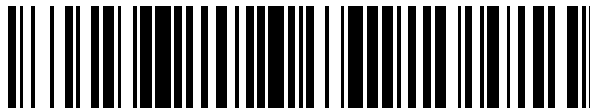


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 690 368**

51 Int. Cl.:

**A61F 13/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **02.05.2014 PCT/US2014/036638**

87 Fecha y número de publicación internacional: **06.11.2014 WO14179729**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **02.05.2014 E 14791060 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **01.08.2018 EP 2991600**

54 Título: **Microcierres y métodos relacionados para el tratamiento de la piel**

30 Prioridad:

**03.05.2013 US 201361819190 P**

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

**20.11.2018**

73 Titular/es:

**CYTRELLIS BIOSYSTEMS, INC. (100.0%)  
299C Washington Street  
Woburn, MA 01801, US**

72 Inventor/es:

**LEVINSON, DOUGLAS;  
STONE, DAVID y  
GINGGEN, ALEC**

74 Agente/Representante:

**ELZABURU, S.L.P**

ES 2 690 368 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**

Microcierres y métodos relacionados para el tratamiento de la piel

**Antecedentes de la invención**

5 Esta invención se refiere a métodos y dispositivos para tratar la piel, como el estiramiento de la piel para tratar enfermedades, trastornos y afecciones que se beneficiarían de una reducción del área o volumen de tejido, restauración de la piel o estiramiento de la piel.

10 Muchos aspectos de la salud humana surgen del deterioro o pérdida de tejido debido a una enfermedad, edad avanzada y/o lesiones. En la medicina estética, la eliminación del tejido en exceso y/o flojedad de la piel es una preocupación importante que afecta a más del 25% de la población de EE.UU. Las terapias quirúrgicas convencionales (por ejemplo, estiramiento facial, elevación de cejas o elevación de senos) pueden ser eficaces, pero a menudo son invasivas, inconvenientes y costosas, al mismo tiempo que la cicatrización limita su aplicabilidad.

15 Aunque están disponibles métodos mínimamente invasivos, estos métodos son generalmente menos eficaces que los métodos quirúrgicos. Los métodos que usan fuentes de energía (por ejemplo, láser, luz no coherente, radiofrecuencia o ultrasonidos) pueden ser eficaces para mejorar la arquitectura y la textura de la piel, pero son mucho menos eficaces para el estiramiento de la piel o la reducción de la flojedad de la piel. Las neurotoxinas, como la toxina botulínica, reducen la formación de arrugas dinámicas mediante una parálisis de los músculos inyectados, pero estas toxinas tienen un efecto mínimo o nulo sobre el estiramiento o la flojedad de la piel. Finalmente, los rellenos dérmicos, como el ácido hialurónico, son inyectados en la capa dérmica para alisar las arrugas y mejorar los contornos, pero estos rellenos no estiran ni reducen la flojedad de la piel. Por lo tanto, las terapias quirúrgicas  
20 continúan siendo la regla de oro para levantar y/o estirar la piel, en comparación con técnicas basadas en energía (por ejemplo, con láser, radiofrecuencia o ablación por ultrasonido) y técnicas basadas en inyección (por ejemplo, con toxina botulínica o ácido hialurónico o colágeno).

25 El documento US 2012/226214 divulga un dispositivo para el tratamiento de la piel que comprende una primera capa que comprende un material elástico previamente estirado hasta un nivel de deformación predeterminado, una segunda capa acoplada a la primera capa que comprende un refuerzo configurado para mantener el nivel de deformación de la primera capa y una abertura y un elemento afianzamiento para afianzar el dispositivo a la piel.

El documento US 4.865.026 divulga un dispositivo para el cierre de heridas que comprende una almohadilla plana con el dorso adhesivo, anular y flexible con una abertura central y un recubrimiento protector flexible situado sobre esta abertura.

30 Consecuentemente, hay una necesidad de métodos y dispositivos mejorados que aumenten la eficacia de las técnicas mínimamente invasivas al mismo tiempo que se mantiene la conveniencia, la disponibilidad y/o la accesibilidad para pacientes que requieren una restauración de tejidos.

**Sumario de la invención**

35 Esta invención se refiere a un dispositivo para el tratamiento de la piel que comprende un aplicador que comprende (a) una aguja de núcleo hueco para formar una pluralidad de microheridas en la piel, teniendo, cada una, una dimensión de área menor de  $4 \text{ mm}^2$  y/o una dimensión volumétrica de menos de  $6 \text{ mm}^3$  y (b) un dispositivo de suministro para suministrar un volumen de un microcierre a las microheridas que es menor o igual a  $3 \text{ mm}^3$ , en el que el microcierre es o comprende un sellador, en que este sellador es reabsorbible o no reabsorbible. El dispositivo para el tratamiento de la piel de la presente invención y los métodos y dispositivos (por ejemplo, un microcierre)  
40 divulgados en la presente memoria descriptiva son para tratar la piel mediante una abertura o una pluralidad de cierres de pequeñas ranuras u orificios (por ejemplo, microheridas) formados por incisión o escisión de partes de tejido. Por ejemplo, la escisión de tejido se puede realizar mediante una ablación fraccionada de la capa epidérmica y/o dérmica de la piel con una aguja núcleo hueco, mediante ablación con láser fraccionada, mediante ablación con radiofrecuencia fraccionada o mediante ablación con ultrasonidos fraccionada. Se proporcionan diversos métodos y dispositivos (por ejemplo, microcierres) para cerrar heridas pequeñas, que pueden incluir microcierres limpios o afinables, que permiten la titulación del efecto de estiramiento después de la aplicación a la piel de un sujeto.  
45

50 Se divulga un microcierre que incluye un material que tiene al menos una dimensión de aproximadamente  $10 \mu\text{m}$  a aproximadamente  $1 \text{ mm}$  (por ejemplo, que incluye cualquiera de los intervalos descritos en la presente memoria descriptiva) después de la aplicación a una microherida, en que el microcierre mantiene una primera fuerza de compresión cuando es aplicado a la microherida. Específicamente, estos microcierres no tienen dimensiones que sean mayores de  $5 \text{ mm}$  (por ejemplo, ninguna dimensión mayor que  $4, 3, 2$  o  $1 \text{ mm}$ ). En algunas realizaciones, el microcierre tiene una dimensión de área de menos de aproximadamente  $4 \text{ mm}^2$  (por ejemplo, que incluye cualquiera de los intervalos descritos en la presente memoria descriptiva).

55 El microcierre puede incluir una micrograpa (por ejemplo, que tiene una geometría circular), un microapósito, una microsoldadura, una sutura o un sellador (por ejemplo, un sellador reabsorbible o no reabsorbible). La micrograpa puede incluir además una o más (por ejemplo, dos, tres, cuatro, cinco, seis, siete, ocho o más) puntas y/o uno o más

(por ejemplo, dos, tres, cuatro, cinco, seis, siete, ocho o más) bordes definidos. La micrograpa puede estar previamente limitada antes de la aplicación a la microherida.

5 Cuando el microcierre es una grapa, las dimensiones pueden ser, por ejemplo, de 200 µm por 200 µm por 2 mm. En que el microcierre es un microapósito en forma de disco, el disco puede tener un diámetro de menos de 2 mm (por ejemplo, 1 mm o menos). Cuando el microcierre es una sutura, la sutura puede tener un diámetro de 100 µm o menos.

10 El microapósito puede incluir una capa adhesiva y una capa regulable que incluye uno o más materiales en los que se expone la capa regulable a uno o más estímulos externos que dan lugar a un cambio en una característica física en uno o más materiales, en al menos una parte del microapósito. El cambio en una característica física puede incluir un aumento de la tensión del microapósito, una disminución en la tensión del microapósito, un aumento de la fuerza de compresión ejercida por el microapósito, una disminución de la fuerza de compresión ejercida por el microapósito, la compresión en una o más direcciones del microapósito y/o expansión en una o más direcciones del microapósito. El microapósito puede incluir una capa adhesiva y una capa previamente estirada o sin estirar.

15 En cualquiera de los dispositivos, aparatos y métodos, el material (por ejemplo, del microcierre, ya sea en el material en su conjunto o una parte del mismo) incluye uno o más de un metal, una aleación metálica, un plástico, un polímero, un polímero con memoria de forma, una aleación con memoria de forma, un material térmicamente sensible, un material sensible al pH, un material sensible a la luz, un material sensible a la humedad, un material sensible a los disolventes o sensible a una exposición a productos químicos, un material sensible a campos eléctricos, un material sensible a campos magnéticos, un material actuante integrado, un material sin estirar, un material previamente estirado, un adhesivo, una ordenación biocompatible, un fotosensibilizador, un agente fotoquímico, un pegamento sintético, un sellador biológico, un adhesivo biodegradable, un pegamento de tejidos o un material reabsorbible.

25 En cualquiera de los dispositivos, aparatos y métodos, la fuerza de compresión incluye una compresión en una o más direcciones y/o una expansión en una o más direcciones (por ejemplo, en las direcciones x, y, z, xy, xz, yz/o xyz) en comparación con la aplicación anterior a la microherida. En algunas realizaciones, la compresión o la expansión es un aumento o una disminución (por ejemplo, un aumento o disminución de al menos aproximadamente 0,5% (por ejemplo, al menos aproximadamente 0,6%, 0,7%, 0,8%, 0,9%, 1,0%, 1,1%, 1,2%, 1,5%, 1,7%, 2,0%, 2,2%, 2,5%, 2,7%, 3%, 3,5%, 4%, 4,5%, 5%, 5,5%, 6%, 6,5%, 7%, 7,5%, 8%, 8,5%, 9%, 9,5%, 10%, 10,5%, 15%, 20%, 30%, 40%, 50% o más) o de aproximadamente 0,5% a 50%, como se describe en la presente memoria descriptiva) en el eje x, el eje y y/o el eje z del microcierre, en comparación con la aplicación anterior a la microherida.

El microcierre puede incluir además un componente de unión adaptado para facilitar la retirada del microcierre. El componente de unión puede incluir un enganche, una pinza, una abertura, un bucle, una entrada, una microsucesión, una ranura, un broche o una combinación de los mismos.

35 Se divulga una ordenación que incluye una pluralidad (por ejemplo, aproximadamente 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 75, 100, 400 por cm<sup>2</sup> o más, como entre aproximadamente 2 y 400 por cm<sup>2</sup>, (por ejemplo, entre 2 y 10, 2 y 15, 2 y 20, 2 y 25, 2 y 30, 2 y 35, 2 y 40, 2 y 45, 2 y 50, 2 y 75, 5 y 10, 5 y 15, 5 y 20, 5 y 25, 5 y 30, 5 y 35, 5 y 40, 5 y 45, 5 y 50, 5 y 75, 5 y 100, 10 y 20, 10 y 25, 10 y 30, 10 y 35, 10 y 40, 10 y 45, 10 y 50, 10 y 75, 10 y 100, 15 y 20, 15 y 25, 15 y 30, 15 y 35, 15 y 40, 15 y 45, 15 y 50, 15 y 75, 15 y 100, 20 y 25, 20 y 30, 20 y 35, 20 y 40, 20 y 45, 20 y 50, 20 y 75, 20 y 100, 25 y 30, 25 y 35, 25 y 40, 25 y 45, 25 y 50, 25 y 75, 25 y 100, 30 y 35, 30 y 40, 30 y 45, 30 y 50, 30 y 75, 30 y 100, 35 y 40, 35 y 45, 35 y 50, 35 y 75, 35 y 100, 40 y 45, 40 y 50, 40 y 75, 40 y 100, 50 y 75, 100 y 200, 100 y 300, 100 y 400, 200 y 300, 200 y 400, y 300 y 400 o 50 y 100)) de microcierres (por ejemplo, cualquiera descrito en la presente memoria descriptiva). Cualquiera de los microcierres puede estar separado por al menos aproximadamente 10 µm (por ejemplo, 15 µm, 20 µm, 25 µm, 30 µm, 40 µm, 45 µm, 50 µm, 75 µm, 100 µm, 150 µm, 200 µm, 300 µm, 400 µm, 500 µm, 750 µm, 1 mm, 1,25 mm, 1,75 mm, 2 mm, 3 mm, 4 mm, 5 mm, 7 mm, 10 mm o más) o entre aproximadamente 10 µm y aproximadamente 5 mm (por ejemplo, entre aproximadamente 0,01 mm y 5 mm, 0,01 mm y 3 mm, 0,01 mm y 2 mm, 0,01 mm y 1 mm, 0,01 mm y 0,5 mm, 0,01 mm y 0,3 mm, 0,01 mm y 0,1 mm, 0,05 mm y 5 mm, 0,05 mm y 3 mm, 0,05 mm y 2 mm, 0,05 mm y 1 mm, 0,05 mm y 0,5 mm, 0,05 mm y 0,3 mm, 0,05 mm y 0,1 mm, 0,1 mm y 5 mm, 0,1 mm y 3 mm, 0,1 mm y 2 mm, 0,1 mm y 1 mm, 0,1 mm y 0,5 mm, 0,1 mm y 0,3 mm, 0,5 mm y 5 mm, 0,5 mm y 3 mm, 0,5 mm y 2 mm, 0,5 mm y 1 mm, 1 mm y 5 mm, 1 mm y 3 mm, 3 mm y 5 mm).

55 La presente invención expone un dispositivo de tratamiento de la piel que incluye un aplicador, en que el aplicador está adaptado para aplicar uno o más microcierres (por ejemplo, cualquiera descrito en la presente memoria descriptiva) o una ordenación (por ejemplo, cualquiera descrita en la presente memoria descriptiva, que incluye uno o más microcierres desprendiblemente unidos a cualquier sustrato sólido como un recubrimiento, un polímero, o un apósito, como se describe en la presente memoria descriptiva). El dispositivo de tratamiento de la piel es como se define con anterioridad.

El aplicador incluye una aguja (por ejemplo, cualquiera descrita en la presente memoria descriptiva) y, en una realización del mismo, además un perno (por ejemplo, cualquiera descrito en la presente memoria descriptiva) en el

espacio abierto de la aguja, en que la aguja o el perno están adaptados para unir desprendiblemente el microcierre o la ordenación. El dispositivo o el aparato puede incluir una sucesión que es coaxial respecto a la aguja y está adaptado para unir de desprendiblemente el microcierre o la ordenación. La sujeción puede estar adaptada para aplicar una segunda fuerza de compresión a la microherida o una zona de piel.

- 5 El aplicador incluye un dispositivo de suministro para suministrar un volumen de sellador que es o está comprendido por el microcierre que es igual o menor a aproximadamente  $3 \text{ mm}^3$  (por ejemplo, que incluye cualquiera de los intervalos descritos en la presente memoria descriptiva).

En algunas realizaciones, el aplicador está adaptado además para constituir una pluralidad de microheridas en una zona de piel. En otras realizaciones, el aplicador está además adaptado para aplicar una segunda fuerza de compresión en una zona de piel. Todavía En otras realizaciones, el aplicador está además adaptado para retirar el microcierre o la ordenación.

10 El microcierre o la ordenación puede incluir además uno o más componentes de unión adaptados para facilitar la separación del microcierre.

15 El dispositivo puede incluir además un aparato para constituir una pluralidad de microheridas en una zona de la piel (por ejemplo, una herramienta de microablación o cualquier aparato descrito en la presente memoria descriptiva). El dispositivo puede incluir además un aparato para aplicar una segunda fuerza de compresión a una zona de la piel. El dispositivo puede incluir además un aparato para el microcierre o la ordenación (por ejemplo, un supresor, como cualquiera descrito en la presente memoria descriptiva). El supresor o el dispositivo de levantamiento mecánico puede estar configurado para desprender todos los dispositivos de microcierre una vez que la herida está curada o para retirar algunos de los microcierres para titular el efecto de estiramiento inmediatamente después de la aplicación de los microcierres.

20 La presente invención expone también un estuche de ensayo que incluye un dispositivo de tratamiento de la piel, anteriormente mencionado, en que el dispositivo de ensayo incluye opcionalmente una toallita sanitaria, un ungüento antibiótico, un apósito para heridas grandes y/o instrucciones de uso.

25 En algunas realizaciones, el estuche de ensayo incluye además un supresor para retirar el microcierre o la ordenación, en que el supresor se selecciona entre el grupo que consiste en un aparato, un agente químico, un agente biológico, un material polímero, un material abrasivo, un apósito para heridas grandes (por ejemplo, un apósito ajustable), un material adhesivo y un dispositivo de levantamiento mecánico. En otras realizaciones, un o más microcierres incluyen un componente de unión adaptado para la unión al dispositivo de levantamiento mecánico. Todavía en otras realizaciones, el aparato o dispositivo de levantamiento mecánico incluye un componente de calentamiento, un componente óptico, un componente de radiofrecuencia, un componente mecánico y/o un componente de ultrasonidos.

35 Se divulga un método para tratamiento de la piel que incluye: formar una pluralidad de microheridas, que tiene cada una al menos una dimensión que es menor que aproximadamente  $1 \text{ mm}$  (por ejemplo, menor o igual a aproximadamente  $1 \text{ mm}$  o entre aproximadamente  $10 \mu\text{m}$  y aproximadamente  $1 \text{ mm}$ , como se describe en la presente memoria descriptiva) y/o una dimensión de área que es de menos de aproximadamente  $1 \text{ mm}^2$  (por ejemplo, menos de aproximadamente  $1 \text{ mm}^2$  o un intervalo de aproximadamente  $0,2 \text{ mm}^2$  a aproximadamente  $4 \text{ mm}^2$ , como se describe en la presente memoria descriptiva) en la zona de la piel y/o una dimensión volumétrica que es de menos de aproximadamente  $4 \text{ mm}^3$  (por ejemplo, menos de aproximadamente  $3 \text{ mm}^3$  o entre aproximadamente  $0,001 \text{ mm}^3$  y  $6 \text{ mm}^3$ , como se describe en la presente memoria descriptiva) en la zona de la piel; y aplicar una pluralidad de microcierres a la pluralidad de microheridas. En algunas realizaciones, el microcierre incluye un material que tiene al menos una dimensión que es de menos de aproximadamente  $2 \text{ mm}$  (por ejemplo, menor o igual a aproximadamente  $1,75 \text{ mm}$ , aproximadamente  $1,5 \text{ mm}$ , aproximadamente  $1,25 \text{ mm}$ , aproximadamente  $1,0 \text{ mm}$ ,  $0,75 \text{ mm}$ , aproximadamente  $0,5 \text{ mm}$ , aproximadamente  $0,3 \text{ mm}$ , aproximadamente  $0,2 \text{ mm}$ , aproximadamente  $0,1 \text{ mm}$  o aproximadamente  $0,05 \text{ mm}$ ) o entre aproximadamente  $10 \mu\text{m}$  y aproximadamente  $2 \text{ mm}$  (por ejemplo, incluidos los intervalos descritos en la presente memoria descriptiva) después de la aplicación, en que el microcierre mantiene una primera fuerza de compresión, tratando así la piel.

50 En los métodos anteriores, antes de la aplicación de un microcierre, es administrado un fármaco en la microherida, por ejemplo, mientras se están formando las microheridas.

Cualquiera de los microcierres descritos en la presente memoria descriptiva puede incluir, por ejemplo, un material compuesto modificador de la pigmentación de la piel (por ejemplo, un agente blanqueador o un agente abrillantador, por ejemplo, hidroquinona o un inhibidor de tirosinasa).

55 El tratamiento puede incluir reducir el volumen o área de tejido, favorecer un crecimiento de tejido beneficioso, estiramiento de la piel, rejuvenecimiento de la piel, mejora de la textura o apariencia de la piel, supresión de la flojedad de la piel y/o expansión del volumen o área de tejido.

El método puede incluir aplicar una segunda fuerza de compresión a la zona de la piel (por ejemplo, en una o más direcciones, como en la dirección x, y, z, xy, xz y/o xyz) y/o retirar el microcierre o la ordenación después del tratamiento de la piel.

5 En cualquiera de los dispositivos, aparatos y métodos descritos en la presente memoria descriptiva, el apósito (por ejemplo, microapósito o macroapósito, que puede ser ajustable) puede incluir (i) una capa adhesiva y (ii) una capa regulable que incluye uno o más materiales, en que la exposición de la capa regulable a uno o más estímulos externos (por ejemplo, cualquiera descrito en la presente memoria descriptiva) da lugar a un cambio en una característica física (por ejemplo, cualquiera descrita en la presente memoria descriptiva) en uno o más materiales en al menos una parte del apósito (por ejemplo, inclusión de cambios planos o no planos a través del dispositivo completo o en una parte del dispositivo).

10 En cualquiera de los dispositivos, aparatos y métodos descritos en la presente memoria descriptiva, el apósito (por ejemplo, microapósito o macroapósito, que puede ser ajustable) incluye (i) una capa adhesiva y (ii) una capa sin estirar que incluye uno o más materiales, en que la exposición de la capa sin estirar a uno o más estímulos externos (por ejemplo, cualquiera descrito en la presente memoria descriptiva) da lugar a una contracción o expansión en una o más direcciones (por ejemplo, en las direcciones x, y, z, xy, xz, yz y/o xyz) en al menos una parte de la zona del apósito. La contracción o expansión puede ser en el eje x, el eje y y/o el eje z del apósito, en comparación con antes de la exposición (por ejemplo, en el plano xy, xz, yz y/o xyz del apósito, en comparación con antes de la exposición). La contracción o expansión puede ser uniforme o no uniforme.

20 El cambio en una característica física puede incluir un aumento en la tensión del dispositivo (por ejemplo, cualquier dispositivo descrito en la presente memoria descriptiva, como un microcierre, un macroapósito o cualquier sustrato unido a un microcierre), una disminución en la tensión del dispositivo (por ejemplo, de cualquier dispositivo descrito en la presente memoria descriptiva, como un microcierre, un macroapósito o cualquier sustrato unido a un microcierre), un aumento en la fuerza de compresión ejercida por el dispositivo (por ejemplo, cualquier dispositivo descrito en la presente memoria descriptiva, como un microcierre, un macroapósito o cualquier sustrato unido a un microcierre), una disminución en la fuerza de compresión ejercida por el dispositivo (por ejemplo, de cualquier dispositivo descrito en la presente memoria descriptiva, como un microcierre, un macroapósito o cualquier sustrato unido a un microcierre), compresión en una o más direcciones del dispositivo (por ejemplo, de cualquier dispositivo descrito en la presente memoria descriptiva, como un microcierre, un macroapósito o cualquier sustrato unido a un microcierre) y/o expansión en una o más direcciones del dispositivo (por ejemplo, de cualquier dispositivo descrito en la presente memoria descriptiva como un microcierre, un macroapósito o cualquier sustrato unido a un microcierre). Este aumento o disminución puede ser en el eje x, y y/o z o en el plano xy, xz, xy y/o xyz del dispositivo, en comparación con antes de la exposición. El aumento o disminución de la tensión o fuerza de compresión y/o la expansión o compresión del dispositivo pueden ser un aumento o disminución de la intensidad de al menos aproximadamente 0,5% después de la exposición de uno o más estímulos externos, en comparación con antes de la exposición (por ejemplo, un aumento o disminución de al menos aproximadamente 0,5% (por ejemplo, al menos aproximadamente 0,6%, 0,7%, 0,8%, 0,9%, 1,0%, 1,1%, 1,2%, 1,5%, 1,7%, 2,0%, 2,2%, 2,5%, 2,7%, 3%, 3,5%, 4%, 4,5%, 5%, 5,5%, 6%, 6,5%, 7%, 7,5%, 8%, 8,5%, 9%, 9,5%, 10%, 10,5%, 15%, 20% o más) o de aproximadamente 0,5% a 20%, como se describe en la presente memoria descriptiva). La característica física puede ser una o más de compresión, expansión, tensión, estructura, tamaño, porosidad, química superficial, módulo de flexión, deformación en fractura o fallo, flexibilidad, permeabilidad, relación de hinchamiento, elasticidad, conductividad eléctrica, flexibilidad, flexibilidad, resistencia (por ejemplo, resistencia al deslizamiento), resistencia (por ejemplo, medida mediante el módulo de Young, resistencia a la tracción, resistencia a la compresión, resistencia al impacto o resistencia al rendimiento), tensión (por ejemplo, tensión de compresión, tensión de cizallamiento o tensión de tracción), carga y/o deformación (por ejemplo, medida mediante desviación, deformación, tensión en el fallo o deformación final).

45 El cambio en una característica física se puede producir en una parte del dispositivo o a través del dispositivo completo. El cambio en una característica física puede ser no uniforme a través del dispositivo completo o en una parte del dispositivo. El cambio en una característica física puede ser uniforme a través del dispositivo completo o en una parte del dispositivo.

50 En cualquiera de los dispositivos, aparatos y métodos descritos en la presente memoria descriptiva, el uno o más materiales están configurados en una disposición aleatoria, no geométrica y/o geométrica para proporcionar contracción y/o expansión en una o más direcciones en al menos una parte de la zona del microcierre. La disposición puede ser geométrica (por ejemplo, una disposición uniforme o no uniforme). La disposición geométrica puede incluir un primer material dispuesto en una primera dirección y, opcionalmente, un segundo material dispuesto en una segunda dirección (por ejemplo, cuando la segunda dirección es aproximadamente ortogonal respecto a la primera dirección), cada uno del primer material o el segundo material puede ser, independientemente, un polímero con memoria de forma, una aleación con memoria de forma, un material térmicamente sensible, un material sensible al pH, un material sensible a la luz, un material sensible a la humedad, un material sensible a disolventes o a exposición a productos químicos, un material sensible a campos eléctricos, un material sensible a campos magnéticos, un material actuante-integrado, un material previamente estirado o un material sin estirar (por ejemplo, cualquiera descrito en la presente memoria descriptiva).

En cualquiera de los dispositivos, aparatos y métodos descritos en la presente memoria descriptiva, el uno o más estímulos externos son, independientemente, un cambio en la temperatura, pH, luz, humedad, disolvente, exposición a productos químicos, campo eléctrico y/o campo magnético (por ejemplo, que puede dar lugar opcionalmente a un ajuste mecánico, hidráulico y/o neumático).

- 5 La exposición del dispositivo (por ejemplo, microcierres, apósito o capa del dispositivo, así como sus partes) a dos o más estímulos externos (por ejemplo, tres, cuatro, cinco, seis, siete, ocho, nueve, diez o más estímulos externos) puede dar lugar a un cambio en dos o más características físicas (por ejemplo, tres, cuatro, cinco, seis, siete, ocho, nueve, diez o más cambios en características físicas).

10 El microcierre, la capa regulable, capa previamente estirada o la capa sin estirar pueden incluir dos o más materiales (por ejemplo, tres, cuatro, cinco, seis, siete, ocho, nueve, diez o más materiales). Al menos uno de los materiales (por ejemplo, al menos dos, tres, cuatro, cinco o más en una, dos, tres, cuatro o más capas) puede ser un material sensible a estímulos (por ejemplo, cualquiera descrito en la presente memoria descriptiva). Ejemplos de materiales incluyen un polímero con memoria de forma (por ejemplo, que incluye poliuretano con memoria de forma; copolímeros de bloques que incluyen poli(tereftalato de etileno), poliestireno, polietilenglicol, poli(1,4-butadieno), polinorborno, poliacrilato y/o poliuretano, así como materiales compuestos con memoria de forma e híbridos con memoria de forma), una aleación con memoria de forma (por ejemplo, cualquier aleación descrita en la presente memoria descriptiva, como una aleación de NiTi), un material sensible térmicamente (por ejemplo, cualquier material de este tipo descrito en la presente memoria descriptiva, como polímeros que incluyen poli-N-isopropilacrilamida, poli-N-vinilcaprolactama, poli-N,N-dietilacrilamida y/o polialquilacrilamida), un material sensible al pH (por ejemplo, cualquiera descrito en la presente memoria descriptiva, como polímeros y copolímeros que incluyen uno o más de poli(ácido acrílico), poli(ácido metacrílico), ácido metacrílico/metacrilato de metilo y derivados carboxílicos de cualquier monómero descrito en la presente memoria descriptiva), un material sensible a la luz (por ejemplo, un polímero que incluye uno o más conmutadores, como se describe en la presente memoria descriptiva), un material sensible a la humedad (por ejemplo, un polímero que incluye uno o más monómeros iónicos, como se describe en la presente memoria descriptiva), un material sensible a disolventes o sensible a los productos químicos (por ejemplo, un material compuesto polímero, como se describe en la presente memoria descriptiva), un material sensible a campos eléctricos (por ejemplo, un polímero que incluye uno o más conmutadores sensibles a campos eléctricos, como se describe en la presente memoria descriptiva), un material sensible a campos magnéticos (por ejemplo, un polímero que incluye uno o más conmutadores sensibles a campos magnéticos, como se describe en la presente memoria descriptiva), un material actuante-integrado (por ejemplo, un material que incluye uno o más actuantes MEMS, nanotubos de carbono, actuantes piezocerámicos (por ejemplo, que tienen opcionalmente uno o más electrodos interdigitados), actuantes multicapa, fibras ópticas, películas piezopolímeras, piezoplacas, piezofibras, polímeros con memoria de forma o aleaciones con memoria de forma). En otras realizaciones, al menos uno de los materiales (por ejemplo, al menos dos, tres, cuatro, cinco o más en una, dos, tres, cuatro o más capas) es un material convencional y/o un material rígido (por ejemplo, cualquiera descrito en la presente memoria descriptiva, como alginato, hialuronato de bencilo, carboximetilcelulosa, acetato de celulosa, quitosano, colágeno, dextrano, epoxídico, gelatina, ácido hialurónico, hidrocoloides, nylon (por ejemplo, nylon 6 o PA6), pectina, poli(3-hidroxi-butirato-co-poli(3-hidroxi-valerato)), poliacrilato (PA), poliacrilonitrilo (PAN), polibencimidazol (PBI), policarbonato (PC), policaprolactona (PCL), poliéster (PE), polietilenglicol (PEG), poli(óxido de etileno) (PEO), PEO/policarbonato/poliuretano (PEO/PC/PU), poli(etileno-co-acetato de vinilo) (PEVA), PEVA/poli(ácido láctico) (PEVA/PLA), poli(tereftalato de etileno) (PET), PET/poli(naftalato de etileno) (PET/PEN) poliglactina, poli(ácido glicólico) (PGA), poli(ácido glicólico)/poli(ácido láctico) (PGA/PLA), poliimida (PI), poli(ácido láctico) (PLA), poli-L-láctido (PLLA), PLLA/PC/polivinilcarbazol (PLLA/PC/PVCB), copolímeros de poli(ácido β-málico) (PMLA), polimetacrilato (PMA), poli(metacrilato de metilo) (PMMA), poliestireno (PS), poliuretano (PU), poli(alcohol vinílico) (PVA), polivinilcarbazol (PVCB), poli(cloruro de vinilo) (PVC), poli(difluoruro de vinilideno) (PVDF), polivinilpirrolidona (PVP), silicona, rayón o sus combinaciones.

El dispositivo (por ejemplo, microcierre o apósito) puede ser ajustable sin la supresión de una parte del dispositivo (por ejemplo, sin supresión de una o más capas del apósito).

50 La capa adhesiva puede incluir una capa continua de uno o más materiales adhesivos o una capa discontinua de uno o más materiales adhesivos. En otras realizaciones, la capa discontinua incluye uno o más materiales adhesivos en una disposición aleatoria, geométrica o no geométrica (por ejemplo, una ordenación de uno o más materiales adhesivos). En realizaciones particulares, la capa adhesiva puede ser ajustable (por ejemplo, da lugar a un cambio en una característica física en uno o más materiales adhesivos en al menos una parte del microcierre o a través del microcierre completo). Ejemplos de materiales adhesivos incluyen cualquiera descrito en la presente memoria descriptiva, como un adhesivo biodegradable; un adhesivo sensible a la presión (por ejemplo, un caucho natural, caucho sintético (por ejemplo, copolímero de estireno-butadieno o estireno-etileno), polivinil-éter, poliuretano, copolímero acrílico, de silicona o de etileno-acetato de vinilo); una ordenación biocompatible (por ejemplo, colágeno (por ejemplo, una esponja de colágeno), agarosa de bajo punto de fusión (LMA), poli(ácido láctico) (PLA) y/o ácido hialurónico (por ejemplo, hialuronon)); un fotosensibilizador (por ejemplo, rosa de Bengala, riboflavina-5-fosfato (R-5-P), azul de metileno (MB), N-hidroxipiridina-2-(1H)-tione (N-HTP), una porfirina o un clorina, así como sus precursores); un agente fotoquímico (por ejemplo, 1,8-naftalimida); un pegamento sintético (por ejemplo, un adhesivo de cianoacrilato, un adhesivo de polietilenglicol, o un adhesivo de gelatina-resorcinol-formaldehído); un

sellador biológico (por ejemplo, una mezcla de riboflavina-5-fosfato y fibrinógeno, un sellador basado en fibrina, un sellador basado en albúmina o un sellador basado en almidón).

Los dispositivos, aparatos y/o métodos pueden incluir uno o más agentes terapéuticos seleccionados de factores de crecimiento, analgésicos (por ejemplo, un NSAID, un inhibidor de COX-2, un opioide, un agente glucocorticoide, un esteroide un agente mineralocorticoide o cualquiera descrito en la presente memoria descriptiva), antibióticos, antifúngicos, agentes antiinflamatorios, antimicrobianos (por ejemplo, agentes basados en clorhexidina, yodo o plata, como se describe en la presente memoria descriptiva), antisépticos (por ejemplo, un alcohol, un material compuesto de amonio cuaternario, o cualquiera descrito en la presente memoria descriptiva), agentes antiproliferativos, emolientes, agentes hemostáticos, agentes procoagulantes, agentes anticoagulantes, moduladores inmunes, proteínas o vitaminas. En realizaciones particulares, el agente terapéutico es un agente hemostático, un agente procoagulante, un agente anticoagulante o sus combinaciones. En algunas realizaciones, el agente terapéutico se selecciona entre el grupo de sulfato de aluminio anhidro, agente(s) antifibrinolítico(s) (por ejemplo, ácido épsilon-aminocaproico, ácido tranexámico, o similares), agente(s) antiplaquetario(s) (por ejemplo, aspirina, dipiridamol, ticlopidina, clopidogrel o prasugrel), alginato de calcio, celulosa, quitosano, factor(es) de coagulación (por ejemplo, factor II, V, VII, VIII, IX, X, XI, XIII o factor de Von Willebrand, así como sus formas activadas), colágeno (por ejemplo, colágeno microfibrilar), derivado(s) de cumarina o antagonista(s) de vitamina K (por ejemplo, warfarina (cumadina), acenocumarol, atromentina, fenindiona o fenprocumón), desmopresina, epinefrina, inhibidor(es) del factor Xa (por ejemplo, apixaban o rivaroxaban), fibrinógeno, heparina o sus derivados (por ejemplo, heparina de bajo peso molecular, fondaparinux o idraparinux), poli-N-acetil glucosamina, alumbre de potasio, galato de propilo, nitrato de plata, trombina, inhibidor(es) de la trombina (por ejemplo, argatroban, bivalirudina, dabigatrán, hirudina, lepirudina, o ximelagatrán), óxido de titanio o una zeolita (por ejemplo, una zeolita con contenido de calcio).

En algunas realizaciones, el estuche de ensayo incluye un aplicador, en que el aplicador está configurado para colocar el microcierre en una zona de la piel. En algunas realizaciones, el aplicador incluye un armazón o cualquier estructura configurada para fijar un microcierre a la zona de la piel (por ejemplo, un armazón desechable o una estructura desechable). En algunas realizaciones, el aplicador sujeta el microcierre para permitir una alineación, posicionamiento y/o colocación del microcierre en la zona de la piel deseada. Todavía en otras realizaciones, el aplicador está configurado para permitir la fijación de un microcierre (por ejemplo, que puede ser un microcierre ajustable) inmediatamente después o poco después de la formación de una o más incisiones o escisiones (por ejemplo, microheridas) en la zona de la piel (por ejemplo, en aproximadamente 30 segundos, como se describe en la presente memoria descriptiva).

En algunas realizaciones, el estuche de ensayo incluye un aparato para hacer incisiones y/o escisiones en una zona de la piel (por ejemplo, una herramienta de microablación, como una herramienta de microablación por láser fraccionada, una herramienta de microablación de radiofrecuencia fraccionada o una herramienta de microablación ultrasónica fraccionada). El estuche de ensayo incluye un aplicador (por ejemplo, cualquiera descrito en la presente memoria descriptiva), en que el aplicador está estructuralmente configurado para unirse al aparato para hacer una o más incisiones y/o escisiones y para liberar un dispositivo (por ejemplo, un microcierre) después de hacer esta incisión o escisión.

En otras realizaciones, cualquiera de los estuches de ensayo descritos en la presente memoria descriptiva puede incluir una o más instrucciones del modo de usar el (o los) dispositivo(s), un soplador de aire, una pistola térmica, una almohadilla térmica, uno o más agentes terapéuticos (por ejemplo, cualquiera descrito en la presente memoria descriptiva), como un agente anticoagulante y/o procoagulante y, opcionalmente, en combinación con un dispositivo de suministro útil para aplicar el agente terapéutico, como un cepillo, pulverizador, película, ungüento, crema, loción o gel), uno o más limpiadores de heridas (que incluyen, por ejemplo, cualquier antibiótico, antimicrobiano o antiséptico, como los descritos en la presente memoria descriptiva, en cualquier forma útil, como un cepillo, pulverizador, película, ungüento, crema, loción o gel), uno o más agentes de desbridamiento, uno o más supresores (por ejemplo, cualquiera descrito en la presente memoria descriptiva, como un aparato, un agente químico, un agente biológico, un material polímero, un material abrasivo, un macroapósito, un material adhesivo o un dispositivo de levantamiento mecánico), y/u otros materiales adecuados o útiles.

Se divulgan métodos para tratar la piel que incluyen: (i) fijar un dispositivo a una zona de la piel, en que la zona de la piel incluye una pluralidad de partes de tejidos con incisiones y/o partes de tejidos con escisiones (por ejemplo, una pluralidad de microheridas), en que al menos dos de las partes de tejido tiene una dimensión de área que es menor que aproximadamente 1 mm<sup>2</sup> y/o en que al menos dos de las partes de tejido tienen una dimensión que es menor que aproximadamente 1 mm, y en que el dispositivo mantiene una primera fuerza de compresión y/o proporciona una contracción o expansión de la zona de la piel en una o más direcciones. Los métodos pueden incluir (ii) ajustar la primera fuerza de compresión y/o contracción o expansión exponiendo el dispositivo fijado a uno o más estímulos externos que dan lugar a un cambio en una característica física del dispositivo fijado.

La dimensión de área puede ser menor o igual a aproximadamente 1,0 mm<sup>2</sup> (por ejemplo, menor o igual a aproximadamente 0,9 mm<sup>2</sup>, 0,8 mm<sup>2</sup>, 0,7 mm<sup>2</sup>, 0,6 mm<sup>2</sup>, 0,5 mm<sup>2</sup>, 0,4 mm<sup>2</sup>, 0,3 mm<sup>2</sup>, 0,2 mm<sup>2</sup>, 0,1 mm<sup>2</sup>, 0,07 mm<sup>2</sup>, 0,05 mm<sup>2</sup>, 0,03 mm<sup>2</sup>, 0,02 mm<sup>2</sup>, 0,01 mm<sup>2</sup>, 0,007 mm<sup>2</sup>, 0,005 mm<sup>2</sup>, 0,003 mm<sup>2</sup>, 0,002 mm<sup>2</sup>, o 0,001 mm<sup>2</sup>) o entre aproximadamente 0,001 mm<sup>2</sup> y 1,0 mm<sup>2</sup> (por ejemplo, como se describe en la presente memoria descriptiva). Según la invención, las microheridas en la piel tienen una dimensión de área menor que 4 mm<sup>2</sup> y/o una dimensión

volumétrica menor que 6 mm<sup>3</sup>.

La zona de la piel o la zona de la piel tratada puede incluir una pluralidad de partes de tejido cortadas y/o partes de tejido con escisiones (por ejemplo, una pluralidad de microheridas, orificios y/o ranuras). En algunas realizaciones, al menos una (por ejemplo, aproximadamente 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 75, 100 o más partes de tejido, como entre aproximadamente 2 y 100 partes de tejido, como se describe en la presente memoria descriptiva) de las partes de tejido (por ejemplo, microheridas) tiene al menos una dimensión que es menor que aproximadamente 2,0 mm (por ejemplo, inferior o igual a aproximadamente 1,5 mm, 1 mm, 0,75 mm, 0,5 mm, 0,3 mm, 0,2 mm, 0,1 mm, 0,075 mm, 0,05 mm o 0,025 mm) o entre aproximadamente 0,025 mm y 2,0 mm (por ejemplo, como se describe en la presente memoria descriptiva). La pluralidad de partes de tejido con incisiones y/o partes de tejido con escisiones puede incluir uno o más orificios elípticos en la zona de la piel. La pluralidad de partes de tejido con incisiones y/o partes de tejido con escisiones puede incluir cualquier forma útil (por ejemplo, un cilindro, orificio, ranura, tira alargada u otras geometrías). La fracción de área en la zona de la piel que va a ser retirada puede ser de menos de aproximadamente 70% (por ejemplo, menos de aproximadamente 65%, 60%, 55%, 50%, 45%, 40%, 35%, 30%, 25%, 20%, 10% o 5%) o entre aproximadamente 5% y 80% (por ejemplo, como se describe en la presente memoria descriptiva). Se puede realizar en la pluralidad de partes de tejidos incisiones o escisiones en cualquier modelo beneficioso en la zona de la piel (por ejemplo, como se describe en la presente memoria descriptiva).

La etapa (i) de fijación se puede realizar en de aproximadamente 30 segundos después de incisión y/o escisión de la zona de la piel (por ejemplo, en aproximadamente 20, 15, 10, 5 o 3 segundos o menos después de la formación de una incisión o escisión). La etapa (ii) de ajuste puede proporcionar selectivamente el cierre o la abertura de las partes de tejido con incisiones y/o partes de tejido con escisiones. La etapa de ajuste (ii) puede incluir ajustar la contracción o expansión a través del dispositivo completo de una parte del dispositivo. El método puede dar a una regulación del plegado en la zona de la piel. Uno o más microcierres pueden ser mantenidos en una configuración plana al mismo tiempo que se aplica una compresión (por ejemplo, una segunda compresión, como una compresión lateral) y, por lo tanto, se favorece la compresión sin plegado.

Los dispositivos, aparatos y métodos pueden ser útiles para cerrar partes de tejido con incisiones y/o partes de tejido con escisiones a microescala discreta (por ejemplo, microheridas).

Los dispositivos, aparatos y métodos pueden ser útiles para eliminar un volumen o área de tejido, favoreciendo el crecimiento de tejido beneficioso, estiramiento de la piel, rejuvenecimiento de la piel, mejora de la textura o apariencia de la piel, suprimir la flojedad de la piel y/o expandir el volumen o área del tejido. Los dispositivos, aparatos y métodos pueden ser útiles para tratar una o más enfermedades, trastornos o estados para mejorar la apariencia de la piel, para rejuvenecer la piel y/o para estirar la piel. Ejemplos de enfermedades, trastornos o estados se describen la presente memoria descriptiva e incluyen la supresión de pigmentos, venas (por ejemplo, arañas vasculares o venas reticulares) y/o vasos sanguíneos en la piel, así como el tratamiento del acné, alodinia, manchas, dermatitis ectópica, hiperpigmentación, hiperplasia (por ejemplo, lentigo o queratosis), pérdida de translucidez, pérdida de elasticidad, melasma (por ejemplo, subtipos epidérmico, dérmico o mixto), fotodeterioro, erupciones (por ejemplo, estados eritematosos, maculares, papulares y/o bullosos) psoriasis, ritidos (o arrugas, por ejemplo, patas de gallo, ritidos relacionados con la edad, ritidos relacionados con el sol o ritidos de tipo hereditario), color pálido, contractura de cicatrices (por ejemplo, relajación del tejido de la cicatriz), cicatrices (por ejemplo, debido al acné, cirugía u otro trauma), envejecimiento de la piel, contracciones de la piel (por ejemplo, tensión excesiva en la piel), irritación/sensibilidad de la piel, flojedad de la piel (por ejemplo, piel flácida u embolsada u otras irregularidades de la piel), estrías (o marcas estriadas) lesiones vasculares (por ejemplo, angioma, eritema, hemangioma, pápulas, mancha de vino de Oporto, rosáceas, venas reticulares o telangiectasia) o cualesquiera otras irregularidades no deseadas de la piel.

El dispositivo puede incluir un componente para una ablación fraccionada mecánica y un componente para el cierre de la herida en un único dispositivo. De esta manera, el tratamiento se puede conseguir en una etapa por el usuario, ahorrando así tiempo y simplificando el procedimiento de tratamiento.

Los dispositivos, aparatos y métodos descritos en la presente memoria descriptiva pueden permitir el tratamiento de superficies no uniformes (por ejemplo, la cara). En particular, los apósitos de heridas grandes pueden ser difíciles de aplicar y adaptar a superficies de la piel no uniformes. Por tanto, la presente invención permite una adaptación a la superficie de la piel, incluso aunque la superficie sea no uniforme.

Los dispositivos, aparatos y métodos descritos en la presente memoria descriptiva pueden permitir una valoración inmediata del resultado del tratamiento. En comparación con los métodos basados energía, el resultado del tratamiento puede ser inmediatamente visible. Por ejemplo, el tratamiento con dispositivos basados energía convencionales activa la remodelación del tejido y el resultado final solamente es visible unas semanas o meses después del tratamiento.

Los dispositivos, aparatos y métodos descritos en la presente memoria descriptiva pueden permitir una curación rápida. Por ejemplo, en comparación con la cirugía, el tratamiento puede ser mucho menos invasivo y la curación, por lo tanto, puede ser mucho más rápida.



## Definiciones

Mediante "aproximadamente" se quiere decir +/- 10% de cualquier valor citado.

5 Mediante "dimensión de área" se quiere decir el área bidimensional de una entidad. El área de la abertura de una microherida puede ser una dimensión de área. Por ejemplo, una microherida circular con un diámetro de 0,5 mm tendría una dimensión de área de aproximadamente 0,2 mm<sup>2</sup>. Si se aplica una fuerza de compresión a la piel que rodeando la microherida, entonces la abertura puede ser cerrada, reduciendo así la dimensión de área de la microherida hasta sustancialmente cero, incluso aunque todavía exista la microherida subyacente por debajo de la superficie de la piel.

10 Mediante parte tejido "con incisión" o "incisión" se quiere indicar un corte, abrasión o ablación de un tejido, incluida una parte del tejido en una zona de la piel, o el acto de cortar, raspar, destruir o ablación de tejido, una zona de la piel o una o más partes de tejido. Por ejemplo, una incisión incluye cualquier corte, abrasión o ablación en el tejido, que puede dar lugar a la destrucción del tejido o parte del mismo y, por lo tanto, producir uno o más orificios o ranuras en la zona de la piel. Ejemplos de métodos para formar partes de tejido con incisión o incisiones incluyen el uso de una o más cuchillas, una o más agujas sólidas, ablación por láser fraccionada, ablación por radiofrecuencia fraccionada y/o ablación ultrasónica fraccionada, cualquier herramienta útil para formar incisiones o cualesquiera métodos y aparatos descritos en la presente memoria descriptiva.

20 Mediante parte de tejido "con incisión" o "escisión" se quiere decir un tejido retirado, que incluye una parte de tejido de una zona de la piel, o el acto de retirar un tejido o una o más partes de tejidos de una zona de la piel. Por ejemplo, una escisión incluye cualquier tejido retirado o parte de tejido de una zona de la piel, que puede dar lugar a partes de tejido con escisiones que tienen una geometría particular (por ejemplo, una geometría cilíndrica) y producir uno o más orificios (es decir, un espacio negativo creado por la supresión de tejido) en la zona de la piel. Ejemplos de métodos para formar partes de tejido con escisión o escisiones incluyen el uso de una o más agujas huecas (que incluyen opcionalmente una o más hendiduras, extensiones, protrusiones y/o puntas), una o más taladradoras pequeñas, uno o más abrasores pequeños, cualquier herramienta útil para formar escisiones o cualesquiera métodos y aparatos descritos en la presente memoria descriptiva.

Mediante "apósito para heridas grandes" se quiere decir un apósito para una herida con una dimensión de área mayor que aproximadamente 4 mm<sup>2</sup>.

30 Mediante "microcierre" se quiere indicar un material, mecanismo o sustancia que puede cerrar, sellar, tapar, drenar, tensar, rellenar o reducir de algún otro modo el tamaño de una microherida. Ejemplos de microcierres incluyen grapas, micrograpas, grapas circulares (por ejemplo, una grapa de múltiples puntas, una grapa circular con borde afilado), grapas anulares, grapas previamente estiradas, suturas, microsuturas, apósitos para heridas, apósitos para heridas ajustables, apósitos para microheridas, soldadura, microsoldadura, pegamientos (por ejemplo, pegamentos sintéticos, como cianoacrilato, polietilenglicol, gelatina-resorcinol-formaldehído, o cualquiera descrito en la presente memoria descriptiva), selladores y reticuladores de colágeno (por ejemplo, riboflavina, rosa de Bengala, o cualquiera descrito en la presente memoria descriptiva). En algunas realizaciones, el microcierre tiene al menos una dimensión que es de menos de aproximadamente 2 mm (por ejemplo, menor o igual a aproximadamente 1,75 mm, aproximadamente 1,5 mm, aproximadamente 1,25 mm, aproximadamente 1,0 mm, 0,75 mm, aproximadamente 0,5 mm, aproximadamente 0,3 mm, aproximadamente 0,2 mm, aproximadamente 0,1 mm, o aproximadamente 0,05 mm) o entre aproximadamente 10 µm y aproximadamente 2 mm (por ejemplo, que incluye intervalos descritos en la presente memoria descriptiva); y/o una dimensión de área que es menor que aproximadamente 2 mm<sup>2</sup> (por ejemplo, menor o igual a aproximadamente 1,9 mm<sup>2</sup>, 1,8 mm<sup>2</sup>, 1,7 mm<sup>2</sup>, 1,6 mm<sup>2</sup>, 1,5 mm<sup>2</sup>, 1,4 mm<sup>2</sup>, 1,3 mm<sup>2</sup>, 1,2 mm<sup>2</sup>, 1,1 mm<sup>2</sup>, 1 mm<sup>2</sup>, 0,9 mm<sup>2</sup>, 0,8 mm<sup>2</sup>, 0,7 mm<sup>2</sup>, 0,6 mm<sup>2</sup>, 0,5 mm<sup>2</sup>, 0,4 mm<sup>2</sup>, 0,3 mm<sup>2</sup>, 0,2 mm<sup>2</sup>, 0,1 mm<sup>2</sup>, 0,07 mm<sup>2</sup>, 0,05 mm<sup>2</sup>, 0,03 mm<sup>2</sup>, 0,02 mm<sup>2</sup>, 0,01 mm<sup>2</sup>, 0,007 mm<sup>2</sup>, 0,005 mm<sup>2</sup>, 0,003 mm<sup>2</sup>, 0,002 mm<sup>2</sup> o 0,001 mm<sup>2</sup>) o entre aproximadamente 0,001 mm<sup>2</sup> y 2 mm<sup>2</sup> (por ejemplo, que incluye intervalos descritos en la presente memoria descriptiva); y/o una dimensión volumétrica que es menor que aproximadamente 6 mm<sup>3</sup> (por ejemplo, menor o igual a aproximadamente 5,75 mm<sup>3</sup>, 5 mm<sup>3</sup>, 5,25 mm<sup>3</sup>, 4,75 mm<sup>3</sup>, 4,5 mm<sup>3</sup>, 4,25 mm<sup>3</sup>, 4 mm<sup>3</sup>, 3,75 mm<sup>3</sup>, 3,5 mm<sup>3</sup>, 3,25 mm<sup>3</sup>, 3 mm<sup>3</sup>, 2,75 mm<sup>3</sup>, 2,5 mm<sup>3</sup>, 2,25 mm<sup>3</sup>, 2 mm<sup>3</sup>, 1,75 mm<sup>3</sup>, 1,5 mm<sup>3</sup>, 1,25 mm<sup>3</sup>, 1 mm<sup>3</sup>, 0,9 mm<sup>3</sup>, 0,8 mm<sup>3</sup>, 0,7 mm<sup>3</sup>, 0,6 mm<sup>3</sup>, 0,5 mm<sup>3</sup>, 0,4 mm<sup>3</sup>, 0,3 mm<sup>3</sup>, 0,2 mm<sup>3</sup>, 0,1 mm<sup>3</sup>, 0,07 mm<sup>3</sup>, 0,05 mm<sup>3</sup>, 0,03 mm<sup>3</sup>, 0,02 mm<sup>3</sup>, 0,01 mm<sup>3</sup>, 0,007 mm<sup>3</sup>, 0,005 mm<sup>3</sup>, 0,003 mm<sup>3</sup>, 0,002 mm<sup>3</sup> o 0,001 mm<sup>3</sup>) o entre aproximadamente 0,001 mm<sup>3</sup> y 6 mm<sup>3</sup> (por ejemplo, que incluye intervalos descritos en la presente memoria descriptiva). Según la invención, el microcierre suministrado por el dispositivo de suministro compuesto por el aplicador del dispositivo de tratamiento de la piel de la presente invención es menor o igual a 3 mm<sup>3</sup>.

55 Mediante "microherida" se quiere decir un tejido incisivo o parte de tejido con incisión, una incisión, abrasión, ablación de tejido, corte, desgarramiento o imperfección en una zona de la piel con una dimensión de área menor que aproximadamente 4 mm<sup>2</sup> y/o una dimensión volumétrica que es menor que aproximadamente 6 mm<sup>3</sup>. La microherida puede tener una dimensión de área en un intervalo de aproximadamente 0,2 mm<sup>2</sup> a aproximadamente 4 mm<sup>2</sup> (por ejemplo, aproximadamente 0,2 mm<sup>2</sup> a 0,6 mm<sup>2</sup>, 0,2 mm<sup>2</sup> a 1,0 mm<sup>2</sup>, 0,2 mm<sup>2</sup> a 1,6 mm<sup>2</sup>, 0,2 mm<sup>2</sup> a 2,1 mm<sup>2</sup>, 0,2 mm<sup>2</sup> a 2,6 mm<sup>2</sup>, 0,2 mm<sup>2</sup> a 3,0 mm<sup>2</sup>, 0,2 mm<sup>2</sup> a 3,5 mm<sup>2</sup>, and 0,2 mm<sup>2</sup> a 4,0 mm<sup>2</sup>, 0,6 mm<sup>2</sup> a 1,0 mm<sup>2</sup>, 0,6 mm<sup>2</sup> a 1,6 mm<sup>2</sup>, 0,6 mm<sup>2</sup> a 2,1 mm<sup>2</sup>, 0,6 mm<sup>2</sup> a 2,6 mm<sup>2</sup>, 0,6 mm<sup>2</sup> a 3,0 mm<sup>2</sup>, 0,6 mm<sup>2</sup> a 3,5 mm<sup>2</sup>, 0,6 mm<sup>2</sup> a 4,0 mm<sup>2</sup>, 1,0 mm<sup>2</sup> a 1,6 mm<sup>2</sup>, 1,0 mm<sup>2</sup> a 2,1 mm<sup>2</sup>, 1,0 mm<sup>2</sup> a 2,6 mm<sup>2</sup>, 1,0 mm<sup>2</sup> a 3,0 mm<sup>2</sup>, 1,0 mm<sup>2</sup> a 3,5 mm<sup>2</sup>, 1,0 mm<sup>2</sup>

a 4,0 mm<sup>2</sup>, 1,6 mm<sup>2</sup> a 2,1 mm<sup>2</sup>, 1,6 mm<sup>2</sup> a 2,6 mm<sup>2</sup>, 1,6 mm<sup>2</sup> a 3,0 mm<sup>2</sup>, 1,6 mm<sup>2</sup> a 3,5 mm<sup>2</sup>, 1,6 mm<sup>2</sup> a 4,0 mm<sup>2</sup>, 2,1 mm<sup>2</sup> a 2,6 mm<sup>2</sup>, 2,1 mm<sup>2</sup> a 3,0 mm<sup>2</sup>, 2,1 mm<sup>2</sup> a 3,5 mm<sup>2</sup>, 2,1 mm<sup>2</sup> a 4,0 mm<sup>2</sup>, 2,6 mm<sup>2</sup> a 3,0 mm<sup>2</sup>, 2,6 mm<sup>2</sup> a 3,5 mm<sup>2</sup>, 2,6 mm<sup>2</sup> a 4,0 mm<sup>2</sup>, 3,0 mm<sup>2</sup> a 3,5 mm<sup>2</sup>, 3,0 mm<sup>2</sup> a 4,0 mm<sup>2</sup> o 3,5 mm<sup>2</sup> a 4,0 mm<sup>2</sup>). Una microherida puede tener al menos una dimensión en un intervalo de aproximadamente 50 µm a aproximadamente 2 mm (por ejemplo, aproximadamente 50 µm a 100 µm, 50 µm a 250 µm, 50 µm a 500 µm, 50 µm a 750 µm, 50 µm a 1 mm, 50 µm a 1,5 mm, 50 µm a 2 mm, 100 µm a 250 µm, 100 µm a 500 µm, 100 µm a 750 µm, 100 µm a 1 mm, 100 µm a 1,5 mm, 100 µm a 2 mm, 250 µm a 500 µm, 250 µm a 750 µm, 250 µm a 1 mm, 250 µm a 1,5 mm, 250 µm a 2 mm, 500 µm a 750 µm, 500 µm a 1 mm, 500 µm a 1,5 mm, 500 µm a 2 mm, 750 µm a 1 mm, 750 µm a 1,5 mm o 750 µm a 2 mm). Las microheridas pueden tener una dimensión de área menor que aproximadamente 0,2 mm<sup>2</sup>. Una microherida puede formar un orificio en la zona de la piel, en que el diámetro o anchura del orificio es menor que aproximadamente 1,0 mm (por ejemplo, menor que aproximadamente 1,0 mm, 750 µm, 500 µm, 250 µm, 100 µm o 50 µm). La microherida puede formar un orificio en la zona de la piel, en que el diámetro o anchura está en un intervalo de aproximadamente 0,1 mm a aproximadamente 2 mm (por ejemplo aproximadamente 0,1 mm a 0,25 mm, 0,1 mm a 0,5 mm, 0,1 mm a 0,75 mm, 0,1 mm a 1 mm, 0,1 mm a 1,5 mm, 0,1 mm a 2 mm, 0,25 mm a 0,5 mm, 0,25 mm a 0,75 mm, 0,25 mm a 1 mm, 0,25 mm a 1,5 mm, 0,25 mm a 2 mm, 0,5 mm a 0,75 mm, 0,5 mm a 1 mm, 0,5 mm a 1,5 mm, 0,5 mm a 2 mm, 0,75 a 1 mm, 0,75 a 1,5 mm o 0,75 a 2 mm, o cualesquiera intervalos descritos en la presente memoria descriptiva). La dimensión volumétrica puede ser menor o igual a aproximadamente 6 mm<sup>3</sup> (por ejemplo, como se describe en la presente memoria descriptiva) o entre aproximadamente 0,001 mm<sup>3</sup> y 6 mm<sup>3</sup> (por ejemplo, como se describe en la presente memoria descriptiva). Según la invención, las microheridas en la piel formadas por la aguja de interior hueco comprendida por el dispositivo de tratamiento de la piel de la presente invención tienen una dimensión de área de menos de 4 mm<sup>2</sup> y/o una dimensión volumétrica de menos de 6 mm<sup>3</sup>.

En realizaciones particulares, las microheridas son un tejido con incisión o partes de tejido con incisiones discretas.

Mediante "característica física" se quiere decir una propiedad física de un dispositivo (por ejemplo, un microcierre) o un material incluido en el dispositivo. Ejemplos de características físicas incluyen compresión (o fuerza de compresión), expansión, tensión (por ejemplo, medida mediante la fuerza de tracción), estructura, tamaño, porosidad, química superficial, módulo de flexión, deformación de fractura o fallo, flexibilidad, permeabilidad, relación de hinchamiento, elasticidad (por ejemplo, medida mediante el módulo final de elasticidad a partir de la parte de extremo de curvas de tensión-deformación que es mayor que 10 N/mm<sup>2</sup>), conductividad eléctrica, plasticidad, flexibilidad, resistencia (por ejemplo, medida mediante la resistencia al deslizamiento), fortaleza (por ejemplo, medida mediante el módulo de Young (por ejemplo, un módulo de Young que es mayor que aproximadamente 1 x 10<sup>5</sup> N/m), resistencia a la tracción (por ejemplo, una resistencia a la tracción que es mayor que aproximadamente 2 N/mm<sup>2</sup>), resistencia a la compresión, resistencia al impacto o resistencia al rendimiento), tensión (por ejemplo, medida mediante la tensión de compresión, tensión de cizallamiento o tensión de tracción), carga, deformación (por ejemplo, medida mediante flexión, deformación, deformación en el fallo o deformación final (extensión antes de la rotura), por ejemplo mayor que aproximadamente 30% o de aproximadamente 30% a 130%), y otros parámetros, así como cualquiera descrito en la presente memoria descriptiva.

Mediante "plegado" o "plegado de la piel" se quiere decir cualquier deformación en el tejido de la piel (por ejemplo, en las capas epidérmicas y/o dérmicas) que da lugar a un arrugamiento y/o pliegue.

Mediante "ajustable" se quiere decir capaz de ser ajustado, modificado o alterado en una o más características físicas en respuesta a uno o más estímulos externos. Cualquier parte del dispositivo puede ser ajustable. Por ejemplo, en un microcierre, el material en conjunto puede ser ajustable. En otro caso, en un microapósito, la capa regulable y/o la capa adhesiva son ajustables. En un ejemplo no limitativo, un apósito ajustable es un apósito que incluye al menos una capa, en que la estructura de la capa cambia en respuesta a un estímulo externo, como un cambio en la temperatura. En otro ejemplo no limitativo, un microcierre ajustable es un microcierre que incluye al menos un material, en que la estructura del material cambia en respuesta a un estímulo externo. El cambio en una característica física (por ejemplo, cambio en la estructura a nivel molecular, microscópico o macroscópico) puede ejercer un cambio en otra característica física (por ejemplo, un cambio en la fuerza de compresión o tensión ejercida por el microcierre) en una o más direcciones (por ejemplo, en la dirección x, y, z, xy, xz, yz y/o xyz). En un ejemplo no limitativo, un material polímero puede ser optimizado para facilitar un cambio en la estructura a nivel molecular alterando la estructura de la cadena polímera (por ejemplo, alteraciones para la cadena lateral, zonas de conectores y/o monómeros precursores), el bloque particular del polímero (por ejemplo, alteraciones para la longitud, peso molecular, hidrofobicidad o hidrofiliidad), o uno o más bloques copolímeros (por ejemplo, alteraciones para las relaciones de porcentajes en peso o modificaciones posteriores a la polimerización). El alcance de cambio puede ser un aumento o una disminución en una característica física, en comparación con antes de la exposición al estímulo. Este aumento o disminución puede ser de cualquier alcance útil, por ejemplo, un aumento o disminución de al menos aproximadamente 0,5% (por ejemplo, al menos aproximadamente 0,6%, 0,7%, 0,8%, 0,9%, 1,0%, 1,1%, 1,2%, 1,5%, 1,7%, 2,0%, 2,2%, 2,5%, 2,7%, 3%, 3,5%, 4%, 4,5%, 5%, 5,5%, 6%, 6,5%, 7%, 7,5%, 8%, 8,5%, 9%, 9,5%, 10%, 10,5%, 15%, 20% o más) o de aproximadamente 0,5% a 20% (por ejemplo, de aproximadamente 0,5% a 15%, 0,5% a 10,5%, 0,5% a 10%, 0,5% a 9,5%, 0,5% a 9%, 0,5% a 8,5%, 0,5% a 8%, 0,5% a 7,5%, 0,5% a 7%, 0,5% a 6,5%, 0,5% a 6%, 0,5% a 5,5%, 0,5% a 5%, 0,5% a 4,5%, 0,5% a 4%, 0,5% a 3,5%, 0,5% a 3%, 0,5% a 2,7%, 0,5% a 2,5%, 0,5% a 2,2%, 0,5% a 2,0%, 0,5% a 1,7%, 0,5% a 1,5%, 0,5% a 1,2%, 0,5% a 1,1%, 0,5% a 1,0%, 0,5% a 0,9%, 0,5% a 0,8%, 0,5% a 0,7%, 0,5% a 0,6%, 0,7% a 20%, 0,7% a 15%, 0,7% a 10,5%, 0,7% a

10%, 0,7% a 9,5%, 0,7% a 9%, 0,7% a 8,5%, 0,7% a 8%, 0,7% a 7,5%, 0,7% a 7%, 0,7% a 6,5%, 0,7% a 6%, 0,7% a 5,5%, 0,7% a 5%, 0,7% a 4,5%, 0,7% a 4%, 0,7% a 3,5%, 0,7% a 3%, 0,7% a 2,7%, 0,7% a 2,5%, 0,7% a 2,2%, 0,7% a 2,0%, 0,7% a 1,7%, 0,7% a 1,5%, 0,7% a 1,2%, 0,7% a 1,1%, 0,7% a 1,0%, 0,7% a 0,9%, 0,7% a 0,8%, 1,0% a 20%, 1,0% a 15%, 1,0% a 10,5%, 1,0% a 10%, 1,0% a 9,5%, 1,0% a 9%, 1,0% a 8,5%, 1,0% a 8%, 1,0% a 7,5%, 1,0% a 7%, 1,0% a 6,5%, 1,0% a 6%, 1,0% a 5,5%, 1,0% a 5%, 1,0% a 4,5%, 1,0% a 4%, 1,0% a 3,5%, 1,0% a 3%, 1,0% a 2,7%, 1,0% a 2,5%, 1,0% a 2,2%, 1,0% a 2,0%, 1,0% a 1,7%, 1,0% a 1,5%, 1,0% a 1,2%, 1,0% a 1,1%, 1,5% a 20%, 1,5% a 15%, 1,5% a 10,5%, 1,5% a 10%, 1,5% a 9,5%, 1,5% a 9%, 1,5% a 8,5%, 1,5% a 8%, 1,5% a 7,5%, 1,5% a 7%, 1,5% a 6,5%, 1,5% a 6%, 1,5% a 5,5%, 1,5% a 5%, 1,5% a 4,5%, 1,5% a 4%, 1,5% a 3,5%, 1,5% a 3%, 1,5% a 2,7%, 1,5% a 2,5%, 1,5% a 2,2%, 1,5% a 2,0%, 1,5% a 1,7%, 2,0% a 20%, 2,0% a 15%, 2,0% a 10,5%, 2,0% a 10%, 2,0% a 9,5%, 2,0% a 9%, 2,0% a 8,5%, 2,0% a 8%, 2,0% a 7,5%, 2,0% a 7%, 2,0% a 6,5%, 2,0% a 6%, 2,0% a 5,5%, 2,0% a 5%, 2,0% a 4,5%, 2,0% a 4%, 2,0% a 3,5%, 2,0% a 3%, 2,0% a 2,7%, 2,0% a 2,5%, 2,0% a 2,2%, 2,5% a 20%, 2,5% a 15%, 2,5% a 10,5%, 2,5% a 10%, 2,5% a 9,5%, 2,5% a 9%, 2,5% a 8,5%, 2,5% a 8%, 2,5% a 7,5%, 2,5% a 7%, 2,5% a 6,5%, 2,5% a 6%, 2,5% a 5,5%, 2,5% a 5%, 2,5% a 4,5%, 2,5% a 4%, 2,5% a 3,5%, 2,5% a 3%, 2,5% a 2,7%, 3,0% a 20%, 3,0% a 15%, 3,0% a 10,5%, 3,0% a 10%, 3,0% a 9,5%, 3,0% a 9%, 3,0% a 8,5%, 3,0% a 8%, 3,0% a 7,5%, 3,0% a 7%, 3,0% a 6,5%, 3,0% a 6%, 3,0% a 5,5%, 3,0% a 5%, 3,0% a 4,5%, 3,0% a 4%, 3,0% a 3,5%, 4,0% a 20%, 4,0% a 15%, 3,5% a 10,5%, 4,0% a 10%, 4,0% a 9,5%, 4,0% a 9%, 4,0% a 8,5%, 4,0% a 8%, 4,0% a 7,5%, 4,0% a 7%, 4,0% a 6,5%, 4,0% a 6%, 4,0% a 5,5%, 4,0% a 5%, 4,0% a 4,5%, 5,0% a 20%, 5,0% a 15%, 5,0% a 10,5%, 5,0% a 10%, 5,0% a 9,5%, 5,0% a 9%, 5,0% a 8,5%, 5,0% a 8%, 5,0% a 7,5%, 5,0% a 7%, 5,0% a 6,5%, 5,0% a 6% o 5,0% a 5,5%) en comparación con antes de la exposición a un estímulo. Para un dispositivo particular (por ejemplo, un microcierre), se puede realizar una capacidad de ajuste adicional mediante cualquier procedimiento o procedimiento posterior conocido en la técnica (por ejemplo, usando uno o más revestimientos hidrófilos o hidrófobos, hidrogeles, espumas, coloides, etc.), proporcionando así un control adicional de una o más características físicas.

Mediante "sujeto" se quiere decir un animal humano o un animal no humano (por ejemplo, un mamífero).

Mediante "tratar" una enfermedad, trastorno o estado en un sujeto se quiere decir reducir al menos un síntoma de la enfermedad, trastorno o estado fijando un dispositivo (por ejemplo, un microcierre) al sujeto.

Mediante "tratar profilácticamente" una enfermedad, trastorno o estado en un sujeto se quiere decir reducir la frecuencia de aparición o gravedad (por ejemplo, prevenir) de una enfermedad, trastorno o estado fijando un dispositivo (por ejemplo, un microcierre) al sujeto antes de la aparición de un síntoma de la enfermedad, trastorno, o estado.

Otras características y ventajas de la invención serán evidentes a partir de la siguiente descripción detallada y las reivindicaciones.

### Breve descripción de los dibujos

Las figuras 1A-1C describen un ejemplo de método para tratar la piel con una micrograpa. Este método incluye (A) formar una microherida a través de la capa dérmica o epidérmica, (B) depositar una micrograpa para cerrar una microherida, en que la micrograpa ejerce una fuerza de compresión y (C) curar la piel, en que la micrograpa puede ser no reabsorbible, reabsorbible o parcialmente reabsorbida durante el procedimiento de curación.

Las figuras 2A-2D describen un ejemplo de método para tratar la piel con una micrograpa cerrando la microherida internamente. El método incluye (A) formar una microherida a través de la capa epidérmica y dérmica con una aguja con núcleo. El tejido del núcleo se puede desprender en la superficie interfacial con la capa de grasa subcutánea. Opcionalmente, se puede aplicar un vacío en la aguja para desprender el tejido y aspirar el tapón de tejido del núcleo a través de la aguja. (B) Mientras la aguja mantiene la microherida en un estado abierto, se puede introducir un perno que sujete la micrograpa en la aguja. La micrograpa puede ser impulsada en la microherida formada. (C) La aguja puede ser retirada y ser aplicada una fuerza de compresión sobre la piel para cerrar la microherida. Para disponer la micrograpa en el tejido, el perno puede ser desplazada más allá el espacio abierto de la aguja con núcleo, desprendiendo así la micrograpa del perno. (D) La micrograpa mantiene la microherida cerrada durante el periodo del procedimiento de curación.

Las figuras 3A-3D describen un ejemplo de método para tratar la piel con una micrograpa cerrando la microherida externamente. El método incluye (A) formar una microherida a través de las capas epidérmica y dérmica con una aguja con núcleo. El tejido del núcleo se puede desprender en la superficie interfacial con la capa de grasa subcutánea. Opcionalmente, se puede aplicar un vacío a la aguja para ayudar a desprender el tejido y aspirar el tapón de tejido del núcleo a través de la aguja. (B) Se puede introducir un perno de centrado en el espacio abierto de la aguja para mantener el aparato en alineación con la microherida. La aguja seguidamente se desplaza hacia arriba fuera de la microherida. (C) La microherida puede ser cerrada mediante una fuerza de compresión aplicada sobre la piel. Seguidamente se puede depositar una micrograpa sobre la superficie de la piel, por ejemplo, mediante un mecanismo coaxial con la aguja y el perno. (D) La micrograpa mantiene la microherida cerrada durante el periodo del procedimiento de curación.

La figura 4 proporciona un ejemplo esquemático para una micrograpa circular de múltiples puntas.

La figura 5 proporciona un ejemplo esquemático para una micrograpa circular con un borde afilado.

La figura 6 proporciona un ejemplo esquemático para una micrograpa circular, previamente contraída, en que las flechas representan la fuerza de cierre de la micrograpa.

5 Las figuras 7A-7D describen un ejemplo de método para tratar la piel con un microapósito. El método incluye (A) formar una pluralidad de microheridas a través de la capa epidérmica y dérmica (por ejemplo, con una aguja con núcleo o cualquier aparato descrito en la presente memoria descriptiva). (B) Las microheridas pueden ser cerradas mediante una fuerza de compresión aplicada sobre la piel, por ejemplo, mediante el mismo aparato que creó las microheridas. En un ejemplo no limitativo, la fuerza de compresión cierra las microheridas en una dirección preferida. (C) Los microapósitos pueden ser seguidamente aplicadas a la microherida cerrada para mantener la microherida cerrada durante el procedimiento de curación, como se muestra en (D).

15 Las figuras 8A-8D describen un ejemplo de método para tratar la piel con un microapósito que está previamente contraídos (o previamente estirado) antes de la aplicación a la piel. El método incluye (A) formar una pluralidad de microheridas a través de las capas epidérmica y dérmica (por ejemplo, con una aguja con núcleo o cualquier aparato descrito en la presente memoria descriptiva). (B) Una sujeción cilíndrica, coaxial con la aguja, puede ser desplazada hacia la piel. El microapósito se puede adherir al extremo de la sujeción cilíndrica, como mediante un componente adhesivo o de unión en la superficie distante del microapósito. Además, la superficie próxima del apósito frente a la piel puede incluir también un adhesivo, como cualquiera de los descritos en la presente memoria descriptiva. En particular, la fuerza de adhesión sobre la superficie próxima del apósito es más fuerte que la fuerza de adhesión en la superficie distante del apósito que está cerca de la sujeción cilíndrica, permitiendo así que el microapósito se desprenda de la sujeción. (C) La aguja puede ser retirada, retirando así el tejido del núcleo con la aguja. La sujeción cilíndrica también retirada, dejando el microapósito en su sitio sobre la piel. (D) Como el microapósito fue aplicado en un estado previamente estirado, el microapósito cierra la microherida y mantiene la microherida cerrada durante el procedimiento de curación.

25 La figura 9 describe un ejemplo de método para tratar la piel con un microapósito que es aplicado con un perno de centrado. Izquierda: el aparato para formar microheridas puede incluir un perno de centrado, que puede ser insertado en la microherida. Seguidamente, la herida puede ser cerrada mediante una fuerza de compresión aplicada sobre la piel y puede ser aplicado un microapósito sobre la microherida cerrada mediante una sujeción cilíndrica coaxial con el perno de centrado. Derecha: el microapósito aplicado mantiene la microherida en un estado cerrado, facilitando así el procedimiento de curación.

30 Las Figuras 10A-10C describen un ejemplo de método para tratar la piel con un pegamento o sellador. Este método incluye (A) formar una microherida a través de la capa dérmica y epidérmica y (B) depositar un sellador antes del cierre de la microherida (por ejemplo, en que el sellador es reabsorbible, como cualquier sellador reabsorbible descrito en la presente memoria descriptiva). Seguidamente, se puede aplicar una fuerza de compresión. En otras realizaciones, (C) el sellador puede ser depositado después del cierre de la microherida (por ejemplo, cuando el sellador es no reabsorbible, como cualquier sellador no reabsorbible o mínimamente reabsorbible descrito en la presente memoria descriptiva). Seguidamente, se puede aplicar una fuerza de compresión.

35 La figura 11 describe un ejemplo de dispositivos de suministro para un sellador o un pegamento que es depositado antes o después del cierre de la microherida. Izquierda: el suministro del sellador en la microherida puede incluir un tubo insertado en la microherida a través de la aguja con núcleo antes de la retirada de la aguja. Puede ser aplicada una fuerza de compresión sobre la piel para cerrar la microherida antes de depositar el sellador. Derecha: el suministro del pegamento a la superficie de la piel puede incluir un tubo insertado a través de una aguja con núcleo. Puede ser colocado opcionalmente un perno de centrado se ubicar en el tubo. Puede ser aplicada una fuerza de compresión sobre la piel para crear un sellado hermético alrededor del perno de centrado y evitar el escape de pegamento en la herida. Seguidamente, puede ser suministrado el pegamento, y el perno puede ser retirado mientras se aplica continuamente una fuerza de compresión a la piel para cerrar la microherida.

### Descripción detallada

Se divulgan métodos y dispositivos para tratar la piel (por ejemplo, eliminando volumen del tejido, estirando la piel y/o reduciendo la flojedad de la piel) abriendo o cerrando selectivamente una pluralidad de heridas pequeñas (por ejemplo, microheridas) formadas mediante una incisión o escisión de tejido. Por ejemplo, la escisión de tejido se puede realizar mediante ablación fraccionada de la capa epidérmica y/o dérmica de la piel con una aguja de núcleo hueco, mediante ablación por láser fraccionada, por ablación por radiofrecuencia fraccionada y/o mediante ablación ultrasónica fraccionada. Se proponen diversos métodos y dispositivos para cerrar las heridas pequeñas, que incluyen microcierres que pueden ser ajustables o microcierres definidos, que permiten la titulación o el efecto de estiramiento después de la aplicación a la piel de un paciente.

55 Según la invención, se proporciona un dispositivo de tratamiento de la piel que comprende un aplicador que comprende (a) una aguja núcleo hueco para formar una pluralidad de microheridas en la piel, que tiene, cada una, una dimensión de área menor que  $4 \text{ mm}^2$  y/o una dimensión volumétrica menor que  $6 \text{ mm}^3$  y (b) un dispositivo de suministro para suministrar un volumen de un microcierre a las microheridas que es menor o igual a  $3 \text{ mm}^3$ , en que

el microcierre es o comprende un sellador, en el que este sellador es reabsorbible o no reabsorbible.

Se pueden proporcionar una o más de las siguientes ventajas. En primer lugar, los métodos y dispositivos de la presente invención hacen posible la visualización de resultados en tiempo real durante el transcurso del tratamiento. Se puede contemplar pedir al paciente una rectificación en tiempo real durante el tratamiento y ajustar el estiramiento a las preferencias del paciente. En segundo lugar, los dispositivos incluyen características de tamaño micrónico, que pueden ser beneficiosas para controlar el alcance del tratamiento de la piel. En tercer lugar, los métodos y dispositivos de la presente invención requieren menos conocimiento que los de un cirujano. Se puede contemplar un tratamiento de pacientes en un seguimiento en ambulatorio, en lugar de requerir un seguimiento quirúrgico en el paciente. En cuarto lugar, los métodos y dispositivos de la presente invención constituyen técnicas mínimamente invasivas, que pueden proporcionar resultados y/o factores de riesgo más predecibles que para técnicas más invasivas (por ejemplo, cirugía plástica) o técnicas basadas en energía no invasivas (por ejemplo, láser, radiofrecuencia, o ultrasonido). En quinto lugar, los métodos y dispositivos de la presente invención pueden permitir métodos menos discriminatorios para el tratamiento de la piel formando orificios o ranuras porque los métodos y dispositivos permiten un control más discriminado para cerrar estos orificios o ranuras. En sexto lugar, los métodos y dispositivos en la presente invención pueden permitir un cierre rápido de orificios o ranuras después de tratar la piel (por ejemplo, en unos pocos segundos después del tratamiento de la piel, como en diez segundos), minimizando así el alcance de la hemorragia y/o coágulos en los orificios o ranuras. En séptimo lugar, los métodos y dispositivos de la presente invención pueden ser útiles para maximizar el efecto de estiramiento mientras se minimiza el tiempo de curación optimizando el estiramiento (por ejemplo, controlando el alcance del plegado de la piel, como aumentando el alcance del plegado de la piel para algunas aplicaciones o zonas de la piel y disminuyendo el alcance del plegado de la piel para otras aplicaciones o zonas de la piel, como se describe en la presente memoria descriptiva). Finalmente, los métodos y dispositivos (por ejemplo, microcierres) de la presente invención pueden ser ajustables, permitiendo así la titulación del estiramiento después de la formación de un orificio o ranura quirúrgico. Por ejemplo, los microcierres ajustables o definidos descritos en la presente memoria descriptiva permiten el ajuste de la intensidad del estiramiento, dirección y distribución espacial después de que el microcierre ha sido aplicado o fijado a la piel del paciente. En otro ejemplo, el estiramiento titulable puede ser conseguido cerrando o abriendo selectivamente un subconjunto de ranuras u orificios producidos en una ordenación.

Una ventaja adicional es la retención en la piel de fármacos administrados en microheridas, en particular, cuando los fármacos son administrados en diversas ordenaciones de microheridas. En ausencia de los microcierres, esta administración de fármacos adolece de un escaso control de la dosificación, ya que una fracción significativa del fármaco puede volver a fluir fuera de la herida después de la administración. El uso de microcierres puede servir para retener fármacos después de esta administración y mejorar la consistencia de la dosificación.

#### Dispositivos para el cierre de orificios

La presente invención expone un dispositivo de tratamiento de la piel y se divulgan métodos y dispositivos para tratar la piel que tiene una o más partes de tejido con incisiones o escisiones. En particular, los ejemplos de dispositivos incluyen selectivamente la abertura o cierre de microheridas (por ejemplo, orificios y/o ranuras) usando un microcierre (por ejemplo, cualquier método o cierre de la piel que tenga al menos una dimensión de aproximadamente 10  $\mu\text{m}$  a aproximadamente 1 mm después de la aplicación a una microherida). La invención incluye también combinaciones de uno o más tipos diferentes de microcierres (por ejemplo, uno o más de una micrograpa, un microapósito, una microsoldadura, una sutura o un sellado), que incluyen combinaciones de estos tipos en una Ordenación. A continuación se proporcionan detalles adicionales.

#### Micrograpas y microapósitos

Se expone un microcierre (por ejemplo, una micrograpa, un microapósito o una microsoldadura). Las micrograpas y los microapósitos se pueden formar a partir de cualquier material(es) útil(es) (por ejemplo, un metal, una aleación metálica, un plástico, un polímero, como se describe en la presente memoria descriptiva, que incluyen materiales sensibles a estímulos). Las micrograpas y los microapósitos pueden incluir uno o más materiales sensibles a estímulos que permiten controlar el alcance de la primera fuerza de compresión ejercida por el microcierre.

Para las micrograpas, ejemplos de materiales incluyen uno o más polímeros, metales, aleaciones, plásticos, materiales sensibles a estímulos o cualesquiera otros materiales descritos en la presente memoria descriptiva. Además, la micrograpa puede tener cualquier forma útil, como una forma circular o no circular (por ejemplo, elíptica) (por ejemplo, que tenga una o más dimensiones menores o iguales a aproximadamente 1,0 mm, que incluye cualesquiera intervalos descritos en la presente memoria descriptiva). Las micrograpas pueden ser reabsorbibles (por ejemplo, biorreabsorbibles) o no.

La micrograpa puede tener cualquier característica útil que permita una aplicación a la piel. Ejemplos de características incluyen una punta, un borde afilado en el perímetro de la grapa, una clavija, un biselado, una clavija, una protrusión o una punta (por ejemplo, incluidos cualesquiera descritos en la presente memoria descriptiva). La superficie próxima de la micrograpa puede tener una o más puntas (o clavijas) (por ejemplo, al menos dos, tres, cuatro, cinco, seis, siete, ocho o más puntas). La geometría de estas puntas o biselado de un borde afilado puede ser de cualquier geometría útil (por ejemplo, para permitir una primera fuerza de compresión en una o más

direcciones (por ejemplo, en las direcciones x, y, z, xy, xz, yz y/o xyz) y/o para permitir afianzar el depósito en el interior o alrededor de la microherida).

La circunferencia o longitud de la micrograpa puede ser tal que permita el depósito en el interior, sobre o alrededor de la microherida. Cuando la micrograpa va a ser insertada en la microherida, entonces la micrograpa tiene una dimensión máxima que es menor que la dimensión x o y de la microherida (por ejemplo, menor que cualquier dimensión x o y descrita en la presente memoria descriptiva para una microherida o una parte de tejido con incisión/escisión). Alternativamente, la micrograpa puede tener una dimensión máxima que es menor que el espacio abierto de la aguja usada para formar la microherida (por ejemplo, cualquier dimensión descrita en la presente memoria descriptiva para un diámetro interno de una aguja). Cuando la micrograpa va a ser insertada alrededor o en el interior de la microherida, entonces la micrograpa tiene al menos una dimensión que es más que la dimensión x o y de la microherida (por ejemplo, más de cualquier dimensión x o y descrita en la presente memoria descriptiva para una microherida o parte de tejido con incisión/escisión).

Para los microapósitos, ejemplos de materiales incluyen uno o más polímeros, metales, materiales sensibles a estímulos, o cualesquiera otros materiales descritos en la presente memoria descriptiva. El microapósito puede incluir una capa adhesiva y una capa regulable. El microapósito puede incluir una capa adhesiva y una capa previamente estirada o sin estirar. El microapósito puede ser un microapósito ajustable, como se describe en la presente memoria descriptiva.

En particular, la exposición de la capa regulable a uno o más estímulos externos da lugar a un cambio en una característica física en el (o los) material(es). El cambio se puede extender a través del apósito completo (por ejemplo, a través de la dirección x, y y/o z completa del apósito, incluidos los cambios planos y no planos) o en una porción o parte del apósito (por ejemplo, en una zona localizada del apósito, que ha sido localmente expuesta a un estímulo y da lugar así a un cambio en una o más características físicas en la dirección x, y y/o z). Además, el apósito puede proporcionar un efecto de estiramiento variable a través del apósito completo (por ejemplo, grados variables de estiramiento a través de la dirección completa x, y y/o z del apósito, incluidos cambios planos y no planos) o en una porción o parte del apósito (por ejemplo, grados variables de estiramiento en una zona localizada del apósito). Se describen la presente memoria descriptiva detalles adicionales relativos a los apósitos.

#### Microsoldadura

Se describen métodos de cierre microheridas con microsoldadura, como el uso de una soldadura que tenga características de tamaño micrónico (por ejemplo, que tiene al menos una dimensión de aproximadamente 10  $\mu\text{m}$  a aproximadamente 1 mm después de la aplicación a una microherida).

La microsoldadura con láser se puede conseguir sin el uso de un agente de soldadura químico. Por ejemplo, la soldadura con láser se puede conseguir irradiando una herida y activando localmente proteínas de tejido conectivo mediante un efecto térmico. Esto da lugar a una unión entre los bordes de la herida y este efecto se puede conseguir con o sin la adición de un agente de unión (como rosa de Bengala). Ejemplos de usos de soldadura láser incluyen la reparación de heridas de la córnea, como mediante cualquier dispositivo, método, agentes y usos descritos en las patentes de EE.UU. publicadas nº 2013-0045171, 2012-0136387, 2009-0312749, 2008-0009901, y 2007-0239260, así como en las patentes de EE.UU. nº 6.562.037, 6.669.694, 6.733.498, y 5.749.895.

Estos métodos incluyen cualquiera descrito en la presente memoria descriptiva para soldar un tejido (con o sin un agente químico, como un agente de soldadura químico, un agente fotoquímico o un fotosensibilizador). En un ejemplo de técnica, se aplica un fotosensibilizador al tejido (por ejemplo, Roso de Bengaal (RB)), como se describe en la presente memoria descriptiva. El área de aplicación del fotosensibilizador determina el tamaño de la microsoldadura. Consecuentemente, el fotosensibilizador es aplicado en una cantidad y a un área de la piel que tiene al menos una dimensión de aproximadamente 10  $\mu\text{m}$  a aproximadamente 1 mm. En otro ejemplo de técnica, se puede usar láser para la soldadura de tejidos. Todavía en otro ejemplo de técnica, se aplica un agente fotoquímico al tejido y seguidamente el tejido irradiado con luz visible para producir un sellado. El área de aplicación del agente fotoquímico y el área de irradiación determinan el tamaño de la microsoldadura. Consecuentemente, el agente fotoquímico aplicado en una cantidad y a un área de la piel que tiene al menos una dimensión de aproximadamente 10  $\mu\text{m}$  a aproximadamente 1 mm, y el área de irradiación tiene al menos una dimensión de aproximadamente 10  $\mu\text{m}$  a aproximadamente 1 mm.

#### Micropegado

Se describen métodos para cerrar microheridas con micropegado, en los que los microcierres que son o incluyen uno o más selladores son suministrados por el dispositivo de suministro comprendido por el dispositivo de tratamiento de la piel de la presente invención. En algunas realizaciones, el microapósito incluye una parte alícuota discreta de un sellador (por ejemplo, cada parte alícuota tiene al menos una dimensión de aproximadamente 10  $\mu\text{m}$  a aproximadamente 1 mm después de la aplicación a una microherida). En realizaciones particulares, después del depósito del sellador en o sobre la microherida, el sellador depositado tiene una dimensión de área que es menor que aproximadamente 1  $\text{mm}^2$  y/o una dimensión volumétrica que es menor que 3  $\text{mm}^3$ .

En algunas realizaciones, el microapósito incluye una ordenación o de una pluralidad de partes alícuotas discretas de un sellador sobre un sustrato sólido. En uso, puede ser usador un aplicador para alinear la ordenación con una pluralidad de microheridas formadas en la piel, permitiendo así que la ordenación de partes alícuotas se deposite en o sobre una pluralidad de microheridas. En realizaciones particulares, la ordenación incluye una o más marcas de registro que permiten la alineación de la ordenación con una pluralidad de microheridas. En algunas realizaciones, el dispositivo de tratamiento de la piel incluye un aparato para preparar una pluralidad de microheridas en una zona de la piel, que está adaptado para aplicar el microcierre o la ordenación de microcierres que incluyen uno o más selladores. El dispositivo de tratamiento de la piel incluye un dispositivo de suministro (por ejemplo, como se describe en la presente memoria descriptiva) para suministrar partes alícuotas de sellador después de formar una microherida y, opcionalmente, aplicar una fuerza de compresión. En otras realizaciones, el sellador es reabsorbible. Todavía en otras realizaciones, el sellador es no reabsorbible.

Ejemplos de selladores incluyen una matriz biocompatible (por ejemplo, las que incluyen al menos uno de colágeno (por ejemplo, una esponja de colágeno), agarosa de bajo punto de fusión (LMA), poli(ácido láctico) (PLA) y/o ácido hialurónico (por ejemplo, hialuronon)), un fotosensibilizador (por ejemplo, rosa de Bengala, riboflavina-5-fosfato (R-5-P), azul de metileno (MB), N-hidroxipiridina-2-(1H)-tiona (N-HTP), una porfirina o una clorina, así como sus precursores), un agente fotoquímico (por ejemplo, 1,8-naftalimida), un pegamento sintético (por ejemplo, un adhesivo de cianoacrilato, un adhesivo de polietilenglicol o un adhesivo de gelatina-resorcinol-formaldehído), un sellador biológico (por ejemplo, una mezcla de riboflavina-5-fosfato y fibrinógeno, un sellador basado en fibrina, un sellador basado en albúmina, un sellador basado en colágeno, un sellador basado en queratina, un sellador basado en alginato, un sellador basado en quitina, un sellador basado en proteoglicano, un sellador basado en gelatina o un sellador basado en almidón), un adhesivo biodegradable (por ejemplo, poli(ácido láctico), poli(ácido glicólico), poli(ácido láctico-co-glicólico), un poliéster, un polianhídrido, un polifosfaceno, un poliácilato o un polimetacrilato), o un pegamento de tejidos compuesto por una mezcla de riboflavina-5-fosfato y fibrinógeno, así como cualquier adhesivo descrito en la presente memoria descriptiva. Ejemplos no limitativos de selladores reabsorbibles incluyen una matriz biocompatible, un sellador biológico, un adhesivo biodegradable, como cualquiera descrito en la presente memoria descriptiva (por ejemplo, un sellador basado en fibrina). Ejemplos no limitativos de selladores no reabsorbibles incluyen un pegamento sintético o un pegamento de tejidos, como cualquiera descrito en la presente memoria descriptiva (por ejemplo, un adhesivo de cianoacrilato).

#### Ordenaciones de microcierres

Se divulgan ordenaciones que incluyen una pluralidad de microcierres. Como se describe en la presente memoria descriptiva, el microcierre incluye al menos una característica que tiene al menos una dimensión de aproximadamente 10 µm a aproximadamente 1 mm después de la aplicación a una microherida. Cuando se aplican múltiples dispositivos que tienen estas características de tamaño micrónico, puede ser beneficioso proporcionar una ordenación que tenga el tamaño y las dimensiones apropiadas (por ejemplo, una distancia de separación apropiada entre microcierres) para facilitar la aplicación de microcierres múltiples sobre o en una pluralidad de microheridas. Alternativamente, como el tratamiento de la piel requiere generalmente la formación de una pluralidad de microheridas, la provisión de microcierres en un formato múltiple (por ejemplo, unidos a un sustrato en una ordenación) podría permitir una carga simplificada en un aplicador para formar orificios y/o depositar microcierres.

Las ordenaciones pueden incluir cualquier disposición aleatoria, geométrica o no geométrica de los microcierres. Por ejemplo, tales patrones pueden ser consistentes con los descritos en la presente memoria descriptiva para una microherida o partes de tejido con incisiones/escisiones (por ejemplo, filas aleatorias escalonadas, filas paralelas, un modelo circular, un modelo de baldosa, formas de tipo fractal, un modelo en espiral, un modelo cuadrado o rectangular, un modelo triangular, un modelo hexagonal, una distribución radial o una combinación de uno o más de estos modelos).

El número de microcierres para la ordenación puede ser cualquier número útil. Por ejemplo, la ordenación puede incluir un número de microcierres congruente con el número de microheridas que se van a formar en la zona de la piel, como aproximadamente 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 75, 100 o más microheridas o partes de tejidos, o entre aproximadamente 2 y 100 microheridas o partes de tejido (por ejemplo, incluidos los intervalos descritos en la presente memoria descriptiva).

#### Microcierres

El microcierre puede tener dimensiones particulares. El microcierre puede tener al menos una dimensión que es de menos de aproximadamente 2 mm (por ejemplo, menor o igual a aproximadamente 1,75 mm, aproximadamente 1,5 mm, aproximadamente 1,25 mm, aproximadamente 1,0 mm, aproximadamente 0,75 mm, aproximadamente 0,5 mm, aproximadamente 0,3 mm, aproximadamente 0,2 mm, aproximadamente 0,1 mm o aproximadamente 0,05 mm) o entre aproximadamente 10 µm a aproximadamente 2 mm (por ejemplo, 0,01 mm a 1,75 mm, 0,01 mm a 1,5 mm, 0,01 mm a 1,25 mm, 0,01 mm a 1,0 mm, 0,01 mm a 0,75 mm, 0,01 mm a 0,5 mm, 0,01 mm a 0,3 mm, 0,01 mm a 0,2 mm, 0,01 mm a 0,1 mm, 0,01 mm a 0,05 mm, 0,01 mm a 0,025 mm, 0,02 mm a 2,0 mm, 0,02 mm a 1,75 mm, 0,02 mm a 1,5 mm, 0,02 mm a 1,25 mm, 0,02 mm a 1,0 mm, 0,02 mm a 0,75 mm, 0,02 mm a 0,5 mm, 0,02 mm a 0,3 mm, 0,02 mm a 0,2 mm, 0,02 mm a 0,1 mm, 0,02 mm a 0,05 mm, 0,02 mm a 0,025 mm, 0,03 mm a 2,0 mm, 0,03 mm a 1,75 mm, 0,03 mm a 1,5 mm, 0,03 mm a 1,25 mm, 0,03 mm a 1,0 mm, 0,03 mm a 0,75 mm, 0,03 mm a 0,5 mm, 0,03





y 1,4 mm<sup>2</sup>, 1,7 mm<sup>2</sup> y 2,0 mm<sup>2</sup>, 1,7 mm<sup>2</sup> y 1,9 mm<sup>2</sup> o 1,7 mm<sup>2</sup> y 1,8 mm<sup>2</sup>).

El microcierre puede tener una dimensión volumétrica que es menor que aproximadamente 6 mm<sup>3</sup> (por ejemplo, menor o igual a aproximadamente 5,75 mm<sup>3</sup>, 5 mm<sup>3</sup>, 5,25 mm<sup>3</sup>, 4,75 mm<sup>3</sup>, 4,5 mm<sup>3</sup>, 4,25 mm<sup>3</sup>, 4 mm<sup>3</sup>, 3,75 mm<sup>3</sup>, 3,5 mm<sup>3</sup>, 3,25 mm<sup>3</sup>, 3 mm<sup>3</sup>, 2,75 mm<sup>3</sup>, 2,5 mm<sup>3</sup>, 2,25 mm<sup>3</sup>, 2 mm<sup>3</sup>, 1,75 mm<sup>3</sup>, 1,5 mm<sup>3</sup>, 1,25 mm<sup>3</sup>, 1 mm<sup>3</sup>, 0,9 mm<sup>3</sup>, 0,8 mm<sup>3</sup>, 0,7 mm<sup>3</sup>, 0,6 mm<sup>3</sup>, 0,5 mm<sup>3</sup>, 0,4 mm<sup>3</sup>, 0,3 mm<sup>3</sup>, 0,2 mm<sup>3</sup>, 0,1 mm<sup>3</sup>, 0,07 mm<sup>3</sup>, 0,05 mm<sup>3</sup>, 0,03 mm<sup>3</sup>, 0,02 mm<sup>3</sup>, 0,01 mm<sup>3</sup>, 0,007 mm<sup>3</sup>, 0,005 mm<sup>3</sup>, 0,003 mm<sup>3</sup>, 0,002 mm<sup>3</sup> o 0,001 mm<sup>3</sup>) o entre aproximadamente 0,001 mm<sup>3</sup> y 6 mm<sup>3</sup> (por ejemplo, entre aproximadamente 0,001 mm<sup>3</sup> y 5,75 mm<sup>3</sup>, 0,001 mm<sup>3</sup> y 5 mm<sup>3</sup>, 0,001 mm<sup>3</sup> y 5,25 mm<sup>3</sup>, 0,001 mm<sup>3</sup> y 4,75 mm<sup>3</sup>, 0,001 mm<sup>3</sup> y 4,5 mm<sup>3</sup>, 0,001 mm<sup>3</sup> y 4,25 mm<sup>3</sup>, 0,001 mm<sup>3</sup> y 4 mm<sup>3</sup>, 0,001 mm<sup>3</sup> y 3,75 mm<sup>3</sup>, 0,001 mm<sup>3</sup> y 3,5 mm<sup>3</sup>, 0,001 mm<sup>3</sup> y 3,25 mm<sup>3</sup>, 0,001 mm<sup>3</sup> y 3 mm<sup>3</sup>, 0,001 mm<sup>3</sup> y 2,75 mm<sup>3</sup>, 0,001 mm<sup>3</sup> y 2,5 mm<sup>3</sup>, 0,001 mm<sup>3</sup> y 2,25 mm<sup>3</sup>, 0,001 mm<sup>3</sup> y 2 mm<sup>3</sup>, 0,001 mm<sup>3</sup> y 1,75 mm<sup>3</sup>, 0,001 mm<sup>3</sup> y 1,5 mm<sup>3</sup>, 0,001 mm<sup>3</sup> y 1,25 mm<sup>3</sup>, 0,001 mm<sup>3</sup> y 1 mm<sup>3</sup>, 0,001 mm<sup>3</sup> y 0,9 mm<sup>3</sup>, 0,001 mm<sup>3</sup> y 0,8 mm<sup>3</sup>, 0,001 mm<sup>3</sup> y 0,7 mm<sup>3</sup>, 0,001 mm<sup>3</sup> y 0,6 mm<sup>3</sup>, 0,001 mm<sup>3</sup> y 0,5 mm<sup>3</sup>, 0,001 mm<sup>3</sup> y 0,4 mm<sup>3</sup>, 0,001 mm<sup>3</sup> y 0,3 mm<sup>3</sup>, 0,001 mm<sup>3</sup> y 0,2 mm<sup>3</sup>, 0,001 mm<sup>3</sup> y 0,1 mm<sup>3</sup>, 0,001 mm<sup>3</sup> y 0,07 mm<sup>3</sup>, 0,001 mm<sup>3</sup> y 0,05 mm<sup>3</sup>, 0,001 mm<sup>3</sup> y 0,03 mm<sup>3</sup>, 0,001 mm<sup>3</sup> y 0,02 mm<sup>3</sup>, 0,001 mm<sup>3</sup> y 0,01 mm<sup>3</sup>, 0,001 mm<sup>3</sup> y 0,007 mm<sup>3</sup>, 0,001 mm<sup>3</sup> y 0,005 mm<sup>3</sup>, 0,001 mm<sup>3</sup> y 0,003 mm<sup>3</sup>, 0,001 mm<sup>3</sup> y 0,002 mm<sup>3</sup>, 0,003 mm<sup>3</sup> y 6 mm<sup>3</sup>, 0,003 mm<sup>3</sup> y 5,75 mm<sup>3</sup>, 0,003 mm<sup>3</sup> y 5 mm<sup>3</sup>, 0,003 mm<sup>3</sup> y 5,25 mm<sup>3</sup>, 0,003 mm<sup>3</sup> y 4,75 mm<sup>3</sup>, 0,003 mm<sup>3</sup> y 4,5 mm<sup>3</sup>, 0,003 mm<sup>3</sup> y 4,25 mm<sup>3</sup>, 0,003 mm<sup>3</sup> y 4 mm<sup>3</sup>, 0,003 mm<sup>3</sup> y 3,75 mm<sup>3</sup>, 0,003 mm<sup>3</sup> y 3,5 mm<sup>3</sup>, 0,003 mm<sup>3</sup> y 3,25 mm<sup>3</sup>, 0,003 mm<sup>3</sup> y 3 mm<sup>3</sup>, 0,003 mm<sup>3</sup> y 2,75 mm<sup>3</sup>, 0,003 mm<sup>3</sup> y 2,5 mm<sup>3</sup>, 0,003 mm<sup>3</sup> y 2,25 mm<sup>3</sup>, 0,003 mm<sup>3</sup> y 2 mm<sup>3</sup>, 0,003 mm<sup>3</sup> y 1,75 mm<sup>3</sup>, 0,003 mm<sup>3</sup> y 1,5 mm<sup>3</sup>, 0,003 mm<sup>3</sup> y 1,25 mm<sup>3</sup>, 0,003 mm<sup>3</sup> y 1 mm<sup>3</sup>, 0,003 mm<sup>3</sup> y 0,9 mm<sup>3</sup>, 0,003 mm<sup>3</sup> y 0,8 mm<sup>3</sup>, 0,003 mm<sup>3</sup> y 0,7 mm<sup>3</sup>, 0,003 mm<sup>3</sup> y 0,6 mm<sup>3</sup>, 0,003 mm<sup>3</sup> y 0,5 mm<sup>3</sup>, 0,003 mm<sup>3</sup> y 0,4 mm<sup>3</sup>, 0,003 mm<sup>3</sup> y 0,3 mm<sup>3</sup>, 0,003 mm<sup>3</sup> y 0,2 mm<sup>3</sup>, 0,003 mm<sup>3</sup> y 0,1 mm<sup>3</sup>, 0,003 mm<sup>3</sup> y 0,07 mm<sup>3</sup>, 0,003 mm<sup>3</sup> y 0,05 mm<sup>3</sup>, 0,003 mm<sup>3</sup> y 0,03 mm<sup>3</sup>, 0,003 mm<sup>3</sup> y 0,02 mm<sup>3</sup>, 0,003 mm<sup>3</sup> y 0,01 mm<sup>3</sup>, 0,003 mm<sup>3</sup> y 0,007 mm<sup>3</sup>, 0,003 mm<sup>3</sup> y 0,005 mm<sup>3</sup>, 0,003 mm<sup>3</sup> y 6 mm<sup>3</sup>, 0,005 mm<sup>3</sup> y 5,75 mm<sup>3</sup>, 0,005 mm<sup>3</sup> y 5 mm<sup>3</sup>, 0,005 mm<sup>3</sup> y 5,25 mm<sup>3</sup>, 0,005 mm<sup>3</sup> y 4,75 mm<sup>3</sup>, 0,005 mm<sup>3</sup> y 4,5 mm<sup>3</sup>, 0,005 mm<sup>3</sup> y 4,25 mm<sup>3</sup>, 0,005 mm<sup>3</sup> y 4 mm<sup>3</sup>, 0,005 mm<sup>3</sup> y 3,75 mm<sup>3</sup>, 0,005 mm<sup>3</sup> y 3,5 mm<sup>3</sup>, 0,005 mm<sup>3</sup> y 3,25 mm<sup>3</sup>, 0,005 mm<sup>3</sup> y 3 mm<sup>3</sup>, 0,005 mm<sup>3</sup> y 2,75 mm<sup>3</sup>, 0,005 mm<sup>3</sup> y 2,5 mm<sup>3</sup>, 0,005 mm<sup>3</sup> y 2,25 mm<sup>3</sup>, 0,005 mm<sup>3</sup> y 2 mm<sup>3</sup>, 0,005 mm<sup>3</sup> y 1,75 mm<sup>3</sup>, 0,005 mm<sup>3</sup> y 1,5 mm<sup>3</sup>, 0,005 mm<sup>3</sup> y 1,25 mm<sup>3</sup>, 0,005 mm<sup>3</sup> y 1 mm<sup>3</sup>, 0,005 mm<sup>3</sup> y 0,9 mm<sup>3</sup>, 0,005 mm<sup>3</sup> y 0,8 mm<sup>3</sup>, 0,005 mm<sup>3</sup> y 0,7 mm<sup>3</sup>, 0,005 mm<sup>3</sup> y 0,6 mm<sup>3</sup>, 0,005 mm<sup>3</sup> y 0,5 mm<sup>3</sup>, 0,005 mm<sup>3</sup> y 0,4 mm<sup>3</sup>, 0,005 mm<sup>3</sup> y 0,3 mm<sup>3</sup>, 0,005 mm<sup>3</sup> y 0,2 mm<sup>3</sup>, 0,005 mm<sup>3</sup> y 0,1 mm<sup>3</sup>, 0,005 mm<sup>3</sup> y 0,07 mm<sup>3</sup>, 0,005 mm<sup>3</sup> y 0,05 mm<sup>3</sup>, 0,005 mm<sup>3</sup> y 0,03 mm<sup>3</sup>, 0,005 mm<sup>3</sup> y 0,02 mm<sup>3</sup>, 0,005 mm<sup>3</sup> y 0,01 mm<sup>3</sup>, 0,005 mm<sup>3</sup> y 0,007 mm<sup>3</sup>, 0,01 mm<sup>3</sup> y 6 mm<sup>3</sup>, 0,01 mm<sup>3</sup> y 5,75 mm<sup>3</sup>, 0,01 mm<sup>3</sup> y 5 mm<sup>3</sup>, 0,01 mm<sup>3</sup> y 5,25 mm<sup>3</sup>, 0,01 mm<sup>3</sup> y 4,75 mm<sup>3</sup>, 0,01 mm<sup>3</sup> y 4,5 mm<sup>3</sup>, 0,01 mm<sup>3</sup> y 4,25 mm<sup>3</sup>, 0,01 mm<sup>3</sup> y 4 mm<sup>3</sup>, 0,01 mm<sup>3</sup> y 3,75 mm<sup>3</sup>, 0,01 mm<sup>3</sup> y 3,5 mm<sup>3</sup>, 0,01 mm<sup>3</sup> y 3,25 mm<sup>3</sup>, 0,01 mm<sup>3</sup> y 3 mm<sup>3</sup>, 0,01 mm<sup>3</sup> y 2,75 mm<sup>3</sup>, 0,01 mm<sup>3</sup> y 2,5 mm<sup>3</sup>, 0,01 mm<sup>3</sup> y 2,25 mm<sup>3</sup>, 0,01 mm<sup>3</sup> y 2 mm<sup>3</sup>, 0,01 mm<sup>3</sup> y 1,75 mm<sup>3</sup>, 0,01 mm<sup>3</sup> y 1,5 mm<sup>3</sup>, 0,01 mm<sup>3</sup> y 1,25 mm<sup>3</sup>, 0,01 mm<sup>3</sup> y 1 mm<sup>3</sup>, 0,01 mm<sup>3</sup> y 0,9 mm<sup>3</sup>, 0,01 mm<sup>3</sup> y 0,8 mm<sup>3</sup>, 0,01 mm<sup>3</sup> y 0,7 mm<sup>3</sup>, 0,01 mm<sup>3</sup> y 0,6 mm<sup>3</sup>, 0,01 mm<sup>3</sup> y 0,5 mm<sup>3</sup>, 0,01 mm<sup>3</sup> y 0,4 mm<sup>3</sup>, 0,01 mm<sup>3</sup> y 0,3 mm<sup>3</sup>, 0,01 mm<sup>3</sup> y 0,2 mm<sup>3</sup>, 0,01 mm<sup>3</sup> y 0,1 mm<sup>3</sup>, 0,01 mm<sup>3</sup> y 0,07 mm<sup>3</sup>, 0,01 mm<sup>3</sup> y 0,05 mm<sup>3</sup>, 0,01 mm<sup>3</sup> y 0,03 mm<sup>3</sup>, 0,01 mm<sup>3</sup> y 0,02 mm<sup>3</sup>, 0,05 mm<sup>3</sup> y 6 mm<sup>3</sup>, 0,05 mm<sup>3</sup> y 5,75 mm<sup>3</sup>, 0,05 mm<sup>3</sup> y 5 mm<sup>3</sup>, 0,05 mm<sup>3</sup> y 5,25 mm<sup>3</sup>, 0,05 mm<sup>3</sup> y 4,75 mm<sup>3</sup>, 0,05 mm<sup>3</sup> y 4,5 mm<sup>3</sup>, 0,05 mm<sup>3</sup> y 4,25 mm<sup>3</sup>, 0,05 mm<sup>3</sup> y 4 mm<sup>3</sup>, 0,05 mm<sup>3</sup> y 3,75 mm<sup>3</sup>, 0,05 mm<sup>3</sup> y 3,5 mm<sup>3</sup>, 0,05 mm<sup>3</sup> y 3,25 mm<sup>3</sup>, 0,05 mm<sup>3</sup> y 3 mm<sup>3</sup>, 0,05 mm<sup>3</sup> y 2,75 mm<sup>3</sup>, 0,05 mm<sup>3</sup> y 2,5 mm<sup>3</sup>, 0,05 mm<sup>3</sup> y 2,25 mm<sup>3</sup>, 0,05 mm<sup>3</sup> y 2 mm<sup>3</sup>, 0,05 mm<sup>3</sup> y 1,75 mm<sup>3</sup>, 0,05 mm<sup>3</sup> y 1,5 mm<sup>3</sup>, 0,05 mm<sup>3</sup> y 1,25 mm<sup>3</sup>, 0,05 mm<sup>3</sup> y 1 mm<sup>3</sup>, 0,05 mm<sup>3</sup> y 0,9 mm<sup>3</sup>, 0,05 mm<sup>3</sup> y 0,8 mm<sup>3</sup>, 0,05 mm<sup>3</sup> y 0,7 mm<sup>3</sup>, 0,05 mm<sup>3</sup> y 0,6 mm<sup>3</sup>, 0,05 mm<sup>3</sup> y 0,5 mm<sup>3</sup>, 0,05 mm<sup>3</sup> y 0,4 mm<sup>3</sup>, 0,05 mm<sup>3</sup> y 0,3 mm<sup>3</sup>, 0,05 mm<sup>3</sup> y 0,2 mm<sup>3</sup>, 0,05 mm<sup>3</sup> y 0,1 mm<sup>3</sup>, 0,05 mm<sup>3</sup> y 0,07 mm<sup>3</sup>, 0,05 mm<sup>3</sup> y 0,05 mm<sup>3</sup>, 0,1 mm<sup>3</sup> y 6 mm<sup>3</sup>, 0,1 mm<sup>3</sup> y 5,75 mm<sup>3</sup>, 0,1 mm<sup>3</sup> y 5 mm<sup>3</sup>, 0,1 mm<sup>3</sup> y 5,25 mm<sup>3</sup>, 0,1 mm<sup>3</sup> y 4,75 mm<sup>3</sup>, 0,1 mm<sup>3</sup> y 4,5 mm<sup>3</sup>, 0,1 mm<sup>3</sup> y 4,25 mm<sup>3</sup>, 0,1 mm<sup>3</sup> y 4 mm<sup>3</sup>, 0,1 mm<sup>3</sup> y 3,75 mm<sup>3</sup>, 0,1 mm<sup>3</sup> y 3,5 mm<sup>3</sup>, 0,1 mm<sup>3</sup> y 3,25 mm<sup>3</sup>, 0,1 mm<sup>3</sup> y 3 mm<sup>3</sup>, 0,1 mm<sup>3</sup> y 2,75 mm<sup>3</sup>, 0,1 mm<sup>3</sup> y 2,5 mm<sup>3</sup>, 0,1 mm<sup>3</sup> y 2,25 mm<sup>3</sup>, 0,1 mm<sup>3</sup> y 2 mm<sup>3</sup>, 0,1 mm<sup>3</sup> y 1,75 mm<sup>3</sup>, 0,1 mm<sup>3</sup> y 1,5 mm<sup>3</sup>, 0,1 mm<sup>3</sup> y 1,25 mm<sup>3</sup>, 0,1 mm<sup>3</sup> y 1 mm<sup>3</sup>, 0,1 mm<sup>3</sup> y 0,9 mm<sup>3</sup>, 0,1 mm<sup>3</sup> y 0,8 mm<sup>3</sup>, 0,1 mm<sup>3</sup> y 0,7 mm<sup>3</sup>, 0,1 mm<sup>3</sup> y 0,6 mm<sup>3</sup>, 0,1 mm<sup>3</sup> y 0,5 mm<sup>3</sup>, 0,1 mm<sup>3</sup> y 0,4 mm<sup>3</sup>, 0,1 mm<sup>3</sup> y 0,3 mm<sup>3</sup>, 0,1 mm<sup>3</sup> y 0,2 mm<sup>3</sup>, 0,5 mm<sup>3</sup> y 6 mm<sup>3</sup>, 0,5 mm<sup>3</sup> y 5,75 mm<sup>3</sup>, 0,5 mm<sup>3</sup> y 5 mm<sup>3</sup>, 0,5 mm<sup>3</sup> y 5,25 mm<sup>3</sup>, 0,5 mm<sup>3</sup> y 4,75 mm<sup>3</sup>, 0,5 mm<sup>3</sup> y 4,5 mm<sup>3</sup>, 0,5 mm<sup>3</sup> y 4,25 mm<sup>3</sup>, 0,5 mm<sup>3</sup> y 4 mm<sup>3</sup>, 0,5 mm<sup>3</sup> y 3,75 mm<sup>3</sup>, 0,5 mm<sup>3</sup> y 3,5 mm<sup>3</sup>, 0,5 mm<sup>3</sup> y 3,25 mm<sup>3</sup>, 0,5 mm<sup>3</sup> y 3 mm<sup>3</sup>, 0,5 mm<sup>3</sup> y 2,75 mm<sup>3</sup>, 0,5 mm<sup>3</sup> y 2,5 mm<sup>3</sup>, 0,5 mm<sup>3</sup> y 2,25 mm<sup>3</sup>, 0,5 mm<sup>3</sup> y 2 mm<sup>3</sup>, 0,5 mm<sup>3</sup> y 1,75 mm<sup>3</sup>, 0,5 mm<sup>3</sup> y 1,5 mm<sup>3</sup>, 0,5 mm<sup>3</sup> y 1,25 mm<sup>3</sup>, 0,5 mm<sup>3</sup> y 1 mm<sup>3</sup>, 0,5 mm<sup>3</sup> y 0,9 mm<sup>3</sup>, 0,5 mm<sup>3</sup> y 0,8 mm<sup>3</sup>, 0,5 mm<sup>3</sup> y 0,7 mm<sup>3</sup>, 0,5 mm<sup>3</sup> y 0,6 mm<sup>3</sup>, 1 mm<sup>3</sup> y 6 mm<sup>3</sup>, 1 mm<sup>3</sup> y 5,75 mm<sup>3</sup>, 1 mm<sup>3</sup> y 5 mm<sup>3</sup>, 1 mm<sup>3</sup> y 5,25 mm<sup>3</sup>, 1 mm<sup>3</sup> y 4,75 mm<sup>3</sup>, 1 mm<sup>3</sup> y 4,5 mm<sup>3</sup>, 1 mm<sup>3</sup> y 4,25 mm<sup>3</sup>, 1 mm<sup>3</sup> y 4 mm<sup>3</sup>, 1 mm<sup>3</sup> y 3,75 mm<sup>3</sup>, 1 mm<sup>3</sup> y 3,5 mm<sup>3</sup>, 1 mm<sup>3</sup> y 3,25 mm<sup>3</sup>, 1 mm<sup>3</sup> y 3 mm<sup>3</sup>, 1 mm<sup>3</sup> y 2,75 mm<sup>3</sup>, 1 mm<sup>3</sup> y 2,5 mm<sup>3</sup>, 1 mm<sup>3</sup> y 2,25 mm<sup>3</sup>, 1 mm<sup>3</sup> y 2 mm<sup>3</sup>, 1 mm<sup>3</sup> y 1,75 mm<sup>3</sup>, 1 mm<sup>3</sup> y 1,5 mm<sup>3</sup>, 1 mm<sup>3</sup> y 1,25 mm<sup>3</sup>, 1,5 mm<sup>3</sup> y 6 mm<sup>3</sup>, 1,5 mm<sup>3</sup> y 5,75 mm<sup>3</sup>, 1,5 mm<sup>3</sup> y 5 mm<sup>3</sup>, 1,5 mm<sup>3</sup> y 5,25 mm<sup>3</sup>, 1,5 mm<sup>3</sup> y 4,75 mm<sup>3</sup>, 1,5 mm<sup>3</sup> y 4,5 mm<sup>3</sup>, 1,5 mm<sup>3</sup> y 4,25 mm<sup>3</sup>, 1,5 mm<sup>3</sup> y 4 mm<sup>3</sup>, 1,5 mm<sup>3</sup> y 3,75 mm<sup>3</sup>, 1,5 mm<sup>3</sup> y 3,5 mm<sup>3</sup>, 1,5 mm<sup>3</sup> y 3,25 mm<sup>3</sup>, 1,5 mm<sup>3</sup> y 3 mm<sup>3</sup>, 1,5 mm<sup>3</sup> y 2,75 mm<sup>3</sup>, 1,5 mm<sup>3</sup> y 2,5 mm<sup>3</sup>, 1,5 mm<sup>3</sup> y 2,25 mm<sup>3</sup>, 1,5 mm<sup>3</sup> y 2 mm<sup>3</sup>, 1,5 mm<sup>3</sup> y 1,75 mm<sup>3</sup>, 2,0 mm<sup>3</sup> y 6 mm<sup>3</sup>, 2,0 mm<sup>3</sup> y 5,75 mm<sup>3</sup>, 2,0 mm<sup>3</sup> y 5 mm<sup>3</sup>, 2,0 mm<sup>3</sup> y 5,25 mm<sup>3</sup>, 2,0 mm<sup>3</sup> y 4,75 mm<sup>3</sup>, 2,0 mm<sup>3</sup> y 4,5 mm<sup>3</sup>, 2,0 mm<sup>3</sup> y 4,25 mm<sup>3</sup>, 2,0 mm<sup>3</sup> y 4 mm<sup>3</sup>, 2,0 mm<sup>3</sup> y 3,75 mm<sup>3</sup>, 2,0 mm<sup>3</sup> y 3,5 mm<sup>3</sup>, 2,0 mm<sup>3</sup> y 3,25 mm<sup>3</sup>, 2,0 mm<sup>3</sup> y 3 mm<sup>3</sup>, 2,0 mm<sup>3</sup> y 2,75 mm<sup>3</sup>, 2,0 mm<sup>3</sup> y 2,5 mm<sup>3</sup>, 2,0 mm<sup>3</sup> y 2,25 mm<sup>3</sup>, 2,5 mm<sup>3</sup> y 6 mm<sup>3</sup>, 2,5 mm<sup>3</sup> y 5,75 mm<sup>3</sup>, 2,5 mm<sup>3</sup> y 5 mm<sup>3</sup>, 2,5 mm<sup>3</sup> y 5,25 mm<sup>3</sup>, 2,5 mm<sup>3</sup> y 4,75 mm<sup>3</sup>, 2,5 mm<sup>3</sup> y 4,5 mm<sup>3</sup>, 2,5 mm<sup>3</sup> y 4,25 mm<sup>3</sup>, 2,5 mm<sup>3</sup> y 4 mm<sup>3</sup>, 2,5 mm<sup>3</sup> y 3,75 mm<sup>3</sup>, 2,5 mm<sup>3</sup> y 3,5 mm<sup>3</sup>, 2,5 mm<sup>3</sup> y 3,25 mm<sup>3</sup>, 2,5 mm<sup>3</sup> y 3 mm<sup>3</sup>, 2,5 mm<sup>3</sup> y 2,75 mm<sup>3</sup>, 3,0 mm<sup>3</sup> y 6 mm<sup>3</sup>, 3,0 mm<sup>3</sup> y 5,75 mm<sup>3</sup>, 3,0 mm<sup>3</sup> y 5 mm<sup>3</sup>, 3,0 mm<sup>3</sup> y 5,25 mm<sup>3</sup>, 3,0 mm<sup>3</sup> y 4,75 mm<sup>3</sup>, 3,0 mm<sup>3</sup> y 4,5 mm<sup>3</sup>, 3,0 mm<sup>3</sup> y 4,25 mm<sup>3</sup>, 3,0 mm<sup>3</sup> y 4 mm<sup>3</sup>, 3,0 mm<sup>3</sup> y 3,75 mm<sup>3</sup>, 3,0 mm<sup>3</sup> y 3,5 mm<sup>3</sup>, 3,0 mm<sup>3</sup> y 3,25 mm<sup>3</sup>, 3,5 mm<sup>3</sup> y 6 mm<sup>3</sup>, 3,5 mm<sup>3</sup> y 5,75 mm<sup>3</sup>, 3,5 mm<sup>3</sup> y 5 mm<sup>3</sup>, 3,5 mm<sup>3</sup> y 5,25 mm<sup>3</sup>, 3,5 mm<sup>3</sup> y 4,75 mm<sup>3</sup>, 3,5 mm<sup>3</sup> y 4,5 mm<sup>3</sup>, 3,5 mm<sup>3</sup> y 4,25 mm<sup>3</sup>, 3,5 mm<sup>3</sup> y 4 mm<sup>3</sup>, 3,5 mm<sup>3</sup> y 3,75 mm<sup>3</sup>, 4 mm<sup>3</sup> y 6 mm<sup>3</sup>, 4 mm<sup>3</sup> y 5,75 mm<sup>3</sup>, 4 mm<sup>3</sup> y 5 mm<sup>3</sup>, 4 mm<sup>3</sup> y 5,25 mm<sup>3</sup>, 4 mm<sup>3</sup> y 4,75 mm<sup>3</sup>, 4 mm<sup>3</sup> y 4,5 mm<sup>3</sup>, 4 mm<sup>3</sup> y

4,25 mm<sup>3</sup>, 4,5 mm<sup>3</sup> y 6 mm<sup>3</sup>, 4,5 mm<sup>3</sup> y 5,75 mm<sup>3</sup>, 4,5 mm<sup>3</sup> y 5 mm<sup>3</sup>, 4,5 mm<sup>3</sup> y 5,25 mm<sup>3</sup>, 4,5 mm<sup>3</sup> y 4,75 mm<sup>3</sup>, 5 mm<sup>3</sup> y 6 mm<sup>3</sup> o 5 mm<sup>3</sup> y 5,75 mm<sup>3</sup>). Según con la invención, el microcierre suministrado por el dispositivo de suministro del dispositivo de tratamiento de la piel tiene un volumen de menos o igual a 3 mm<sup>3</sup>.

5 El microcierre puede tener cualquier combinación de las dimensiones descritas en la presente memoria descriptiva, Por ejemplo, el microcierre tiene al menos una dimensión que es menor que aproximadamente 2 mm y una dimensión de área que es menor que aproximadamente 2 mm<sup>2</sup>, o el microcierre tiene al menos una dimensión que es menor que aproximadamente 2 mm y una dimensión volumétrica que es menor de aproximadamente 6 mm<sup>3</sup> o el microcierre tiene al menos una dimensión que es menor que aproximadamente 2 mm y una dimensión de área que es menor que aproximadamente 2 mm<sup>2</sup> y una dimensión volumétrica que es menor que aproximadamente 6 mm<sup>3</sup> o  
10 el microcierre tiene una dimensión de área que es menor que aproximadamente 2 mm<sup>2</sup> y una dimensión volumétrica que es menor que aproximadamente 6 mm<sup>3</sup>.

15 El microcierre incluye cualquier material(s) útil(es) (por ejemplo, cualquiera descrito en la presente memoria descriptiva, como un material sensible a estímulos). El material sensible a estímulos puede estar incluido en el material en conjunto del microcierre o en una parte del microcierre (por ejemplo, en una capa, como una capa regulable en un apósito ajustable). En particular, la exposición del material sensible a estímulos a uno o más estímulos externos da lugar a un cambio en una característica física en el (o los) material(es). Este cambio se puede extender a lo largo del microcierre completo (por ejemplo, a través de la dirección completa x, y y/o z de microcierre, que incluye los cambios planos y no planos) o en una porción o parte del microcierre (por ejemplo, en una zona localizada del microcierre, que ha sido localmente expuesta a un estímulo y, por lo tanto, da lugar a un cambio en  
20 una o más características físicas en la dirección x, y y/o z). Además, el microcierre puede proporcionar un efecto de estiramiento variable a través del microcierre completo (por ejemplo, variando el grado de estiramiento a través de la dirección x, y y/o z completa del microcierre, incluidos cambios planos y no planos) o en una porción o parte del microcierre (por ejemplo, variando grados de estiramiento en una zona localizada del microcierre).

25 Se puede cambiar cualquier característica física útil del dispositivo (por ejemplo, microcierre) o material en el dispositivo. Ejemplos de características físicas incluyen compresión (o fuerza de compresión, por ejemplo, compresión lateral), expansión (por ejemplo, expansión lateral), tensión (por ejemplo, medida como tensión de tracción), estructura, tamaño, porosidad, química superficial, módulo de flexión, deformación de fractura o fallo, flexibilidad, permeabilidad, relación de hinchamiento, elasticidad (por ejemplo, medida mediante el módulo de elasticidad final a partir de la porción final de curvas de tensión y deformación que es mayor que 10 N/mm<sup>2</sup> (por ejemplo, mayor que aproximadamente 15 N/mm<sup>2</sup>, 20 N/mm<sup>2</sup>, 25 N/mm<sup>2</sup>, 30 N/mm<sup>2</sup>, 35 N/mm<sup>2</sup> o 40 N/mm<sup>2</sup>) o entre aproximadamente 10 N/mm<sup>2</sup> y 200 N/mm<sup>2</sup> (por ejemplo, entre aproximadamente 10 N/mm<sup>2</sup> y 150 N/mm<sup>2</sup>, 10 N/mm<sup>2</sup> y 100 N/mm<sup>2</sup>, 15 N/mm<sup>2</sup> y 200 N/mm<sup>2</sup>, 15 N/mm<sup>2</sup> y 150 N/mm<sup>2</sup>, 15 N/mm<sup>2</sup> y 100 N/mm<sup>2</sup>, 20 N/mm<sup>2</sup> y 200 N/mm<sup>2</sup>, 20 N/mm<sup>2</sup> y 150 N/mm<sup>2</sup> o 20 N/mm<sup>2</sup> y 100 N/mm<sup>2</sup>), conductividad eléctrica, plasticidad, flexibilidad, resistencia (por ejemplo, medida mediante la resistencia al deslizamiento), tenacidad (por ejemplo, medida mediante el módulo de  
35 Young, de forma que un módulo de Young que es mayor que aproximadamente  $1 \times 10^5$  N/m<sup>2</sup> (por ejemplo, mayor que aproximadamente  $2,0 \times 10^5$  N/m<sup>2</sup>,  $2,5 \times 10^5$  N/m<sup>2</sup>,  $3,5 \times 10^5$  N/m<sup>2</sup>,  $4 \times 10^5$  N/m<sup>2</sup>,  $4,5 \times 10^5$  N/m<sup>2</sup>,  $5 \times 10^5$  N/m<sup>2</sup>,  $6 \times 10^5$  N/m<sup>2</sup>,  $7 \times 10^5$  N/m<sup>2</sup>,  $8 \times 10^5$  N/m<sup>2</sup>,  $6 \times 10^5$  N/m<sup>2</sup> o  $10 \times 10^5$  N/m<sup>2</sup>), resistencia a la tracción, como una resistencia a la tracción que es mayor que aproximadamente 2 N/mm<sup>2</sup> (por ejemplo, mayor que aproximadamente 5 N/mm<sup>2</sup>, 7 N/mm<sup>2</sup>, 10 N/mm<sup>2</sup>, 15 N/mm<sup>2</sup>, 17 N/mm<sup>2</sup>, 20 N/mm<sup>2</sup>, 25 N/mm<sup>2</sup>, 27 N/mm<sup>2</sup>, 30 N/mm<sup>2</sup> o 35 N/mm<sup>2</sup>) o entre aproximadamente 5 N/mm<sup>2</sup> y 40 N/mm<sup>2</sup> (por ejemplo, entre aproximadamente 15 N/mm<sup>2</sup> y 30 N/mm<sup>2</sup>, 15 N/mm<sup>2</sup> y 35 N/mm<sup>2</sup>, 10 N/mm<sup>2</sup> y 30 N/mm<sup>2</sup> o 10 N/mm<sup>2</sup> y 35 N/mm<sup>2</sup>), resistencia a la compresión, resistencia al impacto o resistencia al rendimiento), tensión (por ejemplo, medida mediante tensión de compresión, tensión de cizallamiento o tensión de tracción), carga (por ejemplo, carga por anchura en milímetros de al menos 0,1 Newtons a una deformación de al menos 0,01, 0,02, 0,03, 0,04, 0,05, 0,06, 0,07, 0,08, 0,09, 0,1, 0,2, 0,3, 0,4, 0,5, 0,6, 0,7, 0,8, 0,9 o  
45 más, deformación (por ejemplo, medida mediante la flexión, deformación, deformación en fallo o deformación final (extensión antes de la rotura), por ejemplo, mayor que aproximadamente 30% (por ejemplo, mayor que aproximadamente 40%, 50%, 60%, 70%, 75%, 80%, 90%, 95%, 100%, 110%, 115% o 120%) o aproximadamente 30% a 130% (por ejemplo, aproximadamente 30% a 120%, 30% a 115%, 30% a 110%, 30% a 100%, 30% a 95%, 30% a 90%, 30% a 85%, 30% a 80%, 30% a 75%, 30% a 70%, 30% a 65%, 30% a 60%, 30% a 55%, 30% a 50%, 35% a 130%, 35% a 120%, 35% a 115%, 35% a 110%, 35% a 100%, 35% a 95%, 35% a 90%, 35% a 85%, 35% a 80%, 35% a 75%, 35% a 70%, 35% a 65%, 35% a 60%, 35% a 55%, 35% a 50%, 40% a 130%, 40% a 120%, 40% a 115%, 40% a 110%, 40% a 100%, 40% a 95%, 40% a 90%, 40% a 85%, 40% a 80%, 40% a 75%, 40% a 70%, 40% a 65%, 40% a 60%, 40% a 55%, 40% a 50%, 50% a 130%, 50% a 120%, 50% a 115%, 50% a 110%, 50% a 100%, 50% a 95%, 50% a 90%, 50% a 85%, 50% a 80%, 50% a 75%, 50% a 70%, 50% a 65%, 50% a 60%, 50% a 55%, 60% a 130%, 60% a 120%, 60% a 115%, 60% a 110%, 60% a 100%, 60% a 95%, 60% a 90%, 60% a 85%, 60% a 80%, 60% a 75%, 60% a 70%, 60% a 65%, 70% a 130%, 70% a 120%, 70% a 115%, 70% a 110%, 70% a 100%, 70% a 95%, 70% a 90%, 70% a 85%, 70% a 80%, 70% a 75%, 75% a 130%, 75% a 120%, 75% a 115%, 75% a 110%, 75% a 100%, 75% a 95%, 75% a 90%, 75% a 85%, 75% a 80%, 75% a 75%, 80% a 120%, 80% a 115%, 80% a 110%, 80% a 100%, 80% a 95%, 80% a 90% o 80% a 85%)) y otros parámetros.

60 Además, el alcance o intensidad de la característica física puede ser aumentado o disminuido después de una exposición a uno o más estímulos. Ejemplos de características físicas incluyen un aumento en la tensión, una disminución en la tensión (por ejemplo, del microcierre), un aumento en la fuerza de compresión (por ejemplo, la

fuerza de compresión lateral que es ejercida por el microcierre), una disminución en la fuerza de compresión (por ejemplo, fuerza de compresión lateral que es ejercida por el microcierre), compresión en una o más direcciones del microcierre y/o expansión en una o más direcciones del microcierre.

5 El cambio en una o más características físicas puede ser optimizado basado en la respuesta deseada a un estímulo, la ubicación de la zona de la piel que va a ser tratada o cualquier otro parámetro útil. Por ejemplo, el cambio en una característica física puede ser optimizado mediante la colocación en la zona ocular, en que la zona ocular incluye líneas de Langer que tienen direcciones particulares y la direccionalidad de compresión o expansión ejercida por el microcierre puede ser paralela de forma que las líneas de Langer favorezcan el estiramiento de la piel.

10 La direccionalidad del cambio en las características físicas, con relación al dispositivo (por ejemplo, microcierre) o zona de la piel, también puede ser optimizada. En realizaciones particulares, la dirección del estiramiento de la piel se determina mediante la direccionalidad del cambio de características físicas. Por ejemplo, la dirección de la fuerza de tracción o fuerza de compresión puede ser en la dirección x, y y/o z con respecto al dispositivo o zona de la piel (véase, por ejemplo, la figura 1 para el eje x, eje z, y plano xz para un ejemplo de dispositivo con relación a la porción de piel; el eje y se extendería a lo largo del otro plano de la piel, que no se muestra). En realizaciones  
15 particulares, el dispositivo (por ejemplo, un microcierre o un microapósito que tiene una capa regulable, una capa previamente estirada y/o una capa sin estirar) se contrae y se expande en una o más direcciones (por ejemplo, en direcciones planas y/o no planas) después de la exposición a un estímulo. Este dispositivo puede ser usado para cualquier método descrito en la presente memoria descriptiva, como para reducir el plegado.

20 La intensidad del cambio en la(s) característica(s) física(s), en comparación con antes de la exposición a uno o más estímulos, también puede ser optimizada. Esta optimización incluye la selección de materiales particulares (por ejemplo, uno o más polímeros o aleaciones particulares con memoria de forma) o combinaciones de estos materiales para producir el efecto previsto (por ejemplo, una combinación de un polímero rígido con uno o más polímeros o aleaciones particulares con memoria de forma), así como una disposición (por ejemplo, disposición geométrica o aleatoria) de este (u os) material(es) con una capa única en un dispositivo (por ejemplo, en una capa regulable única) o en capas múltiples separadas (por ejemplo, en más de una capa regulable, como una, dos, tres o  
25 más capas) en un dispositivo para producir la direccionalidad prevista y/o la intensidad de la(s) característica(s) física(s).

30 El estímulo externo para activar o inducir la característica física puede ser cualquier estímulo útil. Ejemplo de estímulos incluyen un cambio en la temperatura, pH, luz, humedad, exposición a disolventes o productos químicos, campo eléctrico y/o campo magnético. En realizaciones particulares, el dispositivo incluye uno o más materiales (por ejemplo, en una o más capas) que pueden ser activados mediante diferentes estímulos externos. La capa regulable puede incluir un primer polímero (es decir, sensible al estímulo A) y un segundo polímero (es decir, sensible a un estímulo B), en que el estímulo A y el estímulo B son tipos diferentes de estímulos (por ejemplo, temperatura y luz) o características diferentes del mismo estímulo (por ejemplo, dos longitudes de onda diferentes de luz). El primero y  
35 segundo polímero pueden ser el mismo polímero que ha sido modificado, conformado o tratado para responder a diferentes estímulos o polímeros diferentes que tienen características químicas diferentes.

Además, el cambio en la propiedad física o la exposición de un estímulo puede incluir el dispositivo completo o solamente una porción del dispositivo. Por ejemplo, el microcierre completo puede ser expuesto a un estímulo externo para inducir un cambio en la compresión sobre la zona de piel completa a la que se fija el microcierre.  
40 Aunque el cambio en la compresión se puede producir sobre la zona de la piel completa, el alcance o intensidad de la compresión puede variar los ejes x, y y/o z o con los planos xy, xz, yz y/o xyz de la zona de la piel. En otro ejemplo, el microcierre puede estar localmente expuesto a un estímulo externo para inducir un cambio en la compresión sobre una parte del dispositivo (es decir, dando lugar así a un cambio en la compresión sobre una parte de la zona de la piel). En realizaciones particulares, el dispositivo (por ejemplo, un microcierre que tiene una capa regulable y/o una capa estirada) se contrae o expande en una o más direcciones (por ejemplo, en direcciones planas  
45 y no planas) en una porción de la zona del dispositivo después de la exposición a un estímulo. Este dispositivo puede ser usado para cualquier método descrito en la presente memoria descriptiva, como para reducir el plegado.

La capacidad de ajuste del microcierre puede proporcionar numerosas ventajas. Por ejemplo, esta capacidad de ajuste puede permitir un control en tiempo real de la compresión y/o expansión del microcierre después de la fijación. Este nivel de control puede permitir un tratamiento personalizado del paciente basado en la enfermedad,  
50 trastorno o estado que va a tratar; el efecto cosmético óptimo que se va a conseguir el procedimiento de cierre óptimo que se va a conseguir y/o la duración y alcance del procedimiento de curación observado para el paciente particular. Además, la capacidad de ajuste puede permitir un menos control discriminado sobre modo en que se hacen las incisiones o escisiones en la zona de la piel, así como un control más discriminado sobre abertura o cierre selectivos de las incisiones o escisiones.

El microcierre, que puede ser un microcierre ajustable, puede ser fijado a la zona de la piel tratada completa o en una porción de zona de piel tratada. Se puede conseguir un estiramiento direccional o no direccional produciendo una disposición geométrica de incisiones y/o escisiones que son tratadas análogamente. De forma alternativa, este estiramiento se puede conseguir mediante una disposición no geométrica de incisiones y/o escisiones en las que  
60 solamente algunas de las incisiones y/o escisiones están abiertas o cerradas usando un microcierre, que puede ser

un microcierre ajustable.

El microcierre puede incluir una capa adhesiva (formada, por ejemplo, a partir de cualquier material descrito en la presente memoria descriptiva). La capa adhesiva puede ser continua (es decir, una capa continua de uno o más materiales adhesivos unida a la superficie próxima de un microcierre) o discontinua (es decir, una capa no continua de uno o más materiales adhesivos unidos a la superficie próxima de un microcierre). La capa adhesiva puede incluir cualquier disposición útil del material adhesivo. Por ejemplo, la capa adhesiva puede ser ajustable y/o puede permitir una compresión o expansión regulada. En algunas realizaciones, una capa adhesiva incluye una ordenación aleatoria, no geométrica o geométrica de un material adhesivo para la capacidad de ajuste. En realizaciones particulares, la ordenación permite una compresión y/o expansión direccional o no direccional a medida que el microcierre se comprime y/o expande. En realizaciones particulares, la capa adhesiva es discontinua e incluye una ordenación de un material adhesivo (por ejemplo, una ordenación de puntos, en que cada punto se aproxima más a medida que el microcierre se comprime y cada punto se aparta a medida que el microcierre se expande). Ejemplos de materiales adhesivos se describen la presente memoria descriptiva e incluyen materiales que favorecen la reticulación del colágeno, como riboflavina o rosa de Bengala, pegamentos sintéticos (por ejemplo, cianoacrilato, polietilenglicol o gelatina-resorcinol-formaldehído) o selladores biológicos (por ejemplo, selladores basados en albúmina o selladores basados en fibrina que promueven la coagulación).

El (o los) material(es) del dispositivo puede(n) incluir cualquier disposición o forma útil. Ejemplos de disposiciones incluyen una disposición geométrica de uno o más materiales en una capa única (por ejemplo, una disposición lineal o una rejilla de uno o más materiales en una capa regulable única; o una ordenación lineal o una rejilla de uno o más materiales adhesivos en una capa adhesiva única); una disposición geométrica de uno o más materiales con capas múltiples (por ejemplo, en un apósito de capas múltiples que tiene más de una capa, en que cada capa incluye una ordenación lineal o una rejilla de uno o más materiales y cada ordenación lineal o rejilla es optimizada para compresión o expansión direccional); una disposición aleatoria, no uniforme de uno o más materiales en una capa única o a través de una pluralidad de capas; o sus combinaciones. En algunas realizaciones, una capa incluye una primera ordenación de un primer material y una segunda ordenación de un segundo material, en que cada ordenación tiene una disposición geométrica que favorece la compresión o expansión direccional o no direccional. En realizaciones particulares, la primera ordenación es ortogonal respecto a la segunda ordenación. Los materiales pueden estar también en cualquier forma útil, por ejemplo, una película, una membrana (por ejemplo, como una envoltura que se contrae con la temperatura) o un actuador que tiene geometrías más complejas. En otras realizaciones, una capa adhesiva incluye una ordenación de un material adhesivo, en que la ordenación tiene una disposición aleatoria, no geométrica o geométrica que permite la compresión o expansión direccional o no direccional a medida que la capa regulable o microcierre se comprime y/o expande. En realizaciones particulares, la capa adhesiva es discontinua e incluye una ordenación de un material adhesivo (por ejemplo, una ordenación de puntos de un material adhesivo).

El (o los) material(es) del dispositivo puede(n) incluir opcionalmente uno o más actuadores en cualquier disposición o forma útil. Estos actuadores pueden estar integrados en uno o más materiales y en una o más capas (por ejemplo, en la capa regulable, la capa previamente estirada, la capa sin estirar y/o la capa adhesiva). Además, los actuadores pueden permitir un control uniforme, no uniforme o variable (por ejemplo, compresión y/o expansión) a través del dispositivo completo o en una parte del dispositivo. Por tanto, los actuadores se pueden estar integrados a través del dispositivo completo, en una parte del dispositivo, en una capa o en capas múltiples. En realizaciones particulares, el material sensible a los estímulos incluye uno o más actuadores que responden a uno o más estímulos, en que el material incluye una pluralidad de un tipo de actuador o una pluralidad de actuadores diferentes. Los actuadores en cada capa pueden estar dispuestos en cualquier disposición útil aleatoria, no geométrica o geométrica. Alternativamente, los actuadores pueden estar dispuestos en capas múltiples (por ejemplo, en un apósito de capas múltiples que tiene más de una capa, en que cada capa incluye una ordenación lineal o una rejilla de uno o más actuadores y cada ordenación lineal o rejilla es optimizada para compresión o expansión direccional); una disposición aleatoria, no uniforme de uno o más actuadores en una sola capa única o a través de una pluralidad de capas; o sus combinaciones. Ejemplos de materiales que incluyen uno o más actuadores se describen la presente memoria descriptiva.

El (o los) material(es) o capa(s) en un dispositivo (por ejemplo, un microcierre) puede(n) incluir una capa sin estirar (por ejemplo, que incluye cualquier material descrito en la presente memoria descriptiva) y una capa adhesiva. La capa sin estirar puede incluir uno o más materiales sin estirar, que incluye los que tienen rigidez suficiente para obstaculizar el estiramiento y los que tienen uno o más polímeros estirables que no son estirados antes de la fijación a una zona de la piel.

El (o los) material(es) o capa(s) en un dispositivo (por ejemplo, un microcierre) puede(n) incluir una capa adhesiva, una capa regulable, así como una o más capas adicionales opcionales o sujeciones (por ejemplo, grapas, suturas, etc.) Ejemplos de capas opcionales incluyen una capa de oclusión (por ejemplo, para controlar la humedad y/o favorecer la curación de heridas), una capa de absorción (por ejemplo, para absorber el exudado de las heridas), una capa de refuerzo (por ejemplo, para reforzar la capa y opcionalmente formada a partir de polietileno de baja densidad (LDPE), etileno-propileno fluorado (FEP) o nylon) y/o una capa de suministro (por ejemplo, para suministrar uno o más agentes terapéuticos, como se describe en la presente memoria descriptiva).

En realizaciones particulares, se usa una pluralidad de microcierres conjuntamente con un microapósito adaptado para unirse en la parte superior de los microcierres. En algunas realizaciones, el microapósito es un apósito ajustable (por ejemplo, como se describe en la presente memoria descriptiva, que permite controlar una primera fuerza de compresión ejercida mediante la combinación de los microcierres y el microapósito. Por ejemplo, si los microcierres son una pluralidad de micrograpas, que tiene cada una un componente de unión, entonces el macroapósito puede incluir una o más estructuras adaptadas para adaptar cada componente de unión. En uso, cuando el macroapósito es ajustado, entonces las micrograpas unidas también se adaptarán mediante desplazamiento con relación al macroapósito. Por ejemplo, si el macroapósito es comprimido en la dirección x, entonces la distancia entre las micrograpas se comprimirá en la dirección x. Consecuentemente, la invención incluye también combinaciones de uno o más microcierres con cualquier dispositivo de la presente invención (por ejemplo, un apósito, como un macroapósito).

El dispositivo de tratamiento de la piel de la presente invención incluye un aplicador, como se describe en la presente memoria descriptiva. En algunas realizaciones, el aplicador es un armazón o cualquier otra estructura útil que proporcione un soporte suficiente al microcierre y/o proporcione un método estéril para fijar el microcierre a la zona de piel tratada (por ejemplo, en que el microcierre puede ser un microcierre ajustable, o cualquiera descrito en la presente memoria descriptiva). En otras realizaciones, el aplicador está configurado para unirse a un aparato que forma una o más incisiones y/o escisiones, en que el aplicador permite la liberación y/o fijación del microcierre después de la formación de esta incisión o escisión (por ejemplo, en aproximadamente 30, 25, 20, 15, 10, 5 o 3 segundos o menos después de la formación de una incisión o escisión).

El dispositivo puede ser de cualquier color, forma y/o material cosméticamente atractivo. Por ejemplo, el microcierre puede ser proporcionado en un color de tonalidad de piel o es transparente o semitransparente. Estos microcierres transparentes o semitransparentes pueden ser adicionalmente útiles para la visualización, por ejemplo, para la capacidad de ajuste en tiempo real del microcierre y/o para fijar el microcierre a la zona de piel tratada.

Ejemplos de microcierres y materiales para construir este microcierre se describen la presente memoria descriptiva.

#### Ensayo de dispositivos

Para una función optimizada de cualquiera de los dispositivos descritos en la presente memoria descriptiva, la fuerza apropiada (por ejemplo, fuerza de compresión, tracción y/o lateral) y la disposición geométrica del dispositivo (por ejemplo, un microcierre) pueden ser ensayadas mediante cualquier medición útil. Ejemplos de mediciones incluyen cualquier punto final útil, como presencia o ausencia de melanocitos, melanina en queratinocitos, producción de colágeno, elastina, cicatrización y/o infección, actividad de fibroblastos, inflamación, recolección de macrófagos y/o leucocitos o el grosor relativo de la dermis y/o epidermis papilar; índice de melanina, que es una variable sin unidades que cuantifica la concentración de melanina en la piel (por ejemplo, obteniendo un espectro de reflectancia y determinando la pendiente del logaritmo de los valores inversos de la reflectancia para longitudes de onda entre 620 y 700 nm); índice de eritema, que es una variable sin unidades que cuantifica la concentración de melanina y/o hemoglobina en la piel (por ejemplo, obteniendo un espectro de absorción y determinar el logaritmo de la relación de la reflectancia a 635 nm y 565 nm, como mediante el uso de un instrumento para la reflectancia disponible en el comercio de la empresa Diastron (Hampshire, Reino Unido)); pérdida de agua transepidermal, que mide la cantidad de agua que pasa desde el interior de un cuerpo a través de la capa epidérmica; la escala de valoración de arrugas Glogau con un sistema de puntuación de tipo I (sin arrugas), tipo II (arrugas en movimiento), tipo III (arrugas en reposo) y tipo IV (solamente arrugas), como se describe en la publicación de Glogau, Glogau, "Aesthetic and anatomic analysis of the aging skin", *Semin. Cutan. Med. Surg.* 15(3): 134-138 (1996); y/o la escala de evaluación de arrugas Fitzpatrick (FWAS) o FWAS modificada (MWAS) con un sistema de puntuación de 0 (sin arrugas: ninguna arruga visible, línea de piel continua), 0,5 (arruga muy superficial todavía visible), 1 (arruga fina: arruga visible y hendidura ligera), 1,5 (arruga visible y hendidura clara con menos de 1 mm de grosor de la arruga), 2 (arruga moderada: arruga claramente visible con 1 mm a 2 mm de profundidad de la arruga), 2,5 (arruga visible prominente con más de 2 mm hasta 3 mm de profundidad de la arruga), y 3 (arruga profunda: arruga profunda y surcada con más de 3 mm de profundidad de la arruga).

#### Componente de unión

Los dispositivos (por ejemplo, microcierres) pueden incluir uno o más componentes de unión, que pueden estar adaptados para unirse (por ejemplo, unirse de forma reversible o irreversible) a un dispositivo de levantamiento mecánico. En algunas realizaciones, el supresor o el dispositivo de levantamiento mecánico está configurado para desprender todos los dispositivos de microcierre una vez que la herida está curada o para desprender algunos de los microcierres para titular el efecto de estiramiento inmediatamente después de la aplicación de los microcierres.

Ejemplos de componentes de unión incluyen un enganche, unas pinzas, una argolla, un lazo, un puntal, una microsujeción, una ranura, un broche y sus combinaciones (por ejemplo, una combinación de enganche y argolla en un material Velcro®). Estos componentes de unión pueden ser incluidos en los microcierres mediante cualquier método útil, que incluye mediante unión adhesiva, unión mecánica, unión ultrasónica, cosido, puntadas, hilvanado, ribeteado y similares. Ejemplos de componentes de unión se describen las patentes de EE.UU. n° 6.936.039; 6.893.388; 6.669.618; 6.432.098; y 6.251.097. y publicaciones de EE.UU. n° 2005/0234419; 2005/0215971;

2005/0215970; 2005/0130821; 2004/0023771; 2003/0233082; 2003/01.19641; 2003/0088220; y 2002/0169431.

Un dispositivo de levantamiento mecánico incluye cualquier aparato, sustrato o componente adaptado para unirse a uno o más componentes de unión para facilitar la retirada de un o más microcierres. En algunas realizaciones, el dispositivo de levantamiento supresor y/o mecánico incluye componentes de calor, ópticos, de radiofrecuencia, mecánicos y/o de ultrasonidos para retirar una o más microcierres. En realizaciones particulares, el dispositivo de levantamiento mecánico y el componente de unión del microcierre están diseñados de forma complementaria. Por ejemplo, el dispositivo de levantamiento mecánico y el componente de unión pueden formar conjuntamente un sistema de enganche y argolla, como en un sistema Vecro®. En un ejemplo no limitativo, el dispositivo de levantamiento mecánico es un sustrato que incluye uno o más ganchos y el microcierre incluye un enganche adaptado para acoplarse al enganche. En otro ejemplo no limitativo, el dispositivo de levantamiento mecánico es un sustrato que incluye uno o más enganches, y el microcierre incluye un enganche adaptado para asociarse a una argolla.

#### Tratamiento y dispositivos adicionales

Los dispositivos (por ejemplo, microcierres) pueden ser adicionalmente tratados antes de ser fijados al sujeto. Ejemplos de procedimientos incluyen esterilización (por ejemplo, con ultrasonidos, luz ultravioleta, calor y/o plasma); tratamiento con uno o más antimicrobianos (por ejemplo, tratamiento con gluconato de clorhexidina o plata, como un nitrato de plata o  $Ag^+$  en uno o más vehículos útiles, como se describe en la presente memoria descriptiva); y/o tratamiento con uno o más agentes, por ejemplo, para formar un revestimiento sobre el microcierre, en que ejemplos de agentes incluyen una matriz biocompatible (por ejemplo, los que incluyen al menos uno de colágeno (por ejemplo, una esponja de colágeno), agarosa de bajo punto de fusión (LMA) ), poli(ácido láctico) (PLA) y/o ácido hialurónico (por ejemplo, hialuronon)), un fotosensibilizador (por ejemplo, rosa de Bengala, riboflavina-5-fosfato (R-5-P), azul de metileno (MB), N-hidroxipiridina-2-(1H)-tiona (N-HTP), una porfirina o una clorina, así como sus precursores), un agente fotoquímico (por ejemplo, 1,8-naftalimida), un sellador de fibrina, un adhesivo de cianoacrilato o un pegamento de tejidos compuesto por una mezcla de riboflavina-5-fosfato y fibrinógeno.

#### Métodos de tratamiento de la piel

La presente invención se refiere a dispositivos de tratamiento de la piel o se describen diversos métodos y dispositivos (por ejemplo, microcierres) usados para abrir o cerrar selectivamente incisiones y/o escisiones (por ejemplo, la totalidad o una parte de estas incisiones, como microrranuras y/o escisiones, como orificios) formados en la zona de la piel por las porciones de tejidos incisiones o escisiones. Los dispositivos pueden ser fijados a la zona de la piel tratada completa o en una porción de la zona de la piel tratada, que permiten un estiramiento direccional o no direccional produciendo una disposición geométrica o no geométrica de las incisiones y/o escisiones que son tratadas de análogamente o de forma diferente. Además, los dispositivos pueden proporcionar una compresión uniforme o no uniforme y/o una expresión a través del dispositivo completo o una parte del mismo. Consecuentemente, estos dispositivos de tratamiento de la piel o estos métodos y dispositivos pueden dar lugar a una reducción del volumen o área de tejido, favoreciendo el crecimiento de tejido beneficioso, estirando la piel, rejuveneciendo la piel, mejorando la textura o apariencia de la piel, suprimiendo la flajedad de la piel y/o expandiendo el volumen o área de tejido.

Los métodos pueden incluir la contracción o expansión en una o más direcciones en al menos una porción del dispositivo (por ejemplo, el microcierre). Los métodos incluyen, por ejemplo, fijar un dispositivo a una zona de la piel que tiene una pluralidad de porciones de tejidos con incisiones y/o porciones de tejidos con escisiones (por ejemplo, en que al menos dos de estas porciones de tejidos tienen al menos una dimensión que es menor que aproximadamente 1 mm o una dimensión de área que es menor que aproximadamente 1 mm<sup>2</sup>). El dispositivo proporciona una contracción o expansión de la zona de la piel en una o más direcciones (por ejemplo, en las direcciones x, y, z, xy, xz, yz y/o xyz, como se describe en la presente memoria descriptiva), en que esta contracción o expansión puede ser uniforme o no uniforme. Además, contracción o expansión surge exponiendo un dispositivo fijado a uno o más estímulos externos (por ejemplo, cualquiera descrito en la presente memoria descriptiva) que da lugar a un cambio en una característica física del dispositivo. Además, esta contracción y/o expansión puede ser ajustada después de fijar el dispositivo. Por ejemplo, después de tratar la piel y fijar el dispositivo, el dispositivo puede dar lugar a una expansión de la zona de la piel y seguidamente ser expuesto con posterioridad a un estímulo externo para expandir o comprimir adicionalmente la zona de la piel. De esta manera, el dispositivo puede ser ajustable.

Se describen métodos para estirar la piel en una dirección preferida. El estiramiento direccional de la piel (por ejemplo, mediante compresión y/o expansión ejercidas por el dispositivo) puede ser optimizado usando uno o más materiales en una o más capas del dispositivo. Esta compresión y/o expansión puede ser controlada de forma independiente (por ejemplo, mediante el uso de uno o más estímulos).

La presente invención incluye también optimizar la dimensión de las porciones de tejidos con incisiones o escisiones para favorecer la curación de heridas. Ejemplos de dimensiones incluyen orificios circulares y no circulares, como orificios elípticos (por ejemplo, como se observa a partir del plano xy). Los orificios no circulares se pueden formar usando un aparato que tenga una sección transversal no circular (por ejemplo, una cuchilla o un tubo, como un tubo

huevo, que tenga una sección transversal no circular) o estirando previamente la piel antes del tratamiento con un aparato que tiene una sección transversal circular (por ejemplo, una aguja de núcleo circular genera un orificio elíptico en una piel sin estirar). En algunas realizaciones, el eje longitudinal de la elipse es perpendicular a la dirección de estiramiento previo, en que el orificio elíptico puede generar un estiramiento de la piel preferentemente en la dirección del eje corto de la elipse. Consecuentemente, los dispositivos de la invención (por ejemplo, un microcierre, como se describe en la presente memoria descriptiva) pueden ser fijados a una parte de la piel que incluye uno o más orificios elípticos o una o más porciones de tejido con incisiones o escisiones que tienen una o más geometrías elípticas.

Los métodos y dispositivos pueden permitir métodos menos discriminados para tratar la piel formando orificios o ranuras porque los métodos y dispositivos permiten un control más discriminado de los cierres o aberturas como orificio o ranuras. Por ejemplo, los microcierres pueden permitir un control real para comprimir o expandir orificios o ranuras. Además, estos microcierres pueden ser también ajustables. Ejemplos de modos de control incluyen el alcance de la compresión o expansión, la direccionalidad de la compresión o expansión (por ejemplo, en las direcciones x, y, z, xy, yz, xz o xyz) y/o la duración de aplicación de la compresión o expansión (por ejemplo, en unos pocos segundos, como en 30, 20, 15, 10, 5, 3 segundos o menos).

#### Control del plegado de la piel

Además, los métodos y dispositivos pueden ser usados para controlar el plegado de la piel. Por ejemplo, cuando se usa un microcierre para comprimir la piel y cerrar orificios y/o ranuras, puede ser ventajoso aplicar un nivel de compresión óptimo que se puede ser ajustado durante el período de tratamiento y después de fijar el microcierre. Durante el ajuste del tejido, el plegado de la piel puede ser beneficioso en algunos casos, y debe ser evitado en otros casos. Después de la escisión o incisión, el tejido puede ser comprimido o expandido con el fin de ajustar el tejido. En ejemplos particulares, el tiempo de ajuste puede ser corto de 2-4 días, y el microcierre proporciona una compresión o expansión antes de este tiempo de ajuste. En algunas realizaciones, los microcierres pueden ser mantenidos en una configuración plana al mismo tiempo que se aplica una compresión lateral y, por lo tanto, se favorece la compresión sin plegado. Consecuentemente, los métodos y dispositivos de la invención pueden ser usados para controlar el nivel de compresión y/o expansión ejercido por el dispositivo para aumentar y/o disminuir el alcance del plegado de la piel.

El estado del tejido puede proporcionar que se consiga el nivel de compresión óptimo, de forma que se controle el plegado del tejido. El plegado del tejido puede afectar al procedimiento de curación de heridas y la geometría de los orificios. Además, en algunos casos, el plegado puede evitar una adhesión conformada del dispositivo con la zona tratada de la piel, afectando así a la función del microcierre de heridas que requiere un contacto con la piel. Consecuentemente, el plegado puede ser controlado inspeccionando periódicamente la piel y ajustando el microcierre fijado a la zona de la piel (por ejemplo, mediante la exposición a uno o más estímulos externos, en que el microcierre puede ser un microcierre ajustable). Alternativamente, el microcierre puede controlar el plegado teniendo una flexibilidad limitada (por ejemplo, incluyendo uno o más materiales rígidos o materiales sin estirar, como se describe en la presente memoria descriptiva) o una flexibilidad limitada, en particular, áreas y/o direcciones.

Los métodos y dispositivos para el estiramiento la piel también pueden ser optimizados conformando las superficies de piel no uniformes, tanto si estas superficies surgen a partir de una enfermedad o estado particular (por ejemplo, cualquiera descrita en la presente memoria descriptiva) o de a partir de la ubicación anatómica de la zona de la piel (por ejemplo, en las zonas de las cejas, mentón o los pechos). Esta falta de uniformidad se puede producir en cualquier dirección o plano, incluidas las faltas de uniformidad no planas y planas. En algunas realizaciones, el microcierre (por ejemplo, microcierre ajustable) incluye uno o más materiales que permiten la contracción o expansión de la zona de la piel en una o más direcciones (por ejemplo, en las direcciones x, y, z, xy, xz, yz y/o xyz, como se describe en la presente memoria descriptiva) así como en direcciones planas y no planas (por ejemplo, en los planos xy, xz, yz y/o xyz). Cuando se tratan superficies de la piel no uniformes, el plegado del tejido puede ser una preocupación particular que debe ser controlada. Por tanto, los métodos, dispositivos y microcierres descritos en la presente memoria descriptiva (por ejemplo, que pueden ser un microcierre ajustable, o cualquiera descrito en la presente memoria descriptiva) pueden ser útiles para optimizar los niveles de compresión y/o expansión en cualquier dirección(es) útil(es) para tratar superficies de la piel no uniformes, al mismo tiempo que se controla el plegado.

#### 50 Materiales

Los métodos, dispositivos (por ejemplo, microcierres) y aparatos pueden incluir cualesquier materiales útiles. En un microapósito, la capa regulable puede incluir uno o más materiales sensibles a estímulos (por ejemplo, un material con memoria de forma, un polímero con memoria de forma, una aleación con memoria de forma, un material térmicamente sensible, un material sensible al pH, un material sensible a la luz, un material sensible a la humedad, un material sensible a disolventes o sensible a los productos químicos, un material sensible a campos eléctricos, un material sensible a campos magnéticos, un material integrado en un actuador y/o un material sin estirar). La capa adhesiva puede incluir uno o más materiales adhesivos (por ejemplo, adhesivos sensibles a la presión).

Los materiales pueden surgir a partir de cualquier mecanismo útil para comprimir y/o expandir el dispositivo, así como cualquier estímulo útil. Estos mecanismos incluyen modos de funcionamiento mecánicos, hidráulicos y/o

neumáticos. Ejemplos de estímulos de incluyen un cambio en la temperatura, pH, luz, humedad, disolvente, exposición a productos químicos, campo eléctrico y/o campo magnético, que puede dar lugar opcionalmente a un ajuste mecánico, hidráulico y/o neumático.

5 Los materiales pueden ser de cualquier forma útil. Ejemplos de formas incluyen una emulsión, una fibra, una película, una espuma, un hidrogel, una solución, un producto estratificado, o cualquier otra forma que pueda ser adicionalmente tratada, como conformada, extendida, extruida, moldeada (por ejemplo, mediante moldeo por soplado, moldeo por inyección o moldeo por transferencia de resina), cosida, reticulada, depositada, estratificada y/o hilada (por ejemplo, mediante hilado en húmedo, electrohilado y/o hilado en estado fundido) a cualquier artículo útil (por ejemplo, un microcierre o una o más capas dentro en un microcierre).

10 El microcierre suministrado por el dispositivo de suministro comprendido por el dispositivo de tratamiento de la piel de la presente invención es o comprende un sellador.

#### Polímeros y plásticos

15 Los microcierres se pueden formar a partir de cualquier polímero o plástico útil. Ejemplos de polímeros y plásticos incluyen, por ejemplo, alginato, hialuronato de bencilo, carboximetilcelulosa, acetato de celulosa, quitosano, colágeno, dextrano, compuestos epoxídicos, gelatina, ácido hialurónico, hidrocoloides, nylon (por ejemplo, nylon 6 o PA6), pectina, poli(3-hidroxil-butarato)-co-poli(3-hidroxil-valerato), poliacrilato (PA), poliacrilonitrilo (PAN), polibencimidazol (PBI), policarbonato (PC), policaprolactona (PCL), poliéster (PE), polietilenglicol (PEG), poli(óxido de etileno) (PEO), PEO/policarbonato/poliuretano (PEO/PC/PU), poli(etileno-co-acetato de vinilo) (PEVA), PEVA/poli(ácido láctico) (PEVA/PLA), poli(tereftalato de etileno) (PET), PET/poli(naftalato de etileno) (PET/PEN) poliglactina, poli(ácido glicólico (PGA), poli(ácido glicólico/poli(ácido láctico) (PGA/PLA), poliimida (PI), poli(ácido láctico) (PLA), poli-L-láctido (PLLA), PLLA/PC/polivinilcarbazol (PLLA/PC/PVCB), copolímeros de poli(ácido β-málico) (PMLA), polimetacrilato (PMA), poli(metacrilato de metilo) (PMMA), poliestireno (PS), poliuretano (PU), poli(alcohol vinílico) (PVA), polivinilcarbazol (PVCB), poli(cloruro de vinilo) (PVC), poli(difluoruro de vinilideno) (PVDF), polivinilpirrolidona (PVP), silicona, rayón, politetrafluoroetileno (PTFE), poli-éter-cetona (PEEK) o sus combinaciones.

25 Metales y aleaciones metálicas

Los microcierres se pueden formar a partir de cualquier metal o aleación metálica útil. Ejemplos de metales y aleaciones incluyen acero inoxidable; titanio; una aleación de níquel-titanio (NiTi); una aleación de níquel-titanio-niobio (NiTiNb); una aleación de níquel-hierro-galio (NiFeGa); una aleación de níquel-manganeso-galio (NiMnGa); una cobre-aluminio-níquel (CuAlNi); una aleación de cobre-zinc (CuZn); una aleación de cobre-estaño (CuSn); una aleación de cobre-zinc-aluminio (CuZnAl); una aleación de cobre-zinc-silicio (CuZnSi); una aleación de cobre-zinc-estaño (CuZnSn); una aleación de cobre-manganeso; una aleación de oro-cadmio (AuCd); una aleación de plata-cadmio (AgCd); una aleación de hierro-platino (FePt); una aleación de hierro-manganeso-silicio (FeMnSi); una aleación de cobalto-níquel-aluminio (CoNiAl); una aleación de cobalto-níquel-galio (CoNiGa); o una aleación de titanio-paladio (TiPd).

35 Materiales con memoria de forma

Los materiales con memoria de forma (SMM) pueden cambiar su conformación física (o forma) bajo un estímulo externo (por ejemplo, un estímulo térmico). Por ejemplo, un artículo formado a partir de un SMM o revestido con un SMM puede poseer una primera forma deseada y una segunda forma temporal. Cuando el SMM es regulable por temperatura, el intercambio entre estas dos formas se consigue calentando o enfriando por encima de la temperatura de transición vítrea o de fusión del SMM. Los SMM pueden tener una transición completamente reversible (por ejemplo, en un material que vuelve a su forma original) o una transición parcialmente reversible con histéresis (por ejemplo, dando lugar a un material que requiere una energía adicional para volver a su forma original). Los SMM puede tener múltiples respuestas a estímulos externos, como respuestas tanto a la temperatura o a la luz o a la temperatura y campos magnéticos.

45 Los SMM incluyen polímeros con memoria de forma (SMP) y aleaciones con memoria de forma (SMA). Los SMP pueden estar en cualquier forma útil, como en la forma de la cadena de polímero parental, geles, hidrogeles, emulsiones o micelas. Ejemplos de SMP incluyen poliuretano con memoria de forma (por ejemplo, poli(propilenglicol) (PPG), diisocianato de 4,4'-difenilmetano (MDI) y de ácido dimetilolpropiónico (DMPA) copolímero (PPG/MDI/DMPA), en que el grupo -NCO esta opcionalmente rematado en el grupo terminal con metil-etil-cetoxima (MEKO) o polímeros que incluyen dimetiloldihidroxietileno-urea (DMDHEU) y/o ácido 1,2,3,4-butano-tetracarboxílico (BTCA)); un copolímero de bloques de poli(tereftalato de etileno)/policaprolactona (PET/PCL) (por ejemplo, opcionalmente reticulado con anhídrido maleico, glicerina o 5-isoftalato de dimetilo); un copolímero de bloques de poli(tereftalato de etileno)/ poli(óxido de etileno) (PET/PEO); un copolímero tribloques ABA preparado a partir de poli(2-metil-2-oxazolona) y politetrahidrofurano; un copolímero de bloques de poliestireno y poli(1,4-butadieno) (PS/PBD); un copolímero de polietilenglicol/ diisocianato de 4,4'-difenilmetano/pentaeritritol (PEG/MDI/PE); polinorborno ((C<sub>7</sub>H<sub>10</sub>)<sub>x</sub> o Norsorex®, disponible en la empresa Astrotech Advanced Elastomer Products GmbH, Viena, Austria); polímeros híbridos orgánicos-inorgánicos que incluyen unidades de polinorborno parcialmente sustituidas con oligosilsesquioxano poliédrico (POSS); un polímero basado en acrilato; un polímero basado en



estireno; un polímero basado en epoxi); y fibras con memoria de forma (por ejemplo, oligómeros preparados con polioli como el segmento blando y dioles de tamaño pequeño y MDI como el segmento duro).

Ejemplos de SMA incluyen una aleación de níquel-titanio (NiTi) (por ejemplo, Nitinol®, disponible en la empresa Nitinol Oevices & Components, Inc., Fremont, CA, de aproximadamente 55% de Ni); una aleación de níquel-titanio-niobio (NiTiNb); una aleación de níquel-hierro-galio (NiFeGa); una aleación de níquel-manganeso-galio (NiMnGa); una aleación de cobre-aluminio-níquel (CuAlNi) (por ejemplo, 14/14,5% p de Al y 3/4,5% p de Ni); una aleación de cobre-zinc (CuZn) (por ejemplo, 38,5/41,5% en peso de Zn); una aleación de cobre-estaño (CuSn) (por ejemplo, aproximadamente 15% at. Sn); una aleación de cobre-zinc-aluminio (CuZnAl); una aleación de cobre-zinc-silicio (CuZnSi); una aleación de cobre-zinc-estaño (CuZnSn); una aleación de cobre-manganeso (por ejemplo, 5/35% at. Cu); una aleación de oro-cadmio (AuCd) (por ejemplo, 46,5/50 % at. Cd); una aleación de plata-cadmio (AgCd) (por ejemplo, 44/49% at. Cd); una aleación de hierro-platino (FePt) (por ejemplo, aproximadamente 25% at. Pt); una aleación de hierro-manganeso-silicio (FeMnSi) (por ejemplo, aproximadamente 25% at. Pt); una aleación de cobalto-níquel-aluminio (CoNiAl); una aleación de cobalto-níquel-galio (CoNiGa); o una aleación de titanio-paladio (TiPd).

Los SMM pueden incluir también materiales compuestos con memoria de forma (SMC) e híbridos con memoria de forma (SHC). Los SMC y SMH son sistemas de dos componentes que incluyen al menos un SMM integrado con materiales convencionales. Ejemplos de materiales convencionales incluyen los que son útiles para preparar apósitos para el cuidado de heridas, como cualquiera descrito en la presente memoria descriptiva e incluyen, por ejemplo, alginato, hialuronato de bencilo, carboximetilcelulosa, acetato de celulosa, quitosano, colágeno, dextrano, compuestos epoxídicos, gelatina, ácido hialurónico, hidrocoloides, nylon (por ejemplo, nylon 6 o PA6), pectina, poli(butirato de 3-hidroxilo)-co-poli(valerato de 3-hidroxilo), poli(acrilato (PA), poli(acrilonitrilo (PAN), polibencimidazol (PBI), policarbonato (PC), policaprolactona (PCL), poliéster (PE), polietilenglicol (PEG), poli(óxido de etileno) (PEO), PEO/policarbonato/poliuretano (PEO/PC/PU), poli(etileno-co-acetato de vinilo) (PEVA), PEVA/poli(ácido láctico) (PEVA)/PLA), poli(tereftalato de etileno) (PET), PET/poli(naftalato de etileno) (PET/PEN) poliglactina, poli(ácido glicólico (PGA), poli(ácido glicólico/poli(ácido láctico) (PGA/PLA), poliimida (PI), poli(ácido láctico) (PLA), poli-L-láctido (PLLA), PLLA/PC/polivinilcarbazol (PLLA/PC/PVCB), copolímeros poli(ácido β-málico) (PMLA), polimetacrilato (PMA), poli(metacrilato de metilo) (PMMA), poliestireno (PS), poliuretano (PU), poli(alcohol vinílico) (PVA), polivinilcarbazol (PVCB), poli(cloruro de vinilo) (PVC), poli(difluoruro de vinilideno) (PVDF), polivinilpirrolidona (PVP), silicona, rayan o sus combinaciones.

Ejemplos de SMC incluyen sistemas de dos componentes que incluyen materiales SMM en contacto con materiales convencionales, de forma que el material convencional aplica una fuerza para plegar el SMM en ausencia de un estímulo externo. Tras la adición de un estímulo externo, el SMM cambia de forma, superando así la fuerza aplicada a partir del material convencional. La transición de forma resultante desplaza tanto el SMM como los componentes convencionales. Además, los SMH exhiben las transiciones de forma característica de SMM pero están contruidos a partir de materiales convencionales (por ejemplo, materiales sin memoria de forma). Ejemplos de SMH incluyen materiales plásticos de dos zonas contruidos a partir de dos capas de polímeros convencionales, en los que el material se pliega en respuesta a cambios de temperatura debido a la diferencia de expansión térmica entre las dos capas de plástico. Ejemplos adicionales de materiales de SMC y SHC se pueden encontrar, por ejemplo, en la publicación Huang *et al.*, "Shape memory materials", *Materials Today* 13: 54-64 (2010).

#### Materiales térmicamente sensibles

Los materiales térmicamente sensibles pueden cambiar sus propiedades físicas y químicas con los cambios de temperatura. La temperatura de transición es la temperatura a la que las características del polímero cambian e incluye una temperatura de la solución crítica inferior (LCST) o una temperatura de solución crítica superior (UCST). Un ejemplo común de respuesta al cambio de temperatura es una transición en el carácter hidrófilo/hidrófobo del material. Una transición a un estado más hidrófobo resulta de cambios en la capacidad del polímero para formar enlaces de hidrógeno con el entorno circundante (por ejemplo, un disolvente o solución). Para un polímero térmicamente sensible disuelto en una solución, la respuesta a la temperatura puede resultar de una transición en la conformación del polímero y la interacción en el disolvente. Esta transición incluye un estado expandido con interacción extensiva con el disolvente y un estado contraído con interacción limitada con el disolvente. En el estado contraído, el polímero de térmicamente sensible se hará insoluble y se precipitará en la solución.

La misma transición anteriormente descrita puede producir en otras formas (por ejemplo, en geles, como en hidrogeles en los que el polímero reticulado es hinchado por un disolvente, o en copolímeros). Tras la exposición a una transición de la temperatura, la conformación del retículo del polímero cambia, dando lugar así a interacciones reducidas con el disolvente y provocando una reducción en el volumen del gel. A menudo, la temperatura de transición es independiente del peso molecular del polímero. La temperatura de transición puede ser modificada con cambios respecto al sistema disolvente. Por ejemplo, la adición de codisolventes o sales puede aumentar o disminuir la temperatura de transición. Para copolímeros, la temperatura de transición entornos acuosos generalmente se disminuye con la adición de comonómeros más hidrófobos o grupos modificadores de polímeros. Alternativamente, la temperatura de transición es generalmente aumentada mediante la adición de más comonómeros hidrófilos o grupos modificadores de polímeros.

Ejemplos de materiales térmicamente sensibles incluyen poli-N-isopropilacrilamida (poli-NIPAAm, LCST a 32-37 °C); poli-N-vinilcaprolactama (LCST a 25-35 °C); poli-N,N-dietilacrilamida (LCST a 25-32 °C); otras polialquilacrilamidas y copolímeros de polialquilacrilamidas; polietilenglicol; poli(óxido de etileno) (PEO, LCST a aproximadamente 85 °C); poli(óxido de propileno) (PPO); polimetilvinil-éter (LCST a 34-38 °C); y copolímeros de PEO-PPO. Ejemplos de geles o hidrogeles térmicamente sensibles incluyen retículos de copolímeros que incluyen poli-N-isopropilacrilamida, poli-N-vinilcaprolactama, poli-N,N-dietilacrilamida y otras polialquilacrilamidas con un reticulador, como metileno-bisacrilamida. Estos materiales térmicamente sensibles pueden ser proporcionados en cualquier forma, como películas que se contraen con calor.

#### Materiales sensibles al pH

Los materiales sensibles al pH pueden cambiar sus propiedades físicas y químicas tras cambios del pH. Una transición puede surgir a partir de una densidad de carga aumentada que resulta de la protonación o desprotonación de un polímero o de una densidad de carga disminuida que resulta de la neutralización del polímero. En general, el aumento de la densidad de carga da lugar a una hidrofiliidad aumentada, que a su vez favorece interacciones con agua, disolventes polares o sales. La disminución de la densidad de carga normalmente hace que el polímero sea más hidrófobo y reduce las interacciones con agua, solventes polares y sales.

La naturaleza de la transición del pH resulta del tipo de funcionalidades ácido/base presentes en el material. Por ejemplo, la presencia de funcionalidades amina (por ejemplo, restos con un pKa alto) da lugar a densidades de carga superiores a medida que disminuye el pH y la neutralización de la carga a medida que el pH aumenta. Inversamente, la presencia de funcionalidades de ácido carboxílico (por ejemplo, restos con un pKa bajo) da lugar a densidades de carga mayores a medida que aumenta el pH y una neutralización de la carga a medida que disminuye el pH. Para un polímero sensible al pH en solución, una transición de una densidad de carga superior a una densidad de carga inferior (por ejemplo, neutralización de carga) puede dar lugar a que el polímero se haga insoluble y precipite en solución. Un polímero sensible al pH insoluble se puede disolver en agua a medida que aumenta la densidad de carga (por ejemplo, aumentando el pH para un polímero que contiene restos de ácido carboxílico). Se puede producir la misma transición de respuesta al pH de numerosas formas, como geles o hidrogeles. Normalmente, una densidad de carga creciente provoca que el retículo de gel se hinche con agua, disolventes polares o sales, expandiendo así el volumen del gel. Inversamente, la neutralización de carga da lugar a una reducción del volumen del gel debido a la eliminación de agua, disolventes polares o sales del retículo.

Ejemplos de polímeros sensibles al pH incluyen poli(ácido acrílico), poli(ácido metacrílico) y copolímeros de ácido metacrílico/metacrilato de metilo (Eudragit®, Evonik Industries AG); copolímeros de poli(ácido acrílico) y poli(alcohol vinílico) (PAA/PVA); derivados de ácidos carboxílicos de estireno; derivados de celulosa como carboximetilcelulosa, acetato-ftalato de celulosa y dietilaminoetil-celulosa; copolímeros de metacrilato de metilaminoetil/metacrilato de metilo o metacrilato de butilo (por ejemplo, insolubles a pH 7, solubles a pH ácido); polipiridina; polialilamina, polivinilamina, quitosano y otras poliaminas; así como metacrilato de N-dimetilaminoetil, copolímeros biodegradables de N,N-dimetilacrilamida, N-terc-butilacrilamida y éster p-nitrofenílico de N-metilacriloliglicilglicina. Ejemplos de geles o hidrogeles sensibles al pH incluyen retículos de polímeros de ácido metacrílico/metacrilato de metilo reticulados con un metacrilato bifuncional, como dimetacrilato de 1,4-butanodiol, derivados de ácidos carboxílicos de estireno reticulados con divinilbenceno; derivados de celulosa reticulados con agentes reticulantes multifuncionales tales como butanodiol-diglicidil-éter; así como copolímeros de poli(ácido acrílico) y poli(alcohol vinílico) reticulados con un grupo divinilo como dimetacrilato de 1,4-butanodiol. Ejemplos de materiales sensibles al pH se encuentran, por ejemplo, en la publicación de Galaev *et al.*, Russian Chem. Reviews 64: 471 - 489 (1995).

#### Materiales sensibles a la luz

Los materiales sensibles a la luz pueden cambiar sus propiedades físicas y químicas tras una exposición a una radiación electromagnética. Normalmente, los restos en la estructura del polímero experimentan un cambio en respuesta a la luz de una energía particular. La luz proporciona energía para que el resto supere las barreras de energía de activación y transición a una conformación o estado diferente. Por ejemplo, un copolímero que incorpora un cromóforo de azobenceno tiene un momento dipolar inferior (por ejemplo, es menos polar) en la conformación *trans* alrededor del enlace doble azoico. El resto azobenceno proporciona un "conmutador" sensible a la luz, que proporciona la respuesta a estímulos externos. Tras una irradiación con luz, el enlace doble se puede isomerizar a la conformación *cis*, aumentando así el momento dipolar (por ejemplo, haciendo el polímero más polar). El aumento en la polaridad puede dar lugar a una solubilidad aumentada en disolventes polares. Este fenómeno se observa con un copolímero de dimetilacrilamida-4-fenilazofenilacrilato (7,5% en moles). A una temperatura ligeramente por encima de la LCST, la solución es generalmente turbia. Sin embargo, tras una irradiación UV, la LCST del copolímero se reduce por debajo de la temperatura ambiente y la solución se hace transparente a medida que se disuelve el copolímero. Ejemplos de polímeros sensibles se encuentran, por ejemplo, en la publicación de Galaev *et al.*, Russian Chem. Reviews 64: 471-489 (1995).

Los polímeros sensibles a la luz incluyen los que tienen uno o más de los siguientes conmutadores sensibles a la luz: ácido cinámico, ácido cinnamílideno-acético, cromóforos de azobenceno (por ejemplo, 4-fenilazobenceno), cianuro de triarilmetilo, estilbeno o restos de quinona-metida.

## Materiales sensibles a la humedad

Los materiales sensibles a la humedad pueden cambiar sus propiedades físicas y químicas tras un cambio en la humedad ambiental o contenido de agua. Esta transición implica generalmente una asociación creciente o decreciente con otros componentes en el medio a continuación de la exposición al agua. Esencialmente, el agua desplaza o aumenta el volumen del medio existente, provocando así cambios asociados a la hidrofiliidad del polímero. Por ejemplo, el polímero injertado, poli(ácido metacrílico)-injerto-poli(etilenglicol) es destruido en soluciones con una elevada relación de etanol/agua. Tras la adición de agua, el polímero se hincha aumentando así la porosidad de los polímeros. Este cambio volumétrico hace posible la liberación de compuestos terapéuticos después de poner en contacto el polímero que contiene compuestos terapéuticos con una membrana mucosa. Este ejemplo de polímero de sensible a la humedad se encuentra en la publicación de las Heras Alarcón *et al.*, Chem. Soc. Rdo. 34: 276-285 (2005).

Ejemplos de polímeros sensibles a la humedad incluyen copolímeros de monómeros iónicos, como sal de sodio de ácido acrilamidopropano-sulfónico con monómeros neutros, como acrilamida; polímeros sensibles al pH, como se describió anteriormente con una densidad de carga elevada; y polímeros injertados, como poli(ácido metacrílico)-injerto-poli(etilenglicol).

## Materiales sensibles a los disolventes o sensibles a los productos químicos

Los materiales sensibles a disolventes pueden cambiar sus propiedades físicas y químicas tras un cambio en el contenido de disolvente o productos químicos del medio o entorno circundante. Análogamente a los materiales sensibles a la humedad, anteriormente descritos, los materiales sensibles a los disolventes o a los productos químicos poseen una transición que implica una asociación creciente o decreciente con otros compuestos en el medio a continuación de una exposición a un disolvente o producto químico. Generalmente, el disolvente responde para desplazar o aumentar el volumen del medio existente, provocando así cambios congruentes con la compatibilidad relativa del polímero entre el disolvente expuesto y el medio existente. El material sensible a disolventes puede ser un material compuesto polímero con otro material o un material no polímero modificado.

Un ejemplo de material sensible a los productos químicos es una combinación de carbono activado y polianilina formada en una estructura compuesta o detector resistente a productos químicos. La adsorción de aminas biogénicas provoca una respuesta en el componente del polímero, que cambia la resistencia del material compuesto y produce una señal eléctrica que indica la presencia del analito. Este ejemplo de material compuesto polímero sensible a disolventes se encuentra en la patente número EP 1278061B1.

Ejemplos de materiales sensibles a los disolventes o a los productos químicos incluyen un material compuesto de polímero/negro de carbón, material compuesto de polianilina/negro de carbón, oro/tiofenol para-sustituido, agrupaciones de oro encapsuladas con octanotiol y un dendrímero de poli(amidoamina).

## Materiales sensibles a campos eléctricos

Los materiales sensibles a campos eléctricos pueden cambiar sus propiedades físicas y químicas tras cambios en el campo eléctrico aplicado. Los materiales sensibles a campos eléctricos pueden ser un metal o un material compuesto que incluye un polímero y un metal. En general, el campo eléctrico estimula un componente sensible a campos eléctricos o "conmutador" eléctrico. El componente polímero de los materiales compuestos sensibles a campos eléctricos puede ser preparado a partir de cualquier polímero con las propiedades de polímeros deseadas.

Los materiales sensibles a campos eléctricos incluyen los que tienen uno o más de los siguientes conmutadores: negro de carbón, nanotubos de carbono, polvo de Ni metálico, fibras de carbono cortas (SCF) o nanopartículas super-paramagnéticas (por ejemplo, nanopartículas de magnetita). Los materiales sensibles a campos eléctricos pueden incluir opcionalmente cualquier material compuesto o material descrito en la presente memoria descriptiva.

## Materiales sensibles a campos magnéticos

Los materiales sensibles a campos magnéticos pueden cambiar sus propiedades físicas tras cambios en el campo magnético aplicado. Los materiales sensibles a campos magnéticos pueden ser un metal o materiales compuestos de metal-polímero. En general, el campo magnético estimula un componente sensible a campos magnéticos o "conmutador" magnético. El componente polímero de compuestos sensibles a campos magnéticos se puede preparar a partir de cualquier polímero con las propiedades de polímeros deseadas.

Ejemplos de materiales sensibles a campos magnéticos o conmutadores magnéticos incluyen magnetita, poli[anilina-co-N-(ácido 1-butírico)]-anilina/óxido de hierro, poli(ácido)/magnetita nanocrystalina, maghemita, cobalto-ferrita, carbonil-hierro, aleación con memoria de forma ferromagnética, nanopartículas magnéticas (por ejemplo, como hierro, cobalto, u óxido de hierro (por ejemplo, Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>)), compuestos ferrimagnéticos de espinela (por ejemplo, como CoFe<sub>2</sub>O<sub>4</sub> y MnFe<sub>2</sub>O<sub>4</sub>), y aleaciones (por ejemplo, CoPt<sub>3</sub> y FePt). ejemplos de polímeros para materiales compuestos sensibles a campos magnéticos incluyen cualquier polímero descrito en la presente memoria descriptiva, por ejemplo, poli(ácido acrílico) de peso molecular elevado, poli(etilenglicol), poli(yoduro de 2-vinil-N-metilpiridinio), poliestireno, polietilimina y copolímeros de bloques de poliestireno, como poli(estireno-b-butadieno-b-estireno).

Ejemplos de polímeros sensibles a campos magnéticos se encuentran, por ejemplo, en la publicación de Dai *et al.*, Chem. Soc. Rev. 39: 4057-4066 (2010).

#### Materiales integrados en actuadores

5 Los materiales integrados en actuadores pueden incluir uno o más actuadores de microsistemas electromecánicos (o actuadores MEMS) para cambiar sus propiedades físicas tras una exposición a uno o más estímulos. Estos materiales integrados en actuadores pueden dar lugar al control mecánico, hidráulico y/o neumático de la compresión y/o expansión del dispositivo. En algunas realizaciones, los materiales integrados en actuadores incluyen uno o más actuadores en combinación con uno o más polímeros (por ejemplo, cualquiera descrito en la presente memoria descriptiva, que incluyen poli(difluoruro de vinilideno), poliimida, poliéster, rayón, compuesto epoxídico o sus combinaciones.

15 Ejemplos de actuadores incluyen los preparados a partir de uno o más nanotubos de carbono (por ejemplo, materiales compuestos de nanotubos de carbono de pared única que tienen un efecto piezoeléctrico); uno o más actuadores piezoeléctricos (por ejemplo, que incluyen niobato de plomo-magnesio (PMN) y, opcionalmente, que tienen uno o más electrodos interdigitados o uno o más materiales de  $P(Zr_xTi_{1-x})O_3$  (PZT) (por ejemplo, Ceramic B, PZT-2, PZT-4, PZT-5H, PZT-5A, PZT-4S o PZT-8M, disponibles en la empresa MTC Electro Ceramics, Berkshire, Inglaterra)); uno o más actuadores de capas múltiples (por ejemplo, un actuador basado en PZT, como RAINBOW (Reduced And Internally Biased Oxide Wafer); un material compuesto piezoeléctrico de capa fina, como THUNDER (Thin Layer Composite Unimorph ferroelectric DrivER and sensor); un material estratificado que incluye piezofibras, electrodos interdigitados y un polímero (por ejemplo, PVDF o poliimida, como una película de Kapton®), como AFC (Active Fiber Composite) desarrollado por la entidad MIT University, EE.UU.; un material de macro fibras que incluye piezofibras uniaxialmente alineadas en una matriz polímera, como LaRC-MFC® (NASA-Langley Research Center Macro-Fiber Composite); o un actuador compuesto que incluye una capa de material compuesto de fibras de carbono con un coeficiente próximo a cero de expansión térmica (CTE); una lámina cerámica PZT y una capa de vidrio/epoxi, como LIPCA (Lightweight Piezo-Composite Actuator)); una o más fibras ópticas (por ejemplo, fibras ópticas de tipo cuarzo y modo único, opcionalmente integradas en una matriz epoxídica); una o más películas piezopoliméricas; una o más piezoplacas (por ejemplo, una placa de zirconato-titanato de plomo que está opcionalmente recubierta con níquel, por ejemplo, PSI-5A4E o PSI-5H4E, disponible en la empresa Piezo Systems, Inc., Woburn, MA); una o más piezofibras (por ejemplo, una o más fibras de carbono y/o fibras de vidrio, así como sus materiales compuestos); uno o más polímeros con memoria de forma (por ejemplo, cualquiera descrito en la presente memoria descriptiva); o una o más aleaciones con memoria de forma (por ejemplo, cualquiera descrita en la presente memoria descriptiva, como una aleación de NiTi).

25 Ejemplos de materiales integrados en actuadores incluyen nanotubos de carbono en combinación con poli(difluoruro de vinilideno) (PVDF, opcionalmente como un material compuesto combinado en estado fundido o electropulverizado); nanotubos de carbono en combinación con poliimida (PI, opcionalmente como un material compuesto combinado en estado fundido o electropulverizado); láminas preimpregnadas de fibras de carbono unidireccionales, como XN-50A-RS3C, disponibles en la empresa TenCate Corp., Nijverdal, Países Bajos; Terfenol-D®, un material magnetorrestrictivo que tiene terbio, hierro y disprosio (disponible en la empresa Etrema Products Inc., Ames, IA); un material compuesto térmicamente actuado en combinación con un sustrato microelectrónico, como los descritos en la patente de EE.UU. nº 6.211.598; un material compuesto que incluye una aleación con memoria de forma de níquel-estaño (por ejemplo, Nitinol®) en una película fina; o un material compuesto magnetorrestrictivo que incluye capas de Tb-Fe, poliimida y Sm-Fe. Otros ejemplos de materiales se proporcionan en la patente de EE.UU. nº 6.211.598 y en la publicación internacional. WO 2007/024038.

#### Materiales previamente estirados y sin estirar

45 Los microcierres de la invención pueden incluir uno o más materiales previamente estirados y/o sin estirar. Estos materiales previamente estirados incluyen los que tienen uno o más polímeros estirables que son estirados antes de ser fijados a una zona de la piel. Estos materiales sin estirar incluyen los que tienen una rigidez suficiente para dificultar el estiramiento y los que tienen uno o más polímeros estirables que no son estirados antes de ser fijados a una zona de la piel. Ejemplos de materiales previamente estirados y sin estirar incluyen Tegaderm®, disponible en la empresa 3M, St. Paul, MN, que puede ser opcionalmente estirado después de ser fijado a una zona de la piel.

50 Los materiales sin estirar no han sido dimensionalmente alterados y están en un estado dimensional estable. Inversamente, un material estirado o previamente estirado tiene un estado dimensional inestable porque el material ha sido dimensionalmente alterado en la zona elástica del material por una fuerza. Un material sin estirar también puede ser rígido o reticulado (por ejemplo, altamente resistente al estiramiento). Alternativamente, un material sin estirar puede ser un material virgen, que puede estirarse en un uso posterior.

55 Ejemplos de materiales previamente estirados y sin estirar incluyen cualquier polímero o material descrito en la presente memoria descriptiva, material(es) convencional(es) (por ejemplo, como se describe en la presente memoria), adhesivo(s) permanente(s), material(es) polímero(s) altamente reticulado(s), material(es) con una rigidez o dureza elevada y una ductilidad baja (por ejemplo, carboximetilcelulosa, gelatina, pectina, alginato, poliuretano, polimetacrilato, polivinilpirrolidona, nylon, polietileno, poliacrilato, colágeno, silicona, poli(ácido glicólico)/poli(ácido

láctico), poli(ácido glicólico), poliglactina, hialuronato de bencilo o sus combinaciones, en cualquier forma útil, como una película, venda, gel o hidrogel) y materiales inestables bioerosionables que se degradan espontáneamente o en reacción a un tratamiento (por ejemplo, como cualquier material reabsorbible o biodegradable, incluido cualquiera descrito en la presente memoria descriptiva).

5 Materiales adhesivos

Se puede usar un adhesivo como el dispositivo (por ejemplo, como el propio microcierre) como una parte del dispositivo (por ejemplo, en un microcierre, como en la capa adhesiva) o usado en combinación con cualquier método descrito en la presente memoria descriptiva para favorecer el tratamiento de la piel.

10 El adhesivo puede ser un adhesivo sensible a la presión (PSA). Las propiedades de los adhesivos sensibles a la presión están dictadas por tres parámetros: la adherencia (adhesión inicial), resistencia al desprendimiento (adhesión) y resistencia al cizallamiento (cohesión). Los adhesivos sensibles a la presión pueden ser sintetizados de diversas formas, incluidos métodos que llevan disolventes, que llevan agua y en estado fundido en caliente. La adherencia es la adhesión inicial bajo una presión ligera y un tiempo de residencia corto y depende de la capacidad del adhesivo a humedecer la superficie de contacto. La resistencia al desprendimiento es la fuerza necesaria para retirar el PSA de la superficie de contacto. La resistencia al desprendimiento depende de muchos factores que incluyen la adherencia, el historial de unión (por ejemplo, fuerza, tiempo de residencia) y la composición del adhesivo. La resistencia al cizallamiento es una medida de la resistencia del adhesivo a una tensión continua. La resistencia al cizallamiento está influenciada por diversos parámetros, que incluyen la adhesión interna, reticulación y propiedades viscoelásticas del adhesivo. Los adhesivos permanentes son generalmente resistentes a la desunión y poseen una resistencia al desprendimiento y al cizallamiento muy elevada.

15 Ejemplos de adhesivos incluyen una matriz biocompatible (por ejemplo, las que incluyen al menos uno de colágeno (por ejemplo, una esponja de colágeno), agarosa de bajo punto de fusión (LMA), poli(ácido láctico) (PLA) y/o ácido hialurónico (por ejemplo, hialuronon); un fotosensibilizador (por ejemplo, rosa de Bengala, riboflavina-5-fosfato (R-5-P), azul de metileno (MB), N-hidroxipiridina-2-(1H)-tione (N-HTP), una porfirina o una clorina, así como sus precursores), un agente fotoquímico (por ejemplo, 1,8-naftalimida), un pegamento sintético (por ejemplo, un adhesivo de cianoacrilato, un adhesivo de polietilenglicol o un adhesivo de gelatina-resorcinol-formaldehído) o un sellador biológico (por ejemplo, una mezcla de riboflavina-5-fosfato y fibrinógeno, un sellador basado en fibrina, un sellador basado en albúmina, o un sellador basado en almidón). En realizaciones particulares, el adhesivo es biodegradable.

25 Ejemplos de adhesivos sensibles a la presión incluyen caucho natural, caucho sintético (por ejemplo, copolímeros de estireno-butadieno y estireno-etileno), polivinil-éter, poliuretano, compuestos acrílicos, siliconas y copolímeros de etileno-acetato de vinilo. Las propiedades adhesivas de un copolímero pueden ser alteradas variando la composición (a través de los componentes monómeros) cambiando la temperatura de transición vítrea (Tg) o el grado de reticulación. En general, un copolímero con una Tg inferior es menos rígido y un copolímero con una Tg superior es más rígido. La adherencia de los PSA puede ser alterada mediante la adición de componentes que alteren la viscosidad o propiedades mecánicas. Ejemplos de adhesivos sensibles a la presión se describen por Czech *et al.*, "Pressure Sensitive Adhesives for Medical Applications", en Wide Spectra of Quality Control, Dr. Isin Akyar (Ed., publicado por la entidad InTech), capítulo 17 (2011).

30 En un ejemplo de técnica, se aplica un fotosensibilizador al tejido (por ejemplo, Rosa de Bengala (RB) a una concentración de menos de 1,0% en peso por volumen un tampón, por ejemplo, solución salina tamponada con fosfato para formar un complejo de tejido de piel-RB) y seguidamente el tejido es irradiado con energía electromagnética para producir un sellado (por ejemplo, irradiado con una longitud de onda de al menos 488, a menos de 2.000 J/cm<sup>2</sup> y/o a menos de 1,5 W/cm<sup>2</sup>, por ejemplo, aproximadamente 0,6 W/cm<sup>2</sup>. Este ejemplo de técnica se describe en la patente de EE.UU. n° 7.073.510. En otro ejemplo de técnica, puede ser usado un láser para la soldadura del tejido. Todavía en otro ejemplo de técnica, se aplica un agente fotoquímico al tejido, y seguidamente el tejido es irradiado con luz visible para producir un sellado. En cualquiera de estas realizaciones, la técnica incluye el uso de un material bioerosionable inestable que se degrada espontáneamente o en una reacción a un tratamiento (por ejemplo, como cualquier material reabsorbible o biodegradable, incluido cualquiera descrito en la presente memoria descriptiva).

35 50 Materiales reabsorbibles

Los microcierres pueden incluir uno o más materiales reabsorbibles (por ejemplo, materiales bioerosionables inestables que se degradan espontáneamente o en una reacción a un tratamiento). Ejemplos de materiales reabsorbibles incluyen vidrios metálicos bioerosionables (o bioabsorbibles) (por ejemplo, vidrios metálicos basados en Mg-Zn-Ca, que incluyen Mg<sub>66</sub>Zn<sub>30</sub>Ca<sub>4</sub> y Mg<sub>70</sub>Zn<sub>25</sub>Ca<sub>5</sub>; o vidrios metálicos en volumen de Ca-Mg-Zn, como Ca<sub>55</sub>Mg<sub>15+X</sub>Zn<sub>30-X</sub>, Ca<sub>60</sub>Mg<sub>10+Y</sub>Zn<sub>30-Y</sub> y Ca<sub>55</sub>+ZMg<sub>25-Z</sub>Zn<sub>20</sub>, en que X= 0, 5 y 10; Y = 0, 5, 7,5, 10 y 15; y Z = 0, 5, 7,5, 10 y 15, que incluye Ca<sub>65</sub>Zn<sub>20</sub>Mg<sub>15</sub>); vidrios de fosfato (por ejemplo, P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>-CaO-Na<sub>2</sub>O-SiO<sub>2</sub>, como se describe por Carta *et al.*, J. Mater. Chem. 15: 2134-2140 (2005)); polímeros bioerosionables, como poli(ácido glicólico) (PGA), poli(ácido glicólico)/poli(ácido láctico) (PGA/PLA, que incluye poli(L-láctido-co-glicólido) (PGA/LPLA) y poli(DL-láctido-co-glicólido) (PGA/DLPLA)), poliimida (PI), poli(ácido láctico) (PLA, que incluye poli-L-láctido (PLLA), y poli(L-

láctido-co-DL-láctido) (LPLA-DLPLA) y poli(DL-láctido) (DLPLA)), poli  $\epsilon$ -caprolactona (PCL), poli(glicólido-co-carbonato de trimetileno) (PGA-TMC), poli(dioxanona) (PDO), poli(glicólido-co-carbonato de trimetileno-co-dioxanona) (PDO-PGA-TMC), poliestirenos expandidos (PS), poli(3-hidroxi-butirato) (PHB), poliortoésteres, poli[(carboxifenoxipropano)-(ácido sebácico)] (PCPP-SA), poli[piromelinoximidoalanina-co-1,6-bis(p-carboxifenoxi)hexano], poli(ácido sebácico) (PSA), poli(1-3-bis-(p-carboxifenoxi)propano) (PCPP), poli(1-6 bis-(p-carboxi-fenoxi)hexano) (PCPH), poli(fumarato de propileno), policarbonatos derivados de tirosina (por ejemplo, poliarilatos derivados de tirosina, poli(carbonato de DTR-PEG) que contiene tirosina y poli(DTR-PEG éter) que contiene tirosina, poli(alquil-ciano-acrilato), polifosfacenos, polifosfoésteres, poli(ácido aspártico), sulfato de condroton, ácido hialurónico (HA), quitosano, ácido algínico (por ejemplo, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa o hidroxietilcelulosa-ácido algínico), cianoficina, poli( $\epsilon$ -Lisina), poli(ácido  $\gamma$ -glutámico), glicosaminoglicanos (por ejemplo, sulfato de dermatan, sulfato de heparina o sulfato de queratina), una carboximetilcelulosa, un poliuretano, un siloxano, un polisiloxano o copolímeros de poli(carbonato de trimetileno) (TMC), que incluyen sus homopolímeros y copolímeros; una matriz biocompatible (por ejemplo, las que incluyen al menos uno de colágeno (por ejemplo, una esponja de colágeno o cualquiera descrito en la presente memoria descriptiva), agarosa de bajo punto de fusión (LMA), poli(ácido láctico) (PLA), ácido hialurónico (por ejemplo, hialuronon); un colágeno (por ejemplo, un colágeno de Tipo I, un colágeno de Tipo II, un colágeno de Tipo III, un colágeno de Tipo IV, un colágeno de Tipo V, un colágeno de Tipo VI, un colágeno de Tipo VII o un colágeno de Tipo VIII); un glicosaminoglicano (por ejemplo, ácido hialurónico, hialuronato, sulfato de condroitina, heparina, sulfato de dermatan, sulfato de heparina o sulfato de queratina); una celulosa (por ejemplo, celulosa regenerada oxidada (ORC) o un material compuesto de ORC:colágeno; un material compuesto (por ejemplo, un material compuesto de alginato:colágeno o un material compuesto de colágeno-glicosaminoglicano granulado); un polisacárido (por ejemplo, goma águar, goma de xantano, gelatina, quitina, quitosano, acetato de quitosano, lactato de quitosano, sulfato de condroitina, N,O-carboximetilquitosano, celulosa o un dextrano); un sellador biológico (por ejemplo, una mezcla de riboflavina-5-fosfato y fibrinógeno, un sellador basado en fibrina, un sellador basado en albúmina, un sellador basado en colágeno, un sellador basado en queratina, un sellador basado en alginato, un sellador basado en quitina, un sellador basado en proteoglicano, un sellador basado en gelatina, o un sellador basado en almidón); un adhesivo biodegradable (por ejemplo, poli(ácido láctico) (PLA), poli(ácido glicólico) (PGA), poli(ácido láctico-coglicólico) (PGA/PLA), un poliéster, un polianhídrido, un polifosfaceno, un poliácilato o un polimetacrilato); o un pegamento de tejidos compuesto por una mezcla de riboflavina-5-fosfato y fibrinógeno, así como cualquier adhesivo descrito en la presente memoria descriptiva.

#### Agentes terapéuticos

Los microcierres y métodos pueden incluir uno o más agentes terapéuticos útiles.

Ejemplos de agentes incluyen uno o más factores de crecimiento (por ejemplo, factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF), factor beta de crecimiento transformante (TGF- $\beta$ ), factor de crecimiento de fibroblastos (FGF), factor de crecimiento epidérmico (EGF) y factor de crecimiento de queratinocitos); una o más células madre (por ejemplo, células madre derivadas de tejido adiposo y/o células madre mesenquimales derivadas de médula ósea); uno o más analgésicos (por ejemplo, paracetamol/acetaminofeno, aspirina, un fármaco antiinflamatorio no esterooidal, como se describe en la presente memoria descriptiva, un inhibidor específico de la ciclooxigenasa-2, como se describe en la presente memoria descriptiva, dextropropoxifeno, cocodamol, un opiáceo (por ejemplo, morfina, codeína, oxycodona, hidrocodona, dihidromorfina, petidina, buprenorfina, tramadol o metadona, fentanilo, procaína, lidocaína, tetracaína, dibucaína, benzocaína, éster 2-(dietilamino)-etilico de ácido p-butilaminobenzoico-HCl, mepivacaína, piperocaína, diclonina o venlafaxina); uno o más antibióticos (por ejemplo, cefalosporina, bacitracina, sulfato de polimixina B, neomicina, tribromofenato de bismuto o polisporina); uno o más antifúngicos (por ejemplo, nistatina); uno o más agentes antiinflamatorios (por ejemplo, un fármaco antiinflamatorio no esterooidal (NSAID, por ejemplo, ibuprofeno, ketoprofeno, flurbiprofeno, piroxicam, indometacina, diclofenaco, sulindaco, naproxeno, aspirina, ketorolaco o tacrolimus), un inhibidor específico de la ciclooxigenasa-2 (Inhibidor de COX-2, por ejemplo, Rofecoxib (Vioxx®), etoricoxib y celecoxib (Celebrex®)), un agente glucocorticoide, una citoquina específica dirigida a la función de linfocitos T), un esteroide (por ejemplo, Un corticosteroide, como un glucocorticoide (por ejemplo, aldosterona, beclometasona, betametasona, cortisona, acetato deoxicorticosterona, dexametasona, acetato de fludrocortisona, hidrocortisona, metilprednisolona, prednisona, prednisolona o triamcinolona) o un agente mineralocorticoide (por ejemplo, aldosterona, corticosterona o desoxicorticosterona)), o un derivado antiinflamatorio selectivo inmune (por ejemplo, fenilalanina-glutamina-glicina (FEG) y su forma isómera D (feG)); uno o más antimicrobianos (por ejemplo, gluconato de clorhexidina, yodo (por ejemplo, tintura de yodo, povidona-yodo o yodo de Lugol) o plata, como nitrato de plata (por ejemplo, en forma de una solución al 0,5%), sulfadiazina de plata (por ejemplo, en forma de una crema) o Ag<sup>+</sup> en uno o más vehículos útiles (por ejemplo, un alginato, como Acticoat® que incluye un revestimiento de plata nanocristalina en polietileno de alta densidad, disponible en la entidad Smith & Nephew, Londres, Reino Unido o Silvercel® que incluye una mezcla de alginato, carboximetilcelulosa y fibras de nylon revestidas de plata, disponible en la entidad Systagenix, Gatwick, Reino Unido; una espuma (por ejemplo, espuma Contreet® que incluye una espuma de poliuretano hidrófila blanda y plata, disponible en la entidad Coloplast A/S, Humlebrek, Dinamarca); un hidrocoloide (por ejemplo, Aquacel® Ag que incluye plata iónica y un hidrocoloide, disponible en la entidad Conva Tec Inc., Skillman, NJ), o un hidrogel (por ejemplo, Silvasorb® que incluye plata iónica, disponible en la entidad Medline Industries Inc., Mansfield, MA)); uno o más antisépticos (por ejemplo, un alcohol, como etanol (por ejemplo,

60-90%), 1-propanol (por ejemplo, 60-70%), así como mezclas de 2-propanol/isopropanol; ácido bórico; hipoclorito de calcio; peróxido de hidrógeno; miel de manuka y/o metilglioxalo; un compuesto de fenol (ácido carbónico), por ejemplo, 3,5-dibromo-4-hidroxibenceno-sulfonato de sodio, triclorofenilmetil-yodosalicilo o triclosano; un compuesto de polihexanida, por ejemplo, polihexametileno-biguanida (PHMB); un material compuesto de amonio cuaternario, como cloruro de benzalconio (BAC), cloruro de bencetonio (BZT), bromuro de cetiltrimetilamonio (CTMB), cloruro de cetilpiridinio (CPC), clorhexidina (por ejemplo, gluconato de clorhexidina), o de octenidina (por ejemplo, diclorhidrato de octenidina); bicarbonato de sodio; cloruro de sodio; hipoclorito de sodio (por ejemplo, opcionalmente en combinación con ácido bórico en solución de Dakin); o un colorante de triarilmetano (por ejemplo, verde brillante)); uno o más agentes antiproliferadores (por ejemplo, sirolimus, tacrolimus, zotarolimus, biolimus o paclitaxel); uno o más emolientes; uno o más agentes hemostáticos (por ejemplo, colágeno, como colágeno microfibrilar, quitosano, zeolita con contenido de calcio, celulosa, sulfato de aluminio anhidro, nitrato de plata, alumbre de potasio, óxido de titanio, fibrinógeno, epinefrina, alginato de calcio, poli-N-acetil-glucosamina, trombina, factor(es) de coagulación (por ejemplo, factor II, V, VII, VIII, IX, X, XI, XIII o factor de Von Willebrand, así como sus formas activadas), un procoagulante (por ejemplo, galato de propilo), un agente antifibrinolítico (por ejemplo, ácido épsilon-aminocaproico), o ácido tranexámico) y similares); uno o más agentes procoagulantes (por ejemplo, cualquier agente hemostático descrito en la presente memoria descriptiva, desmopresina, factor(es) de coagulación (por ejemplo, factor II, V, VII, VIII, IX, X, XI, XIII o factor de Von Willebrand, así como sus formas activadas) de los mismos), procoagulantes (por ejemplo, galato de propilo), antifibrinolíticos (por ejemplo, ácido épsilon-aminocaproico) y similares); uno o más agentes anticoagulantes (por ejemplo, heparina o sus derivados, como heparina de bajo peso molecular, fondaparinux o idraparinux; un agente antiplaquetario, como aspirina, dipiridamol, ticlopidina, clopidogrel o prasugrel; un inhibidor del factor Xa, como un inhibidor de factor Xa directo, por ejemplo, apixaban o rivaroxaban, un inhibidor de trombina, como un inhibidor de trombina directo, por ejemplo, argatroban, bivalirudina, dabigatrán, hirudina, lepirudina o ximelagatran; o un derivado de cumarina o antagonista de vitamina K, como warfarina (cumadina), acenocumarol, atromentina, fenindiona o fenprocumón); uno o más moduladores inmunes, que incluyen corticosteroides y moduladores inmunes no esteroideos (por ejemplo, NSAIDS, como los descritos en la presente memoria descriptiva); una o más proteínas; uno o más compuestos de modificación de la pigmentación de la piel (por ejemplo, un compuesto blanqueador o abrillantador, por ejemplo, hidroquinona o un inhibidor de tirosinasa (por ejemplo, ácido kójico o cualquiera de los inhibidores descritos en Chang, Int J Mol Sci. Jun 2009; 10 (6): 2440-2475), o una o más vitaminas (por ejemplo, Vitamina A, C y/o E).

Para los métodos de estiramiento de la piel descritos en la presente memoria descriptiva, el uso de agentes anticoagulantes y/o procoagulantes puede ser de particular relevancia. Por ejemplo, controlando el alcance de la hemorragia y/o la coagulación en las incisiones y/o escisiones, puede ser más eficazmente controlado el efecto de contracción de la piel. Por tanto, los métodos y dispositivos pueden incluir uno o más agentes anticoagulantes, uno o más agentes procoagulantes, uno o más agentes hemostáticos o sus combinaciones. En realizaciones particulares, el agente terapéutico controla el alcance de hemorragia y/o coagulación en la zona de piel tratada, incluyendo el uso de uno o más agentes anticoagulantes (por ejemplo, para inhibir la formación de coágulos antes de la curación de la piel y/o el cierre de ranuras/orificios) y/o uno o más agentes hemostáticos o procoagulantes.

#### Aplicadores, incluidos supresores

El dispositivo, aparato y métodos pueden incluir uno o más microcierres en combinación con uno o más aplicadores. De esta forma, el dispositivo de tratamiento de la piel de la presente invención comprende un aplicador que comprende (a) una aguja de núcleo hueco para formar una pluralidad de microheridas en la piel, teniendo cada una una dimensión de área de menos de 4 mm<sup>2</sup> y/o una dimensión volumétrica de menos de 6 mm<sup>3</sup>, y (b) un dispositivo de suministro para suministrar un volumen de un microcierre a las microheridas que es menor o igual a 3 mm<sup>3</sup>, en que el microcierre es o comprende un sellador, en que este sellador es reabsorbible o no reabsorbible. Estos aplicadores pueden ser útiles para depositar y/o retirar una o más microcierres (por ejemplo, incluidas las ordenaciones de microcierres), así como para formar una o más microheridas y/o proporcionar una segunda fuerza de compresión (es decir, una fuerza de compresión distinta de la fuerza que puede ser ejercida por el propio microcierre). Estas funcionalidades pueden estar presentes en un único aplicador. Alternativamente, cada aplicador o aparato puede realizar una función particular, como un aplicador para depositar microcierres, otro aplicador para retirar microcierres (por ejemplo, un supresor), así como otro aplicador para formar microheridas (por ejemplo, un aparato descrito en la presente memoria descriptiva, como una herramienta de microablación). El aplicador puede incluir uno o más componentes para facilitar el depósito de un microcierre. El componente puede incluir una aguja o un perno (por ejemplo, un perno central) adaptado para unirse desprendiblemente a un microcierre. Según la invención, el componente incluye una aguja de núcleo hueco y, en una realización de la misma, adicionalmente un perno (por ejemplo, un perno central) en el espacio abierto de la aguja, adaptado para unirse desprendiblemente al microcierre. En uso, el componente es insertado en una microherida o sus proximidades y el microcierre es desprendido del componente y depositado dentro o sobre la microherida. En realizaciones particulares, la aguja puede incluir una sujeción coaxial configurada para unirse reversiblemente al microcierre y/o estirar o contraer reversiblemente el microcierre. Por ejemplo, si el microcierre es una micrograpa, entonces la sujeción coaxial puede mantener la micrograpa en un estado contraído, que da lugar seguidamente al cierre de la micrograpa cuando es depositada sobre o dentro de la microherida. En otro caso, si el microcierre es un microapósito, entonces la sujeción coaxial puede mantener el microapósito en un estado previamente estirado, que da lugar seguidamente a que el microapósito ejerza una primera fuerza de compresión cuando es depositado sobre o dentro de la microherida. De

forma ilustrativa se describen sujeciones coaxiales no limitativas en las figuras 3A-3C, 8A-8C y 9.

El aplicador puede incluir un dispositivo de suministro para suministrar una parte alícuota de un sellador. Según la invención, el dispositivo de tratamiento de la piel comprende un aplicador que comprende un dispositivo de suministro para suministrar un volumen de un microcierre a las microheridas que es menor o igual a 3 mm<sup>3</sup>, en el que el microcierre es o comprende un sellador, en que este sellador es reabsorbible o no reabsorbible.

El dispositivo de suministro puede estar configurado para suministrar un volumen de sellador suficiente para cerrar una microherida (por ejemplo, una dimensión volumétrica que es menor o igual a aproximadamente 6 mm<sup>3</sup>, 5,75 mm<sup>3</sup>, 5 mm<sup>3</sup>, 5,25 mm<sup>3</sup>, 4,75 mm<sup>3</sup>, 4,5 mm<sup>3</sup>, 4,25 mm<sup>3</sup>, 4 mm<sup>3</sup>, 3,75 mm<sup>3</sup>, 3,5 mm<sup>3</sup>, 3,25 mm<sup>3</sup>, 3 mm<sup>3</sup>, 2,75 mm<sup>3</sup>, 2,5 mm<sup>3</sup>, 2,25 mm<sup>3</sup>, 2 mm<sup>3</sup>, 1,75 mm<sup>3</sup>, 1,5 mm<sup>3</sup>, 1,25 mm<sup>3</sup>, 1 mm<sup>3</sup>, 0,9 mm<sup>3</sup>, 0,8 mm<sup>3</sup>, 0,7 mm<sup>3</sup>, 0,6 mm<sup>3</sup>, 0,5 mm<sup>3</sup>, 0,4 mm<sup>3</sup>, 0,3 mm<sup>3</sup>, 0,2 mm<sup>3</sup>, 0,1 mm<sup>3</sup>, 0,07 mm<sup>3</sup>, 0,05 mm<sup>3</sup>, 0,03 mm<sup>3</sup>, 0,02 mm<sup>3</sup>, 0,01 mm<sup>3</sup>, 0,007 mm<sup>3</sup>, 0,005 mm<sup>3</sup>, 0,003 mm<sup>3</sup>, 0,002 mm<sup>3</sup> o 0,001 mm<sup>3</sup> y que incluye cualesquiera intervalos descritos en la presente memoria descriptiva). Según la invención, el dispositivo de suministro está adaptado para suministrar un sellador dentro o sobre una microherida. Además, el dispositivo de suministro puede estar configurado para ejercer una segunda fuerza de compresión antes, durante o después del depósito del sellador. De forma ilustrativa, se describen dispositivos de suministro no limitativos en la figura 11.

El aplicador puede incluir uno o más componentes para formar una microherida. Por ejemplo, el aplicador incluye, según la invención, una aguja de núcleo hueco (por ejemplo, cualquiera descrita en la presente memoria descriptiva) y, en una realización de la misma, adicionalmente un perno en el espacio abierto de la aguja, en que el microcierre está desprendiblemente unido al perno o la aguja. En un ejemplo no limitativo, el aplicador incluye una aguja y un perno, en que el microcierre está desprendiblemente al perno. En uso, la aguja forma una microherida en la piel y el perno es insertado en la herida. Si el microcierre es una micrograpa, entonces la micrograpa es desprendida del perno y depositada en la microherida.

En otro ejemplo no limitativo, el aplicador incluye una aguja y un perno de centrado, en que el microcierre está desprendiblemente unido a la aguja. En particular, este aplicador puede ser usado para depositar el microcierre en la superficie de la piel y permite centrar del microcierre con relación a la microherida. En uso, la aguja forma una microherida en la piel y el perno de centrado es insertado en la herida. Seguidamente, el microcierre es centrado con relación a la microherida, desprendido de la aguja y depositado sobre la microherida.

Ejemplos de aplicadores no limitativos se proporcionan en las figuras 2A-2C, 3A-3C, 8A-8D, 9 y 11.

El dispositivo, aparato y métodos pueden incluir adicionalmente uno o más componentes para retirar el microcierre o la ordenación de estos microcierres. Estos componentes incluyen un aparato, un agente químico (por ejemplo, que disuelve, inactiva o libera el microcierre), un agente biológico (por ejemplo, que disuelve, inactiva o libera el microcierre), un material polímero, un material abrasivo (por ejemplo, que raspa el microcierre y/o la zona de piel tratada), un macroapósito (por ejemplo, adaptado para unirse al microcierre o la ordenación, o un apósito ajustable, como se describe en la presente memoria descriptiva), un material adhesivo (por ejemplo, un adhesivo como se describe en la presente memoria descriptiva, sobre un sustrato), y un dispositivo de levantamiento mecánico (por ejemplo, que se une al componente de unión del microcierre), como se describe en la presente memoria descriptiva.

Estuches de ensayos, que incluyen opcionalmente uno o más aplicadores

Se describen También en la presente memoria descriptiva estuches de ensayo para la contracción de la piel o para tratar enfermedades, trastornos y estados que se aprovecharían de una restauración o contracción de la piel. Consecuentemente, la presente invención incluye un estuche de ensayo que comprende el dispositivo de tratamiento de la piel de la presente invención, en que este estuche de ensayo comprende opcionalmente una toallita sanitaria, un ungüento antibiótico, un apósito para macroheridas y/o instrucciones de uso. Además, los estuches de ensayo pueden tener uno o más dispositivos en combinación con uno o más aplicadores, y también los estuches de ensayo pueden tener una combinación de dos o más dispositivos, de los que al menos un dispositivo es un microcierre como se describe en la presente memoria descriptiva.

El estuche de ensayo puede incluir un dispositivo, como cualquier microcierre descrita en la presente memoria descriptiva, y cualquier otro componente útil. El estuche de ensayo puede incluir un dispositivo (por ejemplo, un microcierre) y un aplicador. El aplicador puede incluir un armazón o cualquier estructura configurada para fijar un dispositivo a la zona de la piel, en que el armazón o estructura es opcionalmente desechable. En general, cada dispositivo o microcierre está configurado para ser fijado a una zona de la piel y el aplicador puede estar configurado para ayudar a la fijación de este dispositivo. El aplicador puede mantener el dispositivo en un estado sin estirar para permitir la fijación de un dispositivo que tiene una capa sin estirar. El aplicador puede mantener el dispositivo en un estado previamente estirado o previamente contraído para permitir la fijación de un dispositivo que tiene una capa previamente estirada o un microcierre previamente retraído. El aplicador puede mantener el dispositivo para permitir la alineación, ubicación y/o colocación del dispositivo en la zona de la piel deseada. El aplicador puede estar configurado para permitir la fijación de un microcierre inmediatamente después o poco después de formar una o más incisiones o escisiones en la zona de la piel. En este contexto, el aplicador está configurado para unirse desprendiblemente a un aparato para hacer esta incisión o escisión (por ejemplo, un aparato



que incluye una o más cuchillas y/o uno o más tubos o una herramienta de microablación, como cualquiera descrito en la presente memoria descriptiva).

5 El aplicador puede ser de cualquier forma y/o material útil (por ejemplo, cualquier material o polímero descrito en la presente memoria descriptiva). El aplicador puede ser un armazón que proporcione un soporte suficiente para el dispositivo o microcierre y/o proporcione un método estéril para fijar el dispositivo o microcierre. El armazón puede incluir una placa rígida que tenga uno o más orificios de observación (por ejemplo, una o más ventanas transparentes) para permitir la colocación del dispositivo. El armazón puede estar estructuralmente configurado para unirse a un aparato, para hacer una o más incisiones y/o escisiones y para liberar un dispositivo (por ejemplo, un microcierre) después de hacer esta incisión o escisión.

10 El aplicador puede incluir una capa de recubrimiento que tiene uno o más tiradores, en que la capa de recubrimiento está unida a la superficie próxima de un microcierre. Los tiradores permiten la colocación del microcierre sobre la zona tratada de piel. Los tiradores pueden estar configurados para ser desprendidos del microcierre inmediatamente antes o después de la fijación. El aplicador puede incluir una capa de desprendimiento. Ejemplos de aplicadores se proporcionan en las publicaciones de EE.UU. nº 2012/0226306 y 2012/0226214.

15 Puede haber una pluralidad de dispositivos (por ejemplo, microcierres, como en una ordenación) en un estuche de ensayo. En el estuche de ensayo, el microcierre puede estar envasado individualmente (por ejemplo, en conjuntos de dos o más). Cada microcierre puede incluir un aplicador, en que el apósito y el aplicador están conjuntamente configurados en un envase. El estuche de ensayo puede incluir uno o más microcierres (por ejemplo, en una ordenación) en combinación con uno o más aplicadores, en que cada uno del (o de los) aplicador(es), ordenación(es) y/o aplicador(es) están individualmente envasados. El (o los) microcierre(s), ordenación(es) y/o aplicador(es) están envasados de forma que permanecen estériles hasta su uso. El (o los) microcierre(s), ordenación(es), y/o aplicador(es) pueden estar envasados en forros de plástico. Además, para evitar la contaminación de la zona de la piel, el (o los) microcierre(s), ordenación(es) y/o aplicador(es) son proporcionados preferentemente como artículos desechables y/o de uso único.

25 El estuche de ensayo puede incluir un microcierre en combinación con cualquier otro dispositivo o aparato descrito en la presente memoria descriptiva (por ejemplo, un dispositivo o aparato para formar una o más incisiones o escisiones en una zona de la piel). El otro dispositivo o aparato puede incluir una o más cuchillas y/o una o más agujas. El otro dispositivo o aparato puede incluir una herramienta de microablación. Ejemplos de herramientas de microablación incluyen una herramienta de microablación por láser fraccionada, una herramienta de microablación de radiofrecuencia fraccionada o una herramienta de microablación ultrasónica fraccionada.

30 El estuche de ensayo puede incluir cualesquiera otros componentes útiles. Ejemplos de componentes incluyen instrucciones sobre el modo usar el (o los) dispositivo(s), un soplador de aire, una pistola térmica, una almohadilla térmica, uno o más agentes terapéuticos (por ejemplo, como se describen la presente memoria descriptiva, como un agente anticoagulante y/o procoagulante y, opcionalmente, en combinación con un dispositivo de suministro útil para aplicar el agente terapéutico, como un cepillo, pulverizador, película, ungüento, crema, loción o gel), uno o más productos limpiadores de heridas (por ejemplo, que incluyen cualquier antibiótico, antimicrobiano o antiséptico, como los descritos en la presente memoria descriptiva, en cualquier forma útil, como un cepillo, pulverización, película, ungüento, crema, loción o gel), uno o más agentes desbridantes y/u otros materiales adecuados o útiles.

#### Métodos para tratar zonas de la piel

40 Se describen métodos y dispositivos que pueden ser aplicados para tratar zonas de la piel. Estas zonas pueden ser tratadas mediante uno o más procedimientos para mejorar la apariencia de la piel. Consecuentemente, los dispositivos, microcierres y métodos pueden ser útiles para el rejuvenecimiento de la piel (por ejemplo, supresión de un pigmento, venas (por ejemplo, arañas vasculares o venas reticulares) y/o vasos en la piel) o para tratar el acné, alodinia, manchas, dermatitis ectópica, hiperpigmentación, hiperplasia (por ejemplo, lentigo o queratosis), pérdida de translucidez, pérdida de elasticidad, melasma (por ejemplo, de los subtipos epidérmico, dérmico o mixto), fotodeterioro, irritaciones (por ejemplo, estados eritematosos, maculares, papulares y/o bullosos), psoriasis, rítidis (o arrugas, por ejemplo, patas de gallo, arrugas relacionadas con la edad, arrugas relacionadas con el sol o arrugas relacionadas con factores hereditarios), palidez, contractura de cicatrices (por ejemplo, relajación del tejido de la cicatriz), cicatrices (por ejemplo, debidas a acné, cirugía u otros traumas), envejecimiento de la piel, contracción de la piel (por ejemplo, tensión excesiva en la piel), irritación/sensibilidad de la piel, flojedad de la piel (por ejemplo, flojedad o embolsamiento de la piel u otras irregularidades de la piel), estrías (o marcas estiradas), lesiones vasculares (por ejemplo, angioma, eritema, hemangioma, pápulas, manchas de tipo vino de Oporto, rosácea, vena reticular o telangiectasia) o cualesquiera otras irregularidades no deseadas de la piel.

55 Estos tratamientos pueden incluir cualesquiera partes del cuerpo, incluyendo la cara (por ejemplo, párpados, mejillas, mentón, frente, labios o nariz), cuello, pecho (por ejemplo, como en un levantamiento de pechos), brazos, piernas y/o espalda. Consecuentemente, los dispositivos de la invención pueden estar dispuestos o configurados para adaptarse al tamaño o la geometría de diferentes zonas del cuerpo. Estas disposiciones y configuraciones pueden incluir cualquier forma (por ejemplo, lineal, curvada o estrellada), tamaño y/o profundidad útiles.

- En general, los métodos de tratamiento incluyen la formación de una pluralidad de microheridas (por ejemplo, como se describe en la presente memoria descriptiva) y aplicar uno o más microcierres a las microheridas. El microcierre puede ejercer una primera fuerza de compresión (por ejemplo, tratando así la piel). El método de tratamiento (por ejemplo, contracción) incluye las etapas de (1) formar una o más microheridas, (2) aplicar una fuerza de compresión (por ejemplo, una primera y/o segunda fuerza de compresión), (3) aplicar uno o más microcierres, en que las etapas (2) y (3) se pueden producir en cualquier orden, (4) titular el efecto de contracción (por ejemplo, retirando una parte o una pluralidad de microcierres o ajustando su efecto de contracción), y (5) retirar uno o más microcierres después de la curación de la herida. Se puede usar un dispositivo para realizar una combinación de etapas. Por ejemplo, un dispositivo según la invención puede facilitar la formación de heridas, la compresión y la aplicación de microcierres.
- Estos métodos pueden incluir además la aplicación de una segunda fuerza de compresión a la zona de piel tratada. Las fuerzas de compresión adicionales (por ejemplo, una segunda, tercera, cuarta, etc. fuerza de compresión) pueden ser aplicadas después del depósito de uno o más microcierres. Estas fuerzas de compresión adicionales pueden ayudar a tratar adicionalmente la piel, como cualquier punto final útil descrito en la presente memoria descriptiva (por ejemplo, reducir el volumen o área de tejido, favorecer un crecimiento de tejido beneficioso, contraer la piel, rejuvenecer la piel, mejorar la textura o apariencia de la piel, suprimir la flojedad de la piel y/o expandir el volumen o área de tejido). Estos métodos incluyen también retirar el microcierre u ordenación (por ejemplo, usando un supresor, como se describe en la presente memoria descriptiva). En particular, esta supresión puede ser beneficiosa para controlar la duración del tratamiento de la piel y/o para retirar los dispositivos o componentes que son no reabsorbibles.
- En un ejemplo de procedimiento, use practica una pluralidad de incisiones o escisiones de partes de tejidos de una zona de la piel en un sujeto (por ejemplo, aproximadamente 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 75, 100 o más partes de tejido, como entre aproximadamente 2 y 100 porciones de tejido (por ejemplo, entre 2 y 10, 2 y 15, 2 y 20, 2 y 25, 2 y 30, 2 y 35, 2 y 40, 2 y 45, 2 y 50, 2 y 75, 5 y 10, 5 y 15, 5 y 20, 5 y 25, 5 y 30, 5 y 35, 5 y 40, 5 y 45, 5 y 50, 5 y 75, 5 y 100, 10 y 20, 10 y 25, 10 y 30, 10 y 35, 10 y 40, 10 y 45, 10 y 50, 10 y 75, 10 y 100, 15 y 20, 15 y 25, 15 y 30, 15 y 35, 15 y 40, 15 y 45, 15 y 50, 15 y 75, 15 y 100, 20 y 25, 20 y 30, 20 y 35, 20 y 40, 20 y 45, 20 y 50, 20 y 75, 20 y 100, 25 y 30, 25 y 35, 25 y 40, 25 y 45, 25 y 50, 25 y 75, 25 y 100, 30 y 35, 30 y 40, 30 y 45, 30 y 50, 30 y 75, 30 y 100, 35 y 40, 35 y 45, 35 y 50, 35 y 75, 35 y 100, 40 y 45, 40 y 50, 40 y 75, 40 y 100, 50 y 75 o 50 y 100)). Estas porciones de tejido pueden ser incluidas en cualquier ordenación geométrica, no geométrica o aleatoria útil (por ejemplo, como las descritas en la presente memoria descriptiva para una ordenación de tubos y/o cuchillas). Estas porciones de tejidos pueden tener cualquier dimensión útil que favorezca la curación de heridas o la piel. Las dimensiones no limitativas de una porción de tejido incluyen al menos una dimensión que es menor que aproximadamente 2,0 mm (por ejemplo, menor o igual a aproximadamente 1,5 mm, 1 mm, 0,75 mm, 0,5 mm, 0,3 mm, 0,2 mm, 0,1 mm, 0,075 mm, 0,05 mm o 0,025 mm) o entre aproximadamente 0,025 mm y 2,0 mm (por ejemplo, entre aproximadamente 0,025 mm y 1,5 mm, 0,025 mm y 1,0 mm, 0,025 mm y 0,75 mm, 0,025 mm y 0,5 mm, 0,025 mm y 0,3 mm, 0,025 mm y 0,2 mm, 0,025 mm y 0,1 mm, 0,025 mm y 0,075 mm, 0,025 mm y 0,05 mm, 0,05 mm y 2,0 mm, 0,05 mm y 1,5 mm, 0,05 mm y 1,0 mm, 0,05 mm y 0,75 mm, 0,05 mm y 0,5 mm, 0,05 mm y 0,3 mm, 0,05 mm y 0,2 mm, 0,05 mm y 0,1 mm, 0,05 mm y 0,075 mm, 0,075 mm y 2,0 mm, 0,075 mm y 1,5 mm, 0,075 mm y 1,0 mm, 0,075 mm y 0,75 mm, 0,075 mm y 0,5 mm, 0,075 mm y 0,3 mm, 0,075 mm y 0,2 mm, 0,075 mm y 0,1 mm, 0,1 mm y 2,0 mm, 0,1 mm y 1,5 mm, 0,1 mm y 1,0 mm, 0,1 mm y 0,75 mm, 0,1 mm y 0,5 mm, 0,1 mm y 0,3 mm, 0,1 mm y 0,2 mm, 0,2 mm y 2,0 mm, 0,2 mm y 1,5 mm, 0,2 mm y 1,0 mm, 0,2 mm y 0,75 mm, 0,2 mm y 0,5 mm, 0,2 mm y 0,3 mm, 0,3 mm y 2,0 mm, 0,3 mm y 1,5 mm, 0,3 mm y 1,0 mm, 0,3 mm y 0,75 mm, 0,3 mm y 0,5 mm, 0,5 mm y 2,0 mm, 0,5 mm y 1,5 mm, 0,5 mm y 1,0 mm, 0,5 mm y 0,75 mm, 0,75 mm y 2,0 mm, 0,75 mm y 1,5 mm o 0,75 mm y 1,0 mm).
- Las porciones de tejidos con incisiones o escisiones pueden formar un orificio en la zona de la piel, en que el diámetro o anchura del orificio es menor de aproximadamente 1,0 mm y da lugar a una porción de tejido que tiene un diámetro o anchura que es menor que aproximadamente 1,0 mm. En otras realizaciones, la porción de tejido tiene un diámetro o anchura que es menor que aproximadamente 1,0 mm y una longitud de más de aproximadamente 1,0 mm (por ejemplo, aproximadamente 1,0 mm, 1,5 mm, 2,0 mm, 2,5 mm, 3,0 mm o 3,5 mm). Las dimensiones relativamente pequeñas de las porciones de tejido pueden favorecer la curación al mismo tiempo que se minimiza la formación de cicatrices.
- Las porciones de tejidos con incisiones o escisiones pueden formar una ranura en la zona de la piel, en que la longitud o anchura de la ranura es de menos de aproximadamente 1,0 mm y da lugar una porción de tejido que tiene una longitud o anchura que es menor que aproximadamente 1,0 mm. En otras realizaciones, la porción de tejido tiene una longitud o anchura que es menor que aproximadamente 1,0 mm y una longitud de más de aproximadamente 1,0 mm (por ejemplo, aproximadamente 1,0 mm, 1,5 mm, 2,0 mm, 2,5 mm, 3,0 mm o 3,5 mm). En realizaciones particulares, las dimensiones relativamente pequeñas de las porciones de tejido pueden favorecer la curación a la vez que se minimiza la formación de cicatrices.
- La porción de tejido puede tener cualquier forma útil. Ejemplos de formas incluyen cilindros (es decir, formando así orificios redondos o alargados en la zona de la piel), orificios (por ejemplo, microorificios), ranuras (por ejemplo, microranuras), tiras alargadas (es decir, formando así aberturas alargadas en la zona de la piel) u otras geometrías que incluyen al menos una dimensión que es menor que aproximadamente 1,0 mm (por ejemplo, menor o igual a aproximadamente 0,75 mm, aproximadamente 0,5 mm, aproximadamente 0,3 mm, aproximadamente 0,2 mm,

## ES 2 690 368 T3

aproximadamente 0,1 mm o aproximadamente 0,05 mm) o entre aproximadamente 0,05 mm y 1,0 mm (por ejemplo, 0,05 mm y 0,75 mm, 0,05 mm y 0,5 mm, 0,05 mm y 0,3 mm, 0,05 mm y 0,2 mm, 0,05 mm y 0,1 mm, 0,1 mm y 1,0 mm, 0,1 mm y 0,75 mm, 0,1 mm y 0,5 mm, 0,1 mm y 0,3 mm, 0,1 mm y 0,2 mm, 0,2 mm y 1,0 mm, 0,2 mm y 0,75 mm, 0,2 mm y 0,5 mm, 0,2 mm y 0,3 mm, 0,3 mm y 1,0 mm, 0,3 mm y 0,75 mm, 0,3 mm y 0,5 mm, 0,4 mm y 1,0 mm, 0,4 mm y 0,75 mm, 0,4 mm y 0,5 mm, 0,5 mm y 1,0 mm, 0,5 mm y 0,75 mm, 0,6 mm y 1,0 mm, 0,6 mm y 0,75 mm o 0,75 mm y 1,0 mm). La porción de tejido con incisión y/o la porción de tejido con escisión pueden tener una dimensión de área (por ejemplo, una dimensión de sección transversal en el plano xy, tal como una dimensión de área en una forma circular o no circular (por ejemplo, elíptica)) de menos de aproximadamente o igual a aproximadamente 1,0 mm<sup>2</sup> (por ejemplo, menor o igual a aproximadamente 0,9 mm<sup>2</sup>, 0,8 mm<sup>2</sup>, 0,7 mm<sup>2</sup>, 0,6 mm<sup>2</sup>, 0,5 mm<sup>2</sup>, 0,4 mm<sup>2</sup>, 0,3 mm<sup>2</sup>, 0,2 mm<sup>2</sup>, 0,1 mm<sup>2</sup>, 0,07 mm<sup>2</sup>, 0,05 mm<sup>2</sup>, 0,03 mm<sup>2</sup>, 0,02 mm<sup>2</sup>, 0,01 mm<sup>2</sup>, 0,007 mm<sup>2</sup>, 0,005 mm<sup>2</sup>, 0,003 mm<sup>2</sup>, 0,002 mm<sup>2</sup> o 0,001 mm<sup>2</sup>) o entre aproximadamente 0,001 mm<sup>2</sup> y 1,0 mm<sup>2</sup> (por ejemplo, 0,001 mm<sup>2</sup> y 0,9 mm<sup>2</sup>, 0,001 mm<sup>2</sup> y 0,8 mm<sup>2</sup>, 0,001 mm<sup>2</sup> y 0,7 mm<sup>2</sup>, 0,001 mm<sup>2</sup> y 0,6 mm<sup>2</sup>, 0,001 mm<sup>2</sup> y 0,5 mm<sup>2</sup>, 0,001 mm<sup>2</sup> y 0,4 mm<sup>2</sup>, 0,001 mm<sup>2</sup> y 0,3 mm<sup>2</sup>, 0,001 mm<sup>2</sup> y 0,2 mm<sup>2</sup>, 0,001 mm<sup>2</sup> y 0,1 mm<sup>2</sup>, 0,001 mm<sup>2</sup> y 0,07 mm<sup>2</sup>, 0,001 mm<sup>2</sup> y 0,05 mm<sup>2</sup>, 0,001 mm<sup>2</sup> y 0,03 mm<sup>2</sup>, 0,001 mm<sup>2</sup> y 0,02 mm<sup>2</sup>, 0,001 mm<sup>2</sup> y 0,01 mm<sup>2</sup>, 0,001 mm<sup>2</sup> y 0,007 mm<sup>2</sup> y 0,007 mm<sup>2</sup>, 0,001 mm<sup>2</sup> y 0,005 mm<sup>2</sup>, 0,001 mm<sup>2</sup> y 0,003 mm<sup>2</sup>, 0,001 mm<sup>2</sup> y 0,002 mm<sup>2</sup>, 0,002 mm<sup>2</sup> y 1,0 mm<sup>2</sup>, 0,002 mm<sup>2</sup> y 0,9 mm<sup>2</sup>, 0,002 mm<sup>2</sup> y 0,8 mm<sup>2</sup>, 0,002 mm<sup>2</sup> y 0,7 mm<sup>2</sup>, 0,002 mm<sup>2</sup> y 0,6 mm<sup>2</sup>, 0,002 mm<sup>2</sup> y 0,5 mm<sup>2</sup>, 0,002 mm<sup>2</sup> y 0,4 mm<sup>2</sup>, 0,002 mm<sup>2</sup> y 0,3 mm<sup>2</sup>, 0,002 mm<sup>2</sup> y 0,2 mm<sup>2</sup>, 0,002 mm<sup>2</sup> y 0,1 mm<sup>2</sup>, 0,002 mm<sup>2</sup> y 0,07 mm<sup>2</sup>, 0,002 mm<sup>2</sup> y 0,05 mm<sup>2</sup>, 0,002 mm<sup>2</sup> y 0,03 mm<sup>2</sup>, 0,002 mm<sup>2</sup> y 0,02 mm<sup>2</sup>, 0,002 mm<sup>2</sup> y 0,01 mm<sup>2</sup>, 0,002 mm<sup>2</sup> y 0,007 mm<sup>2</sup>, 0,002 mm<sup>2</sup> y 0,005 mm<sup>2</sup> y 0,7 mm<sup>2</sup>, 0,005 mm<sup>2</sup> y 0,6 mm<sup>2</sup>, 0,005 mm<sup>2</sup> y 0,5 mm<sup>2</sup>, 0,005 mm<sup>2</sup> y 0,4 mm<sup>2</sup>, 0,005 mm<sup>2</sup> y 0,3 mm<sup>2</sup>, 0,005 mm<sup>2</sup> y 0,2 mm<sup>2</sup>, 0,005 mm<sup>2</sup> y 0,1 mm<sup>2</sup>, 0,005 mm<sup>2</sup> y 0,07 mm<sup>2</sup>, 0,005 mm<sup>2</sup> y 0,05 mm<sup>2</sup>, 0,005 mm<sup>2</sup> y 0,03 mm<sup>2</sup>, 0,005 mm<sup>2</sup> y 0,02 mm<sup>2</sup>, 0,005 mm<sup>2</sup> y 0,01 mm<sup>2</sup>, 0,005 mm<sup>2</sup> y 0,007 mm<sup>2</sup>, 0,007 mm<sup>2</sup> y 1,0 mm<sup>2</sup>, 0,007 mm<sup>2</sup> y 0,9 mm<sup>2</sup>, 0,007 mm<sup>2</sup> y 0,8 mm<sup>2</sup>, 0,007 mm<sup>2</sup> y 0,7 mm<sup>2</sup>, 0,007 mm<sup>2</sup> y 0,6 mm<sup>2</sup>, 0,007 mm<sup>2</sup> y 0,5 mm<sup>2</sup>, 0,007 mm<sup>2</sup> y 0,4 mm<sup>2</sup>, 0,007 mm<sup>2</sup> y 0,3 mm<sup>2</sup>, 0,007 mm<sup>2</sup> y 0,2 mm<sup>2</sup>, 0,007 mm<sup>2</sup> y 0,1 mm<sup>2</sup>, 0,007 mm<sup>2</sup> y 0,07 mm<sup>2</sup>, 0,007 mm<sup>2</sup> y 0,05 mm<sup>2</sup>, 0,007 mm<sup>2</sup> y 0,03 mm<sup>2</sup>, 0,007 mm<sup>2</sup> y 0,02 mm<sup>2</sup>, 0,007 mm<sup>2</sup> y 0,01 mm<sup>2</sup>, 0,01 mm<sup>2</sup> y 1,0 mm<sup>2</sup>, 0,01 mm<sup>2</sup> y 0,9 mm<sup>2</sup>, 0,01 mm<sup>2</sup> y 0,8 mm<sup>2</sup>, 0,01 mm<sup>2</sup> y 0,7 mm<sup>2</sup>, 0,01 mm<sup>2</sup> y 0,6 mm<sup>2</sup>, 0,01 mm<sup>2</sup> y 0,5 mm<sup>2</sup>, 0,01 mm<sup>2</sup> y 0,4 mm<sup>2</sup>, 0,01 mm<sup>2</sup> y 0,3 mm<sup>2</sup>, 0,01 mm<sup>2</sup> y 0,2 mm<sup>2</sup>, 0,01 mm<sup>2</sup> y 0,1 mm<sup>2</sup>, 0,01 mm<sup>2</sup> y 0,07 mm<sup>2</sup>, 0,01 mm<sup>2</sup> y 0,05 mm<sup>2</sup>, 0,01 mm<sup>2</sup> y 0,03 mm<sup>2</sup>, 0,01 mm<sup>2</sup> y 0,02 mm<sup>2</sup>, 0,01 mm<sup>2</sup> y 0,01 mm<sup>2</sup>, 0,01 mm<sup>2</sup> y 0,007 mm<sup>2</sup>, 0,01 mm<sup>2</sup> y 0,005 mm<sup>2</sup> y 0,03 mm<sup>2</sup>, 0,01 mm<sup>2</sup> y 0,02 mm<sup>2</sup>, 0,01 mm<sup>2</sup> y 0,01 mm<sup>2</sup>, 0,03 mm<sup>2</sup> y 1,0 mm<sup>2</sup>, 0,03 mm<sup>2</sup> y 0,9 mm<sup>2</sup>, 0,03 mm<sup>2</sup> y 0,8 mm<sup>2</sup>, 0,03 mm<sup>2</sup> y 0,7 mm<sup>2</sup>, 0,03 mm<sup>2</sup> y 0,6 mm<sup>2</sup>, 0,03 mm<sup>2</sup> y 0,5 mm<sup>2</sup>, 0,03 mm<sup>2</sup> y 0,4 mm<sup>2</sup>, 0,03 mm<sup>2</sup> y 0,3 mm<sup>2</sup>, 0,03 mm<sup>2</sup> y 0,2 mm<sup>2</sup>, 0,03 mm<sup>2</sup> y 0,1 mm<sup>2</sup>, 0,03 mm<sup>2</sup> y 0,07 mm<sup>2</sup>, 0,03 mm<sup>2</sup> y 0,05 mm<sup>2</sup>, 0,07 mm<sup>2</sup> y 1,0 mm<sup>2</sup>, 0,07 mm<sup>2</sup> y 0,9 mm<sup>2</sup>, 0,07 mm<sup>2</sup> y 0,8 mm<sup>2</sup>, 0,07 mm<sup>2</sup> y 0,7 mm<sup>2</sup>, 0,07 mm<sup>2</sup> y 0,6 mm<sup>2</sup>, 0,07 mm<sup>2</sup> y 0,5 mm<sup>2</sup>, 0,07 mm<sup>2</sup> y 0,4 mm<sup>2</sup>, 0,07 mm<sup>2</sup> y 0,3 mm<sup>2</sup>, 0,07 mm<sup>2</sup> y 0,2 mm<sup>2</sup>, 0,07 mm<sup>2</sup> y 0,1 mm<sup>2</sup>, 0,1 mm<sup>2</sup> y 1,0 mm<sup>2</sup>, 0,1 mm<sup>2</sup> y 0,9 mm<sup>2</sup>, 0,1 mm<sup>2</sup> y 0,8 mm<sup>2</sup>, 0,1 mm<sup>2</sup> y 0,7 mm<sup>2</sup>, 0,1 mm<sup>2</sup> y 0,6 mm<sup>2</sup>, 0,1 mm<sup>2</sup> y 0,5 mm<sup>2</sup>, 0,1 mm<sup>2</sup> y 0,4 mm<sup>2</sup>, 0,1 mm<sup>2</sup> y 0,3 mm<sup>2</sup>, 0,1 mm<sup>2</sup> y 0,2 mm<sup>2</sup>, 0,3 mm<sup>2</sup> y 1,0 mm<sup>2</sup>, 0,3 mm<sup>2</sup> y 0,9 mm<sup>2</sup>, 0,3 mm<sup>2</sup> y 0,8 mm<sup>2</sup>, 0,3 mm<sup>2</sup> y 0,7 mm<sup>2</sup>, 0,3 mm<sup>2</sup> y 0,6 mm<sup>2</sup>, 0,3 mm<sup>2</sup> y 0,5 mm<sup>2</sup>, 0,3 mm<sup>2</sup> y 0,4 mm<sup>2</sup>, 0,3 mm<sup>2</sup> y 0,3 mm<sup>2</sup>, 0,3 mm<sup>2</sup> y 0,2 mm<sup>2</sup>, 0,3 mm<sup>2</sup> y 0,1 mm<sup>2</sup>, 0,3 mm<sup>2</sup> y 0,07 mm<sup>2</sup>, 0,3 mm<sup>2</sup> y 0,05 mm<sup>2</sup>, 0,07 mm<sup>2</sup> y 1,0 mm<sup>2</sup>, 0,07 mm<sup>2</sup> y 0,9 mm<sup>2</sup>, 0,07 mm<sup>2</sup> y 0,8 mm<sup>2</sup>, 0,07 mm<sup>2</sup> y 0,7 mm<sup>2</sup>, 0,07 mm<sup>2</sup> y 0,6 mm<sup>2</sup>, 0,07 mm<sup>2</sup> y 0,5 mm<sup>2</sup>, 0,07 mm<sup>2</sup> y 0,4 mm<sup>2</sup>, 0,07 mm<sup>2</sup> y 0,3 mm<sup>2</sup>, 0,07 mm<sup>2</sup> y 0,2 mm<sup>2</sup>, 0,07 mm<sup>2</sup> y 0,1 mm<sup>2</sup>, 0,07 mm<sup>2</sup> y 0,07 mm<sup>2</sup>, 0,07 mm<sup>2</sup> y 0,05 mm<sup>2</sup>, 0,07 mm<sup>2</sup> y 0,03 mm<sup>2</sup>, 0,07 mm<sup>2</sup> y 0,02 mm<sup>2</sup>, 0,07 mm<sup>2</sup> y 0,01 mm<sup>2</sup>, 0,07 mm<sup>2</sup> y 0,007 mm<sup>2</sup>, 0,07 mm<sup>2</sup> y 0,005 mm<sup>2</sup>, 0,07 mm<sup>2</sup> y 0,003 mm<sup>2</sup>, 0,002 mm<sup>3</sup> o 0,001 mm<sup>3</sup>), o entre aproximadamente 0,001 mm<sup>3</sup> y 6 mm<sup>3</sup> (por ejemplo, 0,001 mm<sup>3</sup> y 5,75 mm<sup>3</sup>, 0,001 mm<sup>3</sup> y 5 mm<sup>3</sup>, 0,001 mm<sup>3</sup> y 5,25 mm<sup>3</sup>, 0,001 mm<sup>3</sup> y 4,75 mm<sup>3</sup>, 0,001 mm<sup>3</sup> y 4,5 mm<sup>3</sup>, 0,001 mm<sup>3</sup> y 4,25 mm<sup>3</sup>, 0,001 mm<sup>3</sup> y 4 mm<sup>3</sup>, 0,001 mm<sup>3</sup> y 3,75 mm<sup>3</sup>, 0,001 mm<sup>3</sup> y 3,5 mm<sup>3</sup>, 0,001 mm<sup>3</sup> y 3,25 mm<sup>3</sup>, 0,001 mm<sup>3</sup> y 3 mm<sup>3</sup>, 0,001 mm<sup>3</sup> y 2,75 mm<sup>3</sup>, 0,001 mm<sup>3</sup> y 2,5 mm<sup>3</sup>, 0,001 mm<sup>3</sup> y 2,25 mm<sup>3</sup>, 0,001 mm<sup>3</sup> y 2 mm<sup>3</sup>, 0,001 mm<sup>3</sup> y 1,75 mm<sup>3</sup>, 0,001 mm<sup>3</sup> y 1,5 mm<sup>3</sup>, 0,001 mm<sup>3</sup> y 1,25 mm<sup>3</sup>, 0,001 mm<sup>3</sup> y 1 mm<sup>3</sup>, 0,001 mm<sup>3</sup> y 0,9 mm<sup>3</sup>, 0,001 mm<sup>3</sup> y 0,8 mm<sup>3</sup>, 0,001 mm<sup>3</sup> y 0,7 mm<sup>3</sup>, 0,001 mm<sup>3</sup> y 0,6 mm<sup>3</sup>, 0,001 mm<sup>3</sup> y 0,5 mm<sup>3</sup>, 0,001 mm<sup>3</sup> y 0,4 mm<sup>3</sup>, 0,001 mm<sup>3</sup> y 0,3 mm<sup>3</sup>, 0,001 mm<sup>3</sup> y 0,2 mm<sup>3</sup>, 0,001 mm<sup>3</sup> y 0,1 mm<sup>3</sup>, 0,001 mm<sup>3</sup> y 0,07 mm<sup>3</sup>, 0,001 mm<sup>3</sup> y 0,05 mm<sup>3</sup>, 0,001 mm<sup>3</sup> y 0,03 mm<sup>3</sup>, 0,001 mm<sup>3</sup> y 0,02 mm<sup>3</sup>, 0,001 mm<sup>3</sup> y 0,01 mm<sup>3</sup>, 0,001 mm<sup>3</sup> y 0,007 mm<sup>3</sup>, 0,001 mm<sup>3</sup> y 0,005 mm<sup>3</sup>, 0,001 mm<sup>3</sup> y 0,003 mm<sup>3</sup> y 0,003 mm<sup>3</sup>, 0,001 mm<sup>3</sup> y 0,002 mm<sup>3</sup>, 0,003 mm<sup>3</sup> y 6 mm<sup>3</sup>, 0,003 mm<sup>3</sup> y 5,75 mm<sup>3</sup>, 0,003 mm<sup>3</sup> y 5 mm<sup>3</sup>, 0,003 mm<sup>3</sup> y 5,25 mm<sup>3</sup>, 0,003 mm<sup>3</sup> y 4,75 mm<sup>3</sup>, 0,003 mm<sup>3</sup> y 4,5 mm<sup>3</sup>, 0,003 mm<sup>3</sup> y 4,25 mm<sup>3</sup>, 0,003 mm<sup>3</sup> y 4 mm<sup>3</sup>, 0,003 mm<sup>3</sup> y 3,75 mm<sup>3</sup>, 0,003 mm<sup>3</sup> y 3,5 mm<sup>3</sup>, 0,003 mm<sup>3</sup> y 3,25 mm<sup>3</sup>, 0,003 mm<sup>3</sup> y 3 mm<sup>3</sup>, 0,003 mm<sup>3</sup> y 2,75 mm<sup>3</sup>, 0,003 mm<sup>3</sup> y 2,5 mm<sup>3</sup>, 0,003 mm<sup>3</sup> y 2,25 mm<sup>3</sup>, 0,003 mm<sup>3</sup> y 2 mm<sup>3</sup>, 0,003 mm<sup>3</sup> y 1,75 mm<sup>3</sup>, 0,003 mm<sup>3</sup> y 1,5 mm<sup>3</sup>, 0,003 mm<sup>3</sup> y 1,25 mm<sup>3</sup>, 0,003 mm<sup>3</sup> y 1 mm<sup>3</sup>, 0,003 mm<sup>3</sup> y 0,9 mm<sup>3</sup>, 0,003 mm<sup>3</sup> y 0,8 mm<sup>3</sup>, 0,003 mm<sup>3</sup> y 0,7 mm<sup>3</sup>, 0,003 mm<sup>3</sup> y 0,6 mm<sup>3</sup>, 0,003 mm<sup>3</sup> y 0,5 mm<sup>3</sup>, 0,003 mm<sup>3</sup> y 0,4 mm<sup>3</sup>, 0,003 mm<sup>3</sup> y 0,3 mm<sup>3</sup>, 0,003 mm<sup>3</sup> y 0,2 mm<sup>3</sup>, 0,003 mm<sup>3</sup> y 0,1 mm<sup>3</sup>, 0,003 mm<sup>3</sup> y 0,07 mm<sup>3</sup>, 0,003 mm<sup>3</sup> y 0,05 mm<sup>3</sup>, 0,003 mm<sup>3</sup> y 0,03 mm<sup>3</sup>, 0,003 mm<sup>3</sup> y 0,02 mm<sup>3</sup>, 0,003 mm<sup>3</sup> y 0,01 mm<sup>3</sup>, 0,003 mm<sup>3</sup> y 0,007 mm<sup>3</sup>, 0,003 mm<sup>3</sup> y 0,005 mm<sup>3</sup>, 0,003 mm<sup>3</sup> y 0,003 mm<sup>3</sup> y 5 mm<sup>3</sup>, 0,005 mm<sup>3</sup> y 5,25 mm<sup>3</sup>, 0,005 mm<sup>3</sup> y 4,75 mm<sup>3</sup>, 0,005 mm<sup>3</sup> y 4,5 mm<sup>3</sup>, 0,005 mm<sup>3</sup> y 4,25 mm<sup>3</sup>, 0,005 mm<sup>3</sup> y 4 mm<sup>3</sup>, 0,005 mm<sup>3</sup> y 3,75 mm<sup>3</sup>, 0,005 mm<sup>3</sup> y 3,5 mm<sup>3</sup>, 0,005 mm<sup>3</sup> y 3,25 mm<sup>3</sup>, 0,005 mm<sup>3</sup> y 3 mm<sup>3</sup>, 0,005 mm<sup>3</sup> y 2,75 mm<sup>3</sup>, 0,005 mm<sup>3</sup> y 2,5 mm<sup>3</sup>, 0,005 mm<sup>3</sup> y 2,25 mm<sup>3</sup>, 0,005 mm<sup>3</sup> y 2 mm<sup>3</sup>, 0,005 mm<sup>3</sup> y 1,75 mm<sup>3</sup>, 0,005 mm<sup>3</sup> y 1,5 mm<sup>3</sup>, 0,005 mm<sup>3</sup> y 1,25 mm<sup>3</sup>, 0,005 mm<sup>3</sup> y 1 mm<sup>3</sup>, 0,005 mm<sup>3</sup> y 0,9 mm<sup>3</sup>, 0,005 mm<sup>3</sup> y 0,8 mm<sup>3</sup>, 0,005 mm<sup>3</sup> y 0,7 mm<sup>3</sup>, 0,005 mm<sup>3</sup> y 0,6 mm<sup>3</sup>, 0,005 mm<sup>3</sup> y 0,5 mm<sup>3</sup>, 0,005 mm<sup>3</sup> y 0,4 mm<sup>3</sup>, 0,005 mm<sup>3</sup> y 0,3 mm<sup>3</sup>, 0,005 mm<sup>3</sup> y 0,2 mm<sup>3</sup>, 0,005 mm<sup>3</sup> y 0,1 mm<sup>3</sup>, 0,005 mm<sup>3</sup> y 0,07 mm<sup>3</sup>, 0,005 mm<sup>3</sup> y 0,05 mm<sup>3</sup>, 0,005 mm<sup>3</sup> y 0,03 mm<sup>3</sup>, 0,005 mm<sup>3</sup> y 0,02 mm<sup>3</sup>, 0,005 mm<sup>3</sup> y 0,01 mm<sup>3</sup>, 0,005 mm<sup>3</sup> y 0,007 mm<sup>3</sup>, 0,01 mm<sup>3</sup> y 6 mm<sup>3</sup>, 0,01 mm<sup>3</sup> y 5,75 mm<sup>3</sup>, 0,01 mm<sup>3</sup> y 5 mm<sup>3</sup>, 0,01 mm<sup>3</sup> y 5,25 mm<sup>3</sup>, 0,01 mm<sup>3</sup> y 4,75 mm<sup>3</sup>, 0,01 mm<sup>3</sup> y 4,5 mm<sup>3</sup>, 0,01 mm<sup>3</sup> y 4,25 mm<sup>3</sup>, 0,01 mm<sup>3</sup> y 4 mm<sup>3</sup>, 0,01 mm<sup>3</sup> y 3,75 mm<sup>3</sup>, 0,01 mm<sup>3</sup> y 3,5 mm<sup>3</sup>, 0,01 mm<sup>3</sup> y 3,25 mm<sup>3</sup>, 0,01 mm<sup>3</sup> y 3 mm<sup>3</sup>, 0,01 mm<sup>3</sup> y 2,75 mm<sup>3</sup>, 0,01 mm<sup>3</sup> y 2,5 mm<sup>3</sup>, 0,01 mm<sup>3</sup> y 2,25 mm<sup>3</sup>, 0,01 mm<sup>3</sup> y 2 mm<sup>3</sup>, 0,01 mm<sup>3</sup> y 1,75 mm<sup>3</sup>, 0,01 mm<sup>3</sup> y 1,5 mm<sup>3</sup>

5 mm<sup>3</sup>, 0,01 mm<sup>3</sup> y 1,25 mm<sup>3</sup>, 0,01 mm<sup>3</sup> y 1 mm<sup>3</sup>, 0,01 mm<sup>3</sup> y 0,9 mm<sup>3</sup>, 0,01 mm<sup>3</sup> y 0,8 mm<sup>3</sup>, 0,01 mm<sup>3</sup> y 0,7 mm<sup>3</sup>, 0,01 mm<sup>3</sup> y 0,6 mm<sup>3</sup>, 0,01 mm<sup>3</sup> y 0,5 mm<sup>3</sup>, 0,01 mm<sup>3</sup> y 0,4 mm<sup>3</sup>, 0,01 mm<sup>3</sup> y 0,3 mm<sup>3</sup>, 0,01 mm<sup>3</sup> y 0,2 mm<sup>3</sup>, 0,01 mm<sup>3</sup> y 0,1 mm<sup>3</sup>, 0,01 mm<sup>3</sup> y 0,07 mm<sup>3</sup>, 0,01 mm<sup>3</sup> y 0,05 mm<sup>3</sup>, 0,01 mm<sup>3</sup> y 0,03 mm<sup>3</sup>, 0,01 mm<sup>3</sup> y 0,02 mm<sup>3</sup>, 0,05 mm<sup>3</sup> y 6 mm<sup>3</sup>, 0,05 mm<sup>3</sup> y 5,75 mm<sup>3</sup>, 0,05 mm<sup>3</sup> y 5 mm<sup>3</sup>, 0,05 mm<sup>3</sup> y 5,25 mm<sup>3</sup>, 0,05 mm<sup>3</sup> y 4,75 mm<sup>3</sup>, 0,05 mm<sup>3</sup> y 4,5 mm<sup>3</sup>, 0,05 mm<sup>3</sup> y 4,25 mm<sup>3</sup>, 0,05 mm<sup>3</sup> y 4 mm<sup>3</sup>, 0,05 mm<sup>3</sup> y 3,75 mm<sup>3</sup>, 0,05 mm<sup>3</sup> y 3,5 mm<sup>3</sup>, 0,05 mm<sup>3</sup> y 3,25 mm<sup>3</sup>, 0,05 mm<sup>3</sup> y 3 mm<sup>3</sup>, 0,05 mm<sup>3</sup> y 2,75 mm<sup>3</sup>, 0,05 mm<sup>3</sup> y 2,5 mm<sup>3</sup>, 0,05 mm<sup>3</sup> y 2,25 mm<sup>3</sup>, 0,05 mm<sup>3</sup> y 2 mm<sup>3</sup>, 0,05 mm<sup>3</sup> y 1,75 mm<sup>3</sup>, 0,05 mm<sup>3</sup> y 1,5 mm<sup>3</sup>, 0,05 mm<sup>3</sup> y 1,25 mm<sup>3</sup>, 0,05 mm<sup>3</sup> y 1 mm<sup>3</sup>, 0,05 mm<sup>3</sup> y 0,9 mm<sup>3</sup>, 0,05 mm<sup>3</sup> y 0,8 mm<sup>3</sup>, 0,05 mm<sup>3</sup> y 0,7 mm<sup>3</sup>, 0,05 mm<sup>3</sup> y 0,6 mm<sup>3</sup>, 0,05 mm<sup>3</sup> y 0,5 mm<sup>3</sup>, 0,05 mm<sup>3</sup> y 0,4 mm<sup>3</sup>, 0,05 mm<sup>3</sup> y 0,3 mm<sup>3</sup>, 0,05 mm<sup>3</sup> y 0,2 mm<sup>3</sup>, 0,05 mm<sup>3</sup> y 0,1 mm<sup>3</sup>, 0,05 mm<sup>3</sup> y 0,07 mm<sup>3</sup>, 0,1 mm<sup>3</sup> y 6 mm<sup>3</sup>, 0,1 mm<sup>3</sup> y 5,75 mm<sup>3</sup>, 0,1 mm<sup>3</sup> y 5 mm<sup>3</sup>, 0,1 mm<sup>3</sup> y 5,25 mm<sup>3</sup>, 0,1 mm<sup>3</sup> y 4,75 mm<sup>3</sup>, 0,1 mm<sup>3</sup> y 4,5 mm<sup>3</sup>, 0,1 mm<sup>3</sup> y 4,25 mm<sup>3</sup>, 0,1 mm<sup>3</sup> y 4 mm<sup>3</sup>, 0,1 mm<sup>3</sup> y 3,75 mm<sup>3</sup>, 0,1 mm<sup>3</sup> y 3,5 mm<sup>3</sup>, 0,1 mm<sup>3</sup> y 3,25 mm<sup>3</sup>, 0,1 mm<sup>3</sup> y 3 mm<sup>3</sup>, 0,1 mm<sup>3</sup> y 2,75 mm<sup>3</sup>, 0,1 mm<sup>3</sup> y 2,5 mm<sup>3</sup>, 0,1 mm<sup>3</sup> y 2,25 mm<sup>3</sup>, 0,1 mm<sup>3</sup> y 2 mm<sup>3</sup>, 0,1 mm<sup>3</sup> y 1,75 mm<sup>3</sup>, 0,1 mm<sup>3</sup> y 1,5 mm<sup>3</sup>, 0,1 mm<sup>3</sup> y 1,25 mm<sup>3</sup>, 0,1 mm<sup>3</sup> y 1 mm<sup>3</sup>, 0,1 mm<sup>3</sup> y 0,9 mm<sup>3</sup>, 0,1 mm<sup>3</sup> y 0,8 mm<sup>3</sup>, 0,1 mm<sup>3</sup> y 0,7 mm<sup>3</sup>, 0,1 mm<sup>3</sup> y 0,6 mm<sup>3</sup>, 0,1 mm<sup>3</sup> y 0,5 mm<sup>3</sup>, 0,1 mm<sup>3</sup> y 0,4 mm<sup>3</sup>, 0,1 mm<sup>3</sup> y 0,3 mm<sup>3</sup>, 0,1 mm<sup>3</sup> y 0,2 mm<sup>3</sup>, 0,1 mm<sup>3</sup> y 0,1 mm<sup>3</sup>, 0,5 mm<sup>3</sup> y 6 mm<sup>3</sup>, 0,5 mm<sup>3</sup> y 5,75 mm<sup>3</sup>, 0,5 mm<sup>3</sup> y 5 mm<sup>3</sup>, 0,5 mm<sup>3</sup> y 5,25 mm<sup>3</sup>, 0,5 mm<sup>3</sup> y 4,75 mm<sup>3</sup>, 0,5 mm<sup>3</sup> y 4,5 mm<sup>3</sup>, 0,5 mm<sup>3</sup> y 4,25 mm<sup>3</sup>, 0,5 mm<sup>3</sup> y 4 mm<sup>3</sup>, 0,5 mm<sup>3</sup> y 3,75 mm<sup>3</sup>, 0,5 mm<sup>3</sup> y 3,5 mm<sup>3</sup>, 0,5 mm<sup>3</sup> y 3,25 mm<sup>3</sup>, 0,5 mm<sup>3</sup> y 3 mm<sup>3</sup>, 0,5 mm<sup>3</sup> y 2,75 mm<sup>3</sup>, 0,5 mm<sup>3</sup> y 2,5 mm<sup>3</sup>, 0,5 mm<sup>3</sup> y 2,25 mm<sup>3</sup>, 0,5 mm<sup>3</sup> y 2 mm<sup>3</sup>, 0,5 mm<sup>3</sup> y 1,75 mm<sup>3</sup>, 0,5 mm<sup>3</sup> y 1,5 mm<sup>3</sup>, 0,5 mm<sup>3</sup> y 1,25 mm<sup>3</sup>, 0,5 mm<sup>3</sup> y 1 mm<sup>3</sup>, 0,5 mm<sup>3</sup> y 0,9 mm<sup>3</sup>, 0,5 mm<sup>3</sup> y 0,8 mm<sup>3</sup>, 0,5 mm<sup>3</sup> y 0,7 mm<sup>3</sup>, 0,5 mm<sup>3</sup> y 0,6 mm<sup>3</sup>, 1 mm<sup>3</sup> y 6 mm<sup>3</sup>, 1 mm<sup>3</sup> y 5,75 mm<sup>3</sup>, 1 mm<sup>3</sup> y 5 mm<sup>3</sup>, 1 mm<sup>3</sup> y 5,25 mm<sup>3</sup>, 1 mm<sup>3</sup> y 4,75 mm<sup>3</sup>, 1 mm<sup>3</sup> y 4,5 mm<sup>3</sup>, 1 mm<sup>3</sup> y 4,25 mm<sup>3</sup>, 1 mm<sup>3</sup> y 4 mm<sup>3</sup>, 1 mm<sup>3</sup> y 3,75 mm<sup>3</sup>, 1 mm<sup>3</sup> y 3,5 mm<sup>3</sup>, 1 mm<sup>3</sup> y 3,25 mm<sup>3</sup>, 1 mm<sup>3</sup> y 3 mm<sup>3</sup>, 1 mm<sup>3</sup> y 2,75 mm<sup>3</sup>, 1 mm<sup>3</sup> y 2,5 mm<sup>3</sup>, 1 mm<sup>3</sup> y 2,25 mm<sup>3</sup>, 1 mm<sup>3</sup> y 2 mm<sup>3</sup>, 1 mm<sup>3</sup> y 1,75 mm<sup>3</sup>, 1 mm<sup>3</sup> y 1,5 mm<sup>3</sup>, 1 mm<sup>3</sup> y 1,25 mm<sup>3</sup>, 1,5 mm<sup>3</sup> y 6 mm<sup>3</sup>, 1,5 mm<sup>3</sup> y 5,75 mm<sup>3</sup>, 1,5 mm<sup>3</sup> y 5 mm<sup>3</sup>, 1,5 mm<sup>3</sup> y 5,25 mm<sup>3</sup>, 1,5 mm<sup>3</sup> y 4,75 mm<sup>3</sup>, 1,5 mm<sup>3</sup> y 4,5 mm<sup>3</sup>, 1,5 mm<sup>3</sup> y 4,25 mm<sup>3</sup>, 1,5 mm<sup>3</sup> y 4 mm<sup>3</sup>, 1,5 mm<sup>3</sup> y 3,75 mm<sup>3</sup>, 1,5 mm<sup>3</sup> y 3,5 mm<sup>3</sup>, 1,5 mm<sup>3</sup> y 3,25 mm<sup>3</sup>, 1,5 mm<sup>3</sup> y 3 mm<sup>3</sup>, 1,5 mm<sup>3</sup> y 2,75 mm<sup>3</sup>, 1,5 mm<sup>3</sup> y 2,5 mm<sup>3</sup>, 1,5 mm<sup>3</sup> y 2,25 mm<sup>3</sup>, 1,5 mm<sup>3</sup> y 2 mm<sup>3</sup>, 1,5 mm<sup>3</sup> y 1,75 mm<sup>3</sup>, 2,0 mm<sup>3</sup> y 6 mm<sup>3</sup>, 2,0 mm<sup>3</sup> y 5,75 mm<sup>3</sup>, 2,0 mm<sup>3</sup> y 5 mm<sup>3</sup>, 2,0 mm<sup>3</sup> y 5,25 mm<sup>3</sup>, 2,0 mm<sup>3</sup> y 4,75 mm<sup>3</sup>, 2,0 mm<sup>3</sup> y 4,5 mm<sup>3</sup>, 2,0 mm<sup>3</sup> y 4,25 mm<sup>3</sup>, 2,0 mm<sup>3</sup> y 4 mm<sup>3</sup>, 2,0 mm<sup>3</sup> y 3,75 mm<sup>3</sup>, 2,0 mm<sup>3</sup> y 3,5 mm<sup>3</sup>, 2,0 mm<sup>3</sup> y 3,25 mm<sup>3</sup>, 2,0 mm<sup>3</sup> y 3 mm<sup>3</sup>, 2,0 mm<sup>3</sup> y 2,75 mm<sup>3</sup>, 2,0 mm<sup>3</sup> y 2,5 mm<sup>3</sup>, 2,0 mm<sup>3</sup> y 2,25 mm<sup>3</sup>, 2,5 mm<sup>3</sup> y 6 mm<sup>3</sup>, 2,5 mm<sup>3</sup> y 5,75 mm<sup>3</sup>, 2,5 mm<sup>3</sup> y 5 mm<sup>3</sup>, 2,5 mm<sup>3</sup> y 5,25 mm<sup>3</sup>, 2,5 mm<sup>3</sup> y 4,75 mm<sup>3</sup>, 2,5 mm<sup>3</sup> y 4,5 mm<sup>3</sup>, 2,5 mm<sup>3</sup> y 4,25 mm<sup>3</sup>, 2,5 mm<sup>3</sup> y 4 mm<sup>3</sup>, 2,5 mm<sup>3</sup> y 3,75 mm<sup>3</sup>, 2,5 mm<sup>3</sup> y 3,5 mm<sup>3</sup>, 2,5 mm<sup>3</sup> y 3,25 mm<sup>3</sup>, 2,5 mm<sup>3</sup> y 3 mm<sup>3</sup>, 2,5 mm<sup>3</sup> y 2,75 mm<sup>3</sup>, 3,0 mm<sup>3</sup> y 6 mm<sup>3</sup>, 3,0 mm<sup>3</sup> y 5,75 mm<sup>3</sup>, 3,0 mm<sup>3</sup> y 5 mm<sup>3</sup>, 3,0 mm<sup>3</sup> y 5,25 mm<sup>3</sup>, 3,0 mm<sup>3</sup> y 4,75 mm<sup>3</sup>, 3,0 mm<sup>3</sup> y 4,5 mm<sup>3</sup>, 3,0 mm<sup>3</sup> y 4,25 mm<sup>3</sup>, 3,0 mm<sup>3</sup> y 4 mm<sup>3</sup>, 3,0 mm<sup>3</sup> y 3,75 mm<sup>3</sup>, 3,0 mm<sup>3</sup> y 3,5 mm<sup>3</sup>, 3,0 mm<sup>3</sup> y 3,25 mm<sup>3</sup>, 3,5 mm<sup>3</sup> y 6 mm<sup>3</sup>, 3,5 mm<sup>3</sup> y 5,75 mm<sup>3</sup>, 3,5 mm<sup>3</sup> y 5 mm<sup>3</sup>, 3,5 mm<sup>3</sup> y 5,25 mm<sup>3</sup>, 3,5 mm<sup>3</sup> y 4,75 mm<sup>3</sup>, 3,5 mm<sup>3</sup> y 4,5 mm<sup>3</sup>, 3,5 mm<sup>3</sup> y 4,25 mm<sup>3</sup>, 3,5 mm<sup>3</sup> y 4 mm<sup>3</sup>, 3,5 mm<sup>3</sup> y 3,75 mm<sup>3</sup>, 4 mm<sup>3</sup> y 6 mm<sup>3</sup>, 4 mm<sup>3</sup> y 5,75 mm<sup>3</sup>, 4 mm<sup>3</sup> y 5 mm<sup>3</sup>, 4 mm<sup>3</sup> y 5,25 mm<sup>3</sup>, 4 mm<sup>3</sup> y 4,75 mm<sup>3</sup>, 4 mm<sup>3</sup> y 4,5 mm<sup>3</sup>, 4 mm<sup>3</sup> y 4,25 mm<sup>3</sup>, 4,5 mm<sup>3</sup> y 6 mm<sup>3</sup>, 4,5 mm<sup>3</sup> y 5,75 mm<sup>3</sup>, 4,5 mm<sup>3</sup> y 5 mm<sup>3</sup>, 4,5 mm<sup>3</sup> y 5,25 mm<sup>3</sup>, 4,5 mm<sup>3</sup> y 4,75 mm<sup>3</sup>, 5 mm<sup>3</sup> y 6 mm<sup>3</sup> o 5 mm<sup>3</sup> y 5,75 mm<sup>3</sup>).

Según la invención, las microheridas en la piel formadas por la aguja de núcleo hueco comprendida por el dispositivo de tratamiento de la piel de la presente invención tienen una dimensión de área inferior a 4 mm<sup>2</sup> y/o una dimensión volumétrica inferior a 6 mm<sup>3</sup>.

40 Cuando se observa desde la parte superior de la piel (es decir, a lo largo de la dirección z o en el plano xy de la piel), la forma del orificio puede ser circular o no circular (por ejemplo, elíptica). Ejemplos de formas de partes de tejido se proporcionan en las figuras 1A-1C y 3A-3C como se describe en su texto asociado de la publicación EE.UU. n° 2012/0041430.

45 Puede ser retirada cualquier fracción de área beneficiosa de la zona de la piel, como una fracción de área de menos de aproximadamente 70% (por ejemplo, menos de aproximadamente 65%, 60%, 55%, 50%, 45%, 40%, 35%, 30%, 25%, 20%, 10% o 5%) o como entre aproximadamente 5% y 80% (por ejemplo, entre aproximadamente 5% y 10%, 5% y 10%, 5% y 20%, 5% y 25%, 5% y 30%, 5% y 35%, 5% y 40%, 5% y 45%, 5% y 50%, 5% y 55%, 5% y 60%, 5% y 65%, 5% y 70%, 5% y 75%, 10% y 10%, 10% y 20%, 10% y 25%, 10% y 30%, 10% y 35%, 10% y 40%, 10% y 45%, 10% y 50%, 10% y 55%, 10% y 60%, 10% y 65%, 10% y 70%, 10% y 75%, 10% y 80%, 15% y 20%, 15% y 25%, 15% y 30%, 15% y 35%, 15% y 40%, 15% y 45%, 15% y 50%, 15% y 55%, 15% y 60%, 15% y 65%, 15% y 70%, 15% y 75%, 15% y 80%, 20% y 25%, 20% y 30%, 20% y 35%, 20% y 40%, 20% y 45%, 20% y 50%, 20% y 55%, 20% y 60%, 20% y 65%, 20% y 70%, 20% y 75% o 20% y 80%).

55 Además, se pueden hacer incisiones o escisiones en la pluralidad de partes de tejidos en cualquier modelo beneficioso dentro de la zona de la piel. Ejemplos de modelos en la zona de la piel incluyen modelos de baldosas o formas de tipo fractal, en las que la ordenación de tubos huecos se puede disponer, por ejemplo, en una base, para efectuar este modelo. Por ejemplo, se pueden hacer incisiones o escisiones de una mayor densidad y/o una separación menor de porciones de tejidos (por ejemplo, ranuras y/o orificios) en la piel en el centro del modelo o en partes más gruesas de la piel. En otro ejemplo, el modelo en de la piel puede ser de hileras aleatorias, hileras escalonadas, hileras paralelas, un modelo circular, un modelo espiral, un modelo cuadrado o rectangular, un modelo triangular, un modelo hexagonal, una distribución radial o una combinación de uno o más de estos modelos de las partes de tejido con incisiones o escisiones. El modelo puede surgir de modificaciones en la longitud media, profundidad o anchura de una porción de tejido con incisiones o escisiones, así como de la densidad, orientación y separación entre estas incisiones y/o escisiones (por ejemplo, usando un aparato que tenga una o más cuchillas o

tubos con diferentes longitudes, anchuras o geometrías que estén dispuestas en una densidad particular o modelo de separación). Estos modelos pueden ser optimizados para favorecer la contracción o expansión unidireccional, no direccional o multidireccional de la piel (por ejemplo, en dirección x, dirección y, dirección z, plano xy, plano yz, plano xz y/o plano xyz), como modificando la longitud media, profundidad, anchura, densidad, orientación y/o separación entre incisiones y/o escisiones.

Se pueden hacer incisiones o escisiones en cualquier porción útil de la piel. Estas porciones de tejidos pueden incluir tejido epidérmico, tejido dérmico y/o células o tejido próximo al límite de la capa dérmica/grasa (por ejemplo, células madre). En realizaciones particulares, las porciones de tejido con incisiones o escisiones forman un orificio en la zona de la piel, en que la profundidad del orificio es de más de aproximadamente 1,0 mm y da lugar una porción de tejido que tiene una longitud que es más de aproximadamente 1,0 mm (por ejemplo, aproximadamente 1,0 mm, 1,5 mm, 2,0 mm, 2,5 mm, 3,0 mm o 3,5 mm). En realizaciones particulares, las porciones de tejidos con incisiones u escisiones forman una ranura en la zona de la piel, en que la profundidad de la ranura es de más de aproximadamente 1,0 mm y da lugar una porción de tejido que tiene una longitud que es de más de aproximadamente 1,0 mm (por ejemplo, aproximadamente 1,0 mm, 1,5 mm, 2,0 mm, 2,5 mm, 3,0 mm o 3,5 mm). En algunas realizaciones, la porción de tejido tiene una longitud que corresponde a una profundidad total típica de la capa de la piel (por ejemplo, capas epidérmica y dérmica). Basándose en la parte del cuerpo, la profundidad total de las capas epidérmica y dérmica puede variar. En algunas realizaciones, la profundidad de la capa epidérmica es entre aproximadamente 0,8 mm y 1,4 mm y/o la profundidad de la capa dérmica es entre aproximadamente 0,3 mm y 4,0 mm. En otras realizaciones, la profundidad total de la capa de piel (por ejemplo, capas epidérmica y dérmica) es entre aproximadamente 1,0 mm y 5,5 mm, dando lugar así a una porción de tejido que tiene una longitud entre aproximadamente 1,0 mm y 5,5 mm (por ejemplo, entre aproximadamente 1,0 mm y 1,5 mm, 1,0 mm y 2,0 mm, 1,0 mm y 2,5 mm, 1,0 mm y 3,0 mm, 1,0 mm y 3,5 mm, 1,0 mm y 4,0 mm, 1,0 mm y 4,5 mm, 1,0 mm y 5,0 mm, 1,5 mm y 2,0 mm, 1,5 mm y 2,5 mm, 1,5 mm y 3,0 mm, 1,5 mm y 3,5 mm, 1,5 mm y 4,0 mm, 1,5 mm y 4,5 mm, 1,5 mm y 5,0 mm, 2,0 mm y 2,5 mm, 2,0 mm y 3,0 mm, 2,0 mm y 3,5 mm, 2,0 mm y 4,0 mm, 2,0 mm y 4,5 mm, 2,0 mm y 5,0 mm, 2,5 mm y 3,0 mm, 2,5 mm y 3,5 mm, 2,5 mm y 4,0 mm, 2,5 mm y 4,5 mm, 2,5 mm y 5,0 mm, 3,0 mm y 3,5 mm, 3,0 mm y 4,0 mm, 3,0 mm y 4,5 mm, 3,0 mm y 5,0 mm, 3,0 y 5,5 mm, 3,5 mm y 4,0 mm, 3,5 mm y 4,5 mm, 3,5 mm y 5,0 mm, 3,5 y 5,5 mm, 4,0 mm y 4,5 mm, 4,0 mm y 5,0 mm, 4,0 y 5,5 mm, 4,5 mm y 5,0 mm, 4,5 y 5,5 mm o 5,0 mm y 5,5 mm). Todavía en otras realizaciones, la profundidad total media de la porción de tejido o la capa de piel (por ejemplo, capas epidérmica y dérmica) es de aproximadamente 1,5 mm. Todavía en otras realizaciones, la profundidad total media de la porción de tejido o la capa de piel (por ejemplo, capas epidérmica y dérmica) es de aproximadamente 3 mm. En otras realizaciones, la porción de tejido no incluye una cantidad significativa de tejido subcutáneo y cualquier aparato descrito en la presente memoria descriptiva puede ser optimizado (por ejemplo, con una o más disposiciones de parada) para controlar la profundidad de la incisión o escisión y/o la longitud de las porciones de tejido con incisiones o escisiones.

Las incisiones se pueden realizar mediante cualquier procedimiento o componente útil. Por ejemplo, se puede conseguir una pluralidad de porciones de tejido con incisiones mediante el uso de un láser ablativo (por ejemplo, un láser de CO<sub>2</sub> ablativo (aproximadamente 10.600 nm), un láser CO<sub>2</sub> fraccionado superficial, un láser Er: YAG fraccionado (aproximadamente 2.940 nm), un láser Er: YSGG fraccionado (aproximadamente 2.790 nm), un láser de Nd-YAG (aproximadamente 1.320 nm), un láser fototermólisis fraccionada de IR media o un láser de CO<sub>2</sub> de ablación dérmica profunda fraccionada), un aparato ultrasónico, una fuente de luz no coherente, una fuente de radiofrecuencia, o una pluralidad de cuchillas (por ejemplo, cuchillas sustancialmente paralelas). Las una o más cuchillas pueden incluir cuchillas contiguas conectadas para proporcionar aberturas (o ranuras) alargadas y estrechas en la zona de la piel. Ejemplos de procedimientos y aparatos que incluyen una o más cuchillas se describen las figuras 3, 4, 5A-5B, 6A-6B, 7A-7C, 8A-8C, 9, 10, 11A-11B, 14, 15A-15B y 16A-16D y su texto asociado en la publicación de EE.UU. n.º 2011/0251602, de porciones de tejidos.

Según la invención, el dispositivo de tratamiento de la piel comprende un aplicador que comprende una aguja de núcleo hueco para realizar las respectivas incisiones.

Las escisiones se pueden realizar mediante cualquier procedimiento o componente útil. Por ejemplo, se puede conseguir una pluralidad de porciones de tejidos con escisiones mediante el uso de uno o más tubos o agujas huecos (por ejemplo, en que el diámetro interno de al menos un tubo es de menos de aproximadamente 0,5 mm, aproximadamente 0,3 mm o aproximadamente 0,2 mm) o uno o más tubos o agujas macizos. Los componentes para realizar las escisiones que están comprendidos por la invención incluyen una aguja (por ejemplo, una aguja de calibre 16 que tiene un diámetro interno de 1,194 mm; una aguja de calibre 18 que tiene un diámetro interno de 0,838 mm; una aguja de calibre 20 que tiene un diámetro interno de 0,564 mm una aguja de calibre 23 que tiene un diámetro interno de aproximadamente 0,337 mm y un diámetro externo de aproximadamente 0,51 mm, dando lugar a una porción de tejido que tiene una dimensión (por ejemplo, un ancho o diámetro) de aproximadamente 0,3 mm, una aguja de calibre 25 que tiene un diámetro interno de aproximadamente 0,26 mm o una aguja de calibre 25 de paredes delgadas que tiene un diámetro interno de aproximadamente 0,31 mm y un diámetro exterior de aproximadamente 0,51 mm, dando lugar a una porción de tejido que tiene una dimensión (por ejemplo, una anchura o diámetro) de aproximadamente 0,2 mm, una aguja de calibre 30 que tiene un diámetro interno de aproximadamente 0,159 mm, una aguja de calibre 32 que tiene un diámetro interno de aproximadamente 0,108 mm, o una aguja de calibre 34 que tiene un diámetro interno de aproximadamente 0,0826 mm), en que estas agujas

pueden ser aguja de biopsia hueca o una aguja maciza; uno o más microaladros; o uno o más microabrasivos.

La geometría del uno o más tubos puede incluir al menos dos puntos (o clavijas) (por ejemplo, al menos tres, cuatro, cinco, seis, siete, ocho o más puntos) proporcionados en un extremo distante del tubo (por ejemplo, para facilitar la separación de las porciones de tejido del tejido circundante y/o la inserción de los tubos en la región de la piel), en que el ángulo formado por al menos uno de los puntos es de aproximadamente treinta grados. Ejemplos de tubos incluyen los que tienen dos puntos (por ejemplo, triturando en orientaciones que están separadas 180 grados), tres puntos (por ejemplo, triturando en orientaciones que están separadas en 120 grados) o cuatro puntos (por ejemplo, triturando en orientaciones que están separadas en 90 grados). Los puntos pueden incluir opcionalmente un borde biselado (por ejemplo, para facilitar adicionalmente la separación de porciones de tejidos o la inserción de tubos).

Los puntos pueden tener cualquier configuración geométrica útil. En un ejemplo, el tubo tiene un eje longitudinal (es decir, a lo largo de la longitud del tubo) y un diámetro (es decir, a través de la sección transversal del tubo), así como un extremo próximo y el extremo distante. El extremo distante puede incluir uno o más puntos, en que cada punto está caracterizado por un ángulo  $\alpha$  (es decir, el ángulo entre cada uno de los lados laterales opuestos del tubo que forma el punto y el eje longitudinal del tubo). Cuando se ve desde el lado, el ángulo formado por el punto está caracterizado por un ángulo  $2\alpha$ . Por ejemplo, un ángulo de inclinación de aproximadamente 30 grados corresponde a un ángulo  $\alpha$  de aproximadamente 15 grados. Adicionalmente, el extremo distante del tubo puede estar formado (por ejemplo, triturando o cortando) a un ángulo  $\alpha$ , por ejemplo, para formar una segunda estructura biselada en el extremo distante de un tubo, en que este segundo biselado está caracteriza por un ángulo  $\beta$  y es ortogonal respecto al primer punto (o biselado) caracterizado por el ángulo  $\alpha$ . Este segundo biselado puede ser proporcionado para reducir el tamaño o la anchura del punto. Ejemplos de ángulos  $\alpha$  y  $\beta$  incluyen menos de aproximadamente 20 grados, 15 grados, 10 grados o 5 grados (por ejemplo, aproximadamente 15 grados, 10 grados, 6 grados, 5 grados o 3 grados). Véanse, por ejemplo, las figuras 8A-8J y su texto asociado de la publicación de EE.UU. n° 2011/0313429, para ejemplos de puntos, ángulo  $\alpha$  y ángulo  $\beta$ .

Los tubos pueden incluir opcionalmente una o más hendiduras con el espacio abierto de la aguja (es decir, si el tubo es hueco) y/o extensiones en la superficie exterior de la aguja (por ejemplo, en la parte distante de la aguja). Estas hendiduras y extensiones podrían ser útiles para favorecer el corte del tejido que rodea las partes de tejido con incisiones o escisiones. Ejemplos de agujas que tienen estas hendiduras y/o extensiones incluyen un microaladro, así como cualquiera de las agujas proporcionadas en las figuras 5A-5E y descritas en asociación al texto de la publicación internacional n° WO 2012/103492, para aparatos que tienen hendiduras y/o extensiones.

Los tubos pueden incluir opcionalmente una o más protrusiones o puntas en el espacio abierto de la aguja (es decir, si la aguja es hueca) para favorecer la retención de grasa en la aguja. En uso, el aparato que incluye estos tubos puede estar insertado en una capa de grasa subcutánea y ser seguidamente retirado para suprimir el tejido de grasa retenido. Véanse, por ejemplo, las figuras 1A-1C, 2A-2C, 3A, 4, 5A-5C, 6A-6B, 7 y 8A-8C y su texto asociado de Publicación internacional n° WO 2013/013196, para aparatos que tienen protrusiones o puntas.

Los componentes para hacer incisiones y/o escisiones (por ejemplo, cuchillas y/o tubos) pueden estar provistos con cualquier disposición útil (por ejemplo, una ordenación lineal, una ordenación radial o cualquiera descrita en la presente memoria descriptiva) de uno o más componentes (por ejemplo, dos, tres, cuatro, cinco, diez, treinta, cincuenta, cien o más). La separación entre cada componente (por ejemplo, cuchilla y/o tubo) puede ser de cualquier dimensión útil, como entre aproximadamente 1 mm y 50 mm (por ejemplo, entre aproximadamente 1 mm y 40 mm, 1 mm y 30 mm, 1 mm y 25 mm, 1 mm y 20 mm, 1 mm y 15 mm, 1 mm y 10 mm, 1 mm y 5 mm, 1 mm y 3 mm, 3 mm y 50 mm, 3 mm y 40 mm, 3 mm y 30 mm, 3 mm y 25 mm, 3 mm y 20 mm, 3 mm y 15 mm, 3 mm y 10 mm, 3 mm y 5 mm, 5 mm y 50 mm, 5 mm y 40 mm, 5 mm y 30 mm, 5 mm y 25 mm, 5 mm y 20 mm, 5 mm y 15 mm, 5 mm y 10 mm, 10 mm y 50 mm, 10 mm y 40 mm, 10 mm y 30 mm, 10 mm y 25 mm, 10 mm y 20 mm, 10 mm y 15 mm, 15 mm y 50 mm, 15 mm y 40 mm, 15 mm y 30 mm, 15 mm y 25 mm, 15 mm y 20 mm, 20 mm y 50 mm, 20 mm y 40 mm, 20 mm y 30 mm, 20 mm y 25 mm, 30 mm y 50 mm, 30 mm y 40 mm, o 40 mm y 50 mm). Estas disposiciones pueden incluir uno o más tubos y/o cuchillas (por ejemplo, aproximadamente 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 75, 100 o más más tubos y/o cuchillas, como entre aproximadamente 2 y 100 tubos y/o cuchillas (por ejemplo, entre 2 y 10, 2 y 15, 2 y 20, 2 y 25, 2 y 30, 2 y 35, 2 y 40, 2 y 45, 2 y 50, 2 y 75, 5 y 10, 5 y 15, 5 y 20, 5 y 25, 5 y 30, 5 y 35, 5 y 40, 5 y 45, 5 y 50, 5 y 75, 5 y 100, 10 y 20, 10 y 25, 10 y 30, 10 y 35, 10 y 40, 10 y 45, 10 y 50, 10 y 75, 10 y 100, 15 y 20, 15 y 25, 15 y 30, 15 y 35, 15 y 40, 15 y 45, 15 y 50, 15 y 75, 15 y 100, 20 y 25, 20 y 30, 20 y 35, 20 y 40, 20 y 45, 20 y 50, 20 y 75, 20 y 100, 25 y 30, 25 y 35, 25 y 40, 25 y 45, 25 y 50, 25 y 75, 25 y 100, 30 y 35, 30 y 40, 30 y 45, 30 y 50, 30 y 75, 30 y 100, 35 y 40, 35 y 45, 35 y 50, 35 y 75, 35 y 100, 40 y 45, 40 y 50, 40 y 75, 40 y 100, 50 y 75 o 50 y 100)).

Estas disposiciones de componentes pueden ser de varios patrones bidimensionales o tridimensionales a lo largo de una sujeción de base de uno o más componentes para realizar incisiones y/o escisiones (por ejemplo, cuchillas y/o tubos). La base puede estar opcionalmente montada sobre un aparato de rodillos que tiene una estructura cilíndrica con un eje de rotación longitudinal, en que las una o más cuchillas y/o tubos están dispuestos sobre la superficie longitudinal de la estructura cilíndrica. En algunas realizaciones, la cuchilla o tubo se extiende en forma de extensiones sustancialmente coplanares de la estructura cilíndrica. En uso, la rotación de la estructura cilíndrica a lo largo de la piel da lugar a la incisión o escisión de porciones de tejidos por la cuchilla o tubos. Ejemplos de aparatos

con rodillos se proporcionan en las figuras 11A-11B y su texto asociado en la publicación de los EE.UU. nº 2011/0251602, en las figuras 3A-3B y su texto asociado en la publicación internacional nº WO 2012/103492.

Estos componentes para hacer incisiones y/o escisiones (por ejemplo, cuchillas y/o tubos) pueden incluir una o más disposiciones de parada (por ejemplo, uno o más cuellos, que pueden estar acoplados a la cuchilla para permitir el ajuste a lo largo del eje longitudinal de la cuchilla o que pueden estar acoplados a la parte externa del tubo y ser ajustado a lo largo del eje longitudinal del tubo para controlar la profundidad de la incisión o escisión en el tejido biológico); una o más fundas alrededor de una porción de una cuchilla y/o un tubo, de forma que la funda será trasladable por deslizamiento a lo largo del eje longitudinal del tubo o cuchilla (por ejemplo, para hacer incisiones o escisiones de porciones de tejido por debajo de la superficie de la zona de la piel); una disposición de vibración (por ejemplo, un elemento piezoeléctrico, un solenoide, un elemento neumático o un elemento hidráulico) que se acople mecánicamente a al menos una cuchilla o tubo hueco (por ejemplo, para promover la inserción de una o más cuchillas o tubos en la zona de la piel, como proporcionando una amplitud de vibración en el intervalo de aproximadamente 50-500  $\mu\text{m}$  (por ejemplo, entre aproximadamente 100-200  $\mu\text{m}$ ) o proporcionando una frecuencia de las vibraciones inducidas entre aproximadamente 10 Hz y aproximadamente 10 kHz (por ejemplo, entre aproximadamente 500 Hz y aproximadamente 2 kHz, o incluso aproximadamente 1 kHz)); un sistema de succión o presión (por ejemplo, apretando una ampolla flexible o una membrana deformable unida al mismo o abriendo una válvula que conduce a una fuente de presión elevada, como una pequeña bomba) para estabilizar la zona de la piel circundante antes de la incisión o escisión y/o para facilitar la supresión de las porciones de piel del tubo; un perno dentro de la abertura del tubo para facilitar la supresión de porciones de piel del tubo; uno o más actuadores para colocar, trasladar y/o hacer rotar las una o más cuchillas y/o tubos con relación a la porción de la piel o con relación a los uno o más pernos opcionales; un alojamiento o armazón para estabilizar la zona de la piel circundante antes de la incisión o escisión; uno o más actuadores para colocar y/o trasladar los uno o más pernos con relación a la parte de la piel o con relación a los uno o más tubos; uno o más detectores (por ejemplo, detectores de fuerza, detectores ópticos, fibras de láser, fotodetectores y/o detectores de posición) en comunicación con los uno o más tubos, cuchillas, pernos, actuadores, válvulas o sistemas de presión para detectar la posición de los tubos o pernos, la presencia de una porción de tejido en el tubo, la colocación del aparato en relación a la porción de piel tratada; una disposición alternante unida a una base o un sustrato que tiene una o más cuchillas o tubos unidos (por ejemplo, un motor o actuador configurado para insertar y/o retirar repetidamente una o más cuchillas o tubos); un sistema de fluido acoplado a las cuchillas y/o tubos para facilitar la supresión de porciones de tejidos con incisiones o escisiones o para irrigar la porción de piel, por ejemplo, con solución salina o solución tamponada con fosfato; una fuente de calor (por ejemplo, un calentador o corriente resistivo) en comunicación con la cuchilla y/o el tubo para favorecer la cauterización o ablación de porciones de tejidos; un elemento óptico (por ejemplo, una lente, un prisma, un reflector, etc.) para facilitar la observación de la porción de piel por debajo del aparato, tubo o cuchilla; y/o un elemento abrasivo opcionalmente montado en un eje giratorio (por ejemplo, para favorecer la dermoabrasión).

Ejemplos de cuchillas, tubos, pernos, y aparatos y métodos se proporcionan en las figuras 5A-5B, 6A-6C, 7 y 8A-8B y su texto asociado de la publicación de EE.UU. nº 2012/0041430; en las figuras 8A-8J, 10A-10B, 11, 12, 13A-13B, 14 y 15A-15E y su texto asociado de la publicación de EE.UU. nº 2011/0313429; en las figuras 3, 4, 5A-5B, 6A-6B, 7A-7C, 8A-8C, 9, 10, 11A-11B, 14, 15A-15B y 16A-D y su texto asociado en la publicación de EE.UU. nº 2011/0251602; en las figuras 1A-1B, 2A-2C, 3A-3B, 4A-4B, 5A-5E y 6 y su texto asociado en la publicación internacional nº WO 2012/103492; en las figuras 1, 2, 3 y 4 y su texto asociado en la publicación internacional nº WO 2012/103483; en las figuras 1, 3 y 4 y su texto asociado en la publicación internacional nº WO 2012/103488; en las figuras 1A-1C, 2A-2C, 3A, 4, 5A-5C, 6A-6B, 7 y 8A-8C y su texto asociado de la publicación internacional nº WO 2013/013196; en las figuras 1, 2A-2D, 3 y 4 y su texto asociado de la publicación internacional nº WO 2013/013199.

Los tubos, cuchillas, pernos y aparatos se pueden formar a partir de cualquier material útil y opcionalmente revestido o químicamente tratado para favorecer la incisión o escisión de una porción de tejido y/o aumentar la precisión o eficacia para tratar la zona de la piel. Ejemplos de materiales incluyen un metal (por ejemplo, un tubo de acero inoxidable, acero inoxidable 304, un acero inoxidable quirúrgico), una aguja de biopsia, un compuesto epoxídico, un vidrio, un polímero, un plástico, una resina, otro material estructuralmente rígido o una estructura similar. Ejemplos de revestimientos incluyen un lubricante, un material de bajo rozamiento (por ejemplo, Teflon®), un recubrimiento de cromo (por ejemplo, ME-92®, como para aumentar la resistencia del material), un plástico, un polímero (por ejemplo, nylon o polietileno), una aleación metálica bruñida, o similar.

Un aparato para tratar la piel puede incluir al menos un tubo hueco que incluye al menos dos puntos proporcionados en un extremo distal del mismo y una disposición de parada opcional acoplada a la parte externa del tubo (por ejemplo, para controlar y/o limitar una distancia a la que un tubo es insertado en un tejido biológico), en que el ángulo formado por al menos uno de los puntos es de aproximadamente treinta grados, en que el diámetro interno de al menos un tubo es de menos de aproximadamente 1 mm y en que al menos una sección del tubo hueco está estructurada para ser insertada en un tejido biológico para hacer una incisión o escisión en al menos un tejido del mismo cuando el tubo es retirado del tejido. El aparato puede incluir adicionalmente un perno proporcionado al menos parcialmente en la abertura central de un tubo, en que el perno es trasladable de forma controlada en una dirección a lo largo de un eje longitudinal del tubo y el perno está configurado para facilitar la retirada de al menos una porción de tejido del tubo. El aparato para tratar la piel puede incluir una pluralidad de disposiciones de corte (por ejemplo, cuchillas) estructuradas para formar una pluralidad de microrranuras espaciadas (por ejemplo,

aberturas) en el tejido, en que cada una de las microrranuras tiene una longitud de extensión a lo largo de la superficie del tejido que es de menos de aproximadamente 2 mm. El aparato puede incluir al menos un tubo (por ejemplo, una aguja) hueco configurado para ser insertado al menos parcialmente en un tejido biológico; al menos una abertura proporcionada en una pared del tubo hueco; al menos un borde cortante que sobresale de la pared del tubo hueco próximo a al menos una abertura; y una funda proporcionada alrededor de al menos una parte del tubo y configurada para ser trasladable a lo largo de un eje longitudinal del tubo, en que una distancia desde el eje longitudinal del tubo hasta un borde externo de la funda es al menos tan ancha como una distancia desde el eje longitudinal del tubo hasta una parte externa del borde cortante. Todavía en otras realizaciones, el aparato incluye un sustrato; una pluralidad de tubos (por ejemplo, agujas) huecos fijados al sustrato y configurados para ser insertados al menos parcialmente en un tejido biológico; al menos una abertura proporcionada sobre o en una pared de cada uno de los tubos huecos; al menos un borde cortante que sobresale de la pared de cada uno de los tubos huecos próxima al menos a una abertura; y una funda proporcionada alrededor de al menos una parte de cada uno de los tubos, en que cada tubo está configurado para trasladarse a lo largo de un eje longitudinal de una funda correspondiente y en que la distancia desde el eje longitudinal de cada tubo hasta un borde externo de cada funda correspondiente es al menos tan ancha como una distancia desde el eje longitudinal del tubo hasta una parte externa del borde cortante del tubo.

Los procedimientos de la presente memoria descriptiva pueden incluir uno o más procedimientos opcionales que favorezcan una incisión o escisión eficaz de porciones de tejidos o que beneficien la curación. Dichos procedimientos opcionales incluyen enfriamiento, congelación o congelación parcial de la porción de la piel antes de la incisión o escisión de la piel (por ejemplo, aplicando una criopulverización o poniendo en contacto una superficie de una zona de la piel con un objeto enfriado durante un periodo apropiado), en que cada enfriamiento y/o la congelación puede, por ejemplo, aumentar la estabilidad mecánica de las porciones de tejidos; un tratamiento con luz roja o infrarroja de la porción de la piel para favorecer adicionalmente la curación de la herida y/o un tratamiento con una fuente de energía óptica, como cualquiera descrita en la presente memoria descriptiva (por ejemplo, un láser ablativo).

Ejemplos de procedimientos, métodos y aparatos se proporcionan en las publicaciones de EE. UU. nº 2012/0041430, 2011/0313429, 2011/0251602, 2012/0226214, 2012/0226306 y 2012/0226214; en las publicaciones internacionales nº WO 2012/103492, WO 2012/103483, WO 2012/103488, WO 2013/013199, WO 2013/013196, y WO 2012/119131; Fernandes *et al.*, "Micro-Mechanical Fractional Skin Rejuvenation", *Plastic & Reconstructive Surgery* 130 (5S-1): 28 (2012); y Fernandes *et al.*, "Micro-Mechanical Fractional Skin Rejuvenation", *Plastic & Reconstructive Surgery* 131 (2): 216-223 (2013).

## Ejemplos

### Ejemplo 1: Método para tratar zonas de la piel

Una zona de la piel puede ser tratada mediante cualquier método útil antes de la fijación de un microcierre. Por ejemplo, este método puede incluir la formación de una pluralidad de pequeños orificios o microheridas en la piel a través de la capa dérmica y epidérmica. Generalmente, la dimensión de los orificios está en el rango de 50-500  $\mu\text{m}$  de diámetro. Aunque no se desean limitaciones teóricas, está previsto que hasta un 40% de la superficie de piel tratada (por ejemplo, de 10 a 20% de la superficie de la piel) pueda ser retirada y que la cantidad de piel retirada determine el alcance del efecto de contracción. Los orificios se pueden formar por vía quirúrgica, por ejemplo, usando una aguja de núcleo hueco (por ejemplo, cualquiera descrita en la presente memoria descriptiva). Se pueden usar también formas alternativas de energía, por ejemplo, láser, luz no coherente, radiofrecuencia o ultrasonidos para formar los orificios. Los orificios pueden ser circulares o tener cualquier otra forma preferida (por ejemplo, una forma alargada). Después de la formación de estos orificios, se pueden emplear los métodos y dispositivos (por ejemplo, microcierres) descritos en la presente memoria descriptiva (por ejemplo, en los ejemplos que siguen) para reducir el volumen, superficie o área de la piel y/o contraer la piel.

### Ejemplo 2: ejemplos de microrranuras (Método 1)

Después de tratar la piel para formar una pluralidad de microheridas en una porción de la piel, se pueden usar una o más grapas en miniatura (o micrograpas) para comprimir la piel. La compresión, depósito de grapas y la formación de heridas se puede producir en cualquier orden.

Las figuras 1A-1C describen un ejemplo de procedimiento. Primero, se forma una microherida a través de la capa epidérmica y dérmica. Seguidamente, se aplica una fuerza de compresión para cerrar el orificio en una dirección preferida. Aunque no se desean limitaciones por el mecanismo, la dirección de compresión está alineada con la dirección deseada de contracción (por ejemplo, paralela a la piel en la dirección x como se muestra en la figura 1, o en cualquier dirección útil, como en la dirección y, z, xy, xz, yz, o xyz). Se deposita una grapa en miniatura en el tejido y se mantiene el orificio cerrado durante el periodo de curación de la herida. Aunque no se desean limitaciones por el mecanismo, este periodo es suficiente para la formación de una capa epidérmica cerrada y para la formación de una matriz de tejido nueva en el orificio y, normalmente, es de menos de una semana. Este procedimiento puede repetirse para cada orificio individual. En algunas realizaciones, la grapa puede ser bioerosionable. Por ejemplo, el tiempo para la reabsorción puede incluir el tiempo para favorecer una curación suficiente de la herida, de forma que



la herida ya no requiera la grapa para proporcionar soporte mecánico para la curación. Alternativamente, la grapa puede incluir uno o más materiales no reabsorbibles, que pueden ser retirados opcionalmente después de la curación de la herida.

5 La grapa puede ser depositada en o sobre la microherida. Por ejemplo, la figura 1B proporciona una micrograpa depositada sobre la microherida y en la superficie de la piel. Las micrograpas pueden ser depositadas también en la microherida para facilitar la curación. Las figuras 2A-D describen este procedimiento. Se puede usar una aguja con núcleo hueco para formar un orificio a través de la capa epidérmica y dérmica, en que el tejido del núcleo se desprende en la superficie interfacial con la capa de grasa subcutánea. Opcionalmente, se puede aplicar un vacío en la aguja para ayudar a desprender el tejido y aspirar el tapón de tejido del núcleo a través de la aguja. Aunque la aguja es mantenida en el orificio abierto, se puede introducir un perno que sujeta la grapa en el espacio abierto de la aguja. Seguidamente puede ser impulsada la grapa en el orificio formado. Como se muestra en la figura 2C, la aguja puede ser retirada y se puede aplicar una fuerza de compresión a la piel para cerrar el orificio. Cuando el perno es desplazado en el espacio abierto de la aguja, la grapa se puede disponer en el tejido y seguidamente desprender del perno. Como se muestra en la figura 2D, la grapa mantiene el orificio cerrado durante el periodo del procedimiento de curación. Opcionalmente, el material de la grapa es biorreabsorbible, como se describe en la presente memoria descriptiva.

20 Alternativamente, la grapa puede ser depositada por vía externa (es decir, sobre la superficie de la piel) como se describe en las figuras 3A-3D. La primera etapa es análoga a la descrita para la figura 2A. Seguidamente, como se muestra en la figura 3B, puede ser introducido un perno de centrado en el espacio abierto de la aguja para mantener el aparato en alineación con el orificio. Seguidamente, la aguja es desplazada hacia arriba y fuera del orificio. Como se muestra en la figura 3C, el orificio es cerrado mediante una fuerza de compresión aplicada sobre la piel, y seguidamente es depositada una grapa sobre la superficie de la piel mediante un mecanismo que es coaxial con la aguja y el perno. Seguidamente, como se muestra en la Figura 3D, la grapa mantiene la herida cerrada durante el periodo del procedimiento de curación.

25 La micrograpa puede ser de cualquier configuración, forma y/o diseño útil. En realizaciones particulares, la micrograpa mantiene una primera fuerza de compresión en una dirección particular (por ejemplo, cualquiera descrita en la presente memoria descriptiva). Además, la micrograpa puede incluir una o una pluralidad de clavijas o pernos (por ejemplo, para mantener una primera fuerza de compresión en más de una dirección o para favorecer una unión segura de la micrograpa a la microherida).

30 En algunas realizaciones, la grapa puede incluir una geometría circular (por ejemplo, como se describe en las figuras 4-6). Como se muestra en la figura 4, el diámetro interno de la grapa es ligeramente mayor que el diámetro externo de la aguja usada para depositar la grapa (por ejemplo, usando cualquier aguja descrita en la presente memoria descriptiva) o ligeramente mayor que una microherida. Los pernos de la grapa se asocian al tejido y mantienen la microherida en un estado cerrado. La grapa tiene preferiblemente más de dos pernos (por ejemplo, tres, cuatro, cinco, seis, siete, ocho o más pernos).

Alternativamente, la grapa puede incluir una tira circular fina de material con un borde definido. Como se muestra en la figura 5, la grapa puede incluir un borde definido que se asocia al tejido. La grapa completa puede ser insertada en el tejido para mantener la microherida en el estado cerrado. Como se describió anteriormente, el diámetro interno de la grapa puede ser ligeramente mayor que el diámetro externo de la aguja y/o la microherida.

40 En otras realizaciones, la grapa puede ser previamente replegada con el fin de aplicar una primera fuerza de compresión para cerrar la microherida. Como se muestra en la figura 6, puede ser usado un ejemplo de grapa con múltiples pernos que forma una elipse cerrada.

45 Las micrograpas se pueden formar con cualquier material útil. Por ejemplo, el material puede ser reabsorbible o biodegradable con el fin de no requerir una posterior retirada (por ejemplo, cualquier material descrito en la presente memoria descriptiva, como PGA, PLA, PGA/PLA o cualquier otro de la presente memoria descriptiva). En otro caso, el material puede ser no reabsorbible (por ejemplo, cualquier material descrito en la presente memoria descriptiva, como un metal o aleación metálica, por ejemplo, una aleación de Ni-Ti).

### Ejemplo 3: Ejemplos de microheridas (método 2)

50 Las microheridas pueden ser individualmente cerradas mediante apósitos para heridas en miniatura (o microapósitos). La compresión, depósito de microapósitos y formación de heridas se pueden producir en cualquier orden.

55 Las figuras 7A-7D describen este método. En primer lugar, se forma una pluralidad de orificios a través de la capa epidérmica y dérmica. Seguidamente, los orificios se cierran mediante una fuerza de compresión aplicada a la piel, por ejemplo, mediante el mismo aparato que creó los orificios. La fuerza de compresión cierra los orificios en una dirección preferida. Seguidamente se aplican microapósitos sobre la herida cerrada y se mantiene la herida cerrada durante el procedimiento de curación.

Alternativamente, la fuerza de compresión puede ser aplicada mediante un microapósito previamente estirado. Las

figuras 8A-8D describen este procedimiento. El apósito es previamente contraído (previamente estirado) antes de la adhesión a la piel. Seguidamente, se introduce un aparato (por ejemplo, una aguja con núcleo hueco) a través de la capa epidérmica y dérmica para introducir tejido en el núcleo, formando así microheridas. Un componente cilíndrico que es coaxial con la aguja se desplaza hacia la piel. En la figura 8B, la microherida se adhiere al extremo del componente cilíndrico para facilitar el depósito del apósito después de la formación del orificio. La superficie próxima del microapósito (es decir, la superficie frente a la piel) puede incluir un adhesivo o capa adhesiva (por ejemplo, cualquiera descrita en la presente memoria descriptiva). En realizaciones particulares, la fuerza de adhesión sobre el lado próximo del apósito es mayor que la fuerza de adhesión sobre el lado distante del apósito (es decir, la superficie unida a la sujeción cilíndrica). De esta manera, el apósito se puede desprender fácilmente de la sujeción. Seguidamente, se retira la aguja, lo que da lugar a la retirada del tejido metido en el núcleo. La sujeción cilíndrica se retira también, aplicando así el apósito en su sitio sobre la piel. Finalmente, como el apósito se aplicó en un estado previamente estirado, el apósito cierra la herida y mantiene la herida cerrada durante el procedimiento de curación.

El apósito puede ser aplicado también a la piel sin ser previamente estirado (es decir, un microapósito que incluye una capa sin estirar). Como se muestra en la figura 9, el aparato o aplicador para aplicar este apósito puede incluir un perno de centrado. Este perno puede ser insertado en la microherida y se puede aplicar una fuerza de compresión (por ejemplo, mediante el aplicador o mediante otro dispositivo). Seguidamente, el microapósito es aplicado sobre la microherida cerrada mediante una sujeción cilíndrica que es coaxial con el perno de centrado.

#### Ejemplo 4: Ejemplo de método para microsoldadura (Método 3)

La presente invención incluye también cualquier dispositivo útil para favorecer el tratamiento de la piel. Estos ejemplos de dispositivos incluyen fuentes de energía, como láseres que han sido usados para soldar tejidos (con o sin colorante fotosensibilizador). Los pequeños orificios pueden ser cerrados mediante soldadura láser para tensar la piel. De forma análoga al método anteriormente descrito, el dispositivo forma en primer lugar un orificio en la piel, seguidamente se aplica una fuerza de cierre sobre el orificio y finalmente se hace una soldadura del orificio cerrado con un láser. Aunque no se desean vinculaciones teóricas, el mecanismo de soldadura láser de la piel por láser no está completamente comprendido, pero se cree que afecta la estructura de la hélice de colágeno y que la superficie de tejido fijada crea un enlace químico entre colágeno desnaturalizado. Se pueden usar otras fuentes de energía como radiofrecuencia o sondas calentadas para soldar el tejido. La compresión, microsoldadura y formación de heridas se pueden producir en cualquier orden. Consecuentemente, la presente invención abarca el uso de estos dispositivos para formar microsoldaduras (es decir, soldaduras que tienen al menos una dimensión de aproximadamente 10  $\mu\text{m}$  a aproximadamente 1 mm después de la aplicación a una microherida).

Alternativamente, se puede aprovechar la rigidez del tejido de piel térmicamente lesionado. La ablación láser fraccionada genera una zona de lesión térmica alrededor del tejido sometido a ablación. Esta zona de lesión térmica es rígida y evita el cierre de los orificios generados mediante la ablación por láser fraccionada. En otra realización, los orificios pueden ser generados mediante ablación fraccionada mecánica (es decir, sin generación de una lesión térmica). Los orificios se cierran seguidamente mediante compresión lateral, se inserta una sonda en el orificio y se calienta mientras el orificio es cerrado. Se formará una zona rígida alrededor de la sonda que evitará que los orificios se vuelvan a abrir.

#### Ejemplo 5: Método ejemplar para micropegado (Método 4)

Las microheridas pueden ser individualmente cerradas mediante micropegado (o uso de uno o más selladores o adhesivos). Los pequeños orificios pueden ser cerrados con un sellador en una dirección preferida. Por ejemplo, se pueden aplicar sustancias que favorecen la reticulación de colágeno, como riboflavina o rosa de Bengala, en los pequeños orificios. Los orificios seguidamente son cerrados en una dirección preferida aplicando una fuerza de compresión sobre la piel. Finalmente, la superficie tratada puede ser iluminada con una fuente de luz que tenga una longitud de onda que active la reticulación mediante el agente seleccionado. Una propuesta similar puede ser desplegada con pegamentos sintéticos (por ejemplo, cianoacrilato, polietilenglicol, gelatina-resorcinol-formaldehído) o selladores biológicos (por ejemplo, selladores basados en albúmina, selladores basados en fibrina que favorecen la coagulación). La compresión, la micropegado y formación de heridas se puede producir en cualquier orden.

El sellador puede ser dispensado por un aparato diferente o igual al de los núcleos en los pequeños orificios en la piel. Después de que se forma un orificio, el aparato puede suministrar el sellador en el orificio, aplicar una fuerza de cierre sobre el orificio y activar el sellador si es necesario (por ejemplo, mediante la emisión de luz o mediante un mecanismo térmico o químico). La fuerza de cierre o de compresión puede ser liberada después de que el sellador se ajusta y el aparato genera otro orificio. La fuerza de cierre puede ser unidireccional o no. En algunas realizaciones, puede ser preferible suministrar el sellador después de aplicar la fuerza de cierre sobre el orificio, por ejemplo, para evitar la contaminación del interior del orificio por sellador que no es biorreabsorbible. En esta situación, el aparato cierra el primer orificio, aplica el sellador sobre el orificio cerrado, activa el sellador si es necesario y libera la fuerza de cierre después de que el sellador se ajusta antes de desplazarse al siguiente orificio. Las figuras 10A-10C describen este procedimiento y muestran (A) la formación de orificios, (B) el depósito de sellador en el orificio antes del cierre del orificio (por ejemplo, si el sellador es bioabsorbible) y (C) el depósito de sellador después del cierre del orificio (por ejemplo, si el sellador no es biorreabsorbible).

El sellador o adhesivo puede ser aplicado mediante cualquier aparato útil (por ejemplo, un dispositivo de suministro). Ejemplos no limitativos de dispositivos de suministro se proporcionan en la figura 11. El dispositivo de suministro puede permitir el depósito de un adhesivo en el orificio antes del cierre del orificio (figura 11, izquierda) y sobre la superficie de la piel después del cierre del orificio (figura 11, derecha). Por ejemplo (figura 11, izquierda), el suministro del sellador en el orificio se consigue mediante un tubo, que es insertado en el espacio abierto de la aguja con núcleo antes de la retirada de la aguja. Para este uso, el diámetro externo del tubo es más pequeño que el diámetro interno de la aguja con núcleo. Se aplica una fuerza de compresión sobre la piel para cerrar el orificio antes del suministro del sellador. Seguidamente el tubo se retira y la herida se deja ajustar bajo compresión. En otro ejemplo (figura 11, derecha), se suministra sellador sobre la superficie de la piel mediante un tubo que es insertado a través del espacio abierto de la aguja con núcleo. El diámetro externo del tubo de suministro es más pequeño que el diámetro interno de la aguja con núcleo. Se coloca un perno de centrado en el tubo dispositivo de suministro de sellador. Se aplica una fuerza de compresión sobre la piel para crear un sellado hermético alrededor del perno de centrado y para evitar el escape de sellador en la herida. Seguidamente se suministra el sellador y el perno se retira mientras se aplica continuamente una fuerza de compresión sobre la piel para cerrar el orificio. Seguidamente la herida se deja ajustar bajo compresión.

#### Otras realizaciones

Diversas modificaciones y variaciones del método y sistema descritos de la invención serán evidentes para los expertos en la técnica. Aunque la invención se ha descrita en relación con realizaciones específicas deseadas, debe entenderse que la invención, como se reivindica, no debe estar indebidamente limitada a estas realizaciones específicas.

**REIVINDICACIONES**

1. Un dispositivo de tratamiento de la piel, que comprende un aplicador que comprende
  - (a) una aguja con núcleo hueco para formar una pluralidad de microheridas en la piel, teniendo cada una una dimensión de área de menos de  $4 \text{ mm}^2$  y/o una dimensión volumétrica de menos de  $6 \text{ mm}^3$ , y
  - 5 (b) un dispositivo de suministro para suministrar un volumen de un microcierre a las microheridas que es menor que o igual a  $3 \text{ mm}^3$ , en el que el microcierre es o comprende un sellador, en el que dicho sellador es reabsorbible o no reabsorbible.
2. El dispositivo de tratamiento de la piel según la reivindicación 1, que comprende adicionalmente un perno, preferiblemente un perno de centrado, en el espacio abierto de la aguja.
- 10 3. El dispositivo de tratamiento de la piel según la reivindicación 1, en el que el microcierre mantiene una primera fuerza de compresión cuando es aplicado a dicha microherida, en que la primera fuerza de compresión incluye una compresión en una o más direcciones y/o una expansión en una o más direcciones, en comparación con antes de la aplicación a la microherida, en que la compresión o expansión es un aumento o disminución de al menos 0,5% o de 0,5% a 50% en el eje x, eje y, y/o eje z del microcierre, en comparación con antes de la aplicación a la microherida.
- 15 4. El dispositivo de tratamiento de la piel según las reivindicaciones 1-3, en el que las microheridas son ranuras pequeñas en la piel que tienen una longitud o anchura de menos de 1,0 mm.
5. El dispositivo de tratamiento de la piel según las reivindicaciones 1-3, en que las microheridas son pequeños orificios en la piel que tienen un diámetro o anchura de menos de 1,0 mm y/o una dimensión de área de menos de  $4 \text{ mm}^2$  y/o una dimensión volumétrica que es de menos de  $6 \text{ mm}^3$ .
- 20 6. El dispositivo de tratamiento de la piel según las reivindicaciones 1-5, en que la dimensión de área es menor o igual a  $1,0 \text{ mm}^2$ , o entre  $0,001 \text{ mm}^2$  y  $1,0 \text{ mm}^2$ .
7. El dispositivo de tratamiento de la piel según las reivindicaciones 1-6, en el que el dispositivo de suministro suministra una ordenación de una pluralidad de partes alícuotas discretas del microcierre, en que, después de la aplicación, preferentemente cada uno de dichos microcierres está separado por al menos  $10 \text{ }\mu\text{m}$ , como al menos
- 25 100  $\mu\text{m}$ .
8. El dispositivo de tratamiento de la piel según las reivindicaciones 1-7, en el que dicho sellador está comprendido por un material seleccionado entre el grupo que consiste en un plástico, un polímero, un material térmicamente sensible, un material sensible al pH, un material sensible a la luz, un material sensible a la humedad, un material sensible a los disolventes o sensible a los productos químicos, un material sensible a campos eléctricos, un material
- 30 sensible a campos magnéticos, un material sin estirar, un material previamente estirado, un adhesivo, una matriz biocompatible, un fotosensibilizador, un agente fotoquímico, un pegamento sintético, un sellador biológico, un adhesivo biodegradable, un pegamento de tejidos, una mezcla de riboflavina-5-fosfato y fibrinógeno, un sellador basado en fibrina, un sellador basado en albúmina o un sellador basado en almidón, o sus combinaciones.
9. El dispositivo de tratamiento de la piel según las reivindicaciones 1-8, en el que el microcierre comprende un compuesto modificador de la pigmentación de la piel, en que preferentemente dicho compuesto modificador de la pigmentación de la piel es un agente blanqueador o agente abrillantador, como hidroquinona.
- 35 10. El dispositivo de tratamiento de la piel según las reivindicaciones 1-9, en el que (i) el dispositivo de suministro ejerce una segunda fuerza de compresión antes, durante o después del depósito del sellador, o (ii) el dispositivo comprende adicionalmente un aparato para aplicar una segunda fuerza de compresión en una zona de la piel, en la que el aparato es una sujeción coaxial.
- 40 11. Un estuche de ensayo que comprende el dispositivo según una cualquiera de las reivindicaciones 1-10, en el que dicho estuche de ensayo comprende opcionalmente una toallita sanitaria, un ungüento de antibiótico, un apósito para macroheridas y/o instrucciones de uso.
12. El estuche de ensayo según la reivindicación 11, que comprende adicionalmente un supresor para retirar dicho microcierre o dicha ordenación, en el que dicho supresor se selecciona entre el grupo que consiste en un aparato, un agente químico, un agente biológico, un material polimérico, un material abrasivo, un macroapósito, un material adhesivo y un dispositivo de levantamiento mecánico, en el que preferentemente dicho aparato o dicho dispositivo de levantamiento mecánico comprende un componente de calentamiento, un componente óptico, un componente de radiofrecuencia, un componente mecánico y/o un componente de ultrasonidos.
- 45 13. El estuche de ensayo según la reivindicación 11, en el que dicho apósito de macroheridas es un apósito ajustable.
- 50

14. El estuche de ensayo según la reivindicación 11, que comprende uno o más fármacos, en que el fármaco es administrado en dicha microherida antes de la aplicación de un microcierre y en que preferentemente dicho fármaco es administrado cuando se están formando las microheridas.

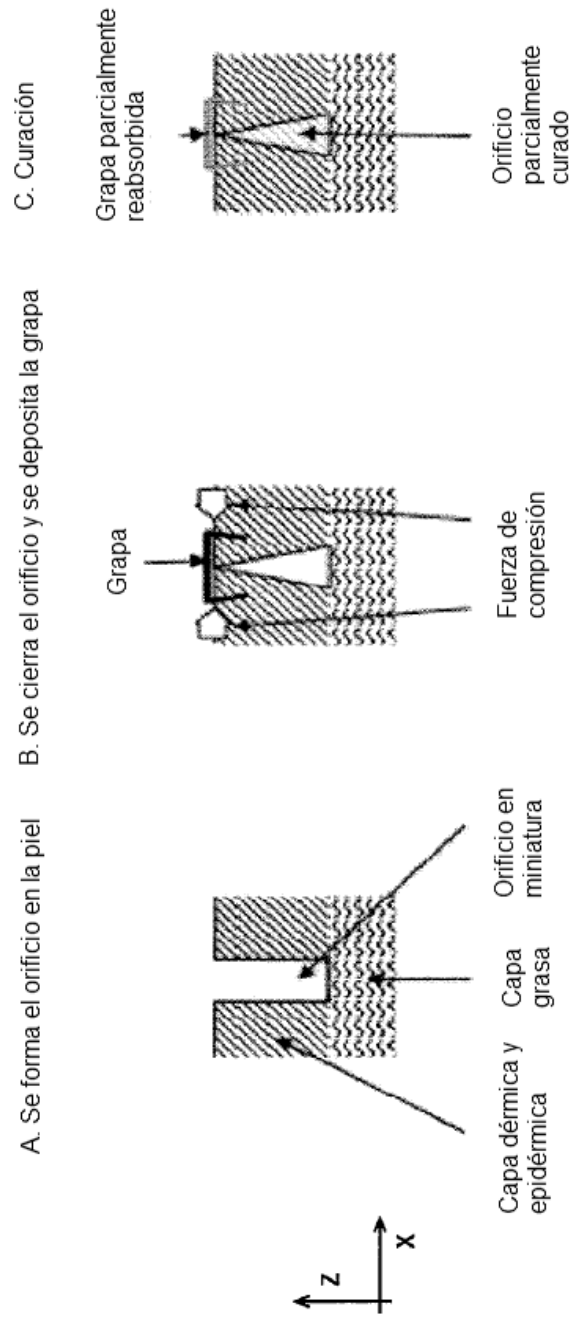


Figura 1

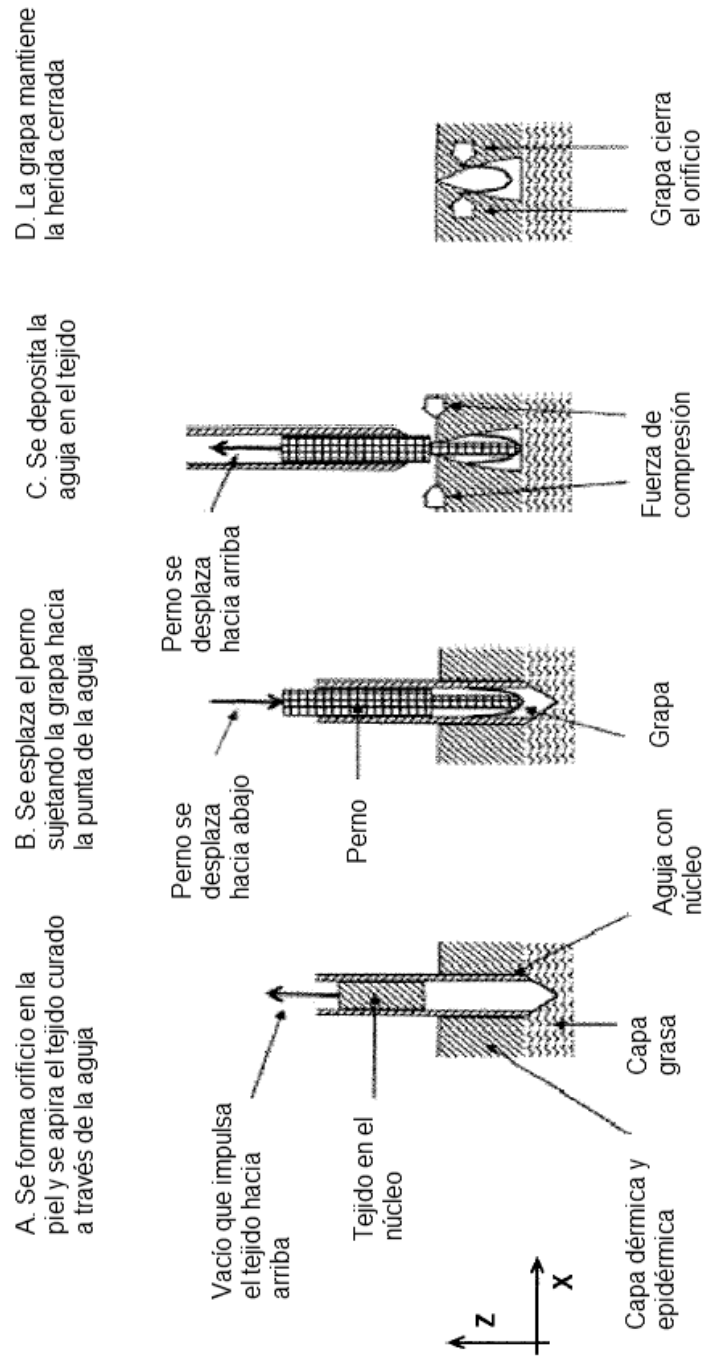


Figura 2

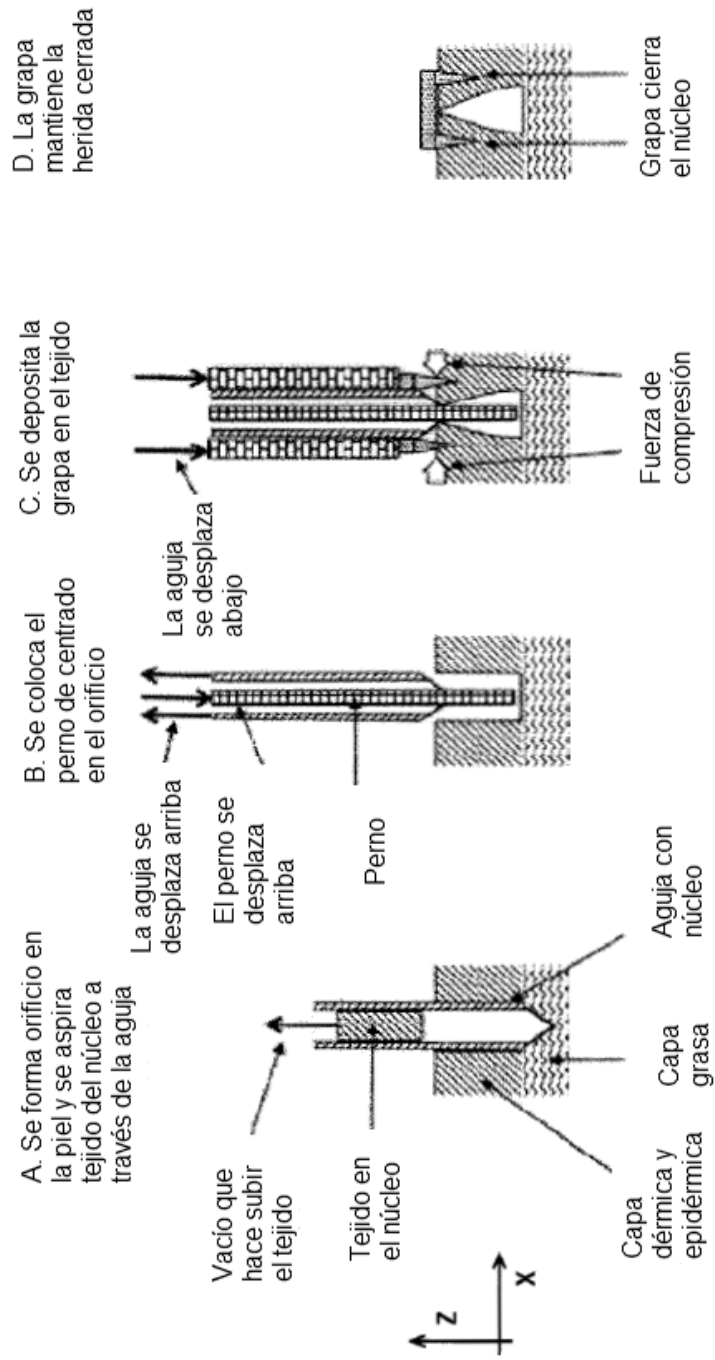


Figura 3



Figura 4

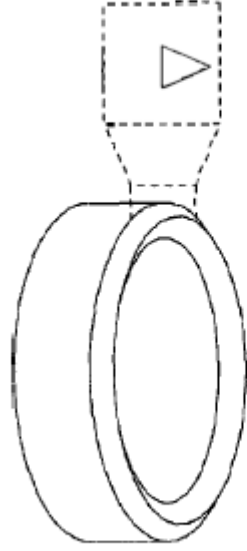


Figura 5

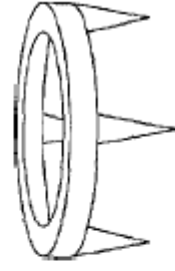
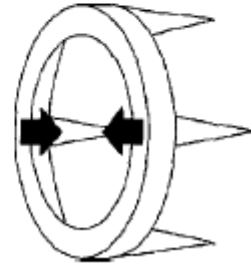


Figura 6



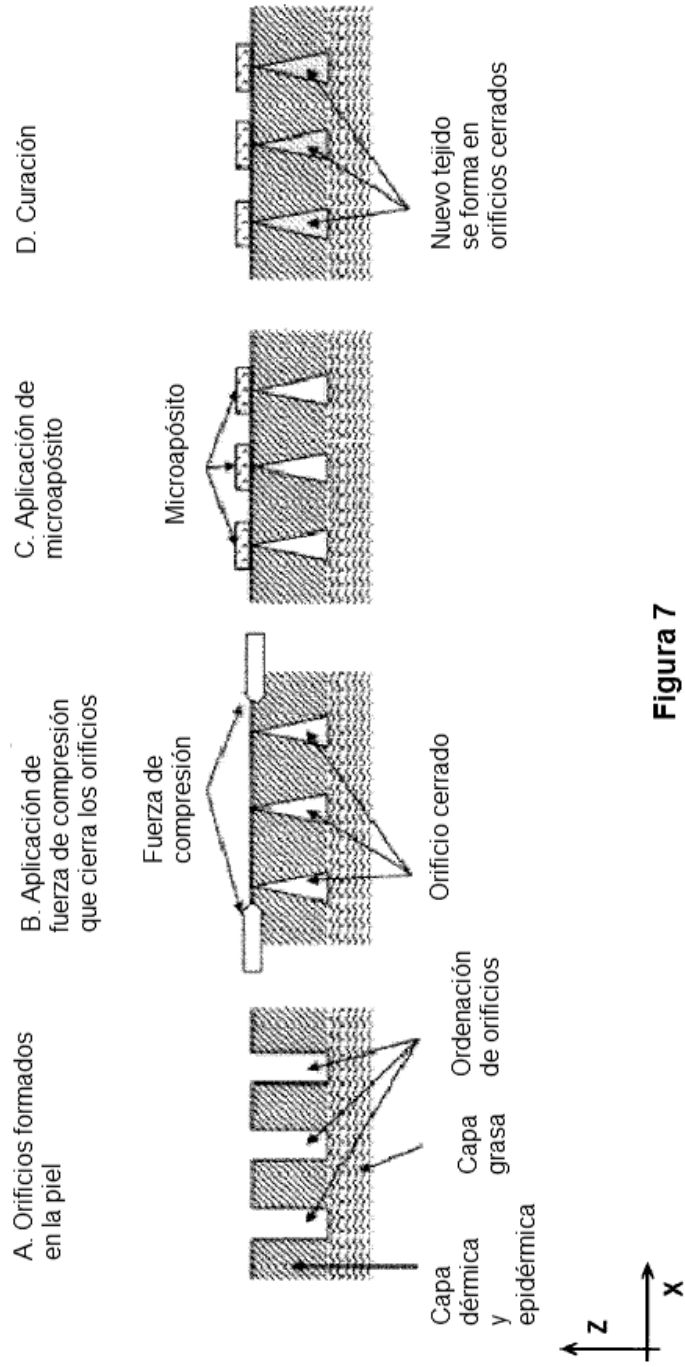


Figura 7

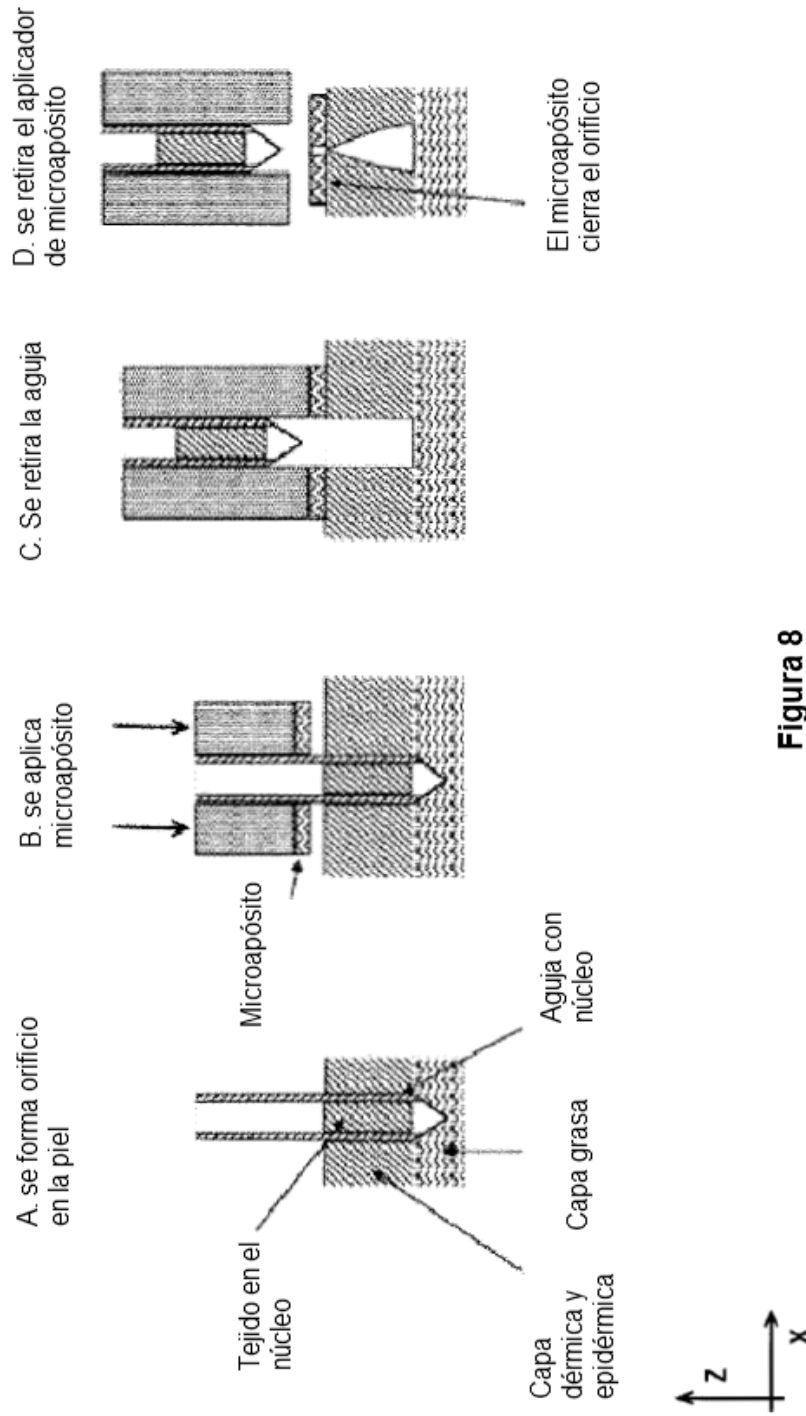


Figura 8

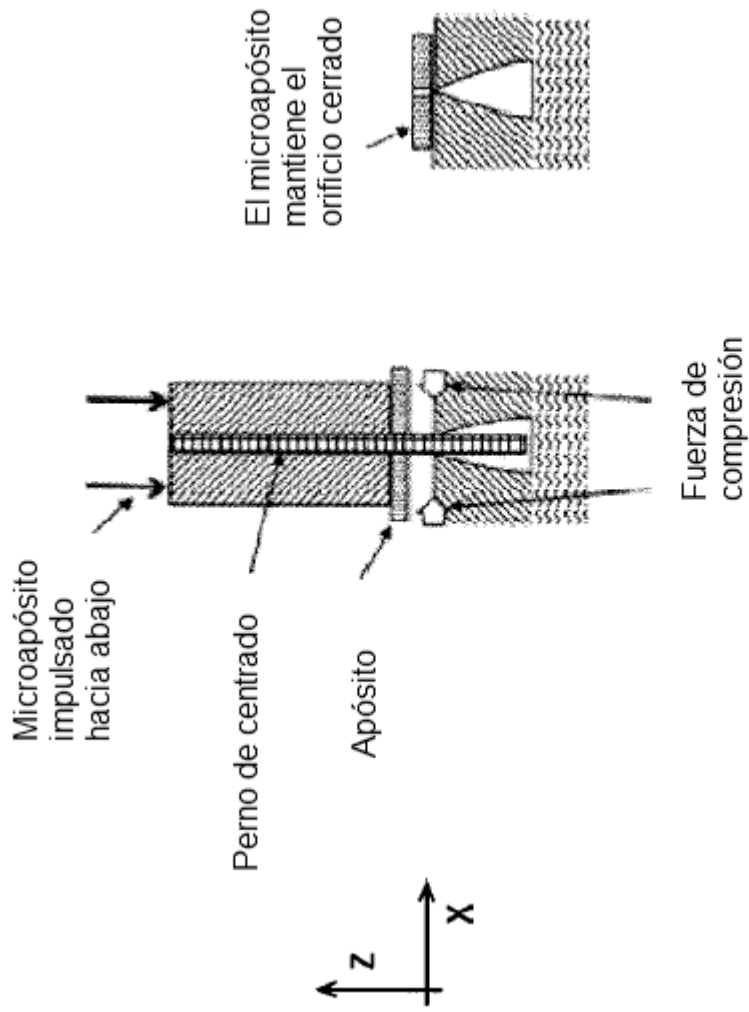


Figura 9

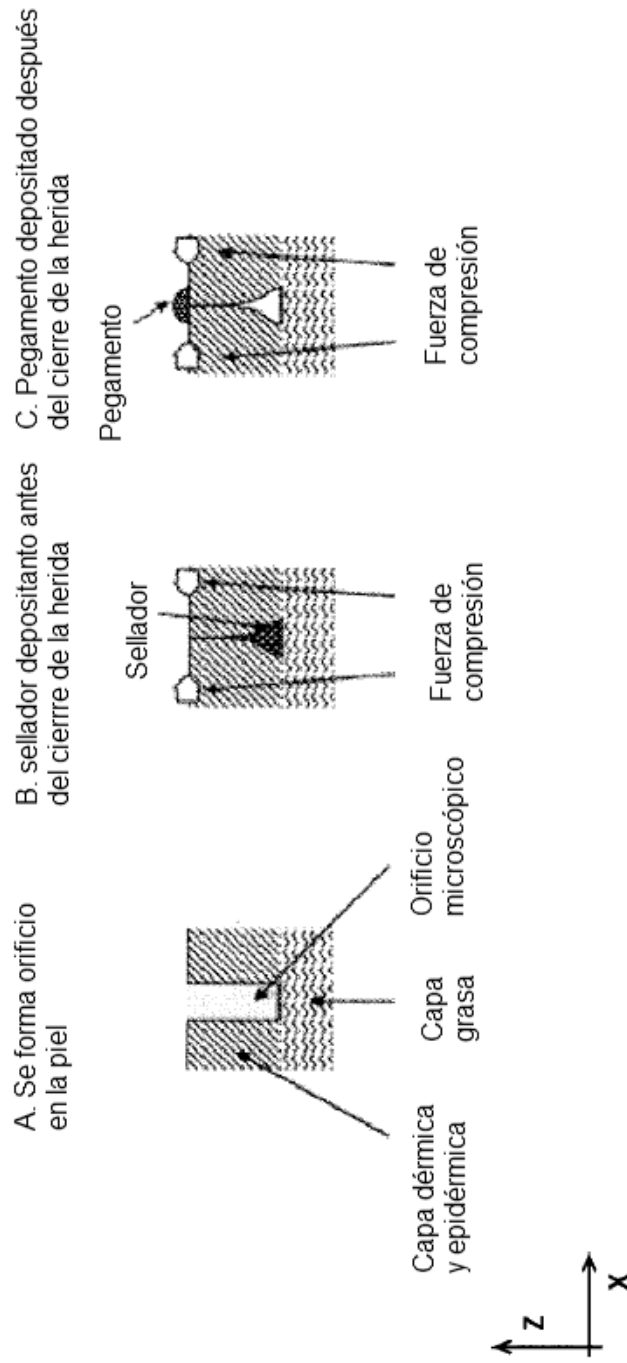


Figura 10

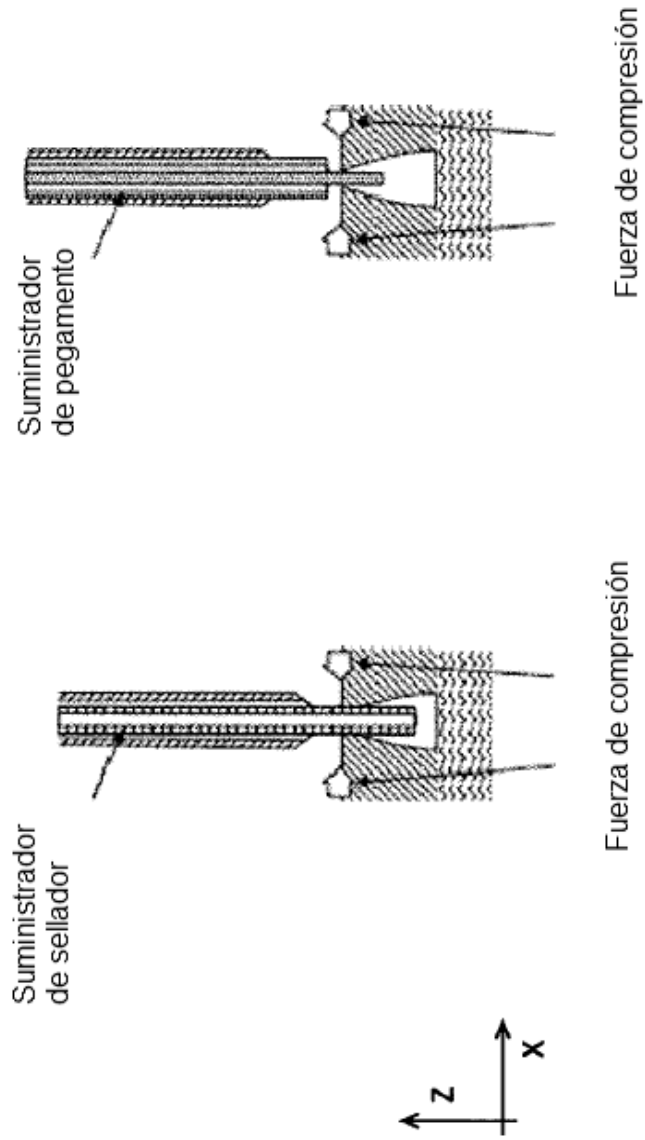


Figura 11