

(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS
ESPAÑA



(11) Número de publicación: **2 928 429**

(51) Int. Cl.:

A61K 8/06 (2006.01)
A61K 8/89 (2006.01)
A61K 8/73 (2006.01)
A61F 2/02 (2006.01)
A61F 2/10 (2006.01)
A61F 2/12 (2006.01)
A61F 2/26 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **12.01.2018 PCT/US2018/013512**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **19.07.2018 WO18132669**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **12.01.2018 E 18738921 (8)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **20.07.2022 EP 3568118**

(54) Título: **Composición de aceite de silicona en agua útil como un relleno inyectable y como un andamiaje para el crecimiento del colágeno**

(30) Prioridad:

12.01.2017 US 201715405240

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

17.11.2022

(73) Titular/es:

**LORIA PHARMACEUTICAL, LLC (100.0%)
10773 NW 58th Street, Suite 751
Doral, FL 33178, US**

(72) Inventor/es:

LORIA, VICTOR

(74) Agente/Representante:

CURELL SUÑOL, S.L.P.

ES 2 928 429 T3

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

DESCRIPCIÓN

Composición de aceite de silicona en agua útil como un relleno inyectable y como un andamiaje para el crecimiento del colágeno

5

Antecedentes de la invención

Campo de la invención

10 La presente invención se refiere a composiciones que comprenden emulsiones de aceite de silicona en agua y a métodos de preparación y utilización de dichas composiciones como relleno dérmico.

Descripción de la técnica relacionada

15 Ha existido una necesidad desde hace mucho tiempo, tanto médica como cosmética, de desarrollo de materiales y métodos para el aumento de tejidos blandos. La necesidad o el deseo de dicho aumento es variable, y puede incluir, por ejemplo: el tratamiento de líneas finas faciales, arrugas y cicatrices (tales como cicatrices del acné), la reconstrucción de tejidos blandos que han sido dañados por traumatismos (tal como la reparación de una hernia) o una enfermedad; la estimulación de la cicatrización de heridas y la regeneración de tejidos, el aumento del tejido mamario y el realce de los genitales masculinos. Desde mediados de la década de 1900 se encuentran disponibles varios materiales y técnicas de tratamiento para el aumento de los tejidos blandos. Sin embargo, muchos de dichos materiales y técnicas presentan desventajas asociadas.

20

Entre los ejemplos de las técnicas de tratamiento se incluyen la cirugía reconstructiva, la implantación de prótesis y la inyección de diversos materiales. La intervención quirúrgica puede utilizarse para reparar o reconstruir tejidos y puede incluir un autoinjerto, en el que se extrae tejido de una parte del cuerpo del propio paciente y se trasplanta en otra zona; o un aloinjerto, en el que el tejido se obtiene de un donante no idéntico. Por ejemplo, con frecuencia se utilizan aloinjertos de hueso cadáverico humano en procedimientos dentales que implican el aumento de la mandíbula. Asimismo puede utilizarse la intervención quirúrgica para reconstruir tejidos y para la colocación de implantes y prótesis. Entre los ejemplos de implantes y prótesis se incluyen los construidos a partir de materiales sintéticos, tales como silicona, polietileno y politetrafluoroetileno (un ejemplo del cual es Gore-Tex), y los que proceden de materiales de origen natural, tales como la matriz dérmica acelular (asimismo conocida como "MDA"), colágeno, hueso cadáverico y partes de tejido procedentes de fuentes animales, tales como válvulas cardíacas porcinas y bovinas.

Además de las técnicas quirúrgicas, se han utilizado técnicas de inyección que utilizan agujas o cánulas de diversos diámetros para inyectar materiales en pacientes, tales como aceite de silicona, colágeno, ácido hialurónico (un glucosaminoglucano no sulfatado aniónico de amplia distribución en los tejidos conectivo, epitelial y neurológico), grasa autóloga (grasa obtenida del mismo individuo), hidroxiapatito cálcico, ácido poli-L-láctico, polimetilmetacrilato y toxina botulínica tipo A (Botox). Se admite que las inyecciones de Botox no se utilizan técnicamente para el aumento de tejido, sino para proporcionar sus efectos mediante el bloqueo de señales de los nervios a los músculos, lo que puede ayudar a que las arrugas faciales se relajen y se suavicen. Ver, por ejemplo, Jones, D., Semipermanent and Permanent Injectable Fillers, Dermatol. Clin. 27 (2009) 433-444. Sin embargo, cada uno de dichos materiales presenta sus propias propiedades específicas, longevidad del tratamiento y efectos secundarios. Algunos materiales, tales como el colágeno y la grasa autóloga, tienden a ser temporales y resultan reabsorbidos y requieren tratamientos repetidos a intervalos periódicos. Otros tratamientos, tales como el aceite de silicona, tienden a ser más permanentes y no se degradan tan fácilmente. Además, algunos materiales, tales como los aceites de silicona, aparentemente estimulan la producción del colágeno del propio paciente, añadiéndose y produciendo un volumen de aumento, un relleno y un efecto de permanencia del tejido mayores y más naturales. Se ha informado de rellenos dérmicos tales como el dextrano reticulado y el polimetilmetacrilato (PMMA). Sin embargo, aparentemente se carece de información sobre la efectividad a largo plazo de dicho material para el realce peniano. Ver Yang, Y. et al., Tolerability and Efficacy of Newly Developed Penile Injection of Cross-linked Dextran and Polymethacrylate Mixture on Penile Enhancement, Int. J. Import. Res., 2013, 25(3), 99-103.

55 En la presente invención se ha encontrado que para un aumento eficaz de tejidos blandos resultaría muy deseable estimular la producción de colágeno de alta calidad. El colágeno es la proteína estructural más importante en el espacio extracelular en los diversos tejidos conectivos del ser humano y los animales. Como componente principal del tejido conectivo, es la proteína más abundante en los mamíferos, constituyendo entre aproximadamente 25% y 35% del contenido de proteínas de todo el cuerpo. Según el grado de mineralización, el tejido de colágeno puede ser flexible o rígido. Una única molécula de colágeno, asimismo denominada tropocolágeno, es el componente utilizado para generar agregados de colágeno de mayor tamaño, tales como fibrillas. Estos agregados se disponen en diferentes combinaciones y concentraciones para proporcionar propiedades variables de los tejidos.

60

65 Según la zona del cuerpo humano que debe tratarse, resultaría muy deseable estimular la generación de nuevo colágeno que se produzca y deposite preferentemente en forma de láminas suaves y uniformes. La generación de dicho colágeno uniforme y suave resultaría especialmente deseable en zonas altamente visibles o sensibles del

5 cuerpo, tales como la cara, las mamas o los genitales masculinos. En otros casos, tales como la reconstrucción quirúrgica y en aplicaciones de cicatrización de heridas, la integridad estructural y la resistencia a la tracción son características importantes. Un caso particular en el que son importantes estas propiedades estructurales y de resistencia es para la reparación de hernias, en las que la reparación está sujeta a un nivel elevado de tensiones mecánicas constantes. Por lo tanto, asimismo resultaría muy deseable proporcionar composiciones y métodos para controlar cuidadosamente la cantidad, estructura y calidad del colágeno producido, según la aplicación y el resultado que se busca.

10 Determinados tipos de aceite de silicona, en el caso de que se administren correctamente, potencialmente pueden estimular la producción del colágeno. Sin embargo, para generar una producción apropiada de colágeno, el médico o profesional sanitario no puede simplemente aplicar o inyectar el aceite de silicona en el tejido diana del paciente.

15 El desarrollo de aceites de silicona y su utilización en procedimientos médicos y cosméticos tiene una historia larga y compleja. Ver, por ejemplo, Chasan, P., The History of Injectable Silicone Fluids for Soft-Tissue Augmentation, Plastic and Reconstructive Surgery, volumen 120, número 7, páginas 2034 a 2040, diciembre de 2007. Los primeros polidimetilsiloxanos fueron sintetizados en la década de los 1930. Los polidimetilsiloxanos pueden describirse generalmente mediante la fórmula química $\text{CH}_3[\text{Si}(\text{CH}_3)_2\text{O}]_n\text{Si}(\text{CH}_3)_3$, en la que "n" es el número de unidades repetidas del monómero $[\text{SiO}(\text{CH}_3)_2]$. Los polidimetilsiloxanos presentan muchas aplicaciones industriales, incluyendo su utilización como lubricantes, agentes antiespumantes y líquidos hidráulicos. En los últimos años, los aceites de silicona han llegado a los productos para el cuidado personal, tales como los acondicionadores del cabello y la piel, debido a sus propiedades sustancias y tacto suave. Ver, por ejemplo, las patentes US nº 4.960.764 y nº 5.300.286.

20 25 30 35 40 45 40 El primer uso de las siliconas para el aumento de tejidos se remonta como mínimo a la Segunda Guerra Mundial, cuando algunas mujeres en Japón se sometían a inyecciones de aceite de silicona para aumentar la línea del busto. La utilización médica, más controlada, de las siliconas inyectadas se remonta a 1965, cuando Dow Corning obtuvo la autorización para la investigación de su aceite de silicona, MDX 4-4011, en pacientes, para indicaciones que incluían el tratamiento de arrugas y el tratamiento de las cicatrices del acné. Se llevaron a cabo otros estudios sobre los aceites de silicona para el aumento de tejidos. Sin embargo, los datos científicos rigurosos son escasos, y se han publicado informes de diversas reacciones adversas. Entre dichas reacciones adversas se incluyen la formación de cicatrices, granulomas y nódulos, inflamación y la migración y acumulación del aceite de silicona en extremidades, tales como las piernas. La formación de granulomas es una respuesta inflamatoria, en la que el sistema inmunitario intenta aislar sustancias que percibe como extrañas pero que no es capaz de eliminar. A partir de muchos de los estudios resulta difícil determinar si el aceite de silicona mismo, o posibles contaminantes o adulterantes en el mismo, la técnica de inyección o la cantidad de aceite de silicona utilizada es el responsable de los efectos adversos. Sin embargo, los aceites de silicona han sido utilizados con éxito en oftalmología como taponamientos intraoculares (es decir, como tapones o tampones) para el tratamiento de desprendimientos retinianos. Ver, por ejemplo, Vaziri, K. et al., Tamponade in the surgical management of retinal detachment, Clinical Ophthalmology 2016:10, páginas 471 a 476.

45 Con el fin de minimizar las reacciones adversas de la utilización de inyecciones de aceite de silicona en el aumento de tejidos blandos, se han realizado esfuerzos para utilizar aceites de silicona de mayor pureza y para minimizar la cantidad inyectada en cualquier zona de tejido dada. Actualmente, el aceite de silicona se utiliza clínicamente para el aumento de tejidos blandos de los labios y pliegues nasolabiales y para corregir irregularidades en pómulos y nariz.

50 55 60 65 La literatura informa de una técnica de microgotitas en la que se inyectan cantidades muy pequeñas (0.01 a 0.03 ml) de aceite de silicona subcutáneamente a intervalos separados por 2 a 10 mm en el sitio corporal deseado con una técnica de punción seriada, se inyecta hasta aproximadamente 1 ml mediante una técnica de tunelización o en abanico. Sin embargo, la inyección precisa de cantidades pequeñas de aceite de silicona puede ser laboriosa y el resultado final puede depender mucho de la habilidad y criterio del profesional. Además, existen informes del uso de dicha técnica para el realce masculino. Ver, por ejemplo, Urol. Ann. 2012 sep.-dic.; 4(3): 181-186.doi: 10.4103/0974-7796.102672 PMCID: PMC3519113. Low-grade liquid silicone injections as a penile enhancement procedure: Is bigger better? Ramesh Sasidaran, Mohd Ali Mat Zain y Normala Hj Basiron. Incluso en estos casos, las cantidades de aceite de silicona inyectada por sitio de inyección todavía son relativamente grandes y puede resultar difícil conseguir la uniformidad deseada para la estimulación y producción de colágeno de alta calidad, dando como resultado, de esta manera, en un patrón nodular irregular, lo que resultaría muy indeseable en la zona peniana. Además, estaría contraindicado inyectar en la piel peniana con una técnica de microgotitas debido al espacio subcutáneo y la dermis muy delgada.

Una complicación adicional que se añade a los retos asociados a las inyecciones de silicona es la fagocitosis, en la que el sistema inmunitario corporal, es decir, los fagocitos, elimina materias foráneas. Por lo tanto, en el caso de que las gotitas de silicona sean excesivamente pequeñas, es decir, inferiores a aproximadamente 30 micras de diámetro, el aceite de silicona probablemente no resultaría eficaz, ya que los fagocitos fagocitarían o envolverían el aceite de silicona antes de que pudiese estimular la producción de colágeno. Por lo tanto, la administración del

tipo apropiado de aceite de silicona, del intervalo de tamaños de gotita correcto y con la distribución y tiempo de residencia apropiados, son todos factores importantes para la estimulación de una producción de colágeno eficaz.

5 Fulton et al. "The optimal filler: immediate and long-term results with emulsified silicone (1,000 centistokes) with cross-linked hyaluronic acid", Journal of drugs in dermatology: JDD 11.11 (2012): 1336-1341 da a conocer la utilización de emulsiones de aceite de silicona en agua que contienen ácido hialurónico como rellenos inyectables para el implante facial.

10 A pesar de los desarrollos anteriormente proporcionados, existe una necesidad de desarrollar composiciones seguras y eficaces para proporcionar un aumento permanente de los tejidos blandos, y particularmente para el aumento en sitios más delicados y complejos, tales como los genitales masculinos. Preferentemente, dichas composiciones proporcionarían un medio para estimular que el tejido diana produzca cantidades suficientes de colágeno de alta calidad para conseguir de manera permanente el resultado deseado.

15 **Breve sumario de la invención**

Un centistoke (cSt) corresponde a 1 mPa·s. Un primer aspecto de la invención se refiere a una composición de relleno que comprende: (a) 1% a 80% de silicona con una viscosidad de por lo menos 12500 centistokes (cSt); (b) 20% a 99% de agua; y (c) 0.005% a 10% de un agente espesante, en el que la composición de relleno es una emulsión farmacéuticamente aceptable, la silicona se dispersa en el agua en forma de gotitas con un diámetro medio de 2000 micras o inferior, y el agente espesante es suficientemente biodegradable al implantarlo subcutáneamente en un ser humano para proporcionar un andamiaje temporal para el crecimiento del colágeno entre gotitas de silicona.

25 En determinadas formas de realización de la composición de relleno, la silicona es un aceite, la viscosidad de la silicona es de entre 12500 y 30000 cSt, la emulsión en una emulsión de tipo aceite-en-agua y el diámetro medio de las gotitas de silicona es de entre 30 micras y 2000 micras.

30 En determinadas formas de realización de la composición de relleno, el agente espesante implantado subcutáneamente es suficientemente biodegradable para que el andamiaje temporal se disuelva en 14 a 28 días.

En determinadas formas de realización de la composición de relleno, el diámetro medio de las gotitas es superior a 100 micras.

35 En determinadas formas de realización de la composición de relleno, el agente espesante es un miembro seleccionado de entre el grupo que consiste en carboximetilcelulosa, polí(óxido de etileno), polí(óxido de propileno), colágeno y mezclas de los mismos.

40 En determinadas formas de realización de la composición de relleno, el agente espesante es carboximetilcelulosa.

En determinadas formas de realización de la composición de relleno, el agente espesante es carboximetilcelulosa o ácido hialurónico, y el agente espesante se reticula con éter diglicidílico de 1,4-butanodiol en una cantidad de entre 0.05% y 7% respecto al peso del agente espesante.

45 En determinadas formas de realización de la composición de relleno, el agente espesante es ácido hialurónico reticulado con un grado de modificación de entre 0.1 y 0.9.

50 En determinadas formas de realización de la composición de relleno, la composición de relleno presenta una viscosidad de entre 12500 cSt y 20,000,000 cSt.

En determinadas formas de realización de la composición de relleno, el aceite de silicona comprende por lo menos un miembro seleccionado de entre el grupo que consiste en polidimetilsiloxano, polisiloxanos fluorados, dimeticonol y poliéteres de silicona.

55 En determinadas formas de realización de la composición de relleno, el aceite de silicona comprende polidimetilsiloxano con una viscosidad de 12500 cSt.

En determinadas formas de realización de la composición de relleno, el aceite de silicona constituye entre 20% y 50% de la composición de relleno.

60 En determinadas formas de realización de la composición de relleno, el agua constituye entre 50% y 80% de la composición de relleno.

65 En determinadas formas de realización de la composición de relleno, el agente espesante constituye entre 0.01% y 1% de la composición de relleno.

- En determinadas formas de realización, la composición de relleno comprende, además, por lo menos un ion seleccionado de entre el grupo que consiste en: hasta 154 mmol/l de ion sodio, hasta 154 mmol/l de ion cloruro; hasta 28 mmol/l de ion lactato; hasta 4 mmol/l de ion potasio y hasta 1.5 mmol/l de ion calcio.
- 5 En determinadas formas de realización, la composición de relleno resulta eficaz para estimular la formación de una matriz de colágeno que ancla las gotitas de silicona inmovilizándolas durante la disolución del andamiaje temporal.
- 10 En determinadas formas de realización de la composición de relleno, por lo menos 1% de las gotitas de silicona presentan un diámetro de entre 0.01 y 5 micras.
- 15 En determinadas formas de realización de la composición de relleno, las gotitas de silicona presentan un diámetro medio de entre 0.01 y 5 micras.
- 15 Un segundo aspecto de la invención se refiere a un método para preparar una composición de relleno de la invención, que comprende las etapas de:
- 20 (i) preparación de una fase de aceite de silicona, que comprende las etapas de: (a) proporcionar un aceite de silicona que es sustancialmente estéril y está sustancialmente libre de pirógenos, (b) mezcla del aceite de silicona con 1 a 5 volúmenes de agua inyectable estéril durante 4 a 6 minutos a 1200 a 1500 rpm, (c) dejar que la mezcla de aceite de silicona y agua se separe en una capa de agua inferior y una capa de silicona superior, (d) eliminar la capa de agua inferior y recoger la capa de silicona superior, y (e) repetir las etapas (b) a (d) en el aceite de silicona por lo menos una vez con el fin de obtener la fase de aceite de silicona,
- 25 (ii) preparar una solución de fase de agua espesada, que comprende las etapas de: (a) disolver bajo agitación un agente espesante en un solvente estéril seleccionado de entre el grupo que consiste en agua inyectable, solución salina normal, solución de Ringer y solución de Ringer lactato, formando una solución de fase de agua espesada, (b) esterilizar la solución de fase de agua espesada y (c) opcionalmente, congelar y descongelar la solución de fase de agua espesada y esterilizada, y
- 30 (iii) preparar una emulsión de aceite de silicona en agua mediante la combinación de 35 a 45 partes en volumen de la fase de aceite de silicona y 55 a 65 partes en volumen de la solución de fase de agua espesada bajo agitación para formar una emulsión del aceite de silicona con el agua.
- 35 En determinadas formas de realización del método de preparación, el solvente estéril contiene un agente reticulante que forma reticulaciones en el agente espesante.
- 40 En determinadas formas de realización del método de preparación, el agente reticulante es éter diglicidílico de 1,4-butanodiol en una cantidad de entre 0.05% y 7% respecto al peso del agente espesante.
- 40 Un tercer aspecto de la exposición, que no se reivindica, se refiere a un método de aumento de tejidos blandos que comprende inyectar por vía subcutánea en un paciente una composición de relleno de la invención.
- 45 En determinadas formas de realización del método de aumento de tejidos blandos, se inyecta un volumen de entre 5 y 100 ml o de entre 20 y 60 ml en un único sitio de inyección en un único tratamiento.
- 50 En determinadas formas de realización del método de aumento de tejidos blandos, la composición de relleno estimula el crecimiento del colágeno; el agente espesante forma un andamiaje temporal para el crecimiento del colágeno entre gotitas de silicona, y una matriz de colágeno ancla las gotitas de silicona inmovilizándolas durante la disolución del andamiaje temporal en 14 a 28 días.
- 55 En determinadas formas de realización del método de aumento de tejidos blandos, la composición de relleno se inyecta en el pene o en el escroto para el realce del pene o del escroto.
- 60 En determinadas formas de realización del método de aumento de tejidos blandos, una arruga o depresión en la cara o cuerpo se rellena con la composición de relleno.
- 65 En determinadas formas de realización del método de aumento de tejidos blandos, se repara una cicatriz.
- 65 En determinadas formas de realización del método de aumento de tejidos blandos, se repara una hernia.
- 65 En determinadas formas de realización del método de aumento de tejidos blandos, la composición de relleno se inyecta en una mama para el realce mamario.
- 65 Estos y otros aspectos de la invención resultarán evidentes a partir de la exposición en la presente memoria.

Descripción detallada de las formas de realización preferidas de la invención

El inventor ha descubierto inesperadamente que la composición de la presente invención resulta útil para estimular el crecimiento del colágeno y proporciona un andamiaje temporal para el crecimiento de una matriz de colágeno entre gotitas de silicona. Al contrario que la técnica anterior, las composiciones de la presente invención resultan particularmente útiles para llenar tejidos blandos de una manera que es uniforme, suave, duradera y con una buena integridad estructural. La invención resulta útil para el aumento de tejidos blandos, la reparación de tejidos blandos y/o la reparación mediante reducción de cicatrices, y resulta especialmente adecuada para el agrandamiento del pene y el agrandamiento del escroto.

Definiciones

El término "dispersión" se refiere a un sistema en el que se distribuyen o "dispersan" partículas o gotitas pequeñas en una fase continua, tal como agua. Una dispersión puede clasificarse de diferentes maneras, entre ellas según el tamaño de partícula, la ocurrencia o no de precipitación, y la presencia de movimiento browniano. Un ejemplo común de una dispersión es una tinta al agua. En la presente invención, las composiciones generalmente son aceites de silicona dispersados en una fase acuosa, que puede denominarse emulsión de aceite de silicona en agua.

El término "emulsión" tal como se utiliza en la presente memoria se refiere a una mezcla de dos o más líquidos que normalmente son inmiscibles. Las emulsiones son una parte de una clase más general de sistemas de dos fases que se denominan coloides. Un ejemplo de una emulsión es una emulsión de aceite en agua ("o/w") en la que la fase aceite se dispersa en la fase de agua continua. Un ejemplo común de una emulsión es la leche. En la presente invención, las composiciones asimismo pueden encontrarse en la forma de emulsiones de aceite en agua, en las que la fase aceite es un aceite de silicona (es decir, una "emulsión de aceite de silicona en agua").

El término "viscosidad" se utiliza en la presente memoria en su sentido convencional como una medida de la resistencia de un líquido a la deformación gradual por tensiones de corte o de tracción. El término se utiliza de una manera más informal como el concepto de espesor de un líquido. La viscosidad de un líquido puede expresarse como viscosidad dinámica, es decir, absoluta, o como la viscosidad cinemática. La viscosidad dinámica de un líquido típicamente se expresa en centiStokes (cSt) y se refiere a la resistencia del líquido a flujos cortantes, en los que capas contiguas se mueven en paralelo unas a otras a diferentes velocidades. La viscosidad cinemática de un líquido típicamente se expresa en centipoise (cP) y es el cociente entre la viscosidad dinámica y la densidad del líquido. Por ejemplo, un líquido de silicona con una viscosidad dinámica de 1000 cSt y una densidad de 0.90 g/ml presentaría una viscosidad cinemática de 1111.11 cP [que es 1000 cSt dividido por 0.90 g/ml].

Tal como se utiliza en la presente memoria, la utilización de la expresión "farmacéuticamente aceptable" para describir un material se refiere a que el material resulta adecuado para la utilización en contacto con los tejidos de seres humanos y animales inferiores sin toxicidad indebida, incompatibilidad, inestabilidad, irritación, respuesta alérgica y similares, en proporción a un cociente razonable de beneficio/riesgo.

Tal como se utiliza en la presente memoria, la utilización del término "biodegradable" para describir un material se refiere a que el material se degrada al implantarlo en un huésped humano o animal inferior.

Todos los porcentajes y cocientes utilizados en la presente memoria, a menos que se indique lo contrario, son en peso. Asimismo se reconoce que, en determinados casos, resulta útil y conveniente describir las composiciones en volumen.

En la memoria descriptiva, las formas singulares asimismo incluyen las formas plurales, a menos que el contexto indique claramente lo contrario. A menos que se indique lo contrario, todos los términos técnicos y científicos utilizados en la presente memoria presentan los mismos significados entendidos comúnmente por el experto ordinario en la materia a la que se refiere la presente invención. En caso de conflicto, prevalecerá la presente memoria descriptiva.

Además, debe reconocerse que, en determinados casos, una composición puede describirse como compuesta de los componentes antes de la mezcla, debido a que, con la mezcla, determinados componentes pueden reaccionar adicionalmente o resultar transformados en materiales adicionales.

Composiciones de la invención

Las composiciones de la invención resultan particularmente útiles como rellenos de tejidos blandos que estimulan la producción de colágeno de alta calidad que es uniforme, suave, duradero y presenta una buena integridad estructural. Las composiciones comprenden aceite de silicona, agua y un agente espesante.

Aceite de silicona

La silicona inyectable líquida (LIS) ha sido utilizada como relleno de tejidos blandos para una serie de atrofias cutáneas y subcutáneas. Es diferente de otros agentes de aumento de los tejidos blandos con respecto a su permanencia relativa, versatilidad y relación coste-beneficio. Sin embargo, la silicona líquida asimismo puede distinguirse como uno de los rellenos menos flexibles, al requerir una amplia experiencia y técnicas de inyección precisas para conseguir resultados óptimos.

Los aceites de silicona que resultan útiles en la presente memoria para estimular la producción de colágeno se seleccionan de entre polidimetilsiloxanos, polisiloxanos fluorados, dimeticonol, poliéteres de silicona y mezclas de los mismos. Los polidimetilsiloxanos, asimismo conocidos como dimeticonas, pueden describirse generalmente mediante la fórmula química $\text{CH}_3[\text{Si}(\text{CH}_3)_2\text{O}]_n\text{Si}(\text{CH}_3)_3$, en la que "n" es el número de unidades repetidas del monómero $[\text{SiO}(\text{CH}_3)_2]$. Los aceites de silicona pueden reticularse (particularmente a viscosidades más altas) o no reticularse.

Las composiciones de la presente invención comprenden entre aproximadamente 1% y aproximadamente 80%; en otras formas de realización, entre aproximadamente 5% y aproximadamente 60%, y en formas de realización adicionales, entre aproximadamente 20% y aproximadamente 50% en peso de un aceite de silicona.

En determinadas formas de realización, el componente silicona de la composición presenta una viscosidad superior a 30,000 cSt. En el caso de que el componente silicona presente una viscosidad superior a 100,000 cSt (por ejemplo, entre 100,000 y 12,000,000 cSt), se describe más específicamente como un gel. Estos son intervalos de viscosidad dinámica y pueden convertirse en los intervalos de viscosidad cinemática correspondiente mediante la división por la densidad del aceite de silicona particular.

Entre los ejemplos de aceites de silicona particularmente útiles en la presente memoria se incluyen los polidimetilsiloxanos, que se clasifican generalmente con el número de identificación CAS 63148-62-9. Entre algunos polidimetilsiloxanos disponibles comercialmente se incluyen los materiales siguientes.

El aceite de silicona ADATO Sil-OI-Silicone Oil, asimismo conocido como ADATO SIL-OL 5000 - código de producto ES-5000S, se encuentra disponible a partir de Bausch & Lomb, Rochester, NY 14609. El material se describe como un líquido aceitoso transparente con una viscosidad de entre 5000 y 5900 centipoise (cP) a 25°C y una gravedad específica (densidad respecto al agua) de 0.913 a 25°C. Un aceite de silicona con una viscosidad de 5000 cP presentaría un peso molecular aproximado de aproximadamente 50,000 según algunas fuentes. En las formas de realización cubiertas por las reivindicaciones, el aceite de silicona debe presentar una viscosidad mínima de 12,500 cSt.

Entre otros materiales de polidimetilsiloxano se incluyen diversos líquidos de silicona Dow Corning®, tales como los líquidos médicos de Dow Corning. Sin embargo, algunos de dichos materiales generalmente presentan una viscosidad inferior y resultan menos deseables para la utilización en la presente memoria. Entre los líquidos de Dow Corning con propiedades físicas preferidas se incluyen: líquido médico Dow Corning 360 de 12,500 cSt con una gravedad específica (densidad respecto al agua) informada de 0.972 a 25°C y el líquido médico Dow Corning 360 de 1000 cSt, asimismo con una gravedad específica (densidad respecto al agua) informada de 0.972 a 25°C.

Agente espesante

Las composiciones de la presente invención comprenden entre aproximadamente 0.005% y aproximadamente 10%; en otras formas de realización, entre aproximadamente 0.0075% y aproximadamente 5%, y en formas de realización adicionales, entre aproximadamente 0.01% y aproximadamente 1% en peso de un agente espesante.

Los agentes espesantes adecuados en la presente memoria son generalmente agentes espesantes poliméricos. Algunos de dichos agentes espesantes pueden describirse como agentes gelificantes hidrófilos o pueden describirse generalmente como polímeros solubles en agua o coloidalmente solubles en agua, y entre ellos se incluyen el ácido hialurónico, la carboximetilcelulosa (goma de celulosa), éteres de celulosa (por ejemplo, hidroxietilcelulosa, metilcelulosa e hidroxipropilmetylcelulosa), polivinilpirrolidona, alcohol polivinílico, goma guar, hidroxipropil goma guar y goma xantana. Entre otros materiales se incluyen la croscarmelosa sódica, que es una carboximetilcelulosa sódica internamente reticulada, y el ácido algínico, asimismo denominado algina o alginato, que es un polisacárido aniónico que puede obtenerse a partir de algas pardas (algas marinas).

En algunas formas de realización en la presente memoria, el agente espesante o gelificante utilizado es la carboximetilcelulosa. La carboximetilcelulosa, que puede utilizarse en su forma suministrada (no reticulada) o puede reticularse con un agente reticulante adecuado, un ejemplo no limitativo del cual es el éter diglicidílico de 1,4-butanodiol (BDDE). En aquellas formas de realización en las que se desea carboximetilcelulosa reticulada, el agente reticulante, es decir, BDDE, se utiliza a un nivel de entre 0.05% y 7% en peso; en otras formas de realización, a un nivel de entre 0.075% y 2% en peso, y en formas de realización adicionales, a un nivel de aproximadamente 0.1% en peso de la composición.

Entre todavía otros materiales espesantes o gelificantes se incluyen copolímeros de ácido acrílico/acrilato de etilo y los polímeros de carboxivinilo comercializados por la empresa B. F. Goodrich Company bajo la marca comercial de resinas Carbopol. Dichas resinas consisten esencialmente en un polímero reticulado polialquenil poliéster de ácido acrílico reticulado con 0.75% a 2.00% de un agente reticulante, tal como, por ejemplo, polialilsacarosa o polialipentaerititol. Entre los ejemplos se incluyen Carbopol 934, Carbopol 940, Carbopol 950, Carbopol 980, Carbopol 951 y Carbopol 981. El Carbopol 934 es un polímero soluble en agua de ácido acrílico reticulado con aproximadamente 1% de un éter polialílico de sacarosa que presenta un promedio de aproximadamente 5.8 grupos alilo por cada molécula de sacarosa. Asimismo resultan adecuados para la utilización en la presente memoria los polímeros reticulados y modificados hidrófobamente de ácido acrílico que presentan propiedades anfipáticas y que se encuentran disponibles bajo el nombre comercial de Carbopol 1382, Carbopol 1342 y Pemulen TR-1 (denominación CTFA: polímero cruzado de acrilatos/alquilacrilato 10-30). Una combinación del polialquenil-políester de polímero reticulado de ácido acrílico y el polímero de ácido acrílico reticulado y modificado hidrófobamente asimismo resulta adecuada y resulta preferida para la utilización en la presente memoria. Los agentes gelificantes en la presente memoria resultan particularmente valiosos para proporcionar características de estabilidad excelentes a temperaturas tanto normales como elevadas.

En determinadas formas de realización, el agente espesante puede comprender colágeno modificado para disolverse *in vivo* dentro de una ventana temporal deseada (por ejemplo, 14 a 36 días). Por ejemplo, el colágeno puede hidrolizarse parcial o completamente para disolverse más rápidamente y puede reticularse para reducir su tasa de disolución.

Aqua

Las composiciones de la presente invención comprenden entre 20% y 99%; en otras formas de realización, entre 30% y 95%, y en formas de realización adicionales, entre 50% y 80% de agua en peso. En determinadas formas de realización de la presente invención, puede resultar conveniente determinar el contenido de agua en volumen. En dichos casos, una cantidad útil de agua, o solución acuosa total sería de entre aproximadamente 60 ml (cc) de agua y aproximadamente 40 ml del aceite de silicona.

Además, el nivel exacto de agua en dichas composiciones asimismo dependerá de qué otros componentes adicionales se incorporen. El agua utilizada en la presente memoria debería estar suficientemente libre de impurezas, patógenos y pirógenos, y ser de pureza y grado suficientemente elevados para el uso médico, tal como un grado inyectable estéril de agua.

Componentes adicionales

Las composiciones de la presente invención pueden incluir componentes adicionales, incluyendo, por ejemplo, sales, azúcares, tampones, alcoholes, conservantes, antioxidantes y absorbdores de UV. Las cantidades y materiales exactos que se seleccionan pueden ser determinados por el experto en las técnicas de formulación, a fin de conseguir una formulación con las características deseadas.

Entre los componentes adicionales pueden incluirse solventes, tales como etanol, glicerol y propilenglicol; estabilizantes, tales como ácido etilendiaminotetracético (EDTA) y ácido cítrico; conservantes antimicrobianos, tales como alcohol bencílico; metilparabeno y propilparabeno; antioxidantes, tales como hidroxianisol butilado (BHA) e hidroxitolueno butilado (BHT); agentes tamponadores, tales como ácido cítrico/citrato sódico, hidrogenotartrato potásico, hidrogenotartrato sódico, ácido acético/acetato sódico, ácido maleico/maleato sódico, hidrofenofalato sódico, ácido fosfórico/dihidrogenofosfato potásico, ácido fosfórico/hidrogenofosfato disódico y modificadores de la tonicidad, tales como, cloruro sódico, manitol y dextrosa. Los niveles exactos de los componentes adicionales generalmente son inferiores a aproximadamente 1% en peso de la composición total, aunque pueden variar según la composición final deseada y las propiedades físicas y fisiológicas objetivo.

En otras formas de realización de la presente invención, entre otros componentes adicionales pueden incluirse, por ejemplo, los utilizados para preparar una solución salina normal que es isotónica para presentar la osmolalidad de una célula de mamífero, particularmente de una célula humana. Una solución salina normal contiene aproximadamente 154 mmol/l de ion sodio y aproximadamente 154 mmol/l de ion cloruro. Las composiciones de la presente invención pueden formularse para que presenten una composición final de los componentes anteriormente indicados que sea esencialmente equivalente a la de una solución salina normal. La solución salina normal presenta un pH de aproximadamente 5.

En todavía otras formas de realización de la presente invención, entre otros componentes adicionales pueden incluirse, por ejemplo, los utilizados para preparar solución de Ringer, particularmente solución de Ringer lactato, que es isotónica respecto a la sangre humana, es compatible con los tejidos humanos y resulta adecuada para la inyección. La solución de Ringer lactato contiene aproximadamente 130 mmol/l de ion sodio, aproximadamente 109 mmol/l de ion cloruro, aproximadamente 28 mmol/l de ion lactato, aproximadamente 4 mmol/l de ion potasio y aproximadamente 1.5 mmol/l de ion calcio. Las composiciones de la presente invención pueden formularse para

que presenten una composición final de los componentes anteriormente indicados que sea esencialmente equivalente a la de una solución de Ringer lactato. La solución de Ringer lactato presenta un pH de aproximadamente 6.5.

5 **Parámetros físicos**

Las composiciones de la presente invención generalmente presentarán parámetros físicos que han sido optimizados para características físicas de las composiciones, y para la seguridad y eficacia de la composición.

10 **Viscosidad de las composiciones**

Las composiciones de la presente invención deberían presentar una viscosidad adecuada para ser fácilmente inyectables utilizando una jeringa de calibre adecuado, típicamente de calibre entre aproximadamente 14 y 15, en las que una jeringa de calibre 18 resulta particularmente útil. Las viscosidades adecuadas son de por lo menos 1500 cSt, o de entre 1500 cSt y 20,000,000 cSt; en otras formas de realización, son de entre 1500 cSt y 100,000 cSt, y en formas de realización adicionales, de entre 5,000 cSt y 30,000 cSt.

Intervalo de pH y tonicidad de las composiciones

20 Las composiciones de la presente invención deberían presentar un pH y una tonicidad que sean fisiológicamente compatibles con el tejido del sujeto en el que debe inyectarse el material, a fin de minimizar de esta manera la incomodidad y el potencial de daños en los tejidos. Los intervalos de pH adecuados son de entre aproximadamente 4.5 y aproximadamente 7. La tonicidad de las composiciones generalmente debería ser isotónica respecto a la sangre humana o las células humanas. Una diana adecuada de tonicidad y pH se basa en la composición de una solución salina normal, tal como se ha indicado anteriormente. Otra diana adecuada de tonicidad y pH se basa en la composición de una solución de Ringer lactato, tal como se ha indicado anteriormente.

Tamaño de las gotitas

30 Resulta importante que las composiciones presenten un tamaño de gotita de la silicona comprendido dentro de intervalos apropiados, a fin de garantizar la estimulación de colágeno de calidad suficientemente elevada con las propiedades deseadas. Las composiciones de la presente invención se preparan para que presenten gotitas de silicona dispersadas de un intervalo de tamaño deseado. Tal como se ha expuesto anteriormente, las gotitas que son excesivamente grandes o excesivamente pequeñas no resultan deseables, y resulta preferida una distribución 35 uniforme de los tamaños de gotita. El tamaño de gotita de las gotitas de silicona dispersadas puede determinarse mediante microscopía y otras técnicas disponibles para el experto en la materia. El tamaño de gotita puede expresarse como un promedio o tamaño medio y puede expresarse como una distribución de intervalo de tamaños. Las composiciones adecuadas para la utilización en la presente memoria presentan un diámetro medio del aceite de silicona de entre 30 y 2000 micras; en otras formas de realización, de entre 40 y 200 micras, y en formas de 40 realización adicionales, de entre 50 y 100 micras. En determinadas formas de realización, el diámetro medio de las gotitas de silicona es superior a 100 micras.

En determinadas formas de realización, el diámetro medio de las gotitas de silicona es de entre 0.01 y 5 micras, o una parte sustancial de la población total de gotitas de silicona se encuentra en el intervalo de entre 0.01 y 5 micras. 45 Se espera que las gotitas en dicho intervalo ayuden a inducir una formación adicional de colágeno mediante una reacción de irritación química similar a la que ocurre al introducir tetraciclina o talco dentro del espacio intrapleural para inducir pleurodesis. Ver, por ejemplo, Fentiman et al. (1986), "A comparison of intracavitary talc and tetracycline for the control of pleural effusion secondary to breast cancer." European journal of cancer & clinical oncology. 22. 1079-81, 1995. Se espera la inducción de una reacción química eficaz en la formación de colágeno 50 por una composición de la invención que comprende gotitas de silicona con un diámetro entre 0.01 y 5 micras, en la que dichas gotitas constituyen 1%, 5%, 10%, 25%, 50%, 75%, 90% o 100% de la población total de gotitas de silicona en la composición.

Estabilidad y biodegradabilidad de la composición

55 Las composiciones de la presente invención deberían presentar una estabilidad adecuada, incluyendo estabilidad de almacenamiento, estabilidad durante el uso y la inyección, y estabilidad una vez inyectadas. En algunas formas de realización, resulta deseable congelar las composiciones para el almacenamiento. Generalmente, resultaría deseable disponer de composiciones que puedan almacenarse durante hasta aproximadamente 45 días, después 60 de los cuales podrían requerirse ensayos adicionales de estabilidad física y química de la FDA. En el caso de que el producto se congela, se descongela antes de ser utilizado. La FDA generalmente requiere que los productos de compuesto se utilicen dentro de las 72 horas siguientes a la preparación o a la descongelación.

65 Las composiciones de la invención preferentemente son biodegradables al implantarlas dentro de un ser humano u otro animal inferior. En particular, el componente agente espesante de la composición se selecciona para degradarse (por ejemplo, disolverse) al ser implantado en un huésped, de manera que los tejidos del huésped

(incluyendo el colágeno naciente) tengan un acceso progresivamente más grande a las gotitas de silicona durante el tiempo. De esta manera, la composición proporciona un andamiaje temporal para el crecimiento del colágeno entre gotitas de silicona.

5 El tiempo requerido para que se disuelva el andamiaje puede ajustarse mediante la selección del agente espesante. Preferentemente, el andamiaje se disuelve en 7 a 70 días o en 10 a 36 días o en 14 a 28 días. La ventana temporal de 14 a 28 días es la más preferida para el agrandamiento del cuerpo peniano-glande-escroto, considerando que la actividad sexual que implique la estimulación física de las zonas agrandadas debe evitarse hasta que se haya disuelto el andamiaje.

10 La tasa de biodegradación del agente espesante puede ajustarse, por ejemplo, mediante la selección del agente espesante, ajustando la longitud de la cadena del agente espesante y ajustando el grado de reticulación en el agente espesante. Los agentes espesantes altamente reticulantes y duraderos, tales como JUVEDERM y RESTYLANE, resultarán en andamiajes que se disuelven con excesiva lentitud para el agrandamiento de cuerpo peniano-glande-escroto. Por otra parte, en el caso de que el agente espesante se disuelva con excesiva rapidez, las gotitas de silicona se fusionarán y se formarán nódulos importantes; se producirá un incremento de la capacidad de migración y se formará una menor cantidad de colágeno total. Resulta preferido formar muchas gotitas pequeñas de silicona circundadas por colágeno en lugar de una gran gotita de silicona circundada por colágeno, ya que la cantidad de colágeno formada en torno a gotitas pequeñas de silicona será mucho mayor en total.

20 **Método de preparación de la composición**

Las composiciones de la presente invención se preparan mediante el procedimiento general siguiente, aunque se encuentran contempladas otras formas de realización. En general, se preparan dispersiones de aceite de silicona en agua mediante la preparación separada de la fase de silicona y la fase de agua, seguido de la combinación de estas fases con la mezcla apropiada. Los procedimientos comprenden las etapas generales de:

(i) preparar una fase de aceite de silicona, que comprende las etapas de:

- 30 (a) esterilización y despirogenización de una muestra de aceite de silicona hasta que sea esencialmente estéril y libre de pirógenos,
- 35 (b) mezcla de la muestra de aceite de silicona estéril y libre de pirógenos resultante con un volumen entre aproximadamente un volumen igual y aproximadamente cuatro a cinco volúmenes de agua inyectable estéril, durante aproximadamente 5 minutos a aproximadamente 1200 a 1500 rpm,
- 40 (c) dejar que la mezcla de aceite de silicona y agua se separe en dos capas,
- 45 (d) separación de la capa de agua inferior y recogida de la capa de silicona superior (de manera que se eliminan las moléculas de peso molecular inferior producidas en la fabricación del aceite de silicona y, de esta manera, reduciendo significativamente la potencial toxicidad química y/o reacciones alérgicas debidas al aceite de silicona),
- (e) repetición de las etapas (b) a (d) en el aceite de silicona una o más veces adicionales,

45 (ii) preparar una solución de fase de agua espesada, que comprende las etapas de:

- 50 (a) disolución de un agente espesante en agua inyectable estéril o una solución estéril seleccionada de entre solución salina normal, solución de Ringer o solución de Ringer lactato, bajo agitación para formar una solución de fase de agua espesada,
- (b) esterilización de la solución de fase de agua espesada,
- 55 (c) opcionalmente, congelación y descongelación de la solución de fase de agua espesada y esterilizada, y

55 (iii) preparar una dispersión de aceite de silicona en agua que comprende las etapas de:

- 60 (a) adición de aproximadamente 40 partes en volumen de la fase de aceite de silicona a aproximadamente 60 partes en volumen de la fase de agua espesada con agitación para formar una dispersión del aceite de silicona dentro del agua.

65 El procedimiento anteriormente indicado puede modificarse fácilmente para incorporar un agente reticulante para el agente espesante, mediante la alternativa a las etapas (a) a (c) de (ii), anteriormente, con las etapas (a) a (d) a continuación:

- (ii) preparar una fase de agua espesada y reticulada que comprende las etapas de:
- 5 (a) disolución de un agente reticulante en agua inyectable estéril o una solución estéril seleccionada de entre solución salina normal, solución de Ringer o solución de Ringer lactato, bajo agitación para formar una solución del agente reticulante,
 - 10 (b) disolución de un agente espesante en la solución del agente reticulante para formar una solución de fase de agua espesada,
 - 15 (c) esterilización de la solución de fase de agua espesada,
 - 20 (d) opcionalmente congelación y descongelación de la solución de fase de agua espesada y esterilizada.

Método de tratamiento

15 Las composiciones de la presente invención resultan útiles para estimular la producción de colágeno en un mamífero que lo necesita, y particularmente en el ser humano. Los métodos de tratamiento no se encuentran dentro del alcance de las reivindicaciones. La estimulación del colágeno puede ser para una diversidad de tratamientos médicos o efectos cosméticos; entre algunos ejemplos no limitativos de la cual se incluyen: la estimulación de la producción de colágeno para el realce del tejido peniano o escrotal; la estimulación de la producción de colágeno para la reducción de arrugas faciales o en la piel corporal; la estimulación de la producción de colágeno para reducir o suavizar la celulitis; la estimulación de la producción de colágeno para la reparación de cicatrices; o la estimulación de la producción de colágeno para la reparación de una hernia. Entre otras aplicaciones no limitativas se incluyen: la estimulación de la producción de colágeno para la mejora corporal o facial, exemplificada adicionalmente por el contorneado de nariz, orejas, barbilla, mejillas, zonas periorbitarias, frente, piel flácida en el cuello; recreación o realce de la musculatura pectoral o abdominal; realce de nalgas; relleno o minimización de deformidades cóncavas de la piel, realces mamarios; rejuvenecimiento de las manos; contorneado de los pies, en particular engrosamiento de las plantas de los pies; tratamientos intraarticulares de articulaciones; reparación de tejidos o lesiones; cicatrización de heridas, tales como las de quemaduras u otros traumatismos; estimulación de la cicatrización e incorporación de prótesis e implantes, y el tratamiento interpleural o intrapleural para condiciones tales como el edema.

35 Dichos métodos de estimulación del colágeno implican la inyección cuidadosa del volumen deseado de la emulsión de aceite de silicona en agua en el tejido diana. Para dichas inyecciones, típicamente se utilizan agujas o cánulas de calibre 14 a 32. La inyección puede llevarse a cabo por vía subdérmica o subcutánea; la inyección subcutánea generalmente resulta preferida. El volumen de la emulsión de aceite de silicona en agua variará dependiendo del tejido que debe tratarse y de la concentración del aceite de silicona en la emulsión. Algunos ejemplos no limitativos de volúmenes de aceite de silicona son los siguientes: entre aproximadamente 5 y aproximadamente 80 cc (cm^3 o ml), o entre 20 y 60 cc para el cuerpo peniano, entre aproximadamente 50 y aproximadamente 150 cc para el escroto, y entre aproximadamente 200 y aproximadamente 2000 cc para las nalgas.

Ejemplos

45 Los ejemplos a continuación describen y demuestran adicionalmente formas de realización comprendidas dentro del alcance de la presente invención.

Ejemplos 1 a 12 (los ejemplos 1 a 6 son ejemplos comparativos y los ejemplos 7 a 12 son según las reivindicaciones)

50 En los ejemplos descritos en la tabla 1, a continuación, se inyectaron composiciones de aceite de silicona en el cuerpo peniano de una cohorte de hombres, mediante la técnica siguiente.

55 Se utilizó una cánula de calibre 18 para inyectar la composición de aceite de silicona en el espacio subcutáneo del cuerpo peniano. Se creó un portal a través de la piel del cuerpo peniano mediante la inserción superficial de una aguja de calibre 18 a través de la piel a lo largo de la zona lateral media del cuerpo peniano. Una vez realizado el portal, se insertó la cánula de calibre 18 por este portal y se inyectó la composición de aceite de silicona en el espacio subcutáneo del cuerpo peniano. La composición de aceite de silicona se inyectó por la cánula mediante una jeringa de 10 cc acoplada a la misma. La jeringa se desconectó de la cánula, se cargó nuevamente con composición adicional de aceite de silicona y se conectó nuevamente a la cánula para la inyección adicional según fuese necesario para proporcionar el volumen deseado de composición en el paciente.

65 La composición estaba distribuida uniformemente a lo largo de todo el espacio subcutáneo del cuerpo peniano, que incluía la totalidad de las superficies dorsal, lateral y ventral. Considerando que se utilizó una cánula (que presentaba una punta roma), existe una libertad sustancial de movimiento, ya que el tejido no se está cortando o dañando con una punta de aguja aguda. Por lo tanto, se recomienda que no se utilice una aguja para la introducción inicial de la composición, sino una cánula de punta roma.

Después del primer tratamiento de relleno y la posterior formación de colágeno, la utilización de únicamente la cánula no resulta óptima con respecto a la introducción de relleno y los resultados clínicos. Después del primer tratamiento con relleno, dicha nueva capa de colágeno formada ya no permitirá una libertad total de movimiento con una cánula debido al cambio fundamental de estructura que se ha producido bajo la piel peniana o en el espacio subcutáneo. Dicha formación de nuevo colágeno causa un incremento de densidad del tejido que entonces dificultará la penetración adecuada y eficiente de un instrumento de punta roma (cánula). Por lo que, ocupando entonces este colágeno de nueva formación dicho espacio, la capacidad de mover libremente la cánula es limitada. Por lo tanto, resulta preferida una técnica combinada de cánula y aguja para todos los tratamientos posteriores. Dicha nueva capa de colágeno presente en el espacio subcutáneo, después del primer procedimiento de agrandamiento peniano, se penetra y rellena más eficazmente mediante la utilización de una aguja y fuerza adicional.

Resulta más preferido utilizar una jeringa de 1 cc con una aguja conectada 25g, de manera que proporcione el mecanismo posicional (aguja) y la fuerza (jerิงa de 1 cc) necesarios para depositar la composición de relleno en su sitio. Por ejemplo, la aguja puede posicionarse fácilmente en el espacio de colágeno con un esfuerzo mínimo. La jeringa de 1 cc proporcionará la fuerza con la que administrar el contenido de la jeringa. Las jeringas de mayor tamaño proporcionarán cantidades menores de fuerza por unidad de superficie y, por lo tanto, resultan menos preferidas. La jeringa de 1 cc con la aguja de calibre pequeño proporciona un agrandamiento superior y resultados simétricos, particularmente al utilizarla para tratamientos posteriores al tratamiento inicial con la primera aplicación de una capa de colágeno.

Resulta menos preferida una cánula en tales circunstancias, debido a que la punta roma no penetrará fácilmente en el nuevo colágeno denso que se ha formado. Además, la técnica de aguja asimismo puede depositar relleno directamente en la parte superior, dentro y en la parte inferior del colágeno de nueva formación, con precisión y en cantidades exactas, lo que no puede hacer una cánula con facilidad. La utilización en este estadio de solo una cánula resultaría en un riesgo más alto de aplicación asimétrica y, de esta manera, en resultados asimétricos (formación de nódulos y un resultado clínicamente no aceptable). Al utilizar la técnica combinada apropiada, una cánula y una jeringa, el espacio libre que está disponible puede ser utilizado por la cánula, y las zonas de colágeno más densas pueden ser abordadas con la aguja.

Tras la introducción de la composición, se realizó un esfuerzo sustancial para moldear y conformar la composición en su sitio mediante presión y manipulación manual, con dedos y manos. La aplicación de presión y la manipulación son importantes para garantizar que la distribución de la composición es uniforme. En el caso de que no se realice dicha manipulación, pueden desarrollarse zonas importantes con nódulos y una distribución asimétrica del colágeno.

En los ejemplos siguientes, se realizaron mediciones en estado flácido (mediciones flácidas) del perímetro peniano antes y después de la inyección en el cuerpo peniano de 35 a 40 cc de una composición de relleno. Las composiciones se muestran en la tabla 1, a continuación. Se muestran los resultados en las tablas 2 y 3, a continuación. Se estimó que los valores en estado erecto eran 25% superiores a las mediciones en estado flácido.

Tabla 1. Composiciones de aceite de silicona

Ejemplo	Ingrediente	Cantidad (% en peso)
1	Aceite de silicona (viscosidad: 1000 cSt)	40%
	Ácido hialurónico (HA) de bajo nivel de reticulación	2%
	Agua para inyección estéril	Aproximadamente 58% (QS para 100%)
2	Aceite de silicona (viscosidad: 1000 cSt)	20%
	HA de bajo nivel de reticulación	2%
	Agua para inyección estéril	Aproximadamente 78% (QS para 100%)
3	ADATO-SIL 5000 (viscosidad de 5000 cSt)	40%
	HA de bajo nivel de reticulación	2%
	Agua para inyección estéril	Aproximadamente 58% (QS para 100%)
4	ADATO-SIL 5000 (viscosidad de 5000 cSt)	20%
	HA de bajo nivel de reticulación	2%
	Agua para inyección estéril	Aproximadamente 78% (QS para 100%)
5	ADATO-SIL 5000 (viscosidad: 5000 cSt)	40%
	Carboximetilcelulosa (CMC) no reticulada	2%
	Agua para inyección estéril	Aproximadamente 58% (QS para 100%)
6	ADATO-SIL 5000 (viscosidad: 5000 cSt)	20%
	CMC no reticulada	2%
	Agua para inyección estéril	Aproximadamente 78% (QS para 100%)
7	Aceite de silicona (viscosidad: 12500 cSt)	40%

	CMC no reticulada	2%
	Agua para inyección estéril	Aproximadamente 58% (QS para 100%)
8	Aceite de silicona (viscosidad: 12500 cSt)	20%
	CMC no reticulada	2%
	Agua para inyección estéril	Aproximadamente 78% (QS para 100%)
9	Aceite de silicona (viscosidad: 12500 cSt)	40%
	Solución de Ringer lactato	29%
	CMC no reticulada	2%
	Agua para inyección estéril	Aproximadamente 29% (QS para 100%)
10	Aceite de silicona (viscosidad: 12500 cSt)	20%
	Solución de Ringer lactato	29%
	CMC no reticulada	2%
	Agua para inyección estéril	Aproximadamente 49% (QS para 100%)
11	Aceite de silicona (viscosidad: 12500 cSt)	40%
	Solución de Ringer lactato	29%
	CMC de bajo nivel de reticulación	2%
	Éter diglicidílico de 1,4-butanodiol (BDDE)	0.1%
	Agua para inyección estéril	Aproximadamente 29% (QS para 100%)
12	Aceite de silicona (viscosidad: 12500 cSt)	20%
	Solución de Ringer lactato	29%
	CMC de bajo nivel de reticulación	2%
	Éter diglicidílico de 1,4-butanodiol (BDDE)	0.1%
	Agua para inyección estéril	Aproximadamente 49% (QS para 100%)

Tabla 2. Resultados cuantitativos

Ejemplo	Viscosidad del aceite (cSt)	Espesante	Reticulación del espesante	Perímetro pretratamiento (cm)		Perímetro postratamiento (cm)	
				Flácido	Erecto	Flácido	Erecto
1	1000	HA	Reducida	9.5	11.4	11.4	13.3
2	1000	HA	Reducida	9.5	11.4	10.8	12.7
3	5000	HA	Reducida	10	12.7	12	14.6
4	5000	HA	Reducida	9	10.8	10	12
5	5000	CMC	Nula	9.5	11.4	10.5	13.3
6	5000	CMC	Nula	10.8	13.3	12	14.6
7	12500	CMC	Nula	10	12.7	12.7	15.2
8	12500	CMC	Nula	10	12.7	12	14.6
9	12500	CMC	Nula	9.5	11.4	12	14
10	12500	CMC	Nula	9	10.8	10.8	12.7
11	12500	CMC	Reducida	9	10.8	10.5	13.3
12	12500	CMC	Reducida	11.0	12.7	112	14.6

Tabla 3. Resultados cualitativos

Ejemplo	Incidencia de nódulos palpables en cuerpo peniano	Migración (incidencia de nódulos palpables en zonas pélvica o escrotal)	Incidencia de ulceración o irritación cutánea	Ganancia de perímetro
1	Alta	Alta	Alta	Buena
2	Alta	Alta	Moderada	Regular a buena
3	Reducida a moderada	Reducida a moderada	Reducida	Buena
4	Reducida a moderada	Reducida a moderada	Muy reducida	Regular a buena
5	Reducida a moderada	Reducida a moderada	Reducida	Buena
6	Reducida a moderada	Reducida a moderada	Muy reducida	Regular a buena
7	Muy reducida	Muy reducida	Muy reducida	Muy buena
8	Muy reducida	Muy reducida	Muy reducida	Buena
9	Muy reducida	Muy reducida	Muy reducida	Muy buena
10	Muy reducida	Muy reducida	Muy reducida	Buena
11	Rara	Rara	Rara	Muy buena
12	Rara	Rara	Rara	Muy buena

Los datos muestran que los aceites con viscosidades crecientes proporcionan los mejores resultados clínicos, con menos efectos secundarios. Más específicamente, las tendencias observadas utilizando aceite de alta viscosidad, 12500 cSt, resultaron en una incidencia rara de formación de nódulos (coalescencia del aceite) y de migración del

aceite. Los aceites de alta viscosidad presentan una coalescencia reducida de las gotitas de aceite, lo que evita la formación de gotitas de aceite más grandes y nódulos, y reduce significativamente el riesgo de migración.

- 5 Los datos muestran, además, que el nivel bajo de reticulación del espesante proporciona mejores resultados que el espesante no reticulado. Los mejores resultados se observaron utilizando una combinación de aceite de alta viscosidad y espesante de nivel bajo de reticulación. La CMC resulta inherentemente más difícil de degradar por el cuerpo humano que el HA (5 a 7 días frente a 48 a 72 horas, respectivamente). De esta manera, la CMC no reticulada resulta preferida frente al HA no reticulado, aunque la CMC de bajo nivel de reticulación resulta preferida respecto a ambos.
- 10 Aunque no se sometió a ensayo, se espera que la utilización de HA no reticulado proporcione resultados clínicos inaceptables debido a la disolución prematura, resultando en un riesgo incrementado de coalescencia del aceite, formación de nódulos y mayor migración hacia las zonas pélvica y escrotal.
- 15 El HA de alta reticulación (por ejemplo, tal como se encuentra en productos comerciales tales como JUVEDERM y RESTYLANE) se esperaría que se disolviese con excesiva lentitud para proporcionar un andamiaje para el crecimiento de colágeno en una ventana temporal razonable. Lo anterior resulta particularmente problemático para el paciente de agrandamiento peniano por varios motivos.
- 20 En primer lugar, el paciente no esperará hasta 1.5 años para la producción de colágeno antes de reanudar su actividad sexual. Las relaciones sexuales antes de la formación completa del colágeno empujarán físicamente la mezcla no estable no convertida hacia las zonas pélvica o escrotal. El HA de alta reticulación retrasará indebidamente la formación de colágeno, lo que resultará en el retraso en el anclaje del colágeno a los tejidos circundantes, causando inestabilidad y desplazamiento del relleno durante los esfuerzos físicos.
- 25 En segundo lugar, existe un riesgo elevado de desequilibrio y desarrollo de forma asimétrica debido a la producción de colágeno a largo plazo, en un órgano que se expande, se contrae, etc., diariamente, incrementando el desplazamiento y movimiento del material de relleno, lo que a su vez incrementa el riesgo de formación de deformidad.
- 30 Además, la utilización de un relleno de acción más prolongada, tal como JUVEDERM, en los volúmenes necesarios para un aumento apreciable del cuerpo peniano, glande y/o zonas escrotales, resultaría en una mayor oportunidad de que cantidades elevadas de relleno migren antes de que puedan anclarse por la formación de colágeno. El riesgo de que dichos rellenos de acción más prolongada migren hacia las zonas pélvica y/o escrotal sería inaceptablemente elevado, impidiendo básicamente la utilización de dichos rellenos en volúmenes grandes.
- 35 Aunque es teóricamente posible reducir el riesgo de migración de volúmenes grandes de relleno mediante la inyección de cantidades menores de rellenos de acción más prolongada durante un periodo de tiempo extendido, el número de procedimientos necesario para conseguir un aumento apreciable provoca que este método de tratamiento resulte poco práctico y atractivo para el paciente.
- 40 La composición anteriormente indicada y las variantes del método del presente ejemplo muestran que las composiciones de la presente invención resultan útiles para estimular la producción de colágeno para el realce masculino. Las composiciones de la presente invención asimismo resultan útiles para, por ejemplo, estimular la producción de colágeno para la reducción de arrugas faciales o en la piel corporal, la suavización de celulitis, la reparación de cicatrices, la reparación de hernias y el realce mamario.
- 45

REIVINDICACIONES

1. Composición de relleno que comprende:

5 (a) 1% a 80% de silicona que presenta una viscosidad de por lo menos 12500 mPa·s (12500 centistokes, cSt);

(b) 20% a 99% de agua; y

(c) 0.005% a 10% de un agente espesante,

10 en la que la composición de relleno es una emulsión farmacéuticamente aceptable, la silicona se dispersa en el agua como gotitas que presentan un diámetro medio de 2000 micras o menos, y el agente espesante es suficientemente biodegradable cuando se implanta por vía subcutánea en un ser humano para proporcionar un andamiaje temporal para el crecimiento del colágeno entre gotitas de silicona.

15 2. Composición de relleno según la reivindicación 1, en la que la silicona es un aceite, la viscosidad de la silicona es desde 12500 a 30000 mPa·s (12500 a 30000 cSt), la emulsión es una emulsión de tipo aceite en agua y el diámetro medio de las gotitas de silicona es desde 30 micras a 2000 micras.

20 3. Composición de relleno según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que el agente espesante cuando es implantado por vía subcutánea es suficientemente biodegradable de manera que el andamiaje temporal se disuelva en 14 a 28 días.

25 4. Composición de relleno según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que el diámetro medio de las gotitas de silicona es superior a 100 micras.

30 5. Composición de relleno según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que el agente espesante es un miembro seleccionado de entre el grupo que consiste en carboximetilcelulosa, polí(óxido de etileno), polí(óxido de propileno), colágeno y mezclas de los mismos.

35 6. Composición de relleno según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que el agente espesante es carboximetilcelulosa.

7. Composición de relleno según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en la que el agente espesante es carboximetilcelulosa o ácido hialurónico, y el agente espesante se reticula con éter diglicidílico de 1,4-butanodiol en una cantidad desde 0.05% a 7% basada en un peso del agente espesante.

40 8. Composición de relleno según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 o 7, en la que el agente espesante es ácido hialurónico reticulado con un grado de modificación de 0.1 a 0.9.

9. Composición de relleno según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que la composición de relleno presenta una viscosidad de 12500 mPa·s a 20,000,000 mPa·s (12500 cSt a 20,000,000 cSt).

45 10. Composición de relleno según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que la silicona comprende por lo menos un miembro seleccionado de entre el grupo que consiste en polidimetilsiloxano, en particular polidimetilsiloxano con una viscosidad de 12500 mPa·s (12500 cSt), polisiloxanos fluorados, dimeticonol y poliéteres de silicona.

50 11. Composición de relleno según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que la silicona constituye 20% a 50% de la composición de relleno y/o el agua constituye 50% a 80% de la composición de relleno y/o el agente espesante constituye 0.01% a 1% de la composición de relleno.

55 12. Composición de relleno según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores que comprende además por lo menos un ion seleccionado de entre el grupo que consiste en:

hasta 154 mmol/l de ion sodio;

hasta 154 mmol/l de ion cloruro;

hasta 28 mmol/l de ion lactato;

hasta 4 mmol/l de ion potasio; y

hasta 1.5 mmol/l de ion calcio.

60 13. Composición de relleno según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que resulta eficaz para estimular la formación de una matriz de colágeno que ancla las gotitas de silicona en su lugar mientras se disuelve el andamiaje temporal.

65

14. Composición de relleno según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que por lo menos 1% de las gotitas de silicona presenta un diámetro desde 0.01 a 5 micras.

5 15. Composición de relleno según una cualquiera de las reivindicaciones 1 o 3 a 14, en la que las gotitas de silicona presentan un diámetro medio desde 0.01 micras a 5 micras.

16. Método para preparar la composición de relleno según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende las etapas de:

10 (i) preparar una fase de silicona, que comprende las etapas de:

- (a) proporcionar una silicona que es sustancialmente estéril y sustancialmente libre de pirógeno;
- (b) mezclar la silicona con 1 a 5 volúmenes de agua inyectable estéril durante 4 a 6 minutos a 1200 a 1500 rpm;
- (c) permitir que la mezcla de silicona y agua se separe en una capa de agua inferior y una capa de silicona superior;

20 (d) eliminar la capa de agua inferior y recoger la capa de silicona superior; y

- (e) repetir las etapas (b) a (d) en la silicona por lo menos una vez para obtener la fase de silicona;

25 (ii) preparar una solución de fase de agua espesada, que comprende las etapas de:

- (a) disolver con agitación un agente espesante en un solvente estéril seleccionado de entre el grupo que consiste en agua inyectable, solución salina normal, solución de Ringer y solución de Ringer lactato, para formar una solución de fase de agua espesada;

30 (b) esterilizar la solución de fase de agua espesada; y

- (c) opcionalmente, congelar y descongelar la solución de fase de agua espesada y esterilizada; y

35 (iii) preparar una emulsión de silicona combinando 35 a 45 partes en volumen de la fase de silicona con 55 a 65 partes en volumen de la solución de fase de agua espesada con agitación para formar una emulsión de la silicona dentro del agua.

17. Método según la reivindicación 16, en el que el solvente estéril contiene un agente reticulante que forma reticulaciones en el agente espesante.

40

18. Método según la reivindicación 16 o 17, en el que el agente reticulante es éter diglicidílico de 1,4-butanodiol en una cantidad desde 0.05% a 7% basada en un peso del agente espesante.