

(11) Número de Publicação: **PT 1684846 E**

(51) Classificação Internacional:  
**A61M 37/00** (2007.10) **A61N 1/30** (2007.10)

**(12) FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO**

(22) Data de pedido: <b>2004.11.04</b>	(73) Titular(es): <b>LTS LOHMANN THERAPIE-SYSTEME AG</b> <b>LOHMANNSTRASSE 2 56626 ANDERNACH DE</b>
(30) Prioridade(s): <b>2003.11.17 DE 10353629</b>	
(43) Data de publicação do pedido: <b>2006.08.02</b>	(72) Inventor(es): <b>MICHAEL HORSTMANN DE</b>
(45) Data e BPI da concessão: <b>2008.03.26</b> <b>123/2008</b>	(74) Mandatário: <b>JOSÉ EDUARDO LOPES VIEIRA DE SAMPAIO</b> <b>R DO SALITRE 195 RC DTO 1250-199 LISBOA PT</b>

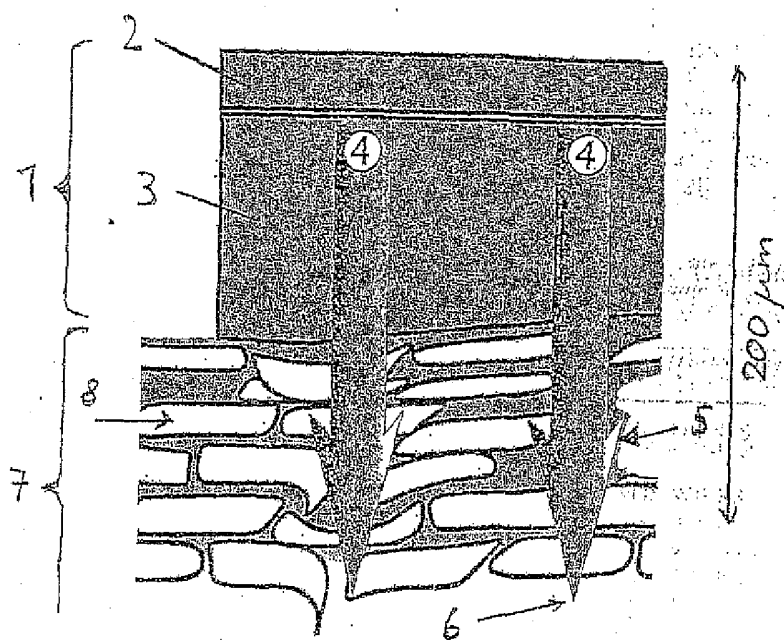
(54) Epígrafe: **DISPOSITIVO PARA A ADMINISTRAÇÃO TRANSDÉRMICA DE SUBSTÂNCIAS ACTIVAS**

(57) Resumo:

## Resumo

"Dispositivo para a administração transdérmica de substâncias activas"

A invenção refere-se a um dispositivo (1) para a administração transdérmica de substâncias activas que compreende uma camada traseira (2) e um reservatório que contém uma substância activa ligado à mesma, caracterizado por a superfície de contacto virada para a pele do referido dispositivo apresentar várias microsaliências (4) que são apropriadas para penetrar na pele (7) e que se encontram munidas com estruturas (5) que tornam a extracção das saliências da pele mais difícil.



## Descrição

### "Dispositivo para a administração transdérmica de substâncias activas"

A presente invenção refere-se a dispositivos que permitem a administração transdérmica de substâncias activas. Refere-se adicionalmente à utilização de tais dispositivos para a administração transdérmica de substâncias activas ou agentes auxiliares em seres humanos e animais.

Os sistemas terapêuticos transdérmicos são entretanto cada vez mais utilizados como formas de administração para o tratamento de várias doenças. Com esta tecnologia, em especial as substâncias activas nicotina, nitroglicerina, escopolamina e estradiol, mas também muito mais substâncias activas das mais recentes, podem ser colocadas em acção de um modo controlado e temporariamente prolongado. É particularmente vantajoso em relação a isto que no caso de um grande número de substâncias activas seja possível suprimir largamente o efeito fisiológico da primeira passagem, que ocorre sempre no caso de administração oral, quando esta forma de administração é utilizada. Isto por fim permite que uma proporção maior da substância activa alcance o seu lado de acção.

Geralmente os sistemas terapêuticos transdérmicos (TTS's) encontram-se realizados de modo a compreenderem um reservatório de substância activa em adesivo sensível à

pressão, ou que em qualquer dos casos esteja presente pelo menos uma camada adesiva sensível à pressão para fixação do sistema à pele. A ligação adesiva entre o sistema e a pele é proporcionada pelas propriedades autoadesivas dos polímeros utilizados ou por misturas apropriadas de polímeros e agentes auxiliares.

A fixação adesiva sensível à pressão na pele, que é devida exclusivamente ao fenómeno de tensão de superfície, não é contudo sempre confiável. Por esta razão, são frequentemente observados problemas em relação à fixação dos TTS's. A fixação insuficiente afecta acima de tudo o período de aplicação máximo; geralmente, a utilização de tais sistemas na pele encontra-se limitada ao máximo de sete dias.

Com os TTS's a libertação de substâncias activas é geralmente efectuada por difusão da substância activa através das camadas que contêm polímero e do plástico macio dos TTS's, sendo que a substância activa alcança a superfície da pele através do lado de contacto da pele do TTS. Posteriormente, as moléculas da substância activa difundem-se inicialmente através da camada mais exterior da pele (*Stratum Corneum*), alcançando depois as regiões mais profundas da epiderme, onde são transferidas para a circulação sanguínea.

Contudo, somente no caso de um número muito pequeno de substâncias activas é que o transporte difusivo acima descrito da substância activa tem lugar a uma velocidade que é suficiente para efeitos terapêuticos. Isto é devido acima

de tudo ao efeito de barreira natural da *Stratum Corneum*. Este efeito de barreira torna em particular a administração transdérmica de substâncias activas de elevada molecularidade (por exemplo péptidos, proteínas, oligonucleótidos e polinucleótidos) ou de substâncias activas altamente polares consideravelmente mais difíceis, ou impossíveis.

Não tem havido por isso faltas de tentativas de ultrapassar a propriedade de barreira da *Stratum Corneum* empregando processos apropriados. Isto pode ser obtido, por exemplo, empregando melhoradores químicos de permeação (por exemplo etanol ou outros álcoois), diferença de tensão (por exemplo iontoforese), ou mesmo modificando mecanicamente o *Stratum Corneum*. Para este fim, de acordo com a patente US 6 334 856, é possível utilizar um dispositivo que apresenta várias micro-agulhas ocas que se encontram proporcionadas num campo. Estas agulhas apresentam na verdade um contorno muito afiado, mas elas penetram somente várias centenas de micrómetros de profundidade na pele.

Embora isto permita a administração de líquidos que contêm substâncias activas evitando a propriedade de barreira da *Stratum Corneum*, em muitos casos não é possível proporcionar as substâncias activas de forma líquida. A razão para isto pode ser, por exemplo, solubilidade insuficiente da substância activa ou estabilidade insuficiente da solução da substância activa. Adicionalmente, a quantidade da substância activa que é aplicada é muito pequena (na gama de alguns

microgramas) devido ao pequeno volume de líquido que pode ser aplicado através destas micro-agulhas.

Um dispositivo que é muito semelhante àquele descrito na US 6 334 856 encontra-se descrito na US 6 083 196. Este dispositivo compreende uma película portadora que apresenta proporcionada na mesma várias microsaliências que podem ser utilizadas para penetrar na pele. O dispositivo é fixo na pele através de um meio de fixação adicionalmente presente (por exemplo na forma de uma pastilha sobreposta) dado que o dispositivo como tal não adere à pele.

A WO 97/48440 A1 descreve um dispositivo para perfuração da *Stratum Corneum* da superfície de um corpo com várias microlâminas ligadas a uma placa para a administração transdérmica de substâncias activas ou retirada de amostras de substâncias a analisar.

A WO 2005/000382 A2 descreve um dispositivo com o qual por meio de micro-agulhas rotativas são realizados furos com uma certa profundidade e certo diâmetro numa pele de zona de distribuição pré-tratada. O líquido do corpo que sai neste caso pode ser acolhido através das micro-agulhas ou uma solução de substância activa pode ser aplicado na pele através de um recipiente depósito, o qual se encontra ligado ao dispositivo.

É por isso objectivo da presente invenção proporcionar um dispositivo para a administração transdérmica de substâncias activas que seja apropriado, em particular, para

a administração de substâncias activas de elevada molecularidade ou altamente polares e que elimina ou reduz as desvantagens acima descritas da técnica anterior.

Particularmente, a intenção é aqui a de permitir a administração transdérmica de substâncias activas que não se encontram presentes na forma líquida, e permitir a adesão do dispositivo à pele mesmo sem meios autoadesivos adicionais.

Este objectivo é, surpreendentemente, alcançado por um dispositivo de acordo com a reivindicação 1, que, de acordo com a parte genérica da referida reivindicação, apresenta as características gerais de um sistema terapêutico transdérmico e em que a superfície de contacto virada para a pele apresenta várias microsaliências em forma de pinos ou em forma de agulhas que são apropriadas para penetrar na pele. Estas microsaliências encontram-se munidas com estruturas que tornam a extracção das saliências da pele mais difícil. As microsaliências do dispositivo de acordo com a invenção são deste modo caracterizadas por, para inserir as microsaliências na pele é necessária uma força menor do que aquela para a extracção subsequente da pele.

Dado que as microsaliências penetram na pele, a barreira da *Stratum Corneum* é ultrapassada e as substâncias activas contidas no reservatório, ao contornar a referida barreira, são passíveis de alcançar as regiões mais profundas da epiderme após terem difundido do reservatório para o lado do contacto da pele do dispositivo. Os sistemas de acordo com a

presente invenção permitem a aplicação de substâncias activas em camadas de pele mais profundas, isto é aquelas próximas da camada da barreira da *Stratum Corneum*.

Devido às estruturas acima mencionadas, que tornam a extracção das saliências da pele mais difícil, é possível fixar o dispositivo no lado da aplicação na pele, não sendo exigidos meios adicionais para obter esta fixação. Isto é uma fixação que, embora sendo semelhante a uma ligação adesiva, é baseada numa fixação mecânica.

As microsaliências encontram-se de preferência aguçadas na sua extremidade distal (isto é, virada para a pele) de modo a facilitar a penetração na pele. Elas apresentam de preferência uma configuração em forma de agulha e afunilam em direcção à sua extremidade distal. Se a secção transversal ou diâmetro das microsaliências for apropriadamente pequena, a penetração da pele é também possível se as microsaliências não se encontrarem aguçadas ou afuniladas. As microsaliências apresentam uma secção transversal essencialmente arredondada, elíptica, triangular, quadrangular ou poligonal. Uma secção transversal muito estreita, com as microsaliências apresentando aproximadamente a forma de uma lâmina de serra ou arestas vivas, deve ser evitado dado que não é possível neste caso obter uma fixação insuficiente na pele.

A espessura das saliências situa-se de preferência entre 5 a 100  $\mu\text{m}$ , em especial entre 10 e 50  $\mu\text{m}$ . No caso de uma saliência em forma de agulha a espessura na ponta é de, de

preferência, 1 a 10  $\mu\text{m}$ , e na extremidade oposta é de, de preferência, 5 a 100  $\mu\text{m}$ .

O comprimento apropriado das microsaliências depende da espessura global do dispositivo, em especial do reservatório da substância activa, assim como da profundidade de penetração desejada. De preferência, as microsaliências apresentam um comprimento que se situa entre 50 a 500  $\mu\text{m}$ , especialmente de preferência entre 100 a 300  $\mu\text{m}$ . Neste contexto é adicionalmente preferido que as microsaliências se salientem da superfície, virada para a pele, do dispositivo (por exemplo a camada de matriz polímera) em menos de 300  $\mu\text{m}$ , em especial menos de 200  $\mu\text{m}$ .

As estruturas acima mencionadas, que tornam a extracção da pele mais difícil e serve para fixar o dispositivo, encontram-se proporcionadas na circunferência externa das saliências. Podem existir várias (duas ou mais) estruturas de fixação presentes em cada uma das saliências, e elas podem estar distribuídas ao longo de toda a sua extensão. Contudo, pelo menos a região das saliências que se salienta da superfície do lado do contacto com a pele do dispositivo encontra-se munida com tais estruturas.

As estruturas de fixação podem ser realizadas munindo o contorno longitudinal das microsaliências com rebaixamentos. É particularmente preferida uma configuração destas estruturas na forma de barbelas, que contraria a extracção da

pele. Cada microsaliência individual pode apresentar um ou, de preferência, vários barbelas deste género.

De acordo com uma forma de realização adicional da invenção, as microsaliências, ou pelo menos uma quantidade parcial das mesmas, encontram-se configuradas numa forma helicoidal proporcionadas rotativas. Ao aplicar o movimento rotativo é deste modo possível facilitar a penetração na pele e efectuar a fixação na pele. O accionamento rotativo pode, por exemplo, ser proporcionado por meios micromecânicos, particularmente por accionadores micromecânicos.

Geralmente, todas as microsaliências de um dispositivo apresentam essencialmente a mesma forma. Contudo, a invenção compreende também tais formas de realização do dispositivo em que dois ou mais grupos de microsaliências de diferentes configurações se encontram presentes.

O número de microsaliências é de preferência 1 a  $10^3$  por  $\text{mm}^2$ , em especial de preferência 10 a 100 por  $\text{mm}^2$ . As microsaliências encontram-se fixamente ligadas à camada traseira, ou/e elas encontram-se embutidas e fixas no reservatório do dispositivo que contém a substância activa, o qual se encontra de preferência configurado como uma matriz polímera. Como alternativa, as microsaliências podem estar proporcionadas em, ou dentro de, uma película ou membrana permeável à substância activa que é laminada para a superfície virada para a pele do reservatório da substância activa de modo que, de preferência aguçadas, as extremidades

das microsaliências encontram-se direccionadas para o exterior, isto em direcção à pele. A referida membrana ou película pode também apresentar propriedades adesivas sensíveis à pressão.

Particularmente se as microsaliências se encontrarem ancoradas numa película de suporte semirígida que serve como camada traseira, existe a vantagem adicional que no caso de movimentos espontâneos da pele, as microsaliências de acordo com o princípio dos barbelas serem levadas a penetrar mais profundamente na pele devido aos movimentos relativos da pele que são transmitidos através da camada traseira ou película de suporte para as microsaliências.

De acordo com uma forma de realização adicional, as microsaliências munidas com estruturas semelhantes a barbelas podem também apresentar uma cavidade ou canal interno na forma de uma agulha oca que apresenta uma abertura na extremidade distal, virada para a pele. A cavidade ou canal encontra-se ligada ao reservatório cheio de líquido, dentro do qual as agulhas ocas se encontram imersas ou em que elas se encontram embutidas.

Como alternativa, as microsaliências podem também ser feitas de um material difusível que permite a difusão das substâncias activas do reservatório (isto é a matriz da substância activa) através das microsaliências para dentro da pele, de modo que neste caso também - tal como no caso das

agulhas ocas - é possível uma libertação directa das substâncias activas para dentro da pele.

As microsaliências podem ser feitas de materiais biocompatíveis e amigos da pele conhecidos dos técnicos, especialmente plásticos e metais.

Os exemplos de materiais plásticos apropriados, individualmente ou em combinação, incluem: copolímeros de acrinonitrilo-estireno, metacrilato polimetílico, PVC, politetrafluoroetileno, poliamida, poliuretano e poliestireno.

Os exemplos de materiais metálicos apropriados compreendem: aço inoxidável, titânio e ligas de titânio; alumínio e ligas de alumínio; ligas de cobalto, crómio e molibdénio.

As microsaliências podem ser feitas de um modo conhecido dos técnicos por moldagem por injeção, moldagem por compressão, termoformação, embutidura, extrusão, técnicas de recorte químico, etc.

A invenção, contudo, compreende também aquelas formas de realização onde a libertação da substância activa não é efectuada directamente através das microsaliências mas através da superfície virada para a pele do reservatório da substância activa. Neste caso, a função das microsaliências encontra-se limitada a quebrar através da barreira da pele e fixar o dispositivo na pele.

De acordo com outra forma de realização, o dispositivo apresenta uma matriz polímera adesiva no lado da pele, que é de preferência proporcionada coextensivamente com o plano das microsaliências. Esta medida permite uma fixação ainda mais firme do dispositivo na pele. Neste caso, as microsaliências salientam-se de preferência do plano da camada da matriz polímera em, em média, menos do que 300  $\mu\text{m}$ , em especial menos do que 200  $\mu\text{m}$ . A matriz polímera adesiva pode ao mesmo tempo constituir o reservatório de substância activa e conter uma ou mais substâncias activas, opcionalmente combinadas com um ou mais agentes auxiliares. Como alternativa, a matriz polímera adesiva pode estar livre de substâncias activas, encontrando-se a(s) substância(s) activa(s) presentes em uma ou mais camadas adicionais.

Apropriado como materiais base para a produção da referida matriz polímera, o reservatório que contém a substância activa ou uma camada adesiva sensível à pressão são, em particular, os seguintes polímeros, individualmente ou combinados entre si: polimetacrilatos, poliisobutilenos, politerpenos, copolímeros de etileno-vinil-acetato, borrachas sintéticas, copolímeros em bloco de estireno-isopreno-estireno, copolímeros em bloco de estireno-butadieno-estireno, adesivos de fusão a quente, misturas de borrachas e resinas, adesivos de silicone sensíveis à pressão, acetato polivinílico, pirrolidona polivinílica, álcoois polivinílicos, glicóis polietilénicos, derivados de celulose

(por exemplo hidroxipropilmetilcelulose). As formulações adesivas sensíveis à pressão com base nos polímeros acima mencionados são em princípio conhecidas dos técnicos.

A matriz polímera, respectivamente o reservatório da substância activa, pode adicionalmente conter um ou mais agentes auxiliares conhecidos, em especial do grupo dos amaciadores, emulsionantes, melhoradores de permeação, originadores de adesão, solubilizadores, estabilizadores, excipientes e substâncias portadoras.

A matriz polímera apresenta de preferência um conteúdo de polímero de 10 a 90% do peso, especialmente 30 a 70% do peso; situando-se o conteúdo dos agentes auxiliares de preferência entre 0,1 e 30% do peso, em especial entre 1% e 10% do peso. O conteúdo da substância activa situa-se de preferência entre 0,1 a 20% do peso, em especial entre 0,5 a 10% do peso. A percentagem do peso das microsaliências não é tida em conta nos cálculos.

Apropriadas como camadas traseiras ou camadas de suporte são, acima de tudo, as películas de poliéster que são caracterizadas por uma resistência particularmente elevada, tal como, por exemplo, polietileno tereftalato e polibutileno tereftalato, e adicionalmente outros materiais plásticos respeitadores da pele, tal como, por exemplo, cloreto polivinílico, acetato de vinilo etileno, acetato de vinilo, polietileno, polipropileno e derivados de celulose.

A superfície virada para a pele dos dispositivos de acordo com a invenção é de preferência coberta com uma película protectora solúvel, que é retirada antes da aplicação. O mesmo material pode ser utilizado para a película protectora solúvel tal como a camada traseira, desde que a camada seja sujeita a um tratamento de superfície apropriado, por exemplo siliconização ou fluoro-siliconização. Mas podem também ser utilizadas outras camadas protectoras solúveis, tais como papel tratado com politetrafluoretileno, celofane, cloreto polivinílico ou semelhante.

Os dispositivos de acordo com a presente invenção são vantajosamente apropriados para a administração transdérmica de substâncias activas farmacêuticas ou vacinas para tratamento terapêutico ou profilático, incluindo também o objectivo de imunização, de humanos ou animais. Eles são particularmente apropriados para administrar substâncias activas de elevada molecularidade ou altamente polares em dosagens orais eficientes (humanos) ou menos do que 10 mg/dia.

Os dispositivos de acordo com a presente invenção são caracterizados por um lado por uma adesão segura e prolongada à pele, permitindo eles por outro lado a administração transdérmica de substâncias activas que de outro modo não seriam apropriadas para a administração transdérmica.

Estes dispositivos contêm por isso de preferência uma ou mais substâncias activas seleccionadas dos grupos dos

péptidos (em especial hormonas péptidas, tais como, por exemplo insulina, ou oxitocina, vasopressina, factores de crescimento, imunomoduladores, antibióticos), proteínas (enzimas, interferões, interleucina, anticorpos), substâncias activas modificadas geneticamente altamente activas; oligonucleótidos (por exemplo oligonucleótidos anti-sentido) e polinucleótidos (por exemplo plasmídeos), e/ou eles contêm uma ou mais vacinas activas, de preferência seleccionadas do grupo que compreende bactérias vivas, bactérias mortas, vírus atenuados ou geneticamente modificados, vírus inactivados, anatoxina bacteriana, proteínas, glicoproteínas, antígenos geneticamente modificados, assim como oligonucleótidos e polinucleótidos.

Adicionalmente, os dispositivos de acordo com a presente invenção podem também ser utilizados para administrar outras substâncias farmacologicamente activas. As substâncias activas apropriadas neste contexto são, em particular, aquelas dos seguintes grupos: agentes que descem ou regulam a pressão arterial; agentes cardioactivos (em especial bloqueadores  $\beta$  e agentes anti-rítmicos); analgésicos; hormonas esteróides; anestésicos; inibidores de apetite, anti-alérgicos, anti-histamínicos, agentes activos anti-arterioscleróticos; agentes antiartríticos/antireumáticos; antibióticos; anticolinogénicos; anticonvulsivos; antidepressivos; agentes antidiabéticos; agentes antidiarreicos; antidiuréticos; antiestrogénios; agentes activos antimicóticos/fungicidas,

agentes activos contra a gota; agentes que diminuem os lípidos; hormonas; antiflogísticos não esteroidais; agentes anti-enxaqueca; agentes contra a náusea; agentes antineoplásticos; agentes anti-Parkinson; agentes antipsicóticos; agentes anti-espásticos/antiespasmódicos; anti-trombóticos; agentes antivirais; ansiolíticos; broncodilatadores; bloqueadores de canal de cálcio; colinérgicos; inibidores de colinesterase; estimulantes SNC; agonistas receptores de dopamina; imunomoduladores, agentes imunossupressivos; resinas de troca de iões; inibidores de oxidase monóamina; sedativos/hipnóticos; trombolíticos; vasodilatadores; vitaminas.

A invenção será agora explicada tomando como referência as representações esquemáticas das figuras 1 a 3. As formas de realização apresentadas nas mesmas são simplesmente exemplos.

As figuras 1 e 2 apresentam cada uma um corte longitudinal de um dispositivo (1) de acordo com a invenção para a administração transdérmica de substâncias activas, dispositivo esse que se encontra no estado de ter sido aplicado à pele (7). (8) designa os corneócitos embutidos na matriz lípida.

A figura 1 mostra um dispositivo (1) que apresenta uma camada traseira ou película de suporte (2) e uma matriz polímera que contém uma substância activa (3). Nesta matriz,

existem várias microsaliências (4), sendo que são apresentadas duas delas.

Na extremidade distal da sua haste sensivelmente cilíndrica, as microsaliências (4) apresentam um ponto (6) com o qual penetram na pele (7). A extremidade oposta das microsaliências (4) encontra-se ligada à camada traseira (2), de modo que as microsaliências (4) encontram-se proporcionadas aproximadamente perpendiculares ao plano da camada traseira (2).

As microsaliências apresentam estruturas de fixação (5) em forma de barbelã. A secção transversal das microestruturas é arredondada; o mesmo é válido para as estruturas de fixação (5).

A figura 2 apresenta uma modificação do dispositivo ilustrado na figura 1, em que as estruturas de fixação (5) das microsaliências (4) apresentam uma configuração helicoidal. As microsaliências são guiadas rotativamente e são feitas para rodar por meios de accionamento micromecânicos (não apresentados). As referências têm de outro modo o mesmo sentido que na figura 1.

A figura 3 apresenta (em corte) um exemplo de um accionador micromecânico que pode ser empregue como meio de accionamento num dispositivo de acordo com a invenção, por exemplo num dispositivo de acordo com a figura 2.

Ao movimentar uma microcremalheira (10) em uma das direcções da seta, a microcremalheira (11) é accionada. O

eixo (12) da engrenagem pode estar munido na sua zona distal (virada para a pele) com uma estrutura de fixação helicoidal, tal como apresentado na figura 2.

Ao empregar várias cremalheiras (10) e engrenagens (11) é possível efectuar um accionamento unidireccional de várias microsaliências helicoidais (4, 5). Neste caso, é adicionalmente possível accionar conjuntamente duas ou mais engrenagens (11) através de uma cremalheira (10).

Lisboa, 16 de Junho de 2008

### Reivindicações

1. Dispositivo para a administração transdérmica de substâncias activas, que apresentam uma camada traseira e um reservatório que contém uma substância activa ligada à mesma, caracterizado por a superfície de contacto do dispositivo virada para a pele apresentar várias microsaliências em forma de agulha que são apropriadas para penetração na pele e cujo contorno longitudinal apresenta um ou mais rebaixamentos que tornam a extracção das saliências da pele mais difícil e fixam o dispositivo à pele.
2. Dispositivo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por apresentar várias microsaliências em que as referidas estruturas se encontram configuradas como barbelas, apresentando cada uma das referidas microsaliências um ou mais de tais barbelas.
3. Dispositivo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por apresentar várias microsaliências que se encontram configuradas helicoidalmente e proporcionadas rotativas e que, neste caso, ao aplicar o movimento rotativo, facilitam a penetração na pele e efectuam a fixação na pele.

4. Dispositivo de acordo com a reivindicação 3, caracterizado por o accionamento rotativo ser efectuado por accionadores micromecânicos.
5. Dispositivo de acordo com qualquer das reivindicações anteriores, caracterizado por as microsaliências, ou pelo menos várias das microsaliências, se encontrarem fixas no reservatório que contém a substância activa.
6. Dispositivo de acordo com qualquer das reivindicações anteriores, caracterizado por as microsaliências, ou pelo menos várias das microsaliências, se encontrarem ligadas à camada traseira.
7. Dispositivo de acordo com qualquer das reivindicações anteriores, caracterizado por as microsaliências, ou pelo menos várias das microsaliências, se encontrarem configuradas como agulhas ocas.
8. Dispositivo de acordo com qualquer das reivindicações anteriores, caracterizado por o lado da pele apresentar uma matriz polímera adesiva que se encontra de preferência proporcionada de modo a ficar coextensiva com o plano das microsaliências.

9. Dispositivo de acordo com a reivindicação 8, caracterizado por as microsaliências se salientarem do plano da camada da matriz polímera em média menos de 300  $\mu\text{m}$ .
10. Dispositivo de acordo com as reivindicações 8 a 9, caracterizado por a matriz polímera adesiva constituir ao mesmo tempo o reservatório de substância activa e conter uma ou mais substâncias activas, opcionalmente em combinação com um ou mais agentes auxiliares.
11. Dispositivo de acordo com qualquer das reivindicações anteriores, caracterizado por conter uma ou mais substâncias activas que é/são seleccionada(s) dos grupos dos péptidos, proteínas, oligonucleotidos e polinucleotidos.
12. Dispositivo de acordo com qualquer das reivindicações anteriores, caracterizado por conter uma ou mais vacinas de preferência seleccionadas do grupo que compreende as bactérias, viroses, anatoxinas bacterianas, oligonucleotidos e polinucleotidos assim como antígenos modificados.

Lisboa, 16 de Junho de 2008

FIG. 1

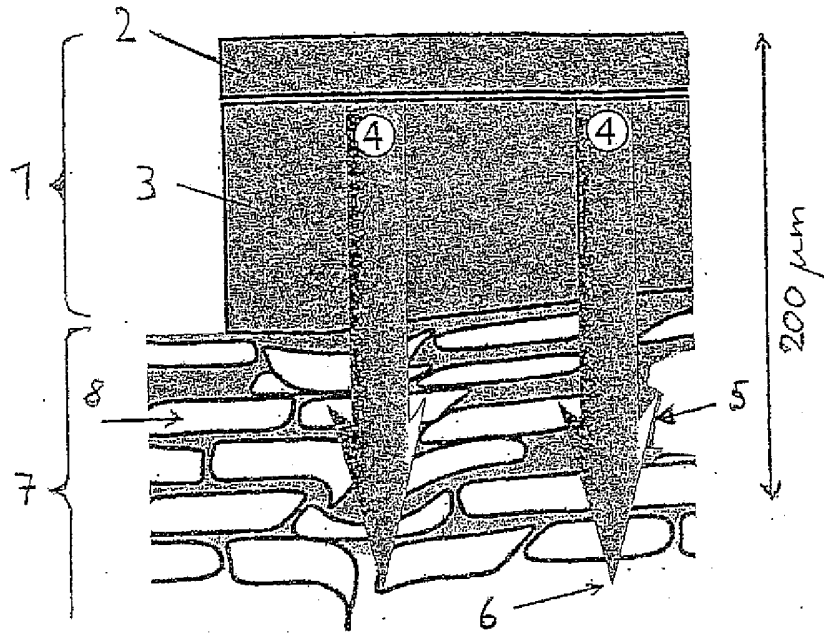


FIG. 2

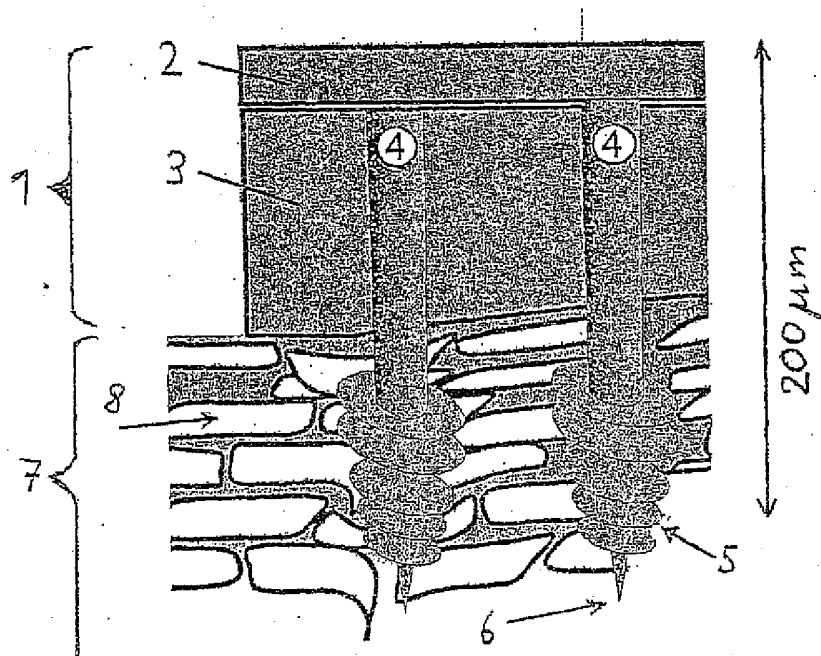


FIG. 3

