

COMPOSICIÓN DE ACEITE EN AGUA DE VISCOSIDAD MÚLTIPLE ÚTIL COMO RELLENO INYECTABLE Y ANDAMIO PARA EL CRECIMIENTO DE COLÁGENO

REFERENCIAS CRUZADAS A SOLICITUDES RELACIONADAS

[0001] Esta solicitud reivindica prioridad a la Solicitud Provisional de EE.UU. No. 63/136,256 presentada el 12 de enero de 2021, cuyo contenido se incorpora aquí por referencia en su totalidad.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

1. CAMPO DE LA INVENCION

[0002] La invención se relaciona generalmente con las composiciones que comprenden las emulsiones del aceite en agua y a los métodos de hacer y de usar tales composiciones como relleno cutáneo. En particular, la invención se refiere a emulsiones de aceite en agua de viscosidad múltiple que crean una respuesta agresiva produciendo colágeno para rodear las gotitas de aceite emulsionado mientras se minimizan las reacciones adversas tales como ulceración de la piel y fiebres.

2. DESCRIPCIÓN DE LA TÉCNICA RELACIONADA

[0003] Desde hace tiempo existe la necesidad, tanto médica como cosmética, de desarrollar materiales y métodos para el aumento de los tejidos blandos. La necesidad o el deseo de este aumento puede variar, y puede incluir, por ejemplo, el tratamiento de líneas finas faciales, arrugas y cicatrices (como cicatrices de acné), la reconstrucción de tejido blando que ha sido dañado debido a un traumatismo (como la reparación de una hernia) o enfermedad; la promoción de la cicatrización de heridas y la regeneración de tejidos; el aumento del tejido mamario; y la mejora de los genitales masculinos. Existen diversos materiales y técnicas de tratamiento para el aumento de los tejidos blandos al menos desde mediados del siglo pasado. Sin embargo, muchos de estos materiales y técnicas presentan desventajas.

[0004] Algunos ejemplos de técnicas de tratamiento son 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 implicar un autoinjerto (donde el tejido se toma de una parte del propio cuerpo del paciente y se trasplanta a otra) o un aloinjerto (donde el tejido se obtiene de un donante no idéntico). Por ejemplo, los aloinjertos de hueso de cadáver humano se emplean a menudo en procedimientos dentales que implican un aumento de la mandíbula. La intervención quirúrgica también puede utilizarse para reconstruir tejidos y para la colocación de implantes y prótesis. Entre los ejemplos de implantes y prótesis se incluyen los fabricados a partir de materiales sintéticos como la silicona, el polietileno y el politetrafluoroetileno (un ejemplo de los cuales es el GORE-TEX) y los fabricados a partir de materiales de origen natural como la matriz dérmica acelular (ADM), el colágeno, el hueso de cadáver y partes de tejidos de origen animal, como las válvulas cardíacas porcinas y bovinas. Muchas de estas técnicas de tratamiento son invasivas y pueden provocar problemas médicos secundarios.

[0005] Además de las técnicas quirúrgicas, se han utilizado técnicas de inyección que emplean agujas o cánulas de diversos diámetros para inyectar a los pacientes materiales como aceite de silicona, colágeno, ácido hialurónico (un glicosaminoglicano aniónico no sulfatado distribuido ampliamente por los tejidos conjuntivo, epitelial y neural), grasa autóloga (grasa obtenida del mismo individuo), hidroxapatita cálcica, ácido poli-L-láctico, poli(metacrilato de metilo) y toxina botulínica tipo A Botox. Se reconoce que las inyecciones de Botox no se utilizan técnicamente para aumentar el tejido, sino para proporcionar sus efectos bloqueando las señales de los nervios a los músculos, lo que puede ayudar a que las arrugas faciales se relajen y suavicen. Véase, por ejemplo, Jones, D., Rellenos inyectables semipermanentes y permanentes, *Dermatol Clin* 27 (2009) 433-444.

[0006] Sin embargo, cada uno de estos materiales tiene sus propias propiedades específicas, longevidad del tratamiento y efectos secundarios. Algunos materiales, como el colágeno y la grasa autóloga, tienden a ser

temporales, se reabsorben y requieren tratamientos repetidos en el lugar anterior a intervalos regulares. Otros tratamientos, como el aceite de silicona, tienden a ser más permanentes y no se descomponen tan fácilmente. Además, materiales como los aceites de silicona parecen estimular la producción del propio colágeno del paciente, a través de una reacción de cuerpo extraño, lo que contribuye a un efecto de aumento de volumen, relleno y permanencia de los tejidos mayor y más natural. Véase, por ejemplo, la patente estadounidense nº 9.993.578 B1. Se han descrito rellenos dérmicos como el dextrano reticulado y el poli (metacrilato de metilo) (PMMA). Sin embargo, parece faltar información sobre la eficacia a largo plazo de este material para el aumento del pene. Véase Yang, Y. et al., Tolerabilidad y eficacia de la inyección peneana de nuevo desarrollo de dextrano reticulado y mezcla de polimetacrilato en el realce del pene, Int. J. Import. Res., 2013, 25(3), 99-103.

[0007] Para un aumento eficaz de los tejidos blandos, sería muy deseable estimular la producción de colágeno de alta calidad. El colágeno es la principal proteína estructural del espacio extracelular en los diversos tejidos conjuntivos de los seres humanos y los animales. Como principal componente del tejido conjuntivo, es la proteína más abundante en los mamíferos, constituyendo entre el 25% y el 35% del contenido proteico de todo el organismo. Dependiendo del grado de mineralización, el tejido colágeno puede ser flexible o rígido. Una sola molécula de colágeno, también denominada tropocolágeno, es el componente utilizado para formar agregados de colágeno más grandes, como las fibrillas. Estos agregados se disponen en diferentes combinaciones y concentraciones para proporcionar distintas propiedades a los tejidos.

[0008] Dependiendo de la zona del cuerpo humano que se vaya a tratar, generalmente es deseable estimular la generación de nuevo colágeno que se produzca preferentemente y se deposite en forma de láminas uniformes y lisas. Además, generalmente es preferible que la formación de colágeno se produzca en una o dos semanas. La generación de dicho colágeno uniforme

y liso sería especialmente deseable en zonas muy visibles o sensibles del cuerpo, como la cara, los senos o los genitales masculinos. En otros casos, como para aplicaciones de reconstrucción quirúrgica y cicatrización de heridas, la integridad estructural y la resistencia a la tracción son características importantes. Un caso particular en el que estas propiedades estructurales y de resistencia son importantes incluye la reparación de hernias, en la que la reparación está sometida a una gran tensión mecánica constante. Por lo tanto, también sería muy deseable proporcionar composiciones y métodos para controlar cuidadosamente la cantidad, estructura y calidad del colágeno producido, dependiendo de la aplicación y el resultado buscado.

[0009] Ciertos tipos de aceites de silicona, cuando se administran adecuadamente, pueden estimular la producción de colágeno. Sin embargo, para generar una producción adecuada de colágeno, el médico o profesional no puede limitarse a colocar o inyectar un aceite de silicona en el tejido diana del paciente.

[0010] El desarrollo de los aceites de silicona y su uso en procedimientos médicos y cosméticos tiene una larga y complicada historia. Véase, por ejemplo, Chasan, P., La historia de los fluidos de silicona inyectables para el aumento de tejidos blandos, Cirugía Plástica y Reconstructiva, Volumen 120, Número 7, pp. 2034-2040, diciembre de 2007. Los primeros polidimetilsiloxanos se sintetizaron en la década de 1930. Los polidimetilsiloxanos (PDMS o aceite de silicona) suelen describirse mediante la fórmula química $\text{CH}_3[\text{Si}(\text{CH}_3)_2\text{O}]_n\text{Si}(\text{CH}_3)_3$, donde n es el número de unidades monoméricas repetidas $[\text{SiO}(\text{CH}_3)_2]$. Los polidimetilsiloxanos tienen muchas aplicaciones industriales, como lubricantes, agentes antiespumantes y fluidos hidráulicos. En los últimos años, los aceites de silicona se han introducido en productos para el cuidado personal, como acondicionadores para el cabello y la piel, por sus propiedades sustantivas y su tacto suave. Véanse, por ejemplo, las patentes estadounidenses nº 4.960.764 y 5.300.286.

[0011] El uso más antiguo de las siliconas para aumentar el tejido se remonta al menos a la época de la Segunda Guerra Mundial, cuando algunas mujeres japonesas se inyectaban aceite de silicona para aumentar el busto. El uso médico más controlado de las siliconas inyectadas se remonta a 1965, cuando la empresa Dow Corning obtuvo la aprobación para la investigación de su aceite de silicona, MDX 4-4011, en pacientes, para indicaciones que incluían el tratamiento de arrugas y cicatrices de acné. Se realizaron otros estudios sobre aceites de silicona para el aumento de tejidos. Sin embargo, hay escasez de datos científicos rigurosos, y se han notificado diversas reacciones adversas. Estas reacciones adversas incluyen cicatrices, formación de granulomas y nódulos, inflamación y migración o acumulación del aceite de silicona en las extremidades, como las piernas. La formación de granulomas es una respuesta inflamatoria, una respuesta extrema a un cuerpo extraño, en la que el sistema inmunitario intenta bloquear las sustancias que percibe como extrañas, pero es incapaz de eliminarlas. En muchos de los estudios es difícil determinar si el aceite de silicona en sí, posibles contaminantes o adulterantes, la técnica de inyección o la cantidad de aceite de silicona utilizada fueron responsables de los efectos adversos. Sin embargo, los aceites de silicona se han utilizado con éxito en oftalmología como tampones intraoculares (es decir, como tapones o tampones) para tratar desprendimientos de retina. Véase, por ejemplo, Vaziri, K. et al., El taponamiento en el tratamiento quirúrgico del desprendimiento de retina, *Oftalmología Clínica* 2016:10, pp. 471-476.

[0012] La bibliografía informa de una técnica de microgotitas, en la que se inyectan cantidades muy pequeñas (de 0,01 ml a 0,03 ml) de aceite de silicona subcutis a intervalos de 2 a 10 mm de distancia en el sitio corporal deseado con una técnica de punción en serie, o se inyecta hasta aproximadamente 1 ml mediante una técnica de tunelización o abanico. Sin embargo, la inyección precisa de pequeñas cantidades de aceite de silicona puede ser tediosa, y el resultado final depende en gran medida de la habilidad y el criterio del profesional. Existen informes sobre el uso de esta

técnica para el realce masculino. Véase, por ejemplo, Urol. Ann. 2012 Sep-Dic; 4(3): 181-186.doi: 10.4103/0974-7796.102672 PMID: PMC3519113. Inyecciones de silicona líquida de bajo grado como procedimiento de aumento del pene: ¿Es mejor más grande? Ramesh Sasidaran, Mohd Ali Mat Zain y Normala Hj Basiron. Incluso en estos casos, las cantidades de aceite de silicona inyectado por punto de inyección siguen siendo relativamente grandes, y puede resultar difícil conseguir la uniformidad deseada para una estimulación y producción de colágeno de alta calidad, lo que da lugar a un patrón irregular o nodular, que no es deseable. Además, estaría contraindicado inyectar la piel del pene con una técnica de microgotitas debido al espacio subcutáneo y a la delgadez de la dermis.

[0013] Fulton et al. "El relleno óptimo: resultados inmediatos y a largo plazo con silicona emulsionada (1.000 centistokes) con ácido hialurónico reticulado". Revista de medicamentos en dermatología: JDD 11.11 (2012): 1336-1341 divulga el uso de emulsiones de silicona de aceite en agua que contienen ácido hialurónico como rellenos inyectables para la implante facial.

[0014] A pesar de los avances anteriores, existe la necesidad de desarrollar composiciones y métodos seguros y eficaces para proporcionar un aumento permanente de los tejidos blandos, y en particular para el aumento de zonas más delicadas y difíciles, como los genitales masculinos. Preferiblemente, estas composiciones y métodos estimularían el tejido objetivo para producir cantidades suficientes de colágeno de alta calidad para lograr permanentemente el resultado deseado.

[0015] Todas las referencias citadas en el presente documento se incorporan aquí por referencia en su totalidad.

BREVE RESUMEN DE LA INVENCION

[0016] En consecuencia, un primer aspecto de la invención se refiere a un relleno: 1-80% en volumen de un primer aceite de silicona que tiene una primera viscosidad; 15-98% vol. de agua; 1-3% en peso de un medio de transporte; 0,05-10% en volumen de un tensioactivo; y opcionalmente un segundo aceite de silicona que tiene una segunda viscosidad inferior a la

primera viscosidad, en el que: la composición de relleno es una emulsión de aceite en agua farmacéuticamente aceptable; el segundo aceite de silicona se proporciona en una cantidad de 1-80% en volumen cuando la primera viscosidad es de 30.000 cSt o menos; el segundo aceite de silicona se proporciona en una cantidad de 0-80% en volumen cuando la primera viscosidad es superior a 30.000 cSt; al menos uno del primer aceite de silicona y el segundo aceite de silicona se dispersa en el agua como gotitas que tienen un diámetro promedio de menos de 30 micrómetros; y el medio de transporte es suficientemente biodegradable cuando se implanta por vía intradérmica o subcutánea en un ser humano para proporcionar un andamio temporal para el crecimiento de colágeno entre las gotitas.

[0017] En ciertas realizaciones, la composición comprende 3 vol.% del segundo aceite de silicona y 27 vol.% del primer aceite de silicona, donde la segunda viscosidad es 1.000 cSt y la primera viscosidad es 12.500 cSt.

[0018] En ciertas realizaciones, la composición comprende 5 vol.% del segundo aceite de silicona y 25 vol.% del primer aceite de silicona, donde la segunda viscosidad es 12.500 cSt y la primera viscosidad es 100.000 cSt.

[0019] En ciertas realizaciones, la composición comprende 30 vol.% del primer aceite de silicona y ninguno del segundo aceite de silicona, siendo la primera viscosidad de 100.000 cSt.

[0020] En ciertas realizaciones, la primera viscosidad es de 12.500 cSt a 20.000.000 cSt y la segunda viscosidad es de 65 cSt a 5000 cSt.

[0021] En ciertas realizaciones, el primer aceite de silicona y el segundo aceite de silicona son polidimetilsiloxano.

[0022] En ciertas realizaciones, el medio de transporte es un polímero soluble en agua.

[0023] En ciertas realizaciones, el medio de transporte es al menos un miembro seleccionado del grupo que consiste en carboximetilcelulosa (CMC), ácido hialurónico, hidroxietilcelulosa, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, polivinilpirrolidona, polivinilalcohol, goma guar,

hidroxipropil goma guar, goma xantana, croscarmelosa sódica y ácido algínico.

[0024] En ciertas realizaciones, el medio de transporte es CMC, que opcionalmente está -reticulado.

[0025] En ciertas realizaciones, el andamio temporal se disuelve en 7 a 35 días.

[0026] En determinadas realizaciones, el tensioactivo es lidocaína.

[0027] En ciertas realizaciones, el diámetro medio de las gotitas es de 1 nanómetro a 1 micra.

[0028] En ciertas realizaciones, el primer aceite de silicona y el segundo aceite de silicona son polidimetilsiloxano; el medio de transporte es un polímero soluble en agua opcionalmente reticulado seleccionado del grupo que consiste en carboximetilcelulosa (CMC), ácido hialurónico, hidroxietilcelulosa, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, polivinilpirrolidona, polivinilalcohol, goma guar, hidroxipropil goma guar, goma xantana, croscarmelosa sódica y ácido algínico; el andamio temporal se disuelve en 7 a 35 días; el tensioactivo es lidocaína; y/o el diámetro medio de las gotitas es de 1 nanómetro a 1 micra.

[0029] Un segundo aspecto de la invención comprende un método para preparar la composición de relleno de la invención. El método comprende los pasos de: (i) preparar una fase oleosa que comprende los pasos de: (a) proporcionar un principio activo sustancialmente estéril y sustancialmente libre de pirógenos, en el que el principio activo es el segundo aceite de silicona o el primer aceite de silicona cuando no hay segundo aceite de silicona; (b) mezclar el principio activo con 1-5 volúmenes de agua inyectable estéril durante 4 a 6 minutos a 1200 a 1500 rpm; (c) permitir que la mezcla de principio activo y agua se separe en una capa inferior de agua y una capa superior que contiene el principio activo; (d) retirar la capa inferior de agua y recoger la capa superior; y (e) repetir los pasos (b) a (d) sobre el principio activo al menos una vez para obtener la fase oleosa; (ii) preparar una solución de fase acuosa que comprende los pasos secuenciales de: (a)

disolver con agitación un medio de transporte en un disolvente estéril seleccionado del grupo que consiste en agua inyectable, solución salina normal, solución de Ringer y solución de Ringer lactato, para formar una solución de fase acuosa preliminar; (b) esterilizar la solución de fase acuosa preliminar para formar una solución de fase acuosa esterilizada; y (c) opcionalmente congelar y descongelar la solución en fase acuosa esterilizada; y (iii) preparar una emulsión de aceite en agua combinando 35-45 partes en volumen de la fase oleosa con 55-65 partes en volumen de la solución en fase acuosa con agitación para formar una emulsión del principio activo dentro del agua.

[0030] En ciertas realizaciones del segundo aspecto de la invención, el disolvente estéril contiene un agente reticulante que forma reticulantes en el medio de transporte.

[0031] En ciertas realizaciones del segundo aspecto de la invención, el agente reticulante es éter diglicidílico de 1,4-butanodiol en una cantidad de 0,01 a 10% en peso de la composición.

[0032] Un tercer aspecto de la invención comprende un método de aumento de tejido blando que comprende la inyección intradérmica y/o subcutánea en un paciente de la composición de relleno inventiva.

[0033] En ciertas realizaciones del tercer aspecto de la invención, se inyecta un volumen de 20 a 60 ml de la composición de relleno en un único punto de inyección.

[0034] En ciertas realizaciones del tercer aspecto de la invención: la composición de relleno estimula el crecimiento de colágeno; el medio de transporte forma un andamio temporal para el crecimiento de colágeno entre las gotitas de principio activo; y una matriz de colágeno ancla las gotitas de principio activo en su lugar a medida que el andamio temporal se disuelve en 7-35 días.

[0035] En ciertas realizaciones del tercer aspecto de la invención, la composición de relleno se inyecta en un pene o un escroto para mejorar el pene o el escroto.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

[0036] La invención se refiere a composiciones en forma de dispersiones de aceite en agua útiles para estimular la producción de colágeno en pacientes humanos y otros mamíferos, que tienen aplicaciones para el aumento de tejidos blandos para diversos procedimientos médicos y cosméticos. La invención también se refiere a métodos para preparar estas composiciones y a métodos para estimular la producción de colágeno en pacientes humanos y otros mamíferos que lo necesiten. En contraste con la técnica anterior, las composiciones y métodos de la presente invención son particularmente útiles para estimular la producción de colágeno de alta calidad que es uniforme, suave, duradero y tiene una buena integridad estructural.

[0037] Las composiciones de la invención son útiles para estimular la producción de colágeno en un mamífero que lo necesite, y particularmente en humanos. La estimulación de colágeno puede ser para una variedad de tratamientos médicos o efectos cosméticos, algunos ejemplos no limitantes de los cuales incluyen: estimular la producción de colágeno para la mejora del tejido del pene o escroto; estimular la producción de colágeno para la reducción de arrugas de la piel de la cara o el cuerpo; estimular la producción de colágeno para reducir o suavizar la celulitis; estimular la producción de colágeno para la reparación de cicatrices; o estimular la producción de colágeno para la reparación de una hernia. Otras aplicaciones no limitantes incluyen: estimular la producción de colágeno para mejorar el cuerpo o la cara, por ejemplo, contorneando la nariz, las orejas, la barbilla, las mejillas, las zonas periorbitales, la frente, el cuello caído; recrear o mejorar la musculatura pectoral o abdominal; mejorar los glúteos; rellenar o minimizar las deformidades cóncavas de la piel; mejorar los senos; rejuvenecimiento de manos; contorneado de pies -en particular, engrosamiento de la planta de los pies-; tratamientos intraarticulares de articulaciones; reparación de tejidos o lesiones; cicatrización de heridas como las producidas por quemaduras u otros traumatismos; fomento de la

cicatrización e incorporación de prótesis e implantes; y tratamiento inter o intrapleural de afecciones como el edema.

[0038] Definiciones

[0039] El término "fagocitar" significa ingerir por fagocitosis. La fagocitosis es un proceso por el que ciertas células vivas llamadas fagocitos ingieren o engullen otras células o partículas. El fagocito puede ser un organismo unicelular de vida libre, como una ameba, o una de las células del cuerpo, como un glóbulo blanco.

[0040] El término "dispersión" designa un sistema en el que pequeñas partículas o gotitas se distribuyen o "dispersan" en una fase continua, como el agua. Una dispersión puede clasificarse de diferentes maneras, incluyendo el tamaño de las partículas, si se produce o no precipitación y la presencia de movimiento browniano. Un ejemplo común de dispersión es una tinta a base de agua. En la invención, las composiciones incluyen aceites de silicona dispersos en una fase acuosa, que puede denominarse emulsión de aceite de silicona en agua.

[0041] El término "emulsión", tal como se utiliza aquí, significa una mezcla de dos o más líquidos que normalmente son inmiscibles. Las emulsiones forman parte de una clase más general de sistemas bifásicos que se denominan coloides. Un ejemplo de emulsión es una emulsión de aceite en agua ("o/w") en la que la fase oleosa está dispersa en la fase acuosa continua. Un ejemplo común de emulsión es la leche. En la invención, las composiciones también pueden presentarse en forma de emulsiones de aceite en agua en las que la fase oleosa es un aceite de silicona (es decir, una "emulsión de aceite de silicona en agua").

[0042] El término "tensioactivo", tal como se utiliza aquí, significa un compuesto que disminuye la tensión superficial entre dos líquidos, entre un gas y un líquido, o entre un líquido y un sólido, que puede incluir otros compuestos que no se clasifican como tensioactivos pero que actúan de forma similar a un tensioactivo. Los tensioactivos pueden actuar como detergentes, humectantes, emulsionantes, espumantes o dispersantes. En

la invención, las composiciones pueden utilizar un tensioactivo para facilitar la creación de una emulsión de silicona de aceite en agua.

[0043] El término "viscosidad" se utiliza aquí en su sentido estándar como medida de la resistencia de un fluido a la deformación gradual por esfuerzo cortante o esfuerzo de tracción. El término se utiliza de manera más informal como el concepto de espesor de un fluido. La viscosidad de un fluido puede expresarse como viscosidad dinámica, es decir, absoluta, o como viscosidad cinemática. La viscosidad dinámica de un fluido se expresa normalmente en centistokes (cSt) y se refiere a la resistencia del fluido a los flujos de cizallamiento, en los que las capas adyacentes se mueven paralelamente a velocidades diferentes. La viscosidad cinemática de un fluido se expresa normalmente en centipoise (cP) y es la relación entre la viscosidad dinámica y la densidad del fluido. Por ejemplo, un fluido de silicona con una viscosidad dinámica de 1000 cSt y una densidad de 0,90 g/ml tendría una viscosidad cinemática de 1111,11 cP (que es 1000 cSt dividido por 0,90 g/ml). Todos los valores de viscosidad se proporcionan medidos a 25°C, a menos que se indique lo contrario.

[0044] Tal como se utiliza en el presente documento, el uso de la expresión "farmacéuticamente aceptable" para describir un material significa que el material es adecuado para su uso en contacto con los tejidos de seres humanos y animales inferiores sin toxicidad indebida, incompatibilidad, inestabilidad, irritación, respuesta alérgica y similares, en consonancia con una relación beneficio/riesgo razonable.

[0045] El término "biodegradable" describe un material capaz de disolverse cuando se implanta en un cuerpo humano.

[0046] El término "principio activo" designa un aceite de silicona o un análogo conocido por los expertos en la materia que provoca una reacción deseada en el cuerpo extraño. Aunque no es deseable, un principio activo también puede causar una reacción adversa como fiebres, ulceraciones o similares. La mayoría de los aceites de silicona causarán reacciones adversas hasta cierto punto cuando se inyecten en el cuerpo, pero para los

fines de la invención, el principio activo es preferiblemente un aceite de silicona con una viscosidad inferior a 12.500 cSt.

[0047] El término "potenciador de la viscosidad" se refiere a un aceite de silicona en una composición que contiene más de un tipo de aceite de silicona, en la que el potenciador de la viscosidad es el aceite de silicona de la composición que tiene la viscosidad más alta. El potenciador de la viscosidad puede combinarse con el principio activo para ralentizar la migración y la coalescencia de las gotitas de fase oleosa tras la inyección, a fin de inducir la reacción de cuerpo extraño.

[0048] El término "medio de transporte" se refiere a una sustancia capaz de transportar la mezcla de aceite en agua a un lugar de inyección seleccionado, reducir su migración y coalescencia y crear un andamio para la creación de colágeno.

[0049] Todos los porcentajes y proporciones utilizados en el presente documento, a menos que se indique lo contrario, se expresan en peso. También se reconoce que en ciertos casos es útil y conveniente describir las composiciones en base al volumen.

[0050] La invención puede realizarse en otras formas específicas sin apartarse del espíritu o de las características esenciales de la misma. Las realizaciones anteriores y siguientes deben considerarse en todos los aspectos ilustrativas y no limitativas de la invención aquí descrita. En las diversas realizaciones de la invención, como por ejemplo, las composiciones y métodos de la invención, donde se utiliza el término comprende, también se contempla en otras realizaciones que la invención consiste esencialmente en, o consiste en, las realizaciones. Además, debe entenderse que el orden de los pasos o el orden para realizar ciertas acciones es irrelevante mientras la invención siga siendo operable, a menos que se especifique lo contrario. Además, en algunos casos pueden realizarse simultáneamente dos o más pasos o acciones.

[0051] En la especificación, las formas singulares también incluyen las formas plurales, a menos que el contexto dicte claramente lo contrario. A

menos que se defina lo contrario, todos los términos técnicos y científicos utilizados en el presente documento tienen el mismo significado que comúnmente entiende una persona con conocimientos ordinarios en la técnica a la que pertenece esta invención. En caso de conflicto, prevalecerá la presente especificación.

[0052] Además, debe reconocerse que en ciertos casos una composición puede describirse como compuesta de los componentes antes de mezclar, porque al mezclar ciertos componentes pueden reaccionar más o transformarse en materiales adicionales.

[0053] Las realizaciones preferidas de la invención se refieren a composiciones de viscosidad múltiple en forma de emulsiones de aceite en agua que comprenden opcionalmente un principio activo, como un aceite de silicona, con un diámetro medio de gota preferiblemente inferior a 30 micras y un medio de transporte. La invención también se refiere a métodos para preparar estas composiciones en las proporciones deseadas y a métodos para estimular la producción de colágeno en pacientes humanos y otros mamíferos que lo necesiten.

[0054] Las composiciones de la invención son particularmente útiles como rellenos de tejidos blandos que estimulan la producción de colágeno de alta calidad que es uniforme, suave, duradero y tiene una buena integridad estructural.

[0055] El uso de una emulsión de aceite en agua ayuda a resolver el problema habitual de la formación de grumos e irregularidades tras la inyección de gotitas de aceite de silicona. Las gotitas de aceite de silicona con diámetros más pequeños (preferiblemente de 1 nanómetro a 30 micras) pueden administrarse tanto intradérmicamente como en el espacio subcutáneo de y bajo la piel de forma más eficaz con una emulsión, evitando las irregularidades que suelen formarse cuando no se utiliza una emulsión. La emulsión permite que las gotitas de aceite se administren muy juntas, con una migración o coalescencia mínima o nula, lo que permite que se produzca una reacción a cuerpo extraño FBR y que cada gotita quede envuelta en

colágeno. Cuando se utilizan gotitas de menos de 30 micras sin migración y tiene lugar la reacción de cuerpo extraño, el colágeno se forma en una lámina lisa y continua. Este resultado fue inesperado si se tiene en cuenta que si las gotitas de silicona fueran demasiado pequeñas, es decir, de menos de 30 micras de diámetro, el aceite de silicona probablemente sería ineficaz, ya que los fagocitos fagocitarían el aceite de silicona, llevándoselo antes de que pudiera estimularse la producción de colágeno. Véase, por ejemplo, la patente estadounidense nº 9.993.578 B1. Sin embargo, investigaciones posteriores indican que los fagocitos no pudieron eliminar del cuerpo las gotitas de silicona más pequeñas, de menos de 30 micras. Las observaciones clínicas mostraron que la respuesta de cuerpo extraño y la producción de colágeno se producían antes de que los fagocitos pudieran arrastrar el aceite de silicona.

[0056] *Principio activo*

[0057] El principio activo es un aceite de silicona o un análogo del mismo que provoca la reacción de cuerpo extraño deseada.

[0058] Los aceites de silicona se producen comercialmente con viscosidades que oscilan entre 0,65 y 2.500.000 cSt. Un aceite de silicona analizado en el presente documento es el PDMS, cuya viscosidad oscila entre 0,65 y 100.000 cSt. En situaciones clínicas, se inyectó a los pacientes PDMS de viscosidad más baja y de viscosidad más alta. El resultado observado fue que un aceite de silicona de menor viscosidad (alrededor de 1.000 cSt) provoca una reacción de cuerpo extraño más robusta, incluyendo una respuesta más rápida en la creación de colágeno y la cantidad creada en el lugar donde se inyectó la silicona. Esta reacción robusta a cuerpo extraño tiene algunos aspectos adversos, como ulceraciones cutáneas y fiebres. Otras observaciones de pacientes con un aceite de silicona de mayor viscosidad (alrededor de 12.500 cSt) mostraron una reacción de cuerpo extraño menos robusta, lo que significa que el tiempo de respuesta aumentó y la cantidad de colágeno producida se redujo. El aceite de silicona de mayor viscosidad también produjo una reacción a cuerpo extraño menos fuerte,

minimizando así las reacciones adversas como ulceraciones cutáneas y fiebres.

[0059] Para minimizar las reacciones adversas con el uso de inyecciones de aceite de silicona para el aumento del tejido blando, se han realizado esfuerzos para utilizar aceites de silicona más purificados y minimizar las cantidades de inyección en cualquier zona de tejido. Los esfuerzos de purificación incluyen la eliminación de pirógenos mediante técnicas como la cromatografía de intercambio iónico, la ultrafiltración y la destilación. En la actualidad, el aceite de silicona se utiliza clínicamente para el aumento de los tejidos blandos de los labios y los surcos nasogenianos (conocidos comúnmente como "líneas de la sonrisa") y para corregir irregularidades en las mejillas y la nariz.

[0060] Otra forma de minimizar las reacciones adversas consiste en combinar un aceite de silicona de baja viscosidad (a veces denominado en el presente documento segundo aceite de silicona) con un aceite de silicona de mayor viscosidad (a veces denominado primer aceite de silicona) en la proporción deseada, constituyendo preferentemente el aceite de silicona de menor viscosidad una proporción menor de la combinación. Esta combinación también tiene el efecto deseado de promover la producción rápida y aumentada de colágeno en pacientes humanos y otros mamíferos, minimizando al mismo tiempo las reacciones adversas. Esta composición es útil para el aumento del tejido blando en diversos procedimientos médicos y cosméticos, incluido el alargamiento del pene.

[0061] Los aceites de silicona útiles para estimular la producción de colágeno se seleccionan preferentemente entre polidimetilsiloxanos, polisiloxanos fluorados, dimeticonol, poliéteres de silicona y mezclas de los mismos. Otros aceites de silicona conocidos por un experto en la materia pueden ser útiles para estimular la producción de colágeno y útiles en la invención. Los polidimetilsiloxanos, también conocidos como dimeticonas, pueden describirse generalmente mediante la fórmula química, $\text{CH}_3[\text{Si}(\text{CH}_3)_2\text{O}]_n\text{Si}(\text{CH}_3)_3$, donde n es el número de unidades monoméricas

repetidas $[\text{SiO}(\text{CH}_3)_2]$. Entre los ejemplos de aceites de silicona particularmente útiles aquí se incluyen los polidimetilsiloxanos, que se clasifican generalmente con el número de identificación CAS 63148-62-9. Algunos polidimetilsiloxanos disponibles comercialmente incluyen aceite de silicona ADATO SIL-OL 5000 (código de producto ES-5000S, disponible en Bausch & Lomb, Rochester, NY). El material se describe como un líquido aceitoso transparente con una viscosidad de 5000 a 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 tendría un peso molecular aproximado de unos 50.000 según algunas fuentes.

[0062] Otros materiales de polidimetilsiloxano incluyen diversos fluidos de silicona de Dow Corning, como los fluidos médicos de Dow Corning. Sin embargo, algunos de estos materiales generalmente tienen una viscosidad más baja y son menos deseables para su uso en el presente documento. Los fluidos de Dow Corning con propiedades físicas preferibles incluyen el fluido Dow Corning 360 para fines médicos de 1000 cSt con una gravedad específica declarada (densidad comparada con el agua) de 0,972 a 25°C.

[0063] Otros materiales de polidimetilsiloxano incluyen, entre otros, el aceite ALCON 1000 y el aceite SILIKON 1000 con propiedades físicas preferibles, incluida una viscosidad de 1000 cSt y una gravedad específica declarada (densidad en comparación con el agua) de 0,97 a 25°C.

[0064] El principio activo constituye preferentemente 1-80% o 2-50% o 3-30% en volumen de la composición de relleno.

[0065] *Potenciador de la viscosidad*

[0066] El potenciador de la viscosidad es un aceite que tiene una viscosidad superior a la de otros aceites de silicona de la composición de relleno. El potenciador de la viscosidad se combina con el principio activo para ralentizar la migración y la coalescencia de las gotitas de fase oleosa tras la inyección para inducir la reacción de cuerpo extraño.

[0067] El potenciador de la viscosidad tiene preferentemente una viscosidad de 12.500 cSt a 20.000.000 cSt.

[0068] El potenciador de la viscosidad es preferiblemente una versión de mayor peso molecular del aceite utilizado como principio activo. Así, el potenciador de la viscosidad es preferiblemente un aceite de silicona o un análogo del mismo como los descritos anteriormente con respecto al principio activo, pero con una viscosidad de al menos 12.500 cSt. El potenciador de la viscosidad es más preferiblemente polidimetilsiloxano, como el fluido Dow Corning 360 para fines médicos de 12.500 cSt con una gravedad específica declarada (densidad comparada con el agua) de 0,972 a 25°C.

[0069] El potenciador de la viscosidad, al igual que el principio activo, puede provocar una reacción a cuerpo extraño tras la inyección. Sin embargo, dicha reacción a cuerpo extraño es menos fuerte en el caso del potenciador de la viscosidad y es menos probable que vaya acompañada de efectos secundarios indeseables, como ulceraciones cutáneas y fiebre.

[0070] El potenciador de la viscosidad, cuando se proporciona en la composición de relleno, comprende preferentemente 1-80% o 10-50% o 20-30% en volumen de la composición de relleno.

[0071] La proporción entre el principio activo y el potenciador de la viscosidad en la composición de relleno oscila preferentemente entre 1:1000 y 100:1, o entre 1:100 y 10:1, o entre 1:10 y 1:1.

[0072] *Medio de transporte*

[0073] Los medios de transporte adecuados en el presente documento son generalmente medios de transporte poliméricos. Algunos de estos medios de transporte pueden describirse como agentes gelificantes hidrófilos o pueden describirse generalmente como polímeros solubles en agua o coloidalmente solubles en agua. Los medios de transporte adecuados incluyen, entre otros, ácido hialurónico, carboximetilcelulosa (es decir, CMC o goma de celulosa), éteres de celulosa (por ejemplo, hidroxietilcelulosa, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa), polivinilpirrolidona, polivinilalcohol, goma guar, hidroxipropil goma guar y goma xantana. Otros ejemplos no limitantes son la croscarmelosa sódica, que es una carboximetilcelulosa

sódica reticulada internamente, y el ácido algínico, también llamado algin o alginato, que es un polisacárido aniónico que puede obtenerse de algas pardas (algas marinas).

[0074] El medio de transporte puede utilizarse en la forma en que se suministra (no reticulado) o puede reticularse con un agente reticulante adecuado, como el BDDE.

[0075] En realizaciones ejemplares que utilizan CMC reticulado con BDDE, la reticulación del CMC permite que el cuerpo disuelva el andamio temporal de CMC de forma más lenta. Esto permite al sistema inmunitario reconocer sistemáticamente cada gota de aceite individual y reaccionar mediante una reacción de cuerpo extraño, encapsulando la gota de aceite con colágeno. Después de que esta reacción se repita con cada gota de aceite, el colágeno puede formarse en una hoja lisa en lugar de formar grumos u otras irregularidades.

[0076] En las realizaciones en las que se desea CMC reticulado, el agente reticulante (por ejemplo, BDDE) se utiliza preferentemente en una cantidad del 0,01% al 10% en peso o del 0,01% al 5% en peso o en torno al 0,1% en peso de la composición.

[0077] Otros medios de transporte adecuados incluyen, pero no se limitan a, copolímeros de ácido acrílico/acrilato de etilo y los polímeros de carboxivinilo CARBOPOL vendidos por Lubrizol Corp. Estas resinas consisten esencialmente en un polímero polialquenil poliéter coloidalmente soluble en agua reticulado de ácido acrílico reticulado con 0,75% a 2,00% de un agente reticulante como, por ejemplo, polialil sacarosa o polialil pentaeritritol. Algunos ejemplos son CARBOPOL 934, CARBOPOL 940, CARBOPOL 950, CARBOPOL 980, CARBOPOL 951 y CARBOPOL 981. CARBOPOL 934 es un polímero hidrosoluble de ácido acrílico reticulado con aproximadamente un 1% de un éter polialílico de sacarosa que tiene una media de aproximadamente 5,8 grupos alilo por cada molécula de sacarosa. También son adecuados para su uso en el presente documento los polímeros reticulados de ácido acrílico modificados hidrofóbicamente que

tienen propiedades anfipáticas disponibles en Lubrizol Corp. como CARBOPOL 1382, CARBOPOL 1342 y PEMULEN TRI (Designación CTFA: Acrilatos/10-30 Acrilato de alquilo crospolímero). También es adecuada una combinación del polímero de ácido acrílico reticulado con polialquilpolieter y el polímero de ácido acrílico reticulado modificado hidrofóticamente. Los medios de transporte proporcionan preferentemente excelentes características de estabilidad tanto a temperaturas normales como elevadas.

[0078] En ciertas realizaciones, el medio de transporte comprende colágeno modificado para disolverse in vivo en un plazo de tiempo deseado (por ejemplo, 7-35 días). Por ejemplo, el colágeno puede hidrolizarse parcial o totalmente para disolverse más rápidamente y puede reticularse para disminuir su velocidad de disolución. Preferiblemente, el andamio se disipará dentro del cuerpo en un tiempo coherente con el tiempo necesario para que la reacción del cuerpo extraño deposite una capa uniforme de colágeno.

[0079] El medio de transporte comprende preferentemente 0,5-5 % en peso o 1-3 % en peso de la composición de relleno.

[0080] *Tensioactivo*

[0081] El tensioactivo facilita la mezcla de los aceites y el agua para crear una emulsión inyectable estable. El tensioactivo comprende preferentemente al menos un miembro seleccionado del grupo formado por compuestos aniónicos, anfóteros, no iónicos y catiónicos. El clorhidrato de lidocaína (HCL) y sus análogos se incluyen preferentemente para proporcionar tanto acción tensioactiva como alivio del dolor en los puntos de inyección. El tensioactivo constituye preferentemente del 0,001% al 10% de la fase acuosa.

[0082] El polisorbato es otro tensioactivo adecuado. Los polisorbatos son tensioactivos no iónicos hidrófilos que son líquidos aceitosos derivados del sorbitán etoxilado (un derivado del sorbitol) esterificado con ácidos grasos. Las marcas más comunes de polisorbatos son Scattics, Alkest y Canarcel. Los nombres de los polisorbatos suelen ir seguidos de un número que hace referencia al número de unidades repetidas en las moléculas. Los

polisorbatos se han utilizado en alimentos y en medicamentos inyectables como los oncológicos. Véase " Seguridad del polisorbato 80 en el entorno oncológico", Lee S. Schwartzberg y Rudolph M. Navari, Adv Ther. 2018; 35(6): 754–767. Publicado en línea el 23 de mayo de 2018.

[0083] Es preferible que el tensioactivo reduzca el tamaño de las gotitas a un diámetro medio inferior a 30 micras. En ciertas realizaciones, se utiliza lidocaína como tensioactivo para combinar el agua y los aceites de silicona con el beneficio añadido de proporcionar a los pacientes humanos y otros mamíferos un efecto analgésico.

[0084] El tensioactivo constituye preferentemente de 0,05 vol.% a 10 vol.% de la composición de relleno.

[0085] *Agua*

[0086] La composición de relleno comprende preferentemente agua en una cantidad en peso del 15% al 98%, o del 30% al 95%, o del 50% al 80%. El agua es preferiblemente de grado farmacéutico y preferiblemente agua USP para inyección.

[0087] *Componentes adicionales*

[0088] Las composiciones de la invención pueden incluir componentes adicionales, incluyendo, entre otros, sales, azúcares, tampones, alcoholes, conservantes, antioxidantes y absorbentes de UV. Las cantidades exactas y los materiales elegidos pueden ser determinados por un experto en el arte de la formulación para lograr una formulación con las características deseadas.

[0089] Los componentes adicionales pueden incluir disolventes como etanol, glicerol y propilenglicol; estabilizadores como ácido etilendiaminotetraacético (EDTA) y ácido cítrico; conservantes antimicrobianos como alcohol bencílico; metilparabeno y propilparabeno; antioxidantes como butilhidroxianisol (BHA) y butilhidroxitolueno (BHT); agentes tamponadores como ácido cítrico/citrato sódico, tartrato ácido potásico, tartrato ácido sódico, ácido acético/acetato sódico, ácido maleico/malato sódico, ftalato ácido sódico, ácido fosfórico/dihidrogenofosfato potásico, ácido fosfórico/fosfato ácido disódico; y

modificadores de la tonicidad como cloruro sódico, manitol y dextrosa. Los niveles exactos de los componentes adicionales serían generalmente inferiores a aproximadamente el 1% en peso de la composición total, pero pueden variar en función de la composición final deseada y de las propiedades físicas y fisiológicas deseadas

[0090] En otras realizaciones de la invención, otros componentes adicionales pueden incluir, por ejemplo, los utilizados para hacer una solución salina normal, que es isotónica para tener una osmolalidad 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 invención pueden formularse para tener una composición final para que los componentes anteriores sean esencialmente equivalentes a una solución salina normal. La solución salina normal tiene un pH de aproximadamente 5.

[0091] En otras realizaciones de la invención, otros componentes adicionales, pueden incluir, por ejemplo, los utilizados para hacer solución de Ringer, particularmente solución de Ringer lactato, que es isotónica con sangre humana, es compatible con tejido humano, y es adecuada para inyección. La solución de Ringer lactato contiene aproximadamente 130 mmol/L de ión sodio, aproximadamente 109 mmol/L de ión cloruro, aproximadamente 28 mmol/L de ión lactato, aproximadamente 4 mmol/L de ión potasio y aproximadamente 1,5 mmol/L de ión calcio. Las composiciones de la invención pueden formularse para tener una composición final para que los componentes anteriores sean esencialmente equivalentes a la solución de Ringer lactato. La solución de Ringer lactato tiene un pH de aproximadamente 6,5.

[0092] Las composiciones de la invención tendrán generalmente parámetros físicos que se han optimizado para las características físicas de las composiciones, y la seguridad y eficacia de la composición.

[0093] La composición de relleno de la invención tiene preferiblemente una viscosidad adecuada para ser fácilmente inyectable utilizando una aguja

o cánula de calibre adecuado, por ejemplo, una aguja o cánula de calibre 14, 18 y/o 25. La viscosidad es preferiblemente de al menos un 0,5%. La viscosidad es preferiblemente de al menos 100 cSt.

[0094] Las composiciones de relleno de la invención deben tener un pH y una tonicidad que sean fisiológicamente compatibles con el tejido del sujeto en el que se va a inyectar el material, para minimizar así la incomodidad y el potencial de daño tisular. El pH adecuado puede oscilar entre aproximadamente 4,5 y aproximadamente 7. La tonicidad de las composiciones debe ser generalmente isotónica con sangre humana o células humanas. Un objetivo adecuado de tonicidad y pH se basa en la composición de una solución salina normal, como se ha descrito anteriormente. Otro objetivo adecuado para la tonicidad y el pH se basa en la composición de una solución de Ringer lactato, como se ha descrito anteriormente.

[0095] Es particularmente preferible que las composiciones tengan un tamaño de gota de aceite (es decir, diámetro) dentro de los rangos apropiados para asegurar la estimulación de colágeno de calidad suficiente con las propiedades deseadas. Las composiciones de la invención se preparan para tener gotitas de aceite dispersas de un rango de tamaño deseado. Como se ha comentado anteriormente, las gotitas demasiado grandes no son deseables, y se prefiere una distribución uniforme del tamaño de las gotitas. El tamaño de gota de las gotitas de aceite dispersas puede determinarse mediante microscopía y otras técnicas disponibles para un experto en la materia. El tamaño de las gotitas puede indicarse como tamaño medio o promedio y puede indicarse con una distribución de rango de tamaño.

[0096] Las gotitas que tienen diámetros de 30 micras a 1000 micras proporcionarán resultados clínicos de sensación natural muy buenos con una buena cantidad de producción de colágeno. Las gotitas con diámetros inferiores a 30 micras proporcionan resultados clínicos de sensación natural muy buenos, además de una mayor cantidad de producción de colágeno

debido al volumen de colágeno que rodea las gotitas más pequeñas, que sería mayor que el volumen de colágeno que rodea el mismo volumen de esas gotitas más pequeñas si todas se fusionaran en una gota. Así, se obtendrán mayores ganancias de circunferencia por tratamiento con los diámetros de gota inferiores a 30 micras. Por consiguiente, las composiciones preferidas de la invención tienen un diámetro medio de gota de aceite de 1000 micras o menos, o de 1 a 1000 micras. Más preferentemente, las composiciones de la invención tienen un diámetro medio de gota de aceite inferior a 30 micras, preferentemente de 1 nanómetro a 30 micras, o de 1-29 micras.

[0097] Las composiciones de la invención tienen preferiblemente una estabilidad adecuada, incluyendo estabilidad de almacenamiento, estabilidad durante el uso y la inyección, y estabilidad una vez inyectadas. En algunas realizaciones, es deseable congelar las composiciones para su almacenamiento. Preferiblemente, las composiciones pueden almacenarse durante un máximo de unos 45 días, tras los cuales podrían ser necesarias nuevas pruebas de estabilidad física y química de la FDA. Cuando el producto se congela, se descongela antes de su uso. La FDA suele exigir que los productos compuestos se utilicen en las 72 horas siguientes a su preparación o descongelación.

[0098] Las composiciones de la invención son preferiblemente biodegradables cuando se implantan dentro de un ser humano u otro animal inferior. En particular, el componente del medio de transporte de la composición puede seleccionarse para degradarse (por ejemplo, disolverse) cuando se implanta en un huésped, de modo que permita a los tejidos del huésped, incluido el colágeno naciente, un acceso progresivamente mayor a las gotitas de aceite con el tiempo. De este modo, la composición proporciona un andamio temporal para el crecimiento de colágeno entre las gotitas de aceite.

[0099] El tiempo que tarda el andamio en disolverse puede ajustarse mediante la selección del medio de transporte. El andamio puede disolverse

en un tiempo que oscila entre 7 y 365 días. Para el alargamiento peneano del cuerpo, los glándes y el escroto se prefiere un plazo más corto, ya que debe evitarse la actividad sexual que implique la estimulación física de las regiones alargadas hasta que el andamio se haya disuelto.

[00100] La velocidad de biodegradación del medio de transporte puede ajustarse, por ejemplo, mediante la selección del medio de transporte, el ajuste de la longitud de la cadena del medio de transporte y el ajuste del grado de reticulación en el medio de transporte. Los rellenos dérmicos altamente reticulados de larga duración, como JUVEDERM y RESTYLANE, darán lugar a andamios que se disolverán demasiado lentamente para el alargamiento peneano-glans-escrotal. Por otra parte, si el medio de transporte se disuelve con demasiada rapidez, las gotitas de aceite aumentarán su capacidad de migración, lo que les permitirá fusionarse y formar grandes grumos. En estos casos, se formará una menor cantidad de colágeno. Una realización ejemplar puede formar muchas pequeñas gotitas de aceite rodeadas de colágeno en lugar de una gran gota de aceite rodeada de colágeno, ya que la cantidad de colágeno formada alrededor de las pequeñas gotitas de aceite será mucho mayor en total.

[00101] *Método de preparación*

[00102] Las composiciones de la invención se preparan mediante el siguiente procedimiento general, aunque se contemplan otras realizaciones. En ciertas realizaciones, las dispersiones de aceite en agua se preparan preparando por separado las fases de aceite y agua y combinando estas fases con una mezcla adecuada.

[00103] En la realización preferida en la que el principio activo es un aceite de silicona, el proceso incluye los pasos generales de: 1) preparar cada fracción de fase de aceite de silicona incluyendo las etapas de: (A) esterilizar y despirogenizar cada fracción de aceite hasta que esté esencialmente estéril y libre de pirógenos; (b) lavar cada fracción de aceite mezclando la fracción estéril y libre de pirógenos resultante con un volumen de agua inyectable estéril que oscile entre un volumen aproximadamente igual y unos

cuatro a cinco volúmenes, durante aproximadamente 5 minutos mientras se mezcla a un intervalo de 1200 a 1500 rpm; (c) permitir que cada fracción de aceite y la mezcla de agua se separen en dos capas; (d) eliminar la capa inferior de agua y recoger la capa superior de silicona (para eliminar las moléculas de peso molecular inferior producidas en la fabricación del potenciador de la viscosidad y reducir así significativamente la toxicidad química potencial (pirógenos) y/o las reacciones alérgicas del potenciador de la viscosidad); (e) repetir opcionalmente los pasos anteriores una o más veces adicionales para reducir suficientemente los pirógenos a un nivel aceptable para minimizar las reacciones adversas; (f) combinar cada una de las fracciones de la fase oleosa para obtener la fase oleosa de silicona; 2) preparar una fase acuosa que comprenda los pasos de: (a) disolver un medio de transporte en agua inyectable estéril o en una solución estéril seleccionada entre solución salina normal, solución de Ringer, o solución de Ringers lactato, solución con agitación para formar una solución en fase acuosa espesada, (b) esterilizar la solución en fase acuosa espesada, (c) opcionalmente congelar y descongelar la solución en fase acuosa espesada esterilizada, (d) añadir cualquier otro componente deseado, tal como tensioactivo, comprendiendo potencialmente lidocaína; y 3) preparar una dispersión de aceite de silicona en agua que comprende el paso de añadir aproximadamente 40 partes en volumen de la fase de aceite de silicona a aproximadamente 60 partes en volumen de la fase acuosa espesada con agitación para formar una dispersión del aceite de silicona dentro del agua.

[00104] El procedimiento anterior puede modificarse fácilmente para incorporar un agente reticulante para el medio de transporte, mediante la alternativa para los pasos (a) a (c) de 2) anterior, como sigue con los pasos (a) a (d): 2) preparar una fase acuosa que comprenda las etapas de: (a) disolver un agente reticulante en agua inyectable estéril o una solución estéril seleccionada entre solución salina normal, solución de Ringer o solución de Ringers lactato con agitación para formar una solución del agente reticulante;; (b) disolver un medio de transporte en la solución del agente

reticulante para formar una solución de fase acuosa espesada;; (c) esterilizar la solución de fase acuosa espesada;; y (d) opcionalmente congelar y descongelar la solución de fase acuosa espesada esterilizada.

[00105] Los procedimientos anteriores también pueden modificarse fácilmente para intercambiar las posiciones del potenciador de la viscosidad y el principio activo, donde el principio activo sustituye al potenciador de la viscosidad en los pasos (a) a (f) del (i) anterior y el potenciador de la viscosidad sustituye al principio activo del paso (f).

[00106] En ciertas realizaciones ejemplares, la solución en fase acuosa espesada se esteriliza a 170°C. En otras realizaciones, la esterilización puede tener lugar en un horno.

[00107] En ciertas realizaciones ejemplares, la mezcla puede tener lugar en un autoclave.

[00108] *Método de aumento de tejido blando*

[00109] El método de aumento de tejido blando de la invención comprende la inyección intradérmica y/o subcutánea en un paciente de la composición de relleno de la invención.

[00110] El volumen de composición de relleno inyectado en un único punto de inyección es preferentemente de 1 a 75 ml, o de 20 a 60 ml.

[00111] La composición de relleno estimula el crecimiento de colágeno, con el medio de transporte formando preferiblemente un andamio temporal para el crecimiento de colágeno entre las gotitas de aceite de tal manera que se forma una matriz de colágeno para anclar las gotitas de aceite en su lugar a medida que el andamio temporal se disuelve en 7-35 días.

[00112] El método puede utilizarse para mejorar el pene, mejorar el escroto, rellenar arrugas o depresiones en la cara o el cuerpo, reparar cicatrices, reparar hernias y aumentar el pecho.

[00113] Si bien la invención se ha descrito en detalle y con referencia a ejemplos específicos de la misma, será evidente para un experto en la materia que pueden realizarse diversos cambios y modificaciones en la misma sin apartarse del espíritu y alcance de la misma.