

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 804 840**

51 Int. Cl.:

A61B 17/00 (2006.01)

A61B 18/02 (2006.01)

A61B 18/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **13.01.2016** **PCT/EP2016/050565**

87 Fecha y número de publicación internacional: **21.07.2016** **WO16113305**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **13.01.2016** **E 16700461 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **08.04.2020** **EP 3244819**

54 Título: **Dispositivo para el tratamiento cosmético de manchas marrones cutáneas por criogenia**

30 Prioridad:

13.01.2015 EP 15305022

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

09.02.2021

73 Titular/es:

CRYONOVE PHARMA (100.0%)
50 rue de Chanzy
28000 Chartres, FR

72 Inventor/es:

MARIN, DENIS y
PACITO, DOMINIQUE

74 Agente/Representante:

SÁEZ MAESO, Ana

ES 2 804 840 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

Dispositivo para el tratamiento cosmético de manchas marrones cutáneas por criogenia

Campo técnico de la invención

5 La presente invención se refiere a un dispositivo para el tratamiento cosmético superficial de manchas oscuras de la piel destinadas a eliminar dichas manchas marrones.

El dispositivo tiene como objetivo, más particularmente, el tratamiento de las manchas marrones ubicadas en las manos, la cara, las extremidades y el escote de los sujetos que sufren de tales hiperpigmentaciones cutáneas.

10 La melanogénesis por medio de células especializadas llamadas melanocitos, que causan la coloración de la piel, está influenciada por factores externos que conducen a un aumento en la producción de melanina y, en consecuencia, una coloración localizada más importante. Luego hay formación de manchas pigmentarias.

Las manchas oscuras (lentigos, dermatitis actínicas) pueden aparecer a partir de los 30 años, a veces desde la adolescencia, y se localizan principalmente en las manos, la cara y el escote. En particular, son consecuencia de la exposición excesiva al sol. La heliodermia designa todas las consecuencias del sol en la piel, como manchas, flacidez, aparición de arrugas, con un aspecto arrugado, de piel seca. Puede manifestarse en manchas por:

- 15 - efélides o "peças" cuyo número e intensidad aumentan bajo el efecto de la exposición a la luz ultravioleta;
- lentigos solares en áreas sobreexpuestas al sol;
- hiperchromía (pigmentación anormal) del tipo melasma, cuya intensidad está directamente relacionada con la exposición a los rayos ultravioleta A y B;
- "dermatitis por encanto", que es una secuela de la fotosensibilización inducida por un perfume.

20 El envejecimiento intrínseco de la piel causa atrofia que se acompaña de fenómenos de flacidez cutánea, sequedad y trastornos pigmentarios. El trastorno pigmentario principal es el lentigo senil, que aparece alrededor de los cincuenta años en las partes expuestas de la piel, y más particularmente en el dorso de las manos y, a veces, en la cara. Pequeñas manchas marrones, lisas, sin relieve, de unos pocos milímetros a unos pocos centímetros de diámetro, su pronóstico siempre es benigno. Estas manchas también pueden desarrollarse en las personas mayores, durante las inflamaciones o las alteraciones hormonales.

25 Se consideran una desgracia estética más o menos significativa dependiendo de la intensidad de la hiperpigmentación. La causa original no se conoce bien.

30 Las consecuencias fisiológicas se estudian mejor: (1) aumento de la síntesis de melanina, (2) aceleración de la transferencia de melanina de los melanosomas a los queratinocitos y, finalmente, (3) migración más rápida de los melanocitos a la superficie cutánea.

Estado de la técnica anterior

Son posibles dos ejes de tratamiento: la atenuación de la hiperpigmentación o la destrucción de melanina o tejidos hiperpigmentados.

35 La atenuación de la hiperpigmentación puede llevarse a cabo mediante agentes despigmentantes que tienen una acción farmacológica, que actúan sobre las consecuencias fisiológicas. A modo de ejemplo, se puede mencionar el monometil éter de hidroquinona, mequinol, tretinoína o también ácido kójico. La duración del tratamiento es larga y sus modalidades de aplicación son vinculantes (varias aplicaciones por día). El cumplimiento es, por lo tanto, bajo. Además, el riesgo de recurrencia es muy importante ya que la causa original no se trata. El paciente puede realizar esta operación en casa, no es necesaria la asistencia del dermatólogo. Los efectos secundarios e indeseables son principalmente reacciones inflamatorias localizadas, reacciones alérgicas a los principios activos y una sensación de ardor para ciertas sustancias activas.

40 Los dermatocorticoides tienen cierto potencial despigmentante, especialmente cuando se aplican bajo un vendaje oclusivo. Se usan en cremas a base de hidroquinona, pero es más para reducir la irritación inducida por la preparación que para aumentar su efectividad. El monobenciléter de hidroquinona no debe usarse. De hecho, muy potente y no muy práctico, proporciona despigmentaciones frecuentes a cierta distancia del área tratada. Ha sido responsable de accidentes cosméticos graves en el pasado, con leucomelanodermias definitivas. Algunos profesionales todavía lo usan en el tratamiento de vitiligos extendidos para completar la despigmentación de áreas de piel sana, pero esto requiere dos aplicaciones por día durante varios meses, a una concentración del 5 al 20%. Además, este producto puede ser irritante o alérgico.

50 La destrucción de la melanina o, más generalmente, de los tejidos hiperpigmentados se lleva a cabo mediante la técnica de crioterapia en el dermatólogo, es decir, la aplicación en la superficie por tratar con frío, por parte de un

profesional de la salud. Esta técnica profesional clásica y antigua no permite el dominio del nivel ni la duración de la exposición a la temperatura obtenida.

De hecho, el dermatólogo utiliza un cilindro que pulveriza gases que generalmente tienen niveles de temperatura muy bajos, como nitrógeno líquido a -196°C , sin poder controlar con precisión la velocidad y la duración de la pulverización ya que acciona mecánicamente la apertura del cilindro de gas criogénico. Por convención, los médicos definieron las duraciones de aplicación del resfriado de acuerdo con la naturaleza del problema por tratar, pero sin ninguna otra precisión.

Por lo tanto, el nitrógeno líquido debe aplicarse a una verruga común de una vez durante 10 segundos, a una verruga plantar entre 20 y 30 segundos y dos veces y a un lentigo solar durante 5 segundos de una sola vez. La falta de precisión del control tanto para el manejo del tiempo de aplicación del frío como para la determinación del nivel de las muy bajas temperaturas por aplicar conduce a grandes disparidades de un tratamiento a otro, una total falta de reproducibilidad y, por lo tanto, al final, variaciones significativas en la eficiencia obtenida.

Además, el uso de nitrógeno líquido (-196°C) provoca una quemadura de segundo grado que causa necrosis de toda la población de células del tejido tratado, sin diferenciación, lo que resulta en cicatrices residuales, mayor riesgo de hipopigmentación y dolor en la aplicación.

Las otras técnicas son el peeling y la microdermoabrasión que generan una acción superficial de atenuación del color de la mancha marrón sin eliminarla y, finalmente, los láseres que presentan inconvenientes similares a los de la crioterapia.

La crioterapia convencional se usa en ciertas lesiones epidérmicas, como los lentigos actínicos. La técnica es muy variable dependiendo del material utilizado para aplicar el frío. Los dermatólogos utilizan principalmente aerosoles que pulverizan nitrógeno líquido en la superficie por destruir. Los aerosoles se pueden abrir o cerrar, y el nitrógeno se proyecta en conos de neopreno cuyo tamaño se adapta a la superficie por tratar. Este método suele ir precedido de un legrado de la zona por tratar que permite tomar una muestra para un examen anatomopatológico y determinar con mayor precisión los límites de la extensión para optimizar los resultados. De este modo, se llevan a cabo uno o más ciclos de congelación-descongelación y, por lo general, se llevan a cabo dos ciclos.

Otro método consiste en aplicar nitrógeno líquido por medio de criodos cerrados, cuyo tamaño se adapta a la superficie objetivo. Es posible un control de la temperatura intratisular utilizando agujas, por termocupla o por impedanciometría, pero no se lleva a cabo sistemáticamente. La existencia de un halo de congelación en la periferia de la zona objetivo y el tiempo de congelación y descongelación se utilizan para evaluar la destrucción del tejido. Se trata de una técnica ambulatoria relativamente simple que permite tratar múltiples lesiones y que no está contraindicada en pacientes bajo anticoagulantes. La evolución de la crionecrosis se realiza durante varias semanas con la necesidad de renovar los apósitos. Puede dar lugar a secuelas discrómicas hipo- o hiperpigmentadas.

Cuando las manchas cutáneas son muy numerosas o muy grandes, un tratamiento con nitrógeno líquido demuestra ser demasiado violento y puede ser preferible usar, por ejemplo, nieve carbónica o N_2O .

La patente US 7.963.959 B2 describe un dispositivo automatizado controlado mediante un sistema de adquisición de imágenes para el tratamiento de numerosas zonas cutáneas mediante diversos fluidos que permiten una acción de crioterapia, incluidos los CFC. Este dispositivo está diseñado para ser implementado en un entorno médico.

Las solicitudes de patente FR 2 885 059 y FR 2 885 539 describen dispositivos manuales para aplicar un líquido criogénico contenido en una reserva de aerosol a una zona cutánea por tratar, a través de un aspersor y una boquilla de eyección, donde la duración de la aplicación está controlada por un temporizador mecánico. Estos dispositivos están diseñados para permitir un tratamiento fuera de un entorno hospitalario o médico. Sin embargo, el manejo del caudal de fluido y de la duración de la aplicación del fluido ha demostrado en la práctica no estar controlado, ser poco confiable y no reproducible. De hecho, la estructura misma del dispositivo (gran cantidad de componentes), los juegos y las tolerancias mecánicas y térmicas de las diferentes partes y la forma en que está diseñado hace que las aplicaciones del líquido criogénico sean difíciles de reproducir. De hecho, estas aplicaciones dieron lugar a variaciones significativas en las temperaturas locales instantáneas de las zonas tratadas de un ensayo a otro debido a esta falta de reproducibilidad, y no exhibieron la seguridad ni la eficacia esperadas con este tipo de dispositivo debido al riesgo de quemaduras graves y necrosis extensa.

Además, la implementación de los dispositivos de la técnica anterior produce un efecto de lisis celular no selectiva, es decir, que producen necrosis de todas las poblaciones celulares de los tejidos de las zonas tratadas, y esto de manera indiferenciada en todas las poblaciones celulares (melanocitos, queratinocitos, fibroblastos, etc.). De hecho, su propia naturaleza o sus mecanismos de funcionamiento e implementación no permiten un manejo ni un control preciso de la dosis administrada y la duración de la aplicación del líquido criogénico en una zona determinada y, por lo tanto, del nivel de la temperatura deseada en toda la zona tratada. Dado que el intervalo de temperaturas realmente aplicado en los tejidos es amplio, este método no permite obtener una acción criocitoselectiva con respecto a las poblaciones celulares presentes. Se denomina así acción citoselectiva a la posibilidad de actuar específicamente sobre una población de células dada (por ejemplo, solo melanocitos), sin actuar sobre otras poblaciones de células. Por lo tanto, los dispositivos de la técnica anterior no hacen posible actuar únicamente sobre una población de células (por ejemplo,

melanocitos). Para hacer esto, sería necesario controlar con mucha precisión la temperatura aplicada a las células, y esto no solo al nivel de la temperatura más baja alcanzada sino también al nivel de la cinética de la variación de temperatura. De hecho, ciertas poblaciones de células reaccionan de manera diferente al frío en comparación con otras, aplicando frío en cierto intervalo de temperatura y de acuerdo con cierta cinética, entonces es posible actuar específicamente en una población de células dada causando su lisis, sin afectar a otras poblaciones. La aplicación de frío para obtener un efecto citoselectivo se denomina acción criocitoselectiva o criocitoselectividad.

Hasta ahora, un experto en la técnica solo buscaba una acción de necrosis celular local indiferenciada porque trabajaba solo por convención de duración de tiempo, sin conocer la criocitoselectividad. En consecuencia, el experto en la técnica no había pensado y no podía imaginar formas para poder ejercer una acción criogénica citoselectiva para un tratamiento cosmético. Además, los dispositivos a su disposición no eran para uso ambulatorio, ni simples ni rápidos de implementar, ni permitían un ajuste automático muy preciso de la temperatura óptima que fuera suficiente para alcanzar una zona diana.

También parece que los dispositivos criogénicos tradicionales conocidos encuentran problemas de escarchado y obstrucción debido a la congelación repentina del vapor de agua presente en el entorno inmediato de la boquilla, durante la expansión del líquido criogénico. Estos problemas se acentúan por la naturaleza de los materiales no hidrófobos utilizados hasta ahora para la realización del rociador.

Este fenómeno es aún más problemático ya que la boquilla, cuyo diámetro debe ser muy pequeño en una longitud larga, generalmente está hecha de metal, por razones de resistencia mecánica.

En consecuencia, la boquilla de los dispositivos criogénicos actuales que permiten la temporización del flujo del fluido es el asiento de fenómenos físicos de retención y conducción del frío aguas arriba que perturban el buen funcionamiento de los medios de temporización, ya sean mecánicos (resortes, levas, etc.) o electrónicos (electroválvula, etc.) porque son muy sensibles a las bajas temperaturas.

Además, el experto en la técnica se enfrenta a problemas técnicos para regular la potencia y la importancia del caudal del fluido refrigerante. De hecho, cuando usa un recipiente presurizado, debe accionar una palanca que permite abrir o cerrar una válvula que condiciona la salida del fluido refrigerante. Por lo tanto, el tiempo de aplicación es extremadamente variable de una pulverización a otra y, en consecuencia, la dosis de frío suministrada no se puede controlar. Finalmente, un tornillo en la boquilla que permite modificar el flujo no permite encontrar, en caso de modificación, una posición de flujo anterior.

Estos problemas tienen un impacto muy significativo en la difusión del líquido criogénico y, en consecuencia, en la cinética de temperatura obtenida en los tejidos tratados. Por lo tanto, hoy en día no es posible producir, con los dispositivos existentes, efectos puramente cosméticos por criogenia citoselectiva.

Descripción de la invención

Con respecto a las técnicas y los productos utilizados actualmente, la invención, por lo tanto, tiene como objetivo resolver los problemas técnicos planteados por la técnica anterior al proponer un dispositivo para:

- eliminar completamente las manchas marrones y no atenuar su color,
- obtener un efecto inmediato,
- eliminar manchas marrones en una sola aplicación;
- obtener el resultado esperado sin causar marcas en la piel, sin generar dolor y la aparición de enrojecimiento durante y después de la aplicación del frío,
- eliminar todos los riesgos de escarchado y/o conducción de frío por la boquilla para evitar cualquier alteración del sistema de temporización electrónico o mecánico del dispositivo criogénico,
- limitar y controlar el flujo de refrigerante,
- controlar perfectamente el nivel de temperatura que se alcanzará y mantendrá en la superficie de la piel durante un tiempo determinado (cinética de temperatura),
- permitir el uso rápido y fácil del dispositivo.

Para este propósito, la invención proporciona un dispositivo de acuerdo con la reivindicación 1 destinado al tratamiento cosmético de manchas marrones cutáneas.

El tratamiento que usa el dispositivo de acuerdo con la invención genera una acción citoselectiva gracias a una criogenia apropiada. En el contexto de la presente descripción, se entiende por "acción de criogenia citoselectiva o criocitoselectividad" el hecho de actuar de modo selectivo por medio de un agente fluido refrigerante en una población de células de un tejido considerado, sin actuar sobre otras poblaciones celulares. El procedimiento de tratamiento

cosmético según la presente descripción actúa solo por un nivel controlado de frío, en los melanocitos situados entre el estrato córneo y la capa basal (unión dermoepidérmica), en la epidermis. Con el estrato córneo, la epidermis es la parte más superficial de la piel. Por lo tanto, esta acción superficial se lleva a cabo sin destruir los queratinocitos.

Los modos de ejecución del dispositivo de la invención están definidos por las reivindicaciones dependientes.

5 Breve descripción de las figuras

Otras características y ventajas de la invención surgirán al leer la descripción que sigue, con referencia a las figuras adjuntas, que ilustran:

- la Figura 1 es una vista esquemática en sección longitudinal de una realización del dispositivo criogénico citoselectivo según la invención;

10 - La Figura 2 es una curva experimental que muestra el efecto térmico obtenido usando un dispositivo de acuerdo con la Figura 1;

- la Figura 3 es una vista en sección longitudinal de una variante de realización del dispositivo criogénico citoselectivo según la invención;

15 - las Figuras 4A, 4B y 4C representan vistas en sección detalladas de tres variantes de boquillas mejoradas que pueden utilizarse en el dispositivo;

- la Figura 5 representa una vista detallada en sección longitudinal de una variante de la boquilla utilizada en el dispositivo de la Figura 3.

Descripción detallada de las realizaciones

20 La crioterapia es un método que se percibe como doloroso en el 64% de los pacientes tratados cuando la aplicación de frío dura más de 10 segundos. En el caso de que el frío se aplique por un período de menos de 10 segundos, solo el 44% de los pacientes percibe el dolor. Cuanto más corto sea el tiempo de aplicación, menos fuerte será el dolor. Sin embargo, una baja exposición al frío reduce considerablemente la efectividad del tratamiento ya que, en este caso, solo alrededor del 30% de los pacientes se curan. Está claro que el tiempo de aplicación del frío tiene una consecuencia directa sobre la efectividad del tratamiento y la intensidad del dolor que se siente.

25 La refrigeración de un tejido conduce a cambios de estado físico y, según las condiciones de aplicación del frío, a su conservación o, por el contrario, a su alteración. El choque térmico aplicado en el contexto de la presente descripción es una reducción muy grande de la temperatura en un mínimo de tiempo. El procedimiento se lleva a cabo mediante una congelación muy rápida, seguido de un calentamiento lento durante el cual la acción del frío se prolongará. La disminución abrupta de la temperatura provoca, incluso antes de que el tejido se solidifique, una microcristalización del agua intracelular; estos microcristales inducen alteraciones de la membrana, desnaturalización de proteínas
30 estructurales y enzimáticas, sobreconcentraciones iónicas, donde todas las condiciones conducen a un efecto nocivo en las células. Una recrystalización del exceso de agua durante la fase de calentamiento aumenta aún más la lisis celular. En condiciones normales, la temperatura de la piel es de alrededor de 34 °C. Es esta temperatura la que debe reducirse tanto como sea posible en un mínimo de tiempo.

35 Los melanocitos se encuentran en la unión dermoepidérmica y migran durante las cuatro etapas de su madurez hacia la superficie de la piel, es decir, hacia la capa superficial de la epidermis. Estos melanocitos contienen melanosomas, que son vacuolas que contienen melanina. La maduración de los melanosomas y la concentración de melanina tienen lugar en el interior de los melanocitos. Luego, los melanosomas se transfieren a las dendritas de los melanocitos y a los queratinocitos, que los integran en sus estructuras celulares. Se colocan por encima del núcleo para protegerlo de la radiación UV. Después, los melanosomas son degradados por enzimas. La melanina liberada se elimina en la
40 superficie epidérmica por descamación del estrato córneo y en la dermis por vía linfática.

Las hiperpigmentaciones son el resultado de un trastorno de melanogénesis, con una mayor actividad en los melanosomas y, a veces, por una mayor transferencia del pigmento en los queratinocitos de la capa de Malpighi, o una acumulación de melanina en la dermis. Por lo tanto, se trata de una hiper melanocitosis, localizada a nivel de la capa basal: la hiper melanocitosis se caracteriza por un aumento en el número de melanocitos o un aumento en la síntesis de melanina por los melanocitos. La célula clave y, en consecuencia, la célula diana, es, por lo tanto, el melanocito. Sin embargo, los queratinocitos no deben tocarse porque constituyen la protección del tejido epidérmico contra la radiación UV.

50 El grosor de la epidermis varía según el área en cuestión, desde 0,02 mm a nivel de la piel del rostro hasta 5 mm a nivel de las plantas de los pies. Su espesor promedio es de 0,1 mm. En las manos (por encima de las manos), los melanocitos se encuentran a 0,1 mm de la superficie de la piel.

En una epidermis sometida a frío, los melanocitos permanecen viables si se someten a una temperatura de entre 0 y -4 °C.

Entre -4 °C y -7 °C, se produce una lisis de los gránulos que contienen los pigmentos, es decir, los melanosomas que contienen la melanina y, posteriormente, un inicio de la digestión enzimática de la melanina en los melanocitos y en queratinocitos en la capa profunda de la epidermis, cerca de la capa basal. Entre -7 °C y -30 °C, se observa una desaparición de los melanocitos y, a continuación, no hay reaparición de los melanocitos (trastornos de despigmentación). La destrucción de los queratinocitos se produce a temperaturas inferiores a -20 °C, con una destrucción muy significativa de las poblaciones de melanocitos altamente diferenciados.

La efectividad del tratamiento cosmético de la hiperpigmentación debido a los melanocitos, sin daños significativos a los queratinocitos, se encuentra en un intervalo comprendido entre -4 °C y -15 °C y preferiblemente entre -5 °C y -12 °C. El frío suministrado a la superficie de la piel debe generar una temperatura allí comprendida preferiblemente entre -5 °C y -12 °C durante 2 a 10 segundos, para actuar sobre los melanocitos y la melanina de manera citoselectiva. Por lo tanto, la aplicación de un fluido a una temperatura comprendida entre -5 °C y -12 °C durante un período de 2 a 10 segundos, permite actuar sobre la melanina y los melanocitos, sin dañar los queratinocitos, según un principio de criocitoselectividad, es decir, una selectividad celular por criogenia. El equilibrio del beneficio (acción sobre la melanina y el melanocito comprendida entre -5 °C y -12 °C) versus el riesgo (destrucción de los queratinocitos por debajo de -20 °C) es importante y va en la dirección de una gran seguridad de uso del tratamiento cosmético y ausencia de efectos secundarios (dolor y cicatrices).

Ciertos fluidos refrigerantes tienen propiedades de condensación de agua más marcadas que otras. Este es particularmente el caso del dimetil éter, un líquido criogénico utilizado en ciertos productos para tratar las verrugas. Cuando esta mezcla llega a una boquilla de espuma, hay condensación del vapor de agua contenido en el aire debido al contacto de la espuma fría con el aire ambiente. Se puede observar sistemáticamente la formación de gotitas que se congelan inmediatamente en la superficie de la boquilla cuando se mantiene al aire libre. Este fluido permanece en estado líquido durante mucho tiempo en la piel, se evapora lentamente, atrapado en la boquilla. Al aplicar esta boquilla a la piel, hay una cierta cantidad de agua que se deposita en la zona tratada y esta humedad refuerza muy claramente la sensación de dolor. Por otro lado, el difluoroetano, código 152A, se evapora muy rápido, lo que permite que el frío penetre más rápidamente en la piel. Esta velocidad de evaporación y pulverización directa sin contacto sobre la piel evita la condensación de agua y su "encarcelamiento". Se eligió difluoroetano (152A) por su punto de ebullición a -25 °C y su presión de vapor de 5,3 bares a 20 °C, y su bajo calor latente de evaporación (160 KJ/kg), a fin de producir un líquido muy volátil para evitar la formación de gotas en la piel y, en consecuencia, la sensación de dolor al tiempo que proporciona suficiente frío para ser efectivo.

Cuando la piel se somete a una fuente de frío aplicada a su superficie, experimenta una disminución rápida de su temperatura. En este caso, la aplicación de un chorro de difluoroetano sin contacto directo con la piel produce una variación en la temperatura de la superficie del orden de 10 a 20 °C por segundo. Por lo tanto, permite disminuir la temperatura del tejido de aproximadamente 34 °C hasta -5 °C a -12 °C, o un diferencial de aproximadamente 40 °C, en un tiempo de poco más de 2 segundos, y, en la práctica, de 2,5 segundos a 3 segundos, debido a las pérdidas de calor.

Una variante de realización utiliza gas 134A, es decir, tetrafluoroetano.

El cambio de temperatura progresa a una velocidad de 0,5 a 1 mm por segundo a través de las capas de la piel.

En consecuencia, la temperatura de la capa basal generada por esta fuente de frío se vuelve igual a la temperatura en la superficie de la piel en un intervalo de tiempo de aproximadamente 0,2 segundos.

En estas condiciones, en menos de 1 segundo, la temperatura de los melanocitos al nivel de la capa basal será idéntica a la de la superficie cutánea. Por lo tanto, un tiempo de pulverización del líquido criogénico del orden de 3 segundos es óptimo en vista del efecto deseado.

De acuerdo con una realización preferida, el procedimiento se implementa usando un difusor de difluoroetano direccional (152A) con sistema de temporización automático, preestablecido a tres segundos, cuyos elementos constitutivos principales se describen a continuación.

Como se muestra en las Figuras 1 y 3, los componentes del dispositivo están rodeados por una carcasa 1. Esta carcasa contiene un cartucho 2 de líquido criogénico, preferiblemente 152A, posiblemente 134A (tetrafluoroetano) bajo una presión de unos 6 bares y un máximo de 10 bares. El cartucho 2 está conectado a una válvula 7 solenoide a través de un vástago 8 que permite que el fluido escape desde el interior del cartucho hacia el exterior. En la posición de reposo del dispositivo, el vástago 8 permite que el fluido penetre en la cámara aguas arriba de la válvula 7 solenoide. La carcasa 1 contiene una fuente de energía, por ejemplo en forma de batería(s) 3 eléctrica(s). La fuente de energía está conectada a través de un contactor 5 a un sistema 4 electrónico de temporización que permite el paso de fluido en la válvula 7 solenoide durante un tiempo predeterminado. El sistema 4 electrónico de temporización y, en consecuencia, la válvula 7 solenoide, es accionado por un botón 6 disparador. Aguas abajo de la válvula 7 solenoide, está dispuesta una pulverizador 9 que se muestra esquemáticamente de acuerdo con dos variantes en las Figuras 1 y 3. Este conjunto permite la extracción de una dosis precisa y reproducible de líquido criogénico y su expulsión a través de la boquilla durante un período predeterminado, por ejemplo, tres segundos, con una precisión de 0,1 segundos. La precisión de la temporización de la válvula solenoide es necesaria para garantizar una acción criocitoselectiva que permita evitar alcanzar temperaturas perjudiciales para los queratinocitos.

Preferiblemente, el extremo del vástago 8 que se engancha dentro del cartucho 2, está provisto de un manguito coaxial (no mostrado) en el que se forman ranuras periféricas longitudinales que permiten que el líquido criogénico pase bajo presión.

5 Estas ranuras están destinadas a dejar pasar el fluido solo cuando el dispositivo está orientado verticalmente con el cartucho 2 en la posición alta (boca abajo).

Esta configuración permite prohibir el uso del dispositivo en otras posiciones por razones de seguridad. También permite optimizar la facilidad de manejo del dispositivo en las manchas marrones de la mano mediante difusión de arriba hacia abajo y con la otra mano, sin la ayuda de una tercera persona.

10 El pulverizador 9 se abre en una boca 10 dispuesta fuera de la carcasa 1. La boca 10, que es cónica en la realización mostrada en la Figura 1, termina en una boquilla 11 con un orificio que permite contacto entre el chorro de fluido frío (en estado gaseoso) y una zona diana de la piel. Este orificio puede presentar un área que corresponde al diámetro de los lentigos más grandes que se pueden tratar en el marco de un procedimiento cosmético sin riesgo de confusión con un posible melanoma. Por lo tanto, el orificio puede presentar, por ejemplo, una forma circular con un diámetro de 6 mm. De esta manera, una mancha en la piel se puede tratar en una sola aplicación. La forma cónica de la boca, su longitud del orden de los 35 mm, sus aberturas laterales y su boquilla fueron diseñadas para enfocar la difusión del fluido en una zona precisa de los tejidos.

En la realización de la Figura 1, el líquido criogénico pasa sucesivamente desde el cartucho 2 y desde el vástago 8, cuyo diámetro de salida puede variar de 3 a 4 mm, en la válvula 7 solenoide, cuyos diámetros de entrada y de salida pueden variar de 0,15 mm a 0,25 mm.

20 El líquido criogénico pasa a través de una cámara de la válvula 7 solenoide que sigue a lo largo de una longitud que puede estar comprendida entre 10 y 30 mm.

A la salida de esta válvula solenoide, ingresa a través de un orificio en el pulverizador 9, en el que la longitud del recorrido del fluido está comprendida entre 3 y 12 mm con un diámetro interno de 0,15 a 3,5 mm y que puede estar compuesto del ensamblaje de una o más partes idénticas hechas de material hidrófobo y sin o con conductividad térmica muy baja.

Este pulverizador consiste en un elemento que es largo y particularmente estrecho y en el cual el fluido circula antes de ser expulsado y liberado a presión atmosférica sobre o en la vecindad inmediata de la zona de la piel por tratar. Es precisamente esta expansión la que es un fenómeno endotérmico que produce el efecto criogénico.

30 El pulverizador contribuye a reducir la velocidad inicial del líquido criogénico y a promover la proyección del líquido frío vaporizado sobre una zona de la piel en las condiciones apropiadas de temperatura y duración impuestas por el tratamiento cosmético proporcionado por el dispositivo según la invención.

35 En el contexto de la presente descripción, se ha constatado que las modificaciones del diámetro, de la longitud y de la forma de la pulverizador 9 hacen posible influir considerablemente en el caudal de gas y que estas modificaciones juegan un papel importante, en combinación con ajustes del tiempo de apertura de la válvula 7 solenoide, en la temperatura de la superficie de la zona de piel afectada.

En particular, y de acuerdo con una realización particularmente preferida, un pulverizador cuya longitud de recorrido del fluido está comprendida entre 3 y 12 mm para un diámetro de paso interno de 0,15 a 3,5 mm, en combinación con un tiempo de apertura de la válvula solenoide de tres segundos, permite obtener un intervalo de temperatura que conduce a una acción criocitoselectiva efectiva en la zona tratada de los tejidos.

40 La Figura 2 ilustra lo anterior mostrando la temperatura de la superficie de la piel obtenida después de tres segundos de abrir la válvula solenoide con (A) y sin (B) el pulverizador 9. La ausencia de un pulverizador no permitiría no alcanzar el intervalo de temperatura permitiendo una acción de criocitoselectividad ya que se alcanzaría una temperatura perjudicial para los queratinocitos.

45 Además, para evitar, por un lado, los fenómenos de escarchado y proteger los medios de suministro del fluido y, en particular, aislar los componentes electrónicos o mecánicos del sistema de temporización de la válvula solenoide con respecto a las bajas temperaturas y para limitar, por otro lado, la potencia del flujo, la invención define un pulverizador específico que permite aumentar la resistencia al flujo del líquido criogénico aguas abajo de la válvula 7 solenoide.

Las Figuras 4A a 4C representan variantes de un pulverizador y, en particular, la Figura 4b representa un pulverizador que comprende un conducto interno axial y cilíndrico.

50 El pulverizador 9 ilustrado en la Figura 4A comprende un cuerpo 91 cilíndrico monobloque en la cara superior del cual se forma una cavidad 91a circular aguas arriba.

El cuerpo 91 aquí tiene una altura comprendida entre 4 y 12 mm y, preferiblemente, una altura de 10,50 mm, un diámetro exterior de aproximadamente 12 mm, mientras que la cavidad 91a presenta una profundidad baja (del orden de 0,40 mm) y un diámetro interno de aproximadamente 8 mm.

Esta cavidad está destinada a recibir una junta de estanqueidad anular (como J1 en la Figura 5), cuyo espesor corresponde sustancialmente a la profundidad de la cavidad 91a.

La cavidad 91a se prolonga aguas abajo y dentro del cuerpo por un conducto 91b axial también cilíndrico para el paso del fluido, cuyo diámetro interno es aquí de 3,5 mm y cuya longitud está comprendida aquí entre 8 y 9 mm. Teniendo en cuenta sus dimensiones relativas, el conducto 91b forma una cámara para la retención y la acumulación transitoria del fluido que, en consecuencia, ralentiza su flujo. Luego, el fluido se expulsa hacia abajo y hacia afuera en la dirección de la zona de la piel por tratar, sucesivamente, a través de un canal 91c axial de diámetro muy pequeño (de entre 0,15 y 0,25 mm) con respecto a la del conducto 91b y después de la boca 10 y cuya longitud es preferiblemente de 0,3 a 2,4 mm.

En el conducto 91b, el chorro de fluido que sale de la válvula 7 solenoide es al menos parcialmente líquido porque la expansión todavía es solo parcial y está sujeto a turbulencias como resultado del impacto del chorro de fluido liberado y pulverizado desde la válvula 7 solenoide contra las paredes del conducto. Este régimen de turbulencias también contribuye a disminuir el flujo de fluidos.

Otra variante del pulverizador de la invención se ilustra en la Figura 4B en relación con la Figura 5.

La cavidad 92a, como la cavidad 91a, está destinada a recibir una junta de estanqueidad anular (ver J1, J2, Figura 5), cuyo grosor corresponde sustancialmente a la profundidad de esta cavidad.

Sin embargo, a diferencia del conducto 91b en la Figura 4A, el conducto axial 92b tiene aquí un perfil cónico con un diámetro de entrada aguas arriba de entre 2 y 3 mm para una longitud comprendida entre 3 y 5 mm.

El conducto 92b se extiende por un canal axial 92c de diámetro muy pequeño (de entre 0,15 y 0,25 mm) y de longitud corta (de entre 0,3 y 2,4 mm y, preferiblemente, de 0,5 mm) que se abre al exterior hacia el fondo en el centro de una cavidad 92d inferior coaxial idéntica a la cavidad 92a superior y destinada a recibir también una junta de estanqueidad anular (véase la Figura 5).

La Figura 4C representa otra variante más del pulverizador 9 en la que el conducto 93b axial interno es aquí troncocónico con un diámetro de entrada aguas arriba comprendido entre 2,0 y 3,0 mm y un diámetro interior en la parte inferior de entre 1,0 y 2,0 mm.

El conducto 93b se abre en la cavidad 93d inferior a través de un canal 93c idéntico al canal 92c en la Figura 4B.

Para garantizar un mejor aislamiento térmico de la válvula 7 solenoide y, más particularmente, del sistema electrónico o mecánico que asegura la temporización, con respecto a las bajas temperaturas del fluido que penetra inmediatamente aguas abajo en el pulverizador 9, está previsto producir el cuerpo del pulverizador con material hidrófobo y sin o con conductividad térmica muy baja, como PTFE, PFA, POM o una mezcla de POM + PTFE. De hecho, estos materiales al no retener las gotas de agua (ni por absorción ni por adsorción), permiten eliminar así los riesgos de escarchado en el pulverizador.

Además, estos materiales son térmicamente aislantes y permiten proteger el sistema de temporización, ya sea mecánico o electrónico, al evitar el mal funcionamiento.

Ventajosamente, el cuerpo del pulverizador se puede producir moldeando este material plástico hidrófobo y no conductor térmicamente.

La Figura 5 muestra una variante del pulverizador del dispositivo de la invención producida mediante el ensamblaje y la conexión en serie de dos cuerpos 92 idénticos como se muestra en la Figura 4B.

Sin embargo, sería posible proporcionar, sin apartarse del alcance de la presente descripción, el montaje y la conexión fluida de dos cuerpos de diferentes dimensiones y perfiles, en particular, de acuerdo con las variantes ilustradas por las Figuras 4A a 4C.

Cada uno de los dos cuerpos 92, como se ilustra en la Figura 4B, es cilíndrico y presenta una cavidad 92a circular aguas arriba similar a la cavidad 91a en la Figura 4A en la que se aloja al menos una junta J1, J2 de estanqueidad anular.

Los dos cuerpos 92 tienen cada uno un diámetro de aproximadamente 12 mm como el cuerpo 91 en la Figura 4A y su altura respectiva está comprendida entre 4,5 y 5,5 mm.

Los dos cuerpos 92 se montan uno contra el otro de manera apilada y coaxial aplastando las juntas J, respectivamente, J1 superior y J2 intermedia, dentro del compartimento 12a aguas arriba de una carcasa 12 cuyas dimensiones están diseñadas para este propósito.

La conexión en serie de los conductos 92b, 92c de al menos dos cuerpos 92 de pulverizador 9 aguas abajo de la válvula 7 solenoide hace posible limitar y/o ralentizar el caudal del líquido criogénico, evitando así la expansión demasiado repentina lo que podría causar escarcha y una temperatura demasiado baja en la zona de aplicación

cutánea.

De acuerdo con una realización preferida, el conducto 92c tiene un diámetro de 0,17 mm sobre una altura comprendida entre 0,5 y 0,9 mm y preferiblemente de 0,5 mm.

5 Preferiblemente, la carcasa 12 estará hecha de una sola pieza con la carcasa 1 (Figuras 1 y 3) y está conectada, a través de un compartimento 12b aguas abajo producido en la parte inferior, a la boca 10 que comunica con la boquilla 11 formando colimador.

Las Figuras 3 y 5 ilustran un modo para conectar la boca 10 y la boquilla 11 a la carcasa 12 del pulverizador 9.

10 Alternativamente, sería posible prever una conexión extraíble (por ejemplo, mediante bayoneta) y/o ajustable en altura (por ejemplo, por atornillado) de la boca 10 en la carcasa 12 para ajustar la posición de la boquilla y la concentración de líquido criogénico en la zona diana por tratar.

En la variante representada en la Figura 3, la boquilla 11 está formada como una caja perforada con un orificio 11a central y destinada a la aplicación focalizada del fluido sobre la zona cutánea.

15 La pared lateral de esta caja está perforada y su periferia encaja en el borde periférico de la parte inferior de la boca 10. El uso del dispositivo según la invención se explicará con más detalle a partir del siguiente ejemplo de implementación del procedimiento de tratamiento.

Ejemplo de implementación de un procedimiento de tratamiento cosmético por criogenia citoselectiva

20 Se realizó un estudio para validar el dispositivo descrito con anterioridad. El estudio consistió en aplicar un gas criogénico 152A a sujetos con manchas marrones en el dorso de la mano. El estudio se realizó en 4 sujetos, dos hombres y dos mujeres, JMPAT, CDEN, AMAH e YPHIL, de 50, 57, 59 y 55 años. La duración de la aplicación del gas criogénico se estableció en 3 segundos.

Los sujetos presentaban las siguientes características:

- JMPAT: presencia de una mancha marrón fuertemente marcada en la mano derecha, en el dedo índice.
- CDEN: presencia de una mancha marrón marcada en la mano derecha, ubicada entre el índice y el dedo meñique.
- AMAH: presencia de dos manchas marrones de importante tamaño, ubicadas al nivel de la mano derecha.
- 25 - YPHIL: presencia de dos manchas marrones, casi contiguas entre sí a nivel de la mano derecha.

30 Los resultados muestran que el dispositivo permite eliminar las manchas marrones después de una sola pulverización de 3 segundos por mancha. De hecho, las manchas marrones tratadas desaparecieron por completo en todos los sujetos, después de un período de dos a tres semanas después de una sola aplicación. Algunos de los sujetos que participaron en el estudio ya habían sido tratados por un dermatólogo en otras manchas marrones similares en el dorso de la mano. El tratamiento consistió en la aplicación de una crioterapia tradicional a base de nitrógeno o dimetil éter.

A diferencia de estos tratamientos, la aplicación superficial de frío criogénico por medio del dispositivo de la invención no indujo en estos sujetos una sensación de dolor, mientras que se había sentido un fuerte dolor durante el tratamiento anterior llevado a cabo por el dermatólogo. Además, existe la ausencia de inflamación significativa y destrucción del tejido que puede conducir a marcas en forma de cicatrices o hipopigmentación.

35 Estas observaciones confirman que el dispositivo realmente produce un efecto cosmético criocitoselectivo, mientras que la crioterapia tradicional a base de nitrógeno o dimetil éter, como se practica bajo supervisión médica en un consultorio de dermatología, no proporciona tal efecto. El dispositivo, gracias a su acción criocitoselectiva, no produce la destrucción por necrosis de todo el tejido, ni la destrucción de los queratinocitos y, por lo tanto, no induce los fenómenos observados con la crioterapia tradicional a base de nitrógeno, como se practica en un consultorio de dermatología (inflamación, dolor severo, cicatriz, hipopigmentación).

40 Aunque se presenta en la Figura 1 en forma de un difusor alargado y está dispuesto para contener un cartucho de difluoroetano, la presente descripción se puede aplicar a cualquier forma de difusor de líquido criogénico que tenga una temperatura de ebullición de entre -20 °C y -65 °C y un calor latente de evaporación comprendido entre 1 y 500 KJ/Kg, equipado con un dispositivo de focalización apropiado en una zona de la piel y con un sistema de temporización preestablecido o ajustable.

45 Como se describió con anterioridad, la presente descripción propone un dispositivo para el tratamiento cosmético de tejidos de la piel destinado a obtener una acción criocitoselectiva de los melanocitos frente a los queratinocitos. Como ya se mencionó con anterioridad, se entiende que la expresión "acción criocitoselectiva o criocitoselectividad" significa actuar selectivamente sobre una población de células de un tejido considerado sin actuar sobre al menos una u otra población de células.

La presente divulgación podría aplicarse a otros tipos de poblaciones celulares en otros tejidos biológicos, entendiéndose la expresión población celular en su sentido más amplio, es decir, un conjunto de células que presentan las mismas características, por ejemplo, un tipo celular, una línea celular, una cepa celular, procariotas o eucariotas, de todos los orígenes, humanos, animales o vegetales.

- 5 Además, el dispositivo de la presente descripción también se puede aplicar al tratamiento de elementos constituyentes de las células, es decir, orgánulos celulares, en particular y de manera no limitativa, a melanosomas, a nucleolos, núcleos, ribosomas, vesículas, retículos endoplasmáticos, aparato de Golgi, citoesqueleto, mitocondrias, vacuolas, citosoles, lisosomas, centrosomas y membranas plasmáticas.

- 10 La presente descripción, tal como se describió con anterioridad, es probable que se aplique siempre que se pueda determinar un intervalo de temperatura perjudicial para la población de células, estructuras u organismos diana y en el que se encuentre otro intervalo de población o el tejido circundante no se vea afectado de manera significativa o inaceptable.

REIVINDICACIONES

1. Dispositivo para implementar un tratamiento cosmético destinado a eliminar las manchas marrones de la piel, que comprende un depósito (2) de líquido criogénico, una válvula (7) solenoide que permite que el líquido criogénico pase aguas abajo dentro de dicho depósito a una boca (10) a través de un pulverizador (9), en donde dicha válvula (7) solenoide está asociada con un sistema (4) electrónico de temporización que permite su apertura durante un período predeterminado, caracterizado porque dicho pulverizador (9) comprende al menos un cuerpo (92) en el que está dispuesto al menos un conducto interno axial y cilíndrico que forma un medio de limitación del flujo de líquido criogénico.
2. Dispositivo de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado porque dicho pulverizador está hecho de un material hidrófobo y no es térmicamente conductor.
3. Dispositivo de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, caracterizado porque la longitud del conducto interno está comprendido entre 3 y 12 mm y su diámetro interno está comprendido entre 0,15 y 3,5 mm.
4. Dispositivo de acuerdo con una de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque dicho pulverizador comprende dos cuerpos (92) ensamblados por apilamiento aplastando al menos una junta de estanqueidad intermedia (J1, J2) y de modo que sus conductos estén conectados coaxialmente en serie.
5. Dispositivo de acuerdo con una de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque dicho cuerpo (92) está provisto de cavidades, respectivamente, superior (92a) e inferior (92d) para el alojamiento de juntas (J1, J2) de estanqueidad.
6. Dispositivo de acuerdo con una de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque dicho cuerpo (92) comprende dos conductos internos, respectivamente, un conducto aguas arriba (92b) al menos parcialmente cónico que forma una cámara de retención y se abre aguas abajo en un conducto cilíndrico (92c) de menor diámetro.
7. Dispositivo de acuerdo con una de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque dicha boquilla asegura el suministro del líquido criogénico con una presión máxima de 10 bares.
8. Dispositivo de acuerdo con una de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque dicho sistema de temporización permite una duración consecutiva de aplicación del líquido criogénico de 2 a 10 segundos.
9. Dispositivo de acuerdo con una de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque dicho pulverizador asegura el suministro del líquido criogénico a una temperatura comprendida entre -4 °C y -15 °C.
10. Dispositivo de acuerdo con una de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque dicho pulverizador asegura un impacto del chorro de líquido criogénico en una zona de menos de 30 mm².

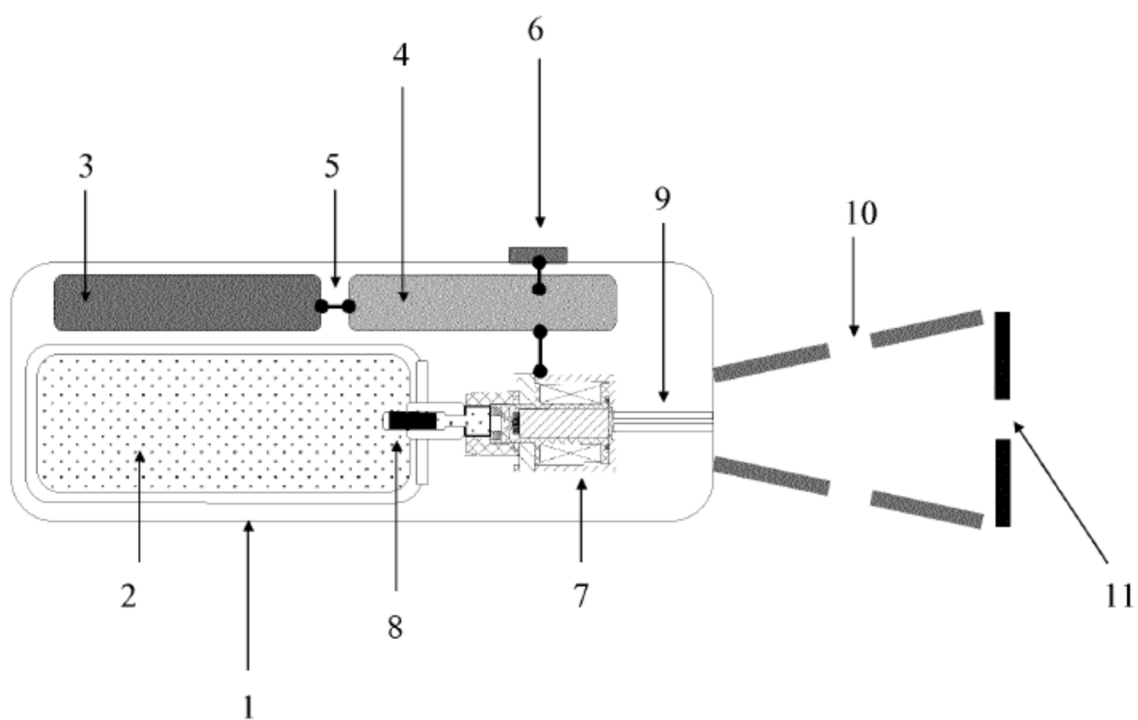


Fig.1

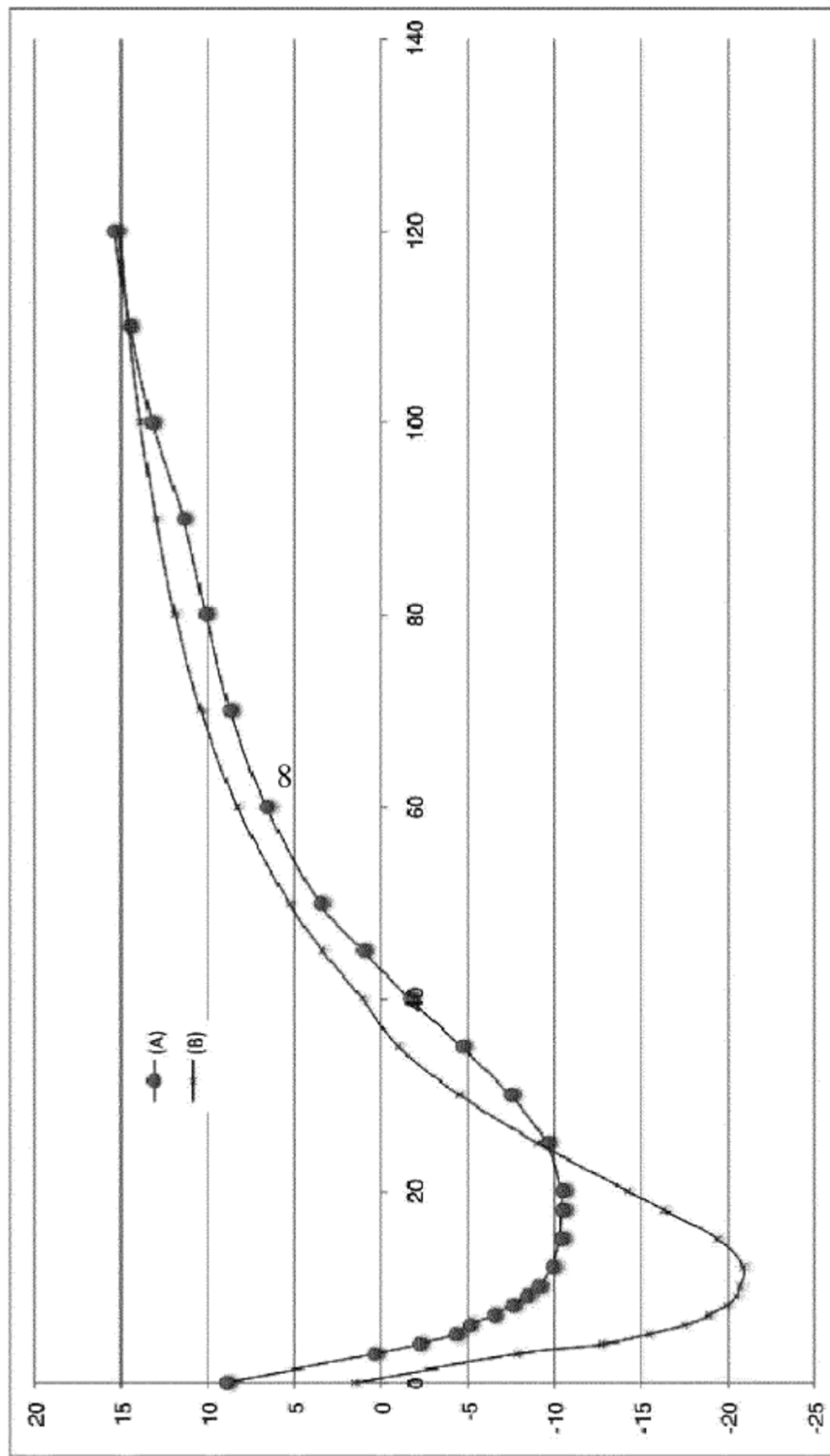


Fig.2

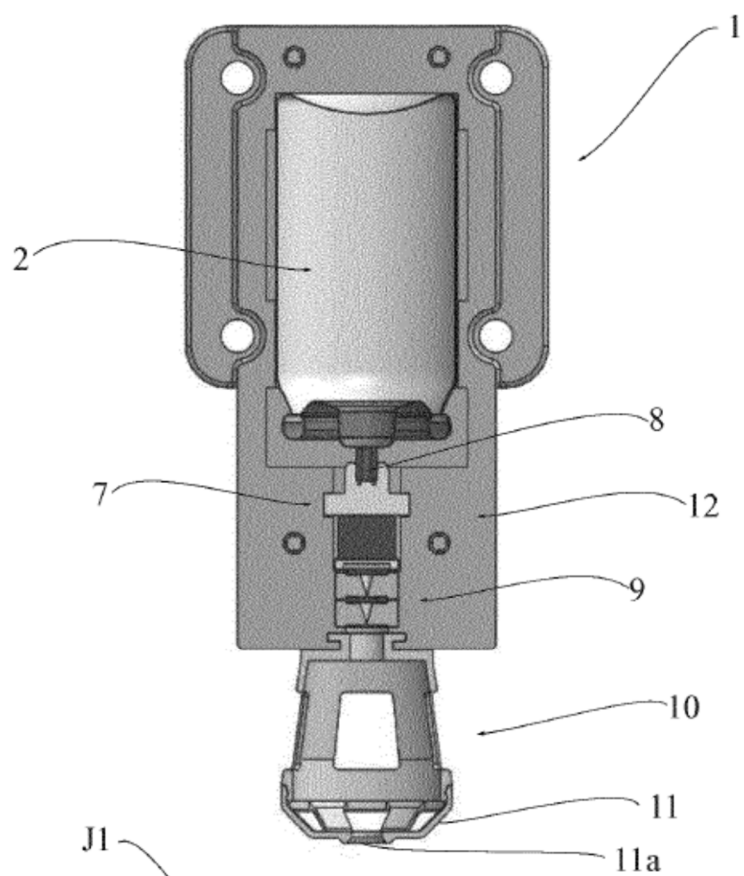


Fig.3

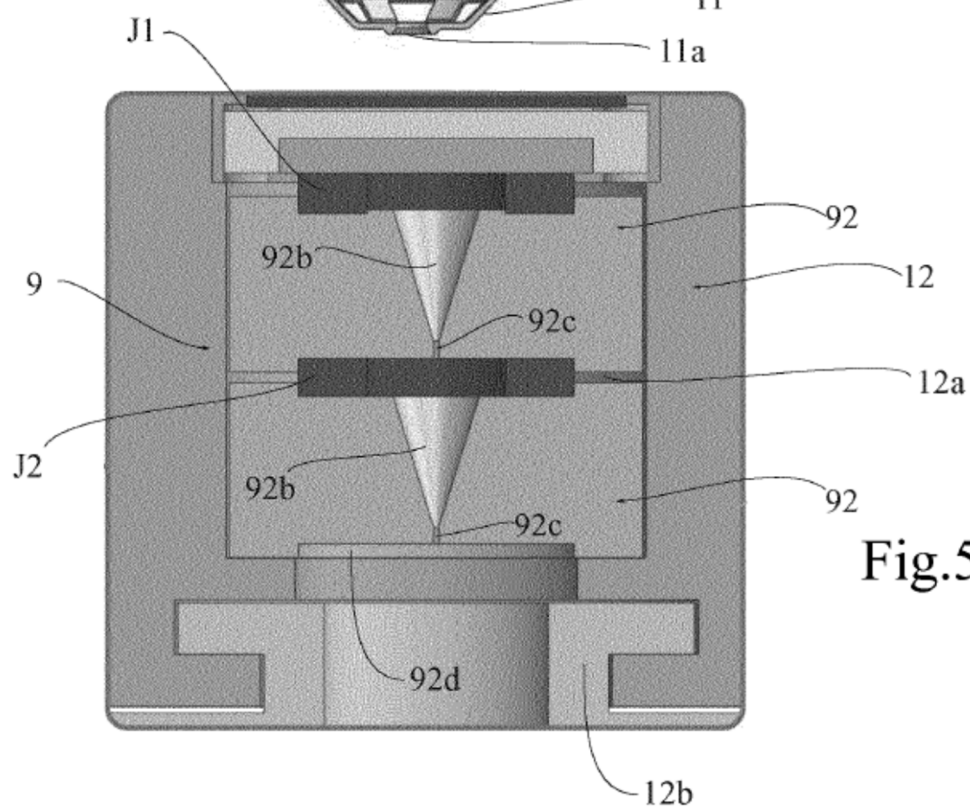


Fig.5

