

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 604 707**

51 Int. Cl.:

A61K 38/16 (2006.01)
A61K 38/17 (2006.01)
A61K 38/48 (2006.01)
A61K 35/74 (2015.01)
A61K 38/46 (2006.01)
A61P 17/02 (2006.01)
A61P 17/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **26.06.2012 PCT/KR2012/005029**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **03.01.2013 WO13002531**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **26.06.2012 E 12803712 (4)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **07.09.2016 EP 2724725**

54 Título: **Composición farmacéutica para su uso en el tratamiento de cicatrices en la piel**

30 Prioridad:

27.06.2011 US 201161501624 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
08.03.2017

73 Titular/es:

KIM, SANG DUCK (100.0%)
207-606 Hangaram Apt., Ichon 1-dong, Yongsan-
gu
Seoul 140-728, KR

72 Inventor/es:

KIM, SANG DUCK

74 Agente/Representante:

PONS ARIÑO, Ángel

ES 2 604 707 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

Composición farmacéutica para su uso en el tratamiento de cicatrices en la piel

5 **Campo técnico**

La presente invención se refiere a una composición farmacéutica para el tratamiento de cicatrices de la piel, que comprende una mezcla de la toxina botulínica y aire, tal como se define en las reivindicaciones.

10 **Antecedentes de la técnica**

La piel protege los órganos del cuerpo frente a las amenazas ambientales externas y actúa como termostato para mantener la temperatura corporal. La piel se compone de varias capas diferentes, cada una con una función especializada. Las capas principales incluyen la epidermis, la dermis y la hipodermis. La epidermis es una capa de estratificación de células epiteliales que se superpone a la dermis, que consiste en tejido conectivo. Ambas, la epidermis y la dermis, se apoyan en la hipodermis, una capa interna de tejido adiposo.

La epidermis, la capa superior de la piel, tiene solo de 0,1 a 1,5 milímetros de grosor (Inlander, Skin, Nueva York, NY: People's Medical Society, 1-7 (1998)). Se compone de queratinocitos y se divide en varias capas en función de su estado de diferenciación. La epidermis se puede clasificar además en estrato córneo y epidermis viable, que consiste en células granulares de Malpighi y células basales. El estrato córneo es higroscópico y requiere al menos un 10 % en peso de humedad para mantener su flexibilidad y suavidad. La higroscopicidad es atribuible en parte a la capacidad de retención de agua de la queratina. Cuando la capa córnea pierde su suavidad y flexibilidad, se vuelve áspera y frágil, dando lugar a piel seca. La dermis, que se encuentra justo debajo de la epidermis, tiene de 1,5 a 4 milímetros de espesor. Es la más gruesa de las tres capas de la piel. Además, la dermis también alberga la mayor parte de las estructuras de la piel, incluyendo las glándulas sudoríparas y sebáceas (que segregan sustancias a través de aberturas en la piel llamados poros o comedones), folículos pilosos, terminaciones nerviosas y vasos sanguíneos y linfáticos (Inlander, Skin, Nueva York, NY: People's Medical Society, 1-7 (1998)). Sin embargo, los principales componentes de la dermis son el colágeno y la elastina. La hipodermis es la capa más profunda de la piel. Actúa tanto como aislante para la conservación del calor corporal y como amortiguador para la protección de órganos (Inlander, Piel, Nueva York, NY: People's Medical Society, 1-7 (1998)). Además, la hipodermis también almacena la grasa para la reserva de energía. El pH de la piel normalmente se encuentra entre 5 y 6. Esta acidez se debe a la presencia de aminoácidos anfóteros, ácido láctico y ácidos grasos de las secreciones de las glándulas sebáceas. El término "manto ácido" se refiere a la presencia de sustancias solubles en agua en la mayoría de las regiones de la piel. La capacidad de amortiguación de la piel se debe en parte a estas secreciones almacenadas en el estrato córneo de la piel.

Las toxinas botulínicas (también conocidas como toxinas botulínica o neurotoxinas botulínicas) son neurotoxinas producidas por las bacterias gram-positivas *Clostridium botulinum*. Actúan para producir parálisis de los músculos al impedir la transmisión sináptica o la liberación de acetilcolina en la unión neuromuscular, y se cree que también actúan de otras maneras. Su acción esencialmente bloquea las señales que normalmente provocarían espasmos o contracciones musculares, lo que resulta en parálisis. La toxina botulínica se clasifica en ocho neurotoxinas que están serológicamente relacionadas, pero que son distintas. De éstas, siete pueden causar parálisis, en concreto, los serotipos de neurotoxina botulínica A, B, C, D, E, F y G. Cada uno de éstos se distingue por su neutralización con anticuerpos específicos de tipo. No obstante, el peso molecular de la molécula de proteína de toxina botulínica, para estos siete serotipos activos de toxina botulínica, es de aproximadamente 150 kD. Las toxinas botulínicas liberadas por la bacteria son complejos que comprenden la molécula de proteína de 150 kD de la toxina botulínica en cuestión junto con proteínas no toxinas asociadas. El complejo de tipo A de la toxina botulínica puede ser producido por la bacteria Clostridia en formas de 900 kD, 500 kD y 300 kD. La toxina botulínica de tipo B y C aparentemente solo se producen como complejo de 700 kD o 500 kD. La toxina botulínica de tipo D se produce tanto como complejos de 300 kD como de 500 kD. La toxina botulínica de tipo E y F solo se produce como complejos de aproximadamente 300 kD. Se cree que los complejos (es decir, un peso molecular mayor que aproximadamente 150 kD) contienen una proteína hemaglutinina no toxina y una proteína no hemaglutinina no toxina y no tóxica. Estas dos proteínas no toxinas pueden actuar para proporcionar estabilidad contra la desnaturalización de la molécula de toxina botulínica y proporcionar protección contra los ácidos digestivos cuando se ingiere la toxina. Además, es posible que los complejos (peso molecular mayor de aproximadamente 150 kD) de toxina botulínica más grandes pueden dar lugar a una tasa de difusión más lenta de la toxina botulínica desde el sitio de inyección intramuscular de un complejo de toxina botulínica. Los diferentes serotipos de la toxina botulínica varían en las especies animales a las que afectan y en la gravedad y duración de la parálisis que provocan. Por ejemplo, se ha determinado que la toxina botulínica de tipo A es 500 veces más potente, medida por la tasa de parálisis producida en rata, que la toxina botulínica de tipo B. Además, se ha determinado que la toxina botulínica de tipo B no es tóxica en primates a una dosis de 480 U/kg, aproximadamente 12 veces la DL₅₀ en primates para el tipo A. Debido al tamaño molecular y la estructura molecular de la toxina botulínica, no puede cruzar el estrato córneo y las múltiples capas de la arquitectura de la piel subyacente.

65

La toxina botulínica de tipo A se dice que es el agente biológico natural más letal conocido por el hombre. Las esporas de *C. botulinum* se encuentran en el suelo y pueden crecer en recipientes de alimentos esterilizados y sellados inadecuadamente. La ingestión de las bacterias puede causar botulismo, que puede ser fatal.

5 Mientras tanto, una cicatriz es una marca que queda en la piel después de que se cure, y, en particular, una cicatriz deprimida es una respuesta patológica de la piel, tal como daño dérmico o fibrosis después de una lesión de la epidermis. Los métodos de tratamiento de cicatrices deprimidas incluyen la dermoabrasión para la eliminación de la capa de piel del área dañada usando irradiación láser o varios compuestos o usando una subcisión dermoabrasora (la elevación de la parte inferior de la dermis) para aumentar la altura de la cicatriz deprimida. Sin embargo, en el caso de la dermoabrasión, afecta a la vida diaria, y se reduce el efecto de llenado de la cicatriz, y en el caso de subcisión, se reduce el efecto de ajustar con precisión la altura de la cicatriz debido a la fibrosis en el límite de la cicatriz, que da lugar a resultados cosméticos insatisfactorios después de la intervención quirúrgica.

15 Los efectos paralizantes de los músculos de la toxina botulínica se han utilizado como efectos terapéuticos en varias afecciones tales como espasmo hemifacial, tortícolis espasmódica de inicio en adultos, fisura anal, blefaroespasma, parálisis cerebral, distonía cervical, dolores de cabeza por migraña, estrabismo, trastorno de la articulación temperomandibular, y varios tipos de calambres y espasmos musculares. Más recientemente, los efectos paralizantes de los músculos de la toxina botulínica se han aprovechado en aplicaciones terapéuticas y cosméticas faciales tales como el tratamiento de las arrugas, las líneas de expresión y otros resultados de espasmos o contracciones de los músculos faciales. Sin embargo, no se ha informado de investigación alguna sobre el tratamiento de cicatrices utilizando la toxina botulínica, y, en particular, no se ha informado de ningún método para tratar con eficacia las cicatrices de la piel mediante la preparación de toxina botulínica en forma de mezcla y la inyección de la mezcla de una manera específica para la piel.

25 Por lo tanto, si los problemas de los métodos de tratamiento de cicatrices existentes se pueden resolver usando toxinas botulínicas que se han utilizado en el tratamiento de diversas enfermedades, la toxina botulínica se puede utilizar con eficacia en el tratamiento de cicatrices de la piel, y por lo tanto se requiere con urgencia la investigación sobre una nueva composición para el tratamiento de cicatrices de la piel utilizando la toxina botulínica y un método para el tratamiento de cicatrices de la piel.

30 **Divulgación**

Problema técnico

35 Los presentes inventores han estudiado los métodos para el tratamiento de las cicatrices de la piel utilizando la toxina botulínica y han encontrado que cuando se inyecta una mezcla de toxina botulínica y aire en la dermis, se elimina la elasticidad de la dermis y eleva una cicatriz deprimida para aumentar de manera efectiva el efecto del tratamiento las cicatrices de la piel, completando así la presente invención.

40 Por lo tanto, un objeto de la presente invención es proporcionar una composición farmacéutica para el tratamiento de las cicatrices de la piel, que comprende una mezcla de la toxina botulínica y aire.

Solución técnica

45 Para lograr el objeto anterior, la presente invención proporciona una composición farmacéutica para su uso por inyección en el tratamiento de cicatrices de la piel junto con láser pulsado o láser fraccionario, y subcisión, que comprende una mezcla de la toxina botulínica de serotipo A o B, en la que la toxina botulínica y el aire se mezclan en una relación en volumen de 1:0,1 a 1:10.

50 Efectos ventajosos

De acuerdo con la mezcla de toxina botulínica y aire de la presente invención, cuando se inyecta en la dermis, la elasticidad de la dermis se elimina temporalmente y la cicatriz deprimida se eleva, lo que permite realizar con precisión la subcisión y aumentar el efecto terapéutico del láser de colorante pulsado o láser fraccionario, produciendo por tanto el tratamiento de cicatrices de la piel de manera efectiva con un único procedimiento quirúrgico sin afectar a la vida cotidiana.

Descripción de los dibujos

60 La FIG. 1 es un diagrama que muestra la comparación de los efectos del tratamiento de cicatrices de la piel antes del procedimiento quirúrgico (A) y 6 meses después de la inyección de una composición de la presente invención y la realización de la subcisión una vez (B).

La FIG. 2 es un diagrama que muestra la comparación de los efectos del tratamiento de cicatrices de la piel antes del procedimiento quirúrgico (A) y 6 meses después de la inyección de una composición de la presente invención y la realización de la subcisión tres veces (B).

65 La FIG. 3 es un diagrama que muestra cicatrices deprimidas en cinco áreas en los lados izquierdo y derecho de

la cara de un paciente.

La FIG. 4 es un diagrama que muestra la comparación de los efectos del tratamiento de cicatrices de la piel en función de la relación de mezcla de toxina botulínica y aire (relaciones de volumen de 1:1, 1:2, y 1:3).

5 **Mejor modo de llevar a cabo la invención**

10 La presente invención proporciona una composición farmacéutica para su uso por inyección en el tratamiento de cicatrices de la piel junto con láser pulsado o láser fraccionario, y subcisión, que comprende una mezcla de la toxina botulínica de serotipo A o B, en la que la toxina botulínica y el aire se mezclan en una relación en volumen de 1:0,1 a 1:10.

15 Cuando se inyecta la mezcla de toxina botulínica y aire en la dermis, la elasticidad de la dermis se elimina temporalmente y la cicatriz deprimida se eleva, lo que permite realizar con precisión la subcisión y aumentar el efecto terapéutico del láser de colorante pulsado o láser fraccionario, produciendo por tanto el tratamiento de cicatrices de la piel de manera efectiva con un único procedimiento quirúrgico sin afectar a la vida diaria.

20 En la presente invención, el "término toxina botulínica" se refiere a una molécula que tiene la actividad biológica de la toxina botulínica y puede ser una proteína, polipéptido, péptido, proteína de fusión, proteína truncada, proteína química, proteína mutante, o proteína recombinante.

La actividad biológica de la toxina se refiere, en el contexto de la presente invención, a parálisis muscular o inhibición de la exocitosis, en particular, la inhibición de la exocitosis de acetilcolina u otros neurotransmisores.

25 La neurotoxina botulínica pura o esencialmente pura se puede obtener a partir de un complejo de proteínas que contiene la toxina botulínica, por ejemplo de acuerdo con el método descrito en la literatura (Current topics in Microbiology and Immunology (1995), 195, p. 151-154). La neurotoxina botulínica pura o esencialmente pura se puede obtener, por ejemplo, por purificación de un medio de fermentación o caldo de cultivo que contiene una cepa de *Clostridium botulinum* y puede enriquecerse, por ejemplo, con carne o alimentos ricos en proteínas.

30 La toxina botulínica comprende al menos una seleccionada del grupo que consiste en toxina botulínica de los serotipos A o B, y puede comprender sin limitación tanto Dysport[®] como Botox[®], productos de la neurotoxina botulínica de tipo A. Por otra parte, en la toxina botulínica se puede incluir Myoblock[®], un producto de la toxina botulínica de tipo B.

35 La toxina botulínica y el aire se mezclan en una relación en volumen de 1:0,1 a 1:10 para preparar una composición farmacéutica para su uso en el tratamiento de cicatrices de la piel y, preferentemente, se pueden mezclar en una relación en volumen de 1:2 a 1:4.

40 La composición para su uso de acuerdo con la presente invención se puede utilizar en diversas formas para el tratamiento de cicatrices y se puede utilizar para el tratamiento previo de subcisión con el fin de eliminar la elasticidad de la dermis y elevar la cicatriz deprimida.

45 La composición para su uso de acuerdo con la presente invención puede comprender además un vehículo, excipiente y diluyente apropiados que se utilizan generalmente en la preparación de composiciones farmacéuticas.

50 La composición para su uso de acuerdo con la presente invención se puede formular preferentemente en forma de líquido, aerosol, e inyección estéril, y lo más preferentemente, la mezcla de toxina botulínica y aire se puede formular en forma de aerosol. Cuando se formula la composición, se pueden usar diluyentes o excipientes tales como cargas, extensores, aglutinantes, agentes humectantes, disgregantes, agentes tensioactivos, etc.

55 La composición para su uso de acuerdo con la presente invención opcionalmente puede comprender un dispersante. En la presente memoria, el dispersante se refiere a cualquier sustancia o aditivo capaz de prevenir o reducir al mínimo la aglomeración no deseada o no controlada entre la toxina botulínica y el vehículo de la presente invención. El dispersante es útil cuando se vaya a emplear una solución concentrada de la toxina botulínica debido al límite de capacidad, por ejemplo. En estos casos, el dispersante permite que la toxina botulínica se disperse, evitando así la aglomeración de las toxinas que se puede producir en ausencia de dispersante. En general, el dispersante (1) no es irritante, (2) no destruye la toxina botulínica, (3) no provoca un aumento de la permeabilidad, (4) tiene un tamaño de partícula fiable y estable, (5) no tiene carga, y (6) no interfiere con los complejos de toxinas y vehículos transdérmicos.

60 La inyección se refiere a la administración de una composición predeterminada para su uso según la presente invención a un sujeto por cualquier vía adecuada.

65 La dosificación preferida de la composición farmacéutica para su uso según la presente invención depende de la condición de la cicatriz y el peso del paciente, la gravedad de la enfermedad, el tipo de fármaco, la vía y duración de la administración, etc., pero se puede seleccionar apropiadamente por los expertos en la técnica. Para el efecto

deseado, la composición para su uso de acuerdo con la presente invención se puede administrar en una cantidad de 0,1 unidades a 3000 unidades por inyección, preferentemente de 1 unidad a 10 unidades, en función del contenido de la toxina botulínica de tipo A. La composición de la presente invención se puede administrar una vez o varias veces al día.

5 La composición para su uso de acuerdo con la presente invención se utiliza junto con láser de colorante pulsado o láser fraccionario, y subcisión.

10 También se describe un kit de pulverización de aerosol que comprende la composición formulada en forma de aerosol.

15 También se describe un kit que comprende un dispositivo para la inyección de la toxina botulínica en la piel, así como un líquido, gel, crema, etc. adecuado para su uso en la piel o el epitelio de un sujeto. El kit para la administración de la composición de la presente invención bajo las instrucciones de un médico o por un paciente o sujeto puede comprender un aplicador personalizado adecuado para su fin.

También se describe un método para el tratamiento de cicatrices de la piel, que comprende las etapas de:

- 20 (1) la eliminación de la elasticidad de la dermis de piel lesionada mediante la inyección de una mezcla de toxina botulínica y aire en la dermis a través de una aguja de jeringa de calibre 28 a calibre 31; y
 (2) la realización de al menos un procedimiento quirúrgico seleccionado del grupo que consiste en subcisión, láser de colorante pulsado, y láser fraccionario en la dermis cuya elasticidad se ha eliminado en la etapa (1).

25 El método se describirá con más detalle paso a paso.

La etapa (1) consiste en eliminar la elasticidad de la dermis de piel lesionada mediante la inyección de una mezcla de toxina botulínica y aire, en la que la toxina botulínica y el aire se mezclan en una relación en volumen de 1:0,1 a 1:10, preferentemente de 1:2 a 1:4 y se inyecta en una cicatriz deprimida de la piel de un sujeto.

30 La inyección se puede llevar a cabo mediante la administración de la mezcla usando una aguja de jeringa de calibre 28 a calibre 31, y la mezcla preferentemente se puede pulverizar a través de una aguja de jeringa de calibre 31 y se puede pulverizar e inyectar en la cicatriz de la piel a una presión muy alta por la dinámica de fluidos de Bernoulli. Además, se puede utilizar una jeringa de insulina BD con una aguja de jeringa de calibre 28 a calibre 31.

35 La inyección se puede llevar a cabo preferentemente por pulverización de la composición en forma de aerosol.

La etapa (2) consiste en llevar a cabo, además, al menos un procedimiento quirúrgico seleccionado del grupo que consiste en subcisión, láser de colorante pulsado, y láser fraccionario después de la inyección de la mezcla de toxina botulínica y aire.

40 El subcisión se puede realizar sobre la dermis cuya elasticidad se elimina temporalmente mediante la inyección de la mezcla de la etapa (1), ajustando con precisión de este modo la altura de la cicatriz.

45 El láser de colorante pulsado o láser fraccionario pueden tener un efecto sinérgico en el tratamiento de cicatrices de la piel junto con el efecto terapéutico de la mezcla de toxina botulínica y aire.

Modo de invención

50 En lo sucesivo, la presente invención se describirá en detalle con referencia a Ejemplos. Sin embargo, los siguientes Ejemplos son meramente ilustrativos de la presente invención y la presente invención no está limitada por los siguientes Ejemplos.

Ejemplo 1: Preparación de la composición que se mezcla con la toxina botulínica y aire

55 Se preparó una solución de toxina botulínica de 0,5 U/cc añadiendo 10 cc de solución salina a una botella que contiene 50 U de Botox, una toxina botulínica de tipo A1, y diluyendo la mezcla resultante. La solución de la toxina botulínica preparada se cargó en una jeringa de insulina de aguja corta BD Ultra-Fine™ II 3/10 cc 31 G x 8 mm (5/16 pulgadas), y la jeringa correspondiente se llenó de aire atmosférico para preparar una mezcla de toxina botulínica y aire. En este momento, la toxina botulínica y el aire se mezclan en una relación en volumen de 1:1, 1:2, 1:3, y 1:4, respectivamente.

60 Con el fin de comparar los efectos de las composiciones preparadas en el tratamiento de cicatrices, en los siguientes ejemplos se establecieron grupos de control tratados solo con aire y tratados solo con toxina botulínica.

65

Ejemplo 2: Determinación de tratamiento de cicatrices de la piel

5 La composición (mezclada con 0,03 cc de toxina botulínica y 0,12 cc de aire) preparada en el Ejemplo 1 se administró a la dermis de cinco pacientes con cicatrices reales, y se realizó la subcisión para determinar los efectos del tratamiento de las cicatrices de la piel. La subcisión se realizó una vez o tres veces, y se comparó el aspecto de las cicatrices de la piel después de 6 meses desde la subcisión con el aspecto de las cicatrices de la piel antes de la subcisión.

10 Los resultados se muestran en la Figs. 1 y 2.

15 Como se muestra en las Figs. 1 y 2, como resultado de realizar el método de tratamiento de la cicatriz de la piel según la presente invención, todos los pacientes con cicatrices de la piel mostraron efectos terapéuticos significativos, y la satisfacción con el tratamiento fue de más del 80 % con un solo procedimiento quirúrgico, lo que indica que la satisfacción de los pacientes fue muy alta.

Ejemplo 3: Comparación de los efectos del tratamiento de cicatrices de la piel en función de la relación de mezcla de toxina botulínica y aire

20 Con el fin de determinar numéricamente los efectos del tratamiento de la cicatriz de la piel, que se determinaron a simple vista en el Ejemplo 2, se inyectaron aire atmosférico que no contiene toxina botulínica, toxina botulínica que no contiene aire, y composiciones mezcladas con la toxina botulínica y el aire en relaciones de volumen de 1:1, 1:2 y 1:3 en las cicatrices atróficas del paciente, que a continuación se trataron con láser de colorante pulsado y láser fraccionario. Más específicamente, con el fin de eliminar los errores de análisis debidos a las diferencias individuales en la restauración de las cicatrices, se seleccionaron cinco áreas de cicatriz deprimida de los lados izquierdo y derecho de la cara de cada paciente (FIG. 3), las composiciones mezcladas se inyectaron en las áreas correspondientes, y se cuantificaron los efectos del tratamiento de cicatrices. Para la cuantificación del grado de tratamiento de las cicatrices deprimidas, se utilizó el 3D LifeViz II™ (Quantificare, Francia) para medir numéricamente la cara por análisis tridimensional.

30 Los resultados se muestran en la FIG. 4 y en la Tabla 1.

[Tabla 1]

BTX (toxina botulínica)		AT (Aire)			BTX:AT = 1:1			BTX:AT = 1:2			BTX:AT = 1:3		
Perímetro	38,53	Perímetro	39,8	Perímetro	38,53	Perímetro	39,8	Perímetro	38,53	Perímetro	39,8	Perímetro	38,53
Superficie	85,5	Superficie	75,72	Superficie	85,5	Superficie	75,72	Superficie	85,5	Superficie	75,72	Superficie	85,5
Volumen	307,8	Volumen	124,36	Volumen	307,8	Volumen	124,36	Volumen	307,8	Volumen	124,36	Volumen	307,8
Volumen > 0	307,8	Volumen > 0	124,36	Volumen > 0	307,8	Volumen > 0	124,36	Volumen > 0	307,8	Volumen > 0	124,36	Volumen > 0	307,8
Volumen < 0	0	Volumen < 0	0	Volumen < 0	0	Volumen < 0	0	Volumen < 0	0	Volumen < 0	0	Volumen < 0	0
Profundidad med.	3,6	Profundidad med.	1,64	Profundidad med.	3,6	Profundidad med.	1,64	Profundidad med.	3,6	Profundidad med.	1,64	Profundidad med.	3,6
Mínimo	0	Mínimo	0	Mínimo	0	Mínimo	0	Mínimo	0	Mínimo	0	Mínimo	0
Máximo	0	Máximo	0	Máximo	0	Máximo	0	Máximo	0	Máximo	0	Máximo	0
Rugosidad	3,6	Rugosidad	1,64	Rugosidad	3,6	Rugosidad	1,64	Rugosidad	3,6	Rugosidad	1,64	Rugosidad	3,6
Después del tratamiento													
BTX (toxina botulínica)		AT (Aire)			BTX:AT = 1:1			BTX:AT = 1:2			BTX:AT = 1:3		
Perímetro	40,02	Perímetro	36,03	Perímetro	42,67	Perímetro	39,26	Perímetro	39,26	Perímetro	38,18	Perímetro	38,18
Superficie	82,73	Superficie	59,68	Superficie	95,82	Superficie	83,55	Superficie	83,55	Superficie	82,42	Superficie	82,42
Volumen	340,78	Volumen	135,3	Volumen	185,68	Volumen	204,93	Volumen	204,93	Volumen	209,04	Volumen	209,04
Volumen > 0	340,78	Volumen > 0	135,3	Volumen > 0	185,68	Volumen > 0	204,93	Volumen > 0	204,93	Volumen > 0	209,04	Volumen > 0	209,04
Volumen < 0	0	Volumen < 0	0	Volumen < 0	0	Volumen < 0	0	Volumen < 0	0	Volumen < 0	0	Volumen < 0	0
Profundidad med.	4,12	Profundidad med.	2,27	Profundidad med.	1,94	Profundidad med.	2,45	Profundidad med.	2,45	Profundidad med.	2,54	Profundidad med.	2,54
Mínimo	0	Mínimo	0	Mínimo	0	Mínimo	0	Mínimo	0	Mínimo	0	Mínimo	0
Máximo	0	Máximo	0	Máximo	0	Máximo	0	Máximo	0	Máximo	0	Máximo	0
Rugosidad	4,12	Rugosidad	2,27	Rugosidad	1,94	Rugosidad	2,45	Rugosidad	2,45	Rugosidad	2,54	Rugosidad	2,54
Tasa de aumento de volumen	1,10714 7498		1,0879 70408		2,3212 90161		3,5889 66725		3,5889 66725		1,5820 78256		1,5820 78256

5 Como se muestra en la FIG. 4, la diferencia en los valores numéricos de las cicatrices deprimidas tratadas con aire atmosférico solo como el control y las tratadas con la mezcla de toxina botulínica y aire se podía determinar usando el 3D LifeViz II™. En particular, como se muestra en la Tabla 1, la comparación de las elevaciones de cicatrices deprimidas tratadas con las composiciones mezcladas con toxina botulínica y aire en relaciones de volumen de 1:1, 1:2 y 1:3 y las de los grupos de control mostraba que el aumento de la relación de volumen en el grupo de control tratado con la toxina botulínica sola era de 1,0, y que en el grupo control tratado con aire solo era de 1,1, lo que indica que no había casi ningún efecto de tratamiento de cicatrices deprimidas. Sin embargo, en el caso de las composiciones mezcladas con toxina botulínica y aire, el aumento de la relación en volumen fue de 1,5 veces a 3,5 veces, lo que significaba que las cicatrices deprimidas se elevaron dentro de un corto período de tiempo, lo que indica que hubo efectos significativos de tratamiento de las cicatrices de la piel.

A continuación, se ilustrarán ejemplos de formulación para la composición de la presente invención.

15 **Ejemplo de formulación 1: Composición farmacéutica**

1.1 Preparación de la inyección

Mezcla de toxina botulínica y aire de la presente invención	10 mg
Manitol	180 mg
agua destilada estéril para inyección	2974 mg
Na ₂ HPO ₄ · 2H ₂ O	26 mg

20 Se prepara una inyección con los ingredientes anteriores por ampolla (2 ml) de acuerdo con un método convencional para la preparación de inyecciones.

1.2 Preparación de la formulación líquida

Mezcla de toxina botulínica y aire de la presente invención	10 mg
Azúcar isomerizado	10 g
Manitol	5 g
Agua purificada	cantidad adecuada

25 Se prepara una formulación líquida de acuerdo con un método convencional para la preparación de formaciones líquidas mediante la disolución de cada ingrediente en agua purificada, añadiendo una cantidad apropiada de sabor de limón, mezclando los ingredientes, añadiendo agua purificada a la mezcla resultante para regular la mezcla total a 100 ml, llenando la mezcla en una botella marrón, y esterilizando la mezcla.

30

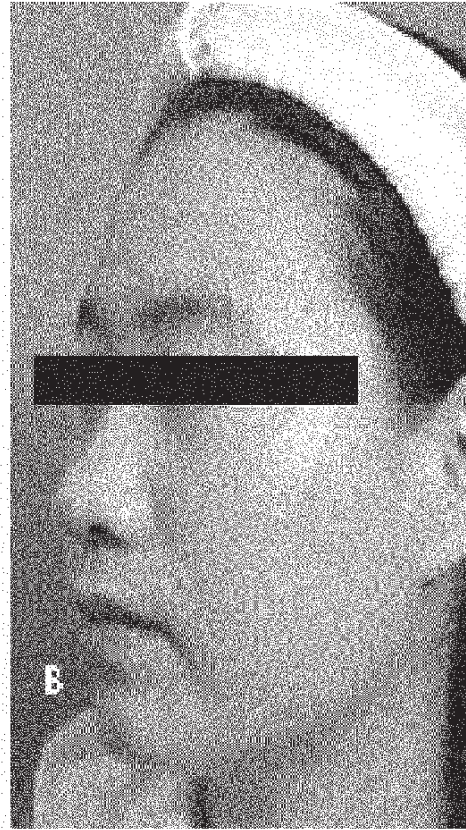
REIVINDICACIONES

- 5 1. Una composición farmacéutica para su uso por inyección en el tratamiento de cicatrices de la piel junto con láser de colorante pulsado o láser fraccionario, y subcisión, que comprende una mezcla de toxina botulínica de serotipo A o B, y aire, en la que la toxina botulínica y el aire se mezclan en una relación en volumen de 1: 0,1 a 1:10.
2. La composición farmacéutica para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en la que la composición se usa para el tratamiento previo de subcisión.
- 10 3. La composición farmacéutica para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en la que la composición elimina la elasticidad de la dermis.

[Fig. 1]



[Fig. 2]



[Fig. 3]

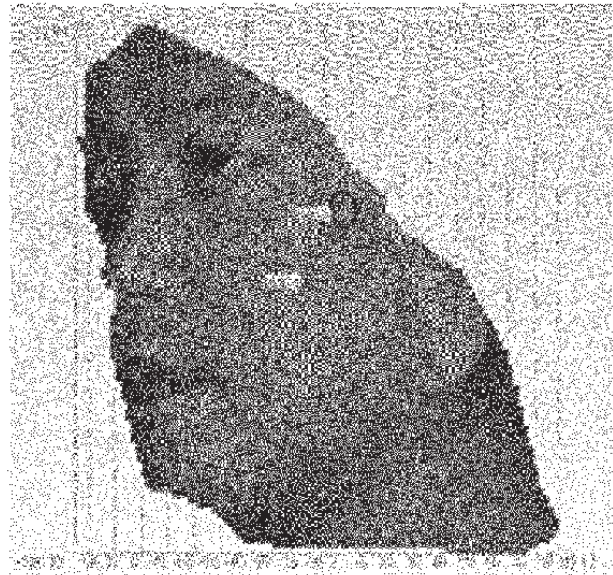


[Fig. 4]

Cambio en los valores numéricos de cicatrices
deprimidas en el grupo de control (aire)



Antes del tratamiento



Después del tratamiento

Cambio en los valores numéricos de cicatrices
deprimidas en la mezcla de toxina botulínica y aire



Antes del tratamiento



Después del tratamiento