

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 812 609**

51 Int. Cl.:

A61K 9/00 (2006.01)

A61K 47/36 (2006.01)

A61K 9/70 (2006.01)

A61M 37/00 (2006.01)

A61M 5/142 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **27.03.2015 PCT/US2015/023189**

87 Fecha y número de publicación internacional: **01.10.2015 WO15149031**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **27.03.2015 E 15716319 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **27.05.2020 EP 3122332**

54 Título: **Microagujas solubles para el tratamiento de la piel**

30 Prioridad:

28.03.2014 US 201461972165 P

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

17.03.2021

73 Titular/es:

**ALLERGAN, INC. (100.0%)
2525 Dupont Drive
Irvine, CA 92612, US**

72 Inventor/es:

**SCHWAB, JUSTIN J.;
AUGARTEN, MICHAEL;
DOMINGUEZ, ZACHARY;
FRANKLIN, ETHAN;
KAYDA, EDWIN J. y
METZNER, JASON**

74 Agente/Representante:

FÚSTER OLAGUIBEL, Gustavo Nicolás

ES 2 812 609 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

Microagujas solubles para el tratamiento de la piel

- 5 La presente invención se refiere generalmente al tratamiento y rejuvenecimiento de la piel, y más específicamente se refiere a un dispositivo para el tratamiento de la piel que incluye microagujas poliméricas, y a métodos no terapéuticos de tratamiento de la piel que usan estos dispositivos.

Antecedentes

10 La dermis humana es una capa de la piel entre la epidermis y el tejido subcutáneo. La epidermis sirve como barrera para proteger al cuerpo contra patógenos microbianos, estrés oxidativo (luz UV), pérdida de agua y de compuestos químicos, y proporciona resistencia mecánica. El tejido subcutáneo consiste en tejido conjuntivo y funciona como amortiguación para el cuerpo de la tensión y deformación. La dermis está estrechamente conectada a la epidermis a través de una membrana basal. Los componentes estructurales de la dermis son el colágeno, fibras elásticas, glicosaminoglicano y la matriz extracelular. El glicosaminoglicano, por ejemplo, el hialuronano, tiene múltiples funciones, tales como garantizar una buena hidratación, ayudar en la organización de la matriz extracelular (ECM), actuar como material de relleno y participar en los mecanismos de reparación de tejidos. La matriz extracelular desempeña un papel importante en el envejecimiento de la piel: en una piel joven, las fibras de colágeno forman una red tridimensional. Los fibroblastos se unen a las fibrillas de colágeno por medio de múltiples sitios de contacto (integrinas) en su superficie. Esta unión genera una tensión de tracción, que equilibra la síntesis de colágeno y metaloproteínas de la matriz que degradan el colágeno en los fibroblastos. En la piel envejecida, la estructura de la matriz extracelular se daña por la degradación del colágeno (fragmentación parcial del colágeno).

25 El envejecimiento de la piel es un fenómeno progresivo, que se produce a lo largo del tiempo y que puede verse afectado por factores del estilo de vida, tales como el consumo de alcohol, el tabaco y la exposición al sol. El envejecimiento de la piel facial puede caracterizarse por atrofia, laxación y engorde. La atrofia corresponde a una reducción masiva del grosor del tejido de la piel. La laxación de los tejidos subcutáneos conduce a un exceso de piel y a la ptosis, y conduce a la aparición de pómulos y párpados caídos. El engorde se refiere a un aumento de peso en exceso por hinchamiento de la parte inferior de la cara y el cuello. Estos cambios están asociados normalmente con sequedad, pérdida de elasticidad y textura rugosa.

35 Para mejorar la función celular de la piel, existen dos enfoques principales: uno es suministrar células cutáneas con bloques de construcción esenciales a través de nutrición oral y suplementos o pomadas y sueros tópicos, o ejercicio diario vigoroso para aumentar el torrente sanguíneo y estimular el sistema linfático; el otro enfoque se refiere a optimizar la liberación de factores de crecimiento, es decir sustancias que provocan la diferenciación, la proliferación y/o el crecimiento de las células, y citocinas que señalan las moléculas liberadas por las células para comunicarse con otras células. Sin embargo, aplicar principios activos por vía tópica a la piel con el fin de mejorar la función celular generalmente no ha sido muy eficaz, probablemente debido a la naturaleza impermeable del estrato córneo y de otras capas superficiales de la epidermis.

45 Se han propuesto técnicas y dispositivos no invasivos o poco invasivos para facilitar la administración de agentes beneficiosos en la piel. Por ejemplo, se han usado dispositivos de microagujas para crear numerosas perforaciones poco profundas en la dermis, con el objetivo de permitir una mejor penetración de las composiciones tópicas en la piel perforada. Tales dispositivos de microagujas se usan para perforar la piel y, a continuación, se aplican a veces composiciones tópicas a la piel perforada. El documento de patente WO 2014/041531 divulga métodos y dispositivos de administración para el aumento de la piel.

50 Sigue existiendo una necesidad insatisfecha de mejores métodos, dispositivos y tratamientos para mejorar los estados de la piel, por ejemplo, con el fin de optimizar la salud de la piel y mejorar el aspecto exterior.

Sumario

55 La presente invención proporciona un método no terapéutico y un dispositivo para su uso en un método de tratamiento según las reivindicaciones. Los métodos y dispositivos de la invención son para beneficiar a la piel, por ejemplo, potenciando la penetración de la piel para una administración más eficaz de fármacos, productos farmacéuticos, antioxidantes, vitaminas y otros agentes beneficiosos.

60 En una realización, se proporciona un dispositivo para el tratamiento de la piel. El dispositivo incluye microagujas que están diseñadas para administrar de manera más eficaz agentes beneficiosos a la piel. El dispositivo comprende un sustrato y una disposición, por ejemplo, una matriz de microagujas que sobresalen del sustrato. Las microagujas se componen de un polímero biodegradable, en el que el material polimérico comprende ácido hialurónico reticulado. Las microagujas pueden incluir además un aditivo, por ejemplo, una vitamina u otro agente beneficioso.

65 El dispositivo está diseñado de modo que la disposición de microagujas facilitará la penetración de las microagujas en la piel, por ejemplo, en el estrato córneo, cuando el dispositivo se aplica a la piel. Por ejemplo, la disposición de

microagujas comprende microagujas que tienen diferentes longitudes entre sí. Por ejemplo, la matriz puede comprender primeras y segundas microagujas alternas, en la que las primeras microagujas tienen una primera longitud y las segundas microagujas tienen una segunda longitud diferente de la primera longitud.

5 En algunas realizaciones, el dispositivo puede incluir una primera zona con un tamaño y/o una forma para cubrir una primera parte de la piel que va a tratarse, y una segunda zona adyacente y conectada a la primera zona, la segunda zona con un tamaño y/o una forma para cubrir una segunda parte de la piel que va a tratarse. En algunas realizaciones, la primera zona incluye unas primeras microagujas que sobresalen del sustrato y que tienen una primera longitud, y la segunda zona incluye unas segundas microagujas que sobresalen del sustrato y que tienen una segunda longitud, diferente de la primera longitud, que sobresalen de la primera zona y unas segundas microagujas que tienen una segunda altura diferente de la primera altura, que sobresalen de la segunda zona.

15 También se proporcionan métodos no terapéuticos de tratamiento de la piel. En una realización, un método no terapéutico de tratamiento de la piel comprende la etapa de facilitar la penetración de microagujas en la piel al estirar un área de la piel que va a tratarse hacia una matriz de microagujas, por ejemplo, usando succión o vacío.

20 En aún otro aspecto de la invención, se proporciona un conjunto para el tratamiento de la piel que comprende un primer parche que tiene una primera forma para cubrir una parte de la cara que va a tratarse y que incluye una primera matriz de microagujas, y un segundo parche que tiene una segunda forma diferente de la primera forma para cubrir otra parte de la cara que va a tratarse y que incluye una segunda matriz de microagujas diferente de la primera matriz.

25 En algunas realizaciones, la primera matriz comprende microagujas que tienen una primera longitud y la segunda matriz comprende microagujas que tienen una segunda longitud diferente de la primera longitud. En otras realizaciones, la primera matriz comprende microagujas que tienen un primer espaciado y la segunda matriz comprende microagujas que tienen un segundo espaciado diferente del primer espaciado.

Breve descripción de los dibujos

30 La presente invención puede entenderse más fácilmente y/o las ventajas de la misma pueden apreciarse mejor al considerar la siguiente descripción detallada y los dibujos adjuntos, en los que:

La figura 1 muestra una imagen de SEM de una parte de un dispositivo de microagujas de la técnica anterior;

35 Las figuras 2a-2c ilustran, de forma simplificada, el mecanismo de acción del dispositivo de microagujas de la técnica anterior mostrado en la figura 1;

Las figuras 3a-3c ilustran, de forma simplificada, un mecanismo de acción de un dispositivo de microagujas de una realización de la presente invención;

40 La figura 4 muestra un globo que representa la piel, que se presiona contra una matriz de clavos que representan una matriz de microagujas de la técnica anterior;

45 Las figuras 5a y 5b muestran, de forma simplificada, una matriz de microagujas en algunas realizaciones de la invención, y la penetración de la piel por las mismas;

Las figuras 6a y 6b muestran, de forma simplificada, una matriz de microagujas en otras realizaciones de la invención, y la penetración de la piel por las mismas;

50 La figura 7 muestra aún otra realización de la invención;

La figura 8 ilustra un conjunto, según algunas realizaciones de la invención, útil para el tratamiento de la piel usando dispositivos de microagujas en capas;

55 Las figuras 9 y 10 ilustran, de forma simplificada, realizaciones de la invención usando presión negativa para potenciar la eficacia de la presente invención; y

Las figuras 11, 12 y 13 ilustran aún otras realizaciones de la invención.

Descripción detallada

60 Pasando a la figura 1, se muestra una imagen de SEM de una parte de un dispositivo 1 de microagujas de la técnica anterior. Las microagujas 2 tienen una longitud, una forma y un espaciado uniformes. Tal como se ilustra en las figuras 2a-2c, las microagujas 2 se usan generalmente para pinchar o penetrar la piel 3 a profundidades poco profundas, muy superficiales (figura 2a), para hacer de manera mecánica que la piel 3 sea más porosa (figura 2b) y, en teoría, para permitir la penetración de agentes 4 tópicos en las capas más profundas de la piel (figura 2c).

Según la presente invención, se han desarrollado microagujas poliméricas, y matrices de tales microagujas, acopladas con geometrías y disposiciones, tanto simples como complejas, para administrar de manera más eficaz productos farmacéuticos, fármacos y otros agentes beneficiosos a la piel. La administración de tales agentes y componentes puede potenciar el aspecto y la sensación de la piel, al fomentar la hidratación y mejorar la textura y la elasticidad de la piel.

En un aspecto de la invención, las microagujas comprenden un material polimérico biocompatible. En algunas realizaciones, las microagujas comprenden un material polimérico que es biodegradable o soluble en la piel. En algunas realizaciones, las microagujas comprenden una mezcla de un material polimérico y un agente activo beneficioso para la piel. Las reivindicaciones divulgan que el material polimérico comprende ácido hialurónico reticulado.

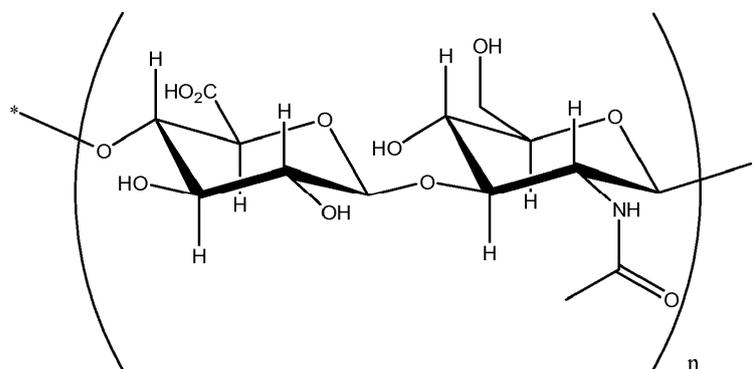
Los materiales poliméricos adecuados incluyen poli(metacrilato de metilo) (PMMA), poli(ácido glicólico-co-ácido láctico) (PLGA), polietileno (PE), policaprolactona (PCL), polipropileno. Los materiales poliméricos pueden comprender un glicosaminoglicano (GAG), tal como hialuronano, condroitina, heparina, colágeno, fibroína, elastina, diversos polisacáridos, derivados de celulosa, y similares. En algunas realizaciones, las microagujas comprenden una mezcla o combinación de diferentes polímeros.

El agente beneficioso puede ser cualquier componente beneficioso para mejorar la piel, por ejemplo, para mejorar la salud, la textura, la hidratación o la elasticidad de la piel. Tales agentes incluyen vitaminas (por ejemplo, A, C, B), antioxidantes, agentes blanqueadores de la piel, péptidos y factores de crecimiento.

En algunas realizaciones, el material polimérico es un polisacárido, por ejemplo, ácido hialurónico. En algunas realizaciones, el agente beneficioso y el material polimérico son ambos ácido hialurónico. En algunas realizaciones, el material polimérico es un polímero reticulado, por ejemplo, tal como se reivindica, ácido hialurónico reticulado. La reticulación de ácido hialurónico puede lograrse de cualquier manera adecuada conocida por los expertos en la técnica.

Para fabricar los presentes dispositivos de microagujas, se proporciona una composición precursora, por ejemplo, una composición de gel polimérico que incluye o no uno o más aditivos beneficiosos. La composición precursora puede elaborarse usando técnicas conocidas, por ejemplo, técnicas conocidas para elaborar geles de relleno dérmico a base de ácido hialurónico. El gel puede formarse en microagujas de gel usando, por ejemplo, tecnologías de micromoldeo. Las microagujas sobresalen de un sustrato para facilitar el manejo. El sustrato puede ser del mismo material que las microagujas, o puede ser un material diferente. El sustrato puede ser cualquier sustrato flexible adecuado, tal como una tela, una lámina o una membrana. A continuación, puede permitirse que las microagujas de gel formadas se conviertan, o puede provocarse que se conviertan, en proyecciones endurecidas y secas que penetrarán en la piel.

El ácido hialurónico es un glicosaminoglicano no sulfatado que potencia la retención de agua y resiste las tensiones hidrostáticas. Es no inmunogénico y puede modificarse químicamente de numerosas maneras. El ácido hialurónico puede ser aniónico a intervalos de pH alrededor o por encima del pKa de sus grupos ácido carboxílico. A menos que se indique claramente lo contrario, la referencia a ácido hialurónico, hialuronano o HA en el presente documento puede incluir su forma completamente protonada, o no iónica, tal como se representa a continuación, así como cualesquiera formas aniónicas y sales de ácido hialurónico, tales como sales de sodio, sales de potasio, sales de litio, sales de magnesio, sales de calcio, etc.



Ácido hialurónico

Pasando ahora a las figuras 3a-3c, en un aspecto, se proporciona un dispositivo 10 para el tratamiento de la piel que permite un mecanismo de “pinchar, disolver y liberar”. Por ejemplo, el dispositivo 10 puede comprender un sustrato 11 y una disposición, por ejemplo, una matriz, de microagujas 12 que sobresalen del sustrato 11 (figura 3a). Las microagujas 12 comprenden un componente polimérico y un producto farmacéutico, fármaco u otro agente beneficioso

activo. El agente puede combinarse con, mezclarse en, encapsularse o reticularse con o en, el componente polimérico. Las microagujas 12 están estructuradas para poder penetrar en la piel 3 (figura 3b), por ejemplo, la epidermis, y liberarse en los tejidos debajo de la superficie de la piel y disolverse (figura 3c). La disolución del componente polimérico de la microaguja provoca la liberación del agente beneficioso en la piel, por ejemplo, a medida que el polímero se descompone, biodegrada o disuelve.

Un inconveniente con la tecnología de microagujas de la técnica anterior, tal como las microagujas mostradas con la figura 1 descrita anteriormente, es que todas las agujas son de la misma forma y longitud, y están espaciadas de manera uniforme entre sí. Sin embargo, la elasticidad natural de la piel evita con frecuencia que las agujas individuales penetren de manera eficaz en la piel. Este concepto se ilustra gráficamente en la figura 4. Se usa un globo 5 inflado para representar la piel, y se usa una matriz 6 de clavos 7 con longitudes idénticas para representar un dispositivo de microagujas de la técnica anterior que tiene todas las microagujas de la misma longitud. Tal como se ilustra, en general, las puntas de los clavos son incapaces de penetrar en o perforar el globo 5, o al menos no sin que se apliquen presiones sustanciales entre el globo y la matriz de clavos.

Ventajosamente, haciendo referencia ahora a las figuras 5a-5c, en algunas realizaciones de la invención, se proporciona un dispositivo 20 para el tratamiento de la piel que comprende una matriz 22 de microagujas que comprende microagujas que sobresalen de un sustrato 26. La matriz 22 de microagujas comprende agujas de longitudes diferentes o variables (denominadas a veces "alturas"). Por ejemplo, el dispositivo 20 comprende unas primeras microagujas 32 que tienen una primera longitud y unas segundas microagujas 34 que tienen una segunda longitud diferente de la primera longitud. Las primeras microagujas 32 y las segundas microagujas 34 pueden disponerse de manera alterna, por ejemplo, en una, dos, tres o más. Las microagujas 32, 34 pueden disponerse en un patrón establecido o pueden disponerse al azar.

En algunas realizaciones, la primera longitud es al menos aproximadamente el 1% mayor en longitud que la segunda longitud. Por ejemplo, en algunas realizaciones, la primera longitud es al menos aproximadamente el 5%, al menos aproximadamente el 10%, al menos aproximadamente el 20%, al menos aproximadamente el 30%, al menos aproximadamente el 40%, al menos aproximadamente el 50%, al menos aproximadamente el 60%, al menos aproximadamente el 70%, al menos aproximadamente el 80%, al menos aproximadamente el 90%, al menos aproximadamente el 100%, al menos aproximadamente el 150%, al menos aproximadamente el 200%, al menos aproximadamente el 300%, al menos aproximadamente el 500%, al menos aproximadamente el 800% o al menos aproximadamente el 1000% mayor en longitud que la segunda longitud. En algunas realizaciones, las primeras microagujas pueden tener una longitud que es al menos de aproximadamente el 10% a aproximadamente el 200% mayor que la longitud de las segundas microagujas. Por ejemplo, las primeras microagujas tienen una longitud que es aproximadamente el 30%, o aproximadamente el 40%, o aproximadamente el 50%, o aproximadamente el 60%, o aproximadamente el 70%, o aproximadamente el 80%, o aproximadamente el 90%, o aproximadamente el 100%, o aproximadamente el 110%, o aproximadamente el 120%, o aproximadamente el 130%, o aproximadamente el 140%, o aproximadamente el 150%, o aproximadamente el 160%, o aproximadamente el 170%, o aproximadamente el 180%, o aproximadamente el 190%, o aproximadamente el 200% o mayor que la longitud de las segundas microagujas.

El dispositivo 20 está estructurada para ser más eficaz en la penetración de la piel 4, por ejemplo, en relación con un dispositivo 1 de la técnica anterior por lo demás idéntico, que tiene todas las agujas de la misma longitud, tal como se describió anteriormente. Al alternar la longitud de las agujas, se aumenta la presión de las agujas altas individuales, por ejemplo, las agujas 32, y, por tanto, aumenta potencialmente el número y la cantidad de microagujas que en última instancia pueden penetrar en la piel. Esto puede apreciarse mejor haciendo referencia a la figura 5b.

Las microagujas 32, 34 pueden comprender una mezcla de un material polimérico y un agente activo beneficioso para la piel. La matriz 22 puede formarse moldeando las microagujas 32, 34 usando técnicas de moldeo convencionales.

En las figuras 6a y 6b se muestra otra realización de la invención. En este caso, se proporciona un dispositivo 40, similar al dispositivo 20, que comprende una matriz 41 que comprende microagujas 42, 44, 46 de al menos tres o más longitudes diferentes.

Se sabe que diferentes áreas de la piel facial tienen diferentes grosores dérmicos. Por ejemplo, los surcos lagrimales, es decir, la piel directamente debajo de los ojos, tienen capas dérmicas extremadamente delgadas, mientras que la zona del mentón de la cara tiene una dermis relativamente gruesa. Se contempla que, al variar las longitudes de las múltiples agujas, tal como se describe en el presente documento, pueden fabricarse diversos dispositivos según la invención que proporcionan un perfil de penetración deseado de áreas faciales seleccionadas.

En algunas realizaciones de la invención, se proporcionan microagujas que tienen una profundidad de penetración beneficiosa, dependiendo de la edad del paciente, el tipo de piel y/o el área de piel que va a tratarse. Por ejemplo, en un aspecto de la invención, se proporciona un dispositivo para el tratamiento de la piel que comprende un sustrato que tiene una primera zona que incluye microagujas que tienen una primera longitud, y una segunda zona adyacente a la primera zona y que incluye microagujas que tienen una segunda longitud que es diferente de la primera longitud.

Pasando ahora a la figura 7, en otra realización, se proporciona un dispositivo 50 de parche que incluye determinadas

zonas con matrices de agujas particulares, que tiene en cuenta las variaciones de grosor dérmico de un paciente. Esto puede facilitar, por ejemplo, la administración eficaz de fármacos a diversas áreas de la cara. Por ejemplo, el dispositivo 50 tiene la forma de un parche que tiene una matriz 52 para el puente nasal y una matriz 54 diferente para la zona facial más delgada adyacente a la nariz. Por tanto, el dispositivo 50 está en forma de un único parche que es capaz de administrar de manera eficaz fármacos o agentes beneficiosos a diferentes zonas de la piel, en este caso, el puente nasal y los pómulos y/o el surco lagrimal, a una profundidad de penetración adecuada para la zona de la piel, basándose en las diferentes disposiciones de microagujas.

En general, con el fin de que las microagujas se disuelvan y liberen de manera eficaz dentro de la piel para proporcionar un beneficio para el rejuvenecimiento de la piel, la profundidad de penetración puede estar entre aproximadamente 25 μm y aproximadamente 2000 μm , por ejemplo, entre aproximadamente 100 μm y aproximadamente 1000 μm . En algunas realizaciones, las microagujas tienen una longitud de menos de 100 μm , y en algunas realizaciones, las microagujas tienen una longitud de más de 1000 μm , por ejemplo, de hasta aproximadamente 2000 μm . En algunas realizaciones, las microagujas, por ejemplo, las microagujas más largas en la disposición, tienen una longitud de entre aproximadamente 200 μm y aproximadamente 600 μm , por ejemplo, entre aproximadamente 400 μm , o incluso más específicamente, entre aproximadamente 420 μm y aproximadamente 480 μm .

En una realización, un dispositivo para el tratamiento de la piel según la invención comprende un sustrato y microagujas a base de ácido hialurónico espaciadas entre sí que sobresalen del sustrato, en el que las microagujas tienen una longitud de entre aproximadamente 420 μm y 480 μm , una base de entre aproximadamente 200 μm y aproximadamente 300 μm , por ejemplo, una base de aproximadamente 270 μm , y un ancho de la punta de menos de 20 μm , por ejemplo, un ancho de la punta de aproximadamente 5 μm .

Para su uso en la zona del surco lagrimal, en una realización, las microagujas, por ejemplo, las primeras microagujas, tienen una longitud de menos de aproximadamente 500 μm , por ejemplo, entre aproximadamente 100 μm y aproximadamente 500 μm , por ejemplo, una longitud de aproximadamente 400 μm , por ejemplo, una longitud de aproximadamente 300 μm , por ejemplo, una longitud de aproximadamente 200 μm . Para su uso en la zona del mentón, las microagujas tienen una longitud de más de aproximadamente 500 μm , por ejemplo, una longitud de entre aproximadamente 500 μm y aproximadamente 2000 μm , por ejemplo, una longitud de aproximadamente 600 μm , por ejemplo, una longitud de aproximadamente 700 μm , por ejemplo, una longitud de aproximadamente 800 μm , por ejemplo, una longitud de hasta aproximadamente 1000 μm , de hasta aproximadamente 2000 μm .

En otra realización, las primeras microagujas tienen una longitud de aproximadamente 1000 μm y las segundas microagujas tienen una longitud de aproximadamente 500 μm . Por ejemplo, las primeras microagujas pueden estar en la zona del parche para su aplicación en la nariz del paciente, en la que la piel es relativamente gruesa, y las segundas microagujas pueden estar en una zona del parche destinada a las zonas de la piel directamente adyacentes a la nariz, en las que la piel es relativamente delgada.

En otras realizaciones, las primeras microagujas tienen una longitud de aproximadamente 800 μm y las segundas microagujas tienen una longitud de aproximadamente 200 μm . En aún otra realización, las primeras microagujas tienen una longitud de aproximadamente 500 μm y las segundas microagujas tienen una longitud de aproximadamente 300 μm .

Además, se contempla que el dispositivo puede comprender microagujas que tienen una tercera longitud diferente de las longitudes primera y segunda, y una cuarta longitud diferente de las longitudes primera, segunda y tercera.

El espaciado entre microagujas adyacentes puede ser uniforme o no uniforme a lo largo de la disposición de microagujas. Por ejemplo, en algunas realizaciones, el espaciado entre microagujas es sustancialmente uniforme. El espaciado puede ser de entre aproximadamente 100 μm y aproximadamente 2000 μm , por ejemplo, 200 μm , aproximadamente 300 μm , aproximadamente 400 μm , aproximadamente 500 μm , aproximadamente 600 μm , aproximadamente 700 μm , aproximadamente 800 μm , aproximadamente 900 μm , aproximadamente 1000 μm , aproximadamente 1100 μm , aproximadamente 1200 μm , aproximadamente 1300 μm , aproximadamente 1400 μm , aproximadamente 1500 μm , aproximadamente 1600 μm , aproximadamente 1700 μm , aproximadamente 1800 μm , aproximadamente 1900 μm , o aproximadamente 2000 μm , o mayor, entre microagujas adyacentes.

En aún otra realización, ilustrada en la figura 8, la presente invención proporciona un dispositivo 70 para el tratamiento de la piel que comprende una pluralidad de fases, o capas 72, 74, 76, 78. Las capas 72, 74, 76, 78 pueden estar diseñadas para aplicarse a la piel de manera solapante. El dispositivo 70 proporciona un tratamiento personalizada para un paciente dependiendo del tipo de piel, o de la cantidad o del tipo de agente activo que va a administrarse. Por ejemplo, el dispositivo 70 puede usarse para crear diferentes parches 80, 82 de microagujas en capas, cada uno adaptado a las cualidades únicas de la piel de un paciente.

Cada una de las capas, por ejemplo, la capa 72, puede comprender un sustrato 72 que tiene un espaciado o perforaciones 72 y microagujas 72a ubicadas generalmente entre el espaciado. Las agujas 72a pueden estar

estranguladas para permitir que se apilen varias capas una encima de la otra, con agujas de capas adyacentes que se extienden en el espaciado entre agujas de otras capas adyacentes.

5 Por ejemplo, para su uso en un paciente que tiene una piel más rugosa y más deflectora, puede utilizarse un parche 80 en capas que comprende menos capas 72, 74 y, por tanto, una menor densidad de agujas, para tratar la piel. Para un paciente que tiene una piel relativamente más suave, podría usarse un parche 82 que comprende más capas, tales como las capas 72, 74, 76 y 78, y, por tanto, una mayor densidad de agujas, para tratar la piel. Por ejemplo, puede usarse una sola capa, por ejemplo, la capa 72, para el tratamiento de un paciente que tiene una piel rugosa y más deflectora. Puede usarse un parche 80 en capas, que comprende una combinación de la capa 72 y la capa 74, para el tratamiento de un paciente que tiene una piel semirrugosa y menos deflectora. Un paciente con una piel relativamente suave puede tratarse con una matriz de agujas más densa, por ejemplo, un parche 82 en capas que comprende una combinación de las capas 72, 74, 76 y 78.

15 Las capas 72, 74, 76, 78 pueden ensamblarse previamente antes de aplicarse a la piel, o podrían colocarse en capas durante una sesión de tratamiento mientras están sobre la piel.

En algunas realizaciones, cada una de las capas 72, 74, 76 y 78 comprende una longitud de aguja específica diferente, de modo que cuando las capas se colocan juntas, el conjunto proporciona un perfil de tratamiento deseado.

20 Por ejemplo, la capa 72 puede incluir sólo agujas 72a relativamente largas y la capa 78 puede comprender sólo agujas 78a relativamente cortas. En algunas realizaciones, cada capa comprende agujas de una longitud de aguja apropiada para administrar de manera eficaz una cantidad equivalente de agente activo por aguja.

25 En algunas realizaciones, cada una de las capas 72, 74, 76 y 78 comprende un producto farmacéutico u otro agente beneficioso específico diferente, de modo que cuando las capas se colocan juntas, el conjunto proporciona un perfil de tratamiento deseado, por ejemplo, compuesto por una combinación de tales agentes.

30 Por ejemplo, la capa 72 puede incluir agujas 72a que comprenden ácido hialurónico y vitamina C como agente activo, mientras que la capa 74 incluye agujas 74a que tienen ácido hialurónico y vitamina E como agente activo. Por tanto, puede usarse el parche 80, que comprende 72 y 74 en capas, para administrar ácido hialurónico, vitamina C y vitamina E.

35 En aún otra realización, tal como se muestra de manera simplificada en la figura 9, se proporciona un método de tratamiento de la piel. El método comprende estirar un área de la piel 3 que va a tratarse hacia un dispositivo de microagujas, por ejemplo, el dispositivo 10, o cualquier otro dispositivo de microagujas según la invención tal como se describe en otras partes en el presente documento. El método comprende usar presión negativa, por ejemplo, por medio de un mecanismo 90 de vacío que tiene una cámara 92 de vacío, con el fin de estirar la piel y potenciar la penetración de las microagujas en la piel 3. Este método reduce la deflexión de la piel alejándose de las agujas y mejora el número de agujas que penetran en la piel y/o la profundidad de penetración de la aguja.

40 Puede usarse cualquier mecanismo de vacío o presión negativa adecuado para lograr una penetración más eficaz de la aguja según esta realización. Por ejemplo, en una realización, el mecanismo 90 de vacío no incluye esencialmente ninguna parte móvil, y la cámara 92 de vacío suministra una presión negativa para estirar la superficie de la piel 3 hacia dispositivo 10 de microagujas. El dispositivo 10 de microagujas puede sellarse de manera flexible contra las paredes de la cámara, tal como por medio de una junta de caucho o de otro material adecuado, permitiendo de ese modo que el dispositivo 10 se mueva hacia la piel a la vez que se mantiene el vacío.

50 Tal como se representa en la figura 9, la piel 3 puede experimentar una deflexión máxima en el área central dentro de la cámara 92 de vacío. Se contempla que, con el fin de compensar la deflexión no uniforme, las microagujas en el perímetro del dispositivo 10 pueden fabricarse más largas que las agujas en la parte interior del mismo. Otro medio para abordar la deflexión no uniforme de la piel provocada por el vacío es proporcionar un área de vacío de tamaño apropiado, de modo que el área de penetración de las microagujas sea suficiente para la cobertura terapéutica pero lo suficientemente pequeña para permitir la consistencia. Por ejemplo, tal como se ilustra en la figura 10, pueden usarse múltiples cámaras 94 de vacío, por ejemplo, siete cámaras de vacío, ubicadas dentro de una única carcasa 96, para proporcionar una penetración de la aguja más consistente y para permitir la cobertura de un área más grande de la piel en una única aplicación.

60 Pasando ahora a la figura 11, en aún otra realización de la invención, el dispositivo 110 de la invención tiene la forma de una máscara estirable. El dispositivo 110 puede ser similar a los dispositivos 10, 20, 40, 50, 70, 80 y 82, y puede incluir una o más de las características ya descritas. El dispositivo 110 puede tener un sustrato con una forma genérica de cara, por ejemplo, con aberturas 112 para los ojos, los labios y/o cualesquiera otras áreas. Ya sea sólo el sustrato, o todo el dispositivo 110 incluyendo las microagujas, pueden fabricarse de un material estirable. Tal como se ilustra, las disposiciones de microagujas del dispositivo 110 pueden ser diferentes para tratar ubicaciones diferentes de la cara. Por ejemplo, la longitud de la aguja, la densidad de agujas o la geometría de la aguja pueden variarse dependiendo de la zona de la cara que están destinadas a tratar. Por ejemplo, se proporcionan microagujas 112 para el tratamiento debajo del ojo, se proporcionan microagujas 112b para el tratamiento de la zona de los pómulos y se

proporcionan microagujas 112c para el tratamiento de la zona del mentón.

Alternativamente, pasando ahora a la figura 12, en lugar de un dispositivo de tipo máscara grande, tal como se muestra en la figura 11, en algunas realizaciones, se proporciona el dispositivo 210 que comprende parches 212 individuales e independientes que se proporcionan para áreas específicas de la cara. Esto se ilustra en la figura 12. La capacidad de superposición de los parches individuales permite que los parches se acomoden a muchas formas y tamaños de cara posibles. En esta realización, se aplican parches de microagujas específicos de área independientemente en toda la cara de un paciente. Cada parche puede incluir las mismas o diferentes disposiciones de microagujas, por ejemplo, las disposiciones 212a, 212b, 212c. Por ejemplo, pueden variarse la longitud de la aguja, la densidad de agujas, el tipo o la dosificación de agente beneficioso, o incluso la geometría de la aguja, dependiendo de en qué zona de la cara se usarán para tratar.

Se proporciona otra realización, ilustrada en la figura 13, que comprende generalmente un conjunto 310 que comprende tiras 312 de microagujas que pueden aplicarse a la piel en filas, u otros patrones, para obtener la cobertura precisa deseable para un paciente. Tales tiras 312 pueden proporcionarse en forma de un rollo 314 de cinta 316. El rollo 314 puede tener características que indican qué lado de la cinta contiene las microagujas. Esto puede ser una indicación de color, texto o forma. Esta realización permite una aplicación rápida de una gran área superficial sobre una amplia variedad de anatomías de paciente.

De manera similar a las geometrías de aguja únicas entre las realizaciones de parches específicos de la cara, pueden proporcionarse varios "tipos" de tiras que pueden usarse durante un solo procedimiento. Cada tira puede usarse en áreas específicas de la cara, con agujas en cada tira con una longitud de la aguja, una densidad de agujas, una geometría de la aguja, etc., únicas. Las geometrías de la microaguja pueden ser únicas para "cintas" específicas que van a aplicarse en determinadas zonas de la cara.

Ejemplo

Preparación de un dispositivo de microagujas según una realización, usando ácido hialurónico (HA)

Preparación de hidrato de gel de HA: se elaboraron hidratos de gel de HA hidratando HA de bajo peso molecular (LMW) (el Pm es de aproximadamente 340.000 hasta aproximadamente 840.000 Da) en agua desionizada (DI) o solución salina tamponada con fosfato (PBS). Para un HA de LMW al 12% en peso, se mezclaron aproximadamente 1,20 g de HA de LMW y 8,80 g de agua DI en una jeringa de 20 ml. Se dejó la mezcla a temperatura ambiente durante 24 horas para lograr un hidrogel uniforme. Luego se transfirió el gel a jeringas de 1,0 ml y se centrifugaron a 4000 rpm durante 5,0 min.

Moldeo por colada de gel de HA: el moldeo por colada de gel de HA incluye dos etapas, moldeo por colada y preconcentración. En la etapa de moldeo por colada, se moldeó por colada el gel de HA en el molde de microagujas de silicona negativo y, tras la evaporación de agua a temperatura ambiente o en un horno, la disolución formó una pasta viscosa en la parte superior del molde. Por ejemplo, se moldearon por colada 0,65 ml de un gel de HA al 12% en peso sobre la parte central del molde de silicona negativo. Se colocó el gel, junto con el molde de silicona, en un horno que se ajustó previamente a 40°C. Después de 1,50 horas de incubación, el gel formó una pasta y se retiró del horno para la etapa de compresión.

Prensado e incubación posterior: se colocó la pasta de HA, junto con el molde de microagujas de silicona negativo, en un compresor. Se colocó una película de PTFE en la parte superior de la pasta de HA. Se ajustó la presión de compresión a 20 psi inicialmente, luego se aumentó hasta 50 psi a una tasa constante a lo largo de un periodo de 30 segundos y se mantuvo a esta presión durante otros 30 segundos.

Formación de agujas: después del prensado, se retiró la película de PTFE y una capa plana de HA permaneció en la parte superior del molde. Luego se colocó el molde en un horno a 40°C durante 2,5 horas. Luego se retiró el lote de microagujas secadas del molde y se envió para sus caracterizaciones mediante SEM y TC de rayos X.

REIVINDICACIONES

1. Método no terapéutico de tratamiento de la piel que comprende las siguientes etapas: (I) aplicar un dispositivo a una zona de la piel que va a tratarse de una manera capaz de hacer que las microagujas primeras y segundas penetren el estrato córneo, en el que el dispositivo es eficaz para administrar un agente beneficioso a la piel, comprendiendo el dispositivo: (i) un sustrato; y (ii) una disposición de microagujas que sobresalen del sustrato; comprendiendo la disposición unas primeras microagujas que tienen una primera longitud y unas segundas microagujas que tienen una segunda longitud diferente de la primera longitud; comprendiendo las microagujas primeras y segundas una mezcla de un material polimérico y un agente activo beneficioso para la piel, en el que el material polimérico comprende ácido hialurónico reticulado; y (II) liberar las microagujas primeras y segundas debajo de la superficie de la piel, seguido por la disolución de las microagujas primeras y segundas.
2. Dispositivo para su uso en un método de tratamiento de la piel que comprende (I) aplicar dicho dispositivo a una zona de la piel que va a tratarse de una manera capaz de hacer que las microagujas primeras y segundas penetren el estrato córneo, comprendiendo dicho dispositivo: (i) un sustrato; y (ii) una disposición de microagujas que sobresalen del sustrato; comprendiendo la disposición unas primeras microagujas que tienen una primera longitud y unas segundas microagujas que tienen una segunda longitud diferente de la primera longitud; comprendiendo las microagujas primeras y segundas una mezcla de un material polimérico y un agente activo beneficioso para la piel, en el que el material polimérico comprende ácido hialurónico reticulado; y (II) liberar las microagujas primeras y segundas debajo de la superficie de la piel, seguido por la disolución de las microagujas primeras y segundas.
3. Método no terapéutico según la reivindicación 1, o dispositivo para su uso en un método según la reivindicación 2, que comprende además estirar la zona de la piel que va a tratarse hacia el dispositivo usando succión o vacío.
4. Método no terapéutico según las reivindicaciones 1 ó 3, o dispositivo para su uso según las reivindicaciones 2-3, en el que el agente beneficioso se selecciona de vitaminas, antioxidantes, agentes blanqueadores de la piel, péptidos y factores de crecimiento.
5. Método no terapéutico según las reivindicaciones 1 ó 3-4, o dispositivo para su uso según las reivindicaciones 2-4, en el que las vitaminas se seleccionan del grupo que consiste en vitamina A, vitamina B y vitamina C.
6. Método no terapéutico según las reivindicaciones 1 ó 3-5, o dispositivo para su uso según las reivindicaciones 2-5, en el que las primeras y segundas microagujas de gel secadas tienen una longitud de entre 200 μm y 600 μm .
7. Método no terapéutico según las reivindicaciones 1 ó 3-6, o dispositivo para su uso según las reivindicaciones 2-6, en el que la primera longitud es al menos el 20% mayor en longitud que la segunda longitud, o en el que la primera longitud es al menos el 40% mayor en longitud que la segunda longitud, o en el que la primera longitud es al menos el 60% mayor en longitud que la segunda longitud, o en el que la primera longitud es al menos el 80% mayor en longitud que la segunda longitud.
8. Método no terapéutico según las reivindicaciones 1 ó 3-7, o dispositivo para su uso según las reivindicaciones 2-7, en el que la disposición está en forma de una matriz en la que las primeras y segundas microagujas solubles están dispuestas de manera alterna.

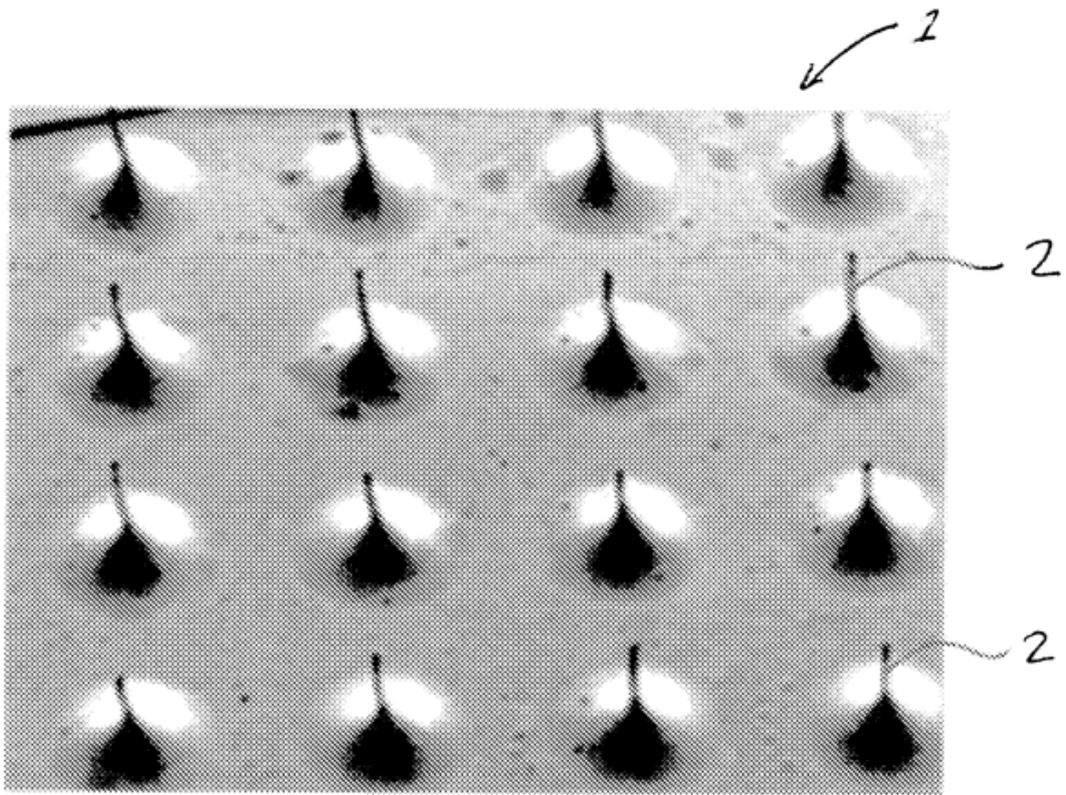


Fig. 1 (Técnica anterior)



Fig. 4

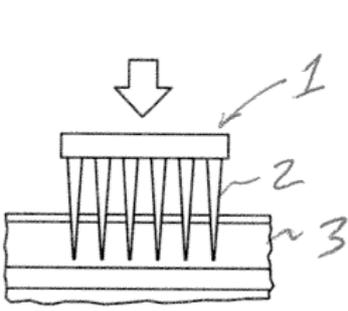


Fig 2a
(Técnica anterior)

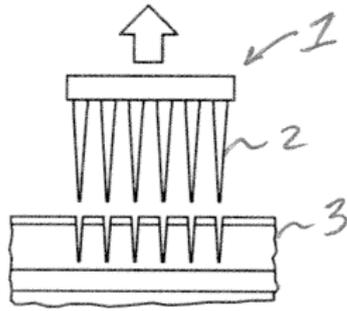


Fig 2b
(Técnica anterior)

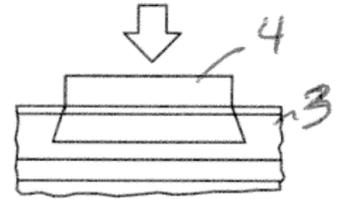


Fig 2c
(Técnica anterior)

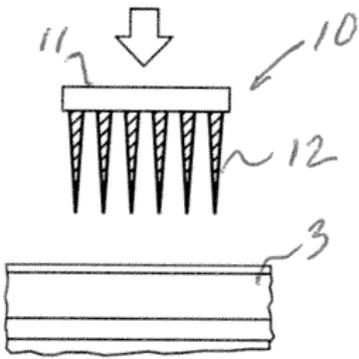


Fig 3a

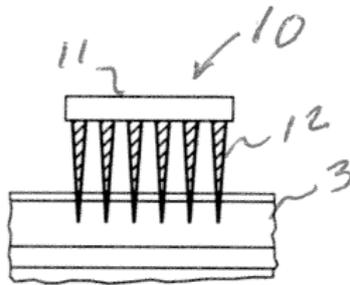


Fig 3b

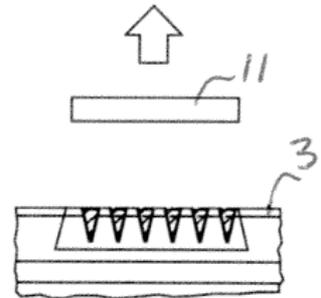


Fig 3c

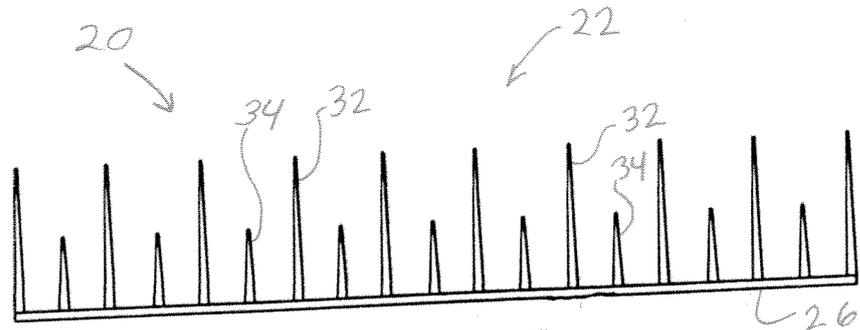


Fig 5a

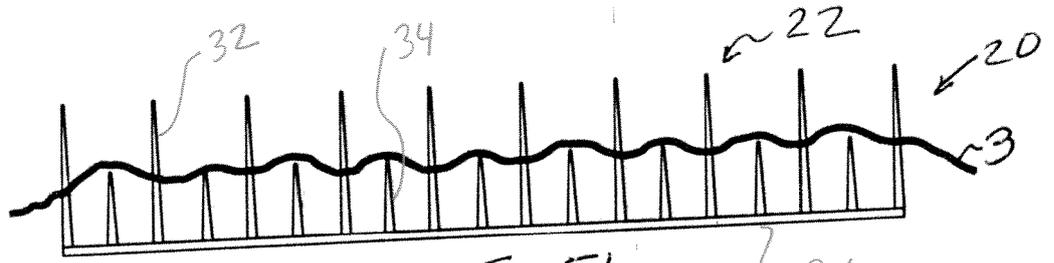


Fig 5b

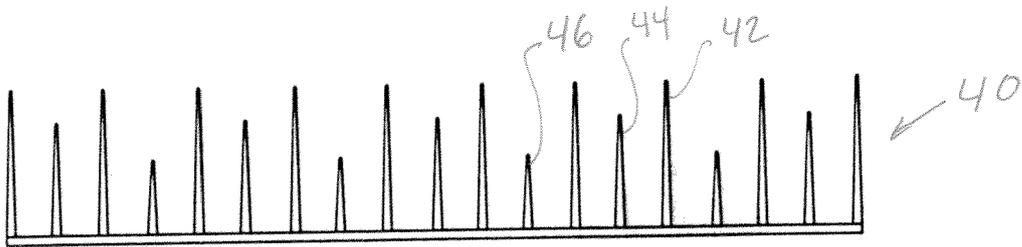


Fig 6a

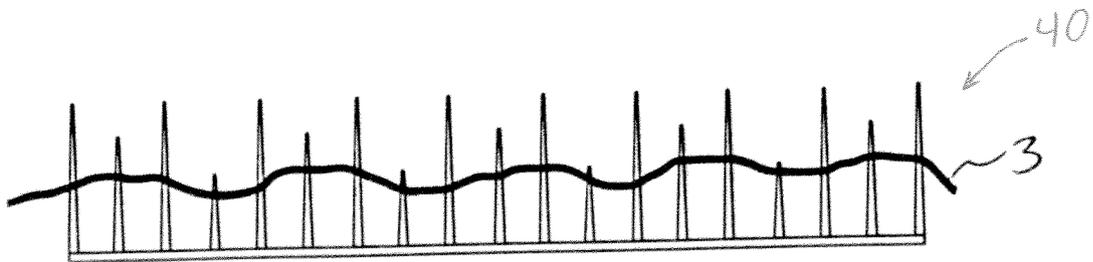


Fig 6b

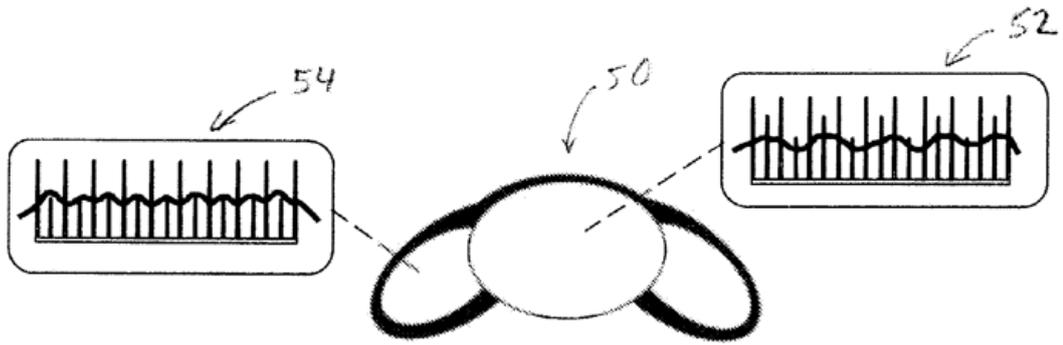


Fig. 7

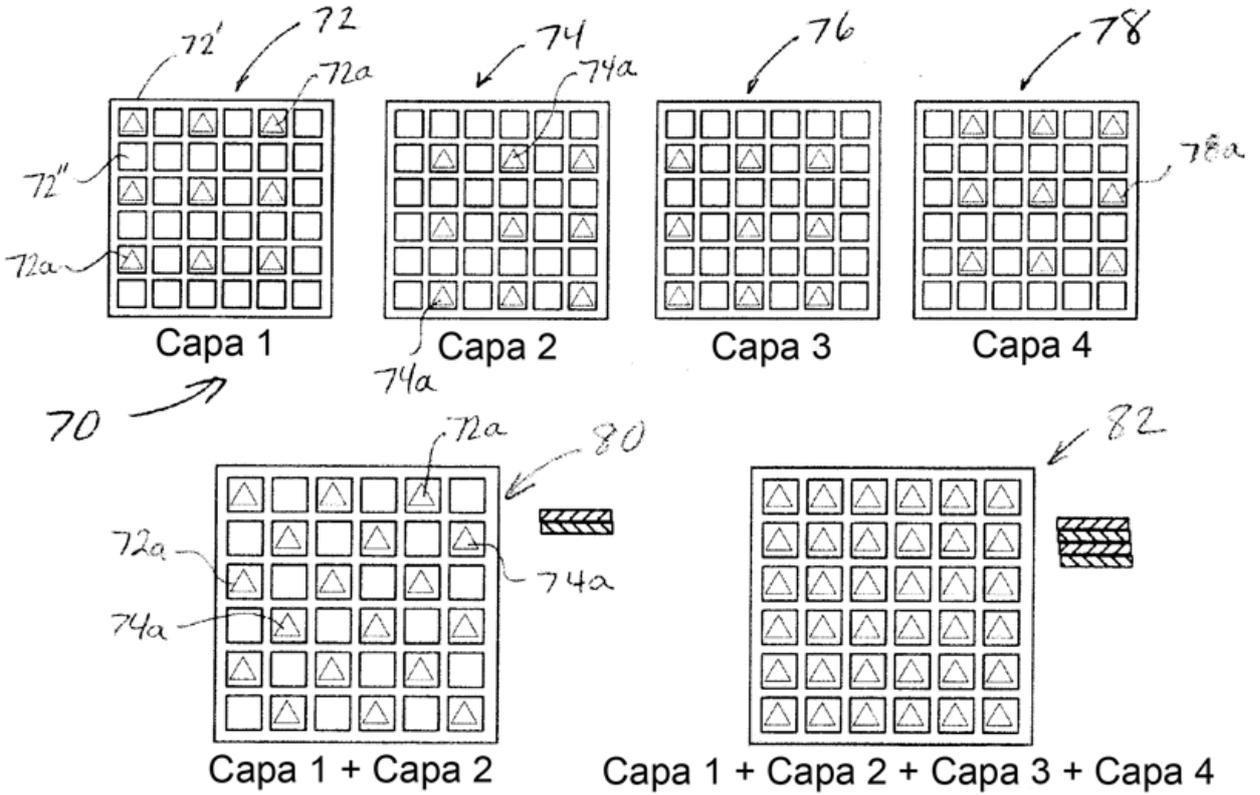


Fig. 8

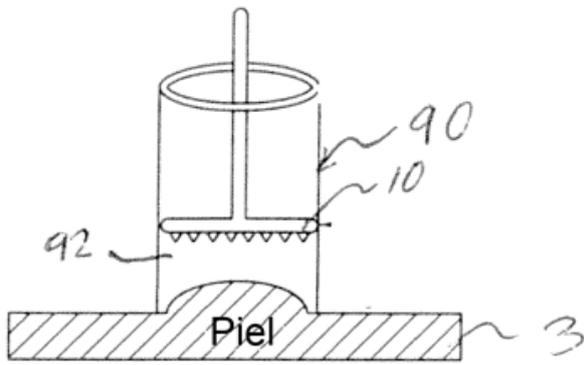


Fig. 9

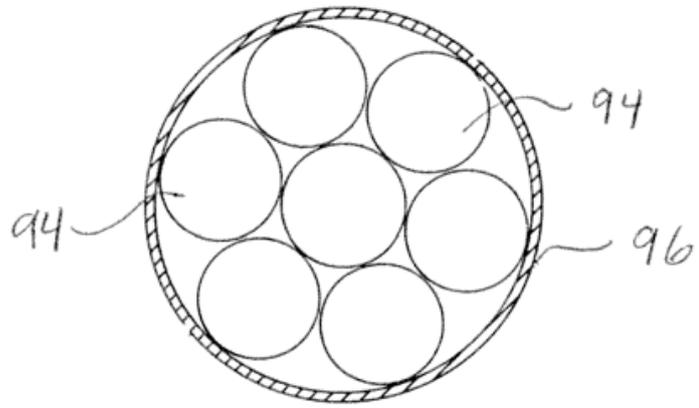


Fig. 10

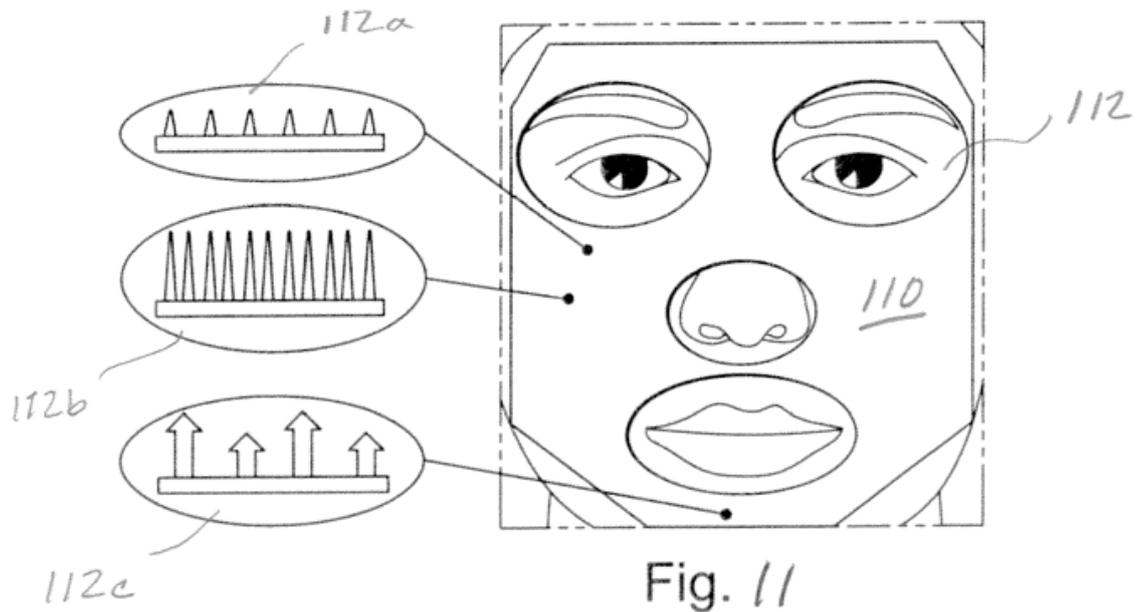


Fig. 11

