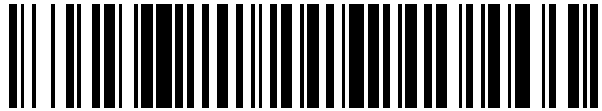


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 913 153**

51 Int. Cl.:

**A61M 37/00** (2006.01)

**A61L 31/14** (2006.01)

**A61L 31/16** (2006.01)

**A61L 31/10** (2006.01)

**A61K 9/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **07.04.2017 PCT/KR2017/003792**

87 Fecha y número de publicación internacional: **12.10.2017 WO17176077**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **07.04.2017 E 17779377 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **09.03.2022 EP 3444003**

54 Título: **Microaguja que utiliza metal biodegradable**

30 Prioridad:

**07.04.2016 KR 20160042690**

**30.11.2016 KR 20160162337**

**06.04.2017 KR 20170044692**

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

**31.05.2022**

73 Titular/es:

**LABNPEOPLE CO.,LTD. (100.0%)  
(Okjeong-dong) 46-121, Okjeong-ro  
Yangju-si, Gyeonggi-do 11477, KR**

72 Inventor/es:

**CHO, SUNG YOUN;  
KIM, JONG TACK y  
CHOO, HYUN WOOK**

74 Agente/Representante:

**ISERN JARA, Jorge**

ES 2 913 153 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

Microaguja que utiliza metal biodegradable

## 5 Campo técnico

La presente invención se refiere a un aparato para administrar un fármaco en un cuerpo, y más particularmente a una microaguja que utiliza un metal biodegradable y un parche de microaguja que incluye el mismo.

## 10 Antecedentes de la técnica

Se ha utilizado un método de administración oral o un método de inyección para administrar un fármaco por un orificio formado mediante perforación de la piel con una aguja, a modo de un método convencional de administración de fármacos. Entre ellos, el método de inyección, que puede afirmarse que es un método eficaz de administración de fármacos, puede requerir un inoculador con conocimiento de la utilización de una jeringa, y puede causar dolor durante la inyección, la incomodidad de la inoculación repetida y la infección debida a la reutilización de agujas atribuible a una mala gestión. Además, las jeringas utilizadas deben manipularse con especial cuidado como residuos médicos. Con el fin de superar dichas desventajas, recientemente se ha desarrollado una microaguja como dispositivo que es capaz de administrar un fármaco a través de la epidermis sin estimular los nervios nociceptivos distribuidos por la piel. Se han llevado a cabo activamente muchos estudios sobre la microaguja, partiendo de la propuesta de la posibilidad de aplicar una matriz de microagujas a la administración de fármacos, en la que la matriz de microagujas incluye un elemento de silicona y se fabrica utilizando una tecnología de procesos de semiconductores del grupo Prausnitz del Georgia Institute of Technology en los Estados Unidos de 1998. Debido a que la microaguja debe poseer una resistencia física suficientemente alta para insertarse sin que se doble o rompa al insertar la microaguja en la piel, resulta necesario que presente propiedades adecuadas para el control de la resistencia y la forma. Se ha utilizado acero inoxidable como el material de las microagujas con el fin de satisfacer las propiedades anteriormente indicadas. Sin embargo, existen problemas en que se produce inflamación al permanecer pequeñas partículas del mismo en el cuerpo y en que la penetración no resulta viable en el caso de los polímeros (PLA, PGA y copolímeros biodegradables).

La solicitud de patente coreana de dominio público nº 2016-0058261 da a conocer una microaguja soluble en agua, que incluye poliglicólido (PGA), copolímero de poliláctido-glicólido (PLGA), ácido hialurónico, ácido algínico o pectina como un material de la misma, y un método de fabricación de la misma. La patente coreana nº 1622388 da a conocer un sello de microaguja de silicio y un método de fabricación del mismo. La solicitud de patente coreana de dominio público nº 2015-0121053 da a conocer una microaguja que está recubierta con un antígeno de vacuna de la encefalitis japonesa mediante la utilización de silicio, dióxido de silicio, cerámica, metales (acero inoxidable, titanio, níquel, molibdeno, cromo y cobalto) y resinas sintéticas o naturales como material. Sin embargo, tal como se ha indicado anteriormente, son problemáticos en el aspecto de que se produce inflamación o de que la penetración en la piel no resulta viable. La solicitud de patente publicada nº EP-2090331 da a conocer una microaguja, el material biocompatible es un material que contiene una aleación de magnesio para la administración de un fármaco a través de la piel. La patente publicada nº US-20140148897 da a conocer un constructo de matriz extracelular (MEC), que comprende un elemento de anclaje de la microaguja biodegradable, que es del metal biodegradable magnesio y la administración de fármaco. La patente publicada nº WO-2005087305 da a conocer microagujas utilizadas para la administración transdérmica de fármacos. La matriz de agujas puede realizarse en aleación de cinc y resulta posible un recubrimiento duro adicional. El artículo de Jang Yongseok et al. titulado "Understanding corrosion behaviour of Mg-Zn-Ca alloys from subcutaneous mouse model: Effect of Zn element concentration and plasma electrolytic oxidation", Material Science and Engineering C48 (2015) 28-30, da a conocer aleaciones de Mg-Zn-Ca en un modelo subcutáneo de ratón y el comportamiento de corrosión de las mismas. Son ejemplos de productos de corrosión  $\text{Ca}_2\text{Mg}_2\text{Zn}_3$  y  $\text{Mg}_2\text{Ca}$ . El artículo de Gu Xue-Nan et al., titulado "Magnesium based degradable biomaterials. A review", Front.MTER.Sci. 2014, 8(3):200-218, da a conocer un sistema de aleación de Mg-Zn como metal biodegradable para aplicaciones biomédicas con  $\text{Mg}_3\text{Zn}_3\text{Y}_2$ , e Y es Zr, y MgZn como producto de corrosión.

Por lo tanto, los presentes inventores han realizado esfuerzos para resolver los problemas anteriormente indicados. Como resultado, los presentes inventores han encontrado que, al utilizar un metal biodegradable tal como magnesio, calcio o cinc como el material de una microaguja, es viable la penetración en la piel. También se ha encontrado que, en el caso de que el metal biodegradable permanezca en una zona subcutánea, se proporcionan ingredientes minerales del mismo y gas hidrógeno para reducir de esta manera las arrugas y evitar reacciones inflamatorias, lo que mejora la piel, llevando a cabo de esta manera la presente invención.

## 60 Exposición

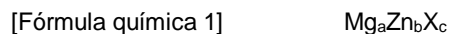
## 60 Problema técnico

De acuerdo con lo anteriormente expuesto, se ha llevado a cabo la presente invención considerando las desventajas de los dispositivos convencionales de administración de fármacos, tales como la ocurrencia de dolor, posibles problemas de infecciones, y los residuos médicos, y un objetivo de la presente invención es proporcionar una

microaguja que incluye un material metal que presenta propiedades físicas suficientes para penetrar en la piel y que se utiliza como un mineral para mejorar la piel, y un parche de microaguja que lo incluye.

#### Solución técnica

5 Con el fin de llevar a cabo el objetivo anteriormente indicado, la presente invención proporciona una microaguja para la utilización en el incremento de la densidad dérmica y el grosor de la piel, mediante la utilización de un metal biodegradable que se representa mediante la fórmula química 1 y que resulta absorbido y degradado tras la inserción subcutánea o epitelial, liberando de esta manera iones de metal magnesio o cinc y productos de degradación en el



15 En la fórmula química 1, a, b y c representan el % en peso de los ingredientes respectivos,  $a+b+c=100$  % en peso, a o b presenta el valor máximo en el intervalo de  $0 \leq a \leq 100$ ,  $0 \leq b \leq 100$ , y  $0 \leq c \leq 10$ , y X es uno o más seleccionados del grupo que consiste en Ca, Fe, Mn, Si, Na, Zr, Ce y P.

20 En la presente invención, en la fórmula química 1, a, b y c representan el % en peso de los ingredientes respectivos,  $a+b+c=100$  % en peso, (i)  $90 \leq a \leq 100$ ,  $0 \leq b \leq 10$ , y  $0 \leq c \leq 10$  o (ii)  $0 \leq a \leq 10$ ,  $90 \leq b \leq 100$ , y  $0 \leq c \leq 10$ , y X es uno o más seleccionados del grupo que consiste en Ca, Fe, Mn, Si, Na, Zr, Ce y P.

En la presente invención, el metal biodegradable es Mg puro o Zn puro, que incluyen las impurezas inevitables.

25 En la presente invención, en el metal biodegradable, dos o más fases metálicas generan un circuito galvánico, acelerando de esta manera la tasa de degradación.

En la presente invención, la microaguja incluye una fase de  $Mg_2Ca$ .

30 En la presente invención, la microaguja incluye una fase de  $MgZn$ .

En la presente invención, la microaguja incluye una fase de  $Ca_2Mg_6Zn_3$ .

35 En la presente invención, en la microaguja, se recubre la superficie de un metal con otro tipo de segundo metal con el fin de formar un circuito galvánico.

En la presente invención, el segundo metal es uno o más metales seleccionados del grupo que consiste en sodio, magnesio, potasio, hierro, níquel, cinc, galio, selenio, estroncio, circonio, molibdeno, niobio, tántalo, titanio, silicio, plata, oro, manganeso y calcio.

40 En la presente invención, la microaguja se recubre con un fármaco, o el fármaco se porta en la microaguja.

En la presente invención, la microaguja es de tipo placa delgada.

45 La presente invención proporciona además un parche de microagujas que incluye la microaguja.

#### Efectos ventajosos

50 En una microaguja o parche de microagujas en el que se aplica un metal biodegradable según la presente invención, resulta posible conseguir una resistencia suficiente para penetrar en la piel debido a las propiedades mecánicas únicas del metal. Además, después de la inserción subcutánea para administrar un fármaco, se proporcionan a la piel minerales del mismo y productos de degradación y gases generados durante la degradación, de manera que la piel se hincha, reduciendo de esta manera las arrugas.

#### Descripción de los dibujos

55 Las figs. 1 a 3 son diagramas de fases de acuerdo con el contenido de magnesio, cinc y calcio (los números en los círculos se refieren a Ejemplos).

La fig. 4 es una vista ampliada de una microaguja obtenida mediante procesamiento de la microaguja para la penetración en la piel y la portabilidad del fármaco en una lámina que incluye un metal biodegradable.

60 La fig. 5 muestra vistas esquemáticas de una microaguja que se somete a procesamiento de doblado para la penetración en la piel, y una aguja que presenta un surco formado en una cara externa de la misma y una aguja que presenta surcos formados en caras externa e interna de la misma con el fin de mejorar la capacidad portadora de fármaco.

La fig. 6 muestra vistas esquemáticas de una microaguja de tipo punta y un soporte de microaguja.

65 La fig. 7 muestra una fotografía (A) de un prototipo de una microaguja fabricada según una realización de la presente invención, y una fotografía (B) que muestra la propiedad de alargamiento de la misma.

La fig. 8 es una fotografía de un parche de microagujas fabricado según una realización de la presente invención (A: antes del uso; B: después del uso).

La fig. 9 es una fotografía que muestra la aplicación de la microaguja fabricada según una realización de la presente invención en la piel.

5 La fig. 10 es una vista esquemática de un aparato (eudiómetro) para medir la cantidad de hidrógeno generada según el tiempo de inmersión de la microaguja fabricada según una realización de la presente invención.

La fig. 11 es un gráfico que muestra la cantidad de hidrógeno generada según el tiempo de inmersión de la microaguja fabricada según una realización de la presente invención.

10 La fig. 12 es un gráfico que muestra los resultados de ensayos clínicos sobre densidad dérmica utilizando la microaguja fabricada según una realización de la presente invención.

La fig. 13 es un gráfico que muestra los resultados de ensayos clínicos en grosores de piel utilizando la microaguja fabricada según una realización de la presente invención.

La fig. 14 es un gráfico que muestra los resultados de ensayos clínicos sobre las arrugas en torno a los ojos utilizando la microaguja fabricada según una realización de la presente invención.

15 La fig. 15 es una fotografía que muestra los resultados de ensayos clínicos sobre las arrugas en torno a los ojos utilizando la microaguja fabricada según una realización de la presente invención.

La fig. 16 es una fotografía que muestra la evaluación de la capacidad de infiltración del polímero en un parche de microagujas fabricado según una realización de la presente invención, y

20 La fig. 17 es una fotografía que muestra la evaluación de la capacidad de infiltración de fármacos del parche de microagujas fabricado según una realización de la presente invención.

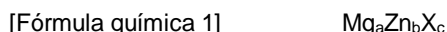
#### Mejor modo

25 Durante la concepción de la presente invención, se realizó un esfuerzo por confirmar que durante la fabricación de una microaguja utilizando uno o más metales seleccionados del grupo que consiste en Mg, Zn, Ca, Fe, Mn, Si, Na, Zr, Ce y P como material de la misma, la penetración en la piel es viable, no se produce inflamación, aunque los metales se mantienen en la zona subcutánea, y se proporcionan ingredientes minerales de los mismos a la piel para de esta manera mejorarla.

30 En la presente invención, se fabrica una microaguja que incluye magnesio o cinc como único material y una microaguja que incluye un metal biodegradable en el que se mezcla el metal anteriormente indicado con otro metal, tal como calcio, como material para el mismo. Además, se mide la capacidad de penetración y la capacidad de mejora de la piel de la microaguja que se fabrica. Como resultado, podría confirmarse que la microaguja fabricada con magnesio, calcio o cinc como el único material y la microaguja fabricada con una aleación en la que se mezcla el metal

35 anteriormente indicado con otro metal en un intervalo predeterminado, resultan excelentes en términos de capacidad de penetración y capacidad de mejora de la piel.

40 Por lo tanto, un aspecto de la presente invención se refiere a una microaguja mediante la utilización de un metal biodegradable que se representa mediante la fórmula química 1 y que resulta absorbido y degradado tras la inserción subcutánea o epitelial, liberando de esta manera iones de metal magnesio o cinc y productos de degradación en el cuerpo.



45 En la fórmula química 1, a, b y c representan el % en peso de los ingredientes respectivos,  $a+b+c=100$  % en peso, a o b presenta el valor máximo en el intervalo de  $0 \leq a \leq 100$ ,  $0 \leq b \leq 100$ , y  $0 \leq c \leq 10$ , y X es uno o más seleccionados del grupo que consiste en Ca, Fe, Mn, Si, Na, Zr, Ce y P.

50 Resulta preferente que la microaguja contenga magnesio o cinc en la máxima cantidad. Por lo tanto, en la fórmula química 1, a, b y c representan el % en peso de los ingredientes respectivos,  $a+b+c=100$  % en peso, (i)  $90 \leq a \leq 100$ ,  $0 \leq b \leq 10$  y  $0 \leq c \leq 10$  o (ii)  $0 \leq a \leq 10$ ,  $90 \leq b \leq 100$  y  $0 \leq c \leq 10$ , y X es uno o más seleccionados del grupo que consiste en Ca, Fe, Mn, Si, Na, Zr, Ce y P.

55 Una microaguja típica se utiliza con el propósito de administrar un fármaco en la piel. Sin embargo, al contrario que la microaguja típica, la microaguja según la presente invención resulta absorbida y degradada tras la inserción subcutánea o epitelial para la inyección de fármaco, liberando de esta manera iones metálicos y productos de degradación en el cuerpo.

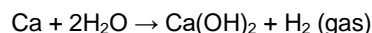
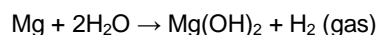
60 El magnesio (Mg), el calcio (Ca) y el cinc (Zn), los cuales son utilizados como el material de la microaguja de la presente invención, son metales biodegradables de la serie de metales alcalino-térreos y reaccionan con el agua, liberando de esta manera gas hidrógeno, tal como se muestra en las ecuaciones siguientes. Por lo tanto, cuando la microaguja que utiliza los metales anteriormente indicados como el material resulta absorbida y degradada en una zona subcutánea, la microaguja puede liberar iones y productos de degradación, y el gas hidrógeno generado debido a los productos secundarios puede causar un efecto de hinchazón en la zona subcutánea, induciendo de esta manera

65 un efecto de reducción de las arrugas, puede reducirse el eritema en la piel causado por inflamación y puede prevenirse el daño en la piel causado por el sol (YOON, K. S. et al., Histological study on the effect of electrolyzed

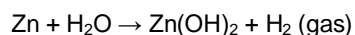
reduced water-bathing on UVB radiation-induced skin injury in hairless mice. *Biological and Pharmaceutical Bulletin* 34, 1671-7, 2011; IGNACIO, R. M., et al., The balneotherapy effect of hydrogen reduced water on UVB-mediated skin injury in hairless mice. *Molecular & Cellular Toxicology* 9, 15-21, 2013).

5 El ZnO y el MgCl, que son productos secundarios generados por la inserción de magnesio (Mg) y cinc (Zn) en un cuerpo vivo, son capaces de actuar como potenciador de la administración de fármacos que mejoran la absorción de los mismos, aunque no se infiltran subcutáneamente en la piel, sino que meramente permanecen en la superficie de la misma. Por lo tanto, la aguja que incluye el metal biodegradable puede mejorar adicionalmente el efecto de administración del fármaco portado en la misma.

10



15



En la presente invención, la microaguja puede fabricarse utilizando magnesio (Mg) o cinc (Zn) como material único, o puede fabricarse utilizando dos o más metales como el material a fin de acelerar la tasa de degradación en la zona subcutánea o en la zona epitelial, es decir, con el fin de generar un circuito galvánico.

20

Las figs. 1 a 3 son diagramas de fases según el contenido de magnesio, cinc y calcio. Tal como se muestra en las figs. 1 a 3, el magnesio, el cinc y el calcio pueden existir en diversas fases según el contenido de los mismos. Mg<sub>2</sub>Ca(C14\_B) puede generar un circuito galvánico, incrementando de esta manera la tasa de degradación.

25 En la presente invención, la microaguja se caracteriza porque la superficie del metal biodegradable representado mediante la fórmula química 1 se recubre con otro tipo de segundo metal con el fin de generar un circuito galvánico. Entre los ejemplos del segundo metal pueden incluirse sodio, magnesio, potasio, hierro, níquel, cinc, galio, selenio, estroncio, circonio, molibdeno, niobio, tántalo, titanio, silicio, plata, oro, manganeso y calcio, aunque no se encuentran limitados a los mismos. El acero inoxidable no debería incluirse al fabricar la microaguja utilizando hierro (Fe).

30

En la presente invención, la microaguja puede fabricarse utilizando un método típico para fabricar una microaguja soluble en la industria, tal como el corte con láser, un procedimiento de laminado metálico, un método de procesamiento por moldeo y un método de procesamiento de grabado, y el método de fabricación de la misma no se encuentra particularmente limitado. Por ejemplo, tal como se muestra en la fig. 4, puede fabricarse una lámina de tipo placa delgada 10 que incluye un metal biodegradable, moldearse en una forma predeterminada utilizando un aparato de corte con láser (máquina de marcado) y doblarse utilizando una prensa de bastidor, fabricando de esta manera la microaguja.

35

La microaguja se recubre con un fármaco, o el fármaco se porta en la microaguja. La fig. 5 muestra vistas esquemáticas de una microaguja 11 que se somete a procesamiento de doblado para la penetración en la piel, y una aguja 12 que presenta un surco formado en una cara externa de la misma y una aguja 13 que presenta surcos formados en caras externa e interna de la misma con el fin de mejorar la capacidad portadora de fármaco.

40

El fármaco puede contener materiales farmacológicos o genéticos para la prevención y terapia de enfermedades, y puede portar en el mismo un EGF (por sus siglas en inglés, factor de crecimiento epidérmico) o ácido hialurónico para el cuidado de la piel. La microaguja, en la que se aplica el metal biodegradable y que se fabrica de manera que porta el fármaco en la misma, puede recubrirse utilizando un método de inmersión (recubrimiento por inmersión). Puede moldearse un hueco para portar el fármaco en la microaguja, de manera que se administre el fármaco en el cuerpo. Al aplicar el método de formación de hueco, puede ajustarse la tasa de degradación del metal biodegradable de manera que la parte del fármaco portada en el parche de microagujas se libere inmediatamente después de la adhesión y la parte restante del fármaco se libere cuando el hueco moldeado en la aguja del metal biodegradable se degrade, controlando de esta manera la tasa de liberación del fármaco.

50

La microaguja según la presente invención puede constituirse de manera integral, o puede constituirse como una microaguja 20 y un soporte de microagujas 21, tal como se muestra en la fig. 6. En la microaguja que utiliza el tipo de soporte 21 de microagujas, en lugar de la simple inyección del fármaco después de alcanzar la piel, la aguja puede insertarse subcutáneamente y después girarse de manera que la aguja se mantenga artificialmente en una zona subcutánea.

55

La fig. 7 muestra una fotografía (A) de un prototipo de una microaguja fabricada según una realización de la presente invención, y una fotografía (B) que muestra la propiedad de alargamiento de la misma.

60

La presente invención se refiere, además, a un parche de microagujas que incluye la microaguja.

65 Tal como se muestra en la fig. 8, el parche de microagujas está destinado a fijar las microagujas en la piel, y está constituido de microagujas y una unidad de parche que se forma en la cara opuesta de las microagujas. La unidad de

parche puede presentar cualquier tamaño, forma y material, sin ninguna limitación particular. Tal como se muestra en la FIG. 8B, la microaguja que se utiliza puede ionizarse para que, de esta manera, se decolore en una zona subcutánea.

5 Tras la inyección del fármaco en la lámina de microagujas, la lámina de microagujas puede engancharse a la piel y puede aplicarse presión en la misma, inyectando subcutáneamente de esta manera el fármaco a través de una ranura formada en las microagujas.

Modo de invención

10 A continuación, en la presente memoria se describe en mayor detalle la presente invención en referencia a Ejemplos. El experto en la materia deberá entender que los presentes Ejemplos se proporcionan con fines exclusivamente ilustrativos de la presente invención y que el alcance de la presente invención no debe interpretarse como limitada por dichos Ejemplos.

15 Ejemplos 1 a 9: microaguja fabricada utilizando magnesio o cinc como materiales principales.

20 Tras fabricar una lámina con la composición (% en peso) mostrada en la Tabla 1 a continuación, se fabricó una microaguja utilizando un aparato de marcado con láser (JTY FIBER MA20, JTY system) (fig. 9). El ángulo de la punta de la microaguja se fijó en 15°, 30° y 35° y se fijó la altura de la aguja en 0,5 mm, 1,0 mm y 1,5 mm.

Tabla 1

Ejemplo	Mg	Ca	Zn
1	99,99*	-	-
2	98,35	0,05	1,60
3	98,95	0,05	1,00
4	98,9	0,10	1,00
5	98,85	0,15	1,00
6	96,9	0,10	3,00
7	96,85	0,15	3,00
8	0,00	0,00	99,99*
9	10,00	0,00	90,00

\* Metal puro que contiene las inevitables impurezas generadas durante la fabricación

25 Ejemplo experimental nº 1: evaluación de la capacidad de penetración en la piel de la microaguja.

30 La evaluación de la capacidad de penetración en la piel se llevó a cabo en la microaguja del Ejemplo 1, que presenta las peores propiedades físicas (resistencia a la tracción: media de 212,09 MPa, proporción de elongación: 11,32 %; el resultado de evaluación del material es propiedad del inventor) de entre los Ejemplos 1 a 9 y los resultados se proporcionan en la Tabla 2. La evaluación de la capacidad de penetración en la piel se llevó a cabo para determinar si la microaguja penetraba en la piel circundante a los ojos del cuerpo humano y en la piel porcina y si se mantenía la penetración durante 1 minuto o más después de la penetración en la piel más gruesa del dorso de las manos humanas en el cuerpo humano (ver la fig. 9).

35 Tabla 2

Altura de la aguja (mm)	Ángulo de la punta (°)	Espacio entre agujas (mm)	Capacidad de penetración en la piel
0,5	15	1,0	Se mantiene tras la penetración en la piel
		1,2	Se mantiene tras la penetración en la piel
		1,5	Se mantiene tras la penetración en la piel
	30	2,0	Se mantiene tras la penetración en la piel
		1,0	Se mantiene tras la penetración en la piel
		1,2	Se mantiene tras la penetración en la piel
	35	1,5	Se mantiene tras la penetración en la piel
		2,0	Se mantiene tras la penetración en la piel
		1,0	Se mantiene tras la penetración en la piel
	35	1,2	Se mantiene tras la penetración en la piel
		1,5	Se mantiene tras la penetración en la piel
		2,0	Se mantiene tras la penetración en la piel

Tabla 2 (continuación)

Altura de la aguja (mm)	Ángulo de la punta (°)	Espacio entre agujas (mm)	Capacidad de penetración en la piel
1,0	15	1,0	Se mantiene tras la penetración en la piel
		1,2	Se mantiene tras la penetración en la piel
		1,5	Se mantiene tras la penetración en la piel
		2,0	Se mantiene tras la penetración en la piel
	30	1,0	Se mantiene tras la penetración en la piel
		1,2	Se mantiene tras la penetración en la piel
		1,5	Se mantiene tras la penetración en la piel
		2,0	Se mantiene tras la penetración en la piel
	35	1,0	Se mantiene tras la penetración en la piel
		1,2	Se mantiene tras la penetración en la piel
		1,5	Se mantiene tras la penetración en la piel
		2,0	Se mantiene tras la penetración en la piel
1,5	15	1,0	Se mantiene tras la penetración en la piel
		1,2	Se mantiene tras la penetración en la piel
		1,5	Se mantiene tras la penetración en la piel
		2,0	Se mantiene tras la penetración en la piel
	30	1,0	Se mantiene tras la penetración en la piel
		1,2	Se mantiene tras la penetración en la piel
		1,5	Se mantiene tras la penetración en la piel
		2,0	Se mantiene tras la penetración en la piel
35	1,0	Se mantiene tras la penetración en la piel	
	1,2	Se mantiene tras la penetración en la piel	
	1,5	Se mantiene tras la penetración en la piel	
	2,0	Se mantiene tras la penetración en la piel	

5 A partir de la Tabla 2, pudo confirmarse que la microaguja del Ejemplo 1, con un ángulo de la punta de 15° a 35° y una altura de la aguja de 0,5 a 1,5 mm, resultó de excelente capacidad de penetración en la piel y resultó posible deducir que las microagujas de los Ejemplos 2 a 9 en las que se había añadido calcio y cinc para incrementar la resistencia a la tracción, eran de excelente capacidad de penetración en la piel.

10 Ejemplo experimental nº 2: evaluación de la tasa de degradación de la microaguja.

Tras sumergir las microagujas fabricadas en los Ejemplos 2 a 7 en un eudiómetro que contenía una solución biomimética con la composición en la Tabla 3 (ver la fig. 10), se evaluó la tasa de degradación mediante la utilización de la cantidad de hidrógeno generada según el tiempo de inmersión, y se muestran los resultados en la fig. 11.

15 [Tabla 3]

Componente	Concentración molar [mM/l]	Masa [g]
CaCl <sub>2</sub> •2H <sub>2</sub> O	1,26	0,185
KCl	5,37	0,400
KH <sub>2</sub> PO <sub>4</sub>	0,44	0,060
MgSO <sub>4</sub> •H <sub>2</sub> O	0,81	0,200
NaCl	136,89	8,000
Na <sub>2</sub> HPO <sub>4</sub> •2H <sub>2</sub> O	0,34	0,060
NaHCO <sub>3</sub>	4,17	0,350
D-Glucosa	5,55	1,000

20 Tal como se muestra en la fig. 11, las microagujas de los Ejemplos 2 a 5, en los que no se generó una fase de Mg<sub>2</sub>Ca, mostraron que la cantidad de gas hidrógeno generada seguía una degradación estable. Sin embargo, pudo confirmarse que, en el caso de las microagujas de los Ejemplos 6 y 7, en los que se había generado la fase de Mg<sub>2</sub>Ca, se incrementó la tasa de degradación.

Ejemplo 10: fabricación de parche de microagujas.

25 Se unió un parche de hidrocoloide recubierto con un adhesivo a la cara opuesta a la cara de las agujas de la microaguja fabricada en el Ejemplo 1, fabricando de esta manera un parche de microagujas. El parche de microagujas fabricado se empaquetó y se esterilizó.

Ejemplo experimental nº 3: evaluación de la irritación en la piel debida al parche de microagujas.

Se encargó a un centro de investigación clínica de la piel una evaluación para comprobar la presencia de irritación primaria de la piel humana debida al parche de microagujas fabricado en el Ejemplo 10.

5 <Método de ensayo>

(1) Zona de aplicación del material de ensayo.

- 10 ○ Una región plana de la espalda, excepto por las vértebras del sujeto de ensayo, en el que no había coloración o daños en la piel.

(2) Antes de la aplicación del material de ensayo.

- 15 ○ Se fotografió la zona de ensayo y se completó una evaluación mediante cuestionario de la condición de la piel del sujeto de ensayo.

(3) Aplicación del material de ensayo.

- 20 ○ Después de cargar el material de ensayo en una cantidad de 20 µl en una cámara IQ, la cámara resultante se adhirió a la piel y después se fijó mediante la utilización de una cinta con microporos de 3M.  
 ○ La cámara IQ en la que se había aplicado el material de ensayo se aplicó a la zona de ensayo durante 24 horas.  
 ○ Tras 24 horas, se retiró la cámara IQ. Después de una hora, se fotografió la zona en que se había aplicado el material de ensayo y un probador evaluó el grado de reacción de la piel.  
 25 ○ Veinticuatro horas después de retirar la cámara IQ, se fotografió la zona en que se había aplicado el material de ensayo y un probador evaluó el grado de reacción de la piel.

(4) Sujeto de ensayo.

30 La edad media de los treinta sujetos de ensayo era de 39,47 años: 6 personas de entre 20 y 30 años, 5 personas de entre 30 y 40 años, 18 personas de entre 40 y 50 años y 1 persona de entre 50 y 60 años. La composición por sexo de los mismos: 3 varones y 27 mujeres.

35 <Método de evaluación>

(1) Estudio preliminar de los sujetos de ensayo: Los sujetos de ensayo fueron evaluados mediante la utilización de un cuestionario.

- 40 ○ Tipo de piel: se evaluó si la piel era seca, moderadamente seca, neutra, moderadamente aceitosa, aceitosa o problemática.  
 ○ Condición de la piel: enfermedad de la piel, prurito, sensación de punzadas, eritema, efectos secundarios cosméticos, efectos secundarios médicos, fotosensibilidad y experiencia de atopia.

45 (2) Elementos evaluados.

- Evaluación a ojo desnudo: el grado de irritación de la piel que se había producido en la zona de aplicación del material de ensayo.

50 (3) Modo de evaluación del grado de irritación de la piel.

- 55 ○ En la evaluación a ojo desnudo, se consideró el grado de reacción de la piel basándose en Frosch y Kligman, directrices de la CTFA y se calculó un índice de irritación de la piel. Se clasificó el grado de irritación de la piel por el material de ensayo en referencia a una tabla de índices de irritación de la piel (Tabla 4) generada mediante la aplicación del método de Draize.

Tabla 4

Índice de irritación de la piel	Clasificación
0,00 a 0,25	No irritativa
0,26 a 1,00	Ligeramente irritativa
1,10 a 2,50	Moderadamente irritativa
2,51 a 4,00	Fuertemente irritativa

Se aplicó el parche de microagujas durante 24 horas. Las reacciones de la piel 1 hora y 24 horas después de la retirada

del parche fueron evaluadas a ojo desnudo, evaluando de esta manera el índice de irritación de la piel y el grado de irritación de la piel. Como resultado, se consideró que la irritación era leve (Tabla 5).

[Tabla 5]

5

Producto de ensayo	Índice de irritación de la piel			Grado de irritación de la piel
	Después de 1 hora	Después de 24 horas	Total	
Parche de microagujas	0,93	0,33	0,63	Ligeramente irritativa

Ejemplo experimental nº 4: evaluación clínica del parche de microagujas.

10 Se llevó a cabo la evaluación clínica del parche de microagujas fabricado en el Ejemplo 10. Después de la aplicación del parche de microagujas en veinte sujetos de ensayo femeninos de 29 a 55 años de edad que presentaban arrugas en torno a los ojos y que cumplían los criterios de selección y no cumplían los criterios de exclusión de la selección, se comprobó si la densidad dérmica, el grosor de la piel y las arrugas en torno a la piel habían cambiado antes del uso y tras 2 semanas de uso, y los valores medios de los resultados se muestran en las figs. 12 a 14.

15 ✘

Criterios de selección

1. Mujer con arrugas en torno a los ojos.
2. Persona que ha recibido la explicación completa para el sujeto de ensayo por parte de la persona encargada del ensayo o por una persona autorizada por la misma y que se ha preparado voluntariamente y ha firmado un documento de consentimiento.
3. Una persona sana que no presenta una enfermedad física aguda o crónica, incluyendo una enfermedad de la piel.
4. Una persona a la que se puede realizar un seguimiento durante el periodo de ensayo.

25

✘

Criterios de exclusión de la selección

1. Una persona que presenta un trastorno psiquiátrico.
2. Una persona que presenta una enfermedad infecciosa de la piel.
3. Una persona que ha sido sometida a terapia de inmunosupresores en los 3 meses anteriores al inicio del ensayo.
4. Una persona que ha sido sometida a terapia sistémica de esteroides en el mes anterior al inicio del ensayo.
5. Una persona que se considera que resulta difícil de evaluar debido a una lesión en una zona de ensayo.

35 Se midió la densidad dérmica, el grosor de la piel y las arrugas en torno a los ojos mediante la utilización de los métodos mostrados en las Tablas 6 y 7.

Tabla 6

Método de medición de la densidad dérmica y del grosor de la piel.	
Método de ensayo	Medición con escáner cutáneo.
Zona de ensayo	Piel circundante a los ojos.
Sección de medición	Antes del uso y dos semanas después del uso.
Datos	Provisión de valores numéricos.
Observación	Lado izquierdo de la cara: parche de microagujas + suero
	Lado derecho de la cara: parche de microagujas

40

Tabla 7

Método de medición de arrugas en torno a los ojos	
Método de ensayo	Análisis Ra tras análisis fotográfico Primos premium
Zona de ensayo	Piel circundante a los ojos.
Sección de medición	Antes del uso y dos semanas después del uso.
Datos	Provisión de valores numéricos/imágenes.
Observación	Lado izquierdo de la cara: parche de microagujas + suero
	Lado derecho de la cara: parche de microagujas

✘ Condiciones de las mediciones: Mediciones bajo condiciones de temperatura y humedad constantes.

5 Como resultado, tal como se muestra en las figs. 12 a 14, la densidad dérmica se incrementó en 8,67 %; el grosor de la piel se incrementó en 5,31 % y las arrugas en torno a los ojos se redujeron en 2,11 %, 2 semanas después del uso, en comparación con antes del uso del parche de microagujas. Además, se pudo confirmar a partir de la fotografía de la fig. 15 que las arrugas en torno a los ojos se habían reducido significativamente.

Ejemplo experimental nº 5: evaluación de la administración de fármaco de la lámina de microagujas.

10 5-1: evaluación de la capacidad de infiltración en la piel del polímero.

Se aplicó pintalabios en la piel con el fin de evaluar la capacidad de administración en la piel del polímero en el parche de microagujas fabricado en el Ejemplo 10, y se unió el parche de microagujas a la misma. Tras 30 minutos, se retiró el parche, seguido de un lavado. A modo de referencia, los materiales con un peso molecular de 500 Da o superior no resultan fácilmente absorbidos por la piel.

15 De acuerdo con lo anterior, tal como se muestra en la fig. 16, cuando no se adhirió el parche de microagujas, el pintalabios resultó lavado porque no había sido absorbido. Sin embargo, al unir el parche de microagujas, pudo confirmarse que el pintalabios había sido absorbido hacia el interior de la piel.

20 5-2: evaluación de la administración de fármaco mediante la utilización de piel porcina.

Con el fin de evaluar la capacidad de administración de fármacos en la piel del parche de microagujas fabricado en el Ejemplo 10, se utilizó un pigmento de azul de metileno en lugar del fármaco en el parche de microagujas, seguido de la unión a piel porcina. Después de la unión se aplicó presión continua durante 5 minutos para acelerar de esta manera la infiltración del pigmento. Tras 30 minutos, se retiró el parche de microagujas; se cortó una sección transversal de la piel porcina y se evaluó la capacidad de administración del fármaco mediante la utilización de un microscopio óptico.

25 A partir de la fig. 17 pudo confirmarse que el pigmento se había depositado en gran cantidad en la zona en que infiltraban las microagujas.

30 Aplicabilidad industrial

La microaguja o el parche de microagujas de la presente invención puede utilizarse en la prevención de enfermedades mediante la utilización de la administración de vacunas y en la administración de fármacos para el cuidado de la piel, además de la administración de fármacos para terapia.

35

## REIVINDICACIONES

1. Microaguja para la utilización en el incremento de la densidad dérmica y el grosor de la piel, mediante la utilización de un metal biodegradable que se representa mediante la fórmula química 1 y que resulta absorbido y degradado tras la inserción subcutánea o epitelial, liberando de esta manera iones de metal magnesio o cinc y productos de degradación que comprenden gas H<sub>2</sub> en el cuerpo:
- 5 [Fórmula química 1]  $Mg_aZn_bX_c$
- 10 en la fórmula química 1, a, b y c representan el % en peso de los ingredientes respectivos, a+b+c=100 % en peso, a o b presenta el valor máximo en el intervalo  $0 \leq a \leq 100$ ,  $0 \leq b \leq 100$ , y  $0 \leq c \leq 10$ , y X es uno o más seleccionados del grupo que consiste en Ca, Fe, Mn, Si, Na, Zr, Ce y P.
- 15 2. Microaguja para la utilización según la reivindicación 1, en la que, en la fórmula química 1, a, b y c representan el % en peso de los ingredientes respectivos, a+b+c=100 % en peso, (i)  $90 \leq a \leq 100$ ,  $0 \leq b \leq 10$  y  $0 \leq c \leq 10$  o (ii)  $0 \leq a \leq 10$ ,  $90 \leq b \leq 100$  y  $0 \leq c \leq 10$ , y X es uno o más seleccionados del grupo que consiste en Ca, Fe, Mn, Si, Na, Zr, Ce y P.
- 20 3. Microaguja para la utilización según la reivindicación 1, en la que el metal biodegradable es Mg puro, incluyendo las inevitables impurezas.
4. Microaguja para la utilización según la reivindicación 1, en la que el metal biodegradable es Zn puro, incluyendo las inevitables impurezas.
- 25 5. Microaguja para la utilización según la reivindicación 1, en la que, en el metal biodegradable, dos o más fases de metal generan un circuito galvánico, acelerando de esta manera la tasa de degradación.
6. Microaguja para la utilización según la reivindicación 5, en la que la microaguja incluye una fase de Mg<sub>2</sub>Ca.
- 30 7. Microaguja para la utilización según la reivindicación 5, en la que la microaguja incluye una fase de MgZn.
8. Microaguja para la utilización según la reivindicación 5, en la que la microaguja incluye una fase de Ca<sub>2</sub>Mg<sub>6</sub>Zn<sub>3</sub>.
- 35 9. Microaguja para la utilización según la reivindicación 1, en la que en la microaguja, se recubre la superficie de un metal con otro tipo de un segundo metal con el fin de formar un circuito galvánico.
- 40 10. Microaguja para la utilización según la reivindicación 9, en la que el segundo metal es uno o más metales seleccionados del grupo que consiste en sodio, magnesio, potasio, hierro, níquel, cinc, galio, selenio, estroncio, circonio, molibdeno, niobio, tántalo, titanio, silicio, plata, oro, manganeso y calcio.
11. Microaguja para la utilización según la reivindicación 1, en la que la microaguja se recubre con un fármaco, o el fármaco se porta en la microaguja.
- 45 12. Microaguja para la utilización según la reivindicación 1, en la que la microaguja es de tipo placa delgada.
13. Parche de microagujas que comprende:  
la microaguja para la utilización según la reivindicación 1.

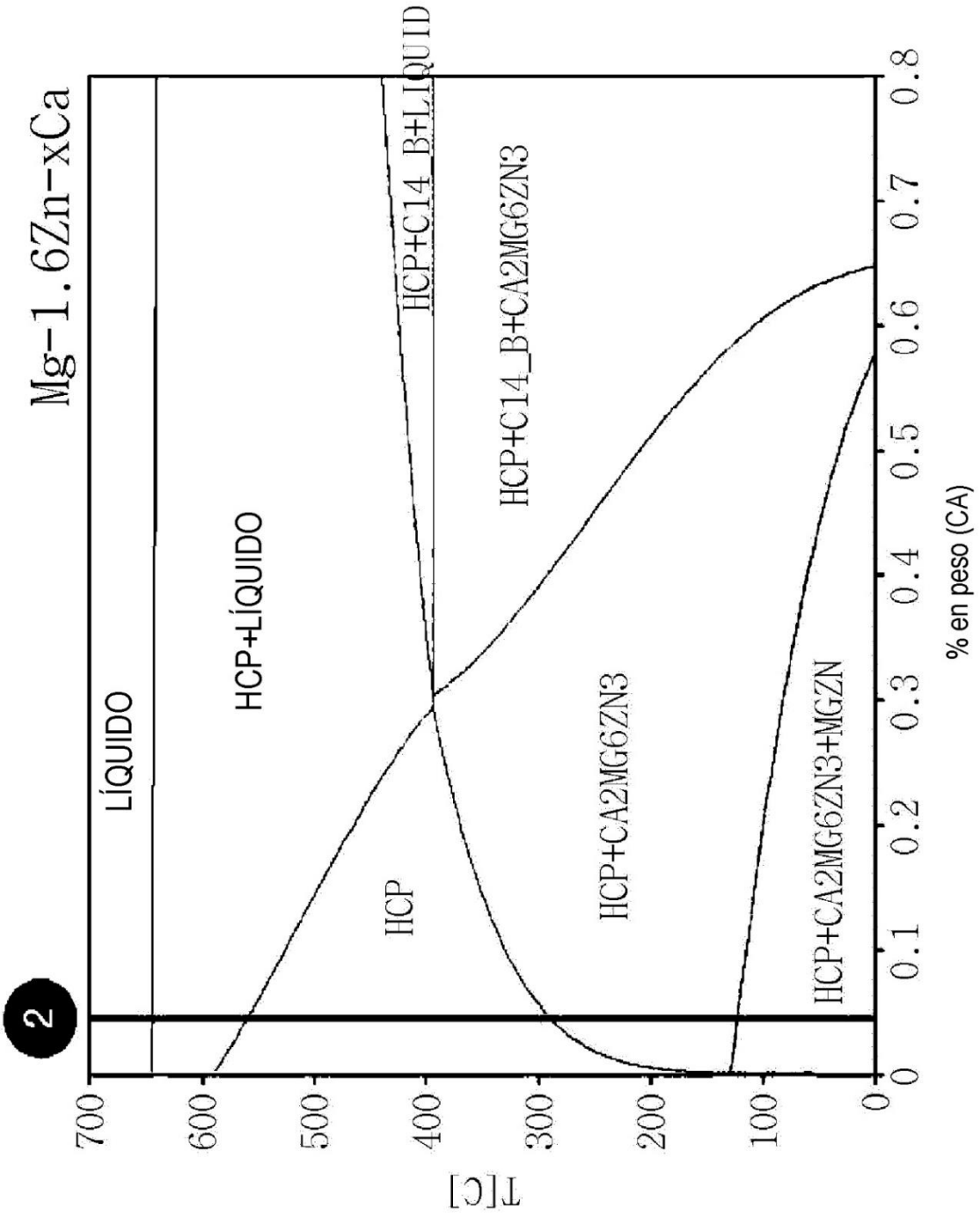


Fig. 1

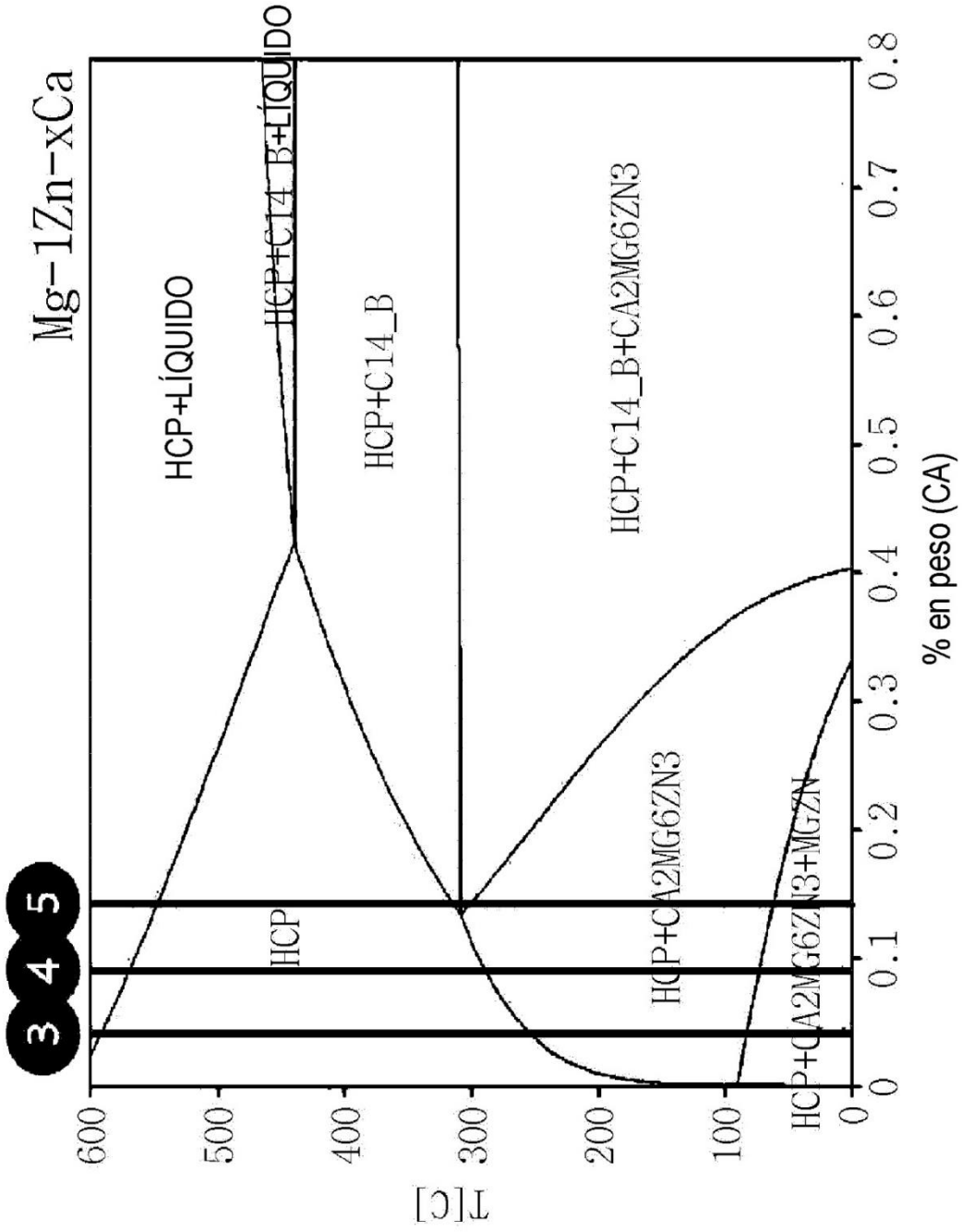


Fig. 2

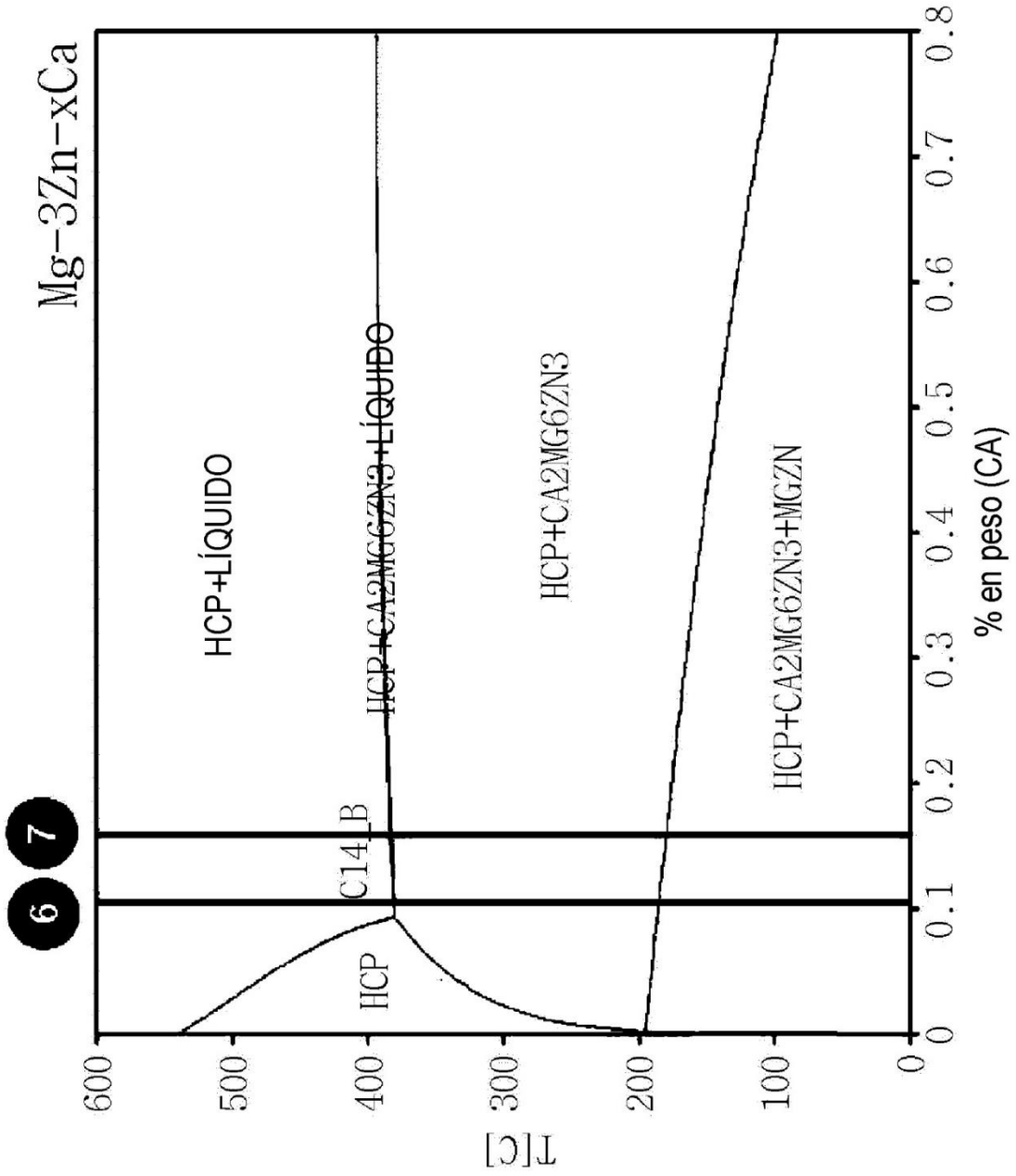
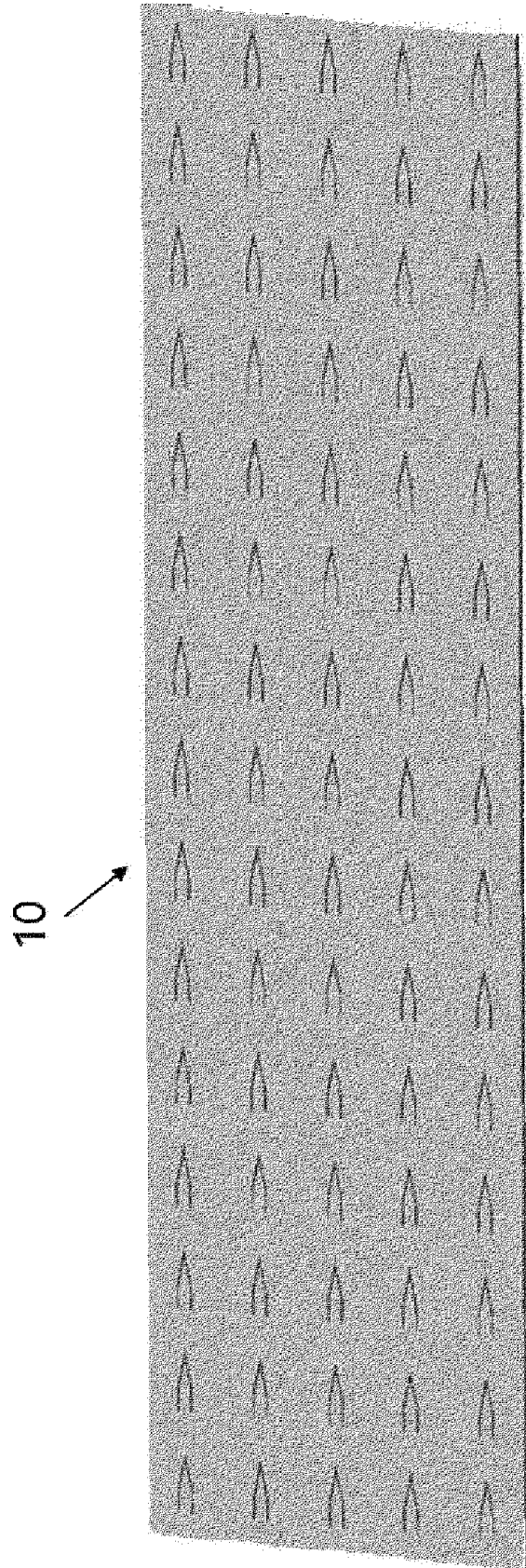
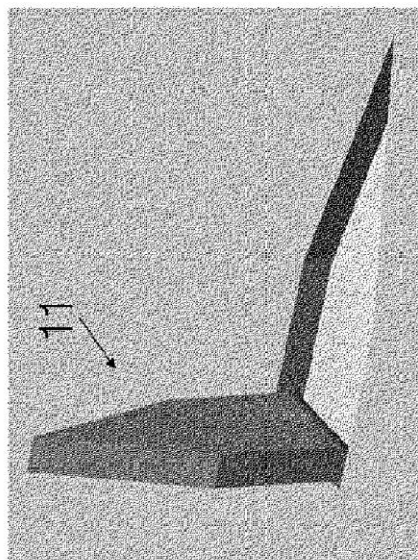
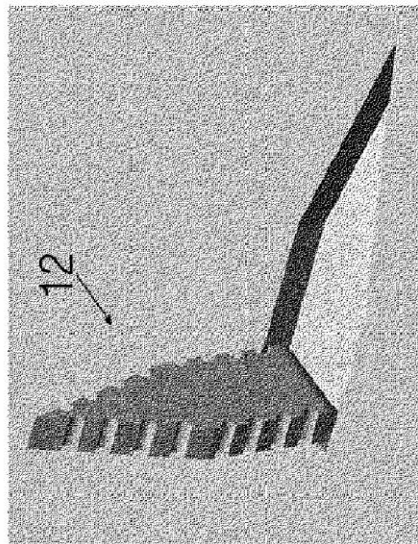
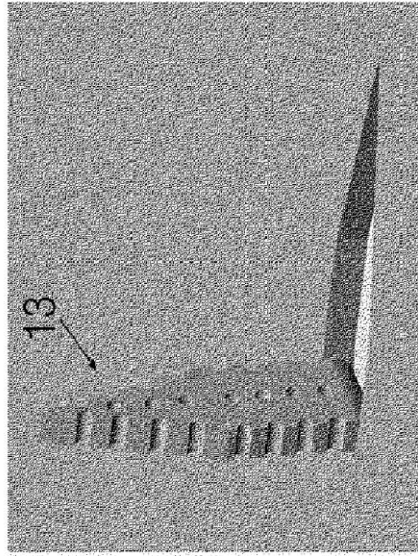


Fig. 3



**Fig. 4**



**Fig. 5**

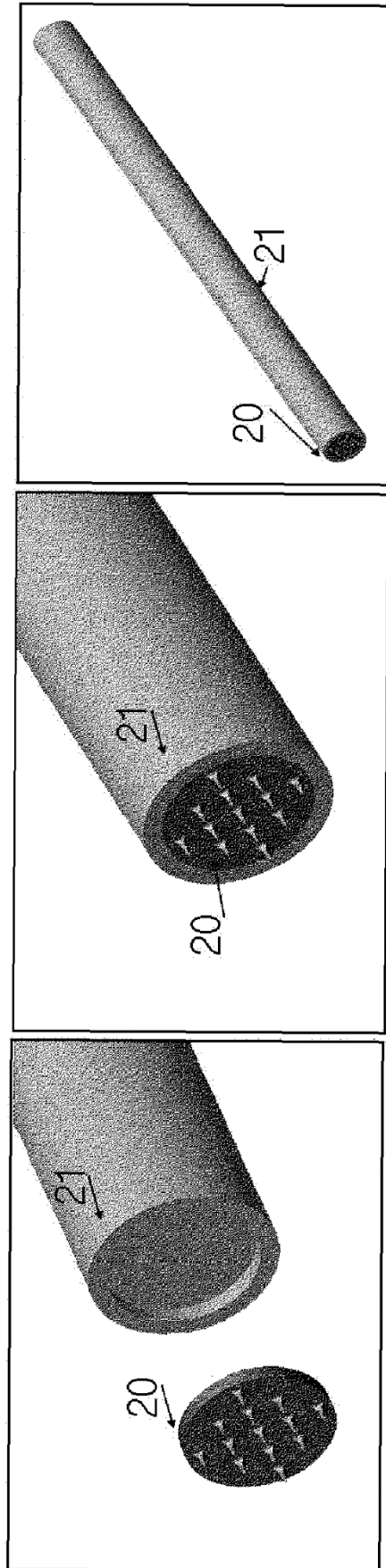
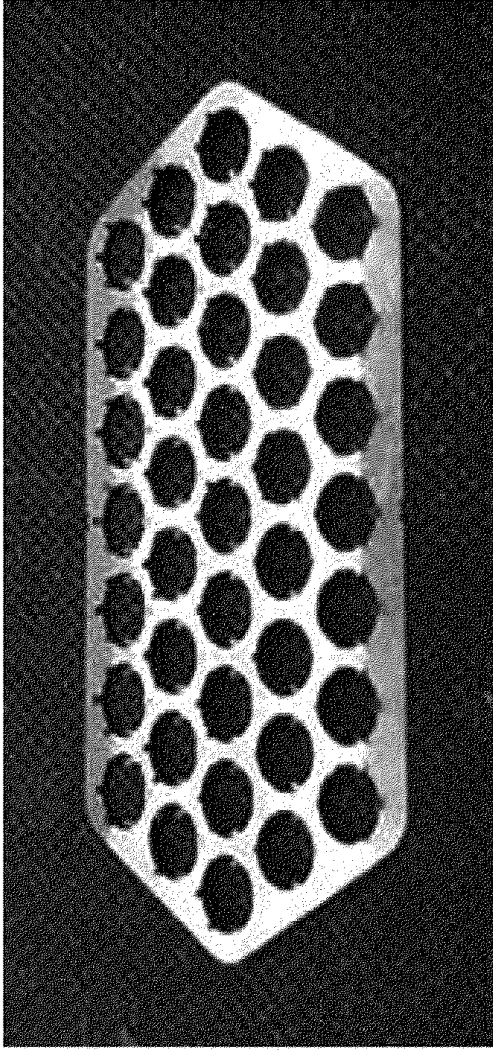
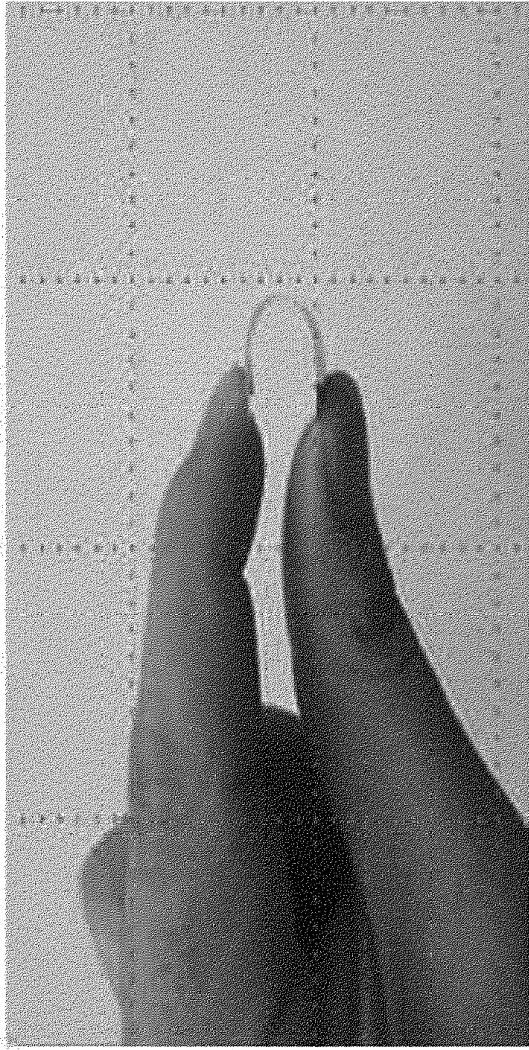


Fig. 6

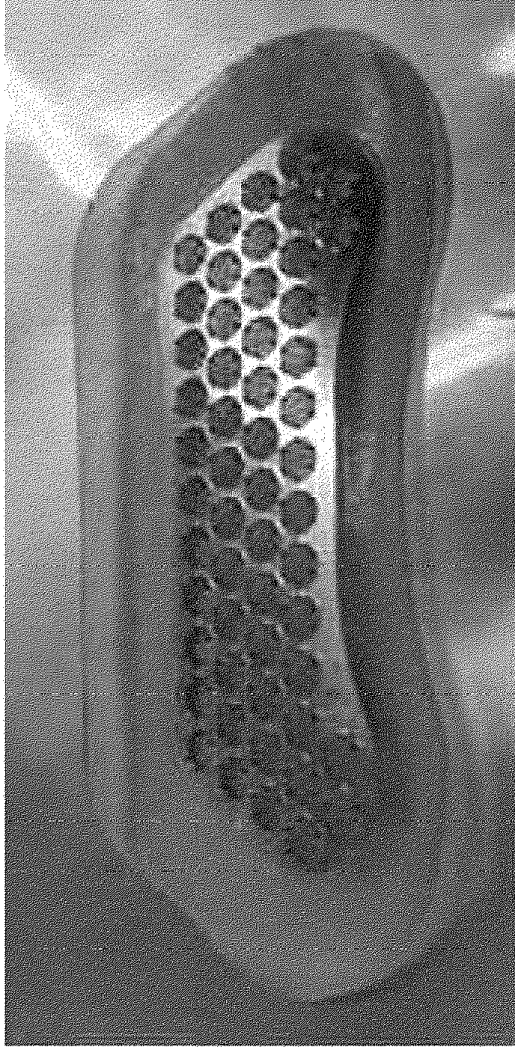


(A)

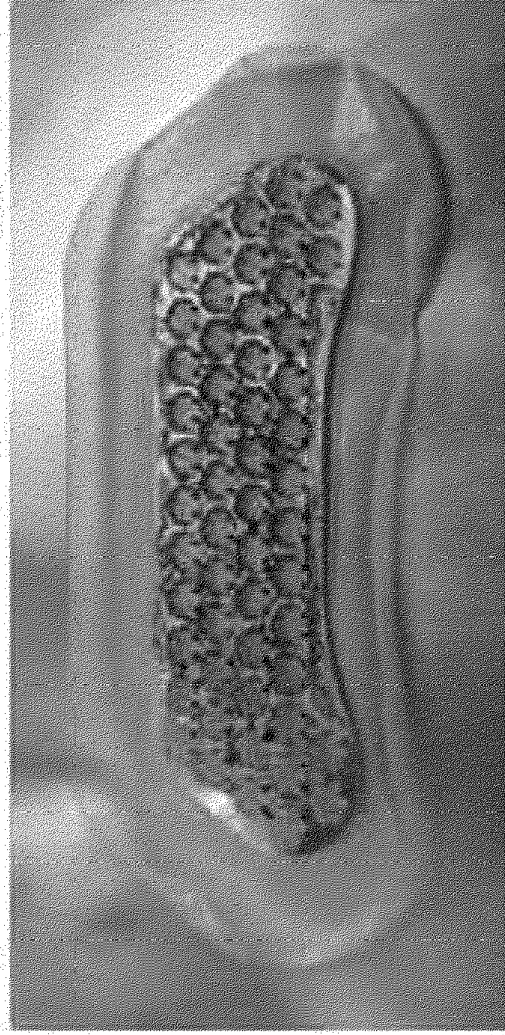


(B)

Fig. 7

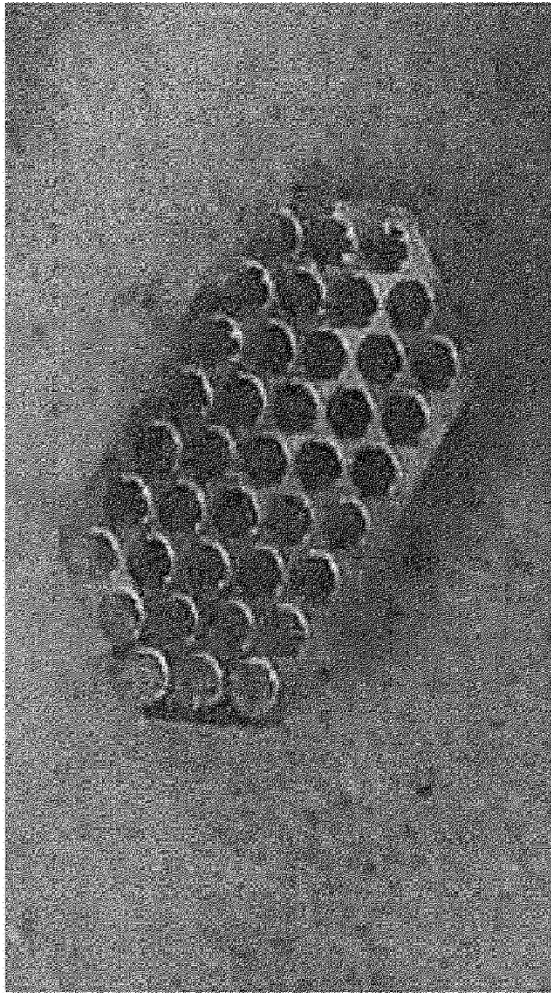


(A)

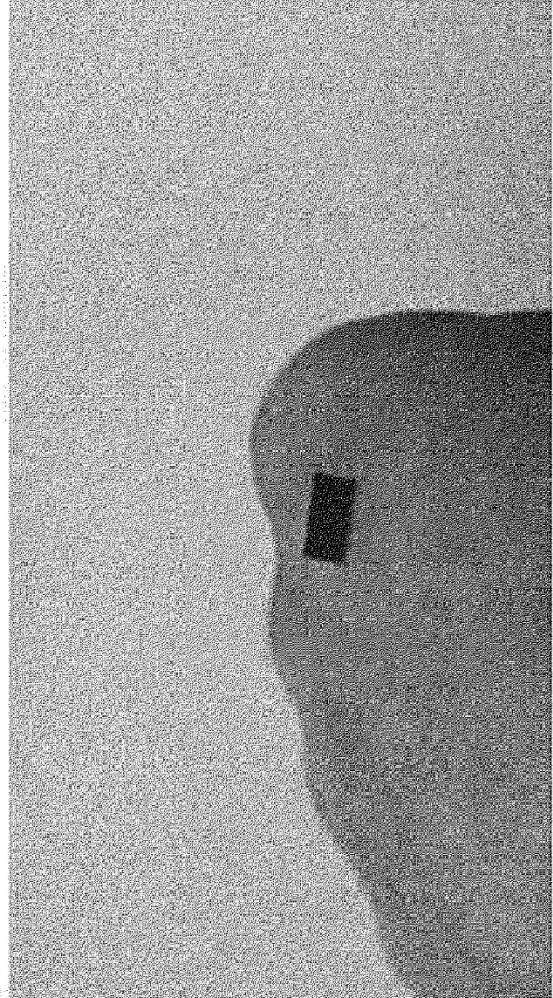


(B)

Fig. 8

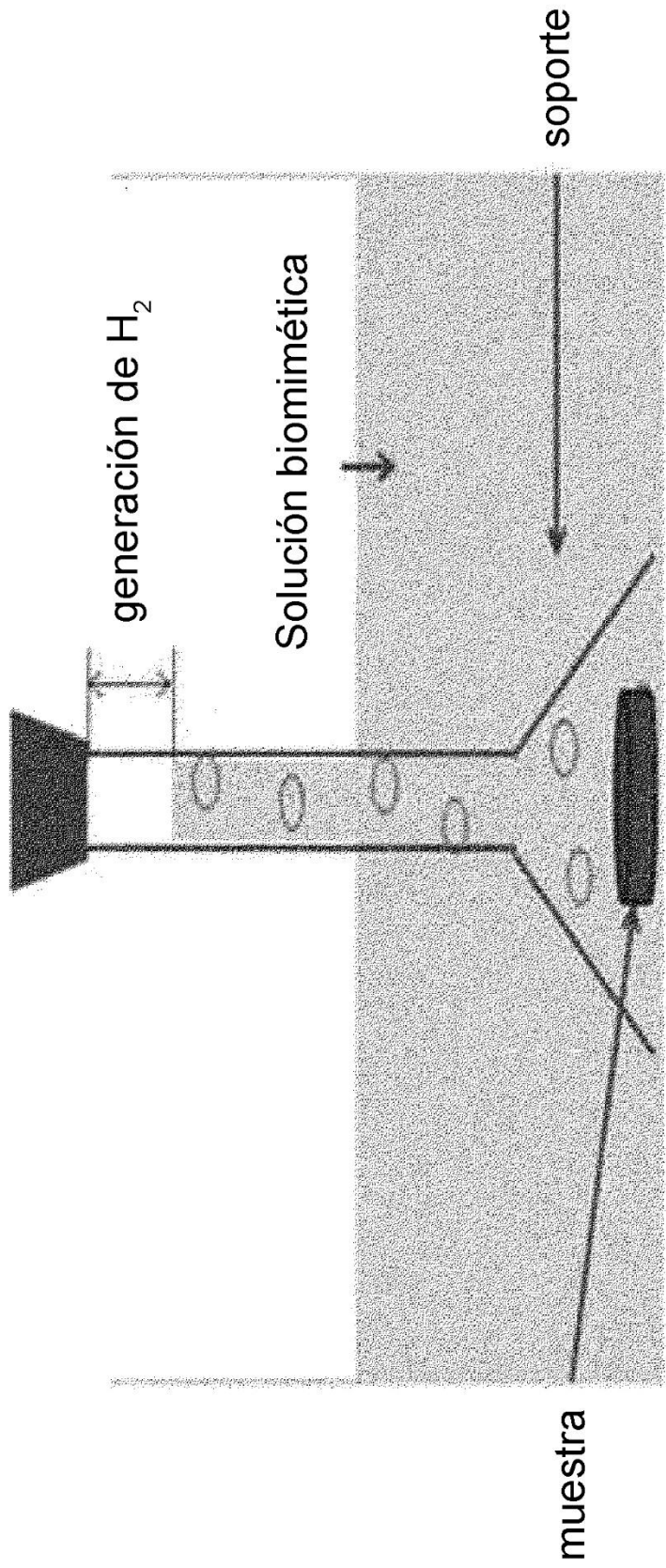


(A)



(B)

Fig. 9



**Fig. 10**

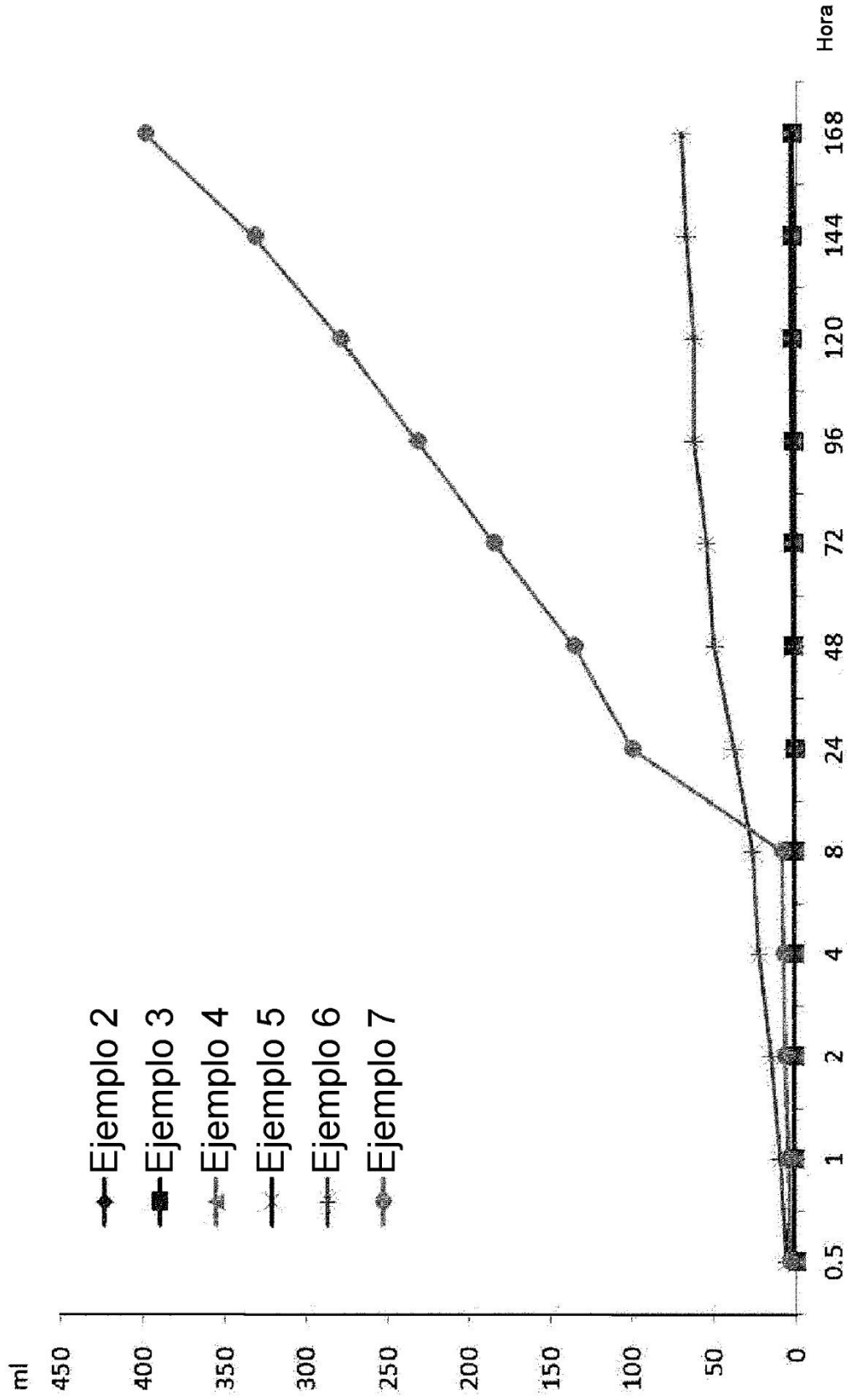


Fig. 11

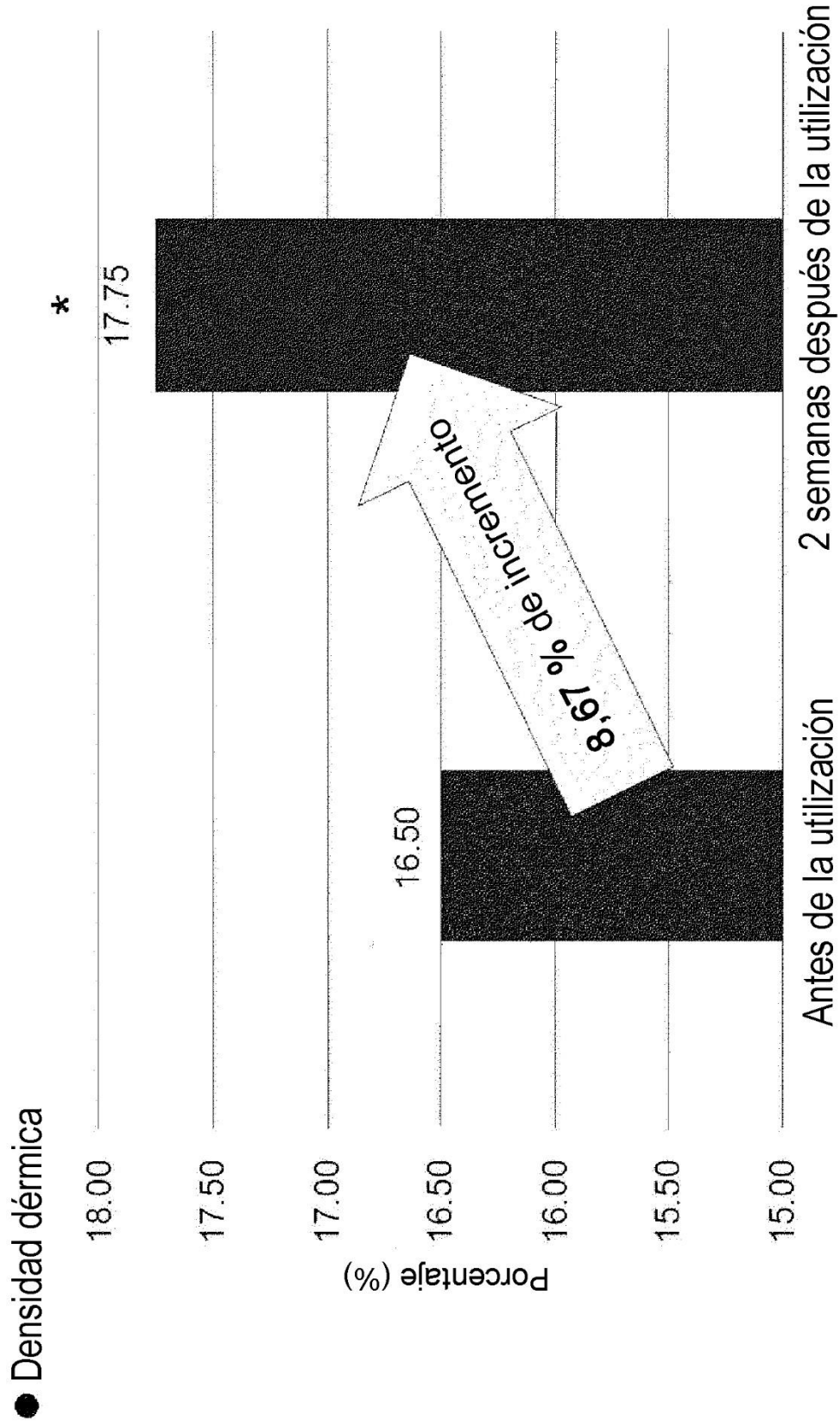
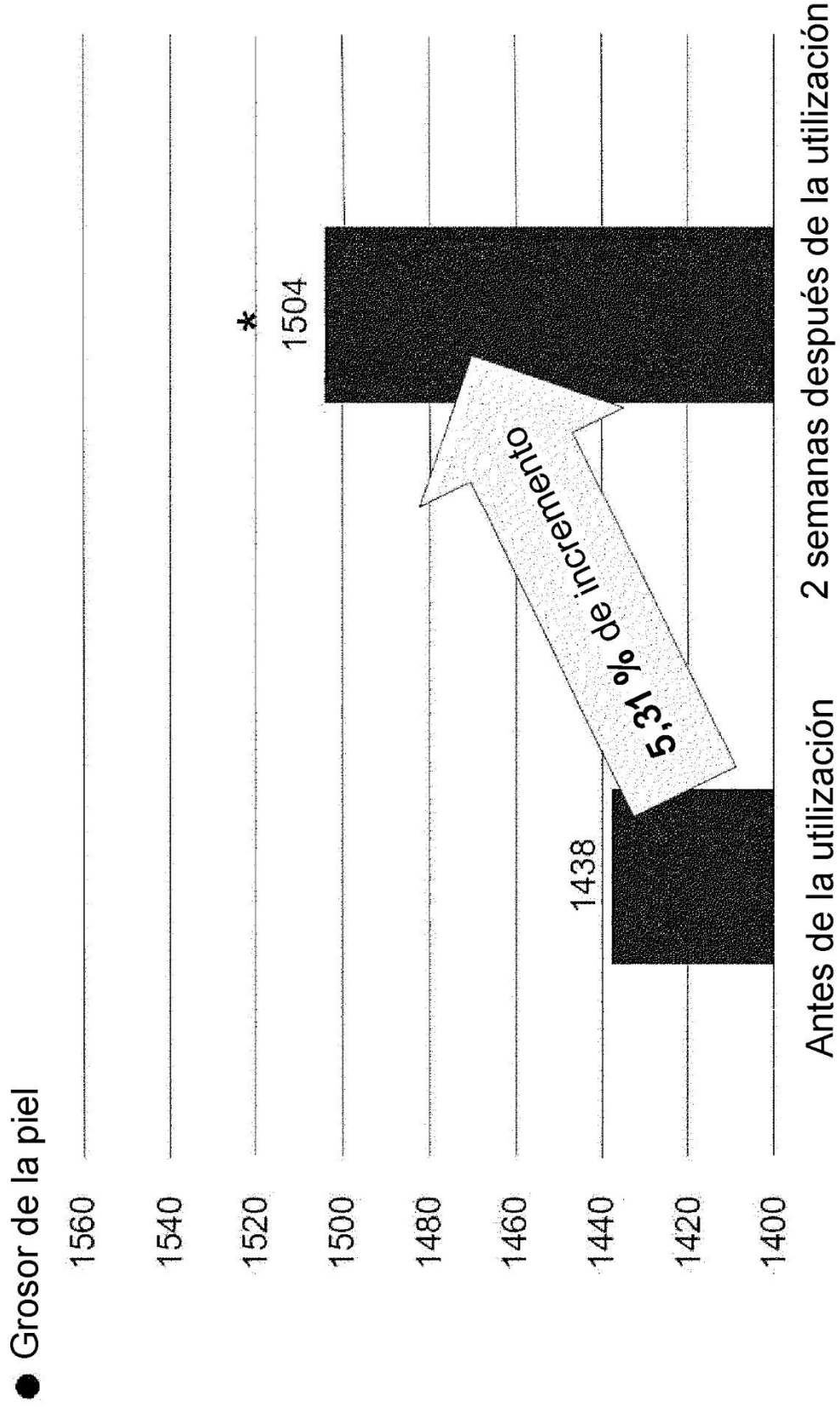
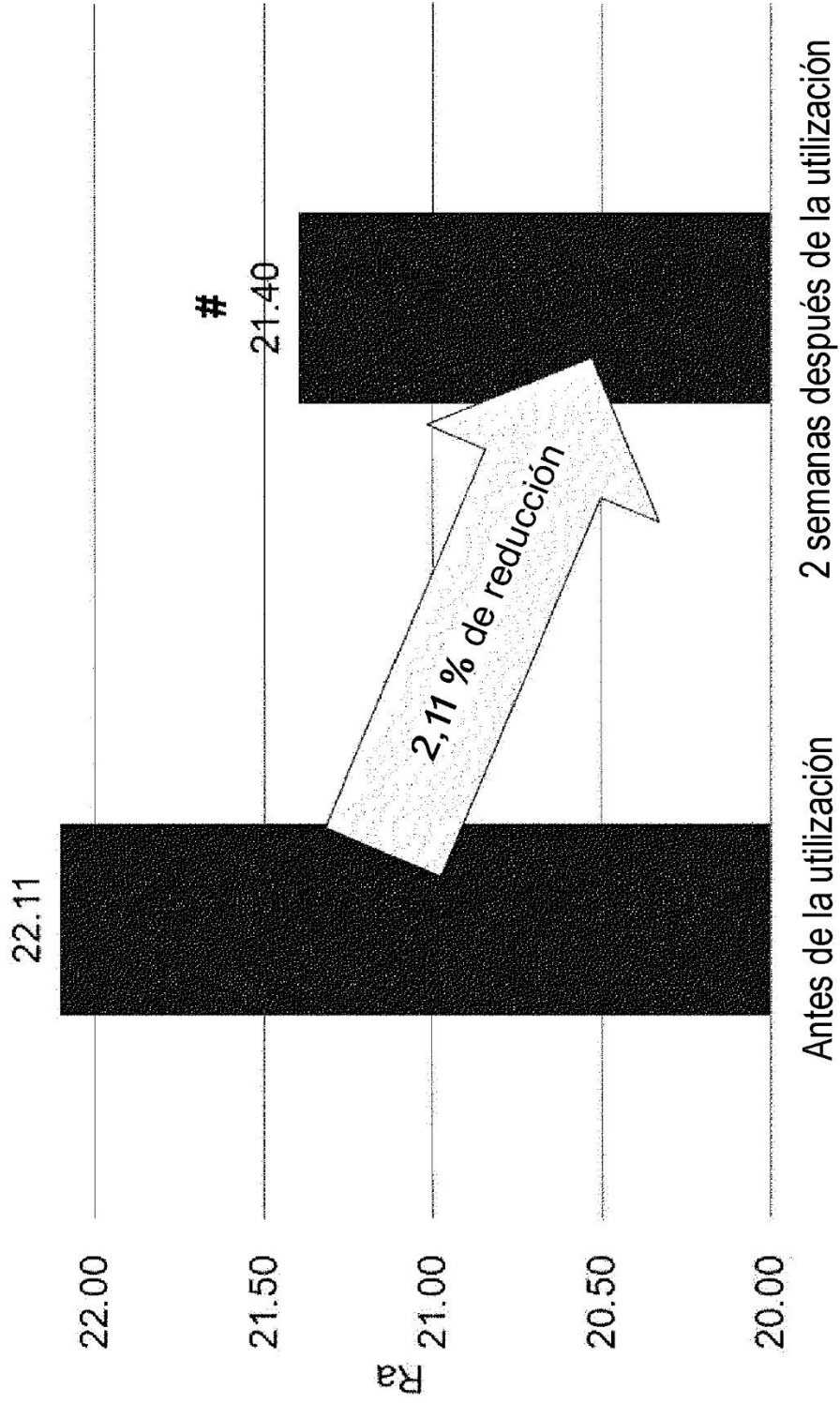


Fig. 12



**Fig. 13**

- Arrugas en torno a los ojos



**Fig. 14**

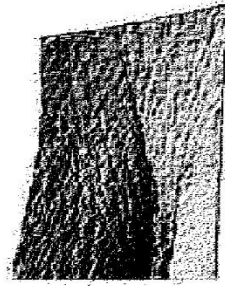
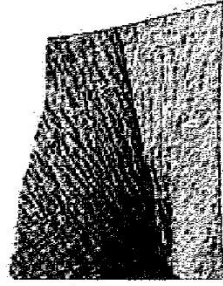
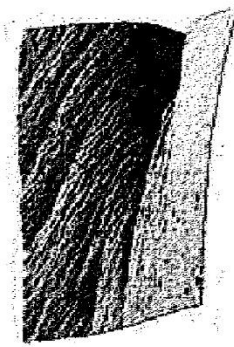
Piel circundante al ojo derecho	Antes del uso	2 semanas del uso	Nivel de cambio	Proporción de cambio	Piel circundante al ojo izquierdo	Antes del uso	2 semanas del uso	Nivel de cambio	Proporción de cambio
	26.620	23.813	-2.807	-10.545		26.126	23.686	-4.440	-15.786

derecho

izquierdo

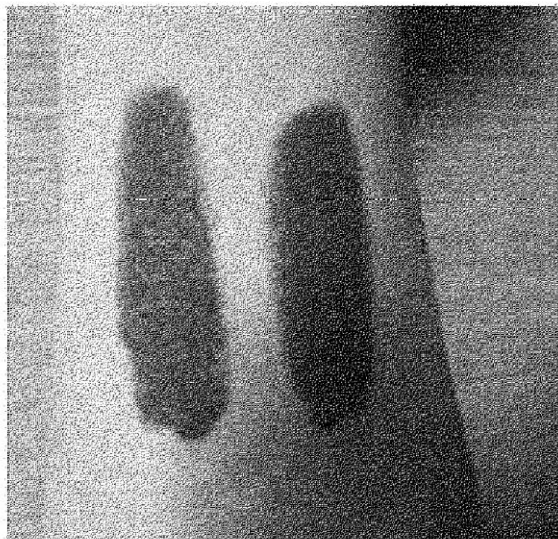
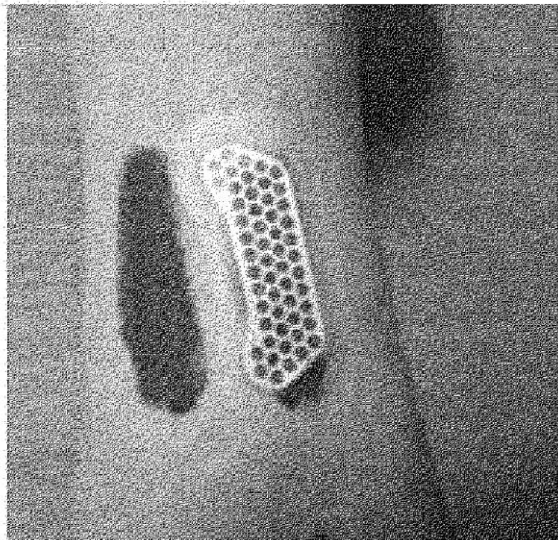
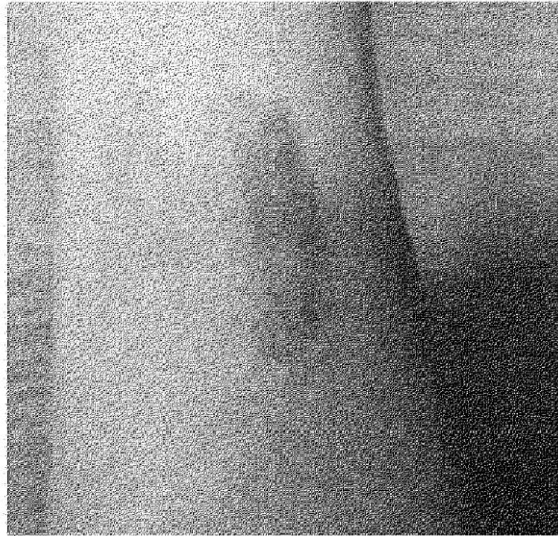
Antes de la realización del experimento

2 semanas después de realizar el experimento

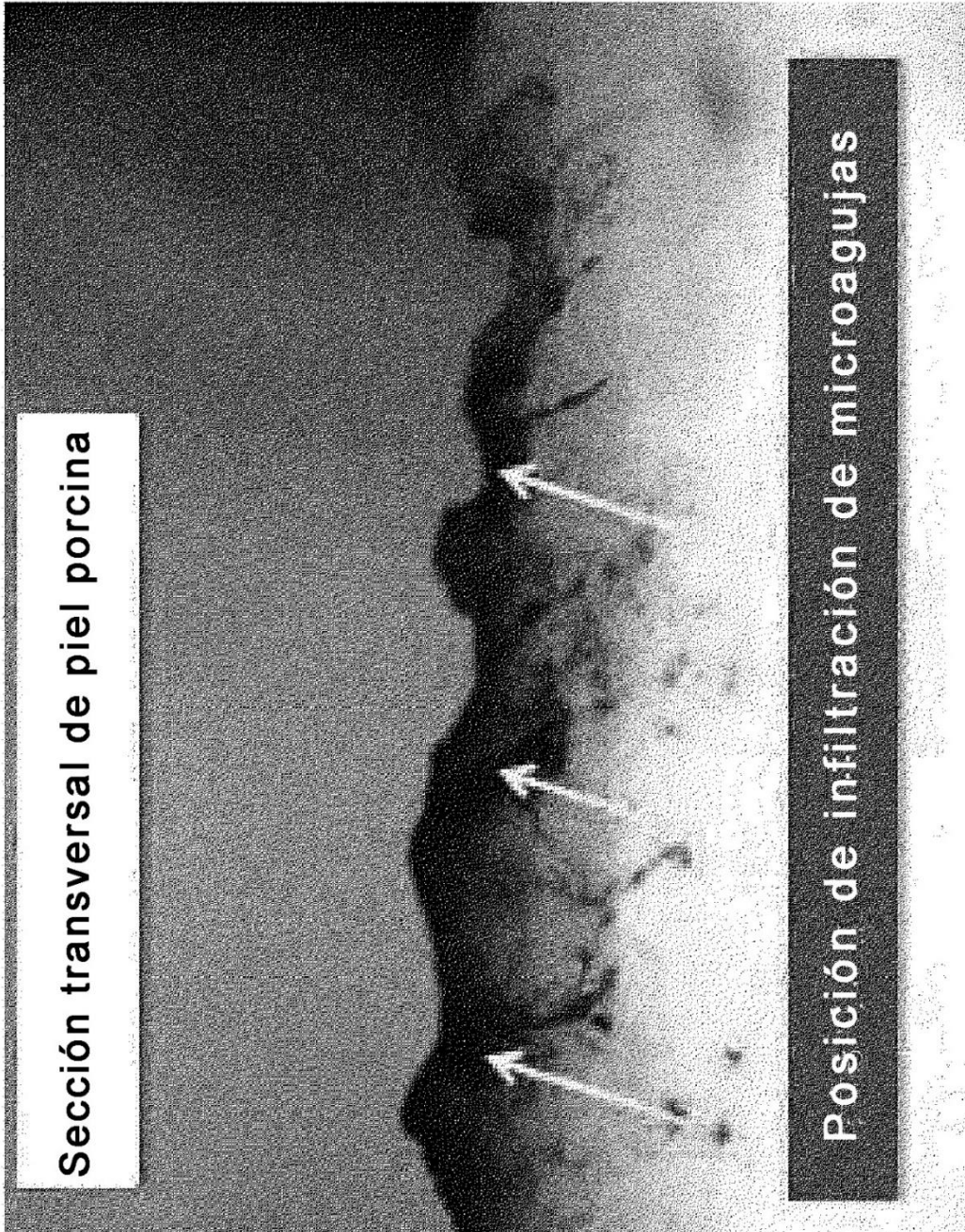


PATAS DE GALLO

Fig. 15



**Fig. 16**



**Fig. 17**