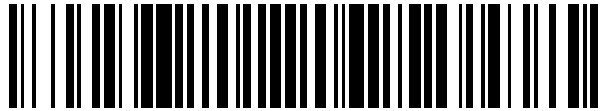


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 553 184**

51 Int. Cl.:

A61K 38/48 (2006.01)

A61K 8/66 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **22.02.2007 E 07751508 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **12.08.2015 EP 1991258**

54 Título: **Colagenasa para tratar la celulitis**

30 Prioridad:

22.02.2006 US 775690 P
07.02.2007 US 703269

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
04.12.2015

73 Titular/es:

**THE RESEARCH FOUNDATION FOR THE STATE
UNIVERSITY OF NEW YORK (100.0%)
N-5002 Frank Melville Jr., Memorial Library
Stony Brook, NY 11794-3369, US**

72 Inventor/es:

**BADALEMENTE, MARIE A. y
DAGUM, ALEXANDER B.**

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 553 184 T3

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

DESCRIPCIÓN

Colagenasa para tratar la celulitis

5 Antecedentes de la invención

La formación de hoyuelos en la piel o el fenómeno de "colchón" en los muslos y las nalgas se conocen comúnmente como celulitis. Esta afección es común y aparece en personas sanas y aqueja con mucho más frecuencia a las mujeres que a los hombres. Abundan los tratamientos tópicos sin receta para la eliminación de la celulitis. Estos productos y otras aplicaciones tópicas sin receta han demostrado ser inútiles, costosos, y de hecho, nunca han sido sometidos a ensayos clínicos controlados con placebo adecuados. Ensayos clínicos recientes, aleatorizados y controlados con placebo de retinol tópico y retinol con cafeína y ruscogenina tampoco han podido demostrar ser meritorios para la eliminación de la celulitis.

15 Si el tratamiento de la celulitis debe ser exitoso, entonces la fisiopatología básica de la afección requiere una definición clara. No fue hasta 1999 que Rosenbaum et al., emprendieron una investigación de la morfología y la bioquímica de la celulitis (Rosenbaum, M. Prieto, V., Hellmer, J., Boschmann, M., Krueger, J., Leibel, R.L., Ship, A.G., An Exploratory Investigation of the Morphology and Biochemistry of Cellulite, *Plastic & Reconst Surg* 101(7): 1934-9, 1998). Siete sujetos adultos sanos, cinco mujeres y dos hombres, cuatro afectados, tres no afectados, fueron sometidos a sonografía del muslo, medición del metabolismo regional del tejido adiposo subcutáneo *in vivo* y biopsia cuneiforme de espesor total del muslo bajo anestesia local. La presencia de celulitis se definió como evidencia de hoyuelos en la piel de la cara posterolateral del muslo. Toda área continua de piel de al menos 3 cm de diámetro en la cual no fue evidente la presencia de hoyuelos se designó como no afectada. En todos los individuos afectados se realizaron estudios para incluir tanto zonas afectadas como no afectadas del muslo. El examen microscópico de las biopsias cuneiformes y el examen sonográfico *in vivo* del muslo mostraron ambos un patrón difuso de extrusión del tejido adiposo subyacente y para la dermis retinacular tanto en sujetos afectados como no afectados. El estudio también demostró que las mujeres tenían un patrón difuso de tejido conectivo irregular y discontinuo inmediatamente por debajo de la dermis pero la misma capa de tejido conectivo era lisa y continua en los hombres. Esta capa de tejido conectivo fue más irregular y discontinua en individuos afectados frente a los no afectados. No se observaron diferencias significativas en la morfología del tejido adiposo subcutáneo, la respuesta lipolítica, ni el flujo sanguíneo regional entre los sitios afectados y no afectados en cada individuo. Este estudio demostró que existe un dimorfismo sexual en las características estructurales del tejido conectivo dérmico que predispone a la mujer a desarrollar la extrusión irregular del tejido adiposo en la dermis que caracteriza la celulitis. Este estudio concluyó que no había evidencia de ningún papel fundamental de la fisiología del tejido adiposo, el flujo sanguíneo ni la bioquímica del tejido adiposo en la etiología de la celulitis sino que el tejido conectivo del muslo y las nalgas de la mujer está estructurado para acentuar las diferencias en depósitos pequeños de tejido adiposo subcutáneos.

40 Esta conclusión fue corroborada por el trabajo de Pierard, et al. que examinaron microscópicamente 39 muestras de autopsia (Pierard-Franchimont, C., Pierard G.E., Henry, F., Vroome, V. & Cauwenbergh, G. A Randomized, Placebo-Controlled Trial of Topical Retinol in the Treatment of Cellulite, *Amer. J. Clin. Dermatology*, 1(6):369-74, 2000). Su grupo de control consistió en cuatro mujeres y once hombres adultos que no tenían evidencia de celulitis. Ellos afirman que el aspecto lleno de bultos de la interfaz dermo-hipodérmica parece representar una característica de los muslos y las nalgas ligada al género (mujer). La celulitis se identificó microscópicamente por este fenómeno de colchón y se presentó como filamentos fibroescleróticos agrandados focalmente que dividían la subdermis. Ellos especularon que estas estructuras podrían representar un proceso reactivo a la sostenida presión hipodérmica causada por la acumulación de grasa.

50 En un estudio más reciente de Querleux, et al. se estudiaron la anatomía y la fisiología del tejido adiposo subcutáneo *in vivo* mediante imagenología de resonancia magnética y espectroscopia en relación con el género y la presencia de celulitis (Querleux, B., Cornillon, C., Jolivet, O., Bittoun, J., *Anatomy and Physiology of Subcutaneous Adipose Tissue by in vivo Magnetic Resonance Imaging and Spectroscopy: Relationship with Sex and Presence of Cellulite*, *Skin Research And Tech* 8(2):118-124, May 2002). Estos autores concluyeron que la reconstrucción 3D de la red de septos fibrosos mostró un mayor porcentaje de septos en la dirección perpendicular a la superficie de la piel en las mujeres con celulitis.

No existe un tratamiento eficaz de la celulitis hasta la fecha. Es el objetivo de la invención proporcionar dichos métodos para el tratamiento de la celulitis.

60 Resumen de la invención

La invención se refiere al descubrimiento de que las inyecciones de colagenasa son eficaces para lisar la red de septos de colágeno de la celulitis en los seres humanos a fin de tratar la celulitis y restaurar el aspecto de piel lisa. La invención proporciona métodos de tratamiento de la celulitis en un sujeto que necesita dicho tratamiento, que

implica inyectar una cantidad eficaz de colagenasa purificada en la fabricación de un medicamento para tratar la celulitis. La colagenasa se purifica y está sustancialmente exenta de otras enzimas como proteasas y/o hialuronidasa.

5 Descripción detallada de la invención

La invención proporciona colagenasa purificada para utilizar en el tratamiento de la celulitis en un paciente humano por administración a la red de septos de colágeno, donde la colagenasa está sustancialmente exenta de otras enzimas, y la colagenasa purificada se inyecta en una dosis que contiene al menos 10000 unidades ABC, aplicada en una o más inyecciones, y donde la colagenasa se purifica a partir de la bacteria *Clostridium histolyticum*.

Se han propuesto inyecciones de colagenasa para el tratamiento de enfermedades como la enfermedad de Dupuytren, la capsulitis adhesiva y la enfermedad de Peyronie. Estas enfermedades están todas asociadas a cordones o placas de colágeno. (Wegman, Thomas.L. patente de Estados Unidos N° 5,589,171 31 de diciembre de 1996, patente de Estados Unidos N° 6,086,872 11 de julio de 2000, patente de Estados Unidos N° 6,022,539, 8 de febrero de 2000, Adhesive Capsulitis- Patient Pending.

También se han propuesto inyecciones de colagenasa para el tratamiento de la celulitis cuando se combina con hialuronidasa, un producto enzimático soluble preparado a partir de testículos de mamíferos (véase Pinelle, Sheldon R. patente de Estados Unidos N° 4,645,668 27 de marzo de 1985). La patente dio a conocer un ejemplo de trabajo para la celulitis con una dosis baja de colagenasa (100 unidades) en combinación con hialuronidasa (150 unidades) sólo en pacientes femeninos. No se presentaron más detalles acerca de la mejoría de la celulitis después de las inyecciones.

El uso de la inyección intralesional de colagenasa de clostridio purificada ha demostrado ser clínicamente seguro y eficaz en ensayos clínicos sobre la enfermedad de Dupuytren para corregir la deformidad de contractura en flexión de la mano. Además, el uso de inyección extracapsular de colagenasa de clostridio purificada ha demostrado ser clínicamente seguro y eficaz en el tratamiento de capsulitis adhesiva (hombro congelado) en ensayos clínicos para la restauración, la inyección también ha sido utilizada por otros en ensayos clínicos en la enfermedad de Peyronie, una deformidad por contractura del pene.

El trabajo publicado del inventor, Dr. Badalamente, en la enfermedad de Dupuytren forma la base para la invención propuesta (Starkweather, K., Lattuga, S., Hurst, L.C., Badalamente, M.A., Guilak, F., Sampson, S.P., Dowd, A., Wisch, D. Collagenase in the Treatment of Dupuytren's Disease: An in vitro Study, J. Hand Surg. 21A:490-95, 1996; Badalamente, M.A., Hurst, L.C., Enzyme Injection as a Non-operative Treatment for Dupuytren's Disease, J. Drug-Delivery 3(1):35-40, 1996; Hurst, L.C., Badalamente, M.A. (autoría invitada) Non-operative Treatment of Dupuytren's Disease, Hand Clinics, G.M. Rayan (ed). W.B. Saunders 15(1), 97-107, 1999; Hurst, L.C., Badalamente, M.A. (editores y autoría invitados), Dupuytren's Disease, R. Tubinana, R. Tubiana, C. Leclercq, L.C. Hurst, M.A. Badalamente (eds), Martin, Dunitz Publisher, London (2000); Badalamente, M.A., Hurst, L.C., Enzyme Injection as a Non-operative Treatment of Dupuytren's Disease, J. Hands Surg. 25A(4):629-36, 2000; Badalamente, M.A., Hurst, L.C., Hentz, V.R. Collagen as a Clinical Target: Non-operative Treatment of Dupuytren's Disease, J. Hand Surg. 27A(5):788-98, 2002). En la enfermedad de Dupuytren, el cordón fibroso patognomónico se intercala a menudo con una disposición tipo septos del tejido adiposo. Estos se presentan clínicamente como "bultos" tipo colchón de diferentes tamaños y en la enfermedad de Dupuytren, se denominan nódulos. Ha sido un hallazgo clínico constante tanto en ensayos de fase 2 como 3 para la enfermedad de Dupuytren que después de la inyección de colagenasa de clostridio purificada, no solo se disuelve y se rompe el cordón de colágeno cuando es sometido a presión en extensión, sino que los nódulos fibrograsos también se resuelven y se reabsorben de manera inofensiva. Por lo tanto, se postuló que la colagenasa inyectada por vía subcutánea en una zona de celulitis es un tratamiento seguro y eficaz para esta afección en la restauración de un aspecto liso de la piel de los muslos o las nalgas.

La colagenasa es una enzima que tiene la capacidad específica de digerir el colágeno. Una forma preferida de una colagenasa se deriva de la fermentación por *Clostridium histolyticum* y se purifica mediante una técnica cromatográfica, como la dada a conocer en la solicitud de Estados Unidos serie N° 60/763.470, la solicitud de prioridad para la solicitud de Estados Unidos publicada N° 20070224183. La colagenasa producida naturalmente por el *Clostridium histolyticum* una vez purificada presentará dos picos distintos cuando se corra en un gel de electroforesis de SDS. Son estos dos picos distintos a los que se hace referencia como colagenasa I y colagenasa II.

El polvo de colagenasa esterilizado y liofilizado se encuentra en el comercio con un contenido mínimo de 50 unidades por mg. El contenido puede variar considerablemente por encima de ese de lote a lote, pero se toma en cuenta para determinar el peso del polvo para su uso con un vehículo farmacéuticamente aceptable, por ejemplo, solución salina normal, en la preparación de una concentración deseada para el tratamiento.

La colagenasa se aplica en un vehículo líquido farmacéuticamente aceptable, que es inerte frente a la colagenasa. Los ejemplos son solución salina normal, tampón acuoso de NaCl/CaCl₂, solución acuosa de dextrano, solución

acuosa de hetaalmidón.

Una forma de la colagenasa purificada utilizada para inyección, consiste en dos colagenasas microbianas, denominadas "Colagenasa ABC I" y "Colagenasa ABC II". Ambas colagenasas se aíslan y purifican de la fermentación de la bacteria *Clostridium histolyticum* y pertenecen a la misma metaloproteasa.

La colagenasa ABC I es una cadena polipeptídica única que consta de aproximadamente 1000 aminoácidos de secuencia conocida. Tiene un peso molecular observado de 115 kiloDalton (kD), un punto isoeléctrico (pI) entre 5.63 y 5.68 y un coeficiente de extinción de 1.480. De su comportamiento de actividad frente al substrato sintético, se ha determinado que la colagenasa ABC I es la colagenasa de *Clostridium histolyticum* clase I de la bibliografía.

La colagenasa ABC II también es una cadena polipeptídica única que consta de aproximadamente 1000 aminoácidos de secuencia deducida. Tiene un peso molecular observado de 110 kD, un punto isoeléctrico entre 5.46 y 5.57 y un coeficiente de extinción de 1.576. La colagenasa ABC II pertenece funcionalmente a la colagenasa de *Clostridium histolyticum* clase II de la bibliografía.

El fármaco puede tener una relación másica de 1 a 1 para la colagenasa ABC-I y ABC-II con un coeficiente de extinción de 1.528. Ambas colagenasas requieren zinc enlazado firmemente y calcio enlazado relajadamente para su actividad. Las colagenasas ABC I y ABC II no tienen inmunológicamente reactividad cruzada y tienen una reactividad hidrolizante muy amplia frente a todos los tipos de colágeno. Aunque cada colagenasa muestra una especificidad diferente, juntas tienen actividad sinérgica frente al colágeno.

El colágeno liofilizado para inyección es colagenasa de clostridio purificada preparada como una formulación liofilizada y puede contener aproximadamente 0.1 mg de lactosa monohidrato USP por 1000 unidades ABC de actividad de colagenasa.

Una composición de colagenasa preferida consiste en una mezcla de colagenasa I y colagenasa II en una relación másica de aproximadamente 1 a 1 y con una actividad específica entre aproximadamente 500 unidades SCR/mg y aproximadamente 15 000 unidades SCR/mg, preferentemente de al menos aproximadamente 700 unidades SCR/mg, más preferentemente de al menos 1000 unidades SCR/mg, aún más preferentemente de al menos aproximadamente 1500 unidades SCR/mg. Una unidad SCR solubilizará colágeno de cola de rata en material reactivo de ninhidrina equivalente a 1 nanomol de leucina por minuto, a 25 grados C, pH 7.4. La colagenasa también se ha descrito en unidades ABC. El ensayo de potencia de colagenasa se basa en la digestión de colágeno sin desnaturalizar (de tendón bovino) a pH 7.2 y 37 grados C durante 20-24 horas. El número de enlaces peptídicos escindidos se mide mediante reacción con ninhidrina. Los grupos amino liberados por un control de digestión por solubilización se restan. Una unidad de red ABC de colagenasa solubilizará material reactivo de ninhidrina equivalente a 1.09 nanomoles de leucina por minuto. Una unidad SCR equivale a aproximadamente 6.3 unidades ABC.

La colagenasa se administra preferentemente a través de inyección en un vehículo líquido farmacéuticamente aceptable. Preferentemente, el vehículo no interacciona con la colagenasa ni la desactiva. Los ejemplos son solución salina normal, tampón acuoso de NaCl/CaCl₂ (que contiene 0.9% de NaCl y CaCl₂ 2 mM). Por ejemplo, la formulación liofilizada puede contener 0.1 mg de lactosa monohidrato por 1000 unidades ABC. Cada vial de vidrio utilizado más adelante contiene 5150 unidades ABC de colagenasa.

De acuerdo con la invención, la colagenasa en un vehículo líquido se inyecta en una zona de celulitis de la cara posterolateral del muslo del sujeto. La cantidad y concentración de colagenasa utilizada es eficaz para lisar y disolver la red de septos de colágeno de la celulitis.

La inyección es estéril y no excede de 1.0 ml. La dosis total se inyecta en 5 puntos diferentes en la cara posterolateral del muslo donde los hoyuelos de la celulitis del muslo son más evidentes. El objetivo es asegurar una buena distribución de la colagenasa. Preferentemente los pacientes descansan, acostados, sobre la cara contralateral del muslo, durante aproximadamente una hora, preferentemente dos horas o más.

En otras realizaciones, la colagenasa se puede administrar localmente o por vía tópica, como un parche transdérmico o una crema tópica o una pomada tópica en la zona de la celulitis o se puede administrar mediante un implante, por ejemplo, microcápsulas o microesferas que liberan colagenasa en el tiempo.

En una realización, el paciente se caracteriza por tener un área de al menos 10 x 10 cm de celulitis en la cara posterolateral del muslo. La invención puede lograr mejorías en la restauración del aspecto normal y liso de la piel en los 10 x 10 cm de celulitis en la cara posterolateral de los muslos.

En otra realización de la presente invención, la colagenasa se puede administrar localmente o por vía tópica, como un parche transdérmico o una crema tópica o una pomada tópica en la zona de la celulitis o se puede administrar

mediante un implante, por ejemplo, microcápsulas o microesferas que liberan colagenasa en el tiempo y se administran en ausencia de triamcinolona u otros corticosteroides.

5 En los casos en que los resultados de un solo tratamiento se consideren inadecuados, los mismos procedimientos, la cantidad total y la concentración de colagenasa se pueden repetir a intervalos de 4 a 6 semanas. Las zonas de celulitis, que no sean en la cara posterolateral del muslo también pueden requerir tratamiento o repetir el tratamiento a intervalos de 4-6 semanas. Por ejemplo, la parte frontal del muslo y las nalgas pueden contener zonas de celulitis.

10 Parte experimental

Métodos

Diez pacientes ingresaron en el protocolo del estudio, todas mujeres, edad promedio 41 = 10 años. El índice de masa corporal medio (IMC) fue de 28.

15 El área mínima de celulitis de la cara posterolateral del muslo necesaria para la inclusión fue de 10 x 10 cm. Todas las pacientes tenían zonas de celulitis en el muslo posterolateral que excedían el área mínima de 10 x 10 cm. Se tomaron fotografías digitales de la zona de tratamiento al inicio. Se inyectaron asépticamente 10 000 unidades ABC (0.58 mg) en 5 puntos en la zona de celulitis de 10 x 10 cm que era el objetivo. El volumen de líquido total de la inyección fue de 1.0 ml. El tampón utilizado fue 0.9% de NaCl y CaCl₂ 2 mM, estéril. Todas las pacientes se controlan después de la inyección, al día, a la semana, al mes y a los tres y seis meses. Se toman fotografías en serie post tratamiento.

25 Las pacientes tuvieron la opción de elegir recibir una inyección de colagenasa similar en el lado opuesto, por simetría cosmética, cuando alcanzaron el intervalo de tiempo de 4-6 semanas posterior a la primera inyección de colagenasa. La calificación de la reducción/eliminación de la celulitis en la zona del muslo que era el objetivo fue por inspección visual y documentación fotográfica.

30 La zona de la celulitis tratada se dividió en cuatro cuadrantes iguales en los 10 x 10 cm de área de tratamiento que era el objetivo. La reducción/eliminación de la celulitis en el área de tratamiento que era el objetivo se cuantificó mediante inspección visual por cuadrante, por ejemplo, 4/4 = ningún cuadrante respondió al tratamiento, 3/4 = 3 cuadrantes respondieron al tratamiento 2/4 = 2 cuadrantes respondieron al tratamiento, 1/4 = un cuadrante respondió el tratamiento, 0/4 = todos los cuadrantes respondieron al tratamiento. También se midió el área real en cm de cualquier celulitis remanente en el área de celulitis posterolateral que era el objetivo. También se usaron fotografías para documentar.

35 Resultados

40 Todas las pacientes experimentaron una reducción en la celulitis del muslo que era el objetivo después de la inyección de colagenasa. La tabla 1 muestra los resultados en la reducción de la celulitis en los cuadrantes de los muslos de las pacientes tratadas. Hubo una reducción significativa en el aspecto de la celulitis del área inyectada. El área de la celulitis se redujo en 77% hacia el día 1 en comparación con el inicio. Este resultado se mantuvo a largo plazo. En comparación con el inicio, el área de la celulitis se redujo en 74% a la semana, en 89% al mes, en 86% a los 3 meses y en 76% a los 6 meses.

45 Los eventos adversos incluyeron sensibilidad en el área de la inyección, equimosis y edema leve que se resolvieron bien en la media de 10, 18 y 6 días, respectivamente.

Nº de paciente	Edad	Género	Muslo	Parámetro	Inicial	1 día post 1ª	1 semana post 1ª	1 mes post 1ª	3 meses post 1ª	6 meses post 1ª
LYC-009	37	F	Derecho	IMC	33	33	34	34	34	36
				Circunferencia (cm)	68	68	68	68	68	69
				Área (cm)	12 x 14	12 x 14	5 x 5	5 x 5	5 x 5	8 x 9
				Cuadrantes	4	4	2	2	2	3

ES 2 553 184 T3

Nº de paciente	Edad	Género	Muslo	Parámetros	Inicial	1 día post 1ª	1 semana post 1ª	1 mes post 1ª	3 meses post 1ª	6 meses post 1ª
NWC-001	52	F	Derecho	IMC	32	31	31	31	32	32
				Circunferencia (cm)	68	66	64	64	64	64
				Área (cm)	16 x 12	2 x 2	5 x 5	0	5 x 1	5 x 1
				Cuadrantes	4	1	2	0	1	1
Nº de paciente	Edad	Género	Muslo	Parámetro	Inicial	1 día post 2ª	1 semana post 2ª	1 mes post 2ª	3 meses post 2ª	6 meses post 2ª
NWC-001	52	F	Izquierdo	IMC	32	32	32	32	31	30
				Circunferencia (cm)	68	68	69	66	63	63
				Área (cm)	19 x 19	19 x 19	5 x 5	0	4 x 0	0
				Cuadrantes	4	4	2	0	1	0
Nº de paciente	Edad	Género	Muslo	Parámetro	Inicial	1 día post 1ª	1 semana post 1ª	1 mes post 1ª	3 meses post 1ª	6 meses post 1ª
PDC-004	44	F	Izquierdo	IMC	24	24	25	24	25	25
				Circunferencia (cm)	57	65	66	63	56	56
				Área (cm)	10 x 10	0	0	4 x 3	4 x 3	4 x 3
				Cuadrantes	4	0	0	1	1	1
Paciente	Edad	Género	Muslo	Parámetro	Inicial	1 día post 2ª	1 semana post 2ª	1 mes post 2ª	3 meses post 2ª	6 meses post 2ª
PDC-004	44	F	Derecho	IMC	25	25	25	25	25	
				Circunferencia (cm)	60	62	62	62	62	
				Área (cm)	10 x 10	0	1 x 4	0	0	
				Cuadrantes	4	0	1	0	0	
Nº de paciente	Edad	Género	Muslo	Parámetro	Inicial	1 día post 1ª	1 semana post 1ª	1 mes post 1ª	3 meses post 1ª	6 meses post 1ª
APC-012				IMC	23	23	23	23		
	54	F	Derecho	Circunferencia (cm)	56	56	56	52	No se pudo seguir	
				Área (cm)	10 x 11	3 x 9	3 x 5	5 x 4		
				Cuadrantes	4	2	1	1		
Nº de paciente	Edad	Género	Muslo	Parámetro	Inicial	1 día post 1ª	1 semana post 1ª	1 mes post 1ª	3 meses post 1ª	6 meses post 1ª

ES 2 553 184 T3

Nº de paciente	Edad	Género	Muslo	Parámetro	Inicial	1 día post 1ª	1 semana post 1ª	1 mes post 1ª	3 meses post 1ª	6 meses post 1ª
ERC-015	44	F	Izquierdo	IMC	22	22	22	22	21	
				Circunferencia (cm)	51	54	52	53	53	
				Área (cm)	10 x 10	5 x 9	4 x 10	0	0	
				Cuadrantes	4	2	3	0	0	
Nº de paciente	Edad	Género	Muslo	Parámetro	Inicial	1 día post 1ª	1 semana post 1ª	1 mes post 1ª	3 meses post 1ª	6 meses post 1ª
AEC-016	40	F	Derecho	IMC	31	31	31	31	31	30
				Circunferencia (cm)	67	79	72	69	68	64
				Área (cm)	12 x 12	0	9 x 5	2 x 3	2 x 7	2 x 7
				Cuadrantes	4	0	3	1	2	2
Nº de paciente	Edad	Género	Muslo	Parámetro	Inicial	1 día post 2ª	1 semana post 2ª	1 mes post 2ª	3 meses post 2ª	6 meses post 2ª
AEC-016	40	F	Izquierdo	IMC	31	31	31	31	31	
				Circunferencia (cm)	69	71	68	68	68	
				Área (cm)	12 x 14	0	2 x 4	1 x 2	0	
				Cuadrantes	4	0	1	1	0	
Nº de paciente	Edad	Género	Muslo	Parámetro	Inicial	1 día post 1ª	1 semana post 1ª	1 mes post 1ª	3 meses post 1ª	6 meses post 1ª
MM C-017	27	F	Derecho	IMC	37	37	37	37		
				Circunferencia (cm)	74	74	74	74	No se pudo seguir	
				Área (cm)	14 x 14	0	1 x 10	6 x 3		
				Cuadrantes	4	0	2	1		

5 Se observó una mejoría significativa en la reducción de la celulitis en la cara posterolateral del muslo de las pacientes que recibieron una o más inyecciones de colagenasa. Este estudio demostró que la inyección de colagenasa en zonas de celulitis es un método seguro y eficaz.

10 Si bien esta invención se ha mostrado y descrito particularmente con referencia a sus realizaciones preferidas, los expertos en el área comprenderán que se pueden hacer diversos cambios en la forma y los detalles de las mismas sin apartarse del alcance de la invención englobado por las reivindicaciones adjuntas

REIVINDICACIONES

- 5 1. Colagenasa purificada para utilizar en el tratamiento de la celulitis en un paciente humano por administración a la red de septos de colágeno, donde la colagenasa está sustancialmente exenta de otras enzimas, y la colagenasa purificada se inyecta en una dosis que contiene al menos 10000 unidades ABC, aplicada en una o más inyecciones, y donde la colagenasa se purifica a partir de la bacteria *Clostridium histolyticum*.
- 10 2. Colagenasa purificada para utilizar según se reivindica en la reivindicación 1, donde la colagenasa purificada se administra en ausencia de triamcinolona u otros corticosteroides.
- 15 3. Colagenasa purificada para utilizar según se reivindica en la reivindicación 1, donde la colagenasa purificada se inyecta en un volumen de 1.0 ml.
- 20 4. Colagenasa purificada para utilizar según se reivindica en la reivindicación 1, donde la colagenasa purificada se inyecta en múltiples sitios.
- 25 5. Colagenasa purificada para utilizar según se reivindica la reivindicación 1, donde la colagenasa purificada está compuesta por colagenasa I y colagenasa II.
6. Colagenasa purificada para utilizar según se reivindica en la reivindicación 1, donde el tratamiento se repite después de aproximadamente cuatro a seis semanas.
7. Colagenasa purificada para utilizar según se reivindica en la reivindicación 5, donde la colagenasa purificada se administra en un vehículo líquido farmacéuticamente aceptable y contiene colagenasa I y colagenasa II en una relación másica de 1 a 1.