



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 601 15 897 T2 2006.08.24**

(12) **Übersetzung der europäischen Patentschrift**

(97) **EP 1 296 742 B1**

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

(21) Deutsches Aktenzeichen: **601 15 897.0**

(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/US01/20763**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **01 953 399.1**

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 2002/002178**

(86) PCT-Anmeldetag: **29.06.2001**

(87) Veröffentlichungstag
der PCT-Anmeldung: **10.01.2002**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **02.04.2003**

(97) Veröffentlichungstag
der Patenterteilung beim EPA: **14.12.2005**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **24.08.2006**

(30) Unionspriorität:
606909 29.06.2000 US

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

(73) Patentinhaber:
**Becton Dickinson and Co., Franklin Lakes, N.J.,
US**

(72) Erfinder:
**Pettis, Ronald J., Cary, US; DOWN, A., James,
Cary, US; HARVEY, G., Noel, Efland, US**

(74) Vertreter:
**Bohmann, A., Dipl.-Biol.Univ. Dr.rer.nat.,
Pat.-Anw., 80331 München**

(54) Bezeichnung: **INTRADERMALE ABGABE VON SUBSTANZEN**

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

[0001] Die vorliegende Erfindung betrifft Verfahren zur Verabreichung von Substanzen in die Haut.

[0002] Herkömmliche Nadeln sind lange verwendet worden, um Menschen und Tieren Wirkstoffe und andere Substanzen durch die Haut zu verabreichen, und es wurden erhebliche Anstrengungen unternommen, um eine reproduzierbare und effiziente Abgabe durch die Haut zu erreichen, wobei der mit herkömmlichen Nadeln verbundene Schmerz verringert oder beseitigt wurde. Bestimmte transdermale Abgabesysteme verzichten vollständig auf Nadeln und vertrauen auf chemische Mediatoren oder externe Antriebskräfte wie beispielsweise iontophoretische Ströme oder Sonophorese, um das Stratum corneum schmerzlos zu durchbrechen und Substanzen durch die Haut abzugeben. Derartige transdermale Abgabesysteme sind jedoch nicht ausreichend reproduzierbar und ergeben variierende klinische Ergebnisse.

[0003] Man glaubt noch, dass das mechanische Durchbrechen des Stratum corneums das reproduzierbarste Verfahren zur Verabreichung von Substanzen durch die Haut ist, und es liefert das größte Ausmaß an Kontrolle und Verlässlichkeit. Intramuskuläre (IM) und subkutane (SC) Injektionen sind die am üblichsten verwendeten Verabreichungswege. Die Dermis liegt unterhalb des Stratum corneums und der Epidermis, beginnend bei einer Tiefe von etwa 60–120 µm unterhalb der Hautoberfläche beim Menschen und ist etwa 1–2 mm dick. Die intradermale (ID) Injektion wird jedoch infolge der Schwierigkeit, die mit der richtigen Nadelanordnung im intradermalen Raum verbunden ist, der Schwierigkeit, die Platzierung der Nadel in dem intradermalen Raum beizubehalten, und dem Fehlen von Information und Kenntnissen der pharmakokinetischen Profile für viele Wirkstoffe, die ID abgegeben werden, selten verwendet. Zusätzlich ist wenig bekannt über Fluidabsorptionsgrenzen in dermale Gewebe und die Wirkung von Depotzeit auf die Wirkstoffstabilität. Die ID-Verabreichung von Wirkstoffen und anderen Substanzen kann jedoch mehrere Vorteile aufweisen. Der intradermale Raum befindet sich nahe an dem Kapillarbett und erlaubt die Absorption und systemische Verteilung der Substanz, befindet sich aber oberhalb des peripheren Nervennetzes, was den Injektionsschmerz verringern oder beseitigen kann. Zusätzlich gibt es geeignetere und zugänglichere ID-Injektionsstellen, die für einen Patienten verfügbar sind, verglichen mit derzeit empfohlenen SC-Verabreichungsstellen (im wesentlichen beschränkt auf das Abdomen und den Schenkel).

[0004] Jüngste Fortschritte bei der Konstruktion von Nadeln haben den mit Injektionen verbundenen Schmerz verringert. Ein kleineres Gauge und schär-

fere Nadeln verringern die Gewebeschädigung und verringern deshalb die Menge der freigesetzten inflammatorischen Mediatoren. Von besonderem Interesse in dieser Hinsicht sind Mikronadeln, die typischerweise eine Weite von weniger als 0,2 mm und eine Länge von weniger als 2 mm aufweisen. Sie werden üblicherweise aus Silizium, Kunststoff oder Metall hergestellt und können für die Abgabe oder das Beprobieren von Substanzen durch einen Hohlraum hohl sein (siehe, z. B. US-Patent 3,964,482; US-Patent 5,250,023; US-Patent 5,876,582; US-Patent 5,591,139; US-Patent 5,801,057; US-Patent 5,928,207; WO 96/17648) oder es können die Nadeln massiv sein (siehe z. B. US-Patent 5,879,326; WO 96/37256). Durch Auswahl einer geeigneten Nadelgröße kann die Tiefe des Eindringens der Mikronadel gesteuert werden, um das periphere Nervennetz der Haut zu vermeiden und das Schmerzempfinden zu verringern oder zu beseitigen. Der extrem kleine Durchmesser der Mikronadel und ihre Schärfe tragen ebenfalls zur Verringerung des Empfindens während der Injektion bei. Mikronadeln sind dafür bekannt, dass sie das Stratum corneum mechanisch porieren und die Hautpermeabilität erhöhen (US-Patent 5,003,987). Die vorliegenden Erfinder haben jedoch gefunden, dass im Falle von Mikronadeln das Durchbrechen des Stratum corneums alleine für eine klinisch wirksame intradermale Abgabe von Substanzen nicht ausreichend ist. Das heißt, andere Faktoren beeinflussen die Fähigkeit, intradermal Substanzen mittels Nadeln mit kleinem Gauge in einer Weise abzugeben, die eine klinisch nützliche Antwort auf die Substanz liefert.

[0005] Das US-Patent 5,848,991 beschreibt Vorrichtungen für die gesteuerte Abgabe von Wirkstoffen in eine beschränkte Tiefe der Haut entsprechend etwa 0,3–3 mm und schlägt vor, dass derartige Vorrichtungen für die Abgabe einer Vielzahl von Wirkstoffen nützlich sind, einschließlich Hormonen. Das US-Patent 5,957,895 beschreibt ebenfalls eine Vorrichtung für die gesteuerte Abgabe von Wirkstoffen, wobei die Nadel die Haut bis zu einer Tiefe von 3 mm oder weniger durchdringen kann. Das Fluid in dem unter Druck gesetzten Reservoir der Vorrichtung wird graduell unter Gasdruck durch die Nadel über ein zuvor bestimmtes Intervall abgegeben, z. B. wird eine Lösung aus Insulin über 24 Stunden abgegeben. Keines dieser Patente weist darauf hin, dass die Abgabe unter Verwendung der Vorrichtung eine klinisch nützliche Antwort ergibt. Kaushik, et al. haben die Abgabe von Insulin in die Haut von diabetischen Ratten durch Mikronadeln mit einer nachweisbaren Verringerung des Blutzuckertiters beschrieben. Diese Autoren offenbarten weder die Tiefe der Penetration der Mikronadeln, noch berichten sie von irgendwelchen Ergebnissen, die eine klinisch nützliche Glukoseantwort bei Verwendung dieses Verabreichungsverfahrens vorschlagen. Weiterhin gibt es keinen Beleg für das genaue und reproduzierbare Abgabevolumen unter

Verwendung einer derartigen Vorrichtung. WO 99/64580 schlägt vor, dass Substanzen mittels Mikronadeln mit klinisch relevanten Raten in die Haut verabreicht werden können. Es wird jedoch nicht erkannt, dass eine klinische Wirksamkeit von sowohl der genauen, quantitativen und reproduzierbaren Abgabe eines Volumens oder einer Masse einer Wirkstoffsubstanz als auch der pharmakokinetischen Aufnahme aus und Verteilung dieser Substanz in dem Hautgewebe abhängt.

[0006] Die vorliegende Erfindung verbessert die klinische Nützlichkeit der ID-Abgabe von Wirkstoffen und anderen Substanzen an Menschen oder Tiere. Die Verwendungen gemäß der Erfindung umfassen Verfahren, die Nadeln mit geringem Gauge verwenden, insbesondere Mikronadeln, die in den intradermalen Raum eingeführt werden, um die Substanz an den intradermalen Raum als ein Bolus oder durch Infusion abzugeben. Man hat entdeckt, dass die Platzierung des Nadelauslasses innerhalb der Haut für eine wirksame Abgabe aktiver Substanzen durch Nadeln mit kleinem Gauge kritisch ist, um ein Ausfließen der Substanz aus der Haut heraus zu vermeiden und um die Absorption innerhalb des intradermalen Raumes zu verbessern. ID-Infusion ist ein bevorzugtes Verfahren für die Abgabe bei den Verwendungen gemäß der Erfindung, da niedrige Abgabedrucke erforderlich sind. Dies verringert auch die Menge an Substanz, die an die Hautoberfläche infolge des Innendruckes verloren wird, der sich erhöht, wenn sich Fluid innerhalb der Haut vor Absorption ansammelt. Das bedeutet, eine Infusion minimiert das Ausströmen der Substanz aus dem Gewebe. Eine Infusion neigt auch dazu, ein schmerzhaftes Anschwellen und Gewebedistension zu verringern und den Innendruck verglichen mit der entsprechenden Bolusdosis zu verringern. Man hat festgestellt, dass die Pharmakokinetiken von Hormonwirkstoffen, die gemäß den Verfahren der Verwendungen der Erfindung verabreicht worden sind, sehr ähnlich den Pharmakokinetiken von herkömmlicher SC-Abgabe des Wirkstoffes sind, was anzeigt, dass die ID-Verabreichung gemäß den Verfahren der Verwendungen der Erfindung wahrscheinlich ein ähnliches klinisches Ergebnis (d. h. ähnliche Wirksamkeit) verbunden mit dem Vorteil für den Patienten der Verringerung oder Beseitigung von Schmerz liefert. Abgabevorrichtungen, die den Nadelauslass in einer geeigneten Tiefe in dem intradermalen Raum platzieren und das Volumen und die Rate der Flüssigkeitsabgabe steuern, liefern eine genaue Abgabe der Substanz an der erwünschten Stelle ohne Ausfließen.

[0007] [Fig. 1](#) veranschaulicht die Ergebnisse von Beispiel 1 für Plasmainsulintiter während SC- und ID-Infusion von Insulin.

[0008] [Fig. 2](#) veranschaulicht die Ergebnisse von Beispiel 1 für Blutglukosetiter während SC- und ID-Infusion von Insulin.

fusion von Insulin.

[0009] [Fig. 3](#) veranschaulicht die Ergebnisse von Beispiel 1 für Plasma-PTH-Titer während SC- und ID-Infusion von PTH.

[0010] [Fig. 4](#) veranschaulicht die Ergebnisse von Beispiel 2 für Plasmainsulintiter während SC- und ID-Infusion von Insulin bei 2 U/Std.

[0011] [Fig. 5](#) veranschaulicht die Ergebnisse von Beispiel 2 für Plasmaglukosetiter während SC- und ID-Infusion von Insulin mit 2 U/Std.

[0012] In einem ersten Aspekt der Erfindung wird die Verwendung einer Substanz bereitgestellt, die aus der Gruppe ausgewählt ist bestehend aus Hormonen, Antitoxinen, Substanzen zur Schmerzkontrolle, Substanzen zur Thrombosekontrolle, Substanzen zur Kontrolle oder Beseitigung von Infektionen und Vakzinen, für die Herstellung eines Medikaments zur Verwendung bei der Behandlung oder Prävention von Hormonmangel, Toxizität, Schmerz, Thrombose oder Infektion oder bei der Expression von protektiver Immunität durch Abgabe der Substanz in einen intradermalen Raum innerhalb der Haut eines Menschen durch eine Nadel mit geringem Gauge, die in den intradermalen Raum eingeführt wird, wobei die Nadel einen Auslass mit einer exponierten Höhe bei einer Tiefe im interdermalen Raum aufweist, die ausreicht, um der Haut zu ermöglichen, um die Nadel herum abzudichten und wobei die Rate und das Volumen der Abgabe der Substanz dergestalt kontrolliert werden, dass ein Auslaufen der Substanz auf die Oberfläche der Haut im wesentlichen verhindert wird. Bevorzugte Ausführungsformen der Erfindung in ihrem ersten Aspekt sind im Folgenden beschrieben oder sind in den Unteransprüchen definiert.

[0013] Die vorliegende Erfindung stellt die Abgabe eines Wirkstoffes oder einer anderen Substanz an einen Menschen oder Tier vermittelt einer Vorrichtung bereit, die die Haupt bis zu einer Tiefe des intradermalen Raumes durchdringt. Der Wirkstoff oder die Substanz wird in den intradermalen Raum durch eine oder mehrere Hohlnadeln der Vorrichtung verabreicht. Man hat festgestellt, dass Substanzen, die gemäß den Verfahren der Verwendungen der Erfindung infundiert werden, pharmakokinetische Eigenschaften aufweisen, die ähnlich jenen sind, die für die gleiche, durch SC-Injektion verabreichte Substanz beobachtet wurden. Die ID-Injektion ist aber im wesentlichen schmerzfrei. Die Verfahren sind insbesondere für die Hormontherapie anwendbar, einschließlich Insulin- und Parathormon (PTH)-Verabreichung.

[0014] Die Injektionsvorrichtung, die für ID-Verabreichung bei den Verwendungen gemäß der Erfindung verwendet wird, ist nicht kritisch, solange sie die Haut eines Lebewesens bis zu einer Tiefe durch-

dringt, die ausreichend ist, um den intradermalen Raum zu penetrieren, ohne durch ihn hindurchzugehen. In den meisten Fällen wird die Vorrichtung die Haut bis zu einer Tiefe von 0,5–3 mm, bevorzugterweise 1–2 mm durchdringen. Die Vorrichtungen können herkömmliche Injektionsnadeln, Katheter- oder Mikronadeln aller bekannten Typen umfassen, die einzeln oder in einer Anordnung aus mehreren Nadeln verwendet werden. Die Begriffe „Nadel“ und „Nadeln“, wie sie hierin verwendet werden, sollen alle derartigen Nadel-ähnliche Strukturen umfassen. Die Nadeln weisen ein kleines Gauge auf wie beispielsweise Mikronadeln (d. h. kleiner als etwa 25 Gauge; typischerweise etwa 27–35 Gauge). Die Tiefe der Nadelpenetration kann manuell durch den Anwender gesteuert werden, mit oder ohne die Hilfe von Anzeigemitteln, um anzuzeigen, wenn die erwünschte Tiefe erreicht ist. Bevorzugterweise weist die Vorrichtung jedoch Strukturmittel auf zum Beschränken der Hautpenetration auf die Tiefe des intradermalen Raums. Derartige Strukturmittel können das Beschränken der Länge der Nadel oder des für das Eindringen verfügbaren Katheters umfassen, so dass sie/er nicht länger ist als die Tiefe des intradermalen Raums. Dies wird am typischsten durch Mittel mit einem aufgeweiteten Bereich oder einem „Sitz“ erreicht, der mit dem Schaft der Nadel verbunden ist, oder kann im Falle von Nadelanordnung die Form einer Stützstruktur oder Plattform einnehmen, an der die Nadeln befestigt sind (siehe z. B. US-Patent 5,879,326; WO 96/37155; WO 96/37256). Mikronadeln sind besonders gut für diesen Zweck geeignet, da die Länge der Mikronadel leicht während des Herstellungsprozesses variiert werden kann und Mikronadeln routinemäßig mit Längen von weniger als 1 mm hergestellt werden. Mikronadeln sind auch sehr scharf und weisen ein sehr kleines Gauge auf (typischerweise etwa 33 Gauge oder weniger), um den Schmerz und ein anderes Empfinden während der Injektion oder Infusion zu verringern. Sie können in der Erfindung als einzelne Mikronadeln mit einem einzigen Hohlraum verwendet werden oder es können mehrere Mikronadeln zusammengebaut oder in linearen oder zweidimensionalen Anordnungen hergestellt werden, um die Rate der Abgabe oder die in einem gegebenen Zeitraum abgegebene Menge der Substanz zu erhöhen. Mikronadeln können in eine Vielzahl von Vorrichtungen aufgenommen werden, wie beispielsweise Halter und Gehäuse, die auch dazu dienen können, die Eindringtiefe zu beschränken, oder im Kathetersätze. Die in der Erfindung verwendeten Vorrichtungen können auch Reservoirs, die die Substanz vor der Abgabe enthalten, oder Pumpen oder andere Mittel zur Abgabe des Wirkstoffes oder anderer Substanz unter Druck aufnehmen. Alternativ kann die die Mikronadeln aufnehmende Vorrichtung extern mit derartigen zusätzlichen Komponenten verbunden sein.

[0015] Man hat festgestellt, dass bestimmte Merk-

male des intradermalen Verabreichungsprotokolls für klinisch nützliche Pharmakokinetiken und für die Dosisgenauigkeit essentiell sind. Zuerst hat man festgestellt, dass das Platzieren des Nadelauslasses innerhalb der Haut diese Parameter erheblich beeinflusst. Der Auslass einer Nadel mit kleinerem Gauge mit einer Abschrägung weist eine vergleichsweise große exponierte Höhe auf (die vertikale „Erhebung“ des Auslasses). Obwohl die Nadelspitze in der erwünschten Tiefe innerhalb des intradermalen Raumes platziert werden kann, erlaubt die große exponierte Höhe des Nadelauslasses, dass die abzugebende Substanz in einer viel flacheren Tiefe nahe der Hautoberfläche abgegeben wird. Dies führt dazu, dass die Substanz dazu neigt, infolge des Rückstaus, der durch die Haut selbst ausgeübt wird, und eines Druckaufbaus durch das von der Injektion oder Infusion akkumulierende Fluid aus der Haut auszufließen. Beispielsweise werden oft 200 µm Mikronadeln als geeignete Mittel zur Abgabe von Substanzen durch die Haut angeführt. Wir haben jedoch festgestellt, dass selbst wenn sich der Nadelauslass an der Spitze einer derartigen Mikronadel (ohne irgendwelche Abschrägung) befindet, die Substanz in einer zu flachen Tiefe abgelagert wird, um zu erlauben, dass sich die Haut um die Nadel herum abdichtet und die Substanz leicht auf die Oberfläche der Haut austritt. Kürzere Mikronadeln wie diese dienen nur dazu, die Haut zu permeabilisieren und erlauben keine ausreichende Dosissteuerung für die klinische Anwendung. Im Gegensatz dazu weisen Mikronadeln, die bei der Erfindung nützlich sind, eine Länge auf, die ausreichend ist, um den intradermalen Raum zu durchdringen (die „Penetrationstiefe“), und einen Auslass in einer Tiefe innerhalb des intradermalen Raumes (die „Auslasstiefe“) auf, die erlaubt, dass sich die Haut gegen die Nadel gegen den Rückstau abdichtet, der dazu neigt, die abgegebene Substanz an die Hautoberfläche zu zwingen. Im allgemeinen ist die Nadel nicht länger als etwa 2 mm, bevorzugterweise etwa 300 µm bis 2 mm lang, am bevorzugtesten 500 µm bis 1 mm lang. Der Nadelauslass befindet sich typischerweise in einer Tiefe von etwa 250 µm bis 2 mm, wenn die Nadel in die Haut eingeführt ist, bevorzugterweise in einer Tiefe von etwa 750 µm bis 1,5 mm und am bevorzugtesten in einer Tiefe von etwa 1 mm. Die exponierte Höhe des Nadelauslasses und die Tiefe des Auslasses innerhalb des intradermalen Raumes beeinflussen den Umfang der Abdichtung durch die Haut um die Nadel. Das bedeutet, dass bei einer größeren Tiefe ein Nadelauslass mit einer größeren exponierten Höhe noch ausreichend abdichten wird, wohingegen ein Auslass mit der gleichen exponierten Höhe nicht ausreichend abdichten wird, wenn er in einer flacheren Tiefe innerhalb des intradermalen Raumes angeordnet ist. Typischerweise wird die exponierte Höhe des Nadelauslasses von 0 bis etwa 1 mm, bevorzugterweise von 0 bis etwa 300 µm betragen. Ein Nadelauslass mit einer exponierten Höhe von 0 weist keine Abschrägung auf und befindet sich

an der Spitze der Nadel. In diesem Falle ist die Tiefe des Auslasses die gleiche wie die Penetrationstiefe der Nadel. Ein Nadelauslass, der entweder durch eine Abschrägung oder durch eine Öffnung durch die Seite der Nadel ausgebildet ist, weist eine messbare exponierte Höhe auf.

[0016] Zweitens hat man festgestellt, dass der Druck der Injektion oder Infusion infolge des hohen Rückstaus, der während der ID-Verabreichung ausgeübt wird, vorsichtig kontrolliert werden muss. Gasbetriebene Vorrichtungen, wie sie im Stand der Technik bekannt sind, neigen zu Abweichungen bei der Abgaberate. Es ist daher bevorzugt, die Substanz abzugeben, indem ein konstanter Druck direkt an der Flüssigkeitsgrenzfläche angelegt wird, da dies eine konstantere Abgaberate ergibt, was essentiell ist, um die Absorption zu optimieren und die erwünschten Pharmakokinetiken zu erhalten. Die Abgaberate und das Abgabevolumen werden wünschenswerterweise ebenfalls gesteuert, um die Ausbildung von Quaddeln an der Abgabestelle zu verhindern und zu verhindern, dass der Rückstau die Nadel aus der Haut herausdrückt. Die geeigneten Abgabegeräten und Abgabevolumina, um diese Wirkungen für eine ausgewählte Substanz zu erhalten, können experimentell bestimmt werden unter Verwendung lediglich üblicher Fähigkeiten. Das bedeutet, dass sich im allgemeinen die Größe der Quaddel mit steigender Abgaberate der Infusion und mit zunehmendem Volumen der Bolusinjektion erhöht. Die Größe und Zahl von Mikronadeln und wie eng sie aneinander angeordnet sind, kann jedoch so angepasst werden, um eine erwünschte Abgaberate und Abgabevolumen aufrechtzuerhalten, ohne nachteilige Wirkungen auf die Haut oder die Stabilität der Nadel in der Haut. Beispielsweise kann eine Erhöhung des Abstandes zwischen den Nadeln einer Mikronadelanordnungsvorrichtung oder die Verwendung von kleineren Nadeldurchmessern den Druckaufbau durch nicht-absorbiertes Fluid in der Haut verringern. Ein derartiger Druck verursacht Quaddeln und schiebt die Nadel aus der Haut heraus. Ein geringerer Durchmesser und erhöhter Abstand zwischen mehreren Nadeln erlaubt auch eine schnellere Absorption bei erhöhten Abgabegeräten oder größere Volumina. Zusätzlich haben wir gefunden, dass die ID-Infusion oder -Injektion oft höhere Plasmatiter an Wirkstoff bereitstellt als die herkömmliche SC-Verabreichung, insbesondere für Wirkstoffe, die für in vivo Abbau oder Clearance empfindlich sind. Dies kann, in einigen Fällen, geringere Dosen der durch Mikronadeln mittels der ID-Routen zu verabreichenden Substanz ermöglichen, was weiter Bedenken hinsichtlich Blasenbildung und Rückstau verringert.

[0017] Die durch die Erfindung ins Auge gefassten Verabreichungsverfahren umfassen sowohl Bolus als auch Infusionsabgabe von Wirkstoffen und anderen Substanzen an Menschen oder Tiere. Eine Bo-

ludosis ist eine Einzeldosis, die in einer einzigen Volumeneinheit über eine vergleichsweise kurze Zeitspanne abgegeben wird, typischerweise weniger als etwa 5–10 Minuten. Die Infusionsverabreichung umfasst die Verabreichung eines Fluids mit einer ausgewählten Rate (die konstant oder variabel sein kann) über eine vergleichsweise längere Zeitspanne, typischerweise länger als etwa 5–10 Minuten. Um eine Substanz gemäß der Erfindung zu verabreichen, wird die Nadel in dem intradermalen Raum angeordnet und die Substanz durch den Hohlraum der Nadel in den intradermalen Raum abgegeben, wo sie lokal wirken oder durch den Blutstrom absorbiert und systemisch verteilt werden kann. Die Nadel kann mit einem Reservoir verbunden sein, das die abzugebende Substanz enthält. Die Abgabe aus dem Reservoir in den intradermalen Raum kann entweder passiv (ohne Anwendung von äußerem Druck auf die abzugebende Substanz) oder aktiv (mit der Anwendung von Druck) erfolgen. Beispiele für bevorzugte Druckerzeugungsmittel umfassen Pumpen, Spritzen, Elastomermembrane, osmotischen Druck oder Belleville-Federn oder Unterlegscheiben. Siehe z. B. US-Patent 5,957,895; US-Patent 5,250,023; WO 96/17648; WO 98/11937; WO 99/03521. Sofern erwünscht kann die Abgaberate der Substanz durch das Druckerzeugungsmittel variabel gesteuert werden. In der Folge tritt die Substanz in den intradermalen Raum ein und wird in einem Umfang und mit einer Rate absorbiert, die ausreichend ist, um ein klinisch wirksames Ergebnis zu liefern. Unter „klinisch wirksames Ergebnis“ wird eine klinisch nützliche biologische Antwort verstanden, die sich aus der Verabreichung einer Substanz ergibt. Beispielsweise ist eine Prävention oder Behandlung einer Erkrankung oder eines Zustandes ein klinisch wirksames Ergebnis, wie beispielsweise eine klinisch adäquate Steuerung von Blutzuckertitern (Insulin), klinisch adäquate Handhabung von Hormondefizienz (PTH, Wachstumshormon), Expression von protektiver Immunität (Vakzinen) oder klinisch adäquate Behandlung von Toxizität (Antitoxine). Als ein weiteres Beispiel umfasst ein klinisch wirksames Ergebnis auch die Kontrolle von Schmerz (z. B. unter Verwendung von Triptanen, Opioiden, Analgetika, Anästhetika, etc.), Thrombose (z. B. unter Verwendung von Heparin, Coumadin, Warfarin, etc.) und Steuerung oder Beseitigung von Infektionen (z. B. Verwendung von Antibiotika).

BEISPIEL 1

[0018] Es wurde die ID-Infusion von Insulin gezeigt unter Verwendung einer Nadel mit 30 Gauge aus rostfreiem Stahl, die an der Spitze in einem Winkel von 90° gebogen war, so dass die verfügbare Länge für die Hautpenetration 1–2 mm betrug. Der Nadelauslass (die Spitze der Nadel) befand sich in einer Tiefe von 1,7–2,0 mm in der Haut, wenn die Nadel eingeführt war und die gesamte exponierte Höhe des

Nadelauslasses betrug 1,0–1,2 mm. Die Nadel war in einer Abgabevorrichtung eingebaut ähnlich der in US-Patent 5,957,895 beschriebenen, wobei ein Infusionsdruck an dem Insulinreservoir durch eine Belleville-Kunststoffeder bereitgestellt wurde und Flussraten von 9 U/Std. (90 µL/Std.) gravimetrisch gemessen wurden. Die entsprechenden Flussraten für SC-gesteuerte Infusionen wurden eingestellt unter Verwendung von MiniMed 507-Insulininfusionspumpen und Disetronic SC-Kathetersets. Basisinsulinsekretion beim Schwein wurde durch Infusion von Octreotidacetat (Sandostatin®, Sandoz Pharmaceuticals, East Hanover, NJ) unterdrückt und Hyperglykämie durch gleichzeitige Infusion von 10% Glukose induziert. Nach einer zweistündigen Induktion und Basislinienperiode wurde Insulin für 2 Std. infundiert, gefolgt von einer 3-stündigen Auswaschperiode. Plasmainsulintiter wurden vermittelt eines kommerziellen Radio-Immunoassays (Coat-A-Count® insulin, Diagnostic Products Corporation, Los Angeles, CA) quantifiziert und Blutglukosewerte mit einem kommerziellen Monitor (Accu-chek Advantage®, Boehringer Mannheim Corp, Indianapolis, IN) gemessen. Gewichtsnormalisierte Plasmainsulintiter und entsprechende Blutglukosewerte sind in [Fig. 1](#) und [Fig. 2](#) gezeigt. Die Daten zeigen ähnliche Plasmainsulintiter und Anfangsperioden für die Infusion über die ID-Route und über die herkömmliche SC-Route. Die Abnahme der Blutglukoseantwort ist auch zwischen beiden ähnlich. Obwohl 9 U/Std. eine höhere Verabreichungsrate als die typischerweise medizinisch verwendete ist, zeigen diese Ergebnisse auch die Fähigkeit von Hautgeweben, Medikamente, die über diesen Weg infundiert werden, leicht zu absorbieren und zu verteilen.

[0019] Ein ähnliches Experiment wurde durchgeführt unter Verwendung von menschlichem Parathormon 1–34 (PTH). PTH wurde für eine Zeitspanne von 4 Std. infundiert, gefolgt von einer zweistündigen Clearance. Flussraten wurden durch eine Harvard-Spritzenpumpe gesteuert. SC-gesteuerte SC-Infusion erfolgte durch eine Standardnadel mit 31 Gauge, die in den SC-Raum lateral zu der Haut unter Verwendung einer „nach oben zwingen“-Technik eingeführt war. ID-Infusion erfolgte durch die gebogenen 30 Gauge-Nadel, die oben beschrieben ist. Eine 0,64 mg/mL PTH-Lösung wurde mit einer Rate von 75 µL/Std. infundiert. Gewichtsnormalisierte PTH-Plasmatiter sind in [Fig. 3](#) gezeigt. Diese Daten zeigen die Wirksamkeit dieser Verabreichungsrouten für zusätzliche Hormonwirkstoffe und zeigt an, dass die ID-Infusion tatsächlich höhere Plasmatiter für Wirkstoffe bereitstellen kann, die für den biologischen Abbau in vivo oder Clearance empfindlich sind.

BEISPIEL 2

[0020] ID-Insulinabgabe wurde beim Schwein unter Verwendung einer hohlen Siliziummikronadel ge-

zeigt, die mit einem Standardkatheter verbunden war. Der Katheter war an einer MiniMed 507-Insulinpumpe für die Steuerung der Flüssigkeitsabgabe befestigt.

[0021] Eine hohle Mikronadel mit einem einzelnen Hohlraum (2 mm Gesamtlänge und 200 × 100 µm OD, entsprechend etwa 33 Gauge) mit einem Auslass 1,0 µm von der Spitze (100 µm exponierter Höhe) wurde hergestellt unter Verwendung von in der Technik bekannten Verfahren (US-Patent 5,928,207) und in einen Mikrobohrungskatheter eingepasst, der üblicherweise für Insulininfusion verwendet wird (Disetronic). Das distale Ende der Mikronadel wurde in den Kunststoffkatheter gegeben und mit Epoxyharz vor Ort zementiert, um einen tiefenbeschränkenden Sitz auszubilden. Der Nadelauslass wurde etwa 1 mm jenseits des Epoxysitzes angeordnet, wodurch die Penetration des Nadelauslasses in die Haut auf etwa 1 mm beschränkt war, was der Tiefe des intradermalen Raums beim Schwein entspricht. Die Durchgängigkeit des Fluidströmungsweges wurde durch visuelle Beobachtung bestätigt und es wurden keine Verlegungen bei Drücken beobachtet, die durch eine Standardspritze mit 1 cc erzeugt wurden. Der Katheter war mit einer externen Insulininfusionspumpe (MiniMed 507) mittels der Integral Luer-Verbindung an dem Katheterauslass verbunden.

[0022] Die Pumpe war mit Humalog™ (LisPro) Insulin (Lilly) gefüllt und der Katheter und die Mikronadel waren mit Insulin gemäß den Anweisungen des Herstellers vorgespült. Sandostatin®-Lösung wurde einem betäubten Schwein mittels IV-Infusion verabreicht, um die basale Pankreasfunktion und Insulin-Sekretion zu unterdrücken. Nach einer geeigneten Induktionsperiode und Basislinienbeobachtung wurde die vorgespülte Mikronadel senkrecht zu der Hautoberfläche in der Flanke des Tieres bis zum Sitzanschlag eingeführt. Die Insulininfusion wurde mit einer Rate von 2 U/Std. begonnen und für 4,5 Std. fortgesetzt. Blutproben wurden periodisch genommen und auf Seruminsulinkonzentration und Blutglukosewerte analysiert unter Verwendung der in Beispiel 1 beschriebenen Verfahren. Die Basisinsulintiter vor der Infusion befanden sich auf dem Niveau des Hintergrundnachweises des Tests, wie in [Fig. 4](#) gezeigt. Nach Beginn der Infusion zeigten die Seruminsulintiter eine Erhöhung, die mit den programmierten Infusionsraten übereinstimmte. Blutglukosetiter zeigten auch einen entsprechenden Abfall relativ zu Negativkontrollen (NC) und dieser Abfall war ähnlich dem für eine herkömmliche SC-Infusion beobachteten Abfall ([Fig. 5](#)).

[0023] Bei diesem Experiment wurde gezeigt, dass die Mikronadel in adäquater Weise die Hautbarriere durchbricht und einen Wirkstoff in vivo mit pharmazeutisch relevanten Raten abgibt. Man hat gezeigt, dass die ID-Infusion von Insulin ein pharmakologisch

akzeptabler Verabreichungsweg ist, und die pharmakodynamische Antwort auf Blutglukoseverringerng wurde ebenfalls gezeigt. Diese Daten zeigen eine hohe Wahrscheinlichkeit für erfolgreiche pharmakologische Ergebnisse bei ID-Verabreichung von Hormonen und anderen Wirkstoffen an Menschen gemäß den Verfahren der Verwendungen der Erfindung an.

Patentansprüche

1. Verwendung einer Substanz, die aus der Gruppe ausgewählt ist, bestehend aus Hormonen, Antitoxinen, Substanzen zur Schmerzkontrolle, Substanzen zur Thrombosekontrolle, Substanzen zur Kontrolle oder Elimination von Infektionen und Vakzinen, zur Herstellung eines Arzneimittels zur Anwendung bei der Behandlung oder Prävention von Hormondefizienzen, Toxizität, Schmerzen, Thrombose oder Infektionen oder bei der Expression von protektiver Immunität durch Abgabe der genannten Substanz in einen intradermalen Raum in der Haut eines Menschen durch eine Nadel mit kleinem Gauge, die in den intradermalen Raum eingeführt wird, wobei die Nadel einen Auslass mit einer exponierten Höhe bei einer Tiefe im intradermalen Raum aufweist, die ausreicht, um der Haut zu ermöglichen, sich um die Nadel herum abzudichten und wobei die Rate und das Volumen der Abgabe der Substanz dergestalt kontrolliert werden, dass ein Auslaufen der Substanz auf die Oberfläche der Haut im Wesentlichen verhindert wird.
2. Verwendung nach Anspruch 1, worin die Substanz Insulin oder Parathormon (PTH) darstellt.
3. Verwendung nach Anspruch 1, worin die Substanz ein Analgetikum oder ein Anästhetikum darstellt.
4. Verwendung nach Anspruch 3, worin die Substanz ein Opioid oder ein Triptan darstellt.
5. Verwendung nach Anspruch 1, worin die Substanz Heparin, Coumadin oder Warfarin darstellt.
6. Verwendung nach Anspruch 1, worin die Substanz ein Antibiotikum darstellt.
7. Verwendung nach Anspruch 1, worin die Nadel kleiner als ca. 25 Gauge ist.
8. Verwendung nach Anspruch 1, worin die Nadel aus der Gruppe ausgewählt ist, bestehend aus Mikronadeln, Katheternadeln und Injektionsnadeln.
9. Verwendung nach Anspruch 1, worin eine einzelne Nadel eingeführt wird.
10. Verwendung nach Anspruch 1, worin mehrere Nadeln eingeführt werden.
11. Verwendung nach Anspruch 1, worin die Substanz eine Flüssigkeit darstellt, die durch Druck direkt auf die Flüssigkeit verabreicht wird.
12. Verwendung nach Anspruch 1, worin die Substanz infundiert wird.
13. Verwendung nach Anspruch 1, worin die Substanz als ein Bolus injiziert wird.
14. Verwendung nach Anspruch 1, worin die Nadel ca. 300 µm bis 2 mm lang ist.
15. Verwendung nach Anspruch 14, worin die Nadel ca. 500 µm bis 1 mm lang ist.
16. Verwendung nach Anspruch 1, worin sich der Auslass bei einer Tiefe von ca. 250 µm bis 2 mm befindet, wenn die Nadel eingeführt ist.
17. Verwendung nach Anspruch 16, worin sich der Auslass bei einer Tiefe von ca. 750 µm bis 1,5 mm befindet, wenn die Nadel eingeführt ist.
18. Verwendung nach Anspruch 16, worin der Auslass eine exponierte Höhe von ca. 0 bis 1 mm aufweist.
19. Verwendung nach Anspruch 18 worin der Auslass eine exponierte Höhe von ca. 0 bis 300 µm aufweist.
20. Verwendung nach Anspruch 1, worin die Abgaberate oder das abgegebene Volumen durch den Abstand von mehreren Nadeln, den Nadeldurchmesser oder die Anzahl der Nadeln kontrolliert wird.
21. Verwendung nach Anspruch 1, worin die Rate und das Volumen der Abgabe der Substanz kontrolliert werden, um die Bildung von Quaddeln an der Injektionsstelle und das Ausstoßen der Nadel zu verhindern.
22. Verwendung nach Anspruch 1, worin eine klinisch nützliche Menge der Substanz aus dem intradermalen Raum systemisch absorbiert wird.

Es folgen 5 Blatt Zeichnungen

FIG. 1

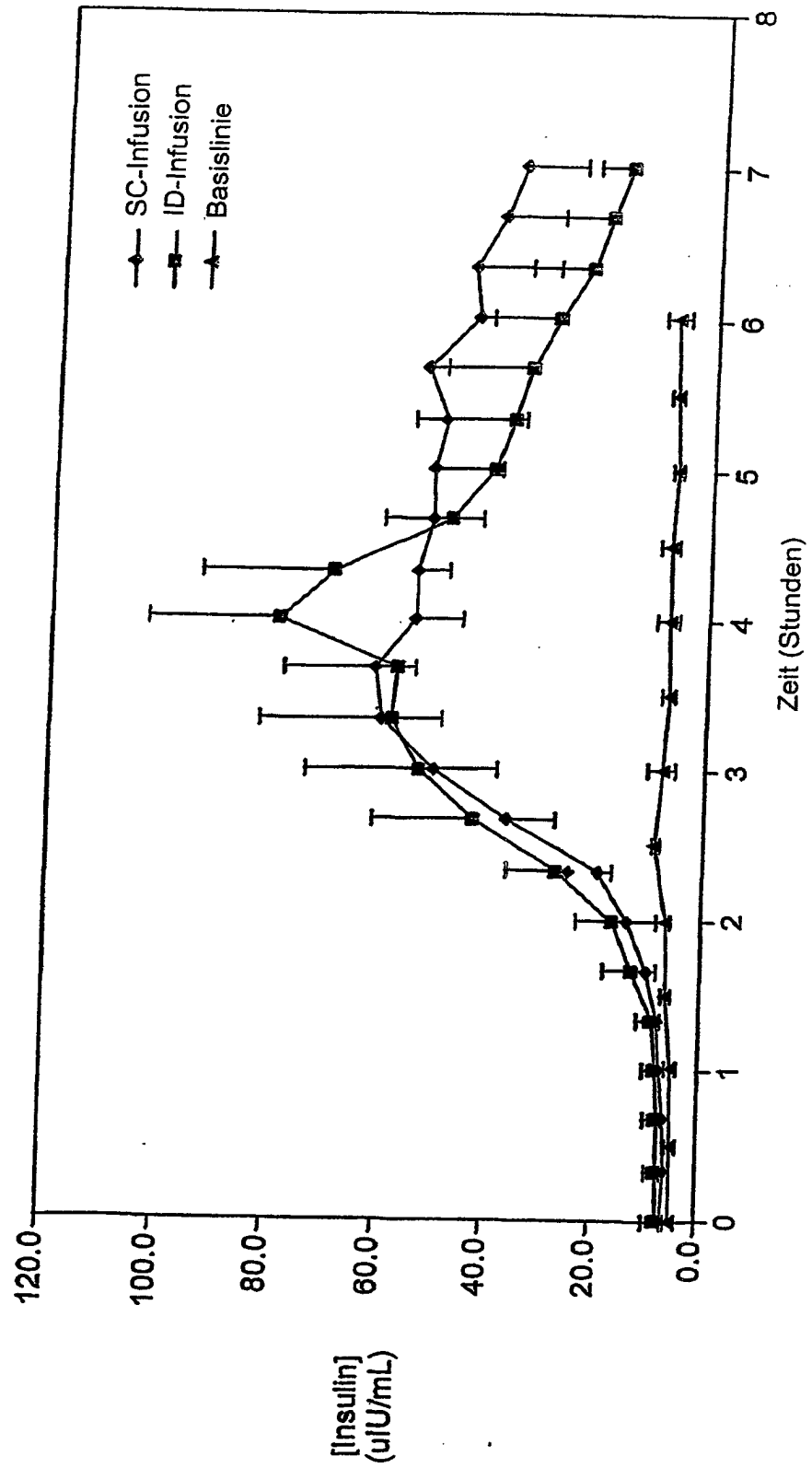


FIG. 2

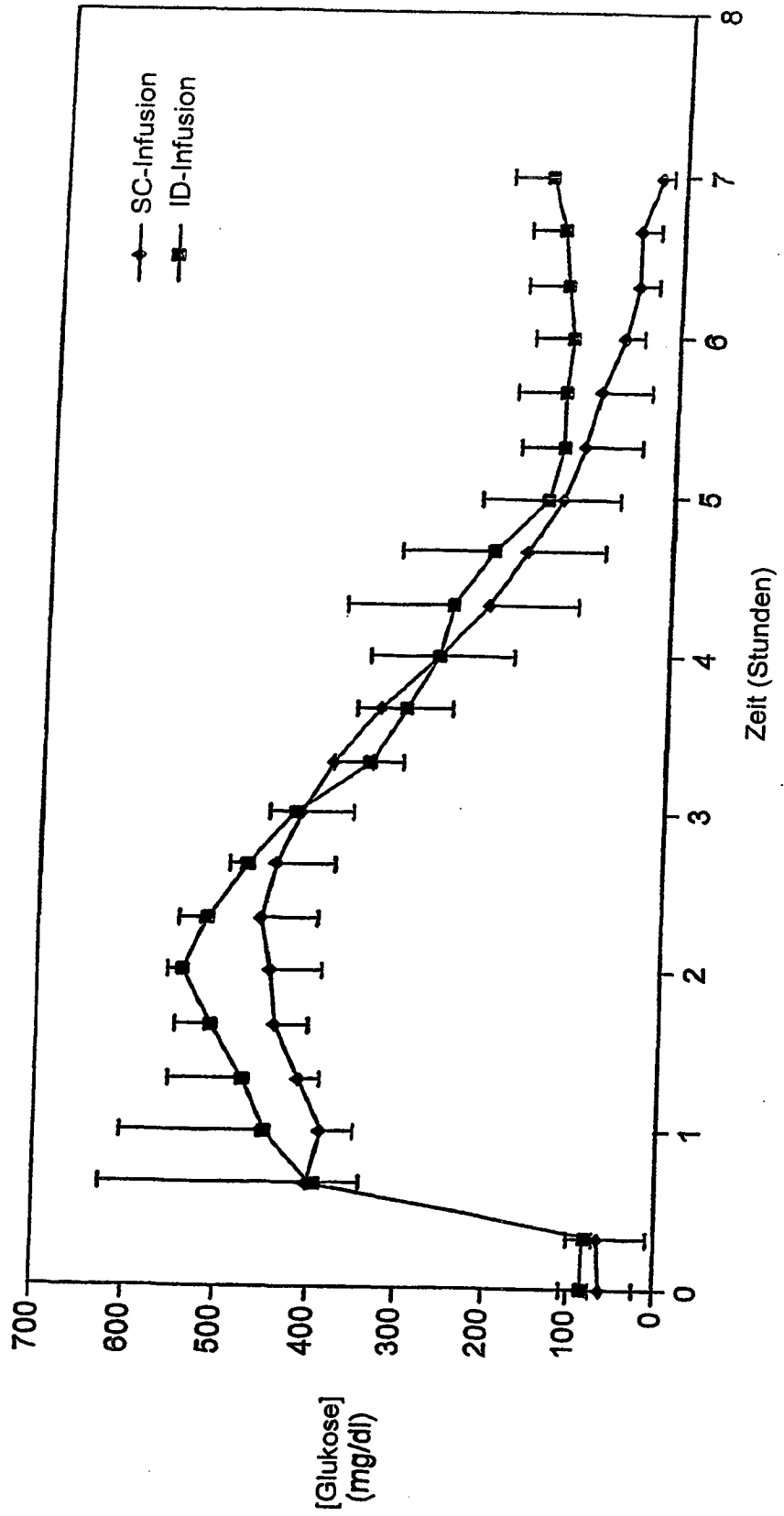


FIG. 3

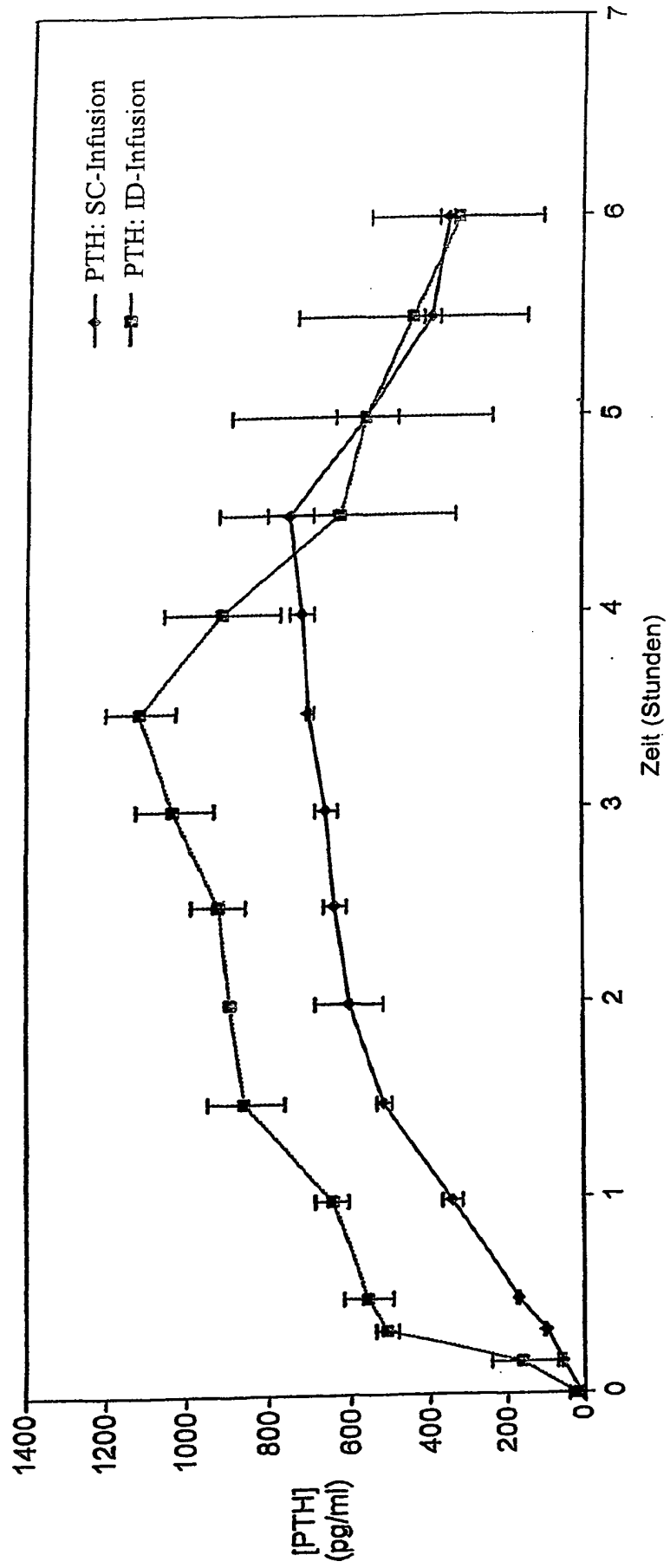


FIG. 4

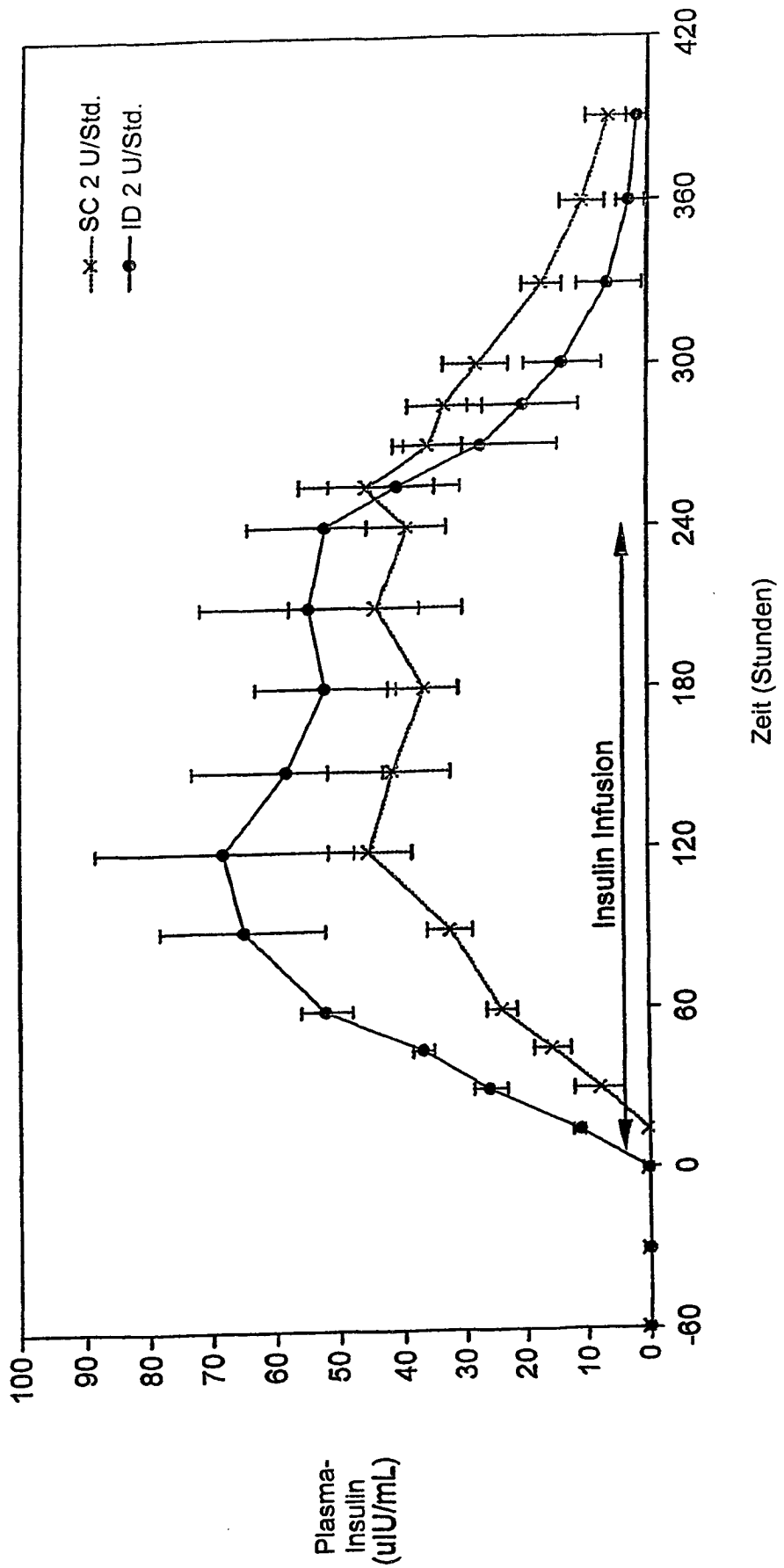


FIG. 5

