



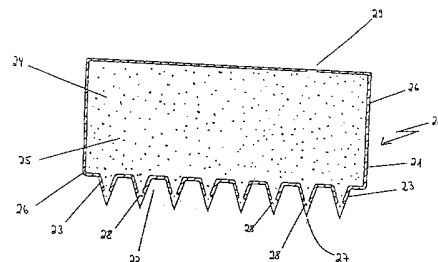
(12) **PATENDIKIRJELDUS**

<p>(21) Patenditaotluse number: P199800025</p> <p>(85) Rahvusvahelise patendi- taotluse siseriiklikku faasi esitamise kuupäev: 14.01.1998</p> <p>(86) Rahvusvahelise patendi- taotluse number: PCT/EP96/03090</p> <p>(86) Rahvusvahelise patendi- taotluse esitamise kuupäev: 15.07.1996</p> <p>(30) Prioriteediandmed: 14.07.1995 DE 19525607.7</p> <p>(24) Patendi kehtivuse alguse kuupäev: 15.07.1996</p> <p>(43) Patenditaotluse avaldamise kuupäev: 17.08.1998</p> <p>(45) Patendikirjelduse avaldamise kuupäev: 15.04.2003</p>	<p>(73) Patendiomanik:</p> <p>Boehringer Ingelheim KG Binger Strasse 173, D-55216 Ingelheim am Rhein, DE</p> <p>(72) Leiutise autorid:</p> <p>Joachim Eicher Gustav-Korthen-Allee 24, D-44227 Dortmund, DE</p> <p>Bernd Zierenberg Goethestrasse 1, D-55411 Bingen am Rhein, DE</p> <p>(74) Patendivolinik:</p> <p>Enn Urgas Patendibüroo Turvaja OÜ Kaupmehe 8, 10114 Tallinn, EE</p>
--	--

(54) **Transkorneaalne seade ravimite kontrollitavaks manustamiseks**

(57) Leiutis käsitleb transkorneaalset ravimite manustamise seadet.

(57) The invention concerns a novel transcorneal drug-release apparatus.



TRANSKORNEAALNE SEADE RAVIMITE KONTROLLITAVAKS MANUSTAMISEKS

5

Käesolev leiutis käsitleb uut ravimite manustamise seadet ravimite kontrollitud manustamiseks pikema aja vältel.

Leiutise eesmärk on luua transkorneaalne seade ravimite kontrollitavaks manustamiseks, minnes mööda mao-soole-traktist. Seade võimaldab manustada medikamenti pikema aja vältel, vältides naha sarvkihte.

Leiutisel põhineva seadme põhilised koostisosad on reservuaar ravimi jaoks ja vähemalt üks - tavaliselt mitu - kapillaarsete avadega mikronõela, mis on reservuaariga ühendatud nii, et ravim pääseb toimeainet sisaldava lahusena reservuaarist mikronõeltesse. Asetades transkorneaalse seadme nahale, läbivad mikronõelad *Stratum corneum*'i ja vajaduse korral epidermise, nii et tekib vahetu juurdepääs innerveeritud nahakihi. Nii on ravimil võimalik jõuda reservuaarist mikronõelte kapillaarsete avade kaudu kuni naha vaskulariseeritud osadeni, pääsemaks sealt kapillaarse vereringesüsteemi kaudu vereringesse. Mikronõelte asemel võib kasutada ka mikrolõiketeri, mis nahale asetatuna uurendavad end naha sisse.

Leiutisel põhineva seadme oluline eelis seisneb selles, et seda seadet kasutades on võimalik vältida transdermaalselt manustatavate ravimite põhilist barjääri - *Stratum corneum*'i. Just patsientide pealmise nahakihi individuaalselt erinevad omadused on põhjuseks, miks toimeainete transdermaalne manustamine põhjustab selliseid probleeme nagu ebapiisav bioloogiline omastatavus ja allergilised nähud. Transkorneaalse manustamise eriline eelis seisneb selles, et taoline manustamise viis ei piirdu mitte üksnes selliste toimeainetega, mis tungivad läbi naha, nagu

- näiteks transdermaalse manustamise puhul. Sobivateks toimeaineteks on näiteks valuvaigistid nagu näiteks morfiin, *Naltrexon*, fentanüül, *Oxymorphon*; Parkinsoni tõve ravimid nagu näiteks *L-Dopa*, *Pramipexol*; südame-veresoonkonna haiguste ravimid, nitroglütseriin, kõrgvererõhutõve ja vasodilatoorsete haiguste ravimid
- 5 nagu näiteks *Clonidin*, nifidepiin, verapamiil, diltiaseem; antikoagulandid nagu näiteks hepariin, *Hirudin*; vähihaiguste ja immuunsuspuudulikkuse pikaajalise ravi vahendid; sõltuvuse pikaajalise ravi vahendid; peptiidid; ACE inhibiitorid; neurokiniini antagonistid; hormoonid, nagu näiteks östradiool.
- 10 Tavaliselt on toimeaine lahuse kujul, tagamaks takistuseta transporti läbi transkorneaalse seadme mikronõelte kapillaarsete avade. Põhimõtteliselt on võimalik kasutada kõiki füsioloogiliselt talutavaid lahusteid või lahustite segusid, milles toimeaine lahustub piisavas koguses. Piisava koguse all mõeldakse toimeaine selliseid kontsentratsioone lahustis, mis teevad võimalikuks selle, et
- 15 saab manustada toimeaine terapeutiliselt mõjuvat kogust.

Lahustitena eelistatakse vett ja etanooli. Kui peaks osutama vajalikuks, võib toimeaine lahustis lahustumise tõhustamiseks kasutada lahustumise tõhustajaid ja kompleksimoodustajaid. Tundlikele toimeainetele võib säilimise stabiilsuse

20 suurendamiseks lisada lisaaineid.

Leitutisel põhineval seadmel on reservuaar toimeaine lahuse säilitamiseks, kusjuures vedelikku juhtiv ühendus reservuaari ja mikronõelte vahel teeb võimalikuks selle, et ravim transporditakse reservuaarist mikronõelte kapillaarsete

25 avade kaudu kuni *Stratum corneum*'i alla välja, nii et ravimi saab naha välimist kihti vältides viia otse vereringesse.

Ravimi transport, näiteks vesilahuse kujul, võib toimuda ühelt poolt "passiivselt", st tekkiva kontsentratsiooni languse kaudu toimeainelahuse kontsentratsiooni

30 vahel reservuaaris ja veres, või "aktiivselt", näiteks reservuaaris oleva ülerõhu,

elektrostaatiliste või kapillaarsete jõudude või seadmesse integreeritud pumbaga. Eelistatud on toimeainelahuse aktiivne transport, näiteks pumba või piesoelektrilise membraani abil. Ravimi manustamise kogust (milliliitrit/ajaühikus) saab reguleerida või kontrollida ühe või mitme lisaventiiliga
5 või juurdevoolu tõkestiga reservuaari ja mikronõelte vahel.

Sõltuvalt reservuaari suuruselt, toimeaine kontsentratsioonist, samuti nõutavast terapeutilisest annusest sobib leiutisel põhinev transkorneaalne seade ravimi manustamiseks ühe või mitme päeva kuni nelja nädala jooksul või isegi kauem,
10 enamasti 7-14 päeva vältel.

Ühe teostusvariandina on seade tema mõõtmete ja kaalu osas tehtud sedavõrd miniatuurseks, et teda saab kanda vabalt pikema aja jooksul nahale või naha sisse fikseerituna, sarnaselt plaastri või käekellaga. Transkorneaalset seadet saab
15 kinnitada käesideme, nahasõbraliku klepevahendi või ka mikronõelte enda abil.

Leitisel põhineva seadme valmistamine, samuti reservuaari täitmine toimub kontrollitud tingimustes; ravimi ohutuse huvides võib leiutisel põhinev seade olla kuni tema kasutamiseni steriilses keskkonnas õhukindlalt pakendatud või kinni
20 pitseeritud.

Tavaliselt moodustavad leiutisel põhineva seadme reservuaar ja mikronõelad ühest või mitmest osast koosneva ühes kapslis oleva konstruktsioonilise terviku. Mõeldavad on aga ka sellised teostusvariandid, milles reservuaar ja mikronõelad
25 on konstrueeritud üksteisest eraldatuna, olles omavahel peene vooliku või kapillaari kaudu ühendatud. Seda tuleks eelistada eelkõige siis, kui ravimit on vaja manustada suuremas koguses pikema aja vältel.

Leiutisel põhineva transkorneaalse seadme funktsioneerimiseks on otsustava
30 tähtsusega mikronõelte, samuti kapillaarsete avade tehnoloogiline ja konstruktsi-

ooniline teostus, mis on vajalikud toimeainelahuse transportimiseks.

Stratum corneum'i läbimiseks on nõutav, et mikronõelte pikkus oleks vähemalt 10 µm, eelistatavalt 50-100 µm, eriti eelistatult aga kuni 1 mm. Leiutise kohaselt on mikronõelad koonilised või silindrikujulised, kusjuures nõelte otste tüüpiline raadius jääb µm-piiridesse, eelistatavalt alla 10 µm. Sellega saab hoida naha vigastamist ja valutundlikkust ravimi manustamisel võimalikult minimaalsena. Tagamaks toimeaine lahuse piisavas koguses manustamist patsiendi kapillaarsesse vereringesse, on leiutisel põhinevatel mikronõeltel kapillaarsed avad, näiteks augud või pilud või nende mõlema kombinatsioon. Toimeainelahuse manustamist võimaldavad ka teatud kindla poorsusega materjalist mikronõelad.

Leiutisel põhinevate mikronõelte eriliseks teostusvariandiks võivad olla näiteks kapillaarsed avad, mis on kombinatsioon keskel asuvast august ja viimasest väljuvatest piludest.

Toimeaine lahuse transporti saab soodustada või reguleerida sõltuvalt lahuse viskoossusest mehhaaniliste, keemiliste ja/ või pindaktiivsete jõududega. Põhjustatuna redundantsusest, aga ka manustatava koguse ja juhtimistakistuse reguleerimiseks tuleks iga transkornealse seadme kohta kasutada suurt hulka mikronõelu. Tavapäraselt on mikronõelad asetatud sellele pinnale, mis on transkornealse seadme naha poole pööratud küljeks. Selle pinna suurus võib olla mõnest ruutmillimeetrist mõne ruutsentimeetriteni. Mikronõelte tüüpiline arv jääb 10 ja 100 vahele, kusjuures see näitaja ei tohiks mitte mingil viisil pärssida novaatorlikku mõtlemist.

Toimeaine, millest mikronõelad on valmistatud, peab olema nahasõbralik ja bioloogiliselt vastuvõetav. Väiksemate kuludega seotud masstootmise huvides sobivad keraamiliste materjalide kõrval klaas ja metallid, näiteks titaan. Eelistada tuleks kergesti töödeldavaid sünteetilisi materjale. Bioloogiliselt lagundatavatel

polümeeridel, nagu näiteks polülaktiid ja teised, on see eelis, et juhuslikult naha sisse jäänud nõelte materjali osakesi on võimalik lagundada. Bioloogiliselt lagundatavad polümeerid on juba pikemat aega tehnika vallas tuntud ja on end õigustanud näiteks õmblusmaterjali ning luude lahastena.

5

Fig. 1 kujutab ühte transkornealse seadme eriti lihtsat teostusvarianti läbilõikes. Seade koosneb anumast (21), mille põhjast (22) on vormitud mikronõelad (23). Anuma sisemus on toimeainelahuse (25) tarvis mõeldud reservuaariks (24). Sõltuvalt viskoossusest on toimeainelahus kui selline vahetult reservuaaris või hoitakse teda matriitsis, mis on näiteks imamisvõimelisest materjalist või polümeerist. Anumal ja mikronõeltel on vedelikku mitte läbilaskev välissein (26), mis on mehhaaniliselt nii stabiilne, et ravimi manustamise aktiveerimiseks mõeldud seadet saab asetada nahale ning mikronõelad kerge survega vajutada naha sisse. Kuna välissein (26) on mikronõelte teravike (27) piirkonnas katkestatud, moodustades väljundava (28), võib toimeaine lahus kapillaarse jõu tulemusel, vältides transkorneaalset nahakihti, jõuda kapillaarsesse vereringesse ning avaldada sealt oma tavapärasest mõju. Reservuaari piires on ette nähtud võimalus tekitada rõhu tasakaalu, milleks on ventilatsiooniseade (29) ava kujul reservuaaris. Tavapäraselt on ava varustatud filtriga, vältimaks mustuse sattumist seadmesse. Toimeainelahuse manustamise toetamiseks võib kavandada abinõu, lisamaks reservuaari täiendavat rõhku. Seadme täitmise võib toimuda näiteks toimeainelahuse injektsiooniga reservuaari, seadme kastmisega toimeainelahusesse või toimeainega immutatud matriitsi paigutamise seadmesse. Iseenesestmõistetavalt on viimati nimetatud juhul transkorneaalne seade konstrueeritud kahest osast koosnevana, näiteks alumisest osast, mille moodustavad mikronõelad, ja pealmisest osast, millega seade toimeainega immutatud matriitsi sissepaigutamise järel suletakse. Vastavalt toimeaine liigile võib ta esineda vees või orgaanilises füsioloogiliselt vastuvõetavas lahustis või lahustisegus lahustatud kujul. Sobivad lahustid on näiteks vesi, etanool, propanool ja teised segud. Samas võivad toimeained olla lahustatud ka želeest, näiteks

30

mingist polümeersest materjalist matriitsis.

Anuma ja mikronõelte valmistamise materjalina tulevad kõne alla eelkõige termoplastid, mida on lähtudes nende peeneteralistest graanulitest võimalik vormis paagutada. Selliseid parameetreid nagu rõhku, temperatuuri (tüüpiline ja allpool materjali sulamistemperatuuri) ja aega sobivalt valides reguleeritakse seda reprodutseeritava poorsuseni (tüüpiline 50%). Järgneva konstruktsiooniosa pealispinna sihipärase sulatamisega viimane suletakse, nii et tekib tiheda välisseinaga poorne anum. Seina need alad, mis tuleb hoida läbilaskvatena, nagu näiteks ventilatsioonikohad, nõelaotsad, hoitakse jahutamise teel allpool sulamistemperatuuri. Poorse seina tihendamiseks tulevad muuseas kõne alla ka mingi teisest materjalist täiendava kihi ja kaitsekihi pealekandmine, mis aga teostustehniliselt toovad kaasa ka suuremad kulud. Poorsuse aste ja väljundavade ristlõige nõelte otstes on teatud piirides varieeritavad, olles seega parameetrid doseeritava koguse reguleerimisel. Teised sobivad materjalid on näiteks polüetüleenid, polüpropüleenid või polüsulfoonid.

Edasiarendatud seadet kujutab fig. 2. Transkorneaalne seade (30) koosneb korpuse alumisest osast (31a) ja korpuse pealmisest osast (31b). Korpuse alumisel osal (31a) on naha pinna poolisel küljel kapillaarsete avadega (33) mikronõelad (32), milledest on parema edasiandmise huvides kujutatud vaid kolme, kuid suurendatud kujul. Toimeainelahuse reservuaari (34) moodustavad liikuv kolb (37) ja korpuse alumise osa külgedel asuv tihendlõõts (38). Tihendlõõtsa võib loomulikult asendada teiste tihendusvõimalustega, näiteks täpselt sobiva suurusega kolvi sisestamisega korpuse alumisse ossa. Korpuse ülemises osas on mikropump (39), mis avaldab kolvile teatud kindlat survet ning manustab seega toimeaine mikronõelte kaudu kapillaarsesse vereringesüsteemi. Korpuse alumise osa siseküljel võivad kapillaarsete avade ees olla mikroventiilid (39a), takistamaks ravimi enneaegset manustamist. Kolvile võib avaldada survet pneumaatiliselt

pumba abil, samuti ka, nagu ühe teise teostusvariandi puhul, miniatuurse elektrimootori ja sellega ühendatud ajami abil puhtalt mehhaanilisel viisil.

Toimeaine doseerimise juhtimise ja reguleerimise tõhustamiseks võib seadet
5 laiendada mikrosensorite (39c), mikroaktuaatorite (39e), näiteks mikroventiilide
aktiivseks juhtimiseks (ei ole kujutatud), sisse-väljapääsu võimaldava
elektroonilise skeemi (39b) ja vooluvarustusega. Sensorid on eelkõige
reguleeritavate suuruste ja häirivate suuruste registreerimiseks ja jälgimiseks,
nagu näiteks toimeaine kontsentratsioon veres, patsiendi kehatemperatuur ja
10 aktiivsus, ning süsteeminäitajate registreerimiseks ja jälgimiseks, nagu näiteks
aeg, läbijooks, rõhk, temperatuur. Elektroonilise skeemi salvestusala on
programmeeritav ette antud andmete ja parameetritega valmistaja poolt või arsti
või patsiendi poolt vastavalt sobiva lõikumiskoha kaudu. Sensorite näidud
registreeritakse ja töödeldakse elektrooniliselt. Vastavalt ette antud juhtimis- ja
15 reguleerimisfunktsioonile antakse siit edasi reguleerimissignaale
mikroaktuaatoritele.

Leiutisel põhineva transkorneaalse seadme oluline koostisosa on erinevalt
teostatud mikronõelad.

20 Nõelte (41) teostusvariante kujutab fig. 3. Fig. 3a kujutab tipus poorset ja seega
toimeainelahuse läbipääsu võimaldavat nõela (41). Fig. 3b on kujutatud nõel (42),
mille väliskest on täiesti tihe. Nõela tipus on jätk (44), mis sissetorkamisel oma
"juure" kohalt, s.t. selleks vastavalt konstrueeritud murdekohalt (43) murdub ja
25 sel moel algselt tiheda nõelaotsa sellel murdekohal avab. Teine võimalus
nõelaotste avamiseks seisneb selles, et algselt kilega (45) "kinni pitseeritud"
nõelaotsad tõmmatakse murdekohalt maha ja nõelaotsad "rebitakse lahti" (fig.
3c). Transkorneaalse seadme fikseerimiseks võib nõeltele vormida kidad, vt fig.
3d. Nõelad on valmistatud põhimõtteliselt bioloogiliselt vastuvõetavast
30 materjalist, nagu näiteks metallid, keraamilised materjalid ja polümeerid, nagu

näiteks bioloogiliselt lagundatavad polümeerid glükoliidi ja/või laktiidi baasil, võimalikud on ka kopolümeerid teiste bioloogiliselt lagundatavate polümeeridega. Nõelad võivad olla valmistatud ka poorsest, toimeainet läbilaskvast materjalist, näiteks termoplastilistest sünteetilisest materjalidest, nii et toimeaine
5 manustamine toimub kogu nõelapinna ulatuses.

Fig. 4 kujutab vannikujulist reservuaari (50), mille puhul toimeainelahus (51) on väljastpoolt kaetud elastse membraaniga (54). Vastavalt leiutisel põhineva transkorneaalse seadme teostusvariandile moodustavad reservuaar ja naha sisse
10 tungivad mikronõelad (53) konstruktsioonilise terviku. Reservuaari seinad (55) ja nõelad (53) on vastavalt eelnevale kirjeldusele poorsest materjalist, mille välispind on tihendatud. Toimeainelahus injitseeritakse kerge ülerõhu all toimeainematriitsi (52). Ülerõhku hoitakse elastse membraaniga (54) ning ta on seega läbiva koguse konstantsena hoidmiseks. Läbivat kogust saab väljastpoolt
15 (patsient) membraanile vajutades ka lühiajaliselt suurendada, võimaldamaks täiendava annuse manustamist. Fig. 4a kujutab leiutisel põhinevat seadet algolekus. Väljapoole võlvunud membraan (54) hoolitseb selle eest, et toimeainelahus on rõhu all ja toimeainereservuaarile (52) avaldatakse survet. Toimeaine pääseb mikronõelte (53) kaudu läbi transkorneaalse nahakihi,
20 avaldamaks oma süsteemipärast toimet. Fig. 4b kujutab membraani (54) pärast seda, kui suur osa toimeainelahusest on ära kasutatud.

Fig. 5 kujutab lõiget transkorneaalsest seadmest (1). Korpuses (10) on toimeainereservuaar (2), mis on pealt suletud sülfooniga (3).
25 Toimeainereservuaaris paikneb toimeainelahus (4), mis pääseb toimeainereservuaari alumiselt küljelt sisselaskekanali (5) kaudu pumbakambrisse (6). Väljalaskekanali (7) kaudu pääseb toimeainelahus korpuse alumisel küljel paiknevate mikronõelteneni (8) ning sealt mikronõelte kapillaarsete avade (9) kaudu välja. Korpuse külgmised osad (10a) ja korpuse alumised osad (10b) moodustavad
30 koos mikronõeltega konstruktsioonilise terviku, mille puhul eelistatakse

termoplastilist sünteetilist materjali. Korpuse kaanes on energiavarustussüsteem patareist (11) ja elektroonilisest juhtskeemist (12). Ventilatsiooniseade (13) võimaldab seda, et sülfoon saaks toimeainelahuse eraldamisel mikronõelte kaudu kohanduda selle vähendatud kogusega. Toimeainelahuse transport toimub
5 piesoelektrilise membraani (14) abil, mis on elektriliselt juhitava pumba tööelemendiks. Sisselaskekanal (5) on tehtud nii, et toimeainelahus pumbatakse piesoelektrilise membraani (14) abil mikronõelte väljalaskeavadeni. See toimub kas ventiili abil või sel moel, et sisselaskekanali ristlõige on väiksem kui väljalaskekanali (7) ristlõige. Enne transkorneaalse seadme kasutamist on
10 mikronõelad kaitstud nõelakaitsega (15), milleks võib olla näiteks vastav kate.

Fig. 6 kujutab mõningaid leiutisel põhinevaid mikronõelu läbilõikes ja pealtvaates.

15 Fig. 6a kujutab mikronõela keskel asuva avaga (9) ja silindrilise väliskujuga (8) ning koonilise tipuga (10).

Fig. 6b kujutab mikronõela, mille avaks on pilu (9) ja mis on silindrilise väliskujuga (8).

20

Fig. 6c kujutab mikronõela, millel on lamenevad välisküljed (8), kusjuures ava on teostatud pilukujulisena.

Fig. 6d kujutab silindrilise väliskujuga ja viltuse otsaga mikronõela (10).

25

Fig. 6e kujutab leiutisel põhinevate mikrolõiketerade, mida võib kasutada mikronõelte asemel, teostusvarianti läbilõikes ja pealtvaates.

Ava (9) toimeainelahuse jaoks on tavaliselt vahetult lõiketera (8a) kõrval

reservuaari alumisel küljel (10b) (vaata fig. 5), nii et toimeainelohus pääseb sealt naha uurendatud pealispinnast läbi ja saab avaldada oma toimet.

Fig. 6f kujutab mikrolõiketera (8b) teostusvarianti, mis on graanuli kujuline ja millel on teravad, nahka uurendavad servad. Ava(d) (9) paiknevad graanuli lähipiirkonnas.

Mikrolõiketerade mõõtmed on enam-vähem samades suurusjärgudes nagu juba kirjeldatud mikronõelte puhul.

10

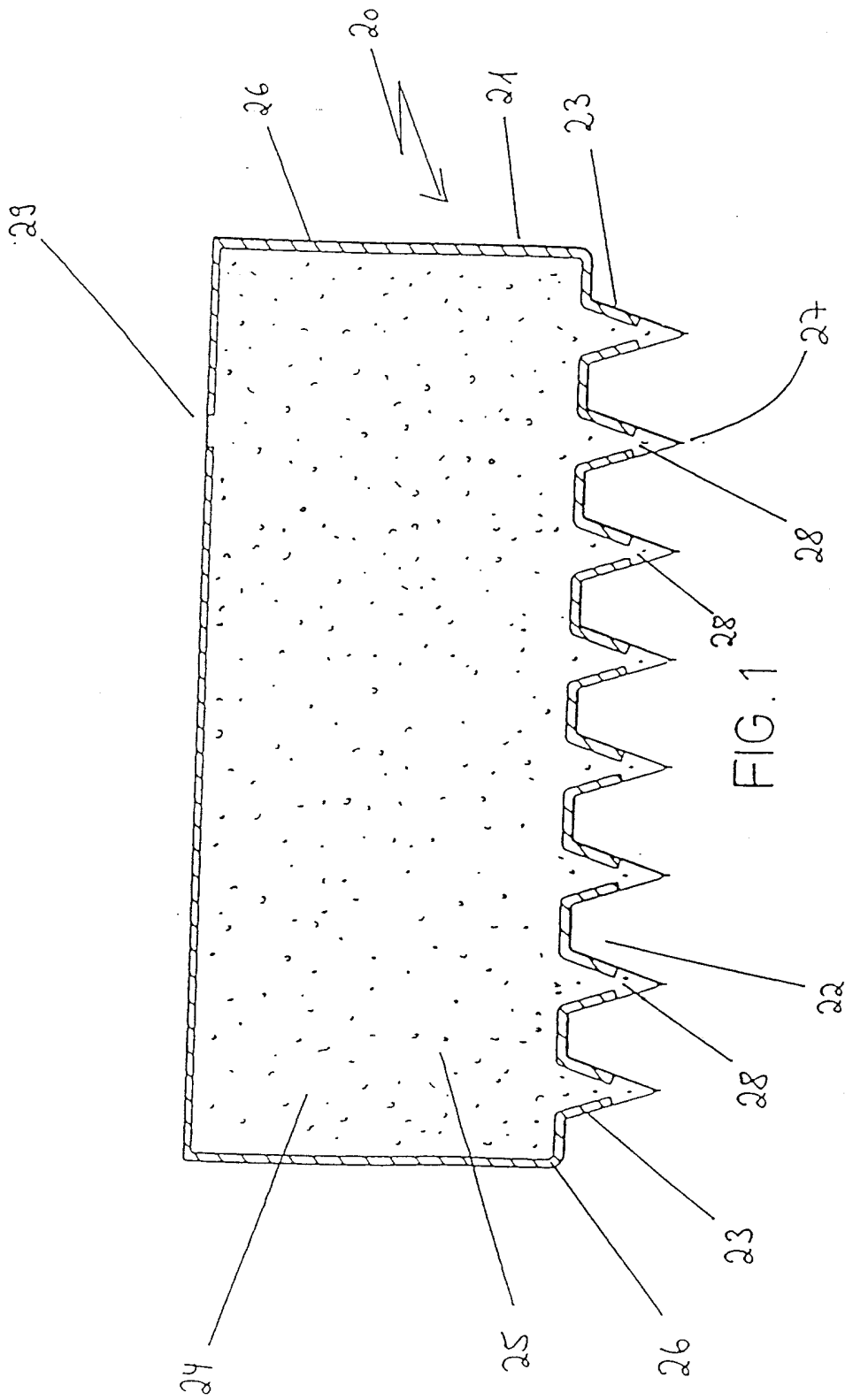
Üksikud mikronõelad või mikrolõiketerad paiknevad tavaliselt transkorneaalse seadme alumisel küljel ning moodustavad ühe konstruktsioonilise terviku. Nende arv on 10 kuni 100.

15 Ravimi doseerimist saab juhtida manustatava koguse kaudu, mis omakorda sõltub mikronõelte avade ristlõigete summast.

PATENDINÕUDLUS

1. Transkorneaalne seade ravimite kontrollitavaks manustamiseks, mis sisaldab
5 toimeaine reservuaari (24, 34) ja sellega läbi vähemalt ühe ava (9, 28, 33)
ühendatud mikrolõikureid, kusjuures transkorneaalne seade on mõeldud ravimite
transportimiseks reservuaarist läbi *Stratum corneum*'i, mis **erineb** selle poolest, et
seade sisaldab elektroonilist juhtseadet (12, 39b, 39c 39e, 39d) ja elektriliselt
juhitavat piesoelektrilist membraani (14) ravimi transportimiseks reservuaarist
10 mikrolõikuritesse.
2. Transkorneaalne seade ravimite kontrollitavaks manustamiseks vastavalt
nõudluspunktile 1, mis **erineb** selle poolest, et mikrolõikuriteks on mikronõelad
(8, 23, 32, 41, 42).
- 15 3. Transkorneaalne seade ravimite kontrollitavaks manustamiseks vastavalt
nõudluspunktile 1, mis **erineb** selle poolest, et mikrolõikuriteks on
mikrolõiketerad (8a, 8b).
- 20 4. Transkorneaalne seade vastavalt mis tahes nõudluspunktile 1-3, mis **erineb**
selle poolest, et piesoelektriline membraan on pumbafunktsiooni läbiviimiseks
ühendatud elektriajamiga.
5. Transkorneaalne seade vastavalt mis tahes nõudluspunktile 1-4, mis **erineb**
25 selle poolest, et reservuaari ja mikronõelte või mikrolõiketerade väljalaskeava
vahel on sissevoolukanal (5), mis on ühendatud piesoelektrilise membraaniga.
6. Transkorneaalne seade vastavalt mis tahes nõudluspunktile 1-5, mis **erineb**
selle poolest, et reservuaari vähemalt üks sein on liikuv reservuaari mahu
30 vähendamise võimaldamiseks.

7. Transkorneaalne seade vastavalt ühele nõudluspunktile 1-5, mis **erineb** selle poolest, et reservuaari vähemalt üks sein on elastne reservuaari mahu vähendamise võimaldamiseks.
- 5 8. Transkorneaalne seade vastavalt nõudluspunktile 6, mis **erineb** selle poolest, et reservuaari liikuv sein on kolb (37).
9. Transkorneaalne seade vastavalt nõudluspunktile 7, mis **erineb** selle poolest, et reservuaari elastne sein on membraan (54).
- 10 10. Transkorneaalne seade vastavalt nõudluspunktile 7, mis **erineb** selle poolest, et reservuaari elastne sein on lõõtsakujuline.
11. Transkorneaalne seade vastavalt mis tahes nõudluspunktile 1-10, mis **erineb**
15 selle poolest, et reservuaar (24, 34) on varustatud ventilatsiooniseadmega (13, 29).
12. Transkorneaalne seade vastavalt mis tahes nõudluspunktile 1-11, mis **erineb** selle poolest, et reservuaari ja ava vahele on paigutatud mikroventiilid (39a).
- 20 13. Transkorneaalne seade vastavalt mis tahes nõudluspunktile 2 ja 4-12, mis **erineb** selle poolest, et mikronõelte tipu kumera otsa raadius on väiksem kui 10 μm .
14. Transkorneaalne seade vastavalt mis tahes nõudluspunktile 3-12, mis **erineb**
25 selle poolest, et mikrolõiketerade tipu kumera otsa raadius on väiksem kui 10 μm .



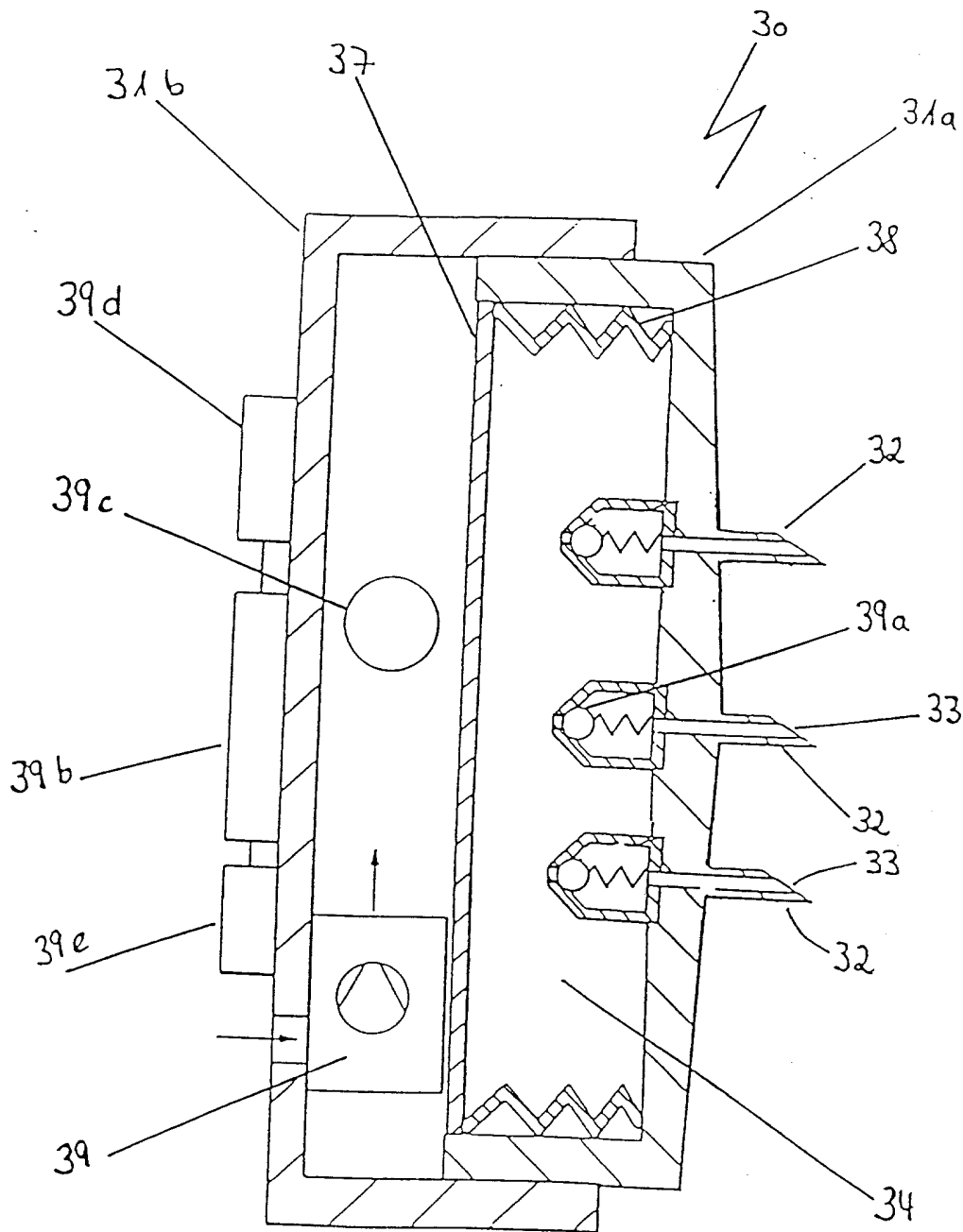


FIG. 2

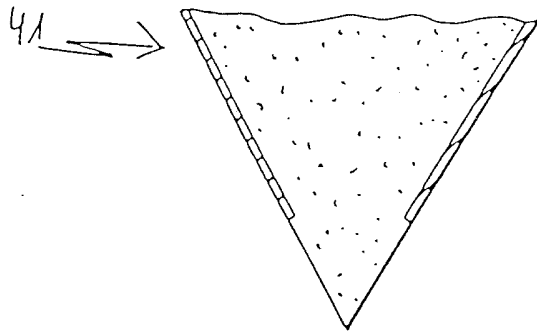


FIG. 3a

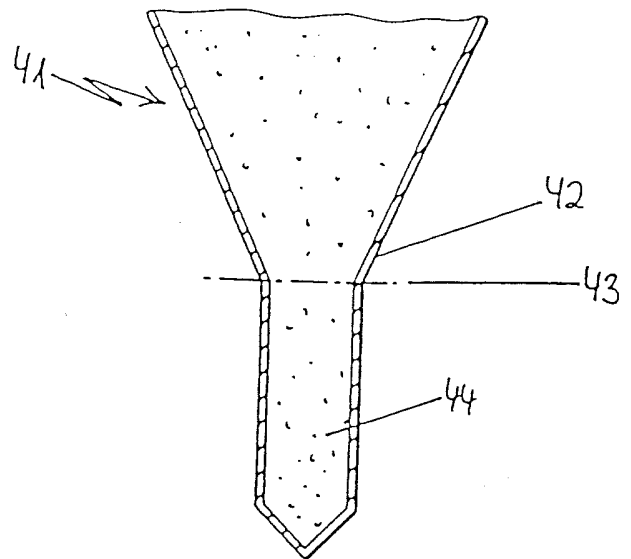


FIG. 3b

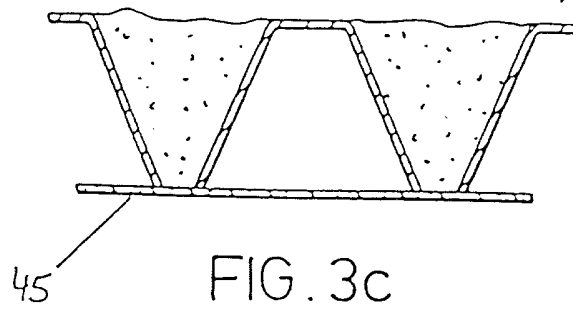


FIG. 3c

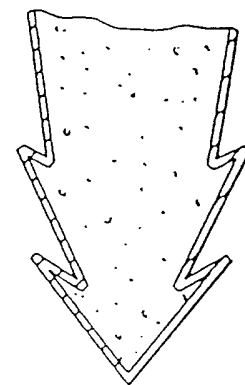


FIG. 3d

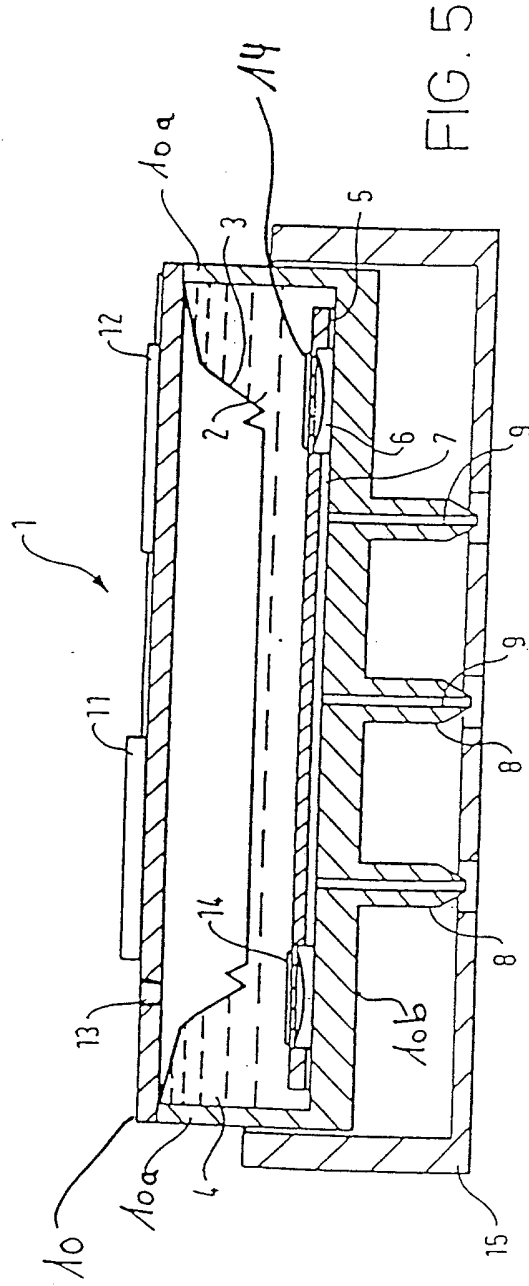
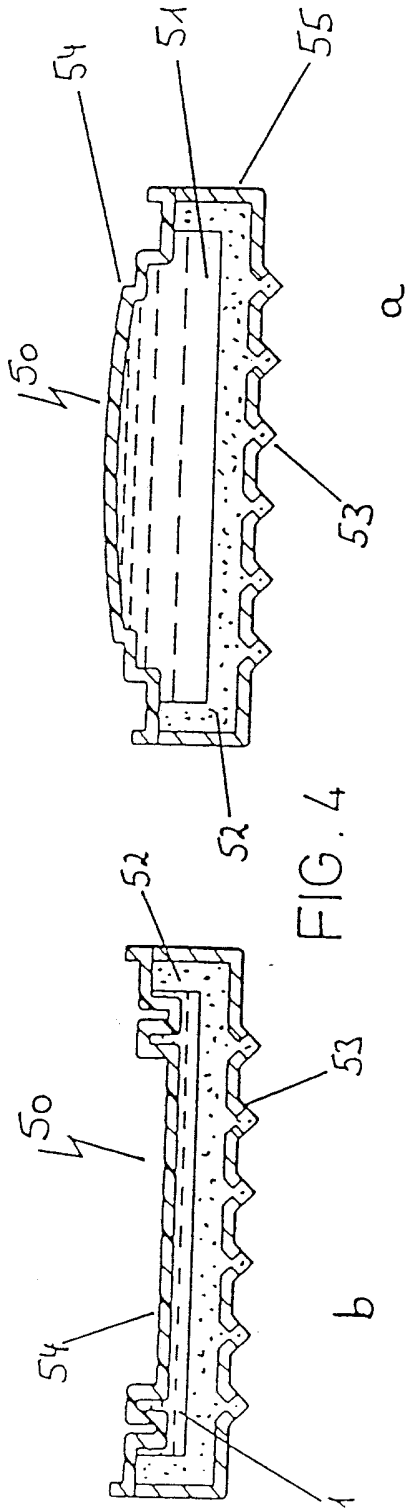


FIG. 5

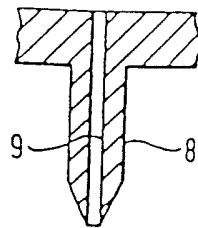
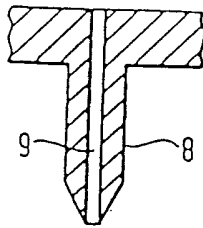
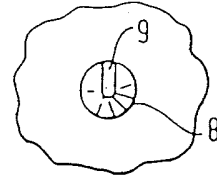
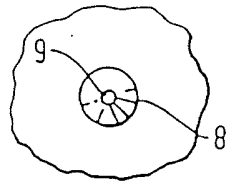


FIG. 6a

FIG. 6b

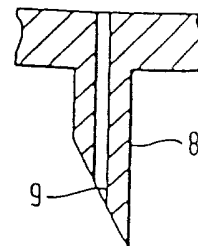
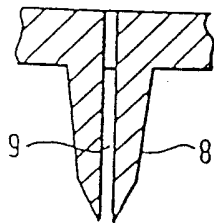
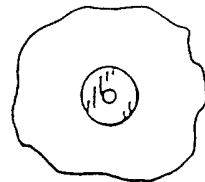
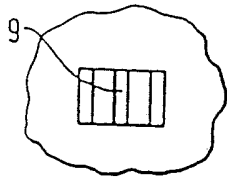


FIG. 6c

FIG. 6d

6/6

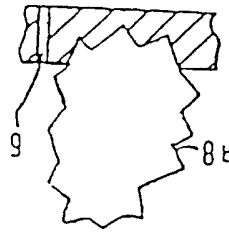
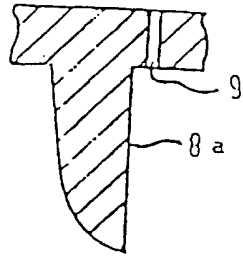
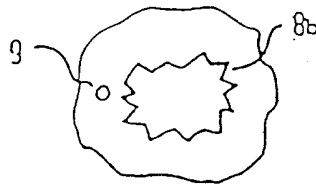
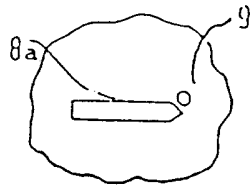


FIG. 6 e

FIG. 6 f