

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 837 062**

51 Int. Cl.:

A61K 8/24 (2006.01)

A61K 8/34 (2006.01)

A61K 8/60 (2006.01)

A61K 8/73 (2006.01)

A61Q 19/08 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **16.04.2015 PCT/EP2015/058254**

87 Fecha y número de publicación internacional: **22.10.2015 WO15158815**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **16.04.2015 E 15715312 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **11.11.2020 EP 3131521**

54 Título: **Composición para mejorar el aspecto de la piel envejecida**

30 Prioridad:

17.04.2014 EP 14165164

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

29.06.2021

73 Titular/es:

**MERZ PHARMA GMBH & CO. KGAA (100.0%)
Eckenheimer Landstrasse 100
60318 Frankfurt am Main, DE**

72 Inventor/es:

**OTTO, SABINE;
POOTH, RAINER y
HAGEDORN, BENJAMIN.**

74 Agente/Representante:

SÁNCHEZ SILVA, Jesús Eladio

ES 2 837 062 T3

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

DESCRIPCIÓN

Composición para mejorar el aspecto de la piel envejecida

5 La presente invención se refiere a una composición para mejorar el aspecto de la piel envejecida y de las estructuras faciales, como el contorno y la forma. También se ocupa del tratamiento de ligamentos faciales con composiciones líquidas o formulaciones farmacéuticas que comprenden sustancias particuladas, que aumentan la viscosidad u osmóticas.

10 El aspecto óptico del rostro humano está fuertemente influenciado por la piel, pero también por la estructura del rostro y, en particular, por los ligamentos faciales. Los ligamentos son condensaciones fibrosas que son estructuras de soporte osteocutáneas y musculocutáneas. A menudo conectan huesos con otros huesos. También se les conoce como ligamentos articulares o ligamentos fibrosos. Los ligamentos se encuentran en muchas partes del cuerpo humano, como las rodillas o los codos, pero también se encuentran debajo de la piel del rostro humano.

15 La piel del rostro humano en general es un órgano multifuncional, que incluye la función de protección contra las influencias ambientales. La piel está formada por varias capas diferentes (ver la Figura 1b), que disminuyen en elasticidad y resistencia con el tiempo debido a modificaciones relacionadas con la edad. La piel facial de una persona está especialmente expuesta a las influencias ambientales y el semblante. Por lo tanto, existe una gran necesidad de un tratamiento conveniente para estirar las estructuras faciales y la piel envejecidas.

20 A modo de ejemplo, en la región de la mejilla humana, la mayoría de los músculos están conectados entre sí de forma más o menos firme pero continua y con la piel por medio de tejido conectivo entrelazado, el llamado sistema aponeurótico muscular superficial (SAMS). Desde allí, las hebras se extienden hacia la piel (ligamentos de retención falsos) y forman los tabiques de los compartimentos. También hay hebras de tejido conectivo que se insertan en el hueso, llamadas fibras de retención verdaderas. El envejecimiento mediofacial está descrito por B.C. Mendelson (Surgical anatomy of the midcheek-facial layers, Clin Plast Surg. 2008, 35, 395-404) y por A.E. Wulc (The anatomic basis of midfacial ageing, 2012, 15-28).

30 Se discuten los cambios morfológicos a lo largo del tiempo que ocurren en el rostro medio y la patogenia del envejecimiento mediofacial según los componentes anatómicos. Mendelson postula que la laxitud de los ligamentos puede ser responsable del envejecimiento facial.

35 El autor propone que los ligamentos sirven para estabilizar el rostro en la juventud, pero que la actividad muscular continua en combinación con los cambios intrínsecos del envejecimiento puede conducir a la debilidad del soporte ligamentoso del rostro.

40 Se conocen varios tipos de la denominada "proloterapia" para fortalecer los ligamentos laxos, por ejemplo, en la rodilla. El mecanismo de acción de la proloterapia no se conoce bien. Los agentes proliferantes se inyectan en los ligamentos estirados o desgarrados de la rodilla, lo que provoca la pérdida del dolor en el área afectada en semanas. Los compuestos proliferantes parecen conducir a una inflamación localizada que disminuye gradualmente con el paso de los días. La eficacia de la proloterapia fue analizada por R.G. Schwarz (J Neurol Orthop Med Surg., 12, 1991, 220-223). Dos tercios de los pacientes informaron una reducción del dolor lumbar sacroilíaco. La proloterapia se aplica como un tratamiento basado en inyecciones para el dolor crónico. Schwarz concluyó que es posible inducir la proliferación de colágeno en los ligamentos humanos de la espalda humana mediante el uso de proloterapia. El tejido que prolifera es un colágeno denso y parece asociado con una reducción del dolor.

45 A. Banks (Journal of Orthopaedic Medicine, 13, 1991, No 3) resumió las sustancias potenciales (irritantes, partículas, osmóticos y quimiotácticos) para la proloterapia. Las primeras clases de soluciones proliferantes, denominadas irritantes, son, por ejemplo, fenol, guayacol y ácido tánico. Las partículas, como la harina de piedra pómez, son pequeñas partículas de aproximadamente 1 micra, que atraen a los macrófagos. Otros proliferantes provocan un choque osmótico. Estos agentes actúan mediante la deshidratación de las células en el lugar de la inyección. Los quimiotácticos están representados por morruato de sodio, una mezcla de sales de ácidos grasos. La composición quimiotáctica contiene los precursores biosintéticos de ciertos agentes quimiotácticos que atraen células inflamatorias.

50 M.J. Yelland (Spine, 29, 2004, 2126-2133) describió ensayos controlados aleatorizados de inyecciones de proloterapia para el dolor lumbar crónico. Las inyecciones de proloterapia solas no resultaron más eficaces que las inyecciones de control solas. Sin embargo, M. Scarpone (Clin J Sport Med., 18, 2008, 248-254) publicó un estudio piloto en donde se probó la eficacia de la proloterapia para la epicondilitis lateral. La proloterapia con dextrosa y morruato de sodio pareció bien tolerada y disminuyó el dolor de codo.

55 Y. Akihiro en " Effects of hyperosmolality on the central nervous system and intracranial hemorrhage ", Brain and Development, 1982, 4, 353-360, describe la inyección de composiciones hiperosmóticas que comprenden glucosa, NaCl e NaHCO₃.

B. Petersen en " A glucose-dependent mechanism in jejunum inhibits gastric acid secretion: a response mediated through enteroglucagon ", Scandinavian Journal of Gastroenterology, 1985, 20, 193-197, describe la influencia de la glucosa (300-1200 mOsm/l) sobre la secreción en el estómago.

El documento US 2011/195925 describe un proceso para la esterilización de composiciones de ácido hialurónico, que tienen una alta osmolaridad. El documento WO 2007/077399 propone un gel de ácido hialurónico y glicerol para aplicaciones dérmicas. El documento FR-A 2938187 (2010) describe una formulación inyectable de ácido hialurónico y glicerol y lidocaína. El documento WO 2000/37047 propone un kit para una composición inyectable de sal de ácido hialurónico y lidocaína. En el documento WO 2006/015131, se describen dispositivos para fortalecer y estirar el tejido facial. Los cirujanos pueden usar los dispositivos para proporcionar planos uniformes del tejido facial. Se menciona la posibilidad de aplicar agentes químicos para el estiramiento facial con los dispositivos.

El rostro humano está cubierto por una piel de composición compleja y comprende varios ligamentos. La Figura 1a muestra un rostro humano con boca, nariz y orejas y dos ligamentos ejemplificados (L1 y L2). Las diferentes capas de piel facial se muestran en la Figura 1b.

La primera capa es la epidermis (Figura 1b-1) que está compuesta por las capas más externas de células de la piel; el espesor puede variar de 0,05 mm a 1,5 mm. La segunda capa es la dermis (Figura 1b-2).

Los componentes principales son las células dérmicas (fibroplastos, histiocitos y mastocitos), fibras dérmicas (fibras de colágeno y fibras de reticulina) y matriz dérmica. En dependencia de la ubicación, el grosor de la dermis varía mucho.

La tercera capa es el tejido subcutáneo (Figura 1b-3) que contiene principalmente tejido conjuntivo laxo. Le sigue la cuarta capa, la musculoaponeurótica (Figura 1b-4), relacionada con el tejido muscular y aponeurótico. Está unido por fibras reticulares cutis dentro de la capa subcutánea a la dermis y la epidermis.

Estas cuatro capas (Figura 1b-7) forman una unidad funcional que es móvil porque el tejido areolar suelto y los ligamentos de retención (Figura 1b-5) permiten el movimiento deslizante del cuero cabelludo compuesto sobre la sexta capa fija, el periostio y la fascia profunda (Figura 1b-6).

Transferido a la mejilla media (ver Figura 1a), el músculo aponeurótico se describe como sistema aponeurótico muscular superficial (SAMS). El SAMS contiene los músculos intrínsecos de la mejilla, que tienen una unión limitada al esqueleto facial subyacente y una unión más extensa al tejido blando que mueven.

Los cambios ópticos del rostro humano, que se originan por el envejecimiento, ocurren principalmente en el rostro medio. Estos cambios ópticos pueden ocurrir debido a la gravedad, la atrofia de la grasa y el deterioro de la condición y aspecto de la piel. Los ligamentos faciales sirven de estabilizador en el rostro juvenil. La actividad muscular continua en combinación con los cambios intrínsecos del envejecimiento conduce a la debilidad del soporte de los ligamentos.

Desde hace muchos años, la cirugía es un tratamiento conocido para la piel facial envejecida, ver B.C. Mendelson (Surgical anatomy of the midcheek, Clin Plast Surg.). Sin embargo, la cirugía es incómoda, dolorosa y antiestética. Existe una gran necesidad de un mejor tratamiento de las estructuras faciales y la piel facial envejecidas, con efectos secundarios reducidos o nulos. Esta mejora se puede aplicar mediante un método mínimamente invasivo.

La presente invención se refiere a usos y métodos cosméticos que emplean una composición líquida para mejorar el contorno facial y la forma del rostro humano o animal mediante inyección, la composición líquida comprende agua y al menos el siguiente componente A, y uno o ambos de los componentes B y C:

a) un componente A, que conduce a una concentración osmótica en el intervalo de 1200 a 4000 mOsm en la composición líquida, en donde el componente A se selecciona del grupo que consiste en al menos un sacárido, al menos un poliol C₃-C₆, en al menos una solución salina, y combinaciones de dos o más de los mismos,

b) un componente B de alta viscosidad, que conduce a una viscosidad de la composición líquida en el intervalo de 10 a 1500 mPas, en particular de 200 a 1000 mPas, en donde el componente B se selecciona del grupo que consiste en ácido hialurónico, hidroxipropilmetilcelulosa, carboximetilcelulosa, alcohol polivinílico y polivinilpirrolidona,

c) un componente C de micropartículas, que comprende micropartículas con un tamaño promedio de partícula en el intervalo de 0,001 mm a 0,25 mm, en particular en el intervalo de 0,001 mm a 0,1 mm, en donde las micropartículas comprenden uno o más de polímeros degradables, hidroxiapatita o pumicita.

Opcionalmente la composición líquida comprende un compuesto anestésico local D.

A menudo, la composición se administra para mejorar la laxitud de los ligamentos del rostro mediante inyección en o cerca de los ligamentos del rostro (por ejemplo, en una cantidad de 0,1 a 1,5 ml).

5 A menudo, dos de estos componentes se combinan en la composición líquida, como A+B, A+C o A+C. En una realización, tres de estos componentes diferentes se combinan en la composición líquida, como A+B+C, A+C+D o A+B+C.

En una realización, se combinan cuatro componentes diferentes A+B+C+D en la composición líquida. Preferentemente, las composiciones comprenden el componente B.

10 La invención se refiere además al uso y método de uso de la composición líquida para mejorar el contorno facial y la forma del rostro humano, en donde la composición se administra para mejorar la laxitud de los ligamentos del rostro, y donde la inyección se produce en o cerca de los ligamentos del rostro.

15 La invención se refiere además al uso y método de uso de la composición líquida que incluye como componente A al menos un sacárido o poliol C₃-C₆, en particular seleccionado del grupo que comprende glucosa, manosa, sacarosa, fructosa, manitol y glicerol. De acuerdo con la invención, el componente A también puede seleccionarse de otros compuestos definidos en la descripción. La osmolaridad (mOsm) se puede determinar mediante métodos conocidos (por ejemplo, a 25 °C).

20 La invención se refiere además al uso y método de uso de la composición líquida que incluye como componente B al menos un compuesto seleccionado del grupo que consta de ácido hialurónico, hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) y carboximetilcelulosa (CMC). De acuerdo con la invención, el componente B también puede seleccionarse de otros compuestos (o mezclas de compuestos) definidos en la descripción. La viscosidad (mPas) se puede determinar mediante métodos conocidos, por ejemplo, mediante un viscosímetro Oswald o un viscosímetro capilar de vidrio (a 25 °C).

30 La invención se refiere además al uso y método de uso de la composición líquida que incluye como componente C un componente que tiene un tamaño promedio de partícula en el intervalo de 0,001 mm a 0,05 mm, cuyo componente se selecciona del grupo que comprende ácido poliláctico, policaprolactama, hidroxiapatita y pumicita. De acuerdo con la invención, el componente C también puede seleccionarse de otros compuestos definidos en la descripción. El tamaño promedio de partícula se puede determinar mediante métodos conocidos, como análisis microscópico, dispersión de luz y otros.

35 La invención se refiere además al uso y método de uso de la composición líquida en donde la composición incluye adicionalmente al menos una sal S fisiológicamente compatible (aceptable), en particular seleccionada del grupo que comprende cloruro de sodio, bicarbonato de sodio y sulfato de zinc.

40 La invención se refiere además al uso y método de uso de la composición líquida que comprende al menos 50 % (p/p) de agua, al menos dos de los componentes A, y B o C y opcionalmente también comprende un compuesto anestésico local D. Para algunos usos, se prefiere tener composiciones que no contengan un compuesto D.

La invención se refiere además al uso y método de uso de una composición líquida que comprende:

45 60 a 89 % (p/p) de agua,
10 a 35 % (p/p) de componente A, y
1 a 25 % (p/p) de componente B,

50 y opcionalmente comprende un componente C de micropartículas y/o un compuesto anestésico local D. En dependencia del tipo de componente A, la cantidad también puede ser menor al 10 % (p/p), si esto conduce a una concentración osmótica en el intervalo de 500 a 5000 mOsm. El componente B debe ser diferente del componente A.

La invención se refiere además al uso y método de uso de una composición líquida que comprende:

55 60 a 89 % (p/p) de agua,
10 a 35 % (p/p) de un componente sacárido A, lo que conduce a una concentración osmótica de 1200 a 4000 mOsm en la composición líquida, y
1 a 25 % (p/p) del componente B de alta viscosidad, que conduce a una viscosidad de la composición líquida en el intervalo de 200 a 1000 mPas, y opcionalmente comprende hasta 15 % (p/p) de un componente de micropartículas C con micropartículas con un tamaño promedio de partícula en el intervalo de 0,001 mm a 0,1 mm.

65 La invención se refiere además al uso y método de uso de la composición líquida que es para la administración por inyección mediante una cánula roma en un área cercana al ligamento, o mediante una cánula fina o una aguja fina en el ligamento. La elección del dispositivo de inyección puede ser importante y puede estar relacionada con las propiedades de la composición líquida, por ejemplo, con la viscosidad.

Además, se describe un proceso para la preparación de una composición líquida para inyección de acuerdo con las reivindicaciones, que comprende la etapa de mezclar los componentes A, B y/o C, y opcionalmente el componente D, con agua. Es posible que los tres tipos de componentes A, B y C se combinen en la composición líquida.

- 5 También se describe un proceso para la preparación de una composición líquida para inyección que comprende la etapa de mezclar al menos dos de los componentes A, B y/o C, y opcionalmente el componente D, con agua.

La invención se refiere además a un método para la mejora óptica del contorno facial y la forma del rostro humano que comprende las etapas de:

- 10 a) limpiar áreas específicas de la piel encima de los ligamentos del rostro;
b) inyección de una composición líquida acuosa en o cerca de ligamentos específicos del rostro, donde la composición líquida es como se definió anteriormente;
c) y opcionalmente repetir la etapa de inyección b) varias veces.

15 Este método para la mejora óptica del contorno facial y la forma del rostro humano puede ser un método cosmético o un método terapéutico.

La invención se refiere además a un método para la mejora óptica, en donde el volumen de la composición líquida aplicada para cada etapa de inyección está en el intervalo de 0,01 a 1,2 ml, a menudo de 0,02 a 0,9 ml.

20 La invención se refiere además a un método para la mejora óptica, en donde en la etapa se administran varias inyecciones de la composición líquida acuosa en áreas específicas del rostro en o cerca de ligamentos específicos del rostro, y este procedimiento se repite de 1 a 10 veces, a menudo de 2 a 8 veces.

25 El componente A de la composición de la presente invención puede seleccionarse de los compuestos o a partir de los compuestos descritos anteriormente, lo que conduce a una concentración osmótica en el intervalo de 1200 a 4000 mOsm.

30 El componente A, en particular, puede seleccionarse del grupo que comprende monosacáridos, disacáridos y oligosacáridos. Los monosacáridos pueden seleccionarse del grupo que comprende diosas (C2), triosas (C3), tetrasas (C4), pentosas (C5), hexosas (C6) y heptosas (C7). Los monosacáridos pueden presentarse en diversas formas estereoisoméricas representadas por sacáridos tales como D- y L-gliceraldehído, D- y L-eritrosa, D- y L-treosa, D- y L-eritrosa, D- y L-ribosa, D- y L-arabinosa, D- y L-xilosa, D- y L-lixosa, D- y L-desoxirribosa, D- y L-ribulosa, D- y L-xilulosa, D- y L-alosa, D- y L-altrosa, D- y L-glucosa, D- y L-manosa, D- y L-gulosa, D- y L-idosa, D- y L-galactosa, D- y L-talosa, ácido D- y L-glucurónico, ácido D- y L-galacturónico, N-acetil-D-glucosamina, N-acetil-L-glucosamina, D- y L-glucosamina, N-acetil-D-galactosamina, N-acetil-L-galactosamina, D- y L-fucosa, D- y L-ramnosa, D- y L-chinovosa, D- y L-fructosa, o una mezcla de los mismos. Los disacáridos pueden seleccionarse del grupo que comprende sacarosa, lactulosa, lactosa, maltosa, trehalosa, celobiosa, kojibiosa, nigerosa, isomaltosa, β , β -trehalosa, α , β -trehalosa, soforosa, laminaribiosa, gentiobiosa, turanosa, maltulosa, palatinosa, gentiobiulosa, manobiosa, melibiosa, melibiulosa, rutinosa, rutinulosa, xilobiosa o una mezcla de las mismas.

40 En una realización preferida, el sacárido del componente A se selecciona del grupo que comprende D- y L-ribosa, D- y L-glucosa, sacarosa, lactulosa, lactosa, maltosa o una mezcla de dos o más de los mismos.

Además, un componente puede ser seleccionado de uno o varios polioles C₃-C₆. Los polioles pueden ser lineales o ramificados. Preferentemente, los polioles C₃-C₆ se seleccionan del grupo que comprende glicerol, xilitol, pentaeritritol, manitol o una mezcla de los mismos. Los polioles C₃-C₆ particularmente preferidos se seleccionan del grupo que comprende glicerol y manitol.

En otra realización preferible de la presente invención, el componente A se selecciona de soluciones salinas, por ejemplo, una solución de cloruro de sodio. Para estos componentes A salinos, la cantidad en la composición puede ser menor del 10 % (p/p), por ejemplo, 5 %, siempre que esto conduzca a una concentración osmótica en el intervalo de 1200 a 4000 mOsm.

Además, el componente A puede ser una combinación o mezcla de al menos un sacárido y al menos un poliol C₃-C₆. Preferentemente, una combinación o mezcla comprende un tipo de sacárido y un tipo de poliol. Una combinación o mezcla que comprende un tipo de sacárido y un tipo de poliol puede variar en la relación en peso de 1:10 a 10:1 sacárido: poliol.

Las composiciones líquidas de la presente invención a menudo comprenden componente A por encima de 0 a 35 % (p/p), preferentemente de 10 a 35 % (p/p), preferentemente en particular de 15 a 25 % (p/p). El componente A conduce de acuerdo con la invención a una osmolalidad de 1200 a 4000 mOsm, y preferentemente en particular de 2000 a 3000 mOsm. El Osmol es una unidad de medida que define el número de moles de soluto que contribuyen a la presión osmótica de una solución (a temperatura ambiente, 25 °C).

La composición líquida de la presente invención puede comprender un componente B de alta viscosidad. Este componente B conduce a un aumento de la viscosidad de la composición a temperatura ambiente. Con el uso de la cantidad adecuada de componente B, se puede aumentar la viscosidad de la composición y la concentración del compuesto (o compuestos) proliferante permanece durante un tiempo prolongado en el área inyectada. Los compuestos adecuados para aumentar la viscosidad, que son fisiológicamente aceptables, pueden ser, por ejemplo:

ácido hialurónico, hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), carboximetilcelulosa (CMC), alcohol polivinílico (APV) o polivinilpirrolidona (PVP).

Preferentemente, el componente C se selecciona del grupo que comprende ácido hialurónico, hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) y carboximetilcelulosa (CMC).

5 Las composiciones líquidas de la presente invención a menudo comprenden al menos un componente B en una cantidad de 0 a 25 % (p/p), preferentemente de 1 a 25 % (p/p), preferentemente en particular de 5 a 25 % (p/p).

La viscosidad preferida puede estar en el intervalo de 10 mPas a 1500 mPas, preferentemente 200 a 1000 mPas, y preferentemente en particular 300 a 800 mPas a 25 °C. La viscosidad se debe a la fricción entre las partículas vecinas en un fluido que se mueven a diferentes velocidades. Puede medirse con viscosímetros o reómetros clásicos, como el viscosímetro capilar de vidrio. Las viscosidades típicas de algunos compuestos conocidos a 25 °C son (para comparar): 0,9 mPas (agua), 0,2 mPas (n-pentano), 0,6 mPas (benceno), 2,3 (ácido acético al 80 %) y aproximadamente 100 mPas (aceite de motor).

10 La composición de la presente invención puede comprender al menos un componente C de micropartículas. Las partículas de acuerdo con el componente C de la presente invención son polímeros o hidroxiapatita o pumicita. El componente C, en particular, se selecciona del grupo de polímeros biodegradables que comprende:

15 ácido poliláctico, policaprolactona, éster de celulosa, polihidroxialcanoato, derivados de almidón, poli(adipato de butileno-cotereftalato) y poli-(succinato de butileno).

20 Las partículas del componente C de la presente invención se pueden seleccionar adicionalmente del grupo que comprende hidroxiapatita y pumicita.

Preferentemente, el componente C se selecciona del grupo que comprende ácido poliláctico, policaprolactama, hidroxiapatita y pumicita.

25 Las composiciones de la presente invención a menudo comprenden componente C de 0 a 15 % (p/p), preferentemente de 1 a 10 % (p/p), preferentemente en particular de 5 a 10 % (p/p).

Las micropartículas tienen preferentemente un tamaño promedio de partícula no superior a 0,25 mm, preferentemente en el intervalo de 0,001 mm a 0,25 mm, preferentemente en el intervalo de 0,001 mm a 0,1 mm y preferentemente en particular en el intervalo de 0,001 mm a 0,05 mm. Las partículas pueden tener diferentes formas (por ejemplo, esféricas) y diferentes tipos de distribuciones de tamaño de partículas. El tamaño de las partículas se puede determinar mediante filtros.

35 El componente D, un anestésico local, se puede añadir opcionalmente a la composición de la presente invención. Los compuestos anestésicos locales apropiados pueden seleccionarse del grupo que comprende ésteres, aminas, combinaciones de los mismos y anestésicos locales de origen natural.

Los anestésicos de éster pueden seleccionarse preferentemente del grupo que comprende:

40 benzocaína, cloroprocaína, cocaína, ciclotmetacaína, dimetocaína/larocaína, piperocaína, propoxicaína, procaína/novocaína y proparacaína, tetracaína/ametocaína.

La clase amina de anestésicos locales puede seleccionarse preferentemente del grupo que comprende: articaína, bupivacaína, hinchocaína/dibucaína, etidocaína, levobupivacaína, lidocaína/lignocaína, mepivacaína, prilocaína y ropivacaína, trimecaína.

45 La clase de anestésicos locales de origen natural puede seleccionarse preferentemente del grupo que comprende: saxitoxina, neosaxitoxina, tetrodotoxina, mentol y eugenol.

50 Las composiciones de la presente invención a menudo comprenden el componente D de 0 a 5 % (p/p), preferentemente de 0,1 a 3 % (p/p), a menudo de 0,5 a 2 % (p/p).

Además, en una realización diferente de la invención, la composición puede comprender opcionalmente sales fisiológicamente compatibles adicionales, por ejemplo, de 0 a 25 % (p/p). Las sales compatibles pueden seleccionarse preferentemente del grupo que comprende cloruro de sodio, bicarbonato de sodio y sulfato de zinc, o una mezcla de dos o más de los mismos. La osmolalidad de la composición de la presente invención puede verse influenciada por la adición de dichas sales.

55 El proceso para la preparación de una composición para inyección de la presente invención comprende la etapa de disolver o suspender al menos un componente A, B o C en un excipiente, en particular agua (estéril). Opcionalmente, se pueden añadir a la composición el componente D y sales fisiológicamente compatibles adicionales.

60 Preferentemente, el proceso para la preparación de una composición para la inyección de la presente invención comprende la etapa de mezclar al menos un componente A, al menos un componente B y opcionalmente otros componentes C y D.

65 Preferentemente, el proceso para la preparación de una composición para la inyección de la presente invención comprende la etapa de mezclar al menos un componente A, al menos un componente B, al menos un componente C y opcionalmente otro componente D.

En otra descripción preferida, el proceso para la preparación de una composición para la inyección de la presente invención comprende la etapa de mezclar al menos un componente A, al menos un componente B, al menos un componente C, al menos una sal fisiológicamente compatible y opcionalmente otro componente D.

En otra descripción preferida, el proceso para la preparación de una composición para la inyección de la presente invención comprende la etapa de mezclar al menos un componente A, al menos un componente B, al menos un componente C y opcionalmente otro componente D, en donde el excipiente es agua.

La composición que comprende agua en un intervalo de 60 a 89 % (p/p) puede contener, por ejemplo, componente A en el intervalo de 10 a 35 % (p/p), componente B en el intervalo de 1 a 25 % (p/p) y componente C en un intervalo de 0 a 15 % (p/p), y componente D en un intervalo de 0 a 5 % (p/p).

La composición que comprende agua en un intervalo de 60 a 89 % (p/p) puede contener, por ejemplo, componente A en el intervalo de 10 a 35 % (p/p), componente B en el intervalo de 1 a 25 % (p/p) y componente C en un intervalo de 1 a 10 % (p/p), y componente D en un intervalo de 0 a 5 % (p/p).

La composición que comprende agua en 60 a 89 % (p/p) puede contener componente A en el intervalo de 10 a 35 % (p/p), componente B en el intervalo de 1 a 25 % (p/p) y componente C en un intervalo de 1 a 10 % (p/p), y una sal fisiológicamente compatible en un intervalo de 0 a 25 % (p/p), y componente D en un intervalo de 0 a 5 % (p/p).

La prolongación de la duración de la acción del compuesto o compuestos proliferantes puede aumentarse en la variación de los excipientes. La viscosidad de la composición para inyección debe estar en el intervalo de 10 mPas a 1500 mPas a 25 °C. Por tanto, la viscosidad puede aumentarse al cambiar de agua a otros excipientes lipídicos (o emulsiones de los mismos). Las formulaciones de la composición de la invención pueden existir en diversas formas.

Por tanto, pueden ser una solución, una emulsión o microemulsión del tipo aceite en agua (O/W), una emulsión múltiple, por ejemplo, del tipo agua en aceite en agua (W/O/W). La composición líquida de la presente invención se puede formular preferentemente en agua.

Las composiciones para uso cosmético y el método de uso de la presente invención pueden comprender una solución y/o suspensión que comprende el agente proliferante.

Ejemplos de excipientes, además del agua, son hidrocarburos como parafina blanda o líquida, un aceite de origen natural como almendra, maíz, cacahuete, ricino, girasol, lini crudum, sésamo, soja o aceite de oliva o derivados de los mismos; o un ácido graso y/o éster como ácido esteárico, palmítico u oleico. También son de interés los triglicéridos de ácidos grasos de cadena media y el miristato de isopropilo.

Las composiciones de la presente invención comprenden un excipiente del 60 al 89 % (p/p), a menudo del 60 al 80 % (p/p). El excipiente preferido es agua.

Las composiciones de acuerdo con la presente invención pueden comprender además un agente de suspensión, un agente humectante, uno o más de un conservante, un tampón, un antioxidante, un agente antiinflamatorio, un bactericida, una sustancia para prevenir la formación de espuma y un agente tensioactivo. Los ingredientes para la emulsión, suspensión o solución se seleccionan de los ingredientes conocidos en la técnica. Los ingredientes particulares pueden funcionar como dos o más de estos agentes simultáneamente, por ejemplo, comportarse como un conservante y un tampón.

El agente tensioactivo o emulsionante adecuado, como un tensioactivo aniónico, catiónico o no iónico, puede estar representado por éster de sorbitán, polisorbato, Cremophor EL, polisorbato 20, polisorbato 80, macrogol-20-monoestearato de glicerol y/o mezclas de los mismos. Agentes de suspensión se seleccionan del grupo que comprende gomas naturales, derivados de celulosa y otros ingredientes como lanolina.

La composición descrita puede inyectarse en o cerca del ligamento de un ser humano o animal a tratar. La composición de la presente invención puede inyectarse además con una aguja que llegue al hueso.

El proceso cosmético o método de tratamiento por inyección no se limita a una sola inyección en un área específica. El tratamiento de ligamentos mediante la inyección de una composición de acuerdo con la presente invención también se puede realizar en varios ligamentos en paralelo o en secuencia.

Las cánulas romas pueden ser demasiado romas para penetrar los ligamentos. La inyección mediante una cánula roma se produce en un área cercana al ligamento. Las personas capacitadas que inyecten la composición sentirán la resistencia del ligamento e inyectarán la composición mencionada en el área implicada. La composición debe inyectarse al menos a 0,5 mm del ligamento de tratamiento, preferentemente a 0,2 mm.

Las cánulas finas o agujas finas pueden penetrar en los ligamentos. La inyección mediante una cánula fina o una aguja fina se produce en el ligamento. Las personas capacitadas que inyecten la composición sentirán la resistencia del ligamento, insertarán e inyectarán dicha composición en el ligamento. Los ligamentos adecuados pueden seleccionarse del grupo de ligamentos de retención falsos, que comprenden retináculo masetero-cutáneo, retináculo buco-maxilar (parte bucal) y retináculo platisma-auricular. Además, los ligamentos pueden seleccionarse del grupo de ligamentos de retención verdaderos, que comprenden retináculo orbitario, retináculo cigomático (parche de McGregor), retináculo buco-maxilar (parte maxilar), retináculo mandibular, ligamento platisma-mandibular y ligamento submentoniano.

Preferentemente, la composición de la presente invención se puede aplicar al retináculo buco-maxilar (L1) y/o al platisma-mandibular (L2) representado en la Figura 1a, en particular se puede administrar a los ligamentos cigomáticos (parche de McGregor). La composición de la presente invención puede envasarse en frascos, ampollas, recipientes o jeringas precargadas. En una realización, la composición se encuentra en jeringas precargadas (jeringa lista para usar, RTUS), que pueden mejorar notablemente la seguridad de uso de preparaciones inyectables. La

esterilización de las RTUS se realiza mediante esterilización por calor, radiación, química o filtración. Preferentemente, la esterilización puede producirse mediante calor o irradiación con UV.

El método cosmético para la mejora óptica del contorno facial y la forma del rostro humano comprende la administración de una composición como se describe en la presente descripción. Este proceso comprende la inyección en o cerca del ligamento a tratar. En una primera etapa, se deben limpiar las áreas de la piel encima de los ligamentos del rostro. En una segunda etapa, se inyecta una composición líquida acuosa en o cerca de ligamentos específicos del rostro que contiene al menos uno de los componentes A, B o C y opcionalmente el componente D. Esta etapa de inyección se puede repetir opcionalmente varias veces, preferentemente de 0 a 20 veces, preferentemente en particular de 1 a 10 veces. La composición descrita puede además inyectarse con la aguja.

El volumen de composición aplicado para cada inyección está en el intervalo de 0,01 a 1,5 ml, preferentemente de 0,01 a 1,2 ml. Preferentemente en particular, el volumen de inyección está en el intervalo de 0,02 a 0,9 ml.

El proceso de inyección, en donde se administran varias inyecciones de la composición acuosa en áreas específicas del rostro, puede repetirse de 1 a 20 veces, preferentemente de 1 a 10 veces. Sin embargo, un solo tratamiento puede ser suficiente. Los intervalos de inyección pueden variar de 5 días a 10 meses, preferentemente de 1 día a 9 meses. Sin embargo, un solo tratamiento puede ser suficiente.

Ejemplo 1 (Preparación de las composiciones líquidas)

- 1a) 30 % (p/p) de glucosa
5 % (p/p) de ácido hialurónico (25 °C)
2 % (p/p) de hidroxiapatita
63 % (p/p) de agua.
- 1b) 30 % (p/p) de glucosa
2 % (p/p) de hidroxiapatita
0,5 % (p/p) de lidocaína
67,5 % (p/p) de agua
- 1c) 20 % (p/p) de glucosa
10 % (p/p) de ácido hialurónico (25 °C)
11 70 % (p/p) de agua
- 1d) 21 % (p/p) de ácido hialurónico (25 °C)
0,5 % (p/p) de lidocaína
78,5 % (p/p) de agua
- 1e) 21 % (p/p) de ácido hialurónico (25 °C)
5 % (p/p) de cloruro de sodio,
74 % (p/p) de agua.
- 1f) 30 % (p/p) de glucosa
5 % (p/p) de ácido hialurónico (25 °C)
2 % (p/p) de hidroxiapatita
0,5 % (p/p) de lidocaína
62,5 % (p/p) de agua

Ejemplo 2 (prueba de las composiciones)

Las composiciones de acuerdo con los experimentos 1a a 1f pueden administrarse mediante inyección a ratas viejas, de 24 meses de edad.

Grupo	Tratamiento	Número de animales	Punto de tiempo	# MCL para biomecánica	# MCL para la tipificación de colágeno
1	Control de vehículo	8	30 días	8	8
2	Ej. 1c	8	30 días	8	8
3	glucosa	8	30 días	8	8
Totales:		24		24	24

ANIMALES: 24 ratas Sprague-Dawley (-24 meses de edad)

VIVIENDA: Grupo alojado.

ARTÍCULO DE PRUEBA: Composiciones de los ejemplos 1a a 1e

VÍA/FRECUENCIA DE DOSIS: Cada rata recibe inyecciones bilaterales en el ligamento colateral medial (MCL) a los 1, 7, 14, 21 y 28 días.

PREPARACIÓN DE LA DOSIS: Preparada diariamente los días de dosificación.

5

OBSERVACIONES AL LADO DE LA JAULA: Dos veces al día (mortalidad/morbilidad)

PESOS CORPORALES: Día 1, 7, 14, 21 y 30.

10 NECROPSIA: Todos los animales se sacrifican y las extremidades traseras derecha e izquierda se desarticulan en la articulación de la cadera. El tejido extraño se disecciona para exponer cuidadosamente el complejo fémur-MCL-tibia. Las propiedades biomecánicas del MCL se evalúan luego mediante el uso de un Sistema de Prueba Mecánica Instron.

15 INMUNOHISTOQUÍMICA (n=48): El MCL izquierdo de todos los animales se coloca en formalina al 10 % para la tinción IHC de colágeno de tipo I y III. Los MCL de cada rata se incrustan en parafina y se seccionan. Se teñirá un portaobjetos para el tipo I y un segundo para el tipo III. Luego se informará el porcentaje de colágeno (área de tinción positiva/área total de tejido) para los tipos I y III.

20 BIOMECÁNICA (n=24): El MCL correcto para todos los animales se somete a pruebas destructivas. El complejo fémur-MCL-tibia se monta en un soporte personalizado. Se aplica un adelanto de (0,1 N) y el MCL se acondiciona previamente (carga cíclica al 1 % de deformación durante 10 ciclos). Se determina la longitud inicial del ligamento y el área de la sección transversal. Luego, se tira del ligamento hasta la falla al 10 % por segundo.

Ejemplo 3 (prueba de las composiciones)

25

Las composiciones de acuerdo con los experimentos 1a a 1f pueden administrarse mediante una aguja fina en, por ejemplo, los ligamentos cigomáticos humanos (parche de McGregor) en un ensayo clínico exploratorio. Se deben usar diferentes concentraciones de producto y regímenes de tratamiento para la búsqueda de dosis y el régimen de dosis (los ensayos pueden realizarse en entornos separados).

30

Como ejemplos, la composición líquida 1a o 1f se administra mediante una aguja fina en (o alternativamente 2 mm al lado) del ligamento facial humano (0,5 ml, dos veces al día durante tres días) para mejorar la laxitud del rostro.

REIVINDICACIONES

1. Uso cosmético de una composición líquida para mejorar el contorno facial y la forma del rostro humano o animal mediante inyección, la composición líquida comprende agua y componente A, que conduce a una concentración osmótica en el intervalo de 1200 a 4000 mOsm en la composición líquida, en donde el componente se selecciona del grupo que consiste en al menos un sacárido, al menos un poliol C₃-C₆, al menos una solución salina, y combinaciones de dos o más de los mismos; y que además comprende uno o ambos de:
 - componente B que conduce a una viscosidad de la composición líquida en el intervalo de 10 a 1500 mPas, en donde el componente B se selecciona del grupo que consiste en ácido hialurónico, hidroxipropilmetilcelulosa, carboximetilcelulosa, alcohol polivinílico y polivinilpirrolidona; y/o
 - componente C que comprende micropartículas de uno o más polímeros biodegradables, hidroxiapatita o pumicita, dichas micropartículas tienen un tamaño promedio de partícula en el intervalo de 0,001 mm a 0,25 mm.
2. El uso cosmético de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la composición se administra para mejorar la laxitud de los ligamentos del rostro, y donde la inyección se produce en o cerca de los ligamentos del rostro.
3. El uso cosmético de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en donde la composición comprende como componente A al menos un sacárido o poliol C₃-C₆, en particular seleccionado del grupo que comprende glucosa, manosa, sacarosa, fructosa, manitol y glicerol.
4. El uso cosmético de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde la composición comprende adicionalmente al menos una sal S fisiológicamente compatible, en particular seleccionada del grupo que comprende cloruro de sodio, bicarbonato de sodio y sulfato de zinc.
5. El uso cosmético de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde la composición es para la administración por inyección mediante una cánula roma en un área cercana al ligamento, o mediante una cánula fina o una aguja fina en el ligamento.
6. Método cosmético para la mejora óptica del contorno facial y la forma del rostro humano que comprende las etapas de:
 - a) limpiar áreas específicas de la piel encima de los ligamentos del rostro;
 - b) inyección de una composición líquida acuosa en o cerca de ligamentos específicos del rostro, donde la composición líquida contiene al menos un sacárido, al menos un poliol C₃-C₆, al menos una solución salina, o combinaciones de dos o más de los mismos como componente A, que conduce a una concentración osmótica de 1200 a 4000 mOsm en la composición líquida, y donde la composición líquida contiene además uno o ambos de:
 - componente B que conduce a una viscosidad de la composición líquida en el intervalo de 10 a 1500 mPas, en donde el componente B se selecciona del grupo que consiste en ácido hialurónico, hidroxipropilmetilcelulosa, carboximetilcelulosa, alcohol polivinílico y polivinilpirrolidona; y/o
 - componente C que comprende micropartículas de uno o más polímeros biodegradables, hidroxiapatita o pumicita, dichas micropartículas tienen un tamaño promedio de partícula en el intervalo de 0,001 mm a 0,25 mm;
 - c) y opcionalmente repetir la etapa de inyección b) varias veces.
7. El método cosmético para la mejora óptica de acuerdo con la reivindicación 6, en donde el volumen de la composición líquida aplicada para cada etapa de inyección b) está en el intervalo de 0,01 a 1,2 ml.
8. El método cosmético para la mejora óptica de acuerdo con la reivindicación 6 o 7, en donde en la etapa b) se administran varias inyecciones de la composición líquida acuosa en áreas específicas del rostro en o cerca de ligamentos específicos del rostro y este procedimiento se repite de 1 a 10 veces.

Figura 1a

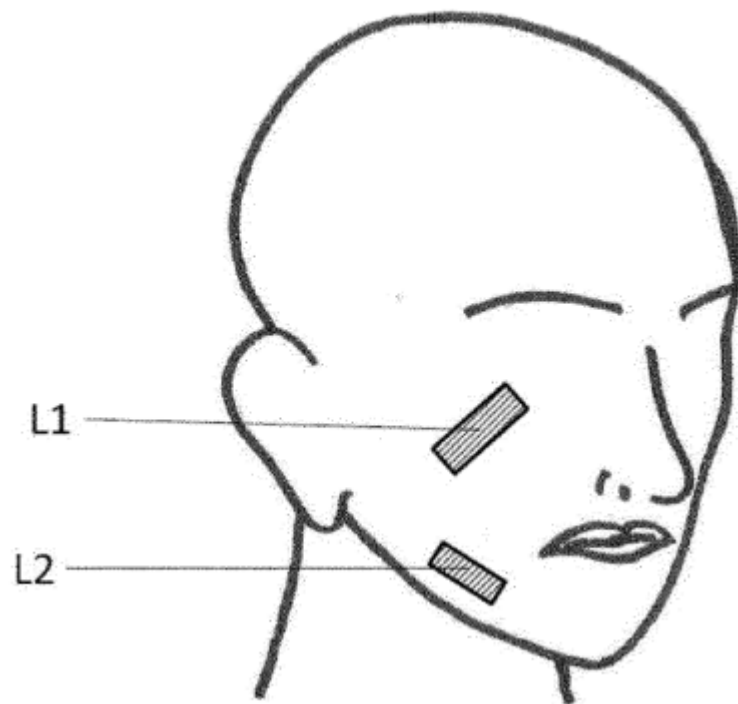


Figura 1b

