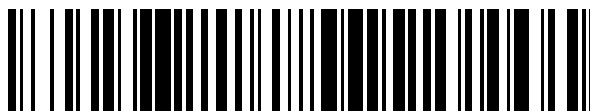


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 908 820**

51 Int. Cl.:

**A61K 31/4468** (2006.01)

**A61K 31/485** (2006.01)

**A61P 25/04** (2006.01)

**A61K 9/00** (2006.01)

**A61K 47/32** (2006.01)

**A61K 47/34** (2007.01)

12

## TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **14.12.2018 PCT/EP2018/085083**

87 Fecha y número de publicación internacional: **20.06.2019 WO19115815**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.12.2018 E 18833180 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **02.02.2022 EP 3723725**

54 Título: **Matriz de microagujas con un principio activo en forma de sales**

30 Prioridad:

**14.12.2017 DE 102017130057**

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

**04.05.2022**

73 Titular/es:

**LTS LOHMANN THERAPIE-SYSTEME AG  
(100.0%)  
Lohmannstrasse 2  
56626 Andernach, DE**

72 Inventor/es:

**HENNING, ANDREAS;  
HILLE, THOMAS;  
WAUER, GABRIEL;  
SPILGIES, HEIKO y  
PRACHT, ROLF**

74 Agente/Representante:

**ELZABURU, S.L.P**

ES 2 908 820 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

## DESCRIPCIÓN

Matriz de microagujas con un principio activo en forma de sales

5 La invención se refiere a una matriz de microagujas, tal como se define en las reivindicaciones, en particular un sistema aplicador, y su uso para la aplicación intradérmica de principios activos en forma de sales, en particular productos farmacéuticos en forma de sales, siendo esta matriz de microagujas adecuada para la penetración en la piel de humanos o animales y estando constituidas las microagujas por una formulación que contiene al menos un principio activo en la forma de una sal y al menos un polímero biodegradable.

10 Los sistemas y dispositivos de microagujas en los que se utilizan matrices de microagujas para la administración intradérmica (o transdérmica) indolora de principio activos, en particular productos farmacéuticos, son conocidos en el estado de la técnica. La aplicación transdérmica de principios activos en forma de sales en un parche, o bien sistema terapéutico transdérmico (STT), se da a conocer en el documento DE 102007041557 B4 de la solicitante. El documento WO2014/193729 A1 da a conocer matrices de microagujas en un sistema aplicador con dispositivo de liberación que contiene microagujas que se disuelven por completo, constituidas por polímeros biodegradables y principios activos, como citrato de fentanilo.

15 La piel está constituida por varias capas. La capa más externa de la piel, el *estrato córneo*, tiene propiedades de barrera conocidas para evitar una penetración de sustancias extrañas en el cuerpo y una salida de sustancias propias del cuerpo. El *estrato córneo*, que es una estructura compleja de restos de células queratóticas compactadas con un grosor de aproximadamente 10-30 micrones, forma a tal efecto una membrana hidrófuga para proteger el cuerpo. Esta impermeabilidad natural de *estrato córneo* impide la administración de la mayoría de los productos farmacéuticos y otras sustancias a través de la piel en una aplicación intradérmica.

20 Por lo tanto, la administración de diversas sustancias se realiza, por ejemplo, mediante generación de microporos o cortes en el *estrato córneo* y suministro, o bien aplicación de un medicamento en o bajo el *estrato córneo*. De esta manera, también se pueden administrar numerosos productos farmacéuticos, por ejemplo, por vía subcutánea o intradérmica, o bien intracutánea.

25 Sigue siendo un problema en el estado de la técnica que un principio activo normalmente se puede aplicar en forma de su base, pero esta es más inestable que su forma de sal y, en consecuencia, se producen pérdidas. Por lo tanto, existe una gran necesidad de proporcionar los principios activos a aplicar en forma de sales en una forma farmacéutica adecuada.

30 Por lo tanto, la tarea objetiva de la invención consiste en proporcionar una forma farmacéutica adecuada para la aplicación intradérmica de principios activos, como se define en las reivindicaciones. en forma de sales.

La tarea se resuelve mediante la enseñanza técnica mediada de las reivindicaciones.

35 Por tanto, la invención se refiere a una con las características de la reivindicación 1, a saber, una matriz de microagujas para uso en la aplicación intradérmica de un analgésico en forma de una sal y concretamente hidrocloreto de buprenorfina, que comprende un gran número de microagujas en un soporte, caracterizado por que la matriz de microagujas se aplica por medio de un sistema aplicador, comprendiendo el sistema aplicador un dispositivo de liberación y comprendiendo las microagujas una formulación que contiene al menos un analgésico en forma de una sal y concretamente hidrocloreto de buprenorfina y al menos un polímero hidrosoluble.

40 Es particularmente ventajoso que las microagujas penetradas se disuelven in situ y se reabsorben inmediatamente. De este modo se suprime la necesidad de que las microagujas sean huecas por dentro o presenten un canal, porque el ingrediente activo se introduce en la piel en forma de sales, insertadas en una formulación. La formulación se disuelve en el cuerpo y el principio activo se libera en forma de sales. Otra desventaja de las microagujas huecas es que las cavidades pueden obstruirse mediante sangre coagulada durante el tiempo de uso.

Según la invención se utiliza hidrocloreto de buprenorfina, que es adecuado para la aplicación intradérmica.

45 En el caso del principio activo en forma de sales se trata de hidrocloreto de buprenorfina. Se prefiere que las sales sean solubles en un disolvente farmacéuticamente aceptable, como por ejemplo etanol. El término "soluble" significa que 1 parte de sal se disuelve en 10-30 partes de disolvente.

El especialista es capaz de producir sales correspondientes a los principios activos.

50 La matriz de microagujas puede presentar un gran número de microagujas para poder emitir un principio activo en forma de sal a través de la piel o en la piel de un paciente, aplicándose la matriz de microagujas sobre la piel del paciente. Cada una de las microagujas de la matriz de microagujas tiene preferiblemente un vástago alargado con dos extremos, un extremo del vástago es la base de la microaguja, con la que se fija la microaguja en el soporte plano o con la que se integra la microaguja en el soporte plano. El extremo del vástago opuesto a la base se estrecha preferentemente en forma puntiaguda para posibilitar una penetración lo más fácil posible de la microaguja en la piel.

La matriz de microagujas según la invención, como se define en las reivindicaciones, es adecuada para uso en la aplicación intradérmica de hidrocloreto de buprenorfina y comprende un gran número de microagujas en un soporte, comprendiendo las microagujas una formulación o estando constituidas estas por una formulación que contiene al menos hidrocloreto de buprenorfina y contienen al menos al menos un polímero biodegradable.

5 En el caso de los polímeros biodegradables se trata de polímeros hidrosolubles, preferiblemente aquellos polímeros seleccionados a partir del grupo constituido por polivinilpirrolidona, alcoholes polivinílicos, celulosa, dextranos, alfa-hidroxiácidos, tales como ácido láctico y/o ácido glicólico, polilactidas, poliglicólidos, polilactidas-co-glicólidos y copolímeros de los mismos con polietilenglicol, polianhídridos, poli(orto)ésteres, poliuretanos, ácidos polibutíricos, ácidos polivaléricos y polilactida-co-caprolactonas.

10 En el sentido de esta invención, también son hidrosolubles aquellos polímeros que se disuelven hasta un 50% en agua o etanol o mezclas de alcohol-agua a temperatura ambiente o hasta un 80% en el calor de ebullición, es decir, a aproximadamente 78°C.

15 Las microagujas pueden presentar un vástago con una sección transversal redonda o una sección transversal no redonda, por ejemplo con una sección transversal triangular, rectangular o poligonal. El vástago puede presentar un paso o varios pasos que discurre/discurren desde la base de la aguja hasta la punta de la aguja o cerca de la punta de la aguja. Las microagujas pueden tener la forma de ganchos (con lengüeta), presentando una o más de estas microagujas uno o más de tales ganchos. Además, las microagujas pueden tener un diseño helicoidal y una disposición rotatoria, y facilitar de este modo la penetración en la piel y ocasionar un anclaje en la piel con la aplicación de un movimiento rotatorio (DE 103 53 629 A1), especialmente a la profundidad de penetración deseada en la epidermis.

20 El diámetro de una microaguja se sitúa habitualmente entre 1 µm y 1000 µm, preferentemente entre 10 µm y 100 µm. El diámetro de un paso se sitúa habitualmente entre 3 µm y 80 µm y es adecuado para el paso de sustancias, disoluciones y preparaciones de sustancias preferiblemente líquidas. La longitud de una microaguja se sitúa habitualmente entre 5 µm y 6000 µm, en particular entre 100 µm y 700 µm.

25 Las microagujas están fijadas en un soporte plano o integradas en un soporte plano con su base. Las microagujas están de modo preferible dispuestas esencialmente en perpendicular a la superficie del soporte. Las microagujas se pueden disponer de forma regular o irregular. Una disposición de varias microagujas puede presentar microagujas con diferentes formas de sección transversal, diámetros de diferentes dimensiones y/o diferentes longitudes. La disposición también puede comprender microagujas macizas, así como compuestos parcialmente macizos.

30 La densidad de las microagujas sobre un soporte puede ascender a 5 hasta 5000 piezas/cm<sup>2</sup>, especialmente 5 - 1.000 piezas/cm<sup>2</sup>.

35 La matriz de microagujas puede presentar un soporte plano, teniendo el soporte esencialmente una forma básica en forma de disco, placa o lámina. El soporte puede tener una base redonda, ovalada, triangular, rectangular o poligonal. El soporte puede estar hecho de diferentes materiales, por ejemplo un metal, un material cerámico, un semiconductor, un material orgánico, un polímero o un material compuesto. Como materiales que son adecuados para la producción del soporte se pueden citar preferentemente láminas o materiales laminares, por ejemplo membranas microporosas, preferentemente de polietileno (PE) o polipropileno (PP), o membranas de difusión, preferentemente de copolímero de etileno-acetato de vinilo (EVA) o poliuretano (PUR). Los materiales adecuados para la producción del soporte se pueden seleccionar a partir del grupo constituido por poliésteres, como tereftalato de polietileno (PET), policarbonatos (PC), cetonas de poliéter (PAEK), naftalato de polietileno (PEN), tereftalato de polibutileno (PBT), poliuretanos (PU), poliestirenos (PS), poliamidas (PA), polioximetileno (POM), poliolefinas como polietileno (PE) y polipropileno (PP), politetrafluoroetileno (PTFE), cloruro de polivinilo (PVC), cloruro de polivinilideno (PVDC), polilactato (PLA), metacrilato de polimetilo (PMMA) y plásticos a base de celulosa, como hidrato de celulosa o acetato de celulosa. Los materiales adecuados para la producción del soporte también se pueden seleccionar a partir del grupo de metales que comprende aluminio, hierro, cobre, oro, plata, platino, aleaciones de los metales citados anteriormente y otras láminas metálicas farmacéuticamente aceptables o láminas vaporizadas con metal. Preferiblemente, el soporte está hecho de un material flexible, como por ejemplo un plástico. Un soporte hecho de un material flexible puede adaptarse a la superficie de la piel y su curvatura mejor que un soporte de un material no flexible. De este modo se consigue un mejor contacto de la matriz de microagujas con la piel, lo que mejora la fiabilidad de la matriz de microagujas.

En una forma realización preferida, la matriz de microagujas es una matriz de microagujas lisa o plana.

50 En una forma de realización adicional de la invención, los sistemas de aplicación se pueden usar para la aplicación de una matriz de microagujas sobre la piel bajo presión y conducen a una carga brusca en la piel. Según la invención, el sistema de microagujas está configurado para contener una matriz de microagujas con un aplicador. Dichos aplicadores permiten ventajosamente la activación de un mecanismo de presión para la penetración de la matriz de microagujas en la piel, o bien el *estrato córneo* (véase, por ejemplo, los documentos WO2008091602A2, WO2016162449A1).

55 En otra forma de realización, el sistema aplicador puede estar configurado para contener una matriz de microagujas con objetos funcionales convencionales que permiten la fijación a la piel, así como un fácil manejo para ejercer presión sobre la piel, y en particular pueden contener al menos un agente de fijación.

En el ámbito de esta invención, un sistema aplicador es un sistema que contiene un dispositivo que provoca que la matriz de microagujas para la administración de hidrocioruro de buprenorfina se proporcione sobre la piel y el principio activo hidrocioruro de buprenorfina se aplique por vía intradérmica.

5 En una forma de realización preferida, el sistema aplicador puede comprender un dispositivo de liberación controlado eléctrica o mecánicamente. Por ejemplo, el sistema aplicador puede presentar un émbolo, que coloca o aplica la matriz de microagujas sobre la piel, de modo que las microagujas penetren en la piel.

10 El dispositivo de activación puede comprender, por ejemplo, una bomba, una jeringa o un resorte, de modo que pueda tener lugar un impacto del émbolo con suficiente energía. El émbolo puede tener cualquier forma o naturaleza y debe conseguir principalmente que la matriz de microagujas se proporcione desde una primera posición a una segunda posición para la administración de los principios activos en la piel.

El sistema aplicador puede comprender además un pulsador o una rosca.

15 Según otra forma de realización, la matriz de microagujas puede contener medios de fijación, que se fijan sobre la piel de un paciente o voluntario preferiblemente con la ayuda de una tira adhesiva o un parche, también denominado parche para agujas. Como adhesivos son apropiadas sustancias altamente viscosas que se adhieren a la piel después de una ligera presión breve, los llamados adhesivos sensibles a la presión (PSA). Estos poseen un alto poder cohesivo y adhesivo. Por ejemplo, se pueden utilizar adhesivos a base de poli(met)acrilatos, a base de poliisobutilenos o a base de siliconas. En otra forma de realización, los medios de fijación pueden consistir en una banda, banda elástica, goma o correa. Por medio de tales medios de fijación se puede efectuar una fijación segura en el cuerpo.

20 Por lo tanto, la invención también se refiere a un sistema aplicador según la invención que contiene una matriz de microagujas o una matriz de microagujas para aplicación intradérmica, que tiene medios de fijación para la piel.

De acuerdo con la invención, el término "aplicación intradérmica" (sinónimo: "aplicación intracutánea") describe la administración de cualquier principio activo en la piel a través de la matriz de microagujas y requiere la punción o penetración de las microagujas en la piel.

25 Por lo tanto, la invención también se refiere a un procedimiento para la aplicación intradérmica, aplicándose una matriz de microagujas que presenta un gran número de microagujas a un soporte, en particular por medio de un sistema aplicador, estando constituidas las microagujas por una formulación que contiene al menos un principio activo en forma de una sal y al menos un polímero biodegradable.

30 La invención también se refiere al uso de una matriz de microagujas que presenta un gran número de microagujas en un soporte, en particular un sistema aplicador correspondiente, estando constituidas las microagujas por una formulación que contiene al menos un principio activo en forma de una sal y al menos un polímero biodegradable, para aplicación intradérmica.

Los siguientes ejemplos sirven para la explicación adicional de la invención, pero sin restringir la invención a estos ejemplos.

#### **Ejemplo 1: (no según la invención)**

35 Se disuelven en el calor de ebullición 100 mg de citrato de fentanilo, 6,9 g de Resomer R 202 H (polilactida, PDLLA) y aproximadamente 3 g de etanol. Aún en estado caliente, esta disolución se imprime con una impresora 3D en piezas laminares circulares de tereftalato de polietileno de 15 µm de grosor con un área de 2,5 cm<sup>2</sup>, de modo que se forman agujas con una altura de aproximadamente 0,4-0,8 mm después del enfriamiento. Estas agujas están constituidas por 40 1,43% de citrato de fentanilo y 98,57% de Resomer R 202 H y todavía contienen trazas de etanol. La impresora se ajusta de modo que se obtienen 20,7 mg, que contienen 0,3 mg de citrato de fentanilo después de la evaporación del disolvente. 0,3 mg de citrato de fentanilo corresponden a la dosis inicial diaria en la terapia del dolor transdérmica. La lámina de PET se coloca sobre un tejido revestido con adhesivo con el lado opuesto a las agujas, de modo que el tejido adhesivo sobresale del parche de agujas. Para el almacenamiento, los parches con agujas y el tejido adhesivo se cubren con una lámina de termoformado constituida por una lámina de HDPE siliconizada de 175 µm para proteger 45 las agujas de polímero. Para la aplicación se retira la lámina de termoformado. El parche de agujas se pega sobre un paciente con dolor y se fija mediante la capa adhesiva que sobresale del segmento de agujas por todos los lados. Las agujas de citrato de fentanilo y Resomer R 202 se empujan en este caso a través de la córnea. Resomer R 202 se descompone y, por lo tanto, libera citrato de fentanilo en el tejido subcutáneo, desde el cual llega al torrente sanguíneo de manera retardada.

#### **Ejemplo 2: (no según la invención)**

55 Se extruyen 5 g de citrato de fentanilo mediante extrusión en fusión en 95 g de alcohol polivinílico por encima de la temperatura de transición vítrea de la mezcla de ambos componentes en un hilo homogéneo "denominado filamento extruido" adecuado para la respectiva impresora 3D y a continuación se enrollan en una bobina. Este hilo de polímero de principio activo se funde con una impresora 3D y se lleva a la forma de agujas. Se producen agujas con una altura de 0,5-1,0 mm. A este respecto, la temperatura ambiente y la humedad se mantienen lo más bajas posible para que

el proceso de endurecimiento sea lo más rápido posible y para evitar una absorción de agua del polímero higroscópico. La lámina se coloca con el lado opuesto a las agujas sobre una lámina revestida con adhesivo, de modo que la lámina adhesiva sobresale del parche de agujas como "sobreparche". Para el almacenamiento, los parches con agujas y el tejido adhesivo se cubren con una lámina de termoformado constituida por una lámina de HDPE siliconizada de 175  $\mu\text{m}$  para proteger las agujas de polímero. Para la aplicación se retira la lámina de termoformado. El parche con agujas se pega sobre un paciente con dolor y se fija mediante la capa adhesiva que sobresale del segmento de agujas por todos los lados. Las agujas de citrato de fentanilo y alcohol polivinílico se empujan en este caso a través de la córnea. El alcohol polivinílico se disuelve y de este modo libera citrato de fentanilo por debajo del *estrato córneo*, desde el cual llega al torrente sanguíneo.

#### 10 **Ejemplo 3: (no según la invención)**

Se calientan 5 g de citrato de fentanilo en 95 g de alcohol polivinílico a una temperatura por encima del punto de fusión de la mezcla y la masa fundida se lleva a la forma de agujas mediante un procedimiento de moldeo por inyección. Se producen agujas con una altura de 0,5-1,0 mm. A este respecto, la temperatura ambiente y la humedad se mantienen lo más bajas posible para que el proceso de endurecimiento sea lo más rápido posible y para evitar una absorción de agua del polímero higroscópico. La lámina se coloca con el lado opuesto a las agujas sobre una lámina revestida con adhesivo, de modo que la película adhesiva sobresale del parche de agujas como "sobreparche". Para el almacenamiento, los parches con agujas y el tejido adhesivo se cubren con una lámina de termoformado constituida por una lámina de HDPE siliconizada de 175  $\mu\text{m}$  para proteger las agujas de polímero. Para la aplicación se retira la lámina de termoformado. El parche con agujas se pega sobre un paciente con dolor y se fija mediante la capa adhesiva que sobresale del segmento de agujas por todos los lados. Las agujas de citrato de fentanilo y alcohol polivinílico se empujan en este caso a través de la córnea. El alcohol polivinílico se disuelve y de este modo libera citrato de fentanilo por debajo del *estrato córneo*, desde el cual llega al torrente sanguíneo.

#### **Ejemplo 4:**

Se calientan 7,5 g de buprenorfina-HCL en 92,5 g de alcohol polivinílico a una temperatura superior a la temperatura de fusión de la mezcla, se extruyen utilizando una extrusora de doble husillo y el hilo resultante se imprime en forma de agujas sobre una lámina impermeable a los principios activos mediante un procedimiento de impresión 3D, de modo que se producen agujas con una altura de 0,5-1,0 mm. A este respecto, la temperatura ambiente y la humedad se mantienen lo más bajas posible para que el proceso de endurecimiento sea lo más rápido posible y para evitar una absorción de agua del polímero higroscópico. La lámina se coloca con el lado opuesto a las agujas sobre una lámina revestida con adhesivo, de modo que la película adhesiva sobresale del parche de agujas como "sobreparche". Para el almacenamiento, los parches con agujas y el tejido adhesivo se cubren con una lámina de termoformado constituida por una lámina de HDPE siliconizada de 175  $\mu\text{m}$  para proteger las agujas de polímero. Para la aplicación se retira la lámina de termoformado. El parche con agujas se pega sobre un paciente con dolor y se fija mediante la capa adhesiva que sobresale del segmento de agujas por todos los lados. Las agujas de buprenorfina-HCL y alcohol polivinílico se empujan en este caso a través de la córnea. El alcohol polivinílico se disuelve y de este modo libera buprenorfina-HCL por debajo del *estrato córneo*, desde el cual llega al torrente sanguíneo.

#### **Ejemplo 5:**

Se disuelven 5 g de buprenorfina-HCL en 25 g de una disolución etanólica al 30% de polivinilpirrolidona K30 y se dosifican en una matriz que contiene depresiones negativas para una matriz de agujas de, por ejemplo, 64 agujas con una longitud de aproximadamente 0,8 mm y una anchura de aproximadamente 0,2 mm, con una distancia entre agujas de aproximadamente 0,3 mm. Por encima se encuentra un hueco para una placa de matriz con una altura de aproximadamente 0,2 mm y una superficie de 1  $\text{cm}^2$ . Después de que el disolvente se haya secado se dosifica una placa base exenta de principios activos constituida por una disolución metanólica al 30% de PVPVA64 a través de las agujas para generar una placa ligeramente flexible que conecta simultáneamente las agujas como unidad. La lámina se coloca con el lado opuesto a las agujas sobre una lámina revestida con adhesivo, de modo que la lámina adhesiva sobresale del parche con agujas como "sobreparche". Para el almacenamiento, los parches con agujas y el tejido adhesivo se cubren con una lámina de termoformado constituida por una lámina de HDPE siliconizada de 175  $\mu\text{m}$  para proteger las agujas de polímero. Para la aplicación se retira la lámina de termoformado. El parche con agujas se pega sobre un paciente con dolor y se fija mediante la capa adhesiva que sobresale del segmento de agujas por todos los lados. Las agujas de buprenorfina-HCL y polivinilpirrolidona se empujan en este caso a través de la córnea. PVP K30 se disuelve y de este modo libera buprenorfina-HCL por debajo del *estrato córneo*, desde el cual llega al torrente sanguíneo.

**REIVINDICACIONES**

- 5 1. Matriz de microagujas para uso en la aplicación intradérmica de un analgésico en forma de una sal, y concretamente hidrocloreto de buprenorfina, que comprende un gran número de microagujas en un soporte, caracterizado por que la matriz de microagujas se aplica por medio de un sistema aplicador, comprendiendo el sistema aplicador un dispositivo de liberación y comprendiendo las microagujas una formulación que contiene al menos un analgésico en forma de una sal, y concretamente hidrocloreto de buprenorfina y al menos un polímero hidrosoluble.
2. Matriz de microagujas para uso en la aplicación intradérmica de un analgésico en forma de una sal según la reivindicación 1, caracterizado por que el sistema aplicador comprende un dispositivo de liberación que comprende un émbolo, un pulsador o una rosca.
- 10 3. Matriz de microagujas para uso en la aplicación intradérmica según una de las reivindicaciones anteriores, caracterizado por que el polímero hidrosoluble se selecciona a partir del grupo polivinilpirrolidona, alcoholes polivinílicos, celulosa, dextranos, alfa-hidroxiácidos, tales como ácido láctico y/o ácido glicólico, polilactidas, poliglicólidos, polilactida-co-glicólidos y copolímeros de los mismos con polietilenglicoles, polianhídridos, poli(orto)ésteres, poliuretanos, ácidos polibutíricos, ácidos polivaléricos y polilactida-co-caprolactonas.
- 15 4. Matriz de microagujas para uso en la aplicación intradérmica según una de las reivindicaciones anteriores, caracterizado por que la matriz de microagujas es plana.
5. Matriz de microagujas para uso en la aplicación intradérmica según una de las reivindicaciones anteriores, caracterizado por que la densidad de las microagujas sobre un soporte es de 5 a 5000 piezas/cm<sup>2</sup>.
- 20 6. Matriz de microagujas para uso según una de las reivindicaciones anteriores, caracterizado por que la matriz de microagujas presenta medios de fijación, en particular seleccionados a partir del grupo tira adhesiva, parche, banda, banda elástica, goma o correa.
7. Sistema aplicador que contiene una matriz de microagujas para uso en la aplicación intradérmica según una de las reivindicaciones anteriores, caracterizado por que el sistema aplicador comprende un mecanismo de liberación.
- 25 8. Sistema aplicador que contiene una matriz de microagujas para uso en la aplicación intradérmica según la reivindicación 7, caracterizado por que el mecanismo de liberación comprende un émbolo, un pulsador o una rosca.
9. Sistema aplicador que contiene una matriz de microagujas para uso en la aplicación intradérmica según la reivindicación 7, caracterizado por que el mecanismo de liberación se controla eléctrica o mecánicamente.