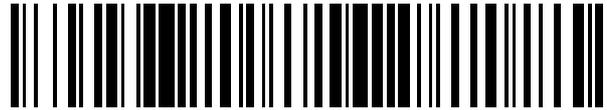


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 533 145**

21 Número de solicitud: 201331451

51 Int. Cl.:

A61B 18/04 (2006.01)

A61B 18/02 (2006.01)

12

SOLICITUD DE PATENTE

A2

22 Fecha de presentación:

03.10.2013

43 Fecha de publicación de la solicitud:

07.04.2015

71 Solicitantes:

CLINIPRO, S. L. (100.0%)

Santa Joaquim, 18

08190 Sant Cugat del Valles (Barcelona) ES

72 Inventor/es:

PLAN, Philippe y

PINTO, Hernán

74 Agente/Representante:

GALLEGO JIMÉNEZ, José Fernando

54 Título: **PROCEDIMIENTO COSMÉTICO PARA REDUCIR EL TEJIDO ADIPOSEO SUBCUTÁNEO**

57 Resumen:

La presente invención se refiere a un procedimiento cosmético para reducir el tejido adiposo subcutáneo de manera selectiva y no invasiva mediante la aplicación de un ciclo de calor-frío-calor sobre la zona deseada. Dicho procedimiento presenta una alta eficacia en la reducción inmediata del número de adipocitos, así como un elevado efecto diferido en dicha reducción, y mantiene una funcionalidad metabólica satisfactoria en los adipocitos restantes.

ES 2 533 145 A2

DESCRIPCIÓN

PROCEDIMIENTO COSMÉTICO PARA REDUCIR EL TEJIDO ADIPOSO SUBCUTÁNEO

5

Campo de la técnica

La presente invención está enmarcada en el ámbito de los procedimientos cosméticos para la reducción del tejido adiposo subcutáneo.

10

Estado de la técnica anterior

El tejido adiposo o tejido graso es el tejido conformado por la asociación de células que acumulan grasa en su interior: los adipocitos. En el cuerpo humano se encuentran dos tipos: el tejido adiposo blanco y el tejido adiposo marrón. Dicho tejido adiposo está localizado en regiones específicas, las cuales se conocen como depósitos de adipocitos, y se encuentra debajo de la piel (grasa subcutánea), alrededor de los órganos internos (grasa visceral), en la médula ósea (médula ósea amarilla) y en las mamas. Dicho tejido cumple tanto funciones mecánicas (por ejemplo, la protección de órganos internos), como metabólicas (por ejemplo, encargado de generar energía para el organismo).

20

El tejido adiposo es uno de los tejidos más abundantes y representa alrededor del 15-20% del peso corporal en hombres y del 20-25% del peso corporal en mujeres.

Desde tiempos remotos, el ser humano ha estado desarrollando métodos que le pudieran permitir la reducción de las acumulaciones de tejido adiposo en zonas no deseadas de su propio cuerpo por razones estéticas. Los tratamientos pueden ser sistémicos como, por ejemplo, el empleo de globos gástricos, o bien localizados, que están dirigidos a la reducción localizada de la grasa corporal. Dichos procedimientos localizados se pueden dividir entre los que emplean técnicas invasivas, y los que emplean técnicas no invasivas.

30

La liposucción es una de las técnicas invasivas más empleadas. La liposucción es un procedimiento quirúrgico que consiste en la extracción de la grasa o tejido adiposo sobrante en el área del cuerpo afectada, mediante su aspiración con finas cánulas que se insertan a través de pequeñas incisiones en los depósitos grasos situados bajo la piel. Dichas cánulas se encuentran conectadas a una máquina succionadora en el caso de la liposucción mecánica, o mediante ultrasonidos, en el

35

caso de la liposucción ultrasónica. Con la succión de la grasa sobrante, se consigue moldear la zona tratada con la consiguiente mejora de la figura y el contorno. Sin embargo, al tratarse de un procedimiento quirúrgico, esta técnica no está exenta de riesgos, ya que pueden surgir complicaciones como, por ejemplo, una hemorragia.

5 Entre las técnicas no invasivas se encuentran, por ejemplo, los tratamientos por ultrasonidos, radiofrecuencias o microondas, y tratamientos térmicos a diferentes temperaturas.

 Así, en la página web <http://www.biotecitalia.com/en/fusiomedice-eng.html>, se describe un sistema para el tratamiento de grasa local y celulitis, en el
10 que se emplean cinco tecnologías distintas: radiofrecuencia monopolar y bipolar, ultrasonidos cavitacionales de baja frecuencia, masaje subdermal por vacío, y choque lipídico. En este último procedimiento, el área a ser tratada es succionada, y el tejido se expone a una secuencia de temperatura alta (60° C) y baja (-10° C) que desencadena un proceso de apoptosis en los adipocitos, que conduce a su muerte
15 fisiológica natural.

 En la solicitud de patente norteamericana US-A-2009/0069795, se describe un método para destruir un tejido determinado, por ejemplo, tejido adiposo, por calentamiento, sin que el tejido que lo rodea se vea afectado. El método incluye:

- a) calentar el tejido objetivo y el tejido que lo rodea a una temperatura inferior a
20 la requerida para destruirlos, en donde el tejido objetivo tiene un tiempo de relajación termal mayor que el del tejido que lo rodea,
- b) dejar enfriar los tejidos durante un período de tiempo, en donde el tejido objetivo no se enfría tanto con el que lo rodea, y
- c) recalentar los tejidos, en donde el tejido objetivo es destruido, y el tejido que
25 lo rodea no.

 En la solicitud de patente norteamericana US-A-2009/0157152, se describe un método cosmético para mejorar el estado de la piel en la cara y/o en el cuello. Dicho método comprende una etapa de estimulación térmica a una temperatura comprendida preferiblemente entre 41° C y 43° C durante un período de tiempo
30 comprendido preferiblemente entre 60 y 90 minutos.

 En la patente norteamericana US5507790, se describe un método no invasivo para la reducción de depósitos de tejido adiposo subcutáneo en humanos mediante el empleo de un metabolismo acelerado de lipólisis. Dicho método incluye el uso de calor sólo o en combinación con un fármaco lipolítico apropiado. También se
35 describe que el tejido adiposo se calienta a una temperatura comprendida entre 40° C

y 41,5° C, pero no superior a los 42° C, y se mantiene a dicha temperatura por un período de hasta 20-25 minutos.

En la solicitud de patente internacional WO-A-01/32091, se describe un método para la eliminación no invasiva del tejido adiposo en humanos. En dicho
5 método se aplica calor para aumentar la temperatura de los adipocitos entre 41° C y 46° C durante un período comprendido entre 5 minutos y 2 horas. La energía térmica se puede administrar por ultrasonidos, radiofrecuencia o microondas.

En la solicitud de patente internacional WO-A-02/087700, se describe un método para el tratamiento de un área seleccionada de la piel y/o tejido subcutáneo
10 que comprende calentar dicha área a una temperatura comprendida entre 32° C y 50° C por un período de tiempo determinado comprendido entre 20 segundos y 24 horas, preferiblemente entre 30 minutos y 8 horas, y administrar una composición que comprende un principio activo, por ejemplo, un compuesto lipolítico como la cafeína.

En la solicitud de patente internacional WO-A-03/078596, se describe la
15 interrupción selectiva de las células adiposas mediante la aplicación de un gradiente de enfriamiento en la superficie de la piel sin causar daño a las otras células.

En el artículo Avram *et al.*, *CryolipolysisTM for subcutaneous fat layer reduction*, *Lasers Surg. Med.*, 2009, 41, 703-708, se describe que la criolipólisis es un
20 método no invasivo para la reducción selectiva de los adipocitos mediante el enfriamiento localizado y controlado de los mismos. También se indica que la fagocitosis de los lípidos se prolonga 90 días o más, y que tras dicho período se observa una clara reducción del espesor de la capa de grasa.

En la solicitud de patente internacional WO-A-2012/075419, se describe un procedimiento para la interrupción del tejido adiposo subcutáneo mediante el empleo
25 de calor, pero que va acompañado de enfriamiento de la zona para evitar daños en los tejidos epiteliales o vasculares próximos. Se describe también que el enfriamiento se puede producir simultáneamente al tratamiento por calor, y que se puede prolongar tras finalizar el mismo para reducir la inflamación y el dolor. El tratamiento hipertérmico del tejido adiposo eleva la temperatura del mismo por encima de 40° C,
30 preferiblemente entre 42° C y 46° C, mientras que la temperatura de los tejidos próximos se mantiene por debajo de 40° C.

En la solicitud de patente internacional WO-A-2013/026393, se describe un procedimiento para perder peso mediante la reducción de la grasa que comprende
35 calentar localmente una zona que necesita la reducción de la grasa a una temperatura comprendida entre 37° C y 60° C hasta que la sangre y los músculos se separen de la

grasa, y después congelar localmente dicha zona a una temperatura comprendida entre -10° C y 5° C hasta que la grasa solidifique.

Ninguna de las soluciones propuestas resuelve satisfactoriamente la problemática de la eliminación efectiva de los depósitos de grasa subcutáneos localizados el cuerpo humano.

Subsiste pues la necesidad de disponer de un procedimiento cosmético, no invasivo, para reducir eficazmente la grasa localizada en dichos depósitos y así mejorar el aspecto estético de las personas.

10 **Resumen de la invención**

El objeto de la presente invención es un procedimiento cosmético para reducir el tejido adiposo subcutáneo.

Descripción de las figuras

15 Figura 1

En la figura 1 se representa un diagrama de los módulos internos y las funciones asociadas con los mismos que incluye una realización particular del dispositivo para llevar a cabo el procedimiento de la invención. Los elementos 1, 2 y 3 son tres unidades de proceso CPUs que controlan el funcionamiento del equipo. Los elementos 10, 11 y 12 son, respectivamente, una pantalla táctil para establecer comunicación con el dispositivo, una memoria interna necesaria para la ejecución de todos los procesos, y una base de datos interna que genera un registro de incidencias para facilitar el diagnóstico de una eventual avería. Los elementos 13 y 23 son interfaces que comunican las diferentes CPUs. Los elementos 20, 21 y 22 son, respectivamente, un sistema de vacío con sensor de realimentación, para obtener un mejor resultado en el tratamiento introduciendo en la cavidad del dispositivo el máximo tejido adiposo posible, un sistema de refrigeración líquida para compensar la temperatura generada en los elementos de calor/frío, y un interruptor de paso de potencia necesaria para la CPU3 (3). Los elementos 30 y 31 son sondas de temperatura para regular las condiciones de funcionamiento de los elementos internos del equipo. Los módulos 32 y 33 son los módulos generadores de calor y frío según la etapa del procedimiento. El elemento 34 es un pulsador de paro por emergencia.

35 Figura 2

En la figura 2 se representa el diseño factorial 2², con los factores: Pre-calentamiento en abscisas y Post-calentamiento en ordenadas, en donde el signo “-“

significa que el tratamiento no se efectúa y el signo “+” significa que el tratamiento se efectúa. Cada uno de los números que se encuentran dentro de un círculo corresponde al ensayo que se describe en el Ejemplo 1, y los números que se encuentran fuera del círculo corresponden a la mortalidad de adipocitos, expresada como porcentaje sobre el total de adipocitos. Se observa un efecto sinérgico al combinar una etapa de pre-calentamiento con una etapa de enfriamiento y una etapa de post-calentamiento.

Figura 3

En la figura 3 se representan esquemáticamente los perfiles de tiempo y temperatura para el tratamiento del procedimiento de la invención descrito en el Ejemplo 1, así como para los tratamientos comparativos descritos en el mismo. En ordenadas se representa la temperatura, y en abscisas el tiempo.

Descripción detallada de la invención

La invención tiene por objeto un procedimiento cosmético para reducir el tejido adiposo subcutáneo en una zona localizada de un cuerpo humano adulto que comprende:

- a) calentar una zona localizada del cuerpo humano con unos medios de calentamiento que se encuentran a una temperatura no superior a 45° C,
- b) enfriar, a continuación, dicha zona con unos medios de enfriamiento que se encuentran a una temperatura comprendida entre 2° C y 6° C, y
- c) calentar, a continuación, dicha zona con unos medios de calentamiento que se encuentran a una temperatura no superior a 45° C.

Los autores de la presente invención han desarrollado un procedimiento cosmético no invasivo para reducir el tejido adiposo subcutáneo de zonas localizadas de un cuerpo humano adulto que presenta una alta eficacia en la reducción inmediata del número de adipocitos, así como un elevado efecto diferido en el tiempo en dicha reducción, y mantiene una funcionalidad metabólica satisfactoria en los adipocitos restantes.

Tal como ya se ha expuesto, la temperatura que figura en las etapas del procedimiento de la invención corresponde a la temperatura de los medios de calentamiento/enfriamiento que están en contacto con la piel, no a la temperatura de los adipocitos. Dichos medios permiten calentar o enfriar, según la etapa del tratamiento, los adipocitos a una temperatura que guarda una estrecha relación con la temperatura de los mismos. Por ejemplo, cuando la temperatura de los medios de

calentamiento/enfriamiento se encuentra a 3,1° C, los adipocitos están por debajo de 10,4° C, tras un período comprendido entre 25-35 minutos, tal como se describe en Pinto *et al.*, *A study to evaluate the action of lipocryolysis*, CryoLetters, 2012, 33 (3), 176-180, y cuando los medios se encuentran a 42° C, los adipocitos se encuentran a
 5 aproximadamente 38° C tras un período de tiempo comprendido entre 5-10 minutos.

Procedimiento cosmético

El procedimiento de la invención es un procedimiento cosmético no invasivo. Se trata de un procedimiento no traumático que actúa desde la superficie de
 10 la piel y no invade el cuerpo mediante incisiones para reducir el tejido adiposo subcutáneo. En dicho procedimiento se emplea un rango de temperaturas que se puede considerar sustancialmente seguro para el cuerpo humano, ya que no se emplean temperaturas por debajo de 2° C, ni superiores a 45° C. El procedimiento se aplica tópicamente sobre la zona que tiene una cantidad excesiva de tejido adiposo
 15 subcutáneo y no es necesario para ello conocimientos de medicina, sino que puede ser llevado a cabo por personas que no precisan un grado en medicina. Dicho procedimiento no incluye ninguna etapa quirúrgica, ni tampoco se produce ningún efecto terapéutico. El resultado de la aplicación del procedimiento de la invención se traduce en un efecto estético al reducir el tejido adiposo subcutáneo que se encuentra
 20 localizado en zonas específicas del cuerpo. Los efectos de dicho procedimiento son puramente cosméticos porque solamente se pueden observar en las capas superficiales del tejido adiposo. Además, tal como se expone más adelante, el procedimiento de la invención mantiene la funcionalidad de los adipocitos que no se han visto afectados por el mismo.

25 El procedimiento de la invención se diferencia sustancialmente de métodos invasivos para la reducción de la grasa como, por ejemplo, la liposucción, que puede tener efectos secundarios sobre la salud, ya que en el mismo se produce una fuerte interacción con el cuerpo humano.

El procedimiento de la invención se puede aplicar de forma sencilla; se
 30 aplica directamente sobre la piel a través de un dispositivo que, opcionalmente, hace un efecto de vacío para así poder captar mejor un pliegue de piel con tejido subcutáneo graso localizado y, a su vez, permite calentar y enfriar dicha zona a unas temperaturas previamente consignadas.

Dicho procedimiento incluye unos perfiles de temperatura con los que se
 35 alteran las células ricas en lípidos, y simultáneamente no se alteran las células no ricas en lípidos.

El procedimiento de la invención puede aplicarse más de una sesión. De hecho, normalmente se aplica en más de una ocasión, siendo habitualmente el período entre sesiones de unos 45 días aproximadamente.

5 El procedimiento de la invención produce un efecto prácticamente imperceptible tras su aplicación en la zona localizada del cuerpo humano. Los efectos de dicho tratamiento empiezan a manifestarse tras un período generalmente comprendido entre 15 y 30 días. Esto es debido a que los adipocitos que han sido objeto del procedimiento inician un proceso de apoptosis, siendo envueltos y digeridos por los macrófagos, y eliminados por vías naturales durante los días posteriores al tratamiento. La
10 aplicación repetida del procedimiento permite reducir apreciablemente los depósitos de grasa subcutánea.

Zona localizada del cuerpo humano

El procedimiento de la invención se emplea reducir el tejido adiposo
15 subcutáneo de una zona localizada de un cuerpo humano adulto, preferiblemente en el abdomen, cintura, espalda, brazos y cartucheras.

En el contexto de la invención se considera un cuerpo humano adulto al correspondiente a una persona con una edad de al menos 16 años aproximadamente.

20 El procedimiento de la invención no resulta apropiado para reducir el tejido adiposo que se encuentra localizado de forma generalizada en el cuerpo humano.

Preferiblemente la zona localizada del cuerpo humano se introduce en una cavidad alargada apropiada para alojar el pliegue de piel sobre el que se lleva a cabo el procedimiento de la invención. En una realización más preferida dicha cavidad
25 incluye un orificio de absorción para la aplicación de vacío con el objetivo de conseguir una mayor eficacia en la reducción del tejido adiposo, ya que así se limita el flujo sanguíneo en dicha zona.

Etapa de pre-calentamiento

30 El procedimiento de la invención comprende una etapa inicial de calentamiento (pre-calentamiento) de la zona localizada del cuerpo humano que presenta un exceso de tejido adiposo subcutáneo.

El calentamiento de dicha zona se puede llevar a cabo mediante medios de calentamiento convencionales como los descritos, por ejemplo, en la patente
35 norteamericana US5507790. En el procedimiento de la invención el calentamiento de la zona localizada se lleva a cabo mediante el empleo de radiofrecuencia, microondas,

ultrasonidos o un dispositivo termoeléctrico basado en el efecto Peltier; preferiblemente se emplea un dispositivo termoeléctrico basado en el efecto Peltier.

El efecto Peltier es una propiedad termoeléctrica que se pone de manifiesto cuando circula corriente eléctrica por un circuito formado por dos tipos de sustancias conductoras. En el circuito, una de las partes está más fría que la otra, y la diferencia de temperatura generada depende de la intensidad de la corriente que circula por el circuito.

El calentamiento de la zona localizada se efectúa hasta alcanzar una temperatura no superior a 45° C en los medios de calentamiento que están en contacto con la piel. Preferiblemente la temperatura es no superior a 44° C, más preferiblemente no superior a 43° C, y aún más preferiblemente no superior a 42° C.

Dicha temperatura de los medios de calentamiento es mantenida generalmente un período de tiempo comprendido entre 2 minutos y 10 minutos, preferiblemente entre 3 minutos y 8 minutos, más preferiblemente entre 4 minutos y 6 minutos, y más preferiblemente 5 minutos.

Habitualmente los medios de calentamiento en la etapa de precalentamiento se encuentran a temperatura ambiente y la velocidad de calentamiento desde dicha temperatura hasta la temperatura deseada está comprendida entre 1° C/min y 8° C/min, preferiblemente entre 1° C/min y 6° C/min, y más preferiblemente entre 1° C/min y 3° C/min. El tiempo estimado para llevar los medios de calentamiento a la temperatura consignada está comprendido entre 1 y 20 minutos.

Etapas de enfriamiento

El procedimiento de la invención comprende una etapa de enfriamiento de la zona localizada del cuerpo humano que presenta un exceso de tejido adiposo subcutáneo. Dicha etapa de enfriamiento se ejecuta a continuación de la primera etapa de calentamiento.

El enfriamiento de dicha zona se puede llevar a cabo mediante medios de enfriamiento convencionales como los descritos, por ejemplo, en la solicitud de patente internacional WO-A-2012/075419, en la que se menciona el empleo de una corriente aire frío, o el contacto con una solución fría, o en la solicitud de patente internacional WO-A-00/44346, en la que se describen composiciones apropiadas para reducir la temperatura de la piel de una persona. En el procedimiento de la invención los medios de enfriamiento emplean preferiblemente soluciones frías, aire frío, o un dispositivo termoeléctrico basado en el efecto Peltier; más preferiblemente se emplea un dispositivo termoeléctrico basado en el efecto Peltier.

El enfriamiento de la zona localizada se efectúa hasta alcanzar una temperatura comprendida entre 2° C y 6° C en los medios de enfriamiento que están en contacto con la piel. Preferiblemente la temperatura está comprendida entre 3° C y 5° C, y más preferiblemente entre 3° C y 4° C.

5 Una vez los medios de enfriamiento llegan a la temperatura consignada, ésta es mantenida durante un período de tiempo mínimo de 5 minutos, preferiblemente entre 5 minutos y 60 minutos, más preferiblemente entre 8 minutos y 50 minutos, más preferiblemente entre 10 minutos y 40 minutos, y aún más preferiblemente entre 20 minutos y 30 minutos.

10 Habitualmente la velocidad de enfriamiento desde la temperatura inicial a la que se encuentran los medios de enfriamiento hasta la temperatura deseada está comprendida entre 1° C/min y 8° C/min, preferiblemente entre 1° C/min y 6° C/min, y más preferiblemente entre 1° C y 3° C. El tiempo estimado para llevar los medios de enfriamiento a la temperatura consignada está comprendido entre 2 y 30 minutos.

15

Etapa de post-calentamiento

El procedimiento de la invención comprende una etapa de calentamiento (post-calentamiento) de la zona localizada del cuerpo humano que presenta un exceso de tejido adiposo subcutáneo después de la etapa de enfriamiento.

Tal como ya se ha mencionado anteriormente, en el procedimiento de la invención el calentamiento de la zona localizada se lleva a cabo mediante el empleo de radiofrecuencia, microondas, ultrasonidos o un dispositivo termoeléctrico basado en el efecto Peltier; preferiblemente se emplea un dispositivo termoeléctrico basado en el efecto Peltier.

El calentamiento de la zona localizada se efectúa hasta alcanzar una temperatura no superior a 45° C. Esta temperatura se refiere a la temperatura de los medios de calentamiento que están en contacto con la piel. Preferiblemente la temperatura es no superior a 44° C, más preferiblemente no superior a 43° C, y aún más preferiblemente no superior a 42° C.

Una vez los medios de calentamiento llegan a la temperatura consignada, ésta es mantenida generalmente un período de tiempo comprendido entre 2 minutos y 20 minutos, preferiblemente entre 5 minutos y 15 minutos, más preferiblemente entre 8 minutos y 12 minutos, y aún más preferiblemente 10 minutos.

35

Habitualmente la velocidad de calentamiento desde la temperatura inicial a la que se encuentran los medios de calentamiento hasta la temperatura deseada está comprendida entre 1° C/min y 8° C/min, preferiblemente entre 1° C/min y 6° C/min, y más preferiblemente entre 1° C/min y 3° C/min. El tiempo estimado para llevar los medios de calentamiento a la temperatura consignada está comprendido entre 1 y 20 minutos.

Con el fin de controlar las temperaturas en la piel, el procedimiento de la invención puede incluir el empleo de un dispositivo de realimentación en forma de una sonda, como el descrito en la solicitud de patente GB-A-2286660.

Una realización particularmente preferida del procedimiento de la invención comprende:

- a) calentar una zona localizada del cuerpo humano con unos medios de calentamiento que se encuentran a una temperatura no superior a 44° C, durante un período comprendido entre 2 y 10 minutos,
- b) enfriar, a continuación, dicha zona con unos medios de enfriamiento que se encuentran a una temperatura comprendida entre 3° C y 5° C durante un período comprendido entre 5 y 60 minutos, y
- c) calentar, a continuación, dicha zona con unos medios de calentamiento que se encuentran a una temperatura no superior a 44° C durante un período comprendido entre 2 y 20 minutos.

Una realización particularmente preferida del procedimiento de la invención comprende:

- a) calentar una zona localizada del cuerpo humano con unos medios de calentamiento que se encuentran a una temperatura no superior a 42° C, durante un período comprendido entre 4 y 6 minutos,
- b) enfriar, a continuación, dicha zona con unos medios de enfriamiento que se encuentran a una temperatura comprendida entre 3° C y 4° C durante un período comprendido entre 10 y 40 minutos, y
- c) calentar, a continuación, dicha zona con unos medios de calentamiento que se encuentran a una temperatura no superior a 42° C durante un período comprendido entre 8 y 12 minutos.

Sorprendentemente se ha observado que con el procedimiento de la invención es posible obtener una reducción inmediata del número de adipocitos por apoptosis directa, una reducción diferida de los mismos por formación de cristales, y mantener la viabilidad funcional de los adipocitos de modo que mantienen un nivel de lipólisis sustancialmente normal. La combinación de las etapas de pre-calentamiento,

enfriamiento y post-calentamiento permite obtener un aumento significativo en la apoptosis directa de adipocitos en comparación con procedimientos que solamente incluyen una o dos de dichas etapas, al mismo tiempo que se mantiene una formación de cristales comparable a la obtenida mediante el empleo de los mencionados
5 procedimientos alternativos.

Dispositivo

El dispositivo apropiado para llevar a cabo el procedimiento de la invención puede ser, por ejemplo, el descrito en la solicitud de patente GB-A-2286660.
10 Así, dicho dispositivo comprende uno o varios módulos termoeléctricos basados en el efecto Peltier, un intercambiador de calor para disipar el frío generado en las etapas de calentamiento, y el calor generado durante la etapa de enfriamiento, un recipiente de líquido para enfriar o calentar el intercambiador de calor, una bomba para recircular dicho líquido entre el recipiente y el intercambiador, y una unidad de
15 refrigeración/calentamiento para enfriar dicho líquido.

En una realización preferida la generación de calor y de frío se lleva a cabo mediante el empleo de uno o varios módulos termoeléctricos basados en el efecto Peltier.

El dispositivo puede, además, incorporar una pantalla como interface de usuario para informar de los estados en los que se encuentra al mismo cuando se realiza el procedimiento de la invención. Preferiblemente la pantalla es táctil y de este modo se pueden configurar los parámetros del procedimiento, así como realizar paro y marcha de los tratamientos, monitorización de cada una de las variables, e información del estado y situación de cada ciclo del procedimiento.
20

Los módulos termoeléctricos se encuentran preferiblemente situados en un cabezal que comprende una cavidad alargada apta para alojar el pliegue de piel sobre el que se lleva a cabo el procedimiento de la invención. En una realización más preferida dicha cavidad incluye un orificio de absorción para la aplicación de vacío con el objetivo de conseguir una mayor eficacia en la reducción del tejido adiposo. Dicho
30 cabezal puede incluir diversos indicadores luminosos de tipo leds para informar de la función que se está realizando durante el procedimiento.

El dispositivo puede incluir de forma ventajosa unidades de control de proceso para controlar los diferentes elementos que participan en el procedimiento de la invención. En la Figura 1 se muestra una posible realización de un diagrama que incluye los módulos internos del dispositivo y las funciones asociadas al mismo. De
35 acuerdo con esta realización, el inicio del procedimiento se realiza pulsando el usuario

el botón de “inicio” que figura en la pantalla usuario (10), seleccionando seguidamente el grosor del tejido adiposo y a continuación, eventualmente, se da la orden de comienzo del vacío desde la pantalla (10). A partir de este momento la CPU correspondiente al módulo (2) recibe la orden desde el interface y activa la aspiración (20) con un nivel de regulación preasignado en función del tejido adiposo. El software implementado puede funcionar sobre cualquier sistema operativo convencional como, por ejemplo, WindowsCE o GNU/Linux, y gestiona de forma automática todos los procesos internos en la memoria (12) y almacena la información necesaria para el uso del equipo, generando también códigos de errores internos en la base de datos (11) para facilitar las operaciones de reparación en caso de eventuales averías.

El sistema (2) detecta cuando la cavidad interna del aplicador tiene el vacío correcto (20) habilitando en pantalla (10) el inicio de la terapia, en ese instante se envía la orden de comienzo de sesión al sistema de frío/calor (32)/(33), sistema de refrigeración (21) y vacío (20). El tipo de terapia y las secuencias de calor/frío son determinados por la CPU1 (1) enviando las órdenes necesarias por comunicación interna (13)(23) para el resto de los módulos según el ciclo, al mismo tiempo se reciben todas las variables internas para la monitorización y seguimiento del estado del equipo como la efectividad de la terapia. La CPU2 (2) supervisa la potencia entregada en la CPU3 (3) durante la aplicación de calor/frío (32)/(33), en caso de obtener una desviación fuera de los márgenes establecidos, como un posible fallo de la CPU3 (3), se desconecta el módulo de potencia (22) para dejar de suministrar energía a los elementos de calor/frío (32) (33).

La CPU3 (3) se responsabiliza de no sobrepasar los valores máximos y mínimos de temperatura fijados mediante el uso de las sondas de temperatura (30)/(31) en las zonas críticas, siendo éstas necesarias para no sobrepasar los valores de enfriamiento máximos para que perjudique a los elementos internos del equipo o componentes electrónicos, como la generación de hielo y humedades. Durante el tratamiento se aplica la potencia necesaria para la generación de calor o frío (32)/(33) en función del punto de ciclo según comandos recibidos desde las CPUs superiores (1)/(2). La CPU3 también controla el pulsador de paro por emergencia (34) para lanzar la orden de detención inmediata de la sesión a todas las unidades de control superiores (1)/(2) deteniendo el sistema de calor/frío, sistema de refrigeración y vacío, y de forma simultánea se muestra en pantalla un mensaje de activación de paro para ser validado por el usuario.

Finalizada la sesión se detiene el sistema de calor/frío (32)/(33) y vacío (20). El equipo regresa al estado de reposo mostrando en pantalla el botón de inicio a la espera de ser pulsado por el usuario desde la pantalla (10).

5 Ensayos sobre adipocitos

Se efectuaron ensayos sobre adipocitos aislados de ratas aplicando diferentes perfiles térmicos:

1. Enfriamiento,
2. Pre-calentamiento combinado con enfriamiento,
- 10 3. Enfriamiento combinado con post-calentamiento, y
4. Pre-calentamiento combinado con enfriamiento y con post-calentamiento.

En los ensayos con adipocitos, las temperaturas corresponden a la temperatura a la que se han mantenido los adipocitos en las diferentes etapas del procedimiento.

Tras los ensayos, se observó que los adipocitos tratados de acuerdo con el procedimiento de la invención (perfil 4) presentaban un grado de mortalidad significativamente superior al grado de mortalidad observado en los otros procedimientos comparativos. Esta muerte celular es un efecto inmediato que se produce durante la propia aplicación del procedimiento de la invención.

También se observa una formación considerable de cristales beta en los adipocitos, que está relacionada con la muerte lenta por apoptosis de los mismos, y que se traduce en un efecto diferido de reducción del número de adipocitos.

En la Figura 2 se muestra el espacio de diseño de los ensayos efectuados, y que corresponde a una matriz experimental de un diseño factorial 2^2 , en el que se observa un efecto sinérgico al combinar el pre-tratamiento con calor, la etapa de enfriamiento, y el post-tratamiento con calor en cuanto a la mortalidad de los adipocitos. Se observó que una única etapa de pre- o del post-calentamiento combinada con un enfriamiento prácticamente no modifica, más bien reduce, el efecto del tratamiento con frío por sí solo.

También se llevaron a cabo ensayos para determinar la viabilidad funcional de los adipocitos del tejido adiposo subcutáneo tras ser sometidos al procedimiento de la invención. Tal como se expone en el apartado de Ejemplos, dichos adipocitos mantuvieron una actividad lipolítica normal. Es decir, los adipocitos mantuvieron una actividad lipolítica y generaron glicerina como producto de la hidrólisis de las grasas. La lipólisis es el mecanismo fisiológico mediante el cual, el

tejido adiposo moviliza la energía almacenada en forma de grasa para ponerla a disposición del metabolismo de las células. Los ácidos grasos liberados en este proceso son empleados en muchos tejidos corporales como sustrato energético alternativo a la glucosa.

5 Se observa pues, sorprendentemente, que el procedimiento cosmético no invasivo de la invención produce un efecto sinérgico al combinar las etapas que lo componen, y permite obtener un efecto superior en la eliminación inmediata de los adipocitos, al mismo tiempo, mantiene un efecto significativo en la eliminación diferida de los mismos, y además los adipocitos no afectados continúan siendo funcionalmente
10 viables.

Los ejemplos que siguen a continuación se exponen a efectos de proporcionar al experto en la materia una explicación suficientemente clara y completa de la presente invención, pero no deben ser considerados como limitaciones a los aspectos esenciales del objeto de la misma, tal y como han sido expuestos en los
15 apartados anteriores de esta descripción.

Ejemplos

Ejemplo preparativo 1.- Aislamiento de adipocitos

20

Para llevar a cabo el procedimiento de la invención se procedió a obtener tejido adiposo blanco murino.

Siete ratas Sprague Dawley machos de 56 días de edad fueron anestesiados, eutanizados por dislocación cervical, y se obtuvo tejido adiposo blanco
25 de la zona retroperitoneal de los animales.

Aproximadamente 2 g de tejido adiposo blanco fueron digeridos con 10 mg de colagenasa (Colagenase Type4, Worthington) en 20 ml de tampón de Krebs (Hepes 1,25 mM, NaCl 12 mM, KCl 0,6 mM, MgSO₄·7H₂O 0,12 mM, CaCl₂ 0,1 mM, 2 g albúmina y 0,045 g de glucosa). El tejido fue incubado a 37° C en un baño con una
30 agitación suave durante 40 minutos. La digestión se detuvo mediante la adición de 2 ml de EDTA 1 mM, y se prosiguió la incubación durante 5 minutos adicionales. La muestra fue filtrada y los adipocitos aislados fueron recogidos en una jeringa (sin émbolo), que se obturó con una llave de paso. La jeringa se mantuvo en posición vertical durante 5 minutos para facilitar la flotación de los adipocitos en el tampón. El
35 tampón infranadante fue eliminado y los adipocitos aislados fueron lavados dos veces

con 10 ml de tampón de Krebs. Finalmente, los adipocitos fueron resuspendidos en 2,5 ml de tampón de Krebs.

Ejemplo 1.- Efectos de la exposición de adipocitos a diferentes tratamientos térmicos

5

Para cada tratamiento térmico, los adipocitos aislados en el Ejemplo preparativo 1 fueron distribuidos en 12 viales: 6 viales para adipocitos pertenecientes al grupo control, y 6 viales para el grupo tratado. En cada grupo, 3 viales se emplearon para muestras sin isoproterenol (ISO-) y 3 viales para muestras con isoproterenol (ISO+). Dicho medicamento se empleó para estimular la lipólisis en los adipocitos y determinar la viabilidad funcional de los mismos.

10

Cada vial contenía 150 μ L de la suspensión de adipocitos. Para llevar a cabo el recuento de adipocitos, 25 μ L de cada uno de los viales fueron diluidos 1/40 o 1/60 en tampón de Krebs. Después de haber aplicado las condiciones experimentales correspondientes a cada caso, el recuento de células se efectuó del mismo modo.

15

Al mismo tiempo, se contaron las células que tenían cristales en todas las muestras mediante un microscopio de campo brillante (Olympus CH-2) a 40 y 100 aumentos con un filtro polarizador.

20

Los tratamientos térmicos a que fueron sometidos los viales con los adipocitos se describen en la Tabla I:

TABLA I

Ensayo	Pre-calentamiento			Enfriamiento			Post-calentamiento		
	Rampa (° C/min)	T final (° C)	t (min)	Rampa (° C/min)	T final (° C)	t (min)	Rampa (° C/min)	T final (° C)	t (min)
1.1	-	-	-	2	8	30	-	-	-
1.2	6	40	5	2	8	30	-	-	-
1.3	-	-	-	2	8	30	6	38	10
1.4	6	40	5	2	8	30	6	38	10

25

en donde T final corresponde a la temperatura final de las etapas de calentamiento o enfriamiento a que se mantienen los adipocitos, y t es el tiempo durante el cual se mantienen los adipocitos a la temperatura T final.

La descripción de los tratamientos es la siguiente:

- 5 – 1.1 (Ejemplo comparativo): enfriamiento a una velocidad de 2° C/minuto hasta llegar a la temperatura de 8° C, que se mantuvo durante 30 minutos.

- 10 – 1.2 (Ejemplo comparativo):
 - a. calentamiento a una velocidad de 6° C/minutos hasta llegar a una temperatura de 40° C, que se mantuvo durante 5 minutos, y
 - b. a continuación enfriamiento a una velocidad de 2° C/minuto hasta llegar a la temperatura de 8° C, que se mantuvo durante 30 minutos.

- 15 – 1.3 (Ejemplo comparativo):
 - a. enfriamiento a una velocidad de 2° C/minuto hasta llegar a la temperatura de 8° C, que se mantuvo durante 30 minutos, y
 - b. a continuación calentamiento a una velocidad de 6° C/minutos hasta llegar a una temperatura de 38° C, que se mantuvo
- 20 durante 5 minutos.

- 1.4 (Ejemplo de la invención):
 - a. calentamiento a una velocidad de 6° C/minutos hasta llegar a una temperatura de 40° C, que se mantuvo durante 10
- 25 minutos,

 - b. a continuación enfriamiento a una velocidad de 2° C/minuto hasta llegar a la temperatura de 8° C, que se mantuvo durante 30 minutos, y
 - c. a continuación calentamiento a una velocidad de 6° C/minutos

- 30 hasta llegar a una temperatura de 38° C, que se mantuvo durante 10 minutos.

Las muestras control para cada uno de los tratamientos se mantuvieron a 37° C durante el período de tiempo de cada uno de los tratamientos.

35 En la Figura 3 se muestran los perfiles de temperatura y tiempos empleados en los ensayos descritos en este ejemplo.

El porcentaje de las células que murieron como resultado del tiempo transcurrido durante la ejecución de los ensayos se denomina mortalidad basal, y se determinó a partir del recuento de células antes y después del tratamiento en los viales control.

5 En la Tabla II se muestra la mortalidad basal detectada en las muestras control para cada una de las condiciones experimentales:

TABLA II

Ensayo	Mortalidad basal (%)
1.1 (comparativo)	4
1.2 (comparativo)	-1
1.3 (comparativo)	6
1.4	5

10 La mortalidad basal fue restada de la mortalidad obtenida en las muestras sujetas a los diferentes tratamientos térmicos para determinar la mortalidad neta.

En las muestras control no se observó la formación de cristales beta en los adipocitos correspondientes a la cristalización de lípidos. Por el contrario, en las muestras tratadas se observaron predominantemente cristales del tipo beta, pero también se identificaron cristales del tipo alfa y alfa'.

15 Estos cuatro experimentos se enmarcaron en un diseño factorial 2², tal como se muestra en la Tabla III, junto con los resultados obtenidos en cuanto a la mortalidad de adipocitos (expresada en porcentaje de adipocitos muertos sobre el total de adipocitos) y a la formación de cristales (expresada en porcentaje de adipocitos que incluían cristales sobre el total de adipocitos):

TABLA III

Ensayo	Mortalidad (%)	Formación de cristales (%)
1.1 (comparativo)	15	12

1.2 (comparativo)	12	25
1.3 (comparativo)	11	5
1.4	<u>33</u>	<u>22</u>

Se puede observar que los adipocitos tratados de acuerdo con el procedimiento de la invención presentan un grado de mortalidad significativamente superior al grado de mortalidad observado en los otros tratamientos comparativos que no incluyen el ciclo calentar-enfriar-calentar. Esta muerte celular se produce durante la propia aplicación del procedimiento de la invención y es un efecto inmediato producido por dicho procedimiento.

También se observa una formación considerable de cristales beta en los adipocitos, que está relacionada con la muerte lenta por apoptosis de los mismos, y que se traduce en un efecto diferido de reducción del número de adipocitos.

Ejemplo 2.- Estimulación de la lipólisis en los adipocitos

Las muestras que contenían los 100 µL restantes de la suspensión de adipocitos tras los recuentos, fueron diluidas en una proporción 1:4 con tampón de Krebs. Subsecuentemente, se añadieron 600 µL de tampón de Krebs complementado con 0,2 mg/ml de adenosina deaminasa (ADA, Roche) a las muestras ISO-, y 590 µL de tampón Krebs-ADA más 10 µL de isoproterenol (Sigma) 1 mM a las muestras ISO+ para activar la lipólisis. Todas las muestras fueron incubadas durante 30 minutos en un baño termostático a 37° C. Inmediatamente después de este tiempo, las muestras se colocaron en un baño de hielo para detener la reacción. Los adipocitos fueron separados por flotación y el infranadante fue congelado a -20° C hasta el momento del análisis.

Teniendo en cuenta que la glicerina es uno de los productos de la lipólisis, este compuesto resulta ser un buen indicador de este proceso metabólico. Así, se determinó el contenido de glicerina en los infranadantes obtenidos mediante el kit *Free Glycerol Reagent* (Sigma). El ensayo se basa en la transformación de la glicerina presente en el medio en glicerol-1-fosfato mediante la acción de la glicerina kinasa. A continuación, el glicerol-1-fosfato genera peróxido de hidrógeno por la acción de la glicerolfosfato oxidasa, que a su vez oxida a un compuesto cromógeno que produce un compuesto coloreado con una absorbancia a 540 nm.

Los resultados demostraron que el contenido de glicerina en las muestras estimuladas con isoproterenol fue significativamente superior al contenido de aquéllas que no fueron estimuladas. Para determinar si la estimulación de la lipólisis en las muestras sometidas a un tratamiento térmico fue diferente en las muestras de control, mantenidas a 37° C, se calculó la relación entre sus respectivos incrementos netos. El incremento neto es la diferencia entre la producción de glicerina en muestras ISO+ y el valor medio de la producción de glicerina en las muestra ISO-, para cada condición experimental, y expresada como nmoles de glicerina/10⁶ células.

En la Tabla IV se presenta el porcentaje neto de estimulación de la lipólisis para los cuatro tratamientos efectuados en el Ejemplo 1:

TABLA IV

Ensayo	Estimulación de la lipólisis (%)
1.1 (comparativo)	100±3
1.2 (comparativo)	74±8
1.3 (comparativo)	95±10
1.4	82±6

Se puede observar que el procedimiento de la invención mantiene una viabilidad funcional elevada de los adipocitos tras haber sido sometidos al tratamiento de calentamiento-enfriamiento-calentamiento.

REIVINDICACIONES

- 1.- Procedimiento cosmético para reducir el tejido adiposo subcutáneo en una zona localizada de un cuerpo humano adulto, caracterizado porque comprende:
- 5 a) calentar una zona localizada del cuerpo humano con unos medios de calentamiento que se encuentran a una temperatura no superior a 45° C,
- b) a continuación, enfriar dicha zona con unos medios de enfriamiento que se encuentran a una temperatura comprendida entre 2° C y 6° C, y
- c) a continuación, calentar dicha zona con unos medios de calentamiento que
- 10 se encuentran a una temperatura no superior a 45° C.
- 2.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque zona localizada del cuerpo humano adulto se selecciona de entre el grupo formado por el abdomen, cintura, espalda, brazos y cartucheras.
- 15
- 3.- Procedimiento según la reivindicación 1 ó 2, caracterizado porque los medios de calentamiento emplean radiofrecuencia, microondas, ultrasonidos o un dispositivo termoeléctrico basado en el efecto Peltier
- 20
- 4.- Procedimiento según la reivindicación 3, caracterizado los medios de calentamiento emplean un dispositivo termoeléctrico basado en el efecto Peltier.
- 5.- Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado porque los medios de calentamiento se encuentran a una temperatura no superior a 42° C.
- 25
- 6.- Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizado porque la temperatura en los medios de calentamiento en la etapa a) es mantenida un período de tiempo comprendido entre 2 minutos y 10 minutos.
- 30
- 7.- Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, caracterizado porque los medios de enfriamiento emplean soluciones frías, aire frío, o un dispositivo termoeléctrico basado en el efecto Peltier.
- 35
- 8.- Procedimiento según la reivindicación 7, caracterizado porque los medios de enfriamiento emplean un dispositivo termoeléctrico basado en el efecto Peltier.

9.- Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, caracterizado porque los medios de enfriamiento se encuentran a una temperatura comprendida entre 3° C y 4° C.

5 10.- Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, caracterizado porque la temperatura en los medios de enfriamiento es mantenida un período de tiempo comprendido entre 5 minutos y 60 minutos.

10 11.- Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, caracterizado porque la temperatura en los medios de calentamiento en la etapa c) es mantenida un período de tiempo comprendido entre 2 minutos y 20 minutos.

12.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque comprende:

- 15 a) calentar una zona localizada del cuerpo humano con unos medios de calentamiento que se encuentran a una temperatura no superior a 44° C, durante un período comprendido entre 2 y 10 minutos,
- b) enfriar, a continuación, dicha zona con unos medios de enfriamiento que se encuentran a una temperatura comprendida entre 3° C y 5° C durante un período comprendido entre 5 y 60 minutos, y
- 20 c) calentar, a continuación, dicha zona con unos medios de calentamiento que se encuentran a una temperatura no superior a 44° C durante un período comprendido entre 2 y 20 minutos.

13.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque comprende:

- 25 a) calentar una zona localizada del cuerpo humano con unos medios de calentamiento que se encuentran a una temperatura no superior a 42° C, durante un período comprendido entre 4 y 6 minutos,
- b) enfriar, a continuación, dicha zona con unos medios de enfriamiento que se encuentran a una temperatura comprendida entre 3° C y 4° C durante un período comprendido entre 10 y 40 minutos, y
- 30 c) calentar, a continuación, dicha zona con unos medios de calentamiento que se encuentran a una temperatura no superior a 42° C durante un período comprendido entre 8 y 12 minutos.

FIGURA 1

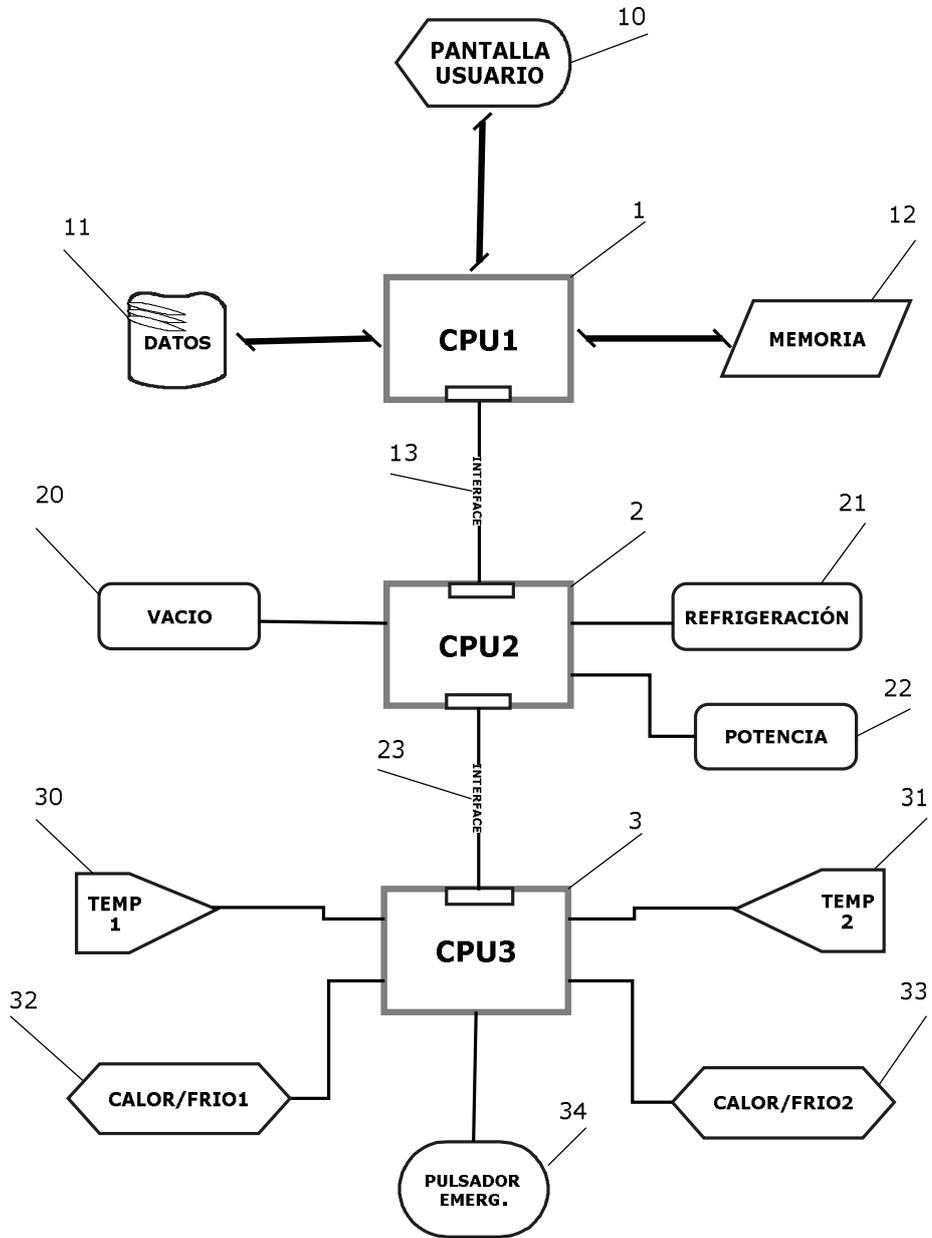


FIGURA 2

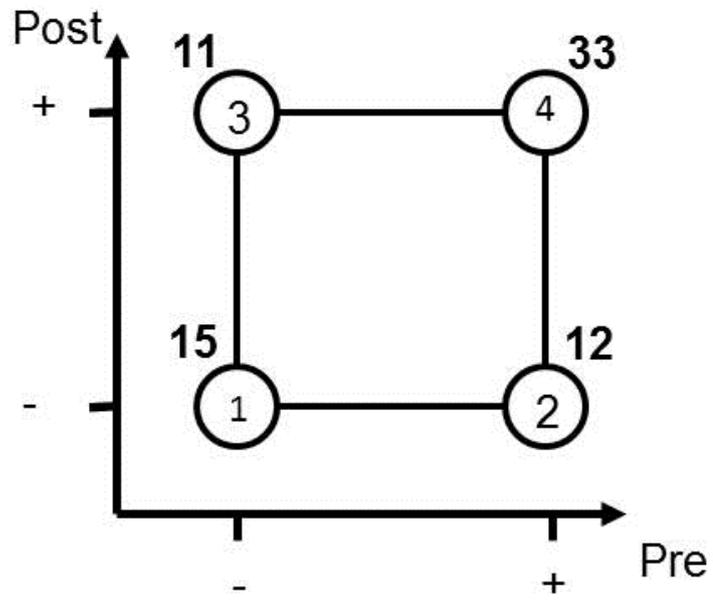


FIGURA 3

