

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 911 009**

51 Int. Cl.:

A61B 18/02 (2006.01)
A61B 5/00 (2006.01)
A61F 7/00 (2006.01)
A61F 7/02 (2006.01)
A61F 7/10 (2006.01)
A61H 23/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **17.03.2003 E 17150653 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **12.01.2022 EP 3173042**

54 Título: **Método y dispositivos para la rotura selectiva de tejido graso mediante enfriamiento controlado**

30 Prioridad:

15.03.2002 US 365662 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
17.05.2022

73 Titular/es:

**THE GENERAL HOSPITAL CORPORATION
(100.0%)
55 Fruit Street
Boston, MA 02114, US**

72 Inventor/es:

**ANDERSON, RICHARD ROX y
MANSTEIN, DIETER**

74 Agente/Representante:

ROEB DÍAZ-ÁLVAREZ, María

ES 2 911 009 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

Método y dispositivos para la rotura selectiva de tejido graso mediante enfriamiento controlado

5 **Campo de la invención**

La presente invención se refiere a un método de tratamiento cosmético para reducir localmente tejido adiposo en una región local de un área abdominal, un área de las nalgas, una extremidad, un brazo, una pierna, una cintura o un costado del cuerpo de un sujeto que no es un bebé. La presente invención se refiere además a un dispositivo para su uso en la realización del método.

Antecedentes

El tejido graso subcutáneo de los recién nacidos es inusualmente sensible al frío. En los recién nacidos, el contenido lipídico intracelular de las células grasas subcutáneas, o "adipocitos", comprende mayores relaciones de triglicéridos altamente saturados. Las temperaturas incluso moderadamente frías pueden afectar negativamente a las células que tienen un contenido de lípidos altamente saturados, haciendo que el tejido graso subcutáneo del recién nacido sea vulnerable a la necrosis de adipocitos después de la exposición al frío. La hipotermia del tejido graso subcutáneo puede producir inflamación asociada de la dermis y/o epidermis. Por ejemplo, se sabe que los trastornos de paniculitis por frío en recién nacidos producen lesiones dolorosas en la piel.

A medida que los recién nacidos maduran, la relación de ácidos grasos saturados a insaturados entre los triglicéridos intracelulares de los adipocitos disminuye gradualmente. El hecho de tener un mayor contenido de ácidos grasos insaturados ofrece más protección frente al frío, y la aparición de paniculitis por frío en bebés disminuye gradualmente. Para revisiones detalladas sobre el tema de la paniculitis por frío, véase Epstein *et al.* (1970) *New England J. of Med.* 282(17):966-67; Duncan *et al.* (1966) *Arch. Derm.* 94:722-724; Kellum *et al.* (1968) *Arch. Derm.* 97:372-380; Moschella, Samuel L. y Hurley, Harry J. (1985) *Diseases of the Corium and Subcutaneous Tissue*. En *Dermatology* (W.B. Saunders Company): 1169-1181; John C Maize (1998) *Panniculitis In Cutaneous Pathology* (Churchill Livingstone): 327-344; Bondei, Edward E. y Lazarus, Gerald S. (1993) *Disorders of Subcutaneous Fat (Cold Panniculitis)*. En *Dermatology in General Medicine* (McGraw-Hill, Inc.): 1333-1334

En los adultos, el contenido lipídico intracelular varía entre los tipos de células. Las células dérmicas y epidérmicas, por ejemplo, tienen un contenido relativamente bajo de ácidos grasos insaturados en comparación con los adipocitos subyacentes que forman el tejido graso subcutáneo. Para una revisión detallada de la composición del tejido graso en mamíferos, véase Renold, Albert E. y Cahill, Jr., George F. (1965) *Adipose Tissue*. En *Handbook of Physiology* (American Physiology Society): 170-176. Como resultado, los diferentes tipos de células, p. ej., células ricas en lípidos y no ricas en lípidos, tienen grados variables de susceptibilidad al frío. En general, las células no ricas en lípidos pueden soportar temperaturas más frías que las células ricas en lípidos.

Sería muy conveniente dañar de forma selectiva y no invasiva los adipocitos del tejido graso subcutáneo sin causar lesiones al tejido dérmico y epidérmico circundante. Son conocidos los beneficios tanto para la salud como cosméticos que resultan de la reducción del tejido graso, sin embargo, los métodos actuales, tales como la liposucción, implican procedimientos invasivos con riesgos potencialmente mortales (p. ej., sangrado excesivo, dolor, choque séptico, infección e inflamación).

Los métodos actuales para la eliminación no invasiva de tejido graso subcutáneo incluyen el uso de energía radiante y soluciones de enfriamiento. Las patentes de EE.UU. N.º 5.143.063, 5.507.790 y 5.769.879 describen métodos para usar energía radiante para reducir el tejido graso subcutáneo, sin embargo, los niveles de energía aplicados son difíciles de controlar y a menudo se producen daños colaterales en la dermis y/o epidermis. Las soluciones de enfriamiento propuestas por el documento WO 00/44346 no estabilizan las temperaturas de la superficie de la piel y, por lo tanto, tampoco protegen adecuadamente contra los daños colaterales a la dermis y/o epidermis.

Un estudio previo llevado a cabo en cobayas, describía la eliminación de tejido graso subcutáneo mediante daño criogénico. Burge, S. y Dawber, R. (1990) *Cryobiology* 27:153-163. Sin embargo, este resultado se logró usando modalidades de enfriamiento relativamente agresivas (p. ej., nitrógeno líquido), que inducían daño epidérmico. De manera ideal, la eliminación de tejido graso subcutáneo mediante enfriamiento no produciría daño asociado a la epidermis.

Los métodos y dispositivos de temperatura controlada para dañar selectivamente las células ricas en lípidos (p. ej., adipocitos que comprenden el tejido graso subcutáneo) sin causar lesión a las células no ricas en lípidos (p. ej., dermis y/o epidermis) eran hasta ahora desconocidos.

Sumario

La invención se define en las reivindicaciones independientes adjuntas, en donde otras realizaciones se definen en las reivindicaciones dependientes.

Se ha mostrado ahora que el tejido adiposo que comprende células ricas en lípidos se puede romper selectivamente sin causar lesiones al tejido no rico en lípidos circundante (p. ej., tejido dérmico y epidérmico) controlando la temperatura y/o presión aplicadas a los respectivos tejidos.

Descripción de los dibujos

La Figura 1A ilustra un sistema de tratamiento.

La Figura 1B representa un diagrama que ilustra una Configuración de la unidad de control.

La Figura 1C representa un diagrama que muestra el elemento de enfriamiento/calentamiento.

La Figura 1D ilustra un sistema de tratamiento de enfriamiento plano con un controlador de sonda.

La Figura 2A ilustra un sistema de tratamiento para el enfriamiento de células ricas en lípidos en un pliegue de piel.

La Figura 2B ilustra un sistema de tratamiento para el enfriamiento de células ricas en lípidos en un pliegue de piel con un controlador de sonda.

La Figura 3A ilustra un sistema de tratamiento que incluye una unidad de succión.

La Figura 4 ilustra un sistema de tratamiento que se combina con un sistema de succión para proporcionar el tratamiento de un área aislada.

Las Figuras 5A, B ilustran un sistema de tratamiento que puede encerrar de forma circunferencial una masa de tejido diana.

La Figura 6 representa una imagen de la superficie de la piel que muestra hendiduras después de 17 días en algunas áreas que coinciden con los sitios de exposición al frío.

La Figura 7 representa la histología del tejido adiposo subcutáneo 17 días después de exposición al frío (Cerdo II, Sitio E). La Figura 7A muestra una vista con pocos aumentos y la Figura 7B muestra la vista con muchos aumentos.

Las Figuras 8A, representan el Sitio C; 8 C, D representan el Sitio E; y 8 B, F representan el Sitio F; cada una de las cuales muestra la histología del tejido adiposo subcutáneo 17 días después de exposición al frío (Cerdo II, Sitio C, E y F).

La Figura 9 representa una imagen del dispositivo usado para administrar enfriamiento al Cerdo III.

Las Figuras 10A, B, C, D, E, F, V, H, I y J representan gráficas de temperatura de los sitios de exposición 1, 2, 7, 11, 12, 13, 14, 15, 16 y 18 del Cerdo III en diversas profundidades del tejido.

La Figura 11 representa una imagen de ultrasonidos del Sitio de ensayo 11, 3,5 meses después de la exposición.

Las Figuras 12A, B representan la histología del Sitio de ensayo 8, 6 días después de la exposición. Las Figuras 12C, D representan la histología del Sitio de ensayo 9 (control).

Las Figuras 13A, B, C, D y E representan secciones macroscópicas a través del centro de los Sitios de ensayo 1, 3, 11, 12 y 18, 3,5 meses después de la exposición.

Descripción detallada

La presente invención se refiere a un método para reducir localmente tejido adiposo, que comprende aplicar un elemento de enfriamiento a un sujeto a una temperatura suficiente como para romper selectivamente células ricas en lípidos, en donde la temperatura no produce efectos indeseados en las células no ricas en lípidos. Preferentemente, el elemento de enfriamiento está acoplado a o contiene un agente de enfriamiento.

En un aspecto, la invención se refiere a un método de enfriamiento para la rotura selectiva de células ricas en lípidos en un sujeto humano que no es un bebé que comprende aplicar un elemento de enfriamiento próximo a la piel del sujeto para crear un gradiente de temperatura en una región local suficiente como para romper selectivamente y reducir por consiguiente las células ricas en lípidos de dicha región, y, simultáneamente con ello mantener la piel del sujeto a una temperatura en donde las células no ricas en lípidos próximas al elemento de enfriamiento no se rompen.

En un ejemplo, que no está abarcado por las reivindicaciones pero que es útil para entender la invención, se proporciona un método para tratar una región del cuerpo de un sujeto para lograr una reducción deseada en el tejido adiposo subcutáneo, que comprende a) aplicar un elemento de enfriamiento próximo a la piel del sujeto en la región donde se desea la reducción del tejido adiposo subcutáneo para crear un gradiente de temperatura en dicha región suficiente para romper selectivamente las células ricas en lípidos de la misma, y, mantener de manera simultánea la piel del sujeto a una temperatura en donde las células no ricas en lípidos próximas al elemento de enfriamiento no se rompan; b) repetir la aplicación del elemento de enfriamiento a la piel del sujeto de la etapa (a) una pluralidad de veces hasta que se haya logrado la reducción deseada en el tejido adiposo subcutáneo.

Los elementos de enfriamiento de la presente invención pueden contener agentes de enfriamiento en forma de un sólido, líquido o gas. Los agentes de enfriamiento sólidos pueden comprender, por ejemplo, materiales conductores térmicos, tales como metales, planchas metálicas, vidrios, geles y hielo o suspensiones de hielo. Los agentes de enfriamiento líquidos pueden comprender, por ejemplo, solución salina, glicerol, alcohol o mezclas de agua/alcohol. Cuando el elemento de enfriamiento incluye un agente de enfriamiento circulante, preferentemente la temperatura del agente de enfriamiento es constante. Se pueden combinar sales con mezclas de líquidos para obtener las temperaturas deseadas. Los gases pueden incluir, por ejemplo, aire frío o nitrógeno líquido.

En una realización, los elementos de enfriamiento se pueden aplicar de modo que se haga contacto directo con un

sujeto, ya sea a través del agente o del elemento. En otra realización, el contacto directo se hace a través del agente solo. En otra realización adicional, no se hace contacto directo ni a través del agente ni del elemento; el enfriamiento se lleva a cabo mediante el posicionamiento próximo del elemento y/o del agente de enfriamiento.

- 5 Preferentemente, la temperatura del agente de enfriamiento es inferior a aproximadamente 37 °C, pero no inferior a -196 °C (es decir, la temperatura del nitrógeno líquido).

Preferentemente, el intervalo de temperatura del elemento de enfriamiento administrado está comprendido entre aproximadamente 40 °C y -15 °C, incluso más preferentemente entre 4 °C y -10 °C si el agente de enfriamiento es un líquido o un sólido. Por lo general, el elemento de enfriamiento se mantiene preferentemente a una temperatura promedio de entre aproximadamente -15 °C y aproximadamente 35 °C, 30 °C, 25 °C, 20 °C, 15 °C, 10 °C o 5 °C; aproximadamente -10 °C y aproximadamente 35 °C, 30 °C, 25 °C, 20 °C, 15 °C, 10 °C o 5 °C; aproximadamente -15 °C y aproximadamente 20 °C, 15 °C, 10 °C o 5 °C.

- 15 El elemento y/o agente de enfriamiento se puede aplicar durante hasta dos horas. Preferentemente, el elemento de enfriamiento se aplica durante entre 1 a 30 minutos. El elemento de enfriamiento se puede aplicar durante al menos cien milisegundos (p. ej., se prevén duraciones más cortas, por ejemplo, con pulverizadores). Por ejemplo, se puede aplicar nitrógeno líquido en intervalos muy cortos (p. ej., aproximadamente 1 segundo), de forma repetida (p. ej., aproximadamente 10-100 veces) y entre aplicaciones, se mantiene una temperatura que no cause daño epidérmico (p. ej., aproximadamente 0 °C a -10 °C, dependiendo de la duración de la exposición). En un régimen de enfriamiento suave, por ejemplo, el nitrógeno líquido puede pulverizarse desde una distancia (p. ej., de aproximadamente 10 a 30 cm) en donde una parte de las gotas de nitrógeno líquido se evapora durante la pulverización y/o se mezcla con aire ambiente.

- 25 Los elementos y/o agentes de enfriamiento de la presente invención se aplican, por ejemplo, a la superficie de la piel mediante el contacto directo o indirecto. La piel de un sujeto comprende la epidermis, la dermis o una combinación de las mismas. El elemento y/o agente de enfriamiento es un agente de enfriamiento no tóxico cuando se aplica directamente a la superficie de la piel.

- 30 El elemento y/o agente de enfriamiento se puede aplicar más de una vez, por ejemplo, en ciclos repetidos. El agente de enfriamiento se puede aplicar de una forma en pulsos o continua. El elemento y/o agente de enfriamiento se puede aplicar por todos los métodos convencionales conocidos en la técnica, incluyendo la aplicación tópica mediante pulverización si el material está en forma líquida, gaseosa o de material sólido particulado. Preferentemente, la aplicación se realiza por medios externos, sin embargo, los elementos y/o agentes de enfriamiento de la presente invención también pueden aplicarse por vía subcutánea mediante inyección u otros medios convencionales. Por ejemplo, el agente de enfriamiento puede aplicarse directamente al tejido subcutáneo y, a continuación, retirarse tras el contacto o dejarse en el tejido subcutáneo hasta lograr el equilibrio térmico y, por lo tanto, el enfriamiento del tejido rico en lípidos (p. ej., inyección subcutánea de un agente de enfriamiento líquido o de pequeñas partículas de enfriamiento, tales como gránulos o micropérlas).

- 40 Preferentemente, los métodos de la presente invención son no invasivos (p. ej., procedimientos superficiales, laparoscópicos o tópicos que no requieren técnicas quirúrgicas invasivas).

- 45 El elemento y/o agente de enfriamiento se puede aplicar a un área definida o a múltiples áreas. La distribución espacial del elemento y/o agente de enfriamiento se puede controlar según sea necesario. Por lo general, la dimensión del área superficial (p. ej., donde el agente de enfriamiento está en contacto con la piel) debe ser al menos tres veces la profundidad del tejido graso subcutáneo que es objetivo de enfriamiento. Preferentemente, el diámetro mínimo del área superficial es al menos de 1 cm². Incluso más preferentemente, el diámetro del área superficial está comprendido entre 3 a 20 cm². La determinación del área superficial óptima requerirá la variación rutinaria de varios parámetros. Por ejemplo, las áreas superficiales más grandes, tales como aquellas superiores a 3500 cm², pueden enfriarse de acuerdo con los métodos de la presente invención si se previene la hipotermia por medios adicionales. La hipotermia se puede prevenir compensando la transferencia de calor hacia el exterior del cuerpo en otros sitios (p. ej., aplicando agua caliente en uno o más sitios adicionales). Se pueden emplear múltiples elementos y/o agentes de enfriamiento, por ejemplo, en contacto con las áreas superficiales mayores (p. ej., superiores a 3500 cm²).

- 55 El elemento y/o agente de enfriamiento puede seguir el contorno del área en el que se aplica. Por ejemplo, puede usarse un aparato flexible para seguir el contorno del área superficial donde se aplica el enfriamiento. El aparato también puede modificar la forma de la superficie en contacto de modo que la superficie se contornea alrededor o dentro del agente de enfriamiento o el aparato que contiene el agente de enfriamiento durante el contacto. El elemento y/o agente de enfriamiento puede estar en contacto con más de una superficie a la vez, por ejemplo, cuando la superficie está plegada y se pone en contacto en ambos lados con el elemento y/o agente de enfriamiento. Preferentemente, un pliegue de la piel se pone en contacto en ambos lados mediante el elemento y/o agente de enfriamiento para aumentar la eficacia del enfriamiento.

- 65 Preferentemente, el elemento y/o agente de enfriamiento sólido se conforma para mejorar el intercambio de calor termodinámico ("intercambio térmico") en la superficie en contacto (p. ej., superficie de la piel). Con el fin de mejorar

la conducción, se puede usar un líquido en la interfase entre el agente de enfriamiento sólido y la superficie en contacto.

Cuando sea necesario, la aplicación del elemento y/o agente de enfriamiento se puede acoplar con el uso de un agente de tratamiento del dolor, tal como un anestésico o analgésico (el enfriamiento solo tiene propiedades analgésicas, de este modo el uso de agentes de tratamiento del dolor adicionales es opcional). Anestésicos locales, por ejemplo, pueden aplicarse por vía tópica en el punto de contacto antes, después o durante la aplicación del agente de enfriamiento. Cuando sea necesario, se puede proporcionar la administración sistémica del anestésico por métodos convencionales, tales como inyección o administración oral. La temperatura del agente de enfriamiento puede cambiarse durante el tratamiento, por ejemplo, de modo que la velocidad de enfriamiento disminuya con el fin de proporcionar un tratamiento que produzca menos malestar. De manera adicional, los métodos de la presente invención se pueden realizar en combinación con otros procedimientos de reducción de grasa conocidos en la técnica, tales como la liposucción.

Preferentemente, las células ricas en lípidos de la presente invención son adipocitos en el tejido graso subcutáneo o celulitis. Por tanto, las células ricas en lípidos que comprenden el tejido adiposo subcutáneo son el objetivo de la rotura por métodos de la presente invención. De manera adicional, está dentro del ámbito de la invención dirigirse a la rotura de células ricas en lípidos que comprenden la adventicia que rodea de los órgano u otras estructuras anatómicas internas.

Los lípidos intracelulares de los adipocitos están confinados en la vacuola paraplasmática. Hay adipocitos univacuolares y plurivacuolares en el tejido graso subcutáneo. La mayoría son univacuolares y superiores a aproximadamente 100 μ m de diámetro. Este tamaño puede aumentar drásticamente en sujetos obesos debido a un aumento en el contenido lipídico intracelular.

Preferentemente, las células ricas en lípidos de la presente invención tienen un contenido lipídico intracelular total de entre 20-99 %. Preferentemente, las células ricas en lípidos de la presente invención tienen un contenido lipídico intracelular comprendido por aproximadamente 20-50 % de triglicéridos saturados, e incluso más preferentemente por aproximadamente 30-40 % de triglicéridos saturados. Los triglicéridos intracelulares incluyen, pero sin limitación, ácidos grasos saturados, p. ej., ácido mirístico, palmítico y esteárico; ácidos grasos monoinsaturados, p. ej., ácido palmitoleico y oleico; y ácidos grasos poliinsaturados, p. ej., ácido linoleico y linolénico.

Preferentemente, las células ricas en lípidos de la presente invención están situadas en el tejido adiposo subcutáneo. La composición de ácidos grasos saturados del tejido adiposo subcutáneo varía en diferentes posiciones anatómicas en el cuerpo humano. Por ejemplo, el tejido adiposo subcutáneo humano en el abdomen puede tener la siguiente composición de ácidos grasos saturados: ácido mirístico (2,6 %), palmítico (23,8 %), palmitoleico (4,9 %), esteárico (6,5 %), oleico (45,6 %), linoleico (15,4 %) y linolénico (0,6 %). El tejido adiposo subcutáneo del área abdominal puede comprender aproximadamente 35 % de ácidos grasos saturados. Esto es comparativamente mayor que el área de las nalgas, que puede comprender aproximadamente 32 % de ácidos grasos saturados. A temperatura ambiente, los ácidos grasos saturados del área abdominal están en un estado semisólido como resultado del mayor contenido de ácidos grasos. El área de las nalgas no se ve afectada de forma similar. Malcom G. *et al.*, (1989) Am. J. Clin. Nutr. 50(2):288-91. Un experto en la materia puede modificar los intervalos de temperatura o los tiempos de aplicación según sea necesario para tener en cuenta las diferencias anatómicas en respuesta a los métodos de enfriamiento de la presente invención.

Preferentemente, las células no ricas en lípidos de la presente invención tienen un contenido lipídico intracelular total inferior a 20 %, y/o no se rompen por los métodos de enfriamiento de la presente invención. Preferentemente, las células no ricas en lípidos de la presente invención incluyen células que tienen un contenido lipídico intracelular que comprende menos de aproximadamente 20 % de triglicéridos altamente saturados, incluso más preferentemente menos de aproximadamente 7-10 % de triglicéridos altamente saturados. Las células no ricas en lípidos incluyen, pero sin limitación, aquellas que rodean el tejido graso subcutáneo, tales como las células de la vasculatura, sistema nervioso periférico, epidermis (p. ej., melanocitos) y dermis (p. ej., fibrocitos).

El daño a la dermis y/o epidermis que se evita mediante los métodos de la presente invención puede implicar, por ejemplo, inflamación, irritación, hinchazón, formación de lesiones e hiper o hipopigmentación de los melanocitos.

Sin estar limitado por la teoría, se cree que la rotura selectiva de células ricas en lípidos es el resultado de la cristalización localizada de ácidos grasos altamente saturados tras el enfriamiento a temperaturas que no inducen la cristalización de los ácidos grasos altamente saturados en las células no ricas en lípidos. Los cristales rompen la membrana bicapa de las células ricas en lípidos, produciendo necrosis. Por tanto, el daño de las células no ricas en lípidos, tales como las células dérmicas, se evita a temperaturas que inducen la formación de cristales en células ricas en lípidos. También se cree que el enfriamiento induce lipólisis (p. ej., metabolismo) de las células ricas en lípidos, mejorando aún más la reducción en el tejido adiposo subcutáneo. La lipólisis se puede mejorar mediante la exposición local al frío induciendo la estimulación del sistema nervioso simpático.

En una realización, la temperatura de las células ricas en lípidos no es inferior a aproximadamente -10 °C. Preferentemente, la temperatura de las células ricas en lípidos está entre -10 °C y 37 °C. Más preferentemente, la

temperatura de las células ricas en lípidos está entre -4 °C y 20 °C. Incluso más preferentemente, la temperatura de las células ricas en lípidos está entre -2 °C y 15 °C. Preferentemente, las células ricas en lípidos se enfrían a menos de 37 °C, durante hasta dos horas. Por lo general, las células ricas en lípidos se mantienen preferentemente a una temperatura promedio de entre aproximadamente -10 °C y aproximadamente 37 °C, 35, 30 °C, 25 °C, 20 °C, 15 °C, 10 °C o 4 °C; aproximadamente -4 °C y aproximadamente 35 °C, 30 °C, 25 °C, 20 °C, 15 °C, 10 °C o 4 °C; aproximadamente -2 °C y aproximadamente 35, 30 °C, 25 °C, 20 °C, 15 °C, 10 °C o 5 °C.

En otra realización adicional, el intervalo de temperatura de las células ricas en lípidos oscila entre 37 °C y -10 °C. Se pueden usar los métodos de enfriamiento por pulsos seguido de breves periodos de calentamiento para minimizar el daño colateral a las células no ricas en lípidos. Más preferentemente, el intervalo de temperatura de las células ricas en lípidos oscila entre -8 °C y 33 °C. Incluso más preferentemente, el intervalo de temperatura de las células ricas en lípidos oscila entre -2 °C y 15 °C. El perfil temporal del enfriamiento de la piel se puede realizar en un acto de enfriamiento continuo o en múltiples ciclos de enfriamiento o realmente en una combinación de enfriamiento con ciclos de calentamiento activo.

Los métodos de enfriamiento de la presente invención eliminan ventajosamente los efectos no deseados en la epidermis. En una realización, la temperatura de la epidermis no es inferior a aproximadamente -15 °C. Preferentemente, la temperatura de la epidermis está entre aproximadamente -10 °C y 35 °C. Más preferentemente, la temperatura de la epidermis está entre aproximadamente -5 °C y 10 °C. Incluso más preferentemente, la temperatura de la epidermis está entre aproximadamente -5 °C y 5 °C.

Los métodos de enfriamiento de la presente invención eliminan ventajosamente los efectos no deseados en la dermis. En una realización, la temperatura de la dermis no es inferior a aproximadamente -15 °C. Preferentemente, la temperatura de la dermis está entre aproximadamente -10 °C y 20 °C. Más preferentemente, la temperatura de la dermis está entre aproximadamente -8 °C y 15 °C. Incluso más preferentemente, la temperatura de la dermis está entre aproximadamente -5 °C y 10 °C. En una realización preferente, las células ricas en lípidos se enfrían de aproximadamente -5 °C a 5 °C durante hasta dos horas y las células dérmicas y epidérmicas mantienen una temperatura promedio de aproximadamente 0 °C. En una realización más preferida, las células ricas en lípidos se enfrían de aproximadamente -5 a 15 °C durante tiempos que varían de aproximadamente un minuto hasta aproximadamente dos horas.

Los métodos de la presente invención pueden aplicarse en intervalos cortos (p. ej., intervalos de tiempo de 1 minuto, 5 minutos, 15 minutos, 30 minutos y 60 minutos), o intervalos largos (p. ej., intervalos de tiempo de 12 horas y 24 horas). Preferentemente, los intervalos están comprendidos entre 5 y 20 minutos. Opcionalmente, se puede aplicar calor entre los intervalos de enfriamiento.

Se emplean mecanismos de retroalimentación para supervisar y controlar las temperaturas en el tejido adiposo subcutáneo de la piel (es decir, la dermis, la epidermis o una combinación de las mismas). Un mecanismo de retroalimentación puede supervisar la temperatura de la piel de un sujeto para asegurar que la temperatura de la misma no caiga por debajo de una temperatura mínima predeterminada, por ejemplo, de aproximadamente -10 °C a aproximadamente 30 °C. Se puede aplicar de forma externa un dispositivo no invasivo para medir la temperatura de la superficie en el punto de contacto y/o en la región circundante. Un dispositivo invasivo, tal como un termopar, puede usarse para medir las temperaturas internas.

Los mecanismos de retroalimentación pueden incluir todos los conocidos en la técnica para supervisar la temperatura y/o la formación de cristales. La formación de cristales puede medirse, por ejemplo, por generación de imágenes de ultrasonidos y por mediciones acústicas, ópticas y mecánicas. Las mediciones mecánicas pueden incluir, por ejemplo, mediciones de la resistencia a la tracción.

Un modelo multicapa se emplea para calcular los perfiles de temperatura a lo largo del tiempo y a diferentes profundidades. Los perfiles de temperatura se diseñan para producir un gradiente de temperatura en el tejido, teniendo una temperatura inferior en la superficie. En una realización preferente, los perfiles de temperatura se diseñan para minimizar el flujo sanguíneo durante el enfriamiento. Los mecanismos de retroalimentación que comprende, por ejemplo, termopares, ultrasonidos (p. ej., para detectar cambios de fase del tejido adiposo subcutáneo) o propagación de ondas de choque (p. ej., la propagación de una onda de choque se altera si se produce una transición de fase) se emplean para lograr gradientes de temperatura óptimos.

El enfriamiento sustancial de la capa adiposa subcutánea, por ejemplo a una temperatura diana entre aproximadamente 4 °C y 15 °C, por enfriamiento de la superficie de la piel tiene varios requisitos. El calor extraído de la superficie de la piel establece un gradiente de temperatura en la piel, que a su vez enfría primero la epidermis, la dermis y finalmente las capas adiposas subcutáneas. El flujo sanguíneo dérmico lleva calor desde el centro del cuerpo a la dermis. El flujo sanguíneo dérmico puede por lo tanto limitar drásticamente el enfriamiento de la dermis profunda y la capa adiposa subcutánea. Por lo tanto, se prefiere claramente limitar o eliminar temporalmente el flujo sanguíneo cutáneo, por ejemplo aplicando localmente a la piel una presión superior a la presión sanguínea sistólica, mientras se enfría como tratamiento para lograr la reducción en la capa adiposa subcutánea. Un requisito general es que el tiempo de enfriamiento en la superficie de la piel debe ser suficientemente largo como para permitir que el calor fluya de la

dermis y las capas adiposas subcutáneas con el fin de lograr la temperatura deseada para el tratamiento de las mismas. Cuando la capa adiposa subcutánea se enfría a una temperatura inferior a la de la cristalización de sus lípidos, el calor latente de congelación de estos lípidos también ha de eliminarse por difusión. La temperatura de enfriamiento de la superficie de la piel y el tiempo de enfriamiento se pueden ajustar para controlar la profundidad del tratamiento, por ejemplo la profundidad anatómica a la que se ve afectada la capa adiposa subcutánea. La difusión de calor es un proceso pasivo y la temperatura central del cuerpo está casi siempre cerca de los 37 °C. Por lo tanto, otro requisito general es que la temperatura de la superficie de la piel durante el enfriamiento debe ser inferior a la temperatura diana deseada (p. ej., adipocitos) para el tratamiento de la región, durante al menos parte del tiempo durante el cual se realiza el enfriamiento.

Cuando se enfría un diámetro de la piel superior a aproximadamente 2 cm y sin flujo sanguíneo, la difusión del calor unidimensional ofrece una buena aproximación para calcular los perfiles de temperatura en la piel a lo largo del tiempo durante el enfriamiento. La difusión de calor se rige por la ecuación de difusión general, $\delta T/\delta t = \kappa \delta^2 T/\delta z^2$, donde $T(z,t)$ es la temperatura de la piel en función de la profundidad z y el tiempo t , y κ es la difusividad térmica, que es aproximadamente $1,3 \times 10^{-3} \text{ cm}^2\text{s}^{-1}$ para el tejido de la piel. Se han realizado soluciones y soluciones aproximadas a la ecuación de difusión de calor para la geometría plana de una lámina semiinfinita, que se aproxima a la situación de la piel. Cuando la superficie de la piel ($z = 0$) se mantiene a una temperatura inferior dada, una aproximación útil es que el flujo de calor de una profundidad z requiere un tiempo de aproximadamente $t \cong z^2$ para lograr una diferencia de temperatura $1/2$ de la diferencia inicial, donde t está en segundos y z está en milímetros. Por tanto, z^2 puede considerarse un valor aproximado para una constante de tiempo térmica. Por ejemplo, si la temperatura inicial de la piel es de 30 °C, y se coloca hielo a 0 °C firmemente contra la superficie de la piel, se requiere aproximadamente 1 segundo para que la temperatura a una profundidad de 1 milímetro alcance aproximadamente 15 °C. La capa de grasa subcutánea normalmente empieza a aproximadamente $z \cong 3 \text{ mm}$, y se extiende desde milímetros hasta muchos centímetros de espesor. La constante de tiempo térmica para la transferencia de calor de la parte superior de la capa adiposa subcutánea, es, por lo tanto, de aproximadamente 10 segundos. Para lograr un enfriamiento sustancial de la capa adiposa subcutánea, se requieren al menos varios y preferentemente más de 10 constantes de tiempo térmicas de tiempo de enfriamiento. Por lo tanto, el enfriamiento se debe mantener durante aproximadamente 30-100 segundos en la superficie de la piel, y en ausencia de flujo sanguíneo dérmico, para que la temperatura de la parte más superior de la capa adiposa subcutánea se aproxime a la de la superficie de la piel enfriada. El calor latente de cristalización para lípidos, mencionado anteriormente, debe eliminarse cuando la temperatura de la grasa disminuye por debajo de la de cristalización. Por lo tanto, en general, se desean tiempos de enfriamiento superiores a 1 minuto, y se pueden usar tiempos de enfriamiento superiores a aproximadamente 1 minuto para ajustar la profundidad de los adipocitos afectados, para tiempos de hasta más de una hora.

Por consiguiente, en otra realización adicional, la dermis se enfría a una velocidad suficiente para inducir vasoconstricción. La circulación sanguínea en la dermis estabiliza la temperatura de la dermis cerca de la temperatura corporal. Con el fin de enfriar el tejido adiposo subcutáneo a temperaturas inferiores a la temperatura corporal, se puede minimizar el flujo sanguíneo. El enfriamiento rápido de la superficie epidérmica puede lograr una vasoconstricción refleja que limita la circulación sanguínea de forma adecuada.

En otro ejemplo más, que no está abarcado por las reivindicaciones pero que es útil para entender la invención, se administra un fármaco vasoconstrictor para inducir la vasoconstricción. Los fármacos vasoconstrictores, por ejemplo, pueden aplicarse por vía tópica en el punto de contacto antes, después o durante la aplicación del agente de enfriamiento. Cuando sea necesario, se puede proporcionar la administración sistémica del fármaco vasoconstrictor por métodos convencionales, tales como inyección o administración oral. El fármaco vasoconstrictor puede ser cualquiera conocido en la técnica. Preferentemente, el fármaco vasoconstrictor es crema EMLA o epinefrina.

En otra realización adicional, se aplica presión a una superficie, en el punto de contacto con el agente de enfriamiento o en la proximidad del mismo, de forma que se limita el flujo sanguíneo lateral. Se puede aplicar presión, por ejemplo, a una superficie de la piel comprimiendo la superficie de la piel en un pliegue de piel que comprende pliegues únicos o múltiples. La presión también puede realizarse al aplicar vacío en el punto de contacto con el agente de enfriamiento o en la proximidad del mismo.

Sin estar limitado por la teoría, se cree que la velocidad de formación de cristales en las células ricas en lípidos se puede alterar mediante la aplicación de presión durante el proceso de enfriamiento. La cristalización repentina, en lugar de una acumulación lenta de cristales, produciría mayor daño a las células ricas en lípidos. También se cree que la aplicación de presión puede forzar el movimiento de los cristales en las células ricas en lípidos, mejorando el daño a la membrana bicapa. Por otro lado, los diferentes compartimentos del tejido adiposo subcutáneo tienen diferentes viscosidades. En general, la viscosidad se mejora a temperaturas más frías (p. ej., aquellas particularmente cercanas al punto del cambio de fase). Debido a que el cambio de fase para las células ricas en lípidos se produce a temperaturas más altas que las células no ricas en lípidos, se forman líneas de tensión no uniformes en el tejido adiposo subcutáneo tras la aplicación de presión. Se cree que en estas líneas de tensión se producen daños pronunciados.

En otro aspecto adicional, la temperatura de la dermis y/o epidermis oscila entre 35 °C y 45 °C. Más preferentemente, la temperatura de la dermis y/o epidermis oscila entre -10 °C y 10 °C. Incluso más preferentemente, la temperatura de

la dermis y/o epidermis oscila entre -8 °C y 8 °C. Las temperaturas que oscilan en la superficie de la piel pueden proporcionar un calentamiento intermitente para contrarrestar los posibles efectos secundarios del proceso de enfriamiento (p. ej., formación de cristales en las células dérmicas o epidérmicas).

- 5 En otro aspecto adicional, la aplicación del agente de enfriamiento se acopla con la aplicación de campos eléctricos o acústicos, constantes u oscilantes en el tiempo, localizados en la dermis y/o epidermis para reducir o eliminar la formación de cristales en las mismas.

- 10 La Figura 1A ilustra un sistema de tratamiento 100 para enfriar un área diana de acuerdo con una realización de la invención. Como se muestra en la Figura 1A, el sistema de tratamiento 100 puede incluir una unidad de control 105 y una unidad de tratamiento 107, que puede incluir un elemento de enfriamiento/calentamiento 110 y una interfaz de tratamiento 115.

- 15 La unidad de control 105 puede incluir una fuente de alimentación, por ejemplo, la unidad de control puede estar acoplada a una fuente de alimentación, para suministrar energía a la unidad de tratamiento 107. La unidad de control 105 también puede incluir un dispositivo informático que tiene hardware y/o software para controlar, en función de las propiedades y/o parámetros introducidos, un elemento de enfriamiento/calentamiento 110 y una interfaz de tratamiento 115. La interfaz de tratamiento 115 puede incluir un detector 120.

- 20 La Figura 1B es un diagrama que ilustra una configuración de la unidad de control 105 de acuerdo con una realización de la invención. Como se muestra en la Figura 1B, la unidad de control 105 puede comprender un dispositivo informático 125, que puede ser un ordenador de uso general (tal como un PC), estación de trabajo, sistema de ordenador central, etc. El dispositivo informático 125 puede incluir un dispositivo procesador (o unidad central de procesamiento "CPU", por sus siglas en inglés) 130, un dispositivo de memoria 135, un dispositivo de almacenamiento 140, una interfaz de usuario 145, un bus del sistema 150, y una interfaz de comunicación 155. La CPU 130 puede ser cualquier tipo de dispositivo de procesamiento para llevar a cabo instrucciones, procesamiento de datos, etc. El dispositivo de memoria 135 puede ser cualquier tipo de dispositivo de memoria que incluye una cualquiera o más de memorias de acceso aleatorio ("RAM", por sus siglas en inglés), memoria de solo lectura ("ROM", por sus siglas en inglés), memoria flash, memoria de solo lectura borrrable y programable eléctricamente ("EEPROM", por sus siglas en inglés), etc. El dispositivo de almacenamiento 140 puede ser cualquier dispositivo de almacenamiento de datos para la lectura/escritura desde/a cualquier medio de almacenamiento óptico, magnético y/u óptico-magnético extraíble y/o integrado, y similares (p. ej., un disco duro, una memoria de solo lectura de disco compacto ("CD-ROM", por sus siglas en inglés), CD regrabable "CD-RW", por sus siglas en inglés, disco versátil digital-ROM "DVD-ROM", por sus siglas en inglés, DVD-RW, etc.). El dispositivo de almacenamiento 140 también puede incluir un controlador/interfaz (no se muestra) para conectarse al bus del sistema 150. Por tanto, el dispositivo de memoria 135 y el dispositivo de almacenamiento 140 son adecuados para el almacenamiento de datos así como instrucciones para los procesos programados para la ejecución en la CPU 130. La interfaz de usuario 145 puede incluir una pantalla táctil, panel de control, teclado, teclado numérico, pantalla de visualización o cualquier otro tipo de interfaz, que puede conectarse al bus de sistema 150 a través de una interfaz/adaptador de dispositivo de entrada/salida correspondiente (no se muestra). La interfaz de comunicación 155 puede estar adaptada para comunicarse con cualquier tipo de dispositivo externo, incluyendo la unidad de tratamiento 107. La interfaz de comunicación 155 puede además estar adaptada para comunicarse con cualquier sistema o red (no se muestra), tal como uno o más dispositivos informáticos en una red de área local ("LAN", por sus siglas en inglés), red de área amplia ("WAN", por sus siglas en inglés), internet, etc. La interfaz 155 puede estar conectada directamente al bus de sistema 150, o puede estar conectada a través de una interfaz adecuada (no se muestra). La unidad de control 105 puede, por tanto, proporcionar procesos de ejecución, por sí misma y/o en cooperación con uno o más dispositivos adicionales, que pueden incluir algoritmos para controlar la unidad de tratamiento 107 de acuerdo con la presente invención. La unidad de control 105 se puede programar o instruir para realizar estos procesos de acuerdo con cualquier protocolo de comunicación, lenguaje de programación o cualquier plataforma. Por tanto, los procesos pueden plasmarse en datos así como en instrucciones almacenadas en el dispositivo de memoria 135 y/o en el dispositivo de almacenamiento 140 o recibirse en la interfaz 155 y/o en la interfaz de usuario 145 para su ejecución en la CPU 130.

- Volviendo a la Figura 1A, la unidad de tratamiento 107 puede ser un dispositivo portátil, un aparato automatizado y similares. El elemento de enfriamiento/calentamiento 110 puede incluir cualquier tipo de componente de enfriamiento/calentamiento, tal como un enfriador termoeléctrico, y similares.

- La Figura 1C es un diagrama que muestra el elemento de enfriamiento/calentamiento 110 de acuerdo con una realización con la presente invención. Como se muestra en la Figura 1C, el elemento de enfriamiento/calentamiento 110 puede incluir una red de conductos donde fluye un fluido de enfriamiento/calentamiento. Los conductos pueden estar formados por cualquier tubo conductor de calor y similares. El fluido de enfriamiento/calentamiento puede ser dirigido al elemento 110 a través de una entrada 175 y expulsado a través de una salida 180. El fluido de enfriamiento/calentamiento puede ser cualquier fluido que tenga una temperatura controlada, tal como aire/gas o líquido enfriado. Por ejemplo, se puede usar un baño de sal con agua o acetona que se enfría usando hielo o dióxido de carbono congelado como fuente de líquido enfriado bombeado por el elemento 110. Un sistema de circulación puede, por tanto, formarse cuando el fluido expulsado a la salida 180 se vuelve a enfriar en la fuente de fluido y se vuelve a dirigir a la entrada 175. La temperatura de la fuente de fluido y/o el elemento 110, que puede incluir la

velocidad a la que el fluido de enfriamiento es bombeado por el elemento 110, se puede supervisar y controlar mediante la unidad de control 105. Por tanto, la temperatura del elemento de enfriamiento/calentamiento 110 puede ser controlada o programada mediante la unidad de control 105. Como se muestra además en la Figura 1C, puede haber una diferencia de temperatura, ΔT , entre las regiones del elemento 110. Por ejemplo, el calor del tejido diana puede transferirse al fluido de enfriamiento durante el tratamiento, haciendo que el fluido cerca de la salida 180 tenga una temperatura más alta que el fluido de enfriamiento cerca de la entrada 175. Tal ΔT puede reducirse reduciendo el tamaño del elemento 110. De acuerdo con una realización de la invención, la configuración de los conductos en el elemento 110 y la aplicación correspondiente del elemento 110 al tejido diana pueden representar cualquier diferencia en la temperatura necesaria para tratar varias dianas de tejido. Por ejemplo, la región del elemento 110 cerca de la salida 180 se puede aplicar a áreas de tratamiento que requieren una temperatura de tratamiento mayor, etc. Los conductos del elemento 110 pueden, por tanto, configurarse de acuerdo con el tamaño, forma, formación, etc., del tejido diana que requiere las diversas temperaturas de tratamiento. El fluido de enfriamiento/calentamiento también puede ser bombeado a través del elemento 110 de manera pulsada.

Volviendo a la Figura 1A, la interfaz de tratamiento 115 puede ser cualquier tipo de interfaz entre el elemento de enfriamiento/calentamiento 110 y la epidermis 160 para efectuar el tratamiento sobre la epidermis 160, la dermis 165 y las células grasas 170. Por ejemplo, la interfaz de tratamiento 115 puede incluir una placa de enfriamiento (conductora), un recipiente lleno de fluido de enfriamiento, una membrana de formación libre (para una interfaz complementaria con una epidermis irregular), un elemento de enfriamiento convexo (por ejemplo, como se muestra en la Figura 3) y similares. Preferentemente, la interfaz de tratamiento 115 comprende un material conductor del calor que se complementa con la epidermis 160 para una máxima transferencia de calor entre el elemento de enfriamiento/calentamiento 110 y la epidermis 160, la dermis 165 y/o las células grasas 170. Por ejemplo, la interfaz de tratamiento 115 puede ser un recipiente lleno de fluido o una membrana, de modo que el cambio de presión del elemento de enfriamiento 110 producido por un flujo en pulsos de fluido de enfriamiento pueda transferirse al tejido diana. Por otro lado, la interfaz de tratamiento 115 puede ser simplemente una cámara donde el fluido de enfriamiento/calentamiento puede aplicarse directamente al tejido diana (epidermis 160, dermis y células grasas 170), por ejemplo usando un dispositivo de pulverización y similares.

El detector 120 puede ser un monitor de temperatura, por ejemplo, un termopar, un termistor, y similares. El detector 120 puede incluir cualquier tipo de termopar, incluyendo los tipos T, E, J, K, V, C, D, R, S, B, para supervisar el enfriamiento del tejido. El detector 120 también puede incluir un termistor, que puede comprender resistores térmicamente sensibles cuyas resistencias cambian con un cambio de temperatura. El uso de termistores puede ser particularmente ventajoso debido a su sensibilidad. De acuerdo con una realización de la invención, se puede usar un termistor con un gran coeficiente de temperatura negativo ("NTC", por sus siglas en inglés) de resistencia. Preferentemente, un termistor usado para el detector 120 puede tener un intervalo de temperatura de trabajo que incluya de aproximadamente -15 °C a 40 °C. Es más, el detector 120 puede incluir un termistor con elementos activos de polímeros o de cerámica. Un termistor de cerámica puede ser el más preferible ya que estos pueden tener las mediciones de temperatura más reproducibles. El termistor usado para el detector 120 puede estar encapsulado en un material protector tal como el vidrio. Por supuesto, también se pueden usar otros dispositivos de control de la temperatura según lo dictado por el tamaño, la geometría y la resolución de la temperatura deseados. El detector 120 también puede incluir un electrodo que puede usarse para medir la resistencia eléctrica del área superficial de la piel. La formación de hielo en las estructuras de la piel superficial como la epidermis o la dermis produce un aumento de la resistencia eléctrica. Este efecto se puede usar para supervisar la formación de hielo en la dermis. El detector 120 puede consistir además en una combinación de varios métodos de medición.

El detector 120 puede, por tanto, extraer, entre otros, información de la temperatura de la epidermis 160, la dermis 165 y/o las células grasas 170 como retroalimentación a la unidad de control 105. La información de la temperatura detectada puede analizarse mediante la unidad de control 105 en función de las propiedades y/o parámetros introducidos. Por ejemplo, la temperatura de las células grasas 170 puede determinarse mediante un cálculo en función de la temperatura de la epidermis 160 detectada por el detector 120. Por tanto, el sistema de tratamiento 100 puede medir de forma no invasiva la temperatura de las células grasas 170. Esta información puede ser usada luego por la unidad de control 105 para el control continuo por retroalimentación de la unidad de tratamiento 107, por ejemplo, ajustando la energía/temperatura del elemento de enfriamiento/calentamiento 110 y la interfaz de tratamiento 115, manteniendo de este modo la temperatura de tratamiento óptima de las células grasas diana 170 mientras que se dejan intactas la epidermis 160 y dermis 165 circundantes. Como se ha descrito anteriormente, el elemento de enfriamiento/calentamiento 110 puede proporcionar temperaturas ajustables en el intervalo de aproximadamente 10 °C hasta 42 °C. Se puede repetir una secuencia automatizada de medición y control de la temperatura para mantener dichos intervalos de temperatura hasta que se complete un procedimiento.

Se observa que la reducción del tejido adiposo mediante el enfriamiento de las células ricas en lípidos puede ser aún más eficaz cuando el enfriamiento del tejido va acompañado de una manipulación física, por ejemplo, masaje, del tejido diana. De acuerdo con una realización de la presente invención, la unidad de tratamiento 107 puede incluir un dispositivo de masaje de tejido, tal como un dispositivo vibratorio y similares. Alternativamente, se puede usar un transductor piezoeléctrico en la unidad de tratamiento 107 I con el fin de proporcionar una oscilación o movimiento mecánico del elemento de enfriamiento/calentamiento 107 (¿o mejor unidad de tratamiento?). El detector 120 puede incluir dispositivos de retroalimentación para detectar los cambios en la viscosidad de la piel, con el fin de supervisar

la eficacia del tratamiento y/o evitar cualquier daño al tejido circundante. Por ejemplo, se puede usar un dispositivo de detección de vibraciones para detectar cualquier cambio en la frecuencia de resonancia del tejido diana (o tejido circundante), que puede indicar un cambio en la viscosidad del tejido, que se está moviendo o haciendo vibrar mecánicamente mediante un dispositivo de vibración contenido en la unidad de tratamiento 107.

5 Para asegurar aún más que la epidermis 160 y/o la dermis 165 no resulten dañadas por el tratamiento de enfriamiento, se puede usar un dispositivo detector/retroalimentación óptico para supervisar el cambio de las propiedades ópticas de la epidermis (aumento de la dispersión si se producen formaciones de hielo); puede usarse un dispositivo de retroalimentación eléctrica para supervisar el cambio de impedancia eléctrica de la epidermis provocado por la
10 formación de hielo en la epidermis; y/o un dispositivo de retroalimentación de ultrasonidos puede usarse para supervisar la formación de hielo (en realidad para evitarla) en la piel. Cualquiera de estos dispositivos puede incluir la señalización de la unidad de control 105 para detener o ajustar el tratamiento para evitar daños en la piel.

15 De acuerdo con una realización de la invención, el sistema de tratamiento 100 puede incluir una serie de configuraciones e instrumentos. Los algoritmos que están diseñados para diferentes tipos de procedimientos, configuraciones y/o instrumentos pueden incluirse en la unidad de control 105.

20 Como se muestra en la Figura 1D, el sistema de tratamiento 100 puede incluir un controlador de sonda 175 y una sonda 180 para la medición de la temperatura invasiva mínima de las células grasas 170. Ventajosamente, la sonda 180 puede ser capaz de medir una temperatura más precisa de las células grasas 170, mejorando así el control de la unidad de tratamiento 107 y la eficacia del tratamiento.

25 Se observa que el sistema de tratamiento 100 puede ser controlado a distancia. Por ejemplo, la conexión entre la unidad de control 105 y la unidad de tratamiento 107 puede ser una conexión remota (alámbrica o inalámbrica) que proporciona a la unidad de control 105 el control remoto sobre el elemento de enfriamiento/calentamiento 110, la interfaz de tratamiento 115, el controlador de la sonda 175 y la sonda 180.

30 Si bien el sistema de tratamiento ilustrativo 100 anterior es ilustrativo de los componentes básicos de un sistema adecuado para su uso con la presente invención, la arquitectura mostrada no debe considerarse limitante dado que son posibles muchas variaciones de la configuración de hardware sin apartarse de la presente invención.

La Figura 2A ilustra un sistema de tratamiento 200 para enfriar células grasas 170 mediante el plegado del tejido diana de acuerdo con una realización de la invención. Como se muestra en la Figura 2A, el sistema de tratamiento 200
35 puede incluir las correspondientes unidades de control 105 y unidades de tratamiento 107 en dos lados acoplados a una unidad de compresión 205. La unidad de compresión 205 puede adaptarse para unir las unidades de tratamiento 107 entre sí, plegando así (o "pellizcando") el tejido diana (epidermis 160, dermis 165 y células grasas 170) entre las unidades de tratamiento 107. La interfaz de tratamiento 115 de las respectivas unidades de tratamiento 107 en cada lado del tejido diana puede por tanto enfriar las células grasas 170 desde múltiples lados con una mayor eficacia, como se ha descrito anteriormente. Se pueden incluir detectores 120 para medir y supervisar la temperatura del tejido diana.
40 Como se muestra en la Figura 2A, las unidades de control 105 pueden estar conectadas para formar un sistema integrado. De acuerdo con una realización de la presente invención, los diversos componentes del sistema 200 pueden controlarse usando cualquier número de unidades de control.

45 Como se ha descrito antes, la manipulación física del tejido diana puede mejorar la eficacia del tratamiento de enfriamiento. De acuerdo con una realización de la presente invención, la unidad de compresión 205 puede variar la fuerza con la que las unidades de tratamiento 107 se unen entre sí del tejido diana (epidermis 160, dermis 165 y células grasas 170). Por ejemplo, la unidad de compresión 205 puede aplicar una fuerza en pulsos para tensar y aflojar alternativamente el pliegue (o "pinzamiento") del tejido diana. La resistencia al tensado se puede supervisar además
50 para detectar cualquier cambio en las características (por ejemplo, la viscosidad) del tejido diana, y así asegurar la eficacia y seguridad del tratamiento.

La Figura 2B ilustra el sistema 200 con una sonda 180 similar a la del sistema 100 mostrado en la Figura 1C para la medición de la temperatura invasiva mínima de las células grasas 170. Como se ha descrito anteriormente, la sonda
55 180 puede ser capaz de medir una temperatura más precisa de las células grasas 170, mejorando así el control de la unidad de tratamiento 107 y la eficacia del tratamiento.

Las Figuras 3A 3B son diagramas que muestran un sistema de tratamiento 300 de acuerdo con una realización de la presente invención. Como se muestra en la Figura 3A, el sistema 300 puede incluir una unidad de succión 305, y la
60 unidad de tratamiento 107 puede incluir una interfaz de tratamiento 115 que tiene una superficie curva, que forma por ejemplo una cúpula, para formar y contener una cámara 310 encima de la epidermis 160. Como se muestra en la Figura 3B, la unidad de succión 305 se puede activar para extraer el aire de la cámara 310 de modo que el tejido diana (epidermis 160, dermis 165 y células grasas 170) sea empujado hacia arriba para ponerse en contacto con la interfaz de tratamiento 115. Ventajosamente, la interfaz de tratamiento 115 puede rodear las células grasas diana 170 para un enfriamiento más eficaz. La interfaz de tratamiento 115 puede consistir en un material rígido sólido o flexible, que está
65 en contacto con la piel o un agente de acoplamiento térmico entre la superficie de la piel y la unidad de tratamiento. La superficie de la interfaz 115 también puede tener múltiples aberturas conectadas a la unidad de succión 305. La

piel se introduce parcialmente en estas múltiples aberturas, lo cual puede aumentar el área superficial total de la epidermis 160 en contacto térmico con la interfaz de tratamiento (p. ej., estiramiento de la piel). El estiramiento de la piel disminuye el espesor de la epidermis y la dermis, facilitando el enfriamiento de la grasa 170. Se pueden incluir una serie de detector(es) 120 y/o sonda(s) 180 en el sistema de tratamiento 300 para supervisar la temperatura del tejido durante el tratamiento, como se ha descrito anteriormente con referencia a las Figuras 1A, 1C, 2A y 2B, cuya descripción detallada no se repetirá en este caso.

La Figura 4 ilustra un sistema de tratamiento 400 de acuerdo con una realización de la invención. Como se muestra en la Figura 4, la unidad de succión 305 puede estar conectada a una abertura de anillo alrededor de la interfaz de tratamiento 115 de modo que, cuando se activa, se forma un sellado de succión 410 con la epidermis 160 alrededor de la interfaz de tratamiento 115. Como resultado, el tratamiento se puede llevar a cabo en la interfaz de tratamiento 115 a un área del tejido diana aislada. Ventajosamente, el sujeto o parte del cuerpo puede sumergirse en un baño de calentamiento y el tratamiento en la interfaz 115 puede no verse afectado. En consecuencia, el área de tratamiento se puede aumentar si un entorno de calentamiento circundante puede evitar la hipotermia general.

Las Figuras 5A y 5B son diagramas que muestran un sistema de tratamiento 500 de acuerdo con una realización de la presente invención. Como se muestra en las Figuras 5A y 5B, el sistema de tratamiento 500 puede formar una banda (o cilindro) alrededor de una masa de tejido diana 515. El sistema de tratamiento 500 puede comprender cualquier material flexible o rígido. El fluido de enfriamiento/calentamiento se puede bombear a través del sistema de tratamiento 500 por la entrada 175 y la salida 180, tal como se muestra en la Figura 5B. El elemento de enfriamiento/calentamiento 110 puede estar formado por un recipiente interno o una red de conductos, tal como sistemas de tuberías y similares. La transferencia de calor con la masa de tejido diana 515 se puede llevar a cabo mediante la interfaz de tratamiento 115, que puede incluir cualquier material conductor de calor. El sistema de tratamiento 500 puede incluir además un mecanismo de fijación 510, tal como un cierre de gancho y bucle y similares, para su fijación y envoltura alrededor de la masa de tejido 515. Por otro lado, la interfaz de tratamiento 115 puede incluir un material flexible de manera que la presión del fluido de enfriamiento bombeado a través del sistema de tratamiento 500 pueda transferirse al tejido diana 515. Por ejemplo, con referencia a la Figura 5A, el sistema de tratamiento 500 puede aplicar una presión hacia el interior de la masa de tejido diana 515. La masa de tejido diana 515 puede ser cualquier sección, parte del cuerpo o extremidad de un sujeto. Por ejemplo, la masa de tejido diana 515 puede ser un brazo, la parte superior o inferior de la pierna, la cintura, etc., de un sujeto. La unidad de control 105 puede controlar la presión y el flujo del fluido de enfriamiento en el sistema 500 para obtener una temperatura y/o presión de tratamiento óptimas. Un ajuste apretado alrededor de la masa tisular 515 y el aumento de la presión hacia el interior también pueden permitir la inmersión del sujeto en un baño de calentamiento. Como se ha descrito antes, el flujo de fluido puede ser un flujo en pulsos.

La presente invención se describe adicionalmente mediante los siguientes Ejemplos ilustrativos, no limitantes, que proporcionan una mejor comprensión de la presente invención y de sus numerosas ventajas

Ejemplos

Ejemplo 1

Daño selectivo al tejido graso por enfriamiento controlado *in vivo*

Los métodos de la presente invención se llevaron a cabo en un cerdo enano Hanford, hembra, de 6 meses de edad, blanco ("Cerdo I") y un cerdo enano Yucatán, hembra, de 6 meses de edad, negro ("Cerdo II"). Los cerdos se anestesiaron usando Telazol/Xilazina (4,4 mg/kg im + 2,2 mg/kg im). Se suministraron anestésicos por inhalación (Halotano o Isoflurano (1,5-3,0 %)) con oxígeno (3,0 l/min) mediante máscara y filtrado con un bote de filtro de aire solo si los anestésicos inyectables no proporcionaron suficiente analgesia somática. Se marcaron varios sitios de ensayo con microtatuajes aplicando tinta china en las esquinas de cada uno de los sitios de ensayo. Tras el mapeo de los sitios de ensayo se realizaron exposiciones al frío usando un dispositivo de enfriamiento como se describe en la Figura 1A. El área de la interfaz de tratamiento era un área plana con un tamaño de 2 x 4 cm² con un sensor de temperatura incorporado. La interfaz estaba en contacto térmico con un enfriador termoeléctrico, que estaba regulado electrónicamente por una unidad de control de manera que la temperatura en la superficie de la interfaz se mantenía constante a una temperatura preestablecida. Durante la exposición al frío, el dispositivo de enfriamiento se aplicaba a la piel con una presión de pequeña a moderada que no causaba una compresión mecánica significativa del flujo sanguíneo. El elemento de enfriamiento se aplicó a la piel sin ninguna manipulación del perfil de la superficie.

Se analizaron varias combinaciones de temperaturas de interfaz de enfriamiento y tiempos de exposición preestablecidos. En algunos sitios se aplicó una loción termoconductora entre la piel y la interfaz de enfriamiento. Esta loción termoconductora consistía principalmente en glicerol. El Cerdo I fue observado durante 61 días hasta que se obtuvieron biopsias de escisión de todos los sitios de ensayo y el cerdo fue sacrificado. Del Sitio de ensayo C se obtuvo una biopsia con sacabocados adicional en el día 2.

Las biopsias se procesaron para la microscopía óptica rutinaria y se tiñeron con hematoxilina y eosina. La temperatura indicada es la del elemento de enfriamiento aplicado. La Tabla 1 representa los parámetros de la aplicación de

enfriamiento y los resultados obtenidos en varios sitios en el Cerdo I:

Tabla 1

Sitio	Temperatura	Tiempo	Loción	Resultados
A	-6 °C	1 minuto	+	A los 61 días: No hay daño epidérmico. No hay daño dérmico. No hay hendidura obvia. No hay alteraciones histológicas obvias.
B	-6 °C	1 minuto	-	A los 61 días: No hay daño epidérmico. No hay daño dérmico. No hay hendidura obvia. No hay alteraciones histológicas obvias.
C	-6 °C	5 minutos	+	A los 61 días: No hay daño epidérmico. No hay daño dérmico. Hendidura por pérdida de tejido adiposo subcutáneo (1 semana a 61 días). Disminución del tamaño promedio de los adipocitos a una profundidad de entre aproximadamente 3-6 mm. Daño histológico obvio en el tejido adiposo. A los 2 días: Inflamación del tejido y paniculitis.
D	-3,5 °C	5 minutos	+	A los 61 días: No hay daño epidérmico. No hay daño dérmico. No hay hendidura obvia. Daño histológico limítrofe obvio en el tejido adiposo. Disminución del tamaño promedio de los adipocitos.
E	Control			No hay cambios normales en la epidermis, dermis y tejido adiposo subcutáneo.

- 5 El Cerdo II fue observado durante 50 días hasta que se obtuvieron biopsias de escisión de todos los sitios de ensayo y el cerdo fue sacrificado. Del Sitio de ensayo E se obtuvo una biopsia adicional en el día 17. Las biopsias se procesaron para la microscopía óptica rutinaria y se tiñeron con hematoxilina y eosina como se ha descrito anteriormente. La temperatura indicada es la del elemento de enfriamiento aplicado. La Tabla 2 representa los parámetros de la aplicación de enfriamiento y los resultados obtenidos en varios sitios en el Cerdo II:

10

Tabla 2

Sitio	Temperatura	Tiempo	Loción	Resultados
C	-6 °C	5 minutos	-	A los 50 días: Hendidura pronunciada (2-3 mm) por la pérdida de tejido adiposo subcutáneo. No hay daño epidérmico. No hay daño dérmico. No hay cambios pigmentarios, sin embargo, disminución del tamaño de los adipocitos y daños histológicos en el tejido adiposo.

(continuación)

Sitio	Temperatura	Tiempo	Loción	Resultados
D	-8 °C	5 minutos	-	<u>A los 50 días:</u> Hendidura pronunciada (2-3 mm) por la pérdida de tejido adiposo subcutáneo. No hay daño epidérmico. No hay daño dérmico. No hay cambios pigmentarios, sin embargo, había daño en los adipocitos a una profundidad de aproximadamente 6 mm. Disminución del tamaño de los adipocitos y daños histológicos en el tejido adiposo.
E	-9 °C	5 minutos	-	<u>A los 50 días:</u> Hendidura pronunciada (2-3 mm) por la pérdida de tejido adiposo subcutáneo. No hay daño epidérmico. No hay daño dérmico. No hay cambios pigmentarios, sin embargo, había daño en las células adiposas a una profundidad de aproximadamente 6 mm. Disminución del tamaño de los adipocitos y daños histológicos en el tejido adiposo. <u>A los 17 días:</u> Signos de paniculitis.
F	-22 °C	5 minutos	-	<u>A los 50 días:</u> Daño epidérmico pronunciado con hipopigmentación pronunciada. Formación de cicatrices con contracción dérmica y ablación completa del tejido adiposo subcutáneo.

La Figura 6 representa una imagen de la superficie de la piel de los Sitios de ensayo D, E y F del Cerdo II, 17 días después de la exposición. Se puede observar una hendidura que coincide con el sitio de la exposición al frío en 1, que coincide con el Sitio de ensayo D y 2, que coincide con el Sitio de ensayo E. No se observan cambios epidérmicos anormales en estos sitios de ensayo. En 3, que coincide con el Sitio de ensayo F, donde se aplicaron métodos de enfriamiento agresivos, el daño a la epidermis es pronunciado (p. ej., pérdida de pigmentación y formación de una costra central).

La Figura 7 representa la histología del Sitio de ensayo E (Cerdo II), 17 días después de la exposición al frío a -9 °C durante 5 minutos, en muestras tomadas de un área debajo del sitio de exposición al frío. La Figura 7A representa pocos aumentos (1,25x) y la Figura 7B representa un acercamiento con aumentos medios (5x) del mismo espécimen. Se muestra la epidermis 701, la dermis 702, la capa adiposa subcutánea 703 y la capa muscular 704. La histología revela signos de paniculitis lobular y septal en la capa adiposa subcutánea 703, que es una inflamación del tejido adiposo. El tamaño promedio de las células adiposas disminuye en comparación con la muestra del área no expuesta. No se observan pruebas de alteraciones del tejido en la epidermis, dermis o capa muscular.

Se demostró una disminución en el tejido adiposo subcutáneo mediante observación clínica de la hendidura en la superficie de la piel en el sitio exacto del enfriamiento, así como por la histología (tinción con hematoxilina y eosina). Las Figuras 8A, B, C, D, E y F representan la histología 50 días después de la exposición con pocos aumentos de 2,5x (Figuras 8A, 8C y 8E) y aumentos medios de 5x (Figuras 8B, 8D y 8F) del Sitio de ensayo C (Figuras 8A y 8B), Sitio de ensayo E (Figuras 8C y 8D) y Sitio de ensayo F (Figuras 8E y 8F). La epidermis 801 y la dermis 802 no están dañadas en los Sitios de ensayo C y E, mientras que el régimen de enfriamiento más agresivo aplicado en el Sitio de ensayo F dio lugar a un daño en la epidermis y la dermis (p. ej., se puede observar la formación de cicatrices e inflamación). La capa adiposa subcutánea 803 muestra una disminución del tamaño de los adipocitos y cambios estructurales (p. ej., condensación aparente de la capa de células grasas con tabiques fibrosos incluidos en la capa de grasa condensada). Como resultado del régimen de enfriamiento agresivo aplicado en el Sitio de ensayo F, se eliminó casi toda la capa, dejando solo algunos agrupamientos de células grasas residuales. Por tanto, cuando se aplica un régimen de enfriamiento agresivo (Sitio de ensayo F) se observa daño no selectivo y pronunciado en la epidermis y la dermis.

En conjunto, los resultados demuestran que se logra la rotura selectiva del tejido adiposo subcutáneo usando métodos de enfriamiento de la presente invención sin producir daño a la epidermis y a la dermis.

La medición de la temperatura durante el enfriamiento de la superficie de la piel a -7 °C que se aplica con una presión suficiente para detener el flujo sanguíneo de la piel, se realizó para ilustrar la dependencia del tiempo y la profundidad del enfriamiento, en un cerdo vivo. Se usaron termopares insertados a una profundidad de 0,2, 4 y 8 milímetros para registrar la temperatura. Aunque las condiciones de este experimento no eran ideales (el enfriador de la piel no se mantuvo estrictamente a -7 °C en la superficie), es evidente que el enfriamiento de la dermis (2 mm) y la grasa (4 mm, 8 mm) se produjo en general como se esperaba (véase por ejemplo, la Figura 10).

Ejemplo 2

Mediciones del perfil de temperatura a varias profundidades de tejido

Este estudio se realizó usando un cerdo enano Yucatán sin pelo, hembra de 6 meses de edad, negro (Sinclair Research Center, Columbia, MO). El cerdo se anestesió usando Telazol/Xilazina (4,4 mg/kg im + 2,2 mg/kg im). Se suministró un anestésico por inhalación (Halotano o Isoflurano (1,5-3,0 %) con oxígeno (3,0 l/min) mediante máscara y filtrado con un bote de filtro de aire solo si el anestésico inyectable no proporcionaba suficiente analgesia somática. Los sitios de ensayo se marcaron con microtatuajes aplicando tinta china en las esquinas de cada sitio de ensayo e insertando agujas hipodérmicas en dichas esquinas de sitio de ensayo. La exposición al frío se realizó con una placa de cobre redonda y convexa unida a un intercambiador de calor, que se enfrió por un agente de enfriamiento circulante templado a -7 °C. El tiempo de exposición varió entre 600 y 1200 s. La Tabla 3 representa los parámetros de la aplicación de enfriamiento y los resultados obtenidos en varios sitios en el Cerdo III. La placa fría tenía tres aberturas centrales de aproximadamente 1 mm de diámetro a través de las cuales se colocaron termopares para supervisar el perfil de temperatura a diferente profundidad del tejido durante la exposición al frío. El dispositivo de exposición al frío, mostrado en la Figura 9, se mantuvo firmemente en el sitio de ensayo durante la exposición al frío. Las exposiciones al frío se realizaron en dos días de experimento de diferentes, con una semana de diferencia. En el primer día de experimento, los termopares se desplazaron ocasionalmente durante la exposición al frío, lo que provocó una variabilidad de 0,5 mm en la medición de la profundidad del termopar. En el segundo día de experimento se realizó una serie adicional de exposiciones con termopares a profundidades bien definidas con una variabilidad mínima o nula en la profundidad de los termopares. La ubicación de los termopares en el primer día de experimento para los Sitios de ensayo 1, 2, 3, 7, 11 y 12 fue a 2,5, 4,5 y 10 mm de profundidad (+/- 0,5 mm). Los Sitios de ensayo 14,15,16 y18 fueron tratados en el segundo día de experimento a una profundidad de termopar de 2, 4 y 8 mm, con un desplazamiento mínimo o nulo. Es posible que siga habiendo cierta variabilidad en la profundidad del termopar debido a la compresión del tejido durante la exposición al frío. Se usó una solución que contenía glicol para asegurar un buen contacto térmico en la superficie de la piel. El cerdo fue observado durante 3 meses y ½ después del tratamiento, hasta que se sacrificó y se recogió el tejido de los sitios de ensayo para el análisis. La Tabla 3 representa los parámetros de la aplicación de enfriamiento y los resultados obtenidos en varios sitios en el Cerdo III:

Tabla 3

Sitio	Temperatura (agente refrigerante)	Tiempo de exposición	Ubicación	Temp _{min} a la profundidad	Temp _{min} a la profundidad	Temp _{min} a la profundidad	Hendidura 3 meses y ½	Disminución relativa de la capa de grasa superficial a los 3 meses y ½
1	-7 °C	5 minutos	Costado	0 °C a 2,5 mm	7 °C a 5 mm	24 °C a 10 mm	+	66 %
2	-7 °C	5 minutos	Costado	-2 °C a 2,5 mm	N/A	21 °C a 10 mm	+	
3	Control		Costado				-	9 %
7	-7 °C	10 minutos	Abdomen	3 °C a 2,5 mm	7 °C a 5 mm	19 °C a 10 mm	+	
9	Control		Abdomen					
11	-7 °C	10 minutos	Trasero	N/A	N/A	12 °C a 10 mm	++	79 %
12	-7 °C	10 minutos	Trasero	4 °C a 2,5 mm	N/A	13 °C a 10 mm	+	57 %
13	-7 °C	10 minutos	Trasero	-4 °C a 2 mm	N/A	7 °C a 10 mm	+	
14	-7 °C	21 minutos	Trasero	-4 °C a 2 mm	3 °C a 4 mm		+	
15	-7 °C	11 minutos	Trasero	-4 °C a 2 mm	1 °C a 4 mm	12 °C a 8 mm	+	
16	-7 °C	10 minutos	Trasero	-4 °C a 2 mm	0 °C a 4 mm	14 °C a 8 mm	++	

(continuación)

Sitio	Temperatura (agente refrigerante)	Tiempo de exposición	Ubicación	Temp _{min} a la profundidad	Temp _{min} a la profundidad	Temp _{min} a la profundidad	Hendidura 3 meses y ½	Disminución relativa de la capa de grasa superficial a los 3 meses y ½
18		15 minutos	Costado	-3 °C a 2 mm	N/A	15 °C a 8 mm	+	66 %

Los sitios de ensayo se expusieron al dispositivo, se ajustaron a una temperatura de refrigeración de -7 °C y se expusieron durante 600 a 1200 s. La dermis se endureció inmediatamente después de la exposición al frío, según se determinó por palpación, y se volvió viscosa al volver a su temperatura normal, aproximadamente un minuto después de la exposición. No hubo daños o alteraciones epidérmicas evidentes mediante un examen de cerca con lupa amplificada polarizada minutos después de la exposición. No hubo formación de ampollas y el signo de Nikolsky fue negativo. Durante todo el período de supervivencia no hubo daños graves en la epidermis. No se observaron formación de costras, ampollas o cambios pigmentarios pronunciados. En algunos sitios de ensayo se observó un ligero aumento de la pigmentación epidérmica. Esta leve hiperpigmentación pudo eliminarse al cabo de unos meses frotando suavemente la epidermis.

Las mediciones de temperatura de los termopares dependían de la profundidad, de la ubicación en el cuerpo y de la presión con la que se aplicó el enfriamiento. Las gráficas de temperatura a diferentes profundidades del tejido durante la exposición al frío se muestran en las Figuras 10 A-J para varios sitios de ensayo y también se resumen en la Tabla 3. Para algunos sitios de ensayo, se observaron oscilaciones de la temperatura que pueden estar relacionadas con un vaso sanguíneo cercano. Algunas gráficas de temperatura no se consideraron debido a los movimientos o desplazamientos erróneos del termopar (marcados como "error" en la tabla 3). La temperatura en la dermis profunda o la capa de grasa superficial está dentro del intervalo de -2 °C a -4 °C. La temperatura dentro de los 4-5 mm de profundidad está dentro del intervalo de aproximadamente 0 °C a 7 °C dependiendo de las variaciones en la presión de contacto y el área anatómica. Esta ubicación demuestra una alta variabilidad de las diferentes gráficas temperatura. La temperatura dentro de los 8-10 mm de profundidad, que corresponde a una profundidad dentro de la capa de grasa subcutánea tenía una temperatura en el intervalo de 7-24 °C.

La histología de un control (Sitio 9) y del sitio expuesto al frío (Sitio 8) (-7 °C, 600 s) se obtuvo 6 días después de la exposición y se analizó por un dermatopatólogo. Se describió lo siguiente en el sitio de control y el de exposición al frío:

La epidermis de ambas muestras es normal y presenta un estrato córneo en red de canasta con espesor normal, crestas interpapilares normales en comparación con el control. Dentro del sitio expuesto al frío hay presente un leve infiltrado perivascular linfocítico. Sin embargo, no hay signos claros de vasculitis presentes en ambas muestras.

La grasa subcutánea del control presenta la morfología normal. La grasa subcutánea del sitio expuesto al frío presenta signos claros de paniculitis lobular y septal. La mayoría de los adipocitos están rodeados por un infiltrado linfocítico con macrófagos que contienen lípidos ocasionales. El espesor de los tabiques subcutáneos está aumentado. Hay cambios leves vasculares, sin embargo no hay signos claros de vasculitis. Tres meses y medio después de la exposición al frío el cerdo se sacrificó y se recogió el tejido en los sitios de exposición mediante escisión de espesor completo, después se realizó la formación de imágenes de ultrasonidos de 20 MHz a través de los sitios de ensayo seleccionados. Las imágenes de ultrasonidos *in vivo* demostraron claramente la pérdida de tejido graso en el área de tratamiento por enfriamiento de la piel frente al tejido circundante no expuesto al frío. En la Figura 11 se muestra una imagen de ultrasonidos *in vivo* 3 meses y ½ después de la exposición al frío.

El tejido recogido se cortó macroscópicamente a través de los sitios de ensayo y se tomaron imágenes de las secciones transversales del tejido macroscópico. Las secciones transversales macroscópicas de los Sitios 1, 3, 11, 12 y 18 se muestran en las Figuras 13 A-E. Se observó una disminución del espesor de la capa de grasa subcutánea para todos los sitios expuestos al frío frente a la capa de grasa adyacente no expuesta al frío. Las secciones transversales macroscópicas coincidieron adecuadamente con las imágenes de ultrasonidos. Se pudieron identificar dos compartimentos diferentes en la grasa subcutánea, una capa de grasa superficial y una capa de grasa profunda. El espesor de la capa de grasa superficial se había reducido drásticamente en los sitios de tratamiento con frío, mientras que la capa de grasa profunda no había cambiado significativamente. El porcentaje de disminución de la capa de grasa superficial en el área de ensayo frente al exterior se indica para algunos sitios de ensayo en la Tabla 3. Se observó un cambio de la capa de grasa subcutánea para los Sitios expuestos al frío 1, 11, 12 y 18. La disminución promedio del espesor para la capa de grasa superficial en los sitios de ensayo evaluados era del 47 %. Para el sitio de control no expuesto, no se encontró una disminución significativa del grosor en ninguna de las capas de grasa.

Estos ejemplos confirman que es posible en un modelo de cerdo lograr un daño tisular selectivo del tejido adiposo subcutáneo por enfriamiento externo en un intervalo específico de temperatura de enfriamiento externo y tiempo de

exposición, sin daño significativo a la epidermis y la dermis. La eliminación de la grasa subcutánea también se demostró mediante una hendidura evidente en la superficie de la piel tratada, que coincidía exactamente con la exposición al frío, y con las mediciones de la capa de grasa en relación con el sitio de exposición al frío mediante ultrasonidos y secciones transversales macroscópicas después del sacrificio. Se observaron cambios histológicos pronunciados, que eran selectivos del tejido adiposo subcutáneo 6 días después de la exposición al frío. Histológicamente se observó una paniculitis con una disminución del tamaño de las células grasas. Hubo pruebas de que la respuesta al frío puede variar en diferentes sitios y que la capa de grasa más superficial se ve más afectada por la pérdida de tejido que la capa de grasa más profunda. Sin embargo, los resultados de Cerdo III implican que hay una mayor eliminación de grasa en la capa de grasa superficial frente a la capa más profunda. La explicación para esto es a) la capa de grasa superficial está expuesta a temperaturas más frías debido al gradiente y/o b) la capa de grasa más profunda en los cerdos puede ser menos susceptible al daño selectivo por frío.

La Figura 9 representa una imagen del dispositivo para la exposición al frío del Cerdo III. La placa de cobre fría 91 se pone en contacto con la piel. El perfil de temperatura en la piel durante la exposición al frío se mide mediante los termopares 92 insertados en el tejido en diferentes profundidades. El dispositivo es accionado por resorte 93 para proporcionar una presión durante la exposición al frío.

La Figura 10 representa el perfil de temperatura en varias profundidades durante la exposición al frío del Cerdo III para diferentes Sitios de ensayo: 10A (Sitio 1), 10B (Sitio 2), 10C (Sitio 7), 10D (Sitio 11), 10E (Sitio 12), 10F (Sitio 13), 10G (Sitio 14), 10H (Sitio 15), 10I (Sitio 16) y 10J (Sitio 18). La temperatura en varias profundidades está marcada con T3-E (superficie), T0-B (2-2,5 mm), T1-C (4-5 mm) y T2-D (8-10 mm).

La Figura 11 representa una imagen de ultrasonidos del Sitio de ensayo 11 tomada 3 meses y ½ después de la exposición. La sección debajo de 1105 está fuera del área expuesta al frío, la sección debajo de 1106 está dentro del área expuesta al frío. La dermis 1102 se puede distinguir claramente de la capa de grasa 1103 y la capa muscular 1104. En la capa de grasa 1103, se pueden distinguir dos capas distintas: la capa de grasa superficial 1103a y la capa de grasa profunda 1103b. La imagen de ultrasonidos coincide adecuadamente con la sección transversal macroscópica del mismo tejido en la Figura 13c.

La Figura 12 representa la histología del Sitio de ensayo 8 (Figura 12A y 12B) seis días después de la exposición al frío (-7 °C, 600 s) y el Sitio de ensayo 9, que es un control no expuesto (Figura 12C y 12D). Las micrografías muestran una imagen con pocos aumentos (1,25x) en las Figuras 12A y 12C y con aumentos medios (5x) en las Figuras 12B y 12D. Las imágenes muestran la epidermis 701, la dermis 702 y la grasa subcutánea 703. Si bien el control no expuesto presenta una morfología de tejido normal, el tejido expuesto al frío presenta signos claros de paniculitis en la grasa subcutánea. Las células inflamatorias han migrado a esta área y ha disminuido el tamaño promedio de las células grasas.

Las Figuras 13 A-E representan secciones macroscópicas a través del centro de los diferentes Sitios de ensayo después de que el cerdo fuera sacrificado, 3 meses y ½ después de la exposición al frío: 13A (Sitio 1), 13B (Sitio 3), 13C (Sitio 11), 13D (Sitio 12) y 13E (Sitio 18). Cada figura presenta una escala de 1300, que tiene unidades de 1 cm y subunidades de 1 mm. La epidermis 1301, la dermis 1302, la capa de grasa superficial 1303 y la capa de grasa profunda 1304. Para la Figura 13E del control no expuesto, no se observan cambios en el espesor de las diferentes capas. Las Figuras 13A, 13C, 13D y 13E muestran la sección transversal de las áreas expuestas al frío, que coinciden con los 4-5 cm centrales de tejido y las áreas no expuestas al frío de alrededor. En todas las muestras expuestas al frío se puede observar una disminución del espesor en la capa de grasa superficial de las áreas expuestas al frío frente a las áreas no expuestas al frío. El cambio en % de espesor de cada muestra se indica en la Tabla 3.

REIVINDICACIONES

1. Un método de tratamiento cosmético destinado a reducir localmente tejido adiposo en una región local de un área abdominal, un área de las nalgas, una extremidad, un brazo, una pierna, una cintura o un costado del cuerpo de un sujeto que no es un bebé, que comprende:
 - (a) aplicar un medio de enfriamiento de un dispositivo en un área definida de la piel de un sujeto en una región local donde se desea una reducción del tejido adiposo subcutáneo;
 - (b) controlar el medio de enfriamiento por medio del cual el medio de enfriamiento se mantiene a una temperatura promedio entre aproximadamente -15 °C y +10 °C durante hasta dos horas de una manera que rompe selectivamente las células ricas en lípidos en la región local, y, simultáneamente con ello mantiene la piel del sujeto a una temperatura por medio de la cual las células no ricas en lípidos próximas al medio de enfriamiento y las células no ricas en lípidos que rodean el tejido graso subcutáneo no se rompen, y
 - (c) modificar una forma de la región local para contornear una superficie de la región local.
2. El método de la reivindicación 1, en donde la superficie se contornea en el dispositivo.
3. El método de la reivindicación 1 o 2, en donde modificar la forma de la región local se produce tras aplicar el medio de enfriamiento al área definida.
4. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en donde las células ricas en lípidos se enfrían a una temperatura entre aproximadamente -10 y 10 °C, o una temperatura entre aproximadamente -10 y 4 °C, o una temperatura entre aproximadamente 4 y 10 °C, o una temperatura entre aproximadamente -4 y 4 °C, o una temperatura entre aproximadamente -2 y 10 °C, o una temperatura entre aproximadamente -2 y 4 °C.
5. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, que comprende además:
controlar una temperatura del medio de enfriamiento de tal manera que la temperatura se mantiene a una temperatura promedio entre aproximadamente -15 y 5 °C, o entre aproximadamente -10 y 10 °C, o entre aproximadamente -10 y 5 °C, o entre aproximadamente -5 y 10 °C, o entre aproximadamente -5 y 5 °C.
6. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde el medio de enfriamiento se aplica a un pliegue en la piel del sujeto.
7. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde el pliegue en la piel del sujeto se presiona entre el medio de enfriamiento y un segundo medio de enfriamiento.
8. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en donde un período de tiempo de enfriamiento es de 10 segundos a 30 minutos.
9. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, que comprende además la etapa de:
repetir la aplicación del medio de enfriamiento a la piel del sujeto una pluralidad de veces hasta que se haya logrado la reducción deseada en el tejido adiposo subcutáneo.
10. El método de la reivindicación 9, en donde la pluralidad comprende intervalos de tiempo de 15 minutos, o intervalos de tiempo de 30 minutos, o intervalos de tiempo de 60 minutos, o intervalos de tiempo de 12 horas, o intervalos de tiempo de 24 horas, o intervalos de tiempo que abarcan varios días, o intervalos de tiempo que abarcan varias semanas.
11. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, que comprende además la etapa de utilizar al menos un dispositivo de retroalimentación para supervisar la temperatura y/o la formación de cristales para proporcionar información de retroalimentación para controlar el medio de enfriamiento.
12. El método de la reivindicación 11, en donde una temperatura de la piel del sujeto se proporciona como retroalimentación por el al menos un dispositivo de retroalimentación para asegurar que la temperatura de la misma no se enfríe por debajo de una temperatura mínima predeterminada.
13. El método de la reivindicación 12, en donde la temperatura mínima predeterminada es de aproximadamente -10 °C, o de aproximadamente -5 °C, o de aproximadamente 0 °C, o de aproximadamente 5 °C, o de aproximadamente 10 °C.
14. El método de la reivindicación 12 o 13, en donde el al menos un dispositivo de retroalimentación es un mecanismo de medición de la temperatura situado sobre o en la piel del sujeto.
15. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 12 a 13, en donde el al menos un dispositivo de retroalimentación es un mecanismo de medición de la temperatura situado sobre una superficie de enfriamiento del medio de enfriamiento.

16. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, en donde el medio de enfriamiento se aplica a la piel del sujeto con una presión que es aproximadamente igual o superior a la presión sanguínea sistólica en la dermis del sujeto a fin de disminuir el flujo sanguíneo en la dermis.
- 5 17. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, en donde el medio de enfriamiento se aplica a la piel del sujeto con una presión que es aproximadamente igual o inferior a la presión sanguínea sistólica en la dermis del sujeto a fin de disminuir el flujo sanguíneo en la dermis.
- 10 18. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17, en donde el medio de enfriamiento se aplica a la piel del sujeto con una presión en una cantidad suficiente para disminuir el flujo sanguíneo en la dermis.
19. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18, en donde un movimiento mecánico se proporciona a las células ricas en lípidos antes de, simultáneamente con, o después de la aplicación del medio de enfriamiento.
- 15 20. El método de la reivindicación 19, en donde el movimiento mecánico se proporciona por vibración, al menos una pulsación y/o por masaje.
21. Un dispositivo para romper selectivamente las células ricas en lípidos en un sujeto humano que no es un bebé mediante enfriamiento que comprende:
 20 un elemento de enfriamiento (110); y
 un controlador (105) programado para mantener el elemento de enfriamiento (110) a una temperatura promedio entre aproximadamente -15 °C y +10 °C para crear un gradiente de temperatura en una región local de la piel del sujeto para romper selectivamente y reducir así las células ricas en lípidos de la región por medio de un modelo multicapa programado que calcula los perfiles de temperatura a lo largo del tiempo y a diferentes profundidades, mientras que,
 25 simultáneamente con ello, mantiene la piel del sujeto a una temperatura por medio de la cual no se rompen las células no ricas en lípidos.
22. El método de la reivindicación 1, que comprende además:
 30 aplicar una loción termoconductora entre el medio de enfriamiento y la piel del sujeto.

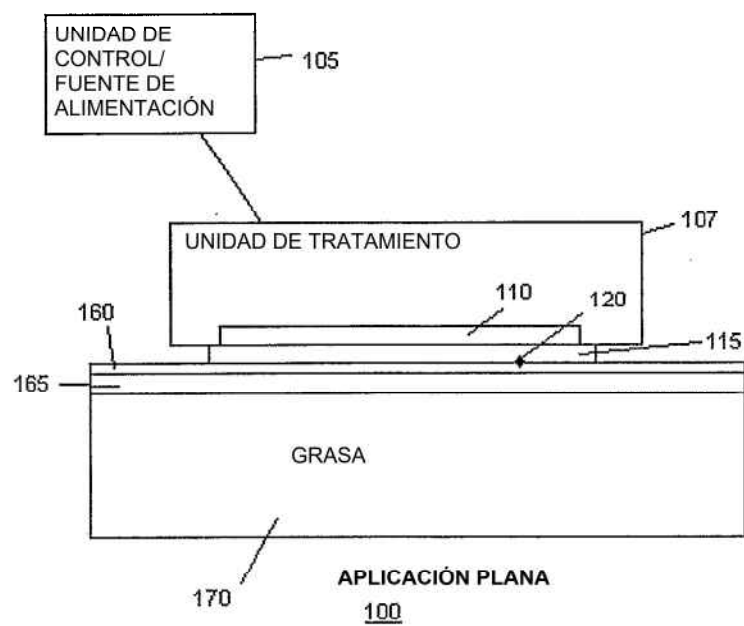
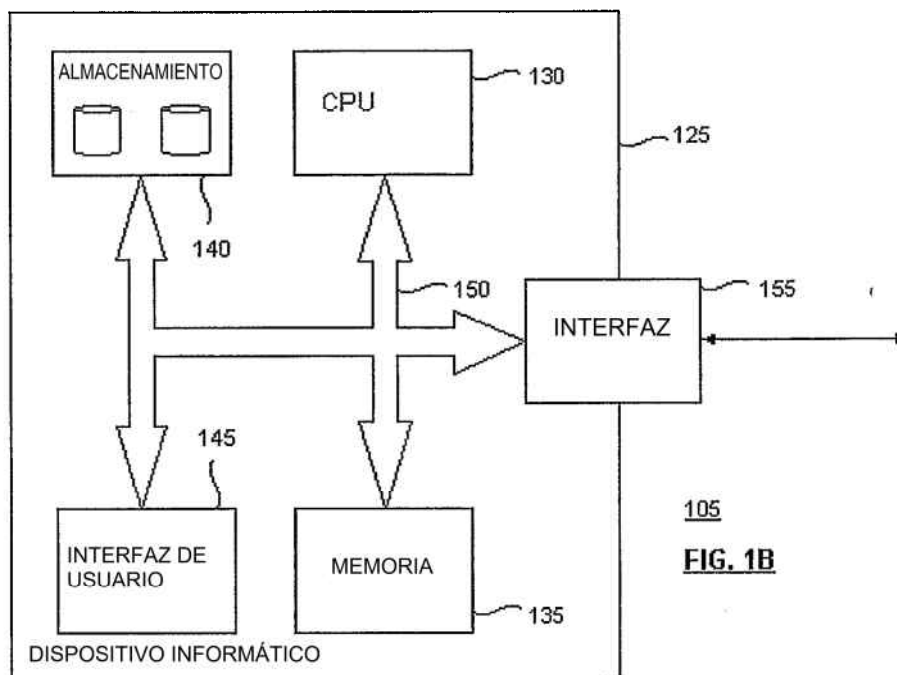
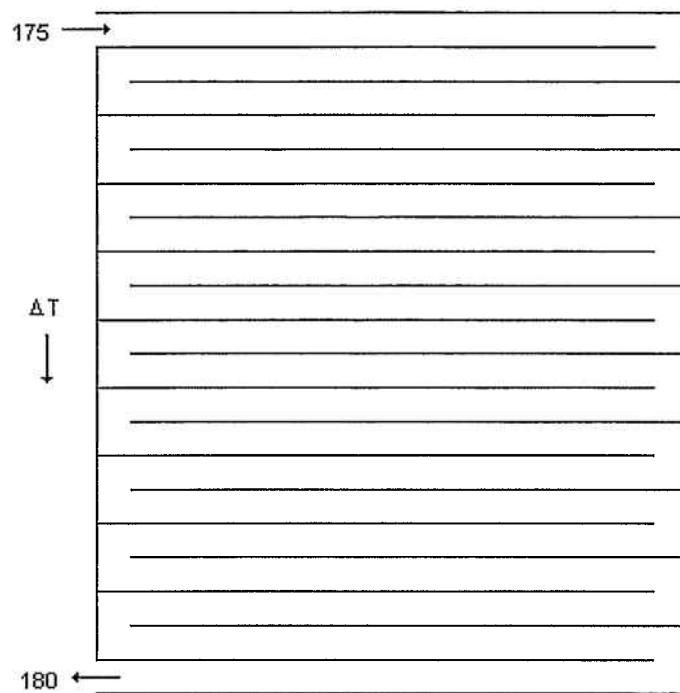


FIG. 1A





110

FIG. 1C

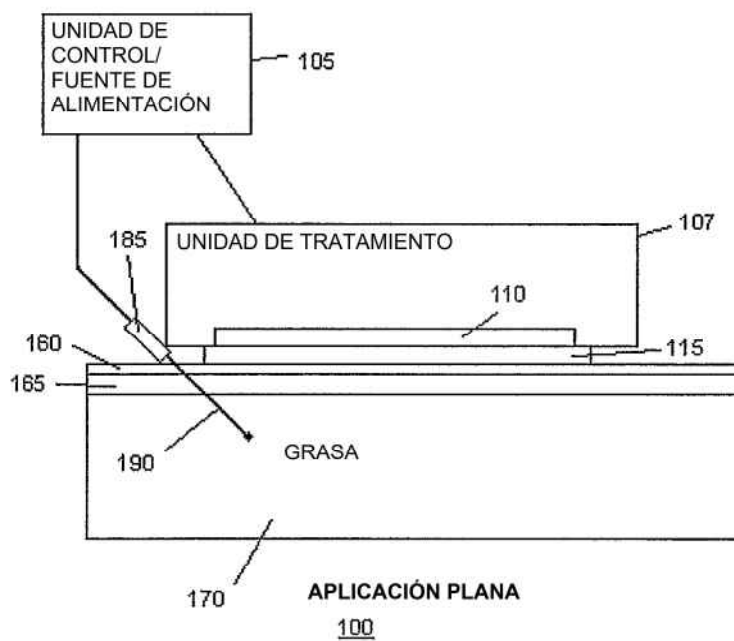
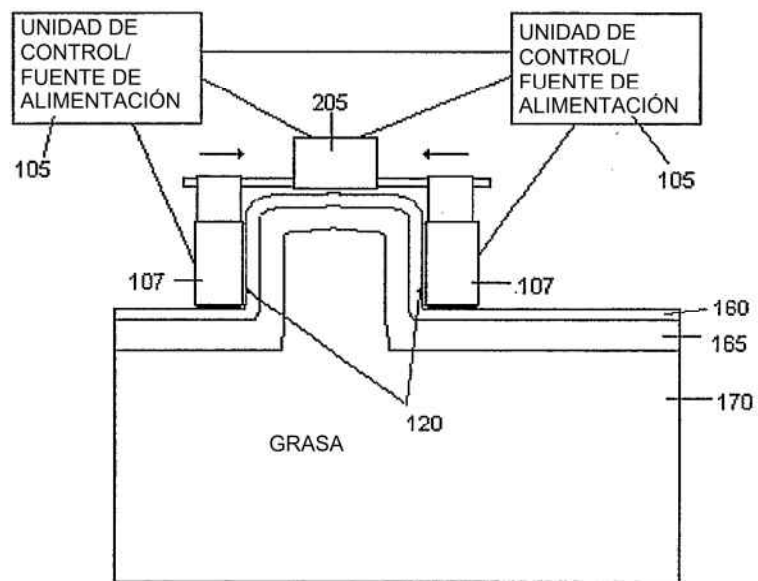


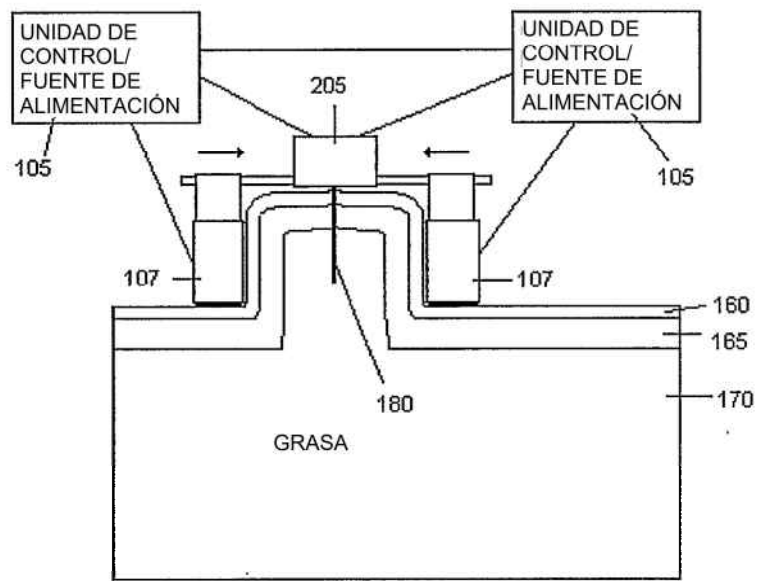
FIG. 1D



APLICACIÓN EN PLIEGUE

200

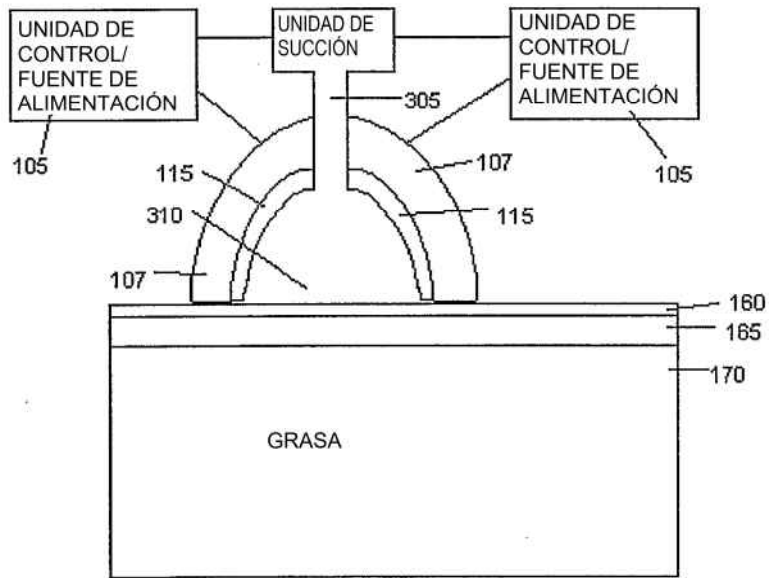
FIG. 2A



APLICACIÓN EN PLIEGUE

200

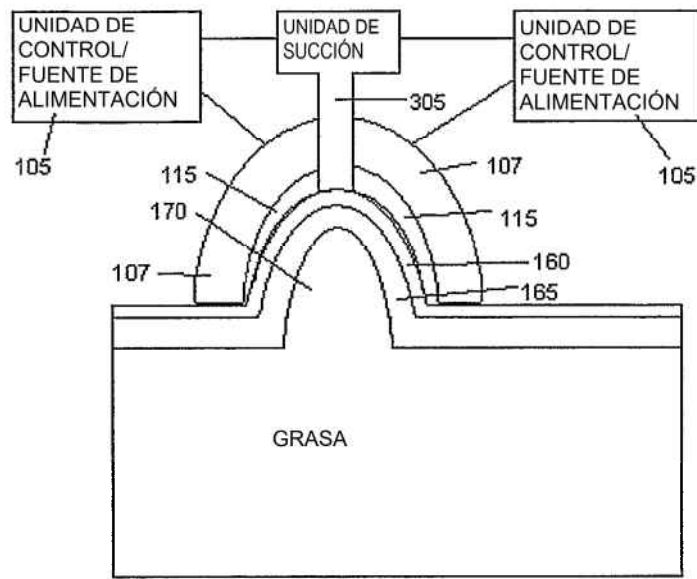
FIG. 2B



APLICACIÓN CON SUCCIÓN

300

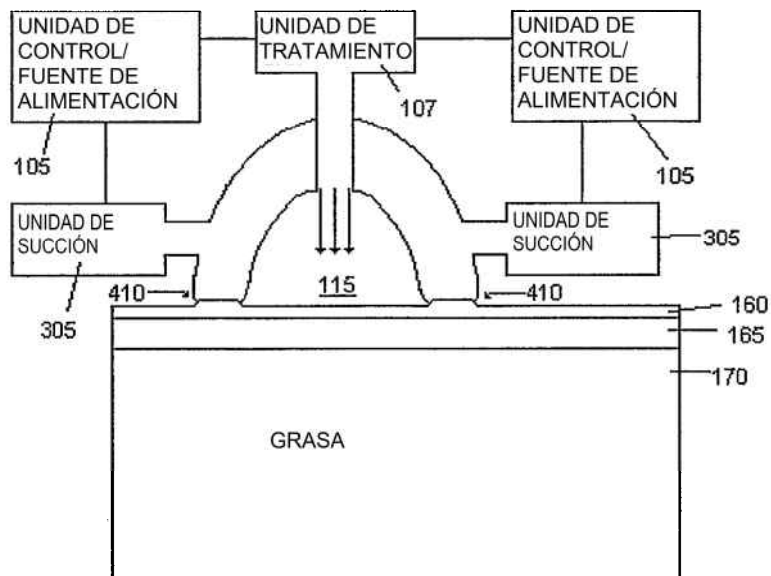
FIG. 3A



APLICACIÓN CON SUCCIÓN

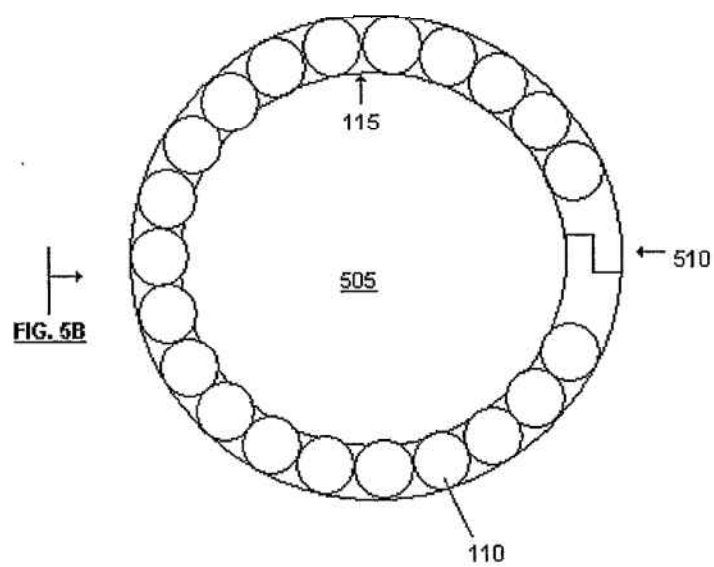
300

FIG. 3B



400

FIG. 4



500

FIG. 5A

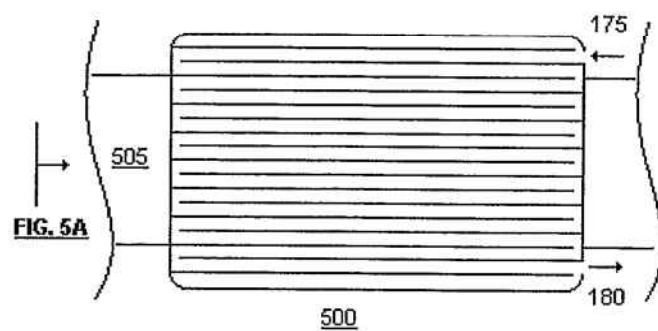


FIG. 5B

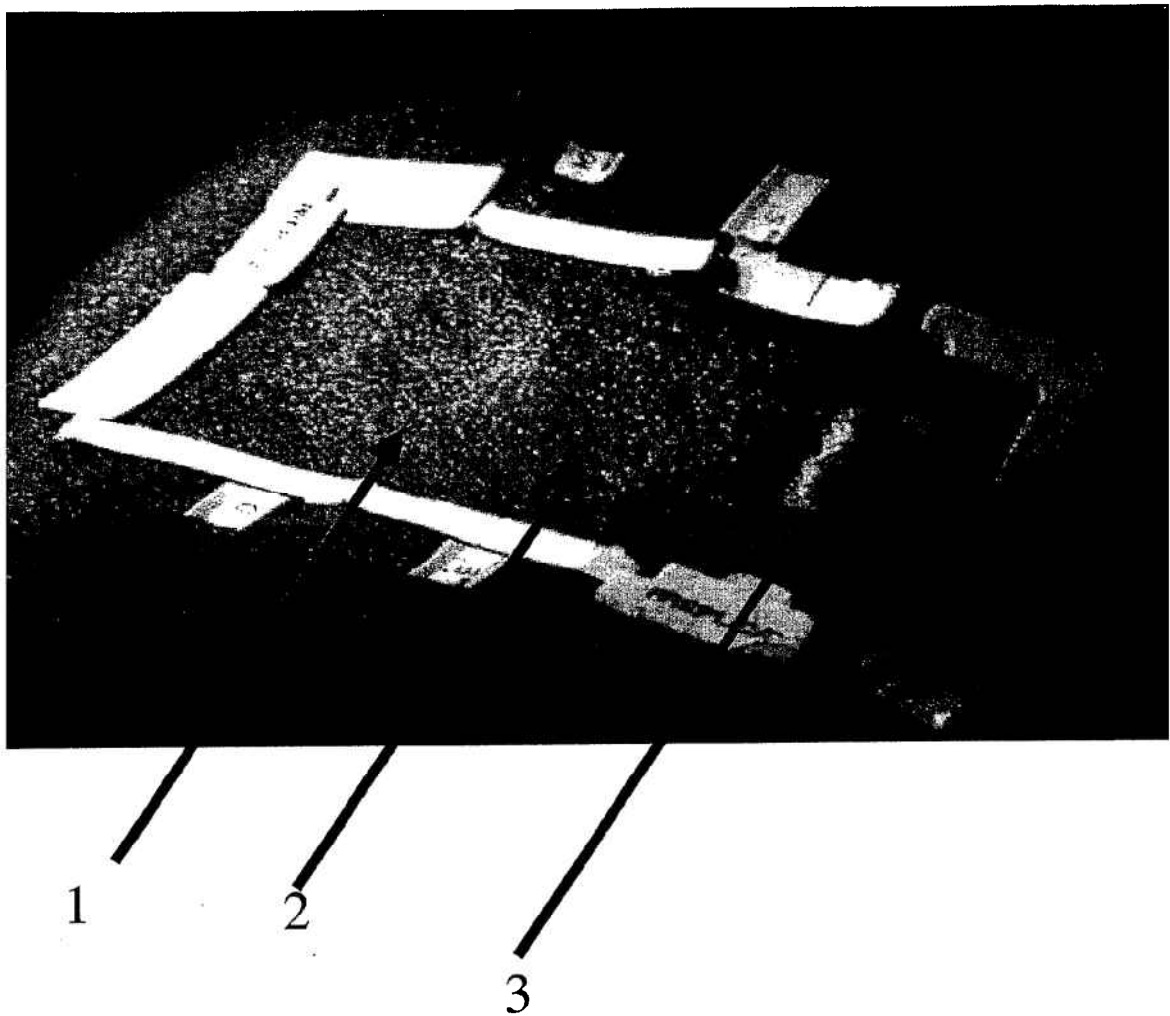


Figura 6

Figura 7a



Figura 7b



Figura 7

Figura 8a

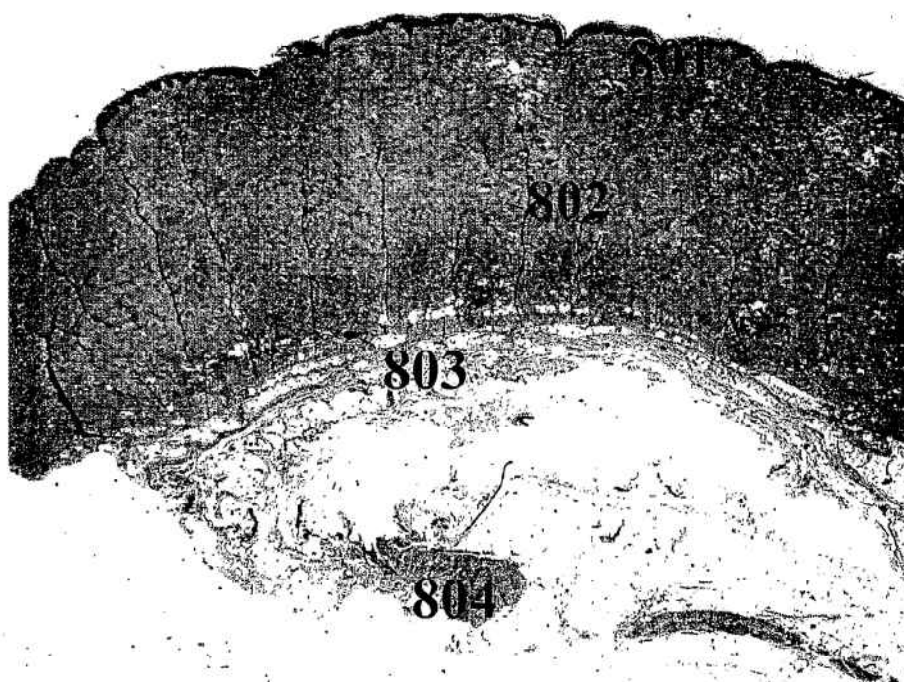


Figura 8b



Figura 8

Figura 8c

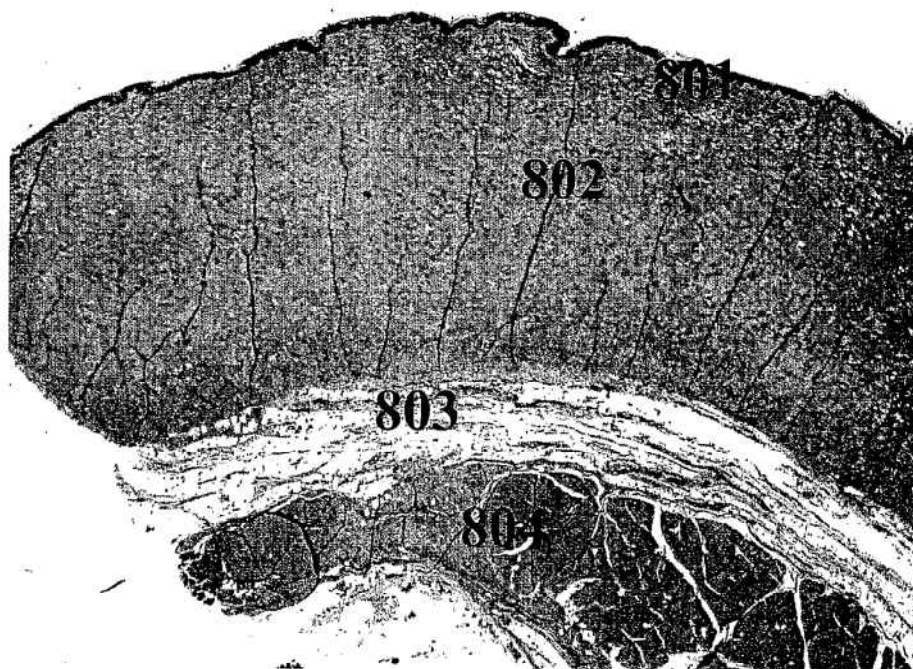


Figura 8d

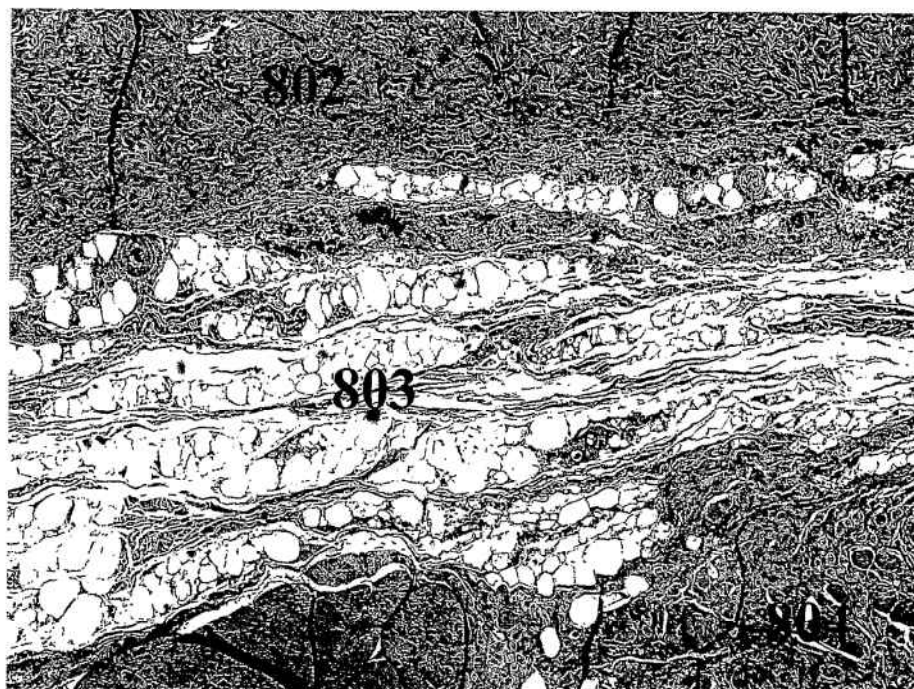


Figura 8

Figura 8 ~~g~~
e

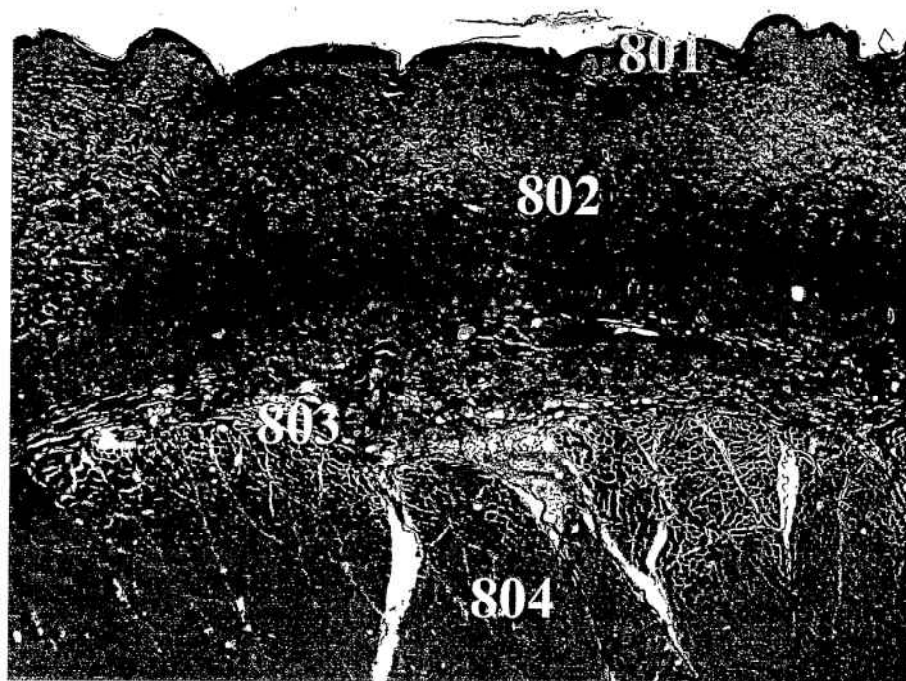


Figura 8 ~~h~~
f

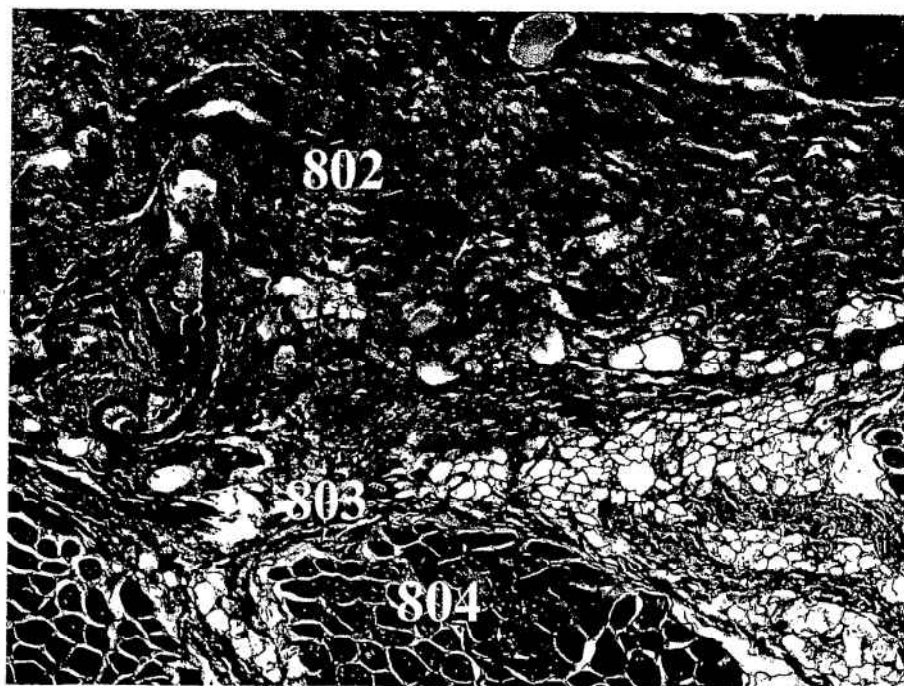


Figura 8

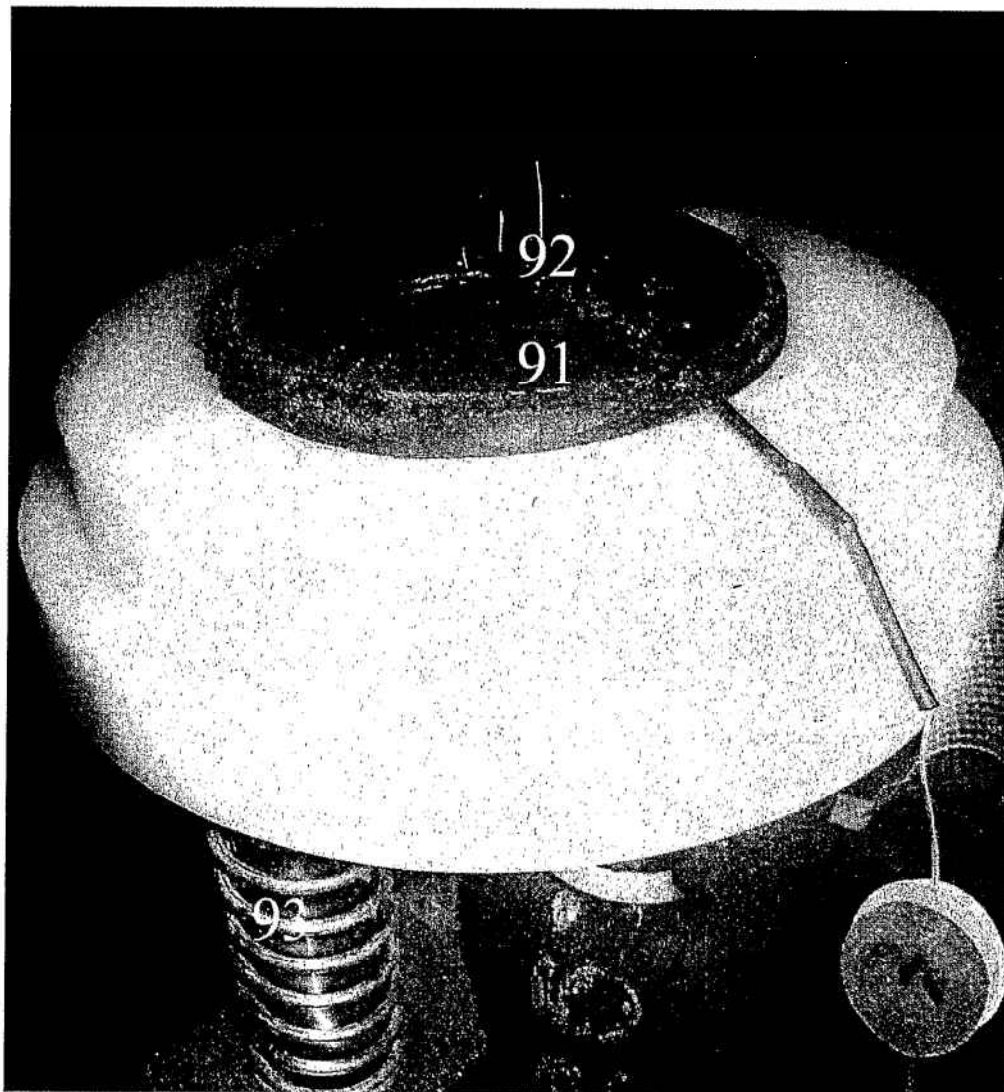


Figura 9

Figura
10a

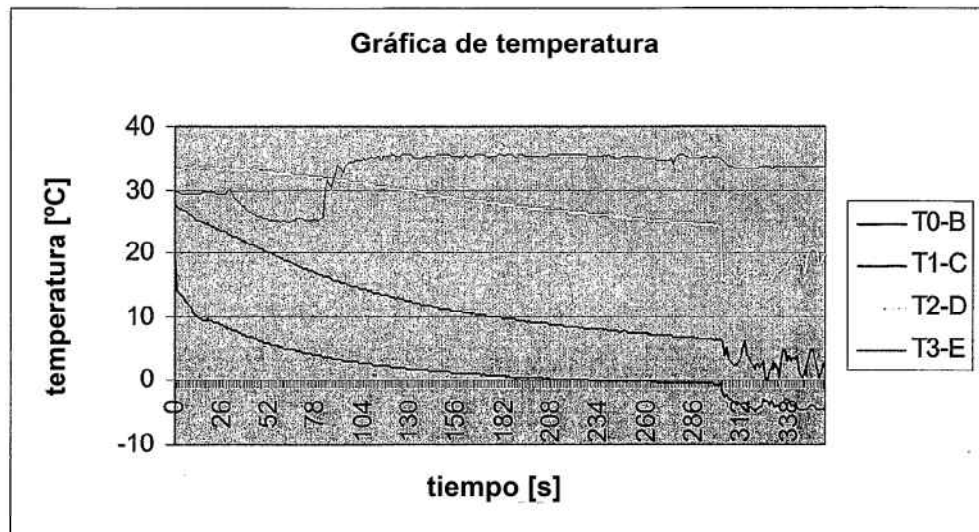


Figura
10b

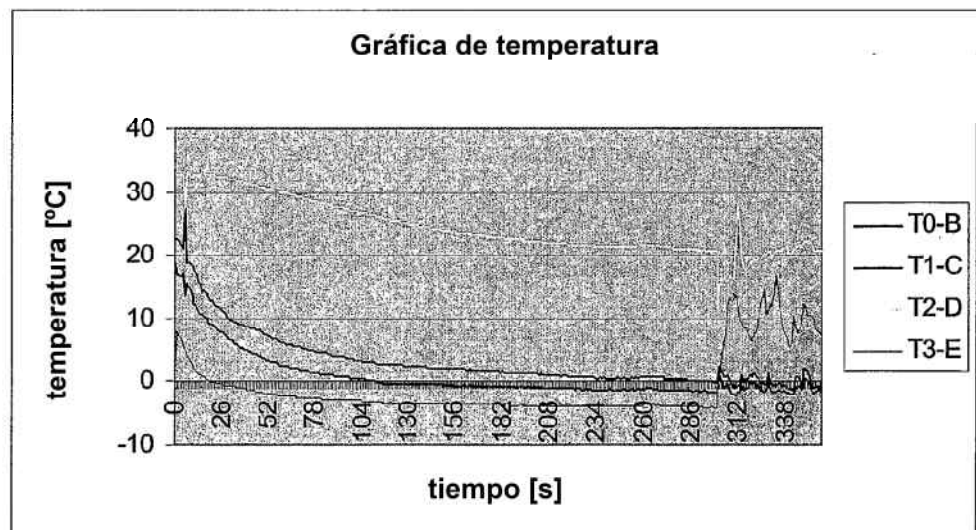


Figura 10

Figura
10c

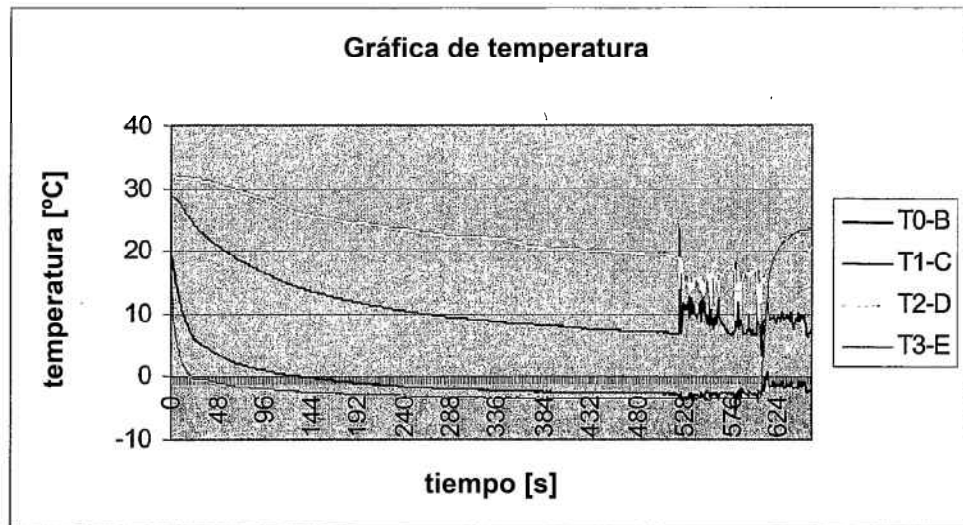


Figura
10d

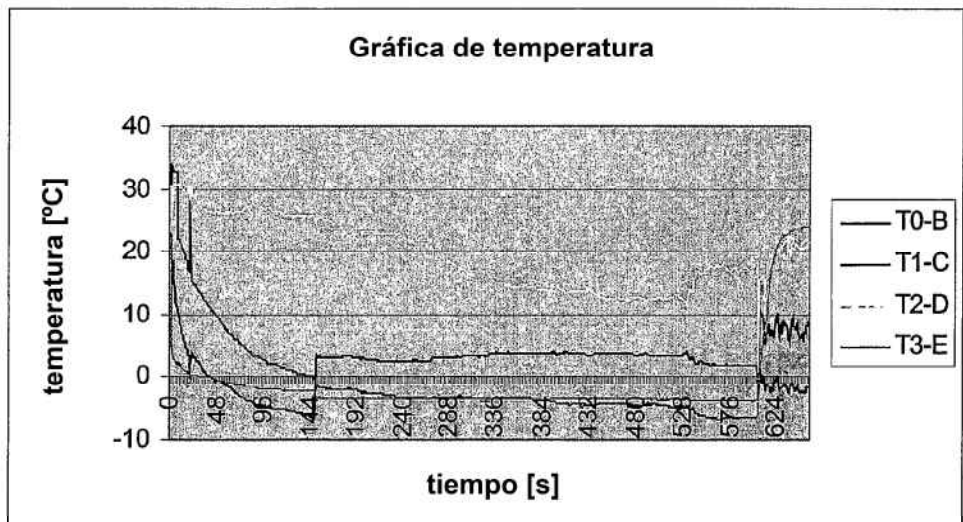


Figura 10

Figura
10e

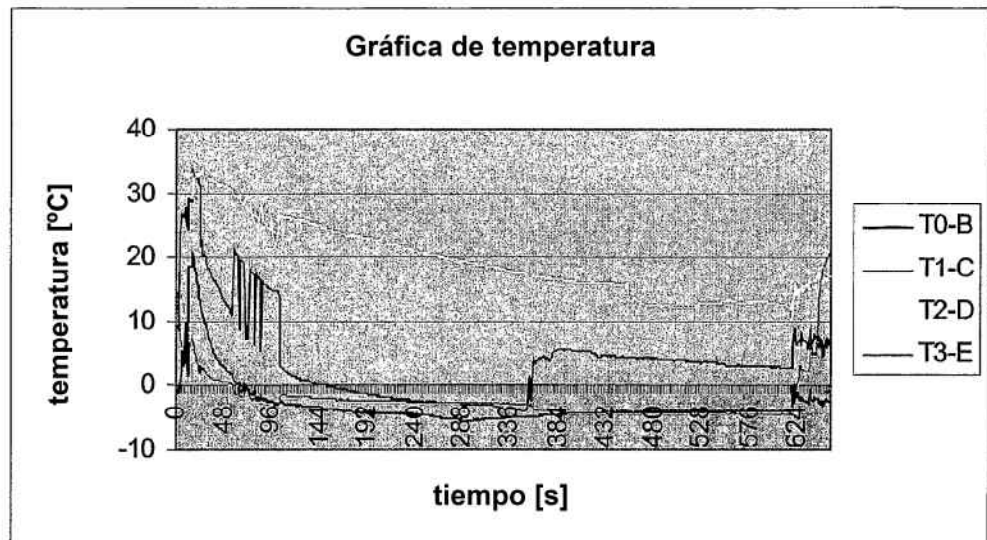


Figura
10f

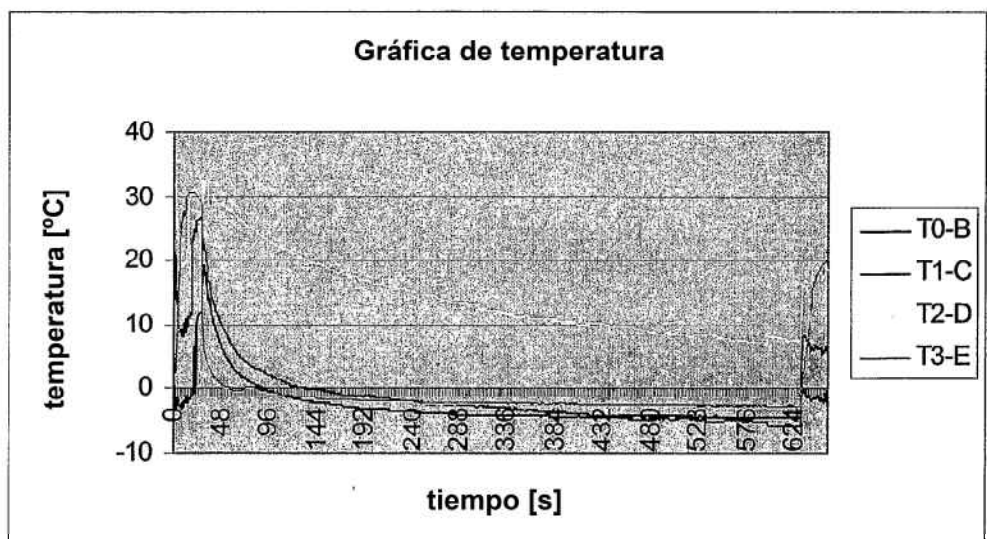


Figura 10

Figura
10g

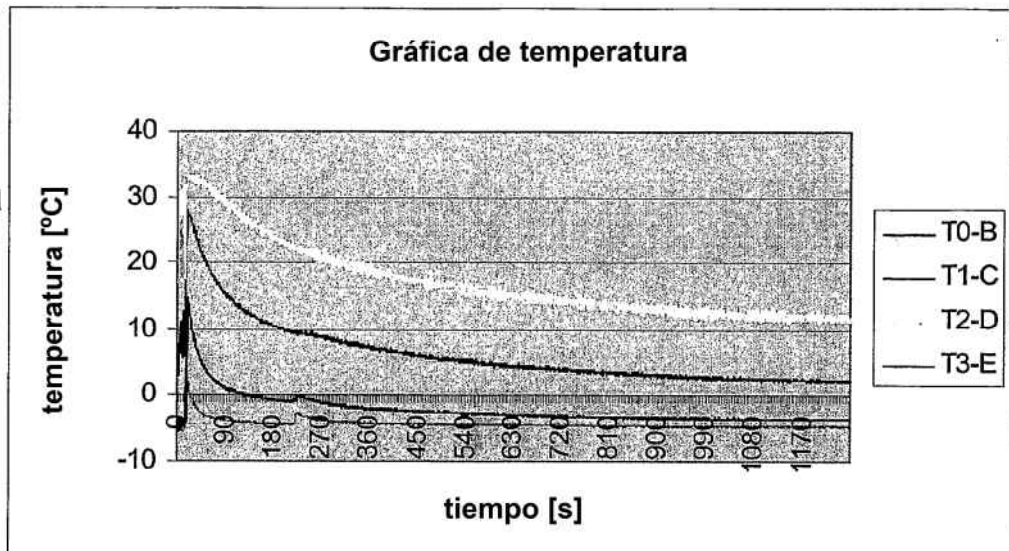


Figura
10h

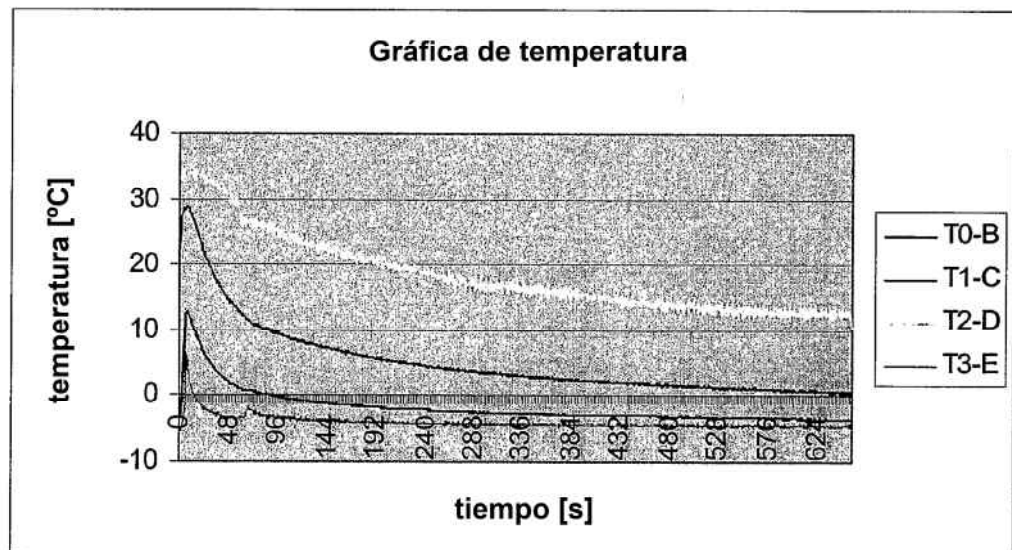


Figura 10

Figura
10i

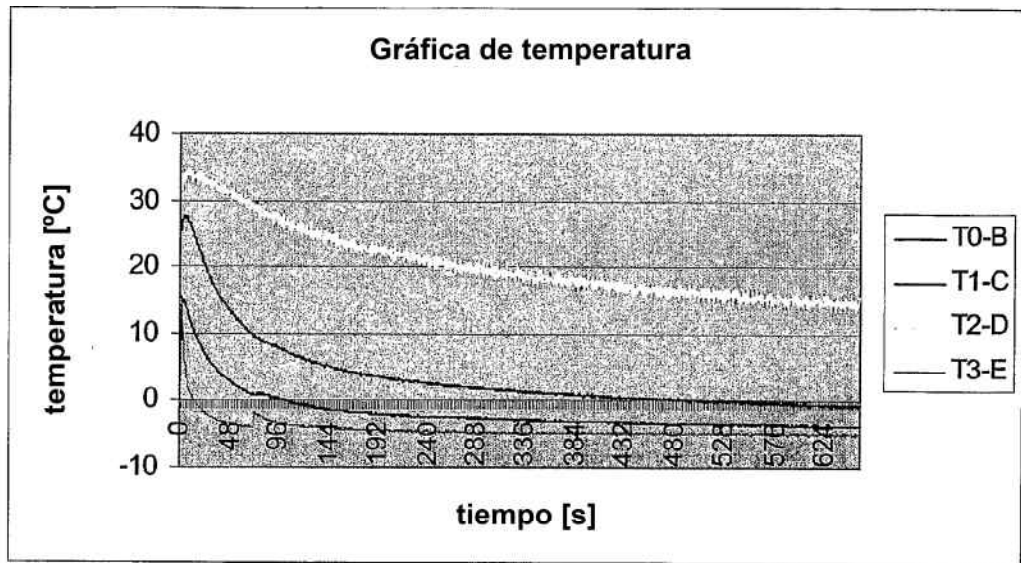


Figura
10j

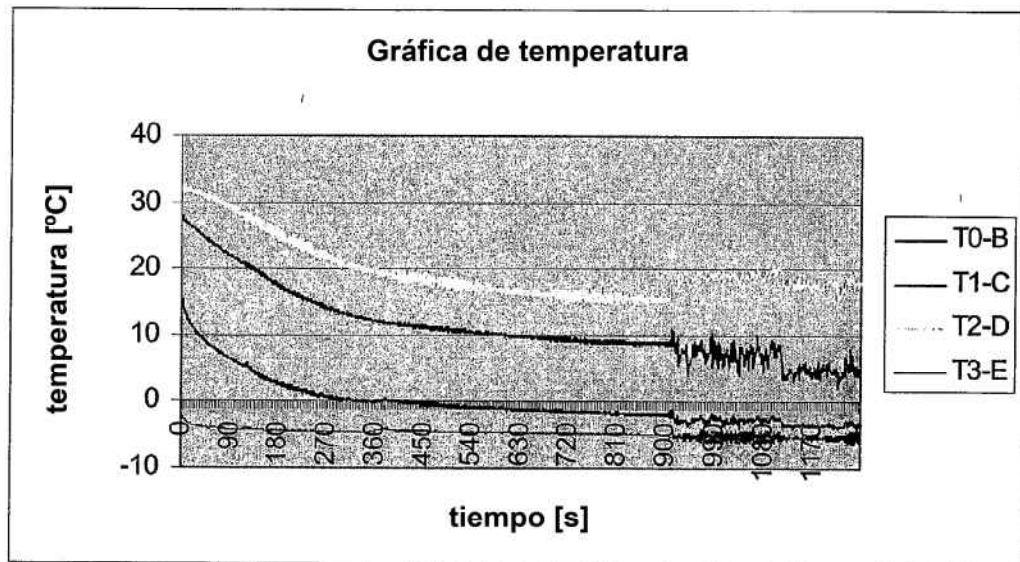


Figura 10

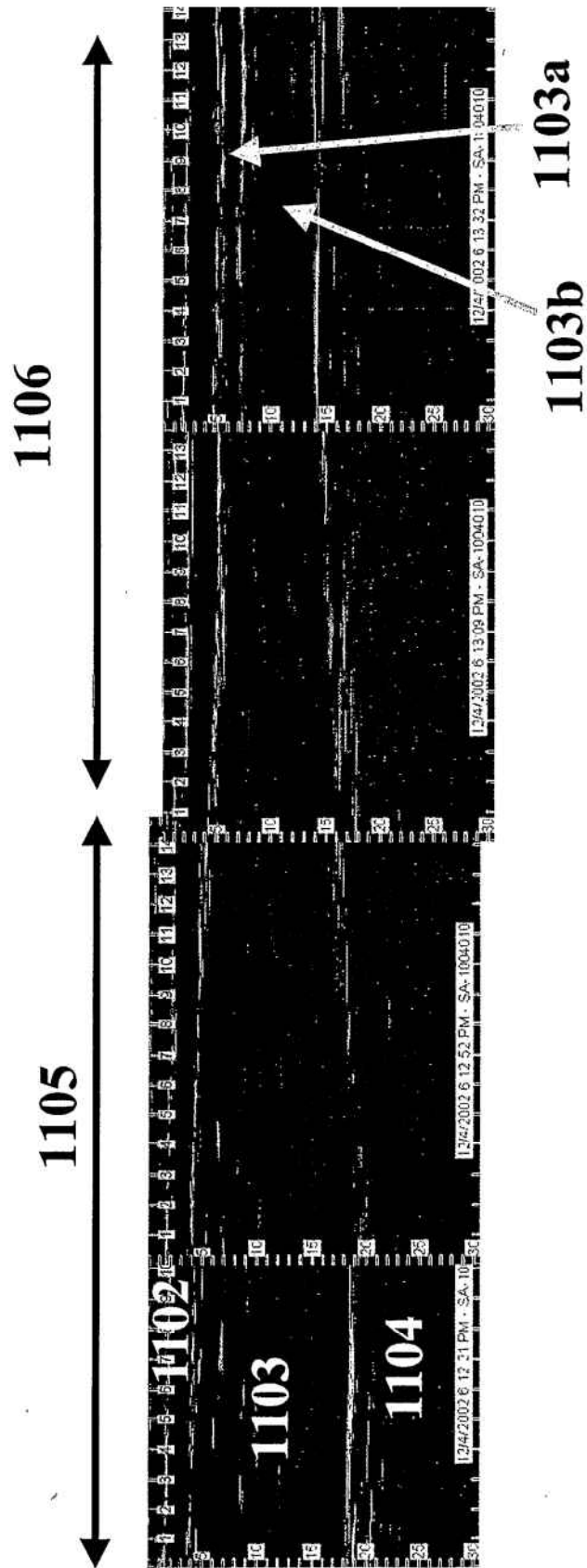


Figura 11

Figura 12a

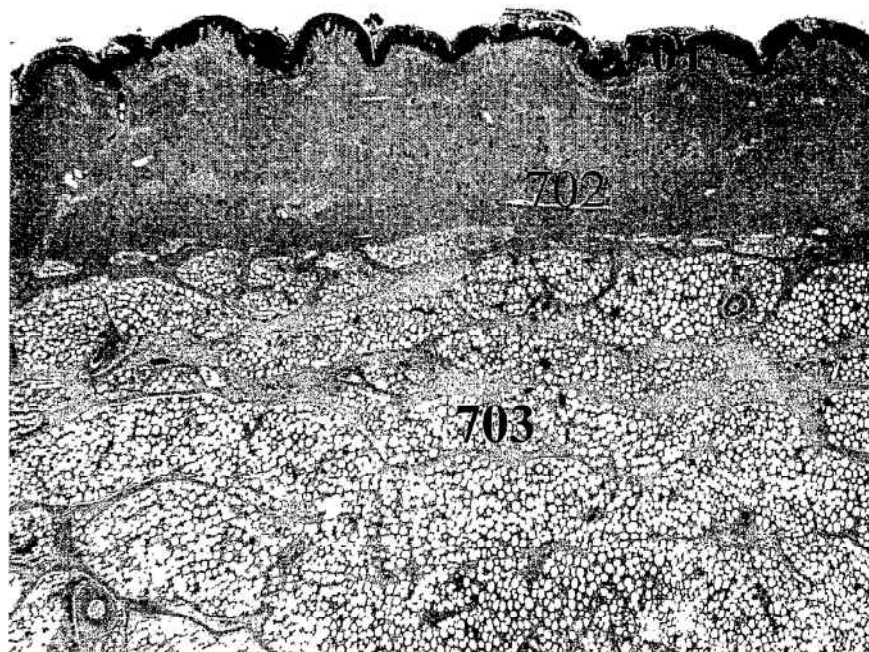


Figura 12b

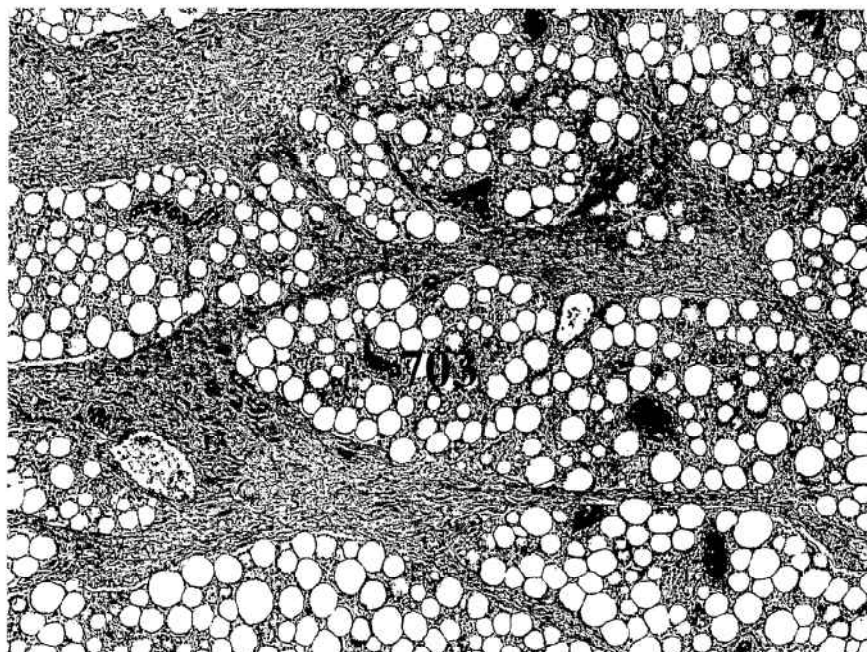


Figura 12

Figura 12c

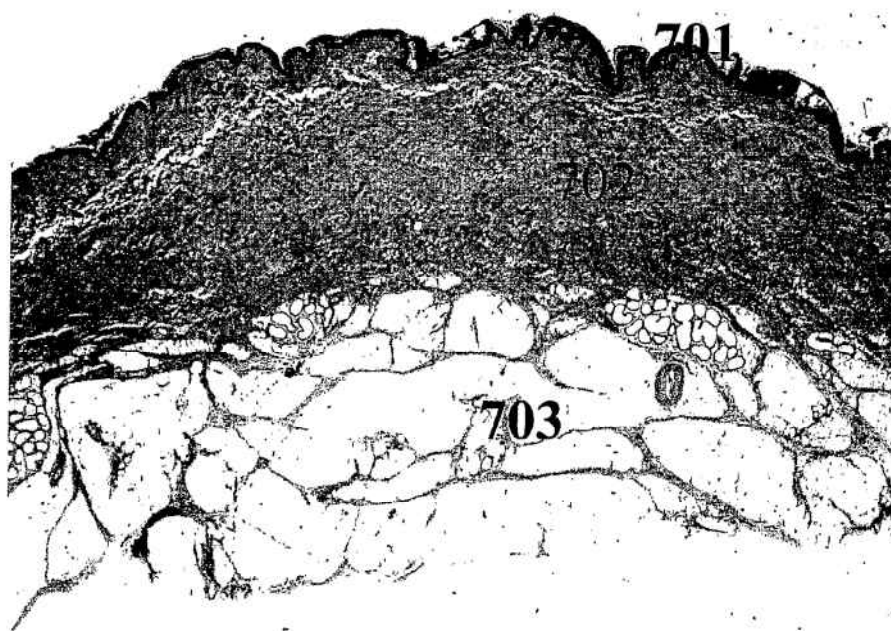


Figura 12d

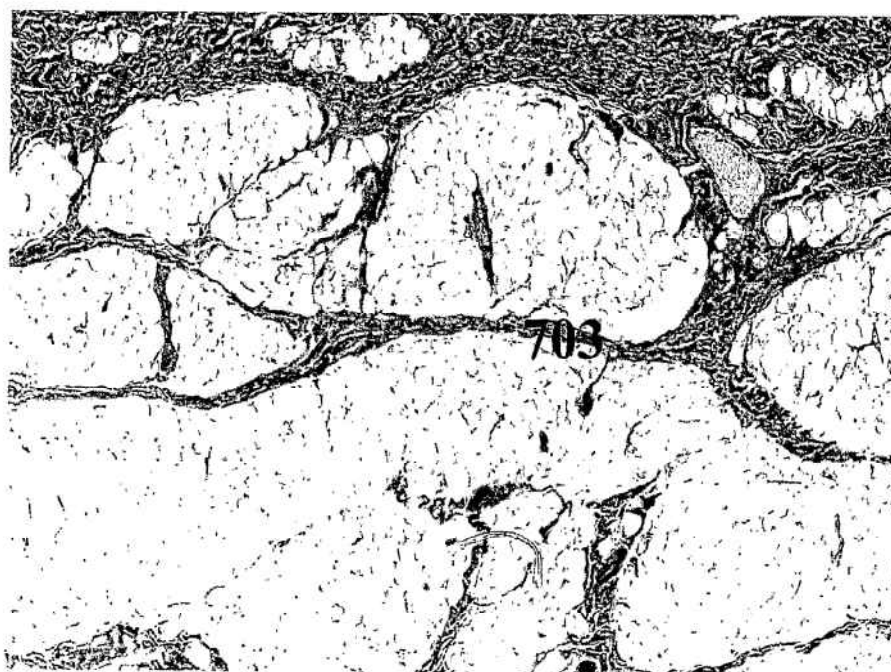


Figura 12

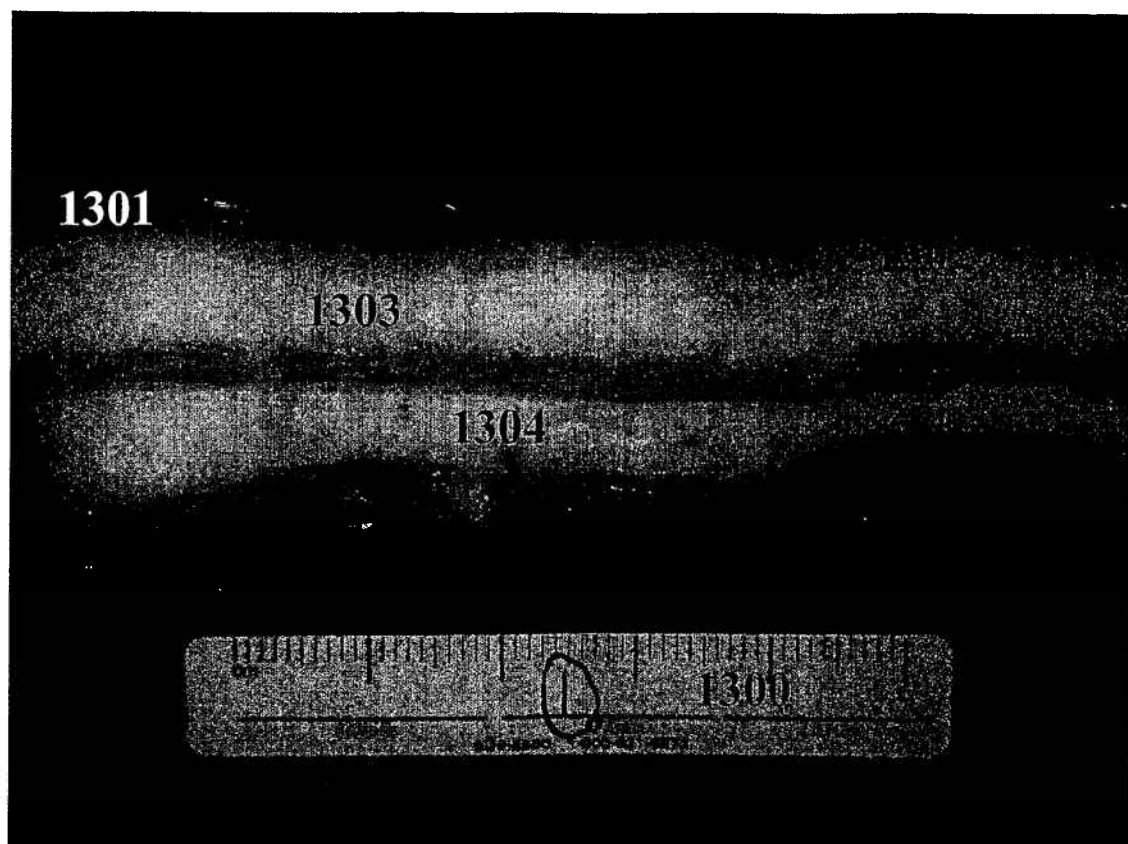


Figura 13a

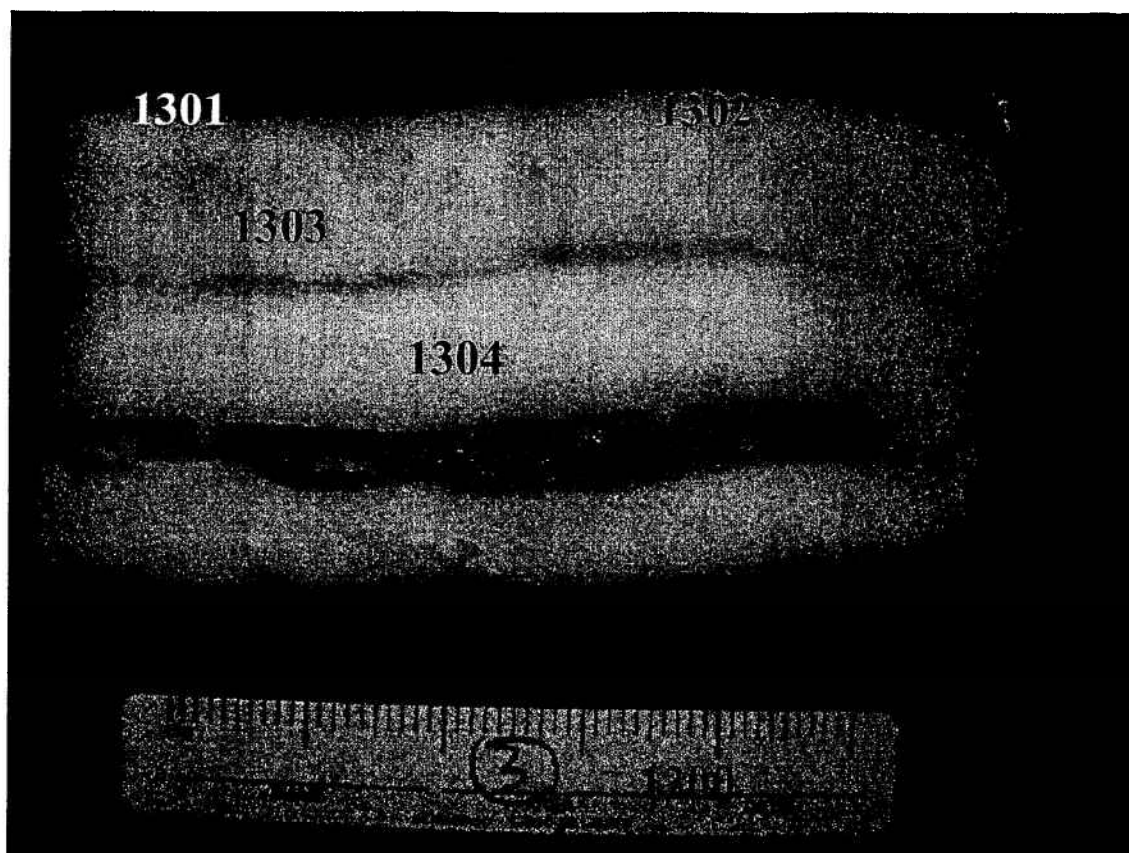


Figura 13b

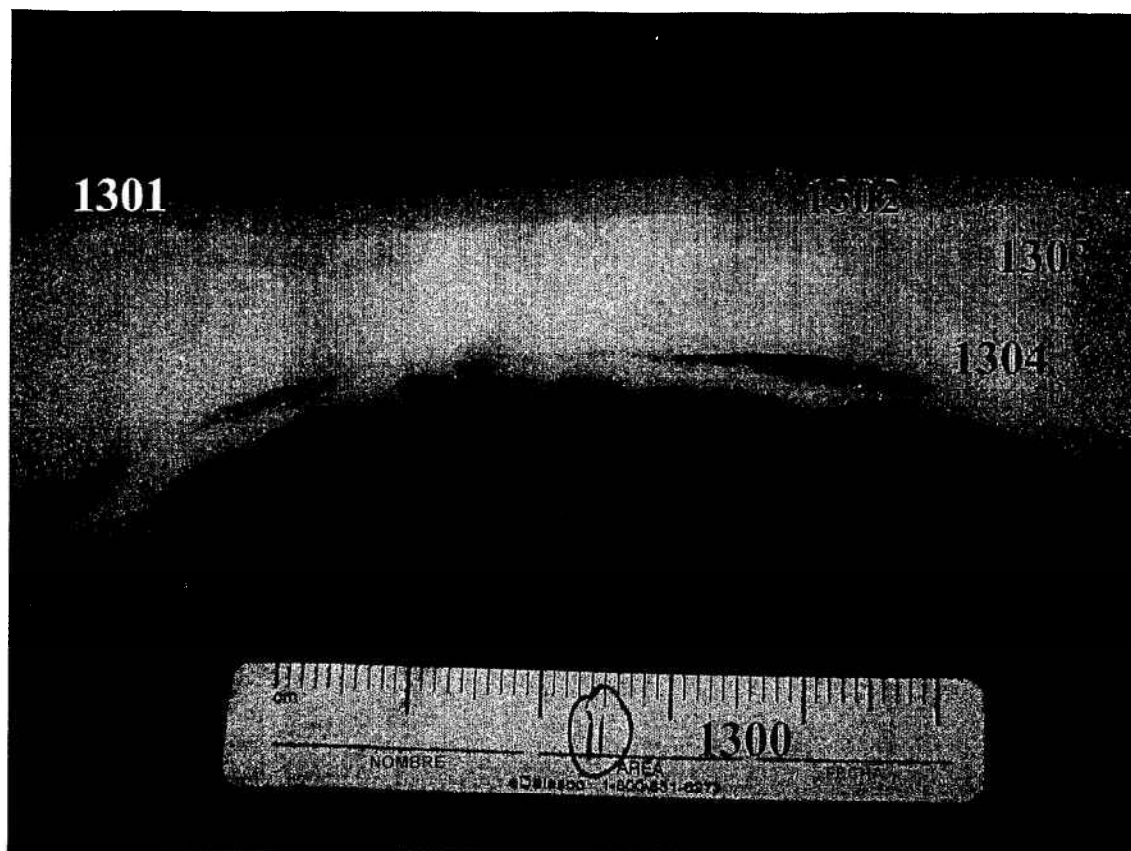


Figura 13c

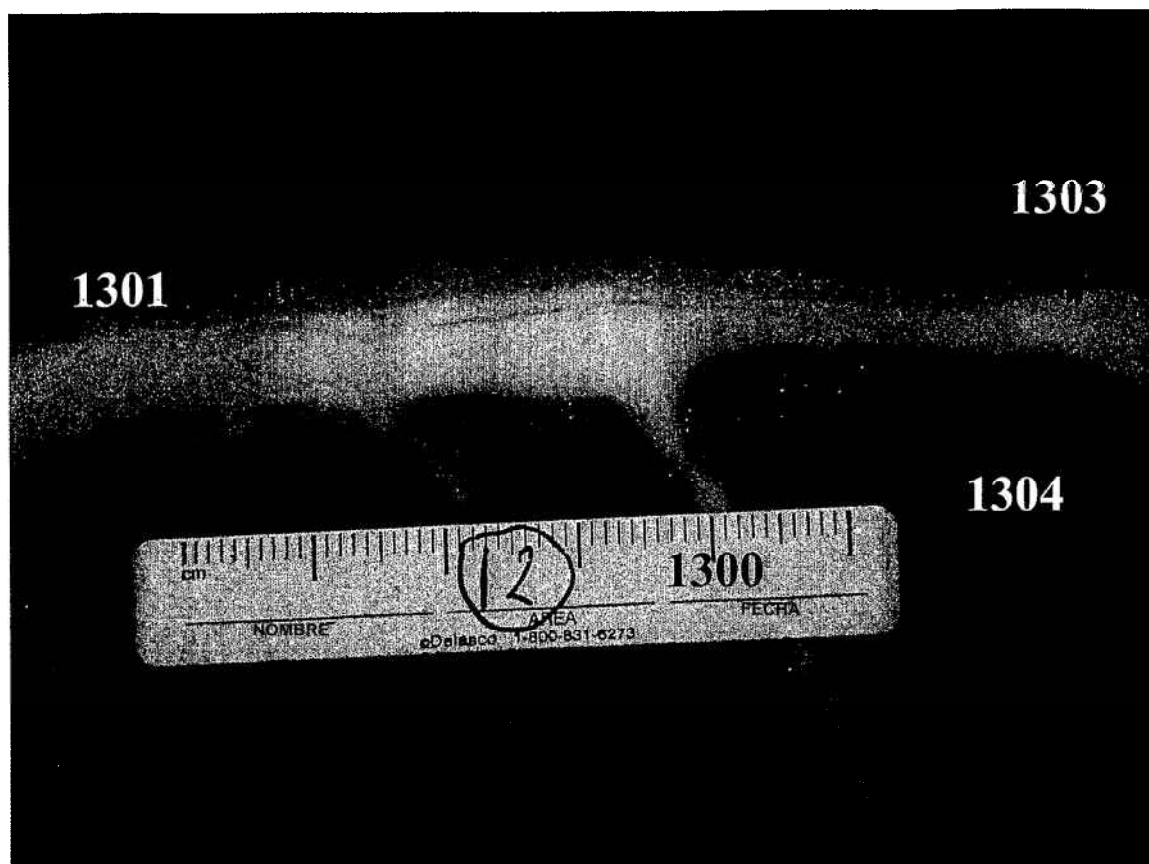


Figura 13d

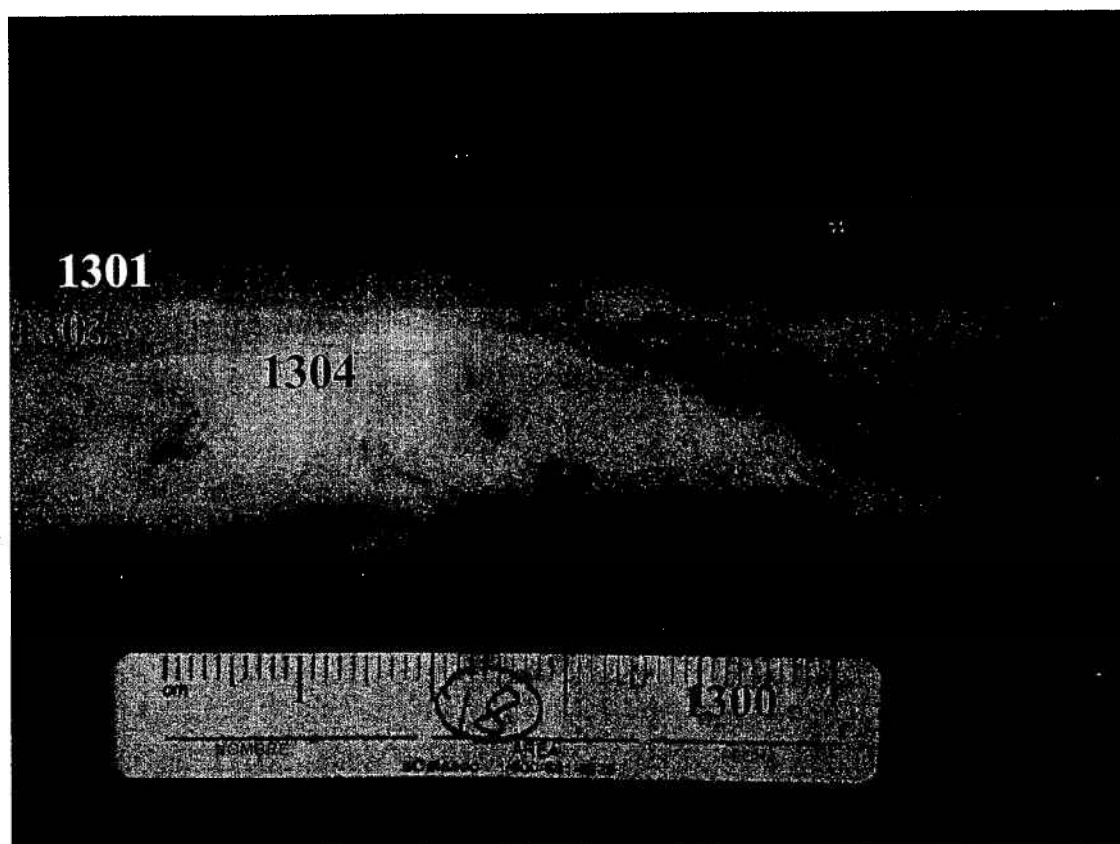


Figura 13e