

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 739 453**

51 Int. Cl.:

**A61K 9/08** (2006.01)

**A61K 31/575** (2006.01)

**A61P 3/04** (2006.01)

**A61P 3/06** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **23.11.2005 PCT/US2005/042665**

87 Fecha y número de publicación internacional: **17.08.2006 WO06086038**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **23.11.2005 E 05852147 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **03.04.2019 EP 1845938**

54 Título: **Métodos y composiciones relacionadas para la reducción de grasa y el estiramiento de la piel**

30 Prioridad:

**08.02.2005 US 54171**  
**19.05.2005 US 134727**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**31.01.2020**

73 Titular/es:

**LOS ANGELES BIOMEDICAL RESEARCH  
INSTITUTE AT HARBOR-UCLA MEDICAL  
CENTER (50.0%)  
1124 West Carson Street  
Torrance, CA 90250-2064, US y  
THE REGENTS OF THE UNIVERSITY OF  
CALIFORNIA (50.0%)**

72 Inventor/es:

**KOLODNEY, MICHAEL S. y  
ROTUNDA, ADAM M.**

74 Agente/Representante:

**MARTÍN BADAJOZ, Irene**

**Observaciones:**

**Véase nota informativa (Remarks, Remarques o  
Bemerkungen) en el folleto original publicado por  
la Oficina Europea de Patentes**

ES 2 739 453 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

Métodos y composiciones relacionadas para la reducción de grasa y el estiramiento de la piel

5 **Antecedentes de la invención**

Ha aumentado la prevalencia de procedimientos quirúrgicos y no quirúrgicos para mejorar el aspecto a medida que las poblaciones envejecen y aumentan de peso. La liposucción es una intervención de cirugía estética popular e implica la extirpación quirúrgica de depósitos de grasa mediante succión y asistida opcionalmente por disoluciones para asistir en la extirpación de grasa. La liposucción es una intervención quirúrgica que extirpa la grasa a través de una incisión en la piel a través de la que se inserta una cánula. La cánula se conecta a una fuente de succión y la grasa no deseada se aspira a través de la cánula y se desecha. La liposucción se realiza con anestesia general o local, dependiendo de la cantidad y la ubicación de la grasa que va a extirparse. Sin embargo, la liposucción y otros métodos quirúrgicos de extirpación de grasa están asociados con acontecimientos adversos significativos incluyendo hematomas temporales, hinchazón, entumecimiento, dolor y sensación de quemazón, riesgo de infección, cambios de pigmentación, la formación de coágulos de grasa o coágulos sanguíneos que pueden migrar a los pulmones y provocar la muerte, pérdida excesiva de líquido que puede conducir a choque o acumulación de líquido que debe drenarse, quemaduras por fricción u otros daños en la piel o en los nervios o lesiones por perforación en los órganos vitales. Adicionalmente, la liposucción requiere un tiempo de recuperación de una a dos semanas en las que el paciente no puede trabajar o realizar determinadas actividades diarias. Además, debido a que las intervenciones quirúrgicas tales como la liposucción requieren anestesia local y ocasionalmente general, están asociados riesgos relacionados con la anestesia significativos con la extirpación quirúrgica de grasa. Además, la liposucción y otros métodos drásticos de pérdida de peso pueden dar como resultado piel flácida.

25 Rotunda *et al.* (2004) *Dermatol. Surg.* 30(7): 1001-1008 describen resultados que muestran que los efectos como detergente del desoxicolato de sodio son una característica importante de las formulaciones inyectables de fosfatidilcolina usadas para la disolución de grasa localizada.

30 El documento US2002107291 divulga composiciones farmacéuticas inyectables transparentes que incluyen propofol, una sal farmacéuticamente aceptable de un ácido biliar y una lecitina.

35 El documento US4158707 divulga vehículos acuosos para medicamentos insolubles o escasamente solubles adecuados para administración parenteral, que incluyen un agente formador de micelas que comprende ácido cólico o un derivado del mismo en combinación con un lipóide.

El documento CA2033725 divulga preparaciones farmacéuticas y cosméticas para administración tópica, que contienen una sal de un ácido colánico, un lípido y opcionalmente un principio farmacéutico o cosmético activo.

40 El documento US4664910 divulga una composición cosmética adecuada para la aplicación en la piel o el cabello como producto pulverulento para eliminar sebo y/o transpiración, que comprende un derivado de ácido colánico y un absorbente en polvo.

45 Por tanto, sería deseable disponer de composiciones y métodos para extirpar acumulaciones de grasa localizadas que no requieran cirugía o un tiempo de recuperación prolongado, así como para estirar la piel flácida.

**Sumario de la invención**

50 La presente invención proporciona composiciones para uso terapéutico en la reducción de depósitos de grasa subcutáneos.

Las composiciones de la invención están en disolución. Preferiblemente la disolución es acuosa.

55 En un aspecto, la presente invención se refiere a una disolución farmacéutica para uso terapéutico en la extirpación no quirúrgica de uno o más depósitos de grasa localizados en un sujeto, en la que dicha disolución va a administrarse mediante inyección subcutánea, consistiendo dicha disolución esencialmente en: entre el 0,05 y el 1% p/p de una sal biliar; y un excipiente farmacéutico; en la que la disolución está libre de fosfatidilcolina o fosfolípidos.

60 En algunas realizaciones, una disolución está en un envase que contiene hasta 500 ml de disolución. Tal envase puede ser una jeringa o un envase que puede cargarse con jeringa.

65 En algunas realizaciones, una disolución comprende una sal biliar de un ácido biliar seleccionado del grupo que consiste en: ácido desoxicólico, ácido cólico, ácido quenodesoxicólico, ácido 7-alfa-deshidroxilato- quenodesoxicólico, ácido litocólico, ácido ursodesoxicólico, ácido de dihidroxitaurina, ácido de trihidroxitaurina, y conjugados de glicina de cualquiera de los anteriores.

En algunas realizaciones, una disolución comprende una sal biliar en la que la sal comprende un catión seleccionado del grupo que consiste en sodio ( $\text{Na}^+$ ), potasio ( $\text{K}^+$ ), litio ( $\text{Li}^+$ ), magnesio ( $\text{Mg}^{2+}$ ), calcio ( $\text{Ca}^{2+}$ ), bario ( $\text{Ba}^{2+}$ ), estroncio ( $\text{Sr}^{2+}$ ) y amonio ( $\text{NH}_4^+$ ).

5 Preferiblemente, cuando la disolución anterior comprende una sal biliar, la sal biliar es desoxicolato de sodio.

10 En algunas realizaciones, una disolución comprende una sal biliar que incluye un metal alcalino o un metal alcalinotérreo. Preferiblemente, un metal alcalino se selecciona del grupo que consiste en sodio ( $\text{Na}^+$ ), potasio ( $\text{K}^+$ ) y litio ( $\text{Li}^+$ ). Preferiblemente, un metal alcalinotérreo se selecciona del grupo que consiste en magnesio ( $\text{Mg}^{2+}$ ), calcio ( $\text{Ca}^{2+}$ ), bario ( $\text{Ba}^{2+}$ ) y estroncio ( $\text{Sr}^{2+}$ ).

Las disoluciones incluyen una cantidad terapéuticamente eficaz de la sal biliar. Tales cantidades terapéuticamente eficaces son eficaces para reducir un depósito de grasa subcutáneo.

15 La sal biliar en disolución de la invención está a una concentración de entre el 0,05 y el 1% p/p.

20 También se divulgan métodos para reducir la aparición de un estado de la piel en una región de piel de un sujeto. Tales métodos comprenden la etapa de: administrar de manera local a dicha región de piel una composición que comprende: (i) una cantidad eficaz para el estiramiento de la piel de uno o más detergentes farmacológicamente activos, o ácido(s) biliar(es) y/o sal(es) biliar(es), o ácido desoxicólico o una sal del mismo, o desoxicolato de sodio, (ii) un excipiente farmacéutico, veterinario o cosmético, y (iii) opcionalmente un lípido.

25 La etapa de administración puede implicar administrar las composiciones del presente documento a través de una inyección subcutánea o transdérmica.

La etapa de administración puede implicar administrar las composiciones del presente documento a través de un parche dérmico, una bomba o un depósito subdérmico.

30 La etapa de administración puede implicar administrar las composiciones del presente documento de manera tópica o por vía subcutánea.

El estado de la piel que va a tratarse o mejorarse puede seleccionarse del grupo que consiste en: piel flácida, envejecimiento de la piel, irregularidades de la piel y arrugas.

35 La región de piel que está tratándose puede estar bajo los ojos, bajo el mentón, bajo el brazo, la nalga, el pómulo, la frente, la pantorrilla, la espalda, el muslo, el tobillo o el estómago.

Las composiciones usadas para reducir la aparición de un estado de la piel en una región de piel pueden formularse en una disolución de estiramiento de la piel.

40 Tal disolución de estiramiento de la piel puede comprender además un segundo agente terapéutico seleccionado del grupo que consiste en: agentes antimicrobianos, vasoconstrictores, agentes antitrombóticos, agentes anticoagulantes, supresores de espuma, agentes antiinflamatorios, analgésicos, agentes de dispersión, agentes antidispersión, potenciadores de la penetración, esteroides, tranquilizantes, relajantes musculares y agentes antidiarreicos.

La disolución de estiramiento de la piel puede estar en un envase que contiene hasta 500 ml de disolución. Tal envase puede ser una jeringa o un envase que puede cargarse con jeringa.

50 La disolución de estiramiento de la piel puede comprender un ácido biliar seleccionado del grupo que consiste en: ácido desoxicólico, ácido cólico, ácido quenodesoxicólico, ácido 7-alfa-deshidroxilato-quenodesoxicólico, ácido litocólico, ácido ursodesoxicólico, ácido de dihidroxitaurina, ácido de trihidroxitaurina, y conjugados de glicina de cualquiera de los anteriores.

55 La disolución de estiramiento de la piel puede comprender una sal biliar en la que la sal comprende un catión seleccionado del grupo que consiste en sodio ( $\text{Na}^+$ ), potasio ( $\text{K}^+$ ), litio ( $\text{Li}^+$ ), magnesio ( $\text{Mg}^{2+}$ ), calcio ( $\text{Ca}^{2+}$ ), bario ( $\text{Ba}^{2+}$ ), estroncio ( $\text{Sr}^{2+}$ ) y amonio ( $\text{NH}_4^+$ ).

Preferiblemente, cuando la disolución anterior comprende una sal biliar, la sal biliar es desoxicolato de sodio.

60 La disolución de estiramiento de la piel puede comprender una sal biliar que incluye un metal alcalino o un metal alcalinotérreo. Preferiblemente un metal alcalino se selecciona del grupo que consiste en sodio ( $\text{Na}^+$ ), potasio ( $\text{K}^+$ ) y litio ( $\text{Li}^+$ ). Preferiblemente, un metal alcalinotérreo se selecciona del grupo que consiste en magnesio ( $\text{Mg}^{2+}$ ), calcio ( $\text{Ca}^{2+}$ ), bario ( $\text{Ba}^{2+}$ ) y estroncio ( $\text{Sr}^{2+}$ ).

65

La disolución de estiramiento de la piel puede incluir una cantidad terapéuticamente eficaz de los detergentes farmacológicos (por ejemplo, ácido(s) biliar(es) y/o sal(es) biliar(es)).

Tal cantidad terapéuticamente eficaz es eficaz para estirar una región de piel flácida.

5 La disolución de estiramiento de la piel puede comprender uno o más detergentes farmacológicamente activos (por ejemplo, ácido(s) biliar(es) y/o sal(es) biliar(es), tales como desoxicolato de sodio) a una concentración de aproximadamente el 0,001 al 10, del 0,01 al 5, o del 0,1 al 2% p/p, p/v o v/v. Preferiblemente, el uno o más detergentes farmacológicamente activos en la disolución de estiramiento de la piel están a una concentración de aproximadamente el 0,1-5% p/p, o más preferiblemente de aproximadamente el 1% p/p.

10 La disolución de estiramiento de la piel puede comprender hasta 100, 50, 20, 10, 5, 2, 1, 0,5, 0,2, 0,05, 0,02 ó 0,01 gramos del uno o más detergentes, ácidos biliares y/o sales biliares, ácido desoxicólico o sales del mismo o desoxicolato de sodio.

15 La disolución de estiramiento de la piel puede no incluir lípidos, fosfolípidos o fosfatidilcolina. Las disoluciones pueden incluir hasta el 5% p/p, p/v o v/v de lípidos, fosfolípidos o fosfatidilcolina.

20 También se divulgan métodos para reducir un depósito de grasa subcutáneo en un sujeto. Tales métodos comprenden la etapa de administrar de manera local a un depósito de grasa subcutáneo en el sujeto una composición que comprende: (i) una cantidad eficaz de disolución de grasa de uno o más detergentes farmacológicamente activos, o ácido(s) biliar(es) y/o sal(es) biliar(es), o ácido desoxicólico o una sal del mismo, o desoxicolato de sodio; (ii) un excipiente farmacéutico, veterinario o cosmético; y (iii) opcionalmente un lípido, en la que la razón del lípido y el ácido biliar o a la sal biliar es de hasta el 1% p/p, y en la que la composición no incluye lipasa o colipasa.

25 El depósito de grasa puede estar asociado con un estado seleccionado del grupo que consiste en obesidad, síndrome de redistribución de grasa, adipocela de párpado, lipomas, enfermedad de Dercum, lipodistrofia, lipodistrofia de cuello de bisonte, grasa dorsocervical, adiposidad visceral, aumento de tamaño de mama, hiperadiposidad, grasa corporal difusa alrededor del tronco y los brazos y depósitos de grasa asociados con celulitis.

30 El detergente puede comprender un ácido biliar seleccionado del grupo que consiste en ácido desoxicólico, ácido cólico, ácido quenodesoxicólico, ácido 7-alfa-deshidroxilato-quenodesoxicólico, ácido litocólico, ácido ursodesoxicólico, ácido de dihidroxitaurina, ácido de trihidroxitaurina, y conjugados de glicina de cualquiera de los anteriores.

35 El detergente puede comprender una sal biliar que incluye un catión seleccionado del grupo que consiste en sodio ( $\text{Na}^+$ ), potasio ( $\text{K}^+$ ), litio ( $\text{Li}^+$ ), magnesio ( $\text{Mg}^{2+}$ ), calcio ( $\text{Ca}^{2+}$ ), bario ( $\text{Ba}^{2+}$ ), estroncio ( $\text{Sr}^{2+}$ ) y amonio ( $\text{NH}_4^+$ ).

40 El detergente puede comprender una sal biliar con un catión que es un metal alcalino o un metal alcalinotérreo. Preferiblemente, el metal alcalino es sodio ( $\text{Na}^+$ ), potasio ( $\text{K}^+$ ) o litio ( $\text{Li}^+$ ) y el metal alcalinotérreo es magnesio ( $\text{Mg}^{2+}$ ), calcio ( $\text{Ca}^{2+}$ ), bario ( $\text{Ba}^{2+}$ ) o estroncio ( $\text{Sr}^{2+}$ ). Más preferiblemente, la sal biliar es desoxicolato de sodio.

45 El método anterior no incluye realizar cirugía en dicho sujeto.

La etapa de administración puede implicar administrar de manera local (por ejemplo, por vía subcutánea o por vía subdérmica) a una región bajo los ojos, bajo el mentón, bajo el brazo, la nalga, la pantorrilla, la espalda, el muslo o el estómago de dicho sujeto. La administración puede realizarse mediante una inyección subcutánea o transdérmica.

50 El sujeto que va a tratarse mediante las composiciones del presente documento puede ser un humano o un animal domesticado tal como un gato, un perro o un caballo. En algunas realizaciones, el sujeto que va a tratarse es un paciente humano con VIH. Tal paciente puede someterse a un tratamiento de proteasa del VIH, o experimentar o ser susceptible de experimentar lipodistrofia.

55 Preferiblemente, las composiciones una vez administradas no se eliminan del sujeto. Además, las composiciones del presente documento se administran preferiblemente sin una intervención quirúrgica (por ejemplo, liposucción).

60 La disolución de disolución de grasa puede comprender hasta 100, 50, 20, 10, 5, 2, 1, 0,5, 0,2, 0,05, 0,02 ó 0,01 gramos del uno o más detergentes, ácidos biliares y/o sales biliares, ácido desoxicólico o sales del mismo o desoxicolato de sodio.

65 También se divulga un envase que puede cargarse con jeringa, que comprende: (i) una cantidad eficaz de disolución de grasa o de estiramiento de la piel de uno o más detergentes farmacológicamente activos, o ácido(s) biliar(es) y/o sal(es) biliar(es), o ácido desoxicólico o una sal del mismo, o desoxicolato de sodio; (ii) un excipiente farmacéutico, veterinario o cosmético; y (iii) opcionalmente un lípido, en el que la razón de dicho ácido biliar o sal biliar con respecto a dicho lípido es mayor del 1% p/p, y en el que la disolución no contiene lipasa o colipasa.

Preferiblemente, el uno o más detergentes del presente documento comprenden desoxicolato de sodio.

Preferiblemente, el envase contiene hasta 500, 200, 100, 50, 20, 10, 5, 2 ó 1 ml de una disolución que es estéril.

En algunas realizaciones, la disolución comprende un disolvente orgánico, o más preferiblemente alcohol bencílico.

En algunas realizaciones, la disolución comprende del 0,1 al 1% p/p de sal biliar tal como desoxicolato de sodio. En algunas realizaciones, la disolución comprende desoxicolato de sodio en una concentración de entre el 0,05% y el 0,5%. En algunas realizaciones, la disolución comprende desoxicolato de sodio en una concentración de entre el 0,1% y el 0,5%, tal como el 0,1% o el 0,5%.

### Breve descripción de los dibujos

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

La figura 2 representa los efectos de una formulación de sal biliar de fosfatidilcolina (PBF) (PC derivada de soja altamente purificada al 5,0%, desoxicolato de sodio al 4,75% y alcohol bencílico al 0,9%, en agua estéril) (no es según la invención) y desoxicolato de sodio solo sobre la viabilidad de células en cultivo: (a) ensayo de MTS que mide la viabilidad de queratinocitos expuestos a PBF y desoxicolato de sodio solo; (b) ensayo de lactato deshidrogenasa (LDH) que mide la liberación de LDH por células expuestas a PBF y a desoxicolato de sodio solo.

La figura 3 representa los efectos de PBF (no es según la invención) y desoxicolato de sodio solo sobre tejido graso porcino primario: (a) ensayo de MTS que produce pigmento púrpura, indicando células vivas, en muestras de grasa tratadas con el tampón de PBS como control negativo (- Cont), desoxicolato de sodio solo (DC), PBF y detergente Triton como control positivo (+ Cont); (b) una comparación de la viabilidad de células grasas entre los diferentes tratamientos.

La figura 4 representa la fluorescencia de calceína en muestras de grasa tratadas con desoxicolato de sodio solo (DC), PBF (no es según la invención), detergente Triton como control positivo (+ Cont) y tampón de PBS como control negativo (- Cont).

La figura 5 representa una microscopía óptica de biopsias de piel porcina después del tratamiento que revela (a) lipocitos de control y (b) lipocitos después de la inyección de PBF (H&E, aumento original, x20) (no es según la invención); (c) lipocitos de control y (d) lipocitos después de la inyección de desoxicolato de sodio solo (H&E, aumento original, x10); (e) músculo de control y (f) músculo después de la inyección de fosfatidilcolina sola (H&E, aumento original, x10) (no es según la invención); (g) grasa después de la inyección con detergente Empigen (H&E, aumento original, x20) (no es según la invención).

La figura 6 representa un lipoma extirpado de un paciente dos días después de la inyección con desoxicolato según las enseñanzas de la presente invención: (a) anatomía patológica macroscópica y (b) histología (H&E, aumento original, x20).

La figura 7 representa los efectos de disoluciones de desoxicolato de sodio solo y de desoxicolato de sodio-fosfatidilcolina al 1% (no es según la invención) sobre melanocitos.

La figura 8 representa los efectos de disoluciones de desoxicolato de sodio solo y de desoxicolato de sodio-fosfatidilcolina al 1% (no es según la invención) sobre adipocitos.

La figura 9 representa los efectos de la adición de fosfatidilcolina a disoluciones de desoxicolato de sodio al 4,75% sobre adipocitos viables. Esta adición no es según la invención.

La figura 10 representa la inhibición de la adipólisis mediante la preincubación con grasa de lipoma humano.

La figura 11 representa un kit para reducir una acumulación de grasa subcutánea.

### Descripción detallada de la invención

La presente invención aborda problemas de acumulación de grasa localizada en animales, tales como humanos. En particular, la presente invención proporciona composiciones para reducir depósitos de grasa. Tales composiciones consisten esencialmente en entre el 0,05 y el 1% p/p de una sal biliar, más preferiblemente una sal de ácido desoxicólico, o más preferiblemente desoxicolato de sodio. La cantidad de tal(es) detergente(s) en la composición es una cantidad eficaz para disolver o reducir un depósito de grasa subdérmico. Tal cantidad eficaz dependerá, en parte, de la ubicación del sitio diana, del tamaño del sitio diana, de la duración del tratamiento, etc.



un detergente implica la distribución del detergente entre las bicapas lipídicas, la desestabilización de la bicapa, la disgregación y la posterior formación de micelas mixtas (compuestas de detergente y lípidos de la membrana celular). Las sales biliares, y otros detergentes, disminuyen la tensión superficial en el borde de materiales inmiscibles y permiten la descomposición de grandes agregados en partículas más pequeñas. En tejido, estos agentes disuelven las membranas celulares y provocan lisis celular. Se genera una respuesta inflamatoria que hace que el cuerpo elimine el material solubilizado con detergente.

Las sales biliares se han usado para mejorar la solubilidad en agua de la fosfatidilcolina (PC) y más recientemente, de medicamentos como anfotericina B, Taxol y diazepam. La fosfatidilcolina altamente purificada puede combinarse con la sal biliar secundaria, desoxicolato de sodio, un antimicrobiano, alcohol bencílico, y agua para formar una preparación de micelas mixtas, estables que puede esterilizarse rápidamente y usarse para la administración intravenosa. Las preparaciones farmacéuticas de esta mezcla, conocidas como Essentiale y Lipostabil, se comercializan en otros países para el tratamiento de enfermedad hepática e hiperlipidemia, respectivamente.

Las sales biliares pueden formarse a partir de un ácido biliar en combinación con cationes tales como bases inorgánicas, amoníaco, bases orgánicas, aminoácidos básicos o similares. Los ejemplos de las bases inorgánicas incluyen metales alcalinos (por ejemplo,  $\text{Li}^+$ ,  $\text{Na}^+$  y  $\text{K}^+$ ) y metales alcalinotérreos (por ejemplo,  $\text{Mg}^{2+}$ ,  $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{Sr}^{2+}$ ,  $\text{Ba}^{2+}$ ). Los ejemplos de la base orgánica incluyen procaína, 2-feniletilbencilamina, dibenciletildiamina, etanolamina, dietanolamina, tris(hidroximetil)aminometano, polihidroxialquilamina y N-metilglucosamina. Los ejemplos del aminoácido básico incluyen lisina, arginina, ornitina e histidina. Los ejemplos de otras sales incluyen iones de halógenos. Los ejemplos no limitativos de las sales que pueden combinarse con ácidos biliares para formar sales biliares incluyen, pero no se limitan a, cloruro de amonio, sulfato de amonio, cloruro de sodio, bromuro de sodio, yoduro de sodio, fluoruro de sodio, citrato de sodio, sulfato de sodio, carbonato de sodio, bicarbonato de sodio, acetato de sodio, nitrato de sodio, nitrito de sodio, acetato de potasio, carbonato de potasio, dicromato de potasio, cloruro de potasio, bromuro de potasio, bromuro de magnesio, cloruro de magnesio, yoduro de potasio, fluoruro de sodio, clorhidrato de hidroxilamina, fluoruro de sodio, silicato de sodio, fosfato de diamonio, tiocianato de sodio, tiocianato de potasio, tiocianato de litio, borohidruro de sodio, carbonato de calcio, carbonato de bario, dihidrogenofosfato de sodio, cloruro de litio, bromuro de litio y yoduro de litio. En algunas realizaciones, el ion de sal que se combina con el ácido biliar para formar una sal biliar es un catión. Los ejemplos no limitativos de cationes incluyen sodio ( $\text{Na}^+$ ), potasio ( $\text{K}^+$ ), litio ( $\text{Li}^+$ ), magnesio ( $\text{Mg}^{2+}$ ), calcio ( $\text{Ca}^{2+}$ ), bario ( $\text{Ba}^{2+}$ ), estroncio ( $\text{Sr}^{2+}$ ) y amonio ( $\text{NH}_4^+$ ).

Los ejemplos de sales biliares que pueden formarse a partir de una combinación de un ácido biliar y un catión, incluyen, pero no se limitan a, colato de sodio, desoxicolato de sodio, colato de sodio, quenodesoxicolato de sodio, 7-alfa-deshidroxilato-quenodesoxicolato de sodio, litocolato de sodio, ursodesoxicolato de sodio, desoxicolato de potasio, colato de potasio, quenodesoxicolato de potasio, 7-alfa-deshidroxilato-quenodesoxicolato de potasio, litocolato de potasio, ursodesoxicolato de potasio, desoxicolato de litio, colato de litio, quenodesoxicolato de litio, 7-alfa-deshidroxilato-quenodesoxicolato de litio, litocolato de litio, ursodesoxicolato de litio, desoxicolato de magnesio, colato de magnesio, quenodesoxicolato de magnesio, 7-alfa-deshidroxilato-quenodesoxicolato de magnesio, litocolato de magnesio, ursodesoxicolato de magnesio, colato de amonio, desoxicolato de amonio, colato de amonio, quenodesoxicolato de amonio, 7-alfa-deshidroxilato-quenodesoxicolato de amonio, litocolato de amonio, ursodesoxicolato de amonio, conjugados de dihidroxi y trihidroxi-glicina o taurina de cualquiera de los anteriores. Preferiblemente, una sal biliar de la invención es desoxicolato de sodio. Cualquiera de las sales biliares anteriores puede usarse en las composiciones del presente documento.

Otros ejemplos de sales biliares incluyen esteroides que tienen 1-3 grupos hidroxilo y una cadena lateral de cinco átomos de carbono que termina en un grupo carboxilo, que puede conjugarse con glicina o taurina.

También se divulgan ésteres de un ácido biliar. Tales ésteres incluyen, pero no se limitan a, ésteres formados mediante una combinación de un ácido biliar con un hidrógeno de un alquilo  $\text{C}_1\text{-C}_6$ , alquenilo  $\text{C}_2\text{-C}_6$ , cicloalquilo  $\text{C}_3\text{-C}_{10}$ , cicloalquil  $\text{C}_3\text{-C}_{10}$  -alquilo ( $\text{C}_1\text{-C}_6$ ) opcionalmente sustituidos con un grupo  $\text{COOH}$ , arilo  $\text{C}_6\text{-C}_{10}$  opcionalmente sustituido, aralquilo  $\text{C}_7\text{-C}_{12}$  opcionalmente sustituido, diaril ( $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ )-metilo, triaril ( $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ )-metilo o un sililo sustituido.

Los ejemplos del alquilo  $\text{C}_{1-6}$  opcionalmente sustituido incluyen por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, n-butilo, t-butilo, n-pentilo y n-hexilo, que pueden estar sustituidos, cada uno, con benciloxilo, alquilsulfonilo  $\text{C}_{1-4}$  (por ejemplo, metanosulfonilo), trimetilsililo, halógeno (por ejemplo, F, Cl y Br), acetilo, nitrobenzoílo, mesilbenzoílo, ftalimida, succinilimida, bencenosulfonilo, feniltio, dialquil  $\text{C}_{1-4}$ -amino (por ejemplo, dimetilamino), piridilo, alquilsulfonilo  $\text{C}_{1-4}$  (por ejemplo, metanosulfonilo), ciano y similares. Tal alquilo  $\text{C}_{1-6}$  sustituido incluye, por ejemplo, benciloximetilo, 2-metanosulfoniletilo, 2-trimetilsililetilo, 2,2,2-tricloroetilo, 2-yodoetilo, acetilmetilo, p-nitrobenzoilmetilo, p-mesilbenzoilmetilo, ftalimidametilo, succinilimidametilo, bencenosulfonilmetilo, feniltiommetilo y 1-dimetilaminoetilo. El alquenilo  $\text{C}_{2-6}$  anterior incluye, por ejemplo, vinilo, arilo, 1-propenilo, isopropenilo, 1-butenilo, 2-butenilo, 1,1-dimetilarilo, 3-metilo y 3-butenilo. El cicloalquilo  $\text{C}_{3-10}$  anterior incluye, por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, norbornilo y adamantilo. El cicloalquil  $\text{C}_{3-10}$ -alquilo ( $\text{C}_{1-6}$ ) anterior incluye, por ejemplo, ciclopropilmetilo, ciclopentilmetilo y ciclohexilmetilo. El arilo  $\text{C}_{6-10}$  anterior incluye, por ejemplo, fenilo, naftilo, 8-naftilo y bifenilo, que pueden estar sustituidos, cada uno, con nitro, halógeno (por ejemplo, F, Cl y Br) o similar, y tal arilo sustituido incluye por ejemplo, p-nitrofenilo y p-clorofenilo. El aralquilo  $\text{C}_{7-12}$  opcionalmente sustituido anterior

5 incluye, por ejemplo, bencilo, 1-feniletilo, 2-feniletilo, fenilpropilo y naftilmetilo, que pueden estar sustituidos, cada uno, con nitro, alcoxilo C<sub>1-4</sub> (por ejemplo, metoxilo), alquilo C<sub>1-4</sub> (por ejemplo, metilo, etilo), hidroxilo o similar. Tal grupo sustituido se ejemplifica con p-nitrobencilo, p-metoxibencilo (PMB) o 3,5-di-t-butil-4-hidroxibencilo. El di(aril C<sub>6-10</sub>)-metilo anterior incluye benzhidrilo y el aril C<sub>6-10</sub>-metilo incluye tritilo, y el sililo sustituido incluye trimetilsililo y *terc*-butildimetilsililo. Los ejemplos de los ésteres activos incluyen ésteres de fosfato orgánicos (por ejemplo, éster de dietoxifosfato y éster de difenoxifosfato), éster cianometílico, y el tioéster activo incluye ésteres formados con un tiocompuesto heterocíclico aromático (por ejemplo, éster de 2-piridiltio).

10 Los derivados de ácidos biliares también pueden usarse como detergentes. Tales derivados incluyen haluros de ácido biliar, azidas de ácido biliar, anhídridos de ácido biliar, anhídrido de ácido biliar mixto, amida de ácido biliar y tioéster de ácido biliar. El haluro de ácido biliar incluye cloruro de ácido biliar tal como cloruro desoxicólico, y bromuro de ácido biliar tal como bromuro de ácido desoxicólico; el anhídrido de ácido biliar mixto incluye anhídrido de ácido monoalquilcarboxílico mixto, anhídrido de ácido carboxílico alifático mixto, anhídrido de ácido carboxílico aromático, anhídrido de ácido sulfónico orgánico, y en los que la amida activa incluye amida formada con un compuesto heterocíclico que contiene átomo de N.

15 Los detergentes farmacológicamente activos (incluyendo sales biliares) son preferiblemente compuestos que forman micelas. Las micelas pueden aumentar significativamente la solubilidad de moléculas hidrófobas que habitualmente no son solubles en agua (por ejemplo, los lípidos que comprenden las membranas celulares) al enterrar sus porciones hidrófobas lejos del disolvente acuoso (por ejemplo, agua). En algunas realizaciones, una composición del presente documento comprende micelas homogéneas (micelas producidas por un único detergente). En algunas realizaciones, una composición del presente documento comprende formaciones micelares mixtas (micelas producidas por dos o más compuestos, uno de los cuales es un detergente).

20 En algunas realizaciones, una composición que comprende micelas con un tamaño promedio en el intervalo de 10<sup>-9</sup> m - 10<sup>-5</sup> m, 5 x 10<sup>-9</sup> m - 10<sup>-6</sup> m, 10 x 10<sup>-9</sup> m - 10<sup>-7</sup> m o 50 x 10<sup>-9</sup> m - 10 x 10<sup>-8</sup> m. En algunas realizaciones, el tamaño promedio de una micela en una composición de la presente invención puede ser de hasta 10<sup>-5</sup>, 10<sup>-6</sup>, 10<sup>-7</sup>, 10<sup>-8</sup>, 10<sup>-9</sup> m. En algunas realizaciones, el tamaño promedio de una micela en una composición de la presente invención puede ser mayor de 10<sup>-5</sup>, 10<sup>-6</sup>, 10<sup>-7</sup>, 10<sup>-8</sup>, 10<sup>-9</sup> m. Además, la forma de la micela puede variar y puede ser, por ejemplo, prolata, oblata o esférica; las micelas esféricas son las más típicas.

25 La tabla 1 a continuación ilustra varios detergentes, su peso molecular monomérico como monómeros y su concentración micelar crítica (CMC), que es la mínima concentración a la que el detergente está predominantemente en forma de micelas.

35

Tabla 1

Nombre del detergente	Peso molecular (UMA)	Peso molecular micelar (UMA)	CMC en H <sub>2</sub> O (M)
<b>Aniónico</b>			
Colato	430	4300	1,4 x 10 <sup>-2</sup>
Desoxicolato	415-432	4200	5 x 10 <sup>-3</sup>
Dodecilsulfato de sodio	288	18000	8,3 x 10 <sup>-3</sup>
<b>Catiónico</b>			
C16-TAB	365	62000	1 x 10 <sup>-3</sup>
<b>Anfótero (zwitteriónico)</b>			
Sulfobetaína de ácido cólico	615	6150	4 x 10 <sup>-3</sup>
Sulfobetaína de ácido cólico	631	6940	8 x 10 <sup>-3</sup>
Lisofosfatidilcolina	495	92000	7 x 10 <sup>-6</sup>
Zwittergent 3-14	364	30000	3 x 10 <sup>-4</sup>
<b>No iónico</b>			
Brij 35	1225	49000	9 x 10 <sup>-5</sup>
Cetil éter de polioxietileno (20)	1120	82000	7,7 x 10 <sup>-5</sup>
Lubrol PX	582	64000	1 x 10 <sup>-4</sup>
Nonidet P-40	603	90000	3 x 10 <sup>-4</sup>
Poli(éter de etilenglicol)n10 de octilfenol	647	90000	0,2 x 10 <sup>-3</sup>
Poli(éter de etilenglicol)n7 de octilfenol	515		0,2 x 10 <sup>-3</sup>
n-Octilglucósido	292	8000	14,5 x 10 <sup>-3</sup>
Octil-tioglucopiranósido	308		9 x 10 <sup>-3</sup>
Tween-80	1310	76000	1,2 x 10 <sup>-5</sup>
Tween-20	1228		6,0 x 10 <sup>-5</sup>

5 En algunas realizaciones, la concentración del uno o más detergentes farmacológicamente activos (por ejemplo, sales biliares) en una composición es tal que se encuentra aproximadamente en la concentración CMC (es decir, +/- 5 mM), o por encima del nivel de CMC (por ejemplo, más del 1, 5, 10 15, 20, 25, 30, 35, 40, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 99, 150, 200, 400, 800, 1600, 3200, 6800, 13.600, 27.200 o el 54.400%, por encima del nivel de concentración CMC).

10 En algunas realizaciones, al menos el 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95 o el 99% de los detergentes (por ejemplo, sales biliares) en las composiciones se encuentran en formación micelar. En otras realizaciones, hasta el 90, 80, 70, 60, 50, 40, 30, 20, 10 o el 5% de los detergentes (por ejemplo, sal(es) biliar(es)) en las composiciones se encuentran en formación micelar. En otras realizaciones, aproximadamente el 10-90, 20-80, 30-70, 40-60 o aproximadamente el 50% de los detergentes (por ejemplo, sales biliares) de las composiciones se encuentran en formación micelar.

15 En algunas realizaciones, el peso molecular promedio de una micela en una composición de la presente invención puede ser de hasta 100.000, 50.000, 40.000, 30.000, 20.000, 10.000, 9.000, 8.000, 7.000, 6.000, 5.000, 4.000, 3.000, 2.000, 1.000 ó 500 Daltons (D). En algunas realizaciones, el peso molecular promedio de una micela en una composición de la presente invención puede ser mayor de 500, 1.000, 1.500, 2.000, 2.500, 3.000, 3.500, 4.000, 4.500, 5.000, 5.500, 6.000, 6.500, 7.000, 7.500, 8.000, 8.500, 9.000, 9.500, 10.000 ó 15.000 D. En algunas realizaciones, el peso molecular promedio de una micela en una composición de la presente invención puede estar en el intervalo de 100-20.000, 1.000-10.000, 2.000-1.000 ó 3.000-5.000 D.

20 Preferiblemente, la concentración de la una o más sales biliares en una composición de la invención está en el intervalo del 0,05-1% o el 0,5-1% p/p. Se entiende que la concentración final depende de muchos factores conocidos por los expertos en la técnica, incluyendo, pero sin limitarse a, ubicación y tamaño del sitio diana.

25 En algunas realizaciones, las composiciones en el presente documento no incluyen fosfatidilcolina, fosfolípidos o lípidos. En algunas realizaciones, las composiciones en el presente documento no incluyen lipasa o colipasa, lipasa ni colipasa, un inhibidor del factor activador de plaquetas o ninguna de las enzimas. En algunas realizaciones, las composiciones en el presente documento no incluyen testosterona, prostaglandinas, progesterona, estrógeno o esteroides. En algunas realizaciones, las composiciones en el presente documento no incluyen tiloxapol u otro alquilaril poliéter-alcohol. En algunas realizaciones, las composiciones en el presente documento no incluyen carprofeno, un compuesto antiinflamatorio no esteroideo o cualquier compuesto antiinflamatorio. En algunas realizaciones, las composiciones en el presente documento no incluyen lípidos, aceites, ácidos grasos, triglicéridos o poliácridamidas o una combinación de los mismos. Cualquier de los anteriores o todos de los anteriores pueden excluirse de la composición en el presente documento.

30 Las composiciones del presente documento pueden formularse para diversos tipos de administración, por ejemplo, tópica, subcutánea, subdérmica, intraadipocitaria, intramuscular, etc., mediante cualquier medio conocido en la técnica. Tales formulaciones pueden estar en forma de un comprimido, polvo, gel, una disolución, crema, un vapor, una pomada, etc. Preferiblemente, la sal biliar, más preferiblemente una sal del ácido desoxicólico, o más preferiblemente desoxicolato de sodio, se formulan en una disolución. Preferiblemente, tal disolución es acuosa. El término "acuoso" tal como se usa en el presente documento se refiere a una disolución que es una mezcla homogénea preparada mediante la disolución de un sólido o de un líquido en agua de manera que las moléculas del soluto o sustancia disuelta se dispersen entre las del agua. Los vehículos acuosos farmacológicamente aceptables para las composiciones de la presente invención pueden incluir, por ejemplo, cualquier disolución líquida que sea capaz de disolver la sal biliar y no sea tóxica para el individuo particular que recibe la formulación. Los ejemplos de vehículos acuosos farmacéuticamente aceptables incluyen, sin limitación, solución salina, agua, alcohol bencílico y ácido acético. Normalmente, los vehículos acuosos farmacéuticamente aceptables son estériles.

35 Para la administración en humanos (por ejemplo, por vía transdérmica o por vía subcutánea), las composiciones del presente documento se formulan con uno o más excipientes farmacéuticos.

40 Los ejemplos de excipientes farmacéuticos incluyen: tampones, diluyentes, agentes lubricantes, solubilizantes, disolventes; surfactantes, potenciadores de la penetración, polímeros, agentes de dispersión, agentes humectantes, agentes emulsionantes y de suspensión, y agentes conservantes. Los ejemplos de agentes de dispersión incluyen, pero no se limitan a, hialuronidasa y colagenasa. La hialuronidasa funciona para aumentar la permeabilidad tisular y la propagación o dispersión de otros fármacos. La colagenasa se ha usado para aislar adipocitos de grasa subcutánea y no tiene efectos líticos sobre los propios adipocitos. Adicionalmente, la hialuronidasa y la colagenasa pueden facilitar la cicatrización al acelerar la reducción del tejido necrótico después del tratamiento con las formulaciones de detergente de la presente invención. En algunas realizaciones, los agentes de dispersión, tales como colagenasa, se administran antes de la administración del/de los detergente(s) en el presente documento. Esto puede ayudar a liberar los adipocitos de la matriz extracelular para mejorar su exposición al/a los detergente(s).

45 Los ejemplos de agentes humectantes incluyen, pero no se limitan a, acetilenglicoles, alcoholes de acetileno, éteres de glicol, alquilenglicoles, alcoholes inferiores y agentes tensioactivos no iónicos. Además, pueden usarse otros

alcoholes, disolventes orgánicos solubles en agua, agentes tensioactivos aniónicos, agentes tensioactivos catiónicos, agentes tensioactivos anfóteros y sacáridos, individualmente o en combinación de dos o más de los mismos. Algunos ejemplos de alcoholes inferiores incluyen, pero no se limitan a, metanol, etanol, 1-propanol, 2-propanol, 1-butanol, 2-butanol, alcohol isobutílico, alcohol *terc*-butílico, 1-pentanol, 2-pentanol, 3-pentanol, 2-metil-1-butanol, alcohol isopentílico, alcohol *terc*-pentílico, 3-metil-2-butanol, alcohol neopentílico, y disolventes orgánicos solubles en agua tales como etilenglicol, dietilenglicol, trietilenglicol, propilenglicol, tetraetilenglicol, polietilenglicol, dipropilenglicol, polipropilenglicol, hexilenglicol, tiodiglicol, glicerina y 1,2,6-hexanotriol. En realizaciones preferidas, un excipiente es un disolvente orgánico, más preferiblemente alcoholes orgánicos, o más preferiblemente alcohol bencílico.

Los ejemplos de agentes lubricantes incluyen, pero no se limitan a, talco, estearato de magnesio, ácido esteárico y gel de sílice.

Los ejemplos de agentes conservantes incluyen, pero no se limitan a, cloruro de benzalconio, cloruro de bencetonio, clorobutanol, alcohol feniletílico, ésteres del ácido para-oxibenzoico, y similares. Algunos ejemplos de potenciadores de la penetración son, pero no se limitan a, dimetilsulfóxido, n-decilmetsulfóxido, N,N-dimetilacetamida, N,N-metil-2-pirrolidona y octilfenil-polietilenglicoles.

Los ejemplos de emulsionantes adecuados incluyen, pero no se limitan a, laurilsulfato de sodio, cetilestearyl sulfato de sodio, estearato de sacarosa y polisorbato 80.

Los ejemplos de surfactantes aniónicos incluyen, pero no se limitan a, jabones de ácidos grasos, N-acilaminoácidos, alquil éter-carboxilatos, péptidos acilados, alquilbencenosulfonatos, alquilnaftalenosulfonatos, condensados de polimerización naftalenosulfonato-formalina, condensados de polimerización de melaminasulfonato-formalina, sales de éster dialquilsulfosuccínico, alquilsulfoacetatos,  $\alpha$ -olefinosulfonatos, N-acilmetiltaurina, aceite sulfatado, sales de éster sulfúrico de alcoholes superiores, sales de éster sulfúrico de alcoholes secundarios, alquil éter-sulfatos, etoxisulfatos de alcoholes superiores secundarios, alquilfenil éter-sulfatos de polioxietileno, sulfatos de monoglicéridos, sales de éster sulfúrico de alquilolamida de ácidos grasos, sales de éster fosfórico de alquil éter y sales de éster alquilfosfórico.

Los ejemplos de surfactantes no iónicos incluyen, pero no se limitan a, alquil éteres de polioxietileno, alquil éteres de polioxietileno de longitud de cadena única, éteres de alcoholes secundarios de polioxietileno, alquilfenil éteres de polioxietileno, éteres de esteroides de polioxietileno, derivados de polioxietileno-lanolina, derivados de óxido de etileno de condensados de alquilfenol-formalina, polímeros de bloque de polioxietileno-polioxipropileno, alquil éteres de polioxietileno-polioxipropileno, ésteres de ácidos grasos de polioxietileno-glicerol, ésteres de ácidos grasos de polioxietileno-sorbitano, ésteres de ácidos grasos de polioxietileno-sorbitol, ésteres de ácidos grasos de polietilenglicol, monoglicéridos de ácidos grasos, ésteres de ácidos grasos de poliglicerol, ésteres de ácidos grasos de sorbitano, ésteres de ácidos grasos de propilenglicol, ésteres de ácidos grasos de sacarosa, alcanolamidas de ácidos grasos, amidas de ácidos grasos de polioxietileno, alquilaminas de polioxietileno, óxidos de alquilamina, derivados de aceite de ricino de polioxietileno, polivinilpirrolidona, poli(alcohol vinílico), carboximetilcelulosa, lecitina, gelatina y ácido hialurónico. Todos y cada uno de los anteriores pueden usarse en combinación entre sí, según sea apropiado.

Otros ejemplos de excipientes adecuados incluyen lactosa, dextrosa, sacarosa, sorbitol, manitol, almidones, goma arábiga, fosfato de calcio, alginatos, goma tragacanto, gelatina, silicato de calcio, celulosa microcristalina, polivinilpirrolidona, fosfatidilcolina, celulosa, agua estéril, almíbar y metilcelulosa.

La sal biliar farmacológicamente activa, más preferiblemente una sal del ácido desoxicólico, o más preferiblemente desoxicolato de sodio se administra a diversas concentraciones de manera que se administre una cantidad terapéuticamente eficaz a un sujeto. Una cantidad terapéuticamente eficaz es la cantidad de detergente(s) eficaz para reducir el tamaño de un depósito de grasa subcutáneo.

Cuando la composición se formula como una disolución (preferiblemente, disolución acuosa), puede estar en un envase, tal como una jeringa o un envase que puede cargarse con jeringa. Una disolución en un envase o una dosis unitaria de una disolución en el presente documento es preferiblemente de hasta 500, 250, 100, 25, 10 ó 2,5 ml.

También se divulgan composiciones/disoluciones que pueden incluir también principio(s) activo(s) adicional(es) o un(os) segundo(s) agente(s) terapéutico(s). Tales segundos agentes terapéuticos se seleccionan del grupo que consiste en: agentes antimicrobianos, vasoconstrictores, agentes antitrombóticos, agentes anticoagulantes, supresores de espuma, agentes antiinflamatorios, analgésicos, agentes de dispersión, agentes antidispersión, potenciadores de la penetración, esteroides, tranquilizantes, relajantes musculares y agentes antidiarreicos.

#### *Principios activos adicionales*

En algunas realizaciones de la presente invención, una composición puede administrarse conjuntamente y/o comercializarse conjuntamente con uno o más principios activos adicionales tales como, por ejemplo, agentes

antimicrobianos, vasoconstrictores, agentes antitrombóticos, agentes anticoagulantes, supresores de espuma, agentes antiinflamatorios, analgésicos, agentes de dispersión, agentes antidispersión, potenciadores de la penetración, esteroides, tranquilizantes, relajantes musculares y agentes antidiarreicos.

5 Los ejemplos de agentes antimicrobianos incluyen, pero no se limitan a, agentes antibactericidas, agentes antifúngicos, agentes antivirales y similares, y son preferiblemente eficaces frente a un amplio espectro de microbios.

10 Los ejemplos de agentes antifúngicos incluyen ditiocarbamatos, ftalimidas, dicarboximidias, organofosfatos, bencimidazoles, carboxanilidas, fenilamidas, fosfitos, y similares.

15 Los ejemplos de agentes antibacterianos incluyen, pero no se limitan a, eritromicina, claritromicina, penicilinas, cefalosporinas, aminoglicósidos, sulfonamidas, macrólidos, tetraciclinas, lincosamidas, quinolonas, cloranfenicol, vancomicina, metronidazol, rifampicina, isoniacida, espectinomocina, trimetoprima, sulfametoxazol, penems, carbapenems, monobactamas, mupirocina, sulfato de neomicina, bacitracina, polimixina B, 1-ofloxacin, tetraciclinas (clorhidrato de clortetraciclina, clorhidrato de oxitetraciclina y clorhidrato de tetraciclina), fosfato de clindamicina, sulfato de gentamicina, cloruro de benzalconio, cloruro de bencetonio, hexilresorcinol, cloruro de metilbencetonio, fenol, compuestos de amonio cuaternario, triclocarbán, triclosán, aceite del árbol de té, y sus sales farmacéuticamente aceptables, y ésteres farmacéuticamente aceptables de los mismos.

20 Otros ejemplos de agentes antibacterianos incluyen, pero no se limitan a, acrofloxacino, amoxicilina más ácido clavulánico (es decir, Augmentine), amikacina, ampicilina, apalcilina, apramicina, astromicina, arbekacina, aspoxicilina, azidocilina, azitromicina, azlocilina, bacitracina, penicilina benzatina, bencilpenicilina, carbencilina, cefaclor, cefadroxilo, cefalexina, cefamandol, cefaparina, cefatrizina, cefazolina, cefbuperazona, cefcapeno, cefdinir, cefditoren, cefepima, cefetamet, cefixima, cefmetazol, cefminox, cefoperazona, ceforanida, cefotaxima, cefotetán, cefotiam, cefoxitina, cefpimizol, cefpiramida, cefpodoxima, cefprozilo, cefradina, cefroxadina, cefsulodina, ceftazidima, ceftriaxona, cefuroxima, cloranfenicol, clortetraciclina, ciclacilina, cinoxacino, ciprofloxacino, claritromicina, penicilina clemizol, clindamicina, cloxacilina, daptomicina, demeclociclina, desquinolona, dibekacina, dicloxacilina, diritromicina, doxiciclina, enoxacino, epicilina, eritromicina, etambutol, feroxacino, flomoxef, flucloxacilina, flumequina, fluritromicina, fosfomicina, fosmidomicina, ácido fusídico, gatifloxacino, gemifloxacino, gentamicina, imipenem, combinación de imipenem más cilistatina, isepamicina, isoniazida, josamicina, kanamicina, kasugamicina, kitasamicina, latamoxef, levofloxacino, lincomicina, linezolid, lomefloxacino, loracarbef, limeciclina, meclina, meropenem, metaciclina, metilicina, metronidazol, mezlocilina, midecamicina, minociclina, miokamicina, moxifloxacino, nafcilina, nafcilina, ácido nalidíxico, neomicina, netilmicina, norfloxacino, novobiocina, ofloxacino, oleandomicina, oxacilina, ácido oxolínico, oxitetraciclina, paromicina, pazufloxacino, pefloxacino, penicilina G, penicilina V, feneticilina, fenoximetil-penicilina, ácido pipemídico, piperacilina, combinación de piperacilina y tazobactama, ácido piromídico, penicilina procaína, propicilina, pirimetamina, rifabutina, rifamida, rifampicina, rifamicina SV, rifapentina, rokitamicina, rolitetraciclina, roxitromicina, rufloxacino, sitafloxacino, esparfloxacino, espectinomocina, espiramicina, sulfadiazina, sulfadoxina, sulfametoxazol, sisomicina, estreptomocina, sulfametoxazol, sulfisoxazol, Synercid (combinación de quinupristina-dalfopristina), teicoplanina, telitromicina, temocilina, tetraciclina, tetroxoprima, tianfenicol, ticarcilina, tigeciclina, tobramicina, tosufloxacino, trimetoprima, trimetrexato, trovafloxacino, vancomicina y verdamicina.

45 Los ejemplos de agentes vasoconstrictores incluyen dihidroergotamina, ergotamina y metisergida, y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

50 Los ejemplos de agentes antitrombóticos incluyen argatrobán, iloprost, lamifibán, taprosteno, tirofiban, activador tisular del plasminógeno (natural o recombinante), tenecteplasa (TNK) y lanoteplasa (nPA), inhibidores del factor VIIa, inhibidores del factor Xa, inhibidores de trombina (tales como hirudina y argatrobán), inhibidores de PAI-1 (es decir, inactivadores de inhibidores del activador tisular del plasminógeno), inhibidores de alfa2-antiplasmina, estreptocinasa, urocinasa y prourocinasa, y complejo activador de plasminógeno-estreptocinasa anisolidado, anticoagulantes (por ejemplo, hirudina, heparina, etc.), activadores del plasminógeno (por ejemplo, t-PA, urocinasa, etc.), enzimas fibrinolíticas (por ejemplo, plasmina, subtilisina, etc.), agentes contra la agregación plaquetaria (por ejemplo, prostaciclina, aspirina, etc.), y similares.

55 Los ejemplos de agentes anticoagulantes incluyen cilostazol, clopidogrel, ticlopidina, tirofiban, eptifibatida, abciximab, anagrelida, dipiridamol, aspirina, dipiridamol/aspirina, dalteparina, enoxaparina, tinzaparina, heparina (diversas), danaparoides, antitrombina III, lepirudina, argatrobán, bivalirudina, warfarina, anisidiona, alteplasa, reteplasa, tenecteplasa, drotrecogina, anistreplasa, estreptocinasa, urocinasa, y combinaciones de los mismos.

60 Los ejemplos de supresores de espuma incluyen ácidos grasos monocarboxílicos y sales solubles de los mismos. Los ácidos grasos monocarboxílicos y sus sales pueden tener cadenas de hidrocarbilo de aproximadamente 1 a aproximadamente 50 átomos de carbono, de aproximadamente 10 a aproximadamente 24 átomos de carbono, o de aproximadamente 12 a aproximadamente 18 átomos de carbono. Las sales adecuadas incluyen sales de metal alcalino tales como sales de sodio, potasio y litio, y sales de amonio y alcanolamónio. Supresores de espuma adicionales incluyen, por ejemplo, hidrocarburos de alto peso molecular tales como parafina, ésteres de ácidos

65

grasos (por ejemplo, triglicéridos de ácidos grasos), ésteres de ácidos grasos de alcoholes monovalentes, cetonas alifáticas C<sub>18</sub>-C<sub>40</sub> (por ejemplo, estearona), etc. Otros supresores de espuma incluyen aminotriazinas N-alquiladas tales como tri a hexa-alquilmelaminas o di a tetra-alquildiamina-clorotriazinas formadas como productos del cloruro cianúrico con 1-5 ó 2-3 moles de una amina primaria o secundaria que contiene de 1 a 24 átomos de carbono, óxido de propileno, y fosfatos de monoestearilo tales como éster-fosfato de alcohol monoestearílico y fosfatos y éster-fosfatos monoestearílicos de di-metal alcalino (por ejemplo, K<sup>+</sup>, Na<sup>+</sup> y Li<sup>+</sup>). Los hidrocarburos tales como parafina (incluyendo mezclas de parafinas verdaderas e hidrocarburos cíclicos) y haloparafina pueden usarse en forma líquida. También se conoce cómo utilizar hidrocarburos cerosos, preferiblemente que tengan un punto de fusión por debajo de aproximadamente 100°C. Los hidrocarburos constituyen una categoría preferida de supresores de espuma para composiciones de detergente. Los hidrocarburos pueden incluir hidrocarburos saturados o insaturados alifáticos, alicíclicos, aromáticos y heterocíclicos que tienen desde aproximadamente 12 hasta aproximadamente 70 átomos de carbono. Otro ejemplo de supresores de espuma comprende supresores de espuma de silicona. Esta categoría incluye el uso de aceites de poliorganosiloxano, tales como poldimetilsiloxano, dispersiones o emulsiones de aceites o resinas de poliorganosiloxano, y combinaciones de poliorganosiloxano con partículas de sílice en las que el poliorganosiloxano se somete a sorción química o se fusiona sobre la sílice. Los ejemplos también incluyen, pero no se limitan a, siliconas, y mezclas de sílice-silicona. Las siliconas pueden estar representadas generalmente por materiales de polisiloxano alquilado mientras que la sílice se usa normalmente en formas finamente divididas ejemplificadas por aerogeles y xerogeles de sílice y sílices hidrófobas de diversos tipos. El agente de control de espuma de silicona, DC-544, está disponible comercialmente de Dow Corning, que es un copolímero de siloxano-glicol. Otros supresores de espuma incluyen mezclas de aceites de silicona y 2-alquil-alcanoles. Los 2-alquil-alcanoles adecuados son 2-butil-octanol que está disponible comercialmente.

Los ejemplos de agentes antidispersión incluyen, pero no se limitan a, sacarosa, glicerol y glicerina.

Los ejemplos de esteroides incluyen, pero no se limitan a, betametasona, cloroprednisona, clocortolona, cortisona, desonida, dexametasona, desoximetasona, difluprednato, estradiol, fludrocortisona, flumetasona, flunisolida, fluocortolona, fluprednisolona, hidrocortisona, meprednisona, metilprednisolona, parametasona, prednisolona, prednisona, pregnan-3-alfa-ol-20-ona, testosterona y triamcinolona, estradiol, estrona, estriol, poliestradiol, poliestriol, dienestrol, dietilestilbestrol, dihidroergosterona, ciproterona, danazol, testosterona, progesterona, noretindrona, levonorgestrol, etinodiol, norgestimato, Gestanin, 3-ceto-desogestrel, demegestona, prometoestrol, testosterona, espironolactona, y ésteres de los mismos, budesonida, rofleponida, palmitato de rofleponida, ciclesonida, furoato de mometasona, propionato de fluticasona, tipredano, acetónido de fluocinolona, flunisolida, flumetasona, dexametasona, dipropionato de beclometasona, deflazacort, cortivazol o cortisol y/o hidrocortisol, prednisona, acetato de fluorometolona, fosfato sódico de dexametasona, suprofeno, fluorometolona y medrisona, opcionalmente en sus formas isoméricas puras (cuando existan tales formas) y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Los ejemplos de agentes antiinflamatorios incluyen agentes antiinflamatorios tanto esteroideos como no esteroideos. Los agentes antiinflamatorios esteroideos adecuados incluyen, pero no se limitan a, corticoesteroides tales como hidrocortisona, hidroxiltriamcinolona, alfametil-dexametasona, dexametasona-fosfato, dipropionato de beclometasona, valerato de clobetasol, desonida, desoximetasona, acetato de desoxicorticosterona, dexametasona, diclorisona, diacetato de diflorasona, valerato de diflucortolona, fluadrenolona, acetónido de fluclorolona, fludrocortisona, pivalato de flumetasona, acetónido de fluosinolona, flucinonida, éster butílico de flucortina, fluocortolona, acetato de fluprednideno (fluprednilideno), flurandrenolona, halcinonida, acetato de hidrocortisona, butirato de hidrocortisona, metilprednisolona, acetónido de triamcinolona, cortisona, cortodoxona, flucetonida, fludrocortisona, diacetato de difluorasona, diacetato de fluradrenalona, medrisona, amciafel, amcinafida, betametasona y el resto de sus ésteres, cloroprednisona, acetato de cloroprednisona, clocortolona, clescínolona, diclorisona, difluprednato, fluclorolona, flunisolida, fluorometalona, fluperolona, fluprednisolona, valerato de hidrocortisona, ciclopentilpropionato de hidrocortisona, hidrocortamato, meprednisona, parametasona, prednisolona, prednisona, dipropionato de beclometasona, dipropionato de betametasona, triamcinolona, y mezclas de los mismos.

Los agentes antiinflamatorios no esteroideos adecuados incluyen, pero no se limitan a, oxicams, tales como piroxicam, isoxicam, tonexicam, sudoxicam y CP-14,3 04; salicilatos, tales como ácido salicílico, aspirina, Disalcid, benorilato, trilisato, Safapryn, Solprin, diflunisal y fendosal; derivados del ácido acético, tales como diclofenaco, fenclofenaco, indometacina, sulindaco, tolmetina, isoxepaco, furofenaco, tiopinaco, zidometacina, acematacina, fentiazaco, zomepiraco, clidanaco, oxepinaco y felbinaco; los fenamatos, tales como los ácidos mefenámico, meclofenámico, flufenámico, niflúmico y tolfenámico; derivados del ácido propiónico, tales como ibuprofeno, naproxeno, benoxaprofeno, flurbiprofeno, ketoprofeno, fenoprofeno, fenbufeno, indoprofeno, piroprofeno, carprofeno, oxaprozina, pranoprofeno, miroprofeno, tioxaprofeno, suprofeno, alminoprofeno y ácido tiaprofénico; y pirazoles, tales como fenilbutazona, oxifenbutazona, feprazona, azapropazona y trimetazona. También pueden emplearse mezclas de estos agentes antiinflamatorios no esteroideos, así como las sales y los ésteres farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Los ejemplos de analgésicos para reducir el malestar debido a la inflamación incluyen, pero no se limitan a, lidocaína, mepivacaína, bupivacaína, procaína, cloroprocaína, etidocaína, prilocaína diclonina, hexilcaína, procaína,

5 cocaína, ketamina, morfina, pramoxina, propofol, fenol, naloxona, meperidina, butorfanol o pentazocina, o 6-glucurónido de morfina, codeína, dihidrocodeína, diamorfina, dextropropoxifeno, petidina, fentanilo, alfentanilo, alfaprodina, buprenorfina, dextromoramida, difenoxilato, dipipanona, heroína (diacetilmorfina), hidrocodona (dihidrocodeinona), hidromorfona (dihidromorfinona), levorfanol, meptazinol, metadona, metopón (metildihidromorfinona), nalbufina, oxicodona (dihidroxidroxicodeinona), oximorfona (dihidroximorfinona), fenadoxona, fenazocina, remifentanilo, tramadol, tetracaina, y mezclas de los mismos, así como sales y ésteres farmacéuticamente aceptables de los mismos. Una composición puede incluir un analgésico seleccionado del grupo que consiste en lidocaína, hidromorfona, oxicodona, morfina y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

10 Los ejemplos de fármacos tranquilizantes y sedantes incluyen, pero no se limitan a, clordiazepóxido, benactizina, benzoquinamida, flurazepam, hidroxizina, loxapina, promazina, y sales y ésteres aceptables de los mismos.

15 Los ejemplos de relajantes musculares incluyen, pero no se limitan a, cinamedrina, ciclobenzaprina, flavoxato, orfenadrina, papaverina, mebeverina, idaverina, ritodrina, defenoxilato, dantroleno, azumoleno, y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Los ejemplos de agentes antidiarreicos incluyen, pero no se limitan a, loperamida y sales farmacéuticamente aceptables de la misma.

20 Los ejemplos en el presente documento y otros agentes activos pueden formularse conjuntamente o administrarse conjuntamente con el uno o más detergentes farmacológicamente activos (por ejemplo, ácidos biliares o sales biliares). Cuando se formulan conjuntamente con un detergente (por ejemplo, sal biliar), el agente adicional puede ser hasta el 20, 19, 18, 17, 16, 15, 14, 13, 12, 11, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2, 1, 0,5, 0,4, 0,3, 0,2, 0,1, 0,09, 0,08, 0,07, 0,06, 0,05, 0,04, 0,03, 0,02, 0,01, 0,009, 0,008, 0,007, 0,006, 0,005, 0,004, 0,003, 0,002, 0,001, 0,0009, 0,0008, 0,0007, 0,0006, 0,0005, 0,0004, 0,0003, 0,0002 o el 0,0001% p/p, p/v o v/v, o mayor del 0,0001, 0,0002, 0,0003, 0,0004, 0,0005, 0,0006, 0,0007, 0,0008, 0,0009, 0,001, 0,002, 0,003, 0,004, 0,005, 0,006, 0,007, 0,008, 0,009, 0,01, 0,02, 0,03, 0,04, 0,05, 0,06, 0,07, 0,08, 0,09, 0,1, 0,2, 0,3, 0,4, 0,5, 1,0, 1,25, 1,50, 1,75, 2,0, 2,25, 2,50, 2,75, 3,0, 3,25, 3,50, 3,75, 4,0, 4,25, 4,50, 4,75, 5,0, 5,25, 5,50, 5,75, 6,0, 6,25, 6,50, 6,75, 7,0, 7,25, 7,50, 7,75, 8,0, 8,25, 8,50, 8,75, 9,0, 9,25, 9,50, 9,75, 10, 10,25, 10,50, 10,75, 11, 11,25, 11,50, 11,75, 12, 12,25, 12,50, 12,75, 13, 13,25, 13,50, 13,75, 14, 14,25, 14,50, 14,75, 15, 15,25, 15,50, 15,75, 16, 16,25, 16,50, 16,75, 17, 17,25, 17,50, 17,75, 18, 18,25, 18,50, 18,75, 19, 19,25, 19,50, 19,75 o el 20% (p/p, p/v o v/v) de la composición.

35 El/los principio(s) activo(s) adicional(es) puede(n) formularse conjuntamente con el uno o más detergentes farmacológicamente activos (por ejemplo, ácidos biliares o sales biliares) de modo que se encuentren a una concentración en el intervalo de aproximadamente el 0,001-50, 0,001-40, 0,01-30, 0,02-29, 0,03-28, 0,04-27, 0,05-26, 0,06-25, 0,07-24, 0,08-23, 0,09-22, 0,1-21, 0,2-20, 0,3-19, 0,4-18, 0,5-17, 0,6-16, 0,7-15, 0,8-14, 0,9-12 o el 1-10% p/p, p/v o v/v de la composición.

40 Una composición puede contener hasta 10, 9,5, 9,0, 8,5, 8,0, 7,5, 7,0, 6,5, 6,0, 5,5, 5,0, 4,5, 4,0, 3,5, 3,0, 2,5, 2,0, 1,5, 1,0, 0,95, 0,9, 0,85, 0,8, 0,75, 0,7, 0,65, 0,6, 0,55, 0,5, 0,45, 0,4, 0,35, 0,3, 0,25, 0,2, 0,15, 0,1, 0,09, 0,08, 0,07, 0,06, 0,05, 0,04, 0,03, 0,02, 0,01, 0,009, 0,008, 0,007, 0,006, 0,005, 0,004, 0,003, 0,002, 0,001, 0,0009, 0,0008, 0,0007, 0,0006, 0,0005, 0,0004, 0,0003, 0,0002 ó 0,0001 gramos de principio(s) activo(s) no detergente(s) o más de 0,0001, 0,0002, 0,0003, 0,0004, 0,0005, 0,0006, 0,0007, 0,0008, 0,0009, 0,001, 0,0015, 0,002, 0,0025, 0,003, 0,0035, 0,004, 0,0045, 0,005, 0,0055, 0,006, 0,0065, 0,007, 0,0075, 0,008, 0,0085, 0,009, 0,0095, 0,01, 0,015, 0,02, 0,025, 0,03, 0,035, 0,04, 0,045, 0,05, 0,055, 0,06, 0,065, 0,07, 0,075, 0,08, 0,085, 0,09, 0,095, 0,1, 0,15, 0,2, 0,25, 0,3, 0,35, 0,4, 0,45, 0,5, 0,55, 0,6, 0,65, 0,7, 0,75, 0,8, 0,85, 0,9, 0,95, 1,0, 1,5, 2,0, 2,5, 3,0, 3,5, 4,0, 4,5, 5,0, 5,5, 6,0, 6,5, 7,0, 7,5, 8,0, 8,5, 9,0, 9,5 ó 10 gramos de principio(s) activo(s) detergente(s) adicional(es), o en un intervalo de entre aproximadamente 0,0001-10, 0,0005-9, 0,001-8, 0,005-7, 0,01-6, 0,05-5, 0,1-4, 0,5-4 ó 1-3 gramos de principio(s) activo(s) no detergente(s).

### Formulaciones

55 La sal biliar de la invención se formula para inyección subcutánea directamente en depósitos de grasa. Las formulaciones para inyección pueden presentarse en forma de dosificación unitaria, por ejemplo, en ampollas, envases que pueden cargarse con jeringa o en envases multidosis, con un conservante añadido. Las formulaciones inyectables pueden adoptar formas tales como suspensiones, disoluciones o emulsiones en vehículos oleosos o acuosos, y pueden contener agentes tales como agentes de suspensión, estabilizantes, antidispersión y/o de dispersión.

60 Las composiciones en el presente documento pueden formularse para proporcionar una liberación rápida, sostenida o retardada del principio activo después de la administración al paciente empleando procedimientos conocidos en la técnica. En algunas realizaciones, una composición del presente documento se formula para liberación lenta. Una formulación de liberación lenta o una forma de dosificación de liberación controlada biodegradable proporciona una composición para prolongar el efecto de una cantidad eficaz como solubilizante de grasa de una sal biliar *in vivo* en un sitio de tratamiento deseado. En algunas realizaciones, los detergentes en el presente documento (por ejemplo, sales biliares de los mismos) se formulan con un agente de aumento farmacéuticamente aceptable que es eficaz

para prolongar adicionalmente la duración del efecto del/de los detergente(s). La formulación de liberación controlada puede formarse en bloques, varillas, gránulos, micropartículas, (por ejemplo, microesferas, microcápsulas), esféricas, disolución de pastas, pulverización, parche, etc. Tales formulaciones pueden usarse para formar una suspensión en solución salina isotónica u otro tampón fisiológico o una disolución aceptable para inyección subdérmica, para un parche, para una bomba o para un depósito.

La formulación de liberación lenta puede administrarse aplicando, implantando, insertando o inyectando una composición del presente documento (por ejemplo, microesferas inyectables cargadas con una sal biliar en forma de liberación sostenida) en un sitio o de manera adyacente a un sitio diana para proporcionar el tratamiento. En algunas realizaciones, la composición en el presente documento se administra a un sitio diana usando implantación de gel *in situ*. En algunas realizaciones, el/los detergente(s) farmacológicamente activo(s) está(n) atrapado(s) en un portador polimérico tal como, pero sin limitarse a, poli(DL-lactida-co-glicolida); poli(lactida-co-glicolida); poli(DL-lactida); poli(L-lactida); poli(glicolida); poli( $\epsilon$ -caprolactona); poli(DL-lactida-co-caprolactona).

#### Dosis unitaria

La presente invención también contempla dosis unitarias de las composiciones en el presente documento. Tales dosis unitarias están preferiblemente en un envase, una jeringa o un envase que puede cargarse con jeringa. Tales dosis unitarias pueden tener, por ejemplo, un volumen total de hasta 500, 400, 300, 200, 100, 90, 80, 70, 60, 50, 40, 30, 20, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2, 1, 0,9, 0,8, 0,7, 0,6, 0,5, 0,4, 0,3, 0,2, 0,1, 0,09, 0,08, 0,07, 0,06, 0,05, 0,04, 0,03, 0,02, 0,01, 0,009, 0,008, 0,007, 0,006, 0,005, 0,004, 0,003, 0,002, 0,001, 0,0009, 0,0008, 0,0007, 0,0006, 0,0005, 0,0004, 0,0003, 0,0002 ó 0,0001 ml. En algunas realizaciones, una dosis unitaria tiene un volumen total en el intervalo de 0,0001-500, 0,0005-400, 0,001-300, 0,005-200, 0,01-100, 0,05-90, 0,06-80, 0,07-70, 0,08-60, 0,09-50, 0,1-40, 0,2-30, 0,3-29, 0,4-28, 0,5-27, 0,6-26, 0,7-25, 0,8-24, 0,9-23, 10-22, 11-21, 12-20, 13-19, 14-18 ó 15-17 ml por sitio diana. Otras realizaciones contemplan una dosis unitaria con un volumen total en el intervalo de 0,01-30, 0,02-20, 0,03-10, 0,4-5 ó 0,5-1 ml de volumen total. En algunas realizaciones, una dosis unitaria tiene un volumen total mayor de 0,0001, 0,0002, 0,0005, 0,001, 0,002, 0,005, 0,01, 0,02, 0,05, 0,1, 0,2, 0,5, 1, 2, 5, 10, 20, 50, 100 ml. Preferiblemente, una dosis unitaria tiene un volumen total de hasta 1,0, 0,8, 0,6, 0,4 ó 0,2.

Una dosis unitaria de la composición en el presente documento comprende, consiste esencialmente en, o consiste en una cantidad del uno o más detergentes farmacológicamente activos (por ejemplo, sales biliares, o más preferiblemente sales del ácido desoxicólico) en una cantidad terapéuticamente eficaz. Tal cantidad puede determinarla un experto habitual en la técnica y dependerá, en parte, de la localización del depósito de grasa, del tamaño del depósito de grasa y de la concentración de agente(s) activo(s).

En algunas realizaciones, una dosis unitaria incluye hasta 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2, 1, 0,9, 0,8, 0,7, 0,6, 0,5, 0,4, 0,3, 0,2, 0,1, 0,09, 0,08, 0,07, 0,06, 0,05, 0,04, 0,03, 0,02, 0,01, 0,009, 0,008, 0,007, 0,006, 0,005, 0,004, 0,003, 0,002, 0,001, 0,0009, 0,0008, 0,0007, 0,0006, 0,0005, 0,0004, 0,0003, 0,0002 ó 0,0001 gramos de los detergentes farmacológicamente activos. En algunas realizaciones, una dosis unitaria incluye un intervalo de aproximadamente 0,00001 a 10, de 0,00005 a 1,0, de 0,0001 a 0,5, de 0,0005 a 0,1, de 0,001 a 0,05 o de 0,005 a 0,01 gramos. Preferiblemente, una dosis unitaria comprende aproximadamente 0,01 gramos de una sal biliar (por ejemplo, desoxicolato de sodio).

#### Usos

Las composiciones en el presente documento pueden usarse para prevenir o reducir la aparición de un estado de la piel, prevenir o reducir los síntomas de la apnea del sueño, y prevenir o reducir la aparición o los efectos de un estado adiposo en un sujeto. Tal sujeto puede ser un animal, más preferiblemente un mamífero, más preferiblemente un primate (por ejemplo, un mono, un chimpancé, etc.), un animal domesticado (por ejemplo, un perro, un gato, un caballo, etc.), un animal de granja (por ejemplo, una cabra, una oveja, un cerdo, una vaca, etc.), un animal de laboratorio (por ejemplo, un ratón, una rata, etc.), o más preferiblemente un humano.

También se divulgan composiciones que puede usarse para prevenir o reducir la aparición de un estado de la piel seleccionado del grupo que consiste en piel flácida, envejecimiento de la piel, irregularidades de la piel y arrugas. Tales métodos implican administrar de manera local a una región de piel de interés una composición divulgada en el presente documento. El uno o más detergentes se administran en una cantidad eficaz para el estiramiento de la piel. Se administran hasta 5, 4, 3, 2, 1, 0,5, 0,4, 0,3, 0,2, 0,1, 0,05, 0,04, 0,03, 0,02 ó 0,01 gramos de detergente(s). Una composición puede incluir hasta 5, 4, 3, 2, 1, 0,5, 0,4, 0,3, 0,2, 0,1, 0,05, 0,04, 0,03, 0,02 o el 0,01% p/p, p/v o v/v de detergente(s). Cuando uno o más lípidos se incluyen opcionalmente, tales lípidos pueden ser fosfolípidos, o más preferiblemente fosfatidilcolina. La razón en masa o volumen (por ejemplo, % p/p, p/v o v/v) de detergente(s) con respecto a lípido(s) en la composición administrada es preferiblemente mayor de 1. Una composición puede comprender hasta el 5, 4, 3, 2, 1, 0,5, 0,4, 0,3, 0,2, 0,1, 0,05, 0,04, 0,03, 0,02 o el 0,01% p/p, p/v o v/v de lípidos, fosfolípidos o fosfatidilcolina. Las composiciones que se administran están preferiblemente en una disolución acuosa. Tal disolución tiene preferiblemente un volumen total de hasta 500 ml, 100 ml, 50 ml, 10 ml o 5 ml.

Las composiciones anteriores se administran preferiblemente de manera local a una zona objetivo para crear una respuesta inflamatoria que provoca una formación de cicatrices. La formación de una cicatriz da como resultado el estiramiento de la piel, especialmente en zonas en la que la piel tiene poca o ninguna tensión y proporciona poca resistencia a la contracción de cicatrices. Tal tratamiento puede ser relevante en varias situaciones clínicas tales como, por ejemplo, los tratamientos de grasa realizados habitualmente, incluyendo, pero sin limitarse a, liposucción de gran volumen. Esto último puede estar asociado con laxitud de la piel tras el tratamiento (piel flácida en zonas de extirpación de grasa) e irregularidades de la superficie de la piel. Por tanto, una composición que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de detergente(s) o sal(es) biliar(es) puede administrarse a un sitio de liposucción después de completarse el procedimiento de liposucción.

La zona diana puede ser una zona bajo los ojos, bajo el mentón, bajo el brazo, la nalga, pantorrilla, espalda, el muslo, estómago, pómulo, la frente, o cualquier otra región de piel que muestre envejecimiento, arrugas, piel flácida o irregularidad de la piel.

Las composiciones pueden administrarse a la zona diana mediante una inyección subdérmica, una bomba, un parche o una formulación de depósito subdérmica. Las composiciones pueden administrarse de manera tópica.

En un aspecto, las composiciones en el presente documento se usan para reducir un depósito de grasa subcutáneo en un sujeto. El depósito de grasa subcutáneo puede estar asociado con estados adiposos tales como, por ejemplo, obesidad, síndrome de redistribución de grasa, adipocel de párpado, lipomas, lipodistrofia (incluyendo lipodistrofia de cuello de bisonte), grasa dorsocervical, adiposidad visceral, aumento de tamaño de mama, hiperadiposidad, grasa corporal difusa alrededor del tronco y los brazos, depósitos de grasa asociados con celulitis, enfermedad de Dercum, cuello de Madelung, lipedema, nódulos piezogénicos, síndrome de Launois-Cleret y xantelasma. El depósito de grasa subcutáneo puede estar ubicado en una zona del cuerpo, incluyendo, pero sin limitarse a, bajo los ojos, bajo el mentón, bajo el brazo, la nalga, pantorrilla, espalda, el muslo, estómago, pómulo, la frente, los "michelines", tobillos, dedos, labios, la tráquea, etc.

Los depósitos de grasa subcutáneos pueden reducirse administrando de manera local a los depósitos de grasa una composición que consiste esencialmente en: (i) entre el 0,05 y el 1% p/p de una sal biliar, más preferiblemente ácido desoxicólico o sales del mismo, o más preferiblemente desoxicolato de sodio; (ii) un excipiente farmacéutico; en el que la disolución está libre de fosfatidilcolina ni fosfolípidos. Preferiblemente, la composición no incluye lipasa o colipasa. Preferiblemente, el método anterior no incluye realizar cirugía (por ejemplo, liposucción) en el sujeto.

En cualquiera de las realizaciones anteriores, la composición que se administra está preferiblemente en disolución, o más preferiblemente en disolución acuosa. Tal disolución tiene preferiblemente un volumen total de hasta 500 ml, 100 ml, 50 ml, 10 ml o 5 ml.

El depósito de grasa subcutáneo puede asociarse con un estado adiposo seleccionado del grupo que consiste en obesidad, síndrome de redistribución de grasa, adipocel de párpado, lipomas, enfermedad de Dercum, lipodistrofia, lipodistrofia de cuello de bisonte, grasa dorsocervical, adiposidad visceral, aumento de tamaño de mama, hiperadiposidad, grasa corporal difusa alrededor del tronco y los brazos, y depósitos de grasa asociados con celulitis. Por tanto, las composiciones en el presente documento pueden usarse para tratar o mejorar estados asociados con tales estados. En algunas realizaciones, la composición en el presente documento se administra de manera local bajo los ojos, bajo el mentón, bajo el brazo, la nalga, pantorrilla, espalda, el muslo o estómago de dicho sujeto para reducir un depósito de grasa subcutáneo en tal sitio.

Por ejemplo, en algunas realizaciones, se usa una composición del presente documento (por ejemplo, una sal biliar, o más preferiblemente desoxicolato de sodio) para tratar o mejorar estados de lipodistrofia en un sujeto, tal como un paciente humano con VIH. La lipodistrofia es un estado que es frecuentemente un efecto secundario de los tratamientos para el VIH (por ejemplo, tratamiento con inhibidores de proteasa). La lipodistrofia se caracteriza por una pérdida regional o generalizada de grasa subcutánea o una redistribución anómala de grasa y alteraciones metabólicas. Los signos de lipodistrofia pueden incluir vientre hinchado junto con pérdida de tejido de la cara, los brazos y las piernas, lo que puede proporcionar un aspecto de ojos hundidos y pómulos prominentes. Otros signos de lipodistrofia incluyen la acumulación de grasa en la parte posterior del cuello, lo que a veces se denomina cuello de bisonte (acumulación de grasa difusa). Las pacientes con VIH de sexo femenino también pueden tratarse para el aumento de tamaño de mama que se atribuye al síndrome de lipodistrofia.

En algunas realizaciones, las composiciones en el presente documento se usan para tratar lipomas. Los lipomas son acumulaciones de grasa localizadas que son un crecimiento neoplásico benigno. Hay varias formas de lipomas y, en algunas realizaciones; las composiciones en el presente documento se usan para tratar lipomatosis familiar.

En algunas realizaciones, las composiciones en el presente documento se usan para prevenir, tratar o mejorar un tejido adiposo en un animal tal como un gato, un perro o un caballo.

En algunas realizaciones, las composiciones en el presente documento se usan para tratar la apnea obstructiva del sueño. La apnea obstructiva del sueño se caracteriza por pausas repetitivas en la respiración durante el sueño.

debido a la obstrucción y/o colapso de las vías respiratorias altas (garganta), acompañada habitualmente de una reducción de la saturación de oxígeno en sangre, y seguida por despertarse para respirar. Es un estado peligroso (a veces potencialmente mortal) que afecta a menudo a personas obesas. Las personas obesas tienen una gran cantidad de grasa alrededor de la tráquea, y esta grasa puede provocar que sus vías respiratorias se colapsen cuando se relajan sus músculos durante el sueño. En una realización, las composiciones en el presente documento (por ejemplo, desoxicolato de sodio) se usan para tratar la apnea obstructiva del sueño al disolver la grasa alrededor de la tráquea. En tales realizaciones, la composición en el presente documento se administra de manera local (por ejemplo, mediante inyección) a un sitio diana de grasa alrededor de la tráquea en una cantidad terapéuticamente eficaz.

Para el tratamiento de un estado adiposo, las composiciones en el presente documento (por ejemplo, detergente(s) farmacológicamente activo(s), sal(es) biliar(es) o desoxicolato de sodio) se administran preferiblemente de manera local al sitio de acumulación de grasa. La administración localizada puede realizarse mediante, por ejemplo, inyección subcutánea o transdérmica, bomba externa o interna, parche dérmico, formulación de depósito subcutánea, o cualquier otro medio conocido en la técnica.

Las composiciones pueden administrarse mediante un parche dérmico. Un parche dérmico es una unidad autoadhesiva, y se lleva puesto sobre el cuerpo de un paciente. Administra pequeñas dosis de un fármaco en la piel, donde luego se difunde en la piel. El parche incorpora una serie de películas delgadas y flexibles: una capa de soporte, un reservorio de fármaco, una película de control de velocidad y un adhesivo. Pueden añadirse potenciadores para aumentar adicionalmente la permeación del fármaco a través de la piel. El parche puede acoplarse con una energía eléctrica de nivel bajo para transportar fármacos de manera activa a través de la piel intacta.

Las composiciones pueden administrarse mediante una bomba externa o interna. Una bomba es un dispositivo especializado que administra fármaco al cuerpo mediante un pequeño catéter. Por ejemplo, una bomba de infusión puede programarse para administrar fármacos en dosificaciones y a velocidades de administración precisas. Estas bombas pueden tener un dispositivo de retroalimentación que controla la administración del fármaco según se necesite. El tamaño de la bomba depende de la cantidad de fármaco y la duración prevista del tratamiento.

Las composiciones pueden administrarse mediante una formulación de depósito. Una formulación de depósito es un implante no biodegradable accionado osmóticamente que se usa para permitir la administración de fármacos para terapia. Alimentada por ósmosis, la formulación de depósito incorpora un cilindro de aleación de metal en miniatura y puede proporcionar una administración continua de fármaco durante desde días hasta un año. Las composiciones pueden administrarse por vía parenteral. Las vías parenterales de administración implican inyecciones en diversos compartimentos del cuerpo tales como, pero sin limitarse a, intravenosos, subcutáneos, intramusculares, intraperitoneales y similares.

Pueden administrarse dos inyecciones de hasta 1 ml cada una bajo el mentón, en las que cada inyección comprende entre 0,005 y 0,5, o más preferiblemente entre 0,002 y 0,08 gramos de desoxicolato de sodio. Alternativamente, pueden administrarse 3 tratamientos de 2 ml de desoxicolato de sodio al 1% p/p en la zona del pómulo.

Un régimen terapéutico puede incluir administrar una o más dosis unitarias a un sitio diana. Un sitio diana puede ser, por ejemplo, de 0,1 cm<sup>2</sup> a aproximadamente 5 cm<sup>2</sup>. Las composiciones en el presente documento pueden administrarse en los mismos sitios diana, de manera adyacentes o próxima a los mismos a diversos intervalos, dosificaciones, volúmenes, tal como se divulga en el presente documento. Cuando se administran, las composiciones pueden administrarse a diversos niveles por debajo de la dermis incluyendo, por ejemplo, 0,1-4, 0,2-3,5, 0,3-3, 0,4-2,5 ó 0,5-2 pulgadas por debajo de la dermis.

Por ejemplo, pueden administrarse hasta 100, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2, 1, 0,9, 0,8, 0,7, 0,6, 0,5, 0,4, 0,3, 0,2, 0,1, 0,09, 0,08, 0,07, 0,06, 0,05, 0,04, 0,03, 0,02 ó 0,01 ml de una disolución de manera local a un sitio diana (por ejemplo, un sitio de acumulación de grasa o piel flácida) de una vez. En algunas realizaciones, las composiciones (por ejemplo, disoluciones) en el presente documento no incluyen lipasa ni colipasa, o incluyen lipasa y no colipasa. En algunas realizaciones, las composiciones (por ejemplo, disoluciones) en el presente documento no incluyen enzimas. Se administran hasta 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2, 1, 0,9, 0,8, 0,7, 0,6, 0,5, 0,4, 0,3, 0,2, 0,1, 0,09, 0,08, 0,07, 0,06, 0,05, 0,04, 0,03, 0,02 ó 0,01 gramos de los detergente(s) en el presente documento (preferiblemente ácidos biliares o sales biliares) de manera local a un sitio diana de una vez. Pueden administrarse más de 0,001, 0,002, 0,003, 0,004, 0,005, 0,006, 0,007, 0,008, 0,009 ó 0,01 g a un sitio diana de una vez. Generalmente, el volumen total, la dosis unitaria y el número de tratamientos administrados variarán dependiendo de la cantidad de grasa en un sitio diana, la ubicación del sitio diana, el tipo de composición de grasa y los resultados deseados. En general, cuanto mayor es la cantidad de grasa que esté tratándose, mayor es la dosis que se administra. Además, cuanto mayor es la cantidad de piel flácida en una zona diana, mayor es la dosis o el número de inyecciones que se administrarán. Debe tenerse en cuenta que, aunque las composiciones y dosificaciones unitarias en el presente documento pueden administrarse en un individuo como parte de un régimen de tratamiento, no necesariamente se retiran de manera activa del individuo como parte del régimen de tratamiento (por ejemplo, mediante succión).

Un régimen terapéutico puede incluir la administración a un sitio diana de al menos 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 ó 10 dosis unitarias. Tales dosis unitarias pueden administrarse simultáneamente o a lo largo de un periodo de tiempo. Por ejemplo, la administración puede producirse una, dos, tres o cuatro veces a la hora, al día, a la semana, al mes o al año. Las administraciones múltiples pueden implicar entre 1-100, 2-50, 3-30, 4-20 ó 5-10 administraciones a un sitio diana a la hora, al día, a la semana, al mes o al año. Las administraciones múltiples implican hasta 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3 ó 2 administraciones a un sitio diana al año, a la semana, al día o a la hora. El número total de administraciones en un régimen terapéutico puede completarse con un periodo de 1 año, 6 meses, 5 meses, 4 meses, 3 meses, 2 meses, 1 mes, 3 semanas, 2 semanas o 1 semana o menos.

Los métodos divulgados en el presente documento no incluyen la extirpación quirúrgica de uno o más depósitos de grasa localizados en un sujeto. Un método no quirúrgico de reducción de grasa no incluye liposucción, lipoplastia o lipectomía por succión. Por ejemplo, los métodos no quirúrgicos no pueden incluir liposucción. Los métodos también pueden excluir medios no invasivos para reducir la grasa, por ejemplo, ultrasonificación. Pueden usarse medios no invasivos junto con las composiciones en el presente documento.

Cualquiera de los tratamientos divulgados puede complementarse mediante la administración adicional al paciente de agente(s) activo(s) adicional(es). Tales agente(s) adicional(es) puede(n) administrarse por separado o en combinación con las composiciones en el presente documento. Un segundo agente puede administrarse de manera local o sistémica. Los segundos agentes pueden administrarse antes de, de manera simultánea a, o después de la administración de los detergentes.

#### Kits

La figura 11 es una ilustración de un kit 101 para la reducción no quirúrgica de grasa subcutánea y/o el estiramiento de piel flácida. El kit 101 incluye uno o más envases 102. Por ejemplo, un primer envase 102 puede incluir una cantidad terapéuticamente eficaz de un detergente farmacológicamente activo (por ejemplo, ácidos biliares y sales de los mismos) y hasta el 5% p/v de fosfatidilcolina, y un segundo envase 102 puede incluir una cantidad terapéuticamente eficaz de un detergente farmacológicamente activo y sin fosfatidilcolina. Los envases 102 preferiblemente pueden cargarse con jeringa. Los envases 102 pueden contener, cada uno, una o más dosis unitarias. Por ejemplo, un envase 102 puede contener hasta 500, 100, 20, 10, 5 ó 1 ml.

Un envase 102 puede incluir uno o más principios activos adicionales, ya sea independientemente de o en combinación con el uno o más detergentes en el presente documento. Los ejemplos de principios activos adicionales incluyen agentes antimicrobianos, agentes antitrombóticos, agentes anticoagulantes, supresores de espuma, agentes antiinflamatorios, analgésicos, anestésicos, agentes antidispersión, agentes de dispersión, potenciadores de la penetración, esteroides, tranquilizantes, relajantes musculares y agentes antidiarreicos.

En un ejemplo, un envase 102 incluye hasta el 5% p/v de fosfolípidos (por ejemplo, fosfatidilcolina) o no incluye fosfolípidos (por ejemplo, fosfatidilcolina), y hasta el 10, 5,0, 1,0 o el 0,5% p/p de detergente(s).

En un ejemplo, un envase 102 contiene más del 0,01, 0,1, 1,0, 2,0, 3,0, 4,0 o el 5,0% p/p, p/v o v/v de detergente(s) farmacológicamente activo(s) (por ejemplo, ácidos biliares o sales biliares), y hasta el 5% p/v de fosfolípidos (por ejemplo, fosfatidilcolina) o no incluye fosfolípidos (por ejemplo, fosfatidilcolina).

La disolución del envase 102 se administra según las instrucciones 103 de uso. Las instrucciones 103 de uso pueden proporcionar instrucciones de dosificación que pueden depender, por ejemplo, de la ubicación del sitio diana, el animal que está tratándose, los resultados deseados, el tamaño del sitio diana, la concentración de detergente(s) en la composición, etc. Preferiblemente, las instrucciones 103 de uso son para el tratamiento de un animal tal como un humano, un perro, un gato o un caballo. Las instrucciones 103 de uso también pueden incluir información para el tratamiento de otros animales domesticados y/o animales de granja. Las instrucciones 103 de uso también pueden incluir información sobre el uso de las composiciones en el presente documento para tratar sitios diana específicos, tales como, por ejemplo, depósitos de grasa o zonas de piel flácida localizados bajo los ojos, bajo el mentón, bajo el brazo, la nalga, el pómulo, la frente, pantorrilla, espalda, el muslo, tobillo o estómago. Las instrucciones 103 de uso pueden detallar una explicación para el uso de las composiciones en el presente documento para tratar un estado graso de obesidad, síndrome de redistribución de grasa, grasa dorsocervical, adiposidad visceral, aumento de tamaño de mama, hiperadiposidad, adipocela de párpado, lipomas, lipodistrofia, lipodistrofia de cuello de bisonte, grasa corporal difusa alrededor del tronco y los brazos, o depósitos de grasa asociados con celulitis.

Las instrucciones 103 de uso pueden detallar una explicación para el uso de las composiciones en el presente documento para tratar un estado de la piel seleccionado del grupo que consiste en piel flácida, envejecimiento de la piel, irregularidades de la piel y arrugas.

Las instrucciones 103 de uso pueden incluir información con respecto a diluyentes y volúmenes para dilución adecuados, si fuera el caso, del envase 102. Las instrucciones 103 de uso también pueden proporcionar información

con respecto a la administración apropiada de las composiciones en el presente documento, tal como frecuencia y dosificación de administración.

5 El kit 101 puede comprender alternativamente o además del envase 102, una o más jeringas 104 u otros dispositivos de administración adecuados (por ejemplo, parches, formulaciones de depósito subcutáneas) para administrar las composiciones en el presente documento (por ejemplo, aquellas en el envase 102) a un sitio diana de acumulación de grasa o piel flácida. Una jeringa u otro dispositivo 104 de administración puede precargarse con una o más dosis unitarias de las composiciones en el presente documento.

10 Preferiblemente, un kit incluye una o más jeringas para inyección subcutánea local de una disolución que tiene un volumen total de hasta 100 ml, que contiene entre el 0,1-10% de un ácido biliar o una sal, o más preferiblemente ácido desoxicólico o sal del mismo o desoxicolato de sodio. La disolución no contiene preferiblemente lipasa o colipasa, o ambas. La disolución contiene preferiblemente hasta, o no contiene, fosfatidilcolina.

15 También se divulgan kits que tienen un primer envase que comprende un detergente farmacológicamente activo y hasta el 5% p/v de fosfatidilcolina, así como instrucciones escritas para reducir los depósitos de grasa subcutáneos en un mamífero sin el uso de cirugía. Preferiblemente, los kits pueden usarse para reducir depósitos de grasa en una variedad de mamíferos tales como, por ejemplo, un humano, un caballo, un perro o un gato. El mamífero puede ser un humano.

20 El primer envase puede tener un volumen total de hasta 500 ml y/o puede proporcionarse como una formulación inyectable. El primer envase puede contener un % p/v de detergente mayor que el % p/v de fosfatidilcolina o puede no contener fosfatidilcolina. El detergente puede estar a una concentración por encima de su concentración micelar crítica (CMC). Los kits pueden comprender una variedad de detergentes farmacológicamente activos tales como, por ejemplo, un detergente lipófilo, un detergente hidrófilo, un detergente iónico, un detergente no iónico, un glicérido, una sal biliar y un detergente zwitteriónico. El detergente activo puede ser una sal biliar, lo más preferiblemente desoxicolato de sodio. Un primer envase en el kit puede incluir hasta 3 g de detergente. Un primer envase en el kit puede incluir más de 0,0002 g de detergente. El primer envase puede incluir además un segundo detergente.

30 Preferiblemente, el primer envase puede comprender además un segundo agente terapéutico tal como, por ejemplo, un agente antimicrobiano, un vasoconstrictor, un agente antitrombótico, un agente anticoagulante, un supresor de espuma, un agente antiinflamatorio, un analgésico, un agente de dispersión, un agente antidispersión, un potenciador de la penetración, un esteroide, un tranquilizante, un relajante muscular y un agente antidiarreico. El segundo agente terapéutico puede ser un analgésico, un agente antimicrobiano o un agente antiinflamatorio. Más preferiblemente, el segundo agente terapéutico es un analgésico, o más preferiblemente lidocaína. El kit puede proporcionar un segundo envase que comprende el segundo agente terapéutico tal como se divulga en el presente documento.

40 También se divulgan kits para reducir depósitos de grasa bajo los ojos, el mentón o brazo, así como la nalga, pantorrilla, espalda, el muslo, tobillo o estómago de un mamífero. El kit puede reducir tipos específicos de depósitos de grasa tales como, por ejemplo, adipocele de párpado, lipomas, lipodistrofia, lipodistrofia de cuello de bisonte, grasa corporal difusa alrededor del tronco y los brazos, o depósitos de grasa asociados con celulitis.

#### Métodos comerciales

45 Los métodos y los kits divulgados en el presente documento pueden usarse para realizar servicios comerciales y/o vender productos comerciales.

50 También se divulga un método comercial que vende los kits divulgados en el presente documento o proporciona servicios de tratamiento. Por ejemplo, el negocio comercial puede producir una formulación basada en las composiciones descritas en el presente documento. Los métodos comerciales en el presente documento pueden fabricar entonces kits que contienen tales formulaciones y vender tales kits a cambio de una tarifa. El método comercial puede conceder una licencia a un tercero para fabricar el kit. El negocio comercial puede contratar un soporte de ventas para vender tales kits.

55 El negocio comercial puede realizar alternativamente o además servicios de tratamiento a cambio de tarifas de servicio. El servicio puede proporcionarse directamente a pacientes y la tarifa puede variar dependiendo de la duración del procedimiento y/o la cantidad de detergentes activos usados.

60 Los siguientes ejemplos pretenden ilustrar una o más realizaciones de la invención y no pretenden limitar la invención a lo que se describe a continuación.

#### **Ejemplos**

65 Ejemplo 1 (no es según la invención)

Formulaciones de desoxicolato de sodio y fosfatidilcolina

La formulación de sal biliar de fosfatidilcolina (PBF) (PC derivada de soja altamente purificada al 5,0%, desoxicolato de sodio al 4,75% y alcohol bencílico al 0,9%, en agua estéril, tabla 2) se obtuvo de Hopewell Pharmacy, Hopewell, NJ. El desoxicolato de sodio y el detergente Triton X-100 (Triton, alquilaril poliéter-alcohol) se obtuvieron de Sigma-Aldrich Corp. (St. Louis, MO). El detergente Empigen BB (Empigen, laurildimetilbetaina) se obtuvo de Calbiochem, Biosciences, Inc., (La Jolla, CA). Se preparó una disolución de PBF inyectable según la tabla 2 a continuación. Se prepararon reactivos de partida (diluciones al 5%) en tampón de PBS.

Tabla 2. PBF inyectable

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

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

Ejemplo 2 (el uso de PBF no es según la invención; sólo las formulaciones de desoxicolato al 0,05-1% son según la invención)

Efectos de las disoluciones de desoxicolato de sodio y fosfatidilcolina en células en cultivo

Para medir la viabilidad celular después del tratamiento con detergente, se cultivaron células de queratinocitos humanos HaCaT en DMEM (medio de Eagle modificado por Dulbecco) complementado con suero de ternero fetal al 10%, penicilina y estreptomycin. Se cultivaron las células HaCaT en placas de 6 pocillos y se incubaron con el 0, 0,005, 0,050 o el 0,500% de PBF o desoxicolato de sodio durante 30 min a 37°C antes de la determinación de la viabilidad celular usando el ensayo de MTS, que usa un compuesto de tetrazolio que produce un cambio de color cuando las células metabólicamente activas lo biorreducen (ensayo de proliferación celular no radioactivo acuosos CellTiter 96, Promega, Corp. Madison, WI). Se determinó la viabilidad celular mediante un espectrofotómetro de absorbancia (a 490 nm) después de 4 horas de incubación con el ensayo a 37°C. Para determinar la viabilidad celular en tejido fresco, se incubaron muestras de grasa durante 4 horas en placas de 24 pocillos con reactivos de partida y el ensayo de MTS. Luego se visualizaron las muestras de tejido para determinar el cambio de color y se midió la cantidad de MTS en sus sobrenadantes mediante absorbancia (a 490 nm). Todos los estudios se realizaron por triplicado. La absorbancia a 490 nm (DO 490) es proporcional al número de células vivas en el cultivo. Hubo una DO 490 comparable en el control y diluciones al 0,005% de ambos compuestos (figura 2a), lo que indica un pequeño efecto de estas sustancias sobre la viabilidad celular a esta concentración. La viabilidad celular disminuyó progresivamente a concentraciones del 0,05% y el 0,5% de ambas disoluciones.

Se determinó la lisis celular en respuesta al tratamiento con detergente en células HaCaT incubadas con los reactivos a las diluciones celulares indicadas durante 30 min a 37°C. Se midió la lisis en células en cultivo usando un ensayo de lactato deshidrogenasa (LDH) y dentro del tejido usando calceína, un marcador fluorescente retenido en células con membranas celulares intactas. El ensayo de LDH mide la actividad de LDH, que es una enzima citosólica liberada cuando se lisan células. Se midió la liberación de lactato deshidrogenasa mediante absorbancia (a 490 nm) después de una 1 hora de incubación con el ensayo de LDH tal como recomienda el fabricante (ensayo de toxicidad no radiactivo CytoTox 96, Promega). Todos los estudios se realizaron por triplicado. La liberación de LDH es directamente proporcional a la absorbancia a 490 nm (DO 490). Dado que la penetración en tejidos intactos puede ser probablemente un factor limitante, se usaron cultivos celulares para determinar las diluciones de los reactivos (PBF y desoxicolato) necesarias para afectar a las células. Tal como se ilustra en la figura 2a, el desoxicolato de sodio disminuyó profundamente la viabilidad de las células en cultivo de manera aproximadamente igual que el PBF al completo. Este hallazgo se reprodujo en tejido al exponer grasa porcina a PBF y desoxicolato (figura 3). Estos resultados respaldan la observación inesperada de que el desoxicolato de sodio desempeña un papel importante y activo en PBF. Hubo una liberación mínima de LDH desde células de control y desde aquellas incubadas con diluciones al 0,005% de ambos compuestos (figura 2b). Además, tanto los cultivos celulares tratados con PBF como con desoxicolato demostraron un aumento dependiente de la concentración en la lisis celular (figura 2b). Además, los efectos líticos directos observados en células en cultivo tratadas con estos agentes sugieren una actividad independiente de la lipasa endógena. Hubo progresivamente más LDH liberado al 0,05% y al 0,5% de PBF y desoxicolato. La comparación de los efectos de PBF con el desoxicolato en cultivo celular condujo al sorprendente resultado de que el desoxicolato provocó una pérdida similar de viabilidad celular, pero una menor lisis celular. Estos datos demuestran inesperadamente que el desoxicolato actúa como componente activo en PBF.

Ejemplo 3 (PBF y disoluciones al 5% de desoxicolato que no son según la invención)

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

Se obtuvo tejido porcino inmediatamente después del sacrificio, se afeitó y se puso en hielo durante un máximo de cuatro horas antes de su uso. Se obtuvieron muestras de grasa al extirpar la epidermis y la dermis de una biopsia en sacabocados con un bisturí y se recortaron. Se cargaron las muestras de grasa se cargaron con colorante de calceína incubando 1 hora a 37°C con calceína-AM (Sigma). Se añadieron los reactivos de partida a las muestras de  
 5 grasa y se incubaron durante 30 min a 37°C con agitación suave. Se determinó la retención de calceína mediante fluorescencia de tejido usando luz de color púrpura (411 nm) y observando visualmente la luz verde emitida (500 nm) usando filtros de emisión.

Se realizó histología inyectando disoluciones de reactivos de partida (0,5 ml) en piel porcina de grosor completo a  
 10 diversos niveles (epidermis, dermis y tejido subcutáneo) con jeringas de 1,0 ml y agujas de calibre 30 de 0,5 pulgadas. Se visualizó la profundidad de la aguja a lo largo del margen del tejido porcino con la intención de saturar el tejido diana. Una hora después de la incubación con PBS a 37°C, se obtuvieron múltiples muestras de biopsia de 5,0 mm de los sitios inyectados, realizándose cada estado por triplicado. Se fijó el tejido en formaldehído, se incrustó en parafina y se tiñó con hematoxilina-eosina. Un dermatopatólogo especialista que era ciego al protocolo de  
 15 tratamiento evaluó las muestras.

Se usó piel porcina fresca para determinar si los efectos de estas sustancias detergentes sobre células en cultivo eran similares en tejido. La figura 3a demuestra la producción de pigmentos de color púrpura oscuro (lo que indica células viables) en tejido graso tratado con el tampón de PBS (control negativo) usando el ensayo de MTS. El PBF y las disoluciones al 5% de desoxicolato y detergente Triton (control positivo) demostraron una pérdida comparable de colorante de color púrpura (lo que indica muerte celular) en las muestras de grasa tratadas. Se cuantificó la diferencia en la viabilidad de las células grasas entre las disoluciones midiendo la absorbancia (a 490) de los sobrenadantes recogidos de las muestras de grasa tratadas (figura 3b). Todos los reactivos tuvieron efectos  
 20 significativos sobre la viabilidad de las células grasas de tejido fresco.

Se confirmó la lisis celular usando un ensayo de liberación de colorante de calceína. La calceína se vuelve fluorescente después de hidrólisis y se retiene en células que tienen membranas celulares intactas. Debido a que no marca las células muertas y se pierde en condiciones que provocan lisis celular, la pérdida de fluorescencia verde en muestras de tejido graso cargadas con el colorante de calceína indican lisis celular (figura 4). Las muestras que se trataron con desoxicolato, PBF y detergente Triton (control positivo) mostraron una pérdida similar de fluorescencia.  
 25 30

Los cambios histológicos resultantes de la inyección de PBF, desoxicolato y Empigen (tampoco es según la invención) se muestran en la figura 5. La formulación de sal biliar de fosfatidilcolina (figura 5b) y desoxicolato (figura 5d) produjeron efectos histológicos similares que los provocados por Empigen (figura 5g) y Triton (no mostrado), dos detergentes de laboratorio bien caracterizados. Estos cambios fueron evidentes tanto en grasa como en músculo. Se observaron notable borrosidad y disolución de las membranas celulares de adipocitos con la alteración de su arquitectura lobular normal después de la inyección tanto de PBF (figura 5b) como de desoxicolato (figura 5d). La figura 5f demuestra la atrofia y la desorganización de fibras musculares después de la inyección de PBF. Fueron visibles cambios similares en tejido muscular en las muestras tratadas con desoxicolato y con los detergentes Triton y Empigen. No hubo cambios en la epidermis, dermis o las estructuras anexiales después de la inyección de los reactivos con la excepción de Empigen, que provocó la pérdida de la tinción nuclear de fibroblastos y la hialinización del colágeno dérmico. Además, a partir de informes clínicos, resulta evidente que se produce una respuesta inflamatoria enérgica, tal como eritema y edema, después de la inyección con los detergentes. La inflamación repetida puede conducir potencialmente a fibrosis, especialmente después de inyecciones múltiples. Se ha informado de fibrosis en varios pacientes que desarrollaron nódulos firmes en los sitios de inyección después de la administración de PBF que finalmente se resuelven a lo largo de varios meses.  
 35 40 45

Los hallazgos histológicos revelan que el PBF y el desoxicolato inyectables solos provocan una alteración arquitectónica en la grasa y el músculo, pero no tienen efecto un evidente sobre la epidermis, dermis o los anejos (figura 5). Sin embargo, Empigen BB, un potente detergente de laboratorio, tuvo efectos histológicos profundos sobre el colágeno dérmico (tejido conjuntivo). Alternativamente, la grasa y el músculo pueden ser más sensibles al tratamiento con detergentes que estas otras estructuras a las concentraciones sometidas a prueba (similares a las usadas en la práctica clínica).  
 50

A través de una serie de experimentos de laboratorio que utilizan muestras de tejido frescas y cultivos celulares, se ha demostrado que el PBF usado generalmente en inyecciones subcutáneas para la disolución de grasa funciona principalmente al provocar una lisis inespecífica de las membranas celulares. Las membranas celulares son constituyentes de todos los tipos de tejidos; específicamente, el presente inventor demostró que estos detergentes provocan la solubilización de grasa, músculo y tejido conjuntivo. Por tanto, el desoxicolato de sodio, el componente de sal biliar de la fórmula usada para disolver la fosfatidilcolina, fue el principal principio activo de estas formulaciones de la técnica anterior. Esta conclusión está respaldada por el hecho de que los detergentes farmacológicamente activos, tales como las sales biliares, son potentes solubilizantes de membranas celulares.  
 55 60

Ejemplo 4 (disoluciones al 2,5 y al 5% de desoxicolato que no son según la invención)

Experiencia clínica con composiciones de desoxicolato de sodio

Se les inyectó a pacientes que tenían lipomas, colecciones benignas y aisladas de tejido adiposo, disoluciones de desoxicolato de sodio (DC) sin fosfatidilcolina directamente en el lipoma. Los resultados de este estudio demuestran que los efectos como detergente del desoxicolato observados sobre la grasa en tejidos animales son reproducibles clínicamente en humanos. Se redujo el tamaño de todos los lipomas inyectados después de al menos un tratamiento con concentraciones variadas de desoxicolato (tabla 3). Se resecoó un lipoma de un paciente, se le inyectó DC al 1%, después del tratamiento y se realizó un análisis histopatológico. Dentro del lipoma resecado, la necrosis es visible de manera macroscópica (figura 6a) con una zona bien delimitada de hemorragia y necrosis en el borde lateral que se extiende hacia la parte central de la grasa del lipoma que contrasta con la grasa de lipoma normal que es de color más claro. El análisis histológico (figura 6b) revela una zona bien definida de hemorragia y grasa necrótica, así como una reacción inflamatoria significativa que contrasta con las células grasas claras redondas normales adyacentes.

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

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

Ejemplo 5

Tratamiento de lipodistrofia en un paciente con VIH con composiciones de desoxicolato de sodio

A un paciente con lipodistrofia asociada a VIH con depósitos de grasa simétricos en su cara, justo de manera ventral a su músculo maestro (algo así como en sus pómulos, como bellotas en la boca de una ardilla) se le inyectó desoxicolato al 1%. Al mes de seguimiento, hubo una reducción evidente del 50% en el volumen del depósito en ambos lados. Los resultados de este estudio demuestran que los efectos del desoxicolato observados sobre la grasa en tejidos animales son reproducibles clínicamente en humanos.

Ejemplo 6 (sólo las formulaciones de desoxicolato al 0,05-1% son según la invención; la adición de PC no es según la invención)

Efectos de las disoluciones de desoxicolato de sodio y desoxicolato de sodio-fosfatidilcolina sobre los melanocitos

Se diferenciaron melanocitos en medios de melanocitos en una placa de 96 pocillos a 37°C en un incubador del 5% de CO<sub>2</sub>, humidificado durante una semana. Se aspiraron los medios y se lavaron con 1xPBS una vez. Se trataron las células con diferentes concentraciones de DC (desde el 0 hasta el 0,5%) con o sin PC al 1% en 1xPBS. Cada tratamiento se realizó por triplicado (tabla 4). Se incubaron las placas a 37°C en un incubador del 5% de CO<sub>2</sub>, humidificado durante 30 min. Se aspiraron las placas incubadas y se lavaron con 1xPBS.

Se prepararon 10 ml de disolución de ensayo de MTS (3-(4,5-dimetil-2-il)-5-(3-carboximetoxifenil)-2-(4-sulfofenil)-2H-tetrazolio, sal interna) (se mezclaron 40 µl de MTS (Promega, Madison WI) por 1 ml de 1xPBS). Se añadieron 100 µl de disolución de MTS a cada pocillo de las placas. Se incubaron las placas a 37°C en un incubador (no humidificado) durante 120 min. La DO se tomó con un espectrofotómetro a 490 nm.

La figura 7 ilustra la supervivencia de melanocitos en disolución de desoxicolato de sodio y disolución de desoxicolato de sodio con fosfatidilcolina al 1%. A375P es una línea celular de melanoma (P representa escasamente metastásica). En el eje y, 1 representa el 100% de supervivencia cuando no se añade DC. Todas las concentraciones en % son en % p/v. Se halló que la DL50 (concentración a la que el 50% de las células grasas están muertas) sólo de disolución de desoxicolato de sodio para la línea celular de melanocitos es de aproximadamente el 0,04% de desoxicolato de sodio. La adición de disolución de desoxicolato de sodio con fosfatidilcolina al 1% aumenta la DL50 ~5-6 veces.

Los resultados de este estudio demuestran que la adición de fosfatidilcolina al 1% inhibe la apoptosis *in vitro*, es decir, la presencia de PC dificulta 5 veces más que las DC destruyan los melanocitos, lo que muestra que la PC resta valor y, por tanto, no potencia el poder de destrucción celular de DC.

5 Tabla 4. Melanocitos después del tratamiento sólo con DC y DC + PC al 1%

DC	Melanocitos supervivientes sólo en DC	Promedio	Porcentaje de supervivientes %	Melanocitos supervivientes en DC + PC al 1%	Promedio	Porcentaje de supervivientes %
0%	0,163	0,166667	1	0,283	0,342333	1
	0,16			0,326		
	0,177			0,418		
0,001	0,158	0,155333	0,932	0,248	0,356333	1,040896
	0,148			0,239		
	0,16			0,582		
0,005	0,128	0,113333	0,68	0,226	0,263667	0,770204
	0,109			0,259		
	0,103			0,306		
0,01	0,124	0,112333	0,674	0,197	0,220667	0,644596
	0,107			0,223		
	0,106			0,242		
0,05	0,056	0,047333	0,284	0,207	0,232	0,677702
	0,038			0,214		
	0,048			0,275		
0,1	0,009	0,013	0,078	0,191	0,182333	0,532619
	0,014			0,168		
	0,016			0,188		
0,5	0,001	0,004	0,024	0,012	0,006333	0,0185
	0,009			0,003		
	0,002			0,004		

Ejemplo 7 (sólo las formulaciones de desoxicolato al 0,05-1% son según la invención; la adición de PC no es según la invención)

10 Efectos de disoluciones de desoxicolato de sodio y de desoxicolato de sodio-fosfatidilcolina sobre los adipocitos

Se diferenciaron adipocitos en medios de adipocitos en una placa de 96 pocillos a 37°C en un incubador del 5% de CO<sub>2</sub>, humidificado durante una semana. Se aspiraron los medios y se lavaron con 1xPBS una vez. Se trataron las células con diferentes concentraciones de DC (desde el 0 hasta el 0,5%) con o sin PC al 1% en 1xPBS. Cada tratamiento se realizó por triplicado (tabla 5). Se incubaron las placas a 37°C en un incubador del 5% de CO<sub>2</sub>, humidificado durante 30 min. Se aspiraron las placas incubadas y se lavaron con 1xPBS.

20 Se prepararon 10 ml de disolución de ensayo de MTS (3-(4,5-dimetil-2-il)-5-(3-carboximetoxifenil)-2-(4-sulfofenil)-2H-tetrazolio, sal interna) (se mezclaron 40 µl de MTS (Promega, Madison WI) por 1 ml de 1xPBS). Se añadieron 100 µl de disolución de MTS a cada pocillo de las placas. Se incubaron las placas a 37°C en un incubador (no humidificado) durante 120 min. La DO se tomó con un espectrofotómetro a 490 nm.

25 La figura 8 ilustra la supervivencia de adipocitos en disolución de desoxicolato de sodio y disolución de desoxicolato de sodio con fosfatidilcolina al 1%. Las células de adipocitos son adipocitos primarios (es decir, tomados recientemente de una persona), cultivados *in vitro* hasta la madurez antes del tratamiento con DC. En el eje y, 1 representa el 100% de supervivencia cuando no se añade DC. Todas las concentraciones en % son en % p/v. Se halló que la DL50 (concentración a la que el 50% de las células grasas están muertas) sólo de disolución de desoxicolato de sodio para la línea celular de adipocitos es de aproximadamente el 0,02% de desoxicolato de sodio.

30 La adición de disolución de desoxicolato de sodio con fosfatidilcolina al 1% aumenta la DL50 ~5-6 veces.

Los resultados de este estudio demuestran que la adición de fosfatidilcolina al 1% inhibe la apoptosis *in vitro*, es decir, la presencia de PC dificulta 5 veces más que las DC destruyan los adipocitos, lo que muestra que la PC resta valor y, por tanto, no potencia el poder de destrucción celular de DC.

35

Tabla 5. Adipocitos después del tratamiento sólo con DC y con CD + PC al 1%

DC	Adipocitos supervivientes sólo en DC	Promedio	Porcentaje de supervivientes %	Adipocitos supervivientes en DC + PC al 1%	Promedio	Porcentaje de supervivientes %
0%	0,036	0,113	1	0,191	0,200	1
	0,112			0,19		
	0,114			0,22		
0,005	0,52	0,111	0,982	0,195	0,186	0,930
	0,105			0,178		
	0,117			0,186		
0,01	0,067	0,131	1,163	0,174	0,178	0,891
	0,133			0,183		
	0,13			0,179		
0,05	0,01	0,09	0,079	0,167	0,159	0,795
	0,009			0,164		
	0,008			0,147		
0,1	0	0	0	0,138	0,141	0,707
	0			0,14		
	0			0,147		
0,5	0	0	0	0,032	0,024	0,123
	0			0,02		
	0			0,022		

Ejemplo 8 (no es según la invención)

5 Efectos de la adición de fosfatidilcolina a disoluciones de desoxicolato de sodio al 4,75% sobre los adipocitos viables

10 La figura 9 ilustra la supervivencia de adipocitos cuando se añade fosfatidilcolina a disoluciones de desoxicolato de sodio al 4,75%. En el eje y, 1 representa el 100% de supervivencia. Todas las concentraciones en % son en % p/v. La supervivencia de las células en ausencia de DC y PC es en promedio de 0,113.

15 Los resultados de este estudio demuestran que la adición de fosfatidilcolina a la disolución de desoxicolato de sodio no contribuye necesariamente a la adipólisis *in vitro*, ya que el desoxicolato es tanto necesario como suficiente para mediar en la adipólisis del 100% de los adipocitos cultivados. Además, un examen detallado de estos datos (tabla 6) muestra que la fosfatidilcolina al 5% en realidad inhibe ligeramente la adipólisis, lo que no es sorprendente a la luz del aumento de 5-6 veces de la DL50 conferido por la adición de fosfatidilcolina (tal como se demuestra en el ejemplo 7). Estos datos respaldan colectivamente la idea de que el desoxicolato de sodio es un principio activo para la adipólisis, y que la fosfatidilcolina no sólo es innecesaria, sino que en realidad inhibe la eliminación de grasa.

20 Tabla 6. Adipocitos después de la adición de PC a DC al 4,75%

PC	Adipocitos supervivientes al añadir PC a DC al 4,75%	Promedio	Porcentaje de supervivientes %
0	0	0	0
	0		
	0		
0,01	0	0	0
	0		
	0		
0,1	0	0	0
	0		
	0		
1	0	0	0
	0		
	0		
5	0,002	0,009	0,079
	0,013		
	0,012		

Ejemplo 9

25 Inhibición de la adipólisis mediante preincubación con grasa de lipoma humano

Se realizó el experimento en una serie de líneas celulares de melanocitos inmortalizados. Se trituraron los lipomas humanos resecados, y se mezclaron medios que contenían DC con la grasa humana y se agitaron durante 24 horas. Se centrifugó el material para sedimentar el contenido insoluble. Luego se añadieron los sobrenadantes encima de melanocitos en cultivo. El control fueron medios que contenían DC idénticos no expuestos a los trozos de grasa. Además, se añadió grasa sola (sin medios) como control.

La figura 10 muestra que la preincubación de DC al 0,1% con la grasa (tabla 7) parece reducir la destrucción. Podría ser mediante la liberación de alguna forma de inhibidor (por ejemplo, el ejemplo 7 muestra que la PC inhibe la destrucción de DC *in vitro*), o podría ser mediante la retención de DC en el sedimento de grasa que se extrajo de la centrifuga. Sin embargo, resulta evidente en este experimento que la presencia de grasa limita las propiedades de destrucción de DC, puede ser por inhibición directa (tal como PC) o por secuestro (es decir, en el sedimento de grasa). Esto puede explicar además la observación de que la inyección de DC en la grasa no afecta a los tejidos circundantes.

Tabla 7. Inhibición de adipólisis mediante preincubación con grasa de lipoma humano

	Control			DC al 0,1%			DC al 0,1% + grasa			Grasa		
A375M	0,598	0,602	0,616	0,066	0,063	0,063	0,456	0,382	0,365	0,494	0,517	0,601
Real	0,598	0,602	0,616	0,066	0,063	0,063	0,456	0,382	0,365	0,494	0,517	0,601
Promedio			0,605			0,064			0,401			0,537
Porcentaje			1,000			0,106			0,662			0,888
CHL	0,63	0,683	0,663	0,064	0,066	0,064	0,402	0,426	0,378	0,612	0,623	0,646
Real	0,63	0,683	0,663	0,064	0,066	0,064	0,402	0,426	0,378	0,612	0,623	0,646
Promedio			0,659			0,065			0,402			0,627
Porcentaje			1			0,098			0,610			0,952
WM266	0,548	0,56	0,567	0,07	0,061	0,058	0,281	0,308	0,314	0,48	0,507	0,533
Real	0,548	0,56	0,567	0,07	0,061	0,058	0,281	0,308	0,314	0,48	0,507	0,533
Promedio			0,558			0,063			0,301			0,507
Porcentaje			1,000			0,113			0,539			0,907
SKmel28	0,583	0,643	0,620	0,061	0,060	0,060	0,290	0,304	0,302	0,569	0,591	0,616
Real	0,583	0,643	0,620	0,061	0,060	0,060	0,290	0,304	0,302	0,569	0,591	0,616
Promedio			0,615			0,060			0,299			0,592
Porcentaje			1,000			0,098			0,485			0,962
Blanco	0,052	0,052	0,052	0,052	0,052	0,052	0,052	0,052	0,052	0,052	0,052	0,052

Ejemplo 10

Estudios de lipomas humanos con composiciones de desoxicolato de sodio

Se les inyectaron a seis pacientes que tenían 12 lipomas disoluciones de desoxicolato de sodio (DC) a lo largo de un periodo de seis meses. Se redujo el tamaño de todos los lipomas inyectados después de al menos un tratamiento (tabla 8). Se realizaron mediciones mediante mediciones físicas y obtención de imágenes de ecografía. Los resultados de este estudio demostraron que los efectos como detergente del desoxicolato observados sobre la grasa en tejidos animales son reproducibles clínicamente en humanos, y que hay una reducción significativa del tamaño de los lipomas después del tratamiento.

Tabla 8. Estudios de lipomas humanos con composiciones de desoxicolato de sodio

Lipoma	Tamaño antes del tratamiento (cm)	Tamaño tras el tratamiento	Cambio en el volumen (%)	Tratamientos totales
1	1	0	-100%	1
2	2	1,0, 0,3, 0,5	n/a	3
3	2 x 2,5	1 x 1,5	84%	3
4	4 x 3,5	2	84%	4
5	2 x 1,8	1,3	92%	4
6	2,8	0,5	99%	1
7	3 x 2	0,8	97%	2
8	1	0	100%	2
9	2 x 1	1,2 x 0,8	67%	2
10	2	1,3	73%	2
11	2	1,4 x 1	79%	1
12	1	0,8	50%	1

5 A menos que se indique de otro modo, debe entenderse que todos los números que expresan cantidades de componentes, propiedades tales como peso molecular, condiciones de reacción, etc., usados en la memoria descriptiva están modificados en todos los casos por el término “aproximadamente”. Por consiguiente, a menos que se indique lo contrario, los parámetros numéricos expuestos en la siguiente memoria descriptiva son aproximaciones que pueden variar dependiendo de las propiedades deseadas que se pretenden obtener mediante la presente invención. Como mínimo, y no como un intento de limitar la aplicación de la doctrina de equivalentes al alcance de las reivindicaciones, cada parámetro numérico debe interpretarse al menos a la luz del número de cifras significativas notificadas y aplicando técnicas de redondeo habituales. A pesar de que los intervalos numéricos y los parámetros que exponen el amplio alcance de la invención son aproximaciones, los valores numéricos de tamaño (cm) expuestos en los ejemplos específicos se notifican con la mayor precisión posible. Sin embargo, cualquier valor numérico contiene de manera intrínseca determinados errores que resultan necesariamente de la desviación estándar hallada en sus mediciones de prueba respectivas.

15 Los términos “un(o)” “una” y “el/la” y referentes similares usados en el contexto de describir la invención (especialmente en el contexto de las siguientes reivindicaciones) deben interpretarse de modo que cubran tanto el singular como el plural, a menos que se indique de otro modo en el presente documento o el contexto lo contradiga claramente. La mención de intervalos de valores en el presente documento tiene la intención de servir simplemente como método abreviado de hacer referencia de manera individual a cada valor independiente que se encuentre dentro del intervalo. A menos que se indique de otro modo en el presente documento, cada valor individual se incorpora en la memoria descriptiva como si se hubiera mencionado de manera individual en el presente documento. Todos los métodos descritos en el presente documento pueden realizarse en cualquier orden adecuado a menos que se indique de otro modo en el presente documento o el contexto lo contradiga claramente. El uso de todos y cada uno de los ejemplos, o lenguaje a modo de ejemplo (por ejemplo, “tal como”) proporcionado en el presente documento pretende simplemente ilustrar mejor la invención y no plantea una limitación en el alcance de la invención por lo demás reivindicada. Ningún lenguaje en la memoria descriptiva debe interpretarse como una indicación de ningún elemento no reivindicado esencial para la práctica de la invención.

20 Las agrupaciones de realizaciones o elementos alternativos de la invención divulgadas en el presente documento no deben interpretarse como limitaciones. Puede hacerse referencia a cada miembro del grupo y reivindicarse de manera individual o en cualquier combinación con otros miembros del grupo u otros elementos que se encuentren en el presente documento. Se prevé que uno o más miembros de un grupo pueden incluirse en, o eliminarse de, un grupo por motivos de conveniencia y/o patentabilidad. Cuando se produce cualquier inclusión o eliminación, se considera que la memoria descriptiva en el presente documento contiene el grupo modificado, por lo que cumple con la descripción escrita de todos los grupos de Markush usados en las reivindicaciones adjuntas.

35

**REIVINDICACIONES**

1. Disolución farmacéutica para uso terapéutico en la extirpación no quirúrgica de uno o más depósitos de grasa localizados en un sujeto, en la que la disolución va a administrarse mediante inyección subcutánea, consistiendo dicha disolución esencialmente en:
  - entre el 0,05 y el 1% p/p de una sal biliar; y
  - un excipiente farmacéutico;
  - en la que la disolución está libre de fosfatidilcolina o fosfolípidos.
2. Disolución farmacéutica para su uso según la reivindicación 1, en la que dicha sal biliar es la sal de un ácido biliar seleccionado del grupo que consiste en: ácido desoxicólico, ácido cólico, ácido quenodesoxicólico, ácido 7-alfa-deshidroxiato-quenodesoxicólico, ácido litocólico, ácido ursodesoxicólico, ácido de dihidroxitaurina, ácido de trihidroxitaurina y conjugados de glicina de cualquiera de los anteriores.
3. Disolución farmacéutica para su uso según la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en la que dicha sal biliar comprende un catión seleccionado del grupo que consiste en sodio ( $\text{Na}^+$ ), potasio ( $\text{K}^+$ ), litio ( $\text{Li}^+$ ), magnesio ( $\text{Mg}^{2+}$ ), calcio ( $\text{Ca}^{2+}$ ), bario ( $\text{Ba}^{2+}$ ), estroncio ( $\text{Sr}^{2+}$ ) y amonio ( $\text{NH}_4^+$ ).
4. Disolución farmacéutica para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en la que dicha sal biliar comprende un metal alcalino seleccionado del grupo que consiste en sodio ( $\text{Na}^+$ ), potasio ( $\text{K}^+$ ) y litio ( $\text{Li}^+$ ).
5. Disolución farmacéutica para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en la que dicha sal biliar comprende un metal alcalinotérreo seleccionado del grupo que consiste en magnesio ( $\text{Mg}^{2+}$ ), calcio ( $\text{Ca}^{2+}$ ), bario ( $\text{Ba}^{2+}$ ) y estroncio ( $\text{Sr}^{2+}$ ).
6. Disolución farmacéutica para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 2 a 5, en la que dicho ácido biliar es ácido desoxicólico.
7. Disolución farmacéutica para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en la que dicha sal biliar es desoxicolato de sodio.
8. Disolución farmacéutica para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en la que dicha disolución es una disolución acuosa.
9. Disolución farmacéutica para su uso según la reivindicación 7 o la reivindicación 8, en la que la disolución comprende desoxicolato de sodio en una concentración de entre el 0,05% y el 0,5%.
10. Disolución farmacéutica para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 7 a 9, en la que la disolución comprende desoxicolato de sodio en una concentración de entre el 0,1% y el 0,5%, tal como el 0,1% o el 0,5%.
11. Disolución farmacéutica para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en la que la disolución comprende adicionalmente un vehículo acuoso seleccionado de solución salina, agua, alcohol bencílico y ácido acético.
12. Disolución farmacéutica para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en la que el depósito de grasa localizado se encuentra en un humano.
13. Disolución farmacéutica para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, en la que el depósito de grasa localizado está asociado con estados adiposos tales como, por ejemplo, obesidad, síndrome de redistribución de grasa, adiposidad de párpado, lipomas, lipodistrofia (incluyendo lipodistrofia de cuello de bisonte), grasa dorsocervical, adiposidad visceral, aumento de tamaño de mama, hiperadiposidad, grasa corporal difusa alrededor del tronco y los brazos, enfermedad de Dercum, cuello de Madelung, lipedema, nódulos piezogénicos, síndrome de Launois-Cleret y xantelasma.
14. Disolución farmacéutica para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, en la que la disolución se administra a una zona del cuerpo seleccionada de: bajo los ojos, bajo el mentón, bajo el brazo, nalga, pómulo, frente, pantorrilla, espalda, muslo, tobillo o estómago.

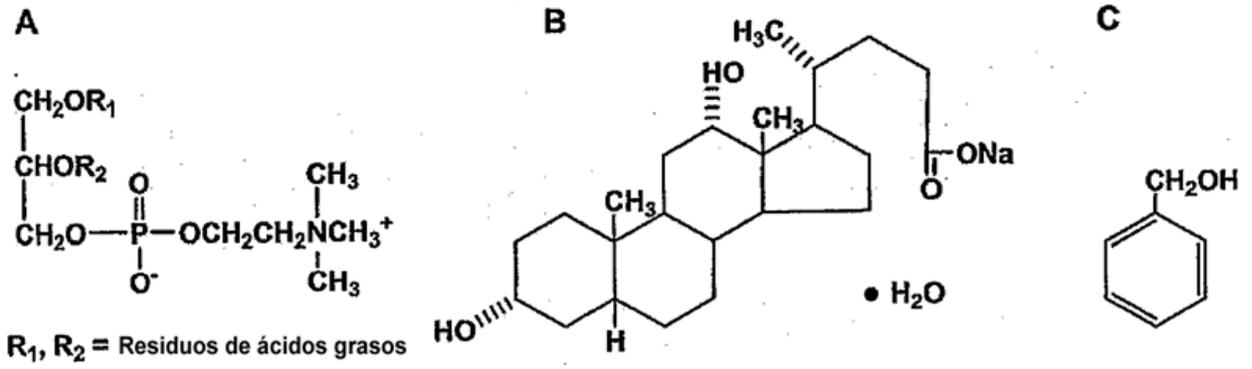


FIG. 1

FIG. 2a

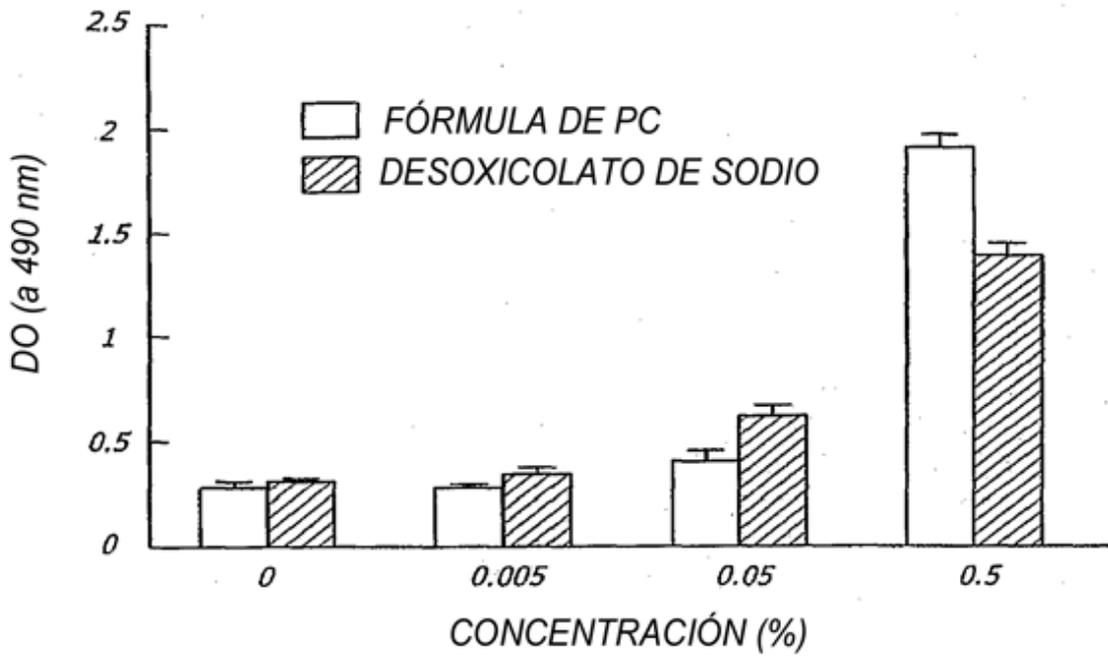
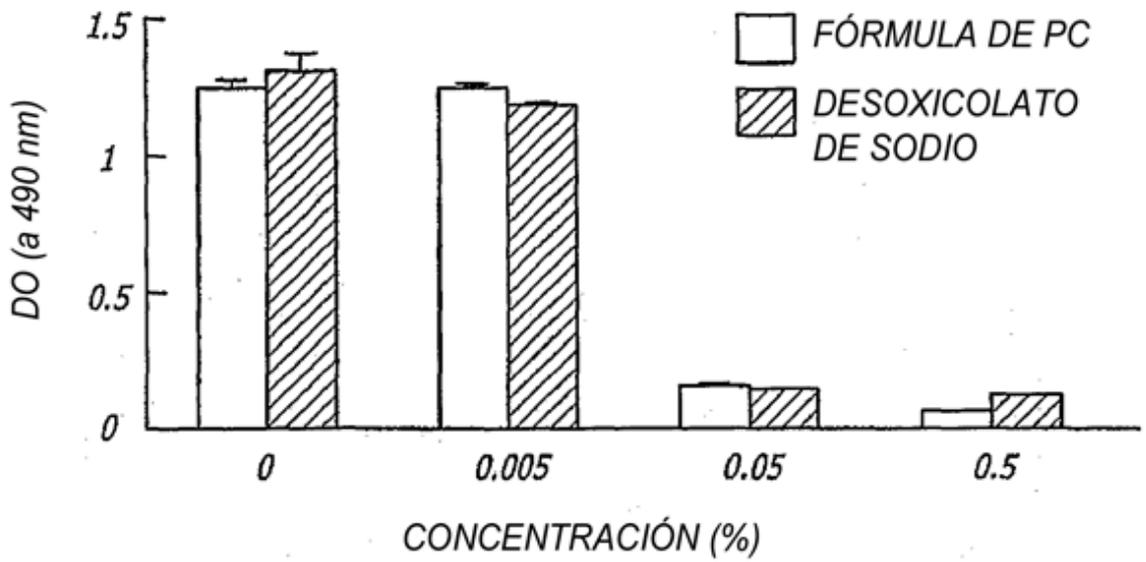


FIG. 2b

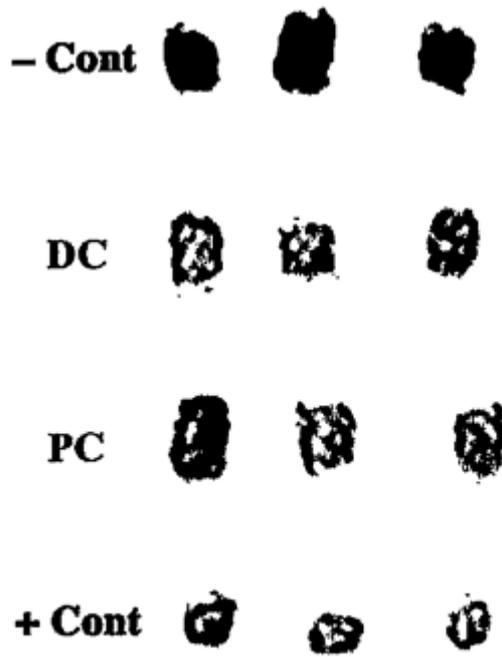


FIG. 3a

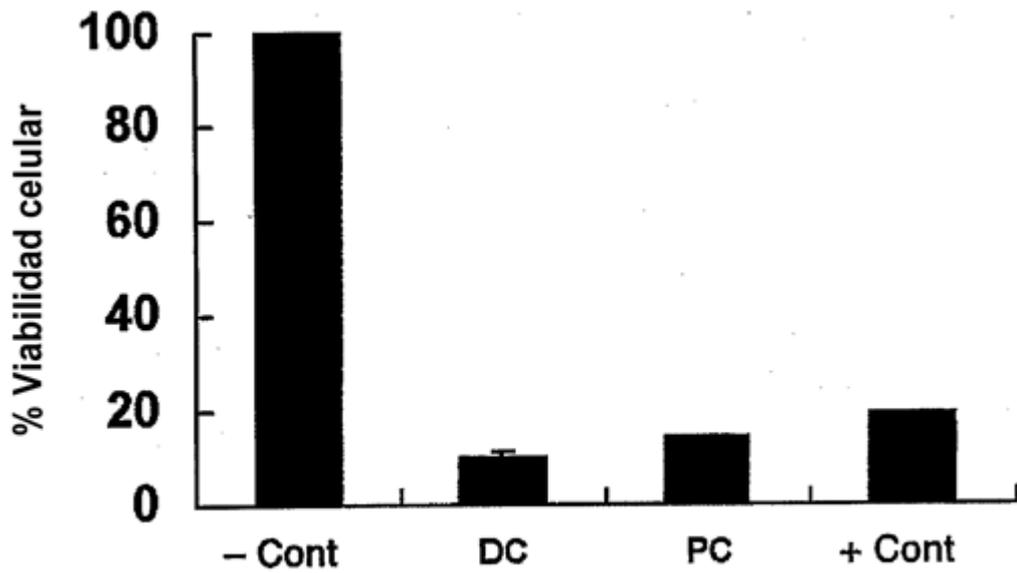


FIG. 3b

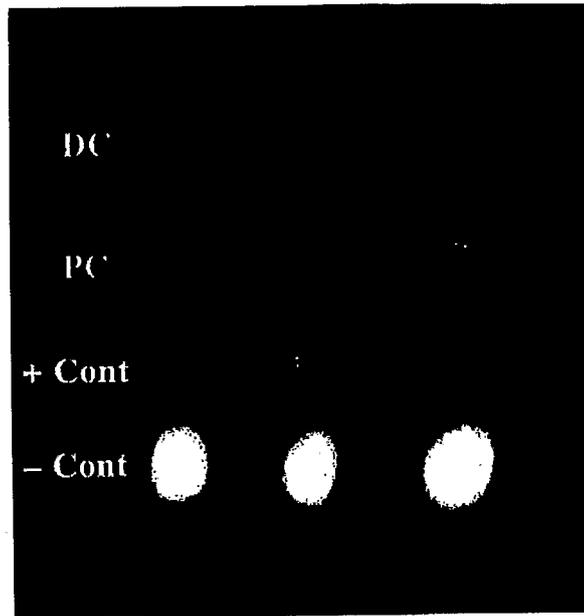


FIG. 4

FIG. 5a

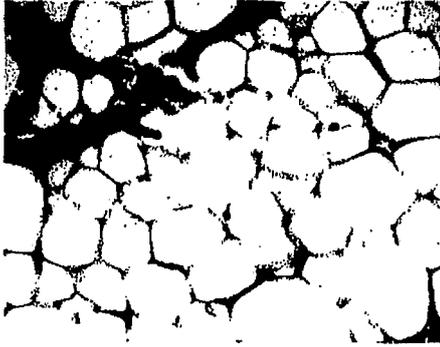


FIG. 5b



FIG. 5c

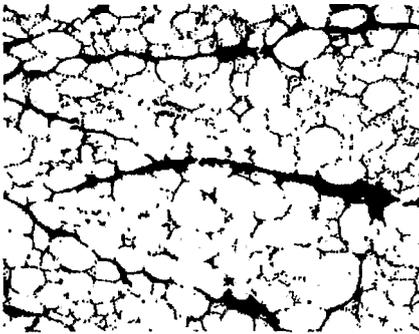


FIG. 5d

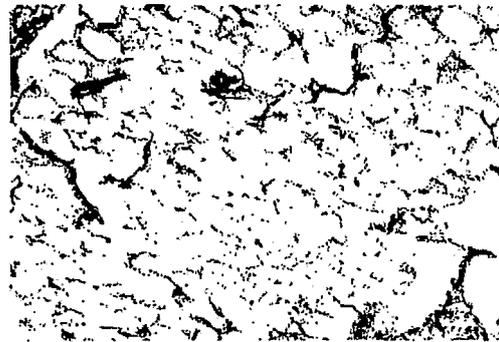


FIG. 5e

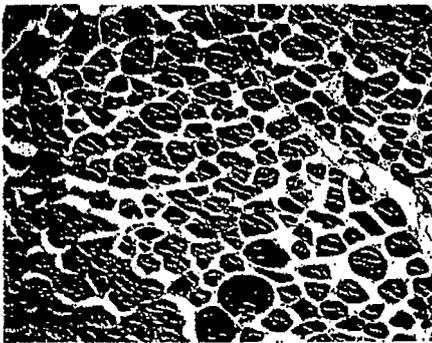


FIG. 5f

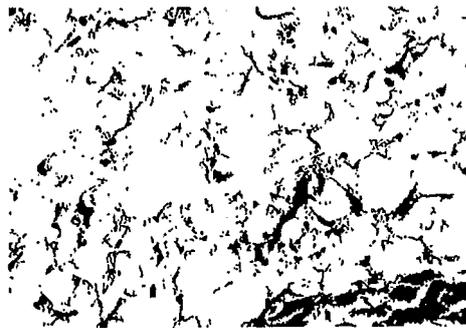
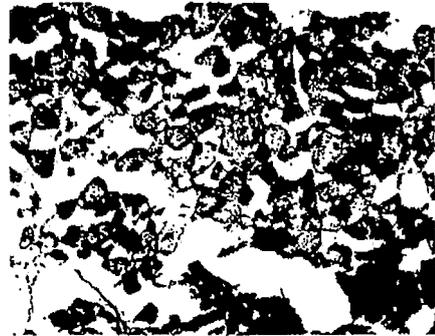


FIG. 5g



FIG. 6a

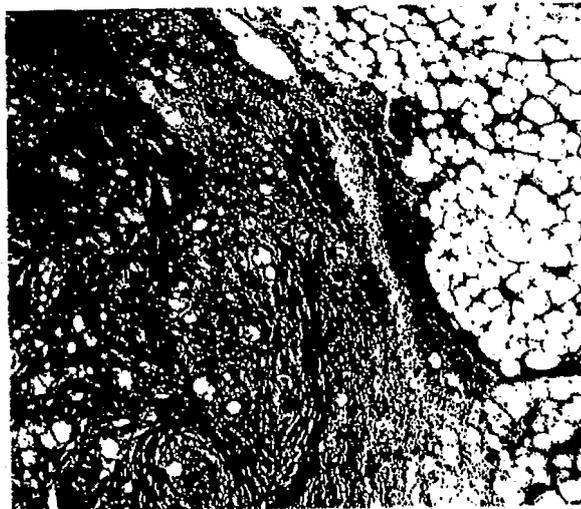


FIG. 6b

FIG. 7

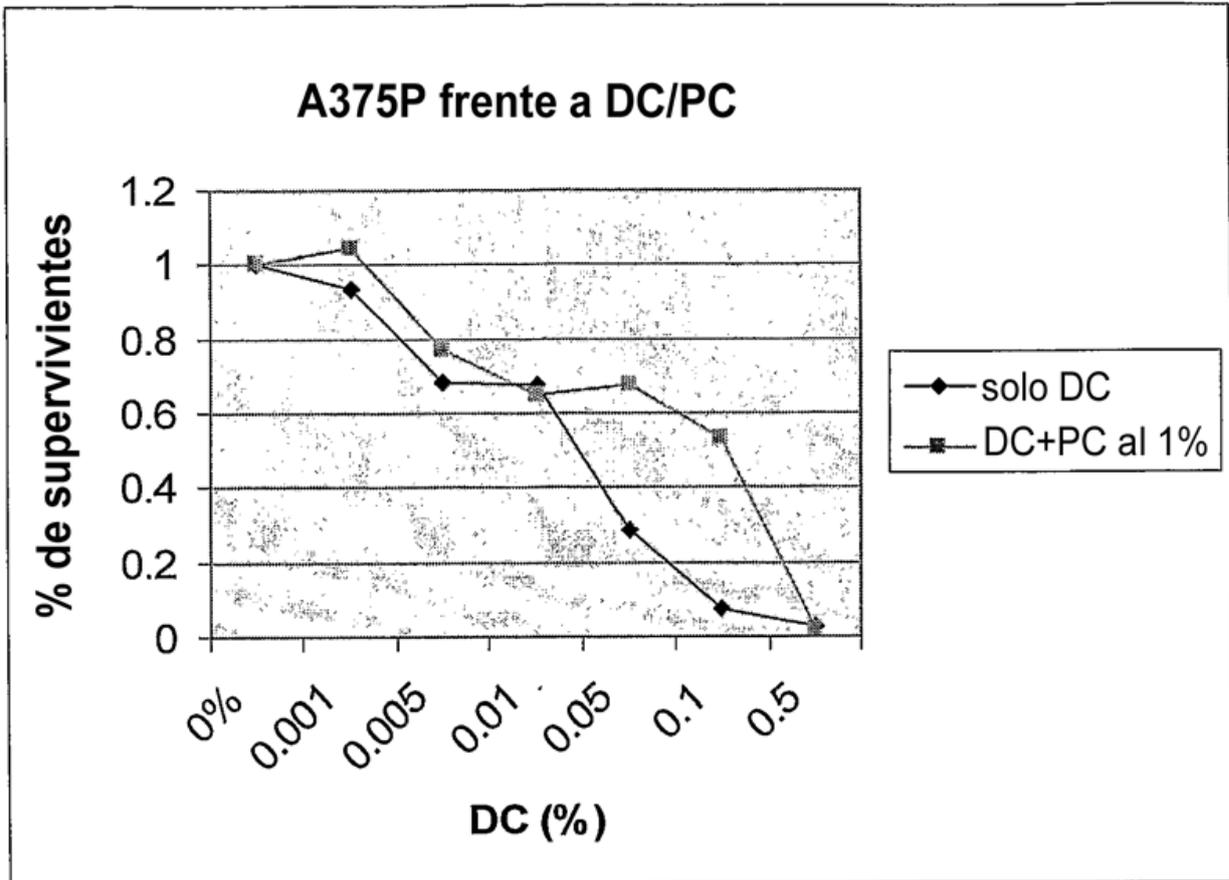


FIG. 8

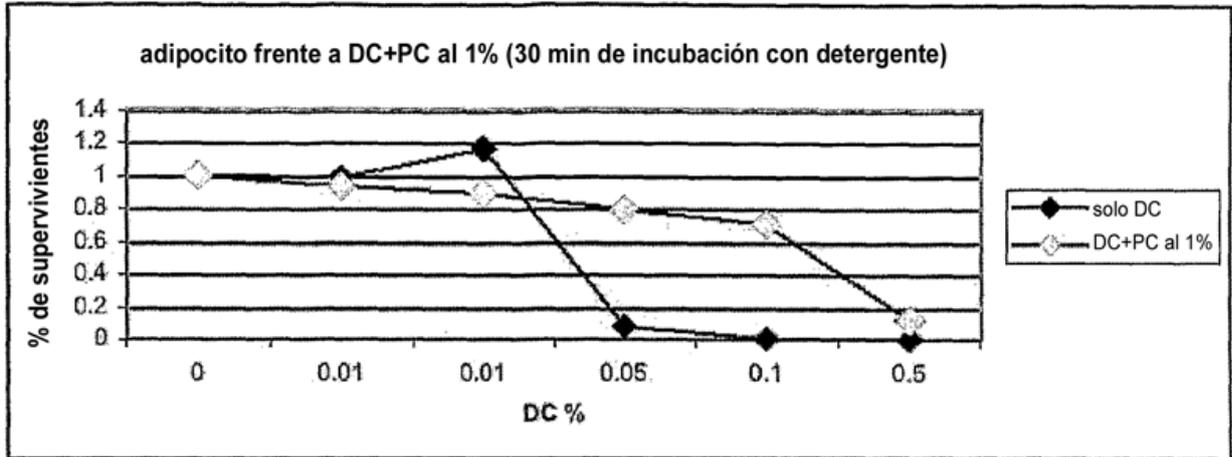
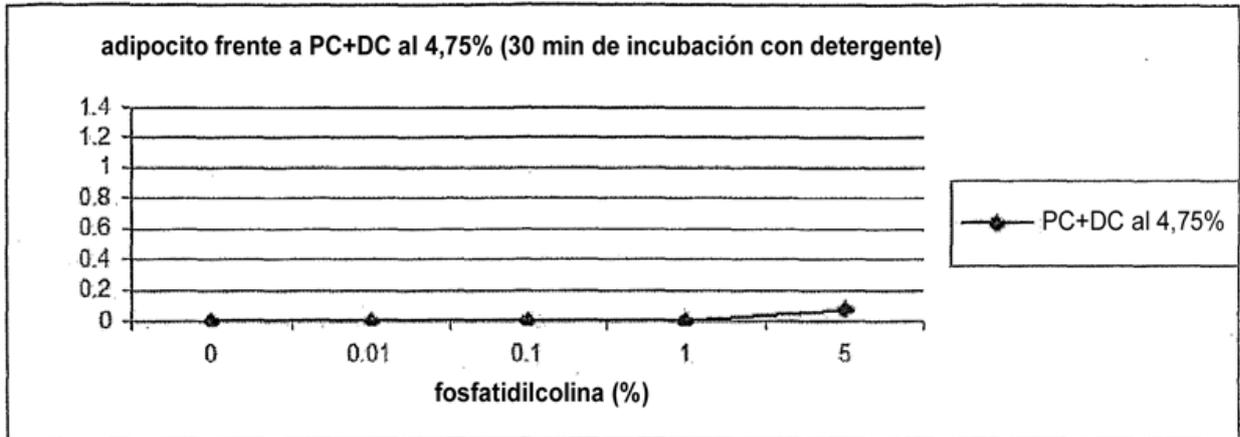
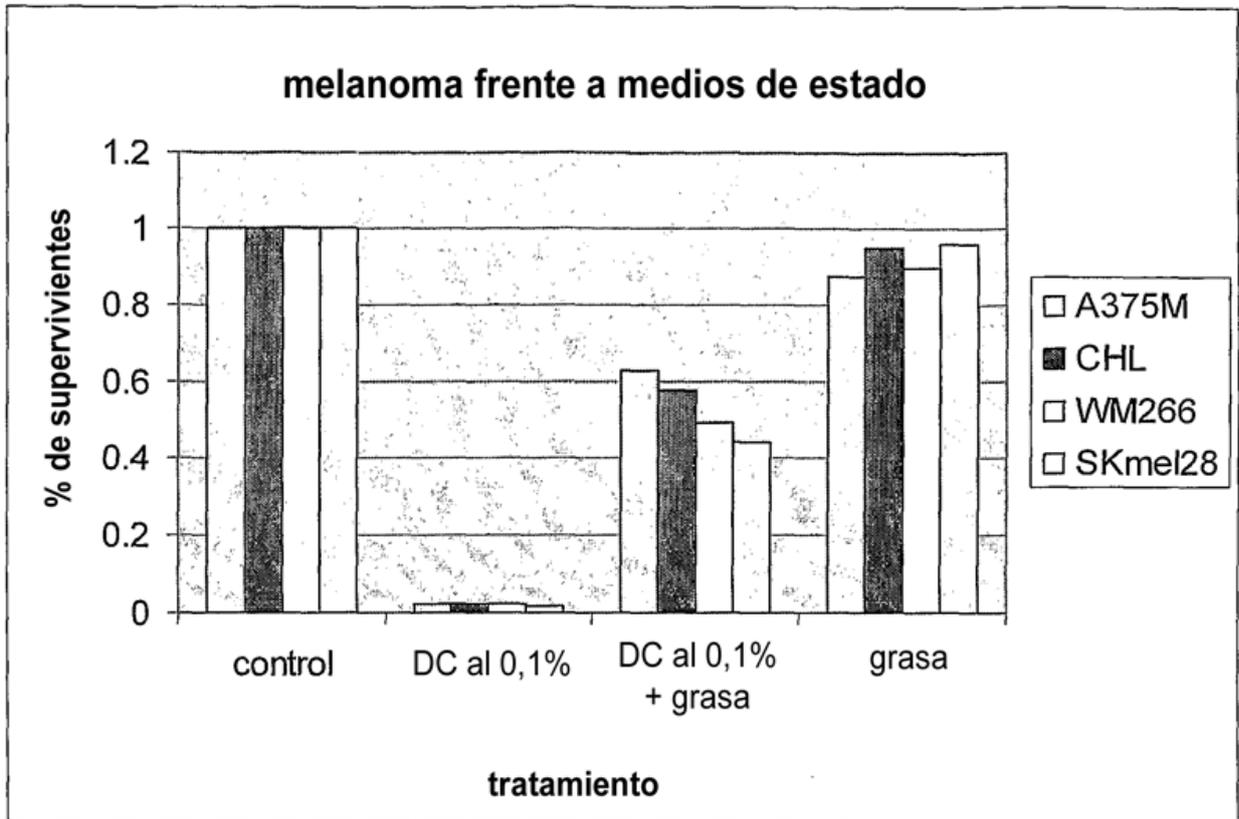


FIG. 9





**FIG. 10**

FIG. 11

