

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2004-501725

(P2004-501725A)

(43) 公表日 平成16年1月22日(2004.1.22)

(51) Int.Cl.<sup>7</sup>

A61M 37/00

A61M 5/30

A61M 5/32

// A61D 7/00

F I

A61M 37/00

A61M 5/30

A61M 5/32

A61D 7/00

テーマコード (参考)

4C066

4C167

C

審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 73 頁)

(21) 出願番号 特願2002-506800 (P2002-506800)  
 (86) (22) 出願日 平成13年6月29日 (2001.6.29)  
 (85) 翻訳文提出日 平成14年12月27日 (2002.12.27)  
 (86) 国際出願番号 PCT/US2001/020782  
 (87) 国際公開番号 W02002/002179  
 (87) 国際公開日 平成14年1月10日 (2002.1.10)  
 (31) 優先権主張番号 09/606,909  
 (32) 優先日 平成12年6月29日 (2000.6.29)  
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

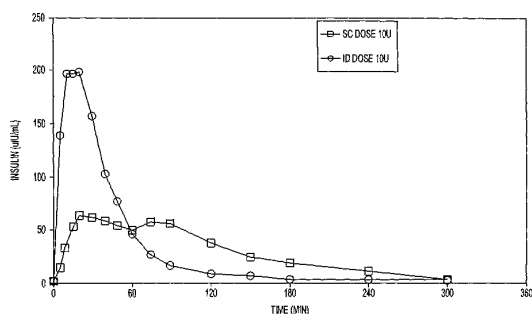
(71) 出願人 595117091  
 ベクトン・ディキンソン・アンド・カンパニー  
 BECTON, DICKINSON AND COMPANY  
 アメリカ合衆国 ニュー・ジャージー O  
 7417-1880 フランクリン・レイ  
 クス ベクトン・ドライブ 1  
 1 BECTON DRIVE, FRANKLIN LAKES, NEW JERSEY 07417-1880, UNITED STATES OF AMERICA  
 (74) 代理人 100078282  
 弁理士 山本 秀策

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 真皮へと物質を送達するためのマイクロニードル

## (57) 【要約】

直接的に送達して、それによって物質が哺乳動物の皮膚内の皮内腔隙へと導入されるための方法であって、0 mm ~ 1 mmの間の露出した高さを有する出口を有する少なくとも1つの小ゲージの中空針を通して上記物質を投与する工程を含む、方法。上記出口は、0.3 mm ~ 2 mmの間の深さまで皮膚へと挿入され、その結果、上記物質の送達が0.3 mm ~ 2 mmの間の深さで生じる。薬学物質を投与する方法であって、真皮へと物質を選択的に送達するために適切な長さおよび出口を有する1つ以上のマイクロニードルを通じて皮内に物質を注射または注入して真皮中に該物質の吸収を与える工程、を包含する、方法。



## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

哺乳動物の皮膚内の皮内腔隙へと物質を直接的に送達するための方法であって、この方法は、0 mm ~ 1 mmの間の露出した高さを有する出口を有する少なくとも1つの小ゲージの中空針を介して該物質を投与する工程を包含し、該出口が、0.3 mm ~ 2 mmの間の深さまで皮膚に挿入され、その結果、該物質の送達で0.3 mm ~ 2 mmの間の深さで生じる、方法。

## 【請求項 2】

前記送達された物質は、皮下注射後の薬物動態と比較して改良された薬物動態を有する、請求項 1 に記載の方法。

10

## 【請求項 3】

前記投与は、少なくとも1つの小ゲージの中空針を通じている、請求項 1 に記載の方法。

## 【請求項 4】

前記針は、0 mm ~ 1 mmの間の露出した高さを有する出口を有する、請求項 1 に記載の方法。

## 【請求項 5】

請求項 1 に記載の方法であって、注射工程は、前記表面より少なくとも約0.3 mm下 ~ 前記表面より約2 mm以下で前記物質を送達する深さまで前記針を挿入する工程を包含する、方法。

## 【請求項 6】

投与工程は、少なくとも約0.3 mm ~ 約2 mm以下の深さまで前記皮膚へと前記針を挿入する工程を包含する、請求項 1 に記載の方法。

20

## 【請求項 7】

前記改良された薬物動態は、前記物質のバイオアベイラビリティーの増加である、請求項 2 に記載の方法。

## 【請求項 8】

前記改良された薬物動態は、 $T_{max}$  における減少である、請求項 2 に記載の方法。

## 【請求項 9】

前記改良された薬物動態は、 $C_{max}$  における増加である、請求項 2 に記載の方法。

## 【請求項 10】

前記改良された薬物動態は、 $T_{lag}$  における減少である、請求項 2 に記載の方法。

30

## 【請求項 11】

前記改良された薬物動態が、吸収速度を高める、請求項 2 に記載の方法。

## 【請求項 12】

前記物質は、10分以下の期間にわたって投与される、請求項 1 に記載の方法。

## 【請求項 13】

前記物質は、10分を超える期間にわたって投与される、請求項 1 に記載の方法。

## 【請求項 14】

前記物質は、ペプチドまたはタンパク質である、請求項 1 に記載の方法。

## 【請求項 15】

前記物質は、1 nL / 分 ~ 200 mL / 分の間の速度で投与される、請求項 1 に記載の方法。

40

## 【請求項 16】

前記物質は、ホルモンである、請求項 1 に記載の方法。

## 【請求項 17】

前記タンパク質またはペプチドは、インスリン、顆粒球刺激因子およびPTHからなる群から選択される、請求項 14 に記載の方法。

## 【請求項 18】

前記物質は、核酸である、請求項 1 に記載の方法。

## 【請求項 19】

50

前記物質は、1000ダルトンを超えない分子量を有する、請求項1に記載の方法。

【請求項20】

前記物質は、1000ダルトンを超える分子量を有する、請求項1に記載の方法。

【請求項21】

前記物質は、疎水性である、請求項1に記載の方法。

【請求項22】

前記物質は、親水性である、請求項1に記載の方法。

【請求項23】

前記針は、皮膚に対して実質的に垂直に挿入される、請求項1に記載の方法。

【請求項24】

薬物学的物質を投与方法であって、この方法は、真皮へと該物質を選択的に送達するために適切な長さおよび出口を有する1つ以上のマイクロニードルを通じて皮内に該物質を注射または注入して該真皮中に該物質の吸収を与える工程、を包含する、方法。

【請求項25】

前記物質の前記真皮への吸収は、皮下投与と比較して改良された全身的薬物動態を生じる、請求項24に記載の方法。

【請求項26】

前記改良された薬物動態は、バイオアベイラビリティーの増加である、請求項25に記載の方法。

【請求項27】

前記改良された薬物動態は、減少した $T_{max}$ である、請求項25に記載の方法。

【請求項28】

前記改良された薬物動態は、 $C_{max}$ における増大である、請求項25に記載の方法。

【請求項29】

前記改良された薬物動態は、 $T_{lag}$ における減少である、請求項25に記載の方法。

【請求項30】

前記改良された薬物動態は、高められた吸収速度である、請求項25に記載の方法。

【請求項31】

前記マイクロニードルの前記長さは、約0.5mm～約1.7mmである、請求項24に記載の方法。

【請求項32】

前記マイクロニードルは、30ゲージ針～34ゲージ針である、請求項24に記載の方法。

【請求項33】

前記マイクロニードルは、0mm～1mmの出口を有する、請求項24に記載の方法。

【請求項34】

前記マイクロニードルは、皮膚表面に対して垂直にマイクロニードルを配置する送達デバイス中に構成される、請求項24に記載の方法。

【請求項35】

前記マイクロニードルの針は、マイクロニードルの針の配列中に含まれる、請求項24に記載の方法。

【請求項36】

前記配列は、3つのマイクロニードルを含む、請求項35に記載の方法。

【請求項37】

前記配列は、6つのマイクロニードルを含む、請求項35に記載の方法。

【請求項38】

薬物学的物質の皮内注射のためのマイクロニードルであって、該マイクロニードルは、真皮へと該物質を特異的に送達するための適合性のために選択された長さおよび出口を有する、マイクロニードル。

【請求項39】

10

20

30

40

50

前記マイクロニードルの前記長さは、約 0.5 mm ~ 約 1.7 mm である、請求項 38 に記載のマイクロニードル。

【請求項 40】

30 ゲージ針 ~ 34 ゲージ針である、請求項 38 に記載のマイクロニードル。

【請求項 41】

0 mm ~ 1 mm の出口を有する、請求項 38 に記載のマイクロニードル。

【請求項 42】

皮膚表面に対して垂直にマイクロニードルを配置する送達デバイス中に構成される、請求項 38 に記載のマイクロニードル。

【請求項 43】

マイクロニードルの針の配列中にある、請求項 42 に記載のマイクロニードル。

【請求項 44】

前記配列は、3つのマイクロニードルを含む、請求項 43 に記載のマイクロニードル。

【請求項 45】

前記配列は、6つのマイクロニードルを含む、請求項 43 に記載のマイクロニードル。

【請求項 46】

被験体に生物活性物質を送達するための方法であって、被験体の真皮腔隙を正確に標的化するために真皮アクセス手段を有するデバイスを用いて被験体の皮膚に生物活性物質の有効量を接触させる工程、を包含する方法。

【請求項 47】

前記生物活性物質の薬物動態は、皮下に投与される場合、前記物質の薬物動態と比較して、改良される、請求項 46 に記載の方法。

【請求項 48】

前記改良された薬物動態は、バイオアベイラビリティにおける増加である、請求項 47 に記載の方法。

【請求項 49】

前記改良された薬物動態は、 $T_{max}$  における減少である、請求項 47 に記載の方法。

【請求項 50】

前記改良された薬物動態は、皮下注射と比較した前記物質の  $C_{max}$  における増加を含む、請求項 47 に記載の方法。

【請求項 51】

前記改良された薬物動態は、 $T_{lag}$  における減少である、請求項 47 に記載の方法。

【請求項 52】

前記改良された薬物動態は、高められた吸収速度である、請求項 47 に記載の方法。

【請求項 53】

請求項 46 に記載の方法であって、前記デバイスは、シリンジ、注入ポンプ、圧電ポンプ、電動ポンプ、電磁ポンプ、または Bell levill ばねを含む流体推進手段を有する、方法。

【請求項 54】

前記真皮アクセス手段は、約 0.5 mm ~ 約 1.7 mm の長さを有する 1 つ以上の中空マイクロカニューレを含む、請求項 46 に記載の方法。

【請求項 55】

前記真皮アクセス手段は、0 mm ~ 1 mm の間の露出した高さを有する出口を有する 1 つ以上の中空マイクロカニューレを含む、請求項 46 に記載の方法。

【請求項 56】

被験体に生物活性物質を送達するための方法であって、該被験体の真皮腔隙を正確に標的化するために真皮アクセス手段を有するデバイスを用いて該被験体の皮膚に該生物活性物質の有効量を 1 nL / 分 ~ 200 mL / 分の速度で接触させる工程、を包含する方法。

【請求項 57】

前記生物活性物質の薬物動態の迅速な開始は、皮下注射と比較して実質的に改良される、

10

20

30

40

50

請求項 56 に記載の方法。

【請求項 58】

前記バイオアベイラビリティが増加する、請求項 57 に記載の方法。

【請求項 59】

前記薬物動態は、減少した  $T_{max}$  である、請求項 57 に記載の方法。

【請求項 60】

前記薬物動態は、増加した  $C_{max}$  である、請求項 57 に記載の方法。

【請求項 61】

前記薬物動態は、減少した  $T_{lag}$  である、請求項 57 に記載の方法。

【請求項 62】

前記薬物動態は、高められた吸収速度である、請求項 57 に記載の方法。

【請求項 63】

前記真皮アクセス手段は、約 0.5 ~ 約 2.0 mm の深さまで前記被験体の前記皮膚へと挿入する 1 つ以上の中空マイクロカニューレを有する、請求項 56 に記載の方法。

【請求項 64】

前記真皮アクセス手段は、0 mm ~ 1 mm の間の露出した高さを有する出口を有する 1 つ以上の中空マイクロカニューレを有する、請求項 56 に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

(発明の分野)

本発明は、皮膚の皮内 (intradermal) 層への物質の投与のための方法およびデバイスに関する。

【0002】

(関連出願の引用)

本出願は、2000 年 6 月 29 日に提出された米国出願番号 09/606,909 号の一部継続出願である。

【0003】

(発明の背景)

診断薬および薬物などの薬学的物質 (医薬品) を効率的かつ安全に投与することの重要性が長きにわたって認識されてきた。全ての薬学的物質についての重要な検討事項であるが、生物工学産業から生じたタンパク質のような大きい分子について十分な生物学的利用性 (バイオアベイラビリティ) を得るには、効率的かつ再現性の吸収を得る必要があることが最近、強調されている (Clellandら、Curr. Opin. Biotechnol. 12: 212 ~ 219, 2001)。従来の針 (ニードル) の使用は、皮膚を通じた投与によってヒトおよび動物へ薬学的物質を送達するための 1 つのアプローチを長らく提供してきた。注射の容易さを改善し、かつ従来の針に関連する患者の不安、および/または疼痛を軽減しながら、皮膚を通じた再現性かつ効率的な送達を達成するためにかなりの労力がなされてきた。さらに、特定の送達系は、針 (ニードル) を完全に排除し、そして化学的メディエーターまたは外的駆動力 (例えば、イオン泳動的電流またはエレクトロポレーションまたはサーマルポレーション (thermal poration) またはソノフォレシス (sonophoresis)) に依存し、角質層 (皮膚の最外層) を破り、そして皮膚の表面を通じて物質を送達する。しかし、このような送達系 (送達システム) は、再現性に皮膚のバリア (障壁) を破ることも、薬学的物質を皮膚の表面より下の所定の深さに送達することもなく、結果として、臨床的な結果は変化し得る。従って、針を用いるような角質層の機械的破壊は、皮膚の表面を通じた物質の投与の最も再現性的な方法を提供し、そして投与物質の所定の位置に対する制御および確実性を提供すると考えられる。

【0004】

皮膚の表面下に物質を送達するためのアプローチは、ほぼ排他的に、経皮的投与 (すなわち、皮膚の下部位への皮膚を通じた物質の送達) を含む。経皮送達は、投与の皮下経路

10

20

30

40

50

、筋肉内経路、または静脈内経路を含み、その中でも筋肉内（IM）注射および皮下（SC）注射が最も一般的に用いられてきた。

#### 【0005】

解剖学上、身体の外表面は、2つの主な組織層である、外表皮および下部にある真皮（これらが一緒に皮膚を構成する）から形成される（概説については、Physiology, Biochemistry, and Molecular Biology of the Skin, Second Edition, L. A. Goldsmith, 編, Oxford University Press, New York, 1991を参照のこと）。表皮（上皮）は、75～150μmの間の総厚の5つの層（layerまたはstratum）に細かく分割される。表皮（上皮）の下に真皮があり、真皮は2つの層を有し、この最外層部分は、真皮乳頭（papillary dermis）と呼ばれ、最深部層は、網状真皮（reticular dermis）と呼ばれる。この真皮乳頭は、巨大微小循環性血液およびリンパ管叢を含む。対照的に、網状真皮は、比較的無細胞性かつ無血管性であり、そして濃密な膠質性結合組織および弾性結合組織からなる。表皮（上皮）および真皮の下は皮下組織（subcutaneous tissue）であり、これは、皮下組織（hypodermis）とも呼ばれ、結合組織および脂肪組織からなる。筋組織は、皮下組織の下に存在する。

10

#### 【0006】

上記のように、皮下組織および筋組織の両方は、薬学的物質の投与のための部位として通常用いられてきた。しかし、真皮はほとんど、物質の投与部位としての標的にはされてこなかった。これは、おそらく、少なくとも部分的には、皮内空隙への正確な針（ニードル）の位置づけの困難性に起因する。さらに、たとえ真皮であっても、特に、真皮乳頭は、高い程度の血管分布を有することが公知であり、皮下投与に比べて投与物質に関する改善された吸収プロフィールを得るために、高い程度の血管分布を利用し得ることは従来は認識されていなかった。これが、小さい薬物分子が代表的に皮下組織（真皮よりもかなり容易にかつ予測どおりに標的される）に投与された後、急速に吸収される理由である。一方では、高分子（例えば、タンパク質）は代表的に、血管分布の程度にかかわらず、毛細管上皮を通じては十分吸収されず、その結果、高分子といえども皮内投与を達成することがさらに困難なので、皮下投与を上回る有意な吸収の利点が達成されるとは预期されない。

20

#### 【0007】

皮膚への表皮（上皮）下の投与および皮内空隙の領域への投与のための1つのアプローチは、ツベルクリン反応（マントー-ツベルクリン試験）（Mantoux tuberculin test）において慣用的に用いられてきた。この手順において、精製されたタンパク質誘導体を、27ゲージまたは30ゲージの針（ニードル）を用いて皮膚表面へ浅い角度で注射する（Flynnら、Chest 106:1463～5、1994）。しかし、注射の位置における不確実性の程度によって、ある程度の擬陽性の試験結果が生じる。さらに、この試験は、注射部位への反応を惹起するための局所的な注射を含み、そしてMantoux（ツベルクリン反応）のアプローチは、皮下の全身投与についての皮内注射の使用を導くことなはかった。

30

#### 【0008】

いくつかのグループが、「皮内」注射として特徴付けられたものによる、全身投与を報告している。このような報告の1つにおいて、皮下の比較試験および「皮内」注射と記載されたものを実施した（Autretら、Therapie 46:5～8、1991）。試験した薬学的物質は、約3600の分子量のタンパク質であるカルシトニンであった。この薬物は、皮内注射されるといわれたが、この注射は、角度60で基部まで押し込まれた4mmの針を用いた。これによって、血管新生した真皮乳頭でなく、約3.5mmの深さに、そして網状真皮の下部に、または皮下組織に注射物の位置を得た。実際、このグループが、皮下組織ではなく、網状真皮の下部に注射した場合、この物質が比較的血管の少ない網状真皮に緩徐に吸収されるか、または皮下領域に拡散して、皮下投与および吸収と同じ機能であるものを生じることが期待される。このような実際の皮下投与または機能的

40

50

な皮下投与によって、皮下投与と皮内投与として特徴付けられたものとの間に、最大血漿濃度に達した時間、各アッセイ時点での濃度、および曲線下面積について、違いがないという報告が説明される。

#### 【0009】

同様に、Bressolleらは、セフトジジムナトリウムを投与した（ここで、4mmの針を用いる「皮内」注射として特徴付けられた）（Bressolleら、J. Pharm. Sci. 82: 1175~1178, 1993）。これによって皮膚表面の下4mmの深さへの注射を得て、実際のまたは機能的な皮下注射を得たが、この場合には良好な皮下吸収は、予期されなかった。なぜならセフトジジムナトリウムは、疎水性かつ、比較的低分子量であるからである。

10

#### 【0010】

皮内薬物送達デバイスとして記載されたものについて別のグループが報告した（米国特許第5,007,501号）。注射は、低速で指示され、そして注射部位は、表皮（上皮）の下いくつかの領域（すなわち、表皮と真皮との間の界面または真皮もしくは皮下組織の内部）に意図される。しかし、この参考文献は、真皮への選択的投与を示唆する教示は提供しておらず、この文献は、このような選択的投与から生じ得る何らかの薬物動態学的利点の示唆もしない。

#### 【0011】

従って、薬学的物質の投与のための有効かつ安全な方法およびデバイスの必要性がなお存在している。

20

#### 【0012】

##### （発明の要旨）

本開示は、真皮の空隙を直接標的することに基づく新しい非経口的投与方法に関する。これによってこのような方法は、投与された物質の薬物動態学的（PK）および薬理的（PD）パラメーターを劇的に変更する。直接の皮内（ID）投与の使用とは、本明細書において、以降は、例えば、マイクロニードル（微小針）に基づく注射および注入システムを用いる、真皮アクセス手段（dermal-access mean）（または皮内空隙を正確に標的するための他の手段）と呼ばれることを意味する。この手段では、薬物および診断物質（特にタンパク質およびペプチドホルモンである）を含む多くの物質の薬物動態は、皮下送達および静脈送達の伝統的な非経口的投与経路に比べて変更され得る。これらの知見は、マイクロデバイスに基づく注射手段にだけでなく、ID空隙への流体または粉末のニードルレス（針なし）またはニードルフリー（針なし）の衝撃注射（ballistic injection）、マントー型（Mantoux-type）ID注射、マイクロデバイスを通じたイオン泳動の増強、および流体、固体または他の投薬形態の皮膚への直接的沈着のような他の送達方法にも適切である。開示されたのは、IVアクセスの必要なしに、非経口的に投与された薬物の取り込みの速度を増加させる方法である。この送達方法の1つの有意な有利な効果は、さらに短い $T_{max}$ （薬物の最大血中濃度を達成する時間）を提供している。潜在的な必然的利点としては、所定の単位用量に対するさらに高い最大濃度（ $C_{max}$ ）、さらに高い生物学的利用性（バイオアベイラビリティ）、より迅速な取り込み速度、薬力学的効果または生物学的効果のさらに迅速な発現、および薬物デポ効果の減少が挙げられる。本発明に従って、改善された薬物動態学的手段は、薬物送達の皮下手段、筋肉内手段、または他の非IV非経口手段と比べて、投与された所定の量の化合物に対して、生物学的利用性（バイオアベイラビリティ）を増大し、遅延時間（ $T_{lag}$ ）を減少し、 $T_{max}$ を減少し、吸収率をさらに早め、発現をさらに迅速にし、そして/または $C_{max}$ を増大した。

30

40

#### 【0013】

生物学的利用性（バイオアベイラビリティ）は、血液コンパートメントに達した所定の用量の総量を意味する。これは、濃度対時間のプロットにおける曲線下面積として一般に測定される。「遅延時間（lag time）」は、化合物の投与と測定可能または検出可能な血液または血漿レベルまでの時間との間の遅れを意味する。 $T_{max}$ は、化合

50

物が最大血液濃度に達する時間を示す値であり、 $C_{max}$  は、所定の用量および投与方法で達した最大血液濃度である。発現時間は、 $T_{lag}$ 、 $T_{max}$ 、および $C_{max}$  の関数である。なぜなら、これらのパラメーターの全ては、生物学的効果を実現するのに必要な血液（または標的組織）濃度を達成するのに必要な時間に影響するからである。 $T_{max}$  および $C_{max}$  は、グラフ的な結果の視覚的検査によって決定され得、そしてしばしば、化合物の投与の2つの方法を比較するための十分な情報を提供し得る。しかし、数値は、動態モデルを用いた分析によって（以下に記載のように）、そして／または当業者に公知の他の手段によってさらに正確に決定され得る。

#### 【0014】

本発明によって教示されるように真皮空隙を直接標的することによって、薬物または診断物質の効果のさらに迅速な発現が提供される。本発明者らは、物質が迅速に吸収され得、そして制御されたID投与（真皮の脈管およびリンパ毛細管に選択的にアクセスする）を介して全身に分布され得、従ってこの物質は、SC投与よりも迅速にその有利な効果を発揮し得ることを見出した。これは、迅速な発現を要する薬物（例えば、血糖を低下させるインスリン）、急進的な癌性疼痛もしくは片頭痛緩和などに対する疼痛緩和にとって、または救急救済薬物（例えば、アドレナリンもしくは抗毒）にとって特別な重要性を有する。天然のホルモンはまた、迅速な発現バースト、それに続く迅速なクリアランスを伴う脈動性の様式で放出される。例は、生物学的刺激（例えば、高いグルコースレベル）に応答して放出されるインスリンを含む。別の例は、雌性の生殖ホルモンであり、これは、脈動性の様式で一定時間間隔で放出される。ヒトの成長ホルモンはまた、睡眠の間に、脈動性の様式で正常患者に放出される。この利点によって、合成薬物化合物で天然の身体リズムを模倣することによるさらに良好な治療が可能になる。同様に、これによって、インスリン送達を介した血液グルコース制御（コントロール）のようないくつかの現在の治療がさらに促進され得る。「閉鎖回路（closed loop）」式のインスリンポンプを準備することに対する多くの現在の企図は、インスリンを投与することと生物学的効果が生じるのを待つこととの間の遅延期間によって妨害される。これによって、リアルタイムで、過剰タイトレーションや低血糖の危険なしに十分なインスリンが与えられたか否かを確認することが困難になる。さらに迅速なPK/PDのID送達によって、このタイプの問題のかなりが排除される。

#### 【0015】

哺乳動物の皮膚は、上記のように、2つの層、特に表皮（上皮）および真皮を含む。表皮は、5つの層、すなわち角質層、透明層（淡明層）、顆粒層、および胚芽層および真皮からなり、真皮は2つの層、すなわち、真皮乳頭および深部網状真皮からなる。この真皮および表皮の厚みは、個体間で、そして個体中で異なる身体的位置で変化する。例えば、特定の試験報告によって、表皮は、約40～約90  $\mu\text{m}$ の厚みで変化し、そして真皮の厚みは、身体の同じ領域における表皮のすぐ下から1mm未満の深さまでから、身体の他の領域におけるすぐ2mm下から約4mmまでの範囲にわたることが報告されている（Hwangら、Ann Plastic Surg 46:327～331, 2001; Southwood, Plast. Reconstr. Surg 15:423～429, 1995; Rushmerら、Science 154:343～348, 1966）。

#### 【0016】

本明細書において用いる場合、皮内の（intradermal）とは、物質が血管に富む真皮乳頭に容易に達し、かつ毛細血管および／またはリンパ管に迅速に吸収されて全身的に生体利用可能になる様式における、この物質の真皮への投与を意味することを意図する。これは、物質が真皮乳頭へ容易に拡散するような、真皮の上部領域（すなわち、真皮乳頭）、または比較的脈管の少ない網状真皮の上部における物質の配置から生じ得る。主に、少なくとも約0.3mm、より好ましくは、少なくとも約0.4mm、そして最も好ましくは少なくとも約0.5mm～約2.5mm以下、より好ましくは2.0mm以下、そして最も好ましくは約1.7mm以下までの深さの物質の配置によって、高分子、および／または疎水性物質の迅速な吸収が生じると考えられる。主に、網状真皮へのさらに深

10

20

30

40

50



いか、および／または下部への物質の配置によって、脈管の少ない網状真皮または皮下領域（このいずれかが、高分子および／または疎水性物質の吸収の低下の原因となる）に物質が緩徐に吸収されると考えられる。網状真皮における真皮乳頭の下であるが、真皮と皮下組織との間の境界面の十分に上である、皮下空隙における物質の制御（コントロール）された送達は、（影響をうけていない）脈管およびリンパの毛細血管床（真皮乳頭における）へのこの物質の効率的な（外向き）移動を可能にする。ここでこの物質は、任意の他の皮膚反応組織コンパートメントによって一過性に隔離されることなく、これらの毛細血管を介して全身循環に吸収され得る。

**【 0 0 1 7 】**

本発明の別の利点は、さらに迅速な全身分布、および薬物または診断薬のオフセットを得ることである。これはまた、脈動性の様式で身体中で分泌される多くのホルモンについて適切である。多くの副作用は投与された物質の継続的な循環レベルを有することに関連する。非常に適切な例は、血液中に持続的に存在する場合、実際に反対の効果を有する（不妊を生じる）雌性生殖ホルモンである。同様に、インスリンの持続的かつ上昇したレベルは、質および感度の両方においてインスリンレセプターをダウンレギュレーション（下方制御）すると懸念される。

10

**【 0 0 1 8 】**

本発明の別の利点は、薬物または診断薬のさらに高い生物学的利用性を達成することである。この効果は、高分子量物質、特にタンパク質、ペプチドおよびポリサッカライドのID投与に対して最も劇的であった。直接の利益は、生物学的利用性の増強を伴うID投与が活性な薬剤をほとんど用いずに、等価な生物学的効果を可能にするということである。これによって、特に高価なタンパク質治療剤および診断について、薬物製造業者およびおそらくは消費者にとって直接的な経済的な利点が生じる。同様に、さらに高い生物学的利用性によって、全体的投薬量の減少が可能になり、そして高用量に関連する患者の副作用を減少し得る。

20

**【 0 0 1 9 】**

本発明の別の利点は、薬物または診断物質のさらに高い最大濃度の到達である。本発明者らは、ID投与された物質が、さらに迅速に吸収され、ポーラス投与でさらに高い初期濃度を生じることを見出した。これは物質に最も有益であり、この物質の有効性が最大濃度に関連する。さらに迅速な発現によって、この物質のさらに少ない量で達成される、さらに高い $C_{max}$ 値が可能になる。従って、用量を低下させることが可能になり、経済的利点および生理学的利点が得られる。なぜなら、さらに少量の薬物または診断薬が身体によって排出されなければならないからである。

30

**【 0 0 2 0 】**

本発明の別の利点は、薬物または診断薬の全身的排出速度または内因性のクリアランス機構において変化がないことである。本出願人らによる今日までの全ての試験は、IV投与経路またはSC投与経路で試験した物質について同じ全身的排除速度を維持していた。このことによって、この投薬経路は全身クリアランスの生物学的機構において変化を有さないことが示される。これは、調節の観点からの有利な点である。なぜなら分解経路およびクリアランス経路はFDAの承認のための提出の前に再試験される必要はないからである。これはまた、薬物動態の観点から有利である。なぜなら、これによって投薬レジメンの予測が可能になるからである。いくつかの物質は、そのクリアランス機構が濃度依存性である場合に、身体からさらに迅速に排出され得る。ID送達によってさらに高い $C_{max}$ が得られるので、クリアランス速度は増大し得るが、内在性の機構は不変のままである。

40

**【 0 0 2 1 】**

本発明の別の利点は、薬物動態学的機構または生物学的応答機構において変化がないことである。上記のように、本出願人らによって教示される方法によって投与された薬物は、他の送達手段に対して内在性である同じ生物学的経路によって、その効果をなお発揮する。どのような薬物動態学的変化も、生物学的システムに存在する、異なるパターンの出現、消失、および薬物または診断薬の濃度にしか関連しない。

50

## 【 0 0 2 2 】

本発明の方法を用いて、薬学的化合物は、ボーラスとして、または注入によって投与され得る。本明細書において用いる場合、用語「ボーラス」とは、10分未満の時間内に送達される量を意味することが意図される。「注入」とは、10分を超える時間にわたる物質の送達を意味することを意図する。ボーラス投与または送達は、速度制御手段（例えば、ポンプ）で実行され得るか、または特定の速度制御手段（例えば、ユーザー（使用者）の自己注射）を有さないことが理解される。

## 【 0 0 2 3 】

本発明の別の利点は、薬物が全身吸収の前に、皮膚組織コンパートメントを通過して捕獲される時に、発動された身体的障壁（バリアー）または動態学的障壁の除去である。この  
10  
ような障壁の排除は、種々の薬物クラスに対して非常に広範な適用をもたらす。皮下投与された多くの薬物は、このデポ効果を発揮する - すなわち、この薬物は、脂肪組織に対する親和性または脂肪組織を通じた緩徐な拡散によって、全身吸収の前の速度決定工程として、SC空隙（ここにこの薬物が捕獲される）から緩徐に遊離（放出）される。このデポ効果によって、IDに比べて、さらに低い $C_{max}$  およびさらに長い $T_{max}$  が生じ、そして吸収における個体間の高度のばらつきが生じ得る。この効果はまた、浸透の強化、イオン泳動技術、ソノフォレシス（sonophoresis）、または角質切除もしくは破壊方法を伴ってかまたは伴わずに、受動的パッチ技術を含む経皮送達方法に匹敵する。  
20  
。経皮パッチ技術は、非常に不透性の角質および表皮の障壁を通じた薬物分離に依存する。高度に親油性の化合物を除くわずかな薬物がこの障壁を破り得、そして破り得る薬物はしばしば、この薬物の組織飽和および捕獲に起因して、延長した消失の動態学を示す。能動的な経皮手段はなお（受動的移入手段よりもしばしば速い、ものの）、化合物のクラスに制限される。この化合物のクラスは、電荷反発力または他の電気的もしくは静電的手段によって動かされ得るか、あるいは音波の付与の間、組織のキャビテーションによって生じる一過性の孔（pore）を通じて受動的に運搬され得る。角質および上皮はなおこの輸送を阻害するための有効な手段を提供する。熱アブレーション（サーマルアブレーション）もしくはレーザーアブレーション、研磨方法またはたの方法による角質除去はまだ、薬物の浸透または取り込みを容易にするための駆動力を欠いている。機械的手段による直接ID投与は、皮膚の動態学的障壁特性を上回り、そして薬物またはその処方物賦形剤の薬学的特性または生理化学的特性によって制限されない。  
30

## 【 0 0 2 4 】

本発明の別の利点は、非常に制御可能な投薬レジメンである。本発明者らは、ID注入試験が、この経路によって送達された薬物または診断薬の迅速な発現および消失の動態学に起因して非常に制御可能でありかつ予測可能である投薬プロファイルを実証したことを決定した。これによって、ID送達を、身体への薬物または診断薬の定量を調節する流体制御手段または他の制御システムと組み合わせる場合、所望の投薬レジメンを上回るほとんど完全な（絶対的）制御（コントロール）が可能になる。この単一の利点のみがほとんどの薬物および診断薬送達方法の主な目的の1つである。以前に規定されたようなボーラスID物質投与は、IV注射に最も類似の動態を生じ、疼痛緩和化合物、食事時のインスリン、救急薬、勃起障害化合物、または迅速な発現を要する他の薬物に最も所望され得る。  
40  
単独でまたは相乗的に作用し得る物質の組み合わせもまた含まれる。注入を介するID投与期間を延長することは、SC取り込みパラメーターを効率的に模倣し得るが、さらに良好な予測性をともなう。このプロファイルは、成長ホルモンのような物質、または鎮痛薬に特に良好である。さらに長期の注入は、代表的に低い注入速度で、薬物の継続的な低い基準レベルを生じ得、これは、抗凝固剤、基準的インスリン、および慢性疼痛治療に所望される。これらの動態学的プロファイルは、所望されるほとんどあらゆる動態学的プロファイルを示すような複数の様式で組合せられ得る。例としては、脈動の間、総クリアランスを伴い、90分ごとの間欠的ピークを要する、妊娠誘発のための黄体形成ホルモン放出ホルモン（fertility hormone（LHRH））の脈動性の送達がある。他の例は、片頭痛の緩和のための薬物の迅速なピーク発現、それに続く疼痛予防のためのさ  
50

らに低レベルである。

【0025】

本発明の別の利点は、薬物および診断薬の分解、ならびに／または所望されない免疫学的活性の低下である。化学的エンハンサーまたはイオントフォレーシス、またはソノフォレーシスまたはエレクトロポレーションまたはサーマルポレーションを用いた経皮方法は、薬物が、高い代謝活性および免疫原性活性を有する、生存上皮層を通過することを必要とする。表皮における物質の代謝変換または免疫グロブリンによる没収によって、吸収に利用可能な薬物の量が減少する。ID投与は、真皮に薬物を直接配置することによってこの問題を回避し、これによって表皮を全体としてバイパス（迂回）する。

【0026】

本発明のこれらおよび他の利点は、皮膚の真皮空隙への薬物、診断薬、および他の物質の、真皮乳頭による直接的標的化吸収によって、および制御された送達によって達成される。本発明者らは、皮内空隙を特異的に標的化することによって、および送達の速度およびパターンを制御することによって、特定の薬物により示される薬物動態が、予期せず改善され得ること、および多くの状況では変化して、これには結果として臨床的利点を伴うことを見出した。このような薬物動態は、IVアクセスを除けば、他の非経口投与経路によっては、容易に得られ得ないか、または制御され得ない。

【0027】

本発明は、ヒトまたは動物への薬物、診断薬、および他の物質のID送達の臨床的有用性を改善する。この方法は、真皮アクセス手段（例えば、小ゲージの針、特にマイクロニードル）を使用して、ポラスとしてまたは注入によって、皮内空隙を直接標的し、そして皮内空隙へ物質を送達する。真皮内の真皮アクセス手段の位置付けは、活性な物質の有効な送達および薬物動態学的制御を提供することが発見されている。真皮アクセス手段は、皮膚からの物質の漏出を防ぎ、かつ皮内空隙内での吸収を改善するように設計される。本発明の方法に従って送達されるホルモン薬の薬物動態は、薬物の従来のSC送達の薬物動態と大いに異なることが見出されており、このことは、本発明の方法に従うID投与が、臨床結果の改善を提供することを示す。皮内空隙の適切な深さに真皮アクセス手段を位置付け、そして流体送達の容積および速度を制御する送達デバイスは、所望の位置に漏出なくこの物質を正確に送達する。

【0028】

開示されたのは、IVアクセスを必要としない、非経口的に投与された薬物の取り込み速度（率）を増大する方法である。この効果は、さらに短い $T_{max}$ を提供する。可能性のある結果的な利点としては、所定の単位用量についてのさらに高い最大濃度（ $C_{max}$ ）、さらに高い生物学的利用性（バイオアベイラビリティ）、薬物動態または生物学的効果のさらに迅速な発現、および薬物デポ効果の低下が挙げられる。

【0029】

皮内空隙内の真皮アクセス手段の適切な深度制御によって、本発明の方法に従って送達されたホルモン薬の薬物動態は、必要であれば、薬物の従来のSC送達と同様の臨床的結果を生じ得ることがまた見出されている。

【0030】

個々の化合物についての薬物動態学的プロファイルは、その化合物の化学的特性によって変化する。例えば、比較的大きい化合物（少なくとも1000ダルトンの分子量を有する）、および少なくとも2000ダルトン、少なくとも4000ダルトン、少なくとも10,000ダルトンのさらに大きい化合物、ならびに／または疎水性の化合物は、伝統的な非経口の投与方法（例えば、筋肉内、皮下、または皮下注射）に比べて、最も大きな変化を示すことが期待される。全体として、小さい親水性物質は、他の方法に比べてID送達と類似の動態を示すことが期待される。

【0031】

（発明の詳細な説明）

本発明は、皮内空隙を直接的に標的化することによる、ヒトまたは動物被験体への薬物ま

10

20

30

40

50

たは他の物質の送達による治療的処置のための方法を提供する。ここでこの薬物または物質は、デバイスに組み込まれた1つ以上の真皮アクセス手段を通じて皮内空隙に投与される。本発明の方法によって注入された物質は、SC注射によって投与された同じ物質で観察された薬物動態よりも優れ、かつ臨床上さらに所望され得る薬物動態を示すことが見出されている。

#### 【0032】

本発明に従うID投与のために用いた真皮アクセス手段は、それが、皮内空隙内の所望の標的された深度まで被験体の皮膚を通過することなくそれに浸透する限りは重要ではない。ほとんどの場合、このデバイスは、皮膚にそして約0.5~2mmの深さに浸透する。この真皮アクセス手段は、全てが公知のタイプの、単一または複数の針（ニードル）列を使用する、従来の注射針、カテーテル、またはマイクロニードルを備え得る。真皮アクセス手段は、衝撃注射（ballistic injection）デバイスを備える針なし（ニードルレス）デバイスを含み得る。用語「ニードル（単数および複数）」は、本明細書において用いる場合、このようなニードル状（針様）の構造の全てを包含することを意図する。用語マイクロニードル（microneedle）は、本明細書において用いる場合、約30ゲージよりも小さい構造、代表的に約31~50ゲージ（このような構造が事実上円柱状である場合）を包含することを意図する。従って、非円柱状の構造は、用語、マイクロニードルに包含され、これは匹敵する直径を有し、そして錐体、長方形、八角形、くさび（V字）形、および他の幾何形状を含む。真皮アクセス手段はまた、衝撃流体注射デバイス、パウダージェット送達デバイス、圧電補助送達デバイス、起電補助送達デバイス、電磁補助送達デバイス、ガス補助送達デバイスを含み、これは皮膚に直接浸透し、真皮空隙内の標的位置に対して物質を送達または直接送達するためのアクセスを提供する。真皮アクセス手段による物質の送達の標的された深さを変化することによって、薬物または物質の薬物動態学および薬力学的（PK/PD）な挙動は、特定の患者状態に最も適切な所望の臨床適用に対して仕立てられ得る。真皮アクセス手段による物質の送達の標的深度は、医師によって手動で（または所望の深さに達したときを示す指示手段の補助ありもしくは補助なしで）制御され得る。しかし、好ましくは、デバイスは皮内空隙内の所望の深さに皮膚浸透を制御するための構造的手段を有する。これは、最も代表的には、針（ニードル）が取り付けられる裏層またはプラットフォーム（基盤）の形態をとり得る真皮アクセス手段のシャフトに結合した拡張領域またはハブによって達成される。真皮アクセス手段としてのマイクロニードルの長さは、製造プロセスの間、容易に変化され、そして慣用的に2mmより短い長さで生成される。マイクロニードルはまた、注射または注入の間疼痛および他の感覚をさらに減少させるため、非常に鋭く、そして非常に小さいゲージである。それらは、個々のシングルルーメン（単一管腔）（single-lumen）マイクロニードルとして本発明において用いられ得るか、または送達速度または所定の時間内に送達される物質の量を増大するため、複数のマイクロニードルが直線状整列（リニアアレイ）または2次元整列（2次元アレイ）でアセンブル（組み立て）または製造され得る。マイクロニードルは、ホルダーおよびハウジングのような種々のデバイスに組み込まれ得、これがまた浸透の深さを制限するように働き得る。本発明の真皮アクセス手段はまた、送達の前に物質を含むためのリザーバ、または圧力下でこの薬物または他の物質を送達するためのポンプもしくは他の手段を組み込み得る。あるいは、真皮アクセス手段を収納しているデバイスは、このようなさらなる構成要素に外部連結され得る。

#### 【0033】

IV様の薬物動態は、毛細管微小血管およびリンパの微小血管との緊密な接触において真皮コンパートメントへ薬物を投与することによって達成される。用語微小血管床または毛細管床とは、真皮領域内の脈管またはリンパ排出経路のいずれかをいうことが理解されるべきである。

#### 【0034】

作用のいずれの理論的機構によっても束縛されることを意図しないが、真皮への投与の際に観察された迅速な吸収は、真皮中の血管およびリンパ管のリッチな神経叢の結果として

10

20

30

40

50

達成されると考えられる。しかし、真皮における血液神経叢およびリンパ神経叢の存在は、それ自体が高分子の吸収の増強を生じるとは予想されない。この理由は、毛細管内皮が正常には、高分子（例えば、タンパク質、多糖類、核酸ポリマー、ペグ化されたタンパク質のような付着されたポリマーを有する物質、など）に対して低透過性または不透過性であることである。このような高分子は、少なくとも1000ダルトンの分子量、または少なくとも2000ダルトン、少なくとも4000ダルトン、少なくとも10,000ダルトンまたはそれ以上でさえあるさらに高分子量の高分子である。さらに、血管コンパートメントへの間質からの比較的遅いリンパ排出がまた、真皮への薬学的物質の位置づけの際に、血漿中濃度の迅速な増大を生じるとは予想されない。

#### 【0035】

本明細書において報告された予想されない吸収の増強についての1つの可能性のある説明は、真皮乳頭に容易に達するような物質の注射の際、血流および毛細管浸透度の増大が生じることである。例えば、3mmの深さへの針刺し（ピンプリック）によって血流の増大が生じ、そしてこれは、疼痛刺激とは無関係でありヒスタミンの組織放出に起因すると仮定されることが公知である（Arildssonら、Microvascular Res. 59:122~130, 2000）。これは、皮膚傷害に応答して惹起された急性の炎症性反応が血流および毛細管浸透度の一過性の増加を生じるという観察（Physiology, Biochemistry, and Molecular Biology of the Skin, 第2版, L. A. Goldsmith編、Oxford Univ. Press, New York, 1991, 第1060頁; Wilhelm, Rev. Can. Biol. 30:153~172, 1971を参照のこと）と一致している。同時に、皮内層への注射は、間質圧力を増大することが予想される。約-7mmHg~約+2mmHgの値（「正常範囲」を超える）の間質圧力の増大によって、リンパ管が拡張し、そしてリンパ流が増大することが公知である（Skobeら、J. Invest. Dermatol. Symp. Proc. 5:14~19, 2000）。従って、皮内層への注射によって惹起された間質圧力の増大が、リンパ流を増大し、そして真皮に注射された物質の吸収を増大したと考えられる。

#### 【0036】

「改善された薬物動態」によって、例えば、標準的な薬物動態学的パラメーター（例えば、最大血漿濃度までの時間（ $T_{max}$ ）、最大血漿濃度の大きさ（ $C_{max}$ ）、あるいは最小で検出可能な血液濃度または血漿濃度を誘発するまでの時間（ $T_{lag}$ ））によって測定されるような薬物動態学プロファイルの増強が達成されることを意味する。増強された吸収プロファイルによって、このような薬物動態学的パラメーターによって測定されるように、吸収が改善されるかまたは吸収がより大きいことを意味する。薬物動態学的パラメーターの測定および最小有効濃度の決定は、当該分野で慣用的に実行される。得られる値は、標準的な投与経路（例えば、皮下投与または筋肉投与など）との比較によって増強されると考えられる。このような比較において、皮内層への投与および参照部位への投与（例えば、皮下投与）は、同じ用量レベル（すなわち、単位時間当たりの量および容積に関して、同じ量かつ同じ濃度の薬物ならびに同じキャリアビヒクルおよび同じ投与経路）を有することが、好ましいが、これは必ずしも必須ではない。従って、例えば、100  $\mu$ g/mlのような濃度および5分間の期間にわたって100  $\mu$ L/分の速度での真皮への所定の医薬物質の投与は、好ましくは、100  $\mu$ g/mlの同じ濃度および5分間の期間にわたって100  $\mu$ L/分の同じ速度での、皮下空隙への同じ医薬物質の投与と比較される。

#### 【0037】

増強された吸収プロファイルは、皮下注射された場合に十分に吸収されない物質（例えば、高分子および/または疎水性物質）に対して特に顕性であると考えられる。一般的に、高分子は、十分に皮下吸収されず、そしてこれは、毛細管の孔サイズに対する高分子のサイズに起因し得るだけでなく、これは、高分子のサイズの起因する間隙を介した拡散が遅いことにもまた起因し得る。高分子が、疎水性性質および/または親水性性質を有する異

10

20

30

40

50

なるドメインを保有し得ることが理解される。対照的に、親水性である低分子は、一般的に皮下投与された場合に十分に吸収され、そして真皮への注射の際に見出される吸収プロフィールが、皮下投与後の吸収と比較して増強されない可能性がある。本明細書中の疎水性物質に対する参照は、水への溶解度が実質的に不溶性であるほど低い低分子量物質（例えば、1000ダルトン未満の分子量を有する物質）を意味することが意図される。

#### 【0038】

上記のPKの利点およびPDの利点は、皮膚毛細血管床の正確な直接的標的化によって最良に理解される。これは、例えば、約250ミクロン未満の外径、および2mm未満の露出長のマイクロニードルシステムを用いることによって、達成される。このようなシステムは、鋼、シリコン、セラミック、および他の金属、プラスチック、ポリマー、糖、生物学的材料および/もしくは生分解性材料、ならびに/またはこれらの組み合わせを含む種々の材料から公知の方法を用いて構築され得る。

10

#### 【0039】

皮内投与方法の特定の特徴が、臨床的に有用なPK/PDおよび用量の正確さを提供することが、見出された。例えば、皮膚内の針（ニードル）の出口の位置付けが、PK/PDパラメーターに有意に影響を与えることが見出された。斜角を有する、従来のゲージ針または標準的なゲージ針の出口は、相対的に大きな露出高（出口の垂直の高さ）を有する。針（ニードル）の先端は皮内空隙内に所望の深さで配置され得るが、針の出口の大きな露出高は、皮膚表面により近い、非常に浅い深さに送達物質を配置させる。結果として、この物質は、皮膚自体によってもたらされる背圧および注射または注入からの蓄積する流体から生成される圧力に起因して、皮膚から放出する傾向にある。すなわち、より深い深さにおけるより大きい露出高を有する針の出口が、なお効率的に密封させ、一方、同じ露出高を有する出口は、皮内空隙内のより浅い深さに配置される場合、効率的に密封しない。代表的に、針の出口の露出高は、0～約1mmである。0mmの露出高を有する針の出口は、傾斜を有さず、そして針の先端である。この場合、出口の深さは、針の貫通の深さと同じである。傾斜によって形成されるかまたは針の側面を介した開口によるかのいずれかである針（ニードル）の出口は、測定可能な露出高を有する。単一の針が、真皮空隙への物質の送達に適した1より多くの開口部または出口を有し得ることが理解される。

20

#### 【0040】

注射または注入の圧力を制御することによってID投与の間にもたらされる高い背圧を回避し得ることもまた、見出された。液体表面上に直接一定圧力を配置することによって、より一定の送達速度が達成され得、これは、吸収を最適化し得、そして改善された薬物動態学を獲得し得る。送達速度および容量もまた、送達部位における膨疹の形成を回避し、そして皮膚の外に真皮アクセス手段を押すことによる背圧を回避するために、制御され得る。選択された物質に対してこれらの効果を得るための適切な送達速度および容積は、通常の技術のみを用いて実験的に決定され得る。複数の針の間の増加した間隔は、より広い流体分布を可能にし、そして送達速度の増加またはより多い流体容量を可能にする。さらに、ID注入またはID注射が、特に、インビボ分解もしくはクリアランスを受け易い薬物またはSC脂肪組織に対する親和性を有する化合物またはSCマトリックスを介してゆっくりと分散する高分子について、従来のSC投与よりもより高い薬物初期血漿レベルを、頻繁に生成することが、見出された。これは、多くの場合、ID経路を介して送達される物質のより少ない用量を可能にし得る。

30

40

#### 【0041】

本発明を実行するのに有用な投与方法としては、ヒト被験体または動物被験体への薬物および他の物質のポラス送達および注入送達の両方が挙げられる。ポラス用量は、相対的に短い期間（代表的に、約10分未満）にわたる単一容量単位で送達される単一用量である。注入投与は、相対的により延長された期間（代表的に約10分よりも長く）にわたる、一定または可変性であり得る選択された速度での流体の投与を含む。物質を送達するために、真皮アクセス手段は、被験体の皮膚に隣接して配置されて皮内空隙内での直接標的化されたアクセスを提供し、そしてこの物質は、これらが局所的に作用し得るかまたは

50

血流によって吸収され得、そして全身に分配され得る場合、皮内空隙に送達または投与される。真皮アクセス手段は、送達される物質を含むレザバに連結され得る。送達または投与される物質の形態は、薬学的に受容可能な希釈剤または溶媒、乳濁液、懸濁液、ゲル、懸濁されるか分散されるかのいずれかであるマクロ粒子およびナノ粒子のような粒子、ならびにこれらのインサイチュ形成ビヒクル中の、それらの溶液が挙げられる。皮内空隙へのレザバからの送達は、受動的（送達される物質に対して外圧または他の駆動手段を適用しない）および/または能動的（圧力または他の駆動手段を適用する）かのいずれかで生じ得る。好ましい圧力生成手段の例としては、ポンプ、シリンジ、エラストマーの膜、ガス圧力、圧電性ポンプ、電動ポンプ、電磁気ポンプ、またはさらばねもしくはワッシャー、あるいはこれらの組み合わせが挙げられる。所望される場合、物質の送達速度は、圧力生成手段によって可変性に制御され得る。結果として、この物質は、真皮空隙に侵入し、そして臨床的に有効な結果を生成するのに十分な量および速度で吸収される。

10

20

30

40

50

#### 【0042】

本明細書中に使用される場合、用語「臨床的に有効な結果」とは、物質の投与から生じる、診断的に有用な応答および治療的に有用な応答の両方を含む臨床的に有用な生物学的応答を意味する。例えば、疾患または状態の診断試験または予防または処置は、臨床的に有効な結果である。このような臨床的に有効な結果としては、診断的結果（例えば、インスリン注射後の系球体浸透圧の測定、ACTHの注射後の子供における副腎皮質機能の診断、コレシストキニンの注射の際に胆嚢が収縮し、胆汁を排除させることなど）、ならびに治療的結果（例えば、インスリンの注射の際の血糖値レベルの臨床的に適切な制御、副甲状腺ホルモンまたは増殖ホルモンなどのホルモン注射後のホルモン欠乏の臨床的に適切な管理、抗毒素の注射の際の毒性の臨床的に適切な処置など）が挙げられる。

#### 【0043】

本発明に従って皮内送達され得る物質は、薬学的または生物学的に活性な物質を含むことを意図され、これらの物質としては、例えば、診断剤、薬品、および例えば、機能性食品のような治療的または健康的な利点を提供する他の物質が挙げられる。本発明において有用な診断用物質としては、例えば、インスリン、ACTH（例えば、コルチコトロピン注入）、黄体化ホルモン放出ホルモン（例えば、塩酸ゴナドレリン）、成長ホルモン放出ホルモン（例えば、セルモレリンアセテート）、コレシストキニン（シンカリド）、副甲状腺ホルモンおよびそのフラグメント（例えば、テリパラチドアセテート）、甲状腺放出ホルモンおよびそのアナログ（例えば、プロチレリン）、セクレチンなどの高分子物質が挙げられる。

#### 【0044】

本発明と共に使用され得る治療物質としては、以下が挙げられる： - 1 抗トリプシン、抗新脈管形成剤、アンチセンス、ブトルファノール、カルシトニンおよびアナログ、セラダーゼ（ceredase）、COX-IIインヒビター、皮膚科学的な薬剤、ジヒドロエルゴタミン、ドーパミンアゴニストおよびドーパミンアンタゴニスト、エンケファリンおよび他のオピオイドペプチド、上皮増殖因子、エリトロポイエチンおよびアナログ、卵巣刺激ホルモン、G-CSF、グルカゴン、GM-CSF、グラニセトロン、増殖ホルモンおよびアナログ（増殖ホルモン放出ホルモンを含む）、増殖ホルモンアンタゴニスト、ヒルジンおよびヒルジンアナログ（例えば、Hirulog）、IgE抑制因子、インスリン、インスリノトロピン（insulino tropin）およびアナログ、インスリン様増殖因子、インターフェロン、インターロイキン、黄体形成ホルモン、黄体形成ホルモン放出ホルモンおよびアナログ、ヘパリン、低分子量ヘパリンおよび他の天然グリコアミノグリカン、改変グリコアミノグリカン、もしくは合成グリコアミノグリカン、M-CSF、メトクロプラミド、ミダゾラム、モノクローナル抗体、ペグ化（peglyated）抗体、ペグ化（peglylated）タンパク質あるいは親水性ポリマーもしくは疎水性ポリマーまたはさらなる官能基を有する任意の改変タンパク質、融合タンパク質、単鎖抗体フラグメントあるいは付着タンパク質、高分子、またはそのさらなる官能基の任意の組み合わせを有する単鎖抗体フラグメント、麻酔鎮痛薬、ニコチン、非ステロイド抗

症剤、オリゴ糖、オングンセトロン、副甲状腺ホルモンおよびアナログ、副甲状腺ホルモンアンタゴニスト、プロスタグランジンアンタゴニスト、プロスタグランジン、組換え可溶性レセプター、スコポラミン、セロトニンアンタゴニストおよびセロトニンアンタゴニスト、シルデナフィル (sildenafil)、テルブタリン、血栓崩壊剤、組織プラスミノゲンアクチベーター、TNF-およびTNF-アンタゴニスト、ワクチン(キャリア/アジュバンドを伴うかまたは伴わない)(嗜癩、関節炎、コレラ、コカイン嗜癩、ジフテリア、破傷風、HIB、ライム病、髄膜炎菌、麻疹、おたふくかぜ、風疹、水痘、黄熱病、RSウイルス、ダニ媒介日本脳炎、肺炎球菌、連鎖球菌、腸チフス、インフルエンザ、肝炎(A型肝炎、B型肝炎、C型肝炎およびE型肝炎を含む)、中耳炎、狂犬病、ポリオ、HIV、パラインフルエンザ、ロタウイルス、エプスタイン-バーウイルス、CMV、クラミジア、非定型ヘモフィルス、モラクセラカタール、ヒトパピローマウイルス、結核(BCGを含む)、淋病、喘息、アテローム性動脈硬化症、マラリア、E-coli、アルツハイマー病、H. Pylori、サルモネラ、糖尿病、癌、単純疱疹、ヒトパピローマなどに関連する、予防抗原および治療抗原(サブユニットタンパク質、ペプチドおよび多糖、多糖結合体、トキシイド、遺伝子ベースのワクチン、減弱された生ワクチン、再分類した(reassortant)ワクチン、不活化ワクチン、細胞全体、ウイルスおよび細菌ベクターが挙げられるが、これらに限定されない)を含む)、主要な治療剤の全てを含む物質(例えば、かぜのための薬剤、抗嗜癩薬、抗アレルギー薬、抗吐薬、抗肥満症薬、抗骨粗鬆薬(antioosteoporotic)、抗感染薬、鎮痛薬、麻酔薬、食欲抑制薬、抗関節炎薬、ぜん息治療薬、鎮痙薬、抗うつ薬、抗糖尿病薬、抗ヒスタミン薬、抗炎症薬、抗片頭痛調製物、抗動揺病調製物、制吐薬、抗腫瘍薬、抗パーキンソン病薬、かゆみ止め、抗精神病薬、解熱薬、抗コリン作動薬、ベンゾジアゼピンアンタゴニスト、血管拡張薬(全身性、心臓、末梢および大脳を含む)、骨の刺激薬、中枢神経系刺激薬、ホルモン、催眠薬、免疫抑制剤、筋弛緩薬、副交感神経遮断薬、副交感神経様作動薬、プロスタグランジン、タンパク質、ペプチド、ポリペプチドおよび他の高分子、精神刺激薬、鎮静薬、および性機能不全およびトランキライザ)。

10

20

30

40

50

#### 【0045】

インスリン注入データの薬物動態学的分析を、以下のように行った。段階的非線形の最小二乗回帰を使用して、各個々の動物からのインスリン濃度-時間データを分析した。最初に、経験的な二指数(biexponential)方程式を、ネガティブコントロール条件についてのインスリン濃度-時間データに当てはめた。この分析は、残余インスリンの一次放出、および放出の一次速度定数についての回収されたパラメーター、放出部位での残余インスリン濃度、放出のための遅延時間、ならびに全身的循環からのインスリンの排出についての一次速度定数を想定した。分析のこの段階で回収されたパラメーターは本質的な重要性ではないが、内因性供給源由来の循環インスリンの画分についての説明となる。

#### 【0046】

この分析の第二段階は、皮下注入または皮内注入の間または後のインスリン濃度-時間データへの明示的な区画モデルの当てはめを含む。この数学的モデルの基礎となるスキームは、図1の上部に示される。[PK/PDモデル図]。インスリンの注入は、 $t = 0$  から  $t = 240$  分まで進められる；遅延時間( $t_{lag, 2}$ )後、注入部位からの吸収は、吸収速度定数 $k_a$ によって支配される一次プロセスによって媒介された。全身的循環に吸収されたインスリンは、未知分画のバイオアベイラビリティ $F$ が混入した見掛けの容量 $V$ へと分配され、そして一次速度定数 $K$ に従って排出される。この当てはめ手順は、 $t_{lag, 2}$ 、 $k_a$ 、 $V/F$ 、および $K$ の推定値を回収した；内因性インスリンの廃棄に関連するパラメーター( $C_R$ 、 $t_{lag, 1}$ 、 $k_R$ ) (これらは、この分析の第一段階で回収される)は、定数として処理される。

#### 【0047】

パラメーターの推定値は、平均値 $\pm SD$ として報告される。2種類の異なるインスリン投与様式(皮下注入 対 皮内注入)の間の特定のパラメーターの差異の有意性を、対応ス



チューデント t 検定を用いて評価した。

【 0 0 4 8 】

インスリン注入データの薬力学的分析を、以下のように算出した。グルコースの血漿濃度を、インスリンの薬理学的効果についての代理として使用した。時間  $t$  についての応答変数  $R$  (血漿グルコース濃度) における変化は、以下のようにモデル化される

【 0 0 4 9 】

【 数 1 】

$$\frac{dR}{dt} = k_{in} - E \cdot k_{out}$$

ここで、 $k_{in}$  は、グルコースのゼロ次注入であり、 $k_{out}$  は、グルコース排出を媒介する一次速度定数であり、そして  $E$  は、S 字形ヒル関係に従うインスリンの効果である 10

【 0 0 5 0 】

【 数 2 】

$$E = \frac{E_{max} \cdot C^r}{EC_{50}^r + C^r}$$

ここで、 $E_{max}$  は、インスリンによる  $k_{out}$  の最大刺激であり、 $EC_{50}$  は、 $k_{out}$  の刺激が最大値の半分であるインスリン濃度であり、 $C$  は、インスリンの濃度であり、そして  $r$  は、この関係のヒル係数である。最初のモデリングの試みは、薬理学的応答のメディエータとしてのインスリンの血漿濃度を利用した。しかし、このアプローチは、漸増濃度の血漿インスリンに対する血漿グルコースの応答の遅れを取り込んでいなかった。従って、効果 - 区画モデリングアプローチは最後に採用され、ここで、インスリンの効果は、全身的薬物動態学的区画の周辺の仮定効果区画から媒介された。 20

【 0 0 5 1 】

薬力学的分析を、二段階で行った。この分析の第一段階において、グルコースの性質に関連する薬物動態学的パラメーター ( $k_{out}$  およびグルコースの分配容量 ( $V_{グルコース}$ )) の最初の推定値を、ネガティブコントロール条件でのグルコース濃度 - 時間データから決定した。次いで、完全に統合された薬物動態学的 - 薬力学的モデルを、ネガティブコントロール条件および各動物についての各インスリン送達条件からのグルコース濃度 - 時間データに同時にあてはめた (すなわち、2 セットの薬力学的パラメーターを各動物から得る: 一方は皮下インスリン注入 / ネガティブコントロールデータの同時分析から、そして他方は皮内インスリン注入 / ネガティブコントロールデータの同時分析から)。全ての薬力学的分析において、各動物からのインスリン濃度 - 時間データの薬物動態学的分析の間に得られる、インスリン性質を支配するパラメーターは、一定値を保持した。 30

【 0 0 5 2 】

全ての他の薬物動態学的分析を、類似のソフトウェアプログラムおよび当該分野で公知の技術を使用して、非区画方法を使用して算出した。

【 0 0 5 3 】

本発明を一般的に記載してきたが、以下の特異的であるが非限定的な例および添付の図面についての参照は、真皮アクセスを実施するための種々の例、直接標的化薬物投与法、および改善された PK および PD 効果を提供する真皮投与された薬物の例を示す。 40

【 0 0 5 4 】

単一の針 (ニードル) を備える真皮アクセス微小デバイスの代表例は、34 ゲージの鋼材 (Micro Group, Inc., Medway, MA) から調製され、そして単一の  $28^\circ$  の傾斜を、800 グリッドのカーボランダム砥石車を使用して研磨した。針を、アセトンおよび蒸留水中での一連の超音波処理によって清浄化し、そして蒸留水を用いて流れ検査を行った。マイクロニードルを、UV 硬化エポキシ樹脂を使用して、小口径のカテーテルチュービング (Maersk Medical) に固定した。深度限定制御として作用するカテーテルチュービングのハブを用いて、機械的割出し板 (indexing plate) を使用して針の長さを設定し、そしてこの針の長さを光学顕微鏡によって確 50

認した。種々の長さの針を使用する実験のために、割出し板を使用して、露出した針の長さを 0.5、0.8、1、2 または 3 mm に調整した。流体計測デバイス（ポンプまたはシリンジのいずれか）との連結は、カテーテル入口での組込み Luer アダプターを介してであった。注入の間、針を、皮膚表面に垂直に挿入し、そしてボラス送達のために手による穏やかな圧力によって適所に保持したか、またはより長い注入のために医療用接着テープによって垂直に維持したかのいずれかであった。デバイスを、注入の直前および直後の両方に、機能および流体流れについて検査した。この Luer Lock 単一針（ニードル）カテーテルの設計は、以下で SS1-34 と表す。

#### 【0055】

中心の入口から各個々の針（ニードル）に分枝した低容量流路を備え、アクリルポリマーから機械加工された直径 1 インチのディスクからなる、なお別の真皮アクセスアレイ微小デバイスを調製した。流体の投入は、Hamilton マイクロシリンジに連結した低容量カテーテルラインを介してであり、そして送達速度を、シリンジポンプを介して制御した。針を、直径 15 mm の円形パターンでこのディスク内に配列した。3 針アレイおよび 6 針アレイを構築し、針間の間隔はそれぞれ 12 mm および 7 mm であった。全てのアレイの設計に、単一傾斜、1 mm 長の 34 G ステンレス鋼マイクロニードルを使用した。3 針の 12 mm 間隔のカテーテル設計を、以下で SS3-34B と表し、6 針の 7 mm 間隔のカテーテル設計を、以下で SS6-34A と表す。

#### 【0056】

中心の入口から各個々の針（ニードル）に分枝した低容量流路を備え、アクリルポリマーから機械加工された直径 11 mm のディスクからなる、なお別の真皮アクセスアレイ微小デバイスを調製した。流体の投入は、Hamilton マイクロシリンジに連結した低容量カテーテルラインを介してであり、そして送達速度を、シリンジポンプを介して制御した。針を、直径約 5 mm の円形パターンでこのディスク内に配列した。約 4 mm 間隔の 3 針アレイを、上記のようなカテーテルに連結した。これらの設計を、1 mm、2 mm および 3 mm の針の長さについて、それぞれ以下で、SS3S-34-1、SS3C-34-2 および SS3S-34-3 と表す。

#### 【0057】

皮膚貫通に利用可能な長さが 1 ~ 2 mm であるように、先端部付近で 90° の角度に湾曲したステンレス鋼の 30 ゲージの針（ニードル）を使用して、なお別の真皮アクセス ID 注入デバイスを構築した。この針が挿入されたとき、針の出口（針の先端部）は皮膚内 1.7 ~ 2.0 mm の深さであり、そして針出口の総露出高さは、1.0 ~ 1.2 mm であった。この設計を、以下で SSB1-30 と表す。

#### 【0058】

##### （実施例 I）

緩徐注入 ID インスリン送達を、先端部から 1.0 μm の出口（100 μm の露出高さ）を有する中空のケイ素ベースの単一管腔マイクロニードル（全長 2 mm および 200 × 100 μm の OD、約 33 ゲージに相当する）を使用して、ブタにおいて実証した。このマイクロニードルは、当該分野で公知のプロセス（米国特許第 5,928,207 号）を使用して作製し、そして微小口径のカテーテル（Disetronic）と結合した。このマイクロニードルの遠位端を、プラスチックカテーテル内に配置し、そしてエポキシ樹脂で適所に接着して、深度限定ハブを形成した。この針（ニードル）の出口を、このエポキシハブを約 1 mm 越えて位置付け、従ってこの針出口の皮膚への貫通を約 1 mm に限定し、これはブタの皮内空隙の深さに相当する。このカテーテルを、流体送達の制御のための MiniMed 507 インスリンポンプに取り付けた。このマイクロニードルの遠位端を、プラスチックカテーテル内に配置し、そしてエポキシ樹脂を用いて適所に接着して、深度限定ハブを形成した。この針の出口を、このエポキシハブを約 1 mm 越えて位置付け、従ってこの針出口の皮膚への貫通を約 1 mm に限定し、これはブタの皮内空隙の深さに相当する。この流体流路の解放度を、視覚的観察によって確認し、そして標準的な 1 cc のシリンジによって生じる圧力では、閉塞は観察されなかった。このカテーテルを、カテ

10

20

30

40

50

ーテル出口での組込み Luer 接続を介して、外部インスリン注入ポンプ (MiniMed 507) に接続した。このポンプを、Humalog<sup>TM</sup> (Lispro) インスリン (Eli Lilly, Indianapolis, IN) で満たし、そして製造業者の指示に従って、このカテーテルおよびマイクロニードルをインスリンでプライムした。Sandostatina (登録商標) (Sandoz East Hanover, NJ) 溶液を、IV 注入を介して投与して、基礎的な膵臓機能およびインスリン分泌を抑制するためにブタを麻酔する。適切な誘導期間およびベースラインサンプリング後に、このプライムしたマイクロニードルを、ハブの停止まで、動物の脇腹の皮膚表面に垂直に挿入した。2 U / 時間の速度でのインスリン注入を使用し、そして 4 時間維持した。血液サンプルを定期的に引き出し、そして血清インスリン濃度および血中グルコース値について分析した。注入前のベースラインインスリンレベルは、このアッセイのバックグラウンド検出レベルであった。注入の開始後、血清インスリンレベルは増加を示し、プログラムした注入速度と釣り合った。血中グルコースレベルはまた、インスリンの注入なしのネガティブコントロール (NC) と比較して、対応する低下を示し、そしてこの低下は、従来の SC 注入と比較して改善された。この実験において、マイクロニードルは、皮膚障壁を十分に破り、そして薬学的に関連した速度で、インピボで薬物を送達することを実証した。インスリンの ID 注入は、薬物動態学的に受容可能な投与経路であることが実証され、そして血中グルコース減少の薬力学的応答もまた、実証された。ID 注入について算出された PK パラメーターは、インスリンが、SC 投与を介してよりもはるかに迅速に吸収されることを示す。ID 空隙からの吸収は、ほぼすぐに始まる：吸収前の遅延時間 ( $t_{lag}$ ) は、ID および SC について、それぞれ 0.88 分対 13.6 分であった。投与部位からの取り込み速度もまた、約 3 倍増加し、ID および SC について、それぞれ  $k_a = 0.0666$  / 分対  $0.0225$  / 分であった。ID 投与によって送達されたインスリンのバイオアベイラビリティは、SC 投与よりも約 1.3 倍増加する。

10

20

30

40

50

#### 【0059】

(実施例 II) Lilly Lispro 即効性インスリンのボーラス送達を、ID および SC のボーラス投与を使用して行った。ID 注射微小デバイス、真皮アクセスアレイ設計 SS3\_34 であった。10 国際インスリン単位 (U) (それぞれ、 $100 \mu L$  の容量に相当する) を、糖尿病のユカタンミニブタに投与した。試験動物を、膵島細胞の化学的除去によって予め糖尿病にし、そしてこの試験動物はもはやインスリンを分泌できない。試験動物は、そのインスリン注射を、マイクロニードルアレイを介してか、または SC 組織空隙へと側面に挿入された標準的 30 G  $\times$  1/2 インチの針を介してかのいずれかで受けた。循環血清インスリンレベルを、市販の化学発光アッセイキット (Immulin, Los Angeles, CA) を使用して検出し、そして血中グルコース値を、血中グルコースストリップを使用して決定した。ID 注射を、分析用マイクロシリンジを使用して手の圧力を介して達成し、そして約 60 秒にわたって施した。比較すると、SC 投与は 2 ~ 3 秒のみを必要とする。図 1 を参照すると、ボーラス投与後の血清インスリンレベルが、ID 経路を介して投与される場合、注射されたインスリンのより迅速な取り込みおよび分配を実証することが示される。SC 投与に対して、ID 投与は、最大濃度までの時間 ( $T_{max}$ ) がより短く、そして得られる最大濃度 ( $C_{max}$ ) がより高い。さらに、図 2 はまた、血中グルコース (BG) における減少によって測定されるように、投与されたインスリンに対する薬力学的な生物学的応答を実証し、BG におけるより迅速かつより大きな変化を示した。なぜなら、ID 投与後早期により多くのインスリンが利用可能であったためである。

#### 【0060】

##### (実施例 III)

Lilly Lispro は、高速で作用するインスリンであり、かつネイティブのヒトインスリンと比較してそしてわずかに変化したタンパク質構造を有すると考えられている。Hoechst の通常のインスリンは、化学的に類似するネイティブのヒトインスリンタンパク質構造を維持するが、伝統的な SC 経路によって投与される場合、Lispro

よりもより遅い取り込みを有する。取り込みにおける任意の差異がこの経路によって識別可能か否かを決定するために、両方のインスリン型を、ID経路を介してボーラスで投与した。真皮アクセス微小デバイス設計SS3\_\_34を使用して、各インスリン型5UをID空隙に投与した。インスリン濃度対時間のデータを、図3に示す。ID経路によって投与される場合、通常のインスリンおよび高速で作用するインスリンについてのPKプロファイルは本質的に同一であり、そして両方のインスリン型は、伝統的なSC経路によって与えられるLisproよりも速い取り込みを示した。このことは、ID投与についての取り込み機構が、投与される物質におけるわずかな生化学的変化によってほとんど影響されず、そしてID送達、通常のインスリンについての有利なPK取り込みプロファイル（これは、SC投与された高速で作用するインスリンよりも優れている）を提供することの証拠である。

10

## 【0061】

## （実施例IV）

種々の長さの針（ニードル）を有するマイクロニードルアレイを介するLilly Lispro即効性インスリンのボーラス送達を行い、真皮空隙への薬物の正確な沈着が、SCと比較したPKの利点および特徴を得るために必要であることを実証した。従って、5UのLilly Lispro即効性インスリンを、真皮アクセス設計SS3\_\_34を使用して投与した。同じ針アレイ構成のさらなる微小デバイスを作製し、それによって、微小デバイスアレイの露出針長を、2mmおよび3mmの長さの針を備えるアレイを含むような長さにした。ユカタンミニブタにおける平均総真皮厚は、1.5~2.5mmの範囲である。従って、インスリン沈着は真皮内であると予想され、1mm、2mm、および3mm長の針についてそれぞれ、およそ真皮/SC界面、および真皮下、ならびにSC内である。ボーラスインスリン投与は、実施例IIに記載した通りであった。平均インスリン濃度対時間を、図4に示す。このデータは、マイクロニードルの長さが増加するにつれて、得られるPKプロファイルがSC投与により密接に類似し始めることを明らかに示す。このデータは、真皮空隙の直接標的化の利点を実証し、このような利点としては、迅速な取り込みおよび分配、ならびに高い初期濃度が挙げられる。このデータは複数の実施例の平均値であるので、これらは、より長い2mmおよび3mmのマイクロニードルからのPKプロファイルにおける個体間の可変性の増大を示さない。このデータは、皮膚厚が個体間および単一個体内でさえも変化し得るので、真皮空隙を正確に標的するより短い針長が、そのPKプロファイルにおいてより再現可能であることを実証する。なぜなら、これらは、同じ組織区画により一貫して薬物を沈着するからである。このデータは、より長いマイクロニードル（これは、真皮空隙、あるいは部分的または完全にSC空隙へと物質をより深く沈着または投与し、浅い場合と比較してPKの利点を軽減または排除し、高度に血管化した真皮領域への投与を直接標的する）を実証する。

20

30

## 【0062】

## （実施例V）

Lantus長期作用インスリンのボーラス送達を、ID経路を介して送達した。Lantusは、注射の際に投与部位で微小沈殿を形成するインスリン溶液である。これらの微小粒子は、身体内でゆっくりと溶解して、現在の他の長期作用インスリン（例えば、結晶性亜鉛沈殿物（例えば、Lente, NPH））よりも安定な、低レベルの循環インスリンを提供する（製造業者の印刷物に従って）。Lantusインスリン（10U用量、100uL）を、以前に記載されるような標準的なSC法によって、真皮アクセス設計SS3\_\_34を使用して糖尿病ユカタンミニブタに投与した。図5を参照すると、ID経路を介して投与する場合、SCに対して同様のPKプロファイルが得られた。わずかな違いとしては、インスリンのID送達直後のわずかに高い「バースト」が挙げられる。これは、非常に高い分子量の化合物または小粒子の取り込みが、ID経路を介して達成可能であることを実証する。より重要なことに、これは、身体における生物学的なクリアランス機構が、投与経路によっても、この薬物が利用される方法によってもほとんど変化されないという事実を支持する。このことは、長い循環半減期を有する薬物化合物（その例は、大き

40

50

な可溶性レセプター化合物または癌の処置のための他の抗体、あるいはPEG化された薬物のような化学的に修飾された種である)にとって非常に重要である。

#### 【0063】

##### (実施例V I)

ヒト顆粒球コロニー刺激因子(GCSF)(Neupogen)のボーラスID送達を、ユカタンミニブタに、真皮アクセス微小デバイス設計SS3\_\_34B(アレイ)またはSS1\_\_34(単一針(ニードル))を介して行った。送達速度を、Harvardシリンジポンプを介して制御し、そして1~2.5分の期間にわたって投与した。図6は、GCSFに特異的なELISAイムノアッセイによって検出した場合の、血漿中のGCSFのPK有効性を示す。IV送達およびSC送達を介する投与を、コントロールとして行った。図6を参照すると、GCSFのボーラスID送達は、ID送達と関連するより迅速な取り込みを示す。 $C_{max}$ は、SCについては120分で達成されるのに対して、約30~90分で達成される。このバイオアベイラビリティはまた、非常に高い曲線下面積(AUC)によって証明されるように、約2倍だけ劇的に増大する。GCSFの循環レベルは、長期にわたって検出可能であり、ID送達が、薬物についての内因的な生物学的クリアランスの機構または速度を変化させないことを示す。これらのデータはまた、デバイスの設計が、ID空隙からの薬物の迅速な取り込みに対する最小限の影響を有することを示す。図7において参照されるデータはまた、ネガティブコントロール(GCSFが投与されない)に関して、GCSFの投与の結果としての白血球の増殖の程度および時間経過を示す。白血球(WBC)数を、標準的な血球計算の臨床的な獣医学的方法によって決定した。ID送達は、臨床的に有意な生物学的に同じ結果を示す。全ての送達手段はほぼ等しいPD結果を与えるが、このデータは、約2倍のバイオアベイラビリティの増加に起因して、SCと比較して、ID送達が多量の投与を必要としないことを示唆する。

10

20

#### 【0064】

##### (実施例V I I)

ID投与実験を、ペプチド薬物実体(ヒト副甲状腺ホルモン1-34(PTH))を使用して行った。PTHを、4時間の期間にわたって注入し、続いて2時間のクリアランスを行った。コントロールSC注入は、「摘み上げ(pinch-up)」技術を使用して、皮膚の横方向のSC間隙に挿入される標準的な31ゲージ針を介してであった。ID注入は、真皮アクセス微小デバイス設計SSB1\_\_30(皮膚貫通に利用可能な長さが1~2mmであるように、先端部で90°の角度に湾曲したステンレス鋼の30ゲージの針)を介してであった。この針の出口(針の先端部)は、この針が挿入されたときには、皮膚中1.7~2.0mmの深さであった。0.64mg/mLのPTH溶液を、75μL/時間の速度で注入した。流速を、Harvardシリンジポンプを介して制御した。重量規格化PTH血漿レベルを、図XXに示す。{この重量規格化送達プロファイルは、より高いバイオアベイラビリティを示すより大きな曲線下面積(AUC)、ID送達からのより迅速な開始を示すより早いサンプリング時点(例えば、15分および30分)でのより高いピーク値、および注入の終了後の迅速な減少を示す(また、蓄積効果のない迅速な取り込みも示す)}。

30

40

#### 【0065】

上記の実施例および結果は、多点アレイID投与および単一針ID投与を使用する本発明の送達方法が、SC注射よりもより高い $C_{max}$ を有するより迅速な取り込みを生じることを実証する。ID取り込みおよび分配は、約0.5~約1.7mmの針長、針数および針間隔を使用して、表面上はデバイスの幾何学的パラメーターによって影響されない。生物学的吸収についての濃度限界は見出されず、そしてPKプロファイルは、主に濃度に基づく送達速度によって規定された。ID投与の主な制限は、高密度組織区画への内因性物質の漏れのない滴下のための総容量および容量測定の注入速度限界である。ID間隙からの薬物の吸収は、デバイスの設計および容量測定の注入速度の両方に対して非感受性であるようなので、多数の処方物/デバイスの組み合わせが、この制限を克服するために使用

50

され得、そして必要とされるか所望される治療プロフィールを提供する。例えば、容量が制限された投薬レジメンは、より濃縮された処方物の使用、または滴下部位の総数の増加のいずれかによって、回避され得る。さらに、効率的なPKの制御は、物質の注入または投与の速度を操作することによって得られる。

#### 【0066】

一般に、真皮アクセスマイクロニードルデバイスを介して本明細書中に記載される方法によって教示されるようなID送達は、容易に利用可能でありかつ再現可能な非経口送達経路を提供し、この送達経路は、バイオアベイラビリティが高く、そしてデバイスの注入パラメーターを調整することによって血漿プロフィールを調節する能力を有する。なぜなら、取り込みは、生物学的な取り込みパラメーターによって速度制限されないからである。

10

#### 【0067】

以前に記載した実施例において、本発明によって実施されるこの方法は、非常に改善された薬学的に関連した速度で、薬物をインピボで送達する能力を実証する。このデータは、記載される方法によって教示されるように、ID投与についての改善された薬理学的結果を示し、ヒトにおけるほかの薬物については、本発明の方法に従って予期される。

#### 【0068】

本明細書中に列挙される全ての参考文献は、本明細書によって参考として援用される。本明細書中の参考文献の議論は、その著者によってなされた主張を単に要約することが意図され、そして任意の参考文献が特許性に関する先行技術を構成するとは承認されない。出願人は、列挙される参考文献の正確さおよび適切さにチャレンジする権利を留保する。

20

#### 【図面の簡単な説明】

##### 【図1】

図1は、即効性の皮内(ID)、対、皮下(SC)のボーラス投与による血漿インスリンレベルの時間経過を示す。

##### 【図2】

図2は、即効性のインスリンの皮内(ID)、対、皮下(SC)のボーラス投与による血中グルコースレベル(血糖値)の時間経過を示す。

##### 【図3】

図3は、即効性、対、標準のインスリンのボーラスでのID投薬の比較を示す。

##### 【図4】

図4は、インスリンレベルの経過に対する即効性のインスリンのボーラス投薬についての皮内注射の種々の深さによる効果を示す。

30

##### 【図5】

図5は、皮下または皮内に投与した長時間作用性(持続性)インスリンのボーラス投薬に対するインスリンレベルの時間経過の比較を示す。

##### 【図6】

図6は、皮下にまたは静脈内に、単一針(シングルニードル)または3点式針列(スリーポイントニードルアレイ)を用いて皮内に送達した顆粒球コロニー刺激因子の薬物動態学的利用度および薬力学的結果の比較を示す。

##### 【図7】

図7は、皮下にまたは静脈内に、単一針(シングルニードル)または3点式針列(スリーポイントニードルアレイ)を用いて皮内に送達した顆粒球コロニー刺激因子の薬物動態学的利用度および薬力学的結果の比較を示す。

40

##### 【図8】

図8は、低分子量ヘパリンの皮内送達の、皮下注入と比較した、ボーラス、短時間注入、長時間注入による比較を示す。

##### 【図9】

図9は、低分子量ヘパリンの皮内送達の、皮下注入と比較した、ボーラス、短時間注入、長時間注入による比較を示す。

##### 【図10】

50

図 10 は、低分子量ヘパリンの皮内送達の、皮下注入と比較した、ポーラス、短時間注入、長時間注入による比較を示す。

【図 1】

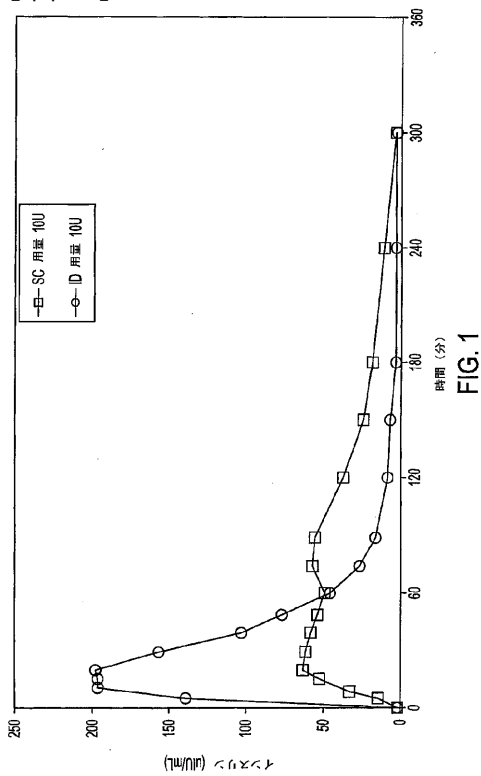


FIG. 1

【図 2】

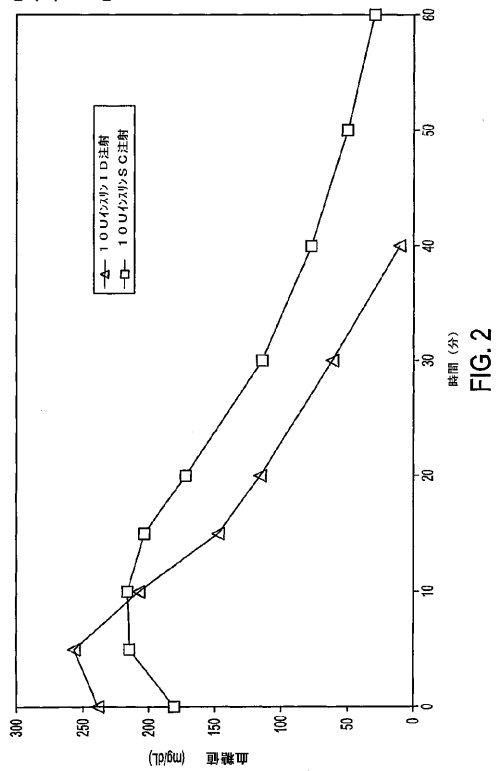
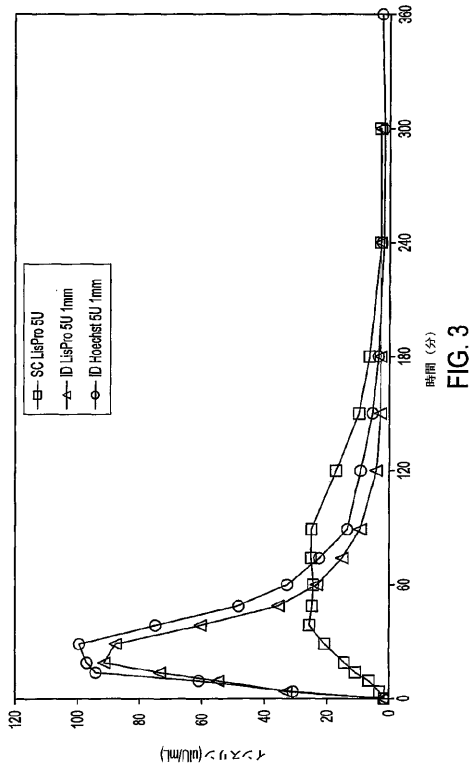
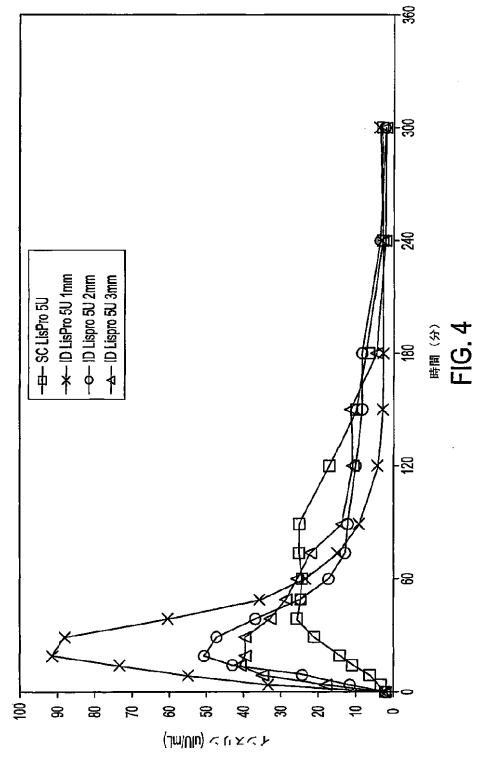


FIG. 2

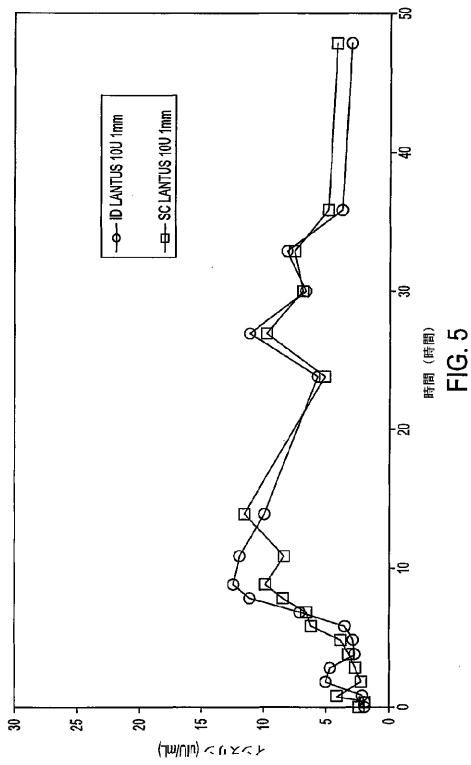
【 図 3 】



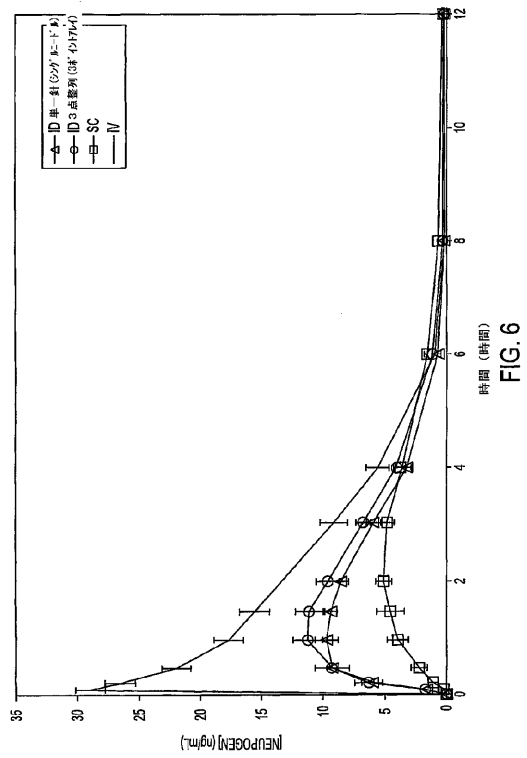
【 図 4 】



【 図 5 】



【 図 6 】





【 図 7 】

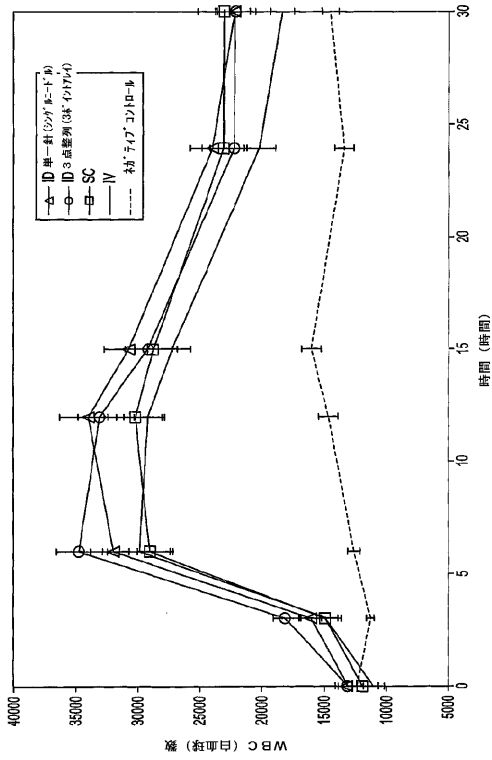


FIG. 7

## 【国際公開パンフレット】

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization  
International Bureau(43) International Publication Date  
10 January 2002 (10.01.2002)

PCT

(10) International Publication Number  
WO 02/02179 A1

(51) International Patent Classification: A61M 37/00

(21) International Application Number: PCT/US01/20782

(22) International Filing Date: 29 June 2001 (29.06.2001)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:  
09/606,909 29 June 2000 (29.06.2000) US

(71) Applicant (for all designated States except US): BECTON, DICKINSON AND COMPANY [US/US]; Intellectual Property Dept., Mail Code 089, 1 Becton Drive, Franklin Lakes, NJ 07417-1880 (US).

(72) Inventors: and

(75) Inventors/Applicants (for US only): PETTIS, Ronald, J. [US/US]; 529 Darby Glen Lane, Durham, NC 27713 (US).  
DOWN, James, A. [US/US]; 814 Oakely Court, Cary, NC 27511 (US).  
HARVEY, Noel, G. [US/US]; 3211 US 70 West, Edland, NC 27243 (US).

(74) Agents: SCHMIDT, Richard, D. et al.; Venable, Baetjer, Howard &amp; Civiletti, LLP, Suite 1000, 1201 New York Avenue, NW, P.O. Box 34385, Washington, DC 20043-9998 (US).

(81) Designated States (national): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

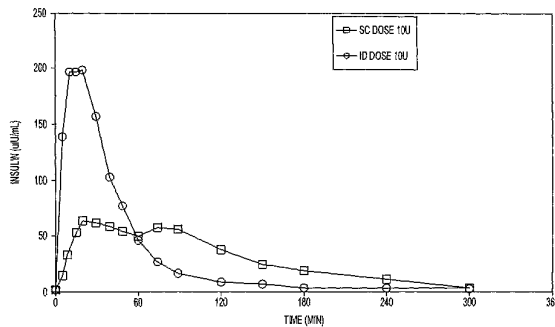
(84) Designated States (regional): ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Declaration under Rule 4.17:

— of inventorship (Rule 4.17(iv)) for US only

[Continued on next page]

(54) Title: MICRONEEDLE FOR DELIVERING A SUBSTANCE INTO THE DERMIS



(57) Abstract: A method for directly delivering whereby a substance is introduced into an intradermal space within mammalian skin which involves administering the substance through at least one small gauge hollow needle having an outlet with an exposed height between 0 and 1 mm. The outlet is inserted into the skin to a depth of between .3 mm and 2 mm such that the delivery of the substance occurs at a depth between .3 mm and 2 mm.

WO 02/02179 A1

---

**WO 02/02179 A1****Published:**

- with international search report
- before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of receipt of amendments

*For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.*

WO 02/02179

PCT/US01/20782

## MICRONEEDLE FOR DELIVERING A SUBSTANCE INTO THE DERMIS

## 5 FIELD OF THE INVENTION

[0001] The present invention relates to methods and devices for administration of substances into the intradermal layer of skin.

## CROSS REFERENCE TO RELATED APPLICATIONS

10 This application is a continuation-in-part of U.S. application No. 09/606,909 filed June 29, 2000.

## BACKGROUND OF THE INVENTION

[0002] The importance of efficiently and safely administering pharmaceutical substances such as diagnostic agents and drugs has long been recognized. Although an important consideration for all pharmaceutical substances, obtaining adequate bioavailability of large molecules such as proteins that have arisen out of the biotechnology industry has recently highlighted this need to obtain efficient and reproducible absorption (Cleland et al., *Curr. Opin. Biotechnol.* 12: 212-219, 2001). The use of conventional needles has long provided one approach for delivering pharmaceutical substances to humans and animals by administration through the skin. Considerable effort has been made to achieve reproducible and efficacious delivery through the skin while improving the ease of injection and reducing patient apprehension and/or pain associated with conventional needles. Furthermore, certain delivery systems eliminate needles entirely, and rely upon chemical mediators or external driving forces such as iontophoretic currents or electroporation or thermal poration or sonophoresis to breach the stratum corneum, the outermost layer of the skin, and deliver substances through the surface of the skin. However, such delivery systems do not reproducibly breach the skin barriers or deliver the pharmaceutical substance to a given depth below the surface of the skin and consequently, clinical results can be variable. Thus, mechanical breach of the stratum corneum such as with needles, is believed to provide the most reproducible method of administration of substances through the surface of the skin, and to provide control and reliability in placement of administered substances.

15  
20  
25  
30

WO 02/02179

PCT/US01/20782

5

[0003] Approaches for delivering substances beneath the surface of the skin have almost exclusively involved transdermal administration, i.e. delivery of substances through the skin to a site beneath the skin. Transdermal delivery includes subcutaneous, intramuscular or intravenous routes of administration of which, intramuscular (IM) and subcutaneous (SC) injections have been the most commonly used.

10

[0004] Anatomically, the outer surface of the body is made up of two major tissue layers, an outer epidermis and an underlying dermis, which together constitute the skin (for review, see *Physiology, Biochemistry, and Molecular Biology of the Skin, Second Edition*, L.A. Goldsmith, Ed., Oxford University Press, New York, 1991). The epidermis is subdivided into five layers or strata of a total thickness of between 75 and 150  $\mu\text{m}$ . Beneath the epidermis lies the dermis, which contains two layers, an outermost portion referred to as the papillary dermis and a deeper layer referred to as the reticular dermis. The papillary dermis contains vast microcirculatory blood and lymphatic plexuses. In contrast, the reticular dermis is relatively acellular and avascular and made up of dense collagenous and elastic connective tissue. Beneath the epidermis and dermis is the subcutaneous tissue, also referred to as the hypodermis, which is composed of connective tissue and fatty tissue. Muscle tissue lies beneath the subcutaneous tissue.

15

20

[0005] As noted above, both the subcutaneous tissue and muscle tissue have been commonly used as sites for administration of pharmaceutical substances. The dermis, however, has rarely been targeted as a site for administration of substances, and this may be due, at least in part, to the difficulty of precise needle placement into the intradermal space. Furthermore, even though the dermis, in particular, the papillary dermis has been known to have a high degree of vascularity, it has not heretofore been appreciated that one could take advantage of this high degree of vascularity to obtain an improved absorption profile for administered substances compared to subcutaneous administration. This is because small drug molecules are typically rapidly absorbed after administration into the subcutaneous tissue which has been far more easily and predictably targeted than the dermis has been. On the other hand, large molecules such as proteins are typically not well absorbed through the capillary epithelium regardless of the degree of vascularity so that one would not have expected to achieve a significant absorption

30

35

WO 02/02179

PCT/US01/20782

5 advantage over subcutaneous administration by the more difficult to achieve intradermal administration even for large molecules.

[0006] One approach to administration beneath the surface to the skin and into the region of the intradermal space has been routinely used in the Mantoux tuberculin test. In this procedure, a purified protein derivative is injected at a shallow angle to the skin surface using a 27 or 30 gauge needle (Flynn et al, *Chest* 106: 1463-5, 1994). A degree of uncertainty in placement of the injection can, however, result in some false negative test results. Moreover, the test has involved a localized injection to elicit a response at the site of injection and the Mantoux approach has not led to the use of intradermal injection for systemic administration of substances.

[0007] Some groups have reported on systemic administration by what has been characterized as "intradermal" injection. In one such report, a comparison study of subcutaneous and what was described as "intradermal" injection was performed (Autret et al, *Therapie* 46:5-8, 1991). The pharmaceutical substance tested was calcitonin, a protein of a molecular weight of about 3600. Although it was stated that the drug was injected intradermally, the injections used a 4 mm needle pushed up to the base at an angle of 60. This would have resulted in placement of the injectate at a depth of about 3.5 mm and into the lower portion of the reticular dermis or into the subcutaneous tissue rather than into the vascularized papillary dermis. If, in fact, this group injected into the lower portion of the reticular dermis rather than into the subcutaneous tissue, it would be expected that the substance would either be slowly absorbed in the relatively less vascular reticular dermis or diffuse into the subcutaneous region to result in what would be functionally the same as subcutaneous administration and absorption. Such actual or functional subcutaneous administration would explain the reported lack of difference between subcutaneous and what was characterized as intradermal administration, in the times at which maximum plasma concentration was reached, the concentrations at each assay time and the areas under the curves.

[0008] Similarly, Bressolle et al. administered sodium ceftazidime in what was characterized as "intradermal" injection using a 4 mm needle (Bressolle et al. *J. Pharm. Sci.* 82:1175-1178, 1993). This would have resulted in injection to a depth of 4 mm

WO 02/02179

PCT/US01/20782

5 below the skin surface to produce actual or functional subcutaneous injection, although good subcutaneous absorption would have been anticipated in this instance because sodium ceftazidime is hydrophilic and of relatively low molecular weight.

[0009] Another group reported on what was described as an intradermal drug  
10 delivery device (U.S. Patent No. 5,007,501). Injection was indicated to be at a slow rate and the injection site was intended to be in some region below the epidermis, i.e., the interface between the epidermis and the dermis or the interior of the dermis or subcutaneous tissue. This reference, however, provided no teachings that would suggest a selective administration into the dermis nor did the reference suggest any possible  
15 pharmacokinetic advantage that might result from such selective administration.

[0010] Thus there remains a continuing need for efficient and safe methods and devices for administration of pharmaceutical substances.

## 20 SUMMARY OF THE INVENTION

[0011] The present disclosure relates to a new parenteral administration method based on directly targeting the dermal space whereby such method dramatically alters the pharmacokinetics (PK) and pharmacodynamics (PD) parameters of administered substances. By the use of direct intradermal (ID) administration means hereafter  
25 referred to as dermal-access means, for example, using microneedle-based injection and infusion systems (or other means to accurately target the intradermal space), the pharmacokinetics of many substances including drugs and diagnostic substances, which are especially protein and peptide hormones, can be altered when compared to traditional parental administration routes of subcutaneous and intravenous delivery. These findings  
30 are pertinent not only to microdevice-based injection means, but other delivery methods such as needleless or needle-free ballistic injection of fluids or powders into the ID space, Mantoux-type ID injection, enhanced iontophoresis through microdevices, and direct deposition of fluid, solids, or other dosing forms into the skin. Disclosed is a method to increase the rate of uptake for parenterally-administered drugs without necessitating IV  
35 access. One significant beneficial effect of this delivery method is providing a shorter  $T_{max}$  (time to achieve maximum blood concentration of the drug). Potential corollary benefits include higher maximum concentrations for a given unit dose ( $C_{max}$ ), higher

WO 02/02179

PCT/US01/20782

5 bioavailability, more rapid uptake rates, more rapid onset of pharmacodynamics or  
biological effects, and reduced drug depot effects. According to the present invention,  
improved pharmacokinetics means increased bioavailability, decreased lag time ( $T_{lag}$ ),  
decreased  $T_{max}$ , more rapid absorption rates, more rapid onset and/or increased  $C_{max}$  for a  
10 given amount of compound administered, compared to subcutaneous, intramuscular or  
other non-IV parenteral means of drug delivery.

[0012] By bioavailability is meant the total amount of a given dosage that reached  
the blood compartment. This is generally measured as the area under the curve in a plot  
of concentration vs. time. By "lag time" is meant the delay between the administration  
15 of a compound and time to measurable or detectable blood or plasma levels.  $T_{max}$  is a  
value representing the time to achieve maximal blood concentration of the compound,  
and  $C_{max}$  is the maximum blood concentration reached with a given dose and  
administration method. The time for onset is a function of  $T_{lag}$ ,  $T_{max}$  and  $C_{max}$ , as all of  
these parameters influence the time necessary to achieve a blood (or target tissue)  
20 concentration necessary to realize a biological effect.  $T_{max}$  and  $C_{max}$  can be determined  
by visual inspection of graphical results and can often provide sufficient information to  
compare two methods of administration of a compound. However, numerical values can  
be determined more precisely by analysis using kinetic models (as described below)  
and/or other means known to those of skill in the art.

25  
[0013] Directly targeting the dermal space as taught by the invention provides more  
rapid onset of effects of drugs and diagnostic substances. The inventors have found that  
substances can be rapidly absorbed and systemically distributed via controlled ID  
administration that selectively accesses the dermal vascular and lymphatic  
30 microcapillaries, thus the substances may exert their beneficial effects more rapidly than  
SC administration. This has special significance for drugs requiring rapid onset, such as  
insulin to decrease blood glucose, pain relief such as for breakthrough cancer pain, or  
migraine relief, or emergency rescue drugs such as adrenaline or anti-venom. Natural  
hormones are also released in pulsatile fashion with a rapid onset burst followed by rapid  
35 clearance. Examples include insulin that is released in response to biological stimulus,  
for example high glucose levels. Another example is female reproductive hormones,  
which are released at time intervals in pulsatile fashion. Human growth hormone is also



WO 02/02179

PCT/US01/20782

5 released in normal patients in a pulsatile fashion during sleep. This benefit allows better therapy by mimicking the natural body rhythms with synthetic drug compounds. Likewise, it may better facilitate some current therapies such as blood glucose control via insulin delivery. Many current attempts at preparing "closed loop" insulin pumps are hindered by the delay period between administering the insulin and waiting for the  
10 biological effect to occur. This makes it difficult to ascertain in real-time whether sufficient insulin has been given, without overtitrating and risking hypoglycemia. The more rapid PK/PD of ID delivery eliminates much of this type of problem.

[0014] Mammalian skin contains two layers, as discussed above, specifically, the epidermis and dermis. The epidermis is made up of five layers, the stratum corneum, the stratum lucidum, the stratum granulosum, the stratum spinosum and the stratum  
15 germinativum and the dermis is made up of two layers, the upper papillary dermis and the deeper reticular dermis. The thickness of the dermis and epidermis varies from individual to individual, and within an individual, at different locations on the body. For  
20 example, it has been reported that the epidermis varies in thickness from about 40 to about 90  $\mu\text{m}$  and the dermis varies in thickness ranging from just below the epidermis to a depth of from less than 1 mm in some regions of the body to just under 2 to about 4 mm in other regions of the body depending upon the particular study report (Hwang et al., *Ann Plastic Surg* 46:327-331, 2001; Southwood, *Plast. Reconstr. Surg* 15:423-429,  
25 1955; Rushmer et al., *Science* 154:343-348, 1966).

[0015] As used herein, intradermal is intended to mean administration of a substance into the dermis in such a manner that the substance readily reaches the richly vascularized papillary dermis and is rapidly absorbed into the blood capillaries and/or  
30 lymphatic vessels to become systemically bioavailable. Such can result from placement of the substance in the upper region of the dermis, i.e. the papillary dermis or in the upper portion of the relatively less vascular reticular dermis such that the substance readily diffuses into the papillary dermis. It is believed that placement of a substance predominately at a depth of at least about 0.3 mm, more preferably, at least about 0.4  
35 mm and most preferably at least about 0.5 mm up to a depth of no more than about 2.5 mm, more preferably, no more than about 2.0 mm and most preferably no more than about 1.7 mm will result in rapid absorption of macromolecular and/or hydrophobic

WO 02/02179

PCT/US01/20782

5 substances. Placement of the substance predominately at greater depths and/or into the lower portion of the reticular dermis is believed to result in the substance being slowly absorbed in the less vascular reticular dermis or in the subcutaneous region either of which would result in reduced absorption of macromolecular and/or hydrophobic substances. The controlled delivery of a substance in this dermal space below the  
10 papillary dermis in the reticular dermis, but sufficiently above the interface between the dermis and the subcutaneous tissue, should enable an efficient (outward) migration of the substance to the (undisturbed) vascular and lymphatic microcapillary bed (in the papillary dermis), where it can be absorbed into systemic circulation via these microcapillaries without being sequestered in transit by any other cutaneous tissue  
15 compartment.

[0016] Another benefit of the invention is to achieve more rapid systemic distribution and offset of drugs or diagnostic agents. This is also pertinent for many hormones that in the body are secreted in a pulsatile fashion. Many side effects are  
20 associated with having continuous circulating levels of substances administered. A very pertinent example is female reproductive hormones that actually have the opposite effect (cause infertility) when continuously present in the blood. Likewise, continuous and elevated levels of insulin are suspected to down regulate insulin receptors both in quantity and sensitivity.

25 [0017] Another benefit of the invention is to achieve higher bioavailabilities of drugs or diagnostic agents. This effect has been most dramatic for ID administration of high molecular weight substances, especially proteins, peptides, and polysaccharides. The direct benefit is that ID administration with enhanced bioavailability, allows equivalent  
30 biological effects while using less active agent. This results in direct economic benefit to the drug manufacturer and perhaps consumer, especially for expensive protein therapeutics and diagnostics. Likewise, higher bioavailability may allow reduced overall dosing and decrease the patient's side effects associated with higher dosing.

35 [0018] Another benefit of the invention is the attainment of higher maximum concentrations of drugs or diagnostic substances. The inventors have found that substances administered ID are absorbed more rapidly, with bolus administration

WO 02/02179

PCT/US01/20782

- 5 resulting in higher initial concentrations. This is most beneficial for substances whose efficacy is related to maximal concentration. The more rapid onset allows higher  $C_{Max}$  values to be reached with lesser amounts of the substance. Therefore, the dose can be reduced, providing an economic benefit, as well as a physiological benefit since lesser amounts of the drug or diagnostic agent has to be cleared by the body.
- 10 [0019] Another benefit of the invention is no change in systemic elimination rates or intrinsic clearance mechanisms of drugs or diagnostic agents. All studies to date by the applicants have maintained the same systemic elimination rate for the substances tested as via IV or SC dosing routes. This indicates this dosing route has no change in the biological mechanism for systemic clearance. This is an advantageous from a regulatory standpoint, since degradation and clearance pathways need not be reinvestigated prior to filing for FDA approval. This is also beneficial from a pharmacokinetics standpoint, since it allows predictability of dosing regimes. Some substances may be eliminated from the body more rapidly if their clearance mechanism are concentration dependent.
- 15 Since ID delivery results in higher  $C_{max}$ , clearance rate may be increased, although the intrinsic mechanism remains unchanged.
- 20 [0020] Another benefit of the invention is no change in pharmacodynamic mechanism or biological response mechanism. As stated above, administered drugs by the methods taught by the applicants still exert their effects by the same biological pathways that are intrinsic to other delivery means. Any pharmacodynamic changes are related only to the difference patterns of appearance, disappearance, and drug or diagnostic agent concentrations present in the biological system.
- 25 [0021] Using the methods of the present invention, pharmaceutical compounds may be administered as a bolus, or by infusion. As used herein, the term "bolus" is intended to mean an amount that is delivered within a time period of less than ten (10) minutes. "Infusion" is intended to mean the delivery of a substance over a time period greater than ten (10) minutes. It is understood that bolus administration or delivery can be carried out with rate controlling means, for example a pump, or have no specific rate controlling means, for example user self-injection.
- 30
- 35

WO 02/02179

PCT/US01/20782

- 5     **[0022]**     Another benefit of the invention is removal of the physical or kinetic barriers invoked when drugs pass through and becomes trapped in cutaneous tissue compartments prior to systemic absorption. Elimination of such barriers leads to an extremely broad applicability to various drug classes. Many drugs administered subcutaneously exert this depot effect -- that is, the drug is slowly released from the SC
- 10     space, in which it is trapped, as the rate determining step prior to systemic absorption, due to affinity for or slow diffusion through the fatty adipose tissue. This depot effect results in a lower  $C_{max}$  and longer  $T_{max}$ , compared to ID, and can result in high inter-individual variability of absorption. This effect is also pertinent for comparison to transdermal delivery methods including passive patch technology, with or without
- 15     permeation enhances, iontophoretic technology, sonophoresis, or stratum corneum ablation or disruptive methods. Transdermal patch technology relies on drug partitioning through the highly impermeable stratum corneum and epidermal barriers. Few drugs except highly lipophilic compounds can breach this barrier, and those that do, often exhibit extended offset kinetics due to tissue saturation and entrapment of the
- 20     drugs. Active transdermal means, while often faster than passive transfer means, are still restricted to compound classes that can be moved by charge repulsion or other electronic or electrostatic means, or carried passively through the transient pores caused by cavitation of the tissue during application of sound waves. The stratum corneum and epidermis still provide effective means for inhibiting this transport. Stratum corneum
- 25     removal by thermal or laser ablation, abrasive means or otherwise, still lacks a driving force to facilitate penetration or uptake of drugs. Direct ID administration by mechanical means overcomes the kinetic barrier properties of skin, and is not limited by the pharmaceutical or physicochemical properties of the drug or its formulation excipients.
- 30     **[0023]**     Another benefit of the invention is highly controllable dosing regimens. The applicants have determined that ID infusion studies have demonstrated dosing profiles that are highly controllable and predictable due to the rapid onset and offset kinetics of drugs or diagnostic agents delivered by this route. This allows almost absolute control
- 35     over the desired dosing regimen when ID delivery is coupled with a fluid control means or other control system to regulate metering of the drug or diagnostic agent into the body. This single benefit alone is one of the principal goals of most drug or diagnostic

WO 02/02179

PCT/US01/20782

- 5 agent delivery methods. Bolus ID substance administration as defined previously results in kinetics most similar to IV injection and is most desirable for pain relieving compounds, mealtime insulin, rescue drugs, erectile dysfunction compounds, or other drugs that require rapid onset. Also included would be combinations of substances capable of acting alone or synergistically. Extending the ID administration duration via
- 10 infusion can effectively mimic SC uptake parameters, but with better predictability. This profile is particularly good for substances such as growth hormones, or analgesics. Longer duration infusion, typically at lower infusion rates can result in continuous low basal levels of drugs that is desired for anticoagulants, basal insulin, and chronic pain therapy. These kinetic profiles can be combined in multiple fashion to exhibit almost
- 15 any kinetic profile desired. An example would be to pulsatile delivery of fertility hormone (LHRH) for pregnancy induction, which requires intermittent peaks every 90 minutes with total clearance between pulses. Other examples would be rapid peak onset of drugs for migraine relief, followed by lower levels for pain prophylaxis.
- 20 [0024] Another benefit of the invention is reduced degradation of drugs and diagnostic agents and/or undesirable immunogenic activity. Transdermal methods using chemical enhancers or iontophoresis, or sonophoresis or electroporation or thermal poration require that a drug pass through the viable epidermal layer, which has high metabolic and immunogenic activity. Metabolic conversion of substances in the
- 25 epidermis or sequestration by immunoglobulins reduces the amount of drug available for absorption. The ID administration circumvents this problem by placing the drug directly in the dermis, thus bypassing the epidermis entirely.
- [0025] These and other benefits of the invention are achieved by directly targeting
- 30 absorption by the papillary dermis and by controlled delivery of drugs, diagnostic agents, and other substances to the dermal space of skin. The inventors have found that by specifically targeting the intradermal space and controlling the rate and pattern of delivery, the pharmacokinetics exhibited by specific drugs can be unexpectedly improved, and can in many situations be varied with resulting clinical advantage. Such
- 35 pharmacokinetics cannot be as readily obtained or controlled by other parenteral administration routes, except by IV access.

WO 02/02179

PCT/US01/20782

5       **[0026]**     The present invention improves the clinical utility of ID delivery of drugs, diagnostic agents, and other substances to humans or animals. The methods employ dermal-access means (for example a small gauge needle, especially microneedles), to directly target the intradermal space and to deliver substances to the intradermal space as a bolus or by infusion. It has been discovered that the placement of the dermal-access means within the dermis provides for efficacious delivery and pharmacokinetic control of active substances. The dermal-access means is so designed as to prevent leakage of the substance from the skin and improve adsorption within the intradermal space. The pharmacokinetics of hormone drugs delivered according to the methods of the invention have been found to be vastly different to the pharmacokinetics of conventional SC delivery of the drug, indicating that ID administration according to the methods of the invention will provide improved clinical results. Delivery devices that place the dermal-access means at an appropriate depth in the intradermal space and control the volume and rate of fluid delivery provide accurate delivery of the substance to the desired location without leakage.

20       **[0027]**     Disclosed is a method to increase the rate of uptake for parenterally-administered drugs without necessitating IV access. This effect provides a shorter  $T_{max}$ . Potential corollary benefits include higher maximum concentrations for a given unit dose ( $C_{max}$ ), higher bioavailability, more rapid onset of pharmacodynamics or biological effects, and reduced drug depot effects.

30       **[0028]**     It has also been found that by appropriate depth control of the dermal-access means within the intradermal space that the pharmacokinetics of hormone drugs delivered according to the methods of the invention can, if required, produce similar clinical results to that of conventional SC delivery of the drug.

35       **[0029]**     The pharmacokinetic profile for individual compounds will vary according to the chemical properties of the compounds. For example, compounds that are relatively large, having a molecular weight of at least 1000 Daltons as well as larger compounds of at least 2000 Daltons, at least 4000 Daltons, at least 10,000 Daltons and larger and/or hydrophobic compounds are expected to show the most significant changes compared to traditional parenteral methods of administration, such as intramuscular, subcutaneous or

WO 02/02179

PCT/US01/20782

- 5 subdermal injection. It is expected that small hydrophilic substances, on the whole, will exhibit similar kinetics for ID delivery compared to other methods.

## DESCRIPTION OF THE DRAWINGS

- 10 [0030] Figure 1 shows a time course of plasma insulin levels of intradermal versus subcutaneous bolus administration of fast-acting.
- [0031] Figure 2 shows a time course of blood glucose levels of intradermal versus subcutaneous bolus administration of fast-acting insulin.
- [0032] Figure 3 shows a comparison of bolus ID dosing of fast-acting versus regular insulin.
- 15 [0033] Figure 4 shows the effects of different intradermal injection depths for bolus dosing of fast-acting insulin on the time course of insulin levels
- [0034] Figure 5 shows a comparison of the time course of insulin levels for bolus dosing of long-acting insulin administered subcutaneously or intradermally.
- [0035] Figure 6 and 7 show a comparison of the pharmacokinetic availability and the
- 20 pharmacodynamic results of granulocyte colony stimulating factor delivered intradermally with a single needle or three point needle array, subcutaneously, or intravenously.
- [0036] Figures 8, 9 and 10 show a comparison of low molecular weight heparin intradermal delivery by bolus, short duration, long duration infusion with comparison to
- 25 subcutaneous infusion.

## DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

- [0037] The present invention provides a method for therapeutic treatment by
- 30 delivery of a drug or other substance to a human or animal subject by directly targeting the intradermal space, where the drug or substance is administered to the intradermal space through one or more dermal-access means incorporated within the device.
- Substances infused according to the methods of the invention have been found to exhibit pharmacokinetics superior to, and more clinically desirable than that observed for the same substance administered by SC injection.
- 35 [0038] The dermal-access means used for ID administration according to the invention is not critical as long as it penetrates the skin of a subject to the desired

WO 02/02179

PCT/US01/20782

5       targeted depth within the intradermal space without passing through it. In most cases,  
the device will penetrate the skin and to a depth of about 0.5-2 mm. The dermal-access  
means may comprise conventional injection needles, catheters or microneedles of all  
known types, employed singularly or in multiple needle arrays. The dermal-access  
means may comprise needleless devices including ballistic injection devices. The terms  
10       "needle" and "needles" as used herein are intended to encompass all such needle-like  
structures. The term microneedles as used herein are intended to encompass structures  
smaller than about 30 gauge, typically about 31-50 gauge when such structures are  
cylindrical in nature. Non-cylindrical structures encompass by the term microneedles  
would therefore be of comparable diameter and include pyramidal, rectangular,  
15       octagonal, wedged, and other geometrical shapes. Dermal-access means also include  
ballistic fluid injection devices, powder-jet delivery devices, piezoelectric,  
electromotive, electromagnetic assisted delivery devices, gas-assisted delivery devices,  
of which directly penetrate the skin to provide access for delivery or directly deliver  
substances to the targeted location within the dermal space. By varying the targeted  
20       depth of delivery of substances by the dermal-access means, pharmacokinetic and  
pharmacodynamic (PK/PD) behavior of the drug or substance can be tailored to the  
desired clinical application most appropriate for a particular patient's condition. The  
targeted depth of delivery of substances by the dermal-access means may be controlled  
manually by the practitioner, or with or without the assistance of indicator means to  
25       indicate when the desired depth is reached. Preferably however, the device has  
structural means for controlling skin penetration to the desired depth within the  
intradermal space. This is most typically accomplished by means of a widened area or  
hub associated with the shaft of the dermal-access means that may take the form of a  
backing structure or platform to which the needles are attached. The length of  
30       microneedles as dermal-access means are easily varied during the fabrication process  
and are routinely produced in less than 2 mm length. Microneedles are also a very sharp  
and of a very small gauge, to further reduce pain and other sensation during the injection  
or infusion. They may be used in the invention as individual single-lumen microneedles  
or multiple microneedles may be assembled or fabricated in linear arrays or two-  
35       dimensional arrays as to increase the rate of delivery or the amount of substance  
delivered in a given period of time. Microneedles may be incorporated into a variety of  
devices such as holders and housings that may also serve to limit the depth of



WO 02/02179

PCT/US01/20782

- 5 penetration. The dermal-access means of the invention may also incorporate reservoirs to contain the substance prior to delivery or pumps or other means for delivering the drug or other substance under pressure. Alternatively, the device housing the dermal-access means may be linked externally to such additional components.
- 10 [0039] IV-like pharmacokinetics is accomplished by administering drugs into the dermal compartment in intimate contact with the capillary microvasculature and lymphatic microvasculature. It should be understood that the terms microcapillaries or capillary beds refer to either vascular or lymphatic drainage pathways within the dermal area.
- 15 [0040] While not intending to be bound by any theoretical mechanism of action, it is believed that the rapid absorption observed upon administration into the dermis is achieved as a result of the rich plexuses of blood and lymphatic vessels in the dermis. However, the presence of blood and lymphatic plexuses in the dermis would not by itself
- 20 be expected to produce an enhanced absorption of macromolecules. This is because capillary endothelium is normally of low permeability or impermeable to macromolecules such as proteins, polysaccharides, nucleic acid polymers, substance having polymers attached such as pegylated proteins and the like. Such macromolecules have a molecular weight of at least 1000 Daltons or of a higher molecular weight of at least, 2000 Daltons, at least 4000 Daltons, at least 10,000 Daltons or even higher.
- 25 Furthermore, a relatively slow lymphatic drainage from the interstitium into the vascular compartment would also not be expected to produce a rapid increase in plasma concentration upon placement of a pharmaceutical substance into the dermis.
- 30 [0041] One possible explanation for the unexpected enhanced absorption reported herein is that upon injection of substances so that they readily reach the papillary dermis an increase in blood flow and capillary permeability results. For example, it is known that a pinprick insertion to a depth of 3 mm produces an increase in blood flow and this has been postulated to be independent of pain stimulus and due to tissue release of
- 35 histamine (Arildsson et al., *Microvascular Res.* 59:122-130, 2000). This is consistent with the observation that an acute inflammatory response elicited in response to skin injury produces a transient increase in blood flow and capillary permeability (see

WO 02/02179

PCT/US01/20782

- 5     *Physiology, Biochemistry, and Molecular Biology of the Skin, Second Edition*, L.A. Goldsmith, Ed., Oxford Univ. Press, New York, 1991, p. 1060; Wilhem, *Rev. Can. Biol.* 30:153-172, 1971). At the same time, the injection into the intradermal layer would be expected to increase interstitial pressure. It is known that increasing interstitial pressure from values (beyond the "normal range") of about -7 to about +2 mmHg distends
- 10    lymphatic vessels and increases lymph flow (Skobe et al., *J. Invest. Dermatol. Symp. Proc.* 5:14-19, 2000). Thus, the increased interstitial pressure elicited by injection into the intradermal layer is believed to elicit increased lymph flow and increased absorption of substances injected into the dermis.
- 15    [0042] By "improved pharmacokinetics" it is meant that an enhancement of pharmacokinetic profile is achieved as measured, for example, by standard pharmacokinetic parameters such as time to maximal plasma concentration ( $T_{max}$ ), the magnitude of maximal plasma concentration ( $C_{max}$ ) or the time to elicit a minimally detectable blood or plasma concentration ( $T_{lag}$ ). By enhanced absorption profile, it is
- 20    meant that absorption is improved or greater as measured by such pharmacokinetic parameters. The measurement of pharmacokinetic parameters and determination of minimally effective concentrations are routinely performed in the art. Values obtained are deemed to be enhanced by comparison with a standard route of administration such as, for example, subcutaneous administration or intramuscular administration. In such
- 25    comparisons, it is preferable, although not necessarily essential, that administration into the intradermal layer and administration into the reference site such as subcutaneous administration involve the same dose levels, i.e. the same amount and concentration of drug as well as the same carrier vehicle and the same rate of administration in terms of amount and volume per unit time. Thus, for example, administration of a given
- 30    pharmaceutical substance into the dermis at a concentration such as 100 µg/ml and rate of 100 µL per minute over a period of 5 minutes would, preferably, be compared to administration of the same pharmaceutical substance into the subcutaneous space at the same concentration of 100 µg/ml and rate of 100 µL per minute over a period of 5 minutes.
- 35    [0043] The enhanced absorption profile is believed to be particularly evident for substances which are not well absorbed when injected subcutaneously such as, for

WO 02/02179

PCT/US01/20782

5 example, macromolecules and/or hydrophobic substances. Macromolecules are, in  
general, not well absorbed subcutaneously and this may be due, not only to their size  
relative to the capillary pore size, it may also be due to their slow diffusion through the  
interstitium because of their size. It is understood that macromolecules can possess  
discrete domains having a hydrophobic and/or hydrophilic nature. In contrast, small  
10 molecules which are hydrophilic are generally well absorbed when administered  
subcutaneously and it is possible that no enhanced absorption profile would be seen  
upon injection into the dermis compared to absorption following subcutaneous  
administration. Reference to hydrophobic substances herein is intended to mean low  
molecular weight substances, for example substances with molecular weights less than  
15 1000 Daltons, which have a water solubility which is low to substantially insoluble

[0044] The above-mentioned PK and PD benefits are best realized by accurate direct  
targeting of the dermal capillary beds. This is accomplished, for example, by using  
microneedle systems of less than about 250 micron outer diameter, and less than 2 mm  
20 exposed length. Such systems can be constructed using known methods of various  
materials including steel, silicon, ceramic, and other metals, plastic, polymers, sugars,  
biological and or biodegradable materials, and/or combinations thereof.

[0045] It has been found that certain features of the intradermal administration  
25 methods provide clinically useful PK/PD and dose accuracy. For example, it has been  
found that placement of the needle outlet within the skin significantly affects PK/PD  
parameters. The outlet of a conventional or standard gauge needle with a bevel has a  
relatively large exposed height (the vertical rise of the outlet). Although the needle tip  
may be placed at the desired depth within the intradermal space, the large exposed height  
30 of the needle outlet causes the delivered substance to be deposited at a much shallower  
depth nearer to the skin surface. As a result, the substance tends to effuse out of the skin  
due to backpressure exerted by the skin itself and to pressure built up from accumulating  
fluid from the injection or infusion. That is, at a greater depth a needle outlet with a  
greater exposed height will still seal efficiently where as an outlet with the same exposed  
35 height will not seal efficiently when placed in a shallower depth within the intradermal  
space. Typically, the exposed height of the needle outlet will be from 0 to about 1 mm.  
A needle outlet with an exposed height of 0 mm has no bevel and is at the tip of the

WO 02/02179

PCT/US01/20782

5 needle. In this case, the depth of the outlet is the same as the depth of penetration of the  
needle. A needle outlet that is either formed by a bevel or by an opening through the  
side of the needle has a measurable exposed height. It is understood that a single needle  
may have more than one opening or outlets suitable for delivery of substances to the  
dermal space.

10

[0046] It has also been found that by controlling the pressure of injection or infusion  
may avoid the high backpressure exerted during ID administration. By placing a  
constant pressure directly on the liquid interface a more constant delivery rate can be  
achieved, which may optimize absorption and obtain the improved pharmacokinetics.  
15 Delivery rate and volume can also be controlled to prevent the formation of wheals at the  
site of delivery and to prevent backpressure from pushing the dermal-access means out  
of the skin. The appropriate delivery rates and volumes to obtain these effects for a  
selected substance may be determined experimentally using only ordinary skill.  
Increased spacing between multiple needles allows broader fluid distribution and  
20 increased rates of delivery or larger fluid volumes. In addition, it has been found that ID  
infusion or injection often produces higher initial plasma levels of drug than  
conventional SC administration, particularly for drugs that are susceptible to in vivo  
degradation or clearance or for compounds that have an affinity to the SC adipose tissue  
or for macromolecules that diffuse slowly through the SC matrix. This may, in many  
25 cases, allow for smaller doses of the substance to be administered via the ID route.

[0047] The administration methods useful for carrying out the invention include both  
bolus and infusion delivery of drugs and other substances to humans or animals subjects.  
A bolus dose is a single dose delivered in a single volume unit over a relatively brief  
30 period of time, typically less than about 10 minutes. Infusion administration comprises  
administering a fluid at a selected rate that may be constant or variable, over a relatively  
more extended time period, typically greater than about 10 minutes. To deliver a  
substance the dermal-access means is placed adjacent to the skin of a subject providing  
directly targeted access within the intradermal space and the substance or substances are  
35 delivered or administered into the intradermal space where they can act locally or be  
absorbed by the bloodstream and be distributed systematically. The dermal-access  
means may be connected to a reservoir containing the substance or substances to be

WO 02/02179

PCT/US01/20782

5 delivered. The form of the substance or substances to be delivered or administered  
include solutions thereof in pharmaceutically acceptable diluents or solvents, emulsions,  
suspensions, gels, particulates such as micro- and nanoparticles either suspended or  
dispersed, as well as in-situ forming vehicles of the same. Delivery from the reservoir  
into the intradermal space may occur either passively, without application of the external  
10 pressure or other driving means to the substance or substances to be delivered, and/or  
actively, with the application of pressure or other driving means. Examples of preferred  
pressure generating means include pumps, syringes, elastomer membranes, gas pressure,  
piezoelectric, electromotive, electrotomagnetic pumping, or Belleville springs or washers  
or combinations thereof. If desired, the rate of delivery of the substance may be variably  
15 controlled by the pressure-generating means. As a result, the substance enters the  
intradermal space and is absorbed in an amount and at a rate sufficient to produce a  
clinically efficacious result.

[0048] As used herein, the term "clinically efficacious result" is meant a clinically  
20 useful biological response including both diagnostically and therapeutically useful  
responses, resulting from administration of a substance or substances. For example,  
diagnostic testing or prevention or treatment of a disease or condition is a clinically  
efficacious result. Such clinically efficacious results include diagnostic results such as  
the measurement of glomerular filtration pressure following injection of inulin, the  
25 diagnosis of adrenocortical function in children following injection of ACTH, the  
causing of the gallbladder to contract and evacuate bile upon injection of  
cholecystokinin and the like as well as therapeutic results, such as clinically adequate  
control of blood sugar levels upon injection of insulin, clinically adequate management  
of hormone deficiency following hormone injection such as parathyroid hormone or  
30 growth hormone, clinically adequate treatment of toxicity upon injection of an antitoxin  
and the like.

[0049] Substances that can be delivered intradermally in accordance with the present  
invention are intended to include pharmaceutically or biologically active substances  
35 including include diagnostic agents, drugs, and other substances which provide  
therapeutic or health benefits such as for example nutraceuticals. Diagnostic substances  
useful with the present invention include macromolecular substances such as, for

WO 02/02179

PCT/US01/20782

- 5 example, inulin, ACTH (e.g. corticotropin injection), luteinizing hormone-releasing hormone (eg., Gonadorelin Hydrochloride), growth hormone-releasing hormone (e.g. Sermorelin Acetate), cholecystokinin (Sincalide), parathyroid hormone and fragments thereof (e.g. Teriparatide Acetate), thyroid releasing hormone and analogs thereof (e.g. protirelin), secretin and the like.
- 10 [0050] Therapeutic substances which can be used with the present invention include Alpha-1 anti-trypsin, Anti-Angiogenesis agents, Antisense, butorphanol, Calcitonin and analogs, Ceredase, COX-II inhibitors, dermatological agents, dihydroergotamine, Dopamine agonists and antagonists, Enkephalins and other opioid peptides, Epidermal
- 15 growth factors, Erythropoietin and analogs, Follicle stimulating hormone, G-CSF, Glucagon, GM-CSF, granisetron, Growth hormone and analogs (including growth hormone releasing hormone), Growth hormone antagonists, Hirudin and Hirudin analogs such as Hirulog, IgE suppressors, Insulin, insulinotropin and analogs, Insulin-like growth factors, Interferons, Interleukins, Luteinizing hormone, Luteinizing hormone
- 20 releasing hormone and analogs, Heparins, Low molecular weight heparins and other natural, modified, or synthetic glycoaminoglycans, M-CSF, metoclopramide, Midazolam, Monoclonal antibodies, Pegylated antibodies, Pegylated proteins or any proteins modified with hydrophilic or hydrophobic polymers or additional functional groups, Fusion proteins, Single chain antibody fragments or the same with any combination of
- 25 attached proteins, macromolecules, or additional functional groups thereof, Narcotic analgesics, nicotine, Non-steroid anti-inflammatory agents, Oligosaccharides, ondansetron, Parathyroid hormone and analogs, Parathyroid hormone antagonists, Prostaglandin antagonists, Prostaglandins, Recombinant soluble receptors, scopolamine, Serotonin agonists and antagonists, Sildenafil, Terbutaline, Thrombolytics, Tissue
- 30 plasminogen activators, TNF - , and TNF - antagonist, the vaccines, with or without carriers/adjuvants, including prophylactics and therapeutic antigens (including but not limited to subunit protein, peptide and polysaccharide, polysaccharide conjugates, toxoids, genetic based vaccines, live attenuated, reassortant, inactivated, whole cells, viral and bacterial vectors) in connection with, addiction, arthritis, cholera, cocaine
- 35 addiction, diphtheria, tetanus, HIB, Lyme disease, meningococcus, measles, mumps, rubella, varicella, yellow fever, Respiratory syncytial virus, tick borne japanese encephalitis, pneumococcus, streptococcus, typhoid, influenza, hepatitis, including

WO 02/02179

PCT/US01/20782

5 hepatitis A, B, C and E, otitis media, rabies, polio, HIV, parainfluenza, rotavirus, Epstein  
 Barr Virus, CMV, chlamydia, non-typeable haemophilus, moraxella catarrhalis, human  
 papilloma virus, tuberculosis including BCG, gonorrhoea, asthma, atherosclerosis  
 malaria, E-coli, Alzheimer's Disease, H. Pylori, salmonella, diabetes, cancer, herpes  
 10 simplex, human papilloma and the like other substances including all of the major  
 therapeutics such as agents for the common cold, Anti-addiction, anti-allergy, anti-  
 emetics, anti-obesity, antiosteoporetic, anti-infectives, analgesics, anesthetics,  
 anorexics, antiarthritics, antiasthmatic agents, anticonvulsants, anti-depressants,  
 antidiabetic agents, antihistamines, anti-inflammatory agents, antimigraine preparations,  
 15 antimotion sickness preparations, antinauseants, antineoplastics, antiparkinsonism drugs,  
 antipruritics, antipsychotics, antipyretics, anticholinergics, benzodiazepine antagonists,  
 vasodilators, including general, coronary, peripheral and cerebral, bone stimulating  
 agents, central nervous system stimulants, hormones, hypnotics, immunosuppressives,  
 muscle relaxants, parasympatholytics, parasympathomimetics, prostaglandins, proteins,  
 20 peptides, polypeptides and other macromolecules, psychostimulants, sedatives, and  
 sexual hypofunction and tranquilizers.

[0051] Pharmacokinetic analysis of insulin infusion data was carried out as follows.  
 Stepwise nonlinear least-squares regression was used to analyze the insulin  
 concentration-time data from each individual animal. Initially, an empirical  
 25 biexponential equation was fit to the insulin concentration-time data for the negative  
 control condition. This analysis assumed first-order release of residual insulin, and  
 recovered parameters for the first-order rate constant for release, the residual insulin  
 concentration at the release site, a lag time for release, and a first-order rate constant for  
 elimination of insulin from the systemic circulation. The parameters recovered in this  
 30 phase of the analysis are of no intrinsic importance, but merely account for the fraction  
 of circulating insulin derived from endogenous sources.

[0052] The second step of the analysis involved fitting an explicit compartmental  
 model to the insulin concentration-time data during and after subcutaneous or  
 35 intradermal infusion. The scheme upon which the mathematical model was based is  
 shown in the upper part of Figure 1.[PK/PD model fig]. Infusion of insulin proceeded  
 from  $t = 0$  to  $t = 240$  min; after a lag time ( $t_{lag,2}$ ), absorption from the infusion site was

WO 02/02179

PCT/US01/20782

5 mediated by a first-order process governed by the absorption rate constant  $k_a$ . Insulin absorbed into the systemic circulation distributed into an apparent volume  $V$  contaminated by an unknown fractional bioavailability  $F$ , and was eliminated according to a first-order rate constant  $K$ . The fitting routine recovered estimates of  $t_{lag,2}$ ,  $k_a$ ,  $V/F$ , and  $K$ ; parameters associated with the disposition of endogenous insulin ( $C_R$ ,  $t_{lag,1}$ ,  $k_R$ ), which were recovered in the first step of the analysis, were treated as constants.

[0053] Parameter estimates are reported as mean  $\pm$  SD. The significance of differences in specific parameters between the two different modes of insulin administration (subcutaneous versus intradermal infusion) was assessed with the paired Student's  $t$ -test.

Pharmacodynamic analysis of insulin infusion data was calculated as follows. Plasma concentrations of glucose were used as a surrogate for the pharmacological effect of insulin. The change in response variable  $R$  (plasma glucose concentration) with respect to time  $t$  was modeled as

$$\frac{dR}{dt} = k_{in} - E \bullet k_{out}$$

[0054] where  $k_{in}$  is the zero-order infusion of glucose,  $k_{out}$  is the first-order rate constant mediating glucose elimination, and  $E$  is the effect of insulin according to the sigmoid Hill relationship

$$E = \frac{E_{max} \bullet C^\gamma}{EC_{50}^\gamma + C^\gamma}$$

[0055] in which  $M_{ox}$  is the maximal stimulation of  $o_{ut}$  by insulin,  $EC_{50}$  is the insulin concentration at which stimulation of  $o_{ut}$  is half maximal,  $C$  is the concentration of insulin, and  $\gamma$  is the Hill coefficient of the relationship. Initial modeling efforts utilized the plasma concentration of insulin as the mediator of pharmacological response. However, this approach did not capture the delay in response of plasma glucose to increasing concentrations of plasma insulin. Therefore, an effect-compartment modeling approach was finally adopted in which the effect of insulin was mediated from a



WO 02/02179

PCT/US01/20782

- 5 hypothetical effect compartment peripheral to the systemic pharmacokinetic compartment

[0056] The pharmacodynamic analysis was conducted in two steps. In the first step of the analysis, initial estimates of the pharmacokinetic parameters associated with the disposition of glucose ( $C_{M1}$  and the volume of distribution of glucose,  $V_{glucose}$ ) were  
10 determined from the glucose concentration-time data in the negative control condition. The full integrated pharmacokinetic-pharmacodynamic model then was fit simultaneously to the glucose concentration-time data from the negative control condition and each insulin delivery condition for each animal (i.e., two sets of  
15 pharmacodynamic parameters were obtained for each animal: one from the simultaneous analysis of the subcutaneous insulin infusion/negative control data, and one from the simultaneous analysis of the intradermal insulin infusion/negative control data). In all pharmacodynamic analyses, the parameters governing insulin disposition obtained during pharmacokinetic analysis of insulin concentration-time data from each animal  
20 were held constant.

[0057] All other pharmacokinetic analyses were calculated using non-compartmental methods using similar software programs and techniques known in the art.

- 25 [0058] Having described the invention in general, the following specific but not limiting examples and reference to the accompanying Figures set forth various examples for practicing the dermal accessing, direct targeting drug administration method and examples of dermal administered drug substances providing improved PK and PD effects.

30 [0059] A representative example of dermal-access microdevice comprising a single needle were prepared from 34 gauge steel stock (MicroGroup, Inc., Medway, MA) and a single 28° bevel was ground using an 800 grit carborundum grinding wheel. Needles were cleaned by sequential sonication in acetone and distilled water, and flow-checked  
35 with distilled water. Microneedles were secured into small gauge catheter tubing (Maersk Medical) using UV-cured epoxy resin. Needle length was set using a mechanical indexing plate, with the hub of the catheter tubing acting as a depth-limiting

WO 02/02179

PCT/US01/20782

5 control and was confirmed by optical microscopy. For experiments using needles of various lengths, the exposed needle lengths were adjusted to 0.5, 0.8, 1, 2 or 3 mm using the indexing plate. Connection to the fluid metering device, either pump or syringe, was via an integral Luer adapter at the catheter inlet. During injection, needles were inserted perpendicular to the skin surface, and were either held in place by gentle hand pressure  
10 for bolus delivery or held upright by medical adhesive tape for longer infusions. Devices were checked for function and fluid flow both immediately prior to and post injection. This Luer Lok single needle catheter design is hereafter designated SS1\_34.

[0060] Yet another dermal-access array microdevices was prepared consisting of 1" diameter disks machined from acrylic polymer, with a low volume fluid path branching to each individual needle from a central inlet. Fluid input was via a low volume catheter line connected to a Hamilton microsyringe, and delivery rate was controlled via a syringe pump. Needles were arranged in the disk with a circular pattern of 15 mm diameter. Three-needle and six-needle arrays were constructed, with 12 and 7 mm  
20 needle-to-needle spacing, respectively. All array designs used single-bevel, 34 G stainless steel microneedles of 1 mm length. The 3-needle 12mm spacing catheter-design is hereafter designated SS3\_34B, 6-needle 7mm spacing catheter-design is hereafter designated SS6\_34A.

[0061] Yet another dermal-access array microdevices was prepared consisting of 11mm diameter disks machined from acrylic polymer, with a low volume fluid path branching to each individual needle from a central inlet. Fluid input was via a low volume catheter line connected to a Hamilton microsyringe, and delivery rate was controlled via a syringe pump. Needles were arranged in the disk with a circular pattern  
30 of about 5 mm diameter. Three-needle arrays of about 4 mm spacing connected to a catheter as described above. These designs are hereafter designated SS3S\_34\_1, SS3C\_34\_2, and SS3S\_34\_3 for 1mm, 2mm, and 3mm needle lengths respectively.

[0062] Yet another dermal-access ID infusion device was constructed using a stainless steel 30 gauge needle bent at near the tip at a 90-degree angle such that the available length for skin penetration was 1-2 mm. The needle outlet (the tip of the needle) was at a depth of 1.7-2.0 mm in the skin when the needle was inserted and the

WO 02/02179

PCT/US01/20782

5 total exposed height of the needle outlet 1.0-1.2 mm This design is hereafter designated SSB1\_30.

[0063] EXAMPLE I

10 [0064] Slow-infusion ID insulin delivery was demonstrated in swine using a hollow, silicon-based single-lumen microneedle (2 mm total length and 200 X 100  $\mu$ m OD, corresponding to about 33 gauge) with an outlet 1.0  $\mu$ m from the tip (100  $\mu$ m exposed height), was fabricated using processes known in the art (US Patent No. 5,928,207) and mated to a microbore catheter (Disetronic). The distal end of the microneedle was placed into the plastic catheter and cemented in place with epoxy resin to form a depth-limiting hub. The needle outlet was positioned approximately 1 mm beyond the epoxy hub, thus limiting penetration of the needle outlet into the skin to approximately 1 mm., which corresponds to the depth of the intradermal space in swine.. The catheter was attached to a MiniMed 507 insulin pump for control of fluid delivery. The distal end of the microneedle was placed into the plastic catheter and cemented in place with epoxy resin to form a depth-limiting hub. The needle outlet was positioned approximately 1 mm beyond the epoxy hub, thus limiting penetration of the needle outlet into the skin to approximately 1 mm., which corresponds to the depth of the intradermal space in swine. The patency of the fluid flow path was confirmed by visual observation, and no obstructions were observed at pressures generated by a standard 1-cc syringe. The catheter was connected to an external insulin infusion pump (MiniMed 507) via the integral Luer connection at the catheter outlet. The pump was filled with Humalog™ (Lispro) insulin (Eli Lilly, Indianapolis, IN) and the catheter and microneedle were primed with insulin according to the manufacturer's instructions. Sandostatin® (Sandoz, East Hanover, NJ) solution was administered via IV infusion to anesthetized swine to suppress basal pancreatic function and insulin secretion. After a suitable induction period and baseline sampling, the primed microneedle was inserted perpendicular to the skin surface in the flank of the animal up to the hub stop. Insulin infusion at a rate of 2 U/hr was used and maintained for 4 hr. Blood samples were periodically withdrawn and analyzed for serum insulin concentration and blood glucose values. Baseline insulin levels before infusion were at the background detection level of the assay. After initiation of the infusion, serum insulin levels showed an increase that was

15

20

25

30

35

WO 02/02179

PCT/US01/20782

5 commensurate with the programmed infusion rates. Blood glucose levels also showed a corresponding drop relative to negative controls (NC) without insulin infusion and this drop was improved relative to conventional SC infusion. In this experiment, the microneedle was demonstrated to adequately breach the skin barrier and deliver a drug *in vivo* at pharmaceutically relevant rates. The ID infusion of insulin was demonstrated to be a pharmacokinetically acceptable administration route, and the pharmacodynamic response of blood glucose reduction was also demonstrated. Calculated PK parameters for ID infusion indicate that insulin is absorbed much faster than via than SC administration. Absorption from the ID space begins almost immediately: the lag time prior to absorption ( $t_{lag}$ ) was 0.88 vs. 13.6 min for ID and SC respectively. Also the rate of uptake from the administration site is increased by approximately 3-fold,  $k_a = 0.0666$  vs.  $0.0225 \text{ min}^{-1}$  for ID and SC respectively. The bioavailability of insulin delivered by ID administration is increased approximately 1.3 fold greater than SC administration.

[0065] EXAMPLE II Bolus delivery of Lilly Lispro fast acting insulin was performed using ID and SC bolus administration. The ID injection microdevice was dermal access array design SS3\_34. 10 international insulin units (U) corresponding to 100 uL volume respectively, were administered to diabetic Yucatan Mini swine. Test animals had been previously been rendered diabetic by chemical ablation of pancreatic islet cells, and were no longer able to secrete insulin. Test animals received their insulin injection either via the microneedle array or via a standard 30 G X ½ in. needle inserted laterally into the SC tissue space. Circulating serum insulin levels were detected using a commercial chemiluminescent assay kit (Immulite, Los Angeles, CA) and blood glucose values were determined using blood glucose strips. ID injections were accomplished via hand pressure using an analytical microsyringe and were administered over approximately 60 sec. By comparison, SC dosing required only 2-3 sec. Referring to Figure 1, it is shown that serum insulin levels after bolus administration demonstrate more rapid uptake and distribution of the injected insulin when administered via the ID route. The time to maximum concentration ( $T_{max}$ ) is shorter and the maximum concentration obtained ( $C_{max}$ ) is higher for ID vs. SC administration. In addition, Figure 2 also demonstrates the pharmacodynamic biological response to the administered insulin, as measured by the decrease in blood glucose (BG), showed faster and greater changes in BG since more insulin was available early after ID administration.

WO 02/02179

PCT/US01/20782

5

**[0066] EXAMPLE III**

**[0067]** Lilly Lispro is regarded as fast acting insulin, and has a slightly altered protein structure relative to native human insulin. Hoechst regular insulin, maintains the native human insulin protein structure that is chemically similar, but has slower uptake than Lispro when administered by the traditional SC route. Both insulin types were administered in bolus via the ID route to determine if any differences in uptake would be discernable by this route. 5U of either insulin type were administered to the ID space using dermal access microdevice design SS3\_34. The insulin concentration verses time data shown in Figure 3. When administered by the ID route the PK profiles for regular and fast-acting insulin were essentially identical, and both insulin types exhibited faster uptake than Lispro given by the traditional SC route. This is evidence that the uptake mechanism for ID administration is less affected by minor biochemical changes in the administered substance, and that ID delivery provides an advantageous PK uptake profile for regular insulin that is superior to SC administered fast-acting insulin.

20

**[0068] EXAMPLE IV**

**[0069]** Bolus delivery of Lilly Lispro fast-acting insulin via microneedle arrays having needles of various lengths was conducted to demonstrate that the precise deposition of drug into the dermal space is necessary to obtain the PK advantages and distinctions relative to SC. Thus, 5U of Lilly Lispro fast-acting insulin was administered using dermal access design SS3\_34. Additional microdevices of the same needle array configuration were fabricated whereby exposed needle lengths of the microdevice array were lengthened to include arrays with needles lengths of 2 and 3 mm. The average total dermal thickness in Yucatan Mini swine ranges from 1.5-2.5 mm. Therefore insulin deposition is expected to be into the dermis, approximately at the dermal/SC interface, and below the dermis and within the SC for 1mm, 2mm, and 3mm length needles respectively. Bolus insulin administration was as described in EXAMPLE II. Average insulin concentrations verses time are shown in Figure 4. The data clearly shows as microneedle length is increased, the resulting PK profile begins to more closely resemble SC administration. This data demonstrates the benefits of directly targeting the dermal space, such benefits include rapid uptake and distribution, and high initial concentrations. Since the data are averages of multiple examples, they do not show the

35

WO 02/02179

PCT/US01/20782

5 increased inter-individual variability in PK profiles from longer 2 and 3mm  
microneedles. This data demonstrates that since skin thickness may vary both between  
individuals and even within a single individual, shorter needle lengths that accurately  
target the dermal space are more reproducible in their PK profile since they are  
depositing the drug more consistently in the same tissue compartment. This data  
10 demonstrates longer microneedles that deposit or administer substances deeper into the  
dermal space, or partially or wholly into the SC space, mitigate or eliminate the PK  
advantages in comparison to shallow, directly targeted administrations to the highly  
vascularized dermal region.

15 [0070] EXAMPLE V

[0071] Bolus delivery of Lantus long-acting insulin was delivered via the ID route .  
Lantus is an insulin solution that forms microprecipitates at the administration site upon  
injection. These microparticulates undergo slow dissolution within the body to provide  
(according to the manufacturer's literature) a more stable low level of circulating insulin  
20 than other current long-acting insulin such as crystalline zinc precipitates (e.g. Lente,  
NPH). Lantus insulin (10 U dose, 100 uL) was administered to diabetic Yucatan Mini  
pigs using the dermal access design SS3\_34 and by the standard SC method as  
previously described. Referring to Figure 5, when administered via the ID route, similar  
PK profiles were obtained relative to SC. Minor distinctions include a slightly higher  
25 "burst" immediately after the ID insulin delivery. This demonstrates that the uptake of  
even very high molecular weight compounds or small particles is achievable via ID  
administration. More importantly this supports the fact that the biological clearance  
mechanism in the body is not appreciably changed by the administration route, nor is the  
way in which that the drug substance is utilized. This is extremely important for drugs  
30 compounds that have a long circulating half-life (examples would be large soluble  
receptor compounds or other antibodies for cancer treatment, or chemically modified  
species such as PEGylated drugs).

[0072] EXAMPLE VI

35 [0073] Bolus ID delivery of human granulocyte colony stimulating factor (GCSF)  
(Neupogen) was administered via dermal access microdevice designs SS3\_34B (array)  
or SS1\_34 (single needle) to Yucatan minipigs. Delivery rate was controlled via a

WO 02/02179

PCT/US01/20782

5 Harvard syringe pump and was administered over a 1-2.5 min period. Figure 6 shows the PK availability of GCSF in blood plasma as detected by an ELISA immunoassay specific for GCSF. Administration via IV and SC delivery was performed as controls. Referring to Figure 6 bolus ID delivery of GCSF shows the more rapid uptake associated with ID delivery.  $C_{max}$  is achieved at approximately 30-90 minutes vs. 120 min for SC.

10 Also the bioavailability is dramatically increased by an approximate factor of 2 as evidenced by the much higher area under the curve (AUC). Circulating levels of GCSF are detectable for an extended period, indicating that ID delivery does not alter the intrinsic biological clearance mechanism or rate for the drug. These data also show that device design has minimal effect on the rapid uptake of drug from the ID space. The data referred to in Figure 7 also shows the degree and time course of white blood cell expansion as a result of GCSF administration with respect to a negative control (no GCSF administered). White blood cell (WBC) counts were determined by standard

15 cytometric clinical veterinary methods ID delivery exhibits the same clinically significant biological outcomes. Although all delivery means give approximately equal PD outcomes, this data suggests ID delivery could enable use half the dose to achieve essentially the same physiological result in comparison to SC, due to approximately 2-fold bioavailability increase.

20

[0074] EXAMPLE VII

25 An ID administration experiment was conducted using a peptide drug entity: human parathyroid hormone 1-34 (PTH). PTH was infused for a 4 h period, followed by a 2 h clearance. Control SC infusion was through a standard 31-gauge needle inserted into the SC space lateral to the skin using a "pinch-up" technique. ID infusion was through dermal access microdevice design SSB1\_30 (a stainless steel 30-gauge needle bent at the

30 tip at a 90° angle such that the available length for skin penetration was 1-2 mm). The needle outlet (the tip of the needle) was at a depth of 1.7-2.0 mm in the skin when the needle was inserted. A 0.64 mg/mL PTH solution was infused at a rate of 75  $\mu$ L/hr. Flow rate was controlled via a Harvard syringe pump. Weight normalized PTH plasma levels are shown in Figure XX. {The weight normalized delivery profiles show a larger

35 area under the curve (AUC) indicating higher bioavailability, higher peak values at earlier sampling timepoints (e.g. 15 and 30 min) indicating more rapid onset from ID

WO 02/02179

PCT/US01/20782

5 delivery, and rapid decrease following termination of infusion (also indicative of rapid uptake without a depot effect).}

10 [0075] The above examples and results demonstrate the inventive delivery method using multi-point array ID administration and single needle ID administration results in more rapid uptake with higher  $C_{max}$  than SC injection. ID uptake and distribution is ostensibly unaffected by device geometry parameters, using needle lengths of about 0.5 to about 1.7mm, needle number and needle spacing. No concentration limit for biological absorption was found and PK profiles were dictated principally by the concentration-based delivery rate. The primary limitations of ID administration are the total volume and volumetric infusion-rate limits for leak-free instillation of exogenous substances into a dense tissue compartment. Since absorption of drugs from the ID space appears to be insensitive to both device design and volumetric infusion rate, numerous formulation/device combinations can be used to overcome this limitations and provide the required or desired therapeutic profiles. For example, volume limited dosing regimens can be circumvented either by using more concentrated formulations or increasing the total number of instillation sites. In addition, effective PK control is obtained by manipulating infusion or administration rate of substances.

25 [0076] In general, ID delivery as taught by the methods described hereto via dermal access microneedle devices provides a readily accessible and reproducible parenteral delivery route, with high bioavailability, as well as the ability to modulate plasma profiles by adjusting the device infusion parameters, since uptake is not rate-limited by biological uptake parameters.

30 [0077] In the previously described examples, the methods practiced by the invention demonstrate the ability to deliver a drug in vivo with greatly improved pharmaceutically relevant rates. This data indicates an improved pharmacological result for ID administration as taught by the methods described of other drugs in humans would be expected according to the methods of the invention.

35



WO 02/02179

PCT/US01/20782

5        [0078]     All references cited in this specification are hereby incorporated by reference.  
The discussion of the references herein is intended merely to summarize the assertions  
made by their authors and no admission is made that any reference constitutes prior art  
relevant to patentability. Applicants reserve the right to challenge the accuracy and  
pertinency of the cited references.

10

WO 02/02179

PCT/US01/20782

WHAT IS CLAIMED IS:

- 5 1. A method for directly delivering a substance into an intradermal space within mammalian skin comprising administering the substance through at least one small gauge hollow needle having an outlet with an exposed height between 0 and 1 mm, said outlet being inserted into the skin to a depth of between .3 mm and 2 mm, such that delivery of the substance occurs at a depth between .3 mm and 2 mm.
- 10 2. The method according to claim 1 wherein the delivered substance has improved pharmacokinetics compared to pharmacokinetics after subcutaneous injection.
3. The method of claim 1 wherein the administration is through at least one small gauge hollow needle.
- 15 4. The method of claim 1 wherein the needle has an outlet with an exposed height between 0 and 1 mm.
- 20 5. The method of Claim 1 wherein injecting comprises inserting the needle to a depth which delivers the substance at least about 0.3 mm below the surface to no more than about 2 mm below the surface.
- 25 6. The method of Claim 1 wherein administering comprises inserting the needle into the skin to a depth of at least about 0.3 mm and no more than about 2 mm.
7. The method of claim 2 wherein the improved pharmacokinetics is increased bioavailability of the substance.
- 30 8. The method of claim 2 wherein the improved pharmacokinetics is a decrease in  $T_{max}$ .
9. The method of claim 2 wherein the improved pharmacokinetics is an increase in  $C_{max}$ .

35

WO 02/02179

PCT/US01/20782

- 5           10. The method of claim 2 wherein the improved pharmacokinetics is a decrease in  
           $T_{lag}$ .
11. The method of claim 2 wherein the improved pharmacokinetics is enhanced  
          absorption rate.
- 10           12. The method of claim 1 wherein the substance is administered over a time period  
          of not more than ten minutes.
13. The method of claim 1 wherein the substance is administered over a time period  
15           of greater than ten minutes.
14. The method of claim 1 wherein the substance is a peptide or protein.
15. The method of claim 1 wherein the substance is administered at a rate between 1  
20           nL/min. and 200 mL/min.
16. The method of claim 1 wherein said substance is a hormone.
17. The method of claim 14 wherein said protein or peptide is selected from the  
25           group consisting of insulin, granulocyte stimulating factor and PTH.
18. The method of claim 1 wherein said substance is a nucleic acid.
19. The method of claim 1 wherein the substance has a molecular weight of less than  
30           1000 daltons.
20. The method of claim 1 wherein the substance has a molecular weight greater than  
          1000 daltons.
- 35           21. The method of claim 1 wherein said substance is hydrophobic.
22. The method of claim 1 wherein said substance is hydrophilic.

WO 02/02179

PCT/US01/20782

- 5           23. The method of claim 1 wherein the needle(s) are inserted substantially  
perpendicularly to the skin.
24. A method of administering a pharmaceutical substance comprising injecting or  
infusing the substance intradermally through one or more microneedles having a length and  
10       outlet suitable for selectively delivering the substance into the dermis to obtain absorption of  
the substance in the dermis.
25. The method of Claim 24 wherein absorption of the substance in the dermis  
produces improved systemic pharmacokinetics compared to subcutaneous administration.
- 15           26. The method of Claim 25 wherein the improved pharmacokinetics is increased  
bioavailability.
27. The method of Claim 25 wherein the improved pharmacokinetics is decreased  
20        $T_{max}$ .
28. The method of claim 25 wherein the improved pharmacokinetics is an increase in  
 $C_{max}$ .
- 25           29. The method of claim 25 wherein the improved pharmacokinetics is a decrease in  
 $T_{lag}$ .
30. The method of claim 25 wherein the improved pharmacokinetics is an enhanced  
absorption rate.
- 30           31. The method of claim 24 wherein the length of the microneedle is from about 0.5  
mm to about 1.7 mm.
32. The method of Claim 24 wherein the microneedle is a 30 to 34 gauge needle
- 35           33. The method of Claim 24 wherein the microneedle has an outlet of from 0 to 1  
mm.

WO 02/02179

PCT/US01/20782

- 5           34. The method of Claim 24 wherein the microneedle is configured in a delivery device which positions the microneedle perpendicular to skin surface.
35. The method of Claim 24 wherein the microneedle needle is contained in an array of microneedles needles.
- 10           36. The method of Claim 35 wherein the array comprises 3 microneedles.
37. The method of Claim 35 wherein the array comprises 6 microneedles.
- 15           38. A microneedle for intradermal injection of a pharmaceutical substance, wherein the microneedle has a length and outlet selected for its suitability for specifically delivering the substance into the dermis.
39. The microneedle according to claim 38 wherein the length of the microneedle is from about 0.5 mm to about 1.7 mm.
- 20           40. The microneedle of Claim 38 which is a 30 to 34 gauge needle
41. The microneedle of Claim 38 which has an outlet of from 0 to 1 mm
- 25           42. The microneedle of Claim 38 which is configured in a delivery device which positions the microneedle perpendicular to skin surface.
43. The microneedle of Claim 42 which is in an array of microneedles needles.
- 30           44. The microneedle of Claim 43 wherein the array comprises 3 microneedles.
45. The microneedle of Claim 43 wherein the array comprises 6 microneedles.

WO 02/02179

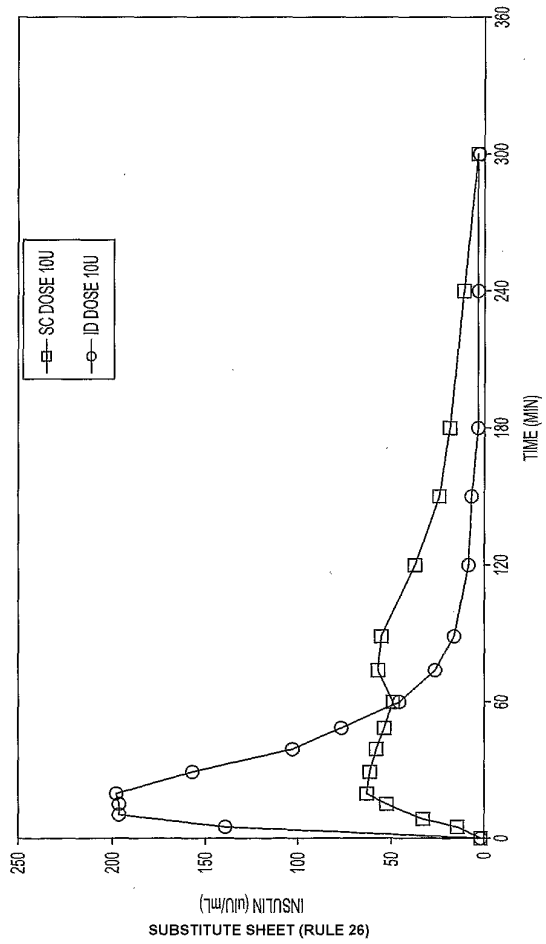
PCT/US01/20782

- 5           46. A method for delivering a bioactive substance to a subject comprising :  
contacting the skin of the subject with a device having a dermal-access means for accurately  
targeting the dermal space of the subject       with an efficacious amount of the bioactive  
substance.
- 10           47. The method of claim 46 wherein the pharmacokinetics of the bioactive substance  
is improved relative to the pharmacokinetics of the substance when administered  
subcutaneously.
48. The method of claim 47 wherein the improved pharmacokinetics is an increase in  
15 bioavailability.
49. The method of claim 47 wherein the improved pharmacokinetics is a decrease in  
 $T_{max}$ .
- 20           50. The method of claim 47 wherein the improved pharmacokinetics comprises an  
increase in  $C_{max}$  of the substance compared to subcutaneous injection.
51. The method of claim 47 wherein the improved pharmacokinetics is a decrease in  
 $T_{lag}$ .
- 25           52. The method of claim 47 wherein the improved pharmacokinetics is an enhanced  
absorption rate.
53. The method of Claim 46 wherein the device has a fluid driving means including  
a syringe, infusion pump, piezoelectric pump, electromotive pump, electromagnetic pump,  
30 or Belleville spring.
53. The method of Claim 46 wherein the dermal access means comprises one or  
more hollow microcannula having a length of from about 0.5 to about 1.7 mm- mm.
- 35           54. The method of Claim 46 wherein said dermal access means comprises one or  
more hollow microcannula having an outlet with an exposed height between 0 and 1 mm.

WO 02/02179

PCT/US01/20782

- 5           55. A method for delivering a bioactive substance to a subject comprising:  
contacting the skin of a subject with a device having a dermal-access means for accurately  
targeting the dermal space of the subject       with an efficacious amount of the bioactive  
substance at a rate of 1nL/min. to 200 mL/min.
- 10           56. The method of claim 55 wherein the rapid onset pharmacokinetics of the  
bioactive substance is substantially improved relative to subcutaneous injection.
57. The method of claim 56 wherein the bioavailability is increased.
- 15           58. The method of claim 56 wherein the pharmacokinetics is a decreased  $T_{max}$ .
59. The method of claim 56 wherein the pharmacokinetics is an increased  $C_{max}$ .
60. The method of claim 56 wherein the pharmacokinetics is a decreased  $T_{1/2}$ .
- 20           61. The method of claim 56 wherein the pharmacokinetics is an enhanced absorption  
rate.
62.     The method of Claim 55 wherein the dermal access means has one or more  
hollow microcannula that inserts into the skin of said subject to a depth of from about 0.5 to  
25     about 2.0 mm.
63. The method of Claim 55 wherein the dermal access means has one or more  
hollow microcannula having an outlet with an exposed height between 0 and 1 mm.

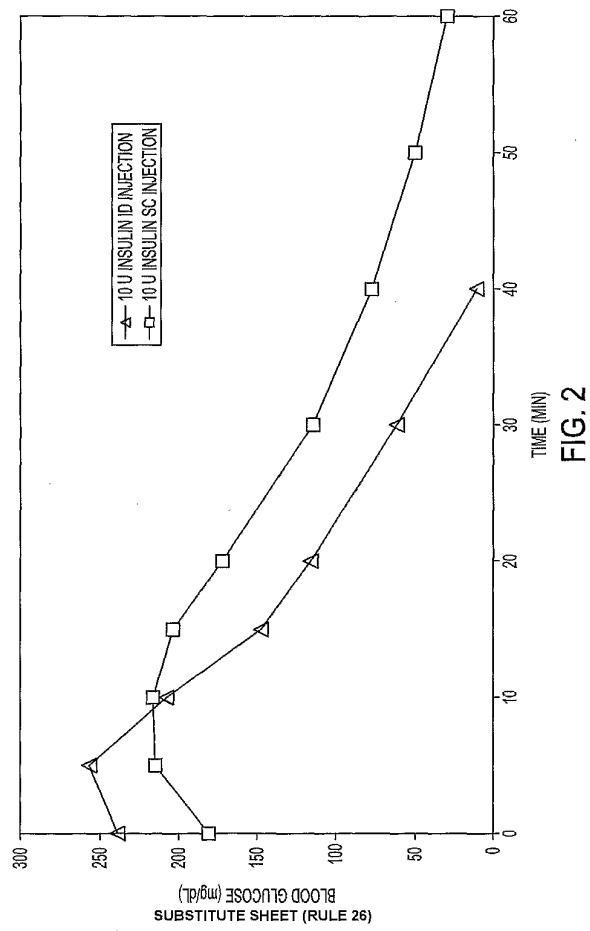




WO 02/02179

PCT/US01/20782

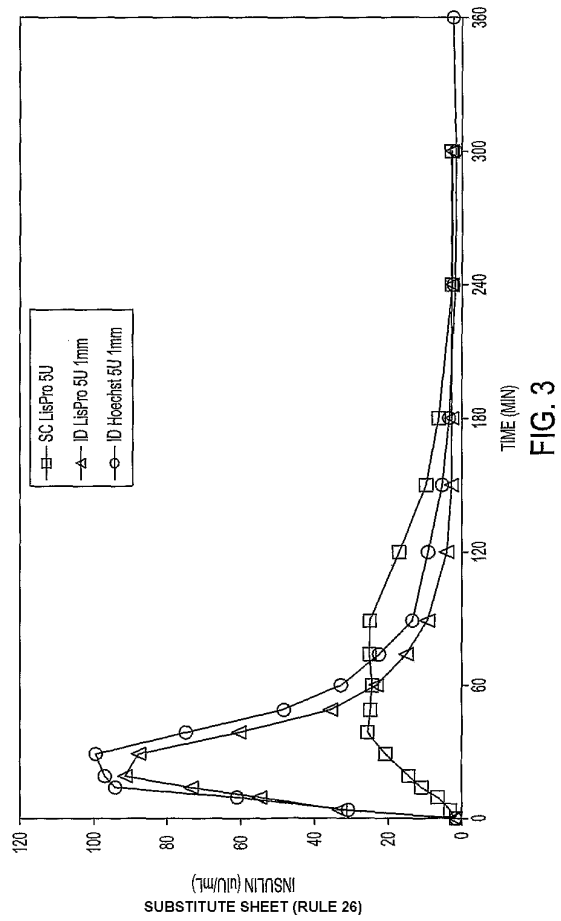
2/7

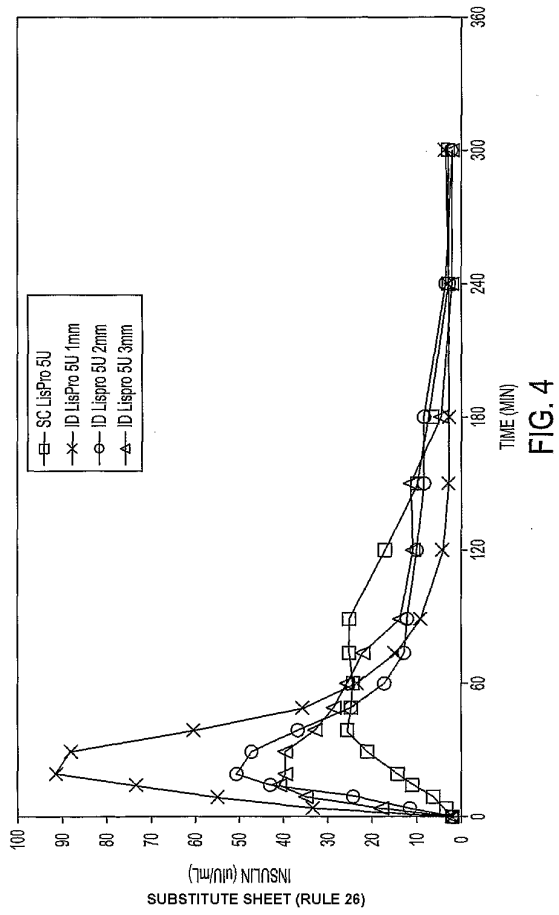


WO 02/02179

PCT/US01/20782

3/7

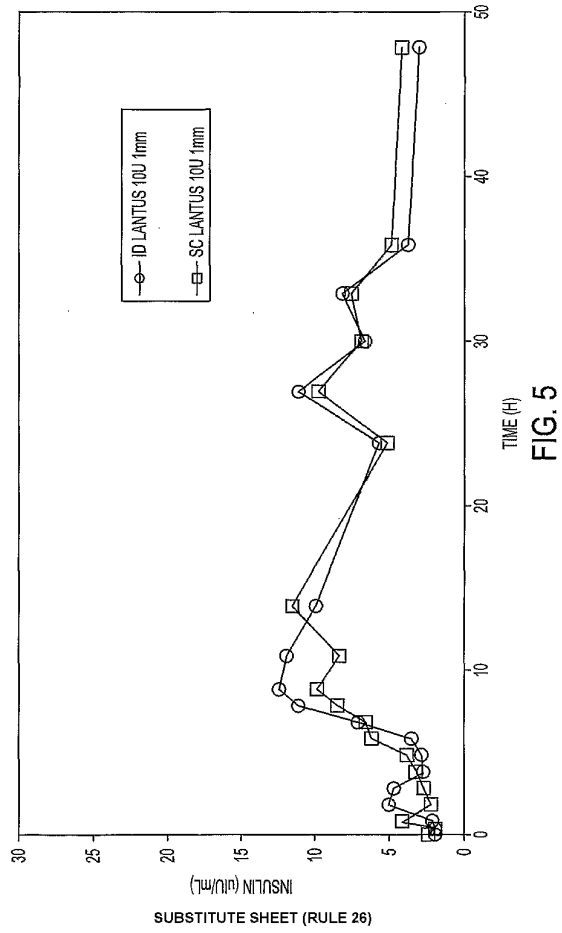




WO 02/02179

PCT/US01/20782

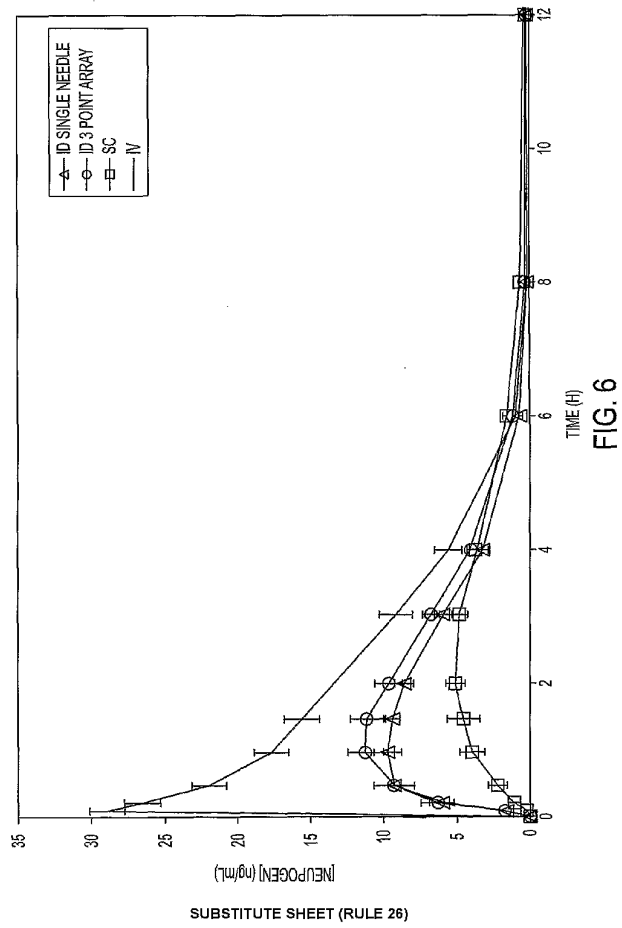
5/7

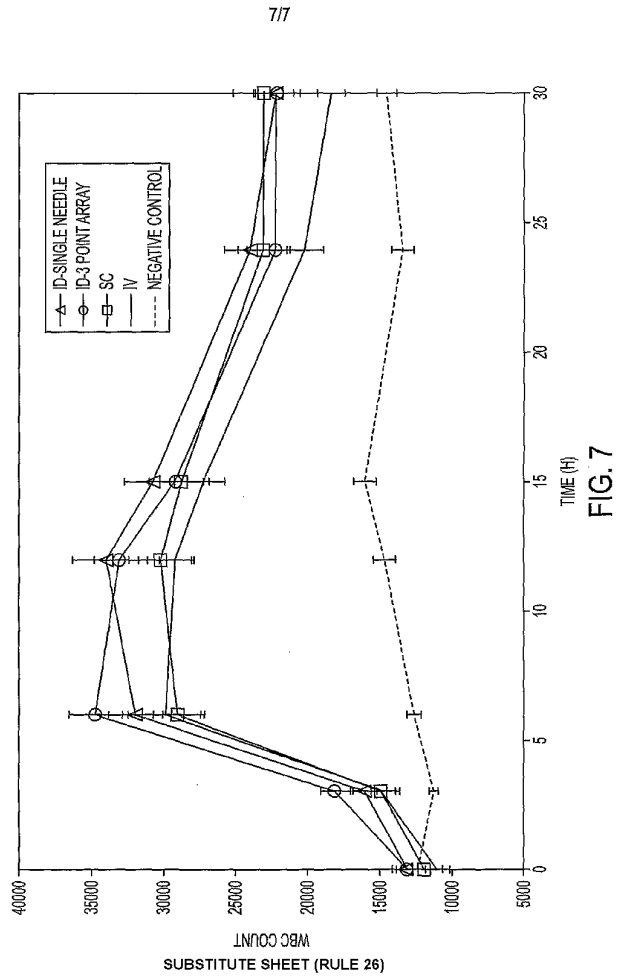


WO 02/02179

PCT/US01/20782

6/7





## 【国際調査報告】

| INTERNATIONAL SEARCH REPORT   |   | International Application No.<br>PC1/US 01/20782                 |
|---|---|--|
| A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER<br>IPC 7 A61M37/00  |   |  |
| According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC   |   |  |
| B. FIELDS SEARCHED<br>Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)<br>IPC 7 A61M A61B  |   |  |
| Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched   |   |  |
| Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)<br>EPO-Internal, WPI Data, PAJ   |   |  |
| C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT  |   |  |
| Category *  | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages          | Relevant to claim No.  |
| X   | US 3 814 097 A (GANDERTON D ET AL)<br>4 June 1974 (1974-06-04)<br>abstract; claim 1         | 38-45  |
| A   | WO 99 64580 A (GEORGIA TECH RES INST)<br>16 December 1999 (1999-12-16)<br>abstract; claim 7 | 38-45  |
| A   | US 5 879 326 A (ANDERSON R ROX ET AL)<br>9 March 1999 (1999-03-09)<br>abstract              | 38-45  |
| A   | US 2 619 962 A (ROY ROSENTHAL SOL)<br>2 December 1952 (1952-12-02)<br>column 2, line 31,32  | 38-45  |
| <input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C. <input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex.  |   |  |
| * Special categories of cited documents:<br>*A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance<br>*E* earlier document but published on or after the international filing date<br>*L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)<br>*O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means<br>*P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed<br>*T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention<br>*X* document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone<br>*Y* document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art<br>*Z* document member of the same patent family |   |  |
| Date of the actual completion of the international search<br>1 November 2001  |   | Date of mailing of the international search report<br>12/11/2001 |
| Name and mailing address of the ISA<br>European Patent Office, P.B. 5818 Patenlaan 2<br>NL - 2200 HV Rijswijk<br>Tel: (+31-70) 540-2040, Tx: 31 651 apo nl<br>Fax: (+31-70) 540-3016  |   | Authorized officer<br><br>Nielson, M                             |

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 1992)

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

 International Application No.  
PCT/US 01/20782

| Patent document<br>cited in search report |   | Publication<br>date |      | Patent family<br>member(s) | Publication<br>date |
|---|---|---------------------|------|----------------------------|---------------------|
| US 3814097                                | A | 04-06-1974          | GB   | 1408925 A                  | 08-10-1975          |
|   |   |                     | AR   | 195415 A1                  | 08-10-1973          |
|   |   |                     | AU   | 5145073 A                  | 25-07-1974          |
|   |   |                     | BE   | 795384 A1                  | 13-08-1973          |
|   |   |                     | CH   | 560544 A5                  | 15-04-1975          |
|   |   |                     | DE   | 2305989 A1                 | 23-08-1973          |
|   |   |                     | DK   | 131270 B                   | 23-06-1975          |
|   |   |                     | FR   | 2172168 A1                 | 28-09-1973          |
|   |   |                     | IT   | 995037 B                   | 10-11-1975          |
|   |   |                     | JP   | 48093192 A                 | 03-12-1973          |
|   |   |                     | LU   | 67007 A1                   | 19-04-1973          |
|   |   |                     | NL   | 7301843 A                  | 16-08-1973          |
|   |   |                     | ZA   | 7300459 A                  | 31-10-1973          |
| WO 9964580                                | A | 16-12-1999          | AU   | 4561699 A                  | 30-12-1999          |
|   |   |                     | EP   | 1086214 A1                 | 28-03-2001          |
|   |   |                     | WO   | 9964580 A1                 | 16-12-1999          |
| US 5879326                                | A | 09-03-1999          | AU   | 5740496 A                  | 11-12-1996          |
|   |   |                     | WO   | 9637155 A1                 | 28-11-1996          |
| US 2619962                                | A | 02-12-1952          | NONE |                            |                     |



## フロントページの続き

(81)指定国 AP(GH,GM,KE,LS,MW,MZ,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RU,TJ,TM),EP(AT,BE,CH,CY,DE,DK,ES,FI,FR,GB,GR,IE,IT,LU,MC,NL,PT,SE,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GW,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BR,BY,BZ,CA,CH,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DZ,EC,EE,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KP,KR,KZ,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LV,MA,MD,MG,MK,MN,MW,MX,MZ,NO,NZ,PL,PT,RO,RU,SD,SE,SG,SI,SK,SL,TJ,TM,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VN,YU,ZA,ZW

(74)代理人 100062409

弁理士 安村 高明

(74)代理人 100113413

弁理士 森下 夏樹

(72)発明者 ペティス, ロナルド ジェイ.

アメリカ合衆国 ノースカロライナ 27713, ダラム, ダービー グレン レーン 529

(72)発明者 ダウン, ジェイムズ エイ.

アメリカ合衆国 ノースカロライナ 27511, キャリー, オークリー コート 814

(72)発明者 ハーベイ, ノエル ジー.

アメリカ合衆国 ノースカロライナ 27243, エフランド, ユーエス 70 ウェスト 3211

F ターム(参考) 4C066 AA10 BB01 CC01 DD02 FF03 KK04 KK15 KK16

4C167 AA71 BB11 BB12 CC05 DD10 GG16