



República Federativa do Brasil
Ministério da Indústria, Comércio Exterior
e Serviços
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(11) PI 1007812-6 B1

(22) Data do Depósito: 02/03/2010

(45) Data de Concessão: 26/09/2017



(54) Título: LIPOATROFIA COSMÉTICA MEDICINAL

(51) Int.Cl.: A61K 31/56

(30) Prioridade Unionista: 02/03/2009 US 61/209,065

(73) Titular(es): DORIS MARIA HEXSEL

(72) Inventor(es): DORIS HEXSEL

LIPOATROFIA COSMÉTICA MEDICINAL

Campo de aplicação

[01] A invenção é relacionada a uma composição compreendendo ao menos um corticosteroide injetável e um diluente, preferencialmente uma solução anestésica, que é adequada para produzir medicamentos para diminuir pequenos acúmulos de gordura na face e no corpo através da atrofia das células gordas.

Estado da técnica da presente invenção

[02] Atualmente, acúmulos subcutâneos de gordura são tratados por meios cirúrgicos através de lipossucção ou cirurgia de remoção direta. Para pequenos depósitos de gordura, tal como estes que ocorrem com a idade em algumas áreas da face, a lipossucção é muito agressiva e é associada com as complicações conhecidas e riscos.

[03] Drogas injetáveis, tais como fosfatidilcolina (PPC) e desoxicolato de sódio, também conhecido como agentes lipodissolventes, também foram usados em alguns países nos últimos anos (particularmente no Brasil após 2002), embora não haja estudos fornecendo a sua segurança e eficácia. Além disso, estas drogas eram também associadas a efeitos colaterais severos, incluindo a morte de animais. (Paschoal, LH, Lourenço L, Ribeiro A, et al. Um Alerta! Efeitos sistêmicos e teciduais da fosfatidilcolina em suínos [pôster]. Apresentado no 16º Congresso Brasileiro de Cirurgia Dermatológica. Porto de Galinhas, junho de 2004).

[04] US2005/0143347 descreve um método para remover acúmulos subcutâneos de gordura bem como preparações aquosas compreendendo ao menos um fosfolípido e ao menos um ácido biliar e um componente auxiliar de degradação da gordura tal como riboflavina. A composição descrita pode apresentar, opcionalmente, um composto anti-inflamatório. Dito composto pode ser o tocoferol, o diclofenaco ou a triancinolona ou ainda uma mistura destes compostos. A adição opcional de triancinolona na formulação descrita em não é relacionada com a degradação da gordura. As substâncias ativas responsáveis por degradar a gordura são o fosfolípido, o ácido biliar e um componente auxiliar de degradação de gordura. Devido à natureza destes ingredientes, uma inflamação pode ser causada quando administrados. Consequentemente, um agente anti-inflamatório deve ser incluído na formulação. O

único propósito para a inclusão de um corticosteroide tal como a triancinolona na composição é como um agente anti-inflamatório, com o objetivo de minimizar inflamações causadas pelas substâncias ativas principais, diferindo, dessa forma, visivelmente da presente invenção.

[05] DONOFRIO, L.M. menciona que a triancinolona diluída (2 - 4 mg / ml) pode ser injetada em depósitos de gordura numa tentativa de provocar atrofia. Contudo, não é dado qualquer detalhe e prova da eficácia, e as concentrações reveladas são diferentes das propostas na presente invenção. Adicionalmente, não é revelado um meio fisiologicamente aceitável ou um diluente que compreenda um agente anestésico, é descrito apenas o fato de a triancinolona estar diluída (Techniques in facial fat grafting, Aesthetic Surgery Journal, 2008, vol. 28, n. 6, pág 681-687).

[06] O termo corticosteroides significa compostos do córtex adrenal. Em termos técnicos, corticosteroides refere a ambos glicocorticoides e mineralocorticóides (já que ambos são imitações de hormônios produzidos pelo córtex adrenal), mas é seguido utilizado como um sinônimo para glicocorticoides. Glicocorticoides são uma classe de hormônios esteroides caracterizados pela habilidade de vincular com o glicocorticoide receptor (GR) e ativar efeitos similares. Glicocorticoides são diferenciados dos mineralocorticóides e esteroides sexuais pelos seus receptores específicos, células alvo, e efeitos.

[07] Glicocorticoides tem anti-inflamatórios potentes e propriedades imunossupressoras. Isto é particularmente evidente quando eles administram em doses farmacológicas, mas também é importante em respostas imunes normais. Como uma consequência, glicocorticoides são indicados para tratamento de várias condições diversas, incluindo alergias, doenças autoimunes e inflamatórias como asma. (New England J Med 2005; 353: 171 1-23).

[08] Corticosteroides podem ser usados topicamente, oralmente e por injeções. Corticosteroides injetáveis normalmente usados na medicina incluem corticosteroides injetáveis de curta duração tais como cortisona e hidrocortisona; os corticosteroides injetáveis agindo intermediariamente tal como tal como prednisona, prednisolona tebutate, triancinolona e metilprednisolona seus derivados tais como acetato de

metilprednisolona; os corticosteroides de longa duração tal como Dexametasona e seus derivados tais como sódio fosfático de Dexametasona e Betametasona e seus derivados tais como betametasona dipropionato, betametasona fosfática de sódio e acetato de betametasona, e outros.

[09] Triancinolona e outros corticosteroides sistêmicos têm fortes efeitos anti-inflamatórios e isto explica o amplo uso destes componentes na medicina. No Medline, mais de vinte e cinco mil papers são publicados sobre corticosteroides injetáveis e mais de cinco mil papers sobre triancinolona são publicados. Corticosteroides injetáveis são normalmente comercializados em suspensão aquosa estável e são também descritos nos Depósitos de Patentes ou patentes como U86,395,294 de titularidade da Triesence (explorada pela Alcon) até 13 de janeiro de 2020 para triancinolona acetato na forma injetável intravítrea.

[010] Suspensão injetável de triancinolona acetato USP (Injeção Kenalog® -40, Bristol-Myers Squibb Company, Itália) é um corticosteroide sintético desenvolvido para fornecer imunossuppressores sistêmicos e efeitos anti-inflamatórios, bem como outros efeitos locais intralesionais ou sublesionais para várias doenças de pele e condições. O medicamento é estável à temperatura ambiente e deve ser agitado bem antes de ser usado.

[011] Triancinolona e/ou outros corticosteroides injetáveis são normalmente usados na dermatologia para injeções intralesionais, bem como em outras especialidades e doenças, tais como inflamações das articulações e dores. Injeções de corticosteroides intralesionais liberam uma alta concentração do medicamento diretamente no local de ação, com uma absorção sistêmica mínima. Estes medicamentos são considerados muito seguros, de baixo custo e eficientes para um grande número de doenças e condições, para pacientes de diversas idades. Várias aplicações e baixas doses são consideradas extremamente seguras, mesmo para pacientes apresentando diversas doenças.

[012] O processo de envelhecimento é causado pela idade intrínseca e extrínseca, bem como muda em tecidos duros e macios. A hiperatividade muscular causa rugas dinâmicas e é atualmente tratada com toxina botulínica; as perdas em tecidos duros e

macios são atualmente tratadas com preenchimentos; as alterações da face estão sendo tratadas por técnicas aprovado pela medicina para o acúmulo de gordura relacionado à idade. É relatado que almofadas de gordura como as que ocorrem abaixo dos olhos, no abdome ou nos quadris de pessoas acima do peso encolhem, há a ser dito que melhorias estéticas na aparência das pessoas tratadas, se estas pessoas receberam injeção subcutânea de Lipostabil® N I. V. (Patricia Guedes Rittes, The Use of Phosphatidylcholine for Correction of Lower Lid Bulging Due to Prominent Fat Pads, Dermatol. Surg. 2001; 27: 391-392). Pequenos depósitos residuais de gordura são reclamações comuns após a lipossucção.

Descrição da presente invenção

[013] Na tentativa de encontrar compostos efetivos para remoção não-cirúrgica dos acúmulos de gordura subcutânea, foi agora surpreendentemente descoberto que a administração subcutânea de Triancinolona e/ou outros corticosteroides, a baixas doses e diversas aplicações, os quais tem sido usados até a presente data para várias doenças e condições, também levam a uma regressão segura e efetiva dos pequenos depósitos de gordura no rosto e no corpo.

[014] A invenção ainda relaciona o uso de uma composição compreendendo:

- a) ao menos um corticosteroide
- b) opcionalmente um diluente
- c) opcionalmente ao menos uma solução anestésica com ou sem agente de vasoconstrição
- d) opcionalmente um componente para prevenir a atrofia da pele
- e) salina ou solução de pH fisiológico para produzirem um medicamento para reduzir as pequenas áreas de acúmulo de gordura subcutânea.

Em uma alternativa e incorporação preferida, a invenção relata o uso de uma composição compreendendo:

- a) ao menos um corticosteroide
- b) opcionalmente ao menos uma solução anestésica com ou sem agente de vasoconstrição
- c) opcionalmente um componente para prevenir a atrofia da pele

d) salina ou solução de pH fisiológico para produzir um medicamento que reduza as pequenas áreas subcutâneas de acúmulo de gordura.

A invenção relata ainda o uso de uma composição compreendendo:

- a) ao menos um corticosteroide
- b) opcionalmente um diluente
- c) opcionalmente um componente para prevenir a atrofia da pele
- d) salina ou solução de pH fisiológico para produzir um medicamento que reduza as pequenas áreas subcutâneas de acúmulo de gordura.

[015] No contexto da presente invenção, a composição pode compreender mais de um corticosteroide e, por exemplo, dois ou mais na combinação do mesmo fisiológico médio.

[016] A invenção ainda relata que o uso da composição compreende:

- a) ao menos dois ou mais corticosteroides
- b) opcionalmente ao menos uma solução anestésica e
- c) salina ou solução de pH fisiológico para produzir um medicamento para reduzir as pequenas áreas subcutâneas de acúmulo de gordura.

A invenção ainda relata que o uso da composição compreende:

- a) ao menos um ou mais corticosteroide
- b) opcionalmente um diluente
- c) ao menos uma solução anestésica com ou sem agentes vasoconstritores
- d) ao menos um ingrediente ativo para destruir a gordura, tal como fosfolipídios ou desoxicolato
- e) ao menos um componente para prevenir a atrofia da pele ou que o produto se espalhe;
- f) salina ou solução de pH fisiológico para produzir um medicamento para reduzir as pequenas áreas subcutâneas de acúmulo de gordura.

[017] A invenção ainda relata que o uso da composição compreende:

- a) ao menos um corticosteroide
- b) opcionalmente um diluente
- b) ao menos uma solução anestésica com ou sem agente vasoconstritor

- c) componente auxiliar da degradação da gordura
- d) ao menos um componente para prevenir a atrofia da pele
- e) salina ou solução de pH fisiológico para produzir um medicamento para reduzir as pequenas áreas subcutâneas de acúmulo de gordura.

[018] A invenção ainda relata que o uso das composições para produzir medicamentos para o tratamento de pequenos acúmulos de gordura no rosto e no corpo, incluindo áreas residuais da lipossucção e outros acúmulos de gordura localizados.

[019] A invenção ainda relaciona ao uso de composições para produzir medicamentos para o tratamento de desarranjos na distribuição da gordura de uma natureza não pretendida, tais como áreas crescentes de celulite e tumores relacionados a gordura.

[020] Uma incorporação da presente invenção é um método de diminuição ou redução de pequenos depósitos de gordura pela administração a um indivíduo que necessite uma quantidade suficiente da composição compreendendo ao menos um corticosteroide injetável com uma fisiologia mediana aceitável. O referido pode ainda compreender ao menos um agente anestésico elou ao menos um componente para prevenir a atrofia da pele. Em uma incorporação preferida a referida composição é administrada a um indivíduo que necessite através de injeções locais nas áreas subcutâneas de gorduras.

[021] Por diluente, significa qualquer diluente aceitável do corticosteróide injetável que é preferencialmente 0.9% de salina ou salina mais solução anestésica, ou somente a solução anestésica. Soluções anestésicas injetáveis como diluentes são preferencialmente para fazer o procedimento menos doloroso. As soluções anestésicas mais frequentes têm lidocaína como ingrediente ativo, mas bupivacaína e outras também podem ser usadas.

[022] Em outras incorporações da invenção, agentes vasoconstritores são incorporados a soluções anestésicas injetáveis e assim, ajudam os ingredientes ativos a permanecerem no local da injeção e aumenta a dose segura de anestésicos. Os agentes vasoconstritores mais usados são adrenalina e fenilefrina.

[023] Por fisiologia mediana aceitável, significa uma média compatível com as injeções intralesionais ou subcutâneas. Esta média pode ser preparada previamente ou de tal forma que seja preparada imediatamente antes do uso.

[024] Através do uso de acordo com a invenção da composição é possível evitar os riscos de absorção e efeitos colaterais dos tratamentos cirúrgicos e aqueles originados pelos agentes dos lipodissolução injetável nas doses atualmente utilizadas. Além disso, isto é minimamente invasivo, tratamento ambulatorial, mostrando grande efetividade de custos.

[025] Contraindicações para o uso de corticosteroides sistêmicos incluem diabetes, doenças infecciosas, HIV, desordens psiquiátricas, SAH e outras condições específicas.

[026] Estudos mostram que doses pequenas de corticosteroides sistêmicos por períodos curtos de tempo, podem ser consideradas seguras em pacientes sem as contraindicações acima. As doses para injeções locais (por exemplo, intra-articular, intrabursal, intradermal, intralesional) são dadas apenas em faixas. Uma dose segura de triancinolona é menos de 0.15 mg/kg. A dose atual depende do tamanho da articulação lesionada e da gravidade da condição sendo tratada.

[027] O uso seguro de corticosteroide refere a menos de 1 semana das doses recomendadas. Aplicações frequentes e altas doses deste composto pode causar efeitos colaterais sistêmicos. Mesmo pequenas doses, se usados por longos períodos de tempo podem também causar efeitos colaterais.

[028] Embora os benefícios da terapia de glicocorticoides apareçam em pouco tempo, alterações vasculares e imunossupressores limitados, prolongados ou em altas doses desta terapia de glicocorticoides tem múltiplos efeitos colaterais (Pham'racol Ther 2002; 96: 23-46). Tratamento de glicocorticoides podem causar hipertensão através de dois mecanismos distintos; um envolve retenção renal de sódio e a subsequente elevação do volume de sangue; um segundo resultado de potencialização dos vasopressores responde a angiotensina II e catecolaminas (Cardiovas Res 1999; 41:55-64). Mesmo glicocorticoides inalados são absorvidos pelo sistema circulatório e ainda causam

efeitos colaterais tais como a taxa de diminuição no crescimento de crianças (J Allergy Clin Immunol 2003; 112: Suppl 3:31- s40; Arch Inter Med 1999; 159:941 -55).

[029] Os efeitos colaterais mais conhecidos do uso oral e parenteral de corticosteroides são atrofia da glândula adrenal, síndrome de cushing, dislipidemia, hipertensão, trombose, vasculite, mudanças de comportamento, cognição, memória e humor (por exemplo, psicoses de glicocorticoides induzido), atrofia cerebral, sangramento gastrointestinal, pancreatite, úlcera péptica, ativação de vírus latentes, infecções oportunistas, demora na cura de ferimentos, eritema, hipertricose, dermatite perioral, petéquias, acne de glicocorticoides induzidos, estrias de distensão rubrae, telangiectasia, atrofia da pele (incluindo injeções únicas de triancinolona em doses de 10mg ou 25mg de hidrocortisona), necrose dos ossos, atrofia muscular, osteoporose, retardação do crescimento do osso longitudinal, catarata, glaucoma atraso da puberdade, retardo no crescimento fetal, hipogonadismo (New England J Med 2005; 353:1 71 1-23; British Journal of Rheumatology 1991;30:39-44).

[030] Recentemente, um estudo mostrou que os efeitos colaterais de corticosteroides orais de curto período podem acontecer, tal necrose avascular e alguns casos de varicela zoster fatal em pacientes imunocomponentes. Alterações graves de humor e reações psicóticas raramente ocorreram imprevisivelmente com corticosteroides de curto prazo. Estes eventos são raros, e a maioria dos tratamentos com terapia de corticosteroides de curto prazo é livre de problemas. A literatura revisada claramente indica que um curso curto de corticosteroides de 1 semana, na ausência de contraindicações específicas, é improvável que seja nocivo (episódios psicóticos ou pré-psicóticos possivelmente com exceção (J Cutan Med Surg. 2008; 12(2):77-81

[031] Acetonido de triancinolona foi usado como injeção intravítrea com algumas complicações como endoftalmite infecciosa, oclusão da artéria central transitória da retina, úlcera conjuntival, deslocamento da retina e potencial reativação da retinite por citomegalovírus e posterior catarata subcapsular (Ophthalmologe. 2004 Feb; 101(2):121-8, Ophtalmol. 2008 Sep; 31(7):693-8; J Drugs Dermatol. 2008; 7(8):757-61). Triancinolona intralesional foi usada extensivamente para o tratamento de hipertrofia e cicatrizes quinóides. São poucas complicações, normalmente sendo locais de alteração

da cor da pele, marcas vasculares proeminentes, ou atrofia subcutânea. Embora, a síndrome de cushing seguindo a administração intralesional do acetato de triancinolona já foi descrita (Ann Plast Surg 1996 May; 36(5):508-1 1

[032] O termo “injeções intralesionais” significa injeções aplicadas em áreas específicas, condições ou lesões. No entanto, a administração de corticosteroides no contexto da invenção é preferencialmente realizada subcutaneamente, onde os depósitos de gordura são localizados nas faces e corpos humanos.

[033] Não somente o acetonido, mas também outras formas de Triancinolona, tal como hexacetonido, podem ser usados para injeções subcutâneas parenteral elou intralesional. Corticosteroides injetáveis de curta duração são preferíveis para serem usados nesta indicação médica.

[034] Efeitos colaterais das injeções intralesionais de Triancinolona e outros corticosteroides injetáveis na dermatologia incluem a descoloração da pele, atrofia da pele e riscos de efeitos colaterais sistêmicos, quando altas doses e frequentes injeções deste composto são usados.

[035] Pariser e Murray descreveram um alto risco de atrofia cutânea com concentrações acima de 5mg/cm³ de acetonido triancinolona (Pan'ser H, Murray PF. Intralesional injections of Triamcinolone. Effects of different concentrations on psonaticlesions. Arch Dermatol. 1963 Feb; 87:183-7).

[036] Injeções na derme superficial podem resultar em um lamaçal epidérmica inicial e uma atrofia epidérmica persistente, onde aqueles na derme profunda e subcutis podem resultar em perda variável de gordura com alteração epidérmica mínima (Donofn'o LM. Panfacil volume restoration with fat. Dermatol Surg 2005; 31:1496-1505).

[037] Além da atrofia da pele, os efeitos colaterais da pele aumentam nas injeções intralesionais na pele e/ou subcutis, incluindo a descoloração da pele, assimetrias e reduções de volumes com flacidez da pele suprajacente. Quando as aplicações são feitas na gordura subcutânea, estes efeitos colaterais locais são em sua maioria relacionados a injeções superficiais. Os riscos de efeitos colaterais locais, tais como a necrose da pele e atrofia são raros; atrofia local pode ser desejada somente para o tecido gordo, mas não para a pele (epiderme e derme).

[038] O termo “anestésico local” significa compostos injetáveis e/ou tópicos. Os compostos injetáveis anestésicos são selecionados de mepivacaína, bupivacaína, ropivacaína, cloroprocaína, procaina, articaína/epinefrina e lidocaína e podem ser usados como diluentes. Cremes anestésicos tópicos ou um resfriador podem ser usados para reduzir a dor das injeções.

[039] Soluções de anestesia local podem ou não conter uma substância que causa vasoconstrição, tal como adrenalina, fenilefrina e outros. Agentes de vasoconstrição adicionados à solução anestésica podem limitar e aumentar os efeitos locais e também aumentar as doses seguras de anestesia local, de 4 a 7 mg/kg de lidocaína. É também sabido por estudos realizados por Jeffrey Klein que a dose segura de anestésicos locais podem alcançar 35mg/kg quando usada como anestesia tumescente.

[040] A quantidade razoável da dose de 4mg de Triancinolona diluída na solução de anestesia local por mês, de 3 a 4 meses é recomendada para o tratamento de gordura localizada.

[041] As composições da invenção são produzidas, por exemplo, pela dissolução de 0,1mL de acetonido Triancinolona (40mg/kg) e 0,2mL de Lidocaína com fenilefrina.

[042] Pode ser possível adicionar um agente anti-atrofia ou lipodissolventes.

[043] A solução ou dispersão contendo a droga ativa (corticosteroide) é normalmente concentrada, e então um diluente é adicionado para aumentar a diluição. Em uma incorporação alternativa, a solução anestésica é adicionada como um diluente ou em substituição do diluente para aumentar a diluição e fazer com que o tratamento seja mais confortável para os pacientes. A produção da composição da invenção é normalmente feita no momento da aplicação.

[044] Alternativamente, a solução ou dispersão contendo a droga ativa (corticosteroide) é em uma dose apropriada e segura e apropriadamente diluída e é critério do médico adicionar ou não a solução anestésica.

[045] Introdução simultânea da composição e formas farmacêuticas aplicadas de acordo com a invenção podem também ter lugar em aplicações particulares através do método de tumescência que faz uso da pressão hidrostática para assegurar uma distribuição uniforme e para aumentar a segurança e eficácia do procedimento. Isto

pode ser alcançado pela dissolução de preparações da invenção em altos volumes de salina e/ou outros agentes farmacologicamente necessários. Variações na técnica podem também ser feitas, fazendo a injeção da droga ativa anteriormente (triancinolona ou similar) pela anestesia local tumescente.

[046] No contexto da presente invenção, ingredientes adicionais podem ser adicionados à fórmula.

[047] A composição empregada, de acordo com a invenção, e as formas farmacêuticas comparáveis, são administradas por injeções subcutâneas na gordura, também chamadas de injeção “local” ou “intralesional”. Injeções subcutâneas em níveis profundos são preferíveis para a lipoatrofia cosmética.

[048] Preparações adequadas e fórmulas farmacêuticas podem ser suspensões, emulsões ou soluções injetáveis, e produtos com liberação prolongada de ingredientes ativos, na produção de qual auxiliar convencional será usado. As preparações podem também ser na forma concentrada, substâncias secas ou liofilização, para aumentar a estabilidade, por exemplo.

[049] Estes produtos farmacêuticos são preferencialmente produzidos e administrados em unidades de dosagem, cada unidade compreendendo uma dose particular da composição de ingredientes ativos. No caso de soluções para injeções em formas de ampola, esta dose pode ser ajustada, preferencialmente de aproximadamente 3mg a 10mg de Triancinolona acetona, ou doses equivalentes de outro corticosteroide injetável.

[050] Doses mensais requeridas para o tratamento de um paciente adulto são, dependendo do tamanho do tecido adiposo tratado, da administração das soluções para injeção de 3mg a 10mg, preferencialmente de 3mg a 5mg de Triancinolona acetona, ou doses equivalentes de outros corticosteroides injetáveis.

[051] Preparações adequadas e fórmulas farmacêuticas a serem injetadas também podem ser diluídas antes da administração, preferencialmente com solução salina. No entanto, em algumas circunstâncias, altas ou baixas doses mensais podem também ser apropriadas. A dose também depende da área a ser tratada, da doença, condição ou quantidade e/ou espessura da gordura do tecido a ser tratado.

[052] A administração da dose mensal pode ter lugar tanto através de uma única dose na forma de uma única unidade de dosagem ou em uma pluralidade de pequenas unidades de dosagem e por múltiplas dosagens de doses divididas em intervalos definidos.

[053] O termo “desordem subcutânea da distribuição da gordura” significa tecidos adiposos no corpo dos humanos e animais que ocorrem conforme geralmente relatado ou depósito de gordura relacionado à comida na forma de bolsas de gordura e pode ser considerado como zonas críticas de distúrbio estético tais como o abdome, nádegas, quadris, joelhos, panturrilhas, coxas, braços, queixo, bochechas. Eles podem ainda envolver proliferações distróficas de adipócitos tais como proliferações benignas das células gordas como as que ocorrem nos lipomas.

[054] O termo “pequenas áreas localizadas de acúmulo de gordura” significa áreas de 10 cm³ a 30 cm³ de gordura localizada na face ou no corpo que ocorrem devido a um aumento no número ou tamanho das células gordas. Isto inclui peribucal, olhos abaulados, submandibular, gordura preaxilar, pequenas áreas de aumento no abdome e/ou dorso, punhos, áreas de aumento nas nádegas, bem como resposta excessiva de procedimentos cirúrgicos tais como Lipossucção ou subcissão. Estes são normalmente considerados defeitos cosméticos.

[055] O termo “atrofia do adipócito” significa a diminuição no tamanho e/ou número dos adipócitos conforme mostrado pelas biópsias da pele. Esta atrofia do adipócito leva à redução dos pequenos depósitos de gordura localizada tratados.

[056] Devido ao conhecimento extenso e dados publicados, Triancinolona e seus derivados, bem como outros corticosteroides parenterais, são considerados muito seguros. Esta patente reporta um novo uso potencial das injeções locais de Triancinolona, também chamadas “local” ou “injeções intralesionais”, para induzir a lipoatrofia cosmética de pequenos depósitos de gordura localizada pela redução do tamanho de adipócitos e espessura do tecido. Isto é um procedimento rápido, eficiente, de custo efetivo e baixo risco, útil para propósitos cosméticos.

Descrição das figuras

[057] Figura 1 é um retrato histológico que mostra os tecidos gordos com hematoxilina eosina antes do tratamento e as medidas de alguns adipócitos em pixels usando a mesma ampliação.

[058] Figura 2 é um retrato histológico que mostra uma amostra do tecido gordo da mesma área da Figura 1, resultante da biópsia da pele um mês após um único tratamento com injeções locais de Triancinolona. Há uma redução na média do diâmetro do adipócito na área tratada.

[059] As Figuras 1 e 2 mostram a morfometria realizada nas biópsias da área tratada suprapubical com únicas injeções de triancinolona, antes (Figura 1) e um mês após (Figura 2). O número da média dos adipócitos observados no campo ótico na mesma ampliação aumentou de 4 a 7 adipócitos por campo. A área da média dos adipócitos reduziu de 31661 para 21705 pixels e a média do diâmetro reduziu de 190 para 153 pixels.

[060] As Figuras 3 e 4 referem aos exames MRI realizados antes (Figura 3) e após (Figura 4) em sessões únicas do tratamento com injeções de triancinolona. Houve uma redução de 27.3% na espessura da área estudada da gordura facial antes (1.1cm) e após (0.8cm) o tratamento.

[061] As Figuras 5 e 6 mostram o mesmo paciente com áreas marcadas para injeções de TA, antes (figura 5) e um mês após (figura 6) a sessão única das injeções de TA.

[062] A presente invenção é descrita pelo exemplo seguinte que é uma das diversas incorporações.

[063] **Exemplo:** Uma amostra retrospectiva de pacientes tratados é apresentada com o objetivo de descrever uma nova modalidade terapêutica para tratar pequenas áreas de gordura localizada na face, O que interfere na juventude e beleza da face. Além disso, há a necessidade de tratamentos minimamente invasivos para tratar seguramente as pequenas áreas de gordura localizada na face.

Desenhos pesquisados e métodos

[064] Uma série de casos de pequenos depósitos de gordura localizada na face são tratados com triancinolona local de março de 2005 a outubro de 2008 em uma clínica

privada em Porto Alegre, sul do Brasil. Cinquenta e seis pacientes do sexo feminino com áreas localizadas de gordura na face foram incluídas nesta amostra. Elas receberam injeções de triancinolona (Injeção Kenalog® -40) diluída em solução anestésica (0,0291mL Lidocaína mais 0,0004g/mL fenilefrina - Novocol®), em diferentes concentrações e números de aplicações (acima de 3 injeções, uma vez por mês), de acordo com as necessidades dos pacientes.

[065] As áreas tratadas foram mandibular e submental, e, a parte inferior das pálpebras. Os pacientes receberam injeções nestas áreas gordas da face, através da seringa 0.3cc BD Ultra Fine " com uma agulha pequena. Todas as injeções foram realizadas de 4 a 7mm abaixo da superfície subcutânea. Pequenos volumes (0.01 a 0.02) da triancinolona diluída foram injetados a 1cm à parte das áreas tratadas.

[066] Um paciente foi submetido a um exame de Ressonância Magnética por Imagem facial (MRI) antes e após as injeções de triancinolona, para mostrar os resultados em termos de alterações na espessura do tecido subcutâneo. O exame de Ressonância Magnética por Imagem foi realizado com o Scanner 1.5 Tesla Closed Bore (Magnetom Symphony Maestro Class, Siemens, Erlangen, Germany) com boninas dedicadas flexíveis. T1-pesada (600ms/14ms, tempo de repetição / tempo eco) e T2- pesada (2500ms/45ms, TR/TE) turbo sequências de rotação eco foram realizadas em planos coronais, axiais e sagital, com ênfase no plano sagital. Um radiologista experiente avaliou as imagens do MRI. A espessura do tecido adiposo SQ foi medida com o software Syngo (Siemens, Erlangen, Germany) em milímetros (mm).

[067] Outro paciente foi submetido a 3mrn de biópsias de perfuração (uma na área submental e outra na área suprapubical) antes e após um único tratamento. Espécimes histológicas do tecido SQ foram manchadas com hematoxilina e eosin (mancha HE) e também citometria de fluxo foi realizada nas imagens histológicas antes e após as amostras do tratamento.

[068] Os registros médicos incluíram os procedimentos principais de cirurgias cosméticas realizados em associação com as injeções de triancinolona, na clínica privada de dermatologia onde o estudo foi realizado.

[069] Os registros dos 56 pacientes com áreas de gordura localizada na face que foram tratados com injeções de triancinolona diluída em uma composição comercial anestésica foram revisados retrospectivamente. Todos os pacientes eram mulheres caucasianas e a média de idade era de 57, 21: 12, 2 anos. Dados demográficos e características das aplicações de triancinolona foram obtidos dos arquivos da clínica, enfatizando as áreas principais de aplicação, a diluição da droga e o número de sessões. Estes dados são apresentados na Tabela 1.

Tabela 1

Grupos	Número de Pacientes	Idade	Média da dose (mg) de triancinolona	Média de volume (ml) administrado de triancinolona diluído	Média de volume de solução anestésica na composição	Proporção de triancinolona e solução anestésica
Área mandibular	37	59+-12	5,2	0,13	0,27	1:2,1
Área submental	11	52+-08	4,8	0,12	0,2	1:1,7
Pálpebras inferiores	8	55+-16	3,2	0,08	0,16	1:2

A idade foi descrita na média +- desvio padrão

[070] Com relação a frequência das injeções, elas foram realizadas conforme segue: uma sessão para a área submental; uma ou duas sessões para a área infraorbital (62,5% deste grupo de pacientes foi submetido a uma sessão; onde 37,5% foram submetidos a duas sessões); uma a três sessões para a área mandibular (70,3% deste grupo de pacientes foi submetido a uma sessão, 27% foi submetido a duas sessões, e apenas 2,7% foram submetidos a três sessões).

[071] Cinquenta e sete por cento dos pacientes tiveram outro procedimento cosmético realizado no mesmo dia e sessões cirúrgicas. Estes pacientes receberam a injeção de triancinolona e 30,3% também receberam preenchimentos; 16% receberam também

Toxina Botulínica (BT) e 10,71% receberam ambos (preenchimento e BT) combinados com as injeções de triancinolona.

[072] Vinte e nove pacientes (51,78%) retornaram para a clínica para avaliação. Todas estavam muito satisfeitas com os resultados do procedimento e não apresentavam nenhum evento adverso sério. O médico que avaliou estes pacientes considerou que eles tiveram ótimas melhoras clínicas e cosméticas no contorno da face devido a redução das áreas gordas, conforme mostrado no antes e depois das figuras (figuras 4 e 5). Vinte e cinco pacientes não retornaram para a avaliação ainda, então dados sobre a satisfação e melhorias clínicas ficaram faltando.

[073] As imagens de alta resolução MRI realizado no plano axial demonstraram que houve uma redução significativa do tecido adiposo SQ na área tratada (mandibular). A redução da espessura da gordura mostrada pelo MRI foi de 37,5% na área mandibular (de 0.8 a 0.5cm) e 33,3% na área submental (de 0.6 a 0.4cm) (Figuras 3 e 4).

[074] Análise histológica demonstrada sobre a redução de 30\$ no volume de adipócitos nos locais das injeções, conforme mostrado no antes e depois das biópsias dos tratamentos únicos. Os resultados da citometria de fluxo mostraram que a redução na média dos diâmetros dos adipócitos aumentou do número de adipócitos que eram visualizados por campo na mesma resolução do campo (de 4 para 7). (Figuras 1 e 2).

[075] Poucos efeitos colaterais locais foram observados neste grupo de pacientes. A maioria dos pacientes tiveram dor e pequenos edemas durante e imediatamente após as injeções. Muitos pacientes apresentaram hematomas em variável número e tamanho, os quais desapareceram naturalmente em alguns dias. Nenhum efeito colateral local severo ou sistêmico foi observado nos pacientes tratados com esta nova tecnologia. Nenhum exame laboratorial foi feito para avaliar potenciais absorções sistêmicas da droga.

[076] Efeitos colaterais locais cosméticos foram apresentados por três pacientes, conforme descrito abaixo:

- um caso de depressão da pele na pálpebra inferior que apareceu após 2 meses da injeção. Nenhum tratamento foi dado e este desapareceu após um mês;

- um caso de atrofia subcutânea e da pele, causada por injeção acidental superficial. Isto acontece devido à constante fala das pacientes durante as injeções na área mandibular. Foi corrigido com pequenos volumes de injeções de preenchimento com ácido hialurônico (Restylane - Q-Med);

- um caso de aumento da frouxidão da pele da mandíbula foi notado, apesar da paciente nunca reclamar sobre isto. Isto pode ser tratado pela radiofrequência e luz infravermelha;

- um caso de assimetria das áreas de gordura anterior do pescoço. Foi corrigido com uma segunda sessão de injeções de triancinolona.

[077] Resposta sub-ótica pode também ocorrer.

[078] Há indicação para algumas injeções por mês da composição, devido ao risco de efeitos sistêmicos do corticosteroides.

Conclusão

[079] A gordura subcutânea da face é fracionada em discretos compartimentos anatômicos: gordura nasolabial, gordura das bochechas, da testa e das têmporas, orbital e da papada.

[080] Uma face jovem é caracterizada pelo preenchimento e pela transição suave entre os compartimentos subcutâneos. O envelhecimento da face é, em parte, caracterizado por como esses compartimentos mudam com os anos. O envelhecimento leva a alterações abruptas no contorno entre essas regiões, pela perda de volume e má-posição destes compartimentos, por diversas causas. Uma face jovem aparece como um triângulo com a sua base para cima. Numa face envelhecida, o acúmulo de gordura ao redor do osso mandibular aparece como um triângulo com a base para baixo.

[081] Raros estudos indicam soluções para o envelhecimento relacionado aos depósitos de gordura da face, o que é uma queixa frequente, e aumentam a flacidez da pele. Normalmente estão buscando por procedimentos cirúrgicos para corrigir estes problemas (Hexsel D, Serra M, Mazzuco R, Dal'Fomo T, Zeohmeister D. J Drugs Dermatol. 2003 Oct., 2(5):511-8; Rotunda AM, Kolodney MS. Dermatol Surg. 2006;32(4):465-80).

[082] Pequenas doses de triancinolona em injeções intralesional e local foram largamente usadas na dermatologia para tratamentos de várias condições de pele, tais como queloides e outras. Devido a conhecimentos extensivos e dados publicados, injeções intralesionais de triancinolona são consideradas muito seguras.

[083] Injeções de corticosteroides de triancinolona liberam uma alta concentração de droga diretamente no local de ação, com mínima absorção sistêmica (Firozz, 1995). Entre os muitos corticosteroides usados para injeções, triancinolona e derivados são os mais comumente usados na dermatologia (Firozz, 1995) e triancinolona é o mais aceitável devido às suas características fisiológicas (Callen, 1981).

[084] Este pedido de patente reporta um novo uso potencial desta droga em injeções intralesionais e locais, para induzir a lipoatrofia cosmética da face pela redução do tamanho das adipócitos, bem como da espessura da gordura.

[085] Este é um procedimento rápido, eficiente, de baixo custo e baixo risco, minimamente invasivo, útil para procedimentos cosméticos.

REIVINDICAÇÕES

1. USO DE UMA COMPOSIÇÃO PARA REDUZIR PEQUENOS DEPÓSITOS DE GORDURA DE UM INDIVÍDUO caracterizado por compreender uma quantidade suficiente de ao menos um corticosteroide injetável em um meio fisiológico aceitável e um diluente compreendendo pelo menos um agente anestésico.

2. USO DE UMA COMPOSIÇÃO PARA REDUZIR PEQUENOS DEPÓSITOS DE GORDURA DE UM INDIVÍDUO de acordo com a reivindicação 1, e ainda **caracterizado por** dito diluente compreender uma solução anestésica dotada de um agente vasoconstritor.

3. USO DE UMA COMPOSIÇÃO PARA REDUZIR PEQUENOS DEPÓSITOS DE GORDURA DE UM INDIVÍDUO de acordo com a reivindicação 1, e ainda **caracterizado por** dita composição ainda compreender ao menos um componente para evitar a atrofia da pele.

4. USO DE UMA COMPOSIÇÃO PARA REDUZIR PEQUENOS DEPÓSITOS DE GORDURA DE UM INDIVÍDUO de acordo com a reivindicação 1, e ainda **caracterizado por** ser administrada a um indivíduo através de administração intralesional.

5. USO DE UMA COMPOSIÇÃO PARA REDUZIR PEQUENOS DEPÓSITOS DE GORDURA DE UM INDIVÍDUO de acordo com a reivindicação 1, e ainda **caracterizado por** ser administrada a um indivíduo através de administração subcutânea.

6. USO DE UMA COMPOSIÇÃO PARA REDUZIR PEQUENOS DEPÓSITOS DE GORDURA DE UM INDIVÍDUO de acordo com a reivindicação 1, e ainda **caracterizado por** compreender 3mg a 10mg de triancinolona por sessão de tratamento.

7. COMPOSIÇÃO INJETÁVEL PARA REDUZIR PEQUENOS DEPÓSITOS DE GORDURA DE UM INDIVÍDUO caracterizada por compreender de ao menos um corticosteroide injetável em um meio fisiológico

aceitável e um diluente compreendendo pelo menos um agente anestésico e um agente vasoconstritor.

8. COMPOSIÇÃO INJETÁVEL PARA REDUZIR PEQUENOS DEPÓSITOS DE GORDURA DE UM INDIVÍDUO de acordo com a reivindicação 7, e ainda **caracterizada por** dito corticosteroide ser a triancinolona acetonida em doses de 3mg a 10 mg.

9. COMPOSIÇÃO INJETÁVEL PARA REDUZIR PEQUENOS DEPÓSITOS DE GORDURA DE UM INDIVÍDUO de acordo com a reivindicação 7, e ainda **caracterizada por** dito agente anestésico ser a lidocaína em solução.

10. COMPOSIÇÃO INJETÁVEL PARA REDUZIR PEQUENOS DEPÓSITOS DE GORDURA DE UM INDIVÍDUO de acordo com a reivindicação 7, e ainda **caracterizada por** dito agente anestésico ser a lidocaína em solução com fenilefrina.

11. COMPOSIÇÃO INJETÁVEL PARA REDUZIR PEQUENOS DEPÓSITOS DE GORDURA DE UM INDIVÍDUO de acordo com a reivindicação 7, e ainda **caracterizada por** compreender 0,1 ml de triancinolona acetonida em concentração de 40mg/ml; 0,2 ml de uma solução de 0,02 g/ml de lidocaína e um agente vasoconstritor selecionado de um grupo que consiste em fenilefrina e epinefrina; em uma solução salina ou de pH fisiológico.

12. COMPOSIÇÃO INJETÁVEL PARA REDUZIR PEQUENOS DEPÓSITOS DE GORDURA DE UM INDIVÍDUO de acordo com a reivindicação 11, e ainda **caracterizada por** dito agente vasoconstritor ser uma solução de 0,0004 g/ml de fenilefrina.

FIG. 1

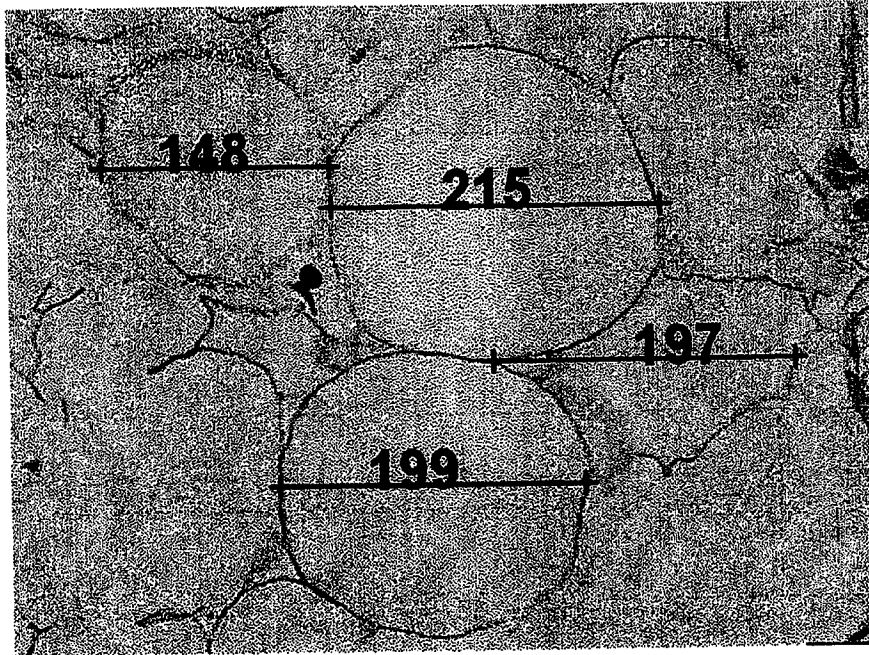


FIG. 2

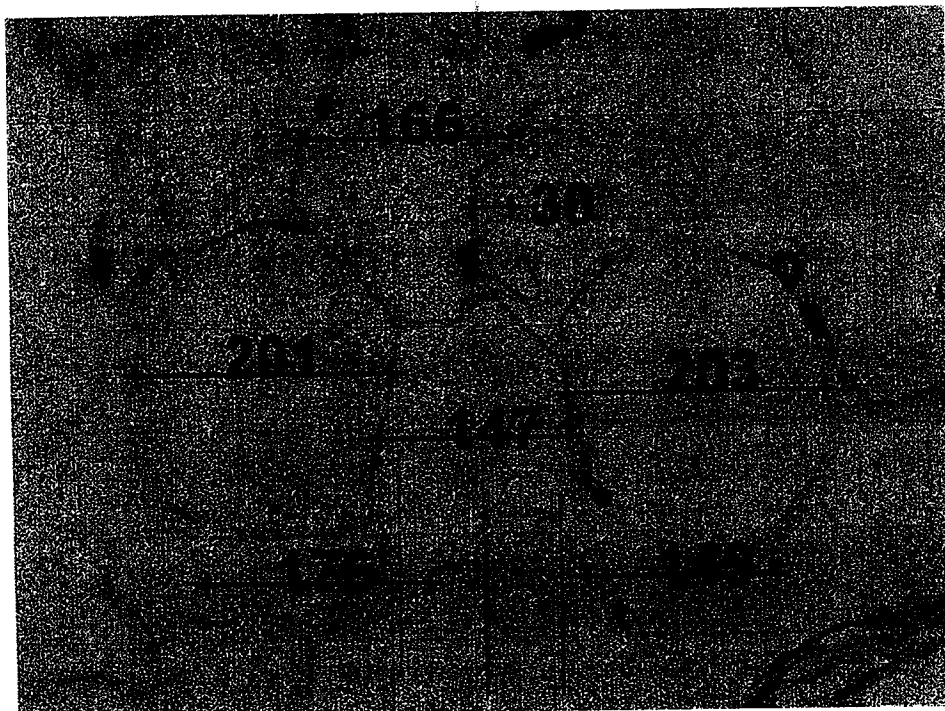


FIG. 3

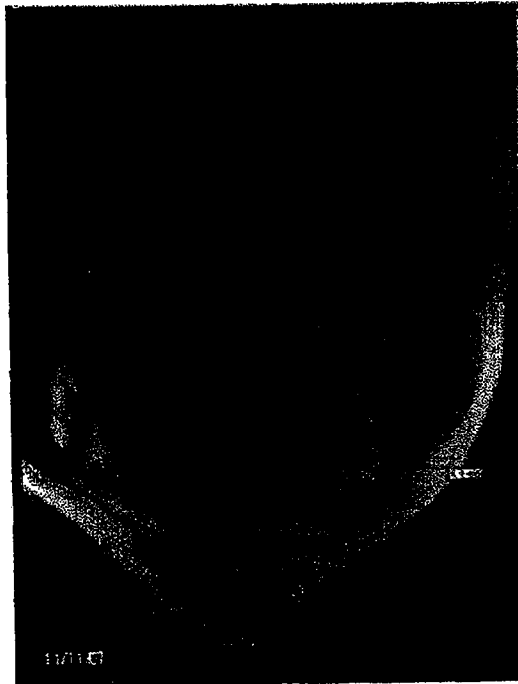


FIG. 4



FIG. 5

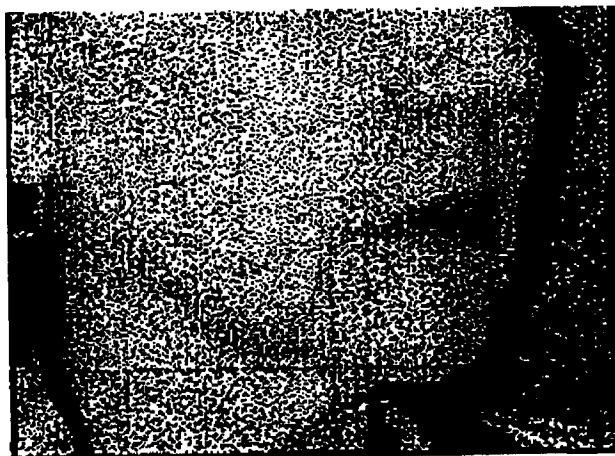


FIG. 6

