



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 698 31 268 T2** 2006.03.09

(12) **Übersetzung der europäischen Patentschrift**

(97) **EP 1 037 686 B1**

(21) Deutsches Aktenzeichen: **698 31 268.6**

(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/US98/26203**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **98 963 824.2**

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 99/029365**

(86) PCT-Anmeldetag: **09.12.1998**

(87) Veröffentlichungstag
der PCT-Anmeldung: **17.06.1999**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **27.09.2000**

(97) Veröffentlichungstag
der Patenterteilung beim EPA: **17.08.2005**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **09.03.2006**

(51) Int Cl.⁸: **A61M 37/00** (2006.01)
A61N 1/30 (2006.01)

(30) Unionspriorität:

69339 P	11.12.1997	US
69340 P	11.12.1997	US

(73) Patentinhaber:

Alza Corp., Palo Alto, Calif., US

(74) Vertreter:

**Schaumburg, Thoenes, Thurn, Landskron, 81679
München**

(84) Benannte Vertragsstaaten:

**AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT,
LI, LU, NL, PT, SE**

(72) Erfinder:

**ZUCK, Michael, Bend, US; TRAUTMAN, Creagan,
Joseph, Sunnyvale, US; CORMIER, J., Michel,
Mountain View, US; KIM, Lynn, Hyunok, Walnut,
US**

(54) Bezeichnung: **VORRICHTUNG ZUR ERHÖHUNG DES TRANSDERMALEN WIRKSTOFFEFLUSSES**

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 die transdermale Abgabe bzw. Zufuhr („delivery“) und das transdermale Proben („sampling“) von Stoffen. Insbesondere betrifft die vorliegende Erfindung die transdermale Abgabe oder Lieferung von Stoffen, wie beispielsweise Peptiden oder Proteinen, durch die Haut, sowie das transdermale Proben von Stoffen aus dem Körper, wie beispielsweise von Glukose, anderen Körper-Analyten und Missbrauchssubstanzen, wie beispielsweise Alkohol und illegalen Drogen.

Stand der Technik

[0002] Das Interesse an der transdermalen Abgabe von heilsamen Stoffen mit hohem Molekulargewicht, wie beispielsweise Peptiden, Proteinen und Oligonukleotiden an den menschlichen Körper wächst fortwährend, zusammen mit der steigenden Anzahl von medizinisch nützlichen Peptiden, Proteinen und Oligonukleotiden, die in großen Mengen und reiner Form erhältlich werden. Die transdermale Abgabe oder Zufuhr von Peptiden, Proteinen und Oligonukleotiden ist immer noch mit signifikanten Problemen konfrontiert. In vielen Fällen ist die Rate der Abgabe oder des Flusses solcher Stoffe durch die Haut aufgrund ihrer großen Größe/ihres großen Molekulargewichtes und der daraus resultierenden Unfähigkeit, durch natürliche Durchgänge (Poren, Haarfollikel, etc.) durch die Haut zu gelangen, ungenügend, um einen erwünschten therapeutischen Effekt zu erzielen. Darüber hinaus sind Polypeptide und Proteine während des Durchdringens der Haut, bevor sie die Zielzellen erreichen, leicht abbaubar. Der passive Fluss von wasserlöslichen kleinen (z.B. 200 bis 500 Dalton) Stoff-Molekülen ebenfalls oft beschränkt.

[0003] Ein Verfahren zum Erhöhen der transdermalen Zufuhr von Stoffen beruht auf dem Anlegen eines elektrischen Stroms über die Körperoberfläche oder "Elektrotransport". "Elektrotransport" bezeichnet im Allgemeinen die Passage eines heilsamen Stoffes, z.B. eines Medikamentes oder eines Medikamentenvorläufers, durch eine Körperoberfläche, wie beispielsweise die Haut, Schleimhäute, Nägel und dergleichen. Der Transport des Stoffes wird induziert oder verstärkt durch das Anlegen eines elektrischen Potentials, welches zu einem elektrischen Strom führt, der den Stoff zuführt oder die Zufuhr des Stoffes verstärkt. Der Elektrotransport von Stoffen durch eine Körperfläche kann auf verschiedene Weisen erreicht werden. Ein viel benutzter Elektrotransportprozess, Iontophorese, beinhaltet den elektrisch induzierten Transport von geladenen Ionen. Elektroosmose, eine andere Art eines Elektrotransportprozesses, beinhaltet die Bewegung eines Lösungsmittels mit dem Stoff durch eine Membran unter Einfluss eines

elektrischen Feldes. Elektroporation, noch eine weitere Art von Elektrotransport, beinhaltet die Passage eines Stoffes durch Poren, die gebildet werden, indem elektrische Hochspannungspulse auf eine Membran ausgeübt werden. In vielen Fällen kann mehr als einer dieser Prozesse simultan in unterschiedlichen Ausmaßen auftreten. Dementsprechend wird dem Begriff "Elektrotransport" hier die weitestmögliche Interpretation zugedacht, so dass der den elektrisch induzierten oder verstärkten Transport von mindestens einem geladenen oder ungeladenen Stoff, oder Mixturen derselben, einschließt, unabhängig von dem spezifischen Mechanismus bzw. Mechanismen, durch die der Stoff tatsächlich transportiert wird. Elektrotransport-Zufuhr erhöht allgemein die Zufuhr des Stoffes, insbesondere die Zufuhr von Spezies mit großem Molekulargewicht (z.B. Polypeptiden), im Vergleich zu einer passiven oder nicht elektrisch unterstützten transdermalen Zufuhr. Dennoch sind weitere Steigerungen in der transdermalen Zufuhr und Verringerungen im Abbau von Polypeptiden während der transdermalen Zufuhr höchst erstrebenswert.

[0004] Ein Verfahren zum Steigern der transdermalen Zufuhr des Stoffes schließt das Vorbehandeln der Haut mit einem Haut-Durchdringungs-Steigerer ein, oder das gleichzeitige Abgeben desselben zusammen mit dem heilsamen Stoff ein. Der Begriff "Durchdringungs-Steigerer" wird hier in einem weiten Sinne verwendet, um eine Substanz zu beschreiben, welche, wenn sie auf eine Körperoberfläche, durch welche der Stoff zugeführt wird, appliziert wird, den Fluss durch diese steigert. Der Mechanismus kann eine Verringerung des elektrischen Widerstandes der Körperoberfläche für eine Passage des Stoffes durch diese hindurch einschließen, eine Steigerung in der Permselectivität und/oder Permeabilität der Körperoberfläche, die Erzeugung von hydrophilen Durchgängen durch die Körperoberfläche und/oder eine Verringerung des Abbaus des Stoffes (z.B. Abbau durch Hautenzyme) während des Elektrotransports.

[0005] Es gab außerdem viele Versuche, die Haut mechanisch zu brechen, um den transdermalen Fluss zu steigern, wie beispielsweise US-Patent Nr. 3,814,097 von Ganderton et al., 5,279,544 von Gross et al., 5,250,023 von Lee et al., 3,964,482 von Gerstel et al., US-Patent Nr. Re 25,637 von Kravitz et al., und PCT-Anmeldung WO 96/37155. Diese Vorrichtungen verwenden typischerweise im Allgemeinen röhrenförmige oder zylindrische Strukturen, obwohl Gerstel die Verwendung anderer Formen offenbart, um in die äußere Schicht der Haut zu stechen. Die Stechelemente, die in diesen Referenzen offenbart sind, erstrecken sich senkrecht von einem dünnen flachen Element, wie beispielsweise einem Kissen oder einem Metallblech.

[0006] In jüngerer Zeit wurden Versuche unternom-

men, die kleinen Stechelemente solcher Vorrichtungen in der Haut zu verankern, um die das Medikament übermittelnden Durchgänge offen zu halten, wobei die Durchgänge durch das stratum corneum durch die Mikroprotrusionen geschnitten werden. Man vergleiche beispielsweise Cormier, et al., WO 97/48440. Leider ist aufgrund der extrem geringen Größe der Mikroprotrusionen das Ausbilden von Widerhaken und ähnlichen Verankerungselementen an den Mikroprotrusionen problematisch.

[0007] Die Mikroprotrusions-Matrizen bzw. -Arrays, die in der WO 97/48440 offenbart sind, sind in der Form eines dünnen Metallblechs, welches eine Mehrzahl von durch dieses durchgehenden, Stoff übermittelnden Öffnungen aufweist. Das Blech bzw. die Schicht hat eine hautproximale Fläche und eine hautdistale Fläche. Eine Mehrzahl von geätzten und gestanzten Mikroprotrusionen erstreckt sich ungefähr senkrecht von der hautdistalen Fläche der Schicht. Ein Reservoir, das geeignet ist, (im Falle des Zuführens des Stoffes) den Stoff zu enthalten oder (im Falle des Probens des Stoffes) zu empfangen, ist an der hautdistalen Fläche der Schicht angeordnet. Die Mikroprotrusions-Matrix und das Stoffreservoir werden dann auf die Hautoberfläche gedrückt und unter Verwendung einer haftenden Auflage oder ähnlichen Befestigungsmitteln auf der Haut gehalten, wie in [Fig. 1](#) gezeigt ist. Somit wird das Schichtelement **6**, welches die Mikroprotrusionen **4**, die sich von einer hautdistalen Fläche derselben erstrecken, aufweist, auf die Haut gesetzt, wobei die Mikroprotrusionen **4** in die Hautoberfläche eindringen. Das Stoffreservoir **27** ist auf der hautdistalen Seite der Schicht **6** gezeigt. Die Struktur wird auf der Haut **30** durch eine Auflage **3**, die eine haftende Beschichtung zumindest an ihren peripheren Flächen **9** hat, auf der Haut **30** an ihrem Ort gehalten.

[0008] Das Stoffreservoir **27** in der Vorrichtung von [Fig. 1](#) tendierte dazu, aus weichen, nachgiebigen Materialien, wie beispielsweise Gels zu bestehen. Solche weichen, nachgiebigen, und sogar fließfähigen Materialien wurden in Verbindung mit dem Schichtelement **6** bevorzugt, da das Gelmaterial leicht in die Öffnungen des Schichtelementes **6** fließen konnte, um mit der Haut **30** in direkten Kontakt zu kommen.

[0009] Eine Vorrichtung nach dem Oberbegriff von Anspruch 1 ist aus dem Dokument US-A-3964482 bekannt.

Beschreibung der Erfindung

[0010] Gemäß der vorliegenden Erfindung wird eine Vorrichtung zum Einführen oder Entnehmen eines Stoffes durch eine Körperoberfläche nach Anspruch 1 angegeben.

[0011] Vorzugsweise hat das Gehäuse in einer Richtung, die senkrecht zu der gestochenen Körperoberfläche steht, eine Kompressibilität von weniger als ungefähr 50 µm. Höchst vorzugsweise besteht das Gehäuse aus einem porösen gesinterten Polyethylen hoher Dichte oder einem offenzelligen Polyurethanschaum mit einer Kompressibilität von weniger als ungefähr 25 µm und einem Hohlraumvolumen von ungefähr 10 bis 60%.

[0012] Die Vorrichtung der vorliegenden Erfindung kann in Verbindung mit der Abgabe bzw. Zufuhr eines Stoffes, dem Proben eines Stoffes oder beidem verwendet werden. Insbesondere wird die Vorrichtung der vorliegenden Erfindung in Verbindung mit der transdermalen Abgabe bzw. Zufuhr (delivery) von Medikamenten, dem transdermalen Proben von Analyten oder beidem verwendet. Abgabevorrichtungen zur Verwendung mit der vorliegenden Erfindung umfassen, ohne auf diese beschränkt zu sein, Elektrotransportvorrichtungen, passive Vorrichtungen, osmotische Vorrichtungen und druckgetriebene Vorrichtungen. Probungsvorrichtungen zur Verwendung mit der vorliegenden Erfindung umfassen, ohne auf diese beschränkt zu sein, rückwärts gerichtete Elektrotransportvorrichtungen, passive Vorrichtungen, mit negativem Druck getriebene Vorrichtungen und osmotische Vorrichtungen.

Kurzbeschreibung der Figuren

[0013] In den Figuren beziehen sich gleiche Bezugszeichen auf gleiche Elemente in den verschiedenen Zeichnungen. [Fig. 1](#), [Fig. 2](#) und [Fig. 5](#) bis [Fig. 24](#) offenbaren keine Ausführungsformen der vorliegenden Erfindung.

[0014] [Fig. 1](#) ist eine Querschnittsansicht einer Vorrichtung nach dem Stand der Technik zum Zeitpunkt des Eindringens in die Haut;

[0015] [Fig. 2](#) ist die Vorrichtung von [Fig. 1](#) zu einem späteren Zeitpunkt, wobei das Herausziehen der Mikroprotrusionen aus der Körperoberfläche gezeigt ist;

[0016] [Fig. 3](#) ist eine vergrößerte Querschnittsansicht eines inkompressiblen Reservoirgehäuses und eines Haut-Durchdringungselementes der vorliegenden Erfindung entlang der Linie III-III von [Fig. 4](#);

[0017] [Fig. 4](#) ist eine Draufsicht auf die Vorrichtung von [Fig. 3](#), wobei die Befestigungsauflage zur Erleichterung der Illustration entfernt wurde;

[0018] [Fig. 5](#) ist eine vergrößerte perspektivische Ansicht der Unterseite eines Haut-Durchdringungselementes;

[0019] [Fig. 6](#), [Fig. 8](#) und [Fig. 9](#) sind Draufsichten auf ein inkompressibles Gehäuse und ein

Haut-Durchdringungselement, wobei die Befestigungsauflage zur Erleichterung der Illustration entfernt wurde;

[0020] [Fig. 7](#) ist eine perspektivische Explosionsdarstellung eines integralen inkompressiblen Gehäuses und Haut-Durchdringungselementes mit einer Befestigungsauflage;

[0021] [Fig. 10](#) ist eine Seitenansicht eines inkompressiblen Reservoirgehäuses und Haut-Durchdringungselementes;

[0022] [Fig. 11](#) ist eine Draufsicht auf ein inkompressibles Reservoirgehäuse der vorliegenden Erfindung, wobei die Befestigungsauflage zur Erleichterung der Illustration entfernt wurde;

[0023] [Fig. 12](#) ist eine perspektivische Ansicht eines inkompressiblen Reservoirs;

[0024] [Fig. 13](#) ist eine perspektivische Ansicht eines inkompressiblen Reservoirgehäuses;

[0025] [Fig. 14](#) ist eine perspektivische Ansicht eines Reservoirgehäuses;

[0026] [Fig. 15](#) ist eine perspektivische Explosionsdarstellung eines Elektrotransport-Abgabe-/Probungssystems für einen Stoff;

[0027] [Fig. 16](#) ist eine Unteransicht des Elektrotransport-Abgabe-/Probungssystems für einen Stoff von [Fig. 15](#);

[0028] [Fig. 17](#) ist eine rechte Seitenansicht des Elektrotransport-Abgabe-/Probungssystems für einen Stoff von [Fig. 15](#);

[0029] [Fig. 18](#) ist eine Hinteransicht des Elektrotransport-Abgabe-/Probungssystems für einen Stoff von [Fig. 15](#);

[0030] [Fig. 19](#) ist eine Querschnittsansicht entlang der Linie 19-19 des Elektrotransport-Abgabe-/Probungssystems für einen Stoff von [Fig. 17](#);

[0031] [Fig. 20](#) ist eine diagrammatische Querschnittsansicht eines passiven Abgabe-/Probungssystems für einen Stoff;

[0032] [Fig. 21](#) ist eine perspektivische Explosionszeichnung eines anderen integralen inkompressiblen Reservoirgehäuses und Haut-Durchdringungselementes;

[0033] [Fig. 22](#) ist ein Graph, der den Prozentsatz von Durchgängen zeigt, die eine Stunde nach der Applikation der Mikroprotrusions-Matrizen in die Haut von lebendigen haarlosen Meerschweinchen gefärbt

sind;

[0034] [Fig. 23](#) ist ein Graph, der das Schließen von Durchgängen als Funktion der Zeit nach der Applikation der Mikroprotrusions-Matrizen in die Haut von lebendigen haarlosen Meerschweinchen zeigt; und

[0035] [Fig. 24](#) ist ein weiterer Graph, der das Verschließen von Durchgängen als Funktion der Zeit nach der Applikation von Mikroprotrusions-Matrizen in die Haut von lebendigen haarlosen Meerschweinchen zeigt.

Ausführungsformen der Erfindung

[0036] Im Folgenden wenden wir uns den Zeichnungen im Detail zu. Die Vorrichtung **2** der vorliegenden Erfindung ist allgemein in [Fig. 3](#) gezeigt und umfasst ein hautdurchdringendes Schichtelement oder Plattelement („sheet member“) **6** und ein Gehäuse **15**. Die Vorrichtung **2** wird verwendet, um die transdermale Zufuhr bzw. das Abgeben oder das Probennehmen eines Stoffes zu steigern. Die Begriffe „Substanz“, „Stoff“ und „Medikament“ werden hier miteinander austauschbar verwendet und umfassen in einem weiten Sinne physiologisch oder pharmakologisch aktive Substanzen zum Hervorrufen eines lokalisierten oder systemischen Effektes oder mehrerer Effekte bei Säugetieren, darunter Menschen und Primaten, vogelartiger Tiere, wertvoller zahmer Haus-, Sport- oder Landwirtschaftstiere, oder zum Verabreichen an Labortiere, wie beispielsweise Mäuse, Ratten, Meerschweinchen und dergleichen. Diese Begriffe schließen außerdem Substanzen wie Glukose, andere Körperanalyte, die in dem Gewebe zu finden sind, interstitielle Flüssigkeit und/oder Blut, Alkohol, erlaubte Substanzen und unerlaubte Drogen etc. ein, die durch die Haut getestet werden können.

[0037] Die Haupbarriere für den transdermalen Fluss von Stoffen (z.B. von Medikamenten, die zuzuführen sind, oder Analyten, die als Probe genommen werden sollen) ist die äußerste Hautschicht (d.h., das stratum corneum). Der innere Teilbereich der Epidermis umfasst im Wesentlichen drei Schichten, die üblicherweise als stratum granulosum, stratum malpighii, und als stratum derminativum bezeichnet werden. Die Vorrichtung **2** umfasst ein festes Halteelement **15** und ein nachgiebiges Schichtelement („sheet member“) **6** (siehe [Fig. 5](#), in der sich die Vorrichtung **2** in einer umgekehrten Stellung befindet, um die Mikroprotrusionen zu zeigen), das eine Mehrzahl von Mikroprotrusionen **4** hat, die sich von ihm nach außen erstrecken. Die Vorrichtung **2** wird gegen einen Bereich der Haut gedrückt, durch welchen ein Stoff transdermal verabreicht oder als Probe genommen werden soll. Die Mikroprotrusionen **4** bilden winzige Schlitzte in der Haut und durchdringen zumindest das stratum corneum, so dass der Stoff durch die Haut mit wenig oder keinem Widerstand geführt wird. Typi-

scherweise treten die Mikroprotrusionen in eine Tiefe von bis zu 500 µm in die Haut ein, noch typischerweise in eine Tiefe von 50 bis 300 µm. Die Mikroprotrusionen 4 können Mikroklingen (Fig. 3 und Fig. 5), Nadeln (nicht gezeigt) oder irgendwelche aus einer Mannigfaltigkeit von Konfigurationen zum Perforieren der Haut oder Körperoberfläche sein. Die Mikroprotrusionen 4 durchdringen das stratum corneum der Epidermis, wenn Druck auf die Oberseite (d.h. die hautdistale Seite) des Gehäuses 15 ausgeübt wird, um die Verabreichung oder das Proben eines Stoffes durch eine Körperoberfläche zu steigern. Der Begriff "Körperoberfläche" bezieht sich in seiner vorliegenden Verwendung allgemein auf die Haut, Schleimhaut und Nägel eines Tieres oder eines Menschen, und auf die Außenfläche einer Pflanze. Die Mikroprotrusionen 4 durchdringen die Körperoberfläche, um eine gute Übertragung von dem System in den Körper oder vice versa zu erzeugen.

[0038] Bei den in Fig. 3 bis Fig. 5 gezeigten Ausführungsformen ist das Schichtelement 6 mit einer Mehrzahl von Öffnungen 8 ausgebildet, wobei eine jede Öffnung 8 wenigstens eine Mikroprotrusion 4 entlang seines Umfangs hat. Die Mikroprotrusionen 4 schneiden Mikroschlitz in das stratum corneum, wodurch sie den transdermalen Fluss des Stoffes steigern, der aus den den Stoff enthaltenden oder sammelnden Reservoiren 27, welche durch die Mehrzahl von Hohlräumen 7 beherbergt werden, entlassen bzw. in ihnen gesammelt wird.

[0039] Das Schichtelement 6 kann aus Metall, Silikon oder Plastik bestehen, obwohl Metallen wie Edelstahl und Titan der Vorzug zu geben ist. Das Schichtelement 6 ist aufgrund seiner relativ geringen Dicke allgemein nachgiebig und flexibel. Wenn beispielsweise das Schichtelement 6 aus einem Metall wie Edelstahl oder Titan besteht, hat das Schichtelement 6 typischerweise eine Dicke von nur etwa 5 µm bis ungefähr 100 µm, und insbesondere typischerweise ungefähr 25 µm bis ungefähr 50 µm.

[0040] Gemäß der vorliegenden Erfindung ist ein im Wesentlichen inkompressibles Gehäuse 15 über das Schichtelement 6 hinweg angeordnet (Fig. 3 und Fig. 4). Das Gehäuse 15 ist dann mit einer haftenden Befestigungsauflage 3 an der Körperoberfläche befestigt. Die Auflage 3 (Fig. 7 und Fig. 10) besteht aus einem Schichtmaterial, welches das Gehäuse 15 bedeckt und sich über den Umfangsrand des Gehäuses 15 erstreckt, um einen Kontakt mit der Haut 30 des Patienten herzustellen. Die Vorrichtung 2 wird typischerweise an der Haut appliziert, indem die Vorrichtung 2 in die Haut gedrückt wird, wodurch das Gewebe verlagert wird. In diesem Zustand haftet der Umfangsrand der Auflage 3 an der Oberfläche der Haut, die die Vorrichtung 2 umgibt, an. Dann wird der manuell ausgeübte Druck aufgehoben, was bewirkt, dass die Haut und das darunterliegende Gewebe teil-

weise in ihren Ausgangszustand zurückkehren. Jedoch hält die Auflage 3 das Gehäuse 15 eng gegen die Haut 30, was bewirkt, dass die Haut 30 sich in einem teilweise verlagerten Zustand befindet, wie am besten in Fig. 10 gezeigt ist. Da das Gehäuse 15 im Wesentlichen inkompressibel ist, werden die Mikroprotrusionen 4 in ihrer perforierenden Beziehung mit der Körperoberfläche gehalten, selbst während einer normalen Bewegung des Patienten. Unter Verwendung des inkompressiblen Gehäuses 15 wird somit das Problem der Vorrichtungen aus dem Stand der Technik, nämlich das graduelle Zurückziehen der Mikroprotrusionen 4 aus der Haut, wie in Fig. 2 gezeigt ist, vermieden. Da das Reservoirgehäuse 15 im Wesentlichen inkompressibel ist, kann eine sichere Niederhalterkraft ausgeübt werden, indem die Befestigungsauflage 3 verwendet wird ohne das Stoff-Reservoirmaterial, welches typischerweise aus einer viskosen Flüssigkeit, einem Gel oder einem ähnlichen halbfesten/weichen Material besteht, zu veranlassen, zu fließen, oder sich auf andere Art zu verformen, wodurch gestattet würde, dass sich die Protrusionen 4 aus der Haut zurückziehen, wie dies bei den Vorrichtungen aus dem Stand der Technik tendenziell der Fall war (Fig. 1 und Fig. 2).

[0041] Das in Fig. 3 und Fig. 4 gezeigte Gehäuse ist eine inkompressible Struktur, die eine Mehrzahl von Hohlräumen 7 bildet, die sich durch die Dicke des Trageelementes erstrecken, wobei die Hohlräume 7 kollektiv das Reservoir 27 (Fig. 3) beherbergen, das zum Aufbewahren des abzugebenden Stoffes oder zum Aufnehmen des zu probenden Stoffes bestimmt ist. Zwischen den Hohlräumen 7 befinden sich eine Mehrzahl von Trägern oder Querstücken („cross members“) 5, die mit dem Schichtelement 6 in Kontakt sind und sich über dessen Breite oder Länge erstrecken. Die Querstücke 5 übertragen die Niederhalterkraft, die auf die Oberseite des Gehäuses 15 durch die Auflage 3 ausgeübt wird. Wenn sie mit einer transdermalen Elektrotransportvorrichtung verwendet werden, sind das Schichtelement 6 und/oder das Gehäuse 15 vorzugsweise elektrisch von den stromleitenden Elementen (z.B. den Elektroden) der Elektrotransportvorrichtung isoliert, um einen Kurzschluss des Medikamentenreservoirs zu vermeiden. Dies kann erreicht werden, indem elektrisch isolierende Materialien oder Beschichtungen für das Schichtelement 6 und/oder das Gehäuse 15 verwendet werden.

[0042] Die Auflage 3 kann aus einem Schichtmaterial hergestellt werden, was entweder elastisch oder inelastisch ist. Beispiele für inelastische Schichtmaterialien umfassen Polyethylenterephthalatfilme und andere mit Gewebe verstärkte Polymerfilme. Ein Beispiel für eine elastische Auflage ist Medpar™. Elastischen Schichtmaterialien für die Auflage ist der Vorzug zu geben.

[0043] In der vorliegenden Schrift bedeutet der Begriff "inkompressibel" unter Bezugnahme auf das Gehäuse **15**, dass das Gehäuse **15** nur in einem geringen Ausmaß durch die Niederhaltekraft, die durch die Befestigungsauflage **3** ausgeübt wird, senkrecht zur Hautoberfläche komprimiert wird. Vorzugsweise wird das Gehäuse **15** μm eine Strecke von weniger als $250 \mu\text{m}$, und besonders vorzugsweise weniger als $50 \mu\text{m}$ komprimiert, wenn die Niederhaltekraft durch die Befestigungsauflage **3** ausgeübt wird.

[0044] Das Gehäuse **15** kann aus einem jeden Material hergestellt werden, das die oben genannte niedrige Kompressibilität aufweist. Geeignete Materialien umfassen Metalle, Metalllegierungen, Keramiken, Gläser, inkompressible Kunststoffe, inkompressible polymerische Schaumstoffe, und inkompressible verstärkte (karbonfaserverstärkte) Polymere. Ein besonders bevorzugtes inkompressibles Gehäusematerial ist ein poröses gesintertes hochdichtes Polyethylen, das unter dem Handelsnamen Porex® der Firma Porex Technologies, Incorporated, aus Fairburn, GA verkauft wird.

[0045] Das Gehäuse **15** kann entweder steif oder flexibel sein, aber vorzugsweise ist es flexibel, so dass es sich leichter an eine Körperoberfläche eines Patienten (z.B. an die Haut am Arm eines Patienten) anpasst. Wenn das Gehäuse **15** eine ebene hautproximale Fläche hat, hat das Gehäuse **15** vorzugsweise die Fähigkeit, sich in Antwort auf die Niederhaltekraft, die durch die Auflage **3** ausgeübt wird, in eine gekrümmte Form zu biegen. Am besten biegt sich das Gehäuse **15** (in Antwort auf die angewandte Niederhaltekraft) derart, dass die hautproximale Fläche des Gehäuses **15** einen Krümmungsradius von weniger als ungefähr 10 cm hat. Alternativ kann das Gehäuse in individuellen steifen Abschnitten angeordnet sein, wobei nebeneinander liegende Abschnitte scharnierartig aneinander befestigt sind.

[0046] Verschiedene Reservoirgehäuse **15** sind in [Fig. 3](#) bis [Fig. 4](#) und [Fig. 6](#) bis [Fig. 14](#) gezeigt. In [Fig. 3](#) bis [Fig. 4](#), [Fig. 6](#) bis [Fig. 9](#) und [Fig. 15](#) besteht das Gehäuse aus einer Umfangswand **53** (z.B. einer ringförmigen Wand), die zumindest ein Querstück **5** hat, das sich durch das Trageelement **15** erstreckt, um eine Mehrzahl von Hohlräumen **7** zu bilden, die das Reservoir für den Stoff beherbergen, und um die anliegende Niederhaltekraft im Wesentlichen gleichmäßig über das Schichtelement **6** zu übertragen und ohne das Gehäuse **15** zu komprimieren. Die Querstücke erstrecken sich in [Fig. 6](#), [Fig. 8](#) und [Fig. 15](#) im Wesentlichen diagonal durch das Volumen, das durch die äußere Wand des Gehäuses **15** eingeschlossen ist. Der Begriff "diagonal", wie er hier verwendet wird, soll andere Ausführungsformen als Querstücke, die zwei Ecken einer geradlinigen Figur verbinden, beschreiben, die nicht benachbart sind oder durch zwei nicht benachbarte Ränder eines Po-

lyeders verlaufen, wie aus den in den Figuren gezeigten Ausführungsformen deutlich wird. Wie zu sehen ist, umfassen die Querstücke schräge ([Fig. 8](#)) und nicht-schräge ([Fig. 9](#)) Querstücke, sowie wabenartige Konfigurationen ([Fig. 4](#)). Die Anzahl von Querstücken hängt von einer Reihe von Faktoren ab, beispielsweise der relativen strukturellen Integrität oder Flexibilität des Schichtelementes **6** und des Gehäuses **15**, der Längs- oder Querabmessung des Gehäuses **15**, der Größe des Hautkontakt-Bereiches des Stoffreservoirs und dem Volumen des Stoffreservoirs. Wenn ein Schichtelement **6** verwendet wird, das aus einem dünnen Metall gebildet wird, beträgt der maximale Abstand zwischen benachbarten Querstücken **5** im Gehäuse **15** im Allgemeinen nicht mehr als ungefähr das Vierfache, und vorzugsweise nicht mehr als ungefähr das Zweifache des Abstandes zwischen benachbarten Mikroprotrusionen **4** im Schichtelement **6**. [Fig. 9](#) zeigt, dass das Gehäuse **15** eine Mehrzahl von inneren ringförmigen Wänden umfassen kann, die durch die Querstücke **5** mit der äußeren ringförmigen Wand **53** verbunden sind.

[0047] [Fig. 7](#) zeigt ein Schichtelement **6**, bei dem die Mikroprotrusionen **4** sich von einem den Körper berührenden Rand **49** eines dünnen Schichtelementes **6** nach außen erstrecken. In diesem Beispiel ist die Ebene des Schichtelementes **6** während der Anwendung ungefähr senkrecht zur Körperoberfläche gerichtet. Das Schichtelement **6** hat eine Spiralkonfiguration, welche Hohlräume **51** definiert, die zum Halten eines Stoff enthaltenden oder eines Stoff empfangenden Reservoirs (in [Fig. 7](#) nicht gezeigt) bestimmt sind. Es können ein Aufrollen, ein Falten (nicht gezeigt) und ein Krümmen (nicht gezeigt) sowie andere Formen des Formens des Schichtelementes **6** aus seinem im Wesentlichen ebenen Zustand entlang seiner Länge verwendet werden, um eine Struktur zu bilden, die eine Mehrzahl von Hohlräumen **51** aufweist. Somit bildet das Schichtelement **6** von [Fig. 7](#) ein integrales Stoffreservoir-Beherbergungs- und Hautdurchdring-Element.

[0048] Wie das integrale Beherbergungs-/Hautdurchdring-Element von [Fig. 7](#), zeigt auch [Fig. 21](#) ein integrales inkompressibles Reservoir-Beherbergungs- und Hautdurchdring-Element, welches mit Bezugszeichen **2'** bezeichnet ist. Ein jedes der Schichtelemente **106** hat ein Paar von Löchern **102**, **103**, durch welche Bolzen **105** gesteckt werden. Abstandshalter (z.B. hohle zylindrische Elemente oder Beilagscheiben) **107** sind zwischen den Schichtelementen **106** angeordnet, um zwischen ihnen Hohlräume **127** zu bilden. Die beabstandeten Schichtelemente **106** werden als eine Einheit zusammengehalten, indem Muttern **104** an den Enden der Bolzen **105** befestigt werden, oder indem andere bekannte Befestigungselemente verwendet werden. Wie in der Vorrichtung von [Fig. 3](#) können die Hohlräume **127** mit einem Gelmaterial gefüllt werden, das geeignet ist,

den heilsamen Stoff, der abzugeben ist, zu enthalten oder das zu probende Körperanalyt zu empfangen. Die einzelnen Schichtelemente **106**, die ungefähr senkrecht zur Oberfläche der Haut gerichtet sind, bestehen aus einem Metall, welches in einer Richtung senkrecht zur Hautoberfläche im Wesentlichen inkompressibel ist. Somit führt eine Niederhalterkraft, die auf die oberen bzw. hautdistalen Ränder der Schichtelemente **106** durch eine haftende Auflage **3** (in [Fig. 21](#) nicht gezeigt) ausgeübt wird, nicht dazu, dass sich die Schichtelemente signifikant in einer Richtung senkrecht zur Hautoberfläche zusammendrücken.

[0049] Die Fläche des Gehäuses **15**, welche die hautdistale Seite bzw. den Rand des Schichtelementes **6** berührt, ist in [Fig. 3](#) und [Fig. 14](#) im Wesentlichen als flach (d.h. eben) dargestellt. Höchst vorzugsweise hat jedoch die Fläche des Gehäuses **15**, welche das Schichtelement **6** berührt, eine konvexe oder gekrümmte (z.B. kuppelartig oder zylindrisch geformte) Fläche **54**, die am besten in [Fig. 10](#) gezeigt ist. Der Krümmungsradius der konvexen oder zylindrisch geformten Fläche **54** beträgt vorzugsweise mindestens 5 cm, besser noch zumindest 10 cm.

[0050] [Fig. 11](#) zeigt eine alternierende Ausführungsform des inkompressiblen Reservoirgehäuses **15**. Das Gehäuse **15** umfasst eine Mehrzahl von Streifen, die eine Wellenform (z.B. eine Sinusform) aufweisen und senkrecht zur Ebene des Schichtelementes **6** gerichtet sind. Das Schichtelement **6** hat dieselbe Konfiguration wie in [Fig. 5](#) gezeigt ist, mit Öffnungen **8** darin und zugehörigen Mikroprotrusionen **4** (in [Fig. 11](#) nicht gezeigt). Die Streifen **91**, **93** werden vorzugsweise an ihren Kontaktpunkten **95** aneinander befestigt, beispielsweise durch Schweißen, für den Fall, dass die Schichten **91**, **93** aus Metall oder Kunststoff bestehen. Die Konfiguration der benachbarten Streifen **91**, **93** erzeugt Hohlräume **97** zwischen ihnen, um ein geeignetes Reservoirmaterial zu enthalten. Somit wird die Höhe der Streifen **91** und **93** teilweise durch das Volumen, und somit die Dicke, des Reservoirmaterials bestimmt werden, welches in die Hohlräume **97** eingelegt ist.

[0051] [Fig. 12](#) zeigt ein inkompressibles Reservoirgehäuse **15**. Das Gehäuse **15** umfasst eine gewellte Schicht **101**. Die gewellte Schicht **101** ist geeignet, mit der hautdistalen Seite des Schichtelementes **6** in Kontakt zu stehen. Falls nötig, können eine Abdeckschicht (in [Fig. 12](#) nicht gezeigt), welche die hautdistale Seite der gewellten Schicht **101** bedeckt, oder Träger (in [Fig. 12](#) ebenfalls nicht gezeigt) entlang der Seitenränder der gewellten Schicht **101** verwendet werden, um eine zusätzliche Inkompressibilität und/oder Steifigkeit herzustellen, um eine jegliche Tendenz der Schicht **101**, sich entlang der Wellen-Faltungen zu biegen oder zu falten, wenn eine Niederhalterkraft auf die hautdistale Seite der Schicht

101 ausgeübt wird, zu verhüten. Optional kann die gewellte Schicht **101** eine Mehrzahl von Öffnungen (in [Fig. 10](#) nicht gezeigt) aufweisen, wodurch es dem Stoff ermöglicht wird, sich durch die gewellte Schicht **101** hindurch zu bewegen. Die Größe und die Anzahl der Öffnungen können variieren, so lange die strukturelle Integrität und Inkompressibilität der gewellten Schicht **101** nicht beeinträchtigt wird. Die Öffnungen in der Schicht **101** ermöglichen es, zusätzliches Reservoirmaterial in die Hohlräume **104** zu geben, welche an die hautdistale Seite der Schicht **101** angrenzen. Das Reservoirmaterial kann in die Hohlräume **103** gefüllt werden, die zwischen den Falten oder Wellen und dem darunter liegenden Schichtelement **6** ausgebildet sind.

[0052] [Fig. 13](#) offenbart eine gewellte Schicht **101**, bei der die Wellen-Faltungen nicht alle parallel zueinander sind. Ähnlich wie bei der Vorrichtung von [Fig. 12](#), kann die Vorrichtung von [Fig. 13](#) ebenfalls, falls nötig, mit einer Abdeckschicht über der hautdistalen Seite der gewellten Schicht **101** versehen sein, oder alternativ mit einem ringförmigen Träger, der die gewellte Schicht **101** umgibt, um die strukturelle Inkompressibilität der gewellten Schicht **101** zu steigern. Wie bei der Vorrichtung von [Fig. 12](#), kann ferner die Vorrichtung von [Fig. 13](#) mit einer Mehrzahl von Öffnungen (in [Fig. 13](#) nicht gezeigt) in der gewellten Schicht **101** versehen sein, um die Abgabe des Stoffes durch diese hindurch zu gestatten. Solche Öffnungen machen es möglich, Hohlräume **104** zum Enthalten von Stoff-Reservoirmaterial zu verwenden.

[0053] Das Reservoirgehäuse **15**, das in [Fig. 14](#) dargestellt ist, umfasst ein flexibles, poröses und doch im Wesentlichen inkompressibles Material, wie beispielsweise ein poröses gesintertes Polyethylen hoher Dichte. Solche porösen gesinterten Polyethylene hoher Dichte haben typischerweise ein Porenvolumen im Bereich von ungefähr 10 bis 60%, und vorzugsweise ungefähr 30 bis 40%. Eine flüssige Lösung, ein Gel oder ein anderes halb-festes Stoffreservoirmaterial kann leicht in die Hohlräume solcher gesinterten porösen Materialien unter Verwendung von bekannten Pump-Techniken eingeführt werden. Ein Beispiel ist das Porex® genannte gesinterte poröse Polyethylen hoher Dichte, welches von der Firma Porex Technologies aus Fairburn, GA, verkauft wird.

[0054] Die Mikroprotrusionen oder Mikroklingen **4** werden im Allgemeinen aus einem einzigen Materialstück gebildet und sind ausreichend stark und lang, um zumindest das stratum corneum der Haut zu durchdringen. Die Mikroprotrusionen **4** und das Schichtelement **6** sind im Wesentlichen impermeabel, oder sie sind impermeabel für die Passage des Stoffes. Die Breite einer jeden Mikroprotrusion kann innerhalb eines Breitenbereiches beliebig sein. Die Breite der Mikroprotrusion am Schnitt der Mikropro-

trusion und der Körperoberfläche, nachdem die Mikroprotrusions-Matrix eingeführt wurde, beträgt typischerweise mindestens 25 µm. Die benötigte Länge der Klingen unterliegt der Variation der Körperoberfläche, die durchdrungen wird, und entspricht mindestens der natürlichen Dicke des stratum corneum, da ein Hauptmerkmal der Erfindung darin besteht, dass die Mikroprotrusionen dazu bestimmt sind, zumindest durch das stratum corneum und in die Epidermis einzudringen. Üblicherweise werden die Mikroprotrusionen eine Länge und eine Konfiguration haben, die eine Eindringtiefe von ungefähr 25 µm bis 400 µm erreicht, wobei die Eindringtiefe für die meisten Anwendungen zwischen ungefähr 50 µm und 200 µm liegt. Die Mikroprotrusionen **4** können schräge (d.h. gewinkelte) vorlaufende Kanten **64** ([Fig. 5](#)) haben, um die Einführungskraft weiter zu verringern, die benötigt wird, um die Mikroprotrusionen in das Hautgewebe zu drücken. Die vorlaufenden oder führenden Kanten einer jeden Mikroprotrusion **4** können alle den gleichen Winkel haben, oder können unterschiedliche Winkel aufweisen, die geeignet sind, die Haut zu durchdringen. Alternativ kann die vorlaufende Kante einer jeder Mikroprotrusion gekrümmt sein, wobei sie beispielsweise eine konvexe oder konkave Form aufweist, oder sie kann in eine beliebige Zahl von geneigten Segmenten unterteilt sein, so dass das erste Segment bezüglich der Vertikalen relativ steil ist, und das zweite Segment bezüglich der Vertikalen gradueller geneigt ist.

[0055] Das Schichtelement **6** kann in einem Fotolithografieprozess hergestellt werden, gefolgt von einem chemischen Ätzprozess, gefolgt von einer Mikrostanz-Operation, wie in WO 97/48440 offenbart ist. Das in [Fig. 7](#) gezeigte Schichtelement benötigt einen zusätzlichen Schritt des Formens des ebenen Schichtelementes **6** in die gewünschte, einen Hohlraum definierende Form (d.h. Spirale, Serpentine, konzentrische Kreise etc.). Dies kann unter Verwendung von bekannten Biege-, Walz-, Falte- und/oder Form-Techniken für Metallbleche bewerkstelligt werden. Im Allgemeinen befinden sich die Mikroprotrusionen **4** in einem Winkel von etwa 90° bezüglich der Fläche **48** ([Fig. 5](#)) des Schichtelementes **6**, nachdem sie gestanzt wurden, aber sie können unter einem jeden Winkel vorwärts oder rückwärts von der senkrechten Position angeordnet werden, der die Durchdringung des stratum corneum erleichtert.

[0056] Das Schichtelement **6** und die Mikroprotrusionen **4** können aus Materialien hergestellt werden, die eine ausreichende Festigkeit und Herstellbarkeit haben, um Mikroprotrusionen herzustellen, wie beispielsweise Gläser, Keramiken, feste Polymere, verstärkte (z.B. kohlefaserverstärkte) Polymere, Metalle und Metalllegierungen. Beispiele von Metallen und Metalllegierungen umfassen, ohne auf diese beschränkt zu sein, Edelstahl, Eisen, Stahl, Zinn, Zink, Kupfer, Gold, Platin, Aluminium, Germanium, Zirkoni-

um, Titan und Titanlegierungen. Das Schichtelement und die Mikroprotrusionen können eine dünne Schicht einer Gold-, Platin-, Iridium-, Titan- oder Rhodium-Beschichtung aufweisen. Beispiele von Gläsern umfassen Silikamaterialien und entgaste Gläser, wie beispielsweise "PHOTOCERAM", welches bei Corning in Corning, NY, erhältlich ist. Beispiele für Polymere umfassen, ohne auf diese beschränkt zu sein, Polystyren, Polymethylmethacrylat, Polypropylen, Polyethylen, "Bakelit", Celluloseacetat, Ethylcellulose, Styren/Acrylonitril-Copolymere, Styren/Butadien-Copolymere, Acrylonitril/Butadien/Styren (ABS)-Copolymere, Polyvinylchlorid und Acrylsäurepolymere, einschließlich Polyacrylate und Polymethacrylate.

[0057] Die Anzahl der Mikroprotrusionen **4** und Öffnungen **8** einer jeden der Ausführungsformen des Schichtelementes **6** ist variabel in Hinblick auf die erwünschte Flussrate, den zur Probe genommenen oder den abgegebenen Stoff, die verwendete Vorrichtung zum Abgeben oder Proben (d.h. Elektrotransport, passiv, osmotisch, druckgetrieben etc.) und andere Faktoren, wie dem Durchschnittsfachmann evident ist.

[0058] Ein optionales Verbindungsmedium (nicht gezeigt) kann zuvor auf der die Haut berührenden Seite **48** des Schichtelementes **6** angeordnet werden, welches die in

[0059] [Fig. 3](#) bis [Fig. 5](#) gezeigte Konfiguration hat, wie in der WO 98/28037 gelehrt wird. Das Verbindungsmedium wirkt, wenn es verwendet wird, als Leitung für den Stoff und wirkt als Brücke zwischen dem den Stoff enthaltenden oder sammelnden Reservoir und der Haut, wodurch es einem Stoff gestattet, durch dieses hindurch ungehindert transportiert zu werden.

[0060] Eine Art einer transdermalen Abgabe-/Proben Vorrichtung, die mit der vorliegenden Erfindung genutzt werden kann, beruht auf dem Erzeugen eines elektrischen Stroms über die Körperoberfläche oder "Elektrotransport". In dem Feld tätige Personen werden erkennen, dass die vorliegende Erfindung in Verbindung mit einer großen Vielfalt von Elektrotransportsystemen verwendet werden kann, da die Erfindung in dieser Hinsicht in keiner Weise beschränkt ist. Für Beispiele von Elektrotransportsystemen wird Bezug genommen auf die US-Patente Nr. 5,147,296 von Theeuwes et al., 5,080,646 von Theeuwes et al., 5,169,382 von Theeuwes et al., 5,423,739 von Phipps et al., 5,385,543 von Haak et al., 5,310,404 von Gyory et al. und 5,169,383 von Gyory et al., wobei ein jedes der darin offenbarten Elektrotransportsysteme in Verbindung mit der vorliegenden Erfindung genutzt werden kann.

[0061] [Fig. 15](#) bis [Fig. 19](#) illustrieren eine repräsen-

tative Elektrotransport-Abgabe-/Probungs-Vorrichtung **10**, die in Verbindung mit einem Gehäuse **15** und einer Hautdurchdring-Vorrichtung **2** verwendet werden kann. Die Vorrichtung **10** umfasst ein oberes Gehäuse **16**, eine Leiterplattenbaugruppe **18**, ein unteres Gehäuse **20**, eine Donorelektrode **22**, eine Gegenelektrode **24**, ein Donorreservoir **27**, ein Gegenreservoir **28** und ein hautkompatibles Haftmittel **30**. Das obere Gehäuse **16** hat seitliche Flügel **31**, die dabei helfen, die Vorrichtung **10** an der Haut eines Patienten zu halten. Eine gedruckte Leiterplattenbaugruppe **18** umfasst einen integrierten Schaltkreis **19**, der mit diskreten Komponenten **40** und einer Batterie **32** gekoppelt ist. Die Leiterplattenbaugruppe **18** ist an dem Gehäuse **16** mit Stäben **33**, von denen nur einer in [Fig. 17](#) gezeigt ist, befestigt, welche durch Öffnungen **13a** und **13b** verlaufen, wobei die Enden der Stäbe erwärmt/geschmolzen werden, um die Leiterplattenbaugruppe **18** an dem Gehäuse **16** festzulegen. Das untere Gehäuse **20** ist an dem oberen Gehäuse **16** mit Hilfe der Haftschrift **30** befestigt, wobei die Oberfläche **34** der Haftschrift **30** sowohl an dem unteren Gehäuse **20** als auch dem oberen Gehäuse **16** inklusive der Unterseiten der Flügel **31** anhaftet. (Teilweise) auf der Unterseite der Leiterplattenbaugruppe **18** ist eine Knopfzellenbatterie **32** gezeigt. Es können auch andere Arten von Batterien verwendet werden, um die Vorrichtung **10** mit Strom zu versorgen, in Abhängigkeit von dem Bedarf.

[0062] Das inkompressible Reservoirgehäuse **15** der vorliegenden Erfindung ist so bemessen und geformt, dass es eng sitzend in eine Mulde **25'** im unteren Gehäuse **20** passt. Die Donorelektrode **22** passt ebenfalls in die Mulde **25**, die an die hautdistale Fläche des Reservoirgehäuses **15** angrenzt. Es ist wichtig, dass die Elektrode **22** ebenfalls aus im Wesentlichen inkompressiblem Material, wie beispielsweise einer metallischen Folie besteht. Ein Schichtelement **6**, welches eine Mehrzahl von Mikroprotrusionen **4** hat und dem in [Fig. 5](#) gezeigten ähnlich ist, ist an die hautproximale Fläche des Reservoirgehäuses **15** angrenzend angeordnet. Wenn die Vorrichtung **10** auf die Haut eines Patienten gesetzt wird, erstrecken sich somit die Mikroprotrusionen **4** nach unten, und sie sind geeignet, die äußerste Schicht der Haut des Patienten zu durchstechen, wie am besten in [Fig. 17](#) bis [Fig. 19](#) gezeigt ist. Das untere Gehäuse **20** umfasst ein nicht dehnbares, geformtes oder gegossenes Material, wie beispielsweise Polypropylen. Die Kombination des unteren Gehäuses **20** mit der Mulde **25'**, welche die Vorrichtung **2** umgibt, in Kombination mit der Haftschrift **30**, bildet ein weiteres Beispiel eines Mittels zum Befestigen des Gehäuses **15** und des Hautdurchdring-Elementes **2** mit den Mikroprotrusionen **4** an der Haut des Patienten.

[0063] Die Vorrichtung **10** umfasst im Allgemeinen eine Batterie **32**, elektronische Schaltkreise **19**, **40**, Elektroden **22**, **24**, ein Gegenreservoir **28**, ein Halte-

element **15**, welches ein Donorreservoir **27** beherbergt, und eine Hautdurchdring-Vorrichtung **2**, von denen alle in eine eigenständige Einheit integriert sind. Die Elektroden **22**, **24** und die Reservoirs **27**, **28** werden von dem unteren Gehäuse **20** gehalten. Die Ausgänge (nicht in [Fig. 15](#) gezeigt) der Leiterplattenbaugruppe **18** bilden unter Verwendung von elektrisch leitfähigen Haftstreifen **42**, **42'** einen elektrischen Kontakt mit den Elektroden **24** und **22** durch Öffnungen **23**, **23'** in den Mulden **25**, **25'**, welche in dem unteren Gehäuse **20** ausgebildet sind. Die Elektroden **22** und **24** befinden sich wiederum in direktem mechanischen und elektrischen Kontakt mit den Oberseiten **44'**, **44** der Reservoirs **27** und **28**. Die Unterseite **46** des Gegenreservoirs **28** berührt die Haut des Patienten durch die Öffnung **29** in der Haftschrift **30**. Die Unterseite **46'** des Donorreservoirs **27** berührt die Haut des Patienten durch die Mehrzahl von Öffnungen **8** in der Hautdurchdring-Vorrichtung **2**, wie am besten in [Fig. 3](#) gezeigt ist. Der Stoff im Donorreservoir **27** liegt typischerweise in Form einer Lösung vor, höchst vorzugsweise in einer wässrigen Lösung, wobei die Lösung in einem festen Matrixmaterial, wie beispielsweise einer hydrophilen Polymermatrix (z.B. einem Hydrogel) enthalten ist, welches eine freie Beweglichkeit des Stoffes durch es hindurch gestattet. Das Reservoir-Matrix-Material füllt die Hohlräume zwischen den Querstücken **5** und den Öffnungen **8** in der Schicht **6** (nicht in [Fig. 15](#) gezeigt), so dass das Stoffreservoir sich mit der Körperoberfläche in Kontakt befindet, wie am besten in [Fig. 3](#) gesehen werden kann. Wie oben diskutiert wurde, kann ein Verbindungsmedium als eine Schicht auf die hautproximale Seite der Schicht **6** aufgebracht werden, durch welche die Mikroklingen **4** hindurch verlaufen. Das optionale Verbindungsmedium bewirkt einen konsistenteren Stoff-Flussweg zwischen dem Donorreservoir **27** und der Haut. Typischerweise befindet sich der Stoff anfangs sowohl im Reservoir als auch im Verbindungsmedium, aufgrund von Diffusion oder weil das Reservoir und das Verbindungsmedium durch das gleiche Material gebildet werden.

[0064] Die Vorrichtung **10** haftet an der Körperoberfläche (z.B. Haut) des Patienten mit Hilfe einer peripheren Haftschrift **30** (welche eine obere haftende Seite **34** und eine den Körper berührende haftende Seite **36** hat), und, optional, mit Hilfe von Verankerungselementen auf der Vorrichtung **2** aus einer jeden der hier diskutierten Ausführungsformen. Ferner kann optional das Verbindungsmedium **65** klebrig oder haftend sein, um bei dem Beibehalten des Grenzflächenkontaktes mit der Haut mitzuhelfen. Die haftende Seite **36** bedeckt die gesamte Unterseite der Vorrichtung **10**, mit Ausnahme der Orte, an denen die Vorrichtung **2** und das Gegenelektrodenreservoir **28** angeordnet sind. Die haftende Seite **36** hat Hafteigenschaften, die sicherstellen, dass die Vorrichtung **10** während normaler Aktivität des Benutzers an ihrem Ort bleibt, und gleichzeitig eine annehmbare Ent-

fernung nach der vorbestimmten Trageperiode (z.B. 24 Stunden) gestatten. Die obere haftende Seite **34** haftet an dem unteren Gehäuse **20** und hält die Elektroden und die Stoffreservoirs in den Gehäusemulden **25**, **25'** und die Vorrichtung **2** an dem unteren Gehäuse **20**, sowie das untere Gehäuse **20** an dem oberen Gehäuse **16**.

[0065] Die Stoff-Abgabe-/Probungs-Vorrichtung ist mit einer Trägerfolie (nicht gezeigt) auf der Vorrichtung **10** versehen, um die Unversehrtheit der Haftschrift **30** beizubehalten, wenn die Vorrichtung nicht verwendet wird. Während der Verwendung wird die Trägerfolie von der Vorrichtung abgezogen, bevor die Vorrichtung auf die Haut gesetzt wird. Die Vorrichtung **10** hat außerdem einen Druckknopfschalter **12**, der, wenn er gedrückt wird, die Vorrichtung **10** einschaltet, was dem Benutzer mit Hilfe einer LED **14**, die zu leuchten beginnt, zu verstehen gegeben wird. Der Stoff wird durch die Haut des Patienten (z.B. an dem Arm) durch Elektrotransport über ein vorbestimmtes Abgabeventall abgegeben.

[0066] In anderen Beispielen werden passive transdermale Abgabe- oder Probungsvorrichtungen verwendet, wobei das Gehäuse **15** zuvor auf der Oberfläche (d.h. der hautdistalen Fläche) des Elementes **6** angeordnet wird. Personen, die in dem Gebiet tätig sind, werden erkennen, dass die vorliegende Erfindung in Verbindung mit einer großen Vielfalt von passiven transdermalen Systemen verwendet werden kann, da die Erfindung in dieser Hinsicht nicht beschränkt ist. Für Beispiele von passiven Systemen wird, ohne darauf beschränkt zu sein, Bezug genommen auf US-Patente Nr. 4,379,454 von Campbell et al., 4,58,580 von Gale et al., 4,832,953 von Campbell et al., 4,698,026 von Gale et al., 4,867,982 von Campbell et al., und 5,268,209 von Hunt et al. Ein Beispiel einer transdermalen Abgabe-/Probungs-Vorrichtung ist in [Fig. 20](#) dargestellt. Ein Gehäuse **15**, welches die Ränder des Schichtelementes **6** in seiner äußeren ringförmigen Wand **53** eingebettet hat, ist in einem Schaumpolster **57** untergebracht, welches an die Körperoberfläche appliziert (d.h. angeheftet) werden kann. Die Ränder des Schichtelementes **6** müssen nicht in der äußeren ringförmigen Wand eingebettet sein, da das Schichtelement **6** an dem Gehäuse **15** befestigt sein kann, wie in den vorherigen Ausführungsformen beschrieben wurde. Über die ringförmige Wand **53** und das Querstück **5** erstreckt sich ein Deckel **59**. Der Deckel **59** ist an beiden Enden an der äußeren ringförmigen Wand **53** und dem Schaumpolster **57** befestigt. Die hautproximale Fläche des Schaumpolsters **57** ist mit einem Haftmittel beschichtet und haftet an der Haut an. Somit bildet die Kombination des Schaumpolsters **57** und des Deckels **59** noch ein anderes Mittel zum Befestigen des Reservoirgehäuses **15** an der Haut eines Patienten. Die passive Abgabe-/Probungs-Vorrichtung hat ein peripheres Haftmittel an der den Körper berührenden

Fläche des Schaumpolsters **57** und ein haftendes Grenzflächengel (nicht gezeigt) an der den Körper berührenden Seite des Elementes **2**.

[0067] Personen, die auf dem Gebiet tätig sind, werden erkennen, dass die vorliegende Erfindung auch in Verbindung mit einer großen Vielzahl von osmotischen und druckgetriebenen Systemen verwendet werden kann, da die Erfindung in dieser Hinsicht nicht auf eine spezielle Vorrichtung beschränkt ist. Für Beispiele von osmotischen und druckgetriebenen Vorrichtungen wird auf die US-Patente Nr. 4,340,480 von Eckenhoff, 4,655, 766 von Theeuwes, 4,753,651 von Eckenhoff, 5,279,544 von Gross et al., 4,655,766 von Theeuwes, 5,242,406 von Gross et al. und 4,753,651 von Eckenhoff verwiesen, wobei ein jedes derselben mit der vorliegenden Erfindung verwendet werden kann.

[0068] Diese Erfindung ist von Nutzen in Verbindung mit der Abgabe von Stoffen in einer weiten Klasse von Medikamenten, die normalerweise durch Körperoberflächen und Membranen, inklusive der Haut, abgegeben bzw. zugeführt werden. Im Allgemeinen beinhaltet dies Medikamente in allen größeren therapeutischen Gebieten. Die Erfindung ist nützlich für die transdermale Zufuhr von Proteinen, Peptiden und Fragmenten derselben, seien sie natürlich vorkommend, chemisch synthetisiert oder rekombinant hergestellt. Die Erfindung kann darüber hinaus in Verbindung mit der Zufuhr von Impfstoffen, nukleotiden Medikamenten, inklusive oligonukleotiden Medikamenten, polynukleotiden Medikamenten und Genen verwendet werden. Diese Substanzen haben typischerweise ein Molekulargewicht von wenigstens 300 Dalton und noch typischerweise ein Molekulargewicht von wenigstens ungefähr 300 bis 40.000 Dalton. Wie erwähnt wurde, kann die Vorrichtung **2** der vorliegenden Erfindung auch mit Probungs-Vorrichtungen verwendet werden, welche umgekehrten Elektrotransport (d.h. umgekehrte Iontophorese und/oder umgekehrte Elektroosmose, für den Fall, dass ungeladene Materialien wie beispielsweise Glukose geprobt werden), Osmose und passive Diffusion umfassen, ohne auf diese beschränkt zu sein. Für Beispiele wird Bezug genommen auf US-Patente Nr. 4,756,314 von Eckenhoff et al., 5,438,984 von Schoendorfer, 5,279,543 von Glickfeld et al. und 5,362,307 von Guy et al. Die Erfindung wird ferner durch die folgenden spezifischen Beispiele illustriert.

Beispiel 1

[0069] Haarlose Meerschweinchen wurden mit Ketamin/Xylacin anästhesiert. Die Haut wurde mit Seife und Wasser gewaschen, getrocknet und dann sanft mit einem Isopropylalkoholtupfer abgerieben. Die Haut der Tiere wurde manuell bidirektional gedehnt, und ein Schaumgehäuse (Außendurchmesser 3,8 cm, Innendurchmesser 1,6 cm und Dicke 1,6 cm)

wurde auf die gedehnte Hautstelle gesetzt. Eine Mikroprotrusions-Matrix („microprotrusion-array“) (eine Edelstahlschicht mit einer Mehrzahl von Öffnungen darin, einer Dicke von 25 μm , einer Mikroprotrusions-Länge von 500 μm , einer Mikroprotrusions-Dichte von 72 Mikroprotrusionen pro cm^2 , und einer Hautkontaktfläche von 2 cm^2 (kreisrund, Durchmesser 1,6 cm)) wurde in die Mitte des Schaumgehäuses mit der Mikroprotrusionsseite nach unten eingesetzt. Ein harter Plastikknopf (Durchmesser 1,6 cm) wurde auf der hautdistalen Seite der Mikroprotrusions-Matrix angeordnet. Die Mikroprotrusionen wurden in die Haut gezwungen, indem die Haut dort, wo das Gehäuse und die Mikroprotrusions-Matrix angeordnet wurden, gefaltet wurde. Der Daumen wurde über den Knopf gelegt und der Zeigefinger befand sich unter dem Hautlappen und direkt unterhalb der Mikroprotrusions-Matrix. Ein manueller Druck (ungefähr 2 kg/cm^2) wurde für ungefähr 10 Sekunden ausgeübt. Ein jeder Applikationstyp wurde dreifach zu jedem Zeitpunkt durchgeführt.

[0070] Für die Vorbehandlung wurde die Mikroprotrusions-Matrix nach der manuellen Applikation entfernt, und die Abziehfolie von dem Schaumgehäuse entfernt. Die Kammer wurde entweder mit 350 μL eines Gels gefüllt, welches eine mit wässrigem Phosphat gepufferte Salzlösung umfasst, welche 3% Hydroxyethylcellulose (HEC-Gel) enthält, oder einem Gel, welches eine mit wässrigem Phosphat gepufferte Salzlösung umfasst, welche 23% Polyvinylalkohol (PVOH-Gel) enthält. Eine Trägermaterialabdeckung („release liner top“) (Durchmesser 3,8 cm) wurde oben auf dem Schaumgehäuse angeklebt. Die Tiere wurden mit einem Vetrap™-Klebeband umwickelt, und es wurde ihnen erlaubt, sich bis zu Ende der spezifizierten Tragezeit zu erholen.

[0071] Für die in situ-Behandlung wurde die Mikroprotrusions-Matrix nach der manuellen Applikation an ihrem Ort gelassen. Die Trägerfolie wurde von dem Schaumgehäuse entfernt, und eine hydrophile poröse gesinterte Matrix aus Polyethylen hoher Dichte (Fläche 2 cm^2 , Durchmesser 1,6 cm und eine Dicke von 1,6 mm (HDPE-Matrix)) wurde an der hautdistalen Seite der Mikroprotrusions-Matrix angeordnet. Eine phosphatgepufferte Salzlösung wurde in die Kammer (250 μL) pipettiert. Eine Trägermaterialabdeckung wurde oben auf das Schaumgehäuse geklebt. Die Kombination des Schaumgehäuses, welches an der Haut anhaftet, und der Trägermaterialabdeckung, die an dem Schaumgehäuse anhaftet, bilden Niederhaltemittel zum Befestigen der HDPE-Matrix sicher an der Mikroprotrusions-Matrix. Die Tiere wurden mit Klebeband umwickelt, und es wurde ihnen gestattet, sich bis zum Ende der spezifizierten Tragezeit zu erholen.

[0072] Am Ende der Tragezeiten (0, 0,5, 1, 2 und 24 Stunden) wurden die Umwicklung und die Systeme

entfernt. Überschüssiges Gel oder Flüssigkeiten wurden mit einem Gazetupfer abgewischt. Ein Wattetupfer wurde mit Tusche (Higgins® Eternal Black India Ink) getränkt, bis er gesättigt war. Die behandelten Stellen wurden mit Hand etwas gedehnt, und der Farbstoff großzügig in die Stellen eingerieben. Der Farbstoff wurde in einer kreisförmigen Bewegung appliziert, wobei in zwei entgegengesetzte Richtungen für ungefähr 15 Sekunden appliziert wurde. Der überschüssige Farbstoff wurde mit einem Gazetupfer abgewischt. Dann wurden Isopropylalkoholtupfer verwendet, um sämtlichen Farbstoff von der Haut zu entfernen, bis nur noch die gefärbten Mikroschnitte/Durchgänge, die durch die Mikroprotrusions-Matrizen erzeugt wurden, sichtbar waren. Mit einem Videoskop wurden Fotografien der Stellen aufgenommen. Danach wurden die Tiere schmerzlos getötet, und die Hautstellen entfernt und eingefroren. Eine jede der gefrorenen Stellen wurde mit einer 8 mm-Biopsiestanze biopsiert. Die Biopsien wurden auf eine Kryostat-Halterung montiert und parallel zur Oberfläche geschnitten, mit einem ersten Schnitt bei 20 μm , die übrigen bei 50 μm . Danach wurden die einzelnen Hautschnitte auf Mikroskopträger aufgebracht und die einzelnen eingefärbten Löcher in jeder Schicht gezählt. Aus diesen Daten und aus der Dichte der Mikroprotrusionen in der Mikroprotrusions-Matrix, kann der Prozentsatz der eingefärbten Durchgänge in einem bestimmten Hautschnitt errechnet werden und als eine Funktion der Tiefe gezeichnet werden. Ein jeder Datenpunkt repräsentiert den Mittelwert der drei Bestimmungen mit dem zugehörigen Standardfehler. Außerdem kann die durchschnittliche Tiefe, bei der 16%, 50% und 84% der Durchgänge eingefärbt sind (D_{16} , D_{50} , D_{84}) ebenfalls extrapoliert werden, ebenso wie der zugehörige Standardfehler.

[0073] Das Eindringen des Farbstoffes in die Haut ist ein Anzeichen dafür, dass die Mikroprotrusionen die Haut durchdrungen haben, und dass die erzeugten Durchgänge offen sind. Daher wurde diese Technik verwendet, um das Eindringen der Mikroprotrusionen in die Haut sowie das Einfallen der Durchgänge als Funktion der Zeit nach der Applikation der Mikroprotrusions-Matrix zu evaluieren. [Fig. 22](#) zeigt den Prozentsatz der gefärbten Durchgänge als Funktion der Tiefe (d.h. die Tiefe, gemessen von der Außenfläche der Haut), eine Stunde nach der Applikation der Mikroprotrusions-Matrix. [Fig. 22](#) zeigt, dass die Durchgänge offener und tiefer sind, wenn die Matrix in situ belassen wird, was mit der Verwendung der HDPE-Matrix und der Befestigungsauflage erreicht wird, als wenn die Mikroprotrusions-Matrix appliziert wird und dann von der Haut entfernt wird (d.h., die Verwendung der Mikroprotrusions-Matrix als Vorbehandlung). Dieses zeigt an, dass die HDPE-Matrix und die Befestigungsauflage in der Lage sind, die Mikroprotrusionen in einem die Haut stechenden Zustand bezüglich der Haut zu halten, und dadurch das Schließen der Durchgänge zu verzögern.

[0074] Die Kinetik des Einfallens der Durchgänge ist in [Fig. 23](#) durch den Graph von D_{50} als Funktion der Zeit nach der Applikation der Mikroprotrusions-Matrix illustriert. Diese Daten zeigen, dass das Einfallen der Durchgänge schnell (z.B. innerhalb der ersten Stunde) nach der Vorbehandlungs-Applikation der Mikroprotrusions-Matrix geschieht. Das Einfallen der Durchgänge wird verhindert, wenn die Mikroprotrusions-Matrix in situ gelassen wird, was durch die Verwendung der HDPE-Matrix und der Befestigungsaufgabe erreicht wird. Dies zeigt an, dass die HDPE-Matrix und die Befestigungsaufgabe die Mikroprojektionen in einer die Haut stechenden Lage halten, bei einer Tiefe von mehr als 150 μm , für mindestens zwei Stunden. [Fig. 24](#) zeigt dieselbe Kinetik, die mit einer HDPE-Matrix für bis zu 24 Stunden Tragezeit erhalten wurde. Nach 24 Stunden sind 50% der Durchgänge (D_{50}) bis zu einer Tiefe von ungefähr 150 μm immer noch offen.

Patentansprüche

1. Vorrichtung (2) zur Verwendung beim Einführen oder Entnehmen eines Stoffes durch eine Körperoberfläche, die folgendes umfasst: ein Körperoberflächen-Stechelement, welches ein Schichtelement (6) umfasst, das eine Mehrzahl von Mikroprotrusionen (4) aufweist, die sich von einem bezüglich der Körperoberfläche proximalen Abschnitt (48) des Elementes erstrecken, wobei die Mikroprotrusionen geeignet sind, die Körperoberfläche bis in eine Tiefe von ungefähr 500 μm zu durchstechen, ein Reservoir (27) für den einzuführenden oder zu entnehmenden Stoff, wobei das Reservoir (27) an das Stechelement (6) angrenzt und mit der durchstochnen Körperoberfläche in einer den Wirkstoff übertragenden Verbindung steht, ein Gehäuse (15) zum Beherbergen des Stoffreservoirs (27), und ein Befestigungselement (3) zum Befestigen der Vorrichtung (2) an der Körperoberfläche, wobei die Vorrichtung **dadurch gekennzeichnet** ist, dass sich das Gehäuse (15) derart durch das Stoffreservoir (27) erstreckt, dass eine Mehrzahl von Hohlräumen (7) gebildet wird, die zusammen das Reservoir (27) beherbergen, und dass zwischen den Hohlräumen eine Mehrzahl von Trägern (5) angeordnet ist, die sich mit dem Schichtelement (6) in Kontakt befinden und sich über dessen Breite oder Länge erstrecken.

2. Vorrichtung nach Anspruch 1, bei der die Hohlräume (7) eine einheitliche Form haben.

3. Vorrichtung nach Anspruch 1 oder 2, bei der das Gehäuse (15) eine ausreichende Flexibilität aufweist, um in Antwort auf einer Niederhaltekraft, welche durch das Befestigungselement (3) ausgeübt wird, eine gekrümmte Gestalt anzunehmen.

4. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 1 bis 3,

bei der das Gehäuse (15) eine Mehrzahl von Abschnitten umfasst, wobei ein jeder Abschnitt im wesentlichen in Antwort auf eine Niederhaltekraft, die durch die Befestigungsmittel ausgeübt wird, nicht flexibel ist, wobei die Abschnitte gelenkig aneinander befestigt sind.

5. Vorrichtung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, bei der das Gehäuse (15) aus einem der folgenden Materialien besteht: porösen gesinterten Polymeren, offenzelligen Polymer-Schaumstoffen, porösen Polymer-Schichten, gewebten Polymer-Geweben, porösen Keramiken und einer gewellten Polymer-Schicht.

6. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 1 bis 5, bei der das Gehäuse (15) aus porösem gesinterten Polyethylen hoher Dichte besteht.

7. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 1 bis 5, bei der das Gehäuse (15) aus einem offenzelligen Polyurethan-Schaum besteht.

8. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 1 bis 5, bei der das Gehäuse (15) aus einem offenzelligen Polyvinylalkohol-Schaum besteht.

9. Vorrichtung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, bei der das Gehäuse (15) sich über den gesamten körper-distalen Abschnitt (48) des Stechelementes (6) erstreckt und diesen berührt.

10. Vorrichtung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, bei der das Befestigungselement (3) aus einer Gruppe ausgewählt ist, die aus einer jeden anhaftenden Auflage, einem Klebestreifen und einem Gurt besteht.

11. Vorrichtung nach Anspruch 10, bei der das Befestigungselement (3) ein Haftmittel umfasst.

12. Vorrichtung nach Anspruch 11, bei der das Haftmittel ein Hautberührungs-Haftmittel ist.

13. Vorrichtung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, bei der der Stoff ein Medikament ist, welches in die Körperoberfläche einzuführen ist, und das Reservoir (27) ein Medikamentenreservoir ist.

14. Vorrichtung nach Anspruch 13, bei der das Medikamentenreservoir (27) eine transdermale Medikamentenrezeptur enthält.

15. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 1 bis 12, bei der der Stoff ein Körperanalyt ist, welches von der Körperoberfläche zu entnehmen ist, und das Reservoir (27) ein Analyten-Sammelreservoir ist.

16. Vorrichtung nach Anspruch 15, bei der der Körperanalyt Glukose ist.

17. Vorrichtung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, bei der das Stechelement eine Schicht (6) umfasst, die eine Dicke von ungefähr 5 bis 100 µm hat, wobei die Schicht (6) eine Mehrzahl von durchgehenden Öffnungen (8) hat, eine körper-proximale Fläche (48), die geeignet ist, an der Körperoberfläche angeordnet zu werden, und die genannte Mehrzahl von Mikroprotrusionen (4), die sich von der körper-proximalen Fläche (48) erstrecken.

18. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 1 bis 16, bei der das Stechelement eine Schicht (6, 106) umfasst, welche eine Dicke von ungefähr 5 bis 100 µm hat, wobei die Schicht (6, 106) einen körper-proximalen Rand (49) mit der genannten Mehrzahl von Mikroprotrusionen (4) hat, der geeignet ist, an der Körperoberfläche angeordnet zu werden.

19. Vorrichtung nach Anspruch 17 oder 18, bei der die Schicht (6) aus Metall besteht.

20. Vorrichtung nach Anspruch 19, bei der das Metall durch Edelstahl oder Titan gebildet wird.

21. Vorrichtung nach Anspruch 18 oder einem davon abhängigen Anspruch, bei der das Gehäuse (15) eine Mehrzahl der genannten Schichten (106) umfasst.

22. Vorrichtung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, bei der die Mikroprotrusionen (4) während der normalen Bewegung eines Tieres in dem in dessen Haut eingestochenen Zustand gehalten werden.

Es folgen 12 Blatt Zeichnungen

Anhängende Zeichnungen

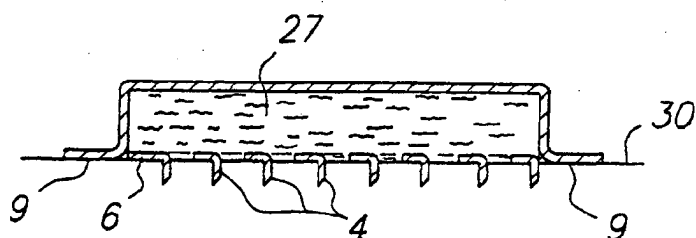


FIG. 1 Stand der Technik

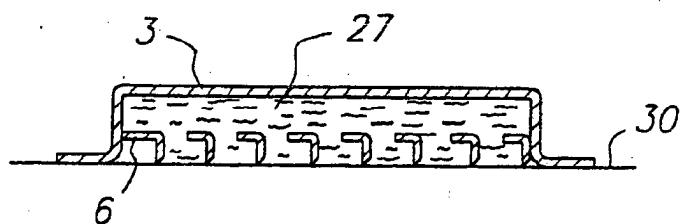


FIG. 2 Stand der Technik

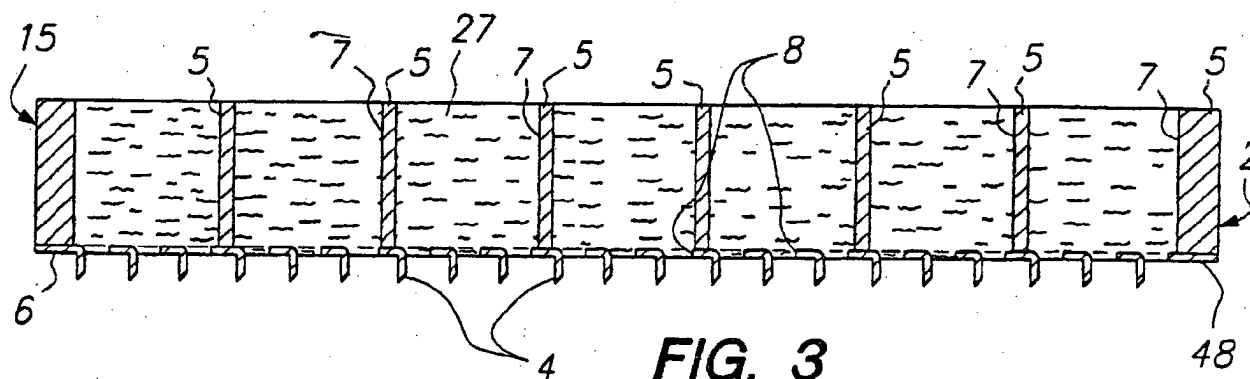


FIG. 3

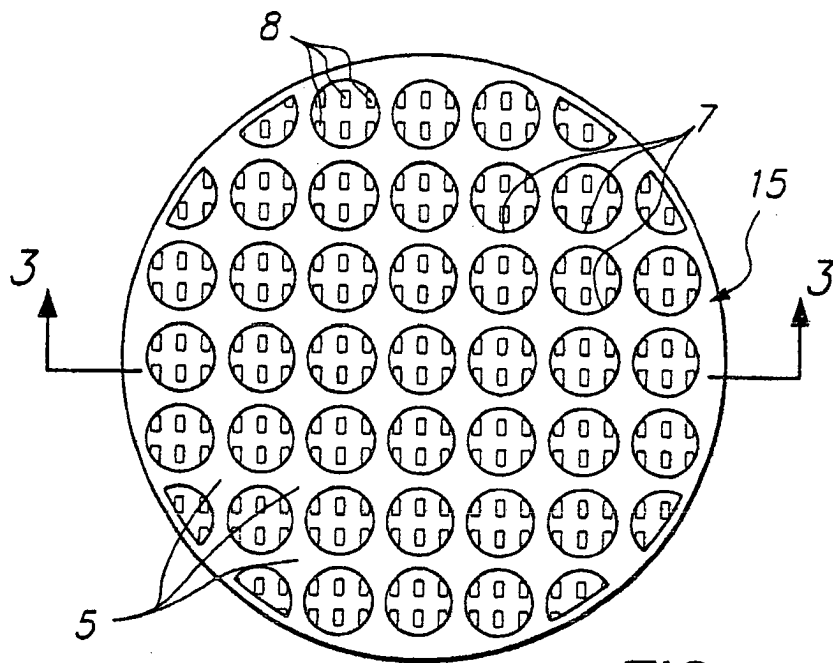


FIG. 4

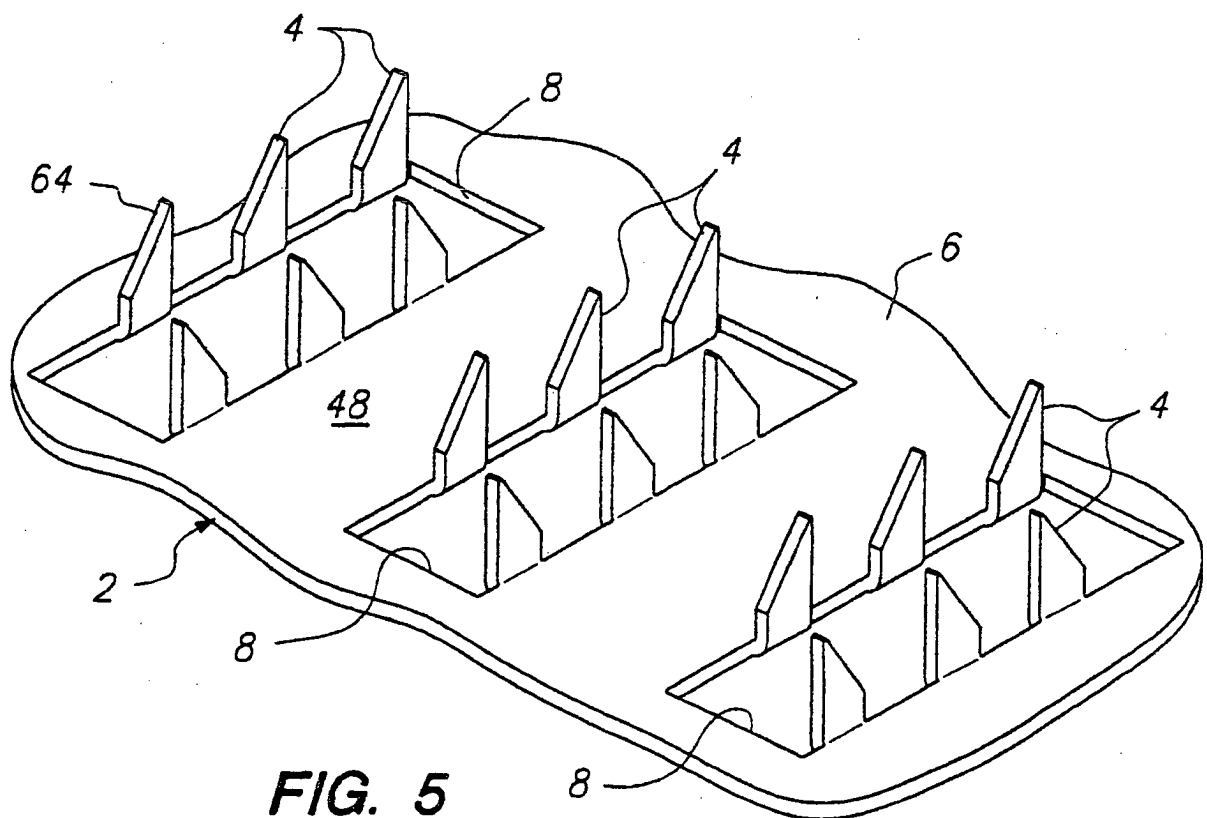
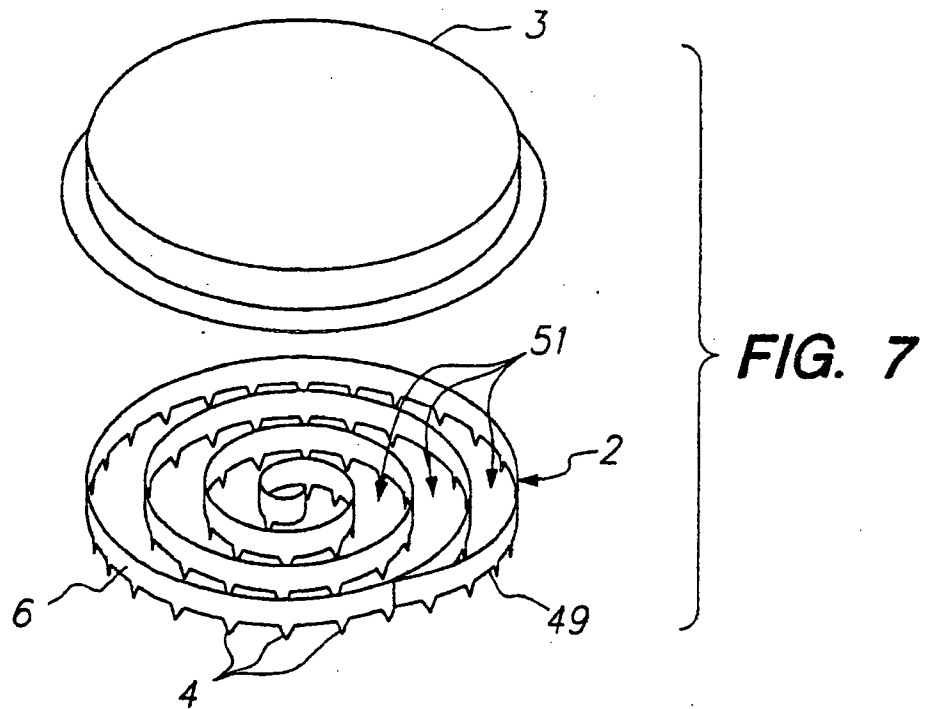
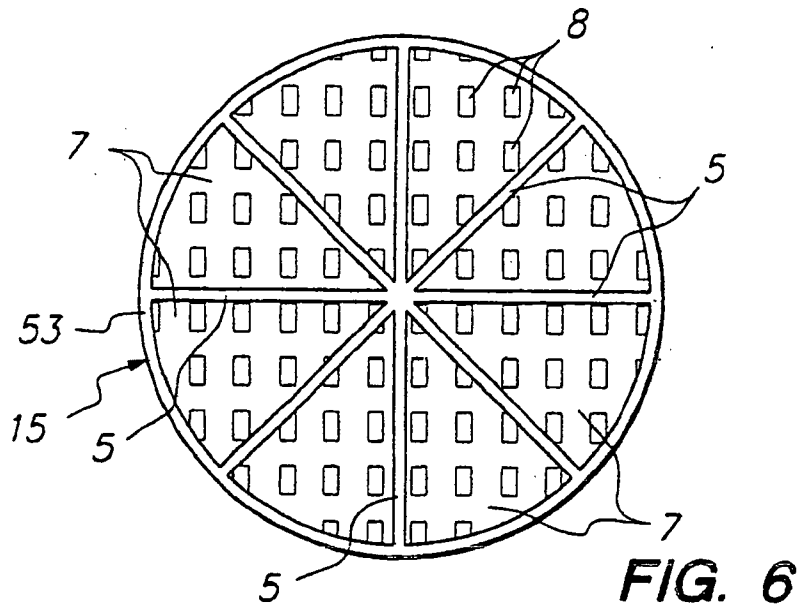


FIG. 5



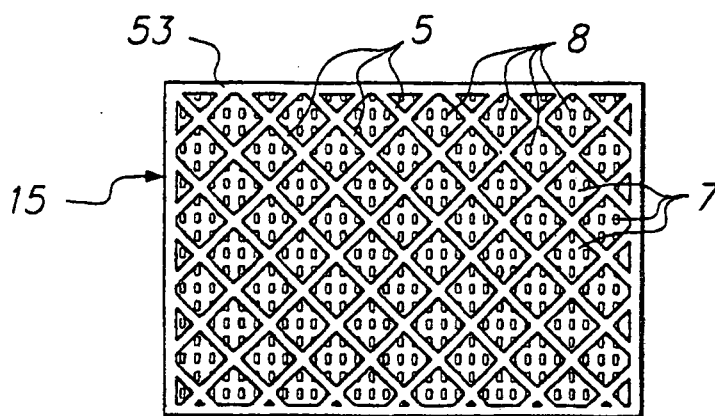
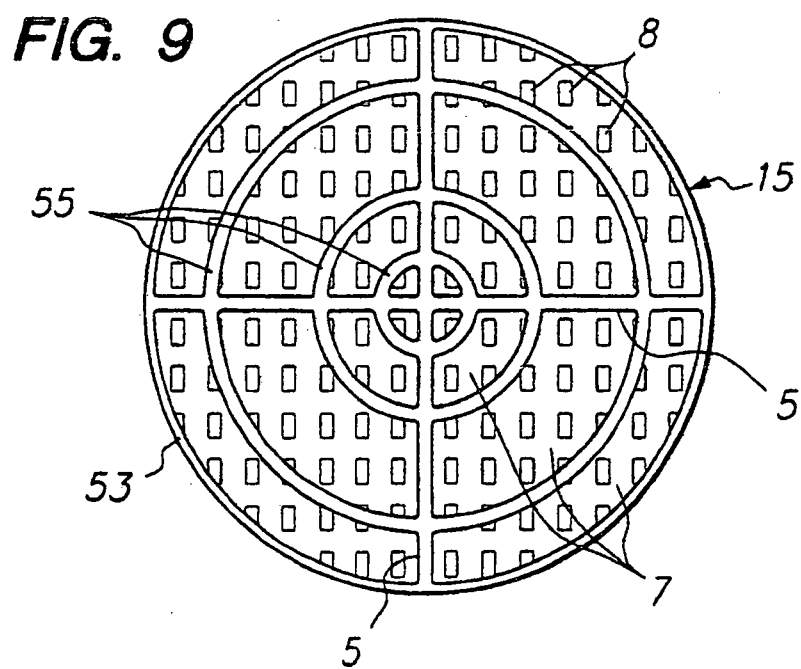


FIG. 8



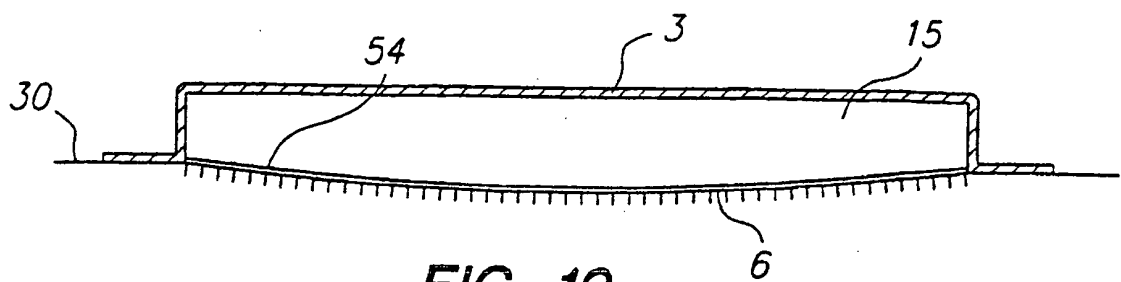


FIG. 10

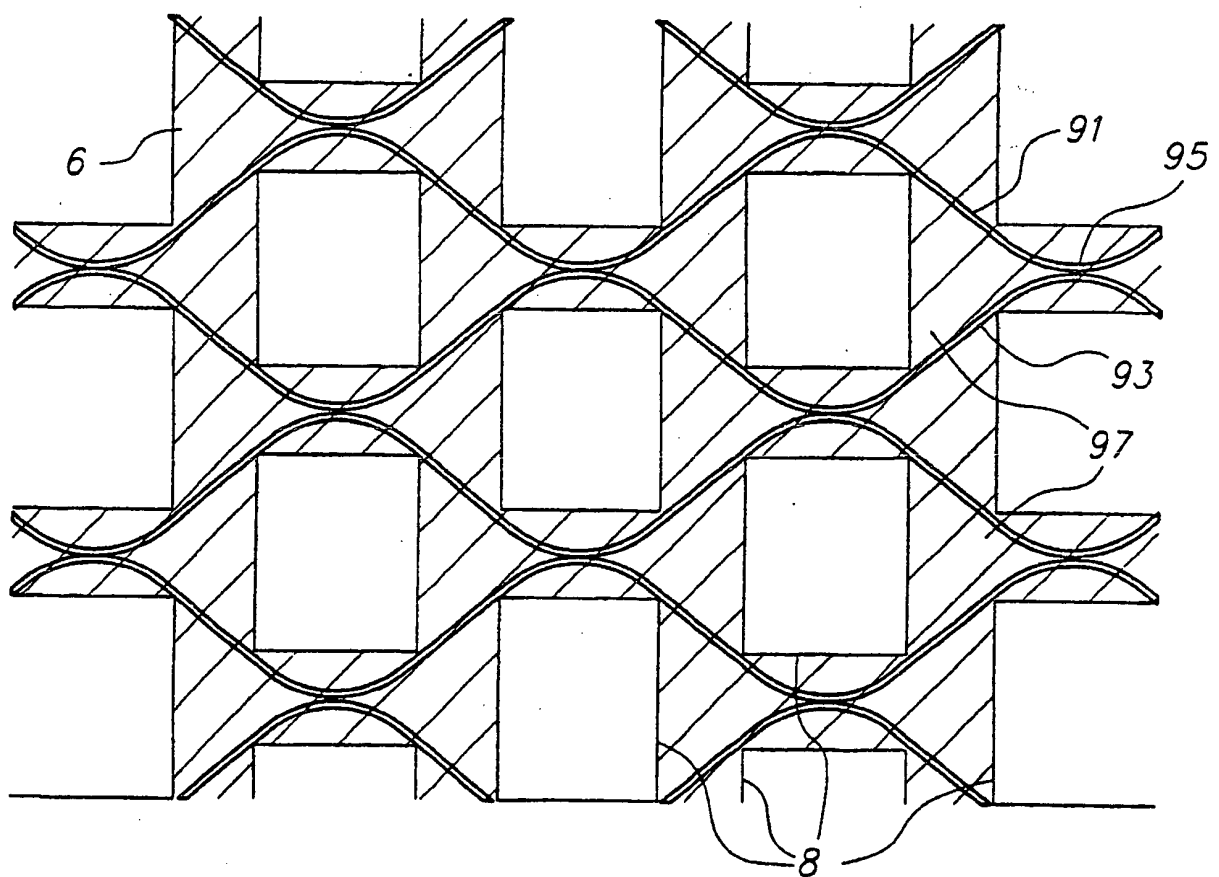


FIG. 11

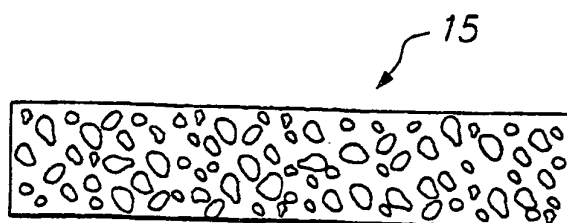
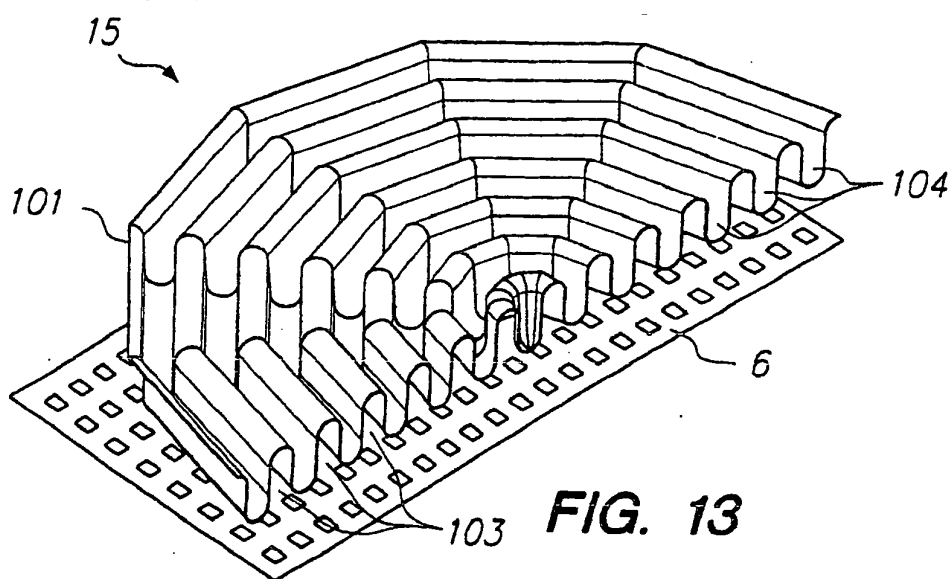
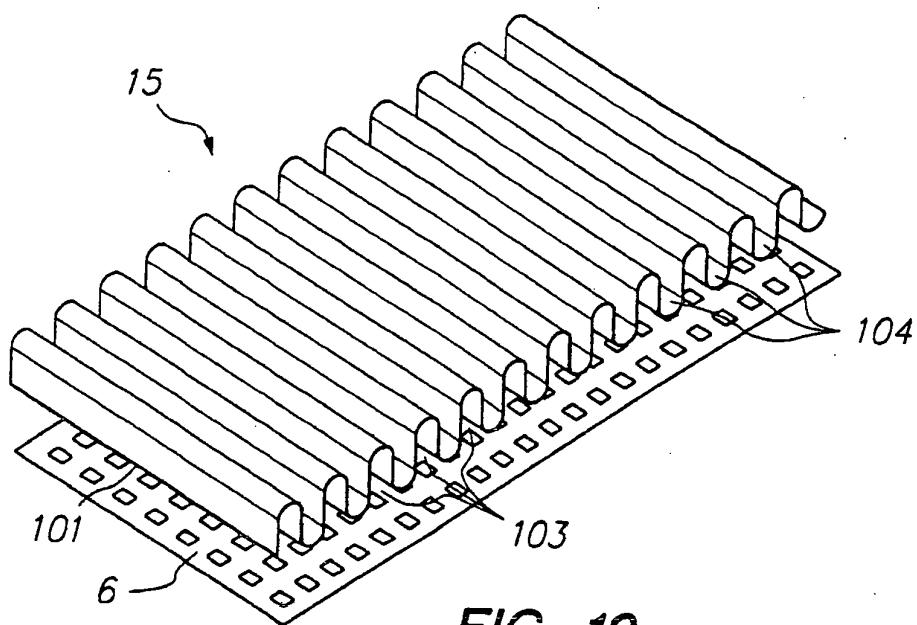
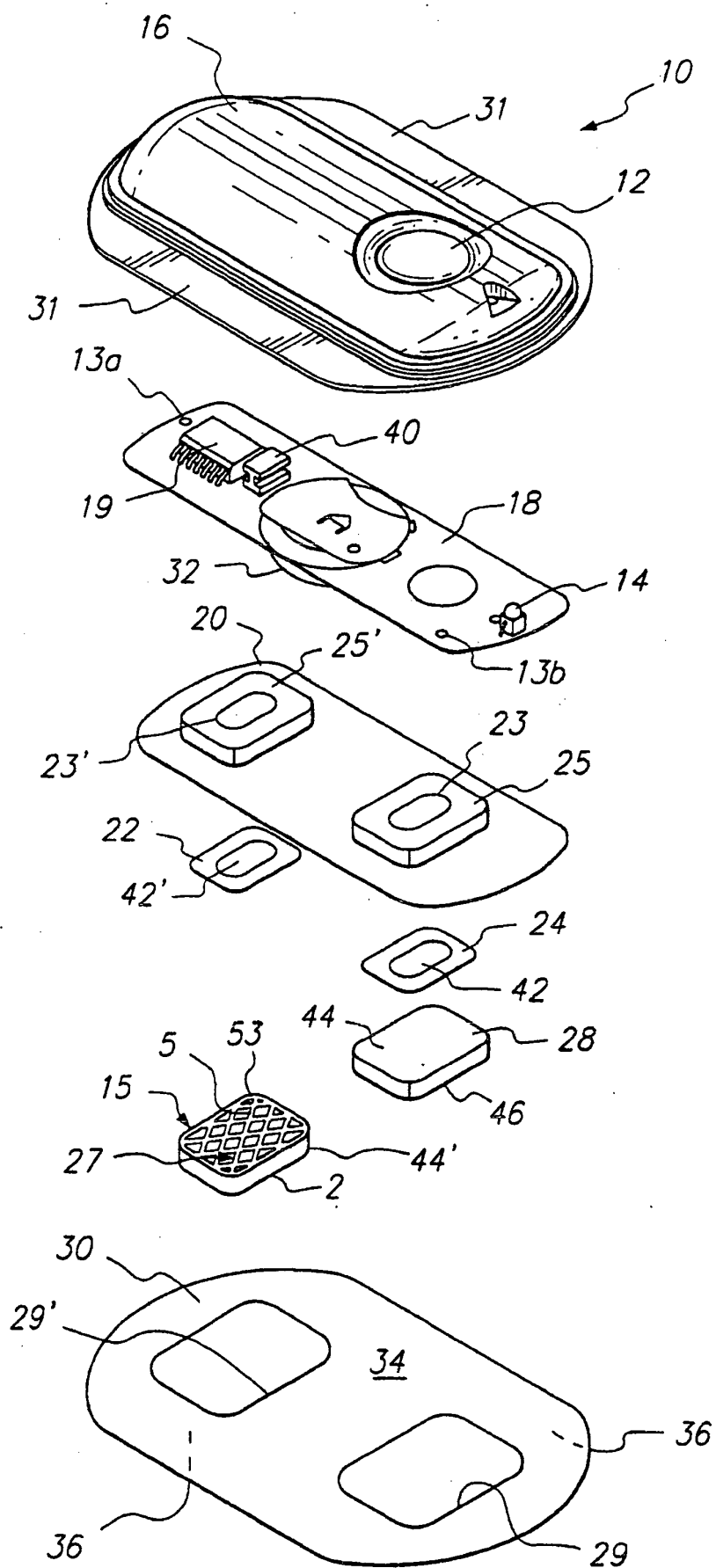


FIG. 15



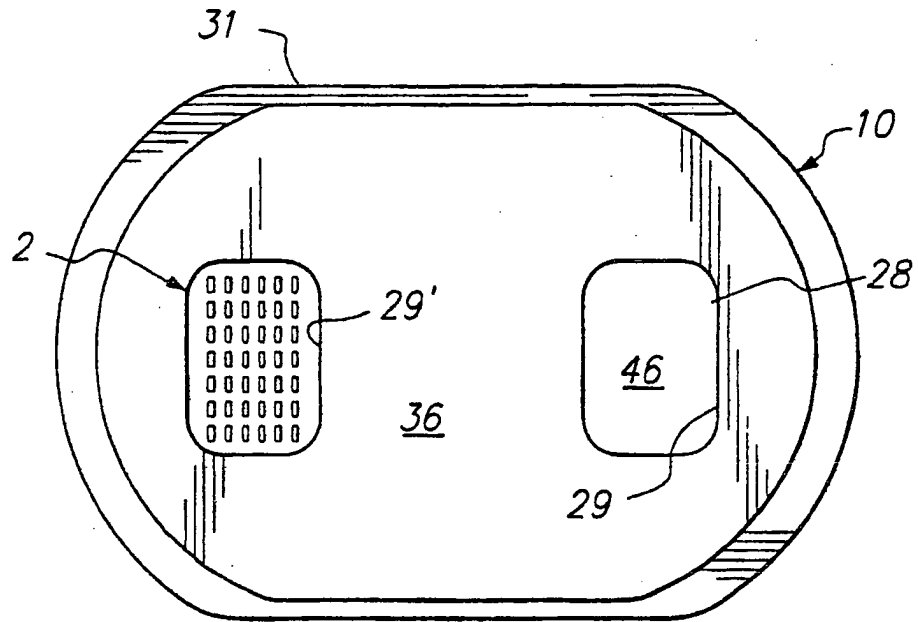


FIG. 16

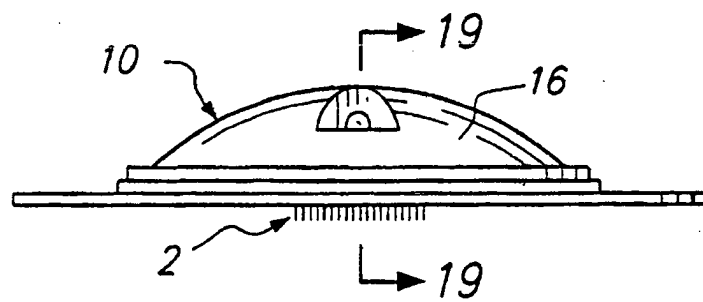


FIG. 17

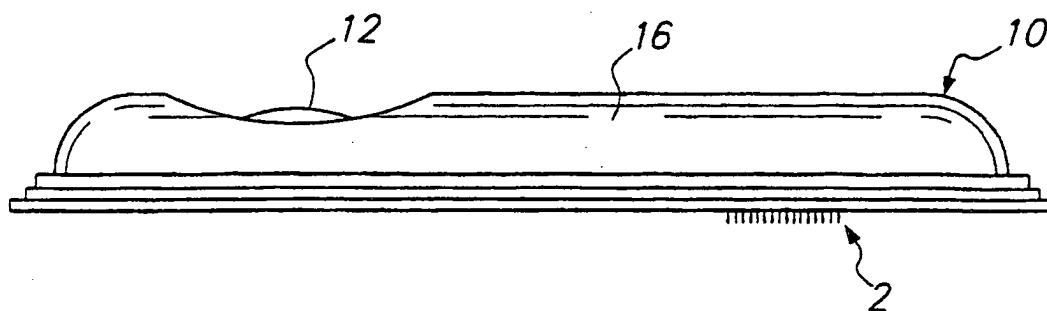


FIG. 18

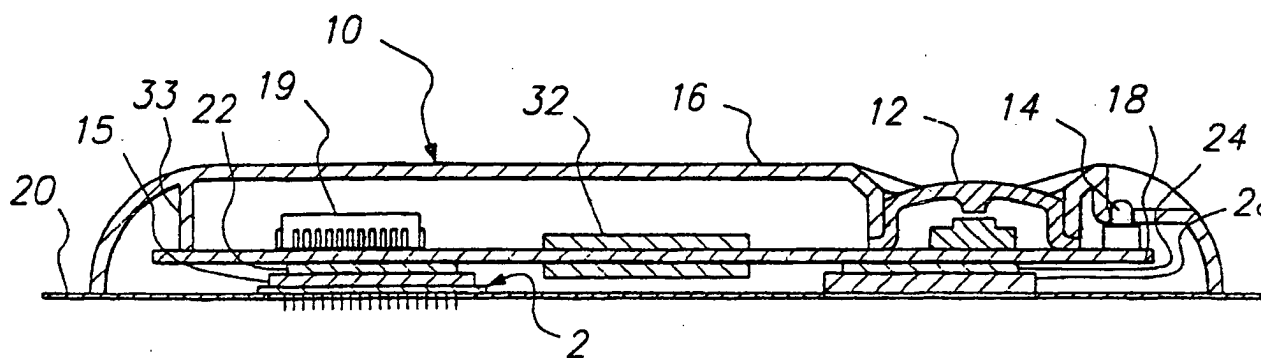


FIG. 19

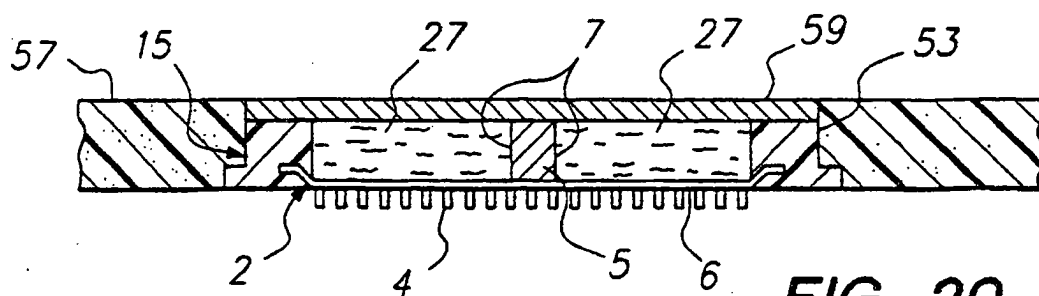


FIG. 20

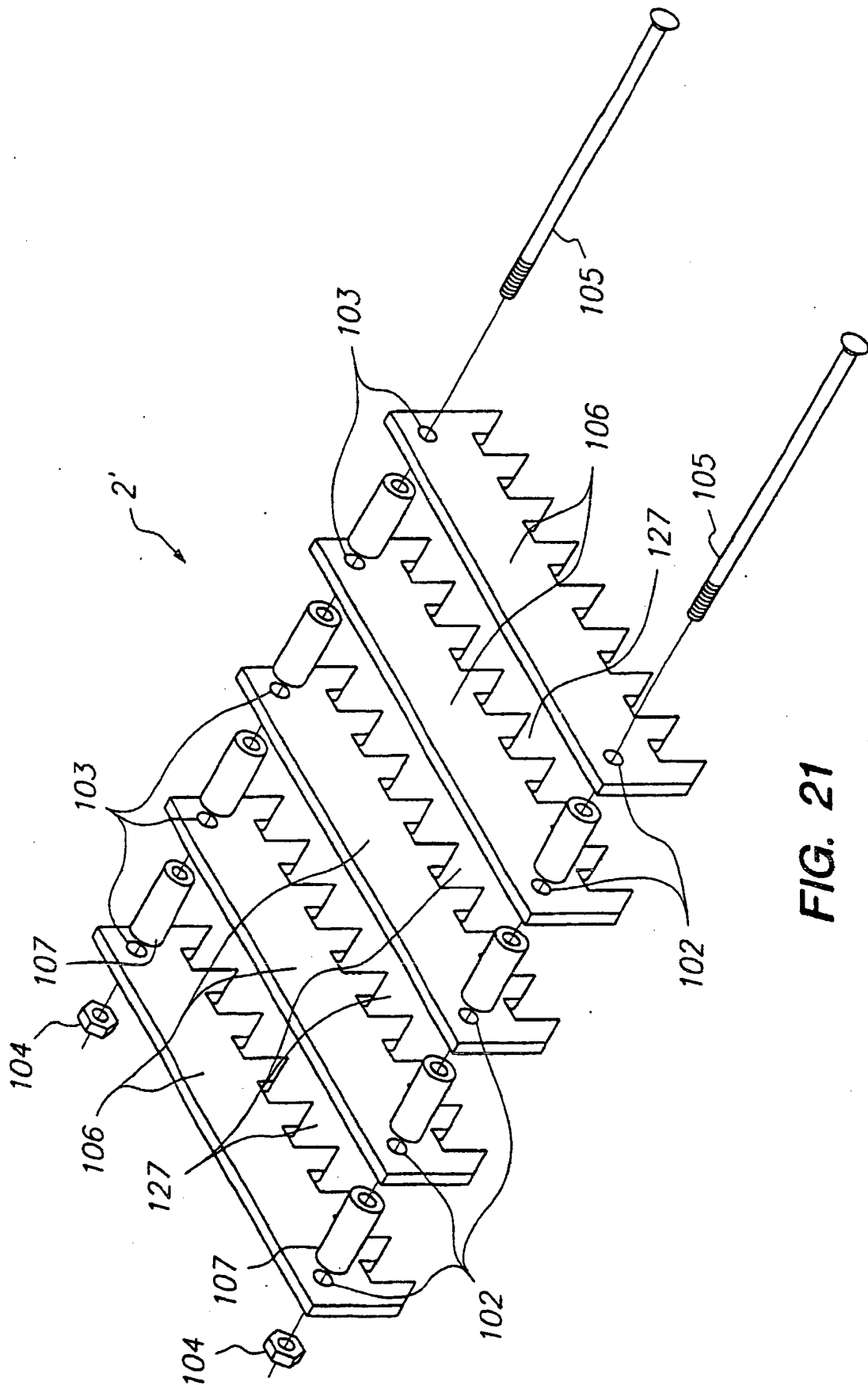


FIG. 21

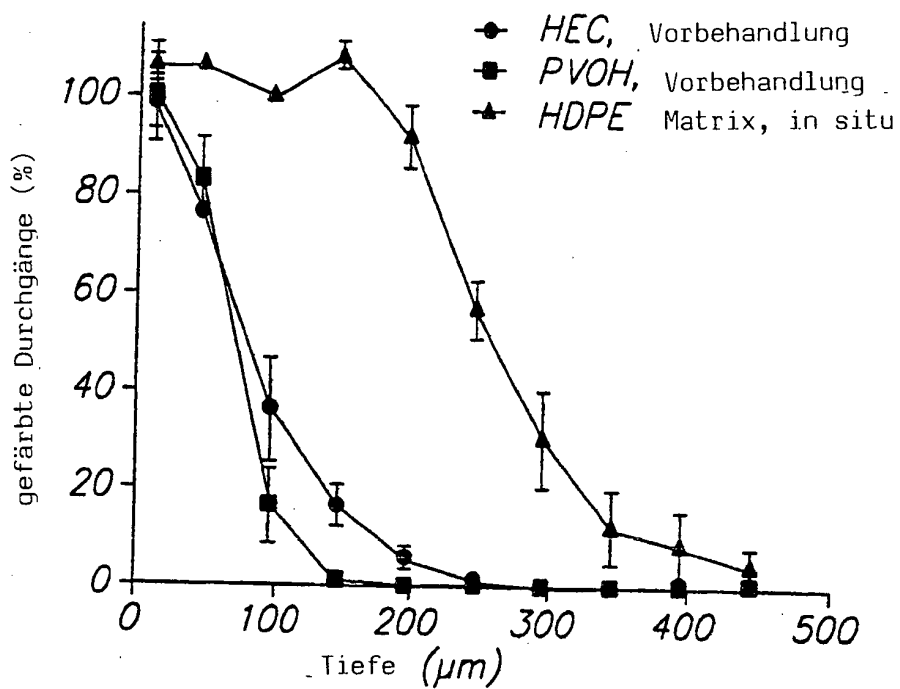


FIG. 22

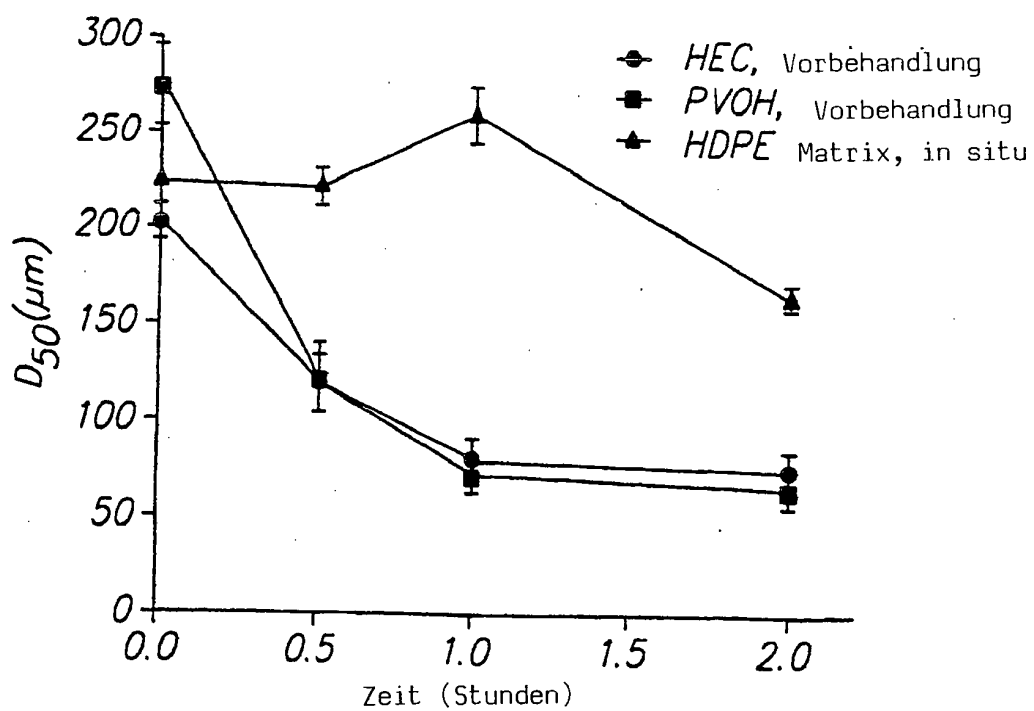


FIG. 23

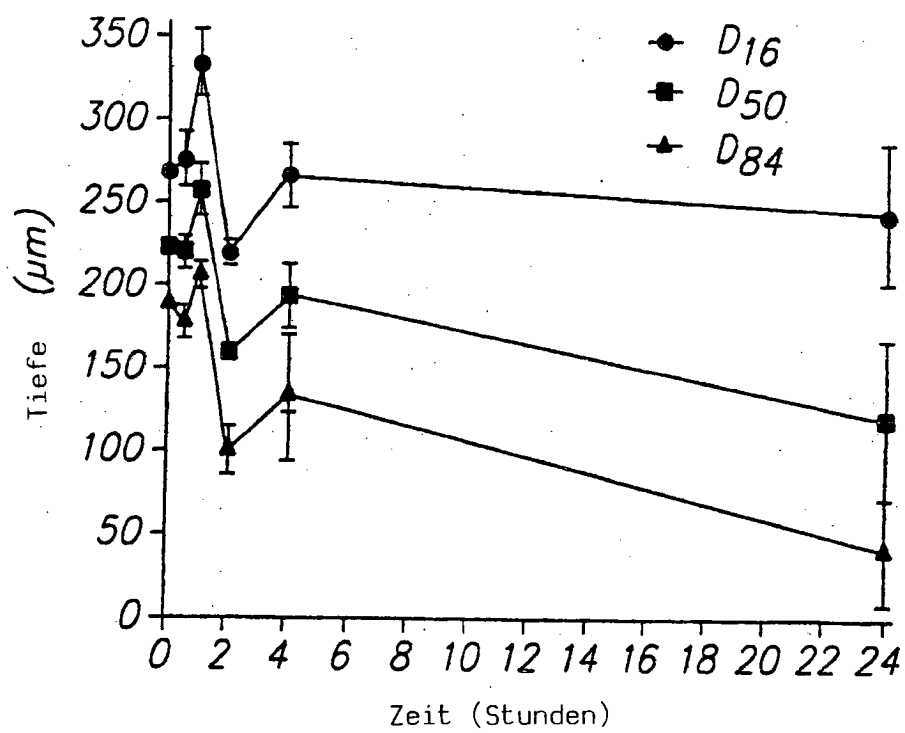


FIG. 24