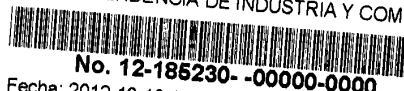


SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 12-186230- -00000-0000

Fecha: 2012-10-19 11:36:15

Tra. 11 PATENTEIYII

Act. 411 PRESENTACION

Dep. 2020 DIR.NUEVASCR

Eve: 378 FASENACIONALI

Folios: 53

Industria y Comercio

S U P E R I N T E N D E N C I A

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL

División de Nuevas Creaciones

SOLICITUD PATENTE DE INVENCION

21. **EXPEDIENTE No.** _____

54. **TÍTULO** _____
CONJUNTO DE MICROAGUJAS QUE COMPRENDEN
PROTEOGLICANO

51. **CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL** _____

71. **SOLICITANTE** _____
OTSUKA PHARMACEUTICAL CO., LTD.

DOMICILIO _____
TOKYO, JAPON

74. **APODERADO** _____
LUZ CLEMENCIA DE PAEZ
C.C. 35.456.344 de Usaquén

22. **BOGOTÁ, D.C.,** _____

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO  No. 12-185230- -00000-0000 Fecha: 2012-10-19 11:36:15 Dep. 2020 DIR.NUEVASCOR Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI Act. 411 PRESENTACION Follos: 53
---	---

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES
SOLICITUD FASE NACIONAL -PCT

1	TIPO DE SOLICITUD	☒ Patente de invención ☒ Capítulo I	☐ Patente de Modelo de Utilidad ☐ Capítulo II
2	DATOS SOLICITUD INTERNACIONAL PCT (86)		
Solicitud Internacional No.		PCT/JP2011/056643	Fecha 2011/03/18
Publicación Internacional No.		WO 2011/115272 A1	Fecha 2011/09/22
3	TÍTULO DE LA INVENCIÓN		
CONJUNTO DE MICROAGUJAS QUE COMPRENDEN PROTEOGLICANO			
4	CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL (CIP)		
A61K 008/064, A61K 009/000, A61K 035/060, A61K 038/000, A61M 037/000, A61P 017/016, A61P 019/002, A61Q 019/000			
5	SOLICITANTE (S) ☐ Esta persona también es inventor. Para datos adicionales utilizar hoja de información complementaria		
APELLIDOS O RAZÓN SOCIAL		NOMBRE	IDENTIFICACIÓN
OTSUKA PHARMACEUTICAL CO., LTD.			
6	DATOS DEL SOLICITANTE		
DIRECCIÓN		9, Kanda-Tsukasamachi 2-chome,	No. TELÉFONO 3 47 36 11
CIUDAD		Chiyoda-ku,	
DEPARTAMENTO/ESTADO		Tokyo 1018535	CORREO ELECTRÓNICO clientes@cavelier.com
PAÍS DE RESIDENCIA		Japón	NACIONALIDAD O LUGAR DE CONSTITUCIÓN
7	INVENTOR (ES) Para datos adicionales utilizar hoja de información complementaria		
APELLIDOS		NOMBRES	NACIONALIDAD
1. QUAN		Ying-shu	Chino
2. KAMIYAMA		Fumio	Japonés
3. TAKI		Takao	Japonés
4. KAWAI		Kazuyoshi	Japonés
5. TAKEMOTO		Tadayoshi	Japonés
DIRECCIÓN DE CORREO ELECTRÓNICO:			
8	DATOS INVENTOR (ES)		
PAÍS RESIDENCIA	DEPARTAMENTO/ESTADO	CIUDAD	DIRECCIÓN
1. Japón		Kyoto 6020841	c/o COSMED PHARMACEUTICAL CO., LTD., 448-5, Kajii-cho, Kamigyo-ku, Kyoto-shi,
2. Japón		Kyoto 6020841	c/o COSMED PHARMACEUTICAL CO., LTD., 448-5, Kajii-cho, Kamigyo-ku, Kyoto-shi,
3. Japón		Osaka 5410045	c/o OTSUKA PHARMACEUTICAL CO., LT., 1-7-1, Doshomachi, Chuo-ku, Osaka-shi,
4. Japón		Osaka 5410045	c/o OTSUKA PHARMACEUTICAL CO., LT., 1-7-1, Doshomachi, Chuo-ku, Osaka-shi,
5. Japón		Osaka 5410045	c/o OTSUKA PHARMACEUTICAL CO., LT., 1-7-1, Doshomachi, Chuo-ku, Osaka-shi,

OTRO(S) SOLICITANTE(S) Y/O (OTRO(S)) INVENTOR(ES)			
☒ Los demás solicitantes y/o (demás) inventores se indican en una hoja a continuación.			
9	☐ REPRESENTANTE LEGAL ☒ APODERADO		
APELLIDOS De Páez		NOMBRES Luz Clemencia	IDENTIFICACIÓN C.C . 35.456.344 T.P . 23.555
DIRECCIÓN	Carrera 4ª No. 72-35		No. TELÉFONO 3 47 36 11
CIUDAD	BOGOTA		CORREO ELECTRÓNICO <u>cavelier@cavelier.com</u>
PAÍS	COLOMBIA		No. RADICACIÓN DE PROTOCOLO DE PODER GENERAL
10	DECLARACIONES DE PRIORIDAD ☒ SI ☐ NO		
(33) PAÍS DE ORIGEN JAPON		CÓDIGO PAÍS JP	(31) NÚMERO 2010-065089 (32) FECHA (AAAA/MM/DD) 2010/03/19
11	DECLARACIÓN SOBRE USO DE RECURSOS GENÉTICOS O BIOLÓGICOS		
<i>Declaro que el objeto de la presente solicitud de patente fue obtenido a partir de recursos genéticos o biológicos de los que cualquiera de los países miembros de la Comunidad Andina es país de origen.</i>			
☐ SI ☐ NO			
Nota: En caso afirmativo deberá anexar copia del contrato de acceso de recursos genéticos o productos derivados, o certificado o número de registro, expedido por la Autoridad competente.			
12	DECLARACIÓN SOBRE USO DE CONOCIMIENTOS TRADICIONALES		
<i>Declaro que el objeto de la presente solicitud de patente fue obtenido a partir de conocimientos tradicionales de comunidades indígenas, afroamericanas o locales de países miembros de la Comunidad Andina.</i>			
☐ SI ☐ NO			
Nota: En caso afirmativo deberá anexar la licencia o autorización de uso de conocimiento tradicional, o certificado, o número de registro expedido por la Autoridad competente.			
13	REDUCCIÓN DE TASAS		
<i>Declaro que carezco de medios económicos para presentar la solicitud de patente.</i>			
☐ SI ☐ NO			
Nota: En caso de ser persona natural y carecer de medios económicos, y por lo tanto, aplique la reducción de tasas a que se refiere la resolución vigente en tarifas, debe firmar la presente solicitud bajo la gravedad de juramento.			
Micro, pequeñas y medianas empresas ☐			
Universidades públicas o privadas ☐			
Entidades sin ánimo de lucro ☐			
Debe aportar los documentos que se indican en el numeral 17 de anexos			
14	AUTORIZACIÓN DE NOTIFICACIÓN EN LÍNEA ☐ SI ☐ NO		
Manifiesto que he leído y entendido perfectamente los términos y condiciones de uso de medios electrónicos para las notificaciones en línea a través de Internet de los actos administrativos proferidos por la Superintendencia de Industria y Comercio que deben ser notificados personalmente y, en consecuencia, autorizo el servicio de notificación a través de internet.			
15	COMPROBANTE DE PAGO O PAGO ELECTRÓNICO	N° <u>12-106770</u> N° <u>12-106789</u>	Fecha <u>2012/10/10</u> Fecha <u>2012/10/10</u>
16	FIRMA DEL SOLICITANTE, DEL APODERADO O DEL REPRESENTANTE LEGAL		
Junto a cada firma, indicar el nombre del firmante y su calidad (si tal calidad no es obvia al leer el petitorio)			
Nombre del Firmante LUZ CLEMENCIA DE PAEZ		Firma <u>Luz Clemencia De Páez</u> <u>TPA 23555 @SR</u>	
C.C 35.456.344 de Usaquen		Tarjeta Profesional 23.555	

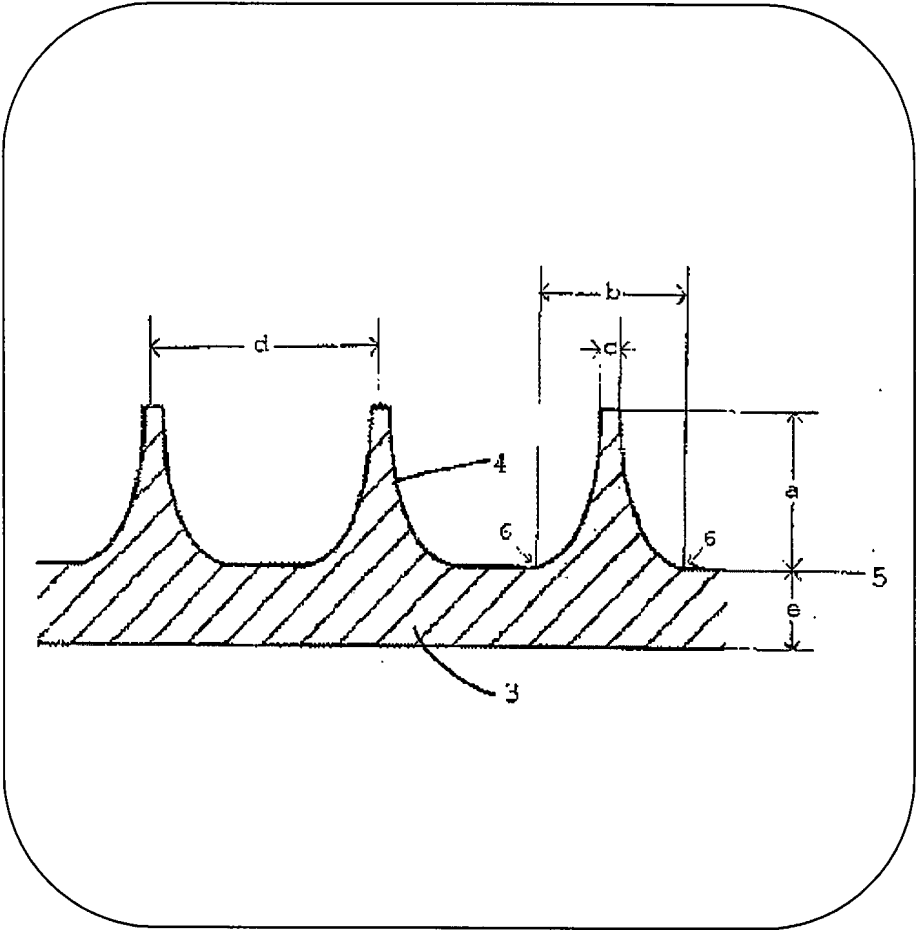
17	ANEXOS
Documentación Técnica Solicitud Internacional en castellano 1. ☒ Descripción N° de folios: <u>25</u> 2. ☒ Reivindicaciones N° Reivindicaciones: <u>12</u> 3. ☒ Dibujos y/o figuras N° folios: <u>4</u> 4. ☒ Resumen. 5. ☐ Certificado de depósito de material biológico si fuera el caso. 6. ☐ Listado de secuencias de nucleótidos y/o aminoácidos en forma digital si fuera el caso. 7. ☒ Arte final 12 x 12. 8. ☐ Anexo formato digital.	Documentación Jurídica 9. ☒ Poder de OTSUKA PHARMACEUTICAL CO., LTD. 10. ☒ Documento que legalmente pruebe la cesión del inventor al solicitante o a su causante (1 documento) 11. ☐ Copia del contrato de acceso de recursos genéticos o productos derivados, certificado o número de registro, si fuera el caso. 12. ☐ Copia de la licencia o autorización de Conocimientos Tradicionales, certificado o número de registro, si fuera el caso. 13. Reducción de tasas Micro, pequeñas o medinas empresas ☐ Copia simple de la declaración de renta del año inmediatamente anterior, o en su defecto prueba documental idónea. ☐ Documento de constancia de cumplimiento con lo establecido en la ley 905 de 2004. Universidades públicas o privadas ☐ Copia acto de reconocimiento institucional emitido por el Ministerio de Educación Entidades sin ánimo de lucro ☐ Copia de registro vigente en Cámara de comercio. ☐ Hoja de información complementaria. ☐ Otros, especificar 14. ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud. 15. ☐ Comprobante de pago por reivindicación de prioridad. 16. ☐ Comprobante de pago de la tasa por concepto de excedente de palabras en la publicación. 17. ☒ Comprobante de pago por 2 reivindicación adicional a 10 \$ 60.000



HOJA DE INFORMACIÓN COMPLEMENTARIA PCT

1	(12) TIPO DE SOLICITUD		NUMERO DE RADICACIÓN	
☒ Patente de invención		FECHA DE PRESENTACIÓN		
☐ Patente de Modelo de Utilidad				
4	(71) SOLICITANTE (S)			
APELLIDOS O RAZÓN SOCIAL		NOMBRE	IDENTIFICACIÓN	TIPO
5	DATOS DEL SOLICITANTE			
PAÍS DE RESIDENCIA		DEPARTAMENTO/ESTADO	CIUDAD	DIRECCIÓN
TELÉFONO		FAX	E-MAIL	NACIONALIDAD
6	(72) INVENTOR (ES)			
APELLIDOS		NOMBRE	NACIONALIDAD	
6. HAMABUCHI		Takuya	Japonés	
7. OHTA		Kazuhide	Japonés	
7	DATOS INVENTOR (ES)			
DIRECCIÓN		CIUDAD	DEPARTAMENTO/ESTADO	PAÍS RESIDENCIA
6. c/o OTSUKA PHARMACEUTICAL CO., LT., 1-7-1, Doshomachi, Chuo-ku Osaka-shi,		Osaka 5410045		Japón
7. c/o OTSUKA PHARMACEUTICAL CO., LT., 1-7-1, Doshomachi, Chuo-ku Osaka-shi,		Osaka 5410045		Japón
9	(30) DECLARACIONES DE PRIORIDAD			
PAÍS DE ORIGEN		CÓDIGO PAÍS	NÚMERO	FECHA (AAAA/MM/DD)

FIGURA CARACTERISTICA



(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局



(10) 国際公開番号

WO 2011/115272 A1

(43) 国際公開日

2011 年 9 月 22 日(22.09.2011)

PCT

(51) 国際特許分類:

A61M 37/00 (2006.01) A61K 38/00 (2006.01)
A61K 8/64 (2006.01) A61P 17/16 (2006.01)
A61K 9/00 (2006.01) A61P 19/02 (2006.01)
A61K 35/60 (2006.01) A61Q 19/00 (2006.01)

(21) 国際出願番号: PCT/JP2011/056643

(22) 国際出願日: 2011 年 3 月 18 日(18.03.2011)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:
特願 2010-065089 2010 年 3 月 19 日(19.03.2010) JP

(71) 出願人 (日本についてのみ): コスメディ製薬株式会社(COSMED PHARMACEUTICAL CO., LTD.) [JP/JP]; 〒6020841 京都府京都市上京区梶井町 4 4 8-5 Kyoto (JP).

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 大塚製薬株式会社 (OTSUKA PHARMACEUTICAL CO., LTD.) [JP/JP]; 〒1018535 東京都千代田区神田司町 2 丁目 9 番地 Tokyo (JP).

(72) 発明者: および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 権 英淑 (QUAN, Ying-shu) [CN/JP]; 〒6020841 京都府京都市上京区梶井町 4 4 8-5 コスメディ製薬

株式会社内 Kyoto (JP). 神山 文男(KAMIYAMA, Fumio) [JP/JP]; 〒6020841 京都府京都市上京区梶井町 4 4 8-5 コスメディ製薬株式会社内 Kyoto (JP). 瀧 孝雄(TAKI, Takao) [JP/JP]; 〒5410045 大阪府大阪市中央区道修町 1-7-1 大塚製薬株式会社内 Osaka (JP). 河合 一吉(KAWAI, Kazuyoshi) [JP/JP]; 〒5410045 大阪府大阪市中央区道修町 1-7-1 大塚製薬株式会社内 Osaka (JP). 竹本 忠由(TAKEMOTO, Tadayoshi) [JP/JP]; 〒5410045 大阪府大阪市中央区道修町 1-7-1 大塚製薬株式会社内 Osaka (JP). 浜淵 拓也(HAMABUCHI, Takuya) [JP/JP]; 〒5410045 大阪府大阪市中央区道修町 1-7-1 大塚製薬株式会社内 Osaka (JP). 太田 和秀(OHTA, Kazuhide) [JP/JP]; 〒5410045 大阪府大阪市中央区道修町 1-7-1 大塚製薬株式会社内 Osaka (JP).

(74) 代理人: 特許業務法人三枝国際特許事務所 (Sagusa & Partners); 〒5410045 大阪府大阪市中央区道修町 1-7-1 北浜 T N K ビル Osaka (JP).

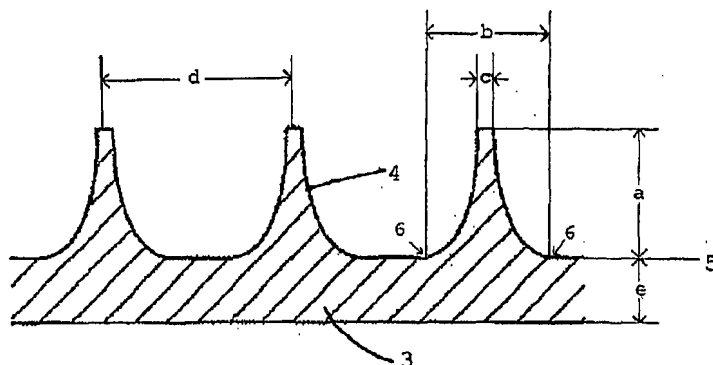
(81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR,

[続葉有]

(54) Title: PROTEOGLYCAN-CONTAINING MICRONEEDLE ARRAY

(54) 発明の名称: プロテオグリカン含有するマイクロニードルアレイ

[図2]



(57) Abstract: Provided is a novel microneedle array which (1) has the strength to withstand being inserted into the surface layer of the skin and/or the stratum corneum, (2) has the fineness and flexibility to not cause pain or bleeding at the site of the surface layer of the skin and/or the stratum corneum into which the microneedle array is inserted, and (3) exerts solubility and biodegradability with regard to the microneedle portion which is inserted into the skin. Said microneedle array is produced by forming microneedles which use proteoglycan as the base.

(57) 要約: 本発明の目的は、1)皮膚表層及び/又は皮膚角質層に刺入するのに耐え得る強度、(2)皮膚表層及び/又は皮膚角質層に刺入された局所において痛みや出血を引き起こさないための微細さと柔軟性、並びに(3)皮下に刺入されたマイクロニードル部分の溶解性又は生分解性、を兼ね備えた新規なマイクロニードルアレイを提供することである。プロテオグリカンを基剤としてマイクロニードルを形成することにより、マイクロニードルアレイを製造する。



WO 2011/115272 A1

LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ

添付公開書類:
— 国際調査報告 (条約第 21 条(3))

CONJUNTO DE MICROAGUJAS QUE COMPRENDEN PROTEOGLICANO

La presente invención se refiere a un conjunto de microagujas que se puede usar como un preparado externo. Más específicamente, la presente invención se refiere a un conjunto de microagujas que es cosméticamente o farmacéuticamente efectivo.

Los preparados externos que contienen propiedades medicinales se usan convencionalmente de tal modo que las propiedades medicinales pueden presentar actividad farmacológica bajo la piel. Se conocen soluciones, ungüentos, preparados de crema, preparados de cinta, parches, cataplasmas, etc., como tales preparados externos. Estos se aplican o adhieren en forma tópica, de tal modo que las propiedades medicinales son absorbidas percutáneamente para presentar de este modo la actividad farmacológica deseada bajo la piel.

Sin embargo, tales preparados externos en una forma aplicada o adherida tienen desventajas, es decir, se pueden remover o perder debido a la transpiración, el lavado, una presión externa y otros factores durante el uso antes de que las propiedades medicinales sean absorbidas percutáneamente. Otro problema de estos preparados externos es que las propiedades medicinales no son absorbidas percutáneamente en un grado suficiente debido a la función de barrera de la piel, y por lo tanto no presentan la actividad farmacológica deseada. Particularmente, cuando se usan compuestos poliméricos como propiedades medicinales, la absorción percutánea es difícil, haciendo que resulte difícil que los preparados externos presenten la actividad farmacológica deseada.

Recientemente, como una técnica para solucionar estas desventajas de los preparados externos, se están estudiando

activamente conjuntos de microagujas que tienen microagujas que comprenden propiedades medicinales (Documentos de patentes 1 a 3). Por ejemplo, el Documento de patente 1 propone un conjunto de microagujas que tiene microagujas formadas por una materia prima compuesta principalmente por colágeno. De acuerdo con el conjunto de microagujas del Documento de patente 1, las microagujas son insertadas en la capa superficial de la piel y/o el estrato córneo para suministrar las propiedades medicinales contenidas en las microagujas bajo la piel. Las partes de las microagujas insertadas se pueden disolver o biodegradar bajo la piel y así desaparecer. Además, cuando las microagujas del Documento de patente 1, que tienen partes de agujas muy finas, son insertadas en la capa superficial de la piel y/o el estrato córneo, no se produce dolor ni sangrado, y las heridas de punción se cierran rápidamente. Las microagujas del Documento de patente 1 son por lo tanto adecuadas para suministrar propiedades medicinales bajo la piel.

Al mismo tiempo, se requiere que los conjuntos de microagujas tengan diseños óptimos dependiendo de las enfermedades de la piel o de las condiciones de la piel. Existe por lo tanto una demanda de varios tipos de conjuntos de microagujas. Sin embargo, se requiere que las microagujas de los conjuntos de microagujas usados como preparados externos comprendan las siguientes propiedades: (1) la resistencia para soportar la inserción en la capa superficial de la piel y/o el estrato córneo, (2) la finura y flexibilidad para no causar dolor o sangrado en la capa superficial de la piel y/o el estrato córneo en el sitio de inserción de las microagujas y (3) solubilidad o biodegradabilidad en el cuerpo de las partes de las microagujas que se encuentran debajo de la piel. Por consiguiente, es muy difícil cambiar el diseño de los

materiales constitutivos de los conjuntos de microagujas, y esto es así particularmente para el principal componente de las microagujas. Por estas razones, sólo unos pocos materiales constitutivos de los conjuntos de microagujas han sido informados hasta el presente.

En los últimos años, aplicaciones medicinales o cosméticas de proteoglicano han llamado la atención. El proteoglicano es conocido como un glicoconjugado compuesto por un núcleo de proteína y glicosaminoglicano (un mucopolisacárido ácido) unido al mismo. El proteoglicano es el principal componente de la matriz extracelular y está presente en el tejido de la piel, el tejido de los cartílagos, el tejido óseo, el tejido vascular, etc. El proteoglicano está involucrado, según se informa, en el crecimiento y la unión de las células subcutáneas. Además, el proteoglicano es útil, según se informa, para prevenir o tratar las enfermedades inflamatorias o las enfermedades autoinmunes, evitando el rechazo después del transplante de órganos, evitando o mejorando alergias, y evitando o mejorando la diabetes (ver Documento de patente 4).

Sin embargo, no se ha estudiado el uso de proteoglicano junto con las microagujas. Actualmente, no hay un indicio con respecto a si el proteoglicano puede ser usado para formar microagujas.

Documentos de Patentes

Documento de patente 1: Patente japonesa no examinada
Publicación No. 2009-273872.

Documento de patente 2: Patente japonesa no examinada
Publicación No. 2009-254765.

Documento de patente 3: Patente japonesa no examinada
Publicación No. 2009-201956.

Documento de patente 4: Patente japonesa no examinada
Publicación No. 2007-131548.

Documento de patente 5: Patente japonesa no examinada
Publicación No. 2003-300858

Documento que no es una patente

Documento que no es una patente 1: Watanabe H., Yamada Y., Kimata K., *Roles of aggrecan, a large chondroitin sulfate proteoglycan, in cartilage structure and function*. J. Biochem. 1998 Oct., 124(4):687-93.

Documento que no es una patente 2: Ota S., Yoshihara S., Ishido K., Tanaka M., Takagaki K., Sasaki M., *Effects of proteoglycan on dextran sulfate sodium-induced experimental colitis in rats*. Ota S.; Dig Dis Sci. 2008 Dic., 53(12):3176-83. Epub. 2008 Mayo 8.

Documento que no es una patente 3: Mitsui T., Sashinami H., Sato F., Kijima H., Ishiguro Y., Fukuda S., Yoshihara S., Hakamada K., Nakane A., *Salmon cartilage proteoglycan suppresses mouse experimental colitis through induction of Foxp3+ regulatory T cells*. Biochem. Biophys. Res. Commun. 2010 Nov. 12, 402(2):209-15. Epub. 2010 Oct. 20.

Documento que no es una patente 4: Sashinami H., Takagaki K., Nakane A., *Salmon cartilage proteoglycan modulates cytokine responses to Escherichia coli in mouse macrophages*. Biochem. Biophys. Res. Commun. 2006 Dic. 29, 351(4):1005-10. Epub. 2006 Nov. 3.

Un objeto de la presente invención es proveer un conjunto de microagujas nuevo y sin precedentes. Más específicamente, un objeto de la presente invención es proveer un nuevo conjunto de microagujas que comprende una o más microagujas que tienen las siguientes propiedades:

(1) la resistencia para soportar la inserción en la capa superficial de la piel y/o el estrato córneo,

(2) la finura y flexibilidad para no causar dolor o sangrado en la capa superficial de la piel y/o el estrato córneo en el sitio de inserción de las microagujas, y

(3) solubilidad o biodegradabilidad en el cuerpo de las partes de las microagujas que se encuentran debajo de la piel.

Los presentes inventores realizaron extensos estudios para solucionar los problemas arriba mencionados, y hallaron sorprendentemente que se puede usar proteoglicano como un material de base para formar microagujas, y que se puede producir un conjunto de microagujas que tenga las microagujas. Los presentes inventores hallaron también que el conjunto de microagujas tiene las excelentes propiedades descritas más arriba en los ítems (1) a (3), y es muy útil como un preparado externo. Adicionalmente, se espera que el conjunto de microagujas presente efectivamente una actividad farmacológica útil basada en proteoglicano bajo la piel.

La presente invención se logró realizando estudios adicionales en base a estos hallazgos.

Más específicamente, la presente invención provee un conjunto de microagujas y un método de producción del mismo de acuerdo con las siguientes formas de realización:

(I) Conjunto de microagujas

(I-1). Un conjunto de microagujas que comprende una o más microagujas formadas en la superficie de un substrato, conteniendo las microagujas proteoglicano como un material de base.

(I-2). El conjunto de microagujas de acuerdo con (I-1), en donde cada una de las microagujas tiene una forma de tipo troncocónica o una forma de cono truncado circular.

(I-3). El conjunto de microagujas de acuerdo con (I-1) o (I-2), en donde cada una de las microagujas es una aguja sólida.

(I-4). El conjunto de microagujas de acuerdo con uno cualquiera de los ítems (I-1) a (I-3), en donde cada una de las microagujas tiene un diámetro de la raíz de 120 a 400 μm , un diámetro de la punta de 5 a 100 μm , y una longitud de 100

a 5000 μm , y el paso (la distancia de punta a punta) entre microagujas adyacentes es 100 a 1800 μm .

(I-5). El conjunto de microagujas de acuerdo con (I-4), en donde cada una de las microagujas tiene una longitud de 100 a 1600 μm o 100 a 1000 μm .

(I-6). El conjunto de microagujas de acuerdo con (I-4), en donde cada una de las microagujas tiene una longitud de más de 1000 μm pero no más de 5000 μm , o más de 1000 μm pero no más de 3000 μm .

(I-7). El conjunto de microagujas de acuerdo con (I-4), en donde cada una de las microagujas tiene una longitud de más de 1600 μm pero no más de 5000 μm , o más de 1600 μm pero no más de 3000 μm .

Los conjuntos de microagujas presentados en los ítems (I-6) y (I-7) comprenden las agujas que tienen una longitud en el orden de los milímetros como se mencionó más arriba, pero una finura en el orden de los micrómetros (el diámetro de la raíz y el diámetro de la punta de la aguja). El conjunto de microagujas de la presente invención incluye tales conjuntos que tienen las agujas arriba mencionadas que tienen una longitud en el orden de los milímetros y una finura en el orden de los micrómetros.

(I-8). El conjunto de microagujas de acuerdo con uno cualquiera de los ítems (I-1) a (I-7), en donde el contenido de proteoglicano en la una o más microagujas es de 20 a 100% en peso.

(I-9). El conjunto de microagujas de acuerdo con uno cualquiera de los ítems (I-1) a (I-8), en donde el proteoglicano es el proteoglicano sulfato de condroitina.

(I-10). El conjunto de microagujas de acuerdo con uno cualquiera de los ítems (I-1) a (I-9), en donde el proteoglicano se deriva de pescado.

(I-11). El conjunto de microagujas de acuerdo con (I-10),

en donde el pescado es salmón, tiburón o medusa.

(I-12). El conjunto de microagujas de acuerdo con uno cualquiera de los ítems (I-1) a (I-11), en donde las una o más microagujas contienen, además del proteoglicano, un polímero soluble en agua distinto del proteoglicano, o una propiedad medicinal cosméticamente o farmacéuticamente aceptable.

(I-13). El conjunto de microagujas de acuerdo con uno cualquiera de los ítems (I-1) a (I-12), en donde el substrato tiene la misma composición que las microagujas.

(II) Método de producción de un conjunto de microagujas

(II-1). Un método de producción del conjunto de microagujas de acuerdo con los ítems (I-1) o (I-11), el método comprende los pasos de:

verter una solución acuosa en la cual se disuelve proteoglicano para formar microagujas en un molde en el cual la forma de un conjunto de microagujas está ahuecada, de modo que se forma una parte de microaguja y una parte de substrato;

evaporar la humedad a sequedad a temperatura ambiente o por calentamiento; y

remover del molde el conjunto de microagujas formado.

(II-2). Un método para producir el conjunto de microagujas de acuerdo con el ítem (I-1), el método comprende los pasos de:

verter una solución acuosa en la cual se disuelve proteoglicano para formar microagujas en un molde en el cual la forma de una microaguja está ahuecada;

evaporar la humedad a sequedad a temperatura ambiente o por calentamiento;

laminar un substrato encima y combinar o unir la parte inferior de las microagujas y el substrato; y

remover del molde las microagujas combinadas o unidas

con el substrato.

(II-3). El método de acuerdo con los ítems (II-1) o (II-2), en donde la solución acuosa en la cual se disuelve proteoglicano para formar microagujas contiene el proteoglicano en una concentración de aprox. 1 a 30% en peso, preferentemente aprox. 1 a 25% en peso.

La presente invención provee un conjunto de microagujas que tiene una o más microagujas formadas usando proteoglicano como un material de base. El conjunto de microagujas de la presente invención comprende una o más microagujas que tienen las excelentes propiedades arriba mencionadas, es decir, (1) resistencia, (2) finura y flexibilidad y (3) solubilidad en el cuerpo. El conjunto de microagujas, que tiene así suficientes propiedades para ser usado como un preparado externo, puede suministrar adecuadamente proteoglicano debajo de la piel y los tejidos subyacentes.

Además, el conjunto de microagujas de la presente invención es adecuado para aplicaciones cosméticas o medicinales usando la acción del proteoglicano. Particularmente, se espera que el conjunto de microagujas de la presente invención presente una actividad anti-envejecimiento tal como un efecto alisador de arrugas basado en la actividad promotora del crecimiento de las células epidérmicas del proteoglicano.

La Fig. 1 muestra una vista en corte transversal de un molde (1) que tiene escotaduras con forma tipo microagujas (11) y lleno con una solución acuosa que contiene proteoglicano (2).

La Fig. 2 muestra una vista en corte transversal de un ejemplo del conjunto de microagujas de la presente invención (Ejemplo 1). El conjunto de microagujas tiene una estructura en la cual se forman una pluralidad de microagujas sólidas con forma tipo troncocónica (4) en la superficie de un

substrato (3). En el dibujo, el signo "a" denota la longitud (altura) de la microaguja formada sobre el substrato; el signo "b" denota el diámetro de la raíz de la microaguja; el signo "c" denota el diámetro de la punta de la microaguja; el signo "d" denota la distancia (paso) entre las puntas de microagujas adyacentes formadas sobre el substrato; y el signo "e" denota el espesor del substrato. Aquí, el "diámetro de la raíz" de la microaguja indica el diámetro de la parte inferior de la microaguja unida a la superficie del substrato. Más específicamente, en la vista en corte transversal que se muestra en la Fig. 2, el "diámetro de la raíz" corresponde a la distancia entre los puntos tangentes (6) de la microaguja con relación a la superficie del substrato (5), que se considera como la línea de base.

La Fig. 3 muestra una vista en perspectiva y una imagen del conjunto de microagujas de la presente invención usado en el Ejemplo 2. (A) Ilustra una vista en perspectiva (a-1) y una imagen (a-2) del conjunto de microagujas antes del uso. (B) Ilustra una vista en perspectiva (b-1) y una imagen (b-2) del conjunto de microagujas después del uso. El signo "7" denota una cinta usada para fijar el conjunto de microagujas a la piel de la rodilla.

La Fig. 4 muestra los resultados del Ejemplo 2. (A) es una imagen de un sitio al cual se aplicó y luego se removió el conjunto de microagujas de la presente invención conteniendo un colorante, y (B) es una imagen del tejido subcutáneo del sitio al cual se aplicó el conjunto de microagujas.

El conjunto de microagujas de la presente invención comprende una o más microagujas formadas en la superficie de un substrato, conteniendo las microagujas proteoglicano como un material de base. A continuación se describe el conjunto de microagujas de la presente invención en detalle.

Proteoglicano es un término general para las moléculas en las cuales uno o más glicosaminoglicanos están unidos en forma covalente a un núcleo de proteína. El tipo de proteoglicano usado en la presente invención no está limitado particularmente, y se puede usar cualquiera de aquellos que pertenecen a proteoglicano sulfato de condroitina, proteoglicano sulfato de dermatano, proteoglicano sulfato de heparano y proteoglicano sulfato de queratano. Ejemplos específicos del proteoglicano usado en la presente invención incluyen agrecano, versicano, neurocano, brevicano, decorina, biglicano, serglicina, perlecano, sindecano, glipicano, lumicano, queratocano, etc. entre estos, se prefiere, en la presente invención, usar proteoglicano sulfato de condroitina, y más preferentemente agrecano, como un material de base para formar microagujas.

La fuente de proteoglicano usada en la presente invención no está limitada particularmente, y se puede usar cualquiera de aquellas derivadas de mamíferos tales como seres humanos, vacas y cerdos; pájaros tales como pollos; peces tales como tiburones, salmón y medusa; crustáceos tales como cangrejos y camarones; y similares. Entre estas fuentes, se prefiere usar proteoglicano derivado de pescado, más preferentemente salmón, y en particular preferentemente cartílago nasal de salmón.

Comparado con el proteoglicano derivado de vacas, cerdos y otros animales superiores, el proteoglicano derivado de cartílago de tiburón tiene mayor transparencia, y es efectivo como un material de partida para los preparados externos para la piel. Para el propósito de reducir manchas oscuras, arrugas y hundimientos, se conoce combinar proteoglicano derivado de cartílago de tiburón con un inhibidor de melanogénesis y un extracto de fármaco crudo que tiene un efecto eliminador de oxígeno activo (Documento de patente 5).

El peso molecular del proteoglicano usado en la presente invención no está particularmente limitado y es determinado adecuadamente. El proteoglicano que tiene un peso molecular de 80.000 a 3.000.000 puede ser usado en general sin limitación; preferentemente se usa proteoglicano que tiene un peso molecular de 200.000 a 2.500.000 y más preferentemente 300.000 a 800.000.

En la presente invención, la proporción de proteoglicano en las microagujas no está particularmente limitada siempre que las microagujas contengan proteoglicano como un material de base. Por ejemplo, la cantidad de proteoglicano en las microagujas es en general de 20 a 100% en peso, preferentemente 50 a 100% en peso, más preferentemente 70 a 100% en peso, aún más preferentemente 80 a 100% en peso y aún más preferentemente 90 a 100% en peso.

Más específicamente, las microagujas de la presente invención que comprenden proteoglicano como un material de base pueden estar compuestas sólo por proteoglicano, o pueden contener componentes distintos de proteoglicano en una cantidad de hasta 80% en peso, y preferentemente 50% en peso, siempre que no se vean afectadas las siguientes propiedades de las microagujas compuestas por proteoglicano:

(1) la resistencia para soportar la inserción en la capa superficial de la piel y/o el estrato córneo,

(2) la finura y flexibilidad para no causar dolor o sangrado en la capa superficial de la piel y/o el estrato córneo en el sitio de inserción de las microagujas, y

(3) solubilidad o biodegradabilidad en el cuerpo de las partes de microagujas que se encuentran debajo de la piel.

En la presente invención, "que comprenden proteoglicano como un material de base" indica el significado arriba mencionado.

Como componentes distintos de proteoglicano que pueden

estar contenidos en las microagujas, se pueden usar polímeros solubles en agua distintos del proteoglicano. Tales polímeros solubles en agua pueden ser aquellos que se disuelven o degradan *in vivo*, y ejemplos específicos de los mismos incluyen polisacáridos tales como ácido hialurónico, sulfato de condroitina, glicógeno, dextrina, dextrano, sulfato de dextrano, hidroxipropil metilcelulosa, ácido algínico, quitina, quitosano y pululano; proteínas tales como colágeno, gelatina e hidrolisados de los mismos; polímeros superiores sintéticos tales como alcohol polivinílico, polivinil pirrolidona, ácido poliacrílico y polímero de carboxivinilo; y similares.

Cuando las microagujas contienen un polímero soluble en agua distinto de proteoglicano, la cantidad del polímero soluble en agua en las microagujas es en general de 1 a 30% en peso, preferentemente 1 a 25% en peso, más preferentemente 1 a 20% en peso y aún más preferentemente 1 a 10% en peso.

Además, en la presente invención, las microagujas pueden contener propiedades medicinales cosméticamente o farmacéuticamente aceptables como los otros componentes arriba mencionados.

Entre tales propiedades medicinales, ejemplos de propiedades medicinales cosméticamente aceptables incluyen agentes blanqueadores tales como ácido ascórbico, fosfato de ascorbilo de sodio, fosfato de ascorbilo de magnesio, palmitato de ascorbilo, ácido kójico, rucinol, ácido tranexámico, extracto de regaliz y derivados de la vitamina A; agentes antiarrugas tales como retinol, ácido retinoico, acetato de retinol y palmitato de retinol; aceleradores de la circulación sanguínea tales como acetato de tocoferilo, capsaicina y vanillilamida del ácido nonílico; agentes dietéticos tales como cetona de frambuesa, extracto de primula y extracto de algas; agentes antimicrobianos tales

como isopropil metil fenol, pigmentos fotosensibles y óxido de zinc; antiflogísticos tales como ácido salicílico; vitaminas tales como vitamina D₂, vitamina D₃ y vitamina K; y similares.

Además, entre las propiedades medicinales arriba mencionadas, las propiedades medicinales farmacéuticamente aceptables pueden ser, distintas de las propiedades medicinales cosméticamente aceptables descritas más arriba, medicinas usadas en el campo farmacéutico. Ejemplos específicos de medicinas distintas de las propiedades medicinales arriba mencionadas cosméticamente disponibles incluyen antipiréticos, analgésicos, antiflogísticos, tales como ibuprofeno, flurbiprofeno y ketoprofeno; agentes esteroides antiinflamatorios, tales como hidrocortisona, triamcinolona y prednisolona; vasodilatadores, tales como clorhidrato de diltiazem y nitrato de isosorbida; agentes antiarrítmicos, tales como clorhidrato de procainamida y clorhidrato de mexiletina; antihipertensivos, tales como clorhidrato de clonidina, clorhidrato de bunitrolol y captopril; anestésicos locales, tales como clorhidrato de tetracaína y clorhidrato de propitocaína; fármacos hormonales, tales como propiltiouracilo, estradiol, estriol, y progesterona; antihistaminas, tales como clorhidrato de difenhidramina y maleato de clorfeniramina; anestésicos, tales como pentobarbital sódico; analgésicos soporíferos, tales como amobarbital y fenobarbital; agentes antiepilépticos, tales como fenitoína sódica; fármacos antipsicóticos, tales como clorhidrato de clorpromazina, clorhidrato de imipramina, clordiazepóxido y diazepam; relajantes del músculo esquelético, tales como clorhidrato de suxametonio y clorhidrato de eperisona; fármacos autonómicos, tales como bromuro de neoestigmina y cloruro de betanecol; agentes antiparkinsonianos, tales como clorhidrato de

amantadina; diuréticos, tales como hidroflumetiazida, isosorbida y furosemida; vasoconstrictores, tales como clorhidrato de fenilefrina; estimulantes respiratorios, tales como clorhidrato de lobelina, dimorfolamina y clorhidrato de naloxona; narcóticos, tales como clorhidrato de morfina, clorhidrato de cocaína y clorhidrato de petidina; y similares. Además, en la presente invención, las medicinas que se agregan a las microagujas pueden ser, distintas de las ilustradas más arriba, péptidos biológicamente activos y derivados de los mismos y fragmentos de ácidos nucleicos, oligonucleótidos, proteínas antígenos, bacterias, virus, etc. Ejemplos de tales péptidos biológicamente activos y derivados de los mismos incluyen calcitonina, hormona adrenocorticotrópica, hormona paratiroides (PTH), hPTH (1→34), insulina, secretina, oxitocina, angiotensina, β -endorfina, glucagón, vasopresina, somatostatina, gastrina, hormona liberadora de la hormona luteinizante, encefalina, neurotensina, péptido natriurético auricular, hormona de crecimiento, hormona liberadora de la hormona de crecimiento, bradiquinina, sustancia P, dinorfina, hormona tirotrópica, prolactina, interferón, interleukina, G-CSF, glutatión peroxidasa, superóxido dismutasa, desmopresina, somatomedina, endotelina, sales de los mismos, etc. Ejemplos de la proteína antígeno arriba mencionada incluyen antígeno de superficie de HBs, antígeno de HBe, etc.

El conjunto de microagujas de la presente invención tiene una estructura en la cual una o más microagujas se forman en la superficie de un sustrato. En el conjunto de microagujas de la presente invención, cuanto más grande el número de microagujas, tanto mayor es la actividad farmacológica deseada. Por consiguiente, el sustrato está provisto convenientemente de una pluralidad de microagujas.

La forma de la microaguja puede estar determinada

adecuadamente de modo que pueda ser insertada en la piel y disolverse en el cuerpo (en la piel y el tejido subyacente), y de modo que no produzca dolor y sangrado. Por ejemplo, la microaguja tiene preferentemente una forma de tipo troncocónica, una forma de cono truncado circular, o similar. La forma de tipo troncocónica como se usa en la presente es una forma así llamada de volcán, es decir, un cono truncado circular cuya superficie lateral se encuentra internamente curvada, como se muestra en la Fig. 2. Además, la microaguja es preferentemente una aguja sólida, en lugar de una aguja hueca.

Una microaguja con una forma tipo troncocónica o una forma de cono truncado circular tiene preferentemente un diámetro de la raíz de aprox. 120 a 400 μm , y más preferentemente de aprox. 150 a 300 μm , porque una microaguja fina suministra una cantidad más pequeña de proteoglicano a la piel y se rompe fácilmente cuando se inserta en la piel, mientras que una microaguja gruesa es difícil de insertar en la piel. El "diámetro de la raíz" de la microaguja indica el diámetro de la parte inferior de la microaguja unida a la superficie del sustrato.

Una microaguja con una forma tipo troncocónica o una forma de cono truncado circular tiene preferentemente un diámetro de la punta de aprox. 5 a 100 μm , y más preferentemente de aprox. 10 a 80 μm , porque una microaguja fina (aguda) se rompe fácilmente cuando se inserta en la piel, mientras que una microaguja gruesa es difícil de insertar en la piel, causando así dolor.

Una microaguja con una forma tipo troncocónica o una forma de cono truncado circular tiene preferentemente una longitud de aprox. 100 μm o más, preferentemente aprox. 150 μm o más, y más preferentemente aprox. 200 μm o más, porque una microaguja corta es insertada en forma poco profunda en

la piel y por lo tanto hace que sea difícil suministrar el proteoglicano. El límite superior de la longitud de la microaguja no está particularmente limitado siempre que la microaguja no esté rota cuando se inserta en la piel. El límite superior de la longitud es en general de aprox. 5000 μm o menos, preferentemente aprox. 3000 μm o menos, y más preferentemente aprox. 1600 μm o menos. Específicamente, la longitud de la microaguja es, por ejemplo, de aprox. 100 a 5000 μm , preferentemente de aprox. 100 a 3000 μm . La microaguja incluye la microaguja que tiene una longitud de aprox. 100 a 1600 μm , preferentemente aprox. 150 a 1200 μm , o más preferentemente aprox. 150 a 1000 μm , y la microaguja que tiene una longitud de más de aprox. 1000 μm pero no más de 5000 μm , preferentemente más de aprox. 1600 μm pero no más de 5000 μm , o más preferentemente más de aprox. 1600 μm pero no más de 3000 μm .

En el conjunto de microagujas, con respecto a la distancia entre una microaguja y una microaguja adyacente, una distancia más corta hace que sea más difícil insertar las microagujas en la piel, mientras que una distancia más grande da por resultado un número más pequeño de microagujas por área unitaria, causando un suministro insuficiente de proteoglicano en la piel. Desde este punto de vista, el espacio entre las microagujas dispuestas en el conjunto de microagujas es preferentemente tal que la distancia entre la punta de una microaguja y la punta de una microaguja adyacente (esta distancia es denominada el "paso" en la presente invención) es de aprox. 100 a 1800 μm , y preferentemente de aprox. 150 a 1200 μm .

El número de microagujas por área unitaria de la superficie del substrato del conjunto de microagujas es determinado adecuadamente dependiendo del paso descrito más arriba y de otros factores. Por ejemplo, el número de

microagujas por cm^2 de la superficie del substrato del conjunto de microagujas es en general de aprox. 50 a 300, preferentemente de aprox. 100 a 200, y más preferentemente de aprox. 120 a 160. Aunque la disposición de la pluralidad de microagujas en el conjunto de microagujas no está particularmente limitada, las mismas están dispuestas preferentemente en un patrón tipo rejilla.

En el conjunto de microagujas de la presente invención, el substrato no está particularmente limitado, siempre que sea una película o lámina sobre la cual se puedan adherir, soportar o formar las microagujas. El substrato puede ser una película o lámina que tiene la misma composición que las microagujas, o puede ser una película o lámina que tiene una composición diferente a la de las microagujas. Ejemplos específicos de películas o láminas que tienen una composición diferente de las microagujas incluyen películas o láminas hechas de polimetil metacrilato, acetato de celulosa, etil celulosa, resina de polietileno, resina de polipropileno, copolímero de etileno-propileno, copolímero de etileno-acetato de vinilo, resina basada en cloruro de vinilo, resina de cloruro de vinilideno, copolímero de acetato de vinilo-cloruro de vinilo, resina basada en poliamida, resina de poliéster, copolímero de acrilonitrilo-butadieno-estireno, copolímero de estireno-isopreno-estireno, copolímero de estireno-etileno-butileno-estireno, resina de uretano, resina de silicio, aluminio, etc. En términos de facilidad de producción, el substrato está formado preferentemente por una película o lámina que tiene la misma composición que las microagujas. En este caso, el substrato puede estar formado integralmente con las microagujas.

El substrato no está particularmente limitado; sin embargo, es preferible que las microagujas puedan ser adheridas o soportadas en la superficie del substrato, y que

el substrato tenga un espesor que permita que las microagujas sean insertadas en la capa superficial y/o el estrato córneo. Aunque el espesor del substrato puede ser determinado generalmente dentro del rango de aprox. 50 μm o más, por ejemplo, el espesor es preferentemente de aprox. 50 a 500 μm , y más preferentemente de aprox. 80 a 300 μm , aún más preferentemente de aprox. 100 a 200 μm .

El método de producción del conjunto de microagujas de la presente invención no está particularmente limitado, y el conjunto de microagujas puede ser producido por un método conocido. Ejemplos del método de producción del conjunto de microagujas de la presente invención incluyen los métodos (i) y (ii) descriptos a continuación.

(i) Una solución acuosa en la cual se disuelven los componentes para formar las microagujas se vierte en un molde en el cual está ahuecada la forma de un conjunto de microagujas, de modo que se forma una parte de microaguja y una parte de substrato. Se evapora la humedad, y el resultante se seca a temperatura ambiente o por calentamiento. Luego, el conjunto de microagujas formado es removido del molde. De acuerdo con este método, se puede producir un conjunto de microagujas cuyas microagujas y cuyo substrato tienen la misma composición.

(ii) Una solución acuosa en la cual se disuelven los componentes para formar las microagujas se vierte en un molde en el cual está ahuecada la forma de un conjunto de microagujas. Se evapora la humedad, y el resultante se seca a temperatura ambiente o por calentamiento. Subsiguientemente, un substrato es laminado sobre las microagujas formadas más arriba, y la parte inferior de las microagujas y el substrato se unen o combinan entre sí. Las microagujas se remueven luego del molde junto con el substrato. De acuerdo con este método, se puede producir un conjunto de microagujas cuyas

microagujas y cuyo substrato tienen diferentes composiciones.

En los métodos (i) y (ii) arriba mencionados, la solución acuosa en la cual se disuelven los componentes para formar las microagujas no está particularmente limitada siempre que tenga una concentración suficiente para permitir disolver el proteoglicano. Por ejemplo, se puede usar una solución acuosa que tiene una concentración de proteoglicano de aprox. 1 a 30% en peso, preferentemente de aprox. 1 a 25% en peso.

El conjunto de microagujas de la presente invención se usa aplicándolo a la piel de modo que las microagujas son insertadas en la capa superficial de la piel y/o el estrato córneo. Más específicamente, el conjunto de microagujas de la presente invención es adherido a la piel de modo que las microagujas son insertadas en la capa superficial de la piel y/o el estrato córneo, y el conjunto de microagujas se deja en ese estado. De este modo el proteoglicano en las microagujas se disuelve en el cuerpo debido a la temperatura subcutánea y la humedad y es eluido bajo la piel y los tejidos subyacentes para ejercer la actividad farmacológica útil basada en el proteoglicano. Cuando las microagujas contienen polímeros solubles en agua o propiedades medicinales cosméticamente o farmacéuticamente aceptables, como se describió más arriba, estos componentes en las microagujas son eluidos en la piel, junto con el proteoglicano, de modo que se ejerce bajo la piel una actividad farmacológica útil basada en el proteoglicano y estos componentes.

Para lograr más efectivamente la actividad farmacológica del proteoglicano, etc., es preferible que las microagujas insertadas en la capa superficial de la piel y/o el estrato córneo se mantengan como están durante en general aprox. 30 minutos o más, preferentemente 30 a 300 minutos, y

preferentemente aprox. 60 a 180 minutos. Esto permite que el proteoglicano que forma las microagujas se disuelva suficientemente y sea eluido bajo la piel.

Como se describió más arriba, el conjunto de microagujas de la presente invención puede suministrar por lo menos proteoglicano a la piel y los tejidos subyacentes, y por eso se usa para aplicaciones cosméticas o medicinales que aprovechan la actividad del proteoglicano.

Por ejemplo, se conoce que el proteoglicano promueve el crecimiento celular epidérmico (Documento que no es una patente 1). Por lo tanto, el conjunto de microagujas de la presente invención se puede usar para propósitos cosméticos, tales como blanqueamiento de la piel, humectación y antienvejecimiento basado en la acción del proteoglicano.

También se conoce que el proteoglicano tiene acciones de inmunoestimulación, antiinflamatorios, etc. Por consiguiente, el conjunto de microagujas de la presente invención también es efectivo para propósitos medicinales, tales como adyuvantes inmunológicos para el tejido de la piel, antiflogísticos para la inflamación del tejido de la piel, etc.

Ejemplos

La presente invención se describe en detalle más abajo con referencia a los Ejemplos. Sin embargo, la presente invención no debería interpretarse como limitada a los Ejemplos. El proteoglicano usado en los siguientes Ejemplos era proteoglicano sulfato de condroitina derivado de cartílago nasal de salmón (eluido de cartílago nasal de salmón usando ácido acético; producido por Kakuhiro Corporation, Japón).

Ejemplo 1: Producción de un conjunto de microagujas

Una solución acuosa que contiene 20% en peso de proteoglicano se vertió en un molde en el cual se ahuecó la

forma de un conjunto de microagujas. La Fig. 1 muestra una vista en corte transversal del molde (1) en el cual se ahuecó la forma de un conjunto de microagujas y se vertió la solución acuosa que contenía proteoglicano al 20% en peso (2). Más específicamente, el signo 1 en la Fig. 1 indica un molde en el cual se forman partes cóncavas (11) para formar las microagujas de tal manera que se forma un patrón de microagujas con una forma predeterminada en la superficie de un fotopolímero por una técnica de litografía (irradiación con luz), seguido por electroformación para transferir el patrón de las microagujas en la forma predeterminada. Las partes cóncavas (11) para formar las microagujas mostradas en la Fig. 1 tienen cada una, una parte cóncava en la forma de una forma tipo troncocónica que tiene un diámetro de extremo abierto (correspondiente al diámetro de la raíz de la microaguja) de 200 μm , un diámetro de la parte inferior (correspondiente al diámetro de la punta de la microaguja) de 40 μm , y una profundidad (correspondiente a la longitud de la microaguja) de 800 μm . Las partes cóncavas están dispuestas en un patrón tipo rejilla a intervalos de 800 μm en el fotopolímero y se forman 144 partes cóncavas por cm^2 .

El signo 2 en la Fig. 1 indica una capa de solución acuosa formada vertiendo la solución acuosa que contiene proteoglicano al 20% en peso en el molde (1).

La solución acuosa que contiene proteoglicano al 20% en peso vertida en el molde (1) se secó en este estado en un horno a 35°C durante 5 horas para evaporar la humedad. El producto secado formado en el molde (1) se removió luego del molde (1). El conjunto de microagujas de la presente invención mostrado en la Fig. 2 se obtuvo de esta manera. En el conjunto de microagujas, se forma un número de microagujas (4) de forma tipo troncocónica, sólidas, finas, en la superficie del substrato (3) vertiendo la solución acuosa que

contiene proteoglicano al 20% en peso en las partes cóncavas (11) para formar microagujas, seguido por secado. El substrato (3) y las microagujas (4) están compuestos ambos de proteoglicano. El conjunto de microagujas producido tiene la forma de una elipse con un tamaño de 6 mm (eje más corto) x 10 mm (eje más largo), dependiendo del tamaño del substrato (3).

Las microagujas (4) tienen cada una, una forma tipo troncocónica sólida con una longitud (signo a) de 800 μm , un diámetro de la raíz (signo b) de 200 μm , y un diámetro de la punta (signo c) de 40 μm ; y la distancia (signo d) entre la punta de una microaguja (4) y la punta de otra microaguja adyacente (4) es de 800 μm . Las microagujas (4) están dispuestas en el substrato en un patrón tipo rejilla a los intervalos arriba mencionados, y se forman aprox. 144 microagujas por cm^2 . El espesor (signo e) del substrato (3) es de 200 μm .

Las microagujas del conjunto de microagujas así producido eran agujas finas, tenía buena resistencia y flexibilidad, y podían ser insertadas en la capa superficial de la piel y/o el estrato córneo casi sin dolor, como se describió más arriba. Además, las microagujas, que estaban compuestas sólo por proteoglicano excepto la humedad residual, presentaban excelente solubilidad debajo de la piel manteniéndolas bajo la piel durante aprox. 90 minutos después de la inserción subcutánea.

Adicionalmente, se espera que el conjunto de microagujas que tiene microagujas compuestas por 100% de proteoglicano excepto la humedad residual, como se describió más arriba, sea efectivo para propósitos cosméticos o medicinales basados en la actividad del proteoglicano. También se espera que el conjunto de microagujas sea efectivo para propósitos cosméticos, tales como alisado de las arrugas, basado en la

actividad el proteoglicano.

Aunque el conjunto de microagujas producido en el Ejemplo 1 comprende microagujas de forma tipo troncocónica, se puede producir un conjunto de microagujas que comprende microagujas con forma de cono truncado circular usando partes cóncavas (11) para formar microagujas en la forma de un cono truncado circular.

Ejemplo 2: Evaluación de la utilidad del conjunto de microagujas

Usando una solución acuosa que contiene 20% en peso de proteoglicano y 10% en peso de colorante azul de Evans, se produjo un conjunto de microagujas con la forma de una elipse con un tamaño de 8 mm (eje mas corto) x 10 mm (eje más largo) (longitud de la microaguja: 800 μ m) de la misma manera que en el Ejemplo 1. El conjunto de microagujas producido se cortó en trozos de aprox. 7 mm de tamaño, y fueron aplicados a las rodillas de ratas para examinar cómo el colorante azul de Evans penetraba en el tejido circundante de las rodillas.

(1) Animales de la prueba

Ratas SD (Crl:CD, machos, de 5 semanas, 164 a 183 g; Charles River Laboratories Japan, Inc.) fueron mantenidas durante la noche (horas con luz: 12 horas, horas sin luz: 12 horas) bajo las condiciones en las cuales la temperatura era de $23 \pm 2^{\circ}\text{C}$, y la humedad era $60 \pm 10\%$. Las mismas fueron sometidas a los siguientes experimentos. Los animales de la prueba fueron tratados de acuerdo con las directivas para experimentos con animales de Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd., y se les permitió tomar alimento libremente (MF: Oriental Yeast Co., Ltd.) y agua (agua de red).

(2) Método de prueba

Se afeitó el pelo de ambas rodillas de los animales de la prueba individuales ($n = 5$) con una afeitadora eléctrica y se removió luego con una crema depilatoria. Los conjuntos de

microagujas (aprox. 7 mm × 7 mm), producidos más arriba, fueron aplicados a la piel afeitada de las rodillas. Más específicamente, el conjunto de microagujas se presionó y aplicó a la piel de la rodilla de modo que las microagujas se insertaron en la piel, y el conjunto de microagujas se fijó con presión sobre la piel con una cinta. Los conjuntos de microagujas se aplicaron a los animales de la prueba de esa manera, y los animales de la prueba fueron retenidos en jaulas de inmovilización de Bollman para evitar movimientos.

Después de dos horas de la aplicación de los conjuntos de microagujas, se liberaron los animales de la prueba de las jaulas, y se sacrificaron bajo anestesia con éter. Luego, se removieron los conjuntos de microagujas de la piel, y se observaron la forma de las microagujas, la superficie y el tejido subcutáneo de la piel de las rodillas a la cual se aplicaron los conjuntos de microagujas para evaluar la solubilidad de las microagujas debajo de la piel y la penetración de la coloración con el colorante azul de Evans en la superficie de la piel y el tejido subcutáneo.

(3) Resultados de la prueba

(3-1) Forma de la microaguja

Las partes de las microagujas de 800 µm del conjunto de microagujas aplicado desaparecieron. Esto confirmó que las microagujas insertadas en la piel se disolvieron subcutáneamente debido a la temperatura corporal y la humedad circundante.

(3-2) Observación del sitio en donde se aplicó el conjunto de microagujas (rodilla)

En todos los animales de la prueba (n = 5), la superficie y el tejido subcutáneo de la piel del sitio en el que se aplicó el conjunto de microagujas fueron coloreados por el colorante azul de Evans, mientras que la capa muscular no se coloreó. Esto confirmó que los componentes

(proteoglicano y colorante azul de Evans) eluidos por disolución de las microagujas se encontraban debajo de la piel. Adicionalmente, no se observaron hallazgos anormales (por ej., sangrado) en los sitios de los animales de la prueba en los que se aplicó el conjunto de microagujas (piel, tejido subcutáneo y capa muscular).

REIVINDICACIONES

1. Un conjunto de microagujas caracterizado porque comprende una o más microagujas formadas en la superficie de un substrato, las microagujas comprenden proteoglicano como un material de base.

2. El conjunto de microagujas de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado porque cada una de las microagujas tiene una forma tipo troncocónica o una forma de cono truncado circular.

3. El conjunto de microagujas de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, caracterizado porque cada una de las microagujas es una aguja sólida.

4. El conjunto de microagujas de acuerdo con la reivindicación 2 o 3, caracterizado porque cada una de las microagujas tiene un diámetro de la raíz de 120 a 400 μm , un diámetro de la punta de 5 a 100 μm , y una longitud de 100 a 5000 μm , y la distancia entre las puntas de las microagujas adyacentes es de 100 a 1800 μm .

5. El conjunto de microagujas de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado porque el contenido de proteoglicano en las una o más microagujas es de 20 a 100% en peso.

6. El conjunto de microagujas de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizado porque el proteoglicano es proteoglicano sulfato de condroitina.

7. El conjunto de microagujas de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, caracterizado porque el proteoglicano es derivado de pescado.

8. El conjunto de microagujas de acuerdo con la reivindicación 7, caracterizado porque el pescado es salmón, tiburón o medusa.

9. El conjunto de microagujas de acuerdo con una

cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, caracterizado porque las una o más microagujas contienen, además del proteoglicano, un polímero soluble en agua distinto del proteoglicano, o una propiedad medicinal cosméticamente o farmacéuticamente aceptable.

10. El conjunto de microagujas de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, caracterizado porque el substrato tiene la misma composición que las microagujas.

11. Un método de producción del conjunto de microagujas de acuerdo con la reivindicación 1 o 10, método caracterizado porque comprende los pasos de (1) a (3) o (1') a (4'):

(1) verter una solución acuosa en la cual se disuelve proteoglicano para formar microagujas en un molde en el cual está ahuecada la forma de un conjunto de microagujas, de modo que se forman una parte de microaguja y una parte de substrato;

(2) evaporar la humedad a sequedad a temperatura ambiente o por calentamiento, y

(3) remover del molde el conjunto de microagujas formado; o

(1') verter una solución acuosa en la cual se disuelve proteoglicano para formar microagujas en un molde en el cual está ahuecada la forma de una microaguja;

(2') evaporar la humedad a sequedad a temperatura ambiente o por calentamiento;

(3') laminar un substrato sobre la misma y combinar o unir la parte inferior de las microagujas y el substrato, y

(4') remover del molde las microagujas combinadas o unidas con el substrato.

12. El método de acuerdo con la reivindicación 11, caracterizado porque la solución acuosa en la cual está disuelto el proteoglicano para formar las microagujas

contiene el proteoglicano a una concentración de aprox. 1 a 30% en peso.

RESUMEN

Un objeto de la presente invención es proveer un nuevo conjunto de microagujas que tiene (1) la resistencia para soportar la inserción en la capa superficial de la piel y/o el estrato córneo, (2) la finura y flexibilidad para no causar dolor o sangrado en la capa superficial de la piel y/o el estrato córneo en el sitio de inserción de las microagujas y (3) solubilidad o biodegradabilidad de las partes de las microagujas que se encuentran debajo de la piel.

El conjunto de microagujas se produce formando microagujas usando proteoglicano como un material de base.

Fig. 1

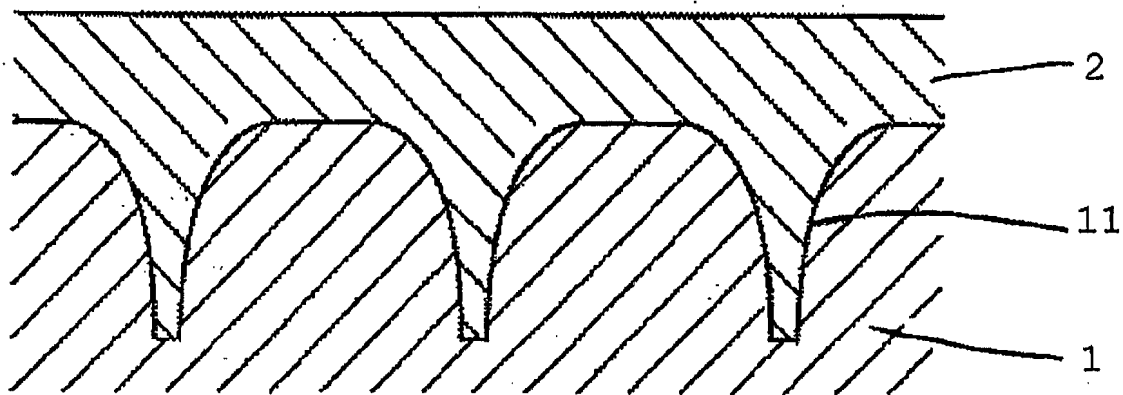


Fig. 2

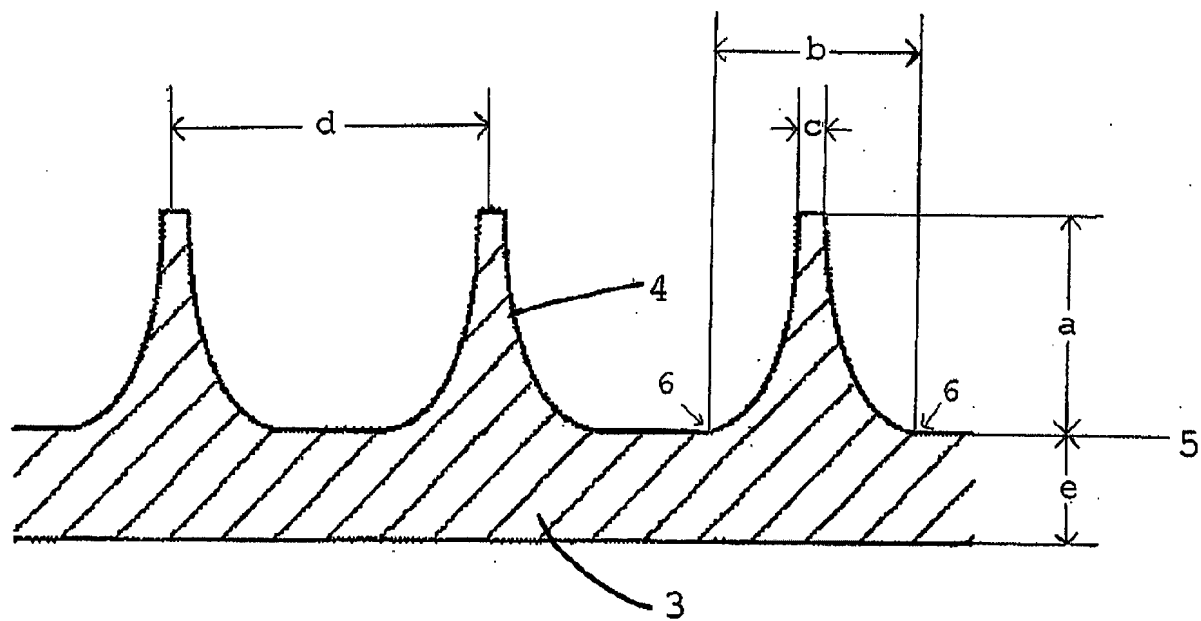
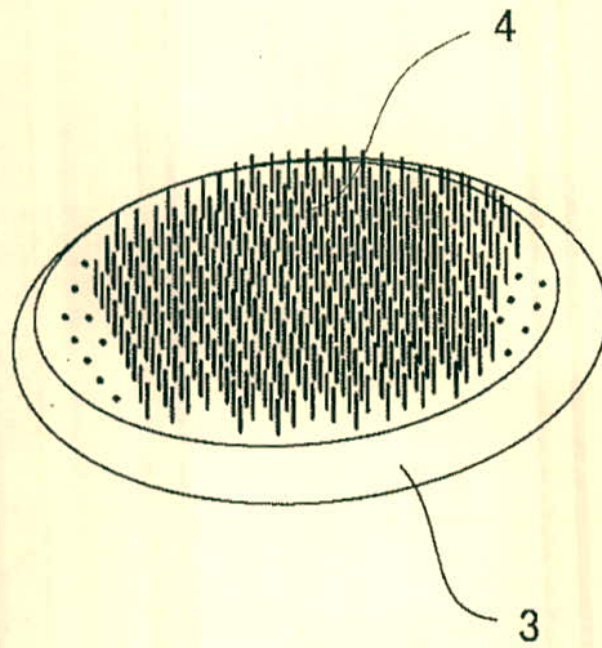


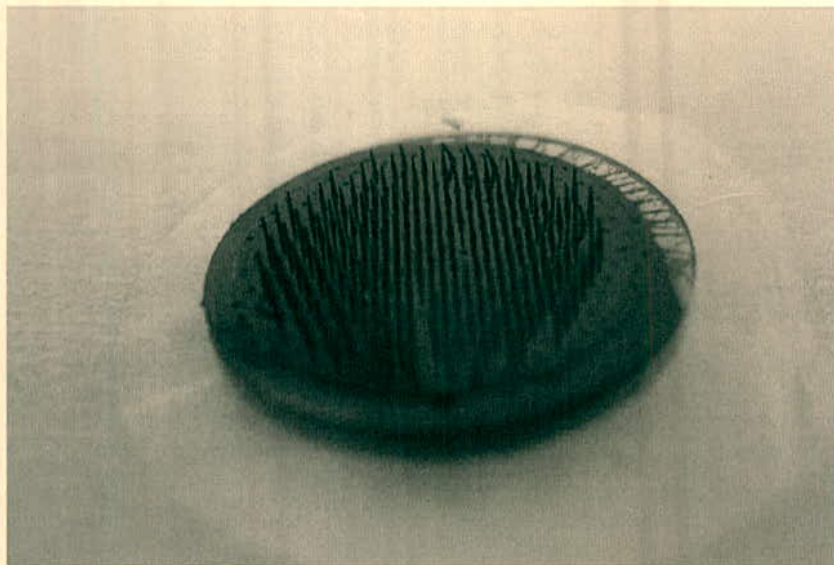
Fig. 3

(A)

(a-1)

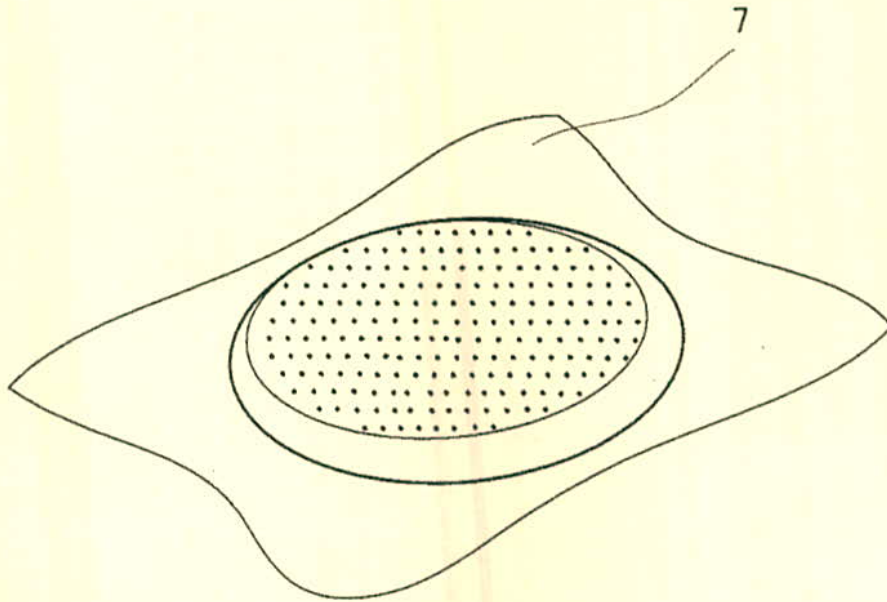


(a-2)



(B)

(b-1)



(b-2)

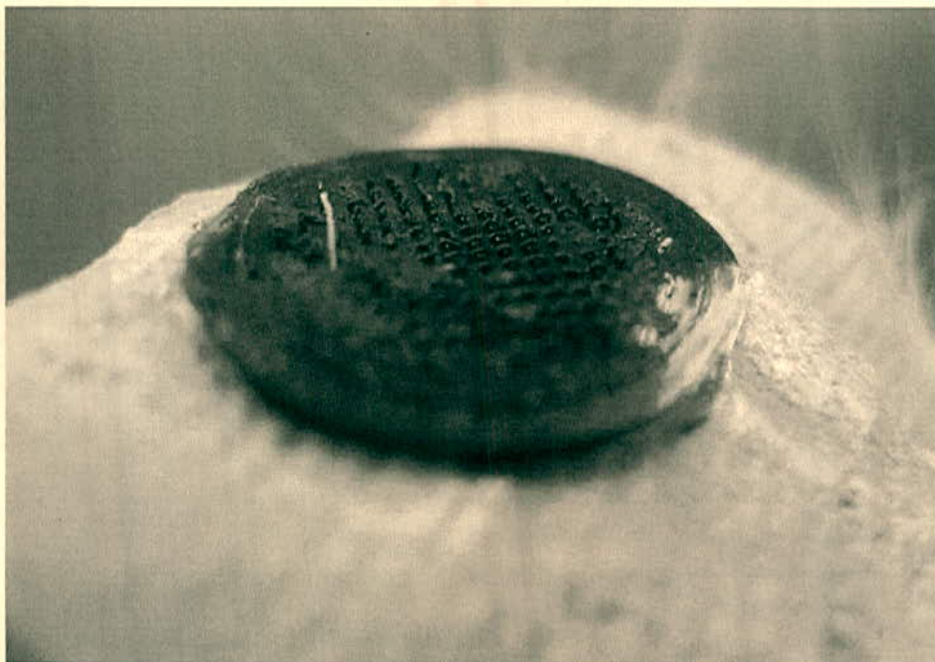


Fig. 4

(A)



(B)



Representación y Poder con autenticación notarial y Apostille para patentes, modelos de utilidad, diseños industriales, marcas de fábrica, nombres comerciales, enseñías, nombres de dominio, lemas comerciales, licencias.

Representation and Power-of- Attorney with notarial authentication and Apostille for patents, utility models, industrial designs, trademarks, commercial names, trade emblems, domain names, slogans, licenses.

REPRESENTACION Y PODER

REPRESENTATION AND POWER- OF- ATTORNEY

Yo (nosotros), abajo firmado (s)/I (we), the undersigned

OTSUKA PHARMACEUTICAL CO., LTD.

domiciliado (s) en/of 9, Kanda-Tsukasamachi 2-chome.

Chiyoda-ku, Tokyo 1018535, Japan

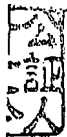
14055
5933

por el presente nombramos a LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555, DANIEL PEÑA, tpa. 65620 y GERMAN MARIN, tpa. 64239, domiciliados en la Carrera 4ª N° 72-35, Bogotá, Colombia, en obediencia a lo dispuesto en el parágrafo 1o del Artículo 543 del Código de Comercio, el primero como principal y los demás como suplentes, en su orden, como mis (nuestros) representantes en todos los asuntos de propiedad industrial con facultad para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales. El primer representante suplente reemplazará al principal en caso de ausencia o impedimento temporal o definitivo de aquél. La misma regla se aplicará cuando el segundo representante suplente haya de reemplazar al primero, o el tercero al segundo. En tales casos, el representante principal, o el primero, o segundo suplente, en su caso, o ambos, declararán su intención de no ejercer la representación mediante declaración autenticada por Notario Público en Colombia, o por Notario u otro Funcionario Público, o Cónsul de Colombia, en el extranjero; y si se tratare de impedimento, con el certificado respectivo. Si alguno de los nombrados faltare definitivamente, el siguiente tomará su lugar. Cuando cesare la ausencia o impedimento del representante principal, o de su primero o segundo suplentes, en su caso, podrán ejercer la representación, en su orden, uno u otros según el caso, asumiéndola por el solo hecho de ejercerla, cesando en ese momento el ejercicio de la representación por el primero, segundo o tercer suplente en su caso.

Además, confiero (conferimos) poder a los abogados arriba nombrados, para obtener la protección de mi (nuestra) propiedad industrial y contra la competencia desleal, a cuyo efecto autorizo (amos) a los dichos apoderados para que me (nos) representen ante cualesquiera entidades o personas, ejerzan o no jurisdicción, especialmente ante las del orden administrativo, contencioso-administrativo y judicial, así como los tribunales de arbitramento, en todo lo concerniente a los siguientes asuntos: a) Obtención de patentes de invención, modelos de utilidad, y diseños industriales; el registro de marcas de fábrica, colectivas, defensivas, de servicio, lemas comerciales, nombres comerciales, enseñías, nombres de dominio, variedades vegetales y denominaciones de origen; su renovación, traspaso, cambio de nombre o domicilio, cancelación voluntaria; y el registro de licencias de uso de esos derechos;

in due compliance with the terms of paragraph 1st. of article 543 of the Commercial Code, do hereby appoint LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555, DANIEL PEÑA, tpa. 65620 and GERMAN MARIN, tpa. 64239, domiciled at Carrera 4ª N° 72-35, Bogotá, Colombia, the first as principal and the others as alternates, in the order of their appointment, as our representatives for all industrial property matters with faculty to receive notifications and to appoint attorneys in and out of Court. The first alternate shall replace the principal in case of his absence or of temporal or definitive impediment. The same rule will apply when the second alternate representative is to replace the first one, or when the third is to replace the first or second alternates in their turn, or both of them, second. In such cases, the principal representative, or the first or second alternates in their turn, or both of them, shall state their intention not to act as representatives through a declaration given before a Notary Public in Colombia, or before a Notary or another Public Official or a Colombian Consul abroad; and in case of impediment, the appropriate certificate shall suffice. If any of the appointees were to be definitely absent, the following alternate shall take his place. When the absence or impediment of the principal representative, or of the first or second alternate in their turn ceases, the representation can be taken again in their sequence, by the principal, the first or second alternate depending on case, and the mere fact or its exercise will suffice. The exercise of the representation by the first, second or third alternates in their turn shall end at such time.

In addition, we grant a Power of Attorney in favor of the above-named attorneys-at-law so that they may obtain the protection of my (our) industrial property and against the unfair competition, for which purpose I (we) authorize the said attorneys to represent me (us) before any authorities or persons, with or without jurisdiction, specially those administrative, administrative contentious and judicial, as well as before Arbitration Court, in all matters concerning the following: a) Obtainment of patents, utility models and industrial designs; the registration of trademarks, collective, defensive and service marks, slogans, commercial names, trade emblems, domain names, vegetal varieties and denominations of origin; its renewal, assignment, change of name or domicile, voluntary cancellation; and the registration of licenses of use of the above rights; b) Actions of unfair competition, protection to the



42

b) Las acciones de competencia desleal, protección del consumidor, oposiciones u observaciones, cancelación administrativa y judicial, nulidad, medidas cautelares, concesión de licencias, la tutela, la protección de secretos industriales, y en general los juicios civiles, penales, administrativos o contencioso administrativos relacionados con estos derechos; acciones y procesos que promovamos o se nos promuevan. Y para que en todos los asuntos arriba determinados, puedan sustituir este mandato, transigir, conciliar, admitir los hechos del proceso, desistir, cancelar, recibir, renunciar, y ratificar los actos de agentes oficiosos.

consumer, oppositions or observations, administrative or Court cancellation, nullity, infringement, granting of licenses, the action for writ mandamus, the protection of trade secrets, and in general the civil, penal, and administrative suits relating to those rights; actions and suits instituted by me (us) or against me (us). And that in all the above matters they may substitute this Power of Attorney, compromise, conciliate, admit the facts of the case, desist, cancel, receive, resign, and ratify acts done by representatives without a power of attorney.

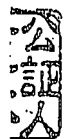
Dado y firmado hoy/Given and signed this 26th of June, 2009

en/in Japan

por/by Yoshio SAMEZAWA, Director of Intellectual Property Department

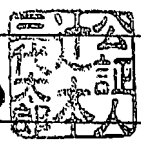
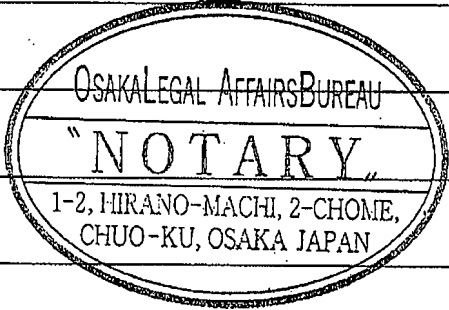
Firma

Signature

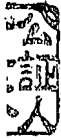


証人

43

登簿平成 21 年第 387 号	
当公証人は次の認証をする。	
大塚製薬株式会社	
知的財産部部長 鮫澤由夫	
上記の者は代理人 三 枝 英 二 により	
当公証人の面前でこの証書の署名を自認した。	
上記の会社は日本国東京都千代田区神田司町 2	
丁目 9 番地に所在し日本の法律に基づいて設立	
された会社であることを東京法務局発行の証明	
書によって相違ないことが認められるものであ	
る。 _____	
平成 21 年 6 月 26 日当公証人役場において	
大阪市中央区平野町 2 丁目 1 番 2 号 (沢の鶴ビル内)	
大阪法務局所属	
公証人	社 三 枝 英 二 
	

大阪法務局所属 公証人役場



Registration No. 387-2009

CERTIFICATE

I, the undersigned, hereby certify :

that Eiji SAEGUSA, a proxy for Yoshio SAMEZAWA, Director of Intellectual Property Department of OTSUKA PHARMACEUTICAL CO., LTD., has stated in my presence that Eiji SAEGUSA has acknowledged as true the signature of Yoshio SAMEZAWA on the attached REPRESENTATION AND POWER- OF- ATTORNEY.

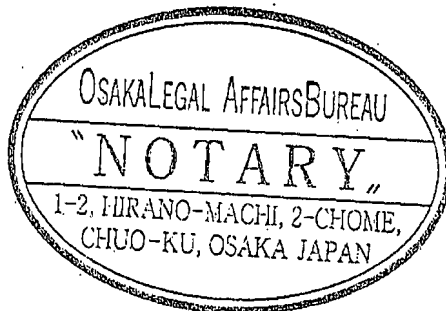
that the abovementioned company is a corporation located at 9, Kanda-Tsukasamachi 2-chome, Chiyoda-ku, Tokyo 1018535, Japan; and was established under the laws of Japan; as verified by the certificate issued by Tokyo District Legal Affairs Bureau.

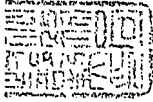
Dated on this 26th day of June, 2009

Miyotaro Tsujimoto

Miyotaro TSUJIMOTO
Notary

Osaka Legal Affairs Bureau





総 第 2833 号

証 明

大阪法務局所属公証人

辻本 三代太郎

平成 21 年 6 月 26 日付

平成 21 年 登簿 第 387 号

この認証の付与は、在職中の公証人が
その権限に基づいてしたものであり、
かつ、その押印は、真実のものであること
を証明する。

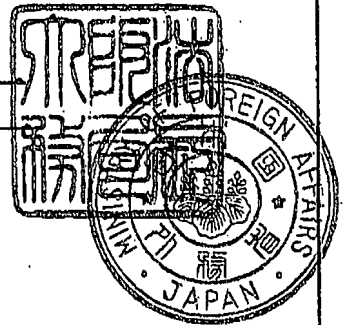
For legalization by the foreign consul in Japan,
this is to certify that the Seal affixed hereto
is genuine.

Osaka, JUN. 26 2009

Official
Ministry of Foreign Affairs.....
(Consular Service Division)

平成 21 年 6 月 26 日
平成 21 年 6 月 日

大阪法務局長 白石 研



CERTIFICATE

This is to certify that the annexed Notarial Certificate has
been executed by Notary, duly authorized and practising in Osaka,
Japan, and that the Official Seal appearing on the same is genuine.

Date JUN. 26. 2009

Director of the Osaka Legal Affairs Bureau

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD
DEL TEXTO

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

016576

2009 AGO -3 A 10:12

Jose Diaz
CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPEÑA
LAS FUNCIONES INDICADAS

REGISTRAR LEGALIZACIONES
BOGOTA D.C.

EMBAJADA DE COLOMBIA - SECCION CONSULAR

Tokio, Japón, JUNIO 30, 2009

No. 173

El encargado de las funciones consulares de Colombia
CERTIFICA:

Que el (la) Señor(a) NORIKO KAWAHITO, quien autoriza el presente documento, es la persona legalmente facultada para representar en la fecha señalada al (a la) MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES, JAPON y que la firma y sello que en el documento aparecen como suyos son las que usa y acostumbra para sus actos oficiales.

El Encargado de Funciones Consulares no asume responsabilidad alguna por el contenido del documento.

Firma del Encargado de Funciones Consulares

JOSE FRANCISCO DIAZ MILLA
Segundo Secretario

Encargado de Funciones Consulares

Derechos: US\$30.00

TRADUCCIÓN OFICIAL No. 08.04/09b realizada por Diego Vargas, Traductor Oficial, Resolución No. 0001 de 1999 del Ministerio de Justicia, registrado ante el Ministerio de Relaciones Exteriores de Colombia.

A continuación se traducen los sellos y legalizaciones de un documento mediante el cual OTSUKA PHARMACEUTICAL CO., LTD., domiciliada en 9, Kanda-Tsukasamachi 2-chome, Chiyoda-ku, Tokio 1018535, Japón, otorga derechos de representación y poder a los Doctores Luz Clemencia de Páez, 23555; Daniel Peña, tpa. 65620 y Germán Marín, tpa. 64239, domiciliados en la Carrera 4 No. 72-35, Bogotá, Colombia.

Dado y firmado el 26 de junio de 2009 en Japón por Yoshio SAMEZAWA, Director del Departamento de Propiedad Intelectual.

Firma Firma Ilegible

Registro No. 387 - 2009

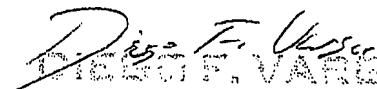
CERTIFICADO

Yo, el suscrito, por el presente certifico:

que el señor Eiji SAEGUSA, apoderado de Yoshio SAMEZAWA, Director del Departamento de Propiedad Intelectual de OTSUKA PHARMACEUTICAL CO., LTD., ha declarado en mi presencia que Eiji SEAGUSA ha reconocido como verdadera la firma del señor Yoshio SAMEWAZA en el adjunto documento de Representación y Poder.

que la anterior compañía es una sociedad domiciliada en 9, Kanda-Tsukasamachi 2-chome, Chiyoda-ku, Tokio 1018535, Japón; y que fue constituida de conformidad con las leyes de Japón; como lo constata el certificado expedido por la Oficina de Asuntos Legales de Tokio.

Fechado hoy 26 de junio de 2009


DIEGO F. VARGAS Z.
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
ESPAÑOL - INGLÉS - INGLÉS - ESPAÑOL
RES. 0001 DE ENERO 4 DE 1999
MINISTERIO DE JUSTICIA

4x

Firma ilegible

Miyotaro TSUJIMOTO

Notario

Oficina de Asuntos Legales de Osaka

Sello: Oficina de Asuntos Legales de Osaka

NOTARIO

1-2 HIRANO-MACHI, 2-CHOME,

CHUO-KU, OSAKA, JAPÓN

TEXTO EN JAPONÉS

CERTIFICADO

El presente es para certificar que el Certificado Notarial anexo fue suscrito por un Notario debidamente autorizado y en ejercicio en Osaka, Japón y que el sello oficial que aparece en el mismo es auténtico.

Fecha JUN.-26.2009

Director de la Oficina de Asuntos Legales de Osaka

Se anexa certificación No.173 expedida por la Sección Consular de la Embajada de Colombia en Tokio, Japón con fecha del 30 de junio de 2009 en donde se certifica la firma anterior del señor NORIKO KAWAHITO como funcionario del Ministerio de Relaciones Exteriores, Japón, así como el sello que aparece en el documento anexo. Certificación firmada por José Francisco Díaz Ulloa, Segundo Secretario de las Funciones Consulares. Pagados los Derechos Consulares.

Legalización de la firma anterior por parte del Jefe de Legalizaciones en Bogotá D.C. del Ministerio de Relaciones Exteriores con número 016576 con fecha del 3 de agosto de 2004.

Es traducción fiel y completa de la cual se deja copia en esta oficina para su confrontación.

DVZ\DVZ\ID-155360\WPCL002H\COLO 14055-841-003-5

Díaz Ulloa
DIEGO F. Y. VILLAS R.
TRADUCCION E INTERPRETACION OFICIAL
ESPAÑOL - INGLÉS - INGLÉS - ESPAÑOL
RES. 0001 DE ENERO 4 DE 1999
MINISTERIO DE JUSTICIA

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD
DEL TEXTO

2009 AGO 11 A 9:27

019140

JEFE DE LEGALIZACIONES
ECGOTA

DIEGO VARELA
CUYA FIRMA APODECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPEÑA
LAS FUNCIONES INDICADAS

MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES
RECIBO LEGALIZACION 3/3
No. 981183746596.

Yo, (nosotros) abajo firmado (s)		I (we), the undersigned	
Ver hoja anexa		Please see the attached sheet.	
domiciliado(s) en		of	
Ver hoja anexa		Please see the attached sheet.	
declaro(amos) bajo juramento ser único(s) y verdadero(s) inventor(es)		state(s) under oath to be sole and true inventor(s) of the invention:	
de la invención:	CONJUNTO DE MICROAGUJAS QUE COM-	PROTEOGLYCAN-CONTAINING MICRONEEDLE ARRAY	
	PRENDEN PROTEOGLICANO		
declaro(amos) así mismo que cedo(emos) y transfiero(erimos), sin		state as well, that assign, without reservations or limitations in favour	
reservación, a favor de la sociedad		of OTSUKA PHARMACEUTICAL CO., LTD.	
OTSUKA PHARMACEUTICAL CO., LTD.			
constituida y existente de conformidad con las leyes de		a corporation constituted and existing in conformity with the laws of	
Japón		Japan	
domiciliada en		domiciled in	
9, Kanda-Tsukasamachi 2-chome, Chiyoda-ku, Tokyo 1018535, Japón		9, Kanda-Tsukasamachi 2-chome, Chiyoda-ku, Tokyo 1018535, Japan	
todos los derechos inherentes a dicha invención y que la citada Compañía queda facultada para solicitar en su nombre la patente de invención correspondiente en la República de Colombia.		all rights inherent to said invention and that the above mentioned company hereby is enabled to apply, in its name, for the corresponding patent invention, in the Republic of Colombia	

Dado y firmado hoy/Given and signed this 7th day of August, 2012
en/in Osaka, Japan

por/by Please see the attached sheet.

Firma/Signature
Please see the attached sheet.

The undersigned

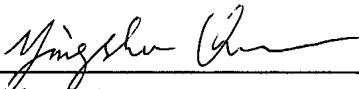
1) Ying-shu QUAN, 2) Fumio KAMIYAMA, 3) Takao TAKI, 4) Kazuyoshi KAWAI, 5) Tadayoshi TAKEMOTO, 6) Takuya HAMABUCHI, and 7) Kazuhide OHTA,

Domiciled in

1) - 2) c/o COSMED PHARMACEUTICAL CO., LTD., 448-5, Kajii-cho, Kamigyo-ku, Kyoto-shi, Kyoto 6020841, Japan

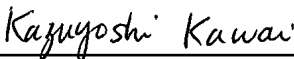
3) - 7) c/o OTSUKA PHARMACEUTICAL CO., LTD., 1-7-1, Doshomachi, Chuo-ku, Osaka-shi, Osaka 5410045, Japan

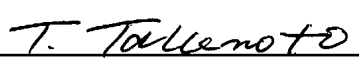
Singed


Ying-shu QUAN

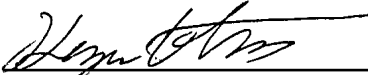

Fumio KAMIYAMA


Takao TAKI


Kazuyoshi KAWAI


Tadayoshi TAKEMOTO


Takuya HAMABUCHI


Kazuhide OHTA

Los firmantes

1) Ying-shu QUAN, 2) Fumio KAMIYAMA, 3) Takao TAKI, 4) Kazuyoshi KAWAI,
5) Tadayoshi TAKEMOTO, 6) Takuya HAMABUCHI, y 7) Kazuhide OHTA,

Domiciliados en

1) - 2) c/o COSMED PHARMACEUTICAL CO., LTD., 448-5, Kajii-cho, Kamigyo-ku,
Kyoto-shi, Kyoto 6020841, Japón
3) - 7) c/o OTSUKA PHARMACEUTICAL CO., LTD., 1-7-1, Doshomachi, Chuo-ku,
Osaka-shi, Osaka 5410045, Japón

Firmado

<u>(Firma)</u> Ying-shu QUAN	<u>(Firma)</u> Fumio KAMIYAMA
<u>(Firma)</u> Takao TAKI	<u>(Firma)</u> Kazuyoshi KAWAI
<u>(Firma)</u> Tadayoshi TAKEMOTO	<u>(Firma)</u> Takuya HAMABUCHI
<u>(Firma)</u> Kazuhide OHTA	

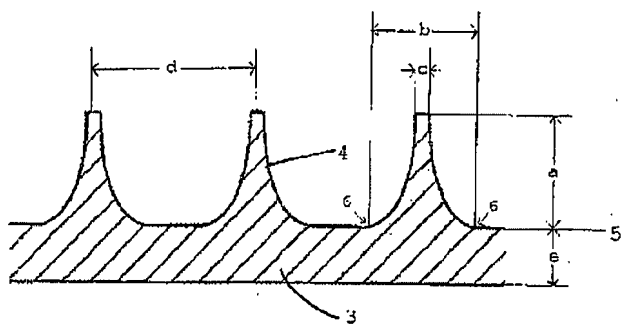
, Outubro 10 de 2012 - 17:22:53

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA		SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISION DE NUEVAS CREACIONES EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION PCT	
(21) N° de solicitud: (22) Fecha de solicitud: (30) Prioridad (31) Prioridad 2010-065089 (32) Fecha 2010/03/19 (33) País JP		(51) Int Cl: A61M 037/000 (71) Solicitante(s) OTSUKA PHARMACEUTICAL CO., LTD. (72) Inventor(es) YING-SHU QUAN Y OTROS (74) Apoderado: LUZ CLEMENCIA DE PAEZ	
(85) Fecha limite inicio fase nacional: 2012/10/19 (86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT Fecha de presentación de la solicitud: 2011/03/18 No. de solicitud PCT/ JP2011/056643		(87) Publicación internacional Fecha: 2011/09/22 N° publicación: WO 2011/115272 A1	
(54) Título: CONJUNTO DE MICROAGUJAS QUE COMPRENEN PROTEOGLICANO			

Resumen:

Un objeto de la presente invención es proveer un nuevo conjunto de microagujas que tiene (1) la resistencia para soportar la inserción en la capa superficial de la piel y/o el estrato córneo, (2) la finura y flexibilidad para no causar dolor o sangrado en la capa superficial de la piel y/o el estrato córneo en el sitio de inserción de las microagujas y (3) solubilidad o biodegradabilidad de las partes de las microagujas que se encuentran debajo de la piel.

El conjunto de microagujas se produce formando microagujas usando proteoglicano como un material de base.



PATENTE DE INVENCION ☐

MODELO DE UTILIDAD ☐

Art 33 Decisión 486/00

☐	Indicación que se solicita una patente.
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Descripción de la invención
☐	Dibujos de ser estos pertinentes
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas (De ser el caso formato de descuento)
Completa ☐	Incompleta ☐

PATENTE DE INVENCION PCT ☒

MODELO DE UTILIDAD PCT ☐

Art.33 Decisión 486/00, Circular Única

☒	Indicación que se solicita una PCT
☒	Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)
☐	Dibujos de ser estos pertinentes
☒	Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)
Completa ☒	Incompleta ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

(Art. 119 Decisión 486/00)

☐	Indicación que se solicita Diseño Industrial
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño.
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas
Completa ☐	Incompleta ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐

(Art. 92 Decisión 486/00)

☐	Indicación que se solicita un esquema de trazado
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Representación gráfica de un esquema de trazado
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas
Completa ☐	Incompleta ☐

PI02-F08 (2008-11-18)

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 12-185230- -00000-0000

Fecha: 2012-10-19 11:36:15 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve. 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 53