



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 304 628**

51 Int. Cl.:
A61M 37/00 (2006.01)
A61N 1/30 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Número de solicitud europea: **04797585 .9**
86 Fecha de presentación : **04.11.2004**
87 Número de publicación de la solicitud: **1684846**
87 Fecha de publicación de la solicitud: **02.08.2006**

54 Título: **Dispositivo para la administración percutánea de principios activos.**

30 Prioridad: **17.11.2003 DE 103 53 629**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
16.10.2008

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
16.10.2008

73 Titular/es: **LTS LOHMANN Therapie-Systeme AG.**
Lohmannstrasse 2
56626 Andernach, DE

72 Inventor/es: **Horstmann, Michael**

74 Agente: **Cañadell Isern, Roberto**

ES 2 304 628 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

Dispositivo para la administración percutánea de principios activos.

5 La presente invención se refiere a dispositivos que permiten la administración percutánea de principios activos. Se refiere además a la utilización de estos dispositivos para la administración percutánea de principios activos y auxiliares de personas o animales.

10 Los sistemas terapéuticos percutáneos han alcanzado entre tanto una amplia difusión como formas de administración para el tratamiento de numerosas enfermedades. En particular, los principios activos nicotina, nitroglicerina, escopolamina y estradiol, así como otros muchos principios activos más recientes, pueden utilizarse, aprovechando esta tecnología, de forma controlada y retardada en el tiempo. Resulta particularmente ventajoso que el efecto fisiológico de first-pass, que siempre se produce en la administración oral, se puede atenuar, en gran medida, con muchos principios activos, en esta forma de presentación. De este modo, puede llegar, al fin y al cabo, una mayor proporción
15 de principio activo al lugar de aplicación.

20 Los sistemas terapéuticos percutáneos (TTS) suelen estar estructurados de forma que presentan un depósito de principio activo autoadhesivo o tienen, en cualquier caso, por lo menos una capa autoadhesiva para sujetar el sistema sobre la piel. La unión adhesiva del sistema con la piel se produce como consecuencia de las propiedades autoadhesivas de los polímeros utilizados o debido a las mezclas adecuadas de polímeros y sustancias adicionales.

25 No obstante, la fijación autoadhesiva sobre la piel, que es debida exclusivamente al fenómeno de la tensión superficial, no resulta siempre fiable. Por este motivo, se suelen observar problemas relativos al anclaje de los TTS sobre la piel. El anclaje insuficiente repercute sobre todo en la máxima duración de aplicación; por lo general, la posibilidad de utilización de estos sistemas sobre la piel, se reduce a un máximo de 7 días aproximadamente.

30 La emisión de principio activo en los TTS suele producirse por difusión del principio activo a través de las capas de TTS de plástico blando, que contienen polímero, donde el principio activo llega a la superficie de la piel a través de la cara de contacto con la piel del TTS. Seguidamente, las moléculas de principio activo se difunden primero por la capa exterior de la piel (*stratum corneum*) y llegan entonces a las zonas más profundas de la epidermis, donde pasan a la circulación sanguínea.

35 El transporte difusor de principio activo que se acaba de describir se realiza sin embargo solamente con una cantidad muy pequeña de principios activos, con una velocidad suficiente para fines terapéuticos. La razón de ello se debe al efecto de barrera natural del *stratum corneum*. Debido a este efecto de barrera, se dificulta considerablemente o se imposibilita en particular la administración percutánea de principios activos de alto peso molecular (por ejemplo, péptidos, proteínas, oligo- o polinucleótidos) o de principios activos muy polares.

40 Por este motivo, se han hecho intentos para obviar el efecto de barrera del *stratum corneum* utilizando métodos adecuados. Se puede conseguir, por ejemplo, utilizando reforzadores de permeación química (por ejemplo, etanol u otros alcoholes), diferencias de tensión eléctrica (por ejemplo, iontoforesis) o también mediante la modificación mecánica del *stratum corneum*. Según el documento US 6,334, 856, se puede utilizar para ello un dispositivo con varias micro-agujas huecas, dispuestas en una zona. A pesar de que estas agujas tienen un contorno muy afilado, sólo penetran unos pocos centenares de micras en la piel. De este modo, es posible proceder a la administración de líquidos
45 que contienen principios activos, obviando la propiedad de barrera del *stratum corneum*, aunque en muchos casos, no es posible preparar los principios activos en estado líquido. La razón de ello puede ser por ejemplo la falta de solubilidad del principio activo o la falta de estabilidad de la solución de principios activos. Además, debido al poco volumen de líquido que se puede aplicar a través de estas micro-agujas, sólo se utiliza una cantidad muy pequeña de principio activo (del orden de unos pocos micro-gramos).

50 En el documento US 6,083,196 se describe un dispositivo muy similar al del documento US 6,334,856. Este comprende una lámina de soporte, sobre la cual se disponen varias micro-protrusiones, adecuadas para penetrar en la piel. El dispositivo se fija sobre la piel utilizando unos medios de fijación adicionales (por ejemplo, un parche), ya que el dispositivo como tal no permanece adherido a la piel.

55 El documento WO 97/48440 describe un dispositivo para atravesar el *stratum corneum* de una superficie del cuerpo con varias micro-cuchillas, unidas a una placa, para la administración percutánea de principios activos o la toma de muestras del cuerpo para su análisis.

60 El documento WO 2005/000382 A2 describe un dispositivo, con el que pueden hacer agujeros de cierta profundidad y diámetro en una zona determinada de la piel, utilizando unas micro-agujas giratorias. El líquido corporal que sale se puede recoger con las micro-agujas o incorporar a la piel una solución de principio activo por medio de un depósito que está en comunicación con el dispositivo.

65 Lo que se pretendía por lo tanto con la presente invención era ofrecer un dispositivo para la administración percutánea de principios activos, que resultara adecuado, en particular, para la administración de principios activos de gran peso molecular o fuertemente polares, y en el que se evitaran o redujeran las desventajas descritas del estado de la técnica. En particular, debe posibilitarse de este modo la administración percutánea de principios activos, que

ES 2 304 628 T3

no se presentan en forma líquida, y debe ser también posible adherir el dispositivo sobre la piel sin recurrir a medios autoadhesivos adicionales.

5 Este problema se resuelve sorprendentemente mediante un dispositivo según la reivindicación 1, que presenta, según el término genérico, las características generales de un sistema terapéutico percutáneo, y en el que la superficie de contacto del lado de la piel presenta varias micro-protrusiones, en forma de aguja o de clavija, que resultan adecuadas para penetrar en la piel. Estas micro-protrusiones van provistas de estructuras, que dificultan la extracción de la protrusiones de la piel.

10 Las micro-protrusiones del dispositivo según la invención se caracterizan por lo tanto porque para introducir las micro-protrusiones en la piel se necesita menos fuerza que para sacarlas luego de la piel.

15 Con la penetración en la piel de las micro-protrusiones, se rompe la barrera del *stratum corneum*, y los principios activos contenidos en el depósito, sorteando esta barrera, pueden llegar a las zonas más profundas de la epidermis, después de difundirse desde el depósito hacia el lado en que el dispositivo está en contacto con la piel. Los sistemas según la invención permiten la aplicación de principios activos en zonas más profundas de la piel, es decir, por debajo de la capa-barrera del *stratum corneum*.

20 Debido a las estructuras mencionadas, que dificultan la extracción de las protrusiones de la piel, se consigue un anclaje del dispositivo en la zona de aplicación sobre la piel, no precisándose ningún medio adicional para este anclaje. Se trata de una fijación que, aunque similar a un encolado, es debida sin embargo a un anclaje mecánico.

25 Las micro-protrusiones están afiladas de preferencia en el extremo distal (es decir, del lado de la piel), para facilitar la penetración en la piel. Están configuradas de preferencia en forma de agujas y se van estrechando hacia el extremo distal. Si las micro-protrusiones tienen un diámetro o una sección transversal suficientemente pequeños, la penetración en la piel también es posible, aunque no estén afiladas ni se vayan estrechando. Las micro-protrusiones pueden tener una sección transversal esencialmente redonda, elíptica, triangular, rectangular o poligonal, o también irregular. Conviene evitar una sección transversal muy estrecha, donde las micro-protrusiones tienen aproximadamente la forma de cuchillo de serrar o de cuchilla dentada, ya que de lo contrario no se puede lograr un anclaje suficiente en la piel.

30 El grosor de las protrusiones oscila de preferencia entre 5 y 100 μm , en particular, entre 10 y 50 μm . En el caso de protrusiones en forma de aguja, el grosor en la punta oscila, de preferencia, entre 1 y 10 μm y, en el extremo opuesto, entre 5 y 100 μm .

35 La longitud adecuada de las micro-protrusiones depende del grosor total del dispositivo, en particular del depósito de principio activo, y de la profundidad de penetración deseada. De preferencia, las micro-protrusiones tienen una longitud comprendida entre 50 y 500 μm , y muy en particular, entre 100 y 300 μm . Se prefiere además que sobresalgan menos de 300 μm , en particular, menos de 200 μm , de la superficie del dispositivo que da a la piel (por ejemplo, la capa matriz de polímero).

40 Las estructuras mencionadas, que dificultan la extracción de la piel y sirven para el anclaje, están dispuestas en el perímetro exterior de las protrusiones. Las estructuras de anclaje pueden encontrarse también presentes en mayor cantidad (2 o más) en cada protrusión y distribuirse por toda su longitud. No obstante, será por lo menos la zona de las protrusiones que sobresale de la superficie del lado del dispositivo que está en contacto con la piel, la que presente estructuras de este tipo.

45 Las estructuras de anclaje se pueden realizar haciendo unos destalonamientos en el contorno longitudinal de las micro-protrusiones. Se prefiere, en particular, una configuración de estas estructuras en forma de garfios, que se oponen a la extracción de las protrusiones de la piel. Una micro-protrusión puede presentar uno, o de preferencia, varios garfios de este tipo.

50 Otra forma de realización de la invención preve que las micro-protrusiones, o al menos parte de las mismas, tengan una configuración helicoidal y estén dispuestas de forma que puedan girar. De este modo, con un movimiento giratorio, se facilita la penetración en la piel y se consigue el anclaje en la misma. El accionamiento giratorio se puede obtener por ejemplo utilizando medios micro-mecánicos, en particular, accionadores micro-mecánicos.

55 Por lo general, todas las micro-protrusiones tienen un dispositivo que presenta esencialmente la misma forma; la invención comprende sin embargo también aquellas formas de realización del dispositivo, en las que se encuentran presentes dos o más grupos de micro-protrusiones de distinta configuración.

60 El número de micro-protrusiones oscila, de preferencia, entre 1 y 10^3 por mm^2 , y todavía mejor, entre 10 y 100 por mm^2 . Las micro-protrusiones está sólidamente unidas a la capa trasera y/o están incrustadas y fijadas en el depósito del dispositivo que contiene principio activo, configurado preferentemente como matriz polímera. Alternativamente, las micro-protrusiones pueden estar dispuestas también sobre o dentro de una lámina o membrana, permeable al principio activo, aplicada sobre la superficie del depósito de principio activo que da a la piel, de modo que los extremos de las micro-protrusiones, de preferencia afilados, estén orientados hacia el exterior, es decir hacia la piel. La membrana o lámina mencionada puede tener también propiedades autoadhesivas.

ES 2 304 628 T3

En particular, cuando las micro-protrusiones están ancladas en una lámina de soporte semi-rígida, se obtiene la ventaja adicional que consiste en que, las micro-protrusiones, formadas según el principio del garfio, se ven forzadas a penetrar más profundamente todavía en la piel, al producirse movimientos espontáneos de la misma, ya que los movimientos relativos de la piel se transmiten a las micro-protrusiones, a través de la capa trasera o de la lámina de soporte.

Según otra forma de realización, las micro-protrusiones provistas de estructuras similares a un garfio presentan también un espacio interior hueco o canal, en forma de aguja hueca, con una abertura en el extremo distal, del lado de la piel. El espacio hueco o canal está en comunicación con un depósito lleno de líquido, en el cual se incrustan o sumergen las agujas huecas.

Alternativamente, las micro-protrusiones pueden fabricarse a base de un material difusible, que hace posible la difusión de principios activos desde el depósito (es decir, la matriz de principio activo) a través de las micro-protrusiones en la piel, de modo que también en este caso, así como en el caso de las agujas huecas, es posible una emisión directa de principios activos en la piel.

Las micro-protrusiones se pueden fabricar a partir de los materiales bio-compatibles y que no irritan la piel, conocidos por el experto en la materia, en particular plásticos y metales. Como materiales plásticos, se pueden mencionar por ejemplo, solos o en combinación, los siguientes: copolímeros de acriló nitril-estirolo, poli metil metacrilatos, PVC, poli tetra fluor etilenos, poliamidas, poliuretano, poliestirolo.

Como materiales metálicos, se pueden mencionar por ejemplo: acero fino, titanio y aleaciones de titanio; aluminio y aleaciones de aluminio; aleaciones de cobalto, cromo y molibdeno.

Las micro-protrusiones pueden obtenerse en las formas conocidas por el experto en la materia. Por ejemplo, por fundición inyectada, moldeado por compresión, termo-conformado, embutición profunda, extrusión, técnicas de decapado, etc.

No obstante, la invención incluye también aquellas formas de realización, en las cuales la emisión de principio activo no se realiza directamente a través de las micro-protrusiones, sino a través de la superficie del depósito de principio activo que da a la piel. En este caso, la función de las micro-protrusiones se limita a la ruptura de la barrera cutánea y al anclaje del dispositivo en la piel.

Según otra forma de realización, se ha previsto que el dispositivo presente, del lado de la piel, una matriz polímera adhesiva, dispuesta de preferencia con una superficie igual y sobre el plano de las micro-protrusiones.

De este modo, se posibilita una fijación más sólida del dispositivo sobre la piel. Las micro-protrusiones sobresalen de preferencia, por término medio, menos de 300 μm , en particular, menos de 200 μm del plano de la capa-matriz polímera. La matriz polímera adhesiva puede constituir al mismo tiempo el depósito de principio activo y contener uno o varios principios activos, en combinación con una o varias sustancias auxiliares: Alternativamente, la matriz polímera adhesiva puede no tener principio activo, en cuyo caso el/los principio/s activo/s está/n contenido/s en una o varias capas adicionales.

Como material básico para la fabricación de la mencionada matriz polímera del depósito que contiene principio activo o de una capa autoadhesiva, resultan particularmente adecuados, sobre todo, los siguientes polímeros: poli (met) acrilatos, poli iso butilenos, poli terpenos, copolímeros de etilén vinil acetato, cauchos sintéticos, copolímeros en bloque de estirolo-isopreno-estirolo, copolímeros en bloque de estirolo-butadieno-estirolo, adhesivos termo plásticos, mezclas de cauchos y resinas, autoadhesivos de silicona, poli vinil acetatos, poli vinil pirrolidonas, poli vinil alcoholes, poli etilén glicoles, derivados de celulosa (como por ejemplo, hidroxí propil metil celulosa). El experto en la materia conoce formulaciones autoadhesivas a base de los polímeros mencionados.

La matriz polímera o el depósito de principio activo pueden contener además una o varias sustancias auxiliares conocidas, en particular del grupo de los plastificantes, emulsionantes, reforzadores de permeación, agentes adherentes, solubilizantes, estabilizadores, materiales de relleno y substratos.

La matriz polímera presenta, de preferencia, una proporción de polímeros de 10 a 90% en peso, en particular de 30 a 70% en peso; la porción de sustancias auxiliares oscila de preferencia entre 0,1 y 30% en peso, en particular, entre 1 y 10% en peso. El contenido de principio activo oscila de preferencia entre 0,1 y 20% en peso, en particular, entre 0,5 y 10% en peso. En este cálculo no se tiene en cuenta la proporción en peso de las micro-protrusiones.

Como capa trasera o lámina de apoyo, resultan particularmente adecuadas las láminas de polímero, que se caracterizan por su resistencia particular, como por ejemplo el poli etilén tereftalato y el poli butirén tereftalato, así como también otros materiales de plástico que no irritan la piel, como por ejemplo el cloruro de poli vinilo, etilén vinil acetato, vinil acetato, poli etileno, poli propileno, derivados de celulosa y muchos más.

La superficie del dispositivo según la invención, del lado de la piel, está recubierta de preferencia con una lámina de protección separable, que se puede quitar antes de la aplicación. Para la lámina de protección separable, se pueden utilizar los mismos materiales que para la capa trasera, siempre y cuando se haya sometido esta capa a un tratamiento de

ES 2 304 628 T3

superficie adecuado, por ejemplo, la siliconización o la fluor-siliconización. No obstante, se pueden emplear también otras capas protectoras separables, como papel tratado con poli tetra fluor etileno, celofán, cloruro de polivinilo, o similares.

5 Los dispositivos según la invención resultan particularmente adecuados para la administración percutánea de principios activos farmacéuticos o vacunas para el tratamiento terapéutico o profiláctico, así como para la inmunización de personas o animales. Resultan especialmente adecuados para la administración de principios activos de elevados pesos moleculares o fuertemente polares, con dosificaciones orales eficaces (personas) de menos de 10 mg/día.

10 Los dispositivos según la invención se caracterizan, de una parte, por una adherencia segura y de larga duración sobre la piel y, de otra parte, permiten la administración percutánea de principios activos que, de otro modo, no resultarían adecuados para la administración percutánea.

15 Estos dispositivos contienen por lo tanto, de preferencia, uno o varios principios activos, que pertenecen a los grupos de péptidos (en particular hormonas peptídicas, como por ejemplo, insulina, oxitocina, vasopresina; factores de crecimiento, inmuno moduladores, antibióticos), proteína (por ejemplo, enzimas, interferonas, interleucinas, anticuerpos), principios activos altamente eficaces, fabricados con tecnología genética; oligo-nucleótidos (por ejemplo, oligo-nucleótidos anti-sentido) y poli-nucleótidos (por ejemplo, plásmidos), y/o contienen una o varias vacunas activas, elegidas de preferencia dentro del grupo de las bacterias vivas, bacterias inactivas, virus atenuados o genéticamente
20 modificados, virus inactivados, toxoides bacterianos, proteínas, glucoproteínas, antígenos obtenidos genéticamente así como oligo- y polinucleótidos.

Además, los dispositivos según la invención se pueden utilizar también para la administración de otros principios activos farmacéuticos. Resultan particularmente adecuados al respecto los principios activos pertenecientes a
25 los grupos siguientes: productos para regular o reducir la presión sanguínea (en particular, bloqueadores beta y anti-arrítmicos); analgésicos; hormonas esteroides; anestésicos; inhibidores del apetito; anti-alérgicos; anti-histamínicos; principios activos anti-arterioscleróticos; principios activos anti-artríticos/anti-reumáticos; antibióticos; anti-colinérgicos; anti-convulsivos; anti-depresivos; productos anti-diabéticos; principios activos anti-diarréicos; anti-diuréticos; anti-estrógenos; principios activos anti-micóticos/fungicidas, principios activos contra la gota; reductores de lípidos;
30 hormonas; anti-flogísticos no esteroides; principios activos anti-jaqueca; principios activos contra náuseas; principios activos anti-neoplásicos; principios activos anti-Parkinson; principios activos anti-psicóticos; principios activos anti-espásticos/anti-espasmos; anti-trombóticos; principios activos anti-virales; ansiolíticos; bronco-dilatadores; bloqueadores del canal del calcio; colinérgicos; inhibidores de la colinesterasa; estimuladores ZNS; agonistas del receptor de dopamina; inmuno-moduladores, principios activos inmuno-supresores; resinas cambiadoras de iones; inhibidores de
35 la mono aminoxidasa; sedativos/hipnóticos; trombolíticos; vaso-dilatadores; vitaminas.

La invención se expone en detalle a la vista de las representaciones esquemáticas de las figuras 1 a 3. Las formas de realización que allí se muestran, únicamente se dan a modo de ejemplo.

40 Las figuras 1 y 2 muestran una representación de la sección longitudinal de un dispositivo (1) según la invención, para la administración percutánea de principios activos, que se encuentra en estado de aplicación sobre la piel. (8) caracteriza los corneocitos almacenados en la matriz lipídica de la piel.

La figura 1 muestra un dispositivo (1), que presenta una capa trasera o lámina de soporte (2) y una matriz polímera
45 (3) que contiene principio activo. En esta matriz, se encuentra una multiplicidad de micro-protrusiones (4), de las que se muestran dos.

Las micro-protrusiones (4) presentan en el extremo distal de su vástago esencialmente cilíndrico, una punta (6), con la que penetran en la piel (7). El extremo opuesto de las micro-protrusiones (4) está comunicado con la capa trasera
50 (2), de forma que las micro-protrusiones (4) están dispuestas casi verticales respecto del plano de la capa trasera (2).

Las micro-protrusiones presentan unas estructuras (5) en forma de garfios. Las micro-protrusiones tienen una sección transversal redonda, al igual que la estructura de anclaje (5).

55 La figura 2 muestra una variante del dispositivo que se ve en la figura 1, donde las estructuras de anclaje (5) de las micro-protrusiones (4) se realizan de forma que puedan girar, y se han rotar utilizando unos elementos de accionamiento micro-mecánicos (no mostrados). Por lo demás, los números de referencia tienen el mismo significado que en la figura 1.

60 La figura 3 muestra (en sección) un ejemplo de un accionador micro-mecánico, que se puede utilizar como elemento de accionamiento en un dispositivo según la invención, por ejemplo, en un ejemplo como el de la figura 2.

Moviendo una micro-cremallera (10) en uno de los sentidos de la flecha, se acciona la micro-rueda dentada (11).
65 El eje (12) de la rueda dentada, que se muestra en la figura 2, presenta en su zona distal (orientada hacia la mano) una estructura de anclaje helicoidal.

ES 2 304 628 T3

Utilizando una multiplicidad de cremalleras (10) y ruedas dentadas (11) se puede lograr un accionamiento de mismo sentido de una multiplicidad de micro-protrusiones helicoidales (4, 5). Existe además la posibilidad de accionar con una sola cremallera (10) dos o más ruedas dentadas (11) a la vez.

5

Bibliografía citada en la descripción

Esta lista de referencias citada por el solicitante, es únicamente para conveniencia del lector. No forma parte del documento de la patente europea. Aunque se ha puesto mucho cuidado en recopilar las referencias, no se pueden excluir errores u omisiones y la EPO declina toda responsabilidad al respecto.

10

Documentos de patente citados en la descripción

15

- US 6334856 B [0007] [0008]
- WO 9748440 A1 [0009]
- US 6083196 A [0008]
- WO 2005000382 A2 [0010]

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

REIVINDICACIONES

- 5 1. Dispositivo para la administración percutánea de principios activos, con una capa trasera y un depósito, comunicado con la misma, que contiene principio activo, **caracterizado** porque la superficie de contacto del dispositivo con la piel presenta una gran cantidad de micro-protrusiones en forma de aguja, que resultan adecuadas para la penetración en la piel, cuyo contorno longitudinal presenta uno o varios destalonamientos, que dificultan la extracción de las protrusiones de la piel y fijan el dispositivo sobre la piel.
- 10 2. Dispositivo según la reivindicación 1, **caracterizado** porque presenta una gran cantidad de micro-protrusiones, en las cuales las estructuras mencionadas están configuradas como garfios, presentando cada una de estas micro-protrusiones uno o varios de estos ganchos.
- 15 3. Dispositivo según la reivindicación 1, **caracterizado** porque presenta una gran cantidad de micro-protrusiones, de configuración helicoidal y dispuestas de forma que puedan girar, permitiendo así, al aplicar un movimiento giratorio, facilitar la penetración en la piel y obtener un anclaje en la piel.
- 20 4. Dispositivo según la reivindicación 3, **caracterizado** porque el accionamiento giratorio se consigue mediante unos dispositivos micromecánicos.
- 25 5. Dispositivo según una de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado** porque las micro-protrusiones, o por lo menos algunas de ellas, se fijan en el depósito que contiene principio activo.
- 30 6. Dispositivo según una de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado** porque las micro-protrusiones o al menos algunas de ellas, están comunicadas con la capa trasera.
- 35 7. Dispositivo según una de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado** porque las micro-protrusiones o al menos algunas de ellas, están configuradas como agujas huecas.
- 40 8. Dispositivo según una de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado** porque en el lado de la piel, presenta una matriz polímera adhesiva, dispuesta de preferencia con una superficie igual en el plano de las micro-protrusiones.
- 45 9. Dispositivo según la reivindicación 8, **caracterizado** porque las micro-protrusiones sobresalen por término medio, menos de 300 pm del plano de la capa de matriz polímera.
- 50 10. Dispositivo según la reivindicación 8 o 9, **caracterizado** porque la matriz polímera adhesiva forma asimismo el depósito de principio activo y contiene uno o varios principios activos, opcionalmente en combinación con una o varias materias adicionales.
- 55 11. Dispositivo según una de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado** porque contiene uno o varios principios activos, elegidos dentro del grupo de los péptidos, proteínas, oligonucleótidos y polinucleótidos.
- 60 12. Dispositivo según una de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado** porque contiene una o varias vacunas, elegidas de preferencia dentro del grupo de las bacterias, virus, toxoides bacterianos, oligo- y polinucleótidos así como antígenos obtenidos con técnicas genéticas.
- 65

FIG. 1

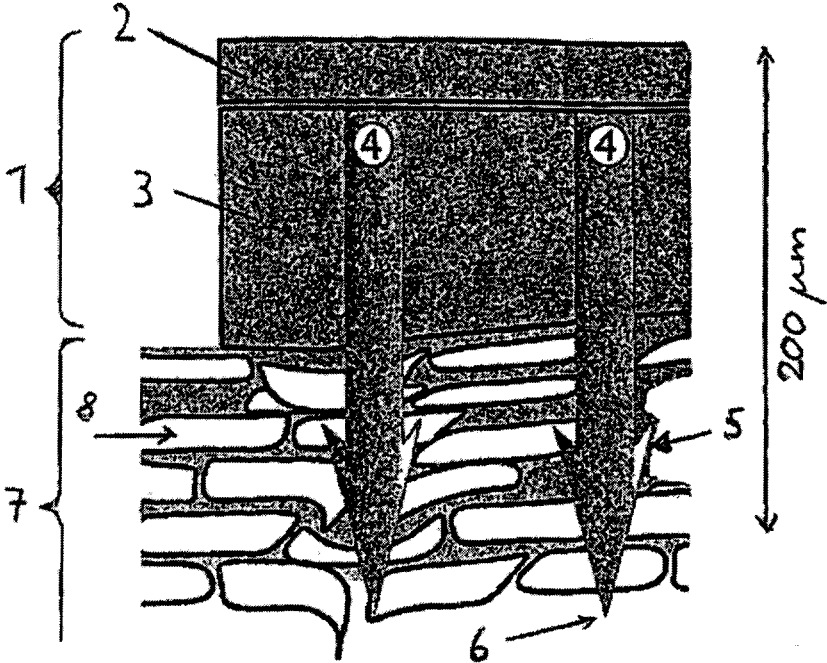


FIG. 2

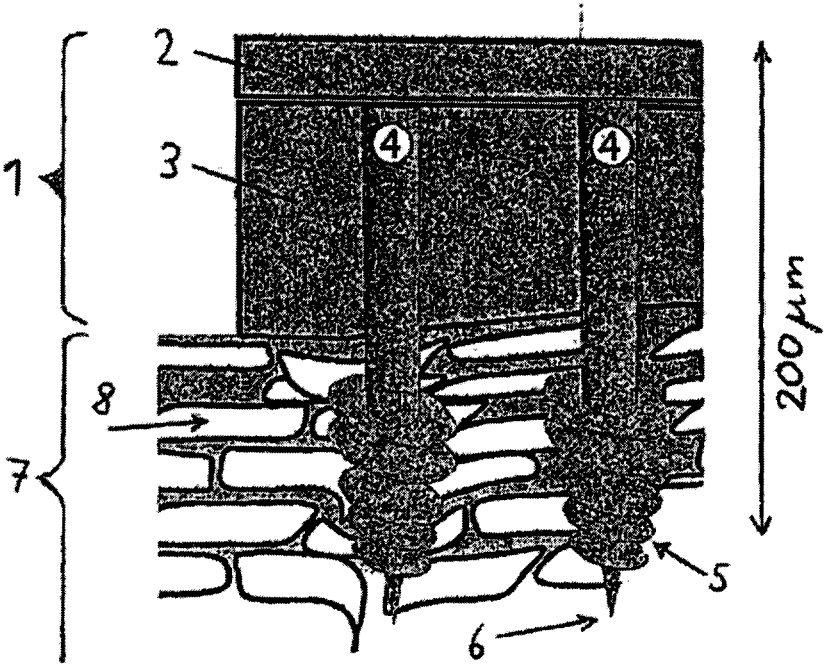


FIG. 3

