

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 939 972**

51 Int. Cl.:

A61M 37/00 (2006.01)
A61K 9/00 (2006.01)
A61K 8/73 (2006.01)
A61K 8/81 (2006.01)
A61K 8/85 (2006.01)
A61K 47/36 (2006.01)
A61K 47/32 (2006.01)
A61Q 19/08 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **13.11.2015** **PCT/JP2015/082633**
87 Fecha y número de publicación internacional: **19.05.2016** **WO16076442**
96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **13.11.2015** **E 15816258 (6)**
97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **28.12.2022** **EP 3220997**

54 Título: **Uso cosmético para reducir arrugas de una microaguja**

30 Prioridad:

14.11.2014 JP 2014231306

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
28.04.2023

73 Titular/es:

L'OREAL (100.0%)
14 rue Royale
75008 Paris, FR

72 Inventor/es:

LIU, SHU y
OHNISHI, KAZUYUKI

74 Agente/Representante:

BERCIAL ARIAS, Cristina

ES 2 939 972 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

Uso cosmético para reducir arrugas de una microaguja

CAMPO TÉCNICO

- 5 La invención se refiere en general a la administración de un polímero con alta capacidad de hinchamiento y alta viscoelasticidad usando microagujas en un uso cosmético para reducir las arrugas de la piel.

ANTECEDENTES DE LA TÉCNICA

- 10 El estrato córneo (SC) constituye la principal barrera para las sustancias exógenas, incluyendo el material de bajo peso molecular. Las sustancias que permean la piel deben difundirse a través de las bicapas lipídicas intercelulares altamente organizadas del SC. Esta microrruta intercelular, que es lipófila, es la ruta principal para que las sustancias exógenas atraviesen la barrera del SC por difusión pasiva a lo largo de un gradiente de concentración entre un vehículo de administración y el SC. Se sabe que la propiedad ideal de una molécula capaz de una difusión pasiva eficaz, y por lo tanto, de penetración a través de la barrera del SC, es una masa molecular menor que 600 Da.

- 15 Para las moléculas de alto peso molecular, las técnicas destinadas a eliminar la barrera del SC, tales como la extracción de cinta y la succión, el láser, o la ablación térmica no son prácticas, al tiempo que las inyecciones sin aguja hasta ahora no han logrado reemplazar la administración convencional a base de aguja.

- 20 El concepto de usar un dispositivo microestructurado que consiste en una pluralidad de microprotuberancias para romper la barrera del estrato córneo se propuso por primera vez en la década de 1970. Se han desarrollado diversos dispositivos que comprenden microprotuberancias sólidas para producir un sistema que perforará el estrato córneo dejando orificios microscópicos y que permitirá la posterior administración del fármaco hacia el interior o la migración del fluido intersticial hacia el exterior. La producción de microprotuberancias sólidas y matrices de microagujas utilizando, por ejemplo, silicio o polímeros se ha descrito en la técnica; véanse, por ejemplo, los documentos WO2009040548, US6743211, US6743211, US6743211, IE 2005/0825, US60/749.086, US6924087, US6743211, US6663820, US6743211, US 6767341, US6743211, US6663820, US6652478, US6743211, US6749792, 25 US6451240, US6767341, US6743211, US6230051, US6908453, US7108681, US6931277B1, EP1517722B1, US20060200069A1, US6611707, US6565532, US6960193, US6743211, US6379324, WO2007/040938A1, US6256533, US6743211, US6591124, US7027478, US6603987, US6821281, y US6565532.

El uso de dichos sistemas actualmente conocidos en la técnica está asociado con el problema de una cantidad muy pequeña de administración de fármacos.

- 30 Se conocen otras matrices de microagujas a partir de los documentos US 2009/182306, US 2011/028905, US 2002/082543 y US 2014/276378, en las que el material de la microaguja es polímero.

Claramente, se requiere una estrategia alternativa robusta para mejorar el transporte de alto peso molecular a través del SC.

DESCRIPCIÓN DE LA INVENCIÓN

- 35 La invención se define en la reivindicación independiente 1 y las reivindicaciones dependientes posteriores 2-14.

Como se ha demostrado, los presentes inventores han mostrado que las microagujas pueden perforar el estrato córneo con un polímero de alta capacidad de hinchamiento y alta viscoelasticidad.

- 40 Por lo tanto, se proporciona un uso cosmético para reducir las arrugas de la piel de una microaguja que comprende una pluralidad de porciones, en la que la pluralidad de porciones comprende una porción de extremo distal y una porción de extremo proximal, al menos dos de la pluralidad de porciones están hechas de diferentes polímeros, y la porción de extremo distal está hecha de al menos un polímero con alta capacidad de hinchamiento y alta viscoelasticidad.

- 45 En una realización, al menos un polímero con alta capacidad de hinchamiento y alta viscoelasticidad tiene un alto peso molecular entre 500 kDa y 100000 kDa, preferiblemente entre 1000 kDa y 20000 kDa, y más preferiblemente entre 2100 kDa y 15000 kDa.

El polímero con alta capacidad de hinchamiento y alta viscoelasticidad se selecciona del grupo que consiste en ácido hialurónico reticulado, PMVE/MA reticulado con polietilenglicol, y una mezcla de los mismos. En una realización, el polímero con alta capacidad de hinchamiento y alta viscoelasticidad es PMVE/MA reticulado con polietilenglicol.

- 50 En una realización, la porción de extremo distal contiene un agente de carbonato formador de poros. En una realización, al menos la porción de extremo proximal es soluble en agua. En una realización, la porción de extremo

distal se separa después de la inserción en la piel. En una realización, al menos la porción de extremo proximal se degrada más rápidamente que la porción de extremo distal.

- 5 En una realización, la microaguja puede perforar el estrato córneo de un mamífero. En una realización, la porción de extremo distal es un ingrediente activo. En una realización, la porción de extremo distal comprende un ingrediente activo. En una realización, la porción de extremo distal se hincha tras la inserción en la piel. En una realización, la porción de extremo distal se hincha tras la inserción en la piel en menos de 1 hora. En una realización, el diámetro de la porción de extremo distal aumenta al menos 2 veces en una hora después de la inserción en la piel.

En un segundo aspecto de la presente invención, se proporciona una máscara de lámina que comprende una pluralidad de las microagujas.

- 10 En un aspecto que no forma parte de la invención, se proporciona un método para formar una lámina que comprende una matriz de microagujas, que comprende las etapas de:

- (a) proporcionar un molde con cavidades correspondientes a un negativo de las microagujas,
- (b) llenar el molde con una mezcla de materiales que comprende un polímero con alta capacidad de hinchamiento y alta viscoelasticidad, para moldear una porción de extremo distal,
- 15 (c) secar el molde,
- (d) moldear el molde con una mezcla de materiales solubles,
- (e) secar el molde, y
- (f) desmoldar las microagujas.

Breve descripción de los dibujos

- 20 La Figura 1 muestra la relación de hinchamiento del PMVE/MA reticulado con PEG (F1~F4) preparado a partir de las formulaciones especificadas en la Tabla 2.

La Figura 2 muestra la relación de hinchamiento de los PLA reticulados con PEG especificados en la Tabla 2.

La Figura 3 muestra la relación de hinchamiento de ácidos hialurónicos, ácido hialurónico reticulado, y PMVE/MA reticulado con PEG.

- 25 La Figura 4 muestra la viscoelasticidad de los geles en el ensayo de barrido de frecuencia dinámica.

La Figura 5 muestra imágenes de OCT después de la inserción de MN-1 (420 μm) preparada a partir de formulaciones F2 (A) y F3 (B) y MN-2 (280 μm) preparada a partir de F2 (C) y F3 (D) insertadas a través de piel porcina neonatal de grosor completo aplicando presión durante 30 s.

- 30 La Figura 6 muestra imágenes OCT de MN-F2 y MN-F3 hinchadas durante 48 h en piel porcina de grosor completo.

La Figura 7 muestra el volumen (en mm^3/cm^2) de las MN en diferentes intervalos de tiempo (Media $\pm$ SD, n = 5).

La Figura 8 muestra las MN hinchadas que quedaron insertadas en la piel porcina de grosor completo después de retirar la cinta adhesiva transparente.

MEJOR MODO PARA LLEVAR A CABO LA INVENCION

- 35 Una microaguja para uso en el transporte de un polímero de alto peso molecular a través de una barrera biológica

La invención se define en las reivindicaciones adjuntas. Los materiales que no se reivindican, tal como el metil vinil éter, se dejan solo con fines ilustrativos. Los métodos de uso no cubiertos por las reivindicaciones y los métodos de obtención no forman parte de la invención y tienen fines ilustrativos. Lo mismo se aplica a los dispositivos y ejemplos a continuación.

- 40 De acuerdo con la invención, un polímero con alta capacidad de hinchamiento es un polímero capaz de hincharse al menos más de 10 veces en una incubación *in vitro* de 1 hora en una disolución salina fisiológica o disolución salina amortiguada con fosfato, preferiblemente al menos 20 veces en una incubación de 1 hora, más preferiblemente al menos 30 veces en una incubación de 1 hora, aún más preferiblemente al menos 40 veces en una incubación de 1 hora, y lo más preferible alrededor de 45-55 veces en una incubación de 1 hora. Esta relación de hinchamiento se puede calcular mediante el método descrito en la sección de ejemplos más abajo.
- 45

De acuerdo con la invención, un polímero con alta viscoelasticidad es un polímero que formará un gel después de la incubación *in vitro* en disolución salina fisiológica o disolución salina amortiguada con fosfato. El gel presenta un alto

módulo elástico G' , un alto módulo viscoso G'' , una tangente (δ) ($\text{Tangente } (\delta) = G''/G'$) inferior a 1, y una alta consistencia G^* ($G^{*2} = G'^2 + G''^2$) incluso a baja frecuencia (0,01 Hz) en un ensayo de barrido de frecuencia dinámica con un reómetro.

En esta solicitud, se hace referencia a "microagujas" como el tipo de microprotuberancia o microproyección que se está empleando. Los expertos en la técnica entenderán que en muchos casos los mismos principios inventivos se aplican al uso de otras microprotuberancias o microproyecciones para penetrar la piel u otras membranas biológicas. Otras microprotuberancias o microproyecciones pueden incluir, por ejemplo, microcuchillas como se describe en la patente U.S. núm. 6.219.574 y en la solicitud de patente canadiense núm. 2.226.718, y microagujas con bordes como se describe en la patente U.S. núm. 6.652.478. En general, se prefiere que las microproyecciones tengan una altura de al menos alrededor de 100 μm , al menos alrededor de 150 μm , al menos alrededor de 200 μm , al menos alrededor de 250 μm , o al menos alrededor de 300 μm . En general, también se prefiere que las microproyecciones tengan una altura de no más de alrededor de 1 mm, no más de alrededor de 800 μm , no más de alrededor de 500 μm , o en algunos casos no más de alrededor de 300 μm . Las microproyecciones pueden tener una relación de aspecto de al menos 3:1 (altura respecto al diámetro en la base), al menos alrededor de 2:1, o al menos alrededor de 1:1.

En una realización, las microagujas tienen forma cónica, con una base circular que se estrecha hasta un punto a una altura de la microaguja por encima de la base. Convenientemente, en realizaciones de las matrices de la invención, las microagujas pueden tener un diámetro de 1 - 500 μm en su base. En una realización, las microagujas de y para uso en la invención pueden tener un diámetro en el intervalo de 50-300 μm , por ejemplo 100-200 μm . En otra realización, las microagujas de la invención pueden tener un diámetro en el intervalo de 1 μm a 50 μm , por ejemplo en el intervalo de 20-50 μm .

Porción de extremo proximal

En una realización, la porción de extremo proximal está hecha de uno o más polímeros solubles. La porción de extremo proximal es una porción que comprende el extremo proximal. Los ejemplos de polímeros adecuados incluyen, pero no se limitan necesariamente a, ácido hialurónico con bajo peso molecular (preferiblemente menor que 50 kDa, más preferiblemente menor que 10 kDa); monosacárido (por ejemplo, glucosa, fructosa, galactosa); disacárido (por ejemplo, sacarosa, lactosa, maltosa); oligosacárido, dextrina, dextrano, polietilenglicol, alcohol polivinílico, poli(metilviniléter/anhídrido maleico), polivinilpirrolidona, y polímeros de tipo Gantrez.

En una realización particular de la invención, los polímeros adecuados son polímeros de tipo Gantrez tales como poli(metilvinil éter/ácido maleico) (PMVE/MA) y sus ésteres, y poli(metilvinil éter/anhídrido maleico) (PMVE/MAH).

Porción de extremo distal

En una realización, la porción de extremo distal está hecha de uno o más polímeros formadores de hidrogel.

La porción de extremo distal es una porción que comprende el extremo distal. Los ejemplos de polímeros adecuados incluyen, pero no se limitan necesariamente a, ácido hialurónico con alto peso molecular (preferiblemente mayor que 500 kDa, más preferiblemente mayor que 1000 kDa, incluso más preferiblemente mayor que 2100 kDa); ácido hialurónico reticulado; polietilenglicol reticulado; ácido poliláctico/ácido poliglicólico/ácido poliláctico-coglicólico/polidioxanona reticulado con polietilenglicol; poli(estireno)-bloque-poli(ácido acrílico); poli(metilvinil éter/ácido maleico) reticulado con polietilenglicol (PMVE/MA reticulado con PEG); polivinilpirrolidona reticulada; glicolato de almidón de sodio; celulosa; gomas naturales y sintéticas; alginatos; poliacrilato de sodio; y polímeros de tipo Gantrez reticulados con PEG (Gantrez reticulado con PEG).

Los polímeros de tipo Gantrez incluyen poli(metilvinil éter/ácido maleico) (PMVE/MA) y sus ésteres, y poli(metilvinil éter/anhídrido maleico) (PMVE/MAH).

En una realización preferida de la invención, el polímero con alta capacidad de hinchamiento y alta viscoelasticidad contiene diferentes porcentajes de un agente formador de poros, tal como carbonato de sodio (Na_2CO_3).

Según la invención, un agente formador de poros es un agente capaz de provocar la ionización de los grupos ácidos libres del polímero, repeliendo así los grupos adyacentes y abriendo aún más la estructura.

Para ser usadas en la administración transdérmica, las microagujas deben ser capaces de crear aberturas en el estrato córneo.

Convenientemente, las microagujas no se fracturan con la fuerza manual cuando se ejerce una presión de inserción de menos de 50,0 N cm^2 , por ejemplo menos de 20,0 N cm^2 , tal como menos de 10 N cm^2 en las microagujas a lo largo de su longitud.

Liberación de la porción de extremo distal

De acuerdo con la invención, la porción de extremo proximal está hecha de un polímero capaz de disolverse después de la inserción en la piel.

Gracias a la solubilización de la porción de extremo proximal y la expansión de volumen de la porción de extremo distal, la porción de extremo distal se separará y permanecerá en la piel.

- 5 Se puede añadir agua externa opcional para acelerar la disolución de la porción de extremo proximal, combinado con la aplicación de una lámina de microagujas que se aplica antes o después de la lámina de microagujas.

Administración de fármacos (no reivindicado)

- 10 Opcionalmente, se puede usar la reticulación de polímeros para variar aún más las características de resistencia e hinchamiento de las microprotuberancias así como las características de liberación de las microprotuberancias para la administración de un agente activo. Por ejemplo, una microprotuberancia de hidrogel ligeramente reticulada podría administrar rápidamente un fármaco en el que solo se requiere una dosis. Podría usarse una microprotuberancia de hidrogel moderadamente reticulada para permitir una administración prolongada del fármaco, facilitando así una administración constante del fármaco en la piel.

Uso de microagujas en una máscara de lámina

- 15 Una microaguja puede ser de cualquier tamaño y forma adecuados para uso en una lámina para perforar el estrato córneo. Las microagujas de la lámina están diseñadas para perforar y opcionalmente atravesar el estrato córneo. Convenientemente, la altura de las microagujas puede alterarse para permitir la penetración en la epidermis superior o hasta la epidermis profunda.

- 20 La distancia de separación apical entre cada una de las microagujas individuales en una lámina se puede modificar para asegurar la penetración en la piel mientras se tiene una distancia de separación suficientemente pequeña para proporcionar altas tasas de transporte transdérmico. En realizaciones del dispositivo, el intervalo de distancias de separación apical entre microprotuberancias puede estar en el intervalo de 50-1000 μm , tal como 100-400 μm , o 200-300 μm . Esto permite lograr un compromiso entre la penetración eficaz del estrato córneo y la administración mejorada del polímero con alta capacidad de hinchamiento y alta viscoelasticidad.

- 25 Será evidente para los expertos en la técnica que las microagujas de la invención pueden adoptar cualquier forma razonable, incluyendo, pero sin limitarse a, conos, varillas, y/o pilares. Como tales, las microagujas pueden tener el mismo diámetro en la punta que en la base, o pueden disminuir de diámetro en la dirección desde la base hasta la punta.

Soporte cosmético para la lámina

- 30 Los soportes se escogen, por ejemplo, de máscaras, toallitas, parches, y en general todo tipo de sustratos porosos. Preferiblemente, estos soportes tienen una estructura oblonga, es decir, con un grosor inferior a las dimensiones del plano en el que están definidos.

Otro soporte puede ser, por ejemplo, un aplicador aterciopelado. Este aplicador comprende, por ejemplo, un cuerpo hecho de elastómero o de plástico, cubierto en su superficie con una borra.

- 35 El soporte puede ser cortado para tener forma de disco, de máscara, de toalla, de guante, de rollo precortado, o de cualquier otra forma adecuada para un uso cosmético.

Uso de microagujas en el campo cosmético

La lámina de microagujas se usa para administrar un polímero con alta capacidad de hinchamiento y alta viscoelasticidad para mejorar el aspecto estético de la piel, reduciendo la aparición de arrugas.

- 40 Una reducción en la cantidad de matriz conduce a una disminución en el grosor de la piel y al deterioro de la elasticidad de la piel, provocando la formación de arrugas.

La porción de extremo distal ubicada en la piel se hinchará más y aumentará el volumen junto con su absorción de agua en la piel. Tal expansión de volumen debajo de la superficie de la piel de un sitio de arrugas empuja las arrugas desde el interior de la piel y hace que las arrugas se vuelvan más superficiales y anchas.

- 45 En una realización particular, las microagujas de la invención pueden usarse para aplicar un marcaje semipermanente o permanente sobre la piel.

Método de fabricación de microagujas (no reivindicado)

Un método para formar una matriz de microagujas, que comprende las etapas de:

- (a) proporcionar un molde con cavidades correspondientes a un negativo de las microagujas,

(b) llenar una mezcla de los materiales con alta capacidad de hinchamiento y alta viscoelasticidad en el molde de moldeo para moldear la porción de extremo distal,

(c) secar a temperatura ambiente durante varias horas,

(d) moldear el molde con una mezcla de los materiales solubles,

5 (e) secar a temperatura ambiente (y opcionalmente calentar), y

(f) desmoldar las microagujas y cortar la lámina en las formas deseadas.

La invención se comprenderá mejor con la lectura de las siguientes descripciones, dadas únicamente a modo de ejemplo, y con referencia a los dibujos.

EJEMPLOS

10 Los materiales hinchables de PMVE/MA reticulado con PEG, ácido poliláctico reticulado con PEG, ácido hialurónico, y ácido hialurónico reticulado se analizaron en el ensayo 1 y en el ensayo 2 para seleccionar el material para la porción de extremo distal de las microagujas desde el punto de vista de la propiedad de hinchamiento y la viscoelasticidad, que es indicativo de la idoneidad para el relleno y la fijación en la piel. Los materiales hinchables seleccionados en base a los resultados de los ensayos 1 y 2 se usaron en la creación de prototipos de las
15 microagujas. La inserción y la hinchazón en la piel de estos prototipos durante 48 horas se investigaron más a fondo en el ensayo 3 y en el ensayo 4.

Selección de material para la porción de extremo distal: propiedad de hinchamiento in vitro

Materiales de ensayo

20 PMVE/MA reticulado con PEG: Las muestras F1-4 se prepararon secando las mezclas poliméricas acuosas (Tabla 1) durante 48 horas a temperatura ambiente y curando a 80°C en un horno durante 24 horas para inducir la reticulación química entre PEG y PMVE/MA (Gantrez® S-97):

Tabla 1. Formulación para PMVE/MA reticulado con PEG (PEG-PMVE/MA)

Muestra (% en peso)	PMVE/MA	PEG 10 kDa	Na ₂ CO ₃	Agua desionizada
F1	20	7,5	3	69,5
F2	20	7,5	5	67,5
F3	15	7,5	3	74,5
F4	15	7,5	5	72,5
Ácido poliláctico reticulado con PEG (PEG-PLA)				

Tabla 2. Ácido poliláctico reticulado con PEG (PEG-PLA) para el ensayo

EDL-40	(DL) PEG-PLA, PEO 40% mol
EDL-50	(DL) PEG-PLA, PEO 50% mol
EDL-60	(DL) PEG-PLA, PEO 60% mol
EL-40	(L) PLA-co-PEG, PEO 40% mol

25

Ácido hialurónico de alto peso molecular y ácido hialurónico reticulado

Tabla 3. Ácido hialurónico (HA) de alto peso molecular y ácido hialurónico (HA) reticulado

HA reticulado	Ácido hialurónico reticulado
HA-1	Ácido hialurónico, peso molecular de 1300-1800kDa
HA-2	Ácido hialurónico, peso molecular de 1800-2150kDa

HA-3	Ácido hialurónico, peso molecular de 2200kDa
------	--

Método de ensayo:

Los materiales de ensayo se pesaron como W_0 y se hincharon en disolución salina fisiológica durante 7 horas a temperatura ambiente. A intervalos regulares, los materiales se retiraron, se secaron con papel de filtro para eliminar el exceso de agua, y se pesaron como W_t . La relación de hinchamiento se calculó usando la siguiente ecuación, y después se trazó en un gráfico.

$$\text{Relación de hinchamiento a } t = \frac{W_t - W_0}{W_0}$$

Resultados

La Figura 1 muestra la relación de hinchamiento del PMVE/MA reticulado con PEG (F1~F4). El estudio de hinchamiento de F4 se interrumpió después de 10 min debido a que F4 se disolvía en lugar de hincharse; sin embargo, la adición de Na_2CO_3 condujo a un aumento significativo de la hinchazón. F2 y F3 tenían una alta capacidad de absorción de fluidos y también una buena resistencia mecánica cuando se hincharon.

Propiedad de hinchamiento de los PLA reticulados con PEG:

La Figura 2 muestra la relación de hinchamiento de los PLA reticulados con PEG especificados en la Tabla 2. Se encontró que las propiedades de hinchamiento de estos materiales mostraban el siguiente orden: EDL-60 > EL-40 > EDL-50 > EDL-40.

Propiedad de hinchamiento de HA de alto peso molecular, HA reticulado, y PMVE/MA reticulado con PEG (F2 y F3):

La Figura 3 compara la propiedad de hinchamiento de los ácidos hialurónicos (HA-1~3), ácido hialurónico reticulado, y PMVE/MA reticulado con PEG (F2 y F3). El HA de alto peso molecular mostró un mejor hinchamiento durante las 7 horas de incubación, y el HA-3 mostró el hinchamiento más rápido y la relación de hinchamiento más alta entre los tres HA con alto peso molecular. Se encontró que las propiedades de hinchamiento de estos materiales exhiben el siguiente orden: HA reticulado > F3 > HA-3 > HA-2 > F2 > HA-1.

Conclusión:

Se encontró que la propiedad de hinchamiento de los materiales seleccionados presentaba el siguiente orden: HA reticulado > F3 > HA-3 > HA-2 > F2 > HA-1.

Selección de material para la porción de extremo distal: viscoelasticidad in vitro

Materiales de ensayo

HA reticulado	Ácido hialurónico reticulado
HA-1	Ácido hialurónico, peso molecular de 1300-1800 kDa
HA-2	Ácido hialurónico, peso molecular de 1800-2150 kDa
HA-3	Ácido hialurónico, peso molecular de 2200 kDa
F2	Preparado secando la mezcla polimérica acuosa F2 de la Tabla 2 durante 48 h a temperatura ambiente y curando a 80°C en un horno durante 24 h para inducir la reticulación química entre PEG y PMVE/MA
F3	Preparado secando la mezcla polimérica acuosa F3 de la Tabla 2 durante 48 h a temperatura ambiente y curando a 80°C en un horno durante 24 h para inducir la reticulación química entre PEG y PMVE/MA

Método de ensayo:

Los materiales de ensayo se colocaron en coladores y se incubaron en una disolución salina fisiológica a temperatura ambiente para imitar la hinchazón en la piel. Después de 7 horas, los materiales de ensayo se hincharon y formaron geles en los coladores. Estos geles se retiraron y se secaron con papel de filtro para eliminar

el exceso de agua. La viscoelasticidad se midió con un reómetro en un ensayo de barrido de frecuencia dinámica bajo las siguientes condiciones:

Geometría: Geometría de cono y placa

Configuración de ensayo: Ensayo de barrido de frecuencia dinámica (control de tensión)

5 Tensión: 0,1%

Temperatura: 32°C

Frecuencia inicial: 0,01 Hz

Frecuencia final: 10 Hz

Puntos por década: 10

10 La $\tan(\delta)$ y el G^* se calcularon usando la siguiente ecuación, y después se trazaron en un gráfico.

$$\tan(\delta) = \frac{G'' \text{ módulo de pérdida}}{G' \text{ módulo de almacenamiento}}, \quad G^{*2} = G'^2 + G''^2$$

Resultados:

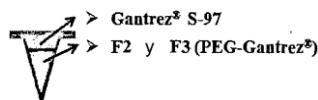
15 La Figura 4 muestra la viscoelasticidad de los geles medida con reómetro. $\tan(\delta)$ con un valor menor que 1 significa un comportamiento más elástico que viscoso, en el que el material se comporta más como un gel. Este comportamiento fisicoquímico es indicativo de idoneidad para relleno y fijación en la piel, especialmente en el caso de baja frecuencia 0,01-0,1 Hz, que mayoritariamente imita el contacto con la piel. Por lo tanto, de acuerdo al valor de $\tan(\delta)$, el comportamiento de gel de los materiales para fijación exhibió el siguiente orden: HA reticulado, F3, F2, HA-3, HA-1, y HA-2. Un G^* más alto significa una mayor firmeza de los geles, lo que indica el potencial para resistir la compresión por la piel para mantener la forma. Según el valor de G^* especialmente a baja frecuencia, la firmeza de los materiales se presenta en el siguiente orden: F3, HA reticulado, F2, HA-1, HA-3, y HA-2.

Conclusión

25 La mayoría de los materiales evaluados tienen un bajo $\tan(\delta)$ y un alto G^* , que es bueno para el mantenimiento de la forma y la fijación en la piel. Se encontró que los tres mejores materiales eran F3, HA reticulado, y F2. Dado que la propiedad de hinchamiento exhibió el orden de HA reticulado > F3 > HA-3 > HA-2 > F2 > HA-1, la propiedad de hinchamiento y la viscoelasticidad deben equilibrarse para seleccionar los materiales para la porción de extremo distal de la microaguja. Se encontró que F2, F3, y el HA reticulado eran los mejores para la porción de extremo distal de las microagujas.

Inserción en la piel de las microagujas (MN) con PMVE/MA reticulado con PEG (F2/F3) como la porción de extremo distal

30 Muestras de ensayo:



Muestra	Longitud de la aguja	Porción de extremo distal	Porción de extremo proximal
MN-1-F2	420 μm	F2 en la tabla 2	PMVE/MA (Gantrez® S-97)
MN-1-F3	420 μm	F3 en la tabla 2	PMVE/MA (Gantrez® S-97)
MN-2-F2	280 μm	F2 en la tabla 2	PMVE/MA (Gantrez® S-97)
MN-2-F3	280 μm	F3 en la tabla 2	PMVE/MA (Gantrez® S-97)

Método de ensayo:

Preparación de las microagujas:

Las microagujas (MN) se prepararon en un procedimiento de dos etapas de acuerdo con la siguiente representación esquemática usando los moldes de MN-1 con una altura de 420 μm y los moldes de MN-2 con una altura de 280 μm :

Se colocaron en los moldes 0,05 g de la mezcla F2 o F3 (Tabla 2), y la mezcla se esparció con una espátula para cubrir todo el área de los orificios de MN.

- 5 Los moldes de MN se centrifugaron para forzar la mezcla en los orificios de MN.

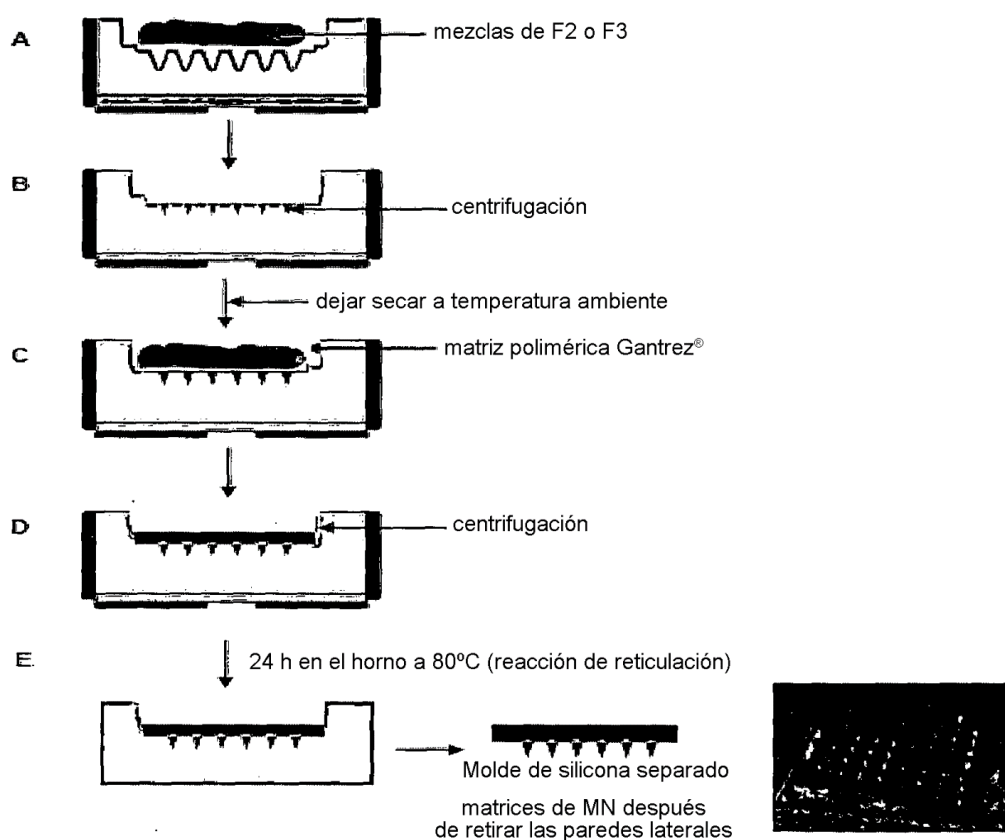
Las MN se dejaron secar a temperatura ambiente.

Después, PMVE/MA (Gantrez® S-97) se introdujo en los moldes.

Los moldes de MN se centrifugaron para forzar la mezcla en los orificios de MN.

A continuación, las MN se dejaron secar y se colocaron en el horno a 80°C durante 24 h.

- 10 Después, las MN se retiraron de los moldes, y las paredes laterales se cortaron con un bisturí tibio.



Penetración ex vivo de MN en la piel

La piel porcina extirpada de grosor completo se colocó sobre un lecho de tejido humedecido con disolución salina amortiguada con fosfato, para simular la subcirculación de fluido intersticial. La piel se tensó y se fijó con alfileres de metal sobre un soporte para simular una situación *in vivo*. Las muestras de MN se insertaron manualmente con el pulgar durante 30 segundos en piel de cerdo neonatal de grosor completo aplicando una fuerza similar a la que se usa cuando se presiona un botón para llamar a un ascensor. Se utilizó cinta adhesiva transparente para mantener las MN en su lugar. Se utilizó tomografía de coherencia óptica (OCT) para evaluar la profundidad de penetración de las MN en la piel.

- 20 Resultados

La Figura 5 muestra la profundidad de penetración de las MN (MN-1-F2/F3 y MN-2-F2/F3) a través de la piel porcina neonatal de grosor completo, y la Tabla 4 muestra la profundidad de inserción promedio de las diferentes MN. La variabilidad de penetración observada puede explicarse por la diferente tasa de penetración observada de las diferentes MN de la misma matriz de MN. Todas las agujas hechas de F2 y F3 penetraron con éxito en la piel como se indica en las imágenes de OCT a continuación (Figura 4). Aproximadamente el 74% de la longitud de MN-1-F2/F3 (~310 μm) y el 72% de la longitud de MN-2-F2/F3 (~200 μm) penetraron en la piel.

- 25

Tabla 4. Promedio de la profundidad de penetración de las diferentes matrices de MN (Media $\pm$ S.D., n=4).

Muestra de ensayo	Profundidad de inserción (μm)	Capa de piel penetrada
MN-1-F2	313 $\pm$ 13	Dermis
MN-1-F3	309 $\pm$ 4	Dermis
MN-2-F2	198 $\pm$ 16	Epidermis
MN-2-F3	207 $\pm$ 9	Epidermis

Conclusión

- 5 Se prepararon con éxito dos prototipos usando materiales F2 y F3 como la porción de extremo distal, con Gantrez soluble como la porción de extremo proximal. Ambos prototipos penetraron en la piel sin romperse como se muestra en las imágenes OCT, con un promedio de 72-74% de su longitud total.

Hinchamiento en la piel de las microagujas (MN) con PEG-PMVE/MA (F2/F3) como la porción de extremo distal

Muestras de ensayo:

Muestra	Longitud de la aguja	Porción de extremo distal	Porción de extremo proximal
MN-F2	600 μm	F2 en la tabla 2	PMVE/MA (Gantrez® S-97)
MN-F3	600 μm	F3 en la tabla 2	PMVE/MA (Gantrez® S-97)

- 10 Las microagujas se prepararon en un procedimiento de dos etapas siguiendo el procedimiento detallado en el Ensayo 3 en la página 8, usando los moldes de MN con una altura de 600 μm .

Método de ensayo:

Hinchamiento de las MN en la piel

- 15 La piel de cerdo extirpada de grosor completo se colocó sobre un vendaje de gel para heridas, y se equilibró previamente en disolución salina amortiguada con fosfato durante 24 horas para simular la subcirculación de fluido intersticial. La piel se tensó y se fijó con alfileres de metal sobre un soporte para simular una situación *in vivo*. Las MN se insertaron manualmente en la piel. El montaje se mantuvo en una incubadora a 37°C durante el experimento. Se usó OCT para monitorizar el hinchamiento de las MN en la piel, y se estudió la variación del volumen de MN en tiempos establecidos: 0, 0,5, 1, 3, 6, 24 y 48 h.

20 Resultados

Se crearon prototipos de MN-F2 y MN-F3 en línea con sus dimensiones usando los moldes de MN con una altura de 600 μm . La Figura 6 muestra que MN-F2 y MN-F3 exhibieron un cambio de forma y se hincharon en la piel en diferentes intervalos de tiempo. Se observó que la porción de extremo distal de MN-F2 y MN-F3 seguía rellenando la piel y permaneciendo en la piel al menos durante 48 horas.

- 25 La Figura 7 representó gráficamente el volumen ocupado por las MN por cm^2 a lo largo de 48 horas de inserción en la piel. Los cálculos se realizaron utilizando el volumen promedio de una sola MN en los diferentes puntos de tiempo; las matrices de MN cubren una superficie de 0,5 x 0,5 cm, en la que hay 361 MN. Después de 48 horas de su inserción en la piel, el volumen de líquido absorbido por MN-F2 y MN-F3 en una superficie que mide 1 cm^2 fue 21,02 $\pm$ 5,29 y 23,08 $\pm$ 4,65 $\mu\text{l}/\text{cm}^2$, respectivamente. Como se muestra en la Figura 7, se encontró que el volumen total ocupado por MN-F3 era mayor en los diferentes puntos de tiempo en comparación con MN-F2, lo que indica que el hinchamiento de la porción de extremo distal de ambas MN comienza inmediatamente después de la inserción en la piel y dura al menos 48 horas.

Después de la aplicación, las porciones de extremo distal de MN-F2 y MN-F3 quedaron insertadas en la piel debido a la disolución de la porción de extremo proximal soluble, como se muestra en la Figura 8.

35 Conclusión

Se crearon prototipos de MN-F2 y MN-F3 en línea con sus dimensiones usando F2 y F3 como la porción de extremo distal. La porción de extremo distal de las dos MN se dejó con éxito en la piel después de la aplicación. El

hinchamiento de la porción de extremo distal de las dos MN se observó bien durante la inserción de 48 horas en la piel, y MN-F3 mostró un mejor hinchamiento (alrededor de 5 veces el hinchamiento) que MN-F2. Se observó que su relleno y fijación en la piel duraban al menos 48 horas.

REIVINDICACIONES

1. Un uso cosmético para reducir las arrugas de la piel, de una microaguja que comprende una pluralidad de porciones, en la que la pluralidad de porciones comprende una porción de extremo distal y una porción de extremo proximal, al menos dos de la pluralidad de porciones están hechas de diferentes polímeros, y la porción de extremo distal está hecha de al menos un polímero con alta capacidad de hinchamiento y alta viscoelasticidad,
5 en la que dicho polímero con alta capacidad de hinchamiento y alta viscoelasticidad se selecciona del grupo que consiste en ácido hialurónico reticulado, PMVE/MA reticulado con polietilenglicol, y una mezcla de los mismos.
2. El uso cosmético para reducir las arrugas de la piel según la reivindicación 1, en el que dicho al menos un polímero con alta capacidad de hinchamiento y alta viscoelasticidad tiene un alto peso molecular entre 500 kDa y 100000 kDa, preferiblemente entre 1000 kDa y 20000 kDa, y más preferiblemente entre 2100 kDa y 15000 kDa.
10
3. El uso cosmético para reducir las arrugas de la piel según la reivindicación 1 o 2, en el que dicho polímero con alta capacidad de hinchamiento y alta viscoelasticidad es PMVE/MA reticulado con polietilenglicol.
4. El uso cosmético para reducir las arrugas de la piel según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que dicha porción de extremo distal contiene un agente de carbonato formador de poros.
- 15 5. El uso cosmético para reducir las arrugas de la piel según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que al menos la porción de extremo proximal es soluble en agua.
6. El uso cosmético para reducir las arrugas de la piel según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que dicha porción de extremo distal se separa después de la inserción en la piel.
- 20 7. El uso cosmético para reducir las arrugas de la piel según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que al menos la porción de extremo proximal se degrada más rápidamente que la porción de extremo distal.
8. El uso cosmético para reducir las arrugas de la piel según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que dicha microaguja puede perforar el estrato córneo de un mamífero.
9. El uso cosmético para reducir las arrugas de la piel según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en el que la porción de extremo distal es un ingrediente activo.
- 25 10. El uso cosmético para reducir las arrugas de la piel según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en el que la porción de extremo distal comprende un ingrediente activo.
11. El uso cosmético para reducir las arrugas de la piel según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en el que la porción de extremo distal se hincha tras la inserción en la piel.
- 30 12. El uso cosmético para reducir las arrugas de la piel según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en el que la porción de extremo distal se hincha tras la inserción en la piel en menos de 1 h.
13. El uso cosmético para reducir las arrugas de la piel según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, en el que el diámetro de dicha porción de extremo distal aumenta al menos 2 veces en una hora después de la inserción en la piel.
- 35 14. Una máscara de lámina para uso cosmético para reducir las arrugas de la piel, que comprende una pluralidad de las microagujas definidas en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13.

Fig. 1

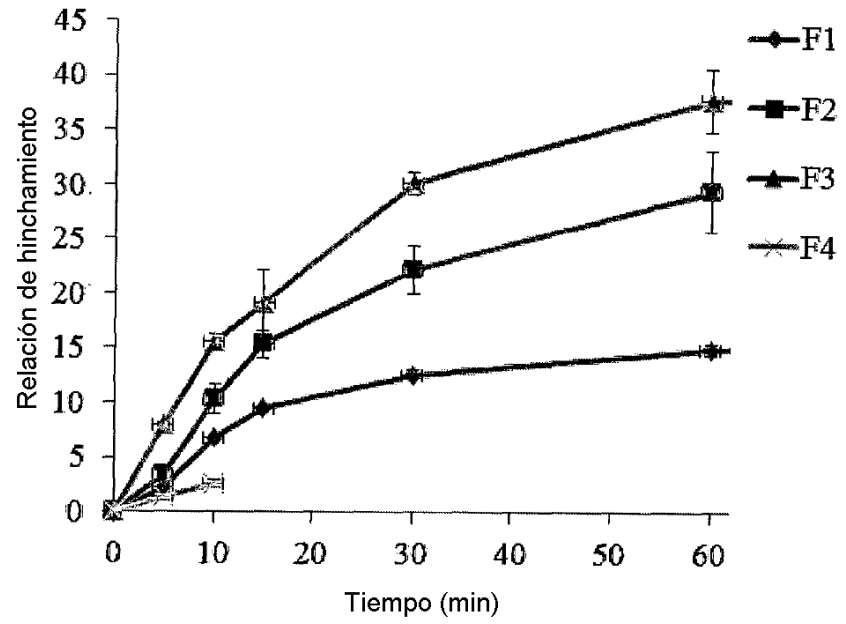


Fig. 2

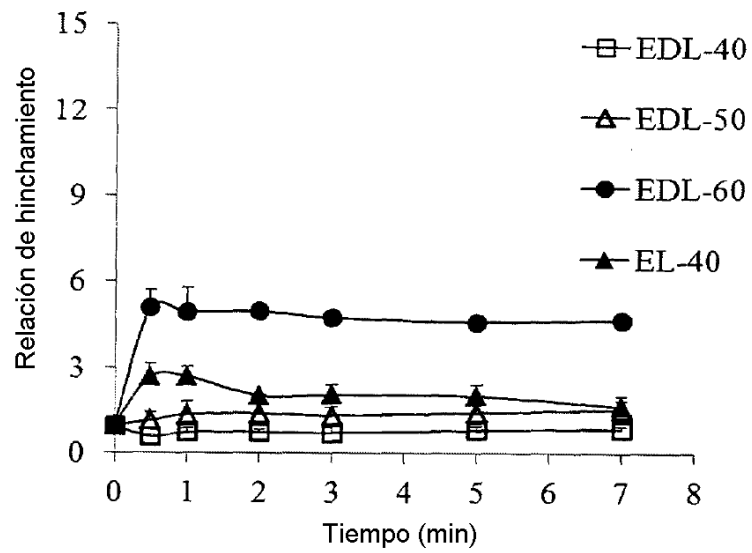


Fig. 3

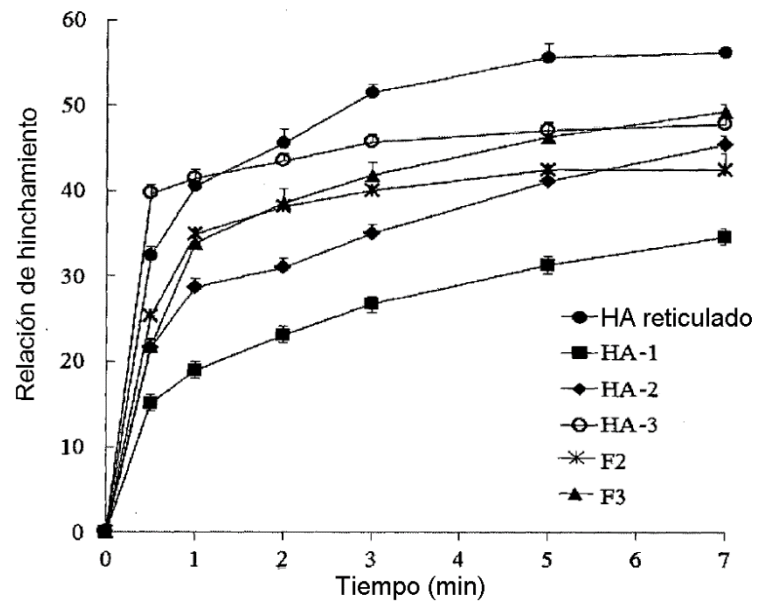


Fig. 4

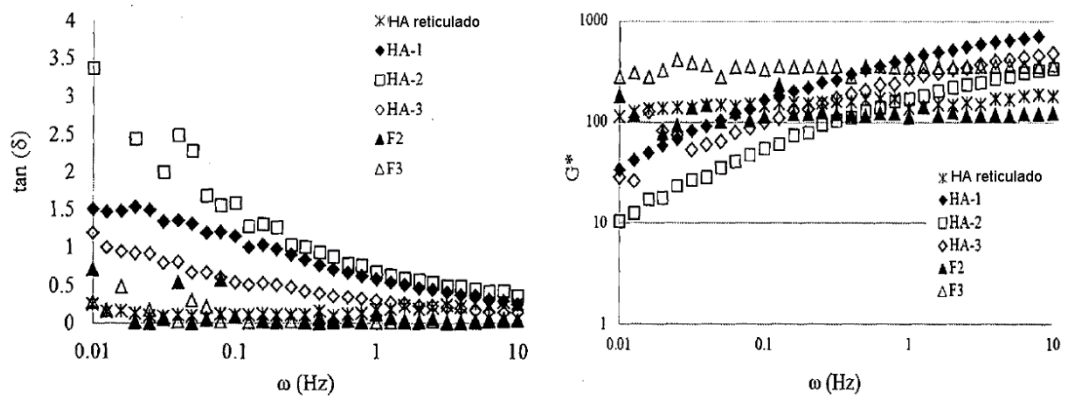


Fig. 5

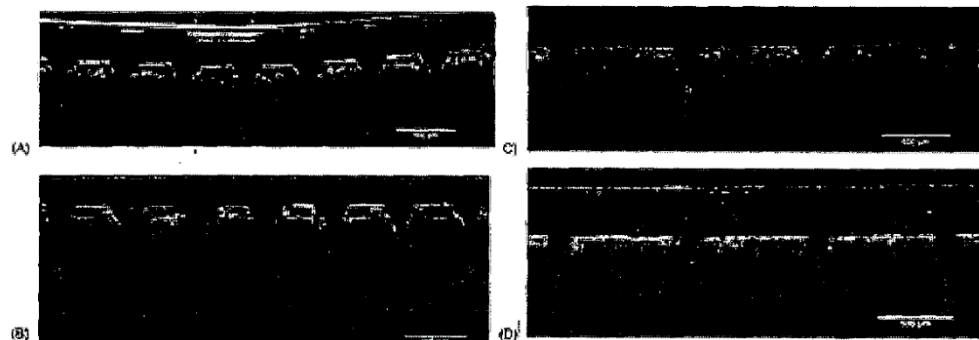


Fig. 6

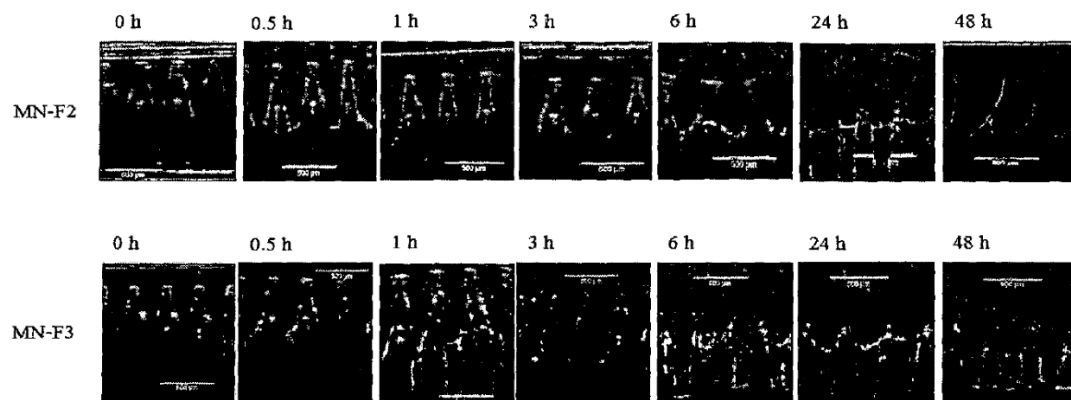


Fig. 7

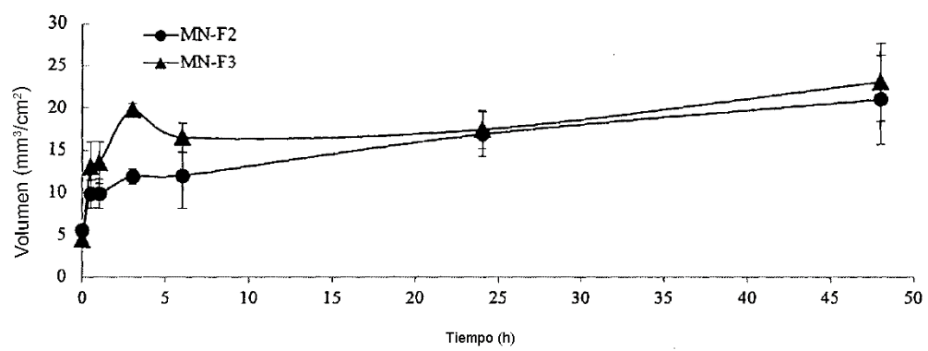


Fig. 8

