

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 728 479**

51 Int. Cl.:

A61M 37/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **25.05.2011 PCT/JP2011/062026**

87 Fecha y número de publicación internacional: **01.12.2011 WO11148995**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **25.05.2011 E 11786694 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **03.04.2019 EP 2578265**

54 Título: **Matriz con protuberancias finas**

30 Prioridad:

28.05.2010 JP 2010122989

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

24.10.2019

73 Titular/es:

**HISAMITSU PHARMACEUTICAL CO., INC. (50.0%)
408, Tashirodaikan-machi
Tosu-shi, Saga 841-0017, JP y
TOPPAN PRINTING CO., LTD (50.0%)**

72 Inventor/es:

**TOKUMOTO SEIJI;
ISHITSUKA SHUJI;
KODAMA YOSHIHIRO y
TAKEMURA NOBUMI**

74 Agente/Representante:

MILTENYI , Peter

ES 2 728 479 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

Matriz con protuberancias finas

5 Campo técnico

La presente invención se refiere a una matriz con microprotuberancias para la administración de un principio activo a través de la piel.

10 Técnica anterior

Hasta ahora, un objeto en el que se disponen microprotuberancias sobre una base (matriz con microprotuberancias) se ha conocido como una matriz para mejorar la absorción transdérmica de fármacos. Las microprotuberancias están destinadas a perforar el estrato córneo, que es la capa más externa de la piel y se han propuesto diversos tamaños o formas (véase la Bibliografía de Patente 1).

Además, también se han propuesto diversos métodos en cuanto a métodos para aplicar fármacos en el caso de usar la matriz con microprotuberancias. En la Bibliografía de Patente 2, se describe que: un fármaco aplica como recubrimiento sobre las superficies de las microprotuberancias; se disponen surcos o porciones huecas para hacer penetrar un fármaco o una sustancia biogénica en las microprotuberancias; se mezcla un fármaco con las propias microprotuberancias; etc. Además, en la Bibliografía de Patente 2, se prefiere que un medio de depósito contenga azúcares y también se describe que el medio de depósito contiene en particular azúcares para la estabilización que forman vidrio (sustancia sólida amorfa), tales como lactosa, rafinosa, trehalosa o sacarosa.

Además, en las Bibliografías de Patente 3 y 4, se encuentra una descripción de que mediante la configuración de la altura de las microprotuberancias a 10 μm a 3 mm y mediante la configuración de la forma de las puntas de las microprotuberancias en una forma plana o redondeada, las microprotuberancias pueden administrar cosméticos, productos farmacéuticos o compuestos tales como plásticos fijados o contenidos en las protuberancias estirando al mismo tiempo la epidermis sin penetrar en el estrato córneo.

30 Lista de citas**Bibliografía de Patentes**

35 Bibliografía de Patente 1: documento JP 2001-506904
 Bibliografía de Patente 2: documento JP 2004-504120
 Bibliografía de Patente 3: documento JP 2007-089792
 Bibliografía de Patente 4: documento JP 2007-130417

40 Sumario de la invención**Problema técnico**

45 En el caso de administrar un principio activo a una parte sensible de la piel, se prefiere no penetrar completamente el estrato córneo, con el fin de evitar la posibilidad de que la piel se dañe. La razón de ello es que cuando se forma un orificio de paso en el estrato córneo, se produce la aparición de irritación de la piel (eritema) o reducción de la capacidad de retención de agua de la piel como resultado del aumento de la pérdida de agua de la piel. Sin embargo, los patrones de formas o alturas de las protuberancias en el aparato de administración transdérmica que se describe en las Bibliografías de Patente 3 y 4 anteriores son enormes y no se dice que divulguen la matriz óptima.

50 Por tanto, se ha solicitado una matriz con microprotuberancias, que sea capaz de administrar un principio activo a la piel sin dolor y con fiabilidad, evitando al mismo tiempo el daño del estrato córneo de la piel.

Solución al problema

55 Durante el curso de un estudio diligente para resolver los problemas descritos anteriormente, los presentes inventores han descubierto que simplemente configurar la forma y la densidad de las microprotuberancias puede dar como resultado la perforación del estrato córneo y es importante tener en cuenta hasta qué punto se estira la piel.

60 Específicamente, una matriz con microprotuberancias de acuerdo con una realización de la presente invención comprende: una base; y microprotuberancias ahusadas cada una dispuesta en la base y ahusándose hacia la punta desde la parte inferior conectada a la base, donde dejando una distancia de la punta a la parte inferior en un lado arbitrario de cada una de las microprotuberancias a y dejando la longitud de un segundo lineal preparado mediante la proyección de un primer segmento lineal que representa la distancia sobre la base b, es válida una relación de 1,0 < (a/b) \leq 7,5. La invención se define por las reivindicaciones adjuntas. La materia objeto referida como realizaciones y/o invenciones que no se reivindican no son parte de la invención.

De acuerdo con una matriz con microprotuberancias de este tipo, la piel en un sitio que entra en contacto con cada protuberancia cuando se coloca la microprotuberancia contra la misma se estira en un valor de a/b descrito anteriormente como máximo. En este contexto, el valor a/b representa la tasa de estiramiento a condición de que la piel se haya estirado completamente a lo largo del lateral de la microprotuberancia y puede decirse que es la tasa máxima de estiramiento de la piel por la microprotuberancia. Los presentes inventores han descubierto que, si esta tasa máxima de estiramiento puede mantenerse a 7,5 o menos, no hay riesgo de penetración del estrato córneo de la piel. Específicamente, mediante la determinación de la forma de la microprotuberancia en cuanto a satisfacer una relación de $1,0 < (a/b) \leq 7,5$, puede administrarse un principio activo en la piel sin dolor y con fiabilidad a través de la capa córnea que se ha adelgazado por estiramiento, evitando el daño del estrato córneo.

Una matriz con microprotuberancias de acuerdo con otro ejemplo comprende: una base; y microprotuberancias, donde las microprotuberancias estiran la piel de 1,01 a 3,0 veces. De acuerdo con una matriz de este tipo con microprotuberancias, puesto que la velocidad de estiramiento de la piel puede mantenerse entre 1,01 y 3,0, puede administrarse un principio activo en la piel sin dolor y con fiabilidad a través del estrato córneo que se ha adelgazado por estiramiento, evitando el daño del estrato córneo.

En la matriz con microprotuberancias de acuerdo con la invención, las microprotuberancias pueden estar hechas de ácido poliláctico. Puesto que el ácido poliláctico es biodegradable, en este caso, las cargas sobre la piel, etc., pueden reducirse incluso si las microprotuberancias permanecen sobre la piel mediante rotura o similar. Además, el ácido poliláctico también es ventajoso en términos de antigenicidad y el precio unitario de un material.

En la matriz con microprotuberancias de acuerdo con un ejemplo alternativo adicional, la altura de las microprotuberancias puede ser de 20 a 400 μm y el ancho de la parte inferior puede ser de 10 a 200 μm .

En la matriz con microprotuberancias de acuerdo con la invención, la densidad de las microprotuberancias puede ser de 100 a 10000 protuberancias/ cm^2 .

En la matriz con microprotuberancias de acuerdo con la invención, la punta es plana y el área de la punta es de 20 a 600 μm^2 . En este caso, puesto que se reduce la presión contra la piel en contacto con la punta de la microprotuberancia, puede evitarse el daño de este sitio de forma más fiable.

En la matriz con microprotuberancias de acuerdo con un ejemplo alternativo adicional, la punta puede ser redondeada y el radio de curvatura de la punta puede ser de 2 a 100 μm . En este caso, puesto que se reduce la presión contra la piel en contacto con la punta de la microprotuberancia, puede evitarse el daño de este sitio de forma más fiable.

En la matriz con microprotuberancias de acuerdo con un ejemplo alternativo adicional, la punta puede ser puntiaguda y el ángulo apical de la punta proyectado sobre una superficie de referencia arbitrario ortogonal con respecto a la base puede ser de 16 grados o más. Puesto que el valor a/b , por tanto, puede estar dentro del intervalo de $1,0 < (a/b) \leq 7,5$, puede administrarse un principio activo en la piel sin dolor y con fiabilidad, evitándose el daño del estrato córneo incluso si las microprotuberancias son puntiagudas.

En la matriz con microprotuberancias de acuerdo con un ejemplo alternativo adicional, las microprotuberancias no pueden penetrar en el estrato córneo de la piel.

Efectos ventajosos de la invención

De acuerdo con un aspecto de la presente invención, dejando una distancia de la punta a la parte inferior en un lado arbitrario de cada una de las microprotuberancias a y dejando la longitud de un segundo lineal preparado mediante la proyección de un primer segmento lineal que representa la distancia sobre la base b , es válida una relación de $1,0 < (a/b) \leq 7,5$. Mediante la determinación de este modo de la forma de la microprotuberancia, puede administrarse un principio activo en la piel sin dolor y con fiabilidad, evitándose el daño del estrato córneo de la piel.

Breve descripción de los dibujos

[Figura 1] La Figura 1 es una vista en perspectiva que muestra un ejemplo de una matriz con microprotuberancias de acuerdo con una realización.

[Figura 2] La Figura 2 es una vista en sección tomada a lo largo de la línea II-II de la Figura 1.

[Figura 3] La Figura 3 (a) es una vista en perspectiva de una microprotuberancia cónica; la Figura 3 (b) es una vista en sección tomada a lo largo de la línea B-B de la Figura 3 (a); la Figura 3 (c) es una vista en perspectiva de una microprotuberancia piramidal cuadrangular; y la Figura 3 (d) es una vista en sección tomada a lo largo de la línea D-D de la Figura 3 (c).

[Figura 4] La Figura 4 es un gráfico que muestra la pérdida de agua en el Ejemplo 3.

[Figura 5] La Figura 5 es un gráfico que muestra el cambio en la impedancia en el Ejemplo 4.

[Figura 6] La Figura 6 es un diagrama que muestra esquemáticamente el estado en el que la piel se ha estirado de forma incompleta a lo largo de la microprotuberancia.

Descripción de realizaciones

A continuación, se describirán en detalle realizaciones de la presente invención con referencia a los dibujos adjuntos. Casualmente, en la descripción de los dibujos, se usarán los mismos signos de referencia para designar los mismos componentes o componentes similares, de manera que se omitirá la descripción.

En primer lugar, se describirá la constitución de una matriz 1 con microprotuberancias (en lo sucesivo en el presente documento, también denominada simplemente una "matriz 1") de acuerdo con una realización. En la presente memoria descriptiva, la "matriz" es simplemente el nombre de un instrumento. La Figura 1 es una vista en perspectiva que muestra un ejemplo de la matriz 1 de acuerdo con una realización. La Figura 2 es una vista en sección tomada a lo largo de la línea II-II de la Figura 1. La Figura 3 es una vista en perspectiva y una vista en sección de una microprotuberancia 3.

Como se muestra en la Figura 1, la matriz 1 comprende una base 2 y una pluralidad de microprotuberancias 3 dispuestas en un patrón bidimensional sobre la base 2.

La base 2 es una base para soportar las microprotuberancias 3. En la base 2, se forma una pluralidad de orificios de paso 4 de manera que estén dispuestos en un patrón bidimensional. Las microprotuberancias 3 y los orificios de paso 4 se disponen alternadamente en la dirección diagonal de la base 2. Por medio de los orificios de paso 4, es posible administrar un principio biológicamente activo desde la parte posterior de la base 2. Por supuesto, puede usarse una base sin dichos orificios de paso. El área de la base 2 puede ser de 0,5 cm² a 300 cm², puede ser de 1 cm² a 100 cm² o puede ser de 1 cm² a 50 cm². Puede constituirse una base del tamaño deseado mediante la conexión de varios individuos de esta base 2.

Cada microprotuberancia 3 es una microestructura y su altura (longitud) h es, por ejemplo, de 20 a 400 μm. En este contexto, la razón por la cual la longitud de la microprotuberancia 3 se establece en 20 μm o más es que se garantiza la administración transdérmica de un principio activo y la razón para establecerla a 400 μm o menos es que se evita de forma más fiable que la microprotuberancia perfora el estrato córneo de la piel. Como alternativa, si la longitud de la microprotuberancia 3 es de 300 μm o más pequeño, puede administrarse de manera eficiente un principio activo en una cantidad que debería entrar por vía intradérmica. La longitud de la microprotuberancia 3 puede ser de 50 a 300 μm.

En este contexto, la microprotuberancia es una estructura ahusada que se ahusa hacia la punta desde la parte inferior conectada a la base 2 y significa una forma de aguja en un sentido amplio o una estructura que contiene una forma de aguja. Por supuesto, la microprotuberancia no se limita a la forma de aguja que tiene una punta afilada y también incluye una forma sin un extremo puntiagudo. En el caso de que la microprotuberancia 3 tenga una estructura cónica, el diámetro en su base puede ser del orden de 5 a 250 μm o puede ser de 10 a 200 μm. Aunque se muestran microprotuberancias cónicas 3 en la Figura 1, pueden usarse microprotuberancias en una forma piramidal poligonal tal como una forma piramidal cuadrangular.

Dejando una distancia de la punta a la parte inferior en un lateral (a lo largo de un lateral) de la microprotuberancia 3 a y dejando la longitud de un segmento lineal preparado mediante la proyección de un segmento lineal que representa la distancia a sobre la base 2 como b, puede mantenerse la relación representada por la siguiente fórmula (1):

$$1 < (a/b) \leq 7,5 \dots (1)$$

Como ejemplo, en la Figura 3 se muestra el caso donde la microprotuberancia 3 es piramidal cónica/cuadrangular. En el caso donde la microprotuberancia 3 es cónica como se muestra en la Figura 3 (a), un segmento lineal que representa una distancia a de una punta P con respecto a la parte inferior en su lateral es un lado oblicuo PQ en un triángulo PQR (vista en sección que incluye la punta P) de la Figura 3 (b). Además, un segmento lineal preparado mediante la proyección del lateral oblicuo PQ sobre la base 2 a lo largo de una dirección ortogonal con respecto a la base 2 es un segmento lineal QM en el triángulo PQR. En este contexto, un punto M es el pie de una perpendicular del punto P a la base QR. Incluso si la microprotuberancia 3 es piramidal cuadrangular como se muestra en la Figura 3 (c), puede ser válido para ello lo mismo que en el caso cónico como se muestra en la Figura 3 (d).

En este contexto, el valor a/b es la tasa de estiramiento a condición de que la piel en un estado normal se haya estirado completamente a lo largo del lateral de la microprotuberancia 3, es decir, un índice que represente cuántas veces como máximo la microprotuberancia estira la piel y puede decirse que es la tasa máxima de estiramiento de la piel por la microprotuberancia 3. En los ejemplos de la Figura 3, la tasa máxima de estiramiento de la piel puede satisfacer la fórmula (1) anterior en el caso donde la piel en un sitio a lo largo del segmento lineal QM se ha estirado a lo largo del lateral oblicuo PQ mediante la colocación de la matriz 1 (contacto de la matriz 1) contra la misma. Esto se debe a que, si la tasa de estiramiento de la piel se mantiene a este nivel, puede evitarse el daño del estrato córneo de forma más fiable cuando la matriz 1 se coloca contra la misma. La tasa de estiramiento puede ser de 1,01 a 3,0 o de 1,01 a 2,0.

En el caso en que la microprotuberancia 3 sea cónica o piramidal, el ángulo apical α (véanse las Figuras 3 (c) y 3 (d)) de la punta proyectada sobre una superficie de referencia arbitraria ortogonal con respecto a la base 2 puede ser de 16 grados o más (menos de 180 grados). Específicamente, el valor mínimo del ángulo apical α de la punta proyectada sobre la superficie de referencia arbitraria puede ser de 16 grados o más. Puesto que la tasa máxima de estiramiento de la piel puede mantenerse dentro del intervalo de la fórmula anterior (1) ajustando de este modo el ángulo apical, puede evitarse el daño atribuido a la microprotuberancia de forma más fiable.

La fórmula (1) anterior es válida no solo para los ejemplos de la Figura 3, sino que también es válida incluso si la microprotuberancia es arbitrariamente piramidal o arbitrariamente cónica oblicua. Sin embargo, se requiere que la fórmula (1) sea válida para un lateral arbitrario si la microprotuberancia es piramidal y que la fórmula (1) sea válida para una generatriz arbitraria si es cónica.

La microprotuberancia no puede ser cónica ni piramidal y, por ejemplo, la punta puede ser plana o redondeada. En caso de que la punta sea plana, el área de la porción plana puede ser de 20 a 600 μm^2 o de 50 a 250 μm . Como alternativa, en caso de que la punta sea redondeada, el radio de curvatura de la punta puede ser de 2 a 100 μm o puede ser de 5 a 30 μm . Incluso si la microprotuberancia tiene una forma de este tipo, la fórmula anterior (1) es válida. Puesto que la presión contra la piel en contacto con la punta de la microprotuberancia se reduce procesando de este modo la punta de la microprotuberancia, puede evitarse el daño a este sitio de forma más fiable.

Aunque las microprotuberancias 3 no penetran en el estrato córneo de la piel en el uso habitual, también es posible que algunas microprotuberancias 3 penetren en el estrato córneo a condición de que no haya inconvenientes tales como la inflamación desde el punto de vista de la belleza de la piel. Específicamente, la epidermis se adelgaza mediante el estiramiento por las microprotuberancias 3 y un principio activo penetra en la epidermis que se ha vuelto permeable, aunque es posible que una porción del principio activo entre en la piel desde el estrato córneo perforado.

Con respecto a la densidad de las microprotuberancias 3, normalmente, se proporciona espaciado de manera que se proporciona una densidad de aproximadamente 1 a 10 por mm en cuanto a la fila de agujas. En general, las filas adyacentes se separan entre sí por una distancia sustancialmente igual al espacio entre las agujas en cada fila y tienen una densidad de 100 a 10000 agujas por cm^2 . La densidad de las microprotuberancias 3 puede ser de 200 a 5000 protuberancias o puede ser de 300 a 2000 protuberancias o de 400 a 850 protuberancias.

Los ejemplos del material de la base 2 o de las microprotuberancias 3 incluyen silicio, dióxido de silicio, cerámica, metales (acero inoxidable, titanio, níquel, molibdeno, cromo, cobalto, etc.) y materiales de resina sintética o natural, pero incluyen polímeros biodegradables tales como ácido poliláctico, poliglicolida, ácido poliláctico-co-poliglicolida, pululano, caprolactona, poliuretano y polianhídridos, y materiales de resinas sintéticas o naturales tales como policarbonato, ácido polimetacrílico, vinil acetato de etileno, politetrafluoroetileno y polioximetileno, que son polímeros no degradables, teniendo en cuenta la antigenicidad de las microprotuberancias y el precio unitario del material. Además, pueden usarse ácido hialurónico, hialuronato de sodio, pululano, dextrano, dextrina o sulfato de condroitina, un derivado de celulosa y similares, que son polisacáridos.

El material de las microprotuberancias 3 puede ser una resina biodegradable tal como ácido poliláctico teniendo en cuenta la ruptura sobre la piel. Aunque se incluye un homopolímero de ácido poliláctico de ácido poli-L-láctico o ácido poli-D-láctico, un copolímero de ácido poli-L/D-láctico y una mezcla de los mismos, etc. en el ácido poliláctico, puede usarse cualquiera de estos. Además, cuanto mayor sea el peso molecular promedio del ácido poliláctico, mayor será su resistencia, y pueden usarse los de 40.000 a 100.000.

Los ejemplos del método para producir la base 2 o las microprotuberancias 3 incluyen grabado en húmedo o grabado en seco usando una base de silicio, mecanizado de precisión usando metal o resina (mecanizado por electro-descarga, procesamiento por láser, esmerilado, estampado en caliente, moldeo por inyección, etc.) y maquinaria de corte. Mediante estos métodos de procesamiento, las protuberancias y la porción de soporte se moldean integralmente. Los ejemplos del método para hacer que las protuberancias sean huecas incluyen un método de realización de un procesamiento secundario mediante procesamiento por láser o similar después de la preparación de las protuberancias.

Se proporciona un recubrimiento 5 con un principio activo en la base 2 y/o las microprotuberancias 3. En la presente realización, el recubrimiento 5 es uno en el que una solución de recubrimiento que contiene un vehículo polimérico que es compatible con el principio activo está anclado a una parte o la totalidad de las microprotuberancias 3 y/o la superficie de la base 2. Los ejemplos del vehículo polimérico incluyen polímeros de carboxivinilo y óxido de polietileno que se describen más adelante, polivinilpirrolidona, alcohol polivinílico y derivados de celulosa. "Anclado" se refiere a mantener el estado en el que se encuentra la solución de recubrimiento se fija casi uniformemente a un objeto. Inmediatamente después del recubrimiento, la solución de recubrimiento se ancla en un estado seco mediante un método conocido de secado al aire, secado al vacío, secado por congelación o una combinación de estos, pero no se limita al anclaje en un estado seco debido a que mantienen un contenido de agua en equilibrio con una atmósfera circundante, un disolvente orgánico o similares después de la administración transdérmica.

El agente de recubrimiento contiene un principio activo y agua purificada y/o un vehículo de recubrimiento. El

vehículo de recubrimiento incluye óxido de polietileno, hidroximetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, metilcelulosa, carboximetilcelulosa, carmelosa de sodio, dextrano, polietilenglicol, alcohol polivinílico, polivinilpirrolidona, sulfato de condroitina, ácido hialurónico, hialuronato de sodio, dextrina, goma arábica, etanol, isopropanol, metanol, propanol, butanol, dimetilsulfóxido, N,N-dimetilformamida, polietilenglicol, benzoato de bencilo, aceite de sésamo, aceite de soja, ácido láctico, alcohol bencílico, polisorbato 80, alfa tioglicerina, etilendiamina, N,N-dimetilacetamida, ácido tioglicólico, fenoxietanol, etc.

El contenido del vehículo de recubrimiento en el agente de recubrimiento puede ser del 0,1 al 70 % en peso. Además, el vehículo de recubrimiento puede ser viscoso en determinada medida de manera de no gotear.

Una composición líquida utilizada para recubrir la base 2 y/o las microprotuberancias 3 se prepara mezclando un vehículo biocompatible, un principio activo beneficioso que se ha de entregar y, en algunos casos, cualquier auxiliar de recubrimiento con un líquido volátil. El líquido volátil puede ser agua, dimetilsulfóxido, dimetilformamida, etanol, alcohol isopropílico y una mezcla de los mismos. Por ejemplo, puede seleccionarse agua. La solución o suspensión líquida de recubrimiento puede tener normalmente del 0,1 al 65 % en peso de una concentración de principio biológicamente activo beneficioso y la concentración puede ser del 1 al 40 % en peso o del 10 al 30 % en peso. El recubrimiento puede convertirse en un estado anclado. Un tensioactivo puede ser zwitteriónico, anfótero, catiónico, aniónico o no iónico. Por ejemplo, pueden usarse Tween 20 y Tween 80, otros derivados de sorbitano, por ejemplo, laurato de sorbitano y alcoholes alcoxilados, por ejemplo, laureth-4. Por ejemplo, la adición de un tensioactivo también es eficaz para disolver una mayor cantidad de principio activo en el vehículo de recubrimiento.

El principio activo usado en la presente realización se selecciona sin limitaciones particulares entre el grupo que consiste en antioxidantes, neutralizadores de radicales libres, hidratantes, agentes despigmentantes, controladores de grasa, agentes reflectantes de rayos UV, agentes hidratantes, agentes antimicrobianos, fármacos antialérgicos y fármacos antiacné, fármacos antiedad, fármacos de defensa contra las arrugas, bactericidas, analgésicos, antitusivos, fármacos antipruríticos, anestésicos locales, agentes antialopecia, agentes promotores del crecimiento del cabello, agentes inhibidores del crecimiento del cabello, agentes anticasca, agentes antihistamínicos, agentes queratolíticos, agentes antiinflamatorios, bebidas refrescantes, fármacos terapéuticos, fármacos antiinfecciosos, fármacos preventivos para la inflamación, antieméticos, fármacos anticolinérgicos, vasoconstrictores, vasodilatadores, adyuvantes para curar traumatismos, péptidos, polipéptidos, proteínas, desodorantes, antitranspirantes, suavizantes para la piel, soluciones hidratantes para la piel, agentes suavizantes, acondicionadores para el cabello, suavizantes para el cabello, hidratantes para el cabello, agentes bronceadores, agentes blanqueadores de la piel, agentes antifúngicos, cremas depilatorias, fármacos analgésicos para su uso externo, fármacos contra la irritación, fármacos para las hemorroides, insecticidas, agentes terapéuticos para la erupción por hiedra venenosa, fármacos terapéuticos para la erupción por zumaque venenoso, fármacos terapéuticos para quemaduras, fármacos para la erupción del pañal, fármacos para la erupción por calor, lociones para la piel, vitaminas, aminoácidos, derivados de aminoácidos, extractos de hierbas, retinoides, flavonoides, marcadores de sentidos, acondicionadores de la piel, aclarantes del cabello, agentes quelantes, potenciadores del recambio celular, agentes colorantes, protectores solares, anestésicos, inmunoestimulantes, revitalizantes, absorbentes de agua, absorbentes de sebo y mezclas de los mismos.

El principio activo utilizado en la presente realización también puede contener, por ejemplo, una preparación vegetal tal como extractos o tinturas, para el tratamiento de una enfermedad cutánea local. Los ejemplos de los extractos o tinturas incluyen extractos de corteza de roble, extractos de nuez, tinturas de árnica, extractos de avellano, extractos de *Plantago lanceolata*, extractos de pensamiento, extractos de tomillo o salvia; tinturas de hierba de San Juan, extractos de hortensia, extractos de flores de manzanilla o tinturas de caléndula; y, por ejemplo, extractos de hojas de abedul, extractos de ortiga, extractos de tusilago, tinturas de consuelda, extractos de cola de caballo, extractos de aloe, extractos de *Aesculus turbinata* y *Ruscus aculeatus* y extractos de árnica, caléndula y guindilla, para el cuidado de la piel muy cansada o de la piel dañada.

Los aminoácidos como principio activo que pueden usarse en la presente realización incluyen no solo sales, ésteres o derivados de acilo de los mismos, sino también aminoácidos obtenidos a partir de la hidrólisis de diversas proteínas. Los ejemplos de dichos fármacos de aminoácidos incluyen: aminoácidos anfóteros tales como alquilamidoalquilaminas, glutamato de estearil acetilo, aminoácidos de capriloil seda y aminoácidos de capriloil colágeno; aminoácidos de capriloil queratina; aminoácidos de capriloil guisante; aminoácidos de cocodimonio hidroxipropil seda; aminoácidos de gluten de maíz; cisteína; ácido glutámico; glicina; aminoácidos de la queratina del cabello; aminoácidos del cabello tales como ácido aspártico, treonina, serina, ácido glutámico, prolina, glicina, alanina, media cistina, valina, metionina, isoleucina, leucina, tirosina, fenilalanina, ácido cisteico, lisina, histidina, arginina, cisteína, triptófano y citrulina; lisina; aminoácidos de seda; aminoácidos de trigo; y mezclas de los mismos.

Los péptidos, los polipéptidos y las proteínas como principio activo que pueden usarse en la presente realización incluyen, por ejemplo, polímeros que tienen una cadena larga cuyo número de átomos de carbono es de al menos aproximadamente 10 y un alto peso molecular de, por ejemplo, al menos 1000, y están formados por la autocondensación de aminoácidos. Los ejemplos de dichas proteínas incluyen: colágeno; desoxirribonucleasa; proteína de maíz yodada; queratina; proteína de leche; proteasa; proteína sérica; seda; proteína de almendra dulce; proteína de germen de trigo; proteína de trigo; hélice alfa y beta de proteína de trigo o proteína de queratina; y

proteínas del cabello tales como proteína de filamento intermedio, proteína de alto contenido de azufre, proteína de contenido ultraalto de azufre, proteína asociada al filamento intermedio, proteína de alto contenido de tirosina, proteína de alto contenido de glicina/tirosina, tricohialina y mezclas de los mismos.

5 Los ejemplos de los ingredientes antiarrugas que pueden usarse en la presente realización incluyen ácido hialurónico, hialuronato de sodio, retinol (vitamina A), péptidos de silibina (colágeno HTC, penta palmitoilo, péptido 3 y Argirelina), aminoácidos, hidroxiprolina, retinoato de tocoferilo, ácido ursólico, derivados de vitamina C, coenzima Q10, astaxantina, fullereno, polifenoles, ácido alfa lipoico, extractos de soja, pululano, isoflavona activa, azúcares, polisacáridos, glicerina y derivados de glicerina. Sin embargo, los ingredientes antiarrugas no se limitan a estos y
10 también es posible mezclar.

Los ejemplos de las vitaminas utilizadas en la presente realización incluyen: complejo de vitamina B; vitaminas A (por ejemplo, palmitato de vitamina A), C, D, E y K y sus derivados, incluyendo tiamina, ácido nicotínico, biotina, ácido pantoténico, colina, riboflavina, vitamina B6, vitamina B12, piridoxina, inositol y carnitina; y provitaminas tales como pantenol (provitamina B5) y triacetato de pantenol; y mezclas de los mismos.
15

Los ejemplos de los agentes antimicrobianos que pueden usarse en la presente realización incluyen bacitracina, eritromicina, neomicina, tetraciclina, clortetraciclina, cloruro de bencetonio, fenol y mezclas de los mismos.

20 Los ejemplos de los suavizantes para la piel y los hidratantes para la piel que pueden usarse en la presente realización incluyen aceites minerales, lanolina, aceites vegetales, isoestearato de isoestearilo, laurato de glicerilo, metil gluceth-10, metil gluceth-20, quitosano y mezclas de los mismos.

Los ejemplos de los acondicionadores para el cabello que pueden usarse en la presente realización incluyen no solo
25 compuestos lipófilos tales como alcohol cetílico, alcohol estearílico, polideceno hidrogenado y mezclas de los mismos, sino también compuestos cuaternarios tales como cloruro de dimenamiodopropil PG-dimonio, cloruro de tricetil amonio, metosulfato de seboamidoetil hidroxietilmonio dihidrogenado y mezclas de los mismos.

Los ejemplos de los filtros solares que pueden usarse en la presente realización incluyen metoxidibenzoilmetano de
30 butilo, metoxicinamato de octilo, oxibenzona, octocrileno, salicilato de octilo, ácido fenilbencimidazol sulfónico, hidroxipropil aminobenzoato de etilo, antranilato de mentilo, ácido aminobenzoico, dietanolamina del ácido metoxicinámico, aminobenzoato de glicerina, dióxido de titanio, óxido de cinc, oxibenzona, Padimato O, vaselina roja y mezclas de los mismos. El agente bronceador que puede usarse en la presente realización es dihidroxiacetona.

35 Los ejemplos de los agentes blanqueadores de la piel que pueden usarse en la presente realización incluyen hidroquinona y sus derivados, catecol y sus derivados, ácido ascórbico y sus derivados, ácido elágico y sus derivados, ácido kójico y sus derivados, ácido tranexámico y sus derivados, derivados de resorcinol, extractos de placenta, arbutina, extractos de regaliz solubles en aceite y mezclas de los mismos.

Los ejemplos de los analgésicos antiinflamatorios que pueden usarse en la presente realización incluyen
40 paracetamol, salicilato de metilo, salicilato de monoglicol, aspirina, ácido mefenámico, ácido flufenámico, indometacina, diclofenaco, alclofenaco, diclofenaco de sodio, ibuprofeno, ketoprofeno, naproxeno, pranoprofeno, fenoprofeno, sulindaco, fenclofenaco, clidanaco, flurbiprofeno, fentiazaco, bufexamaco, piroxicam, fenilbutazona, oxifenbutazona, clofezona, pentazocina, mepirizol y clorhidrato de tiamida. Los ejemplos de analgésicos antiinflamatorios esteroideos que pueden usarse junto con el parche de la presente realización incluyen
45 hidrocortisona, prednisolona, dexametasona, acetónido de triamcinolona, acetónido de fluocinolona, acetato de hidrocortisona, acetato de prednisolona, metilprednisolona, acetato de dexametasona, betametasona, valerato de betametasona, flumetasona, fluorometolona y dipropionato de beclometasona.

Los ejemplos de los fármacos antihistamínicos que pueden usarse en la presente realización incluyen clorhidrato de
50 difenhidramina, salicilato de difenhidramina, difenhidramina, clorhidrato de clorfeniramina, maleato de clorfeniramina, clorhidrato de isotipendilo, clorhidrato de tripelenamina, clorhidrato de prometazina y clorhidrato de metdilazina. Los ejemplos de los anestésicos locales que pueden usarse junto con el parche de la presente realización incluyen clorhidrato de dibucaína, dibucaína, clorhidrato de lidocaína, lidocaína, benzocaína, clorhidrato del éster 2-
55 (dietilamino) etílico del ácido p-butilaminobenzoico, clorhidrato de procaína, tetracaína, clorhidrato de tetracaína, clorhidrato de clorprocaína, clorhidrato de oxiprocaína, mepivacaína, clorhidrato de cocaína, clorhidrato de piperocaína, diclonina y clorhidrato de diclonina.

Los ejemplos de los bactericidas y los desinfectantes que pueden usarse en la presente realización incluyen
60 timerosal, fenol, timol, cloruro de benzalconio, cloruro de bencetonio, clorhexidina, yoduro de povidona, cloruro de cetilpiridinio, eugenol y bromuro de trimetilamonio. Los ejemplos de los vasoconstrictores que pueden usarse junto con el parche de la presente realización incluyen nitrato de nafazolina, clorhidrato de tetrahidrozolina, clorhidrato de oximetazolina, clorhidrato de fenilefrina y clorhidrato de tramazolina. Los ejemplos de los hemostáticos que pueden usarse junto con el parche de la presente realización incluyen trombina, fitonadiona, sulfato de protamina, ácido aminopropico, ácido tranexámico, carbazocromo, sulfonato sódico de carbazocromo, rutina y hesperidina.
65

Los ejemplos de los fármacos quimioterapéuticos que pueden usarse en la presente realización incluyen sulfamina, sulfatiazol, sulfadiazina, homosulfamina, sulfisoxazol, sulfisomidina, sulfametizol y nitrofurazona. Los ejemplos de los antibióticos que pueden usarse junto con el parche de la presente realización incluyen penicilina, meticilina, oxacilina, cefalotina, cefalodina, eritromicina, lincomicina, tetraciclina, clortetraciclina, oxitetraciclina, metaciclina, cloranfenicol, kanamicina, estreptomina, gentamicina, bacitracina y cicloserina.

Los ejemplos de los fármacos antivíricos que pueden usarse en la presente realización incluyen inhibidores de la proteasa, inhibidores de la timidina cinasa, inhibidores de la síntesis de azúcar o glicoproteínas, inhibidores de la síntesis de proteínas constituyentes, inhibidores de la adherencia y la adsorción y análogos de nucleósidos tales como aciclovir, penciclovir, valaciclovir y ganciclovir.

Los ejemplos de los estimulantes del crecimiento de cabello o los restauradores de cabello que pueden usarse en la presente realización incluyen minoxidilo, cloruro de carpronio, glicérido de ácido pentadecanoico, acetato de tocoferol, piroctona olamina, ácido glicirrónico, isopropilmetilfenol, hinocitol, extractos de *Swertia japonica*, ceramida y precursores, amida del ácido nicotínico y tinturas de guindilla.

Los ejemplos de los principios activos de belleza que pueden usarse en la presente realización incluyen D-alfa tocoferol, DL-alfa tocoferol, acetato de D-alfa-tocoferilo, acetato de DL-alfa-tocoferilo, palmitato de ascorbilo, vitamina F y glicérido de vitamina F, vitamina D, vitamina D2, vitamina D3, retinol, éster de retinol, palmitato de retinilo, propionato de retinilo, betacaroteno, coenzima Q10, D-pantenol, famesol, acetato de famesilo; aceite de jojoba y aceite de grosella negra contenido en abundancia en ácidos grasos esenciales; ácido 5-n-octanoil salicílico y sus ésteres, ácido salicílico y sus ésteres; ésteres alquílicos de alfa hidroxí ácidos tales como ácido cítrico, ácido láctico y ácido glicólico; ácido asiático, ácido madecásico, asiaticosida, extractos totales de *Centella asiatica*, ácido beta glicirretínico, alfa bisabolol, ceramida tal como 2-oleoilamino-1,3-octadecano; fitantriol, fosfolípido derivado de fitoplancton contenido en abundancia en ácido graso esencial poliinsaturado, etoxiquina; extractos de romero, extractos de bálsamo, quercetina, extractos secos de microalgas, fármacos antiinflamatorios tales como fármacos antiinflamatorios esteroideos y estimulantes bioquímicos tales como hormonas o grasas y/o compuestos atribuidos a la síntesis de proteínas.

La vitamina C utilizada en la presente realización promueve la síntesis de colágeno (tejido conectivo), el metabolismo de los lípidos (grasas) e hidratos de carbono y la síntesis de neurotransmisores. La vitamina C también es esencial para el mantenimiento óptimo del sistema inmunitario. La vitamina C es perjudicial para una amplia gama de células cancerosas, en particular, para el melanoma. También se evita que se active la tirosina oxidasa, que cataliza la actividad aeróbica de la tirosina que se convierte en melanina y otros pigmentos, en presencia de vitamina C. Se ha descubierto que la vitamina C es eficaz para catalizar la respuesta inmunitaria a infecciones con muchos virus y bacterias. Además de las muchas aplicaciones descritas anteriormente, la vitamina C es esencial para la síntesis de colágeno y el tratamiento de traumatismos. El parche al que se aplica la presente realización puede contener una combinación de vitamina C, vitamina E y otros ingredientes tales como hidratantes, promotores de la síntesis de colágeno y exfoliantes faciales.

Los ingredientes acondicionadores de la piel en la presente realización incluyen aceites minerales, vaselina, aceites vegetales (por ejemplo, aceite de soja o aceite de soja maleado), dimeticona, copoliol de dimeticona, monómeros y polímeros catiónicos (por ejemplo, cloruro de hidroxipropiltrimonio de guar y cloruro de diestearil dimetil amonio) y mezclas de los mismos. Los ejemplos de los hidratantes incluyen polioles tales como sorbitol, glicerina, propilenglicol, etilenglicol, polietilenglicol, polipropilenglicol, 1,3-butanodiol, hexilenglicol, isopreno glicol, xilitol, fructosa y mezclas de los mismos.

Estos principios activos pueden usarse solos o pueden usarse en combinación de dos o más tipos y, por supuesto, también se incluyen principios activos en cualquier forma de sales inorgánicas o sales orgánicas siempre que sean sales farmacéuticamente aceptables. Además, aunque el principio activo se incorpore básicamente en el vehículo de recubrimiento, el principio activo también puede suministrarse posteriormente a través de los orificios de paso 4 formados en la base 2 sin ser incorporarse en el vehículo de recubrimiento. Como alternativa, el principio activo se aplica directamente a la piel y después, la matriz 1 con microprotuberancias también puede colocarse contra el mismo sitio en la piel. En este caso, es posible promover la penetración del principio activo en la piel en virtud del efecto de estiramiento de la piel y el efecto de la TVO (terapia de vendaje oclusivo) sobre la piel.

Puede usarse un instrumento auxiliar para fijar la matriz 1 en la administración usando la matriz 1. Sin embargo, la administración directa por presión manual es más preferible que, por ejemplo, una matriz que genera alta energía de colisión como se describe en el documento JP 2004-510535. Cuando la matriz 1 entra en contacto con la piel, la administración se realiza con una fuerza de 1,0 a 10 kg o la administración se realiza con una fuerza de 1,0 a 7 kg o con una fuerza de 1,0 a 4 kg. Además, el tiempo de administración con esta fuerza no es tan largo y es del orden de unos pocos segundos a 120 minutos como máximo. El tiempo de administración puede ser en 60 minutos o puede ser en 15 minutos. En algunos casos, también es posible la administración instantánea durante menos de 1 segundo. Sin embargo, también es posible continuar administrando el principio activo fijando después la matriz a la piel.

Ejemplos

A continuación, en el presente documento, se describirán Ejemplos de un dispositivo con microprotuberancias específicamente y, sin embargo, la constitución del dispositivo con microprotuberancias no se limita a los Ejemplos a continuación.

(Ejemplo 1) Ensayo primario de irritación de piel de conejo

<Procedimiento operativo>

Se usaron tres tipos de matrices con microprotuberancias hechas de ácido poliláctico en las que las longitudes de las protuberancias difirieron (h: 70 µm, 110 µm y 150 µm) y una matriz que consiste solamente en una base. Con respecto a los tres tipos de matrices con microprotuberancias, todas las formas de las protuberancias fueron pirámides cuadrangulares y todas las densidades de las protuberancias fueron de 841 protuberancias/cm². Se presionó una sustancia de ensayo durante 5 segundos con una fuerza de 3 kg contra la piel en la porción dorsal afeitada de cada conejo blanco japonés hembra de 18 semanas de edad (Kbl:JW) y después se aplicó durante 2 horas (con un miembro de cobertura) (número de individuos n = 6). Después, la sustancia de ensayo se despegó después de 2 horas desde la administración y se observó la formación de eritema/escara y edema a las 0,5, 2, 24, 48 y 72 horas después del despegado y se clasificó según los criterios de puntuación de Draize et al. (Tabla 1).

La evaluación de la irritación primaria de la piel se realizó mediante el cálculo de un índice de irritación primaria (I.I.P.) y usando los criterios de puntuación de Draize (Tabla 2) que se muestran a continuación. El índice de irritación primaria se calculó determinando respectivamente las puntuaciones promedio de cada individuo en relación a la formación de eritema y edema después de 0,5 horas y 24 horas después de despegar la sustancia de ensayo (MN), determinando adicionalmente la suma total de las puntuaciones promedio de cada grupo y dividiendo por el número de individuos.

Como se muestra en la Tabla 3, el índice de irritación primaria (I.I.P.) de la piel fue 0,0 para los tres tipos de matrices con las microprotuberancias respectivas (70 µm, 110 µm y 150 µm) y la matriz con solamente una base.

[Tabla 1]

Criterios de puntuación de la reacción de la piel (Draize)

Eritema y formación de escara	Puntuación
Sin eritema	0
Eritema muy leve (apenas perceptible)	1
Eritema bien definido	2
Eritema de moderado a grave	3
Eritema grave (enrojecimiento de remolacha) a leve formación de escaras (lesiones en profundidad)	4
Formación de edema	Puntuación
Sin edema	0
Edema muy leve (apenas perceptible)	1
Edema leve (bordes perceptibles de área bien definida por elevación definida)	2
Edema moderado (que se eleva aproximadamente 1 mm)	3
Edema grave (que se eleva aproximadamente 1 mm y se extiende más allá el área de exposición)	4

[Tabla 2]

Criterios de puntuación de la irritación primaria de la piel (Draize)

I.I.P. ≤ 2	Irritante leve
2 < I.I.P. ≤ 5	Irritante moderado
5 < I.I.P. ≤ 8	Irritante grave

[Tabla 3]

	N	30 minutos después de la retirada de MN		24 horas después de la retirada MN	
		Eritema	Edema	Eritema	Edema
Base	6	0,0	0,0	0,0	0,0
70 µm	6	0,0	0,0	0,0	0,0
110 µm	6	0,0	0,0	0,0	0,0
150 µm	6	0,0	0,0	0,0	0,0

(Ejemplo 2) Ensayo de sangre oculta en piel de conejo

<Procedimiento operativo>

- 5 Se usó una matriz con microprotuberancias hechas de ácido poliláctico en la que la longitud de las protuberancias fue de 150 µm. En la presente matriz, la forma de las protuberancias era una pirámide cuadrangular y la densidad de las protuberancias fue de 841 protuberancias/cm². De forma similar al Ejemplo 1 anterior, la matriz se presionó contra la piel de conejo y se aplicó durante 2 horas y después se sometió a ensayo la reacción de sangre oculta (número de individuos n = 6). Los criterios de juicio para la sangre oculta se juzgaron a través de la reacción de color cuando se añadieron 20 µl de solución salina gota a gota al sitio de aplicación inmediatamente después de retirar la matriz (MN) y se colocó papel de ensayo contra el mismo. Se usó un ensayo previo II (papel de ensayo de sangre oculta en orina, fabricado por Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) como papel de ensayo para análisis. La piel se erosionó usando una aguja de 18 G como control positivo y se sometió a ensayo de forma similar.
- 10
- 15 La reacción de sangre oculta del grupo al que se le aplicaron protuberancias no se observó en ninguno de los conejos y la reacción de sangre oculta fue negativa. Por otro lado, con respecto al grupo erosionado, se observó una coloración evidente (azul) con el papel de ensayo, aunque apenas se observó sangrado. Puesto que no se observó la reacción de sangre oculta en cuanto a las microprotuberancias de 150 µm de altura, se esperaba que no se observara la reacción de sangre oculta en cuanto a las microprotuberancias de 150 µm o menos de altura utilizadas en el ensayo de irritación.
- 20

[Tabla 4]

	N.º de animal	Inmediatamente después de la retirada de MN
		Reacción de sangre oculta
150 µm	1	Ninguna
	2	Ninguna
	3	Ninguna
	4	Ninguna
	5	Ninguna
	6	Ninguna

(Ejemplo 3) Ensayo de pérdida de agua transepidérmica (PATE) en conejo

25

<Procedimiento operativo>

- Se usaron tres tipos de matrices con microprotuberancias hechas de ácido poliláctico en las que las longitudes de las protuberancias diferían (h: 70 µm, 110 µm y 150 µm) y una matriz que consistía solamente en una base. Con respecto a los tres tipos de matrices con microprotuberancias, todas las formas de las protuberancias fueron pirámides cuadrangulares y todas las densidades de las protuberancias fueron de 841 protuberancias/cm². De forma similar al Ejemplo 1 anterior, cada matriz se aplicó presionando contra la piel de conejo y la pérdida de agua se sometió a ensayo aproximadamente 2 horas después de la aplicación. La pérdida de agua transepidérmica (PATE, por sus siglas en inglés) es un índice para someter a ensayo la función de barrera de la piel y se ha demostrado que la pérdida de agua de un sitio dañado aumenta cuando se daña la estructura de barrera del estrato córneo.
- 30
- 35

- El ensayo de pérdida de agua transepidérmica se realizó antes de la aplicación de la matriz y después de unos pocos minutos desde el despegado y se realizó con VapoMeter (fabricado por Dlefin). Se usó una matriz con microprotuberancias de 500 µm de altura con una forma similar para un grupo de control positivo y se usó una matriz que consistía solamente en una base para un grupo de control negativo.
- 40

- Los resultados experimentales se muestran en la Figura 4. En el caso de usar la matriz con microprotuberancias de 500 µm de altura, se confirmó un aumento evidente en la pérdida de agua. Por otro lado, aunque se observó un ligero aumento en la pérdida de agua para las matrices con microprotuberancias de 70 a 150 µm de altura, se demostró que las microprotuberancias no tuvieron influencia en la pérdida de agua porque también se observó una tendencia al alza similar para la matriz no proporcionadas por las microprotuberancias.
- 45

- A partir de estos resultados que se muestran en la Figura 4, se asumió que las matrices con microprotuberancias de 70 a 150 µm de altura no causaron daño físico a la piel en estas condiciones.
- 50

(Ejemplo 4) Ensayo de impedancia de piel humana extirpada

<Procedimiento operativo>

- 55 Se usaron tres tipos de matrices con microprotuberancias hechas de ácido poliláctico en las que las longitudes de las protuberancias difirieron (h: 70 µm, 110 µm y 150 µm) y una matriz que consistía solamente en una base. Todas

las formas de las protuberancias fueron pirámides cuadrangulares y todas las densidades de las protuberancias fueron de 841 protuberancias/cm². Cada matriz se presionó durante 5 segundos a una presión de 3 kg contra la piel humana extirpada y se midió el valor de impedancia de la piel antes y después de la presión. El valor de impedancia de la piel es un índice que representa la función de barrera de la piel como en PATE y se ha demostrado que el valor de impedancia disminuye cuando se daña la piel.

La medición del valor de impedancia de la piel se realizó colocando un fragmento de piel (espesor de la piel: aproximadamente 500 µm, 5 cm × 5 cm) sobre una base de acero inoxidable, colocando una tela redonda no tejida de φ14 de diámetro impregnada con solución salina y un electrodo de plata de φ12 de diámetro en el sitio de aplicación de la base y conectando la base de acero inoxidable y el electrodo de plata con un medidor de LCR (3522-50, Hioki E.E. Corp.) (condiciones de medición: 1 V, 10 Hz). Se usó una matriz con microprotuberancias de 500 µm de altura con una forma similar para un grupo de control positivo y se usó una matriz que consistía solo en una base para un grupo de control negativo.

Los resultados experimentales se muestran en la Figura 5. En el caso del uso de la matriz con microprotuberancias de 500 µm de altura, se observó la tendencia a disminuir el valor de impedancia después de presionar. Por otro lado, en las matrices con microprotuberancias de 70 a 150 µm de altura, no se observó correlación entre la tasa de disminución y la altura, aunque se observó una ligera tendencia decreciente.

(Tasa de estiramiento de la piel en los Ejemplos 2 a 4)

<Caso donde la piel se estiró completamente a lo largo del lateral de la microprotuberancia>

Este caso se describirá usando las Figuras 3 (c) y 3 (d). En el caso de que la piel con la longitud b a lo largo del segmento lineal QM en un estado normal se haya estirado hasta la longitud a completamente a lo largo del segmento lineal PQ, la tasa de estiramiento de la misma depende del ángulo apical α de la microprotuberancia 3, independientemente de la longitud de la microprotuberancia 3. Como se muestra en las Tablas 5 a 7 a continuación, las tasas de estiramiento en el caso en que los ángulos apicales α fueron de 16, 18 y 20 grados, fueron de 7,19, 6,37 y 5,74, respectivamente.

[Tabla 5]

(Caso en que el ángulo apical era de 16 grados)

Longitud	b (µm)	a (µm)	Tasa de estiramiento (a/b)
150 µm	21,11	151,87	7,19
100 µm	14,07	101,22	7,19
50 µm	7,04	50,65	7,19

[Tabla 6]

(Caso en el que el ángulo apical era de 18 grados)

Longitud	b (µm)	a (µm)	Tasa de estiramiento (a/b)
150 µm	23,9	152,23	6,37
100 µm	15,9	101,27	6,37
50 µm	7,95	50,64	6,37

[Tabla 7]

(Caso en que el ángulo apical era de 20 grados)

Longitud	b (µm)	a (µm)	Tasa de estiramiento (a/b)
150 µm	26,56	152,33	5,74
100 µm	17,71	101,56	5,74
50 µm	8,85	50,78	5,74

<Caso en el que la piel se estiró de forma incompleta a lo largo del lateral de la microprotuberancia>

Este caso se describirá usando la Figura 6. La Figura 6 muestra esquemáticamente la situación en la que una porción de la piel se puso en contacto con la superficie de base 2a entre las microprotuberancias adyacentes 3 presionando la matriz con microprotuberancias, de manera que la piel no se estiró a lo largo del lateral de la microprotuberancia 3. Si la piel se pone en contacto con la superficie de la base 2a en un punto medio Q' entre las microprotuberancias 3, la piel con una longitud b' a lo largo de un segmento lineal Q'M en un estado normal se estirará a una longitud a' a lo largo de un segmento lineal PQ'. La tasa a'/b' de estiramiento de la piel se convierte en un valor que se muestra en la Tabla 8 a continuación de acuerdo con la altura de las microprotuberancias 3 a

condición de que las microprotuberancias 3 estén dispuestas con una separación igual de 350 μm y el ángulo apical de las microprotuberancias 3 sea de 20 grados.

[Tabla 8]

5

(Caso en el que el ángulo apical era de 20 grados)

Longitud	b' (μm)	a' (μm)	Tasa de estiramiento (a'/b')
500 μm	530,0	175	3,03
150 μm	230,5	175	1,32
100 μm	201,6	175	1,15
50 μm	182,0	175	1,04

Aplicabilidad industrial

10 En un aspecto de la presente invención, puesto que un principio activo destinado a la belleza puede administrarse a la piel sin dolor y con fiabilidad, evitando daños al estrato córneo de la piel, la conveniencia de la matriz con microprotuberancias se potencia drásticamente y, por tanto, existe una aplicabilidad industrial.

Lista de signos de referencia

15

1 ... Matriz con microprotuberancias, 2 ... Base, 3 ... Microprotuberancia, 4 ... Orificio de paso, 5 ... Recubrimiento.

REIVINDICACIONES

1. Una matriz con microprotuberancias (1), que comprende:
una base (2); y
- 5 microprotuberancias ahusadas (3) dispuestas cada una sobre la base (2) y ahusándose hacia la punta desde la parte inferior conectada a la base (2), en la que
indicando la distancia de la punta a la parte inferior en un lateral arbitrario de cada una de las microprotuberancias (3) como a, e indicando la longitud de un segundo segmento lineal obtenido mediante proyección de un primer
segmento lineal que representa la distancia sobre la base (2) como b, la relación a/b cumple $1,0 < (a/b) \leq 7,5$, la
10 altura de las microprotuberancias es de 50 a 300 μm y la punta es plana y el área de la punta es de 20 a 600 μm^2 .
2. La matriz con microprotuberancias (1) de acuerdo con la reivindicación 1, en la que las microprotuberancias (3) están hechas de ácido poliláctico.
- 15 3. La matriz con microprotuberancias (1) de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en la que la densidad de las microprotuberancias (3) es de 100 a 10000 protuberancias/ cm^2 .
4. La matriz con microprotuberancias (1) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en la que una
administración usando la matriz con microprotuberancias (1) es una administración directa por presión manual.
20

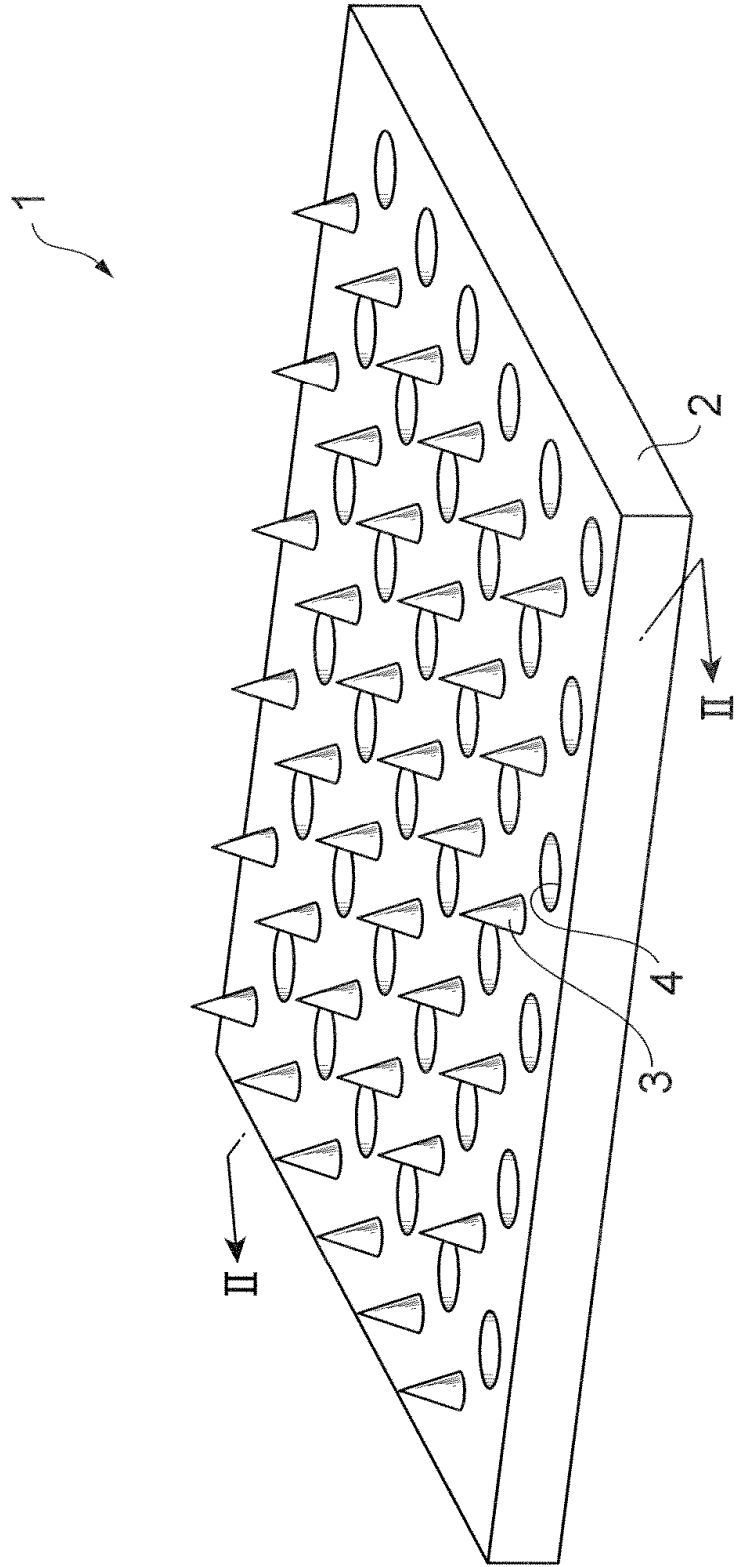


Fig.1

Fig.2

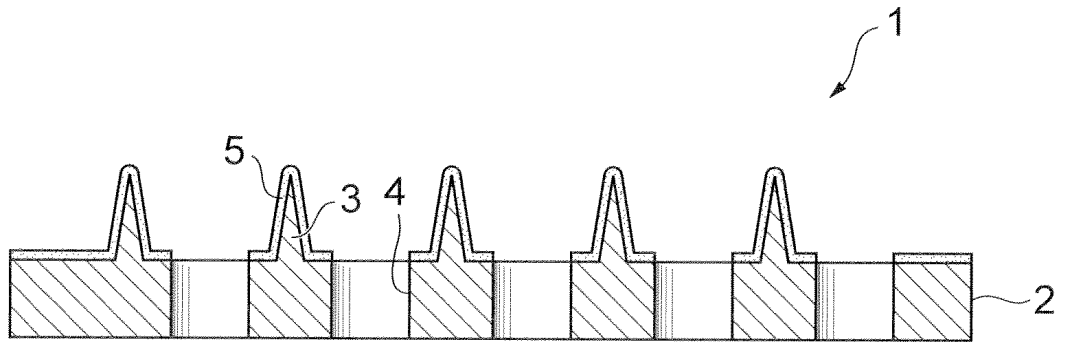
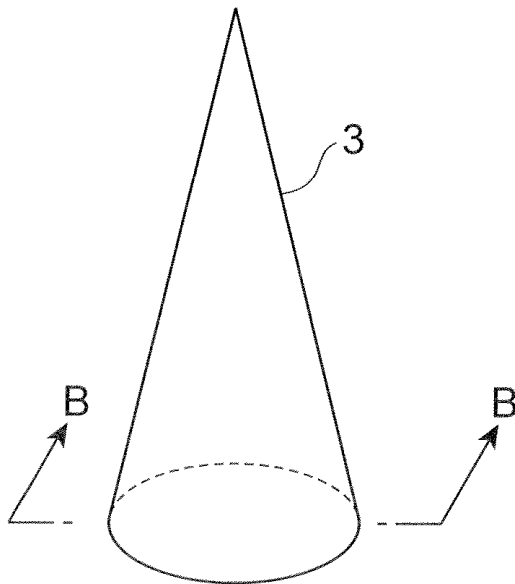
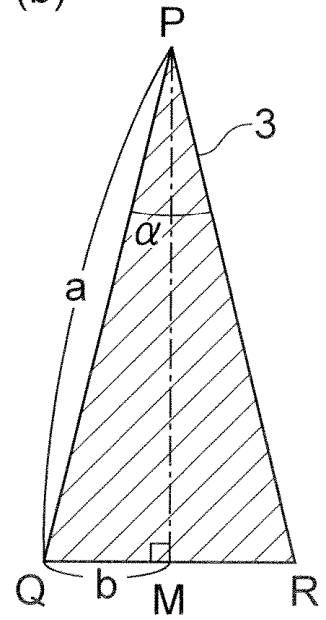


Fig.3

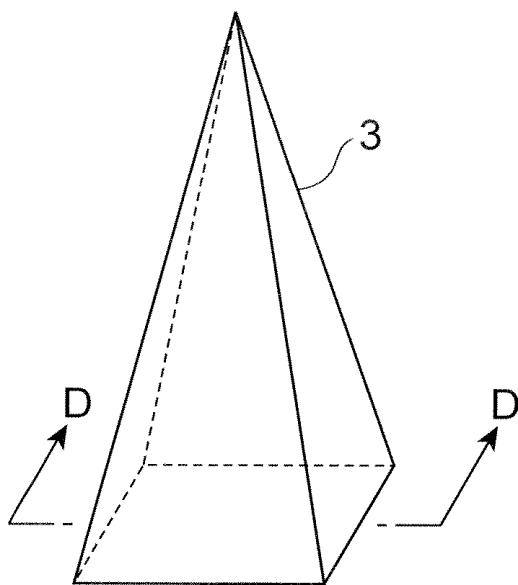
(a)



(b)



(c)



(d)

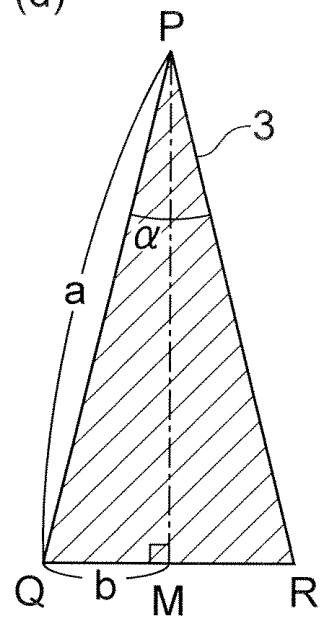


Fig.4

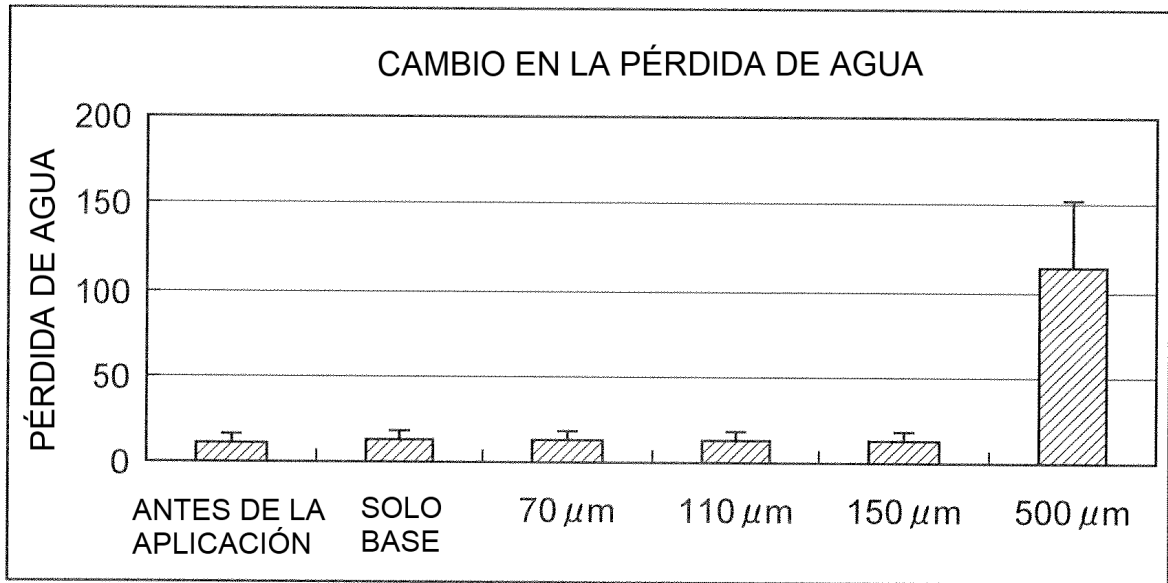


Fig.5

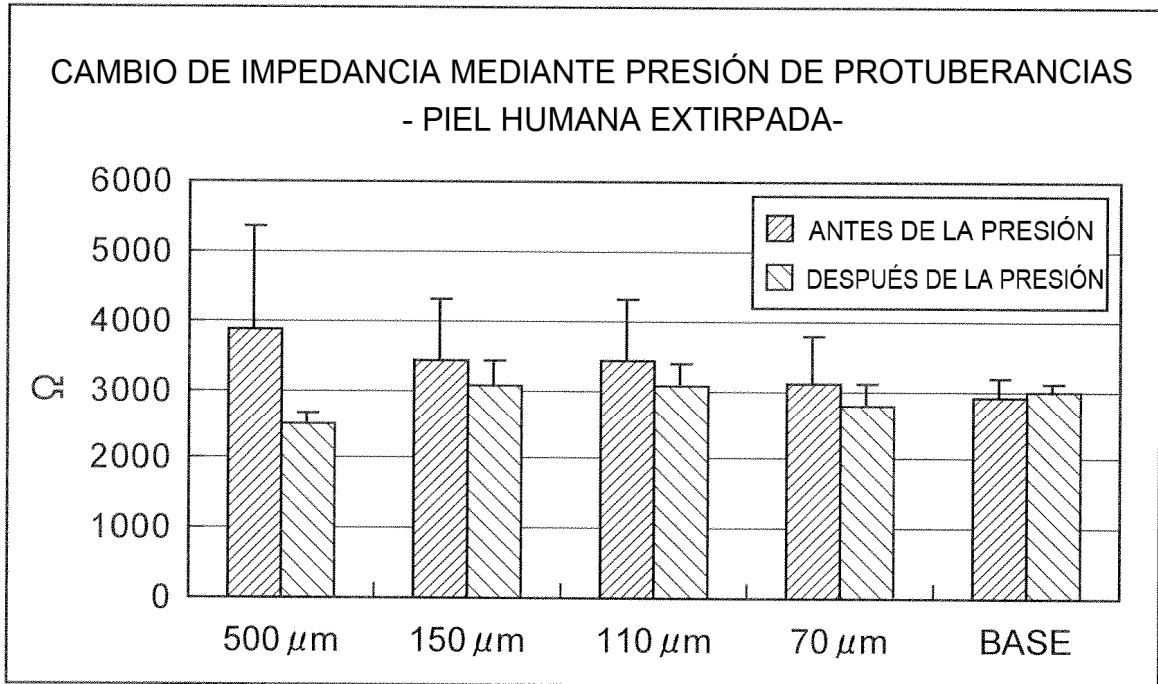


Fig.6

