



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 602 23 844 T2** 2008.08.28

(12) **Übersetzung der europäischen Patentschrift**

(97) **EP 1 465 535 B1**

(21) Deutsches Aktenzeichen: **602 23 844.7**

(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/US02/41208**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **02 805 673.7**

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 2003/053258**

(86) PCT-Anmeldetag: **20.12.2002**

(87) Veröffentlichungstag
der PCT-Anmeldung: **03.07.2003**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **13.10.2004**

(97) Veröffentlichungstag
der Patenterteilung beim EPA: **28.11.2007**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **28.08.2008**

(51) Int Cl.⁸: **A61B 17/20** (2006.01)

A61M 37/00 (2006.01)

A61N 1/30 (2006.01)

(30) Unionspriorität:

342553 P **20.12.2001** **US**

(73) Patentinhaber:

Alza Corp., Mountain View, Calif., US

(74) Vertreter:

BOEHMERT & BOEHMERT, 28209 Bremen

(84) Benannte Vertragsstaaten:

**AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB,
GR, IE, IT, LI, LU, MC, NL, PT, SE, SI, SK, TR**

(72) Erfinder:

**TRAUTMAN, Joseph C., Sunnyvale, CA 94087, US;
CORMIER, Michel J., Mountain View, CA 94043, US**

(54) Bezeichnung: **MIKROVORSPRÜNGE ZUM DURCHSTECHEM DER HAUT MIT STECHTIEFENSTEUERUNG**

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 bezieht sich auf transdermale (durch die Haut) Wirkstoffzuführung und insbesondere auf die transdermale Zufuhr von Medikamenten und Impfstoffen und/oder transdermale Probenahme von Körperanalyten wie zum Beispiel Glucose. Insbesondere bezieht sich die Erfindung auf eine Vorrichtung mit einer Mehrzahl an die äußere Epidermisschicht (stratum corneum) durchstechenden Mikroprojektoren, welche, wenn sie auf die Haut aufgebracht werden, auf eine vorbestimmte einheitliche Eindringtiefe durchstechen, um auf diese Weise optimale Ergebnisse für die Wirkstoffzufuhr und/oder Probenahme zu ermöglichen.

Stand der Technik

[0002] Für Hautschneiden verwendete Vorrichtungen, wie zum Beispiel chirurgische Skalpelle oder Ähnliches, sind bekannt und werden seit einiger Zeit verwendet. Siehe zum Beispiel MacKool, US-Patent 5 810 857. Außerdem sind Vorrichtungen, die zum Durchstechen der Haut verwendet werden, wie zum Beispiel Spitzmesser, die in die Haut hinein geschoben werden, ebenfalls für Anwendungen, wie zum Beispiel chirurgisches Einpflanzen von Haarpfropfen, bekannt. Siehe zum Beispiel Ashraf, US-Patent 6 197 039. Vorrichtungen dieses Typs sind dafür vorgesehen, verhältnismäßig tiefe Schnitte zu setzen. Im Falle von chirurgischen Messern haben die Schnitte ein Tiefenmessungsergebnis in Zentimetern und im Falle von Spitzmessern, die zum Einpflanzen von Haarelementen benutzt werden, betragen die Tiefen mindestens 0,5 Zentimeter. Solche Vorrichtungen liegen ziemlich außerhalb des Schutzzumfangs der vorliegenden Erfindung. Die vorliegende Erfindung verwendet Anordnungen von Mikroprojektoren, die derart ausgebildet sind, dass sie minimalinvasiv sind und im Allgemeinen die Haut bis zu Tiefen von weniger als 0,5 mm durchdringen.

[0003] Solche Mikroeindringvorrichtungen wurden zum Beispiel von Daddona et. al. im US-Patent 6 091 975, von Cormier et. al. in den US-Patenten 6 219 574 und 6 230 051 und von Godshall et. al. im US-Patent 5 879 326 offenbart. Alle dieser Vorrichtungen offenbaren winzige Mikroprojektoren, die sich aus einer Basisplatte oder einem Substrat erstrecken und Längen von im Allgemeinen weniger als 0,5 mm haben. Godshall et. al. ('326) offenbart ferner, dass diese Basisplatte als ein Stopper fungiert, um die Mikroprojektoren daran zu hindern, die Haut über den vorbestimmten Abstand hinaus zu durchbohren.

[0004] Vor Kurzem wurde entdeckt, dass aufgrund der elastischen/gummiartigen Beschaffenheit der menschlichen Haut diese Typen von Mikroprojektoranordnungen dazu neigen, eine große Schwankungsbreite der Eindringtiefe von einem Mikroprojektor zum nächsten aufzuweisen. Außerdem neigt Haut wegen der viskoelastischen Eigenschaft der Haut dazu, in den Bereichen der Haut, welche den durchbohenden Mikroprojektor umgeben, sich abwärts zu kräuseln, mit dem Ergebnis, dass der Mikroprojektor nicht auf eine Tiefe eindringt, die der Länge des Mikroprojektors entspricht. Das Ausmaß der Hautkräuselung kann durch Dehnen der Haut zum Zeitpunkt des Durchbohrens des Mikroprojektors verringert werden. Siehe zum Beispiel Trautman et. al., WO 01/41863. Leider gleicht selbst das Hautdehnen die Kräuselungseigenschaft der Haut und das Ergebnis eines schwankenden Durchbohrens durch die Mikroprojektoren nicht vollständig aus. Obwohl es eine mögliche Lösung ist, wegen der innewohnenden Schwankung der Eindringtiefen der Vorrichtungen und der heutzutage verwendeten Durchstechtechniken längere Mikroprojektoren zu verwenden, führen längere Mikroprojektoren unweigerlich bei einem gewissen Teil von ihnen, die Haut zu tief zu durchbohren, mit der unerwünschten Begleiterscheinung des Blutens und in einigen Fällen zu Beschwerden des Patienten. Das US-Patent 5 820 562 beschreibt einen Hautallergietestriegel mit einer Mehrzahl an stufenförmigen Punkturadeln und einem erhöhten Teil, welcher als Stoppmechanismus dient, um die Punkturadeln daran zu hindern, zu tief in die Haut einzudringen.

Offenbarung der Erfindung

[0005] Die vorliegende Erfindung macht eine Vorrichtung zum Bilden einer Mehrzahl an Mikroschnitten in Tierhaut wie in dem angehängten Anspruchssatz festgelegt verfügbar; wobei die Mikroschnitte eine vorbestimmte Eindringtiefe von weniger als 500 Mikrometer aufweisen. Die Vorrichtung schließt ein Bauteil mit einer Mehrzahl an sich daran erstreckenden hautdurchbohenden Mikroprojektoren ein. Jeder der Mikroprojektoren hat eine Basis, eine Spitze, eine Kante, eine Fläche und eine Länge, die von der Basis bis zur Spitze gemessen wird. Die Länge der Mikroprojektoren ist wesentlich länger als die vorbestimmte Eindringtiefe. Die Vorrichtung hat einen mit mindestens einem Teil der Mikroprojektoren verbundenen Eindringtiefenbegrenzer. Der Eindringtiefenbegrenzer ist an einer vorbestimmten Stelle zwischen der Spitze und der Basis des Mikroprojektors an-

geordnet, wobei der Begrenzer die Neigung des Mikroprojektors, die Haut über die vorbestimmte Tiefe hinaus zu durchbohren, außerordentlich verringert.

[0006] Gemäß einer Ausführungsform der Erfindung hat zumindest ein Teil der hautdurchbohrenden Mikroprojektoren, vorzugsweise mindestens ungefähr 10% der Mikroprojektoren und am Meisten bevorzugt alle der hautdurchbohrenden Mikroprojektoren, einen Eindringtiefebegrenzer in Form einer Hautoberflächen-Anstoßfläche. Die Bezugnahme auf die Hautoberflächen-Anstoßfläche richtet sich an die Tatsache, dass diese Oberfläche direkt auf der Oberseite der Haut angeordnet ist, nachdem die Mikroprojektoren auf die Haut aufgebracht wurden. Bei einer bevorzugten Ausführungsform umfasst diese Oberfläche eine oder eine Mehrzahl von an die Spitze des Mikroprojektors angrenzenden Schultern, welche sicherstellen, dass nur die Spitze durch die Haut eindringt und nicht der verbleibende Teil der Länge des Mikroprojektors.

[0007] Die Mikroprojektorvorrichtung besteht aus einem Blatt, zum Beispiel einem Metallblatt, mit einer Mehrzahl an Öffnungen darin mit sich angrenzend an die Öffnungen aus dem Blatt erstreckenden Mikroprojektoren. Bei einer bevorzugten Ausführungsform umfasst der Begrenzer ein Bauteil mit einer Mehrzahl an Stoppvorsprüngen, welches (Bauteil) angepasst ist, um angrenzend an der zur Haut distalen Seite des Blattes mit den Mikroprojektoren und Öffnungen angeordnet zu werden. Bei dieser Ausführungsform sind das Blatt und das Bauteil aneinander angrenzend derart angeordnet, dass die Stoppvorsprünge sich durch mindestens einen Teil und vorzugsweise weitgehend durch alle der Öffnungen des Blattes erstrecken.

[0008] Die Erfindung soll nun in Verbindung mit bestimmten bevorzugten Ausführungsformen, welche in den Figuren veranschaulicht und nachstehend offenbart sind, beschrieben werden.

Kurzbeschreibung der Zeichnungen

[0009] Sowohl ein besseres Verständnis der vorliegenden Erfindung als auch andere ihrer Ziele und Vorteile werden in Anbetracht der folgenden ausführlichen Beschreibung ersichtlich, insbesondere zusammengenommen mit den begleitenden Zeichnungen, wobei gleiche Ziffern durchweg gleiche Teile bezeichnen, und wobei:

[0010] [Fig. 1](#) eine perspektivische Ansicht eines Teils einer Mikroprojektoranordnung wie sie aus dem Stand der Technik bekannt ist, zeigt;

[0011] [Fig. 2](#) eine Seitenansicht eines einzelnen Mikroprojektors, der in Haut gemäß einer Ausführungsform der vorliegenden Erfindung einsticht, ist;

[0012] [Fig. 3](#) eine perspektivische Ansicht des in [Fig. 2](#) gezeigten Mikroprojektors ist;

[0013] [Fig. 4](#) eine perspektivische Ansicht eines Teils der Mikroprojektoranordnung mit Mikroprojektoren des in den [Fig. 2](#) und [Fig. 3](#) gezeigten Typs ist;

[0014] [Fig. 5](#) eine perspektivische Ansicht eines einzelnen Mikroprojektors gemäß einer Ausführungsform der vorliegenden Erfindung ist;

[0015] [Fig. 6](#) eine perspektivische Ansicht einer Mikroprojektoranordnung mit Mikroprojektoren des in [Fig. 5](#) gezeigten Typs ist;

[0016] [Fig. 7](#) eine perspektivische Ansicht eines einzelnen Mikroprojektors gemäß einer weiteren Ausführungsform der vorliegenden Erfindung ist;

[0017] [Fig. 8](#) eine perspektivische Ansicht einer Mikroprojektoranordnung mit Mikroprojektoren des in [Fig. 7](#) gezeigten Typs ist;

[0018] [Fig. 9](#) eine perspektivische Ansicht eines einzelnen Mikroprojektors gemäß einer weiteren Ausführungsform der vorliegenden Erfindung ist;

[0019] [Fig. 10](#) eine seitliche Querschnittsexplosionsansicht einer zerlegten alternativen Ausführungsform eines Mikroprojektorstoppmechanismus gemäß der vorliegenden Erfindung ist;

[0020] [Fig. 11](#) eine seitliche Querschnittsansicht der in [Fig. 10](#) gezeigten Vorrichtung ist, welche die Vorrichtung im zusammengesetzten Zustand veranschaulicht;

[0021] [Fig. 12](#) eine Draufsicht auf einen einzelnen Mikroprojektor gemäß einer weiteren Ausführungsform der Erfindung ist; und

[0022] [Fig. 13](#) eine Draufsicht auf einen einzelnen Mikroprojektor gemäß noch einer weiteren Ausführungsform der Erfindung ist.

Ausführliche Beschreibung der bevorzugten Ausführungsformen

[0023] Die Vorrichtung der vorliegenden Erfindung durchbohrt die Körperoberfläche, zum Beispiel die äußerste Schicht der Epidermis (stratum corneum) der Haut, gleichmäßiger, einheitlicher und zuverlässiger, um die Wirkstoffzufuhr und/oder die Probennahme von Körperanalyten durch sie zu verbessern. Die Vorrichtung nach der vorliegenden Erfindung erreicht größere Einheitlichkeit der Eindringtiefe von einem Mikroprojektor zum Nächsten und verringert das Risiko, dass das Mikroprojektoreindringen so tief ist, dass es Bluten und/oder Beschwerden verursacht. So wie der Begriff „Mikroprojektoren“ hier verwendet wird, bezieht er sich auf sehr winzige hautdurchbohrende Elemente, die üblicherweise eine Länge von weniger als 500 μm und eine Breite von weniger als 400 μm und eine Dicke von 5 bis 100 μm haben, welche entsprechend große Mikroschnitte/Mikroschlitz (microslits) in der Haut erzeugen. Durch das Durchbohren der äußersten Schicht (das heißt der äußeren Schicht der Epidermis (stratum corneum)) der Haut, bilden die Mikroprojektoren Pfade, durch welche ein Wirkstoff, wie zum Beispiel ein Medikament, eingeführt, das heißt transdermal zugeführt, werden kann, und/oder durch welche ein Körperanalyt, wie zum Beispiel Glucose, durch Sammeln von Körperflüssigkeiten genommen, optional in einem mit den Mikroprojektoren zugeordneten Reservoir gespeichert werden kann. Für die Wirkstoffzufuhr kann der Wirkstoff in einem abgetrennten mit einem oder mehreren Mikroprojektoren verbundenen Reservoir aufgenommen werden, oder der Wirkstoff kann als eine Beschichtung auf den Mikroprojektoren und/oder anderen Teilen der Vorrichtung aufgenommen werden. Ein wichtiges Merkmal der vorliegenden Erfindung ist eine Mikroprojektorvorrichtung mit Mikroprojektoren, die Längen haben, welche absichtlich länger als die gewünschte Eindringtiefe gewählt sind. Außerdem hat die Vorrichtung einen Eindringtiefenbegrenzer, welcher auf, als Teil auf einem oder mehreren Mikroprojektoren oder dicht bei einem oder mehreren Mikroprojektoren vorgesehen ist, und welcher Bluten wesentlich verringert, das durch zu tiefes Eindringen durch die Mikroprojektoren in die Haut verursacht wird. Der Begrenzer gestattet auch eine gleichmäßigere Wirkstoffzufuhr oder Probennahme wegen der einheitlicheren Tiefe des Mikroprojektoreindringens. Ferner macht die vorliegende Erfindung eine größere Einheitlichkeit des Mikroprojektoreindringens von Patient zu Patient und bei einer auf einen einzigen Patienten aufgetragenen Mikroprojektoranordnung von einem Mikroprojektor zum nächsten reproduzierbar verfügbar.

[0024] [Fig. 1](#) veranschaulicht eine Mikroprojektoranordnung des Standes der Technik ohne den Eindringtiefenbegrenzer der vorliegenden Erfindung. Dies kann der in [Fig. 4](#) gezeigten Vorrichtung gegenübergestellt werden, welche einen Eindringtiefenbegrenzer gemäß einer Ausführungsform der vorliegenden Erfindung hat.

[0025] Die Mikroprojektoranordnungen sind üblicherweise aus einem Blatt oder Blech (sheet) ausgebildet, wobei die Mikroprojektoren durch Ätzen oder Stanzen des Blattes gebildet werden und die Mikroprojektoren dann aus der Ebene des Blattes heraus gebördelt oder gebogen werden.

[0026] Nun auf die [Fig. 2](#) bis [Fig. 4](#) verweisend, erstreckt sich eine Mehrzahl an Mikroprojektoren **10** aus einem Blatt **16**. Die Mikroprojektoren **10** befinden sich am Rand der Öffnungen **18**. Die Mikroprojektoren **10** haben einen Eindringanteil **15**, einen nichteindringenden Anteil **13** und zwei schulterartige Begrenzer **12**. Die Begrenzer **12** befinden sich auf einer vorbestimmten Länge L_2 vom Ende **14** des Eindringanteils **15**. Die Gesamtlänge L_1 der Mikroprojektoren **10** ist wesentlich länger als die Länge L_2 des Eindringanteils **15**. Obwohl die Erfindung nicht auf irgendwelche spezielle Werte für das Verhältnis $L_2:L_1$ beschränkt ist, haben die Mikroprojektoren ein L_2 zwischen ungefähr 50 Mikrometern und ungefähr 400 Mikrometern, das Verhältnis $L_2:L_1$ beträgt üblicherweise weniger als ungefähr 0,5. Das Verhältnis wird auch durch bestimmte Bedingungen des Mikroprojektoreindringens einschließlich der Mikroprojektordichte (das heißt der Anzahl an Mikroprojektoren pro cm^2 der Anordnung), der Straffheit der Haut und der auf die Anordnung aufgetragenen Eindringkraft beeinflusst. Was wichtig ist, ist sicherzustellen, dass die Länge des nichteindringenden Teils **13** (das heißt L_3 , was gleich L_1 minus L_2 ist) ausreichend lang ist, die Eigenschaft des Kräuselns der Haut auszugleichen, und es dem Eindringanteil **15** zu ermöglichen, vollständig in die Haut **200** einzudringen, wobei die Begrenzer **12** auf die Oberfläche der Haut **200** anstoßen. Deshalb ist der Abstand L_2 vom Ende **14** des Mikroprojektors **10** zum Begrenzer **12** im Wesentlichen gleich der Tiefe des Eindringens in die Haut **200**.

[0027] Die führende Kante des Projektors kann eine scharfe pfeilspitzenartige Kante oder einen schrägwinkligen Scheitel haben, um die Haut **200** zu schneiden oder einzuritzen. Deswegen wird der Begrenzer **12** aus-

gestaltet, um den Mikroprojektor **10** an einem tieferen Eindringen als der vorbestimmten Länge **L2** zu hindern. Wenn die Anordnung unter Verwenden einer federgespannten Eindrückvorrichtung der in Cornier et. al., WO 02/30301 A1, veröffentlicht am 18. April 2002, offenbarten Art gegen die Haut **200** gedrückt wurde, durchbohren die Mikroprojektoren **10** die Haut **200** bis zu dem Punkt, an dem die Begrenzer **12** gegen die Oberfläche der Haut anstoßen und weiteres Eindringen in die Haut **200** hemmen. Die Begrenzer **12** können an beiden Seiten des Eindringanteils **15**, wie in den [Fig. 2–Fig. 4](#) veranschaulicht, angeordnet sein.

[0028] Alternativ kann der Begrenzer zwischen einem Paar an Eindringanteilen angeordnet sein. Eine solche Ausführungsform wird in [Fig. 5](#) und [Fig. 6](#) gezeigt. Eine Mehrzahl an Mikroprojektoren **50** wird um eine Mehrzahl an Öffnungen **58** im Blatt **56** herum angeordnet gezeigt. Bei dieser Ausführungsform ist der Begrenzer **52** zwischen einem Paar von Eindringanteilen **55** angeordnet. Obwohl diese und andere hier offenbarte Ausführungsformen der Erfindung einen einzigen Mikroprojektor **50**, der sich aus einer einzigen Öffnung **58** erstreckt, behandelt, liegt es innerhalb des Schutzzumfangs der vorliegenden Erfindung, dass die Mikroprojektoranordnungen einen oder mehrere um den Rand jeder Öffnung angeordnete Mikroprojektoren einschließen können.

[0029] Eine weitere solche Ausführungsform wird in [Fig. 7](#) und [Fig. 8](#) gezeigt. Eine Mehrzahl an um eine Mehrzahl an Öffnungen **78** des Blattes **76** herum angeordnete Mikroprojektoren **70** wird gezeigt. Bei dieser Ausführungsform ist der Begrenzer **72** zwischen einem Paar Eindringanteilen **75**, die eine verschiedene Gestalt als die Eindringanteile **55** haben, angeordnet. Die Wirkungsweise des Begrenzers **72** ist, das Eindringen der Mikroprojektoren **70** auf die Eindringanteile **75** zu begrenzen, während die nicht eindringenden Anteile **73** außerhalb der Haut bleiben.

[0030] Noch ein weiterer Aufbau des Eindringtiefenbegrenzers wird in [Fig. 9](#) gezeigt. Bei dieser Ausführungsform wird die Dicke des Blattes **96** absichtlich als wesentlich größer als die gewünschte Dicke des Eindringanteils **95** gewählt. Der Eindringanteil **95** wird dann einem zusätzlichen Säureätzen unterzogen, um eine Begrenzeroberfläche **92** zwischen dem Eindringanteil **95** und dem nichteindringenden Anteil **93** auszubilden.

[0031] Nun auf die [Fig. 10](#) und [Fig. 11](#) verweisend wird dort eine alternative Ausführungsform eines Begrenzers der Mikroprojektoreindringtiefe gemäß der vorliegenden Erfindung gezeigt. Bei dieser Ausführungsform ist der Begrenzer ein von der Mikroprojektoranordnung abgetrenntes Element und kann deshalb mit Mikroprojektoranordnungen der in [Fig. 1](#) veranschaulichten Art verwendet werden. Bei dieser Ausführungsform wird der Begrenzer als Stoppelement **108** in Gestalt einer Schicht mit einer Mehrzahl an sich daran erstreckenden Stoppvorsprüngen **112** gezeigt. Die Stoppvorsprünge **112** haben eine derartige Größe und einen derartigen Abstand zueinander, dass sie sich durch die Öffnungen des Blattes **116** der Mikroprojektoranordnung hindurch erstrecken. [Fig. 10](#) zeigt das Blatt **116** und die Stoppelemente **108** vor dem Zusammensetzen, wohingegen [Fig. 11](#) die zwei Elemente nach dem Zusammensetzen und bereit für die Verwendung zeigt. Falls gewünscht können geringe Mengen eines Adhäsives verwendet werden, um sicherzustellen, dass das Blatt **116** und Element **108** gesichert aneinander verbleiben. Element **108** kann aus Metallen, Keramiken, Plastik und anderen geeigneten Materialien bestehen. Obwohl die Stoppvorsprünge **112** nicht physikalisch an ein Teil der Mikroprojektoren angebracht sind, funktionieren sie auf dieselbe Art und Weise, wie es in den vorherigen Ausführungsformen gezeigt wurde durch Regeln und Begrenzen der Tiefe des Eindringanteils des

[0032] Weitere Ausführungsformen von Mikroprojektor- und Begrenzerbauarten werden in [Fig. 12](#) und [Fig. 13](#) gezeigt. [Fig. 12](#) zeigt einen entlang des Randes der Öffnung **128** angeordneten Mikroprojektor **120**. Mikroprojektor **120** hat einen Eindringanteil **125**, einen Begrenzer **122** und einen nichteindringenden Anteil **123**. Diese Figur zeigt die Mikroprojektoren nachdem sie aus dem Blatt gebildet wurden und bevor sie aus der Ebene des Blattes gebogen wurden.

[0033] [Fig. 13](#) zeigt einen entlang des Randes der Öffnung **138** angeordneten Mikroprojektor **130**. Mikroprojektor **130** hat drei Eindringanteile **135**, zwei Begrenzer **132** und einen nichteindringenden Anteil **133**. Diese Figur zeigt den Mikroprojektor nachdem er aus dem Blatt gebildet wurde und bevor er aus der Ebene des Blattes gebogen wurde.

[0034] Im Allgemeinen sind die Begrenzer oder „Stopper“ stufenähnliche an die Hautoberfläche anstoßende Oberflächen, die sich horizontal entweder von der schmalen Kante (zum Beispiel siehe [Fig. 2–Fig. 4](#)) oder der breiteren Seite eines Mikroprojektors (zum Beispiel siehe [Fig. 9](#)) erstrecken. Jeder Stopper erstreckt sich horizontal am Punkt der vorbestimmten Länge von der bevorzugten Eindringtiefe. An diesem Punkt erstreckt sich eine Erweiterung vom Mikroprojektor senkrecht zur Eindringrichtung. Diese Stopper hemmen und vermeiden vorzugsweise im Wesentlichen ein tieferes Eindringen der Mikroprojektoren als die Anordnung der Stopper. Diese Stopper können auf verschiedene Weise in Bezug der mit ihnen verbundenen Mikroprojektoren konfigu-

riert werden. Zum Beispiel können sich die Stopper auf beiden Seiten des Eindringanteils zwischen mehreren Eindringanteilen, an nur einer Seite der Basis des Eindringanteils und/oder senkrecht zur Stirnfläche des Eindringanteils befinden. Die Breite von jedem Stoppabschnitt sollte breit genug sein, um den Eindringanteil zu hemmen oder vorzugsweise wesentlich daran zu hindern, weiter in das Material einzutreten als die vorbestimmte Länge. Wenn der Stopper durch eine horizontale Erweiterung der schmalen Kante des Mikroprojektors ausgebildet wurde, hat der Stopper dieselbe Dicke wie jeder Mikroprojektor und das Blatt, aus welchem die Mikroprojektoren ausgebildet wurden.

[0035] Durch Einbauen der Begrenzer oder Stopper auf den Mikroprojektoren werden die unerwünschten Wirkungen des zu tiefen Eindringens und Verursachens ungewollter Schmerzen und Bluten vermindert und vorzugsweise im Wesentlichen eliminiert. Jeder Stopper liegt näherungsweise parallel zur Oberfläche oder zum durchbohrten Material, wobei folglich weiteres Eindringen verzögert wird. Die Anzahl der Stopper kann variieren. Es ist nicht notwendig, dass es zu jedem Mikroprojektor innerhalb der Anordnung einen angrenzenden Stopper gibt. Vorzugsweise haben mindestens 10% der Mikroprojektoren einen daran dicht angrenzenden Stopper oder Begrenzer und besonders bevorzugt haben alle der Mikroprojektoren einen daran dicht angrenzenden Stopper oder Begrenzer.

[0036] Zusätzlich zum Eindringen der Mikroprojektoren ermöglicht die bevorzugte Anwendungsvorrichtung ein bi-direktionales Dehnen der Haut. Die Haut wird von zwei Seiten gedehnt, sobald der Applikator gegen die Hautoberfläche gedrückt wird. Folglich wird ein einheitlicheres Eindringen ermöglicht, was zum Beispiel Pfade der gleichen Größe und Tiefe durch den Mikroprojektor erzeugt. Wenn die Haut mit sehr winzigen Mikroprojektoren durchbohrt wird, nimmt das Ausmaß der Spannung, unter welcher die Haut gesetzt wird, verglichen zum Hautdurchbohren unter Verwendung von wesentlich größeren Eindringelementen bedenklichere Werte an. Der Applikator für das Mikroprojektorblatt nach der vorliegenden Erfindung kann unterschiedliche Formen annehmen. Die vorliegende Erfindung kann mit jeder bekannten Applikatorvorrichtung verwendet werden und ist nicht auf irgendeine bestimmte Applikatorvorrichtung beschränkt.

[0037] Ebenfalls gibt es innerhalb der vorliegenden Erfindung keine bestimmte Gestalt oder Form, die für die Mikroprojektoren benötigt wird. Innerhalb der bevorzugten Ausführungsform wird jeder Mikroprojektor eine schrägwinklige oder pfeilspitzenartige scharfe Spitze haben, die es ermöglicht, leichter das Material (Haut) einzuritzen. Der Mikroprojektor kann in seiner Gesamtheit eine oder mehrere Eindringspitzen oder Kanten und eine oder mehrere an die Haut anstoßende, die Tiefe begrenzende verschieden konfigurierte Oberflächen haben.

[0038] Weitere Vorteile der vorliegenden Erfindung werden ferner durch die folgenden Beispiele veranschaulicht.

Beispiel 1

[0039] Eine Studie wurde durchgeführt, um die Einheitlichkeit der Mikroprojektorindringtiefe in herausgeschnittener haarloser Haut des Meerschweinchens zu beurteilen. Es wurden Mikroprojektoranordnungen der in [Fig. 7](#) veranschaulichten Art auf herausgeschnittener Haut des Meerschweinchens angewandt, wobei eine federgespannte Aufpressvorrichtung der in [Fig. 1](#) veranschaulichten Art von Cormier et. al., WO 02/30301A1 verwendet wurde. Diese Vorrichtung verabreichte einen Eindruck von ungefähr 0,05 Joule/cm². Die Mikroprojektorabmessungen waren wie folgt:

L1 = 204 Mikrometer

L2 = 75 Mikrometer

Mikroprojektordichte:

348 Mikroprojektoren pro cm²

[0040] Die Abschnitte wurden nach der Eindruckverabreichung entfernt und die Hautstellen wurden mit chinesischer Tinte gefärbt. Die Stellen wurden der Biopsie unterzogen und parallel zur Oberfläche der Haut aufgeschnitten, wobei Cryotome verwendet wurden, um die Eindringtiefe der Tinte zu messen.

[0041] Die Eindringtiefe in dieser Studie hat 60 Mikrometer nicht überschritten und zeigte eine akzeptable Tiefenabweichung.

Vergleichsbeispiel 1

[0042] Eine ähnliche Studie zu der im Beispiel 1 beschriebenen, wurde mit einer Mikroprojektoranordnung mit

Mikroprojektoren der in [Fig. 1](#) veranschaulichten Gestalt durchgeführt, das heißt ohne irgendwelche die Eindringtiefe begrenzenden Merkmale. Die Mikroprojektoren hatten folgende Dimensionen:

L1 = 241 Mikrometer

Mikroprojektordichte:

321 Mikroprojektoren pro cm²

[0043] Die gleichen Einschlagbedingungen wurden verwendet wie in Beispiel 1. Nach Durchführen einer Biopsie und Aufschneiden der Haut wurde eine maximale Eindringtiefe von 140 Mikrometer mit einer größeren Abweichung der Eindringtiefe als der in Beispiel 1 beobachteten gefunden.

Beispiel 2

[0044] Eine ähnliche zu der in Beispiel 1 und Vergleichsbeispiel 1 beschriebenen Studie wurde mit einer Titanblatt-Mikroprojektoranordnung mit einer kreisförmigen Gestalt und einer Hautkontaktfläche von 2 cm² durchgeführt. Die Hautkontaktfläche war die vom Rand der kreisförmigen Anordnung eingeschlossene Fläche. Die Anordnungen wurden auf adhäsiven Auflagen mit einer Fläche von 5 cm² befestigt. Die Abschnitte (das heißt Anordnung plus Überzug) wurden auf herausgeschnittener haarloser Haut des Meerschweinchens durch einen Eindrückapplikator mit einer Eindruckenergie von 0,053 Joule/cm² und einer Rückhaltekraft von 0,44 Newton aufgebracht. Die Hautstellen wurden gefärbt, der Biopsie unterzogen und aufgeschnitten wie in Beispiel 1. Die Ergebnisse werden in Tabelle 1 gezeigt.

Tabelle 1

Bauart des Mikroprojektors	L1 (µm)	L2 (µm)	Dichte der Mikroprojektoren (/cm ²)	Durchschnittliche Eindringtiefe in (µm)	Standardabweichung der Eindringtiefe (µm)
Fig. 12	206	116	348	64	20
Fig. 1	197	N/A	348	58	22

Patentansprüche

1. Vorrichtung zum Ausbilden einer Mehrzahl an Mikroschnitten in Tierhaut, wobei die Mikroschnitte eine vorgegebene Eindringtiefe haben, wobei die Vorrichtung umfaßt:

a) ein erstes eine Platte (**16**) mit einer zur Haut proximalen Oberfläche und einer zur Haut distalen Oberfläche umfassendes Element mit einer Mehrzahl von hiervon ausgehenden hautdurchstechenden Mikroprojektoren (**10**), wobei die Platte (**16**) eine Mehrzahl von Öffnungen (**18**) darin aufweist und die Mikroprojektoren (**10**) von einer zum Körper proximalen Oberfläche der Platte (**16**) ausgehen, wobei die Mikroprojektoren (**10**) angepasst sind, um die Haut bis zu einer vorbestimmten Eindringtiefe von weniger als ungefähr 500 Mikrometer zu durchstechen;

b) jeder der Mikroprojektoren (**10**) umfaßt eine Basis, einen Eindringabschnitt (**15**) mit einer Länge L2, eine Spitze (**14**), eine Kante, eine Fläche und eine Länge L1, das heißt ein Abstand von der Basis bis zur Spitze (**14**) des Mikroprojektors, wobei die Länge deutlich länger als die vorbestimmte Eindringtiefe ist; und **dadurch gekennzeichnet**, daß

c) ein Eindringtiefenbegrenzer (**12**) einem oder mehreren der Mikroprojektoren (**10**) zugeordnet ist und an einer vorbestimmten Stelle zwischen der Spitze (**15**) und der Basis angeordnet ist, wobei der Begrenzer (**12**) das Durchstechen der Mikroprojektoren (**10**) auf ungefähr die vorbestimmten Tiefe einschränkt.

2. Vorrichtung nach Anspruch 1, wobei der Begrenzer (**12**) eine Haut-Anstoßfläche umfaßt.

3. Vorrichtung nach Anspruch 2, wobei die Haut-Anstoßfläche des Begrenzers (**12**) zum Zeitpunkt, wenn die Vorrichtung die Haut durchsticht, annähernd parallel zur Hautoberfläche ist.

4. Vorrichtung nach Anspruch 2, wobei der Abstand zwischen einer Spitze (**14**) des Mikroprojektors (**10**) und der Haut-Anstoßfläche des Begrenzers (**12**) im Wesentlichen gleich der vorbestimmten Tiefe ist.

5. Vorrichtung nach Anspruch 1, wobei der Begrenzer (**12**) eine integrale Struktur eines oder mehrerer der Mikroprojektoren (**10**) ist.

6. Vorrichtung nach Anspruch 5, wobei der Begrenzer (12) eine integrale Struktur von jedem Mikroprojektor (10) ist.
7. Vorrichtung nach Anspruch 6, wobei jeder Mikroprojektor (10) eine Mehrzahl an Begrenzern (12) hat.
8. Vorrichtung nach Anspruch 5, wobei der Begrenzer (12) eine Haut-Anstoßfläche ist.
9. Vorrichtung nach Anspruch 8, wobei mindestens 10% der Mikroprojektoren (10) mindestens einen Begrenzer (12) haben.
10. Vorrichtung nach Anspruch 1, wobei der Begrenzer (12) eine Schulter umfasst, die von dem Eindringabschnitt (15) eines oder mehrerer Mikroprojektoren (10) ausgeht.
11. Vorrichtung nach Anspruch 8, wobei im wesentlichen alle Mikroprojektoren (10) mindestens einen Begrenzer (12) haben.
12. Vorrichtung nach Anspruch 1, wobei die Vorrichtung ein Mittel enthaltendes oder ein Mittel empfangendes Reservoir umfaßt.
13. Vorrichtung nach Anspruch 12, wobei das Reservoir in einer ein Mittel übertragenden Beziehung mit den Öffnungen (18) in der Platte (16) steht.
14. Vorrichtung nach Anspruch 1, wobei das erste Element eine Platte (16) mit einer Mehrzahl an Öffnungen (18) darin einschließt und die Mikroprojektoren (10) von einer zum Körper proximalen Oberfläche der Platte (16) ausgehen.
15. Vorrichtung nach Anspruch 14, wobei der Begrenzer ein zweites Element (108) mit einer Mehrzahl an Stoppvorsprüngen (112) umfaßt, wobei der Begrenzer an die zur Haut distale Seite der Platte (116) angrenzend angeordnet ist, wobei die Vorsprünge (112) passend beabstandet sind, um sich in die Öffnungen (118) der Platte (116) zu erstrecken, wobei sich die Stoppvorsprünge (112) über eine vorbestimmte Distanz durch die Öffnungen (118) der Platte (116) erstrecken.
16. Vorrichtung nach Anspruch 15, wobei die Mikroprojektoren (110) an die Öffnungen (118) angrenzend angeordnet sind, durch welche sich die Stoppvorsprünge (112) erstrecken.
17. Vorrichtung nach Anspruch 15, wobei die Länge des Mikroprojektors (110) abzüglich der vorbestimmten Distanz der Vorsprungausdehnung (112) im wesentlichen gleich der vorbestimmten Eindringtiefe ist.
18. Vorrichtung nach Anspruch 15, wobei das Element (108) mit einer Mehrzahl an Stoppvorsprüngen (112) ein aus der aus Kunststoff, Elastomer und Gummi bestehenden Gruppe ausgewähltes Material aufweist.
19. Vorrichtung nach Anspruch 1, wobei das Verhältnis von L2 zu L1 geringer als ungefähr 0,5 ist.
20. Vorrichtung nach Anspruch 14, wobei die Dicke des Eindringabschnitts (15) von einem oder mehreren Mikroprojektoren (10) geringer als die Dicke der Platte (16) ist und der Begrenzer (12) eine oder mehrere einem oder an mehreren Mikroprojektoren (10) zugeordnete hautanstoßende Oberflächen umfaßt.
21. Vorrichtung nach Anspruch 20, wobei die Breite der Platte (16) abzüglich der Breite des Eindringabschnitts (15) ungefähr dieselbe ist wie die Breite des Begrenzers (12).

Es folgen 6 Blatt Zeichnungen

Anhängende Zeichnungen

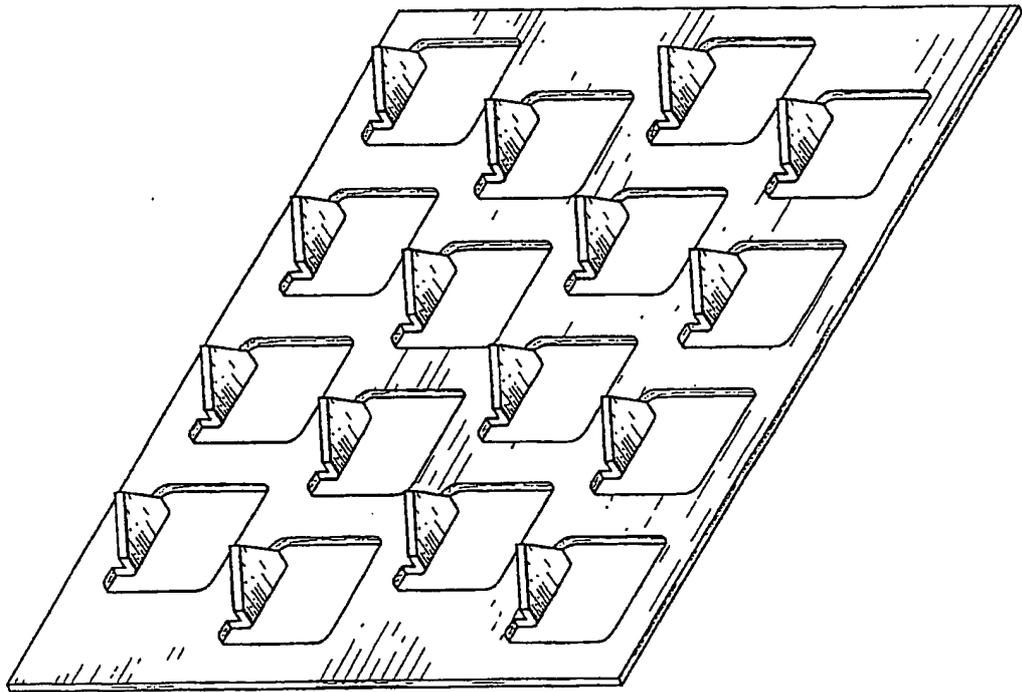


FIG. 1
(Stand der Technik)

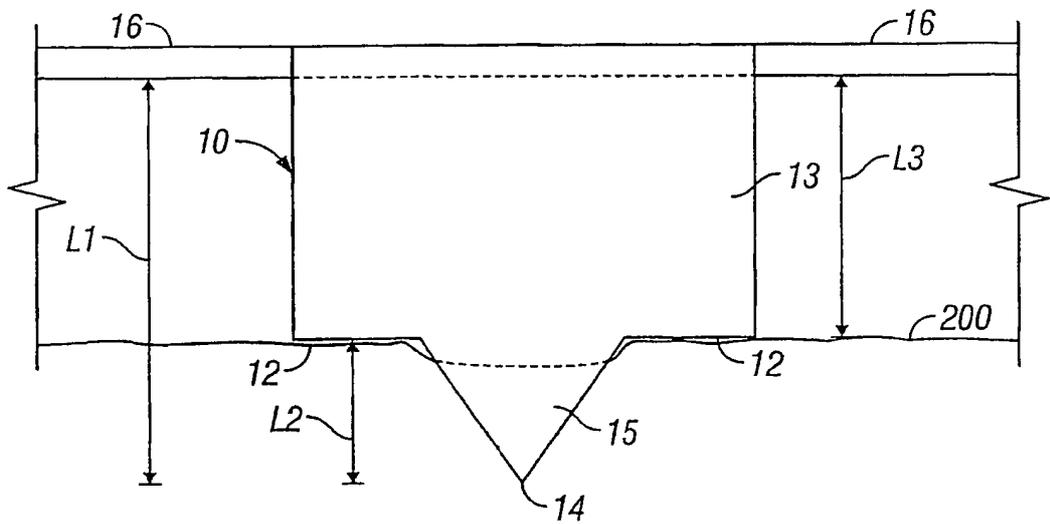


FIG. 2

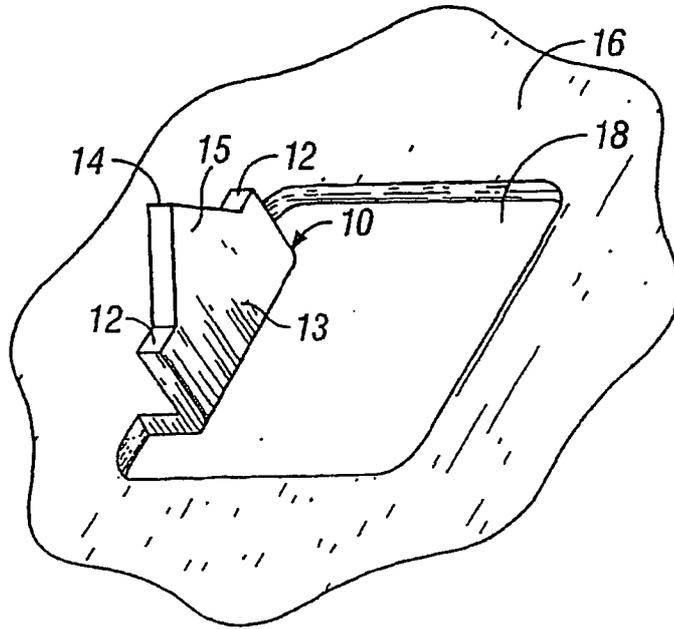


FIG. 3

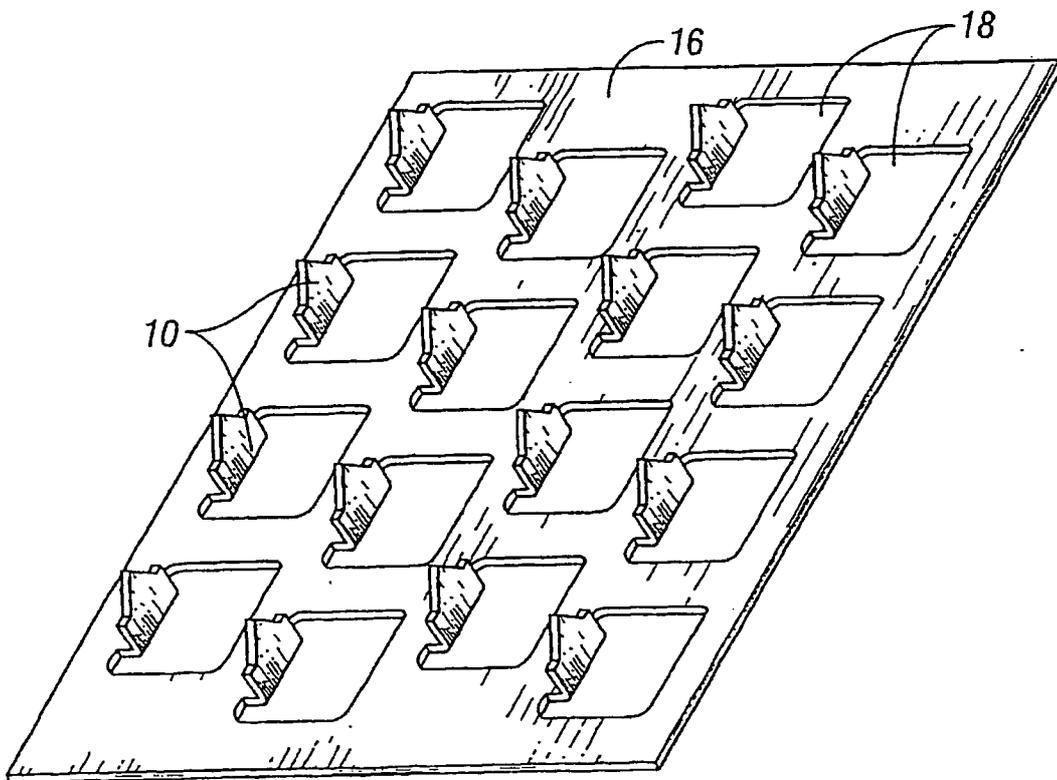


FIG. 4

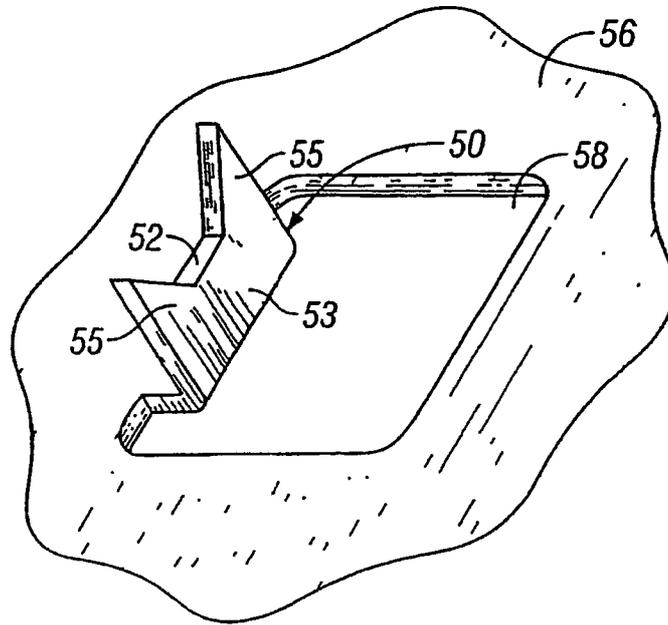


FIG. 5

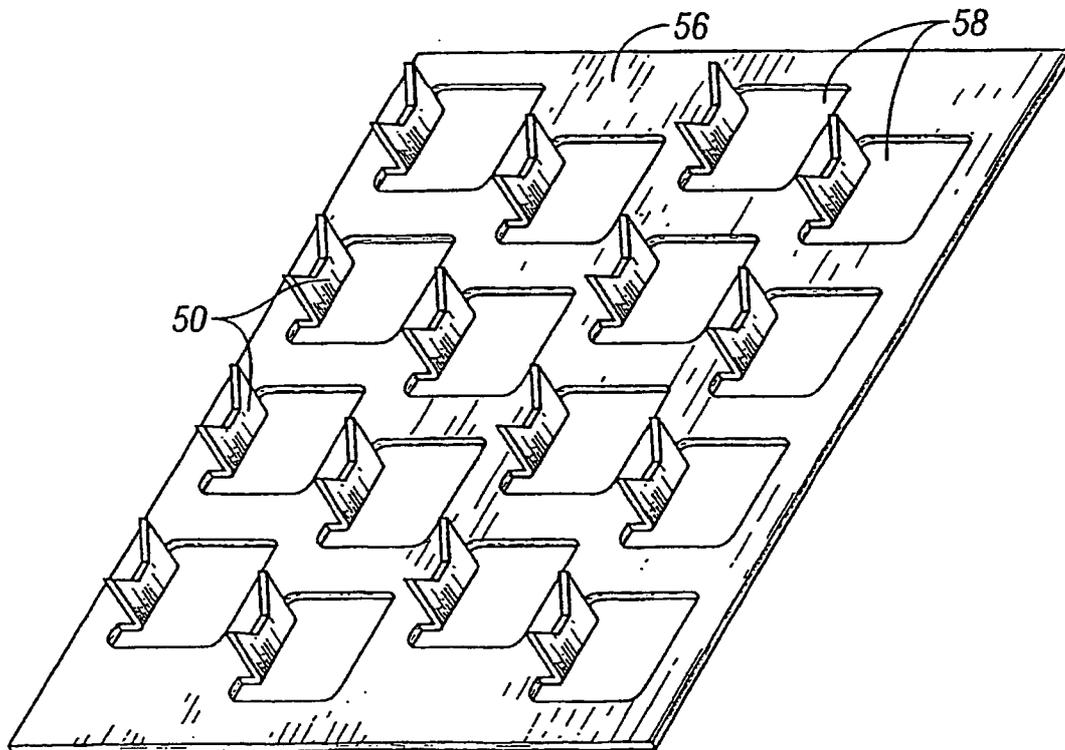


FIG. 6

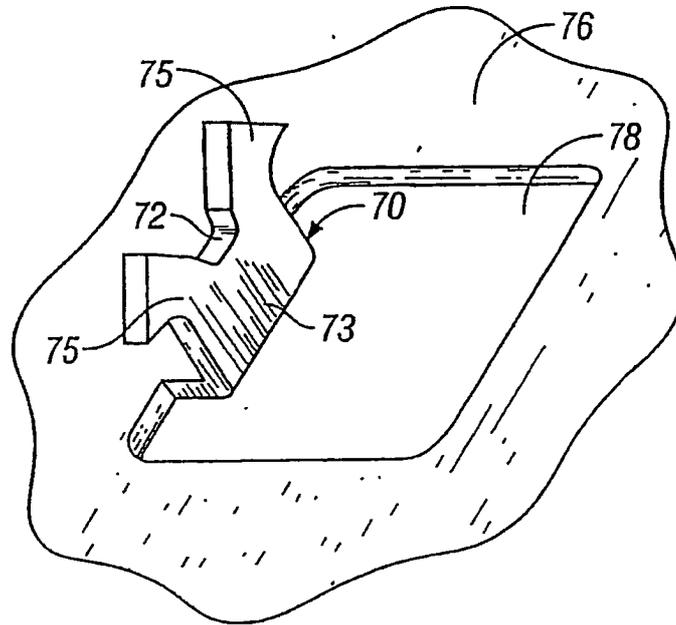


FIG. 7

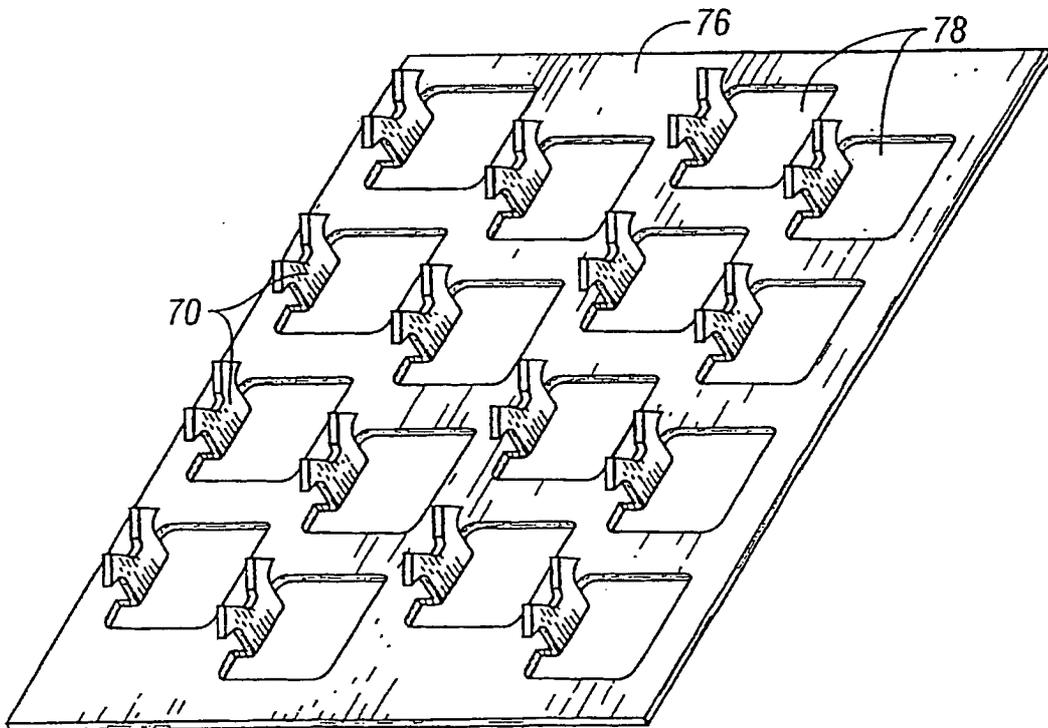


FIG. 8

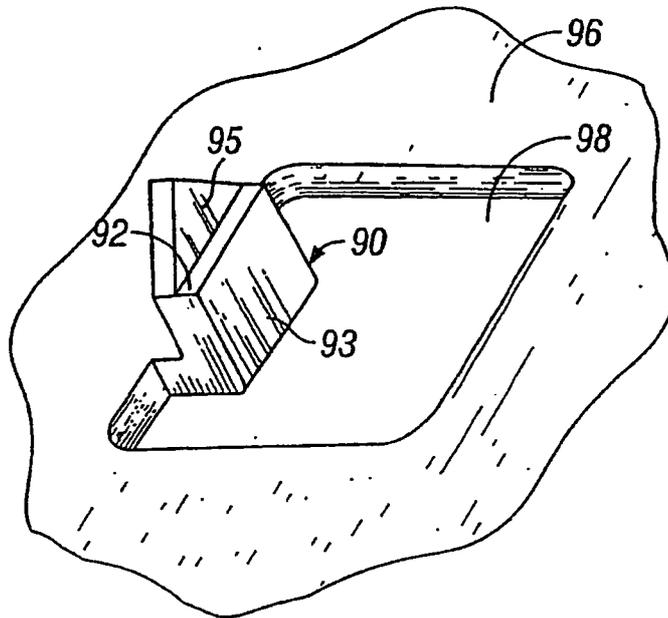


FIG. 9

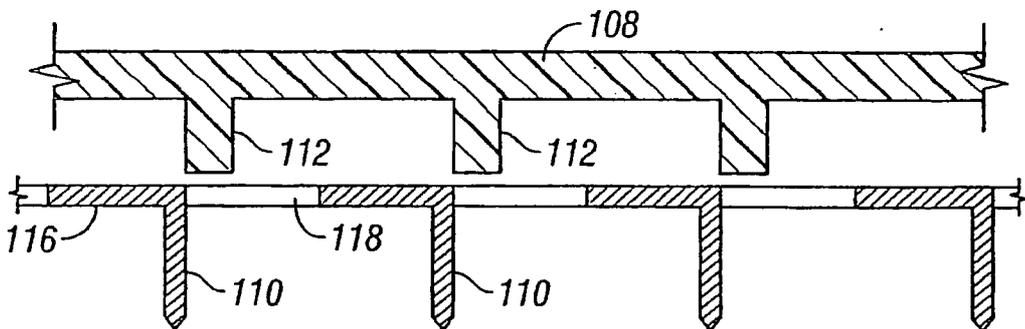


FIG. 10

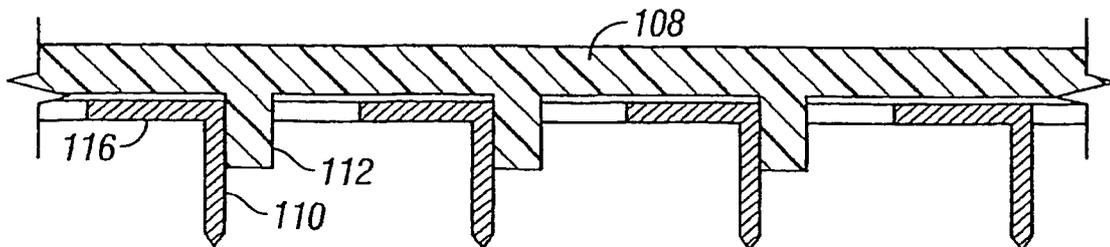


FIG. 11

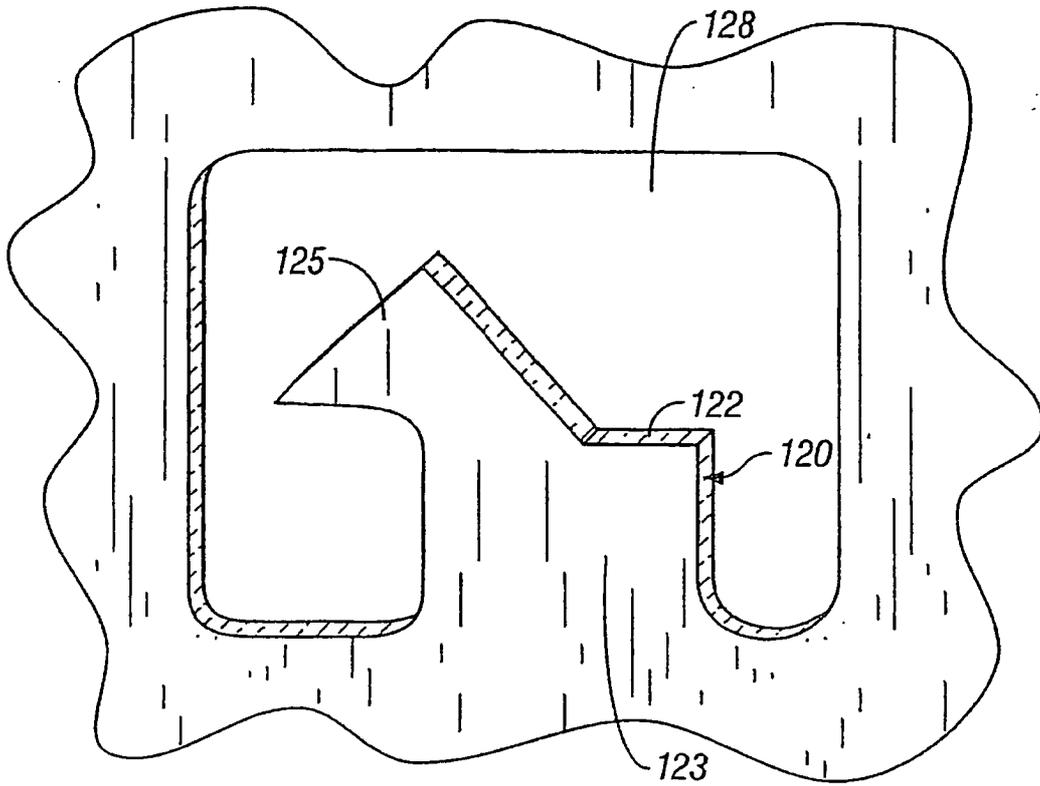


FIG. 12

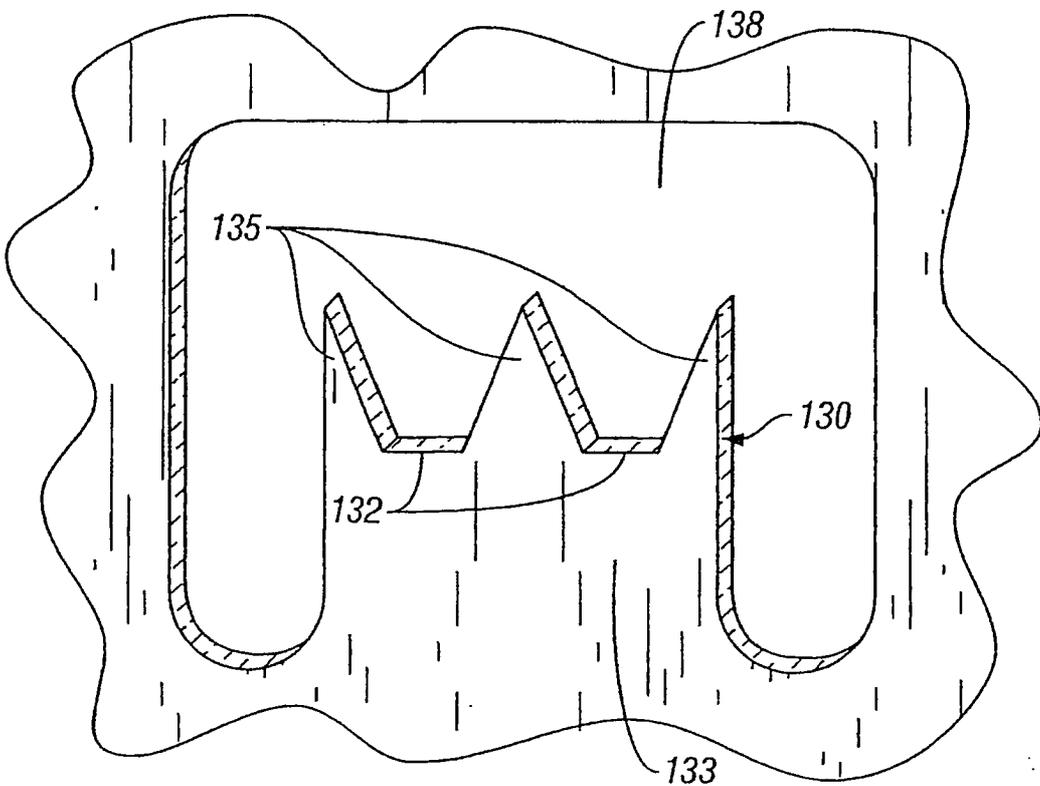


FIG. 13