

USO DE LA TOXINA BOTULÍNICA PARA LA REDUCCIÓN DEL TAMAÑO DE LOS POROS DE LA PIEL Y LA PRODUCCIÓN DE SEBO

CAMPO DE LA INVENCION

La presente invención se refiere en general al uso de toxina botulínica para la reducción del tamaño de los poros de la piel y/o la producción de sebo usando regímenes de dosificación y esquemas de inyección específicos. Específicamente, la toxina botulínica se administra mediante inyección intradérmica en la piel de un sujeto a una concentración de 11 U/ml a 19 U/ml y a un volumen de 0,07 ml a 0,12 ml por punto de inyección. Además, la presente invención se refiere a un método para la reducción del tamaño de los poros de la piel y/o la producción de sebo utilizando tales regímenes de dosificación y esquemas de inyección específicos.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

En los últimos años, se ha vuelto cada vez más popular un enfoque holístico para utilizar la toxina botulínica no sólo para reducir las arrugas sino también para mejorar la calidad de la piel. Además, la “cultura del selfie” lleva a que cada vez más, especialmente entre los más jóvenes, se aspire a conseguir una piel con un aspecto saludable. La buena calidad de la piel se percibe como una piel sana y sin daños, lo que se asocia con una apariencia joven y atractiva.

El mecanismo principal de la toxina botulínica es la parálisis muscular mediante la inhibición de la exocitosis de la acetilcolina presináptica, y se utiliza a gran escala para múltiples aplicaciones cosméticas y terapéuticas. Más recientemente, se descubrió que la inyección intradérmica de toxina botulínica es efectiva para mejorar la calidad de la piel al disminuir la laxitud facial, acortar la longitud mandibular (lo que resulta en un lifting facial), reducir la secreción de sebo y disminuir el número y la densidad de los poros faciales. Estos efectos podrían atribuirse a la parálisis de los músculos erectores del pelo (reducción del tamaño de los poros), la inhibición de la liberación de acetilcolina (disminución de la producción de sebo) y la afectación de la capa superficial de los músculos faciales (véase, por ejemplo, Park et al., *Drugs Dermatol.* 2021). 20(1):49-54; Li et al., *J. Dermatol* 2013; 72:116-22).

En la técnica se conocen diferentes enfoques para inyectar toxina botulínica por vía intradérmica. Uno de ellos es el método “mesobotox” o “microbotox”,

en el que las inyecciones se administran utilizando toxina botulínica hiperdiluida (concentraciones inferiores a 10 U/ml). Se administran volúmenes pequeños (20 µl y menos) por vía intradérmica de tal manera que haya al menos 15 puntos de inyección por mejilla, al menos 20 puntos de inyección por frente y al menos de 20 a 30 inyecciones a lo largo de la línea de la mandíbula/en la parte inferior de la cara. (Wu WTL. Rejuvenecimiento facial sin estiramientos faciales - estrategias personales. Trabajo presentado en: Regional Conference, in Dermatol. Laser and Facial Cosm. Surg. 2002; september de 2002; Hong Kong). A menudo, esto da como resultado más de 100 puntos de inyección, lo que genera dolor innecesario para los pacientes, así como molestias y pérdida de tiempo para los inyectores.

Otra técnica descrita en la literatura es la técnica "SINB" (Superficial Injection Needling Botulinum) reportada por Calvani et al. (Plast. Surg., 2019; 27(2):156-161). Consiste en inyecciones dérmicas de microdosis de toxina botulínica, no mediante jeringa tradicional sino con técnica de punción que consiste en múltiples microgotas mediante dispositivo eléctrico. La intención es disminuir la actividad de las glándulas sudoríparas y sebáceas para mejorar la textura de la piel. El volumen de reconstitución es diferente en comparación con el enfoque de "mesobotox" o "microbotox" descrito anteriormente, ya que la concentración resultante no está hiperdiluida sino concentrada (> 60 U/ml).

En cuanto a los tratamientos intradérmicos destinados exclusivamente a mejorar los poros dilatados y la producción excesiva de sebo, existen numerosas publicaciones con datos diferentes, a veces incluso contradictorios, sobre el volumen y la dosis de reconstitución. Los volúmenes de reconstitución recomendados varían entre 5 ml de solución salina por vial de 100 U de toxina botulínica tipo A (BoNT/A), lo que da como resultado una concentración de 20 U/ml (véase, por ejemplo, Park et al., supra, and Shah, A. R, J. Drugs Dermatol 2008; 7(9):847-850) hasta 3 ml de un vial de 300 U de BoNT/A, lo que da como resultado una concentración de 100 U/ml (véase Rose and Goldberg (2012), Dermatol. Surg, 2012; 39:443-448). Específicamente, Park et al. (supra) diluyeron 100 U de BoNT/A en 5 ml de solución salina e inyectaron 74 puntos por vía intradérmica en la cara (cara lateral, mejilla medial anterior, línea mandibular y depresor del ángulo de la boca (DAO)) para una dosis total de 92 U por tratamiento utilizando una aguja de 31G.

Min y col. (Aesthet. Surg. J., 2015; 35(5):600-610) proponen utilizar

volúmenes de reconstitución más bajos, de 2,5 ml por vial de 100 U, lo que da como resultado una solución más concentrada que contiene 40 U/ml. Min y col. Sugerimos además utilizar volúmenes de inyección más grandes (250 µL o incluso 500 µL por punto de inyección) para los puntos de inyección distribuidos en cinco sitios estándar en el medio de la frente. Otros autores proponen inyectar 100 µL de solución salina por punto de inyección que contiene 2 U de BoNT/A y recomiendan que las inyecciones se espacien 1 cm entre sí (Shah, supra; Li et al., supra; Sayed et al., J. Dermatol Treat. 2021, 32 (7): 771-777).

Además, el documento WO 2004/016763 A2 se refiere al tratamiento de la disfunción de las glándulas holocrinas con toxina botulínica, incluida la reducción de la producción excesiva de sebo y del tamaño de los poros mediante inyección intradérmica de toxina botulínica. Se describe el tratamiento de la producción excesiva de sebo mediante inyecciones de BoNT/A y BoNT/B en la frente y de BoNT/B en la piel de las cejas, la frente y la nariz y los pliegues nasolabiales. Sin embargo, no se dan instrucciones claras sobre el volumen de reconstitución, la dosis/volumen de la inyección y el esquema de inyección para el tratamiento de los poros dilatados y la producción excesiva de sebo.

Existen varios inconvenientes relacionados con el tratamiento del tamaño dilatado de los poros de la piel y la producción excesiva de sebo en la técnica anterior. El enfoque hiperdiluido (uso de proporciones de reconstitución más altas que dan como resultado soluciones menos concentradas) da como resultado un efecto menos pronunciado que no dura tanto, lo que conduce a visitas más frecuentes a las consultas del personal sanitario y a una menor satisfacción del paciente. Por el contrario, las dosis más concentradas no parecen proporcionar ninguna potencia adicional (Shah, supra) pero pueden requerir un aumento en el número de puntos de inyección, lo que potencialmente conduce a un aumento de los eventos adversos.

Además, como se describe en Sapra et al. (J. Clin. Aesthet. Dermatol. 2017; 10(2):34-44), la ausencia de estandarización del régimen de inyección (es decir, tratar a los pacientes en función de sus necesidades individuales, utilizar volúmenes de tratamiento que no están controlados ni estandarizados, etc.), puede tener efectos desfavorables. Por lo tanto, se necesita una guía clara con respecto al volumen de reconstitución, la dosis y el volumen de la inyección y el esquema de inyección para el tratamiento de los poros dilatados de la piel y la producción excesiva de sebo.

Además, aparte de la falta de efecto, que siempre resulta desagradable tanto para el inyector como para el paciente, la principal preocupación con el uso de la toxina botulínica A en indicaciones estéticas reside en el riesgo de migración/propagación a músculos no deseados. Por lo tanto, en general se desea que el régimen de dosificación y el esquema de inyección no den como resultado una propagación no deseada de la toxina en la capa muscular situada debajo de la dermis tratada.

Por lo tanto, existe una necesidad constante en la técnica de un tratamiento de reducción del tamaño de los poros de la piel y de la producción de sebo que supere los inconvenientes de la técnica anterior, sea seguro y proporcione resultados cosméticos altamente satisfactorios.

OBJETIVO DE LA INVENCION

El objetivo de la presente invención es proporcionar un tratamiento mejorado con toxina botulínica para la reducción del tamaño de los poros de la piel y/o la producción de sebo que sea a la vez efectiva y segura.

BREVE DESCRIPCION DE LA INVENCION

La presente invención proporciona regímenes de dosificación y esquemas de inyección específicos para la administración de toxina botulínica para la reducción del tamaño de los poros de la piel y/o la producción de sebo. El régimen de dosificación propuesto, opcionalmente en combinación con los esquemas de inyección propuestos, da como resultado una apariencia equilibrada y armoniosa de la piel en los 2/3 superiores de la cara, mejorando la satisfacción del paciente sin aumentar los efectos secundarios. Más específicamente, las dosis relativamente altas prolongarán la duración del efecto, aumentando así la comodidad y satisfacción del paciente, y el volumen relativamente alto da como resultado una cierta extensión necesaria para lograr el resultado del tratamiento deseado.

En un primer aspecto, la presente invención se refiere al uso de toxina botulínica para la reducción del tamaño de los poros de la piel y/o la producción de sebo, en donde la toxina botulínica se administra mediante inyección intradérmica en la piel de un sujeto a una concentración de 11 U/ml a 19 U/ml y en un volumen de 0,07 ml a 0,12 ml por punto de inyección.

Preferiblemente, la toxina botulínica se administra a una concentración de 16 U/ml a 18 U/ml y en un volumen de 0,08 ml a 0,115 ml por punto de inyección. El esquema de inyección comprende preferiblemente inyección intradérmica en 7 a 15 puntos de inyección, preferiblemente 11 a 13 puntos de inyección, a través de la frente, la frente que comprende el área glabellar, y en 6 a 12 puntos de inyección, preferiblemente 9 puntos de inyección, por mejilla, en donde la distancia entre los puntos de inyección es de 0,9 cm a 1,5 cm en la mejilla y de 1,7 cm a 2,3 cm en la frente, la frente que comprende el área glabellar.

En un segundo aspecto, la presente invención se refiere a un método para la reducción de los poros de la piel y/o la producción de sebo, comprendiendo el método administrar toxina botulínica mediante inyección intradérmica en la piel de un sujeto a una concentración de 11 U/ml a 19 U/ml y en un volumen de 0,07 ml a 0,12 ml por punto de inyección.

Las modalidades preferidas se establecen en las reivindicaciones dependientes adjuntas y en la siguiente descripción detallada tomada en relación con los ejemplos proporcionados en las mismas y las figuras adjuntas.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LA FIGURAS

La **Figura 1** muestra un patrón de inyección ejemplar de conformidad con la presente invención para la reducción del tamaño de los poros de la piel y/o la producción de sebo.

La **Figura 2** muestra los lugares de medición del sebo. Círculo: medición del sebumetro; cuadrado izquierdo con líneas continuas: medida de sebutape; Cuadrado derecho con líneas discontinuas: medición de respaldo con sebutape.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

El régimen de dosificación específico, opcionalmente junto con el esquema de inyección específico, usado de conformidad con la presente invención permite un tratamiento seguro y efectivo con eficacia confiable y resultados predecibles. La seguridad del tratamiento mejora al reducir la propagación de toxinas a los músculos cercanos, reduciendo así el potencial de eventos adversos relevantes en la cara, por ejemplo, asimetría de la sonrisa, caída de cejas y/o párpados. Al mismo

tiempo, debido a los volúmenes relativamente altos administrados, la distribución sigue siendo suficiente para lograr el resultado de tratamiento deseado.

Además, las dosis relativamente altas prolongarán la duración del efecto, aumentando así la comodidad y satisfacción del paciente. Además, debido al régimen de dosificación y al esquema de inyección específicos utilizados en el presente documento, que implican menos puntos de inyección y mayor volumen por punto de inyección, se reduce el dolor de la inyección, lo que a su vez mejora aún más la satisfacción del paciente. Por consiguiente, la presente invención permite el tratamiento efectivo y seguro de la reducción del tamaño (aumentado) de los poros de la piel y la producción (excesiva) de sebo y conduce a una apariencia equilibrada y armoniosa de la piel en los 2/3 superiores de la cara, proporcionando una mayor satisfacción del paciente.

El término “tamaño de poro de la piel”, como se usa en el presente documento, se refiere al área afectada por los poros (es decir, el área ocupada por los poros dentro de la región de interés expresada, por ejemplo, en mm^2) y, como los poros son tridimensionales, al volumen de poros (es decir, el volumen total de hendiduras en la piel debido a la presencia de poros en la región seleccionada expresado en, por ejemplo, mm^3). Por lo tanto, en el marco de la presente invención, lo que se reduce es el área afectada por los poros y el volumen de los poros. Por el contrario, el término “cuento de poros” o “número de poros” significa el número de poros individuales detectados en un área predefinida expresada como un número. El término “tamaño de los poros de la piel” en la expresión “uso de toxina botulínica para la reducción del tamaño de los poros de la piel” se refiere preferiblemente a un tamaño de poros de la piel dilatado”.

El término “tamaño de poro de la piel dilatado” en el sentido de la presente invención se puede definir como un volumen de poro de la piel que es al menos el 20%, preferentemente al menos el 25%, más preferentemente al menos el 30% o al menos el 35%, y muy preferentemente, preferiblemente al menos un 40% o al menos un 50% mayor que el volumen de poros de la piel correspondiente en una región determinada, en particular la región de las mejillas y la frente, medido para un sujeto normal (promedio). Para las mejillas, suponiendo que el volumen de los poros de la piel es $1,25 \text{ mm}^3$ por 183 mm^2 ($13,5 \text{ mm} \times 13,5 \text{ mm}$) del área de la mejilla de un sujeto normal, un tamaño de poro dilatado se puede definir como $\geq 1,50 \text{ mm}^3$ por 183

mm² (13,5 mm x 13,5 mm) área de las mejillas, preferiblemente $\geq 1,56$ mm³ por 183 mm² de área de las mejillas, más preferiblemente $\geq 1,63$ mm³ o $\geq 1,69$ mm³ por 183 mm² de área de las mejillas, y muy preferiblemente $\geq 1,75$ mm³ o $\geq 1,88$ mm³ por 183 mm² de área de las mejillas, medido para los poros de la piel, es decir, poros de la piel detectables, que tienen un diámetro de entre 0,1 mm y 1,0 mm.

Para las mediciones de los poros de la piel, se prefiere utilizar una cámara para la adquisición de imágenes y el software correspondiente para el análisis de la piel, en particular un sistema de imágenes 3D Antera (Miravex Limited, Dublín, Irlanda). Como se utiliza en el presente documento, el término “sistema de imágenes 3D Antera” se utiliza como sinónimo del término “cámara 3D Antera” y pretende referirse a una cámara y un sistema de análisis de software de Miravex Ltd. (Dublín, Irlanda) para el análisis de la piel. Permite aplicar diferentes filtros para definir el límite para la detección de una característica de la piel, como el volumen y el área de los poros de la piel. Los filtros pequeños detectan poros que tienen entre 0,1 mm y 0,5 mm de diámetro, los filtros medianos detectan poros que tienen entre 0,1 mm y 1,0 mm y los filtros grandes detectan poros que tienen entre 0,1 mm y 1,5 mm de diámetro. Dentro de la presente invención, para las mediciones se utiliza preferentemente una cámara Antera 3D con un filtro medio.

Para la frente, se supone aquí que el volumen de los poros de la piel es 1,15 mm³ por 183 mm² (13,5 mm x 13,5 mm) para un sujeto normal. Por consiguiente, un tamaño de poro dilatado (es decir, al menos un 20%, preferiblemente al menos un 25%, más preferiblemente al menos un 30% o al menos un 35% y muy preferiblemente al menos un 40% o al menos un 50% mayor) puede definirse como $\geq 1,38$ mm³ por 183 mm² de área de la frente, preferiblemente $\geq 1,44$ mm³ por 183 mm² de área de la frente, más preferiblemente $\geq 1,50$ mm³ o $\geq 1,55$ mm³ por 183 mm² de área de la frente, y muy preferiblemente $\geq 1,61$ mm³ o $\geq 1,73$ mm³ por 183 mm² de área de la frente, medido para los poros de la piel, es decir, poros de la piel detectables, que tienen un diámetro de entre 0,1 mm y 1,0 mm.

Alternativamente, o además de la definición anterior en términos del volumen de poros de la piel para una región determinada, el término “tamaño de poros de la piel dilatados” dentro del significado de la presente invención también puede definirse, aunque menos preferiblemente, como un área afectada por poros (área ocupada por los poros dentro de una región dada) que es al menos 20%,

preferiblemente al menos 25%, más preferiblemente al menos 30% o al menos 35%, y muy preferiblemente al menos 40% o al menos 50% mayor que el área correspondiente afectada por los poros en una región determinada, en particular la región de las mejillas y la frente, medida para un sujeto normal (promedio). Para la mejilla, suponiendo que el área afectada por los poros es 36,6 mm² por 183 mm² (13,5 mm x 13,5 mm) del área de la mejilla de un sujeto normal, un área ampliada afectada por los poros se puede definir como $\geq 43,9$ mm² por 183 mm² (13,5 mm x 13,5 mm) área de las mejillas, preferiblemente $\geq 45,8$ mm² por 183 mm² de área de las mejillas, más preferiblemente $\geq 47,6$ mm² o $\geq 49,4$ mm² por 183 mm² de área de las mejillas, y muy preferiblemente $\geq 51,2$ mm² o $\geq 54,9$ mm² por 183 mm² de área de las mejillas, medido para los poros de la piel, es decir, poros de la piel detectables, que tienen un diámetro de entre 0,1 mm y 1,0 mm.

Para la frente se supone aquí que el área afectada por los poros es 33,7 mm² por 183 mm² (13,5 mm x 13,5 mm) de la frente para un sujeto normal. Por consiguiente, un tamaño de poro dilatado (es decir, al menos un 20%, preferiblemente al menos un 25%, más preferiblemente al menos un 30% o al menos un 35% y muy preferiblemente al menos un 40% o al menos un 50% mayor) también puede definirse como $\geq 40,4$ mm² por 183 mm² de área de la frente, preferiblemente $\geq 42,1$ mm² por 183 mm² de área de la frente, más preferiblemente $\geq 43,8$ mm² o $\geq 45,5$ mm² por 183 mm² de área de la frente, y la mayoría preferiblemente $\geq 47,2$ mm² o $\geq 50,6$ mm² por 183 mm² de área de la frente, medido para los poros de la piel, es decir, poros de la piel detectables, que tienen un diámetro de entre 0,1 mm y 1,0 mm.

El término “poro de la piel” o “poro”, como se usa en el presente documento, pretende referirse a depresiones de la superficie de la piel que típicamente tienen una forma redondeada. Los poros de la piel son de dimensiones relativamente grandes, siendo visibles a simple vista. Los poros de la piel en el sentido de la presente invención pueden definirse para que tengan un tamaño que varía entre 250 μ m y 1000 μ m y superiores, lo que da lugar a áreas superficiales de 0,05 a 0,8 mm² y superiores, suponiendo que tengan una forma redondeada. Macroscópicamente, a menudo aparecen como pequeñas cubetas que confieren un aspecto de “pelota de golf” al microrrelieve de la piel. Los “poros de la piel” de conformidad con la presente invención no son aberturas u orificios de las glándulas sudoríparas ecrinas, que son mucho más pequeñas en tamaño.

El término “producción de sebo”, como se usa en el presente documento, significa la producción de sebo que da como resultado un cierto nivel (o cantidad) de sebo en la piel (por ejemplo, expresado en $\mu\text{g}/\text{cm}^2$). Preferiblemente, el término “producción de sebo” utilizado en el presente documento se refiere a “producción de sebo facial”. El término “sebo”, como se usa en el presente documento, se refiere a una sustancia cerosa y aceitosa que normalmente comprende triglicéridos, ésteres de cera, escualeno y otras sustancias producidas por las glándulas sebáceas.

El sebo favorece la salud de la piel de varias maneras; por ejemplo, ayuda a hidratarla y protegerla de patógenos potencialmente dañinos, como bacterias y hongos. Sin embargo, una producción excesiva o excesiva de sebo puede provocar una piel grasa. Las personas con piel grasa pueden notar que sus poros se ven más grandes y su piel luce grasosa o brillante. Por tanto, el término “producción de sebo”, como se utiliza en el presente documento dentro de la expresión “para la reducción del tamaño de los poros de la piel y/o la producción de sebo”, puede referirse a “producción excesiva de sebo”.

Preferiblemente, el término “producción excesiva de sebo”, como se usa en el presente documento, puede definirse como un nivel de sebo que es $> 180 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ para la frente, la zona T y el cuero cabelludo, $> 100 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ para el cabello, $> 150 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ para la mejilla, el párpado y la sien, y $> 130 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ para la comisura de la boca, medido en condiciones ambientales normales (por ejemplo, 20°C y 40-60% de humedad relativa del aire) con un sebómetro (por ejemplo, Sebumeter® SM 815, Courage+Khazaka). Para calcular las cantidades absolutas de sebo para la frente completa, el valor en $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ determinado para la frente se puede multiplicar por 78 cm^2 , ya que una frente típica mide $6 \text{ cm} \times 13 \text{ cm}$.

Cabe señalar además que el uso de la toxina botulínica para la reducción de la producción de sebo de conformidad con la presente invención se refiere preferiblemente a un uso puramente cosmético (estético), por ejemplo, se relaciona con el tratamiento de sujetos sanos que sufren de una producción de sebo aumentada o excesiva, que es indeseable en términos de apariencia pero que no está relacionado con una condición médica o enfermedad. En otras palabras, el uso de toxina botulínica para reducir la producción de sebo es un uso cosmético para mejorar la calidad de la piel de sujetos (“sanos”) y no el tratamiento de enfermedades de la piel. Específicamente, el uso de toxina botulínica para la “reducción de la producción

de sebo” de conformidad con la presente invención excluye preferiblemente afecciones o enfermedades médicas que involucran sebo, en particular acné, hiperplasia sebácea, esteatocistoma (simple, múltiple), sebaceoma (epitelioma sebáceo, adenoma, carcinoma) y dermatitis seborreica.

El término “frente”, como se usa en el presente documento, se refiere a un área facial que está en su borde inferior marcado por la cresta supraorbitaria, el borde superior es la línea del cabello, el borde lateral está marcado por la cresta temporal. Además, el término “mejilla”, como se usa en el presente documento, se refiere preferiblemente al área media de la cara que comprende la porción anterior y medial de la mejilla (subunidad nasolabial y bucal de la mejilla).

El término “sujeto”, como se utiliza en el presente documento, no está particularmente limitado y se refiere particularmente a un ser humano que necesita un tratamiento cosmético, en particular de la cara, más particularmente de los 2/3 superiores de la cara. “Sujeto” puede usarse indistintamente con el término “paciente” en el contexto de la presente invención. Preferiblemente, el término “sujeto”, como se usa en el presente documento, se refiere a un sujeto que tiene un tamaño de poros de la piel dilatado y/o una producción excesiva de sebo como se define en el presente documento. Particularmente preferible, un sujeto en el contexto de la presente invención es un ser humano que tiene un tamaño de poro dilatado correspondiente a al menos una puntuación de 3 en la SASSQ (Escala de Evaluación Científica de la Calidad de la Piel) del Investigador.

En el sentido de la presente invención, se entenderá que entre valores numéricos sin decimales se incluyen todos los valores numéricos con uno o más decimales que, aplicando reglas comunes de redondeo, den el valor numérico sin decimales. Por ejemplo, el valor numérico 3 incluye 2,5 o 2,50 (que se redondean a 3) y 3,4 o 3,49 (que se redondean a 3), y todos los valores numéricos intermedios. Con respecto a los puntos finales de los rangos, se aplica lo mismo, es decir, un rango de 3 a 5 puede significar, por ejemplo, 2,5-3,4 a 4,5-5,4. También se contempla que cada valor numérico o uno o ambos, preferiblemente ambos, puntos finales de los rangos descritos en esta solicitud, si no tienen decimales, pueden ser (y reemplazarse por) un valor numérico con un decimal que sea cero, por ejemplo, 4 puede ser 4,0.

El término “toxina botulínica”, como se utiliza en el presente documento, no está particularmente limitado e incluye toxina botulínica de cualquier serotipo

(BoNT/AH), preferiblemente los serotipos A y B, con o sin proteínas complejantes. Por lo tanto, dentro de la presente invención el término “toxina botulínica” incluye un complejo de toxina que comprende la neurotoxina botulínica de 150 kDa y proteínas complejantes (por ejemplo, el complejo de toxina botulínica de 500-900 kDa), o la neurotoxina de 150 kDa libre de proteínas complejantes. En el contexto de la presente invención, la toxina botulínica es preferentemente la neurotoxina de 150 kDa libre de proteínas complejantes, particularmente del serotipo A.

El término “que comprende”, al igual que los términos “que incluye” y “que contiene”, y cualquier variación de los mismos tales como “comprende”, “incluye” y “contiene”, pretenden referirse a una inclusión no exclusiva, de modo que un proceso, método, producto por proceso, composición o formulación que comprenden, incluyen o contienen un elemento o lista de elementos no incluye solo esos elementos, sino que puede incluir otros elementos no enumerados expresamente para tal proceso, método, producto por proceso, composición o formulación que comprende, incluye o contiene un elemento o lista de elementos, proceso, composición o formulación. Además, en el marco de la presente invención, se pretende que cada uno de los términos “comprenda”, “que comprende”, “incluye”, “que incluye”, “contiene”, “que contiene”, y cualquiera de las variaciones del mismo, podrán ser sustituidos por el término “consiste” o “que consiste”, o cualquier variación del mismo, que se entenderá que se refiere a una inclusión exclusiva de los elementos indicados. Además, los términos “un” y “una” y “el” y referencias similares utilizadas en el contexto de la presente invención deben interpretarse para cubrir tanto el singular como el plural y, por lo tanto, también pueden referirse a “al menos uno” o “más de uno”, a menos que se indique lo contrario en el presente documento, o claramente se contradiga por el contexto.

En un primer aspecto, la presente invención se refiere al uso de toxina botulínica para la reducción del tamaño de los poros de la piel y/o la producción de sebo, en donde la toxina botulínica se administra mediante inyección intradérmica en la piel de un sujeto a una concentración de 11 U/ml a 19 U/ml y en un volumen de 0,07 ml a 0,12 ml por punto de inyección.

La toxina botulínica también se puede administrar a una concentración de 12 U/ml a 19 U/ml, 13 U/ml a 19 U/ml, 14 U/ml a 19 U/ml, 15 U/ml a 19 U/ml, 16 U/ml a 19 U/ml, 17 U/ml a 19 U/ml, 18 U/ml a 19 U/ml, 11 U/ml a 18 U/ml, 12 U/ml a 18

U/ml, 13 U/ml a 18 U/ml, 14 U/ml a 18 U/ml, 15 U/ml a 18 U/ml, 16 U/ml a 18 U/ml, 17 U/ml a 18 U/ml, 11 U/ml a 17 U/ml, 12 U/ml a 17 U/ml, 13 U/ml a 17 U/ml, 14 U/ml a 17 U/ml, 15 U/ml a 17 U/ml, 16 U/ml a 17 U/ml, 11 U/ml a 16 U/ml, 12 U/ml a 16 U/ml, 13 U/ml a 16 U/ml, 14 U/ml a 16 U/ml, 15 U/ml a 16 U/ml, 11 U/ml a 15 U/ml, 12 U/ml a 15 U/ml, 13 U/ml a 15 U/ml, 14 U/ml a 15 U/ml, 11 U/ml a 14 U/ml, 12 U/ml a 14 U/ml o 13 U/ml a 14 U/ml.

Además, la toxina botulínica se puede administrar en un volumen de 0,08 ml a 0,12 ml, 0,09 ml a 0,12 ml, 0,10 ml a 0,12 ml, 0,11 ml a 0,12 ml, 0,07 ml a 0,11 ml, 0,08 ml a 0,11 ml, 0,09 ml a 0,11 ml, 0,10 ml a 0,11 ml, 0,07 ml a 0,10 ml, 0,08 ml a 0,10 ml, 0,09 ml a 0,10 ml, 0,07 ml a 0,09 ml o 0,08 ml a 0,09 ml por punto de inyección.

Además, la toxina botulínica se puede administrar en dosis de 1,4 U a 1,9 U, 1,5 U a 1,9 U, 1,6 U a 1,9 U, 1,7 U a 1,9 U, 1,8 U a 1,9 U, 1,4 U a 1,8 U, 1,5 U a 1,8 U, de 1,6 U a 1,8 U, de 1,7 U a 1,8 U, de 1,4 U a 1,7 U, o de 1,5 U a 1,7 U, de 1,5 U a 1,6 U, o de 1,6 U a 1,7 U por punto de inyección.

En el marco de la presente invención, se pretende que los rangos de concentración de toxina botulínica aquí descritos se puedan combinar con los volúmenes, las dosis o los volúmenes y dosis de toxina botulínica aquí descritos.

Preferiblemente, la toxina botulínica se administra mediante inyección intradérmica a una concentración de 15 U/ml a 19 U/ml y a un volumen de 0,075 ml a 0,12 ml por punto de inyección, más preferiblemente a una concentración de 16 U/ml a 19 U. /ml y en un volumen de 0,075 ml a 0,115 ml por punto de inyección, y más preferiblemente en una concentración de 16 U/ml a 18 U/ml y en un volumen de 0,08 ml a 0,115 ml por punto de inyección.

Con respecto al esquema de inyección, la toxina botulínica en general se administra mediante inyección intradérmica a través de la frente y/o ambas mejillas del sujeto, la frente que comprende el área glabellar. Preferiblemente, la toxina botulínica se administra mediante inyección intradérmica en la frente y ambas mejillas a una dosis total de 30 U a 75 U, preferiblemente 35 U a 65 U, más preferiblemente 40 U a 60 U y muy preferiblemente 45 U a 55 U, la frente comprende el área glabellar.

La toxina botulínica se administra mediante inyección intradérmica en múltiples puntos de inyección, por ejemplo, en de 12 a 75 puntos de inyección, preferiblemente de 15 a 60 puntos de inyección, más preferiblemente de 20 a 50

puntos de inyección y muy preferiblemente de 25 a 40 puntos de inyección, siendo los puntos de inyección, distribuido en la frente y ambas mejillas, la frente que comprende el área glabellar. Particularmente preferida dentro de la presente invención es la administración de la toxina botulínica mediante inyección intradérmica en 7 a 15 puntos de inyección, preferiblemente 11 a 13 puntos de inyección, a través de la frente, la frente que comprende el área glabellar, y en 6 a 12 puntos de inyección, preferiblemente 9 puntos de inyección, por mejilla.

Con respecto al patrón de inyección, los puntos de inyección están dispuestos preferiblemente de manera que la distancia entre los puntos de inyección sea de 0,9 cm a 1,5 cm, más preferiblemente de 1,0 cm a 1,5 cm o de 1,1 cm a 1,5 cm, y muy preferiblemente de 1,2 a 1,4 cm, en la mejilla, y de 1,7 cm a 2,3 cm, preferiblemente de 1,8 cm a 2,2 cm, muy preferiblemente 2 cm, en la frente, la frente que comprende el área glabellar. Dentro del significado de la presente invención, el término “distancia” se refiere a la distancia entre cualquier punto de inyección dado y otro punto de inyección que esté más cercano a tal punto de inyección dado, a menos que se indique lo contrario. También se contempla en la presente invención que la distancia entre dos puntos de inyección vecinos cualquiera no exceda de 1,6 cm a 2,2 cm en la mejilla y de 2,4 cm a 3,0 cm en la frente.

Además, de conformidad con un patrón de inyección especialmente preferido, la toxina botulínica se administra mediante inyección intradérmica en 9 puntos de inyección por mejilla y de 7 a 15 puntos de inyección, preferiblemente de 10 a 12 o de 11 a 13 puntos de inyección, a través de la frente, la frente que comprende el área glabellar, en donde los 9 puntos de inyección por mejilla están dispuestos en tres líneas horizontales y tres líneas verticales, intersectándose tales líneas entre sí para definir tales 9 puntos de inyección. Además, ya sea por separado o junto con tal patrón de inyección particularmente preferido de la mejilla, se prefiere particularmente que 4 de los puntos de inyección de la frente estén ubicados en una primera línea horizontal y 5 de los puntos de inyección de la frente estén ubicados en una segunda línea horizontal que está debajo de la primera línea horizontal, y opcionalmente en donde 1 punto de inyección está ubicado en el área glabellar.

De manera particularmente preferente, la toxina botulínica se administra mediante inyección en 12 puntos de inyección distribuidos a lo largo de la frente, la frente que comprende la zona glabellar, en donde 4 de tales puntos de inyección están

localizados en una primera línea horizontal y 5 de tales puntos de inyección están situados en una segunda línea horizontal que está debajo de la primera línea horizontal, y 2 de tales puntos de inyección están ubicados por encima del borde orbital izquierdo y derecho (preferiblemente al menos 2 cm por encima del borde orbital) y debajo de tales 4 y tales 5 puntos de inyección, y 1 de tales puntos de inyección están en el sitio glabelar medio.

Como se utiliza en el presente documento, el término “toxina botulínica” no está particularmente limitado e incluye toxina botulínica de cualquier serotipo (BoNT/AH). Por ejemplo, la toxina botulínica puede ser del serotipo A o B (BoNT/A, BoNT/B). Preferiblemente, la toxina botulínica es del serotipo A, más preferiblemente del serotipo A1 (BoNT/A1) y más preferiblemente BoNT/A1 producida por la cepa Hall de *Clostridium botulinum*. Además, como se usa en el presente documento, el término “toxina botulínica” (“BT”) y el término usado como sinónimo “neurotoxina botulínica” (“BoNT”) pretenden referirse a la neurotoxina botulínica pura y/o cualquier complejo de la misma, es decir, cualquier complejo de neurotoxina botulínica pura y proteínas complejantes (denominado “complejo de toxina”). Preferiblemente, la toxina botulínica es la neurotoxina botulínica pura del serotipo A.

El término “neurotoxina botulínica pura”, como se usa en el presente documento, significa la neurotoxina botulínica libre de proteínas complejantes (a veces también denominada “componente neurotóxico”), o más precisamente, la neurotoxina botulínica sin proteínas complejantes asociadas a neurotoxinas (NAP). La neurotoxina botulínica pura es el polipéptido neurotóxico (activo) que en última instancia inhibe la liberación de acetilcolina. Es una proteína de cadena doble compuesta por una cadena ligera (LC; aproximadamente 50 kDa) y una cadena pesada (HC; aproximadamente 100 kDa), unidas por un enlace disulfuro. Por lo tanto, el polipéptido neurotóxico activo también puede denominarse en el presente documento “neurotoxina de 150 kDa”, “neurotoxina de *Clostridium botulinum* (150 kD)” o “componente neurotóxico”. Preferiblemente, la toxina botulínica es la neurotoxina botulínica (pura) contenida en Xeomin® o es Xeomin®.

El término “complejo de toxina”, como se usa en el presente documento, se refiere a un complejo de alto peso molecular del componente neurotóxico y un conjunto de proteínas complejantes (NAP), que incluyen los complejos de toxina tipo A de *C. botulinum* de 900 kDa, 500 kDa y 300 kDa. Las proteínas complejantes no son

hemagglutininas no tóxicas (NTNHA) y, en las cepas del serotipo A-D, diferentes hemagglutininas (HA). Por ejemplo, el complejo de 900 kDa está incluido en la onabotulinumtoxina A (Botox®/ Vistabel® Allergan, Inc., Irvine, CA, USA.), y también en la abobotulinumtoxina A (Dysport®, Azzalure®, Ipsen, París, Francia), Alluzience® (Ipsen/Galderma) e Innotox® (Medytox) contienen un complejo de toxina como agente activo. Preferiblemente, la toxina botulínica es la neurotoxina botulínica pura que está contenida en Xeomin® o es Xeomin®, o es el complejo de toxina contenido en Botox® o Dysport® o es Botox® o Dysport®.

La toxina botulínica puede ser una neurotoxina natural que se puede obtener a partir de la bacteria *Clostridium botulinum* o cualquier otra toxina botulínica tal como una toxina botulínica que se puede obtener a partir de fuentes alternativas, incluidas tecnologías recombinantes y modificación genética o química. Las toxinas botulínicas quiméricas o modificadas genéticamente, es decir, las toxinas botulínicas que contienen mutaciones que incluyen sustituciones, supresiones e inserciones, también están abarcadas por los términos “toxina botulínica”, “componente neurotóxico” y similares. Preferiblemente, la mutación no compromete ninguna de las actividades biológicas de la toxina botulínica. Sin embargo, también está previsto utilizar mutaciones para modular la actividad biológica de la toxina botulínica. También se incluyen toxinas botulínicas que contienen aminoácidos químicamente modificados, por ejemplo, uno o más aminoácidos glicosilados, acetilados o modificados de otro modo, que pueden ser beneficiosos para la absorción o estabilidad de la toxina. Es particularmente preferida la lipidación del componente neurotóxico.

Dentro de la presente invención, la dosis se expresa en unidades biológicas porque la toxina botulínica utilizada puede contener, por ejemplo, porcentajes variables de toxina inactiva que contribuyen a la carga proteica global sin contribuir a la eficacia. En el contexto de la presente invención, la potencia biológica de la toxina botulínica se determina mediante el bioensayo en ratón (MBA). El MBA determina la dosis letal media (LD₅₀) de toxina/neurotoxina tras una inyección intraperitoneal en ratones, es decir, la dosis de toxina/neurotoxina capaz de matar al 50% de un grupo de ratones. Sobre esta base, 1 unidad (U) de toxina/neurotoxina, como se usa en el presente documento, se define como una LD₅₀ de ratón (1,0 LD₅₀ = 1,0 U). El bioensayo en ratón LD₅₀ es el estándar de oro entre diversos métodos de detección biológicos, químicos o inmunológicos para la toxina botulínica y es conocido

por los expertos en la técnica (véase, por ejemplo, Pearce, L.B; Borodic, G.E; First, E.R; MacCallum, R.D. Measurement of botulinum toxin activity: Evaluation of the lethality assay. Toxicol. Appl. Pharmacol. 1994, 128. 69-77).

Otro método útil para determinar la actividad biológica (potencia biológica) de una neurotoxina botulínica es un ensayo de potencia basado en células como se describe, por ejemplo, en los documentos WO2009/114748, WO 2013/049508 o WO 2014/207109. Los resultados de actividad obtenidos con tales ensayos basados en células corresponden a los valores de actividad obtenidos en el ensayo ip LD50 de ratón porque los valores se calibran utilizando el estándar de referencia LD50.

Debido a las diferencias en las pruebas de LD50 utilizadas por los fabricantes de formulaciones comerciales de toxina botulínica, las potencias unitarias indicadas por los fabricantes para sus formulaciones comerciales de toxina botulínica son patentadas y no se pueden comparar fácilmente. Por lo tanto, en el marco de la presente invención, las tasas de conversión proporcionadas a continuación se utilizan para establecer las potencias comparativas de la incobotulinumtoxinA (“INCO”; Xeomin®, Bocouture®; toxina botulínica serotipo A, libre de proteínas complejantes; Merz Pharmaceuticals GmbH), onabotulinumtoxin A (“ONA”; Botox®, Vistabel®, complejo de toxina botulínica de serotipo A; Allergan Inc.), abobotulinumtoxin A (“ABO”; Dysport®, Azzalure®; complejo de toxina botulínica de serotipo A; Medicis Pharmaceutical Corp., Galderma Lab.), rimabotulinumtoxinB (“RIM”; Myobloc®, NeuroBloc®; toxina botulínica serotipo B; Solstice Neurosciences Inc.) y PurTox® (“TBD”; toxina botulínica serotipo A; Mentor Worldwide LLC). Para su uso en el presente documento, la tasa de conversión de ONA e INCO es 1:1. La tasa de conversión de ONA/INCO:ABO es 1:2,5. La tasa de conversión de ONA/INCO:RIM es 1:50 y la tasa de conversión de ONA/INCO:TBD es 1:1,5. Además y preferentemente, en el contexto de la presente invención, se considerará que 1 U de INCO (Xeomin®) y 1 U de onabotulinumtoxin A (“ON”; Botox®) corresponden a una LD50 de ratón (1,0 LD50), o 1 U, medido como se describe anteriormente.

En general, la toxina botulínica utilizada en la presente invención se encuentra en forma de una composición líquida. La composición líquida se puede formular mediante diversas técnicas que dependen de la aplicación deseada, como se conoce en la técnica. Puede proporcionarse como una formulación líquida lista para

usar o en forma de polvo liofilizado que debe reconstituirse, típicamente en solución salina fisiológica, antes de su uso. Preferiblemente, la toxina botulínica utilizada en la presente invención está en forma de una solución acuosa, más preferiblemente una solución salina o una solución salina fisiológica, y más preferiblemente una solución salina fisiológica amortiguada con fosfato. La solución acuosa puede comprender adicionalmente una o más sustancias farmacéuticamente aceptables. Las sustancias farmacéuticamente aceptables adecuadas comprenden aquellas bien conocidas en la técnica, véase, por ejemplo, Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Easton, Pennsylvania.

En particular, la solución o composición acuosa de toxina botulínica puede incluir otros vehículos o estabilizadores no tóxicos, no terapéuticos, no inmunogénicos y similares. Por tanto, la composición acuosa de toxina botulínica puede contener glicerol, estabilizadores proteicos (HSA) o estabilizadores no proteicos tales como polivinilpirrolidona (PVP), ácido hialurónico o aminoácidos libres, por ejemplo, metionina o histidina. En un aspecto, puede estar libre de aminoácidos. En un aspecto, puede estar libre de péptidos estabilizantes (por ejemplo, que consta de 5 a 50 aminoácidos, de 10 a 40 aminoácidos o de 15 a 30 aminoácidos). En un aspecto, se describen estabilizadores no proteicos adecuados en los documentos WO 2005/007185 o WO 2006/020208. La composición de toxina botulínica también puede incluir tensioactivos iónicos o no iónicos, por ejemplo, polisorbato o poloxámero. Una formulación adecuada para una formulación estabilizada con HSA que comprende una toxina botulínica de conformidad con la presente invención se describe, por ejemplo, en el documento US 8,398,998 B2.

Preferiblemente, la toxina botulínica utilizada en la presente invención está en forma de una solución acuosa que comprende cloruro de sodio (NaCl), más preferiblemente en forma de una solución salina fisiológica (es decir, una solución que incluye cloruro de sodio en una concentración fisiológica, por ejemplo, aproximadamente 9 g/l de NaCl), en donde la solución acuosa de toxina botulínica no comprende (i) ningún otro excipiente (excepto NaCl), (ii) albúmina sérica humana (HSA) y un azúcar, en particular un monosacárido o un disacárido, (iii) suero humano albúmina (HSA) y lactosa, (iv) albúmina sérica humana (HSA) y sacarosa, (v) un monosacárido y/o un disacárido (por ejemplo, lactosa y/o sacarosa), (vi) sin amortiguador, (vii) sin amino único ácidos, (viii) sin albúmina sérica humana (HSA),

cloruro de sodio y lactosa o sin HSA, cloruro de sodio y sacarosa, o (ix) sin HSA y cloruro de sodio, o cualquier combinación de (i) a (ix).

En una modalidad preferida, la presente invención se refiere al uso de toxina botulínica para la reducción del tamaño de los poros de la piel y/o la producción de sebo, en donde la toxina botulínica se administra mediante inyección intradérmica en la piel de un sujeto a una concentración de 14 U/ml a 18 U/ml y en un volumen de 0,08 ml a 0,11 ml por punto de inyección. En otra modalidad preferida, la presente invención se refiere al uso de toxina botulínica para la reducción del tamaño de los poros de la piel y/o la producción de sebo, en donde la toxina botulínica se administra mediante inyección intradérmica en la piel de un sujeto a una concentración de 14 U/ml a 18 U/ml y en un volumen de 0,09 ml a 0,11 ml por punto de inyección. En otra modalidad preferida, la presente invención se refiere al uso de toxina botulínica para la reducción del tamaño de los poros de la piel y/o la producción de sebo, en donde la toxina botulínica se administra mediante inyección intradérmica en la piel de un sujeto a una concentración de 14 U/ml a 18 U/ml y en un volumen de 0,09 ml a 0,10 ml por punto de inyección.

En una modalidad preferida adicional, la presente invención se refiere al uso de toxina botulínica para la reducción del tamaño de los poros de la piel y/o la producción de sebo, en donde la toxina botulínica se administra mediante inyección intradérmica en la piel de un sujeto a una concentración de 15 U/ml a 19 U/ml y en un volumen de 0,08 ml a 0,11 ml por punto de inyección. En otra modalidad preferida, la presente invención se refiere al uso de toxina botulínica para la reducción del tamaño de los poros de la piel y/o la producción de sebo, en donde la toxina botulínica se administra mediante inyección intradérmica en la piel de un sujeto a una concentración de 15 U/ml a 19 U/ml y en un volumen de 0,09 ml a 0,11 ml por punto de inyección. En otra modalidad preferida, la presente invención se refiere al uso de toxina botulínica para la reducción del tamaño de los poros de la piel y/o la producción de sebo, en donde la toxina botulínica se administra mediante inyección intradérmica en la piel de un sujeto a una concentración de 15 U/ml a 19 U/ml y en un volumen de 0,09 ml a 0,10 ml por punto de inyección.

En una modalidad aún más preferida, la presente invención se refiere al uso de toxina botulínica para la reducción del tamaño de los poros de la piel y/o la producción de sebo, en donde la toxina botulínica se administra mediante inyección

intradérmica en la piel de un sujeto a una concentración de 15 U/ml a 18 U/ml y en un volumen de 0,08 ml a 0,11 ml por punto de inyección. En otra modalidad preferida, la presente invención se refiere al uso de toxina botulínica para la reducción del tamaño de los poros de la piel y/o la producción de sebo, en donde la toxina botulínica se administra mediante inyección intradérmica en la piel de un sujeto a una concentración de 15 U/ml a 18 U/ml y en un volumen de 0,09 ml a 0,11 ml por punto de inyección. En otra modalidad preferida, la presente invención se refiere al uso de toxina botulínica para la reducción del tamaño de los poros de la piel y/o la producción de sebo, en donde la toxina botulínica se administra mediante inyección intradérmica en la piel de un sujeto a una concentración de 15 U/ml a 18 U/ml y en un volumen de 0,09 ml a 0,10 ml por punto de inyección.

En una modalidad aún más preferida, la presente invención se refiere al uso de toxina botulínica para la reducción del tamaño de los poros de la piel y/o la producción de sebo, en donde la toxina botulínica se administra mediante inyección intradérmica en la piel de un sujeto a una concentración de 16 U/ml a 18 U/ml y en un volumen de 0,08 ml a 0,11 ml por punto de inyección. En otra modalidad preferida, la presente invención se refiere al uso de toxina botulínica para la reducción del tamaño de los poros de la piel y/o la producción de sebo, en donde la toxina botulínica se administra mediante inyección intradérmica en la piel de un sujeto a una concentración de 16 U/ml a 18 U/ml y en un volumen de 0,09 ml a 0,11 ml por punto de inyección. En otra modalidad preferida, la presente invención se refiere al uso de toxina botulínica para la reducción del tamaño de los poros de la piel y/o la producción de sebo, en donde la toxina botulínica se administra mediante inyección intradérmica en la piel de un sujeto a una concentración de 16 U/ml a 18 U/ml y en un volumen de 0,09 ml a 0,10 ml por punto de inyección.

En una modalidad aún más preferida, la presente invención se refiere al uso de toxina botulínica para la reducción del tamaño de los poros de la piel y/o la producción de sebo, en donde la toxina botulínica se administra mediante inyección intradérmica en la piel de un sujeto a una concentración de 16 U/ml a 17 U/ml y en un volumen de 0,08 ml a 0,11 ml por punto de inyección. En otra modalidad preferida, la presente invención se refiere al uso de toxina botulínica para la reducción del tamaño de los poros de la piel y/o la producción de sebo, en donde la toxina botulínica se administra mediante inyección intradérmica en la piel de un sujeto a una concentración

de 16 U/ml a 17 U/ml y en un volumen de 0,09 ml a 0,11 ml por punto de inyección. En otra modalidad preferida, la presente invención se refiere al uso de toxina botulínica para la reducción del tamaño de los poros de la piel y/o la producción de sebo, en donde la toxina botulínica se administra mediante inyección intradérmica en la piel de un sujeto a una concentración de 16 U/ml a 17 U/ml y en un volumen de 0,09 ml a 0,10 ml por punto de inyección.

En una modalidad particularmente preferida, la presente invención se refiere al uso de toxina botulínica para la reducción del tamaño de los poros de la piel y/o la producción de sebo, en donde la toxina botulínica se administra mediante inyección intradérmica en la piel de un sujeto a una concentración de 14 U/ml a 18 U/ml y en un volumen de 0,08 ml a 0,11 ml por punto de inyección y en una dosis de 1,4 U a 1,9 U, preferiblemente de 1,5 U a 1,9 U, más preferiblemente de 1,5 a 1,8 U. En otra modalidad particularmente preferida, la presente invención se refiere al uso de toxina botulínica para la reducción del tamaño de los poros de la piel y/o la producción de sebo, en donde la toxina botulínica se administra mediante inyección intradérmica en la piel de un sujeto a una concentración de 14 U/ml a 18 U/ml y en un volumen de 0,09 ml a 0,11 ml por punto de inyección y en una dosis de 1,4 U a 1,9 U, preferiblemente de 1,5 U a 1,9 U, más preferiblemente de 1,5 a 1,8 U. En otra modalidad particularmente preferida, la presente invención se refiere al uso de toxina botulínica para la reducción del tamaño de los poros de la piel y/o la producción de sebo, en donde la toxina botulínica se administra mediante inyección intradérmica en la piel de un sujeto a una concentración de 14 U/ml a 18 U/ml y a un volumen de 0,09 ml a 0,10 ml por punto de inyección y a una dosis de 1,4 U a 1,8 U, preferiblemente de 1,5 U a 1,8 U, más preferiblemente de 1,6 a 1,8 U.

En otra modalidad particularmente preferida, la presente invención se refiere al uso de toxina botulínica para la reducción del tamaño de los poros de la piel y/o la producción de sebo, en donde la toxina botulínica se administra mediante inyección intradérmica en la piel de un sujeto a una concentración de 15 U/ml a 19 U/ml y en un volumen de 0,08 ml a 0,11 ml por punto de inyección y en una dosis de 1,4 U a 1,9 U, preferentemente de 1,5 U a 1,9 U, más preferentemente de 1,5 a 1,8 U. En otra modalidad particularmente preferido, la presente invención se refiere al uso de toxina botulínica para la reducción del tamaño de los poros de la piel y/o la producción de sebo, en donde la toxina botulínica se administra mediante inyección intradérmica

en la piel de un sujeto a una concentración de 15 U/ml a 19 U/ml y en un volumen de 0,09 ml a 0,11 ml por punto de inyección y en una dosis de 1,4 U a 1,9 U, preferiblemente de 1,5 U a 1,9 U, más preferiblemente de 1,5 a 1,8 U. En otra modalidad particularmente preferida, la presente invención se refiere al uso de toxina botulínica para la reducción del tamaño de los poros de la piel y/o la producción de sebo, en donde la toxina botulínica se administra mediante inyección intradérmica en la piel de un sujeto a una concentración de 15 U/ml a 19 U/ml y a un volumen de 0,09 ml a 0,10 ml por punto de inyección y a una dosis de 1,4 U a 1,9 U, preferiblemente de 1,5 U a 1,9 U, más preferiblemente de 1,5 a 1,8 U.

En otra modalidad aun particularmente preferida, la presente invención se refiere al uso de toxina botulínica para la reducción del tamaño de los poros de la piel y/o la producción de sebo, en donde la toxina botulínica se administra mediante inyección intradérmica en la piel de un sujeto a una concentración de 15 U/ml a 18 U/ml y en un volumen de 0,08 ml a 0,11 ml por punto de inyección y en una dosis de 1,4 U a 1,9 U, preferentemente de 1,5 U a 1,9 U, más preferentemente de 1,5 a 1,8 U. En otra modalidad particularmente preferida, la presente invención se refiere al uso de toxina botulínica para la reducción del tamaño de los poros de la piel y/o la producción de sebo, en donde la toxina botulínica se administra mediante inyección intradérmica en la piel de un sujeto a una concentración de 15 U/ml a 18 U/ml y en un volumen de 0,09 ml a 0,11 ml por punto de inyección y en una dosis de 1,4 U a 1,9 U, preferiblemente de 1,5 U a 1,9 U, más preferiblemente de 1,5 a 1,8 U. En otra modalidad particularmente preferida, la presente invención se refiere al uso de toxina botulínica para la reducción del tamaño de los poros de la piel y/o la producción de sebo, en donde la toxina botulínica se administra mediante inyección intradérmica en la piel de un sujeto a una concentración de 15 U/ml a 18 U/ml y a un volumen de 0,09 ml a 0,10 ml por punto de inyección y a una dosis de 1,4 U a 1,8 U, preferiblemente de 1,5 U a 1,8 U, más preferiblemente de 1,6 a 1,8 U.

En otra modalidad particularmente preferida, la presente invención se refiere al uso de toxina botulínica para la reducción del tamaño de los poros de la piel y/o la producción de sebo, en donde la toxina botulínica se administra mediante inyección intradérmica en la piel de un sujeto a una concentración de 16 U/ml a 18 U/ml y en un volumen de 0,08 ml a 0,11 ml por punto de inyección y en una dosis de 1,4 U a 1,9 U, preferentemente de 1,5 U a 1,9 U, más preferentemente de 1,5 a 1,8 U.

En otra modalidad particularmente preferida, la presente invención se refiere al uso de toxina botulínica para la reducción del tamaño de los poros de la piel y/o la producción de sebo, en donde la toxina botulínica se administra mediante inyección intradérmica en la piel de un sujeto a una concentración de 16 U/ml para 18 U/ml y en un volumen de 0,09 ml a 0,11 ml por punto de inyección y en una dosis de 1,4 U a 1,9 U, preferiblemente de 1,5 U a 1,9 U, más preferiblemente de 1,5 a 1,8 U. En otra modalidad particularmente preferida, la presente invención se refiere al uso de toxina botulínica para la reducción del tamaño de los poros de la piel y/o la producción de sebo, en donde la toxina botulínica se administra mediante inyección intradérmica en la piel de un sujeto a una concentración de 16 U/ml a 18 U/ml y a un volumen de 0,09 ml a 0,10 ml por punto de inyección y a una dosis de 1,4 U a 1,8 U, preferiblemente de 1,5 U a 1,8 U, más preferiblemente de 1,6 a 1,8 U.

En otra modalidad aun particularmente preferida, la presente invención se refiere al uso de toxina botulínica para la reducción del tamaño de los poros de la piel y/o la producción de sebo, en donde la toxina botulínica se administra mediante inyección intradérmica en la piel de un sujeto a una concentración de 16 U/ml a 17 U/ml y en un volumen de 0,08 ml a 0,11 ml por punto de inyección y en una dosis de 1,4 U a 1,9 U, preferiblemente de 1,5 U a 1,9 U, más preferiblemente de 1,5 a 1,8 U. En otra modalidad particularmente preferida, la presente invención se refiere al uso de toxina botulínica para la reducción del tamaño de los poros de la piel y/o la producción de sebo, en donde la toxina botulínica se administra mediante inyección intradérmica en la piel de un sujeto a una concentración de 16 U/ml. a 17 U/ml y a un volumen de 0,09 ml a 0,11 ml por punto de inyección y a una dosis de 1,4 U a 1,9 U, preferiblemente de 1,5 U a 1,9 U, más preferiblemente de 1,5 a 1,8 U. En otra modalidad particularmente preferida, la presente invención se refiere al uso de toxina botulínica para la reducción del tamaño de los poros de la piel y/o la producción de sebo, en donde la toxina botulínica se administra mediante inyección intradérmica en la piel de un sujeto a una concentración de 16 U/ml a 17 U/ml y en un volumen de 0,09 ml a 0,10 ml por punto de inyección y en una dosis de 1,4 U a 1,7 U, preferiblemente de 1,5 U a 1,7 U, más preferiblemente de 1,6 a 1,7 U.

En otra modalidad aun particularmente preferida, la presente invención se refiere al uso de toxina botulínica para la reducción del tamaño de los poros de la piel y/o la producción de sebo, en donde la toxina botulínica se administra mediante

inyección intradérmica en la piel de un sujeto a una concentración de 16,67 U/ml y a un volumen de 0,10 ml por punto de inyección y a una dosis de 1,67 U.

Además, se contempla en el presente documento, en particular con respecto a las modalidades preferidas y modalidades particularmente preferidas descritas en los once párrafos anteriores, que la toxina botulínica se administre preferiblemente mediante inyección intradérmica a través de la frente y/o ambas mejillas, preferiblemente a través de ambas mejillas y la frente, del sujeto, la frente que comprende el área glabellar. Además, si la toxina botulínica se administra mediante inyección intradérmica (info) en ambas mejillas y frente (la frente comprende el área glabellar), la dosis total de toxina botulínica administrada es preferiblemente de 30 U a 75 U o de 35 U a 65 U, más preferiblemente de 40 U a 60 U, y muy preferiblemente de 45 U a 55 U.

En un segundo aspecto, la presente invención se refiere a un método para la reducción de los poros de la piel y/o la producción de sebo, comprendiendo el método administrar toxina botulínica mediante inyección intradérmica en la piel de un sujeto a una concentración de 11 U/ml a 19 U/ml y en un volumen de 0,07 ml a 0,12 ml por punto de inyección.

Este método de tratamiento puede usarse con fines puramente estéticos, es decir, para mejorar ciertos atributos de calidad de la piel para mejorar la apariencia visual general de la piel.

El método de conformidad con el segundo aspecto de la presente invención está estrechamente relacionado con el uso de conformidad con el primer aspecto de la presente invención. Por tanto, todas las definiciones, explicaciones, ventajas, etc., proporcionadas en el presente documento con respecto al uso de conformidad con el primer aspecto se aplican igualmente al método de conformidad con el segundo aspecto.

El método de conformidad con el segundo aspecto de la presente invención está estrechamente relacionado con el uso de conformidad con el primer aspecto de la presente invención. Por tanto, todas las definiciones, explicaciones y ventajas dadas en el presente documento con respecto al uso de conformidad con el primer aspecto se aplican igualmente al método de conformidad con el segundo aspecto.

EJEMPLOS

EJEMPLO 1

Régimen de dosificación y esquema de inyección de conformidad con la presente invención.

Un régimen de tratamiento particularmente preferido (es decir, régimen de dosificación y esquema de inyección) para la reducción del tamaño de los poros de la piel dilatados y/o la producción excesiva de sebo implica la reconstitución de un vial de 100 U (por ejemplo, de NT 201 (Xeomin®)) con 6 ml de salina (solución de NaCl al 0,9% p/v), lo que da como resultado una concentración de 16,67 U/ml. Alternativamente, se puede reconstituir un vial de 50 U con 3 ml de salina.

La formulación de toxina botulínica reconstituida de 16,67 U/ml se inyecta luego por vía intradérmica en 30 puntos de inyección distribuidos en la frente y ambas mejillas de un sujeto como sigue: 12 puntos de inyección en la frente (cada uno de 100 µl/1,67 U) y 9 puntos de inyección por mejilla (18 en total; cada 100 µl/1,67 U). El patrón de inyección se muestra en la **figura 1**.

Como puede verse en la figura, la distancia entre los puntos de inyección es de aproximadamente 2 cm en la frente y de aproximadamente 1 a 1,5 cm en el área de las mejillas (dependiendo de las características faciales, área de superficie y el tamaño de la cabeza del paciente). Puede usarse cualquier dispositivo de inyección adecuado, tal como una jeringa de 0,5-1,0 ml equipada con una aguja de 30G a 33G (por ejemplo, una aguja de 32G o 33G), para ser usado administrar la solución de toxina botulínica mediante inyección intradérmica.

La combinación descrita de volumen de reconstitución, dosis/volumen de inyección y esquema de inyección da como resultado un tratamiento efectivo de los poros dilatados y producción excesiva de sebo en los 2/3 superiores de la cara, mejorando la satisfacción del paciente sin aumentar los efectos secundarios.

EJEMPLO 2

Estudio para investigar la eficacia y seguridad de la toxina botulínica en el tratamiento de los poros dilatados y la producción excesiva de sebo

Se describe a continuación un estudio típico para investigar la eficacia y seguridad de la toxina botulínica en el tratamiento de los poros dilatados y la producción excesiva de sebo en la cara. Se incluye un total de, por ejemplo, 30 sujetos (hombres o mujeres) en un estudio aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo. Los principales criterios de inclusión son el tamaño de los poros dilatados (por

ejemplo, al menos una puntuación alta de, por ejemplo, ≥ 3 , en la SASSQ del Investigador (Scientific Assessment Scale of Skin Quality) y piel grasa en la frente (por ejemplo, $> 180 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ como medido por sebumetría), de edad, por ejemplo, 18-50 o 21-39 años. Entre otros, los sujetos con tratamientos con toxina botulínica y otros tratamientos cosméticos faciales (por ejemplo, tratamiento con láser o ultrasonido) en los últimos 12 meses no están incluidos en el estudio.

El número total de 30 sujetos se asigna al azar a dos grupos de tratamiento diferentes con una aleatorización de, por ejemplo, 2:1 (toxina botulínica: grupo de placebo). A todos los sujetos se les inyecta por vía intradérmica una solución salina (cloruro de sodio al 0,9%) de toxina botulínica (por ejemplo, NT 201. IncobotulinumtoxinA) o placebo en la parte superior de la cara (área de la frente y las mejillas) usando, por ejemplo, el régimen de dosificación y el esquema de inyección descritos en Ejemplo 1. El placebo es una solución de placebo (cloruro de sodio al 0,9%) que contiene únicamente los excipientes de la solución salina usada de toxina botulínica (es decir, sacarosa y suero de albúmina humano en el caso de NT 201).

Luego se realiza un seguimiento de todos los sujetos aleatorizados durante un período de, por ejemplo, 90 días (sesión de inyección el día 1). Las variables de eficacia se determinan al valor inicial (día 1) y en los seguimientos regulares, por ejemplo, a la semana 1, semana 4, semana 8 y semana 12 para evaluar la reducción en el tamaño de los poros (por ejemplo, en el volumen de poros del presente estudio) y la producción de sebo. Además, la seguridad se evalúa utilizando parámetros de seguridad que incluyen eventos adversos (EA), incluidos EA de especial interés (AESI) y EA graves (EAG). A continuación, se explican las variables de eficacia específicas adecuadas para evaluar la eficacia de la toxina botulínica para reducir el tamaño de los poros y la producción de sebo.

Volumen de poro. El volumen de poros es el volumen total de las hendiduras de la piel debido a la presencia de poros en la región seleccionada, expresado en mm^3 . En este estudio, el cambio absoluto en el volumen del poro desde el valor inicial hasta un cierto momento, por ejemplo, la semana 4 (variable de resultado primaria) se mide en las áreas de las mejillas izquierda y derecha y en la frente usando una cámara para la adquisición de imágenes y el software correspondiente para análisis de la piel. En particular, para este fin se puede utilizar una cámara Antera3D (Miravex Limited, Dublín, Irlanda) y el correspondiente software

de análisis de la piel (véase, por ejemplo, Messaraa et al., Antera 3D capacidades para mediciones de poros, Skin Res. Technol. 2018; 24 (4):606-613). Se realizan mediciones por triplicado en el área de las mejillas y la frente colocando la cámara directamente sobre la piel sin presión excesiva utilizando un filtro medio. En la mejilla se analiza la zona central de 900 mm² (30x30 mm²). En la frente se analiza el campo completo, es decir, un área de 3136 mm² (56x56 mm²). Además del volumen de poros, se pueden evaluar y analizar los siguientes parámetros de poros: conteo de poro (el número de poros individuales detectados en un área predefinida expresado como un número) y el área afectada por los poros (área ocupada por los poros dentro del región de interés expresada en mm²).

Un sujeto con piel normal tiene un volumen de poros de aproximadamente 1,25 mm³ (y un conteo de poro de aproximadamente 54) medido para un área central de la mejilla de 13,5 mm x 13,5 mm (183 mm²) usando Antera 3D con filtro medio. Suponiendo que el volumen de poro de un sujeto con poros dilatados en la misma área (183 mm²) excede el valor de 1,25 mm³ en al menos un 20%, el tamaño de los poros dilatados (volumen de los poros) se puede definir como, por ejemplo, $\geq 1,50$ mm³ por cada 183 mm² de área de las mejillas. Teniendo en cuenta que el área de evaluación de las mejillas definida anteriormente cubre 900 mm², se estima que el volumen de poros inicial de un sujeto con poros dilatados en el área de las mejillas medido por Antera3D utilizando un filtro medio es de aproximadamente 7,4 mm³.

Producción de sebo. La capa lipídica de la superficie de la piel está formada por lípidos epidérmicos producidos por las glándulas sebáceas. La cantidad de sebo en la superficie de la piel es un factor importante para evaluar la condición de la piel y proporciona información sobre el número y la actividad de las glándulas sebáceas en el área examinada. En este estudio, el curso de tiempo del nivel de sebo [$\mu\text{g}/\text{cm}^2$] en la frente y los cambios desde el valor de inicio se miden mediante sebumetría utilizando un sebumetro (por ejemplo, (Sebumeter® SM 815, Courage+Khazaka). Para este fin, el sebo se recoge de la superficie de la piel en la línea media de la frente (véase **figura 2**) con una tira de plástico semitransparente en un área de medición de, por ejemplo, 64 mm² y el valor se expresa en $\mu\text{g}/\text{cm}^2$. La frente media se define como aproximadamente. 2 cm por encima de la glabella del sujeto. La producción excesiva de sebo en la frente (“piel grasa”) se define como un

valor de $>180 \mu\text{g}/\text{cm}^2$.

Composición del sebo. Los cambios en la composición del sebo en la frente se miden usando espectroscopia de masas como se conoce en la técnica. Se analizan las siguientes clases de lípidos: triglicéridos, escualeno, ésteres de cera, ácidos grasos libres y colesterol. Para el análisis de la composición del sebo, se recolectan muestras de sebo de la superficie de la piel con una cinta absorbente de sebo (SebuFix, Courage+Khazaka) en el lado izquierdo o derecho de la frente, definida como la mitad de la frente por encima de la línea pupilar media. Si se produce algún error técnico durante la aplicación de la cinta en la frente o la transferencia al recipiente que la invalida, se puede colocar una cinta adicional en el lado opuesto de la mitad de la frente, por encima de la línea mediopupilar (véase la **figura 2** para ver las ubicaciones de medición del sebo). Los sebutapes se aplican en la frente durante 10 minutos y recolecta el sebo de una superficie de unos 4 cm^2 . Los sebutapes se transfieren a un recipiente estéril, se almacenan opcionalmente al menos a -20°C (óptimamente a -80°C) y luego se someten a análisis lipídomicos mediante espectroscopia de masas.

Grasa de la piel. Además, la grasa de la piel se determina mediante la SOS (Skin Oiliness Scale). SOS es una escala validada de seis puntos que se correlaciona con las mediciones del Sebumeter (Baumann et al., A Validated Questionnaire for Quantifying Skin Oiliness, J. Cosmet. Dermatol. Sci. Appl., 2014, 4, 78-84). La SOS se evalúa mediante un cuestionario para determinar con precisión la grasa de la piel y se puede utilizar para detectar y reclutar pacientes para el estudio. Los sujetos deben evaluar el cambio de SOS a lo largo del tiempo en el presente estudio.

SASSQ del sujeto y del investigador. La SASSQ (Scientific Assessment State of Skin Quality) es una herramienta de evaluación científica visual, estandarizada para medir la calidad de la piel humana. En este estudio, los sujetos y los investigadores evalúan el curso temporal de SASSQ para el tamaño de los poros, las arrugas, la rugosidad de la superficie de la piel, el eritema y las imperfecciones y se determinan los cambios desde el inicio. Los cinco grados de imagen de las escalas muestran la evidente gravedad de los procesos de envejecimiento de estos cambios. Las opciones de respuesta de la escala son 0 para ninguno, 1 para cambios leves, 2 para moderados, 3 para severos y 4 para cambios muy severos. La SASSQ divide la

cara en 11 grupos faciales (frente, glabella, ojo derecho, ojo izquierdo, mejilla izquierda, nariz, mejilla derecha, área perioral, área de la mandíbula izquierda, área del mentón, área de la mandíbula derecha). Los grupos de caras utilizados en este estudio pueden ser, por ejemplo, frente, glabella, mejilla izquierda, mejilla derecha.

GAIS del investigador y del sujeto. GAIS (escala de mejora estética global) es una escala Likert equilibrada de 7 puntos (rango -3 a +3) comúnmente utilizada en medicina estética para calificar la mejora estética global en la apariencia después del tratamiento. Una valoración global de mejoramiento estético en apariencia de poros (tamaño y volumen) y producción de sebo comparada al estado previo a la inyección como se documentó en las fotografías del valor inicial son individualmente valoradas por el investigador y el sujeto que usa el GAIS de partida de, por ejemplo, la semana 1.

FACE-Q. FACE-Q© es una medida de resultados informados por el paciente (PRO) que se puede utilizar para medir los resultados de procedimientos y productos estéticos faciales desde la perspectiva del paciente. Cada escala FACE-Q© está compuesta por una serie de puntos (o preguntas) que evalúan un concepto de interés. Las respuestas de los pacientes a los puntos están en una escala de cuatro puntos y se les pide que respondan teniendo en cuenta su rostro o apariencia facial. Las respuestas de una escala se suman y se convierten en una puntuación de 0 a 100. Para la mayoría de las escalas FACE-Q©, una puntuación más alta indica un mejor resultado. En este estudio se pueden utilizar los siguientes cuestionarios FACE-Q: FACE-Q Satisfacción con la piel (apariencia de la piel del rostro), FACE-Q Satisfacción con la apariencia facial (apariencia de todo el rostro), FACE-Q Evaluación del envejecimiento (cómo un encuestado siente acerca de la edad que parece su rostro), FACE-Q Escala analógica visual de evaluación de la edad (calificación de la edad percibida en comparación con la edad cronológica), FACE-Q Angustia psicosocial relacionada con la apariencia (angustia relacionada con la apariencia) y FACE-Q Impacto del tratamiento en la vida temprana (cómo se siente un encuestado después de un tratamiento estético).

La variable de resultado principal es el cambio en el tamaño de los poros, más específicamente el volumen de los poros, desde el valor inicial. Otra variable de resultado clave es la reducción de la producción de sebo con respecto al valor inicial. El análisis estadístico de los datos demuestra una reducción significativa

del volumen de los poros y la producción de sebo.