

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 659 917**

51 Int. Cl.:

A61K 8/49 (2006.01)

A61Q 19/06 (2006.01)

A61K 31/409 (2006.01)

A61K 31/555 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **27.07.2006 PCT/US2006/029284**

87 Fecha y número de publicación internacional: **08.02.2007 WO07016287**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **27.07.2006 E 06813236 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **22.11.2017 EP 1928466**

54 Título: **Método de tratamiento de terapia fotodinámica (TFD) para celulitis y uso cosmético**

30 Prioridad:

02.08.2005 US 704797 P
20.07.2006 US 489873

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
20.03.2018

73 Titular/es:

BIOLITEC UNTERNEHMENS BETEILIGUNGS II AG
(100.0%)
Untere Viaduktgasse 6/9
1030 Vienna, AT

72 Inventor/es:

CASTRO, DANILO, SUAREZ y
NEUBERGER, WOLFGANG

74 Agente/Representante:

TORNER LASALLE, Elisabet

Observaciones :

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 659 917 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Método de tratamiento de terapia fotodinámica (TFD) para celulitis y uso cosmético

Antecedentes de la invención

Campo de la invención

5 La presente invención se refiere al campo de tratamiento cosmético y, en particular, se refiere a un tratamiento de terapia fotodinámica para eliminar el tejido de celulitis y también el exceso de células adiposas en áreas del cuerpo propensas a la acumulación de tales tejidos.

Declaración de divulgación de la invención

10 Es un hecho bien conocido que la sociedad moderna ha creado una abundancia de alimentos fácilmente disponibles, es decir, "comidas rápidas", y también ha creado un ambiente donde el entretenimiento ha fomentado un estilo de vida sedentario, por ejemplo, viendo televisión, jugando videojuegos y hablando por teléfono mientras se comen bocadillos altamente calóricos. Esto ha permitido a las personas ganar peso excesivo por un aumento en tejido adiposo, células grasas. Ciertas condiciones hereditarias también han creado áreas de excesivas células grasas que son difíciles de eliminar ya que están en áreas que no están afectadas o mínimamente afectadas por la dieta y el ejercicio. En un área donde las células grasas se han acumulado excesivamente, normalmente en las nalgas, las caderas y los muslos, especialmente en las mujeres, las fibras de colágeno están deformadas, lo que permite que las bolsas de células grasas se acumulen y deformen la superficie de la piel produciendo burbujas u ondulaciones, también llamada celulitis.

15 "Paniculopatía edematosa-fibrosclerótica" es un término médico usado para describir la celulitis. La celulitis afecta al 80-90% de las mujeres en su período post-puberal. La celulitis se encuentra comúnmente en las caderas, los muslos y las nalgas dando un aspecto de hoyuelos en esas áreas del cuerpo. No es un desorden sino un asunto de preocupación estética para el individuo. La celulitis es vista más frecuentemente en las mujeres que en los hombres debido a las diferencias estructurales de su tejido adiposo. La celulitis no está relacionada con la obesidad o el sobrepeso, ya que puede ocurrir incluso en mujeres normales y delgadas.

20 La celulitis es diferente de la capa de células grasas en el cuerpo. La mayoría del depósito graso en el individuo depende de su peso, estilo de vida y composición genética. La capa de grasa en el cuerpo tiene una función importante de aislamiento, de protección de órganos vitales, etc., mientras que la celulitis es en gran parte debido a la conformación estructural por debajo de la piel que aparece como bolsillos grumosos de grasa atrapada dando una piel irregular con hoyuelos o piel de naranja.

25 La celulitis se desarrolla en la hipodermis o en la capa de grasa subcutánea, donde los lóbulos de grasa se organizan en cámaras rodeadas de hebras de tejido conectivo. Debajo de esta capa se encuentra la fascia de Scarpa en la cual las células grasas se hacen más grandes cuando se gana peso. Esta capa se divide en cámaras por el tejido conectivo, que une la capa superior de la piel a las capas inferiores del músculo. Cuando estos tejidos conectivos se vuelven débiles, la fascia de Scarpa sobresale hacia arriba, causando la característica apariencia irregular con hoyuelos en la piel.

30 La mayoría de los procedimientos son ineficaces en la eliminación de la celulitis, excepto una dieta a largo plazo y ejercicio. El desarrollo de la celulitis está genéticamente impulsado y se considera una condición normal y por lo tanto es difícil de eliminar.

35 Las deposiciones excesivas de grasa o "lipodistrofias" se producen por un aumento desproporcionado en la sección más profunda de los tejidos celulares subcutáneos de las células grasas.

40 Las lipodistrofias se producen porque las adiposidades tienen un código genético hereditario que las hace evolucionar de una manera específica. Cada adipocito tiene receptores Beta 1 (lipogénicos) y Alfa 2 (lipolíticos) en su membrana. Cuando hay más receptores Beta 1 en un área particular, entonces se produce una obesidad localizada o lipodistrofia. Debido a los excesivos receptores Beta en ciertas familias, estas familias tienen una tendencia al agrandamiento de las piernas, senos, cinturas, etc. En estos pacientes el tratamiento exclusivo con dietas bajas en calorías no es normalmente exitoso lo que conduce al abandono del tratamiento y a la recuperación de cualquier grasa localizada que haya sido removida, regresando a las mismas prácticas poco saludables.

45 La única manera efectiva de tratar la celulitis es actuar directamente sobre los tejidos grasos genéticamente alterados y tejidos similares en el área de tratamiento.

50 Históricamente, se han desarrollado diferentes métodos para tratar este problema y las personas gastan billones de dólares anualmente para eliminar o reducir el tejido graso en estas áreas del cuerpo. A finales de los años 70 comenzó a utilizarse la liposucción, seguida por la liposcultura a finales de los 80, siendo una liposucción mejorada

realizada bajo anestesia local utilizando trocares traumáticos para eliminar fluidos. Posteriormente, se desarrolló la lipoesultura ultrasónica a mediados de los 90 y hay algunos informes sobre "liposucción con láser" (usando una fuente externa de láser), pero la liposucción asistida por láser no ha probado claramente ser eficaz hasta ahora.

Entre las patentes que cubren el estado de la técnica se encuentran las siguientes.

5 La patente de EE.UU. N° 6.206.873 de Paolini, y otros., titulada "Dispositivo y método para eliminar capas adiposas por medio de energía láser", describe una aguja hueca con una fibra óptica en el centro. El tejido graso, células adiposas, se licúa cuando se rompen las paredes celulares. El fluido se elimina por succión a través de la aguja. El láser se utiliza para simplemente degradar térmicamente las paredes celulares. El intervalo de longitud de onda del láser se observa desde 0,75 hasta 2,5 micrómetros, pero se cita una longitud de onda preferida de 1,06. Un extremo de fibra óptica redondeado se muestra en la Fig. 3 más allá del extremo de la aguja. Paolini y otros. utiliza un tipo de láser Nd:YAG y arriba menciona un rango de longitud de onda. Paolini y otros. menciona además que el líquido producido puede ser eliminado del cuerpo por absorción normal.

10 Mientras que en la patente de EE.UU. N° 6.605.080 Altshuler y otros. describen la eliminación de tejido rico en lípidos usando láser externo, una fuente YAG así como otros láseres cuya energía de salida está en un intervalo de longitud de onda de 880 a 935 nm, 1150 a 1230 nm, o 2280 a 2360 nm. Se observa que se prefieren en el tratamiento del tejido graso la radiación en las bandas inferiores, específicamente 900 a 930 y 1150 a 1230. Específicamente, las regiones de longitud de onda cerca de las absorciones de agua/OH se identifican como no preferidas. También recomiendan el uso de un sistema de enfriamiento.

15 La patente de EE.UU. N° 6.743.215 de Bernakei, titulada "Método y aparato para el aumento de la absorción de la piel y reducción de la celulitis", describe un procedimiento que incluye la aplicación de un compuesto sobre una superficie de piel erosionada seguida de eléctrica y mecánica para eliminar la celulitis.

20 La publicación WO 99/48474 de A. Casale, titulada "Composiciones farmacéuticas o cosméticas que contienen sustancias fotosensibilizadoras", describe una formulación fotosensibilizadora de liposomas con el fotosensibilizador activado por una luz de la longitud de onda entre 700 y 900 nm. La luz es absorbida por el fotosensibilizador para elevar la temperatura provocando que el liposoma se funda y libere un ingrediente activo.

25 DE 101 07 575 A1 describe una reducción no invasiva de tejido graso mediante el uso de un efecto fotodinámico, que induce apoptosis para destruir las células grasas.

30 La mayoría de los métodos del estado de la técnica mencionados anteriormente son útiles para la reducción de grasa (sobrepeso u obesidad), mientras que la celulitis es una condición diferente relacionada con las células grasas que no puede tratarse eficazmente usando los métodos anteriores. Actualmente no existe un tratamiento verdaderamente efectivo para la celulitis.

Por lo tanto, existe la necesidad de técnicas de tratamiento que minimicen la distorsión superficial, las complicaciones postoperatorias y eliminen o reduzcan el problema de la celulitis en áreas seleccionadas. La presente invención satisface esa necesidad.

35 **Objetivos y breve resumen de la invención**

Es un objetivo de la presente invención proporcionar un método de tratamiento cosmético utilizando radiación láser, LED u otra radiación (por ejemplo, una lámpara filtrada) junto con un foto-fármaco para la destrucción de tejido celulítico en el área de tratamiento.

40 Es otro objetivo de la presente invención proporcionar un método de tratamiento cosmético usando radiación y un foto-fármaco que afecte directamente a los tejidos grasos subcutáneos.

Es otro objetivo más de la presente invención proporcionar un método de tratamiento cosmético usando Terapia Fotodinámica (TFD) para afectar directamente los adipocitos causando la emulsificación del tejido graso y luego la eliminación por absorción, eliminación por el sistema linfático y por drenaje.

45 Otro objetivo más de la presente invención es proporcionar un método de tratamiento cosmético usando TFD para afectar directamente a los tejidos grasos sin destrucción de los tejidos estructurales.

Es un objetivo adicional de la presente invención proporcionar una mezcla de fotosensibilizador para usar en un método de tratamiento cosmético usando TFD para reducir la celulitis.

50 En pocas palabras, la presente invención proporciona una mezcla de fotosensibilizador y un método de tratamiento de la celulitis por medio de una aplicación percutánea de la mezcla en el área de acumulación de celulitis seguida de iluminación con luz. El fotosensibilizador puede combinarse con uno o más productos celulares incluyendo células adiposas y/o colágeno o ácido hialurónico o compuestos que se han extraído previamente mediante liposucción.

Esta mezcla también puede incluir otros compuestos como Lipofundin MCT al 10% para mejorar la difusión del fotosensibilizador o diluirlo. Se usan concentraciones variables dependiendo del área de tratamiento, así como del estadio de la celulitis y si la celulitis presenta un área deprimida en la piel o un área elevada. El método de tratamiento cosmético reduce o elimina sustancialmente lipodistrofias localizadas y/o flaccidez y/o celulitis mediante láser localizado, LED u otra irradiación de luz en el área de tratamiento teniendo un fotosensibilizador aplicado en el mismo. La energía de la luz se aplica para destruir las células "grasas" mediante una combinación de reacciones químicas, principalmente, y temperatura en el que las paredes celulares se rompen y liberan el fluido celular. La radiación de luz generalmente se aplica a través de dispositivos para guiar la radiación al área de tratamiento. Una o más fuentes de luz tales como diodos láser o LED se pueden acoplar en una o más fibras ópticas para aumentar el área de cobertura así como también para aumentar la cantidad de radiación en esa área de cobertura. Las fibras ópticas pueden introducirse por vía percutánea o posiblemente intersticialmente en el área de tratamiento. El fluido celular en el área de tratamiento se elimina mediante una combinación de técnicas. Se logran cambios cosméticos rápidos y duraderos en áreas con tejidos grasos con celulitis intratables previas, al tiempo que se minimiza el trauma. Lo anterior, y otros objetos, características y ventajas de la presente invención se harán evidentes a partir de la siguiente descripción, leída conjuntamente con los dibujos adjuntos.

Breve descripción de las figuras

Las figuras 1A y 1B ilustran el antes y después del tratamiento de un área de la cadera dentro de los días posteriores al tratamiento de un primer paciente por el método/composición de la presente invención;

Las figuras 2A y 2B ilustran el antes y después del tratamiento de un área de glúteos inferior dentro de los días posteriores al tratamiento de dicho primer paciente por el método/composición de la presente invención;

Las figuras 3A y 3B ilustran el antes y después del tratamiento de un área del muslo dentro de los días posteriores al tratamiento de dicho primer paciente mediante la presente invención;

Las figuras 4A y 4B ilustran un segundo paciente que tiene celulitis en áreas típicas del cuerpo;

Las figuras 5A y 5B ilustran el segundo paciente, después de tener un tratamiento con la presente invención, que muestra la ausencia de celulitis en estas mismas áreas típicas.

La figura 6 ilustra un tercer paciente antes del tratamiento y luego de 1 mes y 6 meses después del tratamiento por el método y la composición de la presente invención;

La figura 7 ilustra el proceso de la temporfina interactuando con las células.

La figura 8 ilustra la composición química de la temporfina.

Las figuras 9A y 9B ilustran el marcado apropiado de los sectores que tienen celulitis sobre los mismos.

La figura 10 presenta ejemplo de imágenes de antes y después, de un grupo de fotos en la solicitud de EE.UU. de varios días, para 8 pacientes mujeres, con edades comprendidas entre 23 y 56 años que inicialmente tenían celulitis en Etapa II, III o IV. Ilustra gráficamente el éxito de la presente invención en la reducción de la etapa de celulitis en cada paciente

Descripción detallada de las realizaciones preferidas

Muchas mujeres sufren, o han sufrido o van a estar en algún momento afectadas con celulitis en su vida. Es una patología estética que sólo tiene connotaciones patológicas generales.

Es un problema que pertenece principalmente a las mujeres, en general, y normalmente a las mujeres mayores de 20 años.

La apariencia de la celulitis es un evento psicológicamente deprimente para muchas mujeres porque aparece en las áreas del cuerpo que están expuestas al usar trajes de baño, por ejemplo. La piel tiene un aspecto grumoso con depresiones y colinas. Millones de dólares son gastados por mujeres que buscan una cura cada año para numerosos remedios publicitados por la industria de la cosmetología. Muchos de estos remedios no proporcionan ninguna solución a largo plazo, sino solo un alivio temporal mediante la eliminación del exceso de agua de los tejidos celulares.

No existe una solución definitiva adecuada, solo tratamientos médicos y cosmetológicos que generalmente no logran la satisfacción completa del paciente.

Los objetivos de la presente invención con respecto al tratamiento de la celulitis son: (1) proporcionar un método de alteraciones estéticas de la piel para mejorar su aspecto visual; (2) proporcionar un proceso para la homeostasis de

las células que se alteran en el tratamiento de la celulitis; y (3) aumentar la red de colágeno para optimizar los resultados del injerto adiposo cuando se trata la celulitis.

5 En la presente invención, se usan fotosensibilizadores adecuados, porfirinas y sus derivados, que incluyen temoporfina, clorinas, bacteriofeoforbida, bacterioclorinas, etc. El fotosensibilizador seleccionado puede administrarse usando sistemas de administración adecuados, tales como liposomas, profármacos, etc. para la administración eficaz de fármacos a la célula diana seleccionada. Como se usa comúnmente a lo largo de esta descripción y reivindicaciones, "fotosensibilizador" se usa para incluir precursores de fotosensibilizadores, que naturalmente se vuelven fotosensibilizadores después de introducirlos en un paciente como precursor.

10 La serie de fotografías, fig. 1 a 6, presenta una evidencia dramática del éxito de la presente invención en la reducción sustancial de los efectos y la apariencia de la celulitis en tres pacientes después de sólo uno o varios tratamientos y sólo unos pocos días después de los tratamientos.

15 Cuando el fotosensibilizador temoporfina se activa con luz de un láser de diodo, por ejemplo, de 652 nm de longitud de onda, produce una oxidación intracelular que se cree que actúa para modificar las propiedades de la membrana celular, el citoplasma, los ribosomas, el aparato de Golgi, y el núcleo, desencadenando una serie de eventos que resultan con la apoptosis celular.

Cuando se expone a la célula a los efectos de la temoporfina u otro fotosensibilizador comienza una serie de cambios morfológicos. La membrana plasmática se altera y aparece la formación de vesículas característica. El volumen celular disminuye considerablemente y el citoplasma se condensa. El núcleo se vuelve más pequeño y la cromatina se vuelve más densa y finalmente colapsa dividiéndose en varias esferas de material.

20 Al final de la apoptosis, la célula es ingerida por fagocitosis o por células cercanas que evitan la respuesta inflamatoria típica durante la necrosis celular normal. Aunque la célula desaparece, hay un aumento de la red de colágeno. Esto mejora el soporte del colágeno, el realineamiento de las fibras de colágeno y elastina, disminuye la consistencia gelatinosa de la sustancia intercelular fundamental, mejora la oxigenación y la nutrición celular, y disminuye la retención de metabolitos tóxicos y el edema.

25 La temoporfina es un generador muy eficiente de oxígeno activo que no requiere una gran dosis de la droga ni una larga exposición a la luz.

La figura 7 ilustra el proceso de interacción de la temoporfina tras la activación.

30 La oxidación intracelular es responsable de las alteraciones de la superficie de la membrana y del núcleo, las mitocondrias, el aparato de Golgi, la red endoplasmática y los ribosomas que dan como resultado la muerte de las células o la apoptosis celular.

La temoporfina en el pasado se ha usado en el tratamiento de algunos cánceres de cabeza y cuello.

La temoporfina es totalmente inocua e inactiva en la oscuridad y se activa con bajas intensidades de luz y se convierte en un potente generador de oxígeno aislado.

EJEMPLO 1

35 Un paciente que tiene celulitis se trata con temoporfina en varias sesiones.

Las variables en este programa de tratamiento son las siguientes:

1.- Una determinación del grado de celulitis en el paciente.

40 2.- Una determinación de la dosis y la concentración de temoporfina y para confirmar que produce una mejora en la celulitis, y para asegurar aún más que es posible aplicarla directamente mediante mesoterapia sin la necesidad de una introducción sistémica.

3.- Una determinación en cuanto a la potencia de la temoporfina basada en el tiempo de aplicación hasta el momento de la aplicación del láser; y

4.- Una determinación en cuanto a los tratamientos acompañantes.

Las diluciones utilizadas para el tratamiento se presentan en la siguiente tabla 1:

TABLA 1

PRODUCTO	TEMOPORFINA PURA	SUERO FISIOLÓGICO	CONCENTRACION mg/ml
5 g	7.5 mg	5 ml	1.5 mg/ml
5 g	7.5 mg	25 ml	0.3 mg/ml
5 g	7.5 mg	37.5 ml	0.2 mg/ml
5 g	7.5 mg	50 ml	0.15 mg/ml
5 g	7.5 mg	75 ml	0.1 mg/ml

5 Para tratar la celulitis se aplica una concentración de 0,005 mg/ml directamente con mesoterapia. Esta concentración es el resultado del estudio de concentraciones óptimas para el uso de m-THPC en el tratamiento de tumores: 0,1 a 0,3 microgramos por gramo de tejido tumoral. Las dosis estéticas son 10 veces menores ya que el objetivo es desarrollar una matriz de colágeno y no destruir un tumor. Por lo tanto, las dosis estéticas varían de 5 a 15 µg/50 g de tejido de celulitis.

Para aplicar mesoterapia en 50 g de tejido, se aplica 2 cc de solución (área de 100 cm² con una difusión de 0,5 cm de profundidad).

10 Finalmente, 2 cc de solución de mesoterapia deben contener de 0,005 a 0,015 mg de m-THPC, por lo que su concentración debe ser la siguiente: concentración de m-THPC para mesoterapia en celulitis: 0,005 mg/ml a 0,01 mg/ml.

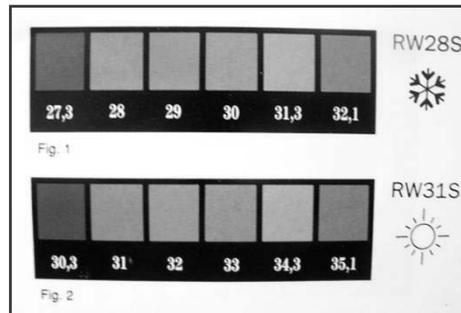
Procedimiento general:

Para determinar la etapa y la ubicación de las celulitis en el paciente, se puede usar termografía de contacto.

15 La termografía de contacto de alta resolución es ideal para lograr la clasificación del grado de celulitis y el seguimiento del paciente durante el tratamiento, ya que se evidencian pequeñas variaciones durante el tratamiento.

Este proceso mide la temperatura superficial de la superficie de la piel cuando se coloca en contacto con ella mediante una placa de cristales líquidos encapsulados. El color de los cristales es una indicación de la temperatura de la piel subyacente. Están disponibles varias placas con diferentes rangos de temperatura apropiados para la aplicación sobre la piel. Dos de estas placas se muestran a continuación:

20



Los colores marrones marcan las zonas hipotérmicas con poca circulación y los colores azules indican zonas hipotérmicas con mayor circulación. Las temperaturas se registran en la piel y proporcionan 3 o 4 grados de temperatura de la hipodermis. Las imágenes homogéneas indican la condición de las celulitis y proporcionan la exactitud del diagnóstico, la topografía y la etapa de celulitis. Los siguientes son ejemplos de imágenes de áreas de celulitis, así como las etapas asociadas con esa celulitis:

25

- Termografía normal (N)



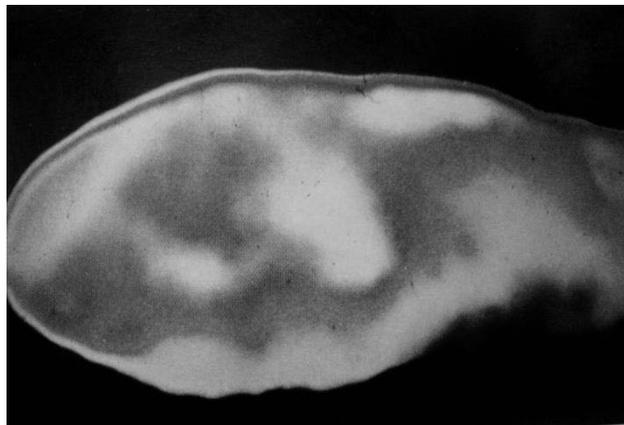
Esta es una imagen de color uniforme, sin manchas, que se obtiene en sectores con ausencia de celulitis. Se puede hacer una termografía de referencia en el brazo o en las zonas del antebrazo que, en general, no presentan celulitis.

Grados evolutivos o etapas de celulitis utilizadas en el tratamiento de pacientes:

- 5 Las siguientes condiciones son indicativas de etapas I y II: disminución de la circulación venosa y linfática; con dilatación de las pequeñas venas de la capa profunda de la dermis. Edema intersticial en zonas alrededor de las células adiposas. La exudación aumenta rápidamente para el suero de los capilares del tejido subcutáneo. La zona con edema comprime a las fibras conjuntivas así como a los elementos nerviosos, y puede manifestarse con dolor al tacto y, a veces espontáneo. Puede haber alteraciones de sensibilidad y formación de estrías.
- 10 Hay histología de hiperplasia e hipertrofia de las fibras reticulares que rodean a las células adiposas y los capilares. Estas fases son reversibles.

La termografía en estas etapas presenta bordes hipertérmicos grandes y difusos, las manchas circundantes evidencian zonas hipodérmicas difusas y la imagen traduce la alteración e inestabilidad de la microcirculación de la zona.

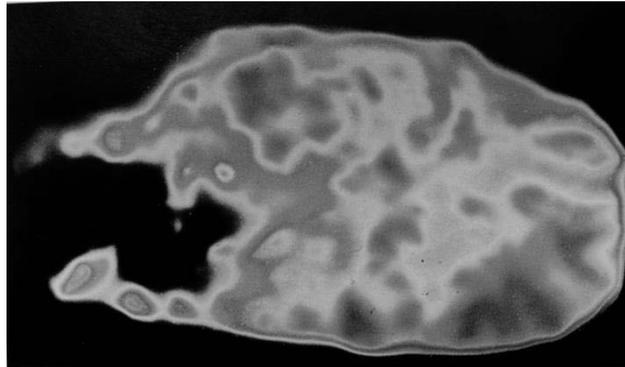
- 15 Etapas I y II (principalmente II)



Etapa III

- 20 En la Etapa III, hay proliferación fibrosa. Las fibras se hinchan y hay una disminución del colágeno, un aumento en la fibrina y pérdida de las características individuales de pequeñas fibras que enmascaran un llamado tipo fibrinoide. El colágeno se deconstruye y degenera, formando bloques irregulares amorfos, perdiendo su estructura y provocando el confinamiento de adipocitos completos de triglicéridos. El aspecto clínico y visual se denomina "piel de naranja". Hay una ralentización de los intercambios vasculares celulares formando micronódulos. La reversibilidad del efecto se vuelve más difícil en esta fase.

- 25 Evidencia termográfica: la imagen es una imagen multicolor donde los colores predominantes son verde celeste y rosa. El aspecto de leopardo de la piel localiza las irregularidades de la temperatura en la piel para el efecto de los micronódulos. Las zonas muy frías que anuncia el negro comienzan a aparecer como "agujeros negros" que caracterizan a la celulitis en etapa IV.



Piel de leopardo o micronódulos o etapa III (III)

5 Etapa IV: la fibrosis aumenta y comprime las venas y los nervios produciendo una alteración de los elementos del tejido conjuntivo. El tejido adiposo se divide en compartimentos como tabletas con grandes bloques hipotérmicos debido a su baja circulación sanguínea. Los adipocitos son normales, pero están comprimidos. Varios micronódulos intercalados contiguos se fusionan como una cápsula y forman un macronódulo que es palpable.

Clínicamente la piel presenta un aspecto acolchado con presencia de dolorosos macronódulos aislados o en conglomerado formando placas duras que se evidencian por sí mismas. En esta etapa hay flaccidez.

10 Termográficamente, la imagen presenta uno de los agujeros negros con amplias zonas hipodérmicas que indican que los macronódulos están presentes.

15 En este ejemplo, al paciente se le administra la solución de temoporfina de la siguiente manera: en todas las secuencias, el tratamiento consiste en sólo 1 sesión por área a tratar y, si es necesario, se repite en 30 días. En general, se observó que sólo 1 sesión seguida de una fisioterapia apropiada, una sesión complementaria (como ultrasonido, drenaje linfático, electroestimulación isotónica e isométrica), por lo general era suficiente en más del 80% de los pacientes. Si era necesario repetirlo, se realiza una evaluación después de 30 días.

Otros tratamientos incluidos en este proceso pueden incluir los siguientes, como ejemplos:

Ultrasonido; drenaje linfático y presoterapia; termoterapia; y electrotonoterapia isométrica.

20 La tabla 2 presenta información adicional sobre la etapa de celulitis, la concentración de mTHPC (temoporfina), la dosis, el área superficial tratada; fuerza, nivel de potencia y tiempo de aplicación de radiación láser.

TABLA 2

La aplicación de TFD de temoporfina seguirá los siguientes parámetros						
CELULITIS	m-THPC	DOSIS	SUPERFICIE	LATENCIA	Vatios	TIEMPO DE TFD
I HARROW I II	0.1 mg/ml	10 cc	600 cm ² (20 x 30)	30 '	2 W	2 ' cada 100 cm ²
I HARROW III	0.2 mg/ml	10 cc	600 cm ² (20 x 30)	30 '	2 W	2 ' cada 100 cm ²
I HARROW IV	0.2 mg/ml	10 cc	400 cm ² (20 x 20)	30 '	2.5 W	3 ' cada 100 cm ²

Estos parámetros se ajustan de acuerdo con la condición del paciente.

La siguiente es una lista de la secuencia de eventos en cada sesión:

25 Realizar un mapeo con imágenes termográficas sectoriales (ver figura 9) y el registro de esta información para cada paciente como referencia durante el tratamiento;

Identificar zonas en el cuerpo del paciente donde hay áreas de tratamiento;

Desinfectar la piel con alcohol;

Aplicar la solución de temoporfina de acuerdo con el plan de tratamiento establecido;

ES 2 659 917 T3

Aplicar ultrasonido a razón de 1 minuto por cada 100 cm² de superficie que además ayuda a distribuir el producto dentro del tejido celulítico;

Esperar 30 minutos;

- 5 Aplicar la radiación láser desde aproximadamente 6,25 a 2,5 cm desde la superficie dérmica, con un spot de 3 cm, con un modo continuo, con una potencia de 2 vatios, durante 2 o 3 minutos por cada 100 cm², dependiendo del grado y la dosis aplicada.

Aplicar un gel frío cubriendo con una película plástica las áreas de tratamiento;

Aplicar la película de gel frío durante 2 horas;

- 10 Permitir que el paciente elimine el gel frío con una esponja natural aplicada en círculos después de las sesiones de tratamiento.

Los resultados del tratamiento deberían ir seguidos de una termografía que indique zonas frías, micronódulos y agujeros negros. El cuerpo del paciente debería dividirse en sectores con el nivel de etapa indicado para cada uno. Esto es beneficioso para los tratamientos de seguimiento y consulta. Las imágenes de un cuerpo se incluyen teniendo en cuenta los diferentes números de sector.

- 15 Sector 1: glúteo

Sector 2: parte posterior del muslo

Sectores 3 a 8: anterior del muslo

Debido a la baja concentración de dosis de temoporfina, el costo debería ser bajo para que sea asequible.

- 20 Además, se puede aplicar Lipofundin MCT al 10% en el tejido con celulitis para mejorar la difusión de la temoporfina. Además, Lipofundin puede usarse para diluir la temoporfina.

EJEMPLO 2

La temoporfina es un fotosensibilizador de un grupo que tiene afinidad por los fosfolípidos y las membranas celulares pero que no es soluble en triglicéridos.

- 25 La apariencia de la celulitis, en las etapas más severas, tiene un aspecto grumoso que tiene áreas deprimidas y áreas similares a colinas. Estas áreas pueden requerir un tratamiento especial de la siguiente manera:

1) Para llenar áreas deprimidas:

a. la temoporfina diluida (formulada en un liposoma) se mezcla 0,3 mg por ml;

b. la grasa de la liposucción se lava y se mezcla con la temoporfina diluida en una proporción de 5 partes a 1 parte;

c. se usa una aguja de 18 G para inyectar esta mezcla en el área deprimida;

- 30 d. se esperan 30 minutos después de la inyección;

e. tratamiento con TFD; y

f. se lava el área tratada.

2) Para zonas elevadas o colinas

a. se diluyó una mesoterapia con temoporfina (formulada en un liposoma) que tenía 0,3 mg por ml.

- 35 b. inyectar esta mezcla en el área de tratamiento;

c. esperar 30 minutos; y

d. tratamiento con TFD.

ES 2 659 917 T3

En general, el procedimiento es el siguiente: 1. analizar y marcar las áreas a tratar; 2. agregar líquido a las áreas, después de aplicar anestesia local; 3. aplicar láser en cada área de tratamiento; 4. apretar y succionar la grasa derretida; y 5. aplicar ungüentos, etc., después de los tratamientos.

EJEMPLO 3

5 Pasos para la evaluación del paciente y el tratamiento de la celulitis localizada:

1) Diagnóstico: evaluación clínica con medidas antropométricas, peso e imágenes complementadas con el uso de tablas termográficas para confirmar la evaluación clínica de la etapa de celulitis (I, II, III y IV)

2) Tratamiento:

a. Temoporfina (formulada en un liposoma) inyección profunda de mesoterapia:

- 10 1. 2 cc/100 cm² de área a tratar @ 0,05 mg/ml de dilución de temoporfina (Etapa IV) solo se utilizó 1 inyección; y
2. 2 cc/100 cm² de área a clasificar @ 0,025 mg/ml dilución de temoporfina (Etapas II y III) solo 1 inyección;

Por ejemplo, en un área de tratamiento de glúteos, se usan 6 u 8 cc de solución (@ 0,05 o 0,025 dependiendo de la etapa de la afección). Para afecciones graves, la liposucción se usa para obtener parte de la propia grasa del paciente que se limpia e inyecta en las áreas deprimidas;

15 b. Drenaje linfático/masaje suave: esto ayuda a distribuir el medicamento dentro del área de tratamiento;

c. Espera de 30 minutos;

d. Iluminación láser: el área se divide en spots para cubrir toda el área y se usa una fluencia de 0,8 J/cm² en las etapas II y III (con 0,5 W y tiempo según el área) o 1 J/cm² en la etapa IV (con 0,75 W).

3) Post-Inmediato:

20 a. Aplicación de gel; y

b. Medias de compresión ligera.

4) Después de @ 48 horas: se pueden aplicar sesiones complementarias como: drenaje linfático, terapia de presión, ultrasonido, geles, etc.

5) Seguimiento: evaluación de resultados.

25 Las Figuras 10 a 16 presentan ejemplos de pacientes antes y después del tratamiento.

EJEMPLO 4

LED basado en TFD para la reducción de celulitis

Antes de comenzar el tratamiento, se estudia el historial clínico del paciente y se realiza un examen físico. La celulitis se clasifica por impresión clínica y por termografía.

30 Se utiliza la formulación liposomal de temoporfina diluida en una solución de glucosa al 5%. La formulación liposomal de temoporfina diluida (1 parte) se mezcla con lipofundina (9 partes) que ayuda a una mejor difusión del fármaco en la celulitis.

35 Se usa un dispositivo tipo pistola con gatillo para inyectar el medicamento en el sitio de tratamiento. La inyección única utilizando el dispositivo administra 12 µl de formulación liposomal de temoporfina; cada sitio de inyección recibe dos inyecciones de este tipo a una profundidad de 0,5 cm. Cada sitio de inyección está separado entre sí por 0,5 cm aproximadamente. La dosis de la droga se puede aumentar en función de la etapa de celulitis que debe tratarse.

La iluminación se realiza utilizando matrices de LED (el área de la matriz es de 4x4 cm) con una longitud de onda de 652 nm, una densidad de potencia de 180 mW/cm².

40 Programa de tratamiento: se realizan 4 tratamientos LED en el paciente. El primero comienza 48 h después de la inyección de la formulación liposomal de temoporfina. El segundo, el tercero y el cuarto se realizan 7, 14 y 21 días después de la inyección, respectivamente.

Se examina al paciente al final de los 21 días y los posteriores seguimientos mostraron una buena mejoría con una mejor textura de piel que da como resultado una piel más lisa.

5 Por el bien de esta invención y particularmente para las reivindicaciones, algunos precursores de fotosensibilizadores se convierten en fotosensibilizadores por la actividad natural del animal inyectado con ellos. Estos se consideran, por lo tanto, incluidos dentro de la palabra general, "fotosensibilizadores" usados en las reivindicaciones y en la descripción general, como se señaló anteriormente.

10 Habiendo descrito las realizaciones preferidas de la invención con referencia a los dibujos adjuntos, debe entenderse que la invención no está limitada a las realizaciones precisas, y que los expertos en la técnica pueden realizar diversos cambios y modificaciones sin apartarse del alcance de la invención tal como se define en las reivindicaciones adjuntas.

REIVINDICACIONES:

1. Un método para reducir celulitis no deseada en áreas selectivas de un organismo que comprende los pasos de:
 - a. identificar dichas áreas selectivas a tratar;
 - b. administrar al menos un fotosensibilizador a dicho organismo;
 - 5 c. permitir un tiempo suficiente para que dicho fotosensibilizador se acumule en la celulitis del área selectiva de tratamiento; y
 - d. activar selectivamente por luz dicho fotosensibilizador en dichas áreas selectivas para reducir/eliminar la celulitis

incluyendo adicionalmente antes del paso b, un paso de mezclar dicho fotosensibilizador en una mezcla de tejidos celulares de dicho organismo,
- 10 y en el que dicho fotosensibilizador es temoporfina (mTHPC).
- 2 El método para reducir celulitis no deseada de acuerdo con la reivindicación 1, en el que dichos tejidos celulares se seleccionan del grupo que consiste en células adiposas, y colágeno.
3. el método para reducir celulitis no deseada de acuerdo con la reivindicación 1, en el que un fluido de tratamiento que comprende dicho fotosensibilizador y dichos tejidos celulares se mezclan en una proporción de aproximadamente 1 parte a 5 partes en volumen.
- 15 4. El método para reducir celulitis no deseada de acuerdo con la reivindicación 3, en el que un volumen de dicho fluido de tratamiento administrado a dicha área selectiva se ajusta según si dicha celulitis está en un área deprimida de la piel o en un área elevada de la piel.
5. El método para reducir celulitis no deseada de acuerdo con la reivindicación 1, en el que dicho paso de administración es por aplicación local a las áreas a tratar.
- 20 6. El método para reducir celulitis no deseada de acuerdo con la reivindicación 1, en el que dicha activación selectiva es por medio de radiación electromagnética, en el que dicha radiación electromagnética incluye una longitud de onda que coincide con al menos un pico dentro del espectro de absorción de dicho fotosensibilizador, y en el que dicha radiación electromagnética es emitida por una fuente de luz seleccionada del grupo que consiste en láseres de diodo, LEDs y una o más lámparas con filtros.
- 25 7. El método para reducir celulitis no deseada de acuerdo con la reivindicación 1 en el que dicho paso de identificación comprende el uso de termografía para determinar la etapa de celulitis.
8. Una mezcla de fotosensibilizador para tratar tejido celulítico que comprende: un fotosensibilizador hidrófobo; y un vehículo en el que
- 30 - dicho fotosensibilizador es temoporfina (mTHPC), y
- la mezcla comprende además uno o más materiales seleccionados del grupo que consiste en ácido hialurónico, colágeno, células adiposas previamente extraídas mediante liposucción.
9. Una mezcla de fotosensibilizador de acuerdo con la reivindicación 8, donde dicha temoporfina está presente dentro de liposomas.
- 35 10. Una mezcla de fotosensibilizador de acuerdo con la reivindicación 9, en el que el material seleccionado es grasa procedente de la liposucción y en el que la grasa y la temoporfina se mezclan en una proporción de 5 partes a 1 en volumen, respectivamente.

Figura 1A



Figura 1B



Es sorprendente ver el cambio que se produce en solamente 5 días

Figura 2A



Figura 2B



El sector posterior superó el Grado IV al Grado II - III

Figura 4A



Figura 4B

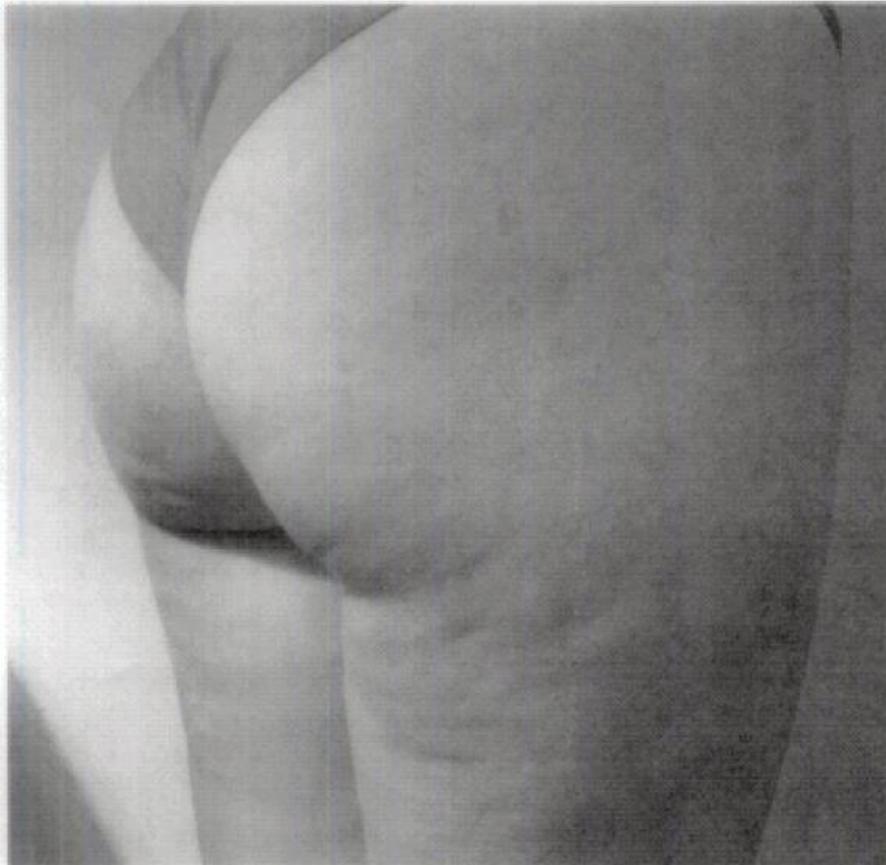


Figura 5A



Figura 5B



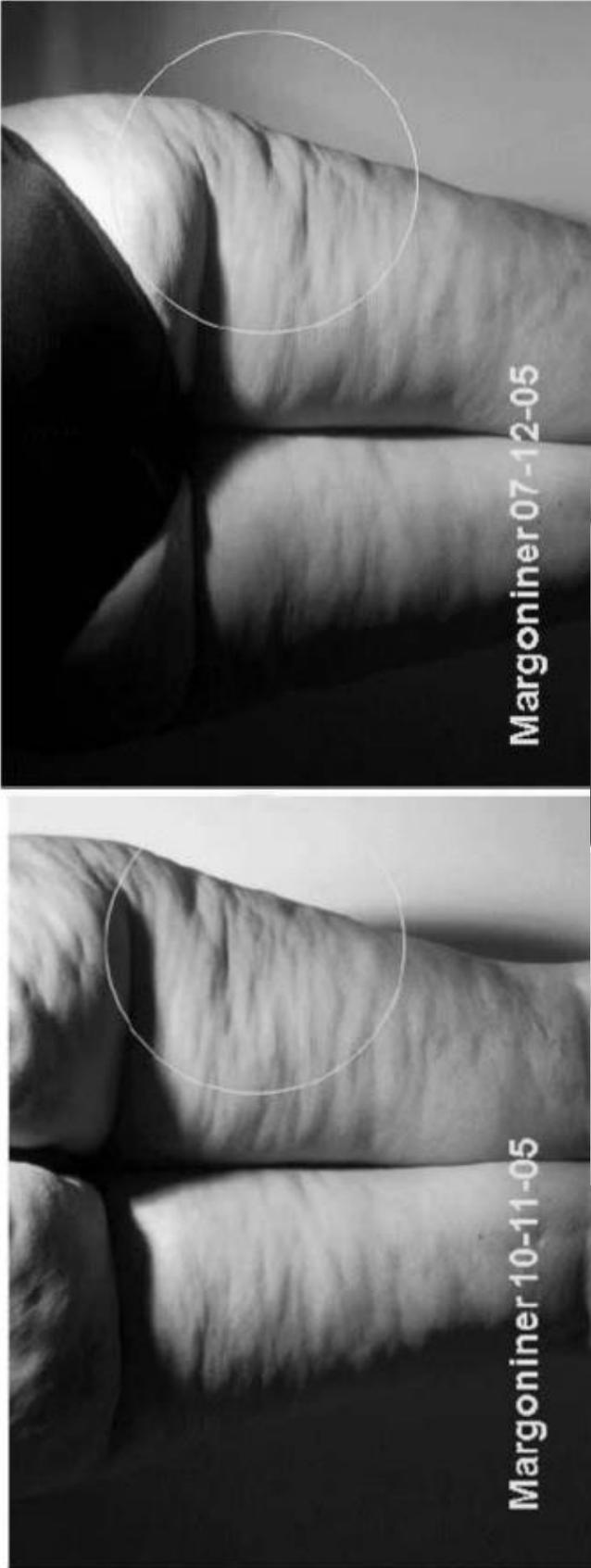


Figura 6

Figura 7

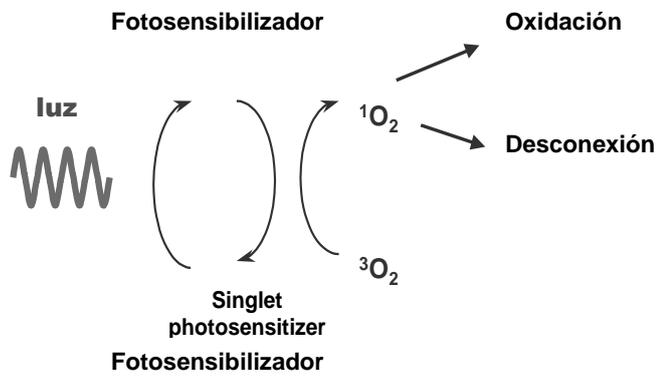


Figura 8

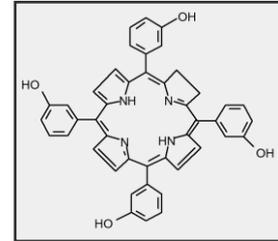


Figura 9A

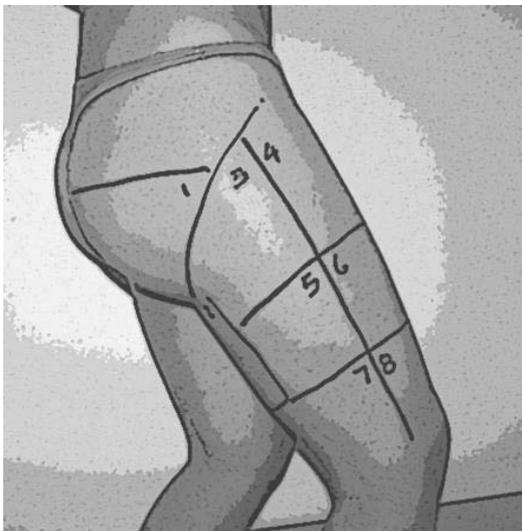


Figura 9B

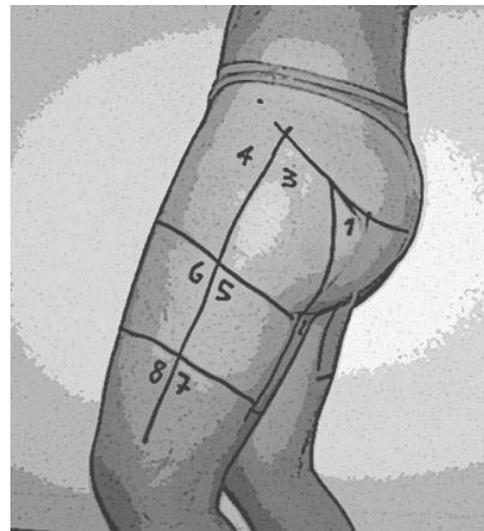


Figura 10

