

FORMULACIÓN PARA APLICACIÓN TOPICA EN LA PIEL O MEMBRANAS

MUCOSAS

La invención se relaciona con una formulación que comprende un complejo
5 enzimático para aplicación tópica en la piel o membranas mucosas, en particular en
el contexto de una intervención médica y/o estética, así como un sistema para
empacar y dispensar dicha formulación para aplicación tópica.

De acuerdo con una modalidad, el complejo enzimático contiene en particular
hialuronidasa. El complejo puede comprender otras enzimas, tal como lipasa,
10 proteasa, bromelaína y/o coenzima Q10.

El ácido hialurónico es un producto biológico ampliamente presente en tejidos
humanos y animales, en particular en la piel, donde llena los espacios intercelulares
y participa en particular en la hidratación y cohesión de los tejidos.

Además, la hialuronidasa es una enzima o un grupo de enzimas capaces de
15 degradar ácido hialurónico, aumentando así la permeabilidad de tejidos. En el
estado natural, las hialuronidasas se encuentran, por ejemplo, en la membrana
plasmática de espermatozoo, lo que les permite penetrar un óvulo al degradar el
ácido hialurónico presente en las capas protectoras de dicho óvulo.

Debido a esta propiedad, el uso de hialuronidasa es frecuente en medicina,
20 especialmente en combinación con otros medicamentos para acelerar su dispersión
en el organismo.

La hialuronidasa es también ampliamente usada como una inyección en el
campo de medicina estética, en particular como un complemento de inyecciones de
productos de relleno basados en ácido hialurónico, para corregir efectos
25 considerados como desagradables o en el caso de efectos secundarios y/o
complicaciones que resultan de dichas inyecciones de ácido hialurónico.

De hecho, si el producto de relleno es inyectado en una cantidad muy grande,
muy heterogéneamente y/o en un área mal seleccionada de la piel, la piel tratada

puede tener defectos de corrección que confieren sobre ésta una apariencia antinatural, en particular asimetrías y/o hinchazón, lo cual es más perjudicial si las inyecciones fueron hechas sobre la cara.

Adicionalmente, dichas inyecciones pueden causar efectos secundarios y/o complicaciones médicas que pueden ser peligrosas para la salud, tal como edemas, embolismos, etc.

Así, para corregir estos efectos secundarios, es posible tratar la piel con hialuronidasa, en particular mediante inyección en dicha piel de una formulación que la contiene, como se explica, por ejemplo, en los siguientes artículos:

10 - “Hialuronidasa en la corrección de rellenos a base de ácido hialurónico: una revisión y una recomendación para uso” (RZANY, BECKER-WEGERICH, BACHMANN, ERDMANN, WOLLINA, Diario de Dermatología Cosmética, Diciembre de 2009);

15 - “La Cinética de Inyección de Relleno de Ácido Hialurónico Reversible Tratado con Hialuronidasa” (JUHASZ, LEVIN, MARMUR, Cirugía Dermatológica, Volumen 43(6), pp. 841-847, Sociedad Americana para Cirugía Dermatológica, Junio de 2017);

20 - “Hialuronidasa en cosmiatría: qué debemos saber?” (ADA REGINA DE ALMEIDA, ANA FLAVIA NOGUEIRA SALIBA, Dermatología Quirúrgica y Cosmética, Volumen 7(3), Enero de 2015).

En particular, dicha formulación puede ser preparada al mezclar en un solvente adecuado una composición pulverulenta que comprende hialuronidasa, dicho mezclado es preferiblemente realizado extemporáneamente para conservar la estabilidad de la enzima hialuronidasa hasta el uso de ésta.

25 Para limitar el riesgo de trauma asociado con inyecciones subcutáneas (hematomas, moretones, edemas, etc.), es posible también considerar la administración de hialuronidasa por aplicación tópica de una formulación adecuada sobre la capa externa de la piel o en las membranas mucosas.

En particular, en el caso de inyecciones, los efectos indeseables más frecuentemente reportados son reacciones locales moderadas en el sitio de inyección: irritación, infección, sangrado o hematoma, ablandamiento de la piel, marchitez. Se han reportado reacciones alérgicas serias incluyendo reacciones anafilácticas. Adicionalmente, las reacciones alérgicas han incluido casos de edema periorbital con el uso de hialuronidasa asociado con anestesia local en oftalmología. Se han reportado casos de exoftalmos (proptosis). Se han observado varios casos de angioedema facial en cirugía oftálmica con un resultado favorable. Se han reportado edemas asociados con una inyección subcutánea.

Así, el documento WO-2009/037566 suministra el uso de una hialuronidasa particular en una formulación en la forma de una loción o una crema para aplicación tópica, en particular para propósitos estéticos, tales como:

- la prevención o reducción de arrugas;
- la prevención o atenuación de cicatrices, en particular debido a incisiones quirúrgicas, quemaduras o acné;
- la estimulación o atenuación de crecimiento capilar y/o de pelo, en combinación con una sustancia activa adecuada.

Para corregir defectos y/o efectos secundarios debido a inyecciones de ácido hialurónico, es necesario administrar la formulación que contiene hialuronidasa en áreas muy específicas de la piel o membranas mucosas a ser tratadas, lo cual a su vez resulta ser difícil para lograr con una formulación para aplicación tópica.

En particular, la formulación debe tener una viscosidad lo suficientemente alta con el fin de no fluir después de la aplicación del mismo, pero también permanece lo suficientemente fluida para facilitar la aplicación y penetración de la misma.

Para este fin, es posible considerar adaptar la viscosidad de la formulación al adicionar a la misma un agente de consistencia.

Sin embargo, esta solución no da una satisfacción completa, en la medida que puede causar problemas de dispersión del polvo de hialuronidasa en el solvente, lo cual es indeseable.

La invención busca mejorar el arte previo al proponer en particular una
5 formulación que contiene un complejo enzimático el cual tiene una viscosidad satisfactoria para permitir la aplicación tópica de la misma en una forma muy precisa en la piel o las membranas mucosas, mientras que se adapta para garantizar una dispersión homogénea de dicho complejo enzimático en dicha formulación.

Para este fin, de acuerdo con un primer aspecto, la invención suministra una
10 formulación para aplicación tópica en la piel o membranas mucosas, dicha formulación comprende, por un lado, una composición pulverulenta que comprende un complejo enzimático como sustancia activa y, por el otro lado, una composición líquida destinada a ser mezclada con dicha composición pulverulenta con el fin de
15 obtener la formulación a ser aplicada, dicha composición líquida comprende un solvente, la composición líquida y/o la composición pulverulenta comprende, adicionalmente, un agente para dispersar la composición pulverulenta en dicha composición líquida.

De acuerdo con un segundo aspecto, la invención suministra un sistema para
empacar y dispensar dicha formulación, dicho sistema comprende un cuerpo
20 equipado con un dispositivo para llevar a cabo dicha dispensación para la aplicación tópica de dicha formulación.

Otras particularidades y ventajas de la invención aparecerán en la siguiente descripción, hecha con referencia a las figuras adjuntas, en donde:

- Las Figuras 1a y 1b representan esquemáticamente en sección
25 longitudinal un sistema de acuerdo con una primera modalidad de la invención, respectivamente antes (Figura 1a) y después (Figura 1b) del desplazamiento del dispositivo de quiebre en el golpe de uso;

- La Figura 1c representa en vista en perspectiva superior el dispositivo de quiebre de las Figuras 1a y 1b;

- Las Figuras 2a y 2b representan esquemáticamente en sección longitudinal un sistema de acuerdo con una segunda modalidad de la invención, respectivamente antes (Figura 2a) y después (Figura 2b) del desplazamiento del dispositivo de quiebre en el golpe de uso;

- Las Figuras 3a, 3b y 3c representan esquemáticamente ejemplos de aplicadores que pueden estar asociados con el dispositivo dispensador de los sistemas de las figuras anteriores para realizar la aplicación tópica de la formulación después del mezclado de las composiciones.

A continuación, se describe una formulación para aplicación tópica en la piel o membranas mucosas, en particular en el contexto de una intervención médica y/o estética, así como un sistema para empaçar y dispensar dicha formulación.

La formulación comprende, por un lado, una composición pulverulenta que comprende un complejo enzimático como sustancia activa y, por el otro lado, una composición líquida destinada a ser mezclada con dicha composición pulverulenta con el fin de obtener la formulación a ser aplicada. En particular, la formulación a ser aplicada está en la forma de una crema o una loción.

De acuerdo con una modalidad, el complejo enzimático contiene en particular hialuronidasa. La formulación luego puede ser aplicada en la piel o membranas mucosas para propósitos estéticos, en particular como complemento a inyecciones de productos de relleno basados en ácido hialurónico.

El complejo enzimático también puede comprender, solo o en combinación, otras enzimas, tales como:

- lipasa, la cual es usada en productos anticelulíticos para facilitar la eliminación de depósitos de grasa, usados en descamación enzimática para eliminar sebo;

- proteasa, la cual es usada en descamado enzimático para eliminar piel muerta y promover la renovación celular y, por lo tanto, la regeneración de la piel. Este también promueve la permeabilidad de tejido;

- bromelaína derivada de piña, la cual tiene una acción proteolítica similar al mecanismo de acción de la proteasa;

- la coenzima Q10, un poderoso antioxidante, que restaura el ADN del tejido y aumenta la oxigenación celular.

El complejo enzimático puede comprender entre 90% y 100% en peso de un compuesto que contiene hialuronidasa dosificada, por ejemplo, en maltodextrina, a 0.01% en promedio, en particular más de 95% en peso de dicho compuesto. De acuerdo con una modalidad, el complejo enzimático también comprende menos de 1% en peso de un segundo compuesto que contiene lipasa y proteasa, cada uno dosificado a 0.01% en promedio. Este complejo enzimático puede en particular comprender una relación de peso de estos dos compuestos de 99.5:0.5, promoviendo así la permeabilidad de los tejidos.

Una formulación que contiene hialuronidasa puede ser usada en particular para los siguientes tratamientos estéticos, sin limitarse a éstos:

- la prevención o la reducción de arrugas;
- la prevención o la atenuación de cicatrices, en particular, debido a incisiones quirúrgicas, quemaduras o acné;
- la estimulación o la atenuación de crecimiento capilar y/o de pelo, en combinación con una sustancia activa adecuada;
- el tratamiento de celulitis.

La formulación también puede ser usada para corregir efectos secundarios debido a dichas inyecciones de ácido hialurónico, en particular defectos en la corrección de la piel, tal como, hinchazón y/o asimetrías, y/o para tratar complicaciones médicas, tal como edemas, lo cual puede ser potencialmente peligroso para la salud, tal como embolismos, etc.

La formulación puede comprender entre 1% y 25%, y preferiblemente entre 3% y 16% en peso de complejo enzimático, dependiendo del tratamiento médico y/o estético que se desea realizar. En particular, los resultados del tratamiento realizado son proporcionales al grado de concentración usado y a la cantidad
5 utilizada. Adicionalmente, la aplicación tópica se debe hacer en una forma extremadamente precisa sobre el área considerada debido a los efectos de difusión de la formulación.

Como ejemplo, es posible suministrar formulaciones que comprenden un complejo enzimático que contiene hialuronidasa en las siguientes proporciones:

- 10 - para tratar edema posterior a inyección inmediata o membranas mucosas en el área de los labios: aproximadamente 4% en peso de complejo enzimático;
- para tratar un exceso de una inyección de ácido hialurónico o el área de las mejillas: aproximadamente 8% en peso de complejo enzimático;
- 15 - para tratar una complicación médica seria tal como un embolismo, en complemento a la inyección de hialuronidasa: aproximadamente 15% en peso de complejo enzimático.

Ventajosamente, el complejo enzimático comprende hialuronidasa en forma liposomal, lo cual permite mejorar la conservación y la penetración cutánea de dicha
20 hialuronidasa.

De hecho, los liposomas son vesículas lipídicas esféricas las cuales, una vez son formadas, son estructuras estables, y cuya membrana consiste de una o varias bicapas de fosfolípidos con una estructura biomimética a la de las capas superficiales de la epidermis. Así, los liposomas tienen la capacidad de penetrar la
25 piel particularmente bien.

La formulación comprende:

- entre 3% y 20% en peso de una composición pulverulenta; y
- entre 80% y 97% en peso de una composición líquida.

Con dichas cantidades de composición pulverulenta, la formulación puede tener una consistencia pastosa la cual, adicional a conferir sobre la misma una apariencia relativamente desagradable, puede complicar no sólo el dispensado de ésta, por ejemplo, al formar residuos en el sistema usado para dicho dispensado, sino también su aplicación tópica.

Para superar estos inconvenientes, la composición pulverulenta comprende un agente antiaglomerante, con el fin de evitar la formación de grumos durante el mezclado de ésta con la composición líquida.

En particular, la formulación comprende entre 1% y 10%, preferiblemente entre 2% y 5%, por ejemplo, aproximadamente 3% en peso de un agente antiaglomerante, en particularmente con base en extracto de raíz de dictamen (*Maranta arundinacea*), almidón, en particular almidón de arroz (almidón de *Oryza sativa*) y/o talco.

La composición líquida comprende un solvente, en particular, agua desmineralizada.

De acuerdo con una modalidad, la formulación comprende entre 40% y 90%, y preferiblemente entre 50% y 75% en peso de un solvente.

Además, la composición líquida y/o la composición pulverulenta comprende un agente para dispersar la composición pulverulenta en dicha composición líquida.

Así, se obtiene una formulación con una viscosidad satisfactoria para permitir la aplicación tópica de la misma en una forma muy precisa en la piel o las membranas mucosas, mientras que es adecuada para garantizar una dispersión homogénea del complejo enzimático en dicha formulación.

Ventajosamente, la composición líquida comprende una sustancia activa adicional basada en un aceite esencial o una mezcla de aceites esenciales, el agente de dispersión está presente en dicha composición líquida para mejorar la dispersión de dicha sustancia activa adicional en dicha composición líquida.

Para este fin, el agente de dispersión puede comprender:

- entre 50% y 70% en peso de glicerina;
- entre 20% y 30% en peso de un solvente, en particular uno a base de agua;
- entre 1% y 10% en peso de un agente emulsionante, en particular uno a base de lecitina de soya.

Por ejemplo, dicho agente de dispersión es comercializado bajo la marca Solubol®, y también puede tener, como sea el caso:

- extractos naturales de calabaza y coco;
- entre 0.01% y 0.1% en peso de ácido ascórbico;
- entre 0.01% y 0.1% en peso de ácido cítrico;
- entre 0.01% y 0.1% en peso de tocoferol;
- entre 0.01% y 0.1% en peso de romero oficial (*Rosmarinus officinalis*).

La formulación también puede comprender un agente de dispersión basado en glicéridos oleicos, en particular seleccionado del grupo de productos comercializados bajo la marca Labrafil®, y más particularmente Labrafil® M2125 CS.

El agente de dispersión puede comprender varios productos que permiten mejorar sinérgicamente la dispersión de la sustancia activa adicional en dicha composición líquida y/o de la composición pulverulenta en dicha composición líquida con el fin de obtener una mezcla homogénea. Además, por lo menos uno de los productos usados puede conferir un efecto adicional, tal como mejorar la hidratación en la piel.

En particular, la formulación comprende entre 2% y 40%, y preferiblemente entre 5% y 20% en peso de un agente de dispersión.

La sustancia activa adicional comprende por lo menos un aceite esencial, el cual tiene por lo menos una de las siguientes propiedades: curador, antiséptico, antiedematoso, hemostático, antiinflamatorio y/o analgésico.

En particular, la sustancia activa adicional comprende por lo menos un aceite esencial seleccionado de aceite esencial de helicriso italiano (*Helichrysum italicum* o aceite esencial de flor eterna dorada), aceite esencial de cistus ladaniferus (*Cistus ladaniferus*), aceite esencial de mirra (*Commiphora myrrha*), aceite esencial de lavanda (*Lavandula angustifolia*), aceite esencial de incienso (*Boswellia carterii* o *Boswellia serrata*), aceite esencial de Gaultheria (*Gaultheria procumbens*), aceite esencial de árbol de té (*Melaleuca alternifolia*), aceite esencial de rosa geranio (*Pelargonium graveolens*), o una mezcla de por lo menos dos de estos componentes.

Ventajosamente, la formulación comprende:

- entre 0.1% y 10%, y preferiblemente entre 0.5% y 5% en peso de aceite esencial de helicriso italiano, por sus propiedades antiedematosas, curadoras y antisépticas;

- entre 0.1% y 10%, y preferiblemente entre 0.25% y 2.5% en peso de aceite esencial de cistus ladaniferus, por sus propiedades hemostáticas, curadoras y antisépticas;

- entre 0.1% y 10%, y preferiblemente entre 0.25 y 2.5% en peso de aceite esencial de mirra, por sus propiedades analgésicas y curadoras;

- entre 0.1% y 10%, y preferiblemente entre 0.25% y 2.5% en peso de aceite esencial de lavanda, por sus propiedades restauradoras (lucha contra irritación en la piel), de regeneración de piel, y purificadoras.

En particular, el contenido de aceites esenciales en la formulación es adecuado para conferir sobre ésta las propiedades activadas deseadas, pero no debe ser demasiado alto para no incomodar con olores excesivamente fuertes, en particular en el caso de aplicación en la cara.

La sustancia activa adicional comprende un complejo de aceites esenciales, el cual, por sus propiedades anfifílicas, mejora en gran medida la penetración

cutánea de la formulación. En particular, la formulación puede comprender entre 1% y 5% en peso de un complejo de aceites esenciales.

Dependiendo del uso destinado de la formulación, la composición líquida también puede comprender por lo menos otra sustancia activa adicional que tiene por lo menos una de las siguientes propiedades: humectante, suavizante, antiinflamatoria, antiedematosa, curadora, restauradora, antioxidante, anticelulítica y/o antiarrugas.

Esta sustancia activa adicional complementaria puede basarse en aloe vera, polisacárido y/o glicerina.

Ventajosamente, la formulación comprende:

- entre 0.01% y 5% en peso de un agente humectante y/o suavizante basado en polisacárido, en particular Fucogel®, el cual también tiene propiedades restauradoras e imparte un efecto fresco cuando se aplica tópicamente;

- entre 0.01% y 20% en peso de un agente humectante y/o suavizante basado en aloe vera, en particular Aloe Vera AG014®, el cual también tiene propiedades antiinflamatorias y curadoras.

La formulación también puede comprender entre 1% y 50%, y en particular entre 8% y 10% en peso de un agente humectante y/o suavizante basado en glicerina. En particular, este agente puede ser a base de glicerina vegetal.

La formulación también comprende:

- entre 0.1% y 5% en peso de un agente antimicrobiano, en particular de un origen de planta, por ejemplo, a base de levulinato de sodio, anisato de sodio, caprilato de clorhexidina y/o gliceril;

- entre 0.1% y 2% en peso de un agente gelificante, en particular a base de una goma vegetal, y preferiblemente a base de goma xantana.

Formulación ejemplo

En conexión con la atenuación de las imperfecciones relacionadas con la presencia de ácido hialurónico que resulta en signos visibles indeseables, se ha hecho la siguiente formulación.

	Ingredientes	Propiedades principales	Porcentaje en peso
Composición pulverulenta	Complejo enzimático: 99.5% de un compuesto que contiene hialuronidasa dosificada a 0.01% en promedio y 0.5% de un compuesto que contiene lipasa y proteasa cada una dosificada a 0.01% en promedio	Despolimerización del ácido hialurónico inyectado + Promover la permeabilidad de los tejidos	15.00%
	Agente antiaglomerante vegetal: almidón de oryza sativa	Dispersión del complejo enzimático, reología mejorada	3.00%
Composición líquida	Extracto de polisacáridos naturales (goma de biosacárido-1)	Sensación de frescura, suavidad, humectante, antiedad	0.44%
	Glicerina vegetal	Humectante	8.81%
	Concentrado de aloe vera	Suavizante, curador, humectante	4.40%

	Complejo de aceites esenciales de flor dorada eterna (40%), lavanda (20%), jara (20%) y mirra (20%)	Antiedematosa, curador, antiséptico + propiedades anfifílicas, alta penetración cutánea	2.21
	Dispersante vegetal: solubol	Dispersión del complejo de aceites esenciales	7.05%
	Co-dispersante: polietilenglicol	Facilita la dispersión de los aceites esenciales y la obtención de una mezcla homogénea. Efecto adicional: mejora la hidratación de la piel	4.40%
	Agentes antimicrobianos vegetales: levulinato de sodio, anisato de sodio, caprilato de gliceril	Conserva la formación de proliferación microbiana (conservación)	3.09%
	Agente gelificante vegetal: goma xantana	Agente de textura	0.44%
	Regulador de pH vegetal: ácido láctico	Permite ajustar el pH de la fórmula	0.06%
	Agua	Solvente	51.08%

Enzimas seleccionadas

La primera enzima seleccionada es hialuronidasa. El uso de esta enzima permite aumentar la permeabilidad de la piel y el tejido conectivo. Ya presente naturalmente en la piel, esta enzima cataliza la hidrólisis del enlace glicosídico del

5

ácido hialurónico. Permite la despolimerización del ácido hialurónico, y, por lo tanto, reduce el reticulado del mismo y así el volumen de la superficie cutánea considerada. El ácido hialurónico entonces puede ser degradado más fácilmente y eliminado por rutas naturales, a través del tejido conectivo. Esta enzima tiene la consecuencia directa de reducir el volumen relacionado del ácido hialurónico.

La segunda enzima es lipasa, ya presente naturalmente en la piel, enfoca lípidos y así hará que la superficie de la piel (capa caliente), la cual está esencialmente hecha de sustancias grasas, más permeable. Así, está facilitará la acción de la hialuronidasa.

La tercera enzima es proteasa, ya presente naturalmente en la piel, tiene una acción sobre proteínas y también mejorará la permeabilidad de los tejidos, tal como la piel. Así, facilitará la acción de la hialuronidasa.

Aceites esenciales seleccionados

Con el fin de completar, pero también de potenciar la acción del complejo enzimático, se ha seleccionado un complejo de aceites esenciales.

En general, los aceites esenciales tienen propiedades anfifílicas que confieren sobre ellos la capacidad de facilitar la permeabilidad de la piel y así, promover la acción de los ingredientes activos de una fórmula.

Adicionalmente, los aceites esenciales seleccionados tienen propiedades adicionales que completan el campo de acción del complejo enzimático:

- aceite esencial de flor eterna dorada: revitalizante (reduce rojeces, hinchazones), regenera y purifica la piel;
- aceite esencial de mirra: calmante (calma las sensaciones de malestar de la piel), reparador de la piel, purificante;
- aceite esencial de lavanda oficial: reparador (combate la irritación de la piel), regenerador de la piel, purificante;

- aceite esencial de jara: astringente (afirma la piel), regenerador cutáneo, purificante.

Cada uno tiene acciones principales diferentes y complementarias que refuerzan los efectos de la formulación.

- 5 También, todos ellos tienen una acción purificante para limpiar la piel y una acción regeneradora para mejorar la elasticidad y la firmeza de la piel con el fin de reforzar el efecto perfeccionador de la piel relacionado con el complejo enzimático.

Pruebas completadas

- 10 Se han llevado a cabo pruebas sobre cuerpos para probar la efectividad de la formulación mezclada de acuerdo con el ejemplo anteriormente indicado.

Procedimiento de operación

- Se han llevado a cabo biopsias por medio de un anatomista disector.
- 15 Después, las muestras fueron enviadas a un laboratorio de patología anatómica donde las muestras fueron fijadas, seccionadas y manchadas de modo que los resultados pueden ser observados bajo el microscopio.

- Se realizaron varias secciones histológicas. El manchado permite la visualización de las capas de la piel presentes en la muestra (epidermis, dermis,
- 20 hipodermis, tejido muscular). Se utilizó tinta azul alcian para manchar las glicoproteínas, incluyendo ácido hialurónico.

Experimento A

- Se llevó a cabo una inyección superficial de 1 ml de ácido hialurónico (Stylage
- 25 M) en el área malar derecha con una aguja 27G de 13 mm. Esta misma inyección también se llevó a cabo en el área malar izquierda para tener una equivalencia en términos de producto inyectado y área tratada. Después, una pipeta (aproximadamente 0.54 g) de formulación de acuerdo con el ejemplo, fue aplicada

únicamente al área malar izquierda inyectada de modo que se puede observar su efectividad en comparación con el área malar derecha de referencia.

Observamos, con el ojo, una menor presencia de ácido hialurónico en las muestras de las secciones histológicas del área malar izquierda en comparación con las del área malar derecha. Visualmente, el bolo creado por la inyección de ácido hialurónico ha desaparecido después de la aplicación de la formulación. Adicionalmente, sobre el cuerpo, se notó una desaparición de la hinchazón creada.

Experimento B

En el labio inferior, se realizaron tres inyecciones de 0.5 ml de ácido hialurónico (Jevederm Ultra 3) en la derecha, el centro y la izquierda. 0.1 ml de hialuronidasa inyectable (Desinfiltral), diluida previamente en 3 ml de solución salina fisiológica, se inyectaron en el lado izquierdo. En el lado derecho se aplicó 1 pipeta (aproximadamente 0.54 g) de formulación de acuerdo con el ejemplo.

En el centro, hay presencia de ácido hialurónico en el tejido muscular, y en una cantidad menor en la dermis superficial, la dermis media y la dermis profunda. Hacia la izquierda y hacia la derecha, la presencia de ácido hialurónico en las diferentes capas de la dermis se había desaparecido completamente. El ácido hialurónico únicamente permanece en el tejido muscular.

Experimento C

Dos inyecciones de 0.5 ml de ácido hialurónico (Juvederm Ultra 3) se llevaron a cabo en los pliegues nasolabiales, hacia la izquierda y a la derecha. 0.1 ml de Desinfiltral, diluido previamente en 3 ml de solución salina fisiológica, se inyectaron en el lado izquierdo. En el lado derecho se aplicó 1 pipeta (aproximadamente 0.54 g) de la formulación de acuerdo con el ejemplo.

En la izquierda, hay una pequeña cantidad de ácido hialurónico en la hipodermis, mientras que en la derecha, no hay más ácido hialurónico después de

la aplicación de la formulación de acuerdo con la invención. Así, los efectos de la formulación de acuerdo con la invención son equivalentes o incluso mejores que los conferidos por el uso de Desinfiltral.

Se llevó a cabo otro estudio sobre un paciente en colaboración con Canfield.

5 El uso del aparato VECTRA H2 con propiedades ópticas de alta precisión permite imágenes en 3D de alta resolución (resolución de color: 19% Mega píxeles, resolución geométrica: 0.95 mm) con el fin de visualizar la topografía de la piel, en particular su relieve.

10 En el contexto de un tratamiento, las imágenes en 3D son capturadas antes y después. Una vez las imágenes están disponibles, la diferencia en volumen entre las dos imágenes puede ser medida al visualizar el grado de cambio de contorno gracias a un mapa de relieve a color.

El paciente en sus años sesenta tuvo una sobre corrección en el párpado inferior.

15

Procedimiento de operación

Una vez la composición pulverulenta se ha mezclado con la composición líquida, se depositaron de forma precisa 4 gotas que corresponden a aproximadamente 0.24 g de la formulación sobre el párpado inferior. Entre cada
20 gota depositada, la formulación es aplicada localmente usando un cepillo, realizando movimientos circulares. Después, se realizó un masaje por aproximadamente 3 minutos con los dedos con guantes, luego con el Masajeador de Piel SoftFil®.

Se capturaron fotos de frente, perfil y tres cuartos con el aparato VECTRA
25 H2 antes y después de completar el procedimiento de operación indicado anteriormente.

La pérdida de volumen es visiblemente notable. Esta pérdida de volumen fue cuantificada usando el aparato VECTRA H2 y los resultados son:

- una pérdida de 1.27 mm en proyección superficial;
- una pérdida de 0.27 cm³ en volumen.

Con relación a las Figuras 1 a 3, ahora se describe un sistema para empacar y dispensar la formulación descrita anteriormente. En particular, el sistema puede ser empacado como un todo o en separado, en una ampolla, bien sea estéril o no, antes del uso de la misma.

En general, el sistema comprende un cuerpo 3 equipado con un dispositivo 4 para llevar a cabo la dispensación de la formulación para aplicación tópica de la misma.

En una aplicación particular, el cuerpo puede estar en la forma de un parche de un uso que comprende una matriz en la cual está impregnada la formulación, dicha matriz es para ser aplicada sobre un área a ser tratada para asegurar simultáneamente el dispensado y la aplicación tópica de dicha formulación.

De acuerdo con otra modalidad particularmente ventajosa, representada en las figuras, el cuerpo 3 tiene un primer 5 y un segundo 6 reservorios separados para empacar respectivamente uno de la composición pulverulenta y la composición líquida, dicho sistema además comprende medios para obtener dicha formulación por mezclado extemporáneo de dichas composiciones en dicho cuerpo.

De hecho, un mezclado extemporáneo de las composiciones permite preservar la estabilidad de las enzimas del complejo, en particular hialuronidasa, hasta el uso de la misma, y así beneficiarse de una formulación con una estabilidad de enzima óptima al momento cuando se deba realizar el tratamiento médico y/o estético deseado.

Para este propósito, los reservorios 5, 6 están separados por una pared frágil 7, el sistema comprende un dispositivo 8 para quebrar por lo menos parcialmente dicha pared frágil con el fin de poner dichos reservorios en comunicación para obtener dicha formulación.

En las figuras, el cuerpo 3 comprende un primer reservorio superior 5 en el cual se empaca la composición pulverulenta 1 y un segundo reservorio inferior 6 en el cual se empaca la composición líquida 2. Alternativamente, la composición líquida puede ser empacada en el reservorio superior 5 y la composición pulverulenta en el reservorio inferior 6.

El dispositivo de quiebre 8 comprende un medio de perforación 9 el cual se monta sobre el cuerpo 3 en la posición salida de la pared frágil 7, dicho dispositivo de quiebre es movable sobre un golpe de uso sobre el cual el medio de perforación 9 cruza el primer reservorio 5 para entrar en el segundo reservorio 6 a lo largo de la pared frágil 7.

En particular, la pared frágil 7 y/o el medio de perforación 9 están dispuestos con el fin de obtener un rasgado de dicha pared frágil por medio de dicho medio de perforación. En particular, el medio de perforación 9, y en particular su punta 9b, pueden disponerse de modo que su paso rompe la pared frágil con el fin de facilitar la liberación de la primera composición 1 en el segundo reservorio 6.

La pared frágil 7 puede estar hecha de un material fácilmente desgarrable, en particular una hoja a prueba de agua, basada en plástico y/o aluminio, por ejemplo, que tiene una tensión que facilitar el desgarre de la misma por medio del medio de perforación 9.

Ventajosamente, el medio de perforación 9 comprende una varilla 9a cuyo extremo distal es superado por una punta 9b, dicha punta es lo suficientemente afilada para asegurar la perforación de la pared frágil 7 sin necesidad de un esfuerzo significativo del usuario.

Con relación a la Figura 1C, la punta 9b tiene una base superada por una cabeza, dicha base tiene una dimensión externa que es mayor a la dimensión externa de la varilla 9a.

Así, después del paso de la punta 9b, la pared frágil 7 tiene una rasgadura con un tamaño lo suficientemente grande para permitir que la varilla 9a pase

fácilmente a través de ésta, y así el medio de perforación 9 continúa su golpe de uso a lo largo del primer reservorio 5.

Ventajosamente, la punta 9b tiene una forma cónica, la cual permite un desgarre progresivo de la pared frágil 7 alrededor de dicha punta al comienzo de su viaje de uso.

Con relación a las figuras, el medio de perforación 9 en la posición salida está dispuesto opuesto a una pared externa 10 del primer reservorio 5, dicha pared externa está dispuesta con el fin de permitir el paso de dicho medio de perforación a lo largo de la misma al comienzo del viaje de uso.

La pared externa 10 puede ser perforada por el medio de perforación, en particular al estar hecha de un material adecuado y/o al tener un grosor reducido por lo menos opuesto al medio de perforación 9. La pared externa 10 también puede tener un orificio a través de cual pasa el medio de perforación 9 en su viaje de uso, dicho orificio posiblemente está cubierto con una tapa antes de dicho paso para prevenir fugas de la composición 1 fuera del primer reservorio 5.

En particular, como se representa en las Figuras 1a y 1b, la pared externa 10 puede tener un área central cóncava 11 específicamente dispuesta con el fin de permitir el paso del medio de perforación 9.

En las Figuras 1a, 1b y 1c, el sistema está en la forma de un frasco de un solo uso, en particular dispuesto para contener una dosis de la formulación de menos de 5 milímetros.

En particular, el cuerpo 3 del frasco puede tener una sección circular o cuadrada, así como las siguientes dimensiones:

- una dimensión longitudinal en el rango de 5 +/- 1 centímetros;
- una dimensión transversal en el rango de 1.5 cm.

En esta modalidad, el dispositivo de quiebre 8 comprende un soporte 12 sobre el cual se asocia el medio de perforación 9, dicho soporte está dispuesto para

ser capaz de deslizarse sobre el cuerpo 3 con el fin de mover dicho medio de perforación sobre su viaje de uso.

El soporte 12 comprende un alojamiento 13 en el centro del cual se dispone el medio de perforación 9, dicho alojamiento tiene una geometría interna que es complementaria con la del fondo del cuerpo 3 con el fin de estar embebida bajo dicho cuerpo al final del viaje de uso (Figura 1b).

En particular, dadas las dimensiones del cuerpo 3, el soporte 12 tiene una altura en el rango de 1 cm.

El soporte 12 puede estar asociado de forma deslizante sobre el cuerpo 3, lo cual permite mejorar la ergonomía de uso del sistema. En este caso, el dispositivo de quiebre 8 puede estar equipado con un medio de seguridad para prevenir cualquier movimiento inadvertido del medio de perforación 9 antes de usar el sistema, el usuario desactiva dicho medio de seguridad cuando lo desee para mezclar las composiciones 1, 2.

Alternativamente, el cuerpo 3 puede estar montado sobre un soporte separado para mover el medio de perforación por su viaje de uso. Así, el usuario debe ensamblar el cuerpo 3 con el dispositivo de quiebre 8 cuando desee realizar el mezclado de las composiciones 1, 2.

En las Figuras 2a y 2b, el sistema está en la forma de una jeringa. En particular, el cuerpo 3 de la jeringa puede tener las siguientes disposiciones geométricas:

- una dimensión longitudinal en el rango de 6 +/- 0.5 centímetros;
- un diámetro en el rango de 1 +/- 0.1 centímetros; y
- un collar 3a para tenencia digital con una dimensión transversal de aproximadamente 4.5 +/- 0.5 centímetros.

En esta modalidad, el dispositivo de quiebre 8 comprende un émbolo 14 en el centro del cual está asociado el medio de perforación 9, dicho émbolo está

dispuesto con el fin de poderse deslizar en el cuerpo 3 con el fin de mover dicho medio de perforación sobre su viaje de uso.

Para permitir el movimiento del medio de perforación 9, el émbolo 14 se monta sobre un empujador de jeringa 15, cuya dimensión transversal es
5 aproximadamente 5.5 +/- 0.5 centímetros.

Además, el cuerpo 3 tiene un primer reservorio 16, en particular formado hacia arriba del primer reservorio 5, en el cual se dispone el medio de perforación 9 en la posición salida.

Como se representa en las Figuras 2a y 2b, el segundo reservorio 6 está en
10 comunicación con un orificio 17 para dispensar la formulación, un dispositivo adecuado 4 se monta sobre el sistema para poder dispensar una cantidad de formulación que sale de dicho orificio. El medio de perforación 9 se puede ajustar en el orificio de dispensado 17 al final de su viaje con el fin de promover el mezclado y el dispensado de toda la formulación.

15 Ventajosamente, el dispositivo dispensador 4 está equipado con un aplicador 18 para permitir la aplicación tópica de la formulación directamente a una porción del cuerpo a ser tratada, en particular en el contexto de una intervención médica y/o estética.

Con relación a la Figura 3, este aplicador 18 puede en particular
20 seleccionarse del grupo que comprende un aplicador plano 18a (Figuras 1a, 1b, 3(a)), una pipeta gota a gota 18b (Figuras 2a, 2b, 3(b)) o un roll-on 18c.

En particular, como se representa en la Figura 3(c), un aplicador tipo roll-on 18c comprende una base 19 la cual se monta en el orificio dispensador 17, dicha base comprende:

25 - una pared inferior 19a provista con orificios 20 a través de los cuales puede pasar una cantidad de formulación a ser aplicada;

- una abertura superior 19b en la cual una bola 21 es montada de forma giratoria para permitir la aplicación por medio de dicha bola de una cantidad de formulación sobre un área a ser tratada.

Alternativamente, el dispositivo dispensador 4 puede estar dispuesto para
5 dispensar una cantidad dada de formulación en un parche de un solo uso, la aplicación tópica de dicha formulación entonces es llevada a cabo al disponer dicho parche sobre el área a ser tratada.

Para este propósito, el dispositivo dispensador 4 puede estar equipado, por ejemplo, con una pipeta gota a gota 18b como se describió anteriormente.

10

REIVINDICACIONES

1. Una formulación para aplicación tópica en la piel o membranas mucosas, dicha formulación comprende, por un lado, una composición pulverulenta que
5 comprende un complejo enzimático como sustancia activa y, por el otro lado, una composición líquida a ser mezclada con dicha composición pulverulenta para obtener la formulación a ser aplicada, dicha composición líquida comprende un solvente, dicha formulación está caracterizada porque la composición líquida y/o la
10 composición pulverulenta comprende adicionalmente un agente para dispensar la composición pulverulenta en dicha composición líquida.

2. La formulación de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizada porque la composición líquida comprende una sustancia activa adicional basada en un aceite esencial o una mezcla de aceites esenciales, el agente de dispersión está dispuesto
15 para mejorar la dispersión de dicha sustancia activa adicional en dicha composición líquida.

3. La formulación de acuerdo con la reivindicación 2, caracterizada porque la sustancia activa adicional comprende por lo menos un aceite esencial que tiene por
20 lo menos una de las siguientes propiedades: curativa, antiséptica, antiedematosa, hemostática, antiinflamatoria y/o analgésica.

4. La formulación de acuerdo con una de las reivindicaciones 2 o 3, caracterizada porque comprende entre 1% y 5% en peso de un complejo de aceites
25 esenciales.

5. La formulación de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizada porque comprende entre 2% y 40%, y preferiblemente entre 5% y 20% en peso de un agente de dispersión.

5 6. La formulación de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizada porque la composición líquida comprende por lo menos una sustancia activa adicional que tiene por lo menos una de las siguientes propiedades: humectante, suavizante, antiinflamatoria, antiedematosa, curadora, restauradora, antioxidante, anticelulítica y/o antiarrugas, dicha sustancia activa es particularmente
10 basada en aloe vera, polisacárido y/o glicerina.

7. La formulación de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, caracterizada porque comprende entre 0.1 y 5% en peso de un agente antimicrobiano, en particular basado en levulinato de sodio, anisato de sodio,
15 clorhexidina y/o caprilato de gliceril.

8. La formulación de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, caracterizada porque comprende entre 0.1% y 2% en peso de un agente gelificante, en particular basado en goma vegetal, y preferiblemente basado en goma xantana.
20

9. La formulación de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, caracterizada porque el complejo enzimático contiene hialuronidasa.

10. La formulación de acuerdo con la reivindicación 9, caracterizada porque el
25 complejo enzimático comprende hialuronidasa en forma liposomal.

11. La formulación de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, caracterizada porque comprende entre 1% y 25%, y preferiblemente entre 3% y 16% en peso de un complejo enzimático.
- 5 12. La formulación de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, caracterizada porque el complejo enzimático comprende por lo menos una enzima que promueve la permeabilidad de tejido.
13. La formulación de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, 10 caracterizada porque la composición pulverulenta comprende un agente antiaglomerante.
14. La formulación de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, caracterizada porque comprende entre 40% y 90%, y preferiblemente entre 50% y 15 75% en peso de un solvente, en particular agua desmineralizada.
15. La formulación de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, caracterizada porque comprende:
- entre 3% y 20% en peso de una composición pulverulenta;
 - 20 - entre 80% y 97% en peso de una composición líquida.
16. Un sistema para empacar y dispensar una formulación de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, dicho sistema comprende un cuerpo (3) equipado con un dispositivo (4) para llevar a cabo el dispensado para la aplicación 25 tópica de dicha formulación.
17. El sistema de acuerdo con la reivindicación 16, caracterizado porque además comprende un parche de un solo uso, el dispositivo dispensador (4) está dispuesto

para dispensar la formulación sobre dicho parche para llevar a cabo la aplicación tópica por medio de dicho parche.

18. El sistema de acuerdo con la reivindicación 16, caracterizado porque el
5 dispositivo dispensador (4) está equipado con un aplicador (18) para permitir la aplicación tópica de la formulación.

19. El sistema de acuerdo con una de las reivindicaciones 17 o 18, caracterizado
porque el cuerpo (3) tiene un primer (5) y un segundo (6) reservorios separados
10 para empacar respectivamente una (1, 2) de la composición pulverulenta y la composición líquida, dicho sistema además comprende medios (7, 8) para obtener dicha formulación por mezclado extemporáneo de dichas composiciones en dicho cuerpo.

RESUMEN

La invención se relaciona con una formulación para aplicación tópica en la piel o membranas mucosas, dicha formulación comprende una composición pulverulenta
5 que comprende un complejo enzimático como sustancia activa, y una composición líquida a ser mezclada con dicha composición pulverulenta para obtener la formulación a ser aplicada, en donde dicha composición líquida comprende un solvente, la composición líquida y/o la composición pulverulenta comprende, adicionalmente, un agente para dispensar la composición pulverulenta en dicha
10 composición líquida. La invención también se relaciona con un sistema para empacar y dispensar dicha formulación.