de un área en el que se desea realizar el tratamiento, por ejemplo en un depósito de grasa subcutánea.

**[0049]** En la técnica son conocidos los excipientes adecuadas para formulaciones inyectables. En algunas realizaciones, uno o más de los agonistas del receptor beta 2 o glucocorticoesteroides se formulan en un vehículo líquido, por ejemplo, como una solución, una suspensión, un gel y/o una emulsión. Algunas realizaciones comprenden cualquier excipiente lipófilo adecuado conocido en la técnica, por ejemplo, aceites modificados (p. ej., Cremophor® de BASF), aceite de soja, propilenglicol, polietilenglicol, poliéteres derivatizados, combinaciones de los mismos y similares. Algunas realizaciones comprenden un vehículo microparticulado y/o nanoparticulado para al menos uno de los agonistas del receptor beta 2 y/o glucocorticoesteroides, como se describe a continuación en mayor detalle. Algunas realizaciones comprenden uno o más vehículos o agentes de liberación mantenida o controlada, por ejemplo, microesferas poliméricas.

**[0050]** Las formulaciones inyectables se administran usando cualquier medio conocido en la técnica, por ejemplo, usando una única aguja, múltiples agujas y/o usando un dispositivo de inyección sin aguja. En algunas realizaciones, una dosis de carga de tejido de los principios activos formulados en un vehículo adecuado administrado mediante inyección. En algunas realizaciones, la administración comprende una inyección con aguja única. En algunas realizaciones, la administración comprende la inyección usando una matriz multiaguja que, en algunas realizaciones, proporciona una amplia dispersión de la formulación en el tejido diana. En algunas realizaciones, las formulaciones se inyectan de forma que se permite la dispersión en la capa de grasa subcutánea apropiada en áreas en las que se desea la reducción local de la grasa, como la región submentoniana, la cintura/cadera, la zona lateral de las nalgas o de los muslos, o las regiones de grasa periorbitaria. En algunas realizaciones, la formulación se inyecta en alícuotas de aproximadamente 0,5 ml a aproximadamente 1,0 ml. En algunas realizaciones, las alícuotas de la formulación se inyectan sobre un área de aproximadamente 10 cm<sup>2</sup> a

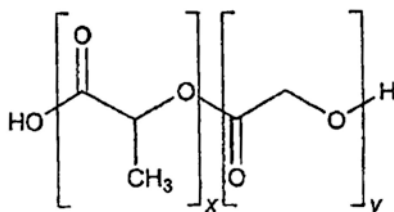
aproximadamente 20 cm<sup>2</sup>.

**[0051]** Otro modo de administración comprende un dispositivo de inyección presurizado sin aguja. En algunas realizaciones de estos dispositivos, la formulación se presuriza mecánica o neumáticamente, por ejemplo, usando un gas como helio o dióxido de carbono y, a continuación, se fuerza a pasar a través de un pequeño orificio dentro de los tejidos del organismo, administrando de este modo la formulación por vía subcutánea. Las formulaciones adecuadas para inyección sin aguja son conocidas en la técnica, por ejemplo, líquido, soluciones, suspensiones, geles, coloides, emulsiones y polvos secos. Una ventaja de este sistema es una amplia área de dispersión comparado con los sistemas de inyección con aguja típica. La inyección sin aguja con la presión apropiada fuerza el paso de la formulación dentro de un patrón de administración más plano, con dedos de la formulación extendiéndose de forma radial siguiendo vías de menor resistencia. Por el contrario, la administración mediante una inyección con aguja produce una administración globular de la formulación. La inyección sin aguja también permite el control preciso de la profundidad de penetración controlando la presión de inyección y el tamaño del orificio. Por tanto, la inyección sin aguja es un procedimiento de administración preferido para una inyección subdérmica de una formulación para tratar las acumulaciones de grasa superficial, que es útil, por ejemplo, para suavizar los hundimientos de la piel causados por la grasa. En algunas realizaciones, la inyección sin aguja también es útil para inyecciones más profundas, subdérmicas y subfasciales dirigidas a las acumulaciones de grasa más profundas. Un dispositivo sin aguja también proporciona inyecciones múltiples fáciles y convenientes de la formulación a lo largo de una región definida con una larga extensión lateral.

**[0052]** En algunas realizaciones, el agonista beta 2 y el compuesto que reduce la desensibilización se administran por separado, por ejemplo, inyectadas como formulaciones independientes. En algunas realizaciones se prefiere la administración conjunta de un agonista beta 2 con un compuesto que reduce la desensibilización, sin embargo, ya que la reducción de la desensibilización se observa sólo en presencia del beta 2 en algunos casos.

**[0053]** Algunas realizaciones de la formulación comprenden uno o más agentes de liberación mantenida o controlada conocidos en la técnica, para proporcionar una liberación mantenida o controlada de un agonista beta-2 y/o glucocorticoesteroide, que están, por ejemplo, encapsulados, unidos y/o conjugados al agente o vehículo de liberación mantenida o controlada. En algunas realizaciones las formulaciones de liberación mantenida o controlada biocompatibles y biodegradables proporcionan una actividad tisular local durante semanas a meses. Los agentes o vehículos de liberación mantenida o controlada adecuados son conocidos en la técnica, por ejemplo, polímeros, macromoléculas, conjugados de principios activos, hidrogeles, contaminaciones de los mismos y similares. Algunas realizaciones del vehículo de liberación mantenida se dirigen hacia la grasa, por ejemplo, liposomas. Preferiblemente, los materiales de liberación mantenida se seleccionan para facilitar la administración de una cantidad sustancialmente igual de la sustancia activa por unidad de tiempo, especialmente a lo largo del curso de al menos aproximadamente 3 días, más especialmente al menos aproximadamente 4 días, hasta un año o más. Pueden hacerse varias rondas de inyecciones de la formulación de liberación mantenida a lo largo del tiempo para tratar una única área.

**[0054]** En algunas realizaciones, el agente de liberación mantenida comprende un polímero, por ejemplo, polilactidas, poliglicólidos, poli(lactida glicólidos), ácidos polilácticos, ácidos poliglicólicos, polianhídridos, poliortoésteres, polieterésteres, policaprolactonas, poliesteramidas, policarbonatos, policianoacrilatos, poliuretanos, poliacrilatos y combinaciones, mezclas o copolímeros de los anteriores, que se usan para encapsular, unir o conjugar con los principios activos (p. ej., agonistas beta y/o glucocorticoesteroides). Algunas realizaciones preferidas de polímeros de liberación mantenida comprenden grupos de polietilenglicol a los que están conjugados uno o más de los principios activos. En algunas realizaciones preferidas, el agente de liberación mantenida comprende el copolímero poli(lactida glicólido) (PLGA, ácido poli(láctico coglicólico) 15.



15

**[0055]** Algunas realizaciones del agente de liberación mantenida comprende uno o más hidrogeles conocidos en la técnica, por ejemplo, alginatos modificados. Entre los ejemplos de alginatos modificados adecuados se incluyen los descritos en el documento WO 98/12228. Algunas realizaciones del agente de liberación mantenida comprenden un vehículo o excipiente nanoparticulado a base de albúmina.

**[0056]** En algunas realizaciones, una formulación que comprende una solución prepolimérica se inyecta en el lugar del tejido diana, donde a continuación se polimeriza (p. ej., mediante fotopolimerización) o solidifica (p. ej., usando materiales gelificantes termosensibles) *in vivo*.

5 **[0057]** En algunas realizaciones, los materiales de liberación controlada tienen características diseñadas para la aplicación particular de reducción de tejido. En algunas realizaciones, el agente de liberación mantenida o de liberación controlada está en forma de micropartículas, como microesferas, que se formulan con una solución y/o gel inyectable. En algunas realizaciones, las micropartículas son de aproximadamente 10 µm a aproximadamente 100 µm de diámetro y, generalmente, de tamaño uniforme. Por ejemplo, en algunas realizaciones, las formulaciones que comprenden alginatos y/o poli(lactida-co-glicólido)s 15 se proporcionan como un gel inyectable o procesadas como microesferas usando procedimientos conocidos en la técnica. Entre otros ejemplos de materiales biodegradables y biocompatibles inyectables adecuados para la formación de micropartículas se incluyen quitosano, dextrano, hidroxiapatita y silicona.

15 **[0058]** Las microesferas y/o micropartículas se forman usando cualquier procedimiento conocido en la técnica, por ejemplo, mediante evaporación del solvente y/o polimerización en emulsión. En algunas realizaciones, las microesferas tiene diámetros medios de entre aproximadamente 5 µm y aproximadamente 60 µm, preferiblemente, aproximadamente 20 µm. En algunas realizaciones, PLGA se fabrica con relaciones variables de lactida con respecto a glicólido dependiendo de la velocidad de liberación de los principios activos deseada. Puesto que la velocidad de degradación de este copolímero es proporcional a su cristalinidad y a la proporción de glicólico en la formulación, las mezclas no racémicas de la lactida y/o el glicólico aumentan la cristalinidad y reducen la velocidad de degradación. Las proporciones más altas de glicólico aumentan la velocidad de degradación. En algunas realizaciones, una relación de aproximadamente el 65 - 75 % de lactida con aproximadamente el 25 - 35 % de glicólico proporciona liberación de principios activos de aproximadamente 2 semanas a aproximadamente 45 días. En otras realizaciones, la relación entre lactida y glicólico es de aproximadamente 0: 100 a aproximadamente 100: 0, proporcionando de este modo otras velocidades de liberación.

20 **[0059]** Algunas realizaciones de las microesferas o micropartículas comprenden interiores huecos y/o porosos. En algunas realizaciones, las microesferas comprenden una cubierta externa sólida o porosa. Algunas realizaciones de formulaciones que comprenden una cubierta externa porosa y/o microesfera muestran un perfil bifásico de liberación de los principios activos con una explosión inicial de liberación de los principios activos seguida de una liberación mantenida asociada con la degradación de las microesferas poliméricas. La explosión inicial carga el tejido con una concentración inhibitoria lipolítica/de la adipogénesis eficaz de los principios activos, con la posterior liberación más lenta que mantiene la concentración deseada. En algunas realizaciones, las diferentes estructuras de las microesferas y los perfiles de liberación del principio activo permiten optimizar el efecto del tratamiento del tejido adiposo y de los adipocitos a través de la modulación de receptores adrenérgicos. En algunas realizaciones preferidas, las concentraciones locales mantenidas en el tejido de agentes selectivos adrenérgicos beta 2 de acción prolongada, como salmeterol 1 y/o formoterol 2, están a concentraciones de aproximadamente 10 pM a aproximadamente 10 µM.

30 **[0060]** En algunas realizaciones, uno o más principios activos están encapsulados, unidos y/o conjugados al polímero en una relación de aproximadamente el 10-12 % en masa en comparación con las microesferas poliméricas. La cantidad de principio activo como porcentaje de la masa del vehículo (p. ej., micropartículas o microesferas) se denomina en este documento como "carga del principio activo". Según se usa en este documento, los términos "cargado" y "cargando" se refieren a principios activos sustancialmente encapsulados, unidos y/o conjugados con un vehículo. En algunas realizaciones, la carga del principio activo es de hasta aproximadamente el 75 %. Por tanto, algunas formulaciones preferidas comprenden uno o más principios beta 2 adrenérgicamente activos, como salmeterol 1, formoterol 2 y/o sus sales y solvatos fisiológicamente aceptables, cargados en microesferas poliméricas de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 20 mg de principio activo por aproximadamente 10 a aproximadamente 200 miligramos de polímero. En algunas realizaciones, una formulación con esta carga de principio activo es suficiente para proporcionar de aproximadamente 15 días a aproximadamente 45 días de liberación del principio activo a una concentración adecuada para producir lipólisis y/o inhibición de la adipogénesis.

40 **[0061]** En algunas realizaciones, se cargan dos o más principios activos en la misma microesfera, por ejemplo, en un liposoma. Por tanto, en algunas realizaciones, se administra de forma simultánea al tejido adiposo un polímero que encapsula un glucocorticoesteroide en el compuesto adrenérgico. Alternativamente, los dos principios activos se cargan en microesferas independientes. Entonces, se mezclan los dos tipos de microesferas para obtener una formulación con la relación deseada entre el agonista del receptor beta y el glucocorticoesteroide que, a continuación, se administran simultáneamente. Alternativamente, los dos tipos de microesferas se administran de forma secuencial.

50 **[0062]** Las microesferas que contienen los principios activos se suspenden en de aproximadamente 10 ml a 20 ml de un vehículo líquido fisiológicamente apropiado aceptable. En algunas realizaciones usando microesferas independientes de los principios activos, las microesferas se mezclan en el vehículo líquido. En otras realizaciones, cada tipo de microesfera se mezcla por separado con un vehículo líquido. En algunas realizaciones, la suspensión

- de microesferas se inyecta a continuación por vía subcutánea justo debajo de la dermis en alícuotas de 1,0 ml para cubrir un área aproximada de 2,0 cm<sup>2</sup> por ml de la suspensión de microesferas, por ejemplo, para el tratamiento de la celulitis. En algunas realizaciones, se administran de aproximadamente 10 a aproximadamente 20 inyecciones para cubrir un área de aproximadamente 20 cm<sup>2</sup> a aproximadamente 40 cm<sup>2</sup>. En otras realizaciones se tratan áreas más grandes y/o más pequeñas. Alternativamente, se inyectan bolos de 1,0 ml a 10,0 ml en las acumulaciones de grasa, como en las regiones periorbitarias, las regiones submentonianas, zona lateral de las cadenas y de las nalgas. Alternativamente, las inyecciones como se describe arriba se hacen por separado y de forma secuencial en las mismas localizaciones usando dos formulaciones de microesferas que encapsula cada una un principio activo.
- 5
- 10 **[0063]** En algunas realizaciones usando inyección sin aguja, las formulaciones microparticuladas se inyectan como suspensiones o como micropartículas cargada en polvo, es decir, sin vehículo líquido.
- [0064]** En algunas realizaciones, los glucocorticoesteroides, como dexametasona 6, budesonida 8 y/o propionato de fluticasona 7, también actúan como agentes antiinflamatorios, reduciendo de este modo la inflamación causada por la administración de la formulación, causada por ejemplo, por los polímeros, microesferas poliméricas y/o liposomas en una formulación de liberación mantenida.
- 15
- [0065]** Las microesferas de PLGA 15 permiten encapsular compuestos hidrófobos más fácilmente que compuestos hidrófilos. Para aumentar la carga de principios activos hidrófilos, en algunas realizaciones, las microesferas se modifican con unidades de polietilenglicol, como se describe anteriormente. Las microesferas de determinados tamaños no son absorbidas sustancialmente en la sangre ni eliminadas por la linfa, proporcionando así la liberación de los principios activos en la localización deseada. Por ejemplo, en algunas realizaciones, las microesferas tienen un diámetro de aproximadamente 20 µm a aproximadamente 200 µm. En algunas realizaciones, el tamaño de la microesfera también afecta al perfil de liberación de los principios activos en el tejido. En general, las microesferas más grandes tienden a proporcionar un perfil de liberación más largo y uniforme.
- 20
- [0066]** Un ejemplo de formulación de liberación mantenida comprende de aproximadamente 0,5 miligramos a aproximadamente 7,5 miligramos de salmeterol 1 y/o formoterol 2, y de aproximadamente 1,5 miligramos a aproximadamente 7,5 miligramos de dexametasona 6, propionato de fluticasona 7 y/o budesonida 8 encapsulada en aproximadamente 100 miligramos de microesferas de copolímero de polilactida glicólido (PLGA) 15 a una relación de aproximadamente 70 de lactida: 30 de glicólido. En algunas realizaciones, la relación del copolímero y la encapsulación del principio activo suministra hasta aproximadamente 1,0 µg por día de salmeterol 1 y/o hasta aproximadamente 0,5 µg de formoterol y hasta 5 µg al día de fluticasona y/o budesonida 6 por aproximadamente 1 mg de copolímero durante hasta aproximadamente 30 días.
- 25
- [0067]** Algunas realizaciones comprenden formulaciones de liberación no mantenida. En algunas realizaciones, la duración de la actividad de los agonistas selectivos de beta 2 de acción prolongada en formulaciones de liberación no mantenida, tras una dosis señal, es mayor de aproximadamente cuatro horas y, preferiblemente, hasta aproximadamente 12 y hasta aproximadamente 24 horas. Por el contrario, los agonistas selectivos de beta 2 de corta acción en condiciones similares tienen actividades de menos de aproximadamente cuatro horas y es menor de aproximadamente una hora. Un ejemplo de formulación inyectable de liberación no mantenida comprende de aproximadamente 100 µg a aproximadamente 250 µg de xinafoato de salmeterol y de aproximadamente 500 µg a aproximadamente 1.000 µg de propionato de fluticasona 7 formulado en hasta aproximadamente 10 ml de un excipiente como Cremophor® o equivalente.
- 30
- [0068]** En algunas realizaciones, las formulaciones se administran por vía transdérmica usando cualquier procedimiento adecuado conocido en la técnica, por ejemplo, como crema aplicada por vía tópica o mediante un parche. Alternativamente, son también útiles otros medios de administración transdérmica conocidos en la técnica, por ejemplo, eléctricos. En particular, los agonistas beta 2 de acción prolongada, como formoterol 2, salmeterol 1 o bambuterol 3, y los glucocorticoesteroides son adecuados para la aplicación tópica a la piel debido a su hidrofobicidad. Las realizaciones de liberación mantenida de formulaciones administrables por vía transdérmica se proporcionan como es conocido en la técnica, por ejemplo, usando una formulación polimérica o formulación de liposoma- principio activo biocompatible, como se describe anteriormente.
- 35
- [0069]** Aunque se han descrito determinadas realizaciones, estas realizaciones se han presentado sólo a modo de ejemplo y no pretenden limitar el alcance de la descripción. Los expertos en la materia entenderán que las formulaciones, procedimientos y sistemas descritos en este documento pueden realizarse en muchas otras formas. Adicionalmente, pueden hacerse diversas omisiones, sustituciones y cambios en la forma de las formulaciones, procedimientos y sistemas descritos en este documento sin apartarse del alcance de las reivindicaciones acompañantes.
- 40
- 45
- 50
- 55
- 60

## REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento no terapéutico para reducir la acumulación local y/o subcutánea de tejido adiposo o mejorar la apariencia de la celulitis que comprende poner en contacto un tejido adiposo humano localizado y/o subcutáneo con una formulación inyectable que comprende: al menos uno, por ejemplo un agonista selectivo de receptores adrenérgicos beta 2 de acción prolongada que se selecciona entre el grupo compuesto por salmeterol, formoterol, sales de los mismos y solvatos de los mismos; un glucocorticoesteroide que se selecciona entre el grupo compuesto por dexametasona, prednisolona, fluticasona, budesonida y sales de las mismas, y un vehículo líquido.
2. El procedimiento no terapéutico de la reivindicación 1, en el que la formulación comprende i) un agonista selectivo de receptores adrenérgicos beta 2 lipófilo de acción prolongada o ii) un vehículo líquido que comprende un vehículo líquido lipófilo.
3. El procedimiento no terapéutico de la reivindicación 1, en el que la formulación comprende una formulación en la que al menos un agonista selectivo de receptores adrenérgicos beta 2 de acción prolongada y el glucocorticoesteroide se carga sobre un agente de liberación mantenida, en el que opcionalmente el agente de liberación mantenida comprende al menos un polímero biodegradable, un copolímero biodegradable, un hidrogel y un liposoma, opcionalmente, además, en el que el agente de liberación mantenida comprende poli(lactida glicólico), p. ej., en el que un principio activo cargado en el poli(lactida glicólido) está hasta aproximadamente el 75 %.
4. El procedimiento no terapéutico de la reivindicación 1, en el que la formulación comprende una formulación de i) al menos uno entre salmeterol, una sal del mismo y un solvato del mismo y fluticasona o ii) al menos uno de entre formoterol, una sal del mismo y un solvato del mismo, y budesonida.
5. El procedimiento no terapéutico de la reivindicación 1, en el que la formulación comprende al menos uno de entre el glucocorticoesteroide y el agonista selectivo del receptor beta 2 de acción prolongada se administra con una frecuencia menor de una vez al día.
6. El procedimiento no terapéutico de la reivindicación 1, en el que la formulación es para su uso en el tratamiento de las acumulaciones locales de grasa.
7. El procedimiento no terapéutico de la reivindicación 1, en el que la formulación comprende una formulación que permite la dispersión de i) el salmeterol, formoterol, sales y solvatos de los mismos y ii) el glucocorticoesteroide y las sales del mismo, en una capa de grasa subcutánea en una zona de grasa local, seleccionada dicha capa entre región submentoniana, una cintura, una cadera, una zona lateral de la nalga o un muslo.
8. El procedimiento no terapéutico de la reivindicación 1, en el que la formulación comprende salmeterol que está presente como sal.
9. El procedimiento no terapéutico de una reivindicación 1, en el que la formulación comprende un glucocorticoesteroide que es propionato de fluticasona.
10. El procedimiento no terapéutico de la reivindicación 8, en el que el salmeterol está presente en una cantidad de hasta aproximadamente 100 µg/día.
11. El procedimiento no terapéutico de la reivindicación 1 que comprende formoterol, en el que el formoterol está presente en una cantidad de hasta aproximadamente 50 µg/día.
12. Un agonista selectivo de receptores adrenérgicos beta 2 de acción prolongada que se selecciona entre el grupo compuesto por salmeterol, formoterol, sales de los mismos y solvatos de los mismos y un glucocorticoesteroide que se selecciona entre el grupo compuesto por dexametasona, prednisolona, fluticasona, budesonida y sales de las mismas, para su uso en un procedimiento terapéutico de tratamiento para reducir la acumulación de grasa en el que los agentes se formulan para inyección y en el que dicho procedimiento comprende poner en contacto el tejido adiposo subcutáneo con dichos agentes.
13. Agentes para su uso como se reivindica en la reivindicación 12, en el que uno de los agonistas selectivos de receptores adrenérgicos beta 2 de acción prolongada y el glucocorticoesteroide se cargan en un agente de liberación mantenida, en el que opcionalmente a) el agonista selectivo de beta 2 de acción prolongada comprende salmeterol y la cantidad farmacéuticamente eficaz de salmeterol es de hasta aproximadamente 100 µg/día o b) el agonista selectivo de beta de acción prolongada comprende formoterol y la cantidad farmacéuticamente eficaz de formoterol es de hasta aproximadamente 50 µg/día.
14. Agentes para su uso como se reivindica en la reivindicación 12, en el que i) el agonista selectivo de receptores adrenérgicos beta 2 de acción prolongada y el glucocorticoide se administran sustancialmente de forma simultánea o ii) en el que al menos uno de entre el agonista selectivo de receptores adrenérgicos beta 2 de acción

prolongada y el glucocorticoide se administra mediante inyección con una única aguja o iii) en el que al menos uno de entre el agonista selectivo de receptores adrenérgicos beta 2 de acción prolongada y el glucocorticoesteroide se administra mediante inyección sin aguja o iv) en el que al menos uno de entre el agonista selectivo de receptores adrenérgicos beta 2 de acción prolongada y el glucocorticoesteroide se administra por vía transdérmica.

5 15. Agentes para su uso según se reivindica en la reivindicación 12 en el que al menos uno de entre el glucocorticoesteroide y el agonista selectivo del receptor beta 2 de acción prolongada se administra con una frecuencia menor de una vez al día.

10 16. Una formulación farmacéutica inyectable que comprende un agonista selectivo de receptores adrenérgicos beta 2 de acción prolongada que se selecciona entre el grupo compuesto por salmeterol, formoterol, sales de los mismos y solvatos de los mismos y un glucocorticoesteroides que se selecciona entre el grupo compuesto por dexametasona, prednisolona, fluticasona, budesonida, sales de las mismas y análogos de las mismas, para su uso en un procedimiento terapéutico de tratamiento para reducir la acumulación de grasa en un humano que lo necesita, comprendiendo dicho procedimiento poner en contacto el tejido adiposo subcutáneo con dichos agentes.

15 17. La formulación para el uso según la reivindicación 16, en el que i) el agonista selectivo de receptores adrenérgicos beta 2 de acción prolongada es lipófilo o ii) en el que el vehículo líquido comprende un vehículo líquido lipófilo.

20 18. La formulación para el uso según la reivindicación 16, en el que al menos uno de entre el agonista selectivo de receptores adrenérgicos beta 2 de acción prolongada y el glucocorticoesteroide se carga en un agente de liberación mantenida, en el que opcionalmente el agente de liberación mantenida comprende al menos un polímero biodegradable, un copolímero biodegradable, un hidrogel y un liposoma, además, opcionalmente, en el que el agente de liberación mantenida comprende poli(lactida glicólico), p. ej., en el que un principio activo cargado en el polímero poli(lactida glicólico) está hasta aproximadamente el 75 %.

25 19. La formulación para el uso según la reivindicación 16, que comprende:

- 30 i) al menos uno entre salmeterol, una sal del mismo y un solvato del mismo y fluticasona o  
ii) al menos uno de entre formoterol, una sal del mismo y un solvato del mismo, y budesonida.

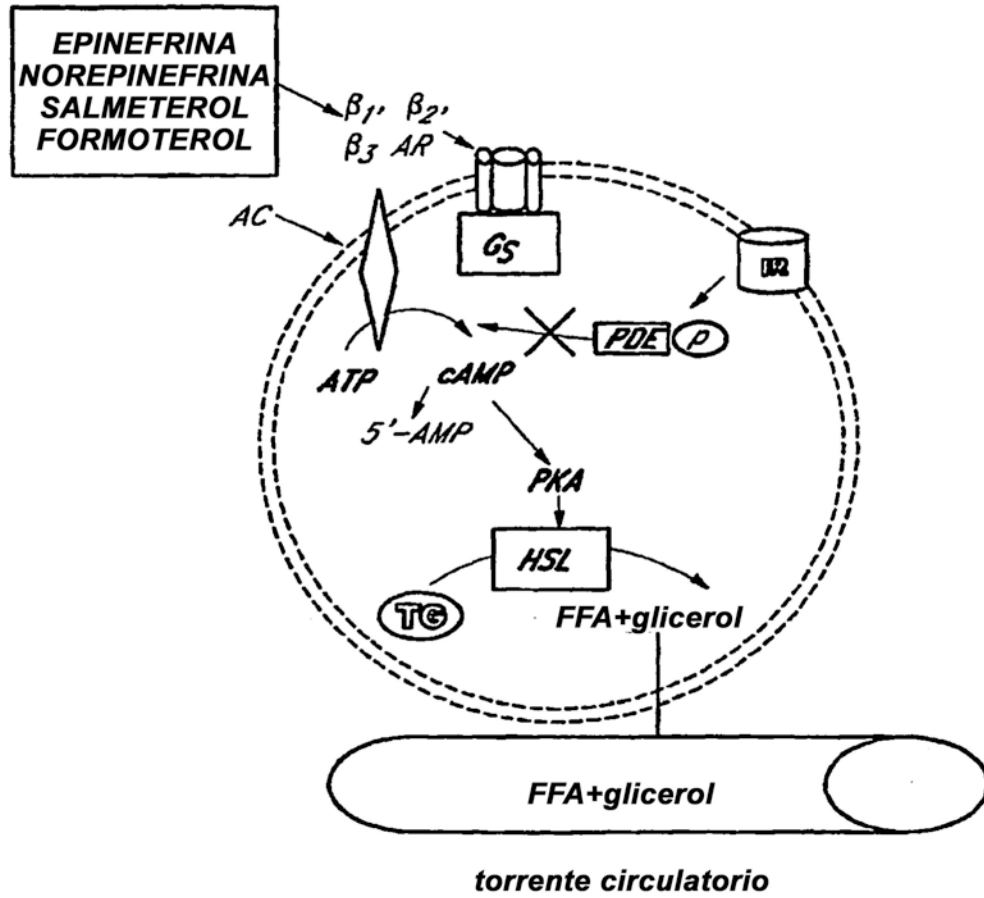
35 20. La formulación para el uso según la reivindicación 16, en el que la formulación permite la dispersión de a) el salmeterol, formoterol, sales y solvatos de los mismos y b) el glucocorticoesteroide y las sales del mismo, dentro de una capa de grasa subcutánea en un sitio de grasa local, seleccionada dicha capa entre una región submentoniana, una cintura, una cadera, una zona lateral de la nalga o del muslo.

40 21. La formulación para el uso según la reivindicación 16, en el que el salmeterol está presente como una sal.

22. La formulación para el uso según la reivindicación 16, en el que el glucocorticoesteroide es propionato de fluticasona.

45 23. La formulación para su uso según la reivindicación 16, en el que el salmeterol está presente en una cantidad de hasta aproximadamente 100 µg/día.

50 24. La formulación para su uso según la reivindicación 16, en el que el formoterol está presente en una cantidad de hasta aproximadamente 50 µg/día.



ABREVIATURAS			
AC	adenilato ciclasa	AMP	adenosina monofosfato
AR	receptores adrenérgicos	ATP	adenosina trifosfato
G <sub>s</sub>	receptor conjugado con proteína G	IR	receptor de insulina
FFA	ácidos grasos libres	PDE	fosfodiesterasa
PKA	proteína quinasa	TG	triglicérido

FIG. 1