



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 600 18 796 T2 2006.04.13**

(12) **Übersetzung der europäischen Patentschrift**

(97) **EP 1 239 775 B1**

(51) Int Cl.⁸: **A61B 10/00 (2006.01)**

(21) Deutsches Aktenzeichen: **600 18 796.9**

(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/US00/33616**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **00 984 226.1**

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 01/043643**

(86) PCT-Anmeldetag: **11.12.2000**

(87) Veröffentlichungstag
der PCT-Anmeldung: **21.06.2001**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **18.09.2002**

(97) Veröffentlichungstag
der Patenterteilung beim EPA: **16.03.2005**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **13.04.2006**

(30) Unionspriorität:
172357 P 16.12.1999 US

(84) Benannte Vertragsstaaten:
**AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT,
LI, LU, MC, NL, PT, SE, TR**

(73) Patentinhaber:
Alza Corp., Mountain View, Calif., US

(72) Erfinder:
**CORMIER, J., Michel, Mountain View, US; LIN,
Wei-Qi, Palo Alto, US; THEEUWES, Felix, Los
Altos Hills, US**

(74) Vertreter:
**Müller - Hoffmann & Partner Patentanwälte, 81667
München**

(54) Bezeichnung: **VORRICHTUNG ZUR ERHÖHUNG DES TRANSDERMALEN FLUSSES VON PROBENWIRKSTOFFEN**

Anmerkung: Innerhalb von neun Monaten nach der Bekanntmachung des Hinweises auf die Erteilung des europäischen Patents kann jedermann beim Europäischen Patentamt gegen das erteilte europäische Patent Einspruch einlegen. Der Einspruch ist schriftlich einzureichen und zu begründen. Er gilt erst als eingelegt, wenn die Einspruchsgebühr entrichtet worden ist (Art. 99 (1) Europäisches Patentübereinkommen).

Die Übersetzung ist gemäß Artikel II § 3 Abs. 1 IntPatÜG 1991 vom Patentinhaber eingereicht worden. Sie wurde vom Deutschen Patent- und Markenamt inhaltlich nicht geprüft.

Beschreibung

Technisches Gebiet

[0001] Die vorliegende Erfindung betrifft eine transdermale Probenahme von Wirkstoffen. Genauer gesagt betrifft die Erfindung die transdermale Probenahme von Wirkstoffen wie Glukose, körpereigene Elektrolyte und missbräuchliche Substanzen, wie Alkohol und illegale Rauschmittel. Die vorliegende Erfindung verwendet Haut durchdringende Mikroklingen, um den transdermalen Fluss der Wirkstoffe während der transdermalen Probenahme zu erhöhen, und eine Unterdruckaufbringvorrichtung, die den transdermalen Abfluss von Flüssigkeit (d.h. interstitieller Flüssigkeit) unterstützt, die den Wirkstoff/Analyt für die Probenahme trägt.

Stand der Technik

[0002] Üblicherweise wird die Tröpfchenentnahme von Blut zum Zwecke der Probenahme eines Bestandteils (z.B. Glukose) durchgeführt, indem die Haut mittels einer Lanzette oder eines anderen klingenähnlichen Elements durchstochen wird. Viele solcher Vorrichtungen zum Durchstechen der Haut sind federgetrieben, so dass das Durchstechen automatisch von einem Stift oder einer ähnlichen Vorrichtung mit integrierter Feder vorgenommen wird. Siehe hierzu z.B. Suzuki et al. (US-Patent 5,368,047).

[0003] Viele Blutprobenentnahmevorrichtungen legen nach dem Durchstechen der Haut mit der Lanzette einen Sog an die Wunde an. Dieser Sog unterstützt die Entnahme einer Blutprobe geeigneter Größe zum Testen von Blutbestandteilen wie Glukose. Siehe z.B. Suzuki et al., US-Patent 5,368,047; Swierczek, US-Patent 5,054,499; Ishibashi, US-Patent 5,320,607; Haber et al., US-Patent 5,231,993; und Swierczek, US-Patent 5,201,324.

[0004] Ein an die Haut angelegtes Teilvakuum wurde ebenfalls verwendet, um Saugbläschen zu erzeugen, bei denen die obere Epidermisschicht der Haut von der Dermis der Haut getrennt wird. Um die Epidermis von der Dermis zu trennen, wird ein Teilvakuum von etwa $2.5 \times 10^4 \text{ Nm}^{-2}$ (0.25 atm) über einen Zeitraum von etwa 2 Stunden angelegt. Nach dem Trennen der Epidermis von der Dermis wird die Epidermisschicht durchstochen oder entfernt, wodurch die darunter liegende Dermis für die nachfolgende erhöhte transdermale Abgabe von therapeutischen Wirkstoffen wie Rauschmitteln frei liegt. Siehe z.B. Svedman, US-Patent 5,441,490.

[0005] Ein Teilvakuum wurde auch verwendet, um den Blutgasgehalt zu bestimmen, indem ein Teilvakuum an die intakte Haut angelegt wird. Das Teilvakuum verursacht, dass "Saugausflussflüssigkeit" an der Hautoberfläche erscheint und Blutgase daraus ver-

dampfen. Siehe z.B. Kaneyoshi, US-Patent 5,417,206.

[0006] Zusätzlich zur Blutprobenentnahme wurden Versuche durchgeführt, interstitielle Flüssigkeit zu entnehmen und den Analytgehalt in der interstitiellen Flüssigkeit mit dem im Blut zu korrelieren. Siehe z.B. Joseph, US-Patent 5,161,532; Erickson et al., US-Patent 5,582,184; Brinda, US-Patent 5,682,233; Erickson et al., US-Patent 5,746,217; und Erickson et al., US-Patent 5,820,570. Einer der Vorteile der Probenahme von interstitieller Flüssigkeit liegt darin, dass die in der Haut erzeugte Wunde nicht so tief ist wie die Wunde, die für eine Blutprobenentnahme benötigt wird. Deshalb wird die Probenahme von interstitieller Flüssigkeit im allgemeinen als weniger invasiv als eine Blutprobenentnahme angesehen.

[0007] Es wurden Versuche durchgeführt, um den transdermalen Fluss durch mechanisches Punktieren der Haut vor der transdermalen Wirkstoffentnahme zu erhöhen. Siehe z.B. US-Patent 5,279,544 an Gross et al., US-Patent 5,250,023 für Lee et al., und US-Patent 3,964,482 für Gerstel et al. Diese Vorrichtungen verwenden im allgemeinen rohrförmige oder zylindrische Strukturen, um die äußere Hautschicht zu durchstechen, obwohl Gerstel auch die Verwendung anderer Formen offenbart. Jede dieser Vorrichtungen bringt Herausforderungen bei der Herstellung und/oder ungewünschte Irritationen der Haut mit sich.

[0008] Eine Anzahl an Vorrichtungen wurde entwickelt, um Schlangen- oder Insektengift aus einer Haut zu saugen, die von einem Schlangenbiss oder Insektenbiss bzw -stich durchstochen wurde. Diese Vorrichtungen bestehen aus einer Saugspritze mit einem offenen Ende, das über der Hautstelle angeordnet wird, die von der Schlange oder dem Insekt gebissen wurde. Das Hinunterdrücken eines Kolbens erzeugt ein Teilvakuum, das an die Haut angelegt wird, was wenigstens zu einer teilweisen Entnahme des injizierten Gifts führt. Siehe z.B. Emerit, US-Patent 4,287,819, und Emerit, WO 97/14452.

[0009] WO 99/27852 offenbart ein Verfahren und eine Vorrichtung zum Erhalten einer Probe interstitieller Flüssigkeit für einen diagnostischen Test. Das Verfahren umfasst die Behandlung eines Hautbereichs mit Vakuum und/oder Wärme, das Ausbilden einer Öffnung in dem behandelten Hautbereich und das Extrahieren der Probe aus der Öffnung.

[0010] Es besteht jedoch immer noch die Notwendigkeit für noch weniger invasive Probenahmen von interstitieller Flüssigkeit zum Zwecke der Bestimmung von Analytkonzentrationen im Blut, z.B. Blutglukosekonzentrationen. Leider neigen weniger invasive Techniken dazu, immer kleinere Flüssigkeitsproben zu entnehmen, so dass eine genaue Analyse der

Analytkonzentration problematisch wird.

Beschreibung der Erfindung

[0011] Die vorliegende Erfindung betrifft eine reproduzierbare, ein großes Volumen liefernde und kostengünstige Vorrichtung, die für die transdermale Probenahme von interstitieller Flüssigkeit zum Messen des Gehalts oder der Konzentration eines darin enthaltenen Wirkstoffs (d.h. eines Körperanalyts wie Glukose) geeignet ist. Die Vorrichtung weist ein Einstechelement mit einer Vielzahl von das Stratum Corneum durchstechenden Mikroklingen auf, die auf einem das Stratum Corneum berührenden Abschnitt der Vorrichtung angeordnet sind. Nachdem das Stratum Corneum von den Mikroklingen durchstochen wurde, wird ein Teilvakuum im Bereich von etwa 1.5×10^4 bis $8.1 \times 10^4 \text{ Nm}^{-2}$ (etwa 0.1 bis 0.8 atm), und vorzugsweise etwa 3.0×10^4 bis $7.1 \times 10^4 \text{ Nm}^{-2}$ (etwa 0.3 bis 0.7 atm) an die durchstochene Stelle des Stratum Corneum angelegt. Der angelegte Unterdruck bewirkt, dass Körperflüssigkeit (d.h. interstitielle Flüssigkeit) aus den Mikroschlitzten gezogen wird, die durch die Mikroklingen erzeugt wurden. Die Mikroklingen können eine Länge von etwa 25 bis 500 μm besitzen, eine Breite von etwa 10 bis 400 μm und eine Dicke von etwa 10 bis 100 μm . Aufgrund ihrer sehr geringen Länge durchstechen die Mikroklingen lediglich die äußerste Schicht der Haut (d.h. die Schicht des Stratum Corneum), dringen aber nicht tief genug vor, um die blutführenden Kapillare oder Nervenenden zu berühren. Somit verursacht das Durchstechen des Stratum Corneum mit dem Einstechelement der vorliegenden Erfindung keine signifikante Empfindung (d.h. keinen Schmerz) oder Blutung. Die Körperflüssigkeit, die durch einen solchen oberflächlichen Schnitt im Stratum Corneum zum Vorschein kommt, ist interstitielle Flüssigkeit. Da die Glukosekonzentration in der interstitiellen Flüssigkeit dem Blutglukoseniveau entspricht, kann die vorliegende Erfindung verwendet werden, um das Blutglukoseniveau eines menschlichen Patienten zu überwachen. Somit besitzt die Erfindung einen besonderen Nutzwert bei der Handhabung von Diabetes.

[0012] Trotz ihrer geringen Größe können die Mikroklingen des Einstechelements eine extrem reproduzierbare Größe und Form besitzen, so dass die Mikroschlitzte, die durch die Klingen erzeugt werden, welche die Haut punktieren, auch eine sehr reproduzierbare Größe und Tiefe besitzen.

[0013] In einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung weist das Einstechelement eine Platte auf, die eine Vielzahl von Öffnungen und eine Vielzahl von Mikroklingen aufweist, die sich von dort aus nach unten erstrecken. Die Mikroklingen werden in die Haut gedrückt, so dass sie enge und oberflächliche Schlitzte durch zumindest die äußere Schicht des Stratum Corneum schneiden. Wegen ihrer geringen

Länge (etwa 0.025 bis 0.5 mm) durchdringen die Mikroklingen lediglich die äußerste(n) Schichten) der Haut, um zur interstitiellen Flüssigkeit zu gelangen, dringen aber nicht bis zur Tiefe der Blut führenden Kapillarbetten vor. Das Einstechelement besitzt eine Vielzahl von Flüssigkeitsflussleitungen. Eine Saugvorrichtung, die mit der hautabgewandten Seite des Einstechelements verbunden ist, legt ein Teilvakuum im Bereich von etwa 1.0×10^4 bis $8.1 \times 10^4 \text{ Nm}^{-2}$ (etwa 0.1 bis 0.5 atm), und vorzugsweise etwa 3.0×10^4 bis $7.1 \times 10^4 \text{ Nm}^{-2}$ (etwa 0.3 bis 0.7 atm) durch die Öffnungen im Einstechelement an das durchstochene Stratum Corneum an. Das Teilvakuum wird über einen Zeitraum von etwa 2 bis 30 Sekunden, und vorzugsweise etwa 5 bis 15 Sekunden, angelegt. Das Teilvakuum wird optional durch die Flüssigkeitskanäle des Einstechelements in Fällen angelegt, bei dem das Einstechelement nach dem Durchstechen der Haut auf seinem Platz auf der Haut bleibt. Der angelegte Sog zieht interstitielle Flüssigkeit aus den Mikroschlitzten heraus. Optional kann die interstitielle Flüssigkeit durch die Öffnungen in der Platte herausgezogen werden, um einen Analyten oder eine andere Substanz, die darin enthalten ist, zu sammeln und eine Probe davon zu entnehmen.

Kurze Beschreibung der Zeichnungen

[0014] [Fig. 1](#) ist eine vergrößerte Perspektivansicht der hautzugewandten Seite eines bei der vorliegenden Erfindung hilfreichen Einstechelements für das Stratum Corneum;

[0015] [Fig. 2](#) ist eine perspektivische Explosionsansicht einer anderen Ausführungsform eines für die vorliegende Erfindung hilfreichen Einstechelements für das Stratum Corneum;

[0016] [Fig. 3](#) ist eine teilweise Draufsicht auf das Einstechelement für das Stratum Corneum aus [Fig. 1](#), bevor die Mikroklingen aus der Ebene der Platte heraustreten;

[0017] [Fig. 4](#) ist eine vergrößerte Ansicht eines Abschnitts der Klingen des Klingenmatrixmusters aus [Fig. 3](#);

[0018] [Fig. 5](#) ist eine skizzierte Querschnittsansicht einer weiteren Ausführungsform des für die vorliegende Erfindung hilfreichen Einstechelements für das Stratum Corneum;

[0019] [Fig. 6](#) ist eine Perspektivansicht einer integralen Vorrichtung zum Durchstechen des Stratum Corneum und zum Anlegen eines Unterdrucks;

[0020] [Fig. 7](#) ist eine Querschnittsansicht der in [Fig. 6](#) dargestellten Vorrichtung;

[0021] [Fig. 8](#) ist eine nachfolgende Ansicht der in

Fig. 7 dargestellten Vorrichtung, wenn die Vorrichtung mittels Fingerdruck auf die Haut aufgebracht wurde;

[0022] **Fig. 9** ist eine Querschnittsansicht einer Ausführungsform einer erfindungsgemäßen integralen Vorrichtung zum Durchstechen des Stratum Corneum und zum Anlegen eines Unterdrucks;

[0023] **Fig. 10** ist eine nachfolgende Ansicht der in **Fig. 9** dargestellten Vorrichtung, wobei der Knauf **125** teilweise heruntergedrückt ist;

[0024] **Fig. 11** ist eine nachfolgende Ansicht der in den **Fig. 9** bis **Fig. 10** dargestellten Vorrichtung, wobei die mit einer Feder versehene Kolbeneinheit **123** sprunghaft in Kontakt mit der Haut **30** gekommen ist;

[0025] **Fig. 12** ist eine nachfolgende Ansicht der in den **Fig. 9** bis **Fig. 11** dargestellten Vorrichtung, wobei der Knauf **125** weiter herunter gedrückt ist, das Lüftungsloch **136** unter dem Endabschnitt **127** angeordnet ist und ein Unterdruck an die Haut **30** angelegt wird;

[0026] **Fig. 13** ist eine teilweise Querschnittsansicht einer Schlangengift-Entnahmevorrichtung, die verwendet werden kann, um eine Probe eines Körperanalyts zu entnehmen; und

[0027] **Fig. 14** ist eine teilweise Querschnittsansicht der in **Fig. 13** dargestellten Vorrichtung, nachdem das Lüftungsloch **36** unter den Endabschnitt **27** bewegt und ein Unterdruck an die Haut **30** angelegt wurde.

Ausführungsformen der Erfindung

[0028] Die vorliegende Erfindung betrifft eine Vorrichtung und ein Verfahren zum Ausbilden von Mikroschlitzten durch wenigstens die äußerste Hautschicht und zum anschließenden Anlegen eines Teilvakuums im Bereich von 1.0×10^4 bis $8.1 \times 10^4 \text{ Nm}^{-2}$ (etwa 0.1 bis 0.8 atm), und vorzugsweise etwa 3.0×10^4 bis $7.1 \times 10^4 \text{ Nm}^{-2}$ (etwa 0.3 bis 0.7 atm) an die Haut im Bereich des Mikroschlitzes, um interstitielle Flüssigkeit daraus zu entnehmen. Die interstitielle Flüssigkeit wird zum Zwecke der Probenahme eines Körperanalyts (z.B. Glukose), der darin enthalten ist, entnommen. Die hier beschriebenen Vorrichtungen lassen sich zwei generellen Arten zuordnen; der erste Typ sind diejenigen, bei denen das Gerät zum Ausbilden der Mikroschlitzte und das Gerät zum Anlegen eines Teilvakuums voneinander getrennt sind; und der zweite Typ, bei dem das Gerät zum Ausbilden der Mikroschlitzte und das Gerät zum Anlegen eines Teilvakuums in einer einzigen Vorrichtung integriert sind. Integrale Vorrichtungen sind in den **Fig. 6** bis **Fig. 12** dargestellt. Die Vorrichtungen zum Ausbilden der Schlitzte sind in den **Fig. 1** bis **Fig. 5** dargestellt. Se-

parate Vorrichtungen zum Anlegen eines Teilvakuums sind in den **Fig. 13** und **Fig. 14** dargestellt.

[0029] Eine integrale Vorrichtung **10** zur Bildung von Schlitzten und zum Anlegen eines Teilvakuums ist in den **Fig. 6** bis **Fig. 8** dargestellt. Die Vorrichtung **10** besteht aus einem kuppelförmigen Körper **12**, der aus einem deformierbaren Material wie Gummi oder Kunststoff gebildet ist. Der Körper **12** besitzt einen Flansch **14**, der vorzugsweise an der Unterseite mit einem Klebstoff **16** beschichtet ist, wie in **Fig. 7** dargestellt ist. Der Klebstoff **16** ist vorzugsweise ein Kontaktkleber des Typs, der bei Klebebinden verwendet wird. Der Körper **12** besitzt auch ein in eine Richtung gerichtetes Luftventil **11**, das es ermöglicht, dass Luft in der Kammer **13** durch das Ventil **11** nach außen gelangt, wenn das kuppelförmige Element **12** wie in **Fig. 8** dargestellt zusammengedrückt wird. An der Unterseite des Körpers **12** ist ein Einstechelement **2** für das Stratum Corneum befestigt (z.B. durch Kleben). Das Element **2** ist eine dünne Metallplatte mit einer Mehrzahl von Haut durchstechenden Mikroklingen **4** und einer Mehrzahl von darin befindlichen Öffnungen **8**. Das Element **2** wird unter Bezugnahme auf die **Fig. 1** bis **Fig. 5** detaillierter erläutert. Entlang der Körper abgewandten Oberfläche des Elements **2** ist ein absorbierendes Material **15** angeordnet, das zur Absorption der interstitiellen Flüssigkeit aus der aufgeschlitzten Haut **30** durch die Öffnungen **8** im Element **2** dient. Bei der Anwendung wird die Vorrichtung **10** auf der Hautoberfläche **30** wie in **Fig. 7** dargestellt angeordnet. Anschließend wird auf die Spitze des Körpers **12** Druck ausgeübt, beispielsweise durch Anlegen von Fingerdruck mittels eines Fingers **9**, wie in **Fig. 8** dargestellt ist. Der nach unten gerichtete Druck lässt die Mikroklingen **4** durch die äußerste Schicht (d.h. die Schicht des Stratum Corneum) der Haut **30** dringen und verursacht, dass die Klebeschicht **16** die Haut **30** berührt und an dieser klebt. Der vom Finger **9** nach unten ausgeübte Druck lässt das Volumen der Kammer **13** kleiner werden. Die Luft in der Kammer **13** wird durch das in eine Richtung gerichtete Ventil **11** aufgrund des angelegten Fingerdrucks nach außen befördert. Als nächstes wird der Fingerdruck gelöst und das kuppelförmige Element **12** springt aufgrund seiner elastischen Eigenschaft in den Ausgangszustand zurück (d.h. in die in **Fig. 7** dargestellte Form). Alternativ können kleine Federn (in den **Fig. 7** und **Fig. 8** nicht dargestellt) in der Kammer **13** zwischen der oberen Innenoberfläche der Kuppel **12** und dem Einstechelement **2** angeordnet sein, um das Zurückspringen des Elements **12** in die ursprüngliche Kuppelform zu unterstützen. Das Zurückspringen des Elements **12** in die ursprüngliche Kuppelform erzeugt ein Teilvakuum im Bereich von etwa 1.0×10^4 bis $8.1 \times 10^4 \text{ Nm}^{-2}$ (etwa 0.1 bis 0.8 atm), und vorzugsweise von etwa 3.0×10^4 bis $7.1 \times 10^4 \text{ Nm}^{-2}$ (etwa 0.3 bis 0.7 atm) auf dem Abschnitt der Hautoberfläche, der durch die umlaufende Klebeschicht **16** umgeben wird. Dieses Teilvakuum sorgt

dafür, dass interstitielle Flüssigkeit aus den durch die Mikroklingen **4** gebildeten Mikroschlitzen durch die Öffnungen **8** in das absorbierende Material **15** gezogen wird.

[0030] Optional weist die Vorrichtung ein transparentes Fenster **18** (z.B. aus einem transparenten Kunststoffmaterial hergestellt) auf, und das Material **15** weist ein chemisches Reagenz auf, das abhängig von der Konzentration oder Menge eines in der entnommenen interstitiellen Flüssigkeit enthaltenen Analyts eine sichtbare Veränderung vollzieht (z.B. eine farbliche Veränderung). Das Fenster **18** erlaubt es dem Benutzer, jede Farbveränderung im absorbierenden Material **15** wahrzunehmen, ohne die Vorrichtung **10** zu entfernen und die Schicht **15** zum Zwecke der Analyse der Konzentration des absorbierten Analyts zu entfernen.

[0031] Das absorbierende Material **15** sollte ausreichend porös sein, damit der Unterdruck, der durch das Lösen des Fingerdrucks auf den Körper **12** erzeugt wurde, durch das Material **15** auf die Hautoberfläche angelegt wird. Beispielsweise kann das Material **15** ein gewebter oder nicht-gewebter Faserstoff, Filterpapier und ähnliche poröse absorbierende Materialien sein.

[0032] Eine Ausführungsform einer integralen Vorrichtung zum Durchstechen des Stratum Corneum und zum Anlegen eines Teilvakuums gemäß der Erfindung ist in den [Fig. 9](#) bis [Fig. 12](#) dargestellt. Die Vorrichtung **120** weist einen Körper **122** auf, eine federbeaufschlagte Kolbeneinheit **123** und eine Kolben-Stangen-Einheit **124**, die mit einem Betätigungsknauf **125** ausgestattet ist. Jedes dieser Elemente kann aus Metall oder aus geformten Kunststoffmaterialien hergestellt sein.

[0033] Der Körper **122** besitzt eine im allgemeinen zylindrische Form und weist ein Rohr **126** mit einem flachen Endabschnitt **127** und radial nach außen gerichteten Ohren **128** auf. Der Endabschnitt **127** ist mit einer Zentralöffnung **129** ausgestattet, dessen oberer Teil durch einen relativ flexiblen dünnen Flansch begrenzt wird. Der Kolben **131** weist an seinem Außenumfang einen abstehenden winkelförmigen Lippenabschnitt **132** mit geringer axialer Ausdehnung auf, der sich nach unten erstreckt. Ein axialer Durchlass **133** erstreckt sich von der unteren Fläche des Kolbens **131** durch den längeren Teil der Stange **134** und ist zur Umgebung hin mittels einer Öffnung **136** hin offen. Der Durchmesser der Stange **134** ist im groben gleich dem des unteren Teils der Öffnung **129** im Endabschnitt **127**, so dass eine im wesentlichen luftdichte Abdichtung zwischen der Stange **134** und dem Endabschnitt **127** ausgebildet wird.

[0034] Die federbeaufschlagte Stempelkolbeneinheit **123** weist auf (i) eine Feder **135** (die Feder **135**

ist in den [Fig. 9](#) und [Fig. 10](#) im zusammengedrückten Zustand dargestellt), (ii) einen Stempelkolben **137** mit einem geflanschten Kopf **139**, eine Schnappvorrichtung **140** und (iii) eine geflanschte Hülse **141** mit einem Flansch **142** und einem Schlitz **145**. Die Hülse **141** ist fest mit dem Inneren des Rohrs **126** mittels Schweißen und/oder Kleben des Außenumfangs des Flansches **142** an die Innenseite des Rohrs **126** befestigt. Der Stempelkolben **137** bewegt sich innerhalb der Hülse **141**. Der Stempelkolben **137** besitzt einen zentralen Durchlass **138**. Der Durchlass **138** und der Schlitz **145** liefern eine Verbindung für den Luftdurchtritt zwischen der unteren Kammer **144** und der Haut **30**. Der geflanschte Kopf **139** ist vorzugsweise porös oder besitzt Luftkanäle, um einen noch besseren Luftdurchlass zwischen der unteren Kammer **144** und der Haut **30** zu schaffen. Auf der hautzugewandten Fläche des Kopfes **139** ist ein Einstechelement **2** befestigt, wie es in [Fig. 1](#) bis [Fig. 5](#) dargestellt und detailliert beschrieben wurde.

[0035] Die Vorrichtung arbeitet folgendermaßen. Wenn der Kolben **131** wie in [Fig. 9](#) dargestellt in der oberen Position ist, wird die Vorrichtung **120** in üblicher Weise mit zwei Fingern unter den Ohren **128** und dem Daumen auf dem Knauf **125** in einer Hand gehalten. Der Knauf **125** wird herabgedrückt, wodurch der Kolben **131** nach unten bewegt wird. Die Luft in der Kammer **144** gelangt von der Vorrichtung **120** durch den Durchlass **133** und die Öffnung **136** nach außen.

[0036] Wenn der Kolben **131** sich der in [Fig. 10](#) dargestellten Position nähert, kommt das Ende **119** der Stange **134** mit der Schnappverbindung **140** in Eingriff. Wenn der Knauf **125** aus der in [Fig. 10](#) dargestellten Position weiter nach unten in die in [Fig. 11](#) dargestellte Position gedrückt wird, verbiegt sich die Schnappverbindung **140** am Biegungspunkt **142** aufgrund des nach unten gerichteten Druckes, der vom Ende **119** ausgeübt wird. Die Bewegung/das Verbiegen der Schnappverbindung **140** veranlasst die Schnappverbindung **140**, den Flansch **142** freizugeben. An diesem Punkt (wie in [Fig. 11](#) dargestellt) wird die Feder **135** aus der Kompression gelöst und treibt den Kopf **139** und das darauf befestigte Einstechelement **2** in die Haut **30**, wodurch die Mikroklingen **4** ([Fig. 1](#)) im Einstechelement **2** durch die Schicht des Stratum Corneum der Haut **30** dringen.

[0037] In den in [Fig. 10](#) und [Fig. 11](#) dargestellten Stellungen ist die Öffnung **136** immer noch über dem Endabschnitt **127** angeordnet. Ein weiteres Herabdrücken des Knaufs **125** verursacht jedoch, dass die Öffnung **136** bis genau unterhalb des Endabschnitts **127** bewegt wird (siehe [Fig. 12](#)). Die Kammer **142** (die sich nun aufgrund der nach unten gerichteten Bewegung des Kolbens **131** unter einem Teilvakuum befindet) wird mit der unteren Kammer **144** und über den zentralen Durchlass **138**, dem Schlitz **145** und

optional durch die Poren/Luftdurchlässe durch den Kopf **139** mit der Hautoberfläche **30** verbunden. Dies ruft ein Teilvakuum im Bereich von etwa 1.0×10^4 bis $8.1 \times 10^4 \text{ Nm}^{-2}$ (etwa 0.1 bis 0.8 atm), und vorzugsweise von etwa 3.0×10^4 bis $7.1 \times 10^4 \text{ Nm}^{-2}$ (etwa 0.3 bis 0.7 atm) hervor, das an den Abschnitt der Hautoberfläche angelegt wird, der sich innerhalb der Grenzen des hautzugewandten Endes des Rohrs **126** befindet. Da das Einstechelement **2** eine Mehrzahl von Öffnungen **8** aufweist (siehe [Fig. 1](#)), wird das im zentralen Durchlass **138** vorhandene Teilvakuum durch die Öffnungen im Einstechelement **2** an die Hautoberfläche angelegt. Der Kopf **139** ist vorzugsweise porös oder weist alternativ eine Mehrzahl von Luftdurchlässen auf, so dass der Unterdruck vorzugsweise über die gesamte Oberfläche des Einstechelements **2** angelegt wird.

[0038] Als alternatives vergleichendes Beispiel zu den in [Fig. 6](#) bis [Fig. 12](#) dargestellten erfindungsgemäßen integralen Vorrichtungen **10** und **120** zum Durchstechen des Stratum Corneum und zum Anlegen eines Teilvakuums kann das Einstechelement **2** separat an die Haut **30** angelegt werden, um darin Mikroschlitzte zu bilden, und kann anschließend nach der Mikroschlitzbildung wieder entfernt werden. Nach der Entfernung des Elements **2** kann eine gesonderte Vorrichtung zum Anlegen eines Teilvakuums, wie die in den [Fig. 13](#) und [Fig. 14](#) dargestellte, auf der Haut **30** mit den Mikroschlitzten angebracht werden, um interstitielle Flüssigkeit herauszuziehen. Nach dieser Entnahme kann die interstitielle Flüssigkeit nach der Entfernung der Unterdruckvorrichtung gesammelt werden (z.B. durch Anordnen eines absorbierenden Materials über der Haut mit den Mikroschlitzten) und anschließend auf den Analytgehalt hin analysiert werden. Eine Vorrichtung, die verwendet werden kann, um ein Teilvakuum an der Oberfläche der Haut anzulegen, ist offenbart bei Emerit, US-Patent 4,287,819, und wird durch Sawyer Products aus Safety Harbor, FL unter der Produktbezeichnung Extractor[®] zur Verwendung beim Herausziehen von Schlangen- oder Insektengift verkauft. Die Extractor[®]-Vorrichtung ist in den [Fig. 13](#) und [Fig. 14](#) dargestellt und weist eine Spritze **20** mit vier Elementen auf: einem Körper **22**, einem Deckel **23** und einer Kolben-Stangen-Einheit **24**, die mit einem Betätigungsknauf **25** versehen ist. Jedes dieser Elemente kann aus Metall oder aus geformten Kunststoffmaterialien hergestellt sein.

[0039] Der Körper **22** weist eine im allgemeinen zylindrische Form auf und weist ein Rohr **26** mit einem flachen Endabschnitt **27** und radial nach außen ragenden Ohren **28** auf. Für eine leichtere Beschreibung wird vorausgesetzt, dass die Achse vertikal ist und dass der Endabschnitt **27** und die Ohren **28** sich am oberen Ende des Rohrs **26** befinden. Das andere Ende des letzteren ist offen. Der Endabschnitt **27** ist mit einer zentralen Öffnung **29** versehen, deren obe-

rer Teil durch einen relativ flexiblen dünnen Flansch begrenzt wird. Der Deckel **23** ist eine Scheibe, deren äußerer Durchmesser dem des Rohrs **26** entspricht, und weist in seiner Mitte eine sich nach oben verjüngende Öffnung **21** auf. Der Kolben **31** besitzt an seinem Außenumfang einen abstehenden ringförmigen Lippenabschnitt **32** mit kurzer axialer Ausdehnung, der sich nach unten erstreckt. Ein axialer Durchlass **33** erstreckt sich von der unteren Fläche des Kolbens **31** durch den längeren Teil der Stange **34** und endet in einem Knick **35**, der über eine Öffnung **36** radial nach außen hin offen ist. Der Durchmesser der Stange **34** ist etwa identisch zu dem des unteren Teils der Öffnung **29** des Endabschnitts **27**.

[0040] Die Spritze **20** wird folgendermaßen zusammengesetzt: die Stange **34** wird durch den Boden des Rohrs **26** in das Rohr eingeführt und durch die Öffnung **29** geleitet. Der Flansch der letzteren wird dann nach oben deformiert und bildet einen ringförmigen Lippenabschnitt **32**, der hermetisch gegen die Stange **34** drückt und gleichzeitig deren Gleiten erlaubt, wobei der Lippenabschnitt **32** des Kolbens **31** hermetisch an der inneren Wand des Rohrs **26** gleitet. Der Knauf **25** wird dann beispielsweise durch Klebung am oberen Ende der Stange **34** festgelegt, und der Deckel **23** wird ebenso an der unteren ebenen Endfläche **37** des Rohrs **26** gesichert.

[0041] Diese Spritze **20** funktioniert folgendermaßen: wenn sich der Kolben **31** in der oberen Position befindet, wird die Spritze **20** in üblicher Weise mit zwei Fingern unter den Ohren **28** und dem Daumen auf dem Knauf **25** in einer Hand gehalten. Der hautzugewandte Abschnitt **40** der Spritze **20** wird über der mit Mikroschlitzten versehenen Haut angeordnet. Beim Gebrauch der Spritze **20** ist es möglich, das Einstechelement **2** wie in [Fig. 13](#) und [Fig. 14](#) dargestellt an seinem Ort zu lassen. Vorzugsweise trägt das Einstechelement **2** ein absorbierendes Material mit einem Analytreagenz auf seiner hautabgewandten Oberfläche. Beispielsweise kann das Material **45** aus einem ähnlichen Material zusammengesetzt sein wie das Material **15**, das in Verbindung mit der Vorrichtung **10** beschrieben wurde, und enthält ein Glukosereagenz, das die Farbe ändert, wenn es mit der in der entnommenen interstitiellen Flüssigkeit enthaltenen Glukose reagiert. Alternativ kann der hautzugewandte Abschnitt **40** der Spritze **20** auf der mit Mikroschlitzten versehenen Haut nach Anwendung und Entfernung des Einstechelements **2** angeordnet werden. Bei einer solchen Verwendung verursacht das durch die Spritze **20** angelegte Teilvakuum, dass die interstitielle Flüssigkeit aus den Mikroschlitzten im Stratum Corneum herausgezogen wird und anschließend gesammelt oder anderweitig auf einem Reagenzteststreifen für die Analyse des darin enthaltenen Körperanalyts plaziert wird.

[0042] Der Knauf **125** wird herabgedrückt, wodurch

sich der Kolben **31** absenkt. Die Luft in der Kammer **44** gelangt durch den Durchlass **33** und die Öffnung **36** nach außen. Möglicherweise könnte sie auch durch die Öffnung **21** entweichen, wenn letztere nach außen hin offen ist.

[0043] Am Ende der Bewegung des Kolbens **31**, also wenn er gegen den Deckel **23** stößt, hat sich die Öffnung **36** genau bis unterhalb des Endabschnitts **27** bewegt ([Fig. 14](#)). Die Kammern **42** und **43** des Körpers werden dann über den Durchlass **33** miteinander in Verbindung gebracht, so dass das in der oberen Kammer **42** durch das Absenken des Kolbens **31** erzeugte Vakuum ein plötzliches Teilvakuum in der unteren Kammer **43** erzeugt, deren Volumen zu diesem Zeitpunkt sehr gering ist.

[0044] In die Öffnung **21** kann ein Endelement **38** eingepasst sein, das einen kegelstumpfförmigen oberen Verbinder **39** aufweist, der axial mit einem zylindrischen unteren Randabschnitt **40** ausgestattet ist, der an der Unterseite offen ist und mit dem Verbinder **39** über einen Flansch verbunden ist. Wenn dieser Randabschnitt **40** auf die Hautoberfläche gesetzt wird, bevor sich der Kolben nach unten bewegt hat, oder wenigstens bevor der Kolben den Deckel **23** erreicht hat, führt das weitere Absenken des Kolbens zu einem plötzlichen Teilvakuum im Bereich von 1.0×10^4 bis $8.1 \times 10^4 \text{ Nm}^{-2}$ (etwa 0.1 bis 0.8 atm), und vorzugsweise etwa 3.0×10^4 bis $7.1 \times 10^4 \text{ Nm}^{-2}$ (etwa 0.3 bis 0.7 atm), wodurch es möglich ist, die interstitielle Flüssigkeit aus der mit Mikroschlitz versehenen Haut herauszuziehen. Die Betätigung der Spritze kann man bei sich selbst auf sehr bequeme Weise an praktisch jedem Körperteil durchführen, da eine Hand ausreicht, um den Saugeffekt zu erzeugen.

[0045] Um eine ausreichende Menge interstitieller Flüssigkeit zum Zwecke der Probenahme von Glukose zu entnehmen, wurde herausgefunden, dass ein Teilvakuum von etwa 1.0×10^4 bis $8.1 \times 10^4 \text{ Nm}^{-2}$ (etwa 0.1 bis 0.8 atm), vorzugsweise etwa 3.0×10^4 bis $7.1 \times 10^4 \text{ Nm}^{-2}$ (etwa 0.3 bis 0.7 atm) über Zeiträume von etwa 2 bis 30 Sekunden, vorzugsweise etwa 5 bis etwa 15 Sekunden ausreicht, um Mikrolitermengen zu entnehmen, die verwendet werden können, um die Menge oder Konzentration des entnommenen Analyts zu bestimmen. Es sollte klar sein, dass das Anlegen eines Teilvakuums im Bereich von 1.0×10^4 bis $8.1 \times 10^4 \text{ Nm}^{-2}$ (etwa 0.1 bis 0.8 atm) über einen Zeitraum von weniger als 1 Minute nicht zu einer Bildung einer Saugblase führt, die üblicherweise eine Anwendung von $2.5 \times 10^4 \text{ Nm}^{-2}$ (0.25 atm) über wenigstens zwei Stunden erfordert.

[0046] Das Einstechelement **2** für das Stratum Corneum ist in deutlich vergrößerter Ansicht in [Fig. 1](#) bis [Fig. 5](#) dargestellt. Speziell bezugnehmend auf [Fig. 1](#) weist das Element **2** eine Mehrzahl von Mikroklingen **4** auf (d.h. eine Mikroklingenmatrix), die sich von ei-

ner Oberfläche eines Blechs oder einer Platte **6** nach unten erstrecken (siehe [Fig. 1](#), in der das Element **2** sich in einer umgedrehten Position befindet, um die Mikroklingen zu zeigen).

[0047] Die Mikroklingen **4** durchdringen das Stratum Corneum der Epidermis, wenn Druck auf die Vorrichtung ausgeübt wird, um die Probenahme einer Substanz durch eine Körperoberfläche (d.h. die Haut eines Lebewesens und insbesondere eines Menschen) zu erhöhen.

[0048] Die Mikroklingen **4** bestehen im allgemeinen aus einem einzelnen Materialstück und sind ausreichend scharf und lang, um das Stratum Corneum der Haut zu punktieren. In einer Ausführungsform sind die Mikroklingen **4** und die Platte **6** im wesentlichen nicht permeabel oder nicht permeabel für den Durchtritt eines Wirkstoffs. Die Platte **6** ist mit einer Mehrzahl von Öffnungen **8** zwischen den Mikroklingen **4** ausgestattet, um die Bewegung eines Wirkstoffs hierdurch zu verstärken. Während der Probenahme des Wirkstoffs (z.B. eines Körperanalyts) wandert der Analyt (oder die interstitielle Flüssigkeit, die den Analyten enthält) vom Körper durch die Mikroschlitz in das Stratum Corneum, das durch die Mikroklingen **4** aufgeschlitzt wird. In einer Ausführungsform entspricht die Öffnung **8** dem Abschnitt der Platte **6**, der durch die Mikroklingen **4** besetzt ist, bevor die Mikroklingen **4** in die nach unten gerichtete Stellung befördert werden. Die Anzahl von Mikroklingen **4** pro Öffnung **8** kann beliebig sein, vorzugsweise aber zwischen 1 und etwa 30, und mehr bevorzugt zwischen 1 und 3. Außerdem sind die Anzahl an Öffnungen **8** pro Einstechelement **2** und die Anzahl an Klingen pro Einstechelement unabhängig.

[0049] Wie am besten in [Fig. 1](#) dargestellt ist, besitzen die Mikroklingen **4** eine Dicke, die deutlich geringer ist als die Breite der Mikroklingen in der Nähe ihrer Basis, d.h. nahe dem Punkt, wo die Mikroklingen **4** an der Platte **6** befestigt sind. Diese Mikroklingen-geometrie liefert einen maximalen Wirkstoffdurchflussbereich mit einem minimalen Klingeneindringbereich und verursacht somit weniger Gewebeschäden. Der Wirkstoffdurchflussbereich ist der Hautbereich, der sich in Kontakt mit den Klingen befindet und den Fluss der interstitiellen Flüssigkeit und des Wirkstoffs durch die Haut liefert. Die Mikroklingen sind vorzugsweise so geformt, dass sie eine größtmögliche Oberfläche bei minimaler Querschnittsfläche besitzen, um einen möglichst großen Durchflussbereich zu erzeugen. Dünne Mikroklingen sind für diesen Zweck besser als runde Vorwölbungen, denn bei gleichem Querschnitt erzeugt eine dünne Mikroklinge einen größeren Durchflussbereich und weniger Gewebeschäden als eine runde Vorwölbung. Dies ist ein Vorteil gegenüber im Querschnitt runden Hautdurchdringungselementen wie Nadeln oder Röhrchen. Dünne Mikroklingen erfordern auch eine geringere Kraft zum

Einführen als runde Vorwölbungen. Die Breite jeder Mikroklinge kann beliebig sein. Die Breiten können von Mikroklinge zu Mikroklinge im Matrixmuster differieren. Ebenso kann die Breite entlang der Länge der Mikroklinge variieren. Die Breite der Mikroklinge am Schnittpunkt der Mikroklinge mit der Körperoberfläche liegt, nachdem die Mikroklingenmatrix eingeführt wurde, vorzugsweise im Bereich von etwa 25 m bis etwa 500 m, mehr bevorzugt von etwa 50 m bis etwa 400 m, mehr bevorzugt von etwa 100 m bis etwa 300 m.

[0050] Wie am besten in [Fig. 4](#) dargestellt sind die Mikroklingen **4** vorzugsweise auch mit schrägen (d.h. abgewinkelten) Führungskanten **64** versehen, um die Kraft zum Einführen weiter zu reduzieren, die notwendig ist, um die Mikroklingen in das Hautgewebe zu drücken. Der Winkel der Führungskante wird mit bezeichnet. Die schrägen Führungskanten liefern einen Schnitt durch das Hautgewebe, der der vollen Breite der Mikroklinge **4** entspricht, wobei gleichzeitig die Menge an Metall reduziert wird, die sich im Hautgewebe befindet. Mit anderen Worten produziert eine flache Führungskante (d.h. = 90°) eine Mikroklinge mit einer größeren Menge an Klingenmaterial im Hautgewebe, als es bei einer Mikroklinge mit einer schrägen Führungskante der Fall ist. Die Führungskanten jeder Mikroklinge können alle den selben Winkel oder unterschiedliche Winkel wie in [Fig. 4](#) dargestellt aufweisen. Der Winkel einer jeden Führungskanten kann jeder Winkel zwischen etwa 10° und 90°, vorzugsweise zwischen etwa 10° und 60°, mehr bevorzugt zwischen etwa 10° und 40° sein. Die Führungskante kann auch in zwei Abschnitte mit verschiedenen Winkeln segmentiert sein. Beispielsweise kann das erste Segment einen Winkel von zwischen etwa 10° und 40° besitzen und dann kann ein Übergang zu einem zweiten Segment vorliegen, das einen Winkel von zwischen 20° und 60° besitzt. Alternativ kann die Führungskante einer jeden Mikroklinge gekrümmt (d.h. kurvenförmig) sein und z.B. eine konvexe oder konkave Form besitzen. In einer Ausführungsform ist die Führungskante eine gekrümmte Spitze über die gesamte Breite der Mikroklinge.

[0051] Optional verbessert das Einstechelement **2** die Verbindung der Vorrichtung mit der Haut, so dass die Durchflussbereiche und ein kontinuierlicher Durchlass während der Bewegung der Körperoberfläche aufrecht erhalten werden. In der in [Fig. 1](#) dargestellten Ausführungsform unterstützen Vorsprünge in Form von Widerhaken **50** an wenigstens einer der Mikroklingen **4** das Verankern des Einstechelements **2** und jeder entsprechenden Vorrichtung oder Struktur, die in Kombination hiermit verwendet wird, in der Haut. Die Widerhaken **50** können auf einer beliebigen Anzahl von Mikroklingen, also von einer Mikroklinge bis hin zu allen Mikroklingen, vorhanden sein.

[0052] Die Mikroklingen **4** können durch ein Photo-

ätzverfahren ausgebildet werden, das detailliert bei Cormier et al., WO 97/48440 beschrieben ist. Dieses Verfahren ermöglicht es, dass Mikroklingen **4** reproduzierbar mit sehr geringen Abmessungen (d.h. im zweistelligen Mikrometerbereich) ausgebildet werden.

[0053] Die Vielzahl von Mikroklingen **4** zum Punktieren des Stratum Corneum ist auf einer Oberfläche **48** des Einstechelements **2** in einer vorbestimmten Anordnung vorhanden, beispielsweise als Cluster von Mikroklingen, die in beabstandeten Reihen angeordnet sind, wobei jede beliebige Anzahl in einer Reihe angeordnet ist, oder in jeder beliebigen beabstandeten Anordnung der einzelnen Mikroklingen. Das in [Fig. 1](#) dargestellte Einstechelement **2** wird durch das in [Fig. 3](#) dargestellte Muster hergestellt. In der Ausführungsform aus [Fig. 3](#) gibt es sechs Mikroklingen **4** in jeder Öffnung **8** in der Platte **6**. Jede Öffnung **8** in dieser Ausführungsform ist 1 mm lang und 300 m breit.

[0054] Dementsprechend ist die Breite jeder Mikroklinge zwischen etwa 137.5 m bis etwa 175 m, und die Länge ist etwa 250 m. Die erforderliche Länge der Mikroklingen hängt von der Veränderung der zu durchdringenden Körperoberfläche ab und entspricht der natürlichen Dicke des Stratum Corneum, denn eines der grundsätzlichen Merkmale der Erfindung liegt darin, dass die Mikroklingen das Stratum Corneum bis hin zur Epidermis durchdringen. Gewöhnlich werden die Mikroklingen etwa 25 m bis etwa 500 m lang sein, wobei die Länge für die meisten Anwendungen zwischen etwa 50 m und etwa 400 m liegt.

[0055] Im allgemeinen sind die Mikroklingen **4** unter einem Winkel von etwa 90° zur Oberfläche **48** der Platte **6** angeordnet, nachdem sie ausgestanzt wurden, aber sie können unter jedem beliebigen Winkel vorwärts oder rückwärts von der senkrechten Stellung angeordnet sein, der das Durchdringen des Stratum Corneum erleichtert.

[0056] In einer Ausführungsform ([Fig. 5](#)) wird die Verankerung der Vorrichtung erreicht, indem die Oberfläche **48** der Platte **6** und optional auch die Oberfläche **82** jeder Mikroklinge **4** mit einem Klebstoff beschichtet wird. Ein Verfahren zum Herstellen dieser Ausführungsform umfasst das Aufsprühen des Klebstoffs auf das Einstechelement **2** entlang der Richtung, die durch die Pfeile **84** gekennzeichnet ist. Bei dieser Ausführungsform kann der Wirkstoff frei durch die Öffnungen **8** und entlang der Oberfläche **86** jeder Mikroklinge wandern, ohne von dem Klebstoff behindert zu werden. Es ist auch möglich, den Klebstoff lediglich auf die Oberfläche **48** und nicht auf die Oberflächen **82** der Mikroklingen aufzubringen. Dies kann beispielsweise erreicht werden, indem der Klebstoff auf die Oberfläche **48** aufgebracht wird, nachdem die Mikroklingen **82** ausgestanzt wurden,

und zwar indem der Klebstoff in einer Richtung aufgesprüht wird, die parallel zur Achse der Klingen **82** ist. Es ist außerdem möglich, den Klebstoff lediglich auf die Oberflächen **82** der Mikroklingen und nicht auf die Oberfläche **48** der Platte **6** aufzubringen, um die Vorrichtung zu verankern, obwohl dieses letzte Design das am wenigsten bevorzugte Klebstoffverankerungsmittel darstellt.

[0057] Alle in [Fig. 1](#) und [Fig. 3](#) bis [Fig. 5](#) dargestellten Einstechelemente **2** besitzen Mikroklingen **4**, die unter einem Winkel relativ zur Ebene der Platte **6** ausgerichtet sind, und die Platte **6** ist etwa parallel zur Hautoberfläche ausgerichtet. Eine andere Ausführungsform eines Einstechelements **2'** ist in [Fig. 2](#) dargestellt und besitzt Mikroklingen, die in der selben Ebene wie die Platte liegen, wobei die Ebene der Platte unter einem Winkel (z.B. senkrecht) zur Hautoberfläche ausgerichtet ist. Die Platte **106** weist eine Mehrzahl von Mikroklingen in der selben Ebene wie die Platte auf, die sich von einer körpernahen Kante der Platte zum Durchstechen der Körperoberfläche nach außen erstrecken. Das Einstechelement **2'** weist eine Mehrzahl von einzelnen Platten **106** auf, die gestapelt angeordnet und aneinander befestigt sind. Jede der Platten **106** besitzt ein Paar von Löchern **102**, **103**, durch die Bolzen **105** eingeführt werden. Abstandshalter (z.B. Röhrchen) **107** sind zwischen allen aneinander grenzenden Teilen der Platten **106** angeordnet, um Lücken **108** dazwischen zu bilden. Die beabstandeten Platten **106** werden als eine Einheit von den Sicherungsmuttern **104** an den Enden der Bolzen **105** zusammen gehalten, oder durch Verwendung anderer bekannter Befestigungsmittel. Die Lücken **108** können mit einem Matrix-artigen Aufnahmematerial (z.B. einem Gel oder einem absorbierenden Material des Typs, der für das Material **15** in [Fig. 7](#) verwendet wird) gefüllt sein, das darauf ausgerichtet ist, den zu testenden Körperanalyt aufzunehmen. Fachmänner werden erkennen, dass Abstandshalter mit anderen als der röhrenförmigen Konfiguration (z.B. quadratische oder rechteckige Blöcke) ebenfalls verwendet werden können, um Lücken **108** zwischen aneinander grenzenden Platten **106** zu erzeugen. Desweiteren können mehr als zwei Sätze von Bolzen **105** oder anderen Befestigungsstiften verwendet werden, um die Platten **106** und Abstandshalter **105** aneinander zu sichern. Die dünne Platte **106** überträgt eine Kraft, die auf die körperabgewandte Kante der Platte **106** ausgeübt wird, bei deutlich weniger Zerstreuung der Kraft in der dünnen Platte auf die Mikroklingen als das in [Fig. 1](#) dargestellte Einstechelement **2**. Die feste Struktur, die durch die aneinander gereihten und aneinander befestigten dünnen Platten **106** gebildet wird, liefert eine sichere Übertragung einer extern aufgebrachten Kraft auf die Mikroklingen, ohne Energie durch Ablenkung irgendeines Abschnitts der Vorrichtung zu verschwenden, wodurch eine einfachere, vollständige und reproduzierbare Hautpenetration erreicht wird.

Die verbesserte Penetration der Haut durch die Mikroklingen aufgrund der festen Struktur, die durch die dünne Platte **106** gebildet wird, ist besonders vorteilhaft angesichts des erzeugten erhöhten Wirkstoffflusses. Die übertragene Kraft führt zu einer nahezu vollständigen Penetration aller Mikroklingen, so dass eine beträchtliche Anzahl von Mikroschlitzten im Stratum Corneum ausgebildet wird, die für einen kontinuierlichen und reproduzierbaren transdermalen Wirkstofffluss sorgen.

[0058] Die Platte **106** mit der Mehrzahl von Mikroklingen kann leichter und günstiger hergestellt werden als die Ausgestaltungen, die aus einer dünnen Platte **6** ([Fig. 1](#)) mit Mikroklingen **4** bestehen, die senkrecht dazu ausgestanzt sind, da keine separate Stanzhandlung notwendig ist.

[0059] Die Platte und die Klingen für die Mikroklingenvorrichtung **2** können aus Materialien hergestellt sein, die eine ausreichende Stärke und Verarbeitbarkeit besitzen, um Klingen herzustellen, wie z.B. Glas, Silizium, Keramik, feste Polymere, Metalle und Metalllegierungen. Beispiele von Metallen und Metalllegierungen sind, ohne dass dies eine Einschränkung bedeuten soll, beispielsweise Edelstahl, Eisen, Stahl, Zinn, Zink, Kupfer, Platin, Aluminium, Germanium, Nickel, Zirkonium, Titan und Titanlegierungen mit Nickel, Molybdän und Chrom, und Metalle, die mit Nickel, Gold, Rhodium, Iridium, Titan, Platin und dergleichen überzogen sind. Ein Beispiel von Glas ist ein entglastes Glas, z.B. "Photoceram", das von Corning in Corning, NY erhältlich ist. Beispiele von festen Polymeren sind etwa Polystyrol, Polymethacrylat, Polypropylen, Polyethylen, "Bakelite", Celluloseacetat, Ethylcellulose, Styrol/Acrylnitril-Copolymere, Styrol-Butadien-Copolymere, Acrylnitril/Butadien/Styrol-Polymere (ABS), Polyvinylchlorid und Acrylsäurepolymere einschließlich Polyacrylate und Polymethacrylate.

[0060] Sehr dichte Muster können durch Einheitszellen erzeugt werden, wobei eine Einheitszelle eine Breite A und eine Länge B wie in [Fig. 3](#) dargestellt aufweist. In einer Ausführungsform (nicht gezeigt) besitzt das Muster die folgenden Eigenschaften: einen Einheitszellenbereich von 0.63 mm × 3.8 mm; die geradlinige Länge eines Schnitts in einer Einheitszelle entspricht etwa 15 mm; und die Länge der offenen Haut pro cm² ist 625 mm.

[0061] Die Mikroklingen der vorliegenden Erfindung machen einen länglichen, dünnen Mikroschnitt (d.h. einen Schlitz) in die Hautoberfläche, weil die Klingen eine geringe Dicke (in Bezug auf ihre Breite und Länge) besitzen, was zu einem minimalen Klingenquerschnittsbereich für die Abschnitte der Klingen in der Haut führt. Die Geometrie der Mikroklingen **4** führt zu einem minimalen Klingenvolumen in der Haut bei maximaler Klingenoberfläche in der Haut. Die Vorteile

der vorliegenden Erfindung sind u.a.: (1) die Geometrie mit dünnen Klingen liefert für einen gegebenen Querschnitt der Klinge den maximalen Wirkstoffdurchflussbereich; (2) es treten minimale Gewebeschäden auf, da die Menge des Klingenmaterials in der Haut und somit das belastete Volumen minimiert wird; (3) schräge Führungskanten (oder äquivalente spitze Formen) minimieren das belastete Volumen oder die Gewebeschäden weiter, während sie gleichzeitig einen großen Durchflussbereich bewahren; (4) für ein vorgegebenes belastetes Volumen gilt: je größer die Oberfläche, desto größer die zurückhaltende Reibungskraft in der Haut; und (5) für einen vorgegebenen gewünschten Durchflussbereich sind weniger Klingen notwendig, und deswegen ist die Kraft auf jeder Spitze größer, was die Hautpenetration einfacher macht.

[0062] Die Anzahl an Mikroklingen und Öffnungen in jeder der Ausführungsformen der Vorrichtung **2** ist bezüglich der gewünschten Fließrate, dem zu entnehmenden Wirkstoff, der verwendeten Probenahmeverrichtung und anderer Faktoren variabel, was einem Fachmann klar sein wird. Im allgemeinen führt eine größere Anzahl von Klingen pro Einheitsbereich (d. h. die Klingendichte) zu einer größeren Verteilung des Flusses des Wirkstoffs durch die Haut, da es eine größere Anzahl von Wirkstoff fördernden Durchlässen durch die Haut gibt. Folglich führt eine kleinere Anzahl von Klingen pro Einheitsbereich zu einem konzentrierteren Fluss des Wirkstoffes durch die Haut, da weniger Durchlässe existieren. Vorzugsweise ist die Klingendichte wenigstens etwa 20 Klingen pro cm^2 und weniger als etwa 1000 Klingen pro cm^2 , mehr bevorzugt wenigstens etwa 100 Klingen pro cm^2 , noch mehr bevorzugt wenigstens etwa 200 Klingen pro cm^2 . In diesen Ausführungsformen, die aus einer Platte **6** mit darin befindlichen Öffnungen **8** bestehen, ist die Anzahl von Öffnungen pro Einheitsbereich, durch die der Wirkstoff hindurch geht, wenigstens etwa 10 Öffnungen pro cm^2 und weniger als etwa 1000 Öffnungen pro cm^2 . In einer Ausführungsform liefert die vorliegende Erfindung einen Durchflussbereich von etwa 0.005 bis 0.05 cm^2 pro cm^2 Körperfläche, vorzugsweise etwa 0.01 cm^2 pro cm^2 Körperfläche.

[0063] Der entnommene Analyt wird im allgemeinen in einer Aufnahmematrix für die (z.B. nachfolgende) Analyse gesammelt. Die Aufnahmematrix sollte mit dem entnommenen Wirkstoff und allen darin enthaltenen Materialien (z.B. Analytwirkstoffen) kompatibel sein. Bei der Probenahme eines in einer interstitiellen Flüssigkeit enthaltenen Analyts kann jedes beliebige konventionelle wasserabsorbierende Material (z.B. Papier oder absorbierende hydrophile Polymere) als Aufnahmematrix verwendet werden.

[0064] Die erfindungsgemäßen Vorrichtungen können verwendet werden, um jeden beliebigen aus ei-

ner Vielzahl von Wirkstoffen durch eine Körperoberfläche als Probe zu entnehmen, einschließlich Glukose, Körperelektrolyte, Alkohol, Blutgase und illegale Substanzen wie mißbrauchte Rauschmittel. Die Begriffe "Substanz", "Wirkstoff" und "Analyt" werden hier austauschbar verwendet und beinhalten bei Säugtieren weit verbreitet Substanzen wie Glukose, Elektrolyt, Alkohol, illegale Rauschmittel etc., die durch die Haut von Lebewesen einschließlich Menschen und Primaten, Vögeln, wertvollen Haustieren, Sporttieren oder Farmtieren entnommen werden können, oder auch von Labortieren wie Mäusen, Ratten, Meerschweinen und dergleichen.

[0065] Das folgende Beispiel ist lediglich zur Veranschaulichung der vorliegenden Erfindung gedacht und sollte nicht den Schutzzumfang der Erfindung auf irgendeine Weise einschränken, da dieses Beispiel und andere Äquivalente dazu bei Studium der vorliegenden Offenbarung, der Zeichnungen und der beigefügten Ansprüche jedem Fachmann offensichtlich erscheinen werden.

Beispiel

[0066] Das Durchstechen des Stratum Corneum und die Entnahme interstitieller Flüssigkeit durch Anlegen eines Unterdrucks wurde am Unterarm eines normalen männlichen Freiwilligen durchgeführt. Das Durchstechen des Stratum Corneum wurde durch Verwendung eines federbeaufschlagten Anwendungskopfes erreicht, auf dem ein Element zum Durchstechen des Stratum Corneum nach der allgemeinen Konfiguration, die in [Fig. 1](#) dargestellt ist, befestigt ist. Das Einstechelement bestand aus einer Edelstahlplatte mit einer Dicke von 0.025 mm (1 mil). Die Platte besaß einen Flächenbereich von 1 cm^2 und eine Mikroklingendichte von 190 Mikroklingen pro cm^2 . Die Platte hatte 190 Öffnungen pro cm^2 und eine Mikroklinge pro Öffnung in der Platte, und jede Mikroklinge besaß eine Länge von 0.4 mm.

[0067] Unmittelbar nach Anwendung des Einstechelements wurden das Anwendungsgerät und das Einstechelement von der Haut entfernt, und ein Extractor[®] (vertrieben von Sawyer Products aus Safety Harbor, FL) wurde verwendet, um einen Unterdruck an die durchstochene Haut anzulegen. Der Extractor[®] war mit einem Napf ausgestattet, der eine Größe von 2 cm^2 besaß. Ein Unterdruck von etwa $2.0 \times 10^4 \text{ Nm}^{-2}$ (0.2 atm) wurde für etwa 5 Sekunden angelegt. Eine visuelle Beobachtung zeigte, dass interstitielle Flüssigkeit vermischt mit einigem Blut unmittelbar nach dem Anlegen des Unterdrucks aus der Oberfläche der Haut heraus sickerte. Nach dem Entfernen des Extractor[®] von der Haut wurde ein First Choice[™]-Reagenzteststreifen zum Testen der Blutglukose (vertrieben von Polymer Technology International aus Issaquah, WA) für einige Sekunden auf die Haut gelegt. Sofort konnte eine Farbveränderung des

Teststreifens beobachtet werden, die normale Blutglukoseniveaus offenbarte.

[0068] Identische Ergebnisse wurden erzielt, wenn ein Unterdruck von etwa $5.1 \times 10^4 \text{ Nm}^{-2}$ (0.5 atm) verwendet wurde, was hinsichtlich der Schmerzempfindlichkeit akzeptabler ist. Identische Ergebnisse wurden auch bei $5.1 \times 10^4 \text{ Nm}^{-2}$ (0.5 atm) bei Verwendung ähnlicher Mikroklingenmatrizen mit Mikroklingengängen von 400 m, 300 m und 230 m erzielt. Alle Anwendungen wurden von der Versuchsperson als schmerzlos und akzeptabel eingestuft.

[0069] Zum Vergleich wurde der First Choice™-Reagenzteststreifen auf Hautstellen gelegt, die entweder von der Mikroklingenmatrix durchstoßen wurden oder an die Unterdruck angelegt wurde, aber nicht beides gleichzeitig. In all diesen Vergleichstests wurde keine Farbveränderung des Glukoseteststreifens beobachtet.

Patentansprüche

1. Vorrichtung (10) zum Durchstechen des Stratum Corneum und Entnehmen einer Körperflüssigkeit durch diese zur Probenahme eines Wirkstoffs in der Flüssigkeit, wobei die Vorrichtung ein Einstechelement (2) mit einer Vielzahl von das Stratum Corneum durchstechenden Mikroklingen (4) aufweist, wobei die Mikroklingen (4) eine ausreichende Länge aufweisen, um das Stratum Corneum bis zu einer Tiefe im Bereich von 25 bis 400 m zu durchstechen, und auf einem das Stratum Corneum berührenden Abschnitt (48) der Vorrichtung angeordnet sind, wobei das Einstechelement (2) eine Vielzahl von Flüssigkeitskanälen (8) aufweist und die Vorrichtung weiterhin eine mit dem Einstechelement (2) verbundene Unterdruckaufbringvorrichtung (11, 12) zum Aufbringen eines Unterdrucks in einem Bereich von 1.0×10^4 bis $8.1 \times 10^4 \text{ Nm}^{-2}$ (0.1 bis 0.8 atm) über eine Zeitdauer von 2 bis 30 Sekunden durch die Flüssigkeitskanäle (8) auf das durchstochene Stratum Corneum zum Entnehmen der Körperflüssigkeit aufweist, **dadurch gekennzeichnet**, dass die Unterdruckaufbringvorrichtung einen Spritzenkörper (122) mit einem offenen Ende, das mit dem Stratum Corneum in Eingriff kommt, und eine Kolben-Stangen-Anordnung (124) mit einem sich durch diese erstreckenden Luftdurchlass (133) aufweist, wobei der Spritzenkörper (122) ebenfalls eine mit einer Feder versehene Stempelkolbeneinheit (123) umfasst, auf der das Einstechelement (2) angebracht ist.

2. Vorrichtung nach Anspruch 1, wobei der Wirkstoff ein körpereigener Elektrolyt, ein körpereigener Analyt, ein Blutgas, ein illegales Rauschmittel, ein legales Rauschmittel, Alkohol oder Glukose sein kann.

3. Vorrichtung nach Anspruch 1 oder 2, wobei die

Körperflüssigkeit eine interstitielle Flüssigkeit ist.

4. Vorrichtung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die Körperflüssigkeit im wesentlichen frei von Blut ist.

5. Vorrichtung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei das Einstechelement (2) eine Platte (6) mit einer Vielzahl von Öffnungen (8) und eine Vielzahl von Mikroklingen (4) aufweist, die sich von dort aus nach unten erstrecken.

6. Vorrichtung nach Anspruch 5, wobei die Mikroklingen (4) entlang den Randbereichen der Öffnungen (8) durch die Platte (6) angeordnet sind.

7. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 1 bis 4, wobei das Einstechelement (2') eine Vielzahl von beabstandeten Platten (106) aufweist, wobei jede der Platten (106) eine das Stratum Corneum berührende Kante mit einer Vielzahl von sich von dort aus erstreckenden Mikroklingen aufweist, wobei die Flüssigkeitskanäle (127) zwischen angrenzenden Platten (106) sind.

8. Vorrichtung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei das Einstechelement (2) 20 bis 1000 Mikroklingen pro cm^2 aufweist.

9. Vorrichtung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die Unterdruckaufbringvorrichtung einen Unterdruck von 3.0×10^4 bis $7.1 \times 10^4 \text{ Nm}^{-2}$ (0.3 bis 0.7 atm) aufbringen kann.

10. Vorrichtung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die Unterdruckaufbringvorrichtung den Unterdruck für eine Zeitdauer von 5 bis 15 Sekunden aufbringen kann.

Es folgen 7 Blatt Zeichnungen

Anhängende Zeichnungen

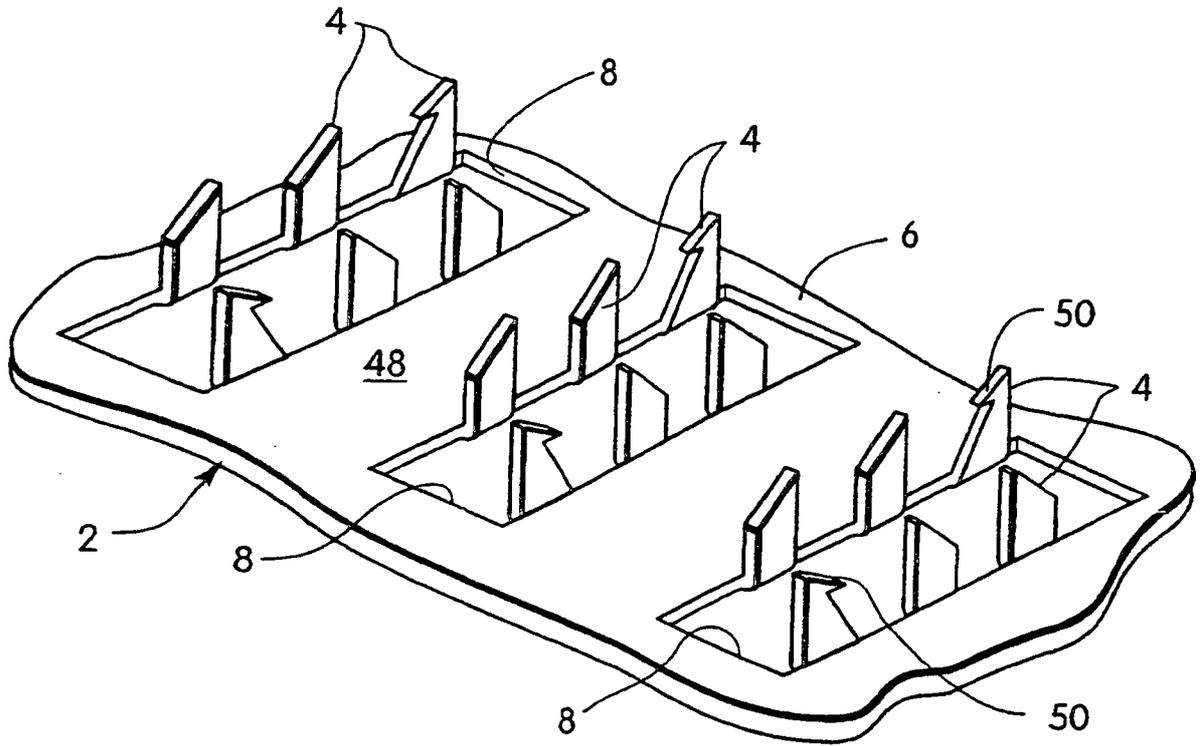
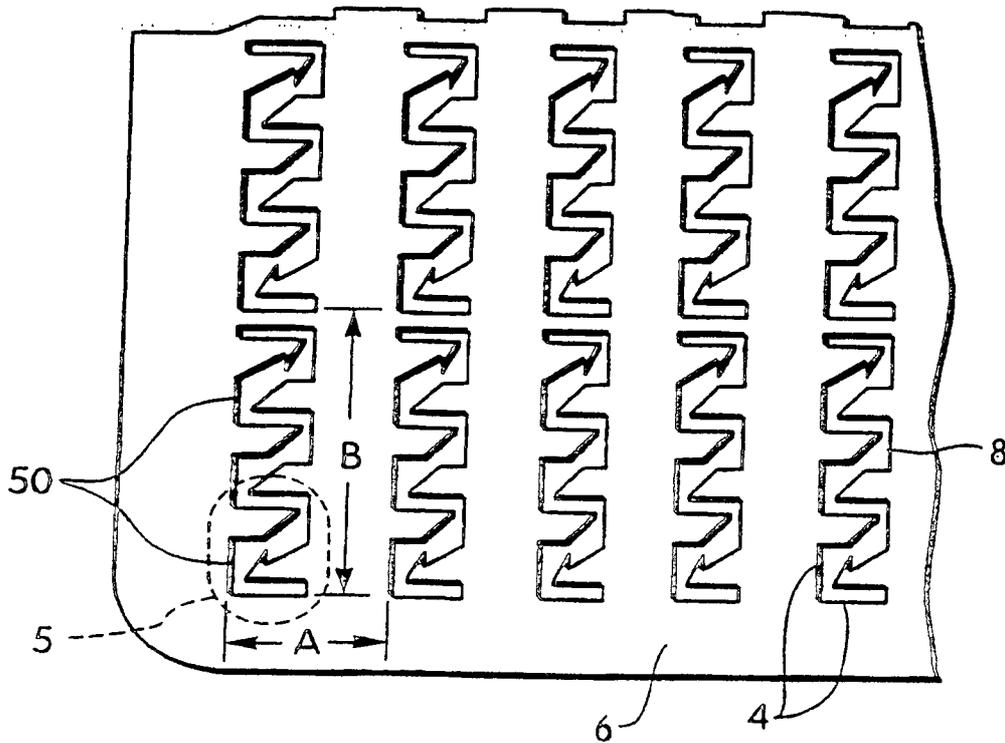


FIG. 1



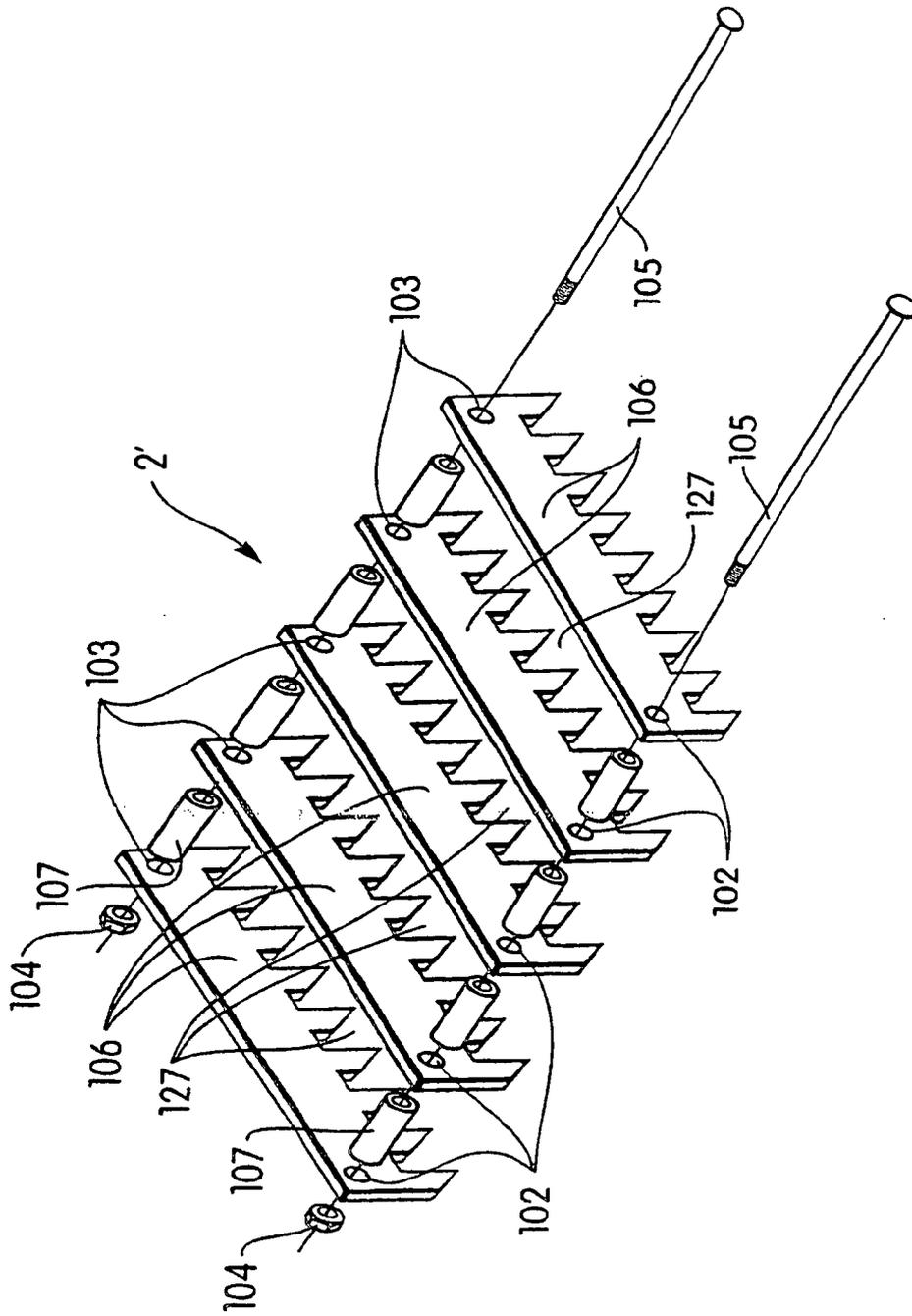


FIG. 2

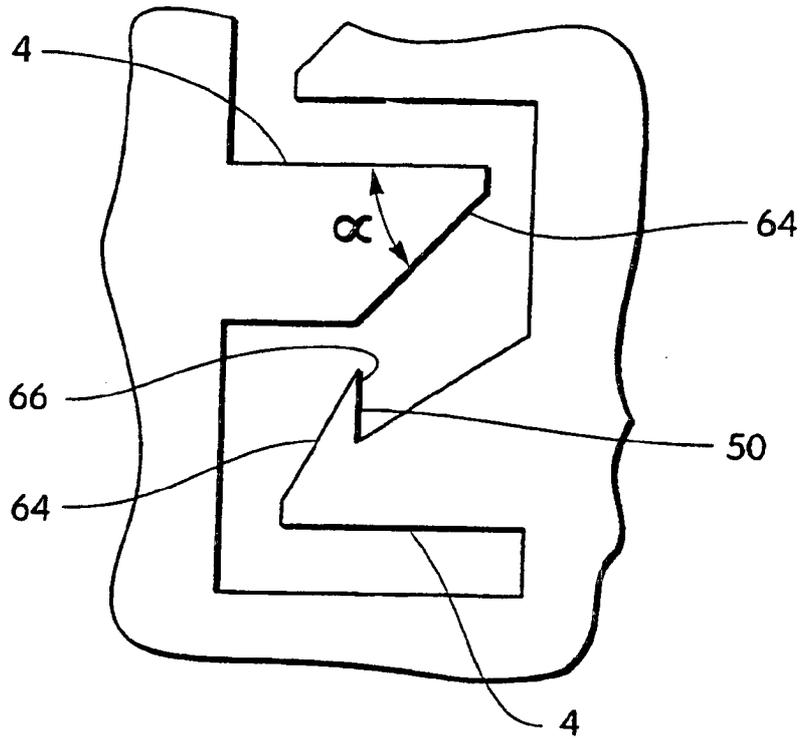


FIG. 4

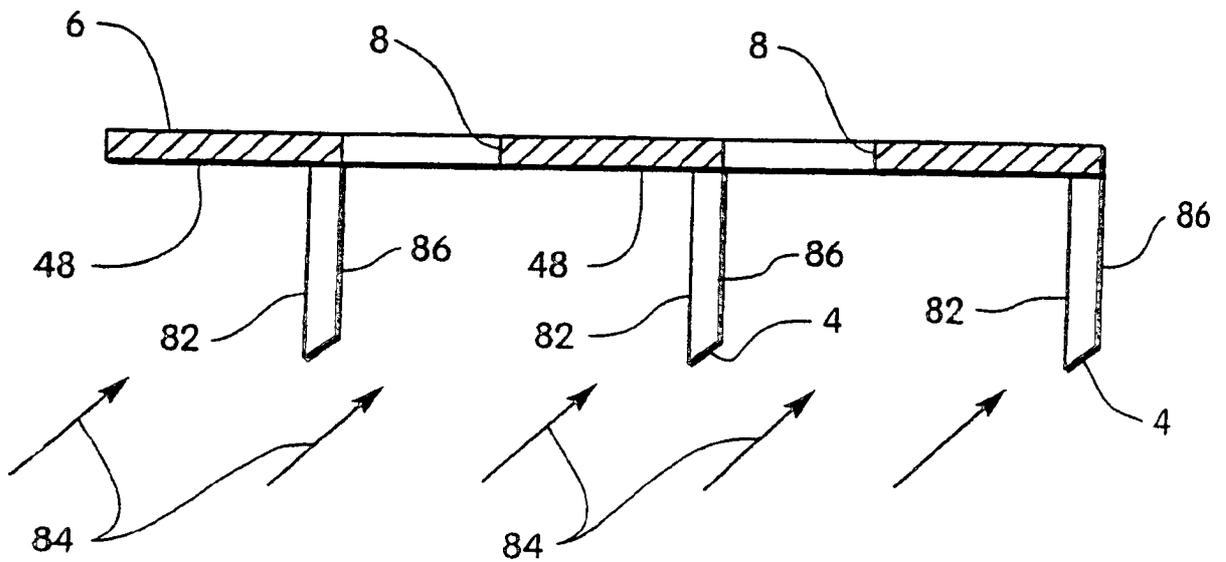


FIG. 5

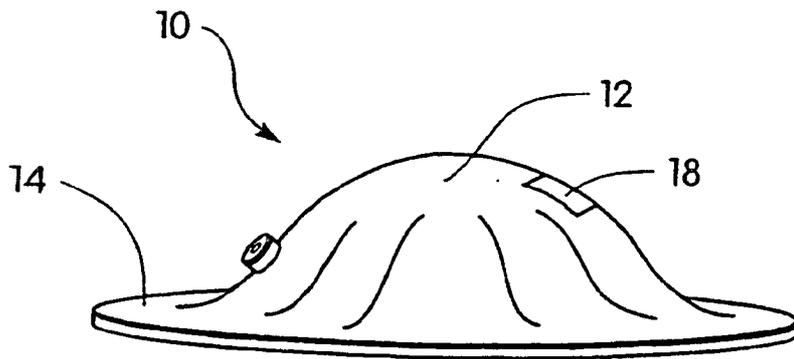


FIG. 6

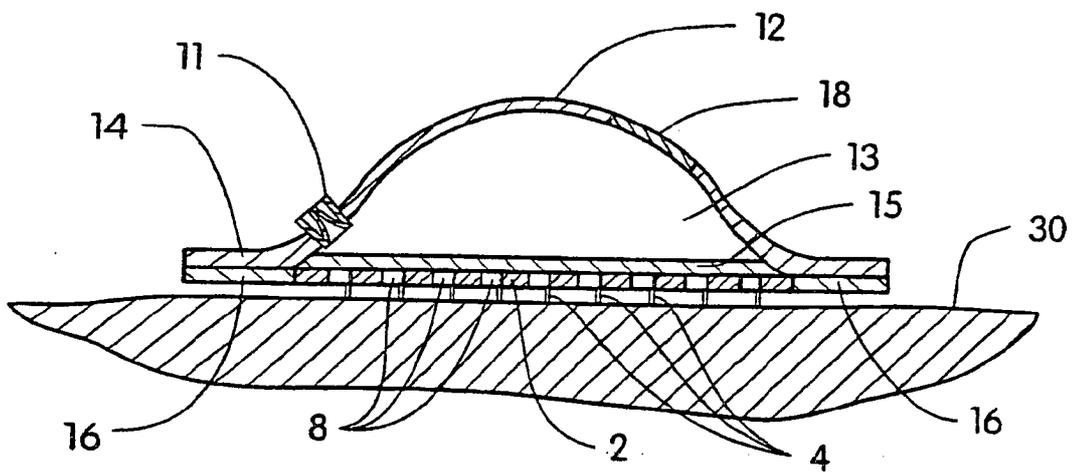


FIG. 7

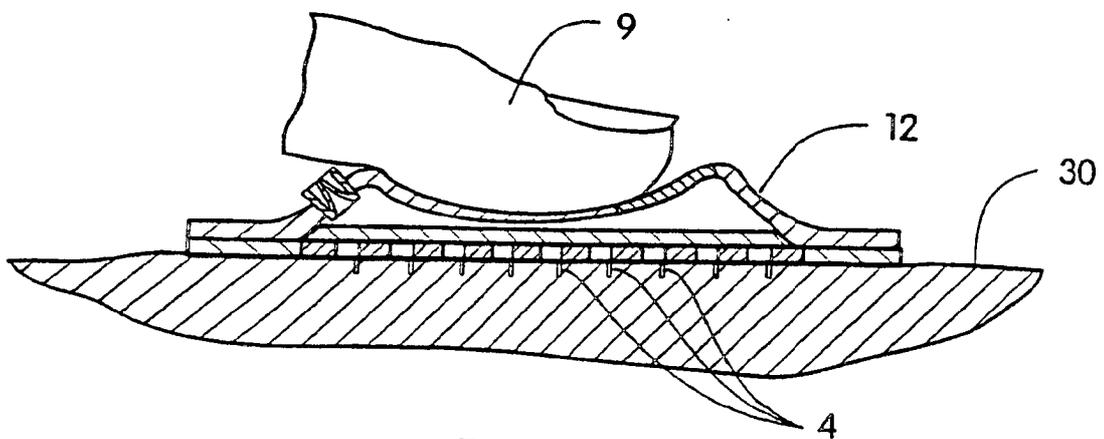


FIG. 8

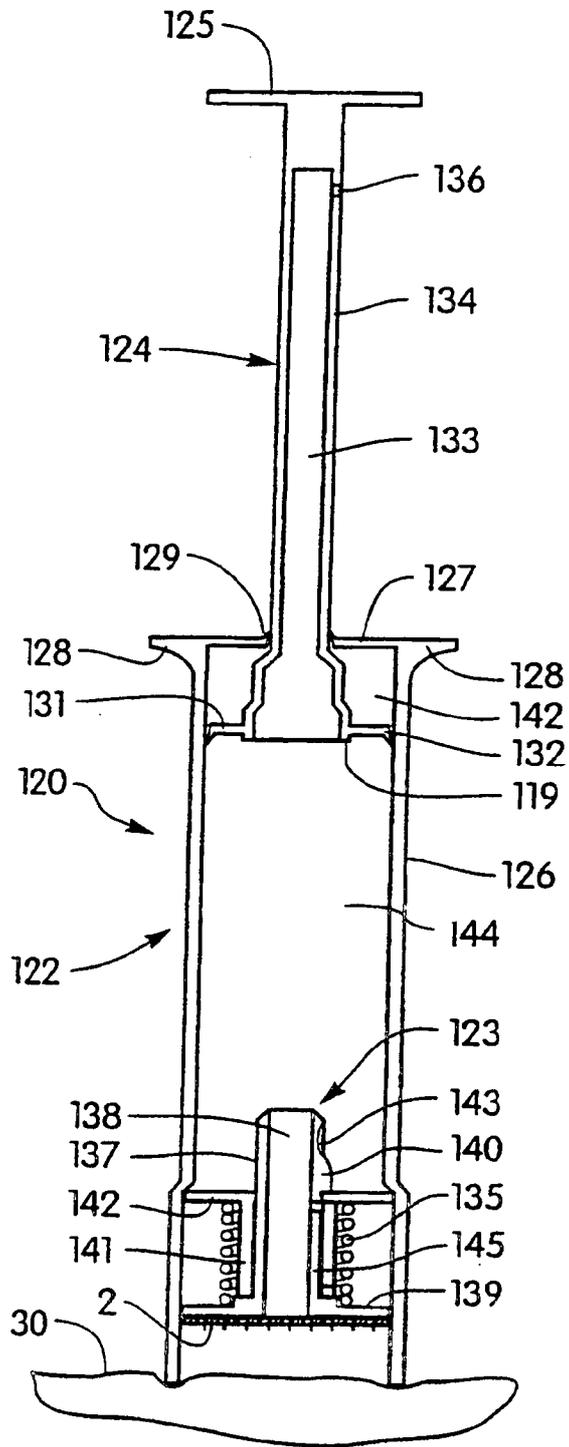


FIG. 9

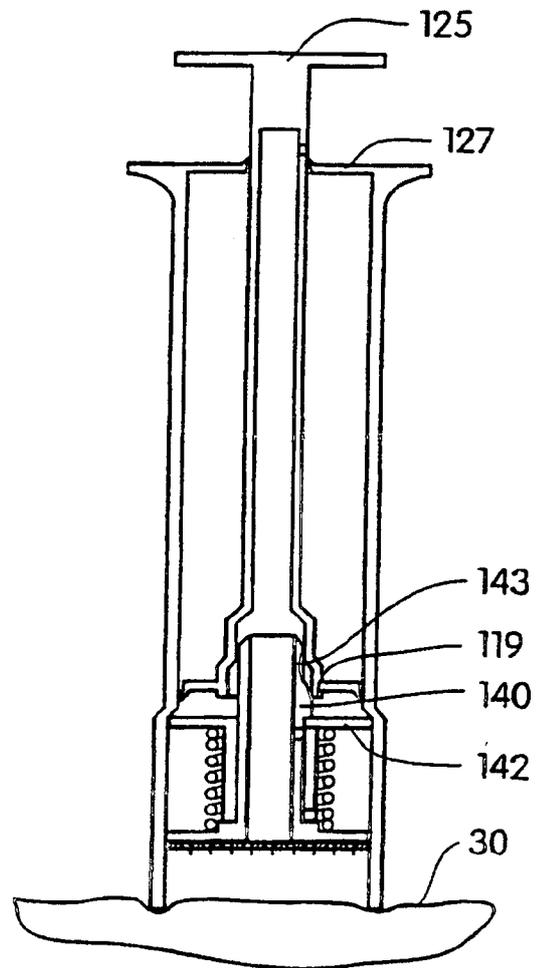


FIG. 10

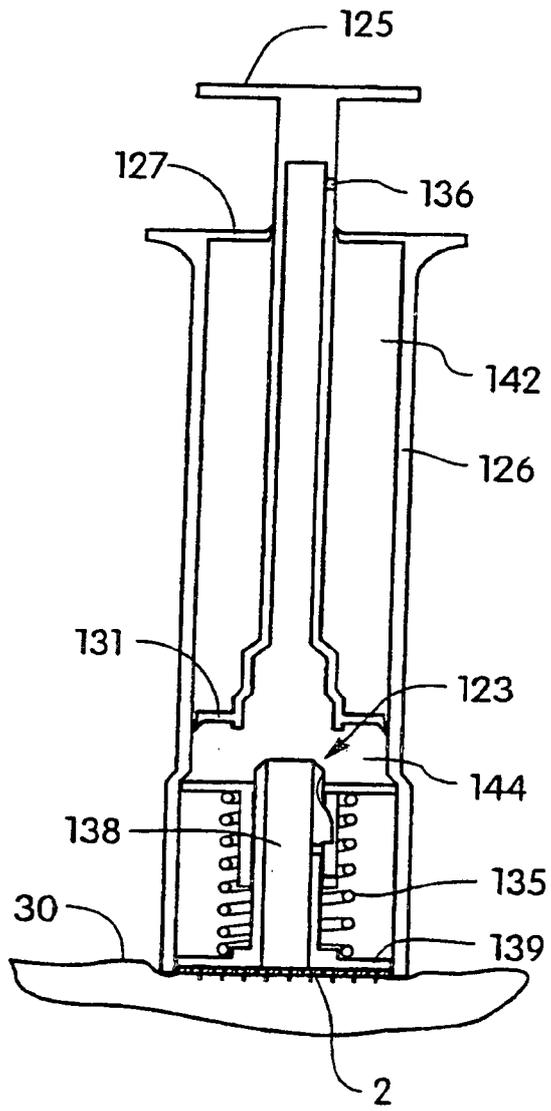


FIG. 11

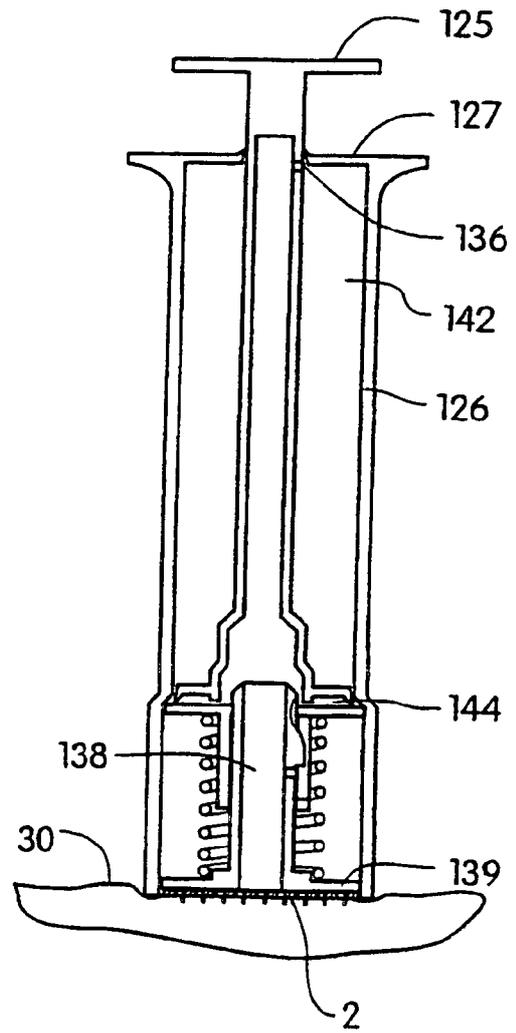


FIG. 12

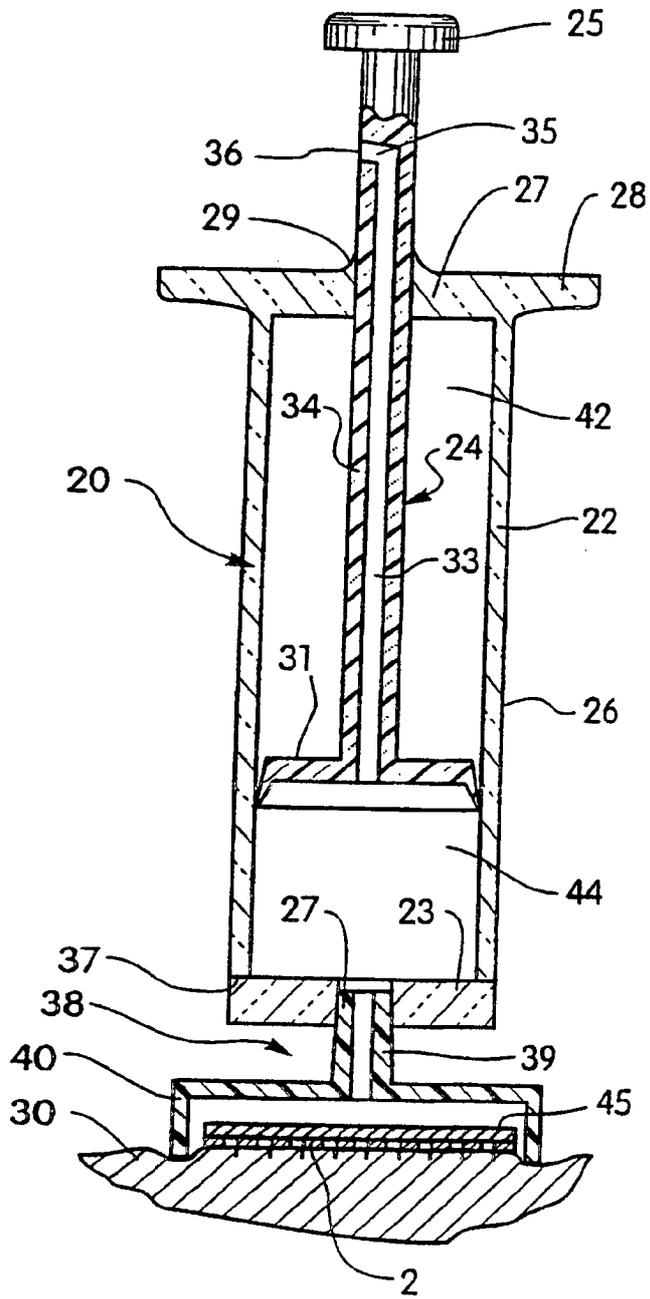


FIG. 13

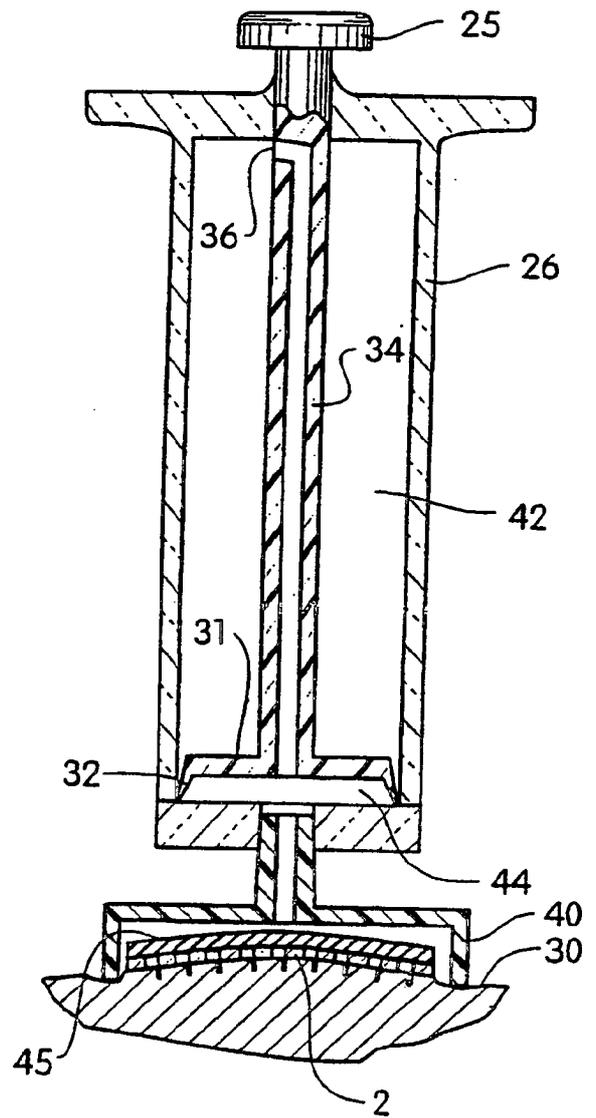


FIG. 14