

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 628 066**

51 Int. Cl.:

A61K 35/16 (2015.01)

A61K 38/18 (2006.01)

A61L 27/54 (2006.01)

A61L 27/36 (2006.01)

A61L 27/22 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **21.02.2013 PCT/JP2013/054324**

87 Fecha y número de publicación internacional: **29.08.2013 WO13125632**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **21.02.2013 E 13752482 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **22.03.2017 EP 2818174**

54 Título: **Composición para promover el aumento de tejido subcutáneo y tejido graso subcutáneo**

30 Prioridad:

24.02.2012 JP 2012038537

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

01.08.2017

73 Titular/es:

YAMAKAWA, KENSUKE

256-16 Oonakashinden Kuwana-shi

Mie 511-0947, JP

72 Inventor/es:

YAMAKAWA, KENSUKE

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 628 066 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 para promover el aumento de tejido subcutáneo y tejido graso subcutáneo

Campo técnico

5 La presente invención se refiere a una composición para promover un aumento de tejido subcutáneo que tiene por objeto acumular y aumentar tejido subcutáneo o tejido adiposo bajo la piel de una mama y similares generando y aumentando el tejido subcutáneo o el tejido adiposo, por ejemplo, alrededor de una glándula mamaria.

Técnica antecedente

10 Se sabe que la mama de una mujer se compone principalmente de una glándula mamaria y de tejido adiposo y el volumen de una mama varía mucho entre individuos y también varía fácilmente con aumento o disminución del peso corporal y similares. Se sabe que el volumen (tamaño) de una mama varía dependiendo del volumen de tejido adiposo en una mujer sana.

15 Se ha demostrado que el metabolismo de la grasa en adipocitos que constituyen el tejido adiposo es diferente en diferentes partes del cuerpo. Entre otros, una mama presenta un mayor nivel de acción de diferenciación de grasa, así como un nivel más bajo de acción de síntesis de grasa en comparación con una parte de pierna inferior y similares. Por lo tanto, con el fin de mantener una mama amplia, es deseable promover la síntesis de grasa en los adipocitos de la misma y promover el aumento y acumulación del tejido adiposo de la misma y, adicionalmente, evitar que la mama pesada se caiga aumentando el tejido subcutáneo de la misma.

20 No obstante, actualmente, no se ha encontrado todavía una composición para aumento de mamas que sea una composición satisfactoria para el tejido subcutáneo o una composición satisfactoria para el tejido adiposo subcutáneo y que resuelva estos problemas.

Por otra parte, existe una gran demanda entre las mujeres para mantener una mama amplia con el fin de lograr una apariencia hermosa y se han realizado diversas operaciones de agrandamiento de mamas para este fin durante mucho tiempo.

25 La primera mamoplastia de aumento en una mama sana con un fin cosmético se realizó en los Estados Unidos en los años 1950 usando un procedimiento de inyección directa de parafina o gel de silicio bajo la piel de una mama. No obstante, este procedimiento tenía un problema de que aparecieron muchas complicaciones y secuelas tales como necrosis del tejido debido a la parafina inyectada o gel de silicio.

30 Posteriormente, se desarrolló un implante mamario en el que se llenó una carcasa de silicio (bolsa) con gel de silicio y además se inventó una bolsa llena de solución salina fisiológica en lugar de silicio. Por lo tanto, la mamoplastia de aumento mediante la cual dicha bolsa se insertó en un pecho con un fin cosmético se había realizado ampliamente.

No obstante, surgieron problemas, tales como la deformación causada por rotura de la bolsa insertada en el pecho o la aparición de un peligro para la salud en caso de fuga. Por lo tanto, en los Estados Unidos, la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) colocó una moratoria sobre el uso de la bolsa de gel de silicio. Después de eso, la bolsa fisiológica salina llegó a ser ampliamente usada en lugar de la bolsa de gel de silicio.

35 Además, en los años 1995, se inventó una bolsa de hidrogel que incluía un polímero macromolecular además de solución salina fisiológica; sin embargo, tanto Francia como Inglaterra cuestionaron la seguridad de la misma en el caso de uso a largo plazo y prohibieron su uso. En 2000, la FDA permitió el uso de la bolsa fisiológica salina dentro de los Estados Unidos. Más tarde, se desarrolló un material como el silicio cohesivo que tenía una alta viscosidad y tenía menos peligros en el caso de fuga. En 2006, también se permitió el uso de la bolsa de gel de silicio.

40 En Japón, el Ministerio de Salud, Trabajo y Bienestar no ha concedido aprobación farmacéutica a ningún implante mamario incluidos otros implantes mamaros y no ha garantizado su seguridad.

45 Por otra parte, la cirugía de injerto de grasa (inyección de grasa) para una mama se ha comenzado a realizar desde principios de los ochenta como alternativa al implante mamario. No obstante, también hay muchas opiniones negativas ya que la cirugía de injerto de grasa tiene un efecto de agrandamiento del busto insuficiente y causa problemas como la interferencia con el diagnóstico de cáncer de mama en el caso de la calcificación. En los últimos años, la técnica de injerto de grasa se ha vuelto más avanzada y hay menos riesgos tales como necrosis o calcificación de la grasa inyectada. No obstante, esto no significa que todos los riesgos gracias a la técnica de injerto de grasa se eliminaron completamente.

50 Además, se han hecho con frecuencia otras propuestas diversas sobre aumento de mamas y un procedimiento de inyección de ácido hialurónico ha acaparado la atención pública como un procedimiento de aumento de mamas recientemente desarrollado.

Esta inyección de ácido hialurónico en una mama pretende lograr aumento de mamas mediante el ácido hialurónico inyectado y también se conoce como aumento de mamas "petit" ya que es fácil de realizar. No obstante, el efecto de

la misma es temporal y se requiere otra inyección para el aumento de las mamas cuando el ácido hialurónico se absorbía en el cuerpo.

No obstante, la inyección de ácido hialurónico en una mama perturba el diagnóstico en un examen médico de cáncer de mama, ya que el ácido hialurónico inyectado se diagnostica a menudo como muchos quistes de color negro oscuro. Este es un fenómeno denominado conversión en tejido subcutáneo causado por inyecciones repetidas de ácido hialurónico. Esta conversión de ácido hialurónico en tejido subcutáneo se ha convertido en un problema con el procedimiento de inyección de ácido hialurónico. El ácido hialurónico que no era absorbido en el cuerpo y permanecía después de una inyección en el tejido subcutáneo se reconoce como una sustancia extraña y no un número insignificante de pacientes reciben extracción de una glándula mamaria y de tejido adyacente de la glándula mamaria incluyendo el ácido hialurónico inyectado. Se espera que este problema se agrave y se convierta en un problema social en el futuro.

Además, además de los descritos anteriormente, se han propuesto un agente de agrandamiento de mamas que incluye colágeno como principio activo (Literatura de Patente 1), un material de implante para tratamiento de aumento de mamas que incluye al menos un tipo de célula seleccionada del grupo que consiste en osteoblastos y condrocitos y un material de gel o un material precursor de gel que puede gelificar dentro de un cuerpo vivo (Literatura de Patente 2), o similares. No obstante, el colágeno a inyectar es un producto biosintetizado o deriva de un animal heterólogo (ganado, porcino) y es más probable que cause una reacción alérgica biológica por ácido hialurónico. Por lo tanto, aunque el colágeno tiene un historial por ser usado para, p. ej., eliminación de arrugas, hay un problema de que la inyección de colágeno en una mama para el aumento de las mamas no puede considerarse que es totalmente segura.

Además, han sido propuestos un agente promotor del agrandamiento de las mamas que contiene un ingrediente de origen vegetal (Literatura de Patente 3), un agente de agrandamiento de las mamas que incluye extractos obtenidos por extracción de mariscos como principio activo, ya que muchos ingredientes de dichos extractos promueven el aumento de las mamas (Literatura de Patente 4) y similares. No obstante, actualmente, no ha aparecido todavía un agente de agrandamiento de mamas para mantener una mama amplia que promueva la síntesis de grasa en adipocitos y promueva el aumento y acumulación de tejido adiposo.

Recientemente, se ha propuesto un procedimiento para mejorar un problema de piel promoviendo un aumento en el tejido celular, incluyendo el procedimiento las etapas de: combinación de plasma rico en placas (PRP) que contiene leucocitos autólogos y un factor de crecimiento (FC); e injerto de la mezcla (Literatura de Patente 5). Esta mejora de un problema de piel tiene como objetivo suprimir la deshidratación de la piel y la reducción de la elasticidad de la piel, principalmente como resultado del envejecimiento, tal como una arruga o flaccidez de la piel, y se cree que es aplicable a, por ejemplo, mamoplastia de aumento. No obstante, plasma separado como PRP es de aproximadamente un décimo a un vigésimo del volumen sanguíneo recogido y se requiere de hasta 400 a 800 ml de sangre para obtener 40 ml de PRP. Por lo tanto, PRP disponible es de, como máximo, unos pocos mililitros hasta en el mejor de los casos 40 ml, lo cual no es práctico para el aumento de las mamas en el que se requiere de varias decenas de mililitros a varios cientos de mililitros de PRP. Por lo tanto, no se examina en absoluto si este procedimiento de aumento de mamas mediante el uso de PRP es eficaz para el aumento de las mamas.

Bajo las circunstancias presentes anteriormente descritas, el presente inventor se centró en el plasma entre componentes sanguíneos autólogos, en los que el plasma es un componente líquido que constituye la mitad de los componentes sanguíneos. El presente inventor confirmó que era posible tener como objetivo acumular y aumentar tejido subcutáneo bajo la piel de una mama combinando el plasma y un factor de crecimiento de fibroblastos básico (FCF-b) entre otros factores de crecimiento e inyectando la combinación en el tejido subcutáneo de la mama, de manera que, la proteína, así como un lípido, glucosa y una hormona incluida en el plasma, particularmente el lípido, se combinara con el efecto del FCF-b. Además, el presente inventor también confirmó que era posible tener como objetivo acumular y aumentar tejido adiposo bajo la piel de una mama de forma muy eficaz y obtener un efecto de aumento de mamas complementando un lípido artificial (grasa), cuando el lípido en el plasma era insuficiente. De este modo, se logró la presente invención.

Documentos de la técnica anterior

Documentos de patentes

Literatura de Patente 1: Solicitud de Patente Japonesa Abierta a Consulta Pública N.º 2008-044890
 Literatura de Patente 2: Solicitud de Patente Japonesa Abierta a Consulta Pública N.º 2007-130118
 Literatura de Patente 3: Solicitud de Patente Japonesa Abierta a Consulta Pública N.º 2000-302667
 Literatura de Patente 4: Solicitud de Patente Japonesa Abierta a Consulta Pública N.º 2011-012030
 Literatura de Patente 5: Solicitud de Patente Japonesa Abierta a Consulta Pública N.º 2009-235004

Divulgación de la Invención

Problema a resolver por la invención

Por lo tanto, es un objeto de la presente invención proporcionar una composición para el aumento de las mamas que

es una composición para promover un aumento de tejido subcutáneo y/o tejido adiposo subcutáneo, en la que la composición promotora permite recuperación de tejido autólogo y recuperación de apariencia por un procedimiento seguro y natural. La composición de la invención evita la ruptura que se teme que suceda con un implante mamario que se ha usado en mamoplastia de aumento convencional, tal como silicio cohesivo o una bolsa de gel de silicio y la posibilidad de carcinogénesis y también evita el endurecimiento resultante de la conversión de ácido hialurónico en tejido subcutáneo que ocurre después de una inyección de ácido hialurónico. La composición de la invención tiene por objeto acumular y aumentar tejido subcutáneo y tejido adiposo bajo la piel de una mama generando y aumentando el tejido adiposo alrededor de una glándula mamaria. Es también objeto de la presente invención tener por objetivo promover un aumento de tejido subcutáneo y/o tejido adiposo en una parte del cuerpo distinta de una mama.

Medios para resolver el problema

Para resolver estos problemas, en un aspecto básico, la presente invención proporciona una composición para promover un aumento de tejido subcutáneo que contiene plasma autólogo y un factor de crecimiento de fibroblastos básico (FCF-b) y una emulsión lipídica, en la que la composición comprende de 25 a 100 ml del plasma autólogo en 50 a 200 ml de la composición.

Específicamente, la presente invención proporciona la composición anteriormente descrita para promover un aumento de tejido subcutáneo, en la que el tejido subcutáneo es tejido celular subcutáneo y/o tejido adiposo subcutáneo.

Más específicamente, la presente invención proporciona una composición para promover un aumento de tejido subcutáneo en la que la emulsión lipídica es una emulsión lipídica aceite-en-agua producida por emulsión de grasa y aceite en presencia de un emulsionante.

Más específicamente, la presente invención proporciona una composición para el aumento de las mamas que incluye la composición anteriormente descrita para promover un aumento de tejido subcutáneo usado para el aumento de las mamas.

Además, en otro aspecto, la presente invención proporciona una unidad de inyección de una composición que promueve un aumento de tejido subcutáneo que incluye de 50 a 200 ml de la composición anteriormente descrita para promover un aumento del tejido subcutáneo. Específicamente, la presente invención proporciona una unidad de inyección para el aumento de las mamas que incluye una composición para el aumento de las mamas que contiene de 25 a 100 ml de plasma autólogo, un factor de crecimiento de fibroblastos básico (FCF-b) y una emulsión lipídica.

Más específicamente, la presente invención proporciona una unidad de inyección para el aumento de las mamas que incluye una composición para el aumento de las mamas en la que la emulsión lipídica es una emulsión aceite-en-agua producida por emulsión de grasa y aceite en presencia de un emulsionante.

Efectos de la invención

La presente invención evita la ruptura de una bolsa que se teme que suceda con mamoplastia de aumento convencional mediante la inserción de un implante mamario, por ejemplo, mamoplastia de aumento usando silicio cohesivo o una bolsa de gel de silicio y la posibilidad de carcinogénesis causada por ésta y también evita el endurecimiento resultante de la conversión de ácido hialurónico en tejido subcutáneo que ocurre después de una inyección de ácido hialurónico. Por lo tanto, la presente invención proporciona una composición para promover un aumento de tejido subcutáneo por un procedimiento seguro y natural y, en particular, proporciona una composición para el aumento de las mamas que es una composición para tejido adiposo subcutáneo que produce un efecto significativo en el aumento de las mamas.

La composición para promover un aumento de tejido subcutáneo proporcionado por la presente invención permite recuperación de tejido autólogo y recuperación de apariencia por un procedimiento natural promoviendo formación de tejido subcutáneo de forma tópica y también promoviendo síntesis de grasa en adipocitos, generando y aumentando así el tejido celular subcutáneo y/o el tejido adiposo.

La composición para promover un aumento de tejido subcutáneo proporcionado por la presente invención tiene por objeto acumular y aumentar tejido celular subcutáneo y/o tejido adiposo subcutáneo bajo la piel de una mama, en particular, generando y aumentando tejido adiposo mamario y permitiendo la recuperación de tejido autólogo y recuperación de apariencia por un procedimiento natural. La composición de la invención para promover un aumento de tejido subcutáneo tiene un gran efecto médico en el sentido de que proporciona una composición para el aumento de las mamas y un procedimiento para el aumento de las mamas que usa medios seguros.

Breve descripción de los dibujos

Fig. 1 es un gráfico que muestra los resultados de un ejemplo de mamoplastia de aumento real (Ejemplo 2: caso 1) usando una composición para el aumento de las mamas que es la composición para promover un aumento de tejido subcutáneo de la presente invención.

Fig. 2 es un gráfico que muestra los resultados de otro ejemplo de formación de tejido subcutáneo real y mamoplastia de aumento (Ejemplo 3: caso 2) usando una composición para el aumento de las mamas que es la composición para promover un aumento de tejido subcutáneo de la presente invención.

5 Fig. 3 es un gráfico que muestra los resultados de otro ejemplo de formación de tejido subcutáneo real y mamoplastia de aumento (Ejemplo 4: caso 3) usando una composición para el aumento de las mamas que es la composición para promover un aumento de tejido subcutáneo de la presente invención.

Fig. 4 es un gráfico que muestra cambio de la talla de sujetador de los sujetos en los casos 1 a 3, en el que se usó una composición para el aumento de las mamas que es la composición para promover un aumento de tejido subcutáneo de la presente invención.

10 **Modos para llevar a cabo la invención**

Como se ha descrito anteriormente, un aspecto básico de la presente invención es una composición para promover un aumento de tejido subcutáneo como se ha desvelado en la reivindicación 1.

El tejido subcutáneo que se incrementa y promueve en la presente invención es tejido celular subcutáneo y/o tejido adiposo subcutáneo.

15 Por lo tanto, otro aspecto de la presente invención es una composición para el aumento de las mamas cuando se usa en el aumento de las mamas, en el sentido de que la composición tiene por objeto promover un aumento de tejido celular subcutáneo y/o de tejido adiposo subcutáneo de una mama.

20 La presente invención se describirá a continuación centrándose en la composición para el aumento de las mamas usada en el aumento de las mamas de una mama; sin embargo, la misma descripción se aplica a cosméticos y a estética promoviendo un aumento de tejido subcutáneo de una parte del cuerpo distinta de una mama, que es un fin de la presente invención.

Plasma autólogo es plasma obtenido recogiendo sangre propia y centrifugando la sangre por un procedimiento convencional y es el componente líquido que constituye aproximadamente el 55 % de la sangre.

25 Este componente contiene muchos constituyentes orgánicos, por ejemplo, proteína, así como nitrógeno no proteico, un lípido, glucosa, una hormona y un anticuerpo. El plasma es un componente de la sangre que no solo es importante nutricionalmente como una proteína reservada dentro del cuerpo sino que también es responsable de muchas funciones tales como modulación de la cantidad de sangre o fluido corporal, un factor de coagulación de la sangre, preparación de presión arterial haciendo viscosa la sangre, transporte de una sustancia ligada o participación en la inmunidad.

30 Específicamente, plasma autólogo en forma de gel se puede preparar como sigue. Se recoge sangre (sangre autóloga) de un ser humano en el que se va a realizar aumento de mamas usando la composición para el aumento de las mamas de la presente invención. La sangre se centrifuga a un máximo de 4.000 rpm, preferentemente de 3.000 a 4.000 rpm para separar el plasma. A continuación, se añade heparina o ácido cítrico, que es un anticoagulante, al plasma.

35 La composición para el aumento de las mamas proporcionada por la presente invención es una composición en la que dicho plasma autólogo se combina con un factor de crecimiento de fibroblastos básico (FCF-b).

40 Un factor de crecimiento de fibroblastos básico (FCF-b) es un factor que se descubrió como una proteína que promueve la proliferación de fibroblastos significativamente. Más tarde, se reveló que este factor de crecimiento de fibroblastos básico no solo promueve la proliferación de fibroblastos in vitro sino que también tiene un efecto promotor sobre la proliferación, migración y diferenciación de diversas células, tales como una célula endotelial vascular, una célula del músculo liso vascular o una célula epitelial.

45 El mecanismo de acción de este factor es el siguiente: este factor se une específicamente a un receptor de FCF que existe sobre una célula endotelial vascular, un fibroblasto y similares, y ejerce un efecto de angiogénesis y un efecto promotor de granulación. Este factor induce proliferación de un fibroblasto, que es una célula fibrosa conectiva que juega un papel importante en la formación de un órgano, en una fase proliferativa en el procedimiento de cicatrización, mientras que el factor promueve la apoptosis en el procedimiento que conduce a la reconstrucción, reduciendo así el número de fibroblastos y haciendo una cicatriz más pequeña. Por lo tanto, este factor se usa clínicamente como un fármaco terapéutico para una llaga de presión y una úlcera cutánea.

50 En la presente invención, se puede usar un producto que se produce como un recombinante mediante la expresión de un gen genómico para un factor de crecimiento de fibroblastos básico derivado de seres humanos y se usa clínicamente como un factor de crecimiento de fibroblastos básico recombinante. Específicamente, un producto que tiene un nombre genérico "Trafermin" y se comercializa con una marca comercial "aerosol Fibblast" (marca comercial registrada) por Kaken Pharmaceutical Co., Ltd. se puede usar tal como está.

55 La composición para el aumento de las mamas proporcionada por la presente invención es una composición para promover un aumento de tejido subcutáneo que combina el plasma autólogo anteriormente descrito y un factor de

crecimiento de fibroblastos básico (FCF-b). Tiene por objeto generar y aumentar el tejido adiposo alrededor de una glándula mamaria acumulando y aumentando así tejido adiposo bajo la piel de una mama, administrando la composición para el aumento de las mamas que incluye la composición anteriormente descrita para promover un aumento de tejido subcutáneo entre la glándula mamaria de una mama y una fascia principal pectoral. Se administra grasa al mismo tiempo si es necesario para generar y aumentar una mayor cantidad de tejido adiposo.

Tales grasas incluyen grasas que tienen biocompatibilidad cuando se administran en un cuerpo vivo. Específicamente, lo siguiente puede ilustrarse como ejemplos representativos: un triglicérido de ácidos grasos de cadena larga (TCL) (preferentemente, el número de carbonos del ácido graso de cadena larga es de 11 a 24) como fuente de un ácido graso esencial, tal como un aceite vegetal (aceite de soja refinado, aceite de semillas de algodón, aceite de cártamo, aceite de maíz, aceite de coco, aceite de perilla, aceite de linaza y similares) o un aceite de pescado (aceite de sardina, aceite de hígado de bacalao y similares); y un triglicérido que es característicamente fácil de absorber, fácil de quemar y difícil de acumular, por ejemplo, un triglicérido de ácidos grasos de cadena media (TCM) que incluye normalmente ácidos grasos con un número de carbonos de 8 a 10, tal como Panasate (marca comercial, fabricado por NOF Corporation) u ODO (nombre comercial, fabricado por el Nissin Oillio Group, Ltd.).

La grasa se administra en forma de una emulsión lipídica, específicamente, una emulsión lipídica aceite-en-agua producida por emulsión de grasa y aceite tal como el aceite refinado de soja anteriormente descrito en presencia de un emulsionante.

Por ejemplo, es favorable que la grasa y el aceite se incluyan en una emulsión de aceite en agua generalmente preparada para que la concentración de la grasa y el aceite caiga dentro de aproximadamente 0,5 a 30 % (v/v), preferentemente de 0,5 a 20 % (v/v) y más preferentemente de 0,5 a 10 % (v/v). En este contexto, no hace falta decir que la dosis no está limitada a la cantidad anteriormente descrita y puede aumentarse o reducirse cuando sea apropiado.

Emulsionantes de uso común, tales como un fosfolípido (lecitina de yema de huevo refinada, lecitina de yema de huevo hidrogenada, lecitina de soja, lecitina de soja hidrogenada y similares) o un agente tensioactivo sintético (p. ej., un producto comercial tal como Tween 80, HCO-60 (aceite de ricino hidrogenado polioxietileno) o Pluronic F68) se pueden usar como un emulsionante para emulsionar y dispersar grasas y aceites anteriormente descritos. Uno de ellos puede usarse solo, o pueden usarse dos o más de éstos en combinación.

Por ejemplo, La formulación de la "infusión Intrapilid (marca comercial registrada)" proporcionada como una emulsión lipídica para inyección intravenosa por Fresenius Kabi Japan K.K puede usarse favorablemente como tal emulsión lipídica.

Esta "Intrapilid (marca comercial registrada)" es una emulsión lipídica de aceite en agua usada como un suplemento nutricional, en la que la emulsión lipídica se produce emulsionando aceite de soja refinado usando lecitina de yema de huevo refinada (un emulsionante), glicerina concentrada (un agente isotónico) e hidróxido de sodio (un regulador de pH) como aditivos.

Se recomienda administrar la composición para el aumento de las mamas proporcionada por la presente invención, en un tratamiento de aumento de mamas, a una dosis de 50 a 200 ml de la composición por tratamiento, y a continuación, administrar la composición anteriormente descrita durante varias, preferentemente aproximadamente 10 operaciones de aumento de mamas mientras se controla el efecto de agrandamiento de las mamas después de su administración. El intervalo de administración es deseablemente un tratamiento por aproximadamente uno a tres meses.

Es preferente que la dosis de plasma autólogo sea de 25 a 100 ml/tratamiento, la dosis de un factor de crecimiento de fibroblastos básico (FCF-b) sea de 2,5 a 5 µg del "Trafermin"/ml/tratamiento anteriormente descrito y la grasa se administre, p. ej., a una dosis de 0 a 0,2 g de aceite de soja refinado/ml/tratamiento, mientras se controla el efecto de agrandamiento de las mamas del mismo.

En este contexto, no hace falta decir que la dosis es una dosis a partir de la cual se obtiene un efecto general de agrandamiento de las mamas y que una dosis no está limitada a la dosis anteriormente descrita y puede aumentarse o reducirse cuando sea apropiado.

La composición para el aumento de las mamas proporcionada como se ha descrito anteriormente que incluye la composición para promover un aumento de tejido subcutáneo de la presente invención genera y aumenta tejido adiposo alrededor de una glándula mamaria, generando y aumentando así tejido adiposo bajo la piel de una mama, cuando se administra entre la glándula mamaria de una mama y una fascia principal pectoral. De este modo, la composición para el aumento de las mamas alcanza el aumento de las mamas previsto. La composición para el aumento de las mamas también promueve formación de tejido subcutáneo en piel humana en una parte del cuerpo distinta de un tórax actuando como una composición para promover un aumento de tejido subcutáneo y, por lo tanto, se puede usar cosméticamente y estéticamente.

Además, la presente invención proporciona una unidad de inyección de la composición para el aumento de las mamas usada en el procedimiento para el aumento de las mamas, es decir, una unidad de inyección de la

composición para el aumento de mamas que incluye de 50 a 200 ml de la composición para promover un aumento de tejido subcutáneo que comprende de 25 a 100 ml de plasma autólogo, un factor de crecimiento de fibroblastos básico (FCF-b) y una emulsión lipídica.

5 La presente invención también proporciona una unidad de inyección que también promueve formación de tejido subcutáneo bajo una piel humana en una parte del cuerpo distinta de un tórax actuando como una composición para promover un aumento de tejido subcutáneo.

Las dosis unitarias del plasma autólogo y el factor de crecimiento de fibroblastos básico (FCF-b) y la emulsión lipídica en la unidad de inyección de la composición para el aumento de las mamas, se establecen según sea apropiado dentro del intervalo de dosis descrito anteriormente.

10 **Ejemplos**

Más adelante en el presente documento, la presente invención se describirá con más detalle describiendo un procedimiento específico para preparar una composición para promover un aumento de tejido subcutáneo y una composición para el aumento de las mamas que incluye la composición anteriormente descrita y la práctica de mamoplastia de aumento usando la composición anteriormente descrita para el aumento de las mamas.

15 No obstante, no hace falta decir que la presente invención no está limitada a aquellos, pueden realizarse diversas modificaciones siempre que las modificaciones no se desvíen de las reivindicaciones, y tales modificaciones se abarcan también en la presente invención.

Ejemplo 1: Preparación de una composición para el aumento de las mamas que incluye una composición que promueve un aumento de tejido subcutáneo

20 <Preparación de plasma autólogo>

Para la recogida de sangre, se añadieron 2,5 ml de heparina sódica (10 unidades/ml) a una jeringa que tenía un volumen de jeringa de 50 cc y se recogieron 50 ml de sangre. En total, se recogieron de 220 a 300 ml de sangre. La sangre recogida se centrifugó (una combinación de KUBOTA 2420 y KUBOTA RS-240 (un rotor), a 4.000 rpm durante 10 minutos) para separar plasma.

25 Se recogieron 25 ml del plasma separado en una jeringa de 50 cc, obteniendo de ese modo plasma heparinizado.

Con el fin de obtener plasma autólogo calentado, después de obtenerse el plasma heparinizado, el plasma heparinizado se sometió a un tratamiento térmico del plasma a 100 °C durante 10 minutos usando una unidad térmica seca (unidad térmica seca DTU-1C de TAITEC Corporation) y posteriormente, el plasma se enfrió rápidamente. Por consiguiente, se obtuvo el plasma autólogo calentado en forma de gel.

30 <Preparación de una composición para el aumento de las mamas que incluye una composición que promueve un aumento de tejido subcutáneo>

35 Se disolvió una formulación de Trafermin (marca comercial registrada) (un factor de crecimiento de fibroblastos básico recombinante:FCF-b por Kaken Pharmaceutical Co., Ltd.) y se mezcló con una solución de acompañamiento de manera que la concentración de Trafermin se convirtió en 2,5 µg/ml. Esta solución se mezcló con el plasma no calentado o calentado (25 ml) obtenido como se ha descrito anteriormente y a continuación, se añadió 25 ml de infusión Intralipid (marca comercial registrada) al 20 % (fabricado por Fresenius Kabi Japón K.K.) como una emulsión lipídica a cada jeringa. De este modo, se preparó una composición para el aumento de las mamas que incluía la composición que promovía un aumento de tejido subcutáneo de la presente invención en una cantidad total de 50 ml, estando la composición compuesta de una solución mixta de plasma autólogo, un factor de crecimiento de fibroblastos básico (FCF-b) y una emulsión lipídica.

40 Se prepararon otras composiciones para el aumento de las mamas que incluyeron la composición que promueve un aumento de tejido subcutáneo de la presente invención se prepararon usando diversas condiciones. Por ejemplo, la concentración de la formulación de Trafermin añadida (marca comercial registrada) se cambió de 2,5 µg/ml a 5,0µg/ml.

45 Más adelante en el presente documento, se describen casos clínicos reales en los que se usó la composición para el aumento de las mamas que incluía la composición que promueve un aumento de tejido subcutáneo de la presente invención obtenida de acuerdo con el Ejemplo anteriormente descrito.

En los siguientes casos clínicos, además de plasma autólogo, se usó "Trafermin" como un factor de crecimiento de fibroblastos básico (FCF-b) y se usó "Intralipid" como una emulsión lipídica.

50 Ejemplo 2: <Un ejemplo específico de administración de una composición para el aumento de las mamas que incluye una composición que promueve un aumento de tejido subcutáneo (caso 1)

La composición para el aumento de las mamas de la presente invención se administró a una mujer de 45 años de edad a la que se dio suficiente consentimiento informado de antemano y que dio su consentimiento y se evaluó el efecto del aumento de las mamas.

5 Se usó la composición para el aumento de las mamas que incluía la composición que promovía un aumento de tejido subcutáneo preparado de acuerdo con el Ejemplo 1 anteriormente descrito. Se administró una solución mixta de Trafermin, Intralipid (una emulsión lipídica) y el plasma autólogo heparinizado entre la glándula mamaria y la fascia principal pectoral cinco veces.

10 De la primera a la tercera administraciones, se administró 50 ml para cada lado, es decir, 100 ml en total. De la cuarta a la quinta administraciones, se administró 100 ml para cada lado, es decir, 200 ml en total. La concentración de la emulsión lipídica fue de 50 % (v/v) y la concentración de Trafermin fue de 2,5µg/ml.

El resultado se muestra en la Fig. 1.

15 Como se desprende del resultado mostrado en la figura, la longitud del busto completo se incrementó solo aproximadamente 1,5 cm cuando se administró la solución mixta de Trafermin, la emulsión lipídica (Intralipid) y el plasma autólogo heparinizado se administraron en una cantidad de 50 ml en cada lado; mientras que la longitud del busto completo se incrementó aproximadamente 2,5 cm cuando se administró la solución mixta posteriormente en una cantidad de 100 ml en cada lado.

20 Se descubrió a partir de este resultado que el efecto del agrandamiento de las mamas mediante la administración de la composición para el aumento de las mamas que incluía la composición que promovía un aumento de tejido subcutáneo de la presente invención varió en relación con la dosis de la composición administrada para el aumento de las mamas que incluía la composición que promovía un aumento de tejido subcutáneo de la presente invención.

Ejemplo 3: <Un ejemplo específico de administración de una composición para el aumento de las mamas que incluye una composición que promueve un aumento de tejido subcutáneo (caso 2)>

25 La composición para el aumento de las mamas de la presente invención se administró a una mujer de 36 años de edad a la que se dio suficiente consentimiento informado de antemano y que dio su consentimiento y se evaluó el efecto del aumento de las mamas.

Primeramente, se determinó qué factor era necesario en una solución mixta de Trafermin, una emulsión lipídica (Intralipid) y plasma autólogo heparinizado que constituía la composición para el aumento de las mamas de la presente invención.

30 Inicialmente, se administró tres veces la composición para el aumento de las mamas que incluía la composición que promovía un aumento de tejido subcutáneo de la presente invención, estando la composición de la invención compuesta de una solución mixta de Trafermin y plasma autólogo heparinizado y que no incluía emulsión lipídica (Intralipid). Por consiguiente, la longitud del busto completo se incrementó aproximadamente 1,1 cm.

35 Posteriormente, en el momento de la cuarta y de la quinta administraciones, se administró una composición para el aumento de las mamas que incluía la composición que promovía un aumento de tejido subcutáneo incluyendo además una emulsión lipídica (Intralipid) a una concentración de 50 % (v/v). La concentración de Trafermin fue de 2,5µg/ml en el momento de la cuarta administración de la composición para el aumento de las mamas de la presente invención y de 5,0µg/ml en el momento de la quinta administración.

40 Por consiguiente, el aumento de la longitud del busto completo después de la cuarta administración fue de aproximadamente 2,4 cm y el aumento de la longitud del busto completo después de la quinta administración fue de 4,1 cm.

El resultado se muestra en la Fig. 2.

45 Como se descubre también a partir del resultado mostrado en la figura, aunque se observó un aumento de volumen mamario cuando se administró la composición para el aumento de las mamas que incluía la composición que promovía un aumento de tejido subcutáneo de la presente invención, basándose la composición de la invención en una combinación de plasma autólogo y Trafermin, el aumento fue pequeño. El efecto del aumento de volumen mamario se potenció añadiendo una emulsión lipídica (Intralipid) a esta combinación.

50 En base a este hecho, se entendía que el aumento de volumen mamario (aumento de la longitud del busto completo) por la solución mixta de plasma autólogo heparinizado, Trafermin, y una emulsión lipídica (Intralipid), que era la composición para el aumento de las mamas de la presente invención, se atribuía parcialmente a una composición que promovía un aumento de tejido subcutáneo que dependía de una emulsión lipídica (Intralipid) y parcialmente a una composición que promovía un aumento de tejido subcutáneo que dependía de Trafermin y plasma autólogo heparinizado.

Además, se descubrió que el aumento de la longitud del busto completo atribuido al plasma autólogo heparinizado se estimuló positivamente y se potenció por un aumento de la concentración de Trafermin.

Ejemplo 4: Un ejemplo específico de administración de una composición para el aumento de las mamas que incluye una composición que promueve un aumento de tejido subcutáneo (caso 3).

La persona objetivo es una mujer de 40 años de edad. La mujer misma esperaba recibir aumento de mamas usando plasma autólogo calentado. Por esa razón, después de que se le dio suficiente consentimiento informado de antemano y se obtuvo su consentimiento, se le administró una composición para el aumento de las mamas que incluía la composición que promovía un aumento de tejido subcutáneo de la presente invención y se evaluó el efecto del aumento de las mamas.

La composición para el aumento de las mamas preparada de acuerdo con el Ejemplo 1, que estaba compuesta de una solución mixta de plasma autólogo calentado heparinizado, Trafermin, y una emulsión lipídica (Intralipid) se administró en una cantidad de 50 ml para cada lado, es decir, 100 ml en total, tres veces. No obstante, la longitud del busto completo no cambió.

Para eliminar cualquier duda sobre si el plasma del sujeto tenía un problema, en el momento de la cuarta a la sexta administraciones, se administró 100 ml de una solución mixta de Trafermin y plasma autólogo no calentado heparinizado sin una emulsión lipídica. Como resultado, se observó aproximadamente un aumento de 1 cm en la longitud del busto completo independiente de una emulsión lipídica como con el caso 2 anteriormente descrito (Ejemplo 3).

A continuación, en el momento de la séptima y de la octava administraciones, se administró una composición para el aumento de las mamas que incluía la composición que promovía un aumento de tejido subcutáneo de la presente invención, estando la composición de la invención compuesta de una solución mixta de plasma autólogo no calentado heparinizado, Trafermin y una emulsión lipídica (Intralipid) en una cantidad de 50 ml para cada lado, es decir, en una cantidad total de 100 ml. Por consiguiente, se observó un aumento de 3 cm en la longitud del busto completo.

En este caso, la concentración de Trafermin fue de 2,5µg/ml y la concentración de la emulsión lipídica (Intralipid) fue de 50 % (v/v).

El resultado se muestra en la Fig. 3.

El cambio en la talla de sujetador de los sujetos en los Ejemplos 2 a 4 anteriormente descritos (casos 1 a 3) se muestra en la Fig. 4.

En todos los casos, la talla de sujetador se incrementó en 2 a 4 tallas.

Los códigos para la talla de sujetador tienen un significado que se define en la Tabla 1 a continuación.

[Tabla 1]

Talla de sujetador	Diferencia entre longitud del busto completo y longitud de debajo del busto
AAA	Aprox. 5,0 cm
AA	Aprox. 7,5 cm
A	Aprox. 10,0 cm
B	Aprox. 12,5 cm
C	Aprox. 15,0 cm
D	Aprox. 17,5 cm

Aplicabilidad industrial

Como se ha descrito anteriormente, la presente invención evita problemas que hubieran aparecido en mamoplastia de aumento convencional mediante la inserción de un implante mamario o un aumento de mamas tal como una inyección de ácido hialurónico y proporciona una composición para el aumento de las mamas que produce un efecto de aumento de mamas por un procedimiento seguro y natural.

Una composición para el aumento de las mamas que incluye la composición que promueve un aumento de tejido subcutáneo proporcionado por la presente invención tiene por objeto la acumulación y el aumento de tejido adiposo bajo la piel de una mama promoviendo formación de tejido subcutáneo y promoviendo síntesis de grasa en adipocitos, generando y aumentando así el tejido adiposo en una mama. La composición para el aumento de las mamas permite recuperación de tejido autólogo y recuperación de apariencia por un procedimiento natural.

Por lo tanto, la presente invención tiene una gran aplicabilidad industrial en el sentido de que proporciona una

composición para el aumento de las mamas y un procedimiento para el aumento de las mamas, en la que la composición se basa en la promoción de aumento de tejido subcutáneo y/o tejido adiposo subcutáneo por medios seguros en el aumento de las mamas.

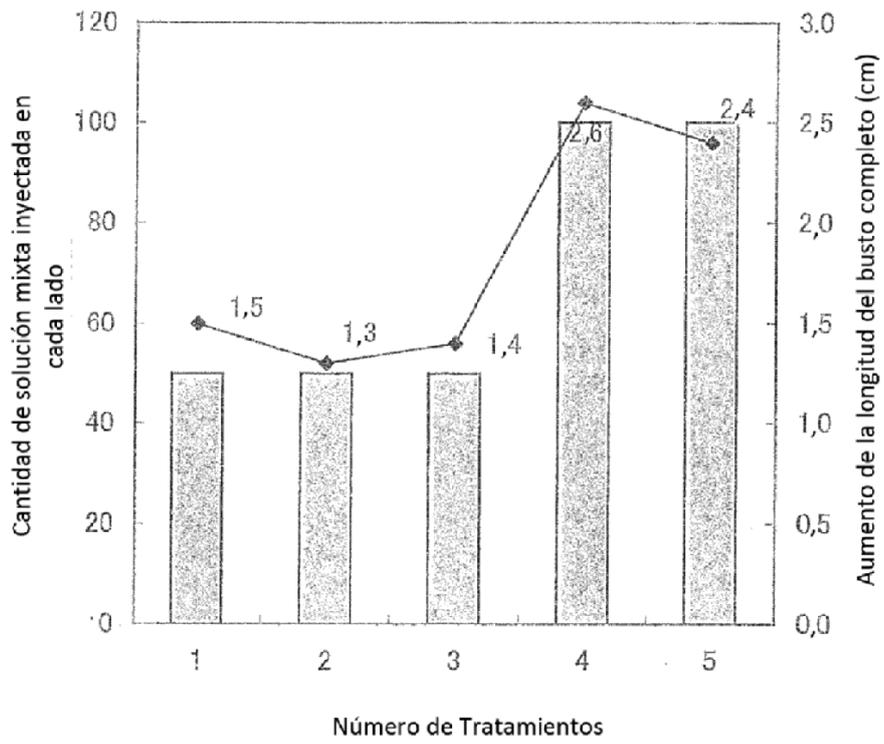
REIVINDICACIONES

1. Una composición para promover un aumento de tejido subcutáneo, que comprende plasma autólogo, un factor de crecimiento de fibroblastos básico (FCF-b) y una emulsión lipídica, en la que la composición comprende de 25 a 100 ml del plasma autólogo en de 50 a 200 ml de la composición.
- 5 2. La composición para promover un aumento de tejido subcutáneo de acuerdo con la reivindicación 1, en la que el tejido subcutáneo es tejido celular subcutáneo y/o tejido adiposo subcutáneo.
3. La composición para promover un aumento de tejido subcutáneo de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en la que la emulsión lipídica es una emulsión lipídica aceite-en-agua producida por emulsión de grasa y aceite en presencia de un emulsionante.
- 10 4. Una composición para aumento de mamas, que comprende la composición para promover un aumento de tejido subcutáneo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en la que la composición es para el aumento de las mamas.
5. Una unidad de inyección que comprende de 50 a 200 ml de una composición para promover un aumento de tejido subcutáneo, en la que la composición comprende un factor de crecimiento de fibroblastos básico (FCF-b), una emulsión lipídica y de 25 a 100 ml de plasma autólogo.
- 15 6. Una unidad de inyección de acuerdo con la reivindicación 5, en la que la promoción de un aumento de tejido subcutáneo es aumento de las mamas.
7. La unidad de inyección de acuerdo con la reivindicación 6, en la que la emulsión lipídica es una emulsión lipídica aceite-en-agua producida por emulsión de grasa y aceite en presencia de un emulsionante.

20

Fig. 1

Correlación entre cantidad inyectada en la mama en el aumento mamario y aumento de la longitud del busto completo



■ Cantidad de solución mixta inyectada en cada lado (ml)

◆ Aumento de la longitud del busto completo después de tratamiento previo (cm)

Fig. 2

Efecto de la concentración de emulsión lipídica y de la concentración de FCF sobre el aumento mamario

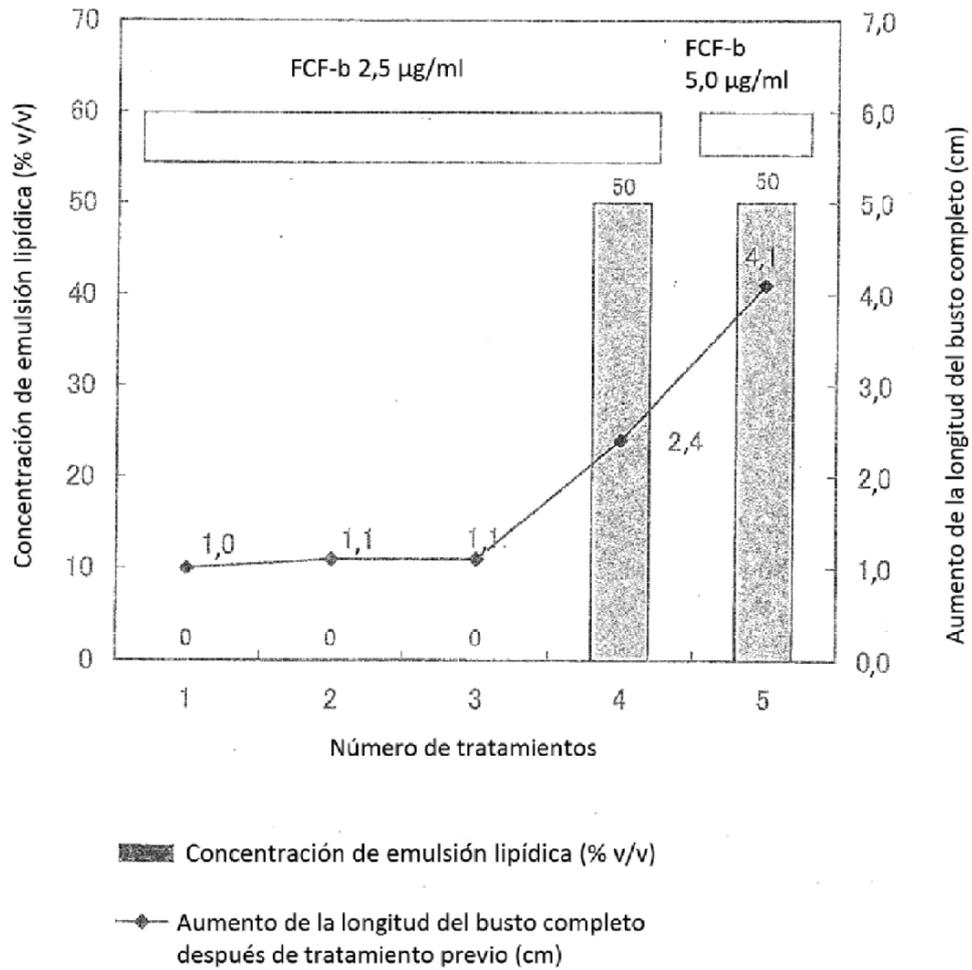


Fig. 3

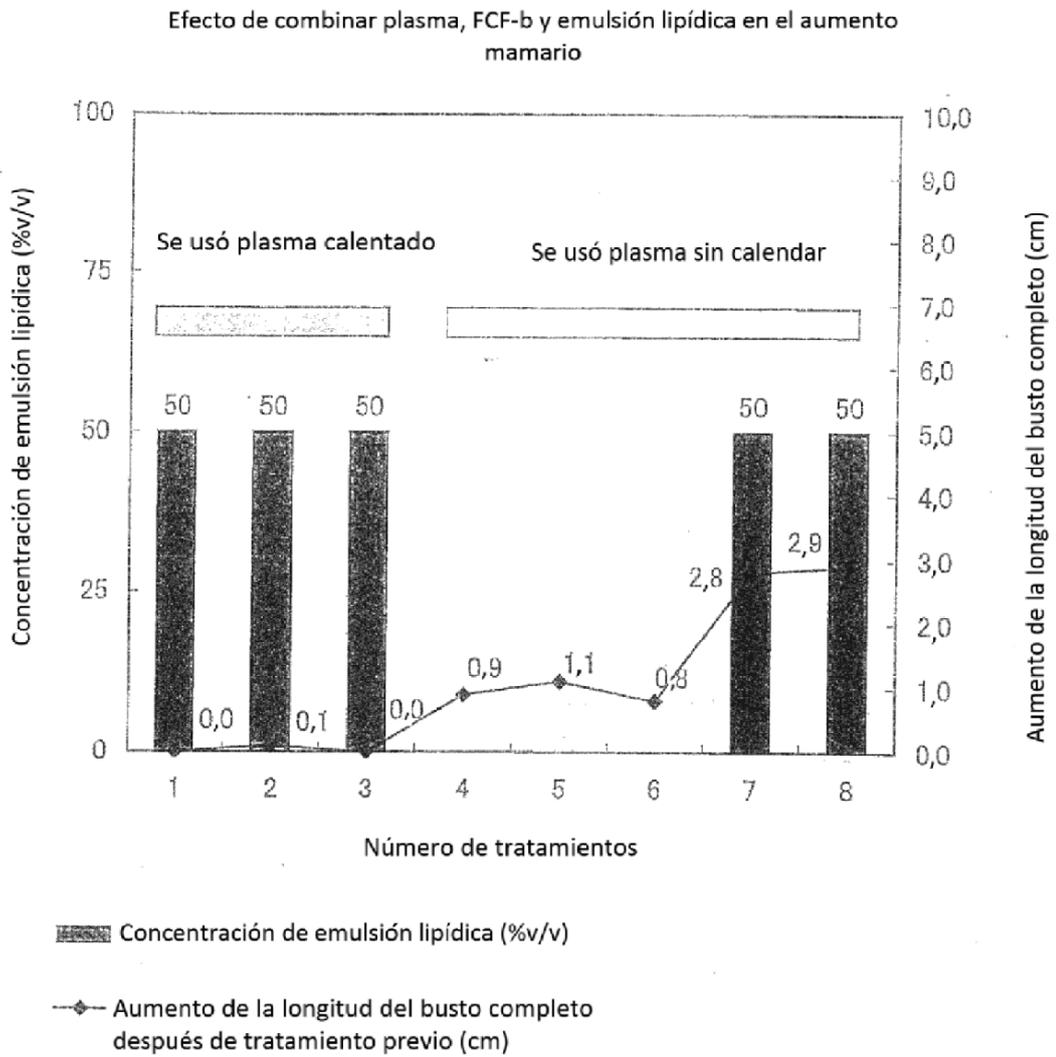


Fig. 4

Cambios en la talla de sujetador antes y después del aumento mamario

