

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 974 899**

51 Int. Cl.:

A61B 18/02 (2006.01)

A61F 7/00 (2006.01)

A61B 90/00 (2006.01)

A61K 31/045 (2006.01)

A61K 31/047 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **30.01.2015** **PCT/US2015/013912**

87 Fecha y número de publicación internacional: **06.08.2015** **WO15117001**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **30.01.2015** **E 15704186 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **21.02.2024** **EP 3099258**

54 Título: **Composiciones y sistemas de tratamiento para el enfriamiento mejorado de tejido rico en lípidos**

30 Prioridad:

31.01.2014 US 201461934549 P

21.02.2014 US 201461943250 P

21.02.2014 US 201461943257 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
02.07.2024

73 Titular/es:

ZELTIQ AESTHETICS, INC. (100.0%)

4698 Willow Road, Suite 100

Pleasanton, CA 94588, US

72 Inventor/es:

O'NEIL, MICHAEL P.;

DEBENEDICTIS, LEONARD C. y

FRANGINEAS, GEORGE, JR.

74 Agente/Representante:

SÁNCHEZ SILVA, Jesús Eladio

ES 2 974 899 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

Composiciones y sistemas de tratamiento para el enfriamiento mejorado de tejido rico en lípidos

5 Campo técnico

La presente divulgación se refiere en general a dispositivos de tratamiento, sistemas y métodos ilustrativos para eliminar calor del tejido subcutáneo rico en lípidos. En particular, varias realizaciones se refieren a composiciones de crioprotector, sistemas de tratamiento y métodos ilustrativos para el enfriamiento mejorado del tejido seleccionado como objetivo.

Antecedentes

El exceso de grasa corporal, o tejido adiposo, puede estar presente en diversas partes del cuerpo, incluidos, por ejemplo, los muslos, las nalgas, el abdomen, las rodillas, la espalda, la cara, los brazos y otras áreas. El exceso de tejido adiposo puede perjudicar la apariencia personal y el rendimiento deportivo. Además, se cree que el exceso de tejido adiposo magnifica la apariencia poco atractiva de la celulitis, que se forma cuando los lóbulos de grasa subcutánea sobresalen o penetran en la dermis y crean hoyuelos donde la piel se une a las hebras fibrosas estructurales subyacentes. La celulitis y las cantidades excesivas de tejido adiposo a menudo se consideran cosméticamente poco atractivas. Además, se pueden asociar importantes riesgos para la salud con cantidades más altas de exceso de grasa corporal.

La mejora estética del cuerpo humano a menudo implica la eliminación selectiva del tejido adiposo. Se ha informado que la eliminación del exceso de tejido adiposo tiene beneficios para la salud además de mejoras cosméticas. Actualmente, los procedimientos más habituales para este fin son invasivos, como la liposucción u otras técnicas quirúrgicas. Sin embargo, los procedimientos invasivos tienden a asociarse con alto coste, tiempos de recuperación prolongados y mayor riesgo de complicaciones. En muchos casos, los procedimientos no invasivos o mínimamente invasivos pueden permitir evitar algunas o todas estas desventajas y al mismo tiempo proporcionar resultados clínicos al menos comparables a los de los procedimientos invasivos. Por ejemplo, la eliminación no invasiva del exceso de tejido adiposo subcutáneo puede eliminar tanto el tiempo de recuperación innecesario como las molestias asociadas con procedimientos invasivos como la liposucción. Los tratamientos no invasivos convencionales para eliminar el exceso de grasa corporal suelen incluir agentes tópicos, fármacos para bajar de peso, ejercicio regular, dieta o una combinación de estos tratamientos. Un inconveniente de estos tratamientos es que pueden no ser eficaces o incluso posibles en determinadas circunstancias. Por ejemplo, cuando una persona sufre una lesión física o enfermedad, puede que el ejercicio regular no sea una opción. Del mismo modo, los fármacos para bajar de peso o los agentes tópicos no son una opción si, por ejemplo, provocan una reacción alérgica o negativa. Además, la pérdida de grasa en áreas selectivas del cuerpo de una persona a menudo no se puede lograr utilizando métodos de pérdida de peso generales o sistémicos.

Otros métodos diseñados para reducir el tejido adiposo subcutáneo incluyen la mesoterapia y la liposucción asistida por láser. Los métodos no invasivos más nuevos incluyen la aplicación de energía radiante a células subcutáneas ricas en lípidos mediante, por ejemplo, radiofrecuencia y/o energía luminosa, tal como se describe en la publicación de patente de EE.UU. n.º 2006/0036300 y patente de EE.UU. n.º 5.143.063, o mediante, por ejemplo, radiación de ultrasonido enfocado de alta intensidad (HIFU) tal como se describe en las patentes de EE.UU. n.º 7.258.674 y 7.347.855. Se divulgan métodos y dispositivos adicionales para reducir de forma no invasiva el tejido adiposo subcutáneo mediante enfriamiento en la patente de EE.UU. n.º 7.367.341 titulada "METHODS AND DEVICES FOR SELECTIVE DISRUPTION OF FATTY TISSUE BY CONTROLLED COOLING" concedida a Anderson y col. Y la publicación de patente de EE.UU. n.º 2005/0251120 titulada "METHODS AND DEVICES FOR DETECTION AND CONTROL OF SELECTIVE DISRUPTION OF FATTY TISSUE BY CONTROLLED COOLING" concedida a Anderson y col. El documento US2007/255362 y el documento US3786814 se refieren a la técnica anterior relevante para la presente invención.

Breve descripción de los dibujos

En los dibujos, los números de referencia idénticos identifican elementos o acciones similares. Los tamaños y las posiciones relativas de los elementos en los dibujos no están necesariamente dibujados a escala. Por ejemplo, es posible que las formas de diversos elementos y ángulos no se dibujen a escala, y algunos de estos elementos se amplían y colocan arbitrariamente para mejorar la legibilidad del dibujo. Además, las formas particulares de los elementos dibujados no pretenden transmitir ninguna información con respecto a la forma real de los elementos particulares, y se han seleccionado únicamente para facilitar su reconocimiento en los dibujos.

La figura 1 es una vista isométrica, parcialmente esquemática de un sistema de tratamiento para eliminar de manera no invasiva el calor de áreas objetivo subcutáneas ricas en lípidos de un sujeto según una realización de la divulgación.

La figura 2 es una vista en sección transversal parcial que ilustra un aplicador adecuado para su uso en el sistema de la figura 1 según realizaciones de la tecnología.

La figura 3 es una vista en sección transversal parcial que ilustra un aplicador adecuado para su uso en el sistema de la figura 1 según otra realización de la tecnología.

La figura 4 es una vista en sección transversal parcial que ilustra un aplicador adecuado para su uso en el sistema de la figura 1 según una realización adicional de la tecnología.

La figura 5 es una vista en sección transversal parcial que ilustra el aplicador de la figura 2 y una estructura de liberación depresora de la congelación adecuada para usarse en el sistema de la figura 1 según aún otra realización de la tecnología.

La figura 6 es un diagrama de flujo que ilustra un método para pretratar un sitio objetivo antes de enfriar el sitio objetivo según una realización de la tecnología.

La figura 7 es un diagrama de flujo que ilustra otro método para pretratar un sitio objetivo usando estimulación mecánica según una realización de la tecnología.

La figura 8 es un diagrama de bloques esquemático que ilustra los módulos de software del sistema informático y los subcomponentes de un dispositivo informático adecuado para ser utilizado en el sistema de la figura 1 según una realización de la tecnología.

Descripción detallada

A. Descripción general

La presente invención se refiere a un sistema para enfriar tejido objetivo que comprende un aplicador y dos tipos de crioprotectores según la reivindicación 1 adjunta. Realizaciones preferidas se divulgan en las reivindicaciones dependientes. Varios de los detalles expuestos a continuación se proporcionan para describir los siguientes ejemplos y métodos de una manera suficiente para permitir que un experto en la técnica relevante los ponga en práctica, los realice y los use. Sin embargo, es posible que varios de los detalles y ventajas descritos a continuación no sean necesarios para poner en práctica determinados ejemplos de la tecnología. Además, la tecnología puede incluir otros ejemplos que están dentro del alcance de la tecnología, pero no se describen en detalle.

La referencia a lo largo de esta memoria descriptiva a “un ejemplo” o “una realización” significa que una característica, estructura o rasgo distintivo particular descrito en relación con el ejemplo se incluye en al menos un ejemplo de la presente tecnología. Por lo tanto, las apariciones de las expresiones “en un ejemplo” o “una realización” en diversos lugares a lo largo de esta memoria descriptiva no se refieren necesariamente al mismo ejemplo.

Los aspectos de la divulgación no según la invención reivindicada se refieren a composiciones y formulaciones para uso con dispositivos y sistemas que permiten el enfriamiento del tejido (por ejemplo, para la alteración y reducción del tejido adiposo, contorno y aumento corporal, para el tratamiento del acné, para la tratamiento de la hiperhidrosis, etc.), como aplicaciones de crioterapia. Los aspectos de la divulgación no según la invención reivindicada se refieren además a métodos, composiciones y dispositivos que proporcionan protección de células no seleccionadas como objetivo, tales como células no ricas en lípidos (por ejemplo, en las capas de la piel dérmica y epidérmica), previniendo o limitando el daño por congelación durante procedimientos dermatológicos y estéticos relacionados que requieren una exposición sostenida a temperaturas frías. Por ejemplo, los métodos de pretratamiento y las composiciones de crioprotector tópicas para su uso pueden mejorar la tolerancia a la congelación y/o evitar la congelación de células de la piel no ricas en lípidos. Aspectos adicionales de la divulgación no según la invención reivindicada incluyen sistemas para mejorar la liberación sostenida y/o de reposición de composiciones de crioprotector en un sitio de tratamiento antes y/o durante las aplicaciones de enfriamiento.

Se describen diversas composiciones de crioprotector de tejido para reducir la susceptibilidad de las células de la piel no objetivo expuestas al daño inducido por el frío durante la eliminación de calor de las células ricas en lípidos objetivo y pueden incluir un depresor del punto de congelación junto con un agente espesante, un tampón de pH, un humectante, un tensioactivo y/u otros adyuvantes y aditivos para facilitar la protección de las células no lipídicas en el tejido de tratamiento objetivo. Una realización no según la invención reivindicada de una composición para su uso con un sistema para enfriar células subcutáneas ricas en lípidos comprende un crioprotector configurado para aplicarse a una interfaz entre un dispositivo de tratamiento y la piel de un sujeto humano. Otra realización no según la invención reivindicada de las composiciones incluye formulaciones de crioprotector configuradas para aplicarse tópicamente a una región de la piel del sujeto antes de la introducción del tratamiento de enfriamiento y las aplicaciones posteriores al enfriamiento.

Aspectos adicionales de la tecnología no según la invención reivindicada se refieren a métodos para tratar una región objetivo del cuerpo de un sujeto humano para facilitar la absorción y retención del crioprotector en las capas dérmica y epidérmica antes y durante la introducción del enfriamiento. La absorción del crioprotector mejorada se puede facilitar, por ejemplo, aumentando la temperatura de las capas dérmica y epidérmica antes de aplicar un crioprotector tópico y/o eliminando el calor de las células ricas en lípidos en la región objetivo. Realizaciones adicionales no según

la invención reivindicada incluyen aumentar la permeabilidad de la piel de un sujeto a composiciones de crioprotector usando estimulación mecánica, agitación y/o abrasión.

Diversos aspectos de la tecnología no según la invención reivindicada se refieren a composiciones para su uso con un sistema para enfriar tejido subcutáneo rico en lípidos de un sujeto que tiene piel. En una realización no según la invención reivindicada, la composición puede incluir un depresor del punto de congelación (por ejemplo, un agente crioprotector) configurado para aplicarse a la piel del sujeto. El depresor del punto de congelación se puede configurar para reducir el punto de congelación de las células en una capa epidérmica y/o una capa dérmica de la piel. La composición también puede incluir al menos uno de un agente espesante, un tampón de pH, un humectante y un tensioactivo. Por ejemplo, la composición puede incluir uno o más agentes espesantes, uno o más tampones de pH, uno o más humectantes y/o uno o más tensioactivos. La composición puede incluir además al menos uno de (a) un adyuvante configurado para aumentar la permeación del depresor del punto de congelación a través del estrato córneo de la piel y dentro de la epidermis y/o dermis (por ejemplo, capas de piel epidérmica y/o dérmica), (b) un soluto configurado para aumentar una concentración eficaz del soluto en un fluido intracelular o un fluido extracelular en la epidermis y/o dermis, (c) una molécula hidrófila y (d) una molécula lipofóbica. En una realización no según la invención reivindicada, el soluto aumenta la concentración eficaz del depresor del punto de congelación en el fluido intracelular en la epidermis y/o la dermis. En otras realizaciones no según la invención reivindicada, el soluto aumenta la concentración eficaz del depresor del punto de congelación en el fluido extracelular en la epidermis y/o la dermis.

Otros aspectos de la tecnología no según la invención reivindicada se refieren a composiciones para su uso con un sistema para enfriamiento transdérmico de células seleccionadas como objetivo de un sujeto que tiene piel. En una realización no según la invención reivindicada, la composición puede incluir un depresor del punto de congelación configurado para aplicarse a la piel del sujeto. El depresor del punto de congelación se puede configurar para reducir el punto de congelación de células no seleccionadas como objetivo en una región objetivo de la piel. La composición también puede incluir al menos uno de un agente espesante, un tampón de pH, un humectante y un tensioactivo. La composición puede incluir además al menos uno de (a) un adyuvante configurado para aumentar la permeación del depresor del punto de congelación a través de un estrato córneo de la piel, (b) un soluto configurado para aumentar una concentración eficaz del soluto en un fluido intracelular o un fluido extracelular en la región objetivo, (c) una molécula hidrófila y (d) una molécula lipofóbica. En algunas realizaciones no según la invención reivindicada, la composición está configurada para proteger las células no seleccionadas como objetivo mientras permite que las células seleccionadas como objetivo en la región objetivo se vean afectadas mientras se enfría. En una realización no según la invención reivindicada, las células seleccionadas como objetivo tienen un contenido de lípidos mayor que las células no seleccionadas como objetivo. Por ejemplo, las células seleccionadas como objetivo son células subcutáneas ricas en lípidos. En otra realización no según la invención reivindicada, las células seleccionadas como objetivo son células ricas en lípidos de la mama. Por ejemplo, las composiciones de crioprotector divulgadas en el presente documento pueden facilitar la protección de las células no objetivo y de la glándula mamaria en la mama, mientras que el enfriamiento transdérmico puede dirigirse de manera selectiva a las células grasas ricas en lípidos para procedimientos de contorno mamario y/o reducción/aumento de mama. En una realización adicional no según la invención reivindicada, las células seleccionadas como objetivo son células asociadas con glándulas exocrinas dentro o cerca de la piel (por ejemplo, capas epidérmica y/o dérmica) de un sujeto. Por ejemplo, las células seleccionadas como objetivo pueden ser células productoras de lípidos que residen dentro o al menos cerca de las glándulas sebáceas, o en otra realización no según la invención reivindicada, glándulas sudoríparas apocrinas. La composición puede estar en contacto con al menos una de la piel de un sujeto en una región objetivo y una superficie de un dispositivo de tratamiento adecuado para eliminar calor de la región objetivo.

La presente invención incluye sistemas para afectar células ricas en lípidos en una región objetivo del cuerpo de un sujeto humano. El sistema incluye un aplicador que tiene un elemento de intercambio de calor configurado para reducir la temperatura de la región objetivo desde una temperatura corporal natural hasta una temperatura más baja en la región objetivo. El sistema también puede incluir una estructura de liberación de crioprotector entre una superficie del aplicador y una superficie de la piel en la región objetivo. La estructura de liberación de crioprotector puede configurarse para retener y liberar un crioprotector entre la superficie del aplicador y la superficie de la piel. El sistema incluye además un crioprotector configurado para reducir el punto de congelación de células no seleccionadas como objetivo (por ejemplo, células no ricas en lípidos) en o cerca de la región objetivo. El crioprotector incluye uno o más de un adyuvante configurado para aumentar la absorción del crioprotector en una capa epidérmica y/o capa dérmica en la región objetivo, un soluto configurado para aumentar una concentración eficaz del soluto en la capa epidérmica y/o capa dérmica, una molécula hidrófila y una molécula lipófila.

El elemento de intercambio de calor puede estar configurado para reducir una temperatura de una región objetivo debajo de la epidermis del sujeto selectivamente para reducir la temperatura de las células ricas en lípidos en la región objetivo desde una temperatura corporal natural hasta una temperatura más baja en la región objetivo. En una realización, la temperatura más baja puede ser inferior a -10 °C, o en otra realización entre aproximadamente -10 °C y aproximadamente -15 °C, o en otra realización entre aproximadamente -15 °C y aproximadamente -25 °C. El sistema incluye un primer crioprotector configurado para reducir el punto de congelación de células no seleccionadas como objetivo (por ejemplo, células no ricas en lípidos) en o cerca de la región objetivo. En una realización, el primer crioprotector puede configurarse para reducir el punto de congelación de las células hasta de aproximadamente -20 °C a aproximadamente -10 °C, en otra realización hasta de aproximadamente -18 °C a aproximadamente -10 °C, o en

otra realización hasta de aproximadamente -15°C a aproximadamente -10°C . El primer crioprotector protege las células no lipídicas de manera que las células ricas en lípidos en la región objetivo se ven sustancialmente afectadas mientras que las células no ricas en lípidos en la región objetivo no se ven sustancialmente afectadas cuando se reduce la temperatura. La región objetivo es el tejido adiposo subcutáneo.

Según la invención, los sistemas anteriores incluyen un segundo crioprotector aplicado a la región objetivo. El segundo crioprotector es diferente del primer crioprotector. Por ejemplo, el primer crioprotector puede incluir alcohol (por ejemplo, alcohol isopropílico) y el segundo crioprotector puede ser una composición sin alcohol. En otras realizaciones, primero se aplica el primer crioprotector a la piel y posteriormente se aplica el segundo crioprotector a la piel. En determinadas realizaciones, se pueden aplicar una serie de sustancias a la región objetivo. Cada sustancia se puede adaptar para (1) mejorar la administración o el efecto de una sustancia aplicada posteriormente, (2) mejorar el efecto de la crioterapia, (3) reducir los tiempos de tratamiento y/o (4) reducir los efectos adversos de la crioterapia.

En otra realización más, un sistema para eliminar calor de las células subcutáneas ricas en lípidos de un sujeto que tiene piel puede incluir una unidad de tratamiento y un aplicador que tiene una unidad de enfriamiento en comunicación con la unidad de tratamiento. El sistema también puede incluir una composición de pretratamiento configurada para aplicarse a la piel para aumentar la permeabilidad de la piel. La composición de pretratamiento puede, en algunas realizaciones, comprender un alfa-hidroxiácido, ácido glicólico, butilenglicol, un ácido graso, d-limoneno, un terpeno, un terpenoide, N-metil-2-pirrolidona, dimetilsulfóxido, 1,3-difenilurea, dodecilo, N,N-dimetilaminoacetato, etanol, alcohol, Azona®, derivados de Azona®, acetato de etilo, beta-ciclodextrina, alcohol y/o alcohol isopropílico. En otras realizaciones, la composición de pretratamiento puede ser una primera composición de crioprotector configurada para reducir el punto de congelación de células no ricas en lípidos en la región objetivo. En un ejemplo, el primer crioprotector puede incluir uno o más de un adyuvante configurado para aumentar la absorción del primer crioprotector en una capa epidérmica y/o capa dérmica en la región objetivo, un soluto configurado para aumentar una concentración eficaz del soluto en la capa epidérmica y/o capa dérmica, una molécula hidrófila y una molécula lipófila. En algunas realizaciones, el sistema puede incluir además una composición de crioprotector, o una segunda composición de crioprotector, configurada para aplicarse a la piel para penetrar en la piel para reducir el punto de congelación de las células no ricas en lípidos en la piel. En algunas disposiciones, la composición de pretratamiento puede configurarse para facilitar la absorción del crioprotector. En muchas realizaciones, cualquiera del aplicador, el sitio de tratamiento, la composición de pretratamiento y/o el crioprotector se puede calentar antes de entrar en contacto con la piel.

Otros aspectos de la presente tecnología no según la invención reivindicada se refieren a métodos de tratamiento para afectar una región objetivo del cuerpo de un sujeto humano para alterar el tejido adiposo subcutáneo. En una realización no según la invención reivindicada, un método puede incluir calentar un sitio de tratamiento (por ejemplo, en o cerca de la región objetivo) y/o calentar un aplicador, y aplicar un crioprotector a una superficie de la piel en el sitio de tratamiento. En otra realización no según la invención reivindicada, un método puede incluir aplicar un crioprotector a una superficie de la piel en un sitio de tratamiento y, antes de eliminar el calor del sitio de tratamiento, estimular mecánicamente (por ejemplo, raspar, agitar, cepillar, frotar, masajear, etc.) una capa superior de piel en el sitio de tratamiento para facilitar la penetración y/o absorción del crioprotector (por ejemplo, aumentar la permeabilidad de la piel al crioprotector). En cualquiera de estas realizaciones no según la invención reivindicada, el método también puede incluir eliminar calor de la región objetivo del sujeto humano para enfriar las células subcutáneas ricas en lípidos en la región objetivo hasta una temperatura por debajo de la temperatura corporal normal. Los métodos adicionales no según la invención reivindicada para afectar una región objetivo del cuerpo de un sujeto pueden incluir aplicar un crioprotector a una superficie de la piel en un sitio de tratamiento y, antes de eliminar el calor del sitio de tratamiento, mover el crioprotector a lo largo de la superficie de la piel en el sitio de tratamiento para facilitar la absorción del crioprotector.

Algunas de las realizaciones no según la invención reivindicada divulgadas en el presente documento pueden ser para alteraciones cosméticamente beneficiosas de una variedad de regiones del cuerpo. Como tal, algunos procedimientos de tratamiento pueden tener el único propósito de alterar la región del cuerpo para adaptarla a un aspecto, sensación, tamaño, forma u otra característica o rasgo distintivo cosmético deseable. Por consiguiente, al menos algunas realizaciones no según la invención reivindicada de los procedimientos cosméticos se pueden realizar sin proporcionar ningún efecto terapéutico, o en otra realización, proporcionar un efecto terapéutico mínimo. Por ejemplo, algunos procedimientos de tratamiento pueden referirse a objetivos del tratamiento que no incluyen el restablecimiento de la salud, la integridad física o el bienestar físico de un sujeto. Sin embargo, en otras realizaciones no según la invención reivindicada, los tratamientos cosméticamente deseables pueden tener resultados terapéuticos (intencionados o no), tales como beneficios psicológicos, alteración de los niveles de hormonas corporales (mediante la reducción del tejido adiposo), etc. Los métodos cosméticos pueden seleccionar como objetivo regiones subcutáneas para cambiar la apariencia de un sujeto, tales como, por ejemplo, procedimientos realizados en los "michelines" de un sujeto (es decir, exceso de tejido adiposo en el costado de la cintura de un sujeto). En otra realización no según la invención reivindicada, los métodos cosméticos pueden seleccionar como objetivo las glándulas sebáceas en la piel del sujeto para cambiar la apariencia de un sujeto tal como, por ejemplo, procedimientos realizados en la cara de un sujeto. En otra realización no según la invención reivindicada, los métodos cosméticos pueden seleccionar como objetivo las glándulas sudoríparas de la piel del sujeto para tratar la hiperhidrosis.

B. Crioterapia

La figura 1 y la siguiente descripción proporcionan una breve descripción general de un ejemplo de un sistema 100 de tratamiento adecuado en el que pueden implementarse algunos aspectos de la tecnología. En algunas realizaciones, el sistema 100 de tratamiento puede ser un sistema de tratamiento con temperatura controlada para intercambiar calor desde células subcutáneas ricas en lípidos de un sujeto 101. Los expertos en la técnica relevante apreciarán que se pueden practicar otros ejemplos de la divulgación con otros sistemas de tratamiento y protocolos de tratamiento, incluidos sistemas de tratamiento médico invasivos, mínimamente invasivos y otros no invasivos, y/o combinaciones de uno o más de lo anterior para tratar un sujeto 101. En general, el término “sistema de tratamiento”, tal como se usa en general en el presente documento, se refiere a cualquiera de las categorías a las que se ha hecho referencia anteriormente de sistemas de tratamiento cosmético o médico, así como a cualquier régimen de tratamiento o uso de dispositivo médico. En diversas realizaciones, el sistema 100 de tratamiento incluye un controlador, un dispositivo informático, un dispositivo de adquisición de datos, un enfriador y uno o más dispositivos de tratamiento. Estos componentes se pueden implementar en diversas realizaciones para aplicar perfiles de tratamiento seleccionados al sujeto 101 (por ejemplo, un ser humano o un animal) para reducir el tejido adiposo.

En una realización, el sistema 100 de tratamiento es adecuado para alterar el tejido adiposo subcutáneo de un sujeto humano, tal como mediante enfriamiento. El término “tejido subcutáneo” significa tejido que se encuentra debajo de la dermis e incluye grasa subcutánea o tejido adiposo, que está compuesto principalmente por células ricas en lípidos o adipocitos. En otra realización, el sistema 100 de tratamiento es adecuado para alterar al menos parcialmente la función de las glándulas exocrinas en la piel de un sujeto humano. Por ejemplo, el sistema 100 de tratamiento es adecuado para alterar (por ejemplo, reducir) o afectar la producción de sebo, tal como enfriar las células productoras de lípidos que residen en o al menos cerca de las glándulas sebáceas (por ejemplo, células epiteliales glandulares) en la piel del sujeto. En otro ejemplo, el sistema de tratamiento es adecuado para alterar (por ejemplo, reducir) o afectar la producción de sudor de la axila, tal como enfriando las células apocrinas que residen en las glándulas apocrinas de la axila en la piel del sujeto. Se cree que dicha alteración (por ejemplo, por enfriamiento) es un resultado intermedio y/o final de uno o más mecanismos que actúan solos o en combinación. Se cree que tal mecanismo o mecanismos pueden desencadenar una cascada apoptótica, que se cree que es la forma dominante de muerte de las células ricas en lípidos mediante enfriamiento no invasivo solo o en combinación con otras formas de interrogación celular.

En varias realizaciones, la apoptosis de las células subcutáneas ricas en lípidos en la región del sujeto 101 que se está tratando es un resultado deseable para alterar beneficiosamente (por ejemplo, esculpir y/o reducir) el tejido adiposo. La apoptosis, también denominada “muerte celular programada”, es un mecanismo de muerte inducido genéticamente por el cual las células se autodestruyen sin dañar los tejidos circundantes. Una serie ordenada de acontecimientos bioquímicos pueden inducir a las células a cambiar morfológicamente. Estos cambios incluyen la formación de ampollas celulares, pérdida de la asimetría y unión de la membrana celular, contracción celular, condensación de la cromatina y fragmentación del ADN cromosómico. La lesión provocada por un estímulo externo, tal como la exposición en frío, es un mecanismo que puede inducir apoptosis en células. Nagle, W.A., Soloff, B.L., Moss, A.J. Jr., Henle, K.J. “Cultured Chinese Hamster Cells Undergo Apoptosis After Exposure to Cold but Nonfreezing Temperatures” *Cryobiology* 27, 439-451 (1990). Un aspecto de la apoptosis, a diferencia con la necrosis celular (una forma traumática de muerte celular que provoca, y al veces inducida por, inflamación local), es que las células apoptóticas expresan y presentan marcadores fagocíticos en la superficie de la membrana celular, marcando así las células para la fagocitosis mediante, por ejemplo, los macrófagos. Como resultado, los fagocitos pueden engullir y eliminar las células moribundas (por ejemplo, las células ricas en lípidos) sin provocar una respuesta inmunitaria.

Sin estar unido a ninguna teoría, se cree que un mecanismo de muerte apoptótica de células ricas en lípidos por enfriamiento implica la cristalización localizada de lípidos dentro de los adipocitos a temperaturas que no inducen la cristalización en células no ricas en lípidos. Los lípidos cristalizados pueden lesionar selectivamente estas células, induciendo la apoptosis (y también pueden inducir muerte necrótica si los lípidos cristalizados dañan o rompen la membrana de bicapa lipídica del adipocito). Otro mecanismo de lesión implica la transición de fase lipídica de esos lípidos dentro de la membrana de bicapa lipídica de la célula, lo que da como resultado una alteración de la membrana, lo que induce la apoptosis. Este mecanismo está bien documentado para muchos tipos de células y puede estar activo cuando los adipocitos, o las células ricas en lípidos, se enfrían. Mazur, P., “Cryobiology: the Freezing of Biological Systems” *Science*, 68: 939-949 (1970); Quinn, P.J., “A Lipid Phase Separation Model of Low Temperature Damage to Biological Membranes” *Cryobiology*, 22: 128-147 (1985); Rubinsky, B., “Principles of Low Temperature Preservation” *Heart Failure Reviews*, 8, 277-284 (2003). Otros posibles mecanismos de daño de adipocitos, descritos en la patente estadounidense n.º 8.192.474, se refieren a lesión por isquemia/reperfusión que puede producirse en determinadas condiciones cuando tales células se enfrían tal como se describe en la presente memoria. Por ejemplo, durante el tratamiento mediante enfriamiento tal como se describe en el presente documento, el tejido adiposo seleccionado como objetivo puede experimentar una restricción en el suministro de sangre y, por lo tanto, carecer de oxígeno debido al aislamiento mientras se tira, por ejemplo, dentro de un copa de vacío, o simplemente como resultado del enfriamiento que puede afectar la vasoconstricción en el tejido enfriado. Además del daño isquémico provocado por la falta de oxígeno y la acumulación de productos de desecho metabólicos en el tejido durante el período de flujo sanguíneo restringido, la restauración del flujo sanguíneo después del tratamiento de enfriamiento puede producir adicionalmente lesión por reperfusión en los adipocitos debido a la inflamación y daño oxidativo que se sabe que se produce cuando se restablece la sangre oxigenada al tejido que se ha sometido a un período de isquemia. Este tipo de lesión puede acelerarse exponiendo los adipocitos a una fuente de energía (a través de, por ejemplo, medios

térmicos, eléctricos, químicos, mecánicos, acústicos u otros) o aumentando de otro modo el caudal sanguíneo en relación con o después del tratamiento de enfriamiento tal como se describe en la presente memoria. El aumento de la vasoconstricción en tal tejido adiposo, por ejemplo, mediante diversos medios mecánicos (por ejemplo, aplicación de presión o masaje), medios químicos o determinadas condiciones de enfriamiento, así como la introducción local de compuestos formadores de radicales de oxígeno para estimular la inflamación y/o la actividad de los leucocitos en el tejido adiposo también puede contribuir a acelerar la lesión en dichas células. Pueden existir también otros mecanismos de lesión aún por comprender.

Además de los mecanismos apoptóticos implicados en la muerte de las células ricas en lípidos, la exposición local al frío puede inducir la lipólisis (es decir, el metabolismo de las grasas) de las células ricas en lípidos. Por ejemplo, se ha demostrado que el estrés por frío mejora las tasas de lipólisis con respecto a las observadas en condiciones normales, lo que sirve para aumentar aún más la reducción volumétrica de las células subcutáneas ricas en lípidos. Vallerand, A.L., Zamecnik, J., Jones, P.J.H., Jacobs, I. "Cold Stress Increases Lipolysis, FFA Ra and TG/FFA Cycling in Humans" Aviation, Space and Environmental Medicine 70, 42-50 (1999).

Sin estar limitado por la teoría, se cree que el efecto selectivo del enfriamiento en células ricas en lípidos da como resultado, por ejemplo, la alteración de la membrana, la contracción, la desactivación, la destrucción, la eliminación, la muerte y/u otro método de alteración de las células ricas en lípidos. Por ejemplo, al enfriar los tejidos subcutáneos hasta una temperatura significativamente inferior a 37 °C, las células subcutáneas ricas en lípidos pueden verse afectadas selectivamente. En general, las células de la epidermis y la dermis del sujeto 101 tienen menores cantidades de lípidos en comparación con las células subyacentes ricas en lípidos que forman los tejidos subcutáneos. Dado que las células ricas en lípidos son más sensibles al daño inducido por el frío que las células epidérmicas o dérmicas no ricas en lípidos, es posible utilizar un enfriamiento no invasivo o mínimamente invasivo para destruir las células ricas en lípidos sin dañar las células cutáneas suprayacentes.

Como se analizó anteriormente, las células grasas hipodérmicas profundas se dañan más fácilmente con las bajas temperaturas que las capas dérmicas y epidérmicas suprayacentes de la piel y, como tal, se puede utilizar la conducción térmica para enfriar las capas deseadas de la piel a una temperatura superior al punto de congelación de agua, pero por debajo del punto de congelación de la grasa. Sin embargo, existe el riesgo asociado de congelar las capas superiores de la piel. Sin estar unido a ninguna teoría, se cree que las bajas temperaturas pueden causar potencialmente daños en la epidermis y/o la dermis a través de al menos la formación de hielo intracelular y/o extracelular. El hielo puede expandirse y romper la pared celular, pero también puede formar cristales afilados que perforan localmente la pared celular, así como orgánulos internos vitales, dando como resultado cualquiera o ambos la muerte celular. Cuando el agua extracelular se congela para formar hielo, el fluido extracelular restante se vuelve progresivamente más concentrado en solutos. La alta concentración de solutos en el fluido extracelular puede provocar que el fluido intracelular atraviese la pared celular semipermeable mediante ósmosis, lo que provoca la deshidratación y muerte celular.

El punto de congelación de un material se determina de la manera más confiable calentando lentamente el material congelado y midiendo la temperatura a la que comienza a producirse la fusión. Esta temperatura generalmente no es ambigua si el material se calienta lentamente. La fusión parcial comenzará a ocurrir en el punto de congelación/fusión. Por el contrario, si se enfría un material no congelado, su punto de congelación/fusión es más difícil de determinar, ya que se sabe que muchos materiales pueden simplemente "superenfriarse", es decir, pueden enfriarse a una temperatura global por debajo de su punto de congelación/fusión y todavía permanecer en un estado no congelado.

En un procedimiento típico, se coloca un elemento refrigerante al menos próximo a la superficie de la piel de un sujeto y se elimina el calor del tejido adiposo subyacente a través de las capas superiores de la piel. Esto crea un gradiente térmico con las temperaturas más frías cerca del elemento refrigerante (por ejemplo, las capas superiores de la piel). Cuando se aplica enfriamiento a la piel, por ejemplo, el gradiente térmico resultante hace que la temperatura de la(s) capa(s) superior(es) de la piel sea menor que la de las células subyacentes ricas en lípidos seleccionadas como objetivo. Esto hace que sea un desafío reducir la temperatura de las células ricas en lípidos profunda para que sea suficientemente baja como para ser destructiva para estas células objetivo (por ejemplo, inducir apoptosis, muerte celular, etc.) y al mismo tiempo mantener la temperatura de las células cutáneas superiores y de superficie lo suficientemente alta como para que resulte protectora (por ejemplo, no destructiva). La diferencia de temperatura entre estos dos umbrales puede ser pequeña (por ejemplo, de aproximadamente 5 °C a aproximadamente 10 °C, menos de 10 °C, menos de 15 °C, etc.). La protección de las células suprayacentes no ricas en lípidos (por ejemplo, normalmente células dérmicas y epidérmicas ricas en agua) del daño por congelación durante procedimientos dermatológicos y estéticos relacionados que requieren una exposición sostenida a temperaturas frías puede incluir mejorar la tolerancia a la congelación y/o evitar la congelación de estas células de la piel.

En algunas realizaciones, el sistema 100 de tratamiento puede enfriar la piel del paciente hasta una temperatura en un intervalo de aproximadamente -20 °C a aproximadamente 20 °C. En otras realizaciones, las temperaturas de enfriamiento pueden ser de aproximadamente -20 °C a aproximadamente 10 °C, de aproximadamente -18 °C a aproximadamente 5 °C, de aproximadamente -15 °C a aproximadamente 5 °C, o de aproximadamente -15 °C a aproximadamente 0 °C. En realizaciones adicionales, las temperaturas de enfriamiento pueden ser inferiores a -10 °C, o en otra realización más, de aproximadamente -15 °C a aproximadamente -25 °C.

Como se explica con más detalle a continuación, se puede aplicar un crioprotector que tiene un punto de congelación en el intervalo de aproximadamente -40 °C a aproximadamente 0 °C a la superficie de la piel del paciente o sujeto 101, o a una interfaz entre el dispositivo de tratamiento o aplicador 104 y la piel del paciente o sujeto 101. Como se usa en el presente documento, “crioprotector”, “agente crioprotector” y “composición” significan sustancias (por ejemplo, composiciones, formulaciones, compuestos, etc.) que ayudan a prevenir la congelación de tejido no rico en lípidos (por ejemplo, tejido dérmico y/o epidérmico) en comparación con la ausencia de la(s) sustancia(s). En una realización, el crioprotector permite, por ejemplo, que el dispositivo de tratamiento o aplicador 104 se enfríe previamente antes de aplicarse al sujeto 101 para un tratamiento más eficiente. En otra realización, el crioprotector permite una captación o absorción mejorada y/o retención en las capas dérmica y epidérmica antes y durante la introducción del enfriamiento. Además, el crioprotector también puede permitir que el dispositivo de tratamiento o aplicador 104 se mantenga a una temperatura deseada mientras evita que se forme hielo en una superficie del dispositivo de tratamiento o aplicador 104, y así reduce el retraso en volver a aplicar el dispositivo de tratamiento o aplicador 104 al sujeto. Otro aspecto más de la tecnología es que el crioprotector puede evitar que el dispositivo de tratamiento o aplicador 104 se congele en la piel del paciente o sujeto 101. Además, el crioprotector puede proteger los tejidos biológicos de un sujeto, tal como un mamífero, del daño por congelación (por ejemplo, daño debido a la formación de hielo). La composición de crioprotector también puede incluir uno o más aditivos presentes en el compuesto y configurados para proporcionar propiedades seleccionadas al compuesto. Más detalles sobre los crioprotectores adecuados para su uso con el sistema 100 de tratamiento y/o en regímenes de tratamiento asociados con el enfriamiento de tejido rico en lípidos se describen con mayor detalle a continuación.

C. Composiciones adecuadas de crioprotector y de pretratamiento

Un crioprotector adecuado para usarse en el sistema 100 de tratamiento de la figura 1 y/o en regímenes de tratamiento asociados con el uso de sistemas de tratamiento adecuados para enfriar tejido rico en lípidos o productor de lípidos (por ejemplo, tejido adiposo subcutáneo, células epiteliales glandulares) es una sustancia que protege los tejidos biológicos de un sujeto del daño por congelación (por ejemplo, daño debido a la formación de hielo dentro del tejido). Se usa un primer crioprotector como formulación de pretratamiento aplicada en la piel del sujeto antes de eliminar el calor para aumentar la permeabilidad de la piel y/o reducir el punto de congelación de células no lipídicas o de otro modo no seleccionadas como objetivo (por ejemplo, en capas epidérmicas y/o dérmicas). También se usa un segundo crioprotector durante la eliminación de calor cuando se proporciona con el aplicador 104 (figura 1) y como se describe con más detalle en el presente documento.

El crioprotector puede contener un depresor del punto de congelación junto con uno o más componentes, por ejemplo, un agente espesante, un tampón de pH, un humectante, un tensioactivo y/u otros aditivos configurados para proporcionar propiedades seleccionadas al compuesto. El crioprotector se puede formular como un líquido no congelante (por ejemplo, una solución acuosa o una solución no acuosa), un gel no congelante, un hidrogel no congelante o una pasta no congelante. El crioprotector puede ser higroscópico, térmicamente conductor y puede ser biocompatible. En ciertas realizaciones, el crioprotector puede formularse para que sea acústicamente transparente para permitir que los ultrasonidos pasen a través del crioprotector, tal como un gel a base de agua descrito en la patente de los EE.UU. n.º 4.002.221 concedida a Buchalter y la patente de los EE.UU. n.º 4.459.854 concedida a Richardson y col.

El depresor del punto de congelación puede incluir propilenglicol (PG), polietilenglicol (PEG), polipropilenglicol (PPG), etilenglicol, dimetilsulfóxido (DMSO), combinaciones de los mismos u otros glicoles. El depresor del punto de congelación también puede incluir etanol, propanol, isopropanol, butanol y/u otros compuestos alcohólicos adecuados. También se pueden usar ciertos depresores del punto de congelación (por ejemplo, PG, PPG, PEG, etc.) para mejorar la capacidad de extensión del crioprotector y proporcionar lubricación. El depresor del punto de congelación puede reducir el punto de congelación de una solución (por ejemplo, fluido corporal) hasta aproximadamente de 0 °C a -40 °C. En otras realizaciones, el punto de congelación de una solución se puede reducir hasta de aproximadamente -10 °C a aproximadamente -20 °C, de aproximadamente -10 °C a aproximadamente -18 °C, o hasta de aproximadamente -10 °C a aproximadamente -15 °C. En ciertas realizaciones, el punto de congelación de una solución se puede reducir hasta una temperatura inferior a aproximadamente 0 °C, inferior a aproximadamente -5 °C, inferior a aproximadamente -10 °C, inferior a aproximadamente -12 °C, inferior a aproximadamente -15 °C, inferior a aproximadamente -16 °C, inferior a aproximadamente -17 °C, inferior a aproximadamente -18 °C, inferior a aproximadamente -19 °C, o inferior a aproximadamente -20 °C. Por ejemplo, el depresor del punto de congelación puede reducir el punto de congelación de una solución (por ejemplo, fluido corporal) hasta una temperatura inferior a de aproximadamente -20 °C a aproximadamente -25 °C, inferior a de aproximadamente -20 °C a aproximadamente -30 °C, inferior a de aproximadamente -25 a aproximadamente -35 °C, o inferior a de aproximadamente -30 °C a aproximadamente -40 °C.

El agente espesante puede incluir polímero de carboxilo polietileno, polímero de hidroxietil xilosa, carboxil metilcelulosa, hidroxietil celulosa (HEC) y/u otros modificadores de la viscosidad para proporcionar una viscosidad en el intervalo de aproximadamente 1 cP a aproximadamente 10.000 cP (1 mPa*s - 10 Pa*s). En una realización, el agente espesante puede proporcionar una viscosidad en el intervalo de aproximadamente 4.000 cP a aproximadamente 8.000 cP (4-8 Pa*s). En otra realización, el agente espesante puede proporcionar una viscosidad

en el intervalo de aproximadamente 5.000 cP a aproximadamente 7.000 cP (5-7 Pa*s). Se pueden conseguir otras viscosidades, si es necesario o deseado. En diversas realizaciones, un crioprotector que tiene una viscosidad en uno o más de estos intervalos puede adherirse fácilmente al dispositivo de tratamiento, la piel del sujeto y/o la interfaz entre el dispositivo de tratamiento y la piel del sujeto durante el tratamiento.

El tampón de pH puede incluir cloruro de colamina, cetamida, glicina, tricina, glicinamida, bicina y/u otros tampones de pH adecuados. El tampón de pH puede ayudar a que el crioprotector tenga un pH constante de aproximadamente 3,5 a aproximadamente 11,5. En otras realizaciones, el pH puede estar consistentemente entre aproximadamente 5 y aproximadamente 9,5, y en realizaciones adicionales entre aproximadamente 6 y aproximadamente 7,5. En determinadas realizaciones, el pH del crioprotector puede estar cerca del pH de la piel del sujeto.

El humectante puede incluir glicerina, alquilenglicol, polialquilenglicol, propilenglicol, triacetato de glicerilo, polioles (por ejemplo, sorbitol y/o maltitol), polioles poliméricos (por ejemplo, polidextrosa), quillaia, ácido láctico y/o urea. El humectante puede promover la retención de agua para evitar que el crioprotector se seque.

El tensioactivo puede incluir dodecilsulfato de sodio, laurilsulfato de amonio, laurilsulfato de sodio, alquilbencenosulfonato, lauriletersulfato de sodio y otros tensioactivos adecuados. El tensioactivo puede promover una fácil dispersión del crioprotector cuando un operador aplica el crioprotector al dispositivo de tratamiento, la piel del sujeto y/o la interfaz entre el dispositivo de tratamiento y la piel del sujeto durante el tratamiento.

En varias realizaciones, la composición de crioprotector también puede incluir adyuvantes que aumentan la concentración del crioprotector en profundidades de tejido más bajas. Dichos adyuvantes pueden incluir, por ejemplo, ácido glicólico y/u otros alfa-hidroxiácidos, tales como ácido láctico, ácido cítrico, ácido mandélico, alcohol y/o alcohol isopropílico. En algunas realizaciones, dichos adyuvantes pueden inducir una cohesión disminuida entre los corneocitos en los niveles más bajos del estrato córneo, permitiendo una permeación facilitada de la formulación de crioprotector en la epidermis y la dermis. En una realización, el ácido glicólico puede facilitar la crioprotección de los mucopolisacáridos presentes en la matriz extracelular de las capas de tejido epidérmico y dérmico.

La composición de crioprotector también puede incluir solutos y/o adyuvantes que modifican localmente las propiedades coligativas del tejido para, por ejemplo, reducir el punto de congelación de las células no ricas en lípidos afectadas por el crioprotector. La reducción del punto de congelación describe un proceso en el que la adición de un soluto o el aumento de la concentración efectiva de un soluto en el compartimento del fluido intracelular de las células no ricas en lípidos o en el fluido extracelular que rodea a las células no ricas en lípidos disminuye el punto de congelación de los respectivos fluidos. Algunos de dichos solutos y/o adyuvantes pueden incluir, por ejemplo, sales de calcio (por ejemplo, cloruro de calcio), sales de potasio (por ejemplo, cloruro de potasio, acetato de potasio), sales de magnesio (por ejemplo, cloruro de magnesio), sulfato de amonio, ácido acético, glucosa, urea, alcanfor, lactato de mentilo, manosa y compuestos relacionados.

En algunas composiciones, se puede usar la adición o un aumento de la concentración de solutos en el crioprotector para formar una formulación hipertónica que deshidrata localmente el tejido no rico en lípidos (por ejemplo, mediante deshidratación osmótica). Por ejemplo, la composición puede incluir sales de sodio (por ejemplo, cloruro de sodio), sales de calcio (por ejemplo, cloruro de calcio), sales de potasio (por ejemplo, cloruro de potasio, acetato de potasio), sales de magnesio (por ejemplo, cloruro de magnesio), sulfato de amonio y compuestos relacionados.

En realizaciones adicionales, las composiciones de crioprotector pueden incluir moléculas hidrófilas y/o lipofóbicas que reparten favorablemente el crioprotector dentro de las capas superiores (por ejemplo, la epidermis y la dermis) de la piel. Ejemplos de moléculas hidrófilas pueden incluir muchos compuestos, especialmente aquellos que reducen la tensión superficial del agua, como tensioactivos, gelatinas e hidrogeles. En una realización, el crioprotector incluye ácido glicólico que es completamente miscible en agua y es hidrófilo. Ejemplos de moléculas lipofóbicas pueden incluir fluorocarbonos, que normalmente son no polares e inmiscibles en agua.

El crioprotector también puede incluir otros aditivos además de o en lugar de los componentes de la composición descritos anteriormente. Por ejemplo, algunas de las realizaciones de composiciones de crioprotector también pueden incluir un agente colorante, fragancia o perfume, emulsionante, estabilizador, un agente anestésico y/u otro ingrediente.

En una realización particular, el crioprotector puede incluir aproximadamente el 30 % de polipropilenglicol, aproximadamente el 30 % de glicerina y aproximadamente el 40 % de etanol en peso. En otra realización, el crioprotector puede incluir aproximadamente el 40 % de polipropilenglicol, aproximadamente el 0,8 % de hidroxietil celulosa y aproximadamente el 59,2 % de agua en peso. En una realización adicional, el crioprotector puede incluir aproximadamente el 50 % de polipropilenglicol, aproximadamente el 40 % de glicerina y aproximadamente el 10 % de etanol en peso. En otra realización más, el crioprotector puede incluir aproximadamente el 59,5 % de agua, aproximadamente el 40 % de propileno y aproximadamente el 0,5 % de hidroxietil celulosa en peso.

En otras realizaciones, el crioprotector puede incluir aproximadamente el 30-40 % de propilenglicol o polipropilenglicol. En una realización, el crioprotector puede incluir aproximadamente el 30-50 % en volumen de uno o más depresores

del punto de congelación. Algunas composiciones de crioprotector pueden incluir además el 50 % en peso/vol. hasta aproximadamente el 70 % en peso/vol. de una combinación de uno o más de un agente espesante, un tampón de pH, un humectante, un tensioactivo y uno o más aditivos que (a) facilitan la permeación del crioprotector en la epidermis y la dermis, (b) aumentan una concentración intracelular de solutos de células dérmicas y epidérmicas, (c) forman una formulación de crioprotector hipertónica y/o (d) moléculas hidrófilas y/o lipofóbicas.

En realizaciones adicionales, la composición de crioprotector puede incluir uno o más depresores del punto de congelación en una cantidad entre aproximadamente el 25 % en peso/vol. y aproximadamente el 55 % en peso/vol., aproximadamente el 30 % en peso/vol. y aproximadamente el 50 % en peso/vol., aproximadamente el 30 % en peso/vol. y aproximadamente el 40 % en peso/vol., aproximadamente el 35 % en peso/vol. y aproximadamente el 48 % en peso/vol., aproximadamente el 35 % en peso/vol. y aproximadamente el 45 % en peso/vol., aproximadamente el 38 % en peso/vol. y aproximadamente el 42 % en peso/vol., aproximadamente el 40 % en peso/vol. y aproximadamente el 50 % en peso/vol., aproximadamente el 40 % en peso/vol. y aproximadamente el 45 % en peso/vol.; o, en otras realizaciones, más de aproximadamente el 30 % en peso/vol., aproximadamente el 35 % en peso/vol., aproximadamente el 40 % en peso/vol., aproximadamente el 45 % en peso/vol. o aproximadamente el 50 % en peso/vol.

Según la invención, una primera composición de crioprotector para usar como formulación de pretratamiento (por ejemplo, para afectar la piel en el sitio de tratamiento antes de la eliminación del calor), puede incluir aproximadamente el 30 % en peso/vol. de alcohol isopropílico, aproximadamente el 40 % de propilenglicol y aproximadamente el 30 % de agua. Una segunda composición de crioprotector para su uso durante la eliminación de calor (por ejemplo, enfriamiento y/o congelación al menos parcial o total del tejido seleccionado como objetivo) es diferente de la primera composición de crioprotector. Por ejemplo, el segundo crioprotector puede comprender aproximadamente el 40 % de propilenglicol y aproximadamente el 60 % de agua.

En otras realizaciones, la composición de crioprotector (por ejemplo, composiciones de crioprotector primera y/o segunda) puede incluir una combinación de uno o más de un agente espesante, un tampón de pH, un humectante, un tensioactivo y uno o más aditivos que (a) facilitan la permeación del crioprotector en la epidermis y la dermis, (b) aumentan una concentración intracelular de solutos de células dérmicas y epidérmicas, (c) forman una formulación de crioprotector hipertónica y/o (d) moléculas hidrófilas y/o lipofóbicas en una cantidad total de entre aproximadamente el 45 % en peso/vol. y aproximadamente el 75 % en peso/vol., aproximadamente el 50 % en peso/vol. y aproximadamente el 70 % en peso/vol., aproximadamente el 60 % en peso/vol. y aproximadamente el 70 % en peso/vol., aproximadamente el 52 % en peso/vol. y aproximadamente el 65 % en peso/vol., aproximadamente el 55 % en peso/vol. y aproximadamente el 65 % en peso/vol., aproximadamente el 58 % en peso/vol. y aproximadamente el 62 % en peso/vol., aproximadamente el 50 % en peso/vol. y aproximadamente el 60 % en peso/vol., aproximadamente el 55 % en peso/vol. y aproximadamente el 60 % en peso/vol.

Un aspecto de la presente tecnología descrita anteriormente es que un operador puede usar temperaturas de tratamiento más bajas para afectar selectivamente a las células ricas en lípidos del sujeto sin causar daño por congelación a las células no ricas en lípidos en la epidermis y/o dermis del sujeto. El crioprotector aplicado puede reducir el punto de congelación de la piel del sujeto o del fluido corporal en la región objetivo para al menos reducir el riesgo de formación de hielo intracelular y/o extracelular a temperaturas de tratamiento tan bajas.

Otro aspecto de la presente tecnología es que las células no ricas en lípidos de la epidermis y/o dermis del paciente pueden protegerse continuamente contra el daño por congelación. Se cree que un crioprotector administrado tópicamente puede proteger la región de tratamiento de la piel del sujeto. Después de aplicar el crioprotector en la piel del sujeto, se cree que el crioprotector entra en la epidermis, la dermis y, finalmente, en el torrente sanguíneo del sujeto. El torrente sanguíneo del sujeto puede entonces transportar el crioprotector fuera de la región de tratamiento. Como resultado, la concentración de crioprotector en la región de tratamiento disminuye y el punto de congelación del fluido corporal afectado del sujeto aumenta para aumentar el riesgo de daño por congelación. En consecuencia, el suministro continuo de crioprotector a la piel del sujeto puede al menos reducir o incluso prevenir dicho riesgo. Además, la administración tópica, ya sea antes de la eliminación del calor como composición de pretratamiento o junto con el aplicador 104 (figura 1) durante la eliminación del calor, un crioprotector que se divide eficazmente en la epidermis y/o dermis del sujeto puede evitar que el crioprotector se transporte por el torrente sanguíneo fuera del sitio de tratamiento durante el tratamiento. En algunas realizaciones, se puede administrar de forma continua o periódica una cantidad suficiente de crioprotector al tejido no seleccionado como objetivo para prevenir o inhibir el daño por congelación al tejido no seleccionado como objetivo.

Aún otro aspecto asociado con varias de las realizaciones descritas anteriormente es que los aditivos, adyuvantes, solutos, etc. en el crioprotector pueden proporcionar una variedad de propiedades adicionales deseadas al material crioprotector, con un efecto mínimo o nulo sobre las propiedades químicas y reológicas del crioprotector. En consecuencia, los aditivos no interferirán con la capacidad del crioprotector para proteger los tejidos biológicos de un sujeto contra la congelación. Además, diversos aditivos descritos en el presente documento mejorarán y/o facilitarán la capacidad del crioprotector para proteger los tejidos biológicos de un sujeto contra la congelación u otros tipos de daño.

Como se describe en el presente documento, el crioprotector se puede usar con el sistema 100 de tratamiento para enfriar transdérmicamente y afectar selectivamente el tejido subcutáneo rico en lípidos del paciente mientras se protegen las células no ricas en lípidos (por ejemplo, que residen en capas epidérmicas y/o dérmicas) de que se vean afectadas sustancialmente a las temperaturas reducidas. El tejido subcutáneo rico en lípidos puede tratarse para una
 5 variedad de aplicaciones terapéuticas y cosméticas para el contorno corporal, como la reducción del tejido adiposo que reside en partes identificadas del cuerpo del paciente, como barbilla, mejillas, brazos, áreas pectorales, muslos, pantorrillas, nalgas, abdomen, “michelines”, espalda, mamas, etc. Por ejemplo, el uso del crioprotector con el sistema 100 de tratamiento para enfriar transdérmicamente el tejido adiposo en la mama se puede usar para contornear la mama y reducir el tamaño de una manera que facilite la protección del tejido no objetivo en la mama. Otros ejemplos
 10 incluyen el uso del crioprotector y el sistema 100 de tratamiento para contornear y/o reducir el tamaño volumétrico de michelines, grasa abdominal, grasa de la espalda, etc., sin afectar sustancialmente a las células no seleccionadas como objetivo (por ejemplo, células en las capas epidérmicas y/o dérmicas).

En otra realización, el crioprotector se puede usar con el sistema 100 de tratamiento para enfriar la piel del paciente para afectar selectivamente (por ejemplo, lesionar, dañar, matar) las células glandulares exocrinas secretoras. Por ejemplo, el sistema 100 de tratamiento puede dirigirse a las células glandulares secretoras que residen en las glándulas sudoríparas apocrinas de la axila para el tratamiento de la hiperhidrosis. En otro ejemplo, las células productoras de lípidos que residen en o al menos cerca de las glándulas sebáceas (por ejemplo, células epiteliales glandulares) presentes en la dermis de una región objetivo pueden seleccionarse como objetivo por el sistema 100 de
 20 tratamiento para el tratamiento del acné u otra afección de la piel. Las células productoras de lípidos que residen en y/o cerca de las glándulas sebáceas contribuyen a la producción de sebo, una secreción cerosa y aceitosa que puede contribuir al acné. Por ejemplo, el sistema 100 de tratamiento puede configurarse para reducir la temperatura de una capa dérmica de la piel para reducir la temperatura de las células productoras de lípidos que residen en o al menos cerca de las glándulas sebáceas de manera que las células productoras de lípidos seleccionadas como objetivo
 25 excreten una cantidad menor de sebo, de manera que hay menos células productoras de lípidos, lo que resulta en una menor producción de sebo dentro de las glándulas sebáceas seleccionadas como objetivo, o en otra realización, de manera que las glándulas sebáceas se destruyan. El sistema 100 de tratamiento puede configurarse, por ejemplo, para reducir el acné de un sujeto enfriando regiones del cuerpo propensas al acné, tales como la cara, la espalda, los hombros y el pecho.

30 D. Sistema de tratamiento adecuado

Con referencia a la figura 1, la ilustración es una vista isométrica, parcialmente esquemática que muestra un ejemplo del sistema 100 de tratamiento para eliminar de forma no invasiva el calor de áreas objetivo subcutáneas ricas en
 35 lípidos del paciente o sujeto 101, tal como una área 102 abdominal u otro área adecuada. El aplicador 104 puede aplicarse al área objetivo del sujeto 101 y una unidad 106 de tratamiento que funcionan juntas para enfriar o eliminar de otro modo el calor de las células subcutáneas ricas en lípidos del sujeto 101. El aplicador 104 puede ser parte de un sistema de aplicación, y el aplicador 104 puede tener varias configuraciones, formas y tamaños adecuados para diferentes partes del cuerpo, de modo que se pueda eliminar el calor de cualquier área objetivo rica en lípidos cutánea o subcutánea del sujeto 101. Por ejemplo, se pueden aplicar varios tipos de aplicadores durante el tratamiento, tales como un aplicador de vacío, un aplicador de cinturón (cualquiera de los cuales puede usarse en combinación con una capacidad de masaje o vibración), etc. Cada aplicador 104 puede diseñarse para tratar partes identificadas del cuerpo del paciente, tales como barbilla, mejillas, brazos, áreas pectorales, muslos, pantorrillas, nalgas, abdomen, “michelines”, espalda, mamas, etc. Por ejemplo, el aplicador de vacío se puede aplicar en la región de la espalda y el aplicador de cinturón se puede aplicar alrededor de la región del muslo, con o sin masaje o vibración. Aplicadores
 45 ilustrativos y sus configuraciones utilizables o adaptables para su uso con el sistema 100 de tratamiento se describen, por ejemplo, en la patente de los EE.UU. n.º 7.854.754 de titularidad compartida y la publicación de patente de los EE.UU. n.º 2008/0077201, 2008/0077211 y 2008/0287839. En realizaciones adicionales, el sistema 100 también puede incluir un dispositivo de protección del paciente (no mostrado) incorporado o configurado para su uso con el aplicador 104 que evita que el aplicador entre en contacto directamente con la piel de un paciente y, por lo tanto, reduciendo de ese modo la probabilidad de contaminación cruzada entre pacientes, minimizando los requisitos de limpieza para el aplicador. El dispositivo de protección del paciente también pueden incluir o incorporar diversos dispositivos de almacenamiento, computación y comunicaciones, tales como un componente de identificación por radiofrecuencia (RFID), que permite, por ejemplo, que el uso pueda monitorizarse y/o medirse. Los dispositivos de
 50 protección del paciente ilustrativos se describen en la publicación de patente de los EE.UU. n.º 2008/0077201 de titularidad compartida.

En el presente ejemplo, el sistema 100 también puede incluir la unidad 106 de tratamiento y líneas 108a-b de fluido de suministro y retorno entre el aplicador 104 y la unidad 106 de tratamiento. Una unidad 106 de tratamiento es un
 60 dispositivo que puede aumentar o disminuir la temperatura en un aplicador 104 conectado que está configurado para aplicarse al sujeto y/o la región objetivo del sujeto. La unidad 106 de tratamiento puede eliminar calor de un refrigerante en circulación hacia un disipador de calor y proporcionar un refrigerante enfriado al aplicador 104 a través de las líneas 108a-b de fluido. Alternativamente, la unidad 106 de tratamiento puede hacer circular refrigerante caliente hacia el aplicador 104 durante períodos de calentamiento. En realizaciones adicionales, la unidad 106 de tratamiento puede hacer circular refrigerante a través del aplicador 104 y aumentar o disminuir la temperatura del aplicador controlando la entrega de energía a uno o más elementos termoeléctricos de tipo Peltier incorporados dentro del aplicador.
 65

Ejemplos de refrigerante circulante incluyen agua, glicol, fluido sintético de transferencia de calor, aceite, un refrigerante y/o cualquier otro fluido conductor de calor adecuado. Las líneas 108a-b de fluido pueden ser mangueras u otros conductos contruidos a partir de polietileno, poli(cloruro de vinilo), poliuretano y/u otros materiales que puedan alojar el refrigerante circulante particular. La unidad 106 de tratamiento puede ser una unidad de refrigeración, una torre de enfriamiento, un enfriador termoeléctrico o cualquier otro dispositivo capaz de eliminar calor de un refrigerante. En una realización, la unidad 106 de tratamiento puede incluir una cámara 105 de fluido configurada para alojar y proporcionar el refrigerante. Como alternativa, puede usarse un suministro de agua municipal (por ejemplo, agua del grifo) en lugar de o junto con la unidad 106 de tratamiento. En una realización adicional, el aplicador 104 puede ser un aplicador enfriado por fluido capaz de lograr un perfil de temperatura deseado tal como los descritos en la solicitud de patente de los EE.UU. n.º 13/830.027,. Un experto en la técnica reconocerá que existen otras tecnologías de enfriamiento que podrían usarse de modo que la unidad de tratamiento, el enfriador y/o el aplicador no necesiten limitarse a los descritos en el presente documento.

El sistema 100 puede incluir opcionalmente una unidad 107 generadora de energía para aplicar energía a la región objetivo, por ejemplo, para interrogar adicionalmente células ricas en lípidos enfriadas en capas cutáneas o subcutáneas a través de líneas 109a-b eléctricas entre el aplicador 104 y la unidad 107 generadora de energía. En una realización, la unidad 107 generadora de energía puede ser un generador de impulsos de electroporación, tal como un generador de impulsos de alto o bajo voltaje, capaz de generar y suministrar una corriente de alto o bajo voltaje, respectivamente, a través de las líneas 109a, 109b eléctricas a uno o más electrodos (por ejemplo, cátodo, ánodo) en el aplicador 104. En otras realizaciones, la unidad 107 generadora de energía puede incluir un generador de RF de potencia variable capaz de generar y entregar energía de RF, tal como pulsos de RF, a través de las líneas 109a, 109b eléctricas o a otras líneas eléctricas (no mostradas). En una realización adicional, la unidad 107 generadora de energía puede incluir un generador de impulsos de microondas, un generador de láser de impulsos de ultrasonido o un generador de señales en fase de ultrasonido de alta frecuencia (HIFU), u otro generador de energía adecuado para aplicar energía, por ejemplo, para interrogar adicionalmente a las células ricas en lípidos enfriadas en capas cutáneas o subcutáneas. En algunas realizaciones (por ejemplo, electrodo de retorno de RF, retorno de voltaje cuando se usa una configuración monopolar, etc.), el sistema 100 puede incluir un electrodo 111 de retorno ubicado por separado del aplicador 104; la línea 109c eléctrica (mostrada en línea de puntos) puede conectar eléctricamente el electrodo 111 de retorno, si está presente, y la unidad 107 generadora de energía. En realizaciones adicionales, el sistema 100 puede incluir más de una unidad 107 generadora de energía, tal como una cualquiera de una combinación de unidades generadoras de modalidad de energía descritas en el presente documento. Los sistemas que tienen unidades generadoras de energía y aplicadores que tienen uno o más electrodos se describen en la publicación de patente de los EE.UU. n.º 2012/0022518 de titularidad compartida y solicitud de patente de los EE.UU. n.º de serie 13/830.413.

En el ejemplo ilustrado, el aplicador 104 está asociado con al menos una unidad 106 de tratamiento. El aplicador 104 puede proporcionar energía mecánica para crear un efecto vibratorio, de masaje y/o pulsátil. El aplicador 104 puede incluir uno o más actuadores, tales como motores con peso excéntrico u otros motores vibratorios tales como motores hidráulicos, motores eléctricos, motores neumáticos, solenoides, otros motores mecánicos, agitadores piezoeléctricos, etc., para proporcionar energía vibratoria u otra energía mecánica al sitio de tratamiento. Otros ejemplos incluyen una pluralidad de actuadores para su uso en conexión con un único aplicador 104 en cualquier combinación deseada. Por ejemplo, se puede asociar un actuador de peso excéntrico con una sección de un aplicador 104, mientras que un motor neumático puede asociarse con otra sección del mismo aplicador 104. Esto, por ejemplo, le daría al operador del sistema 100 de tratamiento opciones para el tratamiento diferencial de células ricas en lípidos dentro de una única región o entre múltiples regiones del sujeto 101. Puede ser posible el uso de uno o más actuadores y tipos de actuadores en diversas combinaciones y configuraciones con un aplicador 104.

El aplicador 104 puede incluir una o más unidades de intercambio de calor. Cada unidad de intercambio de calor puede incluir o estar asociada con uno o más elementos termoeléctricos de tipo Peltier, y el aplicador 104 puede tener múltiples zonas de intercambio de calor controladas individualmente (por ejemplo, entre 1 y 50, entre 10 y 45; entre 15 y 21, aproximadamente 100, etc.) para crear un perfil de enfriamiento espacial personalizado y/o un perfil de enfriamiento que varía en el tiempo. Cada perfil de tratamiento personalizado puede incluir uno o más segmentos, y cada segmento puede incluir una duración específica, una temperatura objetivo y parámetros de control para funciones como vibración, masaje, vacío y otros modos de tratamiento. Los aplicadores que tienen múltiples unidades de intercambio de calor controladas individualmente se describen en las publicaciones de las patentes de los EE.UU. n.º 2008/0077211 y 2011/0238051 de titularidad compartida.

El sistema 100 puede incluir además una fuente 110 de alimentación y un controlador 114 acoplado operativamente al aplicador 104. En una realización, la fuente 110 de alimentación puede proporcionar un voltaje de corriente continua al aplicador 104 para eliminar calor del sujeto 101. El controlador 114 puede monitorear los parámetros del proceso a través de sensores (no mostrados) colocados cerca del aplicador 104 a través de una línea 116 de control para, entre otras cosas, ajustar la tasa de eliminación de calor y/o la tasa de suministro de energía en función de los parámetros del proceso. El controlador 114 puede monitorear además los parámetros del proceso para ajustar el aplicador 104 en función de los parámetros de tratamiento, tales como los parámetros de tratamiento definidos en un perfil de tratamiento personalizado o un plan de tratamiento específico del paciente, tales como los descritos, por ejemplo, en la publicación de la patente de los EE.UU. n.º 8.275.442 de titularidad compartida.

El controlador 114 puede intercambiar datos con el aplicador 104 a través de una línea 112 eléctrica o, como alternativa, a través de un enlace de comunicación inalámbrico u óptico. Obsérvese que la línea 116 de control y la línea 112 eléctrica se muestran en la figura 1 sin ninguna estructura de soporte. Como alternativa, la línea 116 de control y la línea eléctrica 112 (y otras líneas que incluyen, entre otras, líneas 108a-b de fluido y líneas 109a-b eléctricas) pueden agruparse o acompañarse de otro modo por un conducto o similar para proteger dichas líneas, mejorar comodidad ergonómica, minimizar el movimiento no deseado (y por lo tanto la posible eliminación ineficiente de calor y/o suministro de energía al sujeto 101) y proporcionar una apariencia estética al sistema 100. Ejemplos de dicho conducto incluyen una funda polimérica flexible, de tela o de material compuesto, un brazo ajustable, etc. Dicho conducto (no mostrado) puede diseñarse (mediante juntas ajustables, etc.) para “fijar” el conducto en su lugar para el tratamiento del sujeto 101.

El controlador 114 puede incluir cualquier procesador, controlador lógico programable, sistema de control distribuido, procesador seguro y similares. Un procesador seguro puede implementarse como un circuito integrado con interfaces físicas controladas por acceso; contención a prueba de manipulación; medios para detectar y responder a la manipulación física; almacenamiento seguro; y ejecución protegida de instrucciones ejecutables por ordenador. Algunos procesadores seguros también proporcionan circuitos de acelerador criptográfico. El almacenamiento seguro puede implementarse también como memoria flash segura, EEPROM en serie segura, una matriz de puertas programables en campo segura o un circuito integrado de aplicación específica seguro.

En otro aspecto, el controlador 114 puede recibir datos desde un dispositivo 118 de entrada (mostrado como una pantalla táctil), transmitir datos a un dispositivo 120 de salida y/o intercambiar datos con un panel de control (no mostrado). El dispositivo 118 de entrada puede incluir un teclado, un ratón, un lápiz óptico, una pantalla táctil, un pulsador, un interruptor, un potenciómetro, un escáner, un componente de audio tal como un micrófono o cualquier otro dispositivo adecuado para aceptar entradas del usuario. El dispositivo 120 de salida puede incluir una pantalla táctil o de visualización, una impresora, un monitor de vídeo, un lector de medios, un dispositivo de audio tal como un altavoz, cualquier combinación de los mismos y cualquier otro dispositivo o dispositivos adecuados para proporcionar retroalimentación del usuario.

En la realización de la figura 1, el dispositivo 120 de salida es una pantalla táctil que funciona como dispositivo 118 de entrada y dispositivo 120 de salida. El panel de control puede incluir dispositivos o controles indicadores visuales (por ejemplo, luces indicadoras, pantallas numéricas, etc.) y/o dispositivos o controles indicadores de audio. El panel de control puede ser un componente independiente del dispositivo 118 de entrada y/o del dispositivo 120 de salida, puede estar integrado con uno o más de los dispositivos, puede estar integrado parcialmente con uno o más de los dispositivos, puede estar en otra ubicación, etc. En ejemplos alternativos, el panel de control, el dispositivo 118 de entrada, el dispositivo 120 de salida o partes de los mismos (descritos en el presente documento) pueden estar contenidos, unidos o integrados con el aplicador 104. En este ejemplo, el controlador 114, la fuente 110 de alimentación, el panel de control, la unidad 106 de tratamiento, el dispositivo 118 de entrada y el dispositivo 120 de salida se transportan en un bastidor 124 con ruedas 126 para su portabilidad. En realizaciones alternativas, el controlador 114 puede estar contenido en, unido a o integrado con el aplicador 104 multimodal y/o el dispositivo de protección del paciente descrito anteriormente. En otras realizaciones más, los diversos componentes se pueden instalar de forma fija en un sitio de tratamiento. Pueden encontrarse detalles adicionales con respecto a los componentes y/o el funcionamiento de aplicadores 104, unidades 106 de tratamiento y otros componentes en la publicación de la patente de los EE.UU. n.º 2008/0287839 de titularidad compartida.

En funcionamiento, y al recibir información para iniciar un protocolo de tratamiento, el controlador 114 puede hacer que una o más fuentes 110 de alimentación, una o más unidades 106 de tratamiento y uno o más aplicadores 104 realicen un ciclo a través de cada segmento de un plan de tratamiento prescrito. Al hacerlo, la fuente de alimentación 110 y la unidad 106 de tratamiento proporcionan refrigerante y energía a uno o más componentes funcionales del aplicador 104, tales como refrigeradores termoeléctricos (por ejemplo, “zonas” TEC), para comenzar un ciclo de enfriamiento y, por ejemplo, activar funciones o modos como vibración, masaje, vacío, etc.

Usando sensores de temperatura (no mostrados) próximos al uno o más aplicadores 104, la piel del paciente, un dispositivo de protección del paciente u otras ubicaciones o combinaciones de los mismos, el controlador 114 puede determinar si una temperatura o flujo de calor está suficientemente cerca de la temperatura o flujo de calor objetivo. Se apreciará que, aunque una región del cuerpo (por ejemplo, tejido adiposo) se haya enfriado o calentado hasta la temperatura objetivo, en realidad esa región del cuerpo puede tener una temperatura cercana pero no igual a la temperatura objetivo, por ejemplo, debido a las variaciones de calentamiento y enfriamiento naturales del cuerpo. Por lo tanto, aunque el sistema puede intentar calentar o enfriar el tejido hasta la temperatura objetivo o proporcionar un flujo de calor objetivo, un sensor puede medir una temperatura o flujo de calor suficientemente cercano. Si no se ha alcanzado la temperatura objetivo, se puede aumentar o disminuir la potencia para cambiar el flujo de calor y mantener la temperatura objetivo o el “punto de ajuste” selectivamente para afectar el tejido adiposo subcutáneo rico en lípidos.

Cuando expira la duración del segmento prescrita, el controlador 114 puede aplicar la temperatura y la duración indicadas en el siguiente segmento del perfil de tratamiento. En algunas realizaciones, la temperatura se puede controlar usando una variable distinta o además de la potencia.

En algunas realizaciones, las mediciones del flujo de calor pueden indicar otros cambios o anomalías que pueden producirse durante la administración del tratamiento. Por ejemplo, un aumento de la temperatura detectado por un sensor de flujo de calor puede indicar o bien un acontecimiento de congelación en la piel o tejido subyacente (es decir, tejido dérmico). Un aumento de la temperatura detectado por los sensores de flujo de calor también puede indicar un movimiento asociado con el aplicador, haciendo que el aplicador entre en contacto con un área más cálida de la piel, por ejemplo. Los métodos y sistemas para la recogida de datos de retroalimentación y la monitorización de las mediciones de temperatura se describen en la patente estadounidense n.º 8.285.390 de titularidad compartida.

Los aplicadores 104 también pueden incluir sensores adicionales para detectar la retroalimentación del tratamiento del proceso. Se pueden incluir sensores adicionales para medir la impedancia del tejido, la fuerza de aplicación del tratamiento, el contacto del tejido con el aplicador y la interacción de energía con la piel del sujeto 101, entre otros parámetros del proceso.

En una realización, los datos de retroalimentación asociados con la eliminación de calor de las células ricas en lípidos en la capa cutánea o subcutánea se pueden recopilar en tiempo real. La recopilación y el procesamiento en tiempo real de dichos datos de retroalimentación se pueden utilizar junto con la administración del tratamiento para garantizar que los parámetros del proceso utilizados para alterar o reducir el tejido adiposo subcutáneo se administren de manera correcta y eficaz.

Ejemplos del sistema 100 pueden proporcionar el aplicador 104 que daña, lesiona, altera o de otro modo reduce las células ricas en lípidos generalmente sin daño colateral a las células no ricas en lípidos en la región de tratamiento. En general, se cree que las células ricas en lípidos pueden verse afectadas selectivamente (por ejemplo, dañadas, lesionadas o alteradas) exponiendo dichas células a bajas temperaturas que no afectan tanto a las células no ricas en lípidos. Además, como se analizó anteriormente, se puede administrar tópicamente un crioprotector a la piel del sujeto 101 en el sitio de tratamiento y/o usarse con el aplicador 104 para, entre otras ventajas, ayudar a prevenir la congelación del tejido no rico en lípidos (por ejemplo, en las capas de piel dérmica y epidérmica) durante el tratamiento para interrogar selectivamente células ricas en lípidos en la región de tratamiento para alterar de manera beneficiosa y cosmética el tejido adiposo subcutáneo, tratar las glándulas sudoríparas y/o reducir la secreción de sebo. Como resultado, las células ricas en lípidos, como el tejido adiposo subcutáneo y las células epiteliales glandulares, pueden dañarse, mientras que otras células no ricas en lípidos (por ejemplo, células de la piel dérmicas y epidérmicas) en la misma región generalmente no se dañan a pesar de que las células no ricas en lípidos en la superficie pueden estar sujetas a temperaturas aún más bajas. En alguna realización, la energía mecánica proporcionada por el aplicador 104 puede mejorar aún más el efecto sobre las células ricas en lípidos al alterar mecánicamente las células ricas en lípidos afectadas. En un modo de funcionamiento, el aplicador 104 puede configurarse para ser un dispositivo portátil tal como el dispositivo divulgado en la patente de los EE.UU. n.º 7.854.754 de titularidad compartida.

Aplicar el aplicador 104 con presión o con una fuerza de tipo vacío a la piel del sujeto o presionar contra la piel puede ser ventajoso para lograr un tratamiento eficiente. En general, el sujeto 101 tiene una temperatura corporal interna de aproximadamente 37 °C, y la circulación sanguínea es un mecanismo para mantener una temperatura corporal constante. Como resultado, el flujo sanguíneo a través de la piel y la capa subcutánea de la región a tratar puede verse como una fuente de calor que contrarresta el enfriamiento de la grasa subdérmica. Como tal, enfriar el tejido de interés requiere no sólo eliminar el calor de dicho tejido sino también el de la sangre que circula a través de este tejido. Por lo tanto, reducir temporalmente o eliminar el flujo sanguíneo a través de la región de tratamiento, mediante medios tales como, por ejemplo, aplicar el aplicador con presión, puede mejorar la eficiencia del enfriamiento del tejido y evitar una pérdida excesiva de calor a través de la dermis y la epidermis. Además, un vacío puede separar la piel del cuerpo, lo que puede ayudar a enfriar el tejido subyacente seleccionado como objetivo.

La figura 2 es una vista esquemática, en sección transversal que ilustra un dispositivo de tratamiento o aplicador 200 para eliminar de forma no invasiva el calor de áreas objetivo subcutáneas ricas en lípidos del sujeto 101 (figura 1) según una realización de la presente tecnología. El aplicador 200 puede incluir una unidad de intercambio de calor (por ejemplo, una unidad de enfriamiento), tal como una placa 210 de intercambio de calor, y una capa 220 de interfaz. En una realización, la placa 210 de intercambio de calor está asociada con uno o más elementos TEC de tipo Peltier suministrados con refrigerante y energía desde la unidad 106 de tratamiento (figura 1).

La placa 210 de intercambio de calor puede contener un componente 215 de comunicación que se comunica con el controlador 114 para proporcionar una primera lectura 242 del sensor como se describe en el presente documento, y un sensor 217 que mide, por ejemplo, la temperatura de la placa 210 de intercambio de calor, el flujo de calor a través de una superficie de o un plano dentro de la placa 210 de intercambio de calor. La capa 220 de interfaz puede ser una placa, una película, una cubierta, una funda, un depósito de crioprotector u otros materiales adecuados descritos en el presente documento y puede servir como dispositivo de protección del paciente descrito en el presente documento. La capa 220 de interfaz está ubicada entre la placa 210 de intercambio de calor y la piel 230 de un sujeto 101 (figura 1), tal como la piel de un paciente que recibe tratamiento a través del sistema 100 de tratamiento y el aplicador 104 (figura 1). Pueden estar presentes otras capas de interfaz.

La capa 220 de interfaz también puede contener un componente 225 de comunicación similar que se comunica con el controlador 114 para proporcionar una segunda lectura 244 de sensor y un sensor 227 que mide, por ejemplo, la temperatura de la capa 220 de interfaz, el flujo de calor a través de una superficie de o un plano dentro de la capa 220 de interfaz o presión de contacto con la piel 230 del paciente. Por ejemplo, uno o ambos de los componentes 215, 225 de comunicación pueden recibir y transmitir información desde el controlador 114, tal como información de temperatura y/o flujo de calor determinada por uno o ambos sensores 217, 227. Los sensores 217, 227 están configurados para medir un parámetro de la interfaz sin impedir sustancialmente la transferencia de calor entre la placa 210 de intercambio de calor y la piel 230 del sujeto. El aplicador 200 también puede contener componentes de potencia y otros componentes descritos con respecto a la figura 1 y aplicaciones relacionadas.

En ciertas realizaciones, el aplicador 200 puede incluir un manguito 250 o revestimiento para contactar con la piel 230 del paciente, por ejemplo, para evitar el contacto directo entre el aplicador 200 y la piel 230 del paciente, y así reducir la probabilidad de contaminación cruzada entre pacientes, minimizar los requisitos de limpieza del aplicador 200, etc. El manguito 250 puede incluir una primera porción 252 de manguito y una segunda porción 254 de manguito que se extiende desde la primera porción de manguito. La primera porción 252 de manguito puede contactar y/o facilitar el contacto del aplicador 200 con la piel 230 del paciente, mientras que la segunda porción 254 de manguito puede ser una capa de aislamiento que se extiende desde la primera porción 252 de manguito. La segunda porción 254 de manguito puede construirse a partir de látex, caucho, nailon, Kevlar®, u otro material sustancialmente impermeable o semipermeable. La segunda porción 254 de manguito puede evitar el contacto entre la piel 230 del paciente y las placas 210 de intercambio de calor, entre otras cosas. Pueden encontrarse detalles adicionales con respecto a un dispositivo de protección de paciente en la publicación de patente de los EE.UU. n.º 2008/0077201.

En otras realizaciones, el aplicador 200 puede incluir un cinturón (no mostrado) que ayuda a formar un contacto entre el aplicador 200 (tal como a través de una capa 220 de interfaz) y la piel 230 del paciente. Por ejemplo, el aplicador 200 puede incluir dispositivos de retención (no mostrados) acoplados a un marco. Los dispositivos de retención pueden estar conectados de forma giratoria al marco mediante una pluralidad de elementos de acoplamiento que pueden ser, por ejemplo, pasadores, juntas esféricas, cojinetes u otro tipo de juntas giratorias. Como alternativa, los dispositivos de retención pueden fijarse rígidamente a las porciones de extremo de las carcassas de elementos de intercambio de calor. Pueden encontrarse detalles adicionales con respecto a un dispositivo de correa adecuado en la publicación de patente de los EE.UU. n.º 2008/0077211.

En realizaciones adicionales, el aplicador 200 puede incluir un vacío (no mostrado) que ayuda a formar un contacto entre el aplicador 200 (tal como a través de la capa 220 de interfaz o el manguito 250) y la piel 230 del paciente. Por ejemplo, el aplicador 200 puede proporcionar energía mecánica a una región de tratamiento. Impartir energía vibratoria mecánica al tejido del paciente aplicando y liberando repetidamente un vacío en el tejido del sujeto, por ejemplo, crea una acción de masaje durante el tratamiento. Pueden encontrarse detalles adicionales con respecto a un dispositivo de tipo vacío en la publicación de patente de los EE.UU. n.º 2008/0287839.

La figura 3 es una vista esquemática en sección transversal de un aplicador 300 para eliminar de forma no invasiva el calor de áreas objetivo subcutáneas ricas en lípidos del sujeto 101 (figura 1) según otra realización de la tecnología. El aplicador 300 incluye una carcasa 301 que tiene una copa 302 de vacío con un puerto 304 de vacío dispuesto en la copa 302 de vacío. La carcasa 301 está acoplada a o soporta de otro modo una primera unidad 310a de aplicador en un lado de la copa 302, y una segunda unidad 310b de aplicador en un lado opuesto de la copa 302. Cada una de las unidades 310a y 310b de aplicador primera y segunda puede incluir una unidad de intercambio de calor (por ejemplo, una unidad de enfriamiento), tal como una placa 312 de intercambio de calor (mostrada individualmente como 312a y 312b), y una capa 314 de interfaz (mostrada individualmente como 314a y 314b). En una realización, la placa 312 de intercambio de calor está asociada con uno o más elementos TEC de tipo Peltier suministrados con refrigerante y energía desde la unidad 106 de tratamiento (figura 1). Como tal, las placas 312a, 312b de intercambio de calor pueden ser similares a la placa 210 de intercambio de calor descrita anteriormente con referencia a la figura 2.

Las capas 314a y 314b de interfaz son adyacentes a las placas 312a y 312b de intercambio de calor, respectivamente. De manera similar a la capa 220 de interfaz ilustrada en la figura 2, las capas 314a y 314b de interfaz pueden ser placas, películas, una cubierta, un manguito, un depósito de crioprotector u otros materiales adecuados ubicados entre las placas 312a y 312b de intercambio de calor y la piel (no mostrada) de un sujeto. En una realización, las capas 314a y 314b de interfaz pueden servir como dispositivos de protección del paciente como se describe en el presente documento. Las capas 314a y 314b de interfaz pueden incluir componentes de comunicación (no mostrados) y sensores (no mostrados) similares a los descritos con respecto a la capa 220 de interfaz de la figura 2 para comunicarse con el controlador 114 (figura 1).

En funcionamiento, el borde 316 de la copa 302 de vacío se coloca contra la piel de un sujeto (no mostrado) y se genera vacío dentro de la copa 302. El vacío atrae el tejido del sujeto hacia la copa 302 y cubre el área objetivo con las capas 314a y 314b de interfaz de las correspondientes primera y segunda unidades 310a, 310b de aplicador. Una copa 302 de vacío adecuada con unidades de refrigeración se describe en la patente de los EE.UU. n.º 7.367.341.

Las unidades 310a y 310b de aplicador pueden estar en comunicación con el controlador 114, la unidad 106 de tratamiento, la unidad 107 generadora de energía, si está presente, y el suministro 110 de energía (figura 1) de modo

que las placas 312a, 312b de intercambio de calor puedan proporcionar enfriamiento u otra energía a la región objetivo basándose en un protocolo de tratamiento predeterminado o determinado en tiempo real. Por ejemplo, las placas 312a, 312b de intercambio de calor pueden enfriarse primero para enfriar el tejido adyacente de la región objetivo hasta una temperatura por debajo de 37 °C (por ejemplo, hasta una temperatura en el intervalo de entre aproximadamente -20 °C y aproximadamente 20 °C). Las placas 312a, 312b de intercambio de calor se pueden enfriar usando dispositivos Peltier, canales de enfriamiento (por ejemplo, canales a través de los cuales fluye un fluido enfriado), fluidos criogénicos u otras técnicas de enfriamiento similares. En una realización, las placas 312a, 312b de intercambio de calor se enfrían hasta una temperatura de tratamiento deseada (-20 °C, -18 °C, -15 °C, -10 °C, 0 °C) para enfriar las células subcutáneas ricas en lípidos. Las células ricas en lípidos pueden mantenerse a una temperatura suficientemente baja para dañar o destruir las células ricas en lípidos.

Haciendo referencia nuevamente a las figuras 1-3 juntas y en algunos ejemplos del sistema 100, el dispositivo de tratamiento o aplicador se puede usar con una sustancia que puede (a) proporcionar un acoplamiento térmico entre la piel del sujeto y la(s) unidad(es) de intercambio de calor o placas para mejorar la transferencia de calor entre ellas; y/o (b) proteger los tejidos biológicos de un sujeto del daño por congelación (por ejemplo, daño debido a la formación de hielo). La sustancia puede ser un fluido, por ejemplo, un líquido, un gel o una pasta, que puede ser higroscópico, térmicamente conductor y biocompatible.

Algunas realizaciones según la presente tecnología pueden usar un crioprotector que incluye un depresor del punto de congelación que puede ayudar a prevenir la congelación de tejido no rico en lípidos (por ejemplo, tejido dérmico y epidérmico) durante el tratamiento. Los crioprotectores adecuados y los procesos para implementar crioprotectores se describen en el presente documento y en la publicación de patente de los EE.UU. n.º 2007/0255362 de titularidad compartida. El depresor del punto de congelación puede ser parte de un crioprotector que puede incluir adicionalmente un agente espesante, un tampón de pH, un humectante, un tensioactivo y/u otros aditivos y adyuvantes como se describe en el presente documento. El depresor del punto de congelación puede incluir, por ejemplo, polipropilenglicol (PG), polietilenglicol (PEG), dimetilsulfóxido (DMSO) u otros compuestos de alcohol adecuados. En una realización particular, un crioprotector puede incluir aproximadamente el 40 % de polipropilenglicol y aproximadamente el 60 % de agua. En otras realizaciones, un crioprotector puede incluir aproximadamente el 30 % de polipropilenglicol, aproximadamente el 30 % de glicerina (un humectante) y aproximadamente el 40 % de etanol. En otra realización, un crioprotector puede incluir aproximadamente el 40 % de propilenglicol, aproximadamente el 0,8 % de hidroxietil celulosa (un agente espesante) y aproximadamente el 59,2 % de agua. En una realización adicional, un crioprotector puede incluir aproximadamente el 50 % de polipropilenglicol, aproximadamente el 40 % de glicerina y aproximadamente el 10 % de etanol. Aún en una realización adicional, el crioprotector puede incluir aproximadamente el 30-50 % en volumen de uno o más depresores del punto de congelación e incluir de aproximadamente el 50 % en peso/vol. a aproximadamente el 70 % en peso/vol. de una combinación de uno o más de un agente espesante, un tampón de pH, un humectante, un tensioactivo y uno o más aditivos que (a) facilitan la permeación del crioprotector en la epidermis y la dermis, (b) aumentan una concentración intracelular de solutos de células dérmicas y epidérmicas, (c) forman una formulación de crioprotector hipertónica y/o (d) moléculas hidrófilas y/o lipofóbicas.

El crioprotector también puede proporcionar un medio para reducir la fricción en la interfaz entre la piel del paciente y el dispositivo de tratamiento o aplicador. Se espera que esto mejore la atracción del tejido contra el aplicador, proporcionando así un tratamiento más completo y eficaz. A modo de ejemplo, en un proceso de tratamiento específico, se coloca un miembro de interfaz directamente sobre el área objetivo del paciente, y el aplicador 104, 200, 300 con un manguito o revestimiento desechable se coloca en contacto con el miembro de interfaz para el tratamiento. El miembro de interfaz puede ser un depósito que contiene un volumen deseado de crioprotector. El miembro de interfaz puede incluir, por ejemplo, una almohadilla de tela de algodón no tejida saturada con el crioprotector. Las almohadillas adecuadas incluyen almohadillas WebriTM fabricadas por Covidien de Mansfield, Massachusetts. Se describen más detalles con respecto al miembro de la interfaz y los sistemas y métodos asociados en la publicación de patente de los EE.UU. n.º 2010/0280582 de titularidad compartida. Sin embargo, en otras realizaciones, el miembro de interfaz puede incluir otras almohadillas o dispositivos adecuados.

Sin estar unido a ninguna teoría, se cree que el enfriamiento conductivo eficaz desde el dispositivo de tratamiento o aplicador 104 depende de varios factores. Ejemplos de factores que impactan en la eliminación o extracción de calor de la piel y tejido relacionado incluyen, por ejemplo, el área de superficie de la unidad de tratamiento, la temperatura del miembro de interfaz, la energía mecánica entregada al tejido, la distribución del crioprotector y el grado de falta de uniformidad en el contacto entre el miembro de interfaz y la piel.

E. Estructuras para la liberación sostenida y/o de reposición de crioprotector

Varias realizaciones del sistema pueden incluir estructuras para mejorar la liberación sostenida y/o de reposición de crioprotector a un sitio de tratamiento. En algunas realizaciones, dichas estructuras de liberación sostenida pueden incorporarse dentro del miembro de interfaz. Por ejemplo, la figura 4 es una vista esquemática en sección transversal ampliada de otro aplicador 400 según otro aspecto de la presente tecnología. Con fines de ilustración, varios componentes del aplicador 400 no se muestran ni se describen. El aplicador 400 incluye (a) un conjunto 450 de interfaz configurado para hacer contacto con el área objetivo, y (b) una unidad 405 de enfriamiento. En esta realización, la unidad 405 de enfriamiento es un componente de un sistema de enfriamiento integrado con el aplicador 400. La unidad

405 de enfriamiento puede incluir una placa 440 que tiene una alta conductividad térmica, una cámara 442 de refrigerante y uno o más elementos 444 termoelectrónicos de tipo Peltier, tales como una pluralidad de segmentos térmicos controlados individualmente que crean un perfil de enfriamiento espacial personalizado y/o un perfil de enfriamiento que varía con el tiempo. Cada perfil de tratamiento personalizado puede incluir uno o más segmentos, y cada segmento puede incluir una duración específica, una temperatura objetivo y parámetros de control para funciones como vibración, masaje, vacío y otros modos de tratamiento. Los dispositivos de refrigeración que tienen múltiples unidades de intercambio de calor controladas individualmente se describen, por ejemplo, en la publicación de patente de los EE.UU. n.º US 2008/0077211 de titularidad compartida.

Un refrigerante puede circular a través de la cámara 442 de refrigerante a través del suministro y retorno 108a y 108b, respectivamente, y los elementos 444 termoelectrónicos pueden calentar y/o enfriar selectivamente con respecto a la temperatura del refrigerante en la cámara 442 de refrigerante para controlar la temperatura en áreas relativamente grandes de la placa 440 de enfriamiento. Otras realizaciones de la unidad 405 de enfriamiento no incluyen los elementos 444 termoelectrónicos de modo que la cámara 442 de refrigerante se extienda hasta la placa 440. En cualquier caso, la unidad 405 de enfriamiento proporciona un disipador de calor que enfría el conjunto 450 de interfaz. Aún en otras realizaciones, la unidad 405 de enfriamiento puede tener una disposición diferente y/o características diferentes.

El conjunto 450 de interfaz del aplicador 400 controla además el flujo de calor a través de una pluralidad de zonas más pequeñas y suministra una composición de depresor del punto de congelación (por ejemplo, crioprotector) al área objetivo. En la realización ilustrada, el conjunto 450 de interfaz incluye un recipiente 460 de crioprotector que contiene un crioprotector 490 y un elemento 470 de interfaz a través del cual puede fluir el crioprotector 490. El depósito 460 está configurado para proporcionar un suministro continuo o al menos un suministro aproximadamente continuo de crioprotector 490 al área objetivo durante el tratamiento. En otras realizaciones, el crioprotector 490 se puede aplicar directamente a una superficie de acoplamiento del aplicador 400, la piel del sujeto 101 o ambos, además de o en lugar de suministrar el crioprotector 490 a través del recipiente 460.

El elemento 470 de interfaz puede incluir un miembro 472 de contacto que tiene un lado 473a posterior en contacto con el crioprotector 490 y un lado 473b frontal configurado para contactar la epidermis del sujeto y/o un miembro de interfaz en la piel del sujeto. El miembro 472 de contacto puede ser una barrera flexible (por ejemplo, una membrana), una malla, tela u otro material adecuado a través del cual el crioprotector 490 puede fluir desde el lado 473a posterior al lado 473b frontal. En otras realizaciones, el miembro 472 de contacto puede ser una barrera sustancialmente rígida que es térmicamente conductora y está configurada para permitir que el crioprotector 490 pase desde el lado 473a posterior al lado 473b frontal. Un elemento de contacto rígido puede ser, por ejemplo, una placa con orificios o un panel fabricado a partir de un material metálico poroso. En otras realizaciones, el elemento 470 de interfaz puede tener una disposición diferente y/o incluir características diferentes.

Haciendo referencia a las figuras 1 y 4 juntas, la unidad 106 de tratamiento (figura 1) puede ser una unidad de refrigeración, una torre de enfriamiento, un enfriador o enfriador termoelectrónico o cualquier otro dispositivo o unidad de enfriamiento capaz de eliminar calor de un refrigerante además de o en lugar de la unidad 405 de enfriamiento (figura 4) en el aplicador 400. La unidad 106 de tratamiento puede acoplarse operativamente al aplicador 400 mediante líneas 108a y 108b de fluido de suministro y retorno que hacen circular fluido enfriado (por ejemplo, un refrigerante) a través del aplicador 400. Como alternativa, la unidad 106 de tratamiento puede hacer circular fluido caliente al aplicador 400 durante períodos de calentamiento. Además, un experto en la técnica reconocerá que existen otras tecnologías de enfriamiento que podrían usarse de modo que las unidades de enfriamiento o refrigeradores de la unidad 106 de tratamiento o el aplicador 400 no necesiten limitarse a los descritos en el presente documento.

Según otros aspectos de la presente divulgación, la liberación sostenida y/o de reposición de composiciones de depresor del punto de congelación (por ejemplo, crioprotector) puede proporcionarse mediante estructuras separadas de o en lugar del miembro de interfaz. Por ejemplo, la figura 5 es una vista esquemática, en sección transversal que ilustra el dispositivo de tratamiento o aplicador 200 de la figura 2 y que tiene una estructura 502 de liberación de crioprotector según una realización de la presente tecnología. La estructura 502 de liberación de crioprotector puede configurarse para absorber y/o retener de otro modo una composición de depresor del punto de congelación (por ejemplo, crioprotector) y liberar la composición de una manera dependiente del tiempo en la piel 230 del sujeto y/o al aplicador 200. En consecuencia, la estructura 502 de liberación puede configurarse para colocarse sobre la piel 230 del sujeto en el sitio de tratamiento seleccionado como objetivo antes de la colocación del aplicador 200. En otra realización, la estructura 200 de liberación se puede adherir al aplicador 200 de manera que entre en contacto con la piel 230 del sujeto cuando el aplicador 200 se coloca en el sitio de tratamiento.

En algunas realizaciones, la estructura 502 de liberación de crioprotector puede configurarse para liberar crioprotector de forma continua o periódica. La velocidad de liberación del crioprotector puede estar relacionada con la velocidad de absorción y/o dispersión del crioprotector. En una realización, la estructura 502 de liberación de crioprotector puede administrar crioprotector a una velocidad generalmente constante por la mayor parte o la totalidad del proceso de tratamiento. En otras realizaciones, la estructura 502 de liberación de crioprotector puede mantener contacto entre la piel 230 del sujeto y el crioprotector. La piel 230 del sujeto puede absorber el crioprotector para prevenir o limitar el daño al tejido no seleccionado como objetivo.

La estructura 502 de liberación de crioprotector, en algunas realizaciones, puede administrar crioprotector de forma continua durante un período de tiempo igual a o mayor de aproximadamente 15 minutos, aproximadamente 20 minutos, aproximadamente 30 minutos, 1 hora o 2 horas. La estructura 502 de liberación de crioprotector se puede reemplazar para tratamientos más prolongados. En otras realizaciones, la estructura 502 de liberación puede configurarse para que sea recargable durante el tratamiento de modo que, por ejemplo, la estructura 502 de liberación pueda continuar administrando crioprotector durante un período de tiempo más largo.

En una realización, la estructura 502 de liberación puede incluir un absorbente que contiene un depresor del punto de congelación bioabsorbible (por ejemplo, un crioprotector). El absorbente puede construirse a partir de material de algodón y/o material de gasa y el depresor del punto de congelación puede absorberse sobre y/o dentro del mismo. En algunas realizaciones, y mientras está tratándose al sujeto, el absorbente se puede colocar entre la piel 230 del sujeto y una superficie de intercambio de calor de un dispositivo de tratamiento o aplicador 200. Puede posicionarse un revestimiento o manguito protector (por ejemplo, manguito 250) entre el absorbente y el aplicador 200 para proteger el aplicador y proporcionar una barrera higiénica que es, en algunas realizaciones, económica y, por tanto, desechable.

En otra realización, la estructura 502 de liberación puede ser una almohadilla microporosa o de gel. Por ejemplo, el depresor del punto de congelación (por ejemplo, crioprotector) puede absorberse o administrarse dentro de la almohadilla microporosa o de gel que está colocada entre la piel 230 del sujeto y una superficie de intercambio de calor de un dispositivo de tratamiento o aplicador 200. La almohadilla de gel puede liberar el crioprotector a la piel del sujeto antes o durante el tratamiento. En algunas realizaciones, la almohadilla de gel microporosa puede liberar continuamente cantidades de depresor del punto de congelación a lo largo del tiempo y/o durante una sesión de tratamiento. En algunas realizaciones, el depresor del punto de congelación se puede liberar en concentraciones más altas, volúmenes más altos y/o a velocidades más controladas que mediante la extensión convencional del crioprotector sobre la piel 230 del sujeto.

En una realización adicional, la estructura 502 de liberación puede incluir un adhesivo 504 (por ejemplo, tiras de cinta, cintas textiles, etc.), de modo que la estructura 502 de liberación pueda retenerse de manera liberable en la superficie de la piel 230 en el sitio de tratamiento. En una realización, el adhesivo 504 puede estar en una superficie inferior de la estructura 502 de liberación de manera que cuando la estructura 502 de liberación se coloca sobre una superficie de la piel 230 en el sitio de tratamiento, la estructura 502 de liberación se adhiere a la piel 230. En varias realizaciones, el adhesivo 504 puede evitar el deslizamiento o el movimiento de la estructura 502 de liberación mientras se coloca el aplicador 200 y/o durante el tratamiento. En una realización, el adhesivo 504 puede colocarse alrededor de un perímetro exterior de la estructura 502 de liberación y configurarse para retener la estructura 502 de liberación en el sitio de tratamiento mientras evita que el crioprotector se escape o se propague a una superficie de la piel 230 adyacente pero afuera del sitio de tratamiento. Por consiguiente, en tales realizaciones, el crioprotector se retiene o se sella contra la superficie de la piel 230 en el sitio de tratamiento.

En otras realizaciones, el adhesivo 504 puede incluir capas de material adhesivo que pueden almacenar composiciones de depresor del punto de congelación y liberar cantidades de depresor del punto de congelación a la superficie de la piel 230. Dichas capas adhesivas pueden incluir geles de silicona, ceras, resinas de hidrocarburos, resinas de terpeno-fenol, así como resinas naturales y sintéticas. En algunas realizaciones, las capas adhesivas pueden proporcionar crioprotector a la superficie de la piel 230 en volúmenes mayores y/o a velocidades más controladas que por medios convencionales.

El dispositivo de tratamiento o aplicador, el crioprotector y/u otros componentes del sistema 100 de tratamiento pueden incluirse en un kit (no mostrado) para eliminar el calor de las células cutáneas o subcutáneas ricas en lípidos del sujeto 101. El kit también puede incluir documentación de instrucciones que contenga información con respecto a cómo (a) aplicar la composición a una región objetivo y/o una superficie de intercambio de calor del dispositivo de tratamiento o aplicador y (b) reducir la temperatura de la región objetivo de manera que las células ricas en lípidos en la región se ven afectadas mientras se preservan las células no ricas en lípidos próximas a la superficie de intercambio de calor. En otras realizaciones, el kit puede incluir composiciones de pretratamiento y/o postratamiento. El kit puede incluir además uno o más componentes de pretratamiento y/o postratamiento dermatológico tales como un cepillo de agitación dérmica, soluciones y almohadillas de limpieza, gasas, vendajes, etc.

F. Métodos y composiciones de pretratamiento adicionales

Antes de la introducción del tratamiento de enfriamiento, el sitio de tratamiento puede tratarse previamente para facilitar o mejorar el enfriamiento de las células ricas en lípidos, evitar la congelación de capas de tejido no ricas en lípidos y/o facilitar la eficacia de las formulaciones de depresor del punto de congelación (por ejemplo, crioprotector) aplicadas a la piel del sujeto en el sitio de tratamiento. Por ejemplo, el pretratamiento del sitio de tratamiento puede mejorar el efecto de un depresor del punto de congelación. En algunas realizaciones, la primera composición se puede aplicar para pretratar el sitio de tratamiento para facilitar la permeabilidad de la piel al depresor del punto de congelación.

En funcionamiento, una realización según la presente tecnología puede incluir preparar un área objetivo para el tratamiento aplicando tópicamente a la piel del paciente una almohadilla, por ejemplo, Webril™ fabricada por Covidien, que está saturada con fluido de acoplamiento térmico, como un gel crioprotector que incluye un depresor de la

temperatura o del punto de congelación. La almohadilla se puede colocar en el sitio de tratamiento durante un período de tiempo (por ejemplo, de aproximadamente 1 minuto a aproximadamente 5 minutos, de aproximadamente 1 minuto a aproximadamente 2 minutos, de aproximadamente 5 minutos a aproximadamente 10 minutos, menos de aproximadamente 10 minutos, menos de aproximadamente 5 minutos, etc.) antes de comenzar el tratamiento de enfriamiento con un dispositivo de tratamiento. En algunas realizaciones, la almohadilla puede estar a una temperatura natural de la superficie del cuerpo (por ejemplo, 30 °C - 34 °C), a una temperatura corporal interna (por ejemplo, 37 °C) o más cálida antes de colocar la almohadilla en el sitio de tratamiento.

En otra realización, se puede aplicar calor al sitio de tratamiento antes de la introducción del tratamiento de enfriamiento para la destrucción o alteración de células ricas en lípidos. La figura 6 es un diagrama de flujo que ilustra un método 600 para pretratar un sitio objetivo usando calor antes de enfriar el sitio objetivo según una realización de la presente tecnología. Aunque el método 600 se describe a continuación con referencia al sistema 100 de tratamiento de la figura 1 y los aplicadores 104, 200, 300 y 400 de las figuras 1, 2, 3 y 4, respectivamente, el método 600 también se puede aplicar en otros sistemas de tratamientos con componentes de hardware y/o software adicionales o diferentes.

Como se muestra en la figura 6, el método 600 puede incluir calentar el sitio de tratamiento (bloque 602) y aplicar un depresor del punto de congelación (bloque 604). Por ejemplo, una superficie de un elemento calefactor puede calentar las capas superiores (por ejemplo, capas epidérmica y dérmica) del sitio de tratamiento antes de aplicar un depresor del punto de congelación (por ejemplo, crioprotector). Como alternativa, el depresor del punto de congelación se puede calentar antes de aplicar la composición al sitio de tratamiento. Sin estar ligado a ninguna teoría, se cree que temperaturas más altas pueden facilitar potencialmente una mayor carga de crioprotector, tasas de absorción y/o retención en las capas epidérmica y dérmica por encima de las células ricas en lípidos de la región objetivo. En una realización, precalentar las capas superiores de la piel (por ejemplo, las células no ricas en lípidos) puede aumentar la permeabilidad de la piel a las formulaciones de depresor del punto de congelación. En algunas realizaciones, el calentamiento de la región de tratamiento facilitaría el uso de crioprotectores que tienen viscosidades más altas (por ejemplo, > 10 Pa*s) a bajas temperaturas (por ejemplo, de aproximadamente 5 °C a aproximadamente -15 °C, de 20 °C a aproximadamente -20 °C). En una realización, las capas de epidermis y/o dermis se pueden calentar a una temperatura de entre aproximadamente 25 °C y aproximadamente 45 °C, de aproximadamente 25 °C a aproximadamente 40 °C, de aproximadamente 25 °C a aproximadamente 35 °C, de aproximadamente 26 °C a aproximadamente 30 °C, o de aproximadamente 35 °C a aproximadamente 45 °C (por ejemplo, aproximadamente 40 °C). En otras realizaciones, la superficie de la piel se puede calentar hasta de aproximadamente 30 °C a aproximadamente 40 °C.

En diversas realizaciones, se puede aplicar calor al sitio de tratamiento antes de la introducción del enfriamiento durante un período de tiempo predeterminado antes de la introducción del tratamiento de enfriamiento. Por ejemplo, se puede aplicar calor al sitio de tratamiento durante aproximadamente 1 minuto a aproximadamente 30 minutos. En otra realización, se puede aplicar calor al sitio de tratamiento durante aproximadamente 15 minutos, aproximadamente 20 minutos, aproximadamente 30 minutos o más de 30 minutos.

Después del calentamiento de las capas superiores de la piel, se puede aplicar tópicamente un depresor del punto de congelación (por ejemplo, crioprotector) a la piel del sitio de tratamiento administrando un volumen de crioprotector en forma de líquido o de gel, por ejemplo, directamente a la piel. Por ejemplo, aplicar el crioprotector puede incluir rociar o untar el crioprotector sobre la piel usando un instrumento que incluye, por ejemplo, una espátula, una botella pulverizadora o una jeringa, o con la mano enguantada de un operador. En otra realización, una almohadilla que tiene crioprotector absorbido en la misma se puede colocar en la piel del sujeto en el sitio de tratamiento.

El método 600 puede continuar colocando uno o más aplicadores sobre el sujeto (bloque 606). Por ejemplo, las superficies de la(s) unidad(es) de aplicador pueden acoplarse con la superficie de la piel del sujeto en una región objetivo. En una realización, la unidad de aplicador puede incluir una unidad de intercambio de calor, una placa de intercambio de calor o una placa de enfriamiento. En otra realización, la superficie de la unidad de aplicador puede ser la superficie de una capa de interfaz o un manguito/revestimiento de protección del paciente. El acoplamiento de la(s) superficie(s) de la(s) unidad(es) de aplicador a la superficie de la piel puede facilitarse utilizando medios de sujeción, tales como un cinturón o correa. En otras realizaciones, se puede usar una fuerza (por ejemplo, fuerza de vacío o succión) para acoplar positivamente la piel del sujeto en la región objetivo a las superficies.

Además, el método 600 también puede incluir suministrar continuamente crioprotector a la piel del sujeto (bloque 608). El crioprotector suministrado continuamente puede mantener una concentración suficiente de crioprotector absorbido en la epidermis y/o dermis del sujeto en el sitio de tratamiento para reducir el riesgo de daño por congelación. En una realización, se puede colocar una estructura de liberación de depresor del punto de congelación entre la piel de un sujeto y el aplicador para facilitar la liberación sostenida y/o de reposición del crioprotector a la piel durante una sesión de tratamiento. La composición de crioprotector suministrada durante una sesión de tratamiento puede ser la misma composición o, en otras realizaciones, una composición diferente a la composición de crioprotector aplicada inicialmente en la etapa 604.

El método 600 también puede incluir eliminar calor de la región objetivo del sujeto (por ejemplo, paciente humano o animal) durante un proceso de tratamiento selectivamente para enfriar células ricas en lípidos en la región objetivo hasta una temperatura por debajo de la temperatura corporal normal (bloque 610). Por ejemplo, el tejido rico en lípidos se puede enfriar a una temperatura por debajo de aproximadamente 37 °C, por debajo de aproximadamente 20 °C, por debajo de aproximadamente 10 °C o por debajo de aproximadamente 0 °C de manera que las células ricas en lípidos se vean afectadas sin afectar sustancialmente a las células no ricas en lípidos. En algunas realizaciones, el tejido rico en lípidos puede enfriarse hasta de aproximadamente -20 °C a aproximadamente 20 °C, hasta de aproximadamente -18 °C a aproximadamente 5 °C, o hasta de aproximadamente -15 °C a aproximadamente 0 °C.

En realizaciones adicionales, los métodos que facilitan la captación (por ejemplo, absorción) de crioprotector en las capas de piel dérmica y epidérmica (por ejemplo, a través del estrato córneo) antes o durante el tratamiento de enfriamiento también pueden incluir la aplicación de estimulación/agitación mecánica de la piel en el sitio de tratamiento antes de la introducción del tratamiento de enfriamiento para la destrucción o alteración de las células ricas en lípidos. La figura 7 es un diagrama de flujo que ilustra un método 700 para pretratar un sitio objetivo usando estimulación mecánica de la piel según una realización de la presente tecnología. Aunque el método 700 se describe a continuación con referencia al sistema 100 de tratamiento de la figura 1 y los aplicadores 104, 200, 300 y 400 de las figuras 1, 2, 3 y 4, respectivamente, el método 700 también se puede aplicar en otros sistemas de tratamientos con componentes de hardware y/o software adicionales o diferentes.

Como se muestra en la figura 7, el método 700 puede, opcionalmente, incluir limpiar un sitio de tratamiento para eliminar aceite y/u otros residuos de la superficie de la piel en el sitio de tratamiento (bloque 702). El método 700 también puede incluir la aplicación de un depresor del punto de congelación (bloque 704) al sitio de tratamiento. En una realización, se puede aplicar tópicamente un depresor del punto de congelación (por ejemplo, crioprotector) a la piel del sitio de tratamiento administrando un volumen de crioprotector en forma de líquido o de gel, por ejemplo, directamente a la piel. Por ejemplo, aplicar el crioprotector puede incluir rociar, recubrir o frotar el crioprotector sobre la piel usando un instrumento que incluye, por ejemplo, una espátula, una botella pulverizadora o una jeringa, o con la mano enguantada de un operador.

El método 700 puede continuar estimulando mecánicamente la piel en el sitio de tratamiento (bloque 706). La estimulación mecánica puede incluir, por ejemplo, estimulación o agitación mediante cepillado, frotamiento, ultrasonido u otros medios que puedan causar que la barrera del estrato córneo (es decir, la capa más externa de la epidermis que consiste en células muertas) se reduzca temporalmente y/o aumente el movimiento (por ejemplo, turbulencia) del crioprotector con respecto a la piel. Sin estar unido a ninguna teoría, se cree que la estimulación mecánica de la piel (por ejemplo, agitación de, reducción de o penetración del estrato córneo) puede mejorar la permeación del crioprotector en las capas cutáneas epidérmica y dérmica subyacentes. En una realización, la piel puede estimularse mecánicamente (por ejemplo, raspando, cepillando, frotando, etc.) durante aproximadamente 1 minuto a aproximadamente 10 minutos. En otra realización, se puede aplicar estimulación mecánica al sitio de tratamiento durante aproximadamente 1 minuto, aproximadamente 2 minutos, aproximadamente 5 minutos o más de 5 minutos. En algunas realizaciones, la estimulación mecánica podría realizarse con, por ejemplo, un cepillo de agitación dérmica, un cepillo que tenga cerdas giratorias, una porción de gasa o similar. Cepillar o frotar la piel puede incluir, en algunas realizaciones, moverse por la piel en el sitio de tratamiento con un movimiento circular o, en otras realizaciones, con trazos lineales.

En otras realizaciones, la estimulación mecánica puede incluir abrasión mecánica de la piel que puede inducir al menos una exfoliación suave del estrato córneo, mejorando así la absorción del crioprotector aplicado tópicamente. Ejemplos de abrasión mecánica pueden incluir cepillado vigoroso, restregado u otros medios relacionados para provocar la exfoliación de la piel.

En algunas realizaciones, el crioprotector podría aplicarse tópicamente después de la estimulación mecánica de la piel en el sitio de tratamiento. En realizaciones adicionales, los aspectos de los métodos 600 y 700 podrían combinarse para aumentar la absorción de crioprotector antes de enfriar el sitio de tratamiento. Por ejemplo, se puede aplicar calor antes de administrar crioprotector y estas etapas podrían ir seguidas de agitación mecánica del área de tratamiento para facilitar aún más la absorción del depresor del punto de congelación en las capas epidérmica y dérmica de la piel.

Diversos aspectos de los métodos 600 y 700 pueden incluir un método de tratamiento cosmético para tratar la región objetivo del cuerpo de un sujeto humano para lograr una alteración cosméticamente beneficiosa del tejido adiposo subcutáneo, una reducción de la secreción de sudor indeseable o una reducción de la secreción de sebo. Un método de este tipo podría administrarse por una persona sin formación médica.

Una ventaja esperada de varias de las realizaciones de los métodos 600 y 700 es que un operador puede usar temperaturas de tratamiento más bajas para afectar selectivamente a las células ricas en lípidos del sujeto sin causar daño por congelación a las capas de tejido dérmico y epidérmico del sujeto. Las composiciones de depresor del punto de congelación aplicadas (por ejemplo, crioprotector) pueden reducir el punto de congelación de la piel del sujeto o del fluido corporal en la región objetivo para al menos reducir el riesgo de formación de hielo intracelular y/o extracelular a temperaturas de tratamiento tan bajas. Además, aspectos de los métodos 600, 700 mejoran la carga y/o retención del crioprotector en las capas epidérmica y dérmica.

Otra ventaja esperada de algunas de las realizaciones de los métodos 600 y 700 es que la dermis y/o epidermis del sujeto puede protegerse continuamente contra el daño por congelación debido a la administración sostenida y/o de reposición de crioprotector, y/o debido a la administración de formulaciones de crioprotector de mayor duración divulgadas en el presente documento.

La presente invención incluye composiciones de pretratamiento, que es una primera composición de crioprotector, que se puede aplicar a la piel del sujeto antes de aplicar una segunda composición (por ejemplo, un crioprotector administrado junto con un sistema aplicador) e iniciar el tratamiento de enfriamiento. En diversas realizaciones, la aplicación de la composición de pretratamiento o la primera composición de crioprotector a la piel del sujeto antes de la aplicación de una segunda composición de crioprotector puede facilitar la absorción del depresor del punto de congelación en las composiciones de crioprotector primera y/o segunda. Por ejemplo, en algunas realizaciones, las composiciones de pretratamiento pueden mejorar la permeabilidad de la piel (por ejemplo, para facilitar la penetración y distribución del crioprotector dentro de la dermis y la epidermis del sitio de tratamiento). En una realización, la composición de pretratamiento se puede aplicar a la piel cuando la piel está a una temperatura superficial corporal natural o superior (por ejemplo, 30 °C - 34 °C) para mejorar la permeabilidad de la piel. En otra realización, la composición de pretratamiento se puede precalentar y aplicar a la piel a una temperatura igual o superior a la temperatura natural de la superficie corporal (por ejemplo, 30 °C - 34 °C). En una realización, una composición de pretratamiento puede incluir ácido glicólico u otros alfa-hidroxiácidos. En otra realización, una composición de pretratamiento puede contener uno o más de: butilenglicol, ácido oleico u otros ácidos grasos, d-limoneno o terpenos y terpenoides relacionados, N-metil-2-pirrolidona, dimetilsulfóxido, 1,3-difenilurea, dodecilo, N,N-dimetil-aminoacetato, etanol y otros alcoholes, Azona® y derivados, acetato de etilo y ésteres relacionados, beta-ciclodextrina u otras ciclodextrinas, alcohol y/o alcohol isopropílico.

En otra realización, la composición de pretratamiento incluye un depresor del punto de congelación y, opcionalmente, adyuvantes adicionales, para facilitar la conservación del tejido no seleccionado como objetivo en el sitio de tratamiento. Por ejemplo, la composición de pretratamiento puede incluir un depresor del punto de congelación (por ejemplo, propilenglicol) y un alcohol (por ejemplo, alcohol isopropílico). En diversas realizaciones, la composición de pretratamiento también puede incluir al menos uno de un agente espesante, un tampón de pH, un humectante y un tensioactivo, y puede incluir además al menos uno de (a) un adyuvante configurado para aumentar la permeación del depresor del punto de congelación a través de un estrato córneo de la piel, (b) un soluto configurado para aumentar una concentración eficaz del soluto en un fluido intracelular o un fluido extracelular en la región objetivo, (c) una molécula hidrófila y (d) una molécula lipofóbica. En una realización particular, la composición de pretratamiento incluye aproximadamente el 40 % de propilenglicol, aproximadamente el 30 % de alcohol isopropílico y aproximadamente el 30 % de agua.

En otras realizaciones, se pueden proporcionar composiciones de pretratamiento y/o postratamiento para aumentar la percepción real o del sujeto de la eficacia asociada con un tratamiento de enfriamiento para beneficio estético. Por ejemplo, una composición de pretratamiento o postratamiento puede incluir un anestésico (por ejemplo, benzocaína, lidocaína, butamben, pramoxina, tetracaína), cosmecéuticos (por ejemplo, extracto de daucus carota sativa, perfluorodecalina, perfluoro-n-octano), acondicionadores de la piel (por ejemplo, escualeno, dimeticona, divinildimeticona, polímero cruzado de silsesquioxano y compuestos relacionados), elementos procolágeno antienviejecimiento (por ejemplo, ácido glicólico, superóxido dismutasa, niacinimida), fragancias, etc. En otras realizaciones, una composición de pretratamiento o postratamiento puede incluir lactato de mentilo o compuestos relacionados que pueden mejorar o promover la vasoconstricción y/o impartir una sensación refrescante.

En diversas realizaciones, las composiciones de pretratamiento y/o postratamiento se pueden usar en combinación con otros aspectos de la tecnología descrita en el presente documento. Por ejemplo, se puede administrar una composición de pretratamiento durante o antes de realizar los métodos 600 o 700. Asimismo, se pueden administrar composiciones de postratamiento al finalizar cualquier tratamiento para eliminar el calor de un sitio de tratamiento para afectar selectivamente a las células ricas en lípidos.

En muchas realizaciones, se puede aplicar una serie de sustancias a la región objetivo durante el curso de un tratamiento. Por ejemplo, una primera sustancia puede ser una composición de pretratamiento, la segunda y tercera sustancia pueden incluir un primer crioprotector aplicado antes de la eliminación del calor de la región objetivo y un segundo crioprotector aplicado a la región objetivo (por ejemplo, junto con el aplicador) durante la parte de eliminación de calor/enfriamiento del tratamiento. Se puede aplicar una cuarta sustancia a la región objetivo después del proceso de enfriamiento. Una sustancia de este tipo puede ser una formulación de postratamiento. En particular, diversos tratamientos pueden incluir la aplicación de una o más sustancias aplicadas en serie y/o, en otras realizaciones, simultáneamente, para facilitar la protección del tejido no seleccionado como objetivo y/o para la recuperación del tejido después del tratamiento. Cada sustancia se puede adaptar para (1) mejorar la administración o el efecto de una sustancia aplicada posteriormente, (2) mejorar el efecto de la crioterapia, (3) reducir los tiempos de tratamiento y/o (4) reducir los efectos adversos de la crioterapia. En determinadas realizaciones, las sustancias pueden incluir composiciones que tienen las mismas formulaciones o al menos similares. Por ejemplo, la aplicación de una segunda sustancia puede ser simplemente la replicación o reposición de la primera sustancia. En otras realizaciones, las sustancias aplicadas en serie pueden comprender composiciones diferentes. En tales realizaciones, las sustancias

aplicadas anteriormente pueden frotarse o limpiarse de la superficie de la piel en el sitio de tratamiento antes de la aplicación de la siguiente sustancia que va a aplicarse en serie. En otras realizaciones, la(s) sustancia(s) aplicada(s) posteriormente se puede(n) agregar a las sustancias restantes aplicadas anteriormente en la superficie de la piel.

El sistema 100 (figura 1) se puede utilizar para realizar varios métodos de pretratamiento y tratamiento. Aunque en el presente documento se describen ejemplos específicos de métodos, un experto en la técnica es capaz de identificar otros métodos que el sistema podría realizar. Además, los métodos descritos en el presente documento se pueden modificar de diversas maneras. Como ejemplos, se puede reorganizar el orden de la lógica ilustrada, se pueden realizar subetapas en paralelo, se puede omitir la lógica ilustrada, se puede incluir otra lógica, etc.

G. Ejemplos de tratamiento

Ejemplo 1: Efecto de pretratamiento de un sitio de tratamiento con estimulación mecánica antes del tratamiento de enfriamiento

Esta sección describe un ejemplo del uso clínico de pretratamiento de la piel de un paciente en un sitio de tratamiento con estimulación mecánica en presencia de crioprotector aplicado tópicamente antes de aplicar un tratamiento de enfriamiento para afectar a las células subcutáneas ricas en lípidos. Se pueden practicar realizaciones adicionales de la presente tecnología con características similares a o diferentes de las descritas con respecto a este ejemplo. Entre otras características de la presente tecnología, este ejemplo ilustra que la estimulación mecánica en presencia de crioprotector antes del tratamiento de enfriamiento puede tener utilidad en la prevención de acontecimientos de congelación o daño al enfriar el tejido subcutáneo rico en lípidos por razones estéticas o relacionadas con la salud.

A trece pacientes programados para abdominoplastia se les ofreció someterse a un tratamiento de CoolSculpting® en sitios de tratamiento abdominal. Cada paciente se sometió a dos sesiones de tratamiento de CoolSculpting® con un tiempo de ciclo de 60 minutos y un punto de ajuste de temperatura del aplicador de -15 °C. El vacío se ajustó en 60 según la configuración típica recomendada y se usaron una almohadilla de gel de CoolSculpting® y un revestimiento convencionales según las instrucciones. Seis pacientes fueron asignados a un grupo de control y no se les realizó ningún pretratamiento antes del tratamiento de CoolSculpting®. Siete pacientes fueron pretratados usando estimulación mecánica antes del tratamiento de CoolSculpting®. El protocolo de pretratamiento incluyó (a) aplicar 3 cc de crioprotector que contenía el 100 % de propilenglicol (PG), (b) esparcir manualmente el crioprotector sobre la superficie de la piel usando una mano enguantada, (c) cepillar suavemente el crioprotector y la piel en el sitio de tratamiento usando un cepillo cosmético con cerdas giratorias durante 2 minutos. Siguiendo el protocolo de pretratamiento, los pacientes pretratados y los pacientes de control comenzaron con el tratamiento de CoolSculpting® con colocación de una almohadilla de gel sobre el sitio de tratamiento seguido de la colocación de un aplicador de vacío CoolCore®. Los acontecimientos de congelación se detectaron utilizando un algoritmo de detección de congelación como el descrito en la patente de los EE.UU. n.º 8.285.390. Los resultados son los siguientes:

Tabla 1 - Detección clínica de acontecimientos de congelación para pacientes con CoolSculpting® abdominal con y sin pretratamiento de estimulación mecánica

	Pretratamiento usando el 100 % de PG durante 2 minutos	Control
Ciclos totales a -15 °C	14	12
Acontecimientos de congelación	0	5
Probabilidad de acontecimiento de congelación	0 %	42 %

En el grupo de pacientes control, tres pacientes experimentaron un total de cinco acontecimientos de congelación a -15 °C. El grupo de pacientes pretratados no experimentó ningún acontecimientos de congelación a -15 °C. En otro grupo de control, tres pacientes se sometieron a seis ciclos de tratamiento de CoolSculpting® con una temperatura del aplicador de -13 °C y sin pretratamiento. No se produjeron acontecimientos de congelación a la temperatura de tratamiento de -13 °C.

Los hallazgos sugieren que la estimulación mecánica de la piel en presencia de crioprotector antes del tratamiento de enfriamiento puede facilitar la reducción de la temperatura del tratamiento durante el tratamiento de enfriamiento. Sin estar unido a ninguna teoría, se cree que el pretratamiento con estimulación mecánica mejora la absorción del crioprotector en el tejido susceptible de acontecimientos de congelación (por ejemplo, las capas de piel dérmica y epidérmica). Se cree además que reducir la temperatura del tratamiento del tratamiento de enfriamiento puede tener una o más ventajas, tales como disminuir el tiempo del ciclo mientras se logra un beneficio similar, disminuir la variabilidad en los resultados del tratamiento entre pacientes, aumentar la congelación constante del tejido adiposo más profundo, lo que podría proporcionar mejores resultados de tratamiento.

Ejemplo 2: Pretratamiento de un sitio de tratamiento con una composición de pretratamiento seguido de tratamiento de enfriamiento

Esta sección describe un ejemplo del uso clínico de pretratamiento de la piel de un paciente en un sitio de tratamiento con una composición de pretratamiento aplicada tópicamente antes de aplicar un tratamiento de enfriamiento para afectar a las células seleccionadas como objetivo. Se pueden practicar realizaciones adicionales de la presente tecnología con características similares a o diferentes de las descritas con respecto a este ejemplo. Entre otras características de la presente tecnología, este ejemplo describe el uso de composiciones de pretratamiento aplicadas tópicamente antes del tratamiento de enfriamiento, que pueden tener utilidad en la prevención de acontecimientos de congelación o daño al enfriar el tejido seleccionado como objetivo por razones estéticas o relacionadas con la salud.

En este ejemplo, y en entornos de tratamiento clínicos u otros, un médico frota (por ejemplo, extiende, raspa, dispersa, etc.) una composición de pretratamiento sobre la piel durante aproximadamente 30 a aproximadamente 45 segundos con un paño abrasivo suave (por ejemplo, una toallita de tela texturizada no tejida). La composición de pretratamiento comprende aproximadamente el 30 % de alcohol isopropílico y/o un adyuvante para aumentar la permeabilidad de la piel en el sitio de tratamiento. La composición de pretratamiento también comprende aproximadamente el 40 % de propilenglicol y aproximadamente el 30 % de agua. La aplicación de la composición de pretratamiento de esta manera puede permitir que el propilenglicol (por ejemplo, un depresor del punto de congelación) impregne la piel.

Después de la aplicación de la composición de pretratamiento como se describe, y sin eliminar la composición de pretratamiento, el médico aplica el sistema aplicador que tiene un revestimiento con crioprotector precargado dentro del revestimiento a la superficie de la piel en el sitio de tratamiento. Ciertos ejemplos pueden incluir etapas para eliminar la composición de pretratamiento antes de colocar el aplicador. El crioprotector comprende aproximadamente el 40 % de propilenglicol y aproximadamente el 60 % de agua. En otros ejemplos, el crioprotector puede ser aproximadamente el 50 % de propilenglicol y aproximadamente el 50 % de agua, o aproximadamente el 60 % de propilenglicol y aproximadamente el 40 % de agua. Después de colocar el aplicador cargado de crioprotector, se puede eliminar el calor por vía transdérmica de la región objetivo. El proceso de eliminación de calor puede durar aproximadamente de 30 minutos a aproximadamente 120 minutos. También se contemplan otros intervalos de tiempo. En ciertos casos, el aplicador y/o crioprotector se pueden precalentar (por ejemplo, a aproximadamente 26 °C, más de aproximadamente 26 °C, etc.), por ejemplo, para facilitar la unión del revestimiento al aplicador. El calentamiento del aplicador y/o del sitio de tratamiento puede aumentar ligeramente el tiempo del tratamiento de enfriamiento más allá del necesario cuando no se utiliza precalentamiento. Los tiempos típicos de tratamiento de enfriamiento son de aproximadamente 30 minutos a aproximadamente 120 minutos.

Sin estar unido a ninguna teoría, se cree que el uso clínico de composiciones de pretratamiento mejora la absorción del crioprotector en el tejido susceptible de acontecimientos de congelación (por ejemplo, las capas de piel dérmica y epidérmica). Se cree además que reducir la temperatura del tratamiento de enfriamiento puede tener una o más ventajas, tales como disminuir el tiempo del ciclo mientras se logra un beneficio similar, disminuir la variabilidad en los resultados del tratamiento entre pacientes, aumentar la congelación constante del tejido adiposo más profundo, lo que podría proporcionar mejores resultados de tratamiento.

H. Entornos informáticos adecuados

La figura 8 es un diagrama de bloques esquemático que ilustra los subcomponentes de un dispositivo 800 informático según una realización de la divulgación. El dispositivo 800 informático puede incluir un procesador 801, una memoria 802 (por ejemplo, SRAM, DRAM, flash u otros dispositivos de memoria), dispositivos 803 de entrada/salida y/o subsistemas y otros componentes 804. El dispositivo informático 800 puede realizar cualquiera de una amplia variedad de procesamiento informático, almacenamiento, detección, obtención de imágenes y/u otras funciones. Los componentes del dispositivo informático 800 pueden alojarse en una sola unidad o distribuirse en múltiples unidades interconectadas (por ejemplo, a través de una red de comunicaciones). Los componentes del dispositivo informático 800 pueden incluir, en consecuencia, dispositivos de almacenamiento de memoria local y/o remota y cualquiera de una amplia variedad de medios legibles por ordenador.

Tal como se ilustra en la figura 8, el procesador 801 puede incluir una pluralidad de módulos funcionales 806, tales como módulos de software, para su ejecución por el procesador 801. Las diversas implementaciones del código fuente (es decir, en un lenguaje de programación convencional) pueden almacenarse en un medio de almacenamiento legible por ordenador o pueden incorporarse en un medio de transmisión en una onda portadora. Los módulos 806 del procesador pueden incluir un módulo de entrada 808, un módulo de base de datos 810, un módulo de proceso 812, un módulo de salida 814 y, opcionalmente, un módulo de visualización 816.

En funcionamiento, el módulo 808 de entrada acepta una entrada 819 de operador a través del uno o más dispositivos de entrada descritos anteriormente con respecto a la figura 1, y comunica la información o selecciones aceptadas a otros componentes para su posterior procesamiento. El módulo de base de datos 810 organiza registros, incluyendo registros de pacientes, conjuntos de datos de tratamiento, perfiles de tratamiento y registros de funcionamiento y otras actividades de operador, y facilita el almacenamiento y la recuperación de estos registros hacia y desde un dispositivo de almacenamiento de datos (por ejemplo, una memoria interna 802, una base de datos externa, etc.). Puede utilizarse

cualquier tipo de organización de base de datos, incluyendo un sistema de archivos plano, una base de datos jerárquica, una base de datos relacional, una base de datos distribuida, etc.

En el ejemplo ilustrado, el módulo 812 de proceso puede generar variables de control basándose en las lecturas 818 de sensor a partir de sensores (por ejemplo, los componentes 217 y 227 de medición de la temperatura de la figura 2) y/u otras fuentes de datos, y el módulo 814 de salida puede comunicar la entrada del operador a dispositivos informáticos externos y las variables de control al controlador 114 (figura 1). El módulo 816 de visualización puede configurarse para convertir y transmitir parámetros de procesamiento, lecturas 818 de sensor, señales 820 de salida, datos de entrada, perfiles de tratamiento y parámetros operativos prescritos a través de uno o más dispositivos de visualización conectados, tales como una pantalla de visualización, una impresora, un sistema de altavoces, etc. Un módulo 816 de visualización adecuado puede incluir un controlador de vídeo que permite que el controlador 114 muestre las lecturas 818 de sensor u otro estado de evolución del tratamiento en el dispositivo 120 de salida (figura 1).

En diversas realizaciones, el procesador 801 puede ser una unidad central de procesamiento convencional o un procesador seguro. Los procesadores seguros pueden ser procesadores de propósito especial (por ejemplo, procesador de conjunto de instrucciones reducido) que pueden soportar ataques sofisticados que intentan extraer datos o lógica de programación. Es posible que los procesadores seguros no tengan pines de depuración que permitan que un depurador externo monitoree la ejecución o los registros del procesador seguro. En otras realizaciones, el sistema puede emplear una matriz de puertas programable en campo segura, una tarjeta inteligente u otros dispositivos seguros.

La memoria 802 puede ser una memoria convencional, una memoria segura o una combinación de ambos tipos de memoria. Al emplear un procesador seguro y/o una memoria segura, el sistema puede garantizar que los datos e instrucciones sean altamente seguros y que las operaciones sensibles, tales como el descifrado, estén protegidos de la observación.

Se describen entornos informáticos adecuados y otros dispositivos informáticos e interfaces de usuario en la patente de los EE.UU. n.º 8.275.442 de titularidad compartida, titulada "TREATMENT PLANNING SYSTEMS AND METHODS FOR BODY CONTOURING APPLICATIONS".

I. Conclusión

Anteriormente se han descrito diversas realizaciones de la tecnología. Se apreciará que los detalles expuestos anteriormente se proporcionan para describir las realizaciones de una manera suficiente para permitir que una persona experta en la técnica relevante realice y use las realizaciones descritas. Sin embargo, es posible que varios de los detalles y ventajas no sean necesarios para poner en práctica algunas realizaciones. Además, es posible que algunas estructuras o funciones bien conocidas no muestren o se describen en detalle, para evitar complicar innecesariamente la descripción relevante de las diversas realizaciones. Aunque algunas realizaciones pueden estar dentro del alcance de la tecnología, es posible que no se describan en detalle con respecto a las figuras. Además, las características, estructuras o características de diversas realizaciones pueden combinarse de cualquier manera adecuada. Además, un experto en la técnica reconocerá que existen otras tecnologías diversas que podrían usarse para realizar funciones similares a las descritas anteriormente dentro del alcance de las reivindicaciones adjuntas.

REIVINDICACIONES

1. Un sistema (100) para la eliminación transdérmica y no invasiva de calor de las células ricas en lípidos del cuerpo (101) de un sujeto, que comprende:
 - un aplicador (104; 200; 300; 400) que tiene un elemento (210; 310; 444) de intercambio de calor configurado para reducir una temperatura de una región objetivo debajo de la epidermis del sujeto selectivamente para reducir la temperatura de las células ricas en lípidos en la región objetivo desde una temperatura corporal natural hasta una temperatura más baja en la región objetivo; y
 - un primer crioprotector configurado para su uso como formulación de pretratamiento; y
 - un segundo crioprotector (490) configurado para reducir un punto de congelación de células no ricas en lípidos en la región objetivo, incluyendo el segundo crioprotector (490) uno o más de un adyuvante configurado para aumentar la absorción del segundo crioprotector (490) en una capa epidérmica y/o capa dérmica en la región objetivo, un soluto configurado para elevar una concentración eficaz del soluto en la capa epidérmica y/o capa dérmica, una molécula hidrófila y una molécula lipofóbica;
 - en donde el segundo crioprotector (490) protege las células no ricas en lípidos de manera que las células ricas en lípidos en la región objetivo se ven sustancialmente afectadas mientras que las células no ricas en lípidos en la región objetivo no se ven sustancialmente afectadas cuando se reduce la temperatura; y
 - en donde el primer crioprotector y el segundo crioprotector (490) son diferentes.
2. El sistema (100) de la reivindicación 1, en donde el segundo crioprotector (490) tiene un punto de congelación en el intervalo de -40 °C a 0 °C.
3. El sistema (100) de la reivindicación 1 o 2, que comprende además una estructura de liberación de crioprotector entre una superficie del aplicador (104; 200; 300; 400) y una superficie de la piel en la región objetivo, la estructura de liberación de crioprotector configurada para retener y liberar el primer crioprotector entre la superficie del aplicador (104; 200; 300; 400) y la superficie de la piel, en donde la primera estructura de liberación de crioprotector comprende un material absorbente, una almohadilla microporosa y/o un adhesivo configurado para adherirse a la superficie de la piel, y en donde el adhesivo está configurado para retener de manera liberable la primera estructura de liberación de crioprotector en la superficie de la piel en la región objetivo.
4. El sistema (100) de las reivindicaciones 1, 2 o 3, que comprende además una estructura (502) de liberación de crioprotector entre una superficie del aplicador (104; 200; 300; 400) y una superficie de la piel en la región objetivo, la estructura (502) de liberación de crioprotector configurada para retener y liberar el segundo crioprotector (490) entre la superficie del aplicador (104; 200; 300; 400) y la superficie de la piel, en donde la estructura (502) de liberación de crioprotector comprende un material absorbente, una almohadilla microporosa y/o un adhesivo configurado para adherirse a la superficie de la piel, y en donde el adhesivo está configurado para retener de manera liberable la estructura (502) de liberación de crioprotector en la superficie de la piel en la región objetivo.
5. El sistema (100) de la reivindicación 3 o 4, en donde el adhesivo comprende al menos uno de un gel de silicona, una cera, una resina de hidrocarburo, una resina de terpeno-fenol, una resina natural y una resina sintética.
6. El sistema (100) de la reivindicación 4, en donde la estructura (502) de liberación de crioprotector proporciona una liberación sostenida y/o de reposición del segundo crioprotector (490) a la superficie de la piel a la temperatura más baja, y en donde las células ricas en lípidos en la región objetivo se ven afectadas a la temperatura más baja mientras que las células no ricas en lípidos próximas a la estructura (502) de liberación de crioprotector se conservan.
7. El sistema (100) de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, incluyendo el segundo crioprotector (490):
 - al menos uno de un agente espesante, un tampón de pH, un humectante y un tensioactivo.
8. El sistema (100) de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el segundo crioprotector (490) reduce el punto de congelación de las células en las capas epidérmica y/o dérmica hasta de -20 °C a -10 °C, de -18 °C a -10 °C, o de -15 °C a -10 °C.

9. El sistema (100) de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el segundo crioprotector (490) incluye el adyuvante, y en donde el adyuvante comprende ácido glicólico, ácido láctico, ácido cítrico, ácido mandélico, alcohol y/o alcohol isopropílico.
- 5 10. El sistema (100) de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el segundo crioprotector (490) incluye el soluto, y en donde el soluto comprende una sal de calcio, una sal de potasio, una sal de magnesio, sulfato de amonio, ácido acético, glucosa, urea, alcanfor, lactato de mentilo y/o manosa.
- 10 11. El sistema (100) de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el segundo crioprotector (490) incluye la molécula hidrófila, y en donde la molécula hidrófila comprende un tensioactivo, una gelatina, un hidrogel y/o ácido glicólico.
12. El sistema (100) de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el segundo crioprotector (490) incluye la molécula lipofóbica, y en donde la molécula lipofóbica comprende un fluorocarbono.
- 15 13. El sistema (100) de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el segundo crioprotector (490) incluye además un agente colorante, una fragancia, un emulsionante, un estabilizador y/o un agente anestésico.
- 20

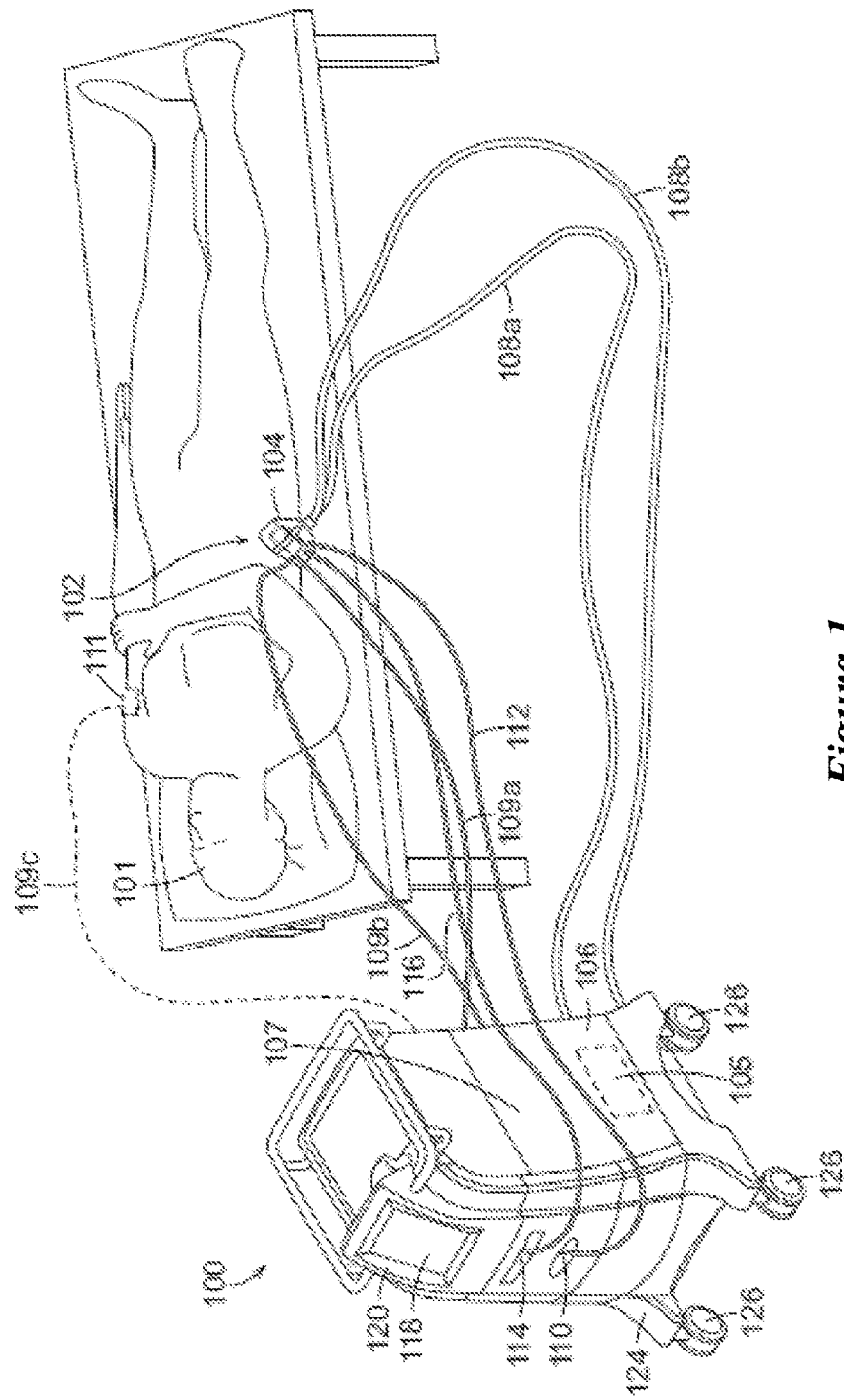


Figure 1

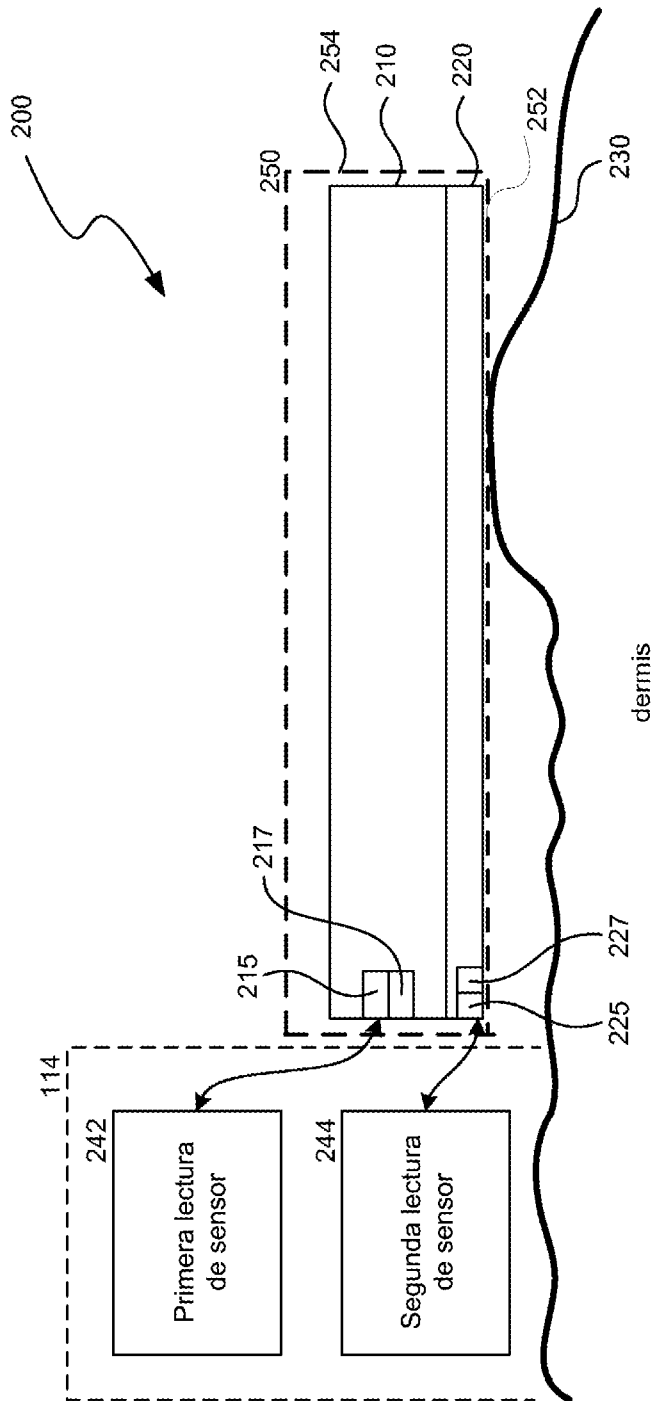


Figura 2

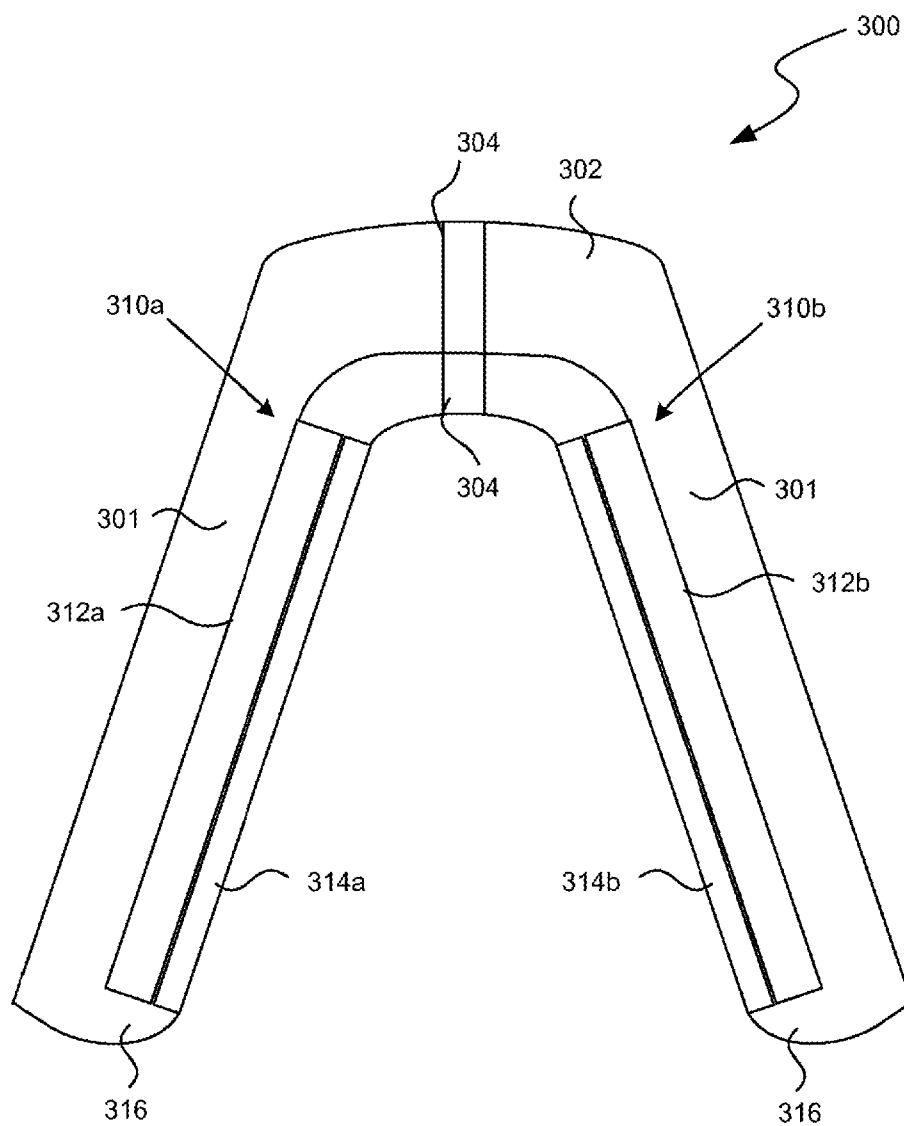


Figura 3

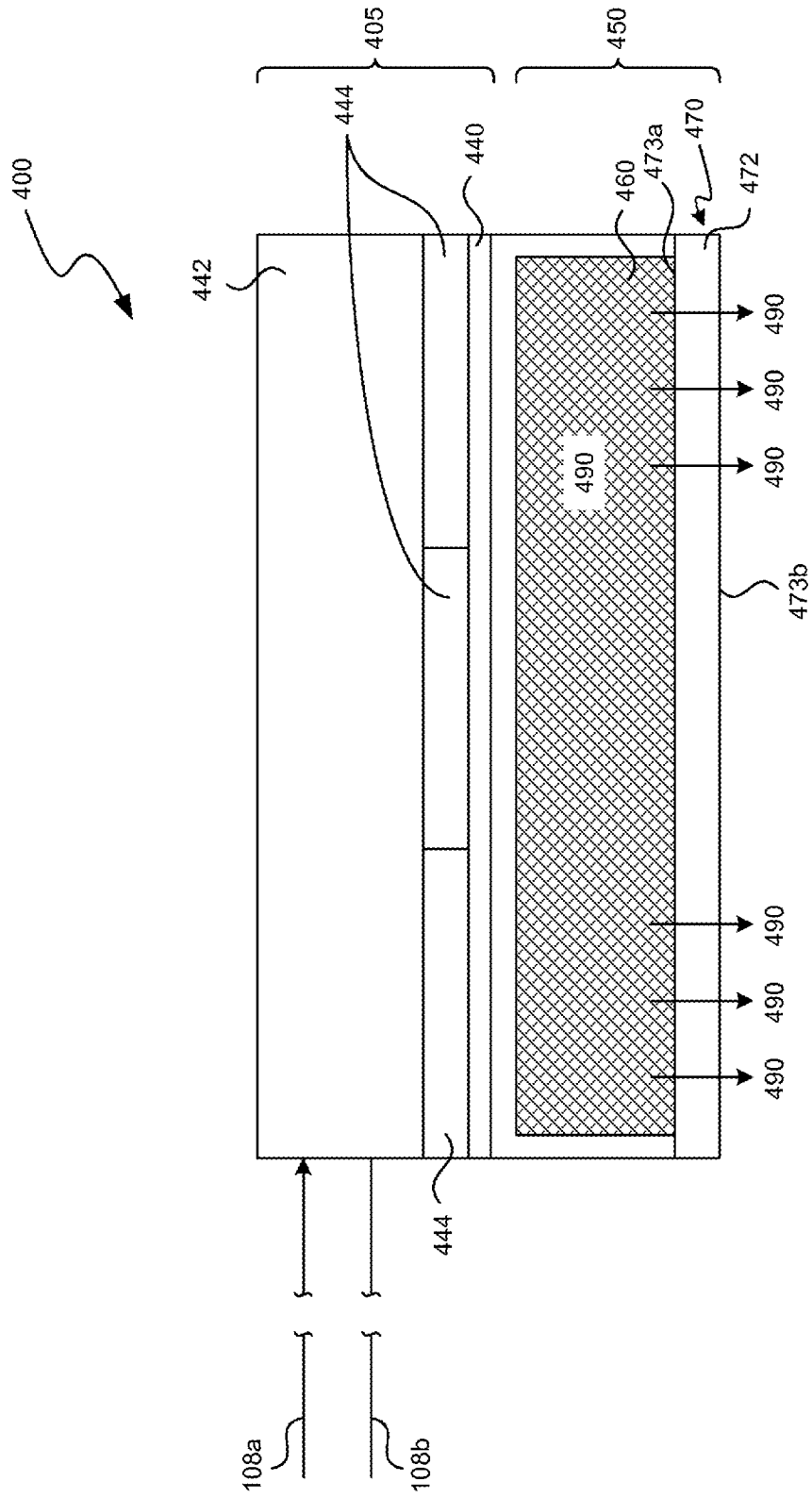


Figure 4

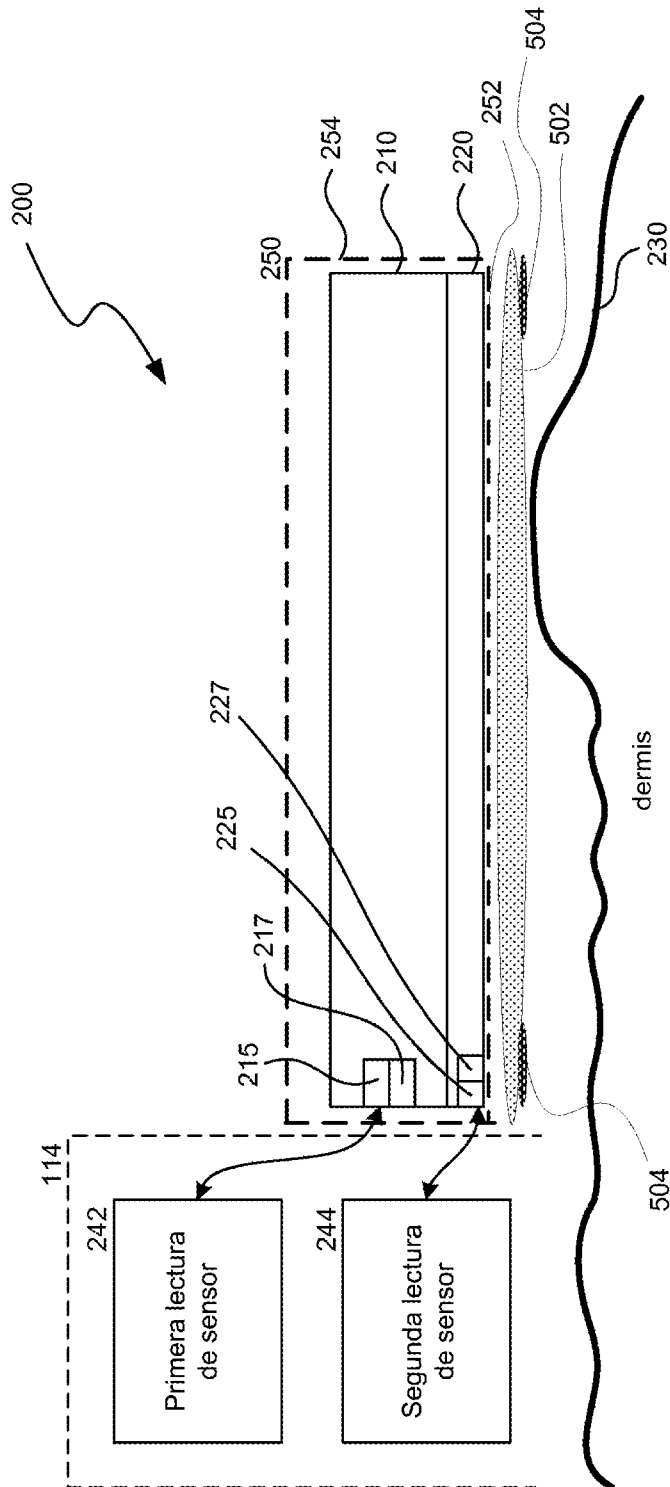


Figura 5

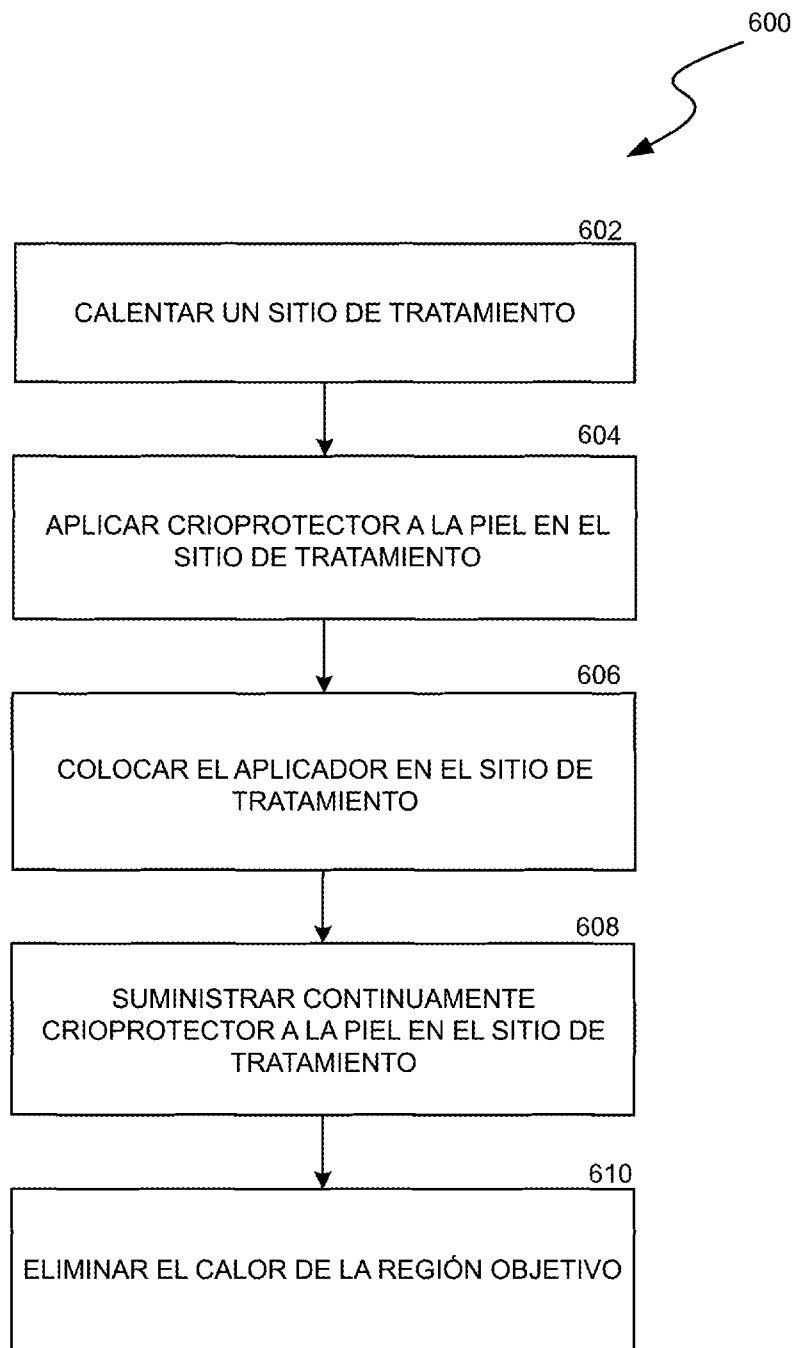


Figura 6

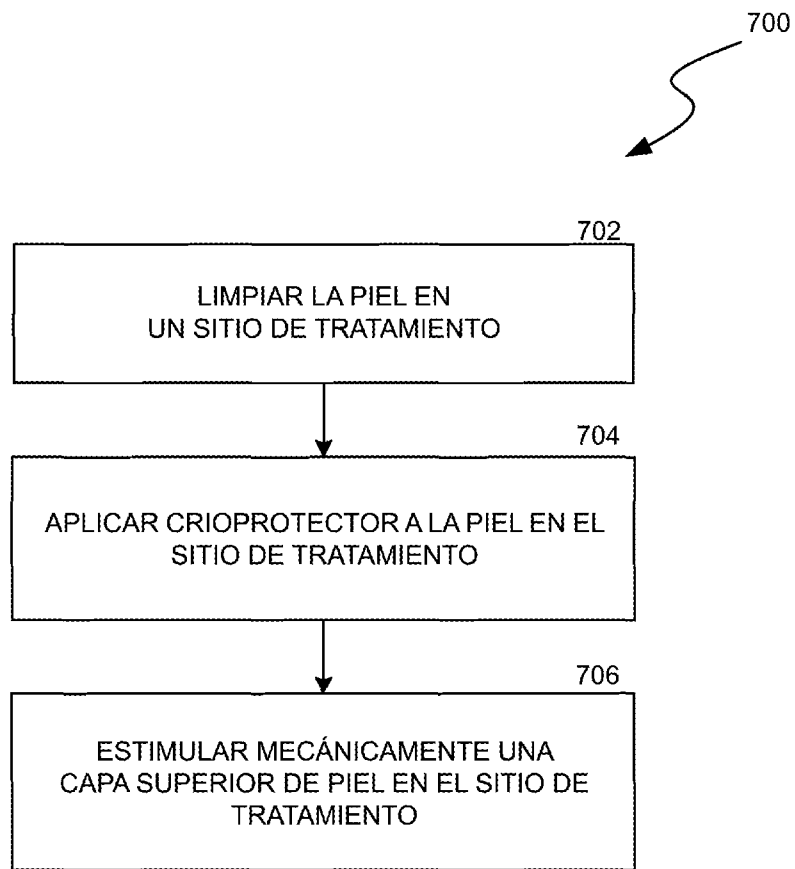


Figura 7

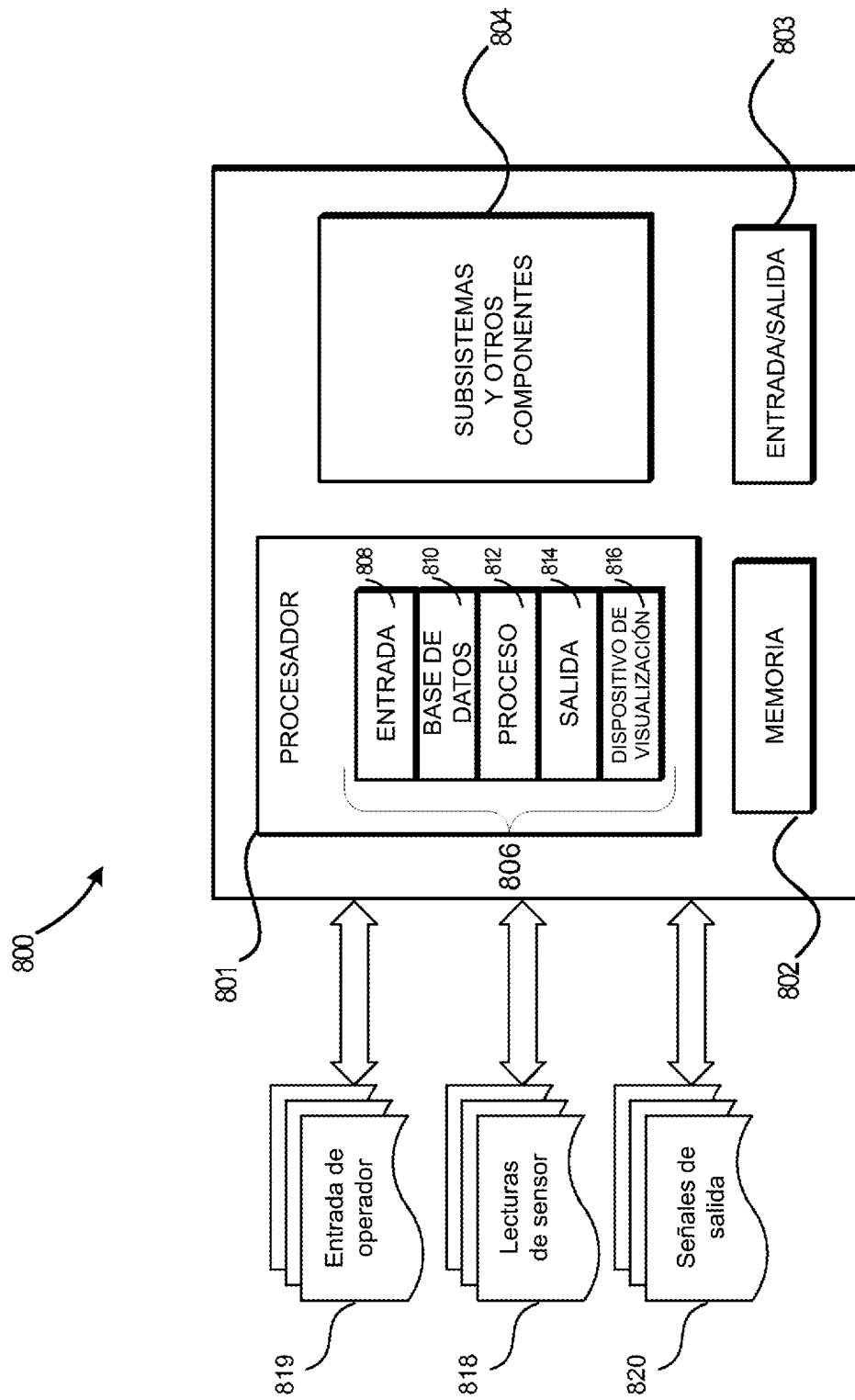


Figura 8