



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 601 31 401 T2** 2008.05.15

(12) **Übersetzung der europäischen Patentschrift**

(97) **EP 1 296 740 B1**

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

(21) Deutsches Aktenzeichen: **601 31 401.8**

(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/US01/20782**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **01 948 832.9**

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 2002/002179**

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

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

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

(97) Veröffentlichungstag
der Patenterteilung beim EPA: **14.11.2007**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **15.05.2008**

(30) Unionspriorität:

606909 29.06.2000 US

(84) Benannte Vertragsstaaten:

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

(73) Patentinhaber:

**Becton Dickinson and Co., Franklin Lakes, N.J.,
US**

(72) Erfinder:

**PETTIS, Ronald J., Cary, NC 27513, US; DOWN,
James A., Cary, NC 27511, US; HARVEY, Noel G.,
Efland, NC 27243, US**

(74) Vertreter:

**Patentanwälte
HANSMANN-KLICKOW-HANSMANN, 22767
Hamburg**

(54) Bezeichnung: **Abgabe einer Substanz in der Haut**

Anmerkung: Innerhalb von neun Monaten nach der Bekanntmachung des Hinweises auf die Erteilung des europäischen Patents kann jedermann beim Europäischen Patentamt gegen das erteilte europäische Patent Einspruch einlegen. Der Einspruch ist schriftlich einzureichen und zu begründen. Er gilt erst als eingelegt, wenn die Einspruchsgebühr entrichtet worden ist (Art. 99 (1) Europäisches Patentübereinkommen).

Die Übersetzung ist gemäß Artikel II § 3 Abs. 1 IntPatÜG 1991 vom Patentinhaber eingereicht worden. Sie wurde vom Deutschen Patent- und Markenamt inhaltlich nicht geprüft.

Beschreibung

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

[0002] Die Bedeutung einer effizienten und sicheren Verabreichung pharmazeutischer Substanzen wie beispielsweise diagnostischer Mittel und Arzneimittel ist seit langem anerkannt. Obwohl es sich hier um einen wichtigen Gesichtspunkt für alle pharmazeutischen Substanzen handelt, hat die Erreichung einer adäquaten Bioverfügbarkeit von großen Moleküle wie beispielsweise Proteinen, die aus der biotechnologischen Industrie hervorgegangen sind, dieses Bedürfnis zur Erreichung einer effizienten und reproduzierbaren Absorption kürzlich hervorgehoben (Cleveland et al., Curr. Opin. Biotechnol. 12: 212-219, 2001). Die Verwendung konventioneller Nadeln hat lange Zeit einen Ansatz für die Zuführung pharmazeutischer Substanzen an Menschen und Tiere durch Verabreichung durch die Haut geboten. Es sind beträchtliche Anstrengungen unternommen worden, um eine reproduzierbare und effiziente Zufuhr durch die Haut zu erreichen und gleichzeitig die Einfachheit der Injektion zu verbessern und die mit konventionellen Nadeln verbundenen Besorgnisse und/oder Schmerzen der Patienten zu vermindern. Darüber hinaus machen bestimmte Zufuhrsysteme Nadeln vollständig überflüssig, und stützen sich auf chemische Vermittler oder externe Antriebskräfte wie iontophoretische Ströme oder Elektroporation oder Thermo-poration oder Sonophorese, um das Stratum corneum, die äußerste Schicht der Haut, zu durchbrechen und Substanzen durch die Oberfläche der Haut zuzuführen. Solche Zufuhrsysteme durchbrechen jedoch die Hautbarrieren nicht reproduzierbar oder führen die pharmazeutische Substanz nicht reproduzierbar zu einer vorgegebenen Tiefe unter die Oberfläche der Haut, und entsprechend können die klinischen Ergebnisse variabel sein. Es wird daher angenommen, dass die mechanische Durchbrechung des Stratum corneum beispielsweise mit Nadeln das am besten reproduzierbare Verfahren der Verabreichung von Substanzen durch die Oberfläche der Haut bietet und Kontrolle und Zuverlässigkeit bei der Einbringung von verabreichten Substanzen bietet.

[0003] Herangehensweisen zur Zuführung von Substanzen unter die Oberfläche der Haut haben nahezu ausschließlich die transdermale Verabreichung, d.h. die Zufuhr von Substanzen durch die Haut an einen Ort unterhalb der Haut, einbezogen. Die transdermale Zufuhr beinhaltet subkutane, intramuskuläre oder intravenöse Verabreichungswege, von denen intramuskuläre (IM) und subkutane (SK) Injektionen die am häufigsten verwendeten waren.

[0004] Anatomisch besteht die äußere Oberfläche des Körpers aus zwei Hauptgewebeschichten, einer

äußeren Epidermis und einer darunter liegenden Dermis, die zusammen die Haut bilden (für eine Übersicht siehe Physiology, Biochemistry, and Molecular Biology of the Skin, Zweite Auflage, L. A. Goldsmith, Hrsg., Oxford University Press, New York, 1991). Die Epidermis ist unterteilt in fünf Schichten oder Strata mit einer Gesamtdicke zwischen 75 und 150 µm. Unterhalb der Epidermis liegt die Dermis, die aus zwei Schichten besteht, einem äußeren Bereich, der als papilläre Dermis und einer tieferen Schicht, die als retikuläre Dermis bezeichnet wird. Die papilläre Dermis enthält ausgedehnte mikrozirkulatorische Blut- und Lymphgeflechte. Im Gegensatz dazu ist die retikuläre Dermis vergleichsweise azellulär und avaskulär und besteht aus dichtem kollagenösen und elastischen Bindegewebe. Unterhalb der Epidermis und Dermis befindet sich das subkutane Gewebe, das auch als Hypodermis bezeichnet wird, das aus Bindegewebe und Fettgewebe besteht. Muskelgewebe liegt unterhalb des subkutanen Gewebes.

[0005] Wie oben erwähnt, sind sowohl das subkutane Gewebe als auch das Muskelgewebe gemeinhin als Orte zur Verabreichung von pharmazeutischen Substanzen verwendet worden. Die Dermis ist jedoch selten als Ort zur Verabreichung von Substanzen ins Auge gefasst worden, und dies kann zumindest teilweise auf die Schwierigkeit einer präzisen Nadelplatzierung im intradermalen Raum zurückzuführen sein. Obwohl die Dermis, insbesondere die papilläre Dermis, dafür bekannt ist, einen hohen Grad an Vaskularität aufzuweisen, ist es darüber hinaus bisher nicht wahrgenommen worden, dass man sich diesen hohen Grad an Vaskularität zu Nutze machen könnte, um im Vergleich zur subkutanen Verabreichung ein verbessertes Absorptionsprofil für verabreichte Substanzen zu erhalten. Dies liegt daran, dass kleine Arzneimittelmoleküle nach Verabreichung in das subkutane Gewebe, das viel leichter und vorhersehbarer angesteuert wurde als die Dermis, rasch absorbiert werden. Auf der anderen Seite werden große Moleküle wie beispielsweise Proteine unabhängig vom Grad der Vaskularität typischerweise nicht gut durch das kapilläre Epithel absorbiert, so dass man selbst für große Moleküle nicht erwartet hätte, durch die schwerer zu erzielende intradermale Verabreichung einen wesentlichen Absorptionsvorteil über die subkutane Verabreichung zu erzielen.

[0006] Eine Vorgehensweise der Verabreichung unter die Oberfläche der Haut und in den Bereich des intradermalen Raums ist routinemäßig bei dem Mantoux-Tuberkulin-Test verwendet worden.

[0007] Bei diesem Verfahren wird ein gereinigtes Proteinderivat unter Verwendung einer 27- oder 30-Gauge-Nadel in einem flachen Winkel in die Hautoberfläche injiziert (Flynn et al, Chest 106: 1463-5, 1994). Ein Maß an Unsicherheit bei der Platzierung der Injektion kann jedoch zu falsch negativen

Testergebnissen führen. Darüber hinaus hat der Test eine lokalisierte Injektion beinhaltet, um eine Reaktion am Injektionsort auszulösen, und der Mantoux-Ansatz hat nicht zur Verwendung der intradermalen Injektion für die systemische Verabreichung von Substanzen geführt.

[0008] Einige Gruppen haben eine systemische Verabreichung durch etwas beschrieben, was als "intradermale" Injektion gekennzeichnet wurde. In einem derartigen Bericht wurde eine Vergleichsstudie zu der subkutanen und dem was als "intradermale" Injektion beschrieben wurde, durchgeführt (Autret et al, Therapie 46: 5-8, 1991). Die getestete pharmazeutische Substanz war Kalzitronin, ein Protein mit einem Molekulargewicht von etwa 3600. Obwohl angegeben wurde, dass das Arzneimittel intradermal injiziert wurde, wurde bei den Injektionen eine 4-mm-Nadel eingesetzt, die in einem Winkel von 60° bis zur Basis hineingestoßen wurde. Dies würde eher zu einer Einbringung des Injektates in einer Tiefe von etwa 3,5 mm und in den unteren Bereich der retikulären Dermis oder in das subkutane Gewebe führen statt in die vaskularisierte papilläre Dermis. Falls diese Gruppe tatsächlich eher in den unteren Bereich der retikulären Dermis statt in das subkutane Gewebe injizierte, würde erwartet, dass die Substanz entweder langsam in der vergleichsweise wenig vaskulären retikulären Dermis absorbiert oder in die subkutane Region diffundieren würde, was zu etwas führen würde, das funktionell dasselbe wäre wie eine subkutane Verabreichung und Absorption. Solch eine tatsächliche oder funktionelle subkutane Verabreichung würde das berichtete Fehlen eines Unterschiedes in den Zeiten, zu denen eine maximale Plasmakonzentration erreicht wurde, den Konzentrationen zur jeweiligen Testzeit und den Flächen unter den Kurven zwischen subkutaner und der als intradermal charakterisierten Verabreichung erklären,.

[0009] Gleichermaßen verabreichten Bressolle et al. bei etwas, das als "intradermale" Injektion gekennzeichnet wurde, Natriumceftazidim unter Verwendung einer 4 mm-Nadel (Bressolle et al. J. Pharm. Sci. 82: 1175-1178, 1993). Dies hätte zu einer Injektion in eine Tiefe von 4 mm unterhalb der Hautoberfläche geführt und eine tatsächliche oder funktionelle subkutane Injektion erzeugt, obwohl eine gute subkutane Absorption in diesem Falle anzunehmen wäre, weil Natriumceftazidim hydrophil ist und ein vergleichsweise geringes Molekulargewicht aufweist.

[0010] Eine weitere Gruppe berichtete über etwas, das als intradermale Arzneimittelzufuhrvorrichtung beschrieben wurde (US-Patent Nummer 5.007.501). Es wurde angegeben, dass die Injektion bei geringerer Geschwindigkeit erfolgte und der Injektionsort sollte in einem Bereich unter der Epidermis liegen, d.h. der Grenzfläche zwischen der Epidermis und der Dermis oder dem Inneren der Dermis oder des sub-

kutanen Gewebes. Diese Quelle gab jedoch weder eine Lehre, die eine selektive Verabreichung in die Dermis anregen würden, noch legte die Quelle irgend einen möglichen pharmakokinetischen Vorteil nahe, der aus solch feiner selektiven Verabreichung resultieren könnte.

[0011] Das US-Patent Nr. 5.848.991 beschreibt Vorrichtungen für die kontrollierte Zufuhr von Arzneimitteln in einer begrenzten Tiefe in die Haut, entsprechend etwa 0,3-3,0 mm und legt nahe, dass solche Vorrichtungen für die Zuführung verschiedener Arzneimittel, einschließlich Hormonen, nützlich sind.

[0012] Es verbleibt somit ein fortdauernder Bedarf an effizienten und sicheren Verfahren und Vorrichtungen zur Verabreichung von pharmazeutischen Substanzen.

[0013] Die vorliegende Offenbarung betrifft eine Verwendung, die ein neues parenterales Verabreichungsverfahren beinhaltet, das auf einer direkten Ansteuerung des dermalen Raums basiert, wobei das Verfahren die Pharmakokinetik(PK)- und Pharmakodynamik(PD)-Parameter von verabreichten Substanzen grundlegend verändert. Durch die Verwendung direkter intradermaler (ID) Verabreichungsmittel, die im folgenden als Hautzugangsmittel bezeichnet werden, zum Beispiel unter Verwendung Mikronadelbasierter Injektions- und Infusionssysteme (oder anderer Mittel zur genauen Ansteuerung des intradermalen Raums), können die Pharmakokinetiken vieler Substanzen einschließlich Arzneimitteln und diagnostischen Substanzen, die insbesondere Protein- und Peptidhormone sind, im Vergleich zu traditionellen parenteralen Verabreichungswegen subkutaner und intravenöser Zufuhr geändert werden. Diese Befunde gelten nicht nur für auf Mikrovorrichtungen basierenden Injektionsmitteln, sondern auch bei anderen Zuführungsverfahren wie beispielsweise der nadellosen oder nadelfreien ballistischen Injektion von Flüssigkeiten oder Pulvern in den ID-Raum, der Injektion vom Mantoux-Typ, verbesserter Lontophorese durch Mikrovorrichtungen und direkter Ablagerung von Flüssigkeiten, Feststoffen oder anderen Dosierungsformen in die Haut. Offenbart ist ein Verfahren zur Erhöhung der Aufnahme rate parenteral verabreichter Arzneimittel ohne die Notwendigkeit eines IV-Zugangs. Eine wesentliche vorteilhafte Wirkung dieses Zuführverfahrens besteht darin, eine kürzere T_{max} (Zeit zur Erreichung der maximalen Blutkonzentration des Arzneimittels) bereitzustellen. Potentielle begleitende Vorteile beinhalten höhere maximale Konzentration für eine gegebene Einheitsdosis (C_{max}), höhere Bioverfügbarkeit, schnellere Aufnahme raten, schnelleres Einsetzen von Pharmakokinetiken oder biologischer Effekte und verminderte Arzneimitteldepoteffekte. Gemäß der vorliegenden Erfindung bedeutet verbesserte Pharmakokinetiken eine erhöhte Bioverfügbarkeit, verminderte Lag-Zeiten

(T_{lag}), verminderte T_{max} , schnellere Absorptionsraten, schnelleres Einsetzen und/oder erhöhte C_{max} für eine gegebene Menge verabreichter Verbindung im Vergleich zu subkutanen, intramuskulären oder anderen parenteralen Nicht-IV-Mitteln der Arzneimittelzufuhr.

[0014] Unter Bioverfügbarkeit wird die Gesamtmenge einer gegebenen Dosis verstanden, die das Blut erreicht. Dies wird im allgemeinen als Fläche unter der Kurve in einer graphischen Darstellung der Konzentration gegen die Zeit gemessen. Unter "Lag-Zeit" wird die Verzögerung zwischen der Verabreichung einer Verbindung und der Zeit messbarer oder detektierbarer Blut- oder Plasmatiter verstanden. T_{max} ist ein Wert, der die Zeit repräsentiert, um die maximale Blutkonzentration der Verbindung zu erzielen, und C_{max} ist die maximale Blutkonzentration, die bei einer gegebenen Dosis und Verabreichungsmethode erreicht wurde. Die Einsetzzeit ist eine Funktion von T_{lag} , T_{max} und C_{max} , da alle diese Parameter die Zeit beeinflussen, die erforderlich ist, um eine für eine biologische Wirkung erforderliche Konzentration im Blut (oder Zielgewebe) zu erreichen. T_{max} und C_{max} können durch die visuelle Untersuchung grafischer Ergebnisse bestimmt werden und können oftmals genügend Informationen geben, um zwei Verfahren der Verabreichung einer Verbindung zu vergleichen. Numerische Werte können jedoch genauer durch Analysen unter Verwendung kinetischer Modelle (wie unten beschrieben) und/oder anderer Mittel, die dem Fachmann bekannt sind, bestimmt werden.

[0015] Das direkte Ansteuern des dermalen Raumes, wie dies durch die Erfindung gelehrt wird, sorgt für ein schnelleres Einsetzen der Wirkungen von Arzneimitteln und diagnostischen Substanzen. Die Erfinder haben gefunden, dass Substanzen über kontrollierte ID-Verabreichung, die die dermalen vaskulären und lymphatischen Mikrokapillaren selektiv erreichen, rasch absorbiert und systemisch verteilt werden können, so dass die Substanzen ihre vorteilhaften Wirkungen schneller als bei SK-Verabreichung ausüben können. Dies ist von besonderer Bedeutung bei Arzneimitteln, die ein schnelles Einsetzen erfordern, beispielsweise Insulin zur Herabsetzung von Blutglukose, Schmerzlinderung beispielsweise beim Durchschlagen von Krebschmerzen, oder bei der Migränelinderung oder Notrettungsmedikamenten wie Adrenalin oder Gegengiften. Natürliche Hormone werden auch in einer pulsartigen Weise mit einem rasch einsetzenden Schub freigesetzt, mit nachfolgender rascher Beseitigung. Beispiele beinhalten Insulin, das in Reaktion auf einen biologischen Stimulus, zum Beispiel hohe Glukosetiter, freigesetzt wird. Ein anderes Beispiel sind weiblich Fortpflanzungshormone, die in Zeitintervallen pulsartig freigesetzt werden. Das menschliche Wachstumshormon wird bei normalen Patienten während des Schlafes ebenfalls in einer pulsartigen Weise freigesetzt. Dieser Vorteil ermöglicht eine bessere Therapie durch die

Nachahmung des natürlichen Körperrhythmus mit synthetischen Arzneimittelverbindungen. Gleichermaßen kann es einige aktuelle Therapien wie beispielsweise die Blutglukosekontrolle über die Insulinzufuhr stärker erleichtern. Viele aktuelle Ansätze zur Herstellung von "Closed-Loop"-Insulinpumpen werden erschwert durch die Verzögerungsdauer zwischen der Verabreichung des Insulins und dem Abwarten des Eintritts einer biologischen Wirkung. Dies erschwert es, in Echtzeit sicherzustellen, ob genügend Insulin gegeben wurde, ohne Überdosen und Hypoglykämie zu riskieren. Die raschere PK/PD der ID-Zufuhr vermeidet diese Art von Problemen.

[0016] Sngerhaut enthält, wie oben dargestellt, zwei Schichten, insbesondere die Epidermis und Dermis. Die Epidermis besteht aus fünf Schichten, dem Stratum corneum, dem Stratum lucidum, dem Stratum granulosum, dem Stratum spinosum und dem Stratum germinativum, und die Dermis besteht aus zwei Schichten, der oberen papillären Dermis und der tieferen retikulären Dermis. Die Dicke der Dermis und Epidermis variiert von Individuum zu Individuum sowie innerhalb eines Individuums an verschiedenen Stellen des Körpers. Zum Beispiel wurde beschrieben, dass die Epidermis in der Dicke von etwa 40 bis etwa 90 μm variiert, und die Dermis in der Dicke im Bereich von gerade unterhalb der Epidermis bis zu einer Tiefe von weniger als 1 mm in einigen Bereichen des Körpers bis hin zu gerade unterhalb 2 bis etwa 4 mm in anderen Bereichen des Körpers variiert, abhängig vom jeweiligen Studienbericht (Hwang et al., Ann Plastic Surg 46: 327-331, 2001; Southwood, Plast. Reconstr. Surg 15: 423-429, 1955; Rushmer et al., Science 154: 343-348, 1966).

[0017] So wie hier verwendet, soll intradermal die Verabreichung einer Substanz in die Dermis in einer Weise bedeuten, dass die Substanz die reich vaskularisierte papilläre Dermis leicht erreicht und rasch in den Blutkapillaren und/oder Lymphgefäßen absorbiert wird, um systemisch bioverfügbar zu werden. Dies kann aus der Einbringung der Substanz in der oberen Region der Dermis, d.h. der papillären Dermis oder im oberen Bereich der vergleichsweise weniger vaskulären retikulären Dermis resultieren, so dass die Substanz leicht in die papilläre Dermis diffundiert. Es wird angenommen, dass die Einbringung einer Substanz vornehmlich bei einer Tiefe von mindestens etwa 0,3 mm, besonders bevorzugt mindestens etwa 0,4 mm und am meisten bevorzugt mindestens etwa 0,5 mm bis zu einer Tiefe von nicht mehr als etwa 2,5 mm, besonders bevorzugt nicht mehr als etwa 2,0 mm und am meisten bevorzugt nicht mehr als etwa 1,7 mm zu einer raschen Absorption makromolekularer und/oder hydrophober Substanzen führt. Es wird angenommen, dass die Einbringung der Substanz vornehmlich in größeren Tiefen und/oder in den unteren Bereich der retikulären Dermis dazu führt, dass die Substanz langsam in der wenig vaskulären

retikulären Dermis oder in der subkutanen Region absorbiert wird, was jeweils zu einer verminderten Absorption makromolekularer und/oder hydrophober Substanzen führen würde. Die kontrollierte Zufuhr einer Substanz in diesen dermalen Raum unterhalb der papillären Dermis in die retikuläre Dermis, jedoch genügend oberhalb der Grenzfläche zwischen der Dermis und dem subkutanen Gewebe, sollte eine effiziente (auswärts gerichtete) Migration der Substanz zu dem (ungestörten) vaskulären und lymphatischen Mikrokapillarenbett (in der papillären Dermis) ermöglichen, wo sie über diese Mikrokapillaren in den systemischen Kreislauf absorbiert werden kann, ohne während des Transports durch irgendein anderes kutanes Gewebekompartiment sequestriert zu werden.

[0018] Ein weiterer Vorteil der Erfindung besteht darin, eine raschere systemische Verteilung und Absetzung von Arzneimitteln oder diagnostischen Mitteln zu erzielen. Dies ist auch für viele Hormone relevant, die in einer pulsartigen Weise in den Körper sekretiert werden. Viele Nebenwirkungen sind mit anhaltend zirkulierenden Titern verabreichter Substanzen verbunden. Ein sehr passendes Beispiel sind weibliche Fortpflanzungshormone, die tatsächlich gegenteilige Wirkung haben (Unfruchtbarkeit bewirken) können, wenn sie anhaltend im Blut vorhanden sind. Gleichermaßen stehen anhaltende und erhöhte Titer von Insulin im Verdacht, die Insulinrezeptoren sowohl hinsichtlich der Quantität als auch der Sensitivität herabzuregulieren.

[0019] Ein weiterer Vorteil der Erfindung besteht darin, eine höhere Bioverfügbarkeit von Arzneimitteln oder diagnostischen Mitteln zu erzielen. Diese Wirkung ist am dramatischsten für die ID-Verabreichung von Substanzen mit hohem Molekulargewicht, insbesondere Proteinen, Peptiden und Polysacchariden, gewesen. Der unmittelbare Vorteil besteht darin, dass die ID-Verabreichung mit verbesserter Bioverfügbarkeit entsprechende biologische Wirkungen ermöglicht, während weniger wirksames Mittel verwendet wird. Dieses Ergebnis ist ein direkter ökonomischer Vorteil für den Arzneimittelhersteller und möglicherweise Konsumenten, insbesondere bei teuren Proteintherapeutika und -diagnostika. Gleichermaßen kann die höhere Bioverfügbarkeit eine verminderte Gesamtdosierung ermöglichen und die mit höherer Dosierung verbundenen Nebenwirkungen beim Patienten verringern.

[0020] Ein weiterer Vorteil der Erfindung besteht in der Erreichung höherer maximaler Konzentrationen von Arzneimitteln oder diagnostischen Substanzen. Die Erfinder haben gefunden, dass ID verabreichte Substanzen rascher absorbiert werden, wobei eine Bolus-Verabreichung zu höheren Anfangskonzentrationen führt. Dies ist am vorteilhaftesten für Substanzen, deren Wirksamkeit mit der Maximalkonzentration verbunden ist. Das raschere Einsetzen ermöglicht

es, dass höhere $C_{\max}$ -Werte mit geringeren Substanzmengen erreicht werden. Daher kann die Dosis reduziert werden, was sowohl einen ökonomischen Vorteil als auch einen physiologischen Vorteil bietet, da weniger Mengen des Arzneimittels oder diagnostischen Mittels vom Körper beseitigt werden müssen.

[0021] Ein weiterer Vorteil der Erfindung besteht darin, dass sich keine Änderung bei den systemischen Eliminierungsraten oder intrinsischen Beseitigungsmechanismen von Arzneimitteln oder diagnostischen Mitteln ergibt. Alle derzeitigen Studien durch die Anmelder haben dieselbe systemische Eliminierungsrate für die getesteten Substanzen wie über die IV- oder SK-Dosierungswege bestätigt. Dies zeigt, dass dieser Dosierungsweg keine Änderung bei dem biologischen Mechanismus der systemischen Beseitigung bewirkt. Dies ist von einem regulatorischen Standpunkt aus vorteilhaft, da die Abbau- und Beseitigungswege vor der Beantragung einer Zulassung bei der nationalen US-Gesundheitsbehörde (FDA) nicht erneut untersucht werden müssen. Dies ist ebenfalls von einem pharmakokinetischen Standpunkt aus vorteilhaft, da es die Vorhersagbarkeit von Dosierungsschemata ermöglicht. Einige Substanzen können rascher aus dem Körper eliminiert werden, wenn deren Beseitigungsmechanismus konzentrationsabhängig ist. Da die ID-Zuführung zu einem höheren $C_{\max}$ führt, kann die Beseitigungsrate erhöht sein, obwohl der intrinsische Mechanismus unverändert bleibt.

[0022] Ein weiterer Vorteil der Erfindung besteht darin, dass keine Änderung im pharmakodynamischen Mechanismus oder biologischen Reaktionsmechanismus erfolgt. Wie oben angegeben, üben Arzneimittel, die durch die von den Anmeldern gelehrt Verfahren verabreicht wurden, ihre Wirkungen nach wie vor durch dieselben biologischen Wege aus, die anderen Zufuhrmitteln intrinsisch sind. Jegliche pharmakodynamischen Änderungen sind lediglich mit den Differenzmustern des Auftretens, Verschwindens und der in dem biologischen System vorhandenen Arzneimittel- oder Diagnosemittelkonzentrationen verbunden.

[0023] Unter Verwendung der Verfahren gemäß der vorliegenden Erfindung können pharmazeutische Verbindungen als Bolus oder durch Infusion verabreicht werden. Wie hier verwendet, soll der Ausdruck "Bolus" eine Menge bedeuten, die innerhalb einer Zeitdauer von weniger als zehn (10) Minuten verabreicht wird. "Infusion" soll die Zufuhr einer Substanz über eine Zeitdauer von mehr als zehn (10) Minuten bedeuten. Es ist ersichtlich, dass die Bolus-Verabreichung oder -zufuhr mit geschwindigkeitskontrollierenden Mitteln, zum Beispiel einer Pumpe, durchgeführt werden kann, oder keine besonderen geschwindigkeitskontrollierenden Mittel aufweisen kann, zum Beispiel die Selbstinjektion durch den Nutzer.

[0024] Ein weiterer Vorteil der Erfindung besteht in der Beseitigung der körperlichen oder kinetischen Barrieren, die beteiligt sind, wenn Arzneimittel vor der systemischen Absorption kutane Gewebekompartimente passieren und darin eingeschlossen werden. Die Eliminierung solcher Barrieren führt zu einer extrem breiten Anwendbarkeit auf verschiedene Arzneimittelklassen. Viele subkutan verabreichte Arzneimittel üben diese Depotwirkung aus – das heißt, das Arzneimittel wird aufgrund der Affinität für oder der geringen Diffusion durch das fette adipöse Gewebe langsam als geschwindigkeitsbestimmender Schritt vor der systemischen Absorption aus dem SK-Raum, in dem es eingeschlossen ist, freigesetzt. Diese Depotwirkung führt zu einer niedrigeren $C_{\max}$ und längeren $T_{\max}$ im Vergleich zu ID, und kann zu einer höheren interindividuellen Variabilität der Absorption führen. Dieser Effekt ist auch relevant für den Vergleich mit transdermalen Zuführungsverfahren einschließlich der passiven Auflagentechnologien, mit oder ohne Permeationsverbesserer, iontophoretischen Technologie, Sonophorese oder Stratum-corneum-Ablations- oder -Zerstörungsverfahren. Die Transdermauflagentechnologie beruht auf einer Arzneimittelverteilung durch das(die) hoch impermeable(n) Stratum corneum und epidermalen Barrieren. Wenige Arzneimittel mit Ausnahme stark lipophiler Verbindungen können diese Barriere durchbrechen, und jene, die dies tun, zeigen aufgrund der Gewebesättigung und des Einschlusses der Arzneimittel oftmals verlängerte Absetzkinetiken. Aktive transdermale Mittel sind, obwohl sie oftmals schneller als passive Transfermittel sind, noch immer auf Verbindungsklassen beschränkt, die durch Ladungsabstoßung oder andere elektronische oder elektrostatische Mittel bewegt werden können, oder passiv durch die vorübergehenden Poren transportiert werden können, die durch die Kavitation des Gewebes bei der Anwendung von Schallwellen erzeugt werden. Das Stratum corneum und die Epidermis bieten weiterhin wirksame Mittel zur Hemmung dieses Transports. Der Entfernung des Stratum corneum durch Thermo- oder Laserablation, abrasive Mittel oder auf andere Weise fehlt nach wie vor eine Antriebskraft, um die Penetration oder Aufnahme des Arzneimittels zu erleichtern. Die direkte ID-Verabreichung durch mechanische Mittel überwindet die kinetischen Barriereigenschaften der Haut und ist nicht durch die pharmazeutischen oder physikochemischen Eigenschaften des Arzneimittels oder dessen Formulierungsexpizientien beschränkt.

[0025] Ein weiterer Vorteil der Erfindung besteht in den in hohem Maße kontrollierbaren Dosierungsschemata. Die Anmelder haben festgestellt, dass ID-Infusionsstudien Dosierungsprofile gezeigt haben, die aufgrund der raschen Einsetz- und Absetzkinetiken von durch diese Route zugeführten Arzneimitteln oder Diagnosemitteln in hohem Maße kontrollierbar und vorhersehbar sind. Dies ermöglicht eine nahezu

absolute Kontrolle über das gewünschte Dosierungsschema, wenn die ID-Zuführung mit einem Flüssigkeitenkontrollmittel oder anderen Kontrollsystem gekoppelt ist, um die Abmessung des Arzneimittels oder diagnostischen Mittels in den Körper zu regulieren. Dieser eine Vorteil allein ist einer der grundsätzlichen Ziele der meisten Arzneimittel- oder Diagnostikmittel-Zufuhrverfahren. Die ID-Bolus-Verabreichung einer Substanz, wie vorstehend definiert, führt zu Kinetiken, die am meisten einer IV-Injektion ähneln, und ist am wünschenswertesten für schmerzlinde-dernde Verbindungen, Mahlzeiteninsulin, Notfallarzneimitteln, Potenzstörungsverbindungen oder andere Arzneimitteln, die ein rasches Einsetzen erfordern. Beinhaltet wären auch Kombinationen von Substanzen, die in der Lage sind, allein oder synergistisch zu wirken. Die Verlängerung der ID-Verabreichungsdauer über Infusion kann SK-Aufnahmeparameter wirksam nachahmen, jedoch mit besserer Vorhersagbarkeit. Dieses Profil ist besonders gut für Substanzen wie beispielsweise Wachstumshormone oder Analgetika. Länger andauernde Infusion, typischerweise bei niedrigeren Infusionsraten, kann zu einem anhaltend niedrigen Basisniveau an Arzneimitteln führen, was für die Antikoagulanzen-, basale Insulin- und chronische Schmerztherapie wünschenswert ist. Diese kinetischen Profile können in mehrfacher Weise kombiniert werden, und nahezu jedes gewünschte kinetische Profil zeigen. Ein Beispiel wäre die pulsartige Zufuhr von Fertilitätshormon (LHRH) für die Schwangerschaftsinduktion, welche intermittierende Peaks alle 90 Minuten bei vollständiger Beseitigung zwischen den Pulsen erfordert. Andere Beispiele wären das rasche Einsetzen von Arzneimitteln für die Migränelinderung mit einem Peak, gefolgt von niedrigeren Niveaus für die Schmerzprophylaxe.

[0026] Ein weiterer Vorteil der Erfindung besteht in dem verminderten Abbau von Arzneimitteln und diagnostischen Mitteln und/oder einer verminderten unerwünschten immunogenen Aktivität. Transdermale Verfahren unter Verwendung von chemischen Förderern oder Iontophorese oder Sonophorese oder Elektroporation oder Thermoporation erfordern, dass ein Arzneimittel die lebende epidermale Schicht passiert, die hohe metabolische und immunogene Aktivität aufweist. Die metabolische Umwandlung von Substanzen in der Epidermis oder die Sequestrierung durch Immunglobuline verringert die Menge an Arzneimitteln, die für die Absorption verfügbar ist. Die ID-Verabreichung umgeht dieses Problem durch Einbringen des Arzneimittels direkt in die Dermis, wodurch die Epidermis vollständig umgangen wird.

[0027] Diese und andere Vorteile der Erfindung werden durch direktes Ansteuern einer Absorption durch die papilläre Dermis und durch kontrollierte Zufuhr von Arzneimitteln, diagnostischen Mitteln und anderen Substanzen an den dermalen Raum der Haut erreicht. Die Erfinder haben gefunden, dass durch spe-

zifisches Ansteuern des intradermalen Raumes und Kontrolle der Geschwindigkeit und des Musters der Zufuhr die durch bestimmte Arzneimittel gezeigten Pharmakokinetiken unerwartet verbessert werden können, und in vielen Situationen mit sich daraus ergebendem klinischen Nutzen variiert werden können. Solche Pharmakokinetiken können durch andere parenterale Verabreichungswege, ausgenommen durch IV-Zugang, nicht so leicht erhalten oder kontrolliert werden.

[0028] Die vorliegende Erfindung verbessert die klinische Brauchbarkeit der ID-Zufuhr von Arzneimitteln, diagnostischen Mitteln und anderen Substanzen an Menschen oder Tiere. Die Verfahren setzen Hautzugangsmittel (zum Beispiel eine Nadel mit kleinem Gauge, insbesondere Mikronadeln) ein, um den intradermalen Raum direkt anzusteuern und Substanzen dem intradermalen Raum als Bolus oder durch Infusion zuzuführen. Es ist entdeckt worden, dass die Einbringung des Hautzugangsmittels in die Dermis eine wirksame Zufuhr und pharmakokinetische Kontrolle von wirksamen Substanzen bietet. Das Hautzugangsmittel ist dahingehend ausgestaltet, das Entweichen der Substanz aus der Haut zu verhindern und die Adsorption innerhalb des intradermalen Raumes zu verbessern. Die Pharmakokinetiken von Hormonarzneimitteln, die gemäß den erfindungsgemäßen Verfahren zugeführt wurden, haben sich als erheblich verschieden von den Pharmakokinetiken der konventionellen SK-Zufuhr des Arzneimittels erwiesen, was darauf hindeutet, dass die ID-Verabreichung gemäß den erfindungsgemäßen Verfahren verbesserte klinische Ergebnisse bereitstellen wird. Zufuhrvorrichtungen, die das Hautzugangsmittel in einer angemessenen Tiefe in den intradermalen Raum einbringen und das Volumen und die Geschwindigkeit der Flüssigkeitsfuhr kontrollieren, bieten eine genaue Zufuhr der Substanz an den gewünschten Ort ohne Entweichen.

[0029] Offenbart ist ein Verfahren zur Erhöhung der Aufnahme für parenteral verabreichte Arzneimittel, ohne einen IV-Zugang zu benötigen. Dieser Effekt bietet ein kürzeres T_{max} . Potentielle Begleitvorteile beinhalten höhere maximale Konzentrationen für eine gegebene Einheitsdosis (C_{max}), höhere Bioverfügbarkeit, rascheres Einsetzen pharmakodynamischer oder biologischer Wirkungen und verminderte Arzneimitteldepoteffekte.

[0030] Es ist auch gefunden worden, dass durch eine geeignete Tiefenkontrolle des Hautzugangsmittels in dem intradermalen Raum, dass die Pharmakokinetiken von Hormonarzneimitteln, die gemäß den erfindungsgemäßen Verfahren zugeführt werden, falls erforderlich, gleiche klinische Resultate wie die konventionelle SK-Zufuhr des Arzneimittels, hervorbringen können.

[0031] Die pharmakokinetischen Profile werden für einzelne Verbindungen gemäß den chemischen Eigenschaften der Verbindung variieren. Zum Beispiel wird von Verbindungen, die vergleichsweise groß sind, wobei sie ein Molekulargewicht von mindestens 1000 Dalton aufweisen, sowie größere Verbindungen von mindestens 2000 Dalton, mindestens 4000 Dalton, mindestens 10.000 Dalton und größere und/oder hydrophobe Verbindungen erwartet, dass sie die signifikantesten Änderungen im Vergleich zu traditionellen parenteralen Verfahren der Verabreichung, beispielsweise intramuskuläre, subkutane oder subdermale Injektion, zeigen werden. Es wird erwartet, dass kleine hydrophile Substanzen im Vergleich zu anderen Verfahren insgesamt ähnliche Kinetiken für die ID-Zufuhr zeigen werden.

[0032] [Fig. 1](#) zeigt einen zeitlichen Verlauf von Plasmainsulinspiegeln einer intradermalen versus subkutanen Bolus-Verabreichung von schnellwirkendem.

[0033] [Fig. 2](#) zeigt einen zeitlichen Verlauf von Blutglukosespiegeln von intradermaler versus subkutaner Bolus-Verabreichung von schnellwirkendem Insulin.

[0034] [Fig. 3](#) zeigt einen Vergleich einer Bolus-ID-Dosierung von schnellwirkendem versus gewöhnlichem Insulin.

[0035] [Fig. 4](#) zeigt die Wirkung verschiedener intradermaler Injektionstiefen für Bolus-Dosierung von schnellwirkendem Insulin im zeitlichen Verlauf von Insulinspiegeln.

[0036] [Fig. 5](#) zeigt einen Vergleich des zeitlichen Verlaufs der Insulinspiegel für Bolus-Dosierung von subkutan oder intradermal verabreichtem lang wirkendem Insulin.

[0037] Die [Fig. 6](#) und [Fig. 7](#) zeigen einen Vergleich der pharmakokinetischen Verfügbarkeit und der pharmakodynamischen Ergebnisse von intradermal mit einer einzelnen Nadel oder Dreipunktnadelanordnung, subkutan oder intravenös zugeführtem granulotytenkoloniestimulierendem Faktor.

[0038] Die [Fig. 8](#), [9](#) und [10](#) zeigen einen Vergleich von intradermal durch Bolus, Kurzdauer-, Langzeitinfusion zugeführtem Heparin mit niedrigem Molekulargewicht im Vergleich zu subkutaner Infusion.

[0039] Entsprechend wird in einem ersten Aspekt der Erfindung die Verwendung einer pharmazeutisch oder biologisch annehmbaren Substanz bereitgestellt, die ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus diagnostischen Mitteln, Arzneimitteln und anderen Substanzen, die therapeutische oder gesundheitliche Vorteile bieten, zur Herstellung eines Arzneimittels zur Verwendung bei einem Verfahren zur direk-

ten Zuführung einer Substanz in einen intradermalen Raum in der Haut eines menschlichen Patienten, wobei die zugeführte Substanz verbesserte Pharmakokinetiken im Vergleich zu Pharmakokinetiken nach subkutaner Injektion aufweist, wobei das Verfahren die Verabreichung der Substanz durch mindestens eine Hohlneedle mit kleinem Gauge umfasst, die einen Auslass mit einer lichten Höhe zwischen 0 und 1 mm aufweist, wobei der Auslass in einer Tiefe zwischen 0,3 mm und 2 mm in die Haut eingeführt wird, so dass die Zufuhr der Substanz in einer Tiefe zwischen 0,3 mm und 2 mm erfolgt. Bevorzugte Ausführungsformen der Erfindung gemäß dem ersten Aspekt sind unten beschrieben oder in den Unteransprüchen angegeben.

[0040] Die vorliegende Erfindung stellt eine Verwendung einer Substanz zur therapeutischen Behandlung durch Zufuhr eines Arzneimittels oder einer anderen Substanz an einen menschlichen oder tierischen Patienten durch direktes Ansteuern des intradermalen Raumes bereit, wobei das Arzneimittel oder die Substanz durch ein oder mehrere in die Vorrichtung inkorporierte Hautzugangsmittel an den intradermalen Raum verabreicht wird. Von den Substanzen, die gemäß den Verfahren der Verwendungen der Erfindung infundiert wurden, wurde gezeigt, dass sie Pharmakokinetiken zeigen, die denen, die für die selbe Substanz bei Verabreichung durch SK-Injektion beobachtet wurden, überlegen und klinisch wünschenswerter sind.

[0041] Das für die ID-Verabreichung verwendete Hautzugangsmittel gemäß der Erfindung ist nicht kritisch, solange es die Haut eines Patienten in der gewünschten angesteuerten Tiefe in dem intradermalen Raum penetriert, ohne durch sie hindurchzutreten. In den meisten Fällen wird die Vorrichtung die Haut bis zu einer Tiefe von etwa 0,5-2 mm penetrieren. Das Hautzugangsmittel kann konventionelle Injektionsnadeln, Katheter oder Mikronadeln aller bekannten Typen, einzeln oder in Anordnungen mehrerer Nadeln eingesetzt, umfassen. Das Hautzugangsmittel kann nadellose Vorrichtungen einschließlich ballistischer Injektionsvorrichtungen umfassen. Die Begriffe "Nadel" und "Nadeln", wie sie hier verwendet werden, sollen all diese nadelähnlichen Strukturen umfassen. Der Begriff Mikronadeln, wie er hier verwendet wird, soll Strukturen umfassen, die kleiner sind als etwa 30 Gauge, typischerweise etwa 31-50 Gauge, wenn solche Strukturen zylindrisch sind. Nicht-zylindrische Strukturen, die von den Begriffen Mikronadeln umfasst sind, würden daher von vergleichbarem Durchmesser sein und pyramidale, rechteckige, oktagonale, keilförmige und andere geometrische Formen beinhalten. Hautzugangsmittel beinhalten auch ballistische Fluid-Injektionsvorrichtungen, Pulverstrahl-Zuführvorrichtungen, piezoelektrisch, elektromotorisch, elektromagnetisch gestützte Zuführvorrichtungen, gasgestützte Zuführvorrichtungen, die die Haut direkt

penetrieren, um einen Zugang für die Zuführung bereitzustellen, oder Substanzen direkt an den Zielort innerhalb des dermalen Raumes zuführen. Durch Variieren der angesteuerten Zufahrtiefe der Substanzen durch das Hautzugangsmittel kann das pharmakokinetische und pharmakodynamische (PK/PD) Verhalten des Arzneimittels oder der Substanz an die gewünschte klinische Anwendung, die für einen bestimmten Zustand eines Patienten am besten geeignet ist, angepasst werden. Die angesteuerte Tiefe der Zufuhr von Substanzen durch das Hautzugangsmittel kann manuell durch den Fachmann kontrolliert werden, oder mit oder ohne Unterstützung von Anzeigemitteln zur Anzeige, wenn die gewünschte Tiefe erreicht ist. Vorzugsweise weist die Vorrichtung jedoch strukturelle Mittel für die Kontrolle der Hautpenetration zu der gewünschten Tiefe in den intradermalen Raum auf. Dies wird am üblichsten mittels eines aufgeweiteten Bereichs oder eines Anschlags erreicht, der mit dem Schaft des Hautzugangsmittel verbunden ist, das die Form einer Stützstruktur oder Plattform annehmen kann, an der die Nadeln angebracht sind. Die Länge von Mikronadeln als Hautzugangsmittel kann während des Herstellungsprozesses leicht variiert werden und werden routinemäßig in weniger als 2 mm Länge hergestellt. Mikronadeln sind auch sehr scharf und von sehr kleinem Gauge, um die Schmerzen und andere Empfindungen durch die Injektion oder Infusion zu reduzieren. Sie können bei der Erfindung als einzelne Einzellumen-Mikronadeln verwendet werden, oder es können mehrere Mikronadeln in einer linearen Anordnung oder zweidimensionalen Anordnungen angeordnet oder hergestellt werden, um die Zufuhrgeschwindigkeit oder die Menge an Substanz, die in einer gegebenen Zeitdauer zugeführt wird, zu erhöhen. Mikronadeln können in eine Vielzahl von Vorrichtungen aufgenommen werden, beispielsweise Haltern und Gehäusen, die auch dazu dienen können, die Tiefe der Penetration zu beschränken. Das erfindungsgemäße Hautzugangsmittel kann auch Vorratsbehälter beinhalten, die die Substanz vor der Zufuhr enthalten, oder Pumpen oder andere Mittel zur Zuführung des Arzneimittels oder der anderen Substanz unter Druck. Alternativ kann die Vorrichtung, die das Hautzugangsmittel beherbergt, extern mit solchen zusätzlichen Komponenten verbunden sein.

[0042] IV-ähnliche Pharmakokinetiken werden erreicht durch Verabreichung von Arzneimitteln in das dermale Kompartiment in engem Kontakt mit der kapillären Mikrovaskulatur und lymphatischen Mikrovaskulatur. Es versteht sich, dass sich die Begriffe Mikrokapillaren oder Kapillarbetten entweder auf vaskuläre oder lymphatische Dränagewege innerhalb des Hautbereichs beziehen.

[0043] Obwohl es nicht beabsichtigt ist, an irgendeinen theoretischen Wirkmechanismus gebunden zu sein, wird angenommen, dass die bei Verabreichung

in die Dermis beobachtete rasche Absorption als Ergebnis der reichen Geflechte aus Blut und Lymphgefäßen in der Dermis erreicht wird. Von der Anwesenheit von Blut- und Lymphplexus in der Dermis allein würde jedoch nicht erwartet werden, eine verbesserte Absorption von Makromolekülen zu erzeugen. Dies liegt daran, dass das kapilläre Endothel normalerweise von geringer Permeabilität oder undurchlässig für Makromoleküle ist wie beispielsweise Proteine, Polysaccharide, Nukleinsäurepolymere, Substanzen, die angeheftete Polymere aufweisen wie beispielsweise pegylierte Proteine und dergleichen. Solche Makromoleküle weisen ein Molekulargewicht von mindestens 1000 Dalton oder ein höheres Molekulargewicht von mindestens 2000 Dalton, mindestens 4000 Dalton, mindestens 10.000 Dalton oder sogar höher auf. Und darüber hinaus wäre auch von der vergleichsweise langsamen lymphatischen Drainage aus dem Interstitium und in das vaskuläre Kompartiment nicht zu erwarten, einen raschen Anstieg der Plasmakonzentrationen bei Einbringung einer pharmazeutischen Substanz in die Dermis zu erzeugen.

[0044] Eine mögliche Erklärung für die hier beschriebene unerwartet angestiegene Absorption ist, dass bei Injektion von Substanzen in einer Weise, dass sie die papilläre Dermis schnell erreichen, ein Anstieg im Blutfluss und der kapillären Permeabilität resultiert. Zum Beispiel ist es bekannt, dass die Einführung einer Nadel zu einer Tiefe von 3 mm einen Anstieg im Blutfluss erzeugt, und es wurde postuliert, dass dies unabhängig vom Schmerzreiz ist und auf die Freisetzung von Histamin im Gewebe zurückzuführen ist (Arildsson et al., *Microvascular Res.* 59: 122-130, 2000). Dies stimmt mit der Beobachtung überein, dass eine akute als Reaktion auf die Hautverletzung ausgelöste entzündliche Reaktion einen vorübergehenden Anstieg im Blutfluss und der Kapillarenpermeabilität hervorruft (siehe *Physiology, Biochemistry, and Molecular Biology of the Skin*, Zweite Auflage, L. A., Goldsmith, Hrsg., Oxford Univ. Press, New York, 1991, S. 1060; Wilhem, *Rev. Can. Biol.* 30: 153-172, 1971). Gleichzeitig würde erwartet, dass die Injektion in die intradermale Schicht den interstitiellen Druck ansteigen lässt. Es ist bekannt, dass ein ansteigender interstitieller Druck mit Werten (jenseits des "normalen Bereichs") von etwa -7 bis etwa +2 mm Hg Lymphgefäße dehnt und den Lymphfluss verstärkt (Skobe et al., *J. Invest. Dermatol. Symp. Proc.* 5: 14-19, 2000). Es wird daher angenommen, dass der durch Injektion in die intradermale Schicht ausgelöste erhöhte interstitielle Druck einen erhöhten Lymphfluss hervorruft und eine erhöhte Absorption von in die Dermis injizierten Substanzen hervorruft.

[0045] Unter "verbesserten Pharmakokinetiken" wird verstanden, dass eine Verbesserung des pharmakokinetischen Profils erreicht wird, wie es zum Beispiel durch pharmakokinetische Standard-Para-

meter wie beispielsweise die Zeit bis zur Erreichung der maximalen Plasmakonzentrationen (T_{max}), des Betrages der maximalen Plasmakonzentrationen (C_{max}) oder der Zeit bis zur Auslösung einer minimalen detektierbaren Blut- oder Plasmakonzentration (T_{lag}) gemessen wird. Unter verbessertem Absorptionsprofil wird verstanden, dass die Absorption, gemessen durch solche pharmakokinetischen Parameter, verbessert oder stärker wurde. Die Messung von pharmakokinetischen Parametern und die Bestimmung von minimalen wirksamen Konzentrationen werden routinemäßig im Stand der Technik durchgeführt. Die erhaltenen Werte gelten als verbessert durch Vergleich zu einem Standardverabreichungsweg wie beispielsweise subkutaner Verabreichung oder intramuskulärer Verabreichung. Bei solchen Vergleichen ist es bevorzugt, obwohl nicht unbedingt wesentlich, dass die Verabreichung in die intradermale Schicht und die Verabreichung in den Referenzort, beispielsweise eine subkutane Verabreichung, dieselben Dosisniveaus, d.h. dieselbe Menge und Konzentration des Arzneimittels sowie dasselbe Trägervehikel und dieselbe Verabreichungsrate hinsichtlich Menge und Volumen pro Zeiteinheit beinhalten. Daher wird zum Beispiel die Verabreichung einer gegebenen pharmazeutischen Substanz in die Dermis bei einer Konzentration von beispielsweise 100 µg/ml und einer Rate von 100 µl pro Minute über eine Zeitdauer von 5 Minuten bevorzugt mit der Verabreichung derselben pharmazeutischen Substanz in den subkutanen Raum bei derselben Konzentration von 100 µg/ml und Rate von 100 µl pro Minute über eine Zeitdauer von 5 Minuten verglichen.

[0046] Es wird angenommen, dass das verbesserte Absorptionsprofil besonders evident ist für Substanzen, die nicht gut absorbiert werden, wenn sie subkutan injiziert werden, wie beispielsweise Makromoleküle und/oder hydrophobe Substanzen. Makromoleküle werden im allgemeinen subkutan nicht gut absorbiert, und dies kann nicht nur auf ihre Größe im Vergleich zu der kapillären Porengröße zurückzuführen sein, sondern kann auch auf ihre langsame Diffusion durch das Interstitium aufgrund ihrer Größe zurückzuführen sein. Es versteht sich, dass Makromoleküle gesonderte Domänen besitzen können, die eine hydrophobe und/oder hydrophile Beschaffenheit aufweisen. Im Gegensatz dazu werden kleine Moleküle, die hydrophil sind, im allgemeinen gut absorbiert, wenn sie subkutan verabreicht werden, und es ist möglich, dass bei Injektion in die Dermis im Vergleich zur Absorption im Anschluss an subkutane Verabreichung kein verbessertes Absorptionsprofil beobachtet wird. Eine Bezugnahme auf hydrophobe Substanzen soll hier Substanzen mit geringem Molekulargewicht bedeuten, zum Beispiel Substanzen mit einem Molekulargewicht von weniger als 1000 Dalton, die eine Wasserlöslichkeit aufweisen, die gering bis zu im wesentlichen unlöslich ist.

[0047] Die obengenannten PK- und PD-Vorteile werden am besten realisiert durch genaue direkte Ansteuerung der dermalen Kapillarenbetten. Dies wird zum Beispiel erreicht unter Verwendung von Mikronadelsystemen mit einem Außendurchmesser von weniger als etwa 250 Mikrometer und weniger als 2 mm lichter Höhe. Solche Systeme können unter Verwendung bekannter Verfahren aus verschiedenen Materialien konstruiert sein, beispielsweise Stahl, Silizium, Keramik und anderen Metallen, Kunststoff, Polymeren, Zuckern, biologisch und/oder biologisch abbaubaren Materialien und/oder Kombinationen davon.

[0048] Es wurde gefunden, dass bestimmte Merkmale des intradermalen Verabreichungsverfahrens eine klinisch nützliche PK/PD und Dosiergenauigkeit bereitstellen. Zum Beispiel wurde gefunden, dass die Platzierung des Nadelauslasses innerhalb der Haut PK/PD-Parameter wesentlich beeinflusst. Der Auslass einer konventionellen oder Standard-Gauge-Nadel mit einer Fase weist eine relativ große lichte Höhe (die vertikale Höhe des Auslasses) auf. Obwohl die Nadelspitze in der gewünschten Tiefe innerhalb des intradermalen Raums angeordnet sein kann, verursacht die große lichte Höhe des Nadelauslasses, dass die zugeführte Substanz in einer sehr viel geringeren Tiefe näher der Hautoberfläche deponiert wird. Im Ergebnis tendiert die Substanz dazu, aufgrund des durch die Haut selbst ausgeübten Gegendrucks und des Drucks, der durch sich ansammelnde Flüssigkeit von der Injektion oder Infusion aufgebaut wird, aus der Haut auszutreten. Das heißt, dass ein Nadelauslass mit einer größeren lichten Höhe bei einer größeren Tiefe nach wie vor effizient verschließt, wohingegen ein Auslass mit derselben lichten Höhe nicht effizient verschließt, wenn er in einer geringeren Tiefe innerhalb des intradermalen Raums angeordnet wird. Typischerweise beträgt die lichte Höhe des Nadelauslasses 0 bis etwa 1 mm. Ein Nadelauslass mit einer lichten Höhe von 0 mm weist keine Fase auf und befindet sich an der Spitze der Nadel. In diesem Fall entspricht die Tiefe des Auslasses der Penetrationstiefe der Nadel. Ein Nadelauslass, der entweder durch eine Fase oder eine Öffnung durch die Seite der Nadel gebildet ist, weist eine messbare lichte Höhe auf. Es versteht sich, dass eine einzelne Nadel mehr als eine Öffnung oder Auslässe aufweisen kann, die zur Zuführung von Substanzen an den dermalen Raum geeignet sind.

[0049] Es ist auch gefunden worden, dass durch die Kontrolle des Drucks der Injektion oder Infusion der hohe Gegendruck, der bei der ID-Verabreichung ausgeübt wird, vermieden werden kann. Durch Ausüben eines konstanten Drucks direkt auf die Grenzfläche der Flüssigkeit kann eine konstantere Zufuhr rate erreicht werden, die die Absorption optimieren und die verbesserten Pharmakokinetiken erreichen kann. Zufuhr rate und -volumen können ebenfalls kontrolliert

werden, um die Bildung von Quaddeln am Ort der Zufuhr zu vermeiden und um Gegendruck durch das Herausziehen des Hautzugangsmittels aus der Haut zu vermeiden. Die geeigneten Zufuhr rates und -volumina zur Erreichung dieses Effektes für eine ausgewählte Substanz können experimentell bestimmt werden, wobei lediglich durchschnittliches Fachkönnen eingesetzt zu werden braucht. Ein erhöhter Abstand zwischen mehreren Nadeln ermöglicht eine breitere Flüssigkeitsverteilung und erhöhte Zufuhr rates oder größere Flüssigkeitsvolumina. Darüber hinaus wurde gefunden, dass die ID-Infusion oder -Injektion häufig höhere anfängliche Plasmaniveaus eines Arzneimittels als konventionelle SK-Verabreichung erzeugt, insbesondere bei Arzneimitteln, die für Abbau oder Beseitigung in vivo empfänglich sind oder für Verbindungen, die eine Affinität für das SK-Fettgewebe besitzen oder für Makromoleküle, die langsam durch die SK-Matrix diffundieren. Dies kann in vielen Fällen kleinere Dosen der über die ID-Route zu verabreichenden Substanz ermöglichen.

[0050] Die zur Ausführung der Erfindung brauchbaren Verabreichungsverfahren beinhalten sowohl Bolus- als auch Infusionszufuhr von Arzneimitteln und anderen Substanzen an menschliche oder tierische Patienten. Eine Bolus-Dosis ist eine Einzeldosis, die in einer einzelnen Volumeneinheit über eine vergleichsweise kurze Zeitdauer, typischerweise weniger als etwa 10 Minuten, zugeführt wird. Infusionsverabreichung umfasst die Verabreichung einer Flüssigkeit bei einer ausgewählten Rate, die konstant oder variabel sein kann, über eine vergleichsweise verlängerte Zeitdauer, typischerweise mehr als etwa 10 Minuten. Um eine Substanz zuzuführen, wird das Hautzugangsmittel an die Haut eines Patienten angrenzend platziert, wobei ein direkt angesteuerter Zugang in den intradermalen Raum bereitgestellt wird, und die Substanz oder Substanzen werden in den intradermalen Raum zugeführt oder verabreicht, wo sie lokal wirken können oder durch den Blutstrom absorbiert und systemisch verteilt werden können. Das Hautzugangsmittel kann mit einem Vorratsbehälter verbunden sein, der die zuzuführende(n) Substanz oder Substanzen enthält. Die Form der zuzuführenden oder zu verabreichenden Substanz oder Substanzen beinhaltet Lösungen davon in pharmazeutisch annehmbaren Verdünnungsmitteln oder Lösungsmitteln, Emulsionen, Suspension, Gele, Partikeln wie beispielsweise Mikro- und Nanopartikel, entweder suspendiert oder dispergiert, sowie in situ sich bildende Vehikel derselben. Die Zufuhr aus dem Vorratsbehälter in den intradermalen Raum kann entweder passiv, ohne Anwendung eines äußeren Drucks oder anderen Antriebsmittels auf die zuzuführende Substanz oder zuzuführenden Substanzen, und/oder aktiv, mit Anwendung von Druck oder anderen Antriebsmitteln, erfolgen. Beispiele bevorzugter Druck erzeugender Mittel beinhalten Pumpen, Spritzen, Elastomermembranen, Gasdruck, piezoelektri-

sches, elektromotorisches, elektromagnetisches Pumpen, oder Belleville-Federn oder -scheiben oder Kombinationen davon. Falls gewünscht, kann die Zufuhrate der Substanz durch das Druck erzeugende Mittel variabel kontrolliert werden. Im Ergebnis tritt die Substanz in den intradermalen Raum ein und wird in einer Menge und einer Rate absorbiert, die ausreicht, um ein klinisch wirksames Ergebnis zu erzeugen.

[0051] Mit dem hier verwendeten Begriff "klinisch wirksames Ergebnis" ist eine klinisch nützliche biologische Reaktion gemeint, einschließlich sowohl diagnostisch als auch therapeutisch nützlicher Reaktionen, die aus der Verabreichung einer Substanz oder von Substanzen resultieren. Zum Beispiel ist das diagnostische Testen oder Vorbeugen oder Behandeln einer Krankheit oder eines Zustandes ein klinisch wirksames Ergebnis. Solche klinisch wirksame Ergebnisse beinhalten diagnostische Ergebnisse wie beispielsweise die Messung des glomerulären Filtrationsdrucks im Anschluss an die Injektion von Inulin, die Diagnose der adrenokortikalen Funktion bei Kindern im Anschluss an Injektion von ACTH, das Bewirken der Kontraktion der Gallenblase und der Abgabe von Galle bei Injektion von Cholecystokinin und dergleichen sowie therapeutische Ergebnisse wie beispielsweise die klinisch adäquate Kontrolle des Blutzuckerspiegels bei Injektion von Insulin, das klinisch adäquate Management von Hormondefizienz im Anschluss an Hormoninjektion wie beispielsweise Parathyroidhormon oder Wachstumshormon, die klinisch adäquate Behandlung von Toxizität bei Injektion eines Antitoxins und dergleichen.

[0052] Substanzen, die gemäß der vorliegenden Erfindung intradermal zugeführt werden können, sollen pharmazeutisch oder biologisch wirksame Substanzen beinhalten, einschließlich diagnostischer Mittel, Arzneimittel und andere Substanzen, die therapeutische oder gesundheitliche Vorteile bieten, wie beispielsweise Nutrazeutika. Diagnostische Substanzen, die bei der vorliegenden Erfindung nützlich sind, beinhalten makromolekulare Substanzen wie beispielsweise Inulin, ACTH (z.B. Kortikotropininjektion), Luteinisierungshormon freisetzendes Hormon (z.B. Gonadorelinhydrochlorid), Wachstumshormon freisetzendes Hormon (z.B. Sermorelin-Acetat), Cholecystokinin (Sincalid), Parathormon und Fragmente davon (z.B. Teriparatid-Acetat), Thyroid freisetzendes Hormon und Analoga davon (z.B. Protirelin), Sekretin und dergleichen.

[0053] Therapeutische Substanzen, die bei der vorliegenden Erfindung verwendet werden können, beinhalten Alpha-1-Antitrypsin, Antiangiogenetische Mittel, Antisinn, Butorphanol, Calcitonin und Analoga, Ceredase, COX-II-Hemmer, dermatologische Mittel, Dihydroergotamin, Dopaminagonisten und -antagonisten, Enkephaline und andere Opioidpeptide, epi-

dermale Wachstumsfaktoren, Erythropoietin und Analoga, follikelstimulierendes Hormon, G-CSF, Glukagon, GM-CSF, Granisetron, Wachstumshormon und Analoga (einschließlich Wachstumshormon freisetzendem Hormon), Wachstumshormon-Antagonisten, Hirudin und Hirudin-Analoga, IgE-Suppressoren, Insulin, Insulinotropin und Analoga, insulinartige Wachstumsfaktoren, Interferone, Interleukine, Luteinisierungshormon, Luteinisierungshormon freisetzendes Hormon und Analoga, Heparine, Heparine mit niedrigem Molekulargewicht und andere natürliche, modifizierte oder synthetische Glykoaminoglykane, M-CSF, Metoclopramid, Midazolam, monoklonale Antikörper, pegylierte Antikörper, pegylierte Proteine oder beliebige mit hydrophilen oder hydrophoben Polymeren oder zusätzlichen funktionellen Gruppen modifizierte Proteine, Fusionsproteine, Einzelketten-Antikörperfragmente oder dieselben mit einer beliebigen Kombination von angelagerten Proteinen, Makromolekülen oder zusätzlichen funktionellen Gruppen davon, narkotische Analgetika, Nikotin, nicht steroidale antientzündliche Mittel, Oligosaccharide, Ondansetron, Parathormon und Analoga, Parathormon-Antagonisten, Prostaglandin-Antagonisten, Prostaglandine, rekombinante lösliche Rezeptoren, Scopolamin, Serotonin-Agonisten und -Antagonisten, Sildenafil, Terbutalin, Thrombolytika, Gewebeplasminogenaktivatoren, TNF- und TNF-Antagonisten, die Vakzine, mit oder ohne Träger/Adjuvanzen, einschließlich Prophylaktika und therapeutischer Antigene (einschließlich, aber nicht beschränkt auf Untereinheiten-Protein, Peptid und Polysaccharid, Polysaccharid-Konjugate, Toxoide, genetisch basierte Vakzine, lebende abgeschwächte, reassortierte, inaktivierte, Ganzzell-, Virus- und Bakterien-Vektoren) im Zusammenhang mit Abhängigkeit, Arthritis, Cholera, Kokain-Abhängigkeit, Diphtherie, Tetanus, HIB, Lyme-Krankheit, Meningococcus, Masern, Mumps, Röteln, Varizella, Gelbfieber, Respiratorisches Synzytial-Virus, Japanische Enzephalitis, Pneumococcus, Streptococcus, Typhus, Influenza, Hepatitis, einschließlich Hepatitis A, B, C und E, Otitis media, Tollwut, Polio, HIV, Parainfluenza, Rotavirus, Epstein-Barr-Virus, CMV, Chlamydien, nicht-typisierbarer Hämophilus, Moraxella catarrhalis, Humanpapillomvirus, Tuberkulose, einschließlich BCG, Gonorrhoe, Asthma, Atherosklerose, Malaria, E. coli, Alzheimer-Krankheit, H. pylori, Salmonella, Diabetes, Krebs, Herpes simplex, Humanpapillom und dergleichen, andere Substanzen, einschließlich sämtlicher Haupt-Therapeutika, wie zum Beispiel Mittel gegen Erkältung, Abhängigkeit, Allergie, Erbrechen, Adipositas, Osteoporose, Antiinfektiosa, Analgetika, Anästhetika, Anorektika, Antiarthritika, antiasthmatische Mittel, Antikonvulsiva, Antidepressiva, antidiabetische Mittel, Antihistaminika, antientzündliche Mittel, Antimigränzubereitungen, Mittel gegen Reisekrankheit, Mittel gegen Nausea, Antineoplastika, Antiparkinson-Mittel, Antipruritika, Antipsychotika, Antipyretika, Anticholinergika, Benzodiazepin-Antagonisten,

Vasodilatoren, einschließlich allgemeiner, koronarer, peripherer und zerebraler, knochenstimulierender Mittel, Stimulanzen des Zentralnervensystems, Hormone, Hypnotika, Immunsuppressiva, Muskelrelaxanzien, Parasympatholytika, Parasympathomimetika, Prostaglandine, Proteine, Peptide, Polypeptide und andere Makromoleküle, Psychostimulanzen, Sedativa, sexuelle Unterfunktion und Beruhigungsmittel.

[0054] Die pharmakokinetische Analyse von Insulininfusionsdaten wurde wie folgt durchgeführt. Eine schrittweise nichtlineare Kleinstquadratregression wurde verwendet, um die Insulinkonzentration-Zeit-Daten von jedem einzelnen Tier zu analysieren. Anfänglich wurde eine empirische biexponentielle Gleichung für die Negativkontrollbedingungen an die Insulinkonzentration-Zeit-Daten angepasst. Diese Analyse nahm eine Freisetzung erster Ordnung für restliches Insulin an, und gewann Parameter für die Geschwindigkeitskonstante erster Ordnung für die Freisetzung, die restliche Insulinkonzentration am Freisetzungsort, eine Lag-Zeit für die Freisetzung und eine Geschwindigkeitskonstante erster Ordnung für die Eliminierung von Insulin aus dem Körperkreislauf. Die in dieser Phase der Analyse gewonnenen Parameter sind nicht von wesentlicher Bedeutung, sondern betreffen hauptsächlich den Anteil zirkulierenden Insulins, der aus endogenen Quellen herührt.

[0055] Der zweite Schritt der Analyse beinhaltete die Anpassung eines explizit kompartmentellen Modells an die Insulinkonzentration-Zeit-Daten während und nach der subkutanen oder intradermalen Infusion. Das Schema, auf dem das mathematische Modell beruhte, ist im oberen Teil der [Fig. 1](#) dargestellt [PK/PD-Modell Fig.]. Die Infusion von Insulin fand von $t=0$ bis $t=240$ min statt; nach einer Lag-Zeit ($t_{lag,2}$) wurde die Absorption vom Infusionsort durch einen durch die Absorptionsgeschwindigkeitskonstante k_a beherrschten Prozess erster Ordnung vermittelt. Insulin, das in den Körperkreislauf absorbiert wurde, verteilte sich in einem durch eine fraktionelle Bioverfügbarkeit F kontaminierten apparenten Volumen V , und wurde gemäß einer Geschwindigkeitskonstante erster Ordnung K eliminiert. Die Anpassungsroutine ergab Schätzungen von $t_{lag,2}$, k_a , V/F und K ; Parameter, die mit der Verteilung endogenen Insulins verbunden waren (C_R , $t_{lag,1}$, k_R), die im ersten Schritt der Analyse gewonnen wurden, wurden als Konstanten behandelt.

[0056] Parameterschätzungen sind als Mittelwert $\pm$ SD angegeben. Die Signifikanz von Unterschieden bei bestimmten Parametern zwischen den zwei verschiedenen Modi der Insulinverabreichung (subkutan gegen intradermale Infusion) wurde mit dem gepaarten Student-t-Test bestimmt.

[0057] Die pharmakodynamische Analyse von Insulin-Infusionsdaten wurde wie folgt berechnet. Plasmakonzentrationen von Glukose wurden als Surrogat für die pharmakologische Wirkung von Insulin verwendet. Die Änderung der Reaktionsvariablen R (Plasma-Glukosekonzentration) über die Zeit t wurde modelliert als

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

wobei k_{in} die Infusion nullter Ordnung von Glukose ist, k_{out} die Geschwindigkeitskonstante, die die Glukoseelimination beeinflusst, ist und E die Wirkung von Insulin gemäß der sigmoidalen Hill-Beziehung

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

ist, in der E_{max} die maximale Stimulation von k_{out} durch Insulin, EC_{50} die Insulinkonzentration ist, bei der die Stimulation von k_{out} halbmaximal ist, C die Konzentration von Insulin ist und γ der Hill-Koeffizient der Beziehung ist. Bei anfänglichen modellierenden Versuchen wurde die Plasmakonzentration von Insulin als Vermittler der pharmakologischen Reaktion verwendet. Dieser Ansatz erfasste jedoch nicht die Verzögerung in der Reaktion von Plasmaglukose auf ansteigende Konzentrationen von Plasmainsulin. Daher wurde schließlich ein Effektkompartiment-Modellierungsansatz eingesetzt, bei dem die Wirkung von Insulin von einem hypothetischen Effektkompartiment peripher zu dem systemischen pharmakokinetischen Kompartiment vermittelt wurde.

[0058] Die pharmakodynamische Analyse wurde in zwei Schritten vorgenommen. Im ersten Schritt der Analyse wurden Ausgangsschätzungen der mit der Ablagerung von Glukose verbundenen pharmakokinetischen Parameter (k_{out} und das Verteilungsvolumen der Glukose, $V_{Glukose}$) aus den Glukosekonzentration-Zeit-Daten bei der Negativkontrollbedingung bestimmt. Das vollständig integrierte pharmakokinetisch-pharmakodynamische Modell wurde dann gleichzeitig an die Glukosekonzentration-Zeit-Daten aus der Negativkontrollbedingung und jede Insulin-Zufuhrbedingung für jedes Tier angepasst (d.h. zwei Gruppen pharmakodynamischer Parameter wurden für jedes Tier erhalten: eine aus der gleichzeitigen Analyse der subkutanen Insulininfusions-/Negativkontrolldaten und eine aus der gleichzeitigen Analyse der intradermalen Insulininfusions-/Negativkontrolldaten). Bei allen pharmakodynamischen Analysen wurden die bei der pharmakokinetischen Analyse von Insulinkonzentration-Zeit-Daten von jedem Tier erhaltenen Parameter, die die Insulinablagerung beeinflussen, konstant gehalten.

[0059] Alle anderen pharmakokinetischen Analysen wurden unter Verwendung nicht-kompartimenteller Verfahren unter Verwendung ähnlicher im Stand der

Technik bekannter Softwareprogramme und Techniken durchgeführt.

[0060] Nach Beschreibung der Erfindung im Allgemeinen führen die folgenden spezifischen aber nicht beschränkenden Beispiele und die Bezugnahme auf die begleitenden Figuren verschiedene Beispiele für die Praktizierung des Hautzugangs-, Direktansteuerungs-Arzneimittelverabreichungsverfahrens und Beispiele von dermal verabreichten Arzneimittelsubstanzen aus, die verbesserte PK- und PD-Wirkungen bereitstellen.

[0061] Ein repräsentatives Beispiel einer einzelnen Nadel umfassenden Hautzugangsmikrovorrichtung wurde hergestellt aus 34-Gauge-Stahl (MicroGroup, Inc., Medway, MA) und eine einzelne 28°-Fase wurde unter Verwendung einer Karborund-Schleifscheibe mit Körnung 800 geschliffen. Die Nadeln wurden durch aufeinanderfolgende Ultraschallbehandlung in Aceton und destilliertem Wasser gereinigt und der Fluss wurde mit destilliertem Wasser geprüft. Die Mikronadeln wurden unter Verwendung von UV-gehärtetem Epoxidharz in Katheterrohr mit kleinem Gauge (Maersk Medical) fixiert. Die Nadellänge wurde unter Verwendung einer mechanischen Indexierplatte eingestellt, wobei der Anschlag des Katheterhubs als tiefenbegrenzende Kontrolle fungierte, und wurde durch optische Mikroskopie bestätigt. Für Experimente unter Verwendung von Nadeln verschiedener Längen wurden die exponierten Nadellängen unter Verwendung der Indexierplatte auf 0,5, 0,8, 1, 2 oder 3 mm eingestellt. Die Verbindung zur Flüssigkeitsdosiervorrichtung, entweder eine Pumpe oder Spritze, wurde über einen Luer-Adapter am Kathetereinlass hergestellt. Bei der Injektion wurden die Nadeln senkrecht zur Hautoberfläche inseriert und wurden entweder durch sanften Handdruck für Bolus-Zufuhr am Platz gehalten oder durch medizinisches Klebeband für längere Infusionen aufrecht gehalten. Die Vorrichtungen wurden sowohl unmittelbar vor als auch nach der Injektion auf Funktion und Flüssigkeitsfluss untersucht. Diese Luer-Lock-Einzelnadel-Katheter-Ausgestaltung wird im Folgenden als SS1_34 bezeichnet.

[0062] Weitere Array-Hautzugangsmikrovorrichtungen wurden hergestellt, bestehend aus Scheiben mit 1" Durchmesser, die aus Acrylpolymer hergestellt wurden, mit einer niedrigvolumigen Flüssigkeitswegverzweigung zu jeder einzelnen Nadel von einem zentralen Einlass. Die Flüssigkeitseinspeisung erfolgte über eine niedrigvolumige mit einer Hamilton-Mikrospritze verbundene Katheterleitung, und die Zufuhrate wurde über eine Spritzenpumpe kontrolliert. Die Nadeln wurden in der Scheibe mit einem kreisförmigen Muster von 15 mm Durchmesser angeordnet. Es wurden Drei-Nadel- und Sechs-Nadel-Anordnungen konstruiert, mit einem Nadel-zu-Nadel-Abstand von 12 bzw. 7 mm. Alle Array-Ausgestal-

tungen verwendeten Einfach-Fasen-, 34-G-Edelstahl-Mikronadeln von 1 mm Länge. Die 3-Nadel-12-mm-Abstand-Katheter-Ausgestaltung wird im Folgenden als SS3_34B, die 6-Nadel-7-mm-Abstand-Katheter-Ausgestaltung wird im Folgenden als SS6_34A bezeichnet.

[0063] Es wurden noch weitere Array-Hautzugangsmikrovorrichtungen hergestellt, bestehend aus Scheiben mit 11 mm Durchmesser, die aus Acrylpolymer hergestellt wurden, mit einer niedrigvolumigen Flüssigkeitswegverzweigung zu jeder einzelnen Nadel von einem zentralen Einlass. Die Flüssigkeitseinspeisung erfolgte über eine niedrigvolumige mit einer Hamilton-Mikrospritze verbundene Katheterleitung, und die Zufuhrate wurde über eine Spritzenpumpe kontrolliert. Die Nadeln wurden in der Scheibe mit einem kreisförmigen Muster von etwa 5 mm Durchmesser angeordnet. Drei-Nadel-Anordnungen mit etwa 4 mm Abstand, verbunden mit einem Katheter, wie oben beschrieben. Diese Ausgestaltungen werden im Folgenden als SS3S_34_1, SS3C_34_2 und SS3S_34_3 für 1 mm, 2 mm bzw. 3 mm Nadellänge bezeichnet.

[0064] Es wurde noch eine weitere ID-Infusions-Hautzugangsvorrichtung konstruiert unter Verwendung einer 30-Gauge-Edelstahlnadel, die in der Nähe der Spitze um einen 90-Grad-Winkel gekrümmt war, so dass die verfügbare Länge für die Hautpenetration 1-2 mm betrug. Der Nadelauslass (die Spitze der Nadel) war bei einer Tiefe von 1,7-2,0 mm in der Haut, wenn die Nadel inseriert wurde, und die gesamte lichte Höhe des Nadelauslasses betrug 1,0-1,2 mm.

Beispiel 1

[0065] Die langsame Insulin-ID-Infusionszufuhr wurde beim Schwein unter Verwendung einer hohlen, siliziumbasierten Einzellumen-Mikronadel (2 mm Gesamtlänge und 200 × 100 µm AD, entsprechend etwa 33 Gauge) mit einem Auslass 1,0 µm von der Spitze (100 µm lichte Höhe) gezeigt, unter Verwendung von im Stand der Technik (US-Patent Nr. 5.928.207) bekannten Verfahren hergestellt und mit einem Microbore-Katheter (Disetronic) verbunden. Das distale Ende der Mikronadel wurde in dem Kunststoffkatheter angeordnet und mit Epoxidharz eingeklebt, um einen tiefenbegrenzenden Anschlag zu bilden. Der Nadelauslass wurde ungefähr 1 mm jenseits des Epoxidanschlags angeordnet, wodurch die Penetration des Nadelauslasses in die Haut auf ungefähr 1 mm begrenzt wurde, was der Tiefe des intradermalen Raumes beim Schwein entspricht. Der Katheter wurde zur Kontrolle der Flüssigkeitszufuhr an eine MiniMed-507-Insulinpumpe angeschlossen. Das distale Ende der Mikronadel wurde in dem Kunststoffkatheter angeordnet und mit Epoxidharz eingeklebt, um einen tiefenbegrenzenden Anschlag

zu bilden. Der Nadelauslass wurde ungefähr 1 mm jenseits des Epoxidanschlags angeordnet, wodurch die Penetration des Nadelauslasses in die Haut auf ungefähr 1 mm begrenzt wurde, was der Tiefe des intradermalen Raumes beim Schwein entspricht. Die Durchgängigkeit des Flüssigkeitsweges wurde durch visuelle Beobachtung abgesichert und es wurden keine Verstopfungen bei Drücken, die durch eine Standard-1-cc-Spritze erzeugt werden, beobachtet. Der Katheter wurde über die integrale Luer-Verbindung am Katheterauslass an eine externe Insulin-Infusionspumpe (MiniMed 507) angeschlossen. Die Pumpe wurde mit Humalog™-(Lispro-)Insulin (Eli Lilly, Indianapolis, IN) gefüllt und der Katheter und die Mikronadel wurden mit Insulin nach Anweisungen des Herstellers vorbereitet. Sandostatin®-(Sandoz, East Hannover, NJ) Lösung wurde über IV-Infusion an anästhesierte Schweine verabreicht, um die basale Pankreasfunktion und Insulinsekretion zu unterdrücken. Nach geeigneter Induktionsdauer und Basislinienerfassung wurde die vorbereitete Mikronadel senkrecht zur Hautoberfläche bis zum Anschlagstop in die Flanke des Tieres eingeführt. Es wurde eine Insulininfusion bei einer Rate von 2 U/h verwendet und für 4 h aufrechterhalten. Blutproben wurden regelmäßig entnommen und auf Seruminsulinkonzentration und Blutglukosewerte analysiert. Basislinien-Insulinspiegel vor der Infusion befanden sich am Hintergrund-Detektionsniveau des Tests. Nach Beginn der Infusion zeigten die Seruminsulinspiegel einen Anstieg, der den programmierten Insulinraten entsprach. Die Blutglukosespiegel zeigten ebenfalls einen entsprechenden Abfall in Bezug auf die Negativkontrollen (NK) ohne Insulininfusion und dieser Abfall war im Verhältnis zur konventionellen SK-Infusion verbessert. Bei diesem Versuch wurde gezeigt, dass die Mikronadel die Hautbarriere angemessen durchbricht und ein Arzneimittel in vivo bei pharmazeutisch relevanten Raten zuführt. Für die ID-Infusion von Insulin wurde gezeigt, dass sie ein pharmakokinetisch annehmbarer Verabreichungsweg ist, und die pharmakodynamische Reaktion der Blutglukosereduktion wurde ebenfalls gezeigt. Die berechneten PD-Parameter für die ID-Infusion zeigen, dass Insulin viel schneller als über SK-Verabreichung absorbiert wird. Die Absorption aus dem ID-Raum beginnt nahezu sofort: die Lag-Zeit vor der Absorption (t_{lag}) betrug 0,88 gegenüber 13,6 min für ID bzw. SK. Auch die Aufnahmerate vom Verabreichungsort ist um ungefähr das 3fache erhöht, $k_a = 0,0666$ gg. $0,0225 \text{ min}^{-1}$ für ID bzw. SK. Die Bioverfügbarkeit von durch ID-Verabreichung zugeführtem Insulin ist gegenüber der SK-Verabreichung um ungefähr das 1,3fache erhöht.

Beispiel II

[0066] Bolus-Zufuhr von schnellwirkendem Lilly-Lispro-Insulin wurde unter Verwendung von ID- und SK-Bolus-Verabreichung durchgeführt. Die ID-Injektions-Mikrovorrichtung war die Array-Hautzu-

gangsausgestaltung SS3_34. 10 internationale Insulin-einheiten (U), entsprechend jeweils 100 µl Volumen, wurden diabetischen Yucatan-Minischweinen verabreicht. Die Testtiere waren vorher durch chemische Ablation von pankreatischen Inselzellen diabetisch gemacht worden, und waren nicht mehr in der Lage, Insulin zu sekretieren. Die Testtiere erhielten ihre Insulininjektion entweder durch die Mikronadelanordnung oder über eine 30-G-x-1/2-Zoll-Standardnadel, die seitlich in den SK-Geweberaum eingeführt wurden. Zirkulierende Serum-Insulinspiegel wurden unter Verwendung eines kommerziellen Chemilumineszenz-Testkits (Immulite, Los Angeles, CA) bestimmt und die Blutglukosewerte wurden unter Verwendung von Blutglukosestreifen bestimmt. ID-Injektionen wurden über manuellen Druck unter Verwendung einer analytischen Mikrospritze durchgeführt und wurden über ungefähr 60 sek verabreicht. Im Vergleich dazu erforderte die SK-Dosierung nur 2-3 sek. Bezug nehmend auf [Fig. 1](#) wird gezeigt, dass die Serum-Insulinspiegel nach Bolus-Verabreichung eine stärkere Aufnahme und Verteilung des injizierten Insulins bei Verabreichung über den ID-Weg zeigen. Die Zeit bis zur maximalen Konzentration (T_{max}) ist kürzer und die maximale erhaltene Konzentration (C_{max}) ist höher für ID- gg. SK-Verabreichung. Darüber hinaus zeigt [Fig. 2](#) auch, dass die pharmakodynamische biologische Reaktion auf das verabreichte Insulin, gemessen durch den Abfall der Blutglukose (BG), schnellere und größere Änderungen bei der BG zeigte, da früh nach der ID-Verabreichung mehr Insulin verfügbar war.

Beispiel III

[0067] Lilly Lispro wird als schnellwirkendes Insulin betrachtet, und weist im Vergleich zu Humaninsulin eine leicht veränderte Proteinstruktur auf. Hoechst-Normalinsulin bewahrt die native Proteinstruktur von Humaninsulin, ist chemisch ähnlich, weist jedoch eine langsamere Aufnahme als Lispro bei Verabreichung über den traditionellen SK-Weg auf. Beide Insulintypen wurden als Bolus über den ID-Weg verabreicht, um festzustellen, ob irgendwelche Unterschiede in der Aufnahme bei diesem Weg erkennbar sein würden. 5U jedes Insulintyps wurden unter Verwendung der Hautzugangsmikrovorrichtungsausgestaltung SS3_34 in den ID-Raum verabreicht. Die Daten der Insulinkonzentration gegen die Zeit sind in [Fig. 3](#) dargestellt. Bei Verabreichung über die ID-Route waren die PK-Profile für Normal- und schnellwirkendes Insulin im Wesentlichen identisch, und beide Insulintypen zeigten eine schnellere Aufnahme als durch die traditionelle SK-Route gegebenes Lispro. Dies ist ein Beweis, dass der Aufnahme-mechanismus für die ID-Verabreichung weniger durch geringfügige biochemische Änderungen in der verabreichten Substanz beeinflusst wird, und dass die ID-Zufuhr ein vorteilhaftes PK-Aufnahmeprofil für Normalinsulin bietet, das dem SK verabreichten

schnellwirkenden Insulin überlegen ist.

Beispiel IV

[0068] Bolus-Zufuhr von schnellwirkendem Lilly-Lispro-Insulin über Mikronadelanordnungen mit Nadeln unterschiedlicher Längen wurde vorgenommen, um zu zeigen, dass die präzise Deposition von Arzneimittel in den dermalen Raum erforderlich ist, um die PK-Vorteile und -Unterschiede im Verhältnis zu SK zu erhalten. Daher wurden 5U schnellwirkendes Lilly-Lispro-Insulin unter Verwendung der Hautzugangsausgestaltung SS3_34 verabreicht. Weitere Mikrovorrichtungen derselben Nadelarraykonfiguration wurden hergestellt, wobei die exponierten Nadeln der Mikrovorrichtungsanordnung verlängert wurden, um Anordnungen mit Nadellängen von 2 bis 3 mm einzuschließen. Die durchschnittliche dermale Gesamtdicke liegt beim Yucatan-Minischwein in einem Bereich von 1,5-2,5 mm. Es wird daher erwartet, dass die Insulindeposition für 1 mm, 2 mm bzw. 3 mm lange Nadeln in der Dermis, ungefähr an der Dermal/SK-Schnittstelle, und unterhalb der Dermis bzw. innerhalb der SK erfolgt. Die Bolus-Insulinverabreichung erfolgte wie in Beispiel II beschrieben. Die durchschnittlichen Insulinkonzentrationen gegen die Zeit sind in [Fig. 4](#) dargestellt. Die Daten zeigen klar, dass das resultierende PK-Profil mit der Verlängerung der Mikronadellänge anfängt, der SK-Verabreichung stärker zu ähneln. Diese Daten zeigen die Vorteile einer direkten Ansteuerung des dermalen Raumes, wobei diese Vorteile eine rasche Aufnahme und Verteilung sowie hohe Anfangskonzentrationen beinhalten. Da die Daten Durchschnittswerte mehrerer Beispiele sind, zeigen sie die erhöhte Variabilität der PK-Profile von längeren 2- und 3-mm-Mikronadeln untereinander nicht. Diese Daten zeigen, dass, da die Hautdicke sowohl zwischen Individuen und selbst bei einem einzelnen Individuum variieren kann, kürzere Nadellängen, die den dermalen Raum exakt ins Ziel nehmen, in ihren PK-Profilen reproduzierbarer sind, da sie das Arzneimittel beständiger in demselben Gewebekompartiment ablagern. Diese Daten zeigen, dass längere Mikronadeln, die Substanzen tiefer in dem dermalen Raum oder teilweise oder vollständig in dem SK-Raum ablagern, die PK-Vorteile im Vergleich zur flachen, direkt zielgerichteten Verabreichung an die stärker vaskularisierte dermale Region mindern oder eliminieren.

Beispiel V

[0069] Die Bolus-Zufuhr von schnellwirkendem Lantus-Insulin wurde über den ID-Weg zugeführt. Lantus ist eine Insulin-Lösung, die bei Injektion Mikropräzipitate am Verabreichungsort bildet. Diese Mikropartikel lösen sich im Körper langsam auf, um (nach der Literatur des Herstellers) einen stabileren niedrigen Spiegel von zirkulierendem Insulin als bei anderem derzeitigen langwirkenden Insulin wie beispielsweise

kristallinem Zinkpräzipitat (z.B. Lente, NHP) bereitzustellen. Lantus-Insulin (10-U-Dosis, 100 µl) wurde unter Verwendung der Hautzugangsausgestaltung SS3_34 und durch die Standard-SK-Methode wie vorher beschrieben an diabetische Yucatan-Minischweine zugeführt. Bezug nehmend auf [Fig. 5](#) wurden bei Verabreichung über den ID-Weg ähnliche PK-Profile im Vergleich zu SK erhalten. Kleiner Unterschiede beinhalten einen leicht höheren "Schub" unmittelbar nach der ID-Insulinzufuhr. Dies zeigt, dass selbst die Aufnahme von Substanzen mit sehr hohem Molekulargewicht oder kleiner Partikel über die ID-Verabreichung erreichbar ist. Noch bedeutsamer ist, dass dies die Tatsache stützt, dass weder der biologische Beseitigungsmechanismus im Körper, noch der Weg, auf dem die Arzneimittelsubstanz genutzt wird, durch den Verabreichungsweg merklich verändert wird. Dies ist extrem wichtig für Arzneimittelverbindungen, die eine lange Kreislauf-Halbwertszeit aufweisen (Beispiele wären große lösliche Rezeptorverbindungen oder andere Antikörper für die Krebsbehandlung, oder chemisch modifizierte Spezies wie beispielsweise pegylierte Arzneimittel).

Beispiel VI

[0070] Eine Bolus-ID-Zufuhr von menschlichem granulozytenkoloniestimulierendem Faktor (GCSF) (Neupogen) wurde über die Hautzugangsmikrovorrichtungsausgestaltungen SS3_34B (Array) oder SS1_34 (Einzelnadel) an Yucatan-Minischweine verabreicht. Die Zufuhrate wurde über eine Harvard-Spritzenpumpe kontrolliert und über eine Zeitdauer von 1-2,5 min verabreicht. [Fig. 6](#) zeigt die PK-Verfügbarkeit von GCSF im Blutplasma, detektiert durch einen für GCSF spezifischen ELISA-Immuntest. Die Verabreichung über IV- und SK-Zufuhr wurde als Kontrolle durchgeführt. Bezug nehmend auf [Fig. 6](#) zeigt die Bolus-ID-Zufuhr von GCSF die mit der ID-Zufuhr verbundene raschere Aufnahme. C_{max} wird bei ungefähr 30-90 Minuten erreicht, gegenüber 120 min für SK. Die Bioverfügbarkeit ist ebenfalls dramatisch erhöht, um einen ungefähren Faktor von 2, wie durch die sehr viel größere Fläche unter der Kurve (FUK) bewiesen wird. Zirkulierende Spiegel von GCSF sind für eine verlängerte Zeitdauer detektierbar, was darauf hindeutet, dass die ID-Zufuhr den intrinsischen biologischen Beseitigungsmechanismus oder dessen Geschwindigkeit für das Arzneimittel nicht verändert. Diese Daten zeigen auch, dass die Vorrichtungsausgestaltung einen minimalen Effekt auf die rasche Aufnahme des Arzneimittels aus dem ID-Raum ausübt. Die in [Fig. 7](#) dargestellten Daten zeigen auch das Maß und den Zeitverlauf der Expansion weißer Blutzellen als Ergebnis der GCSF-Verabreichung im Verhältnis zur Negativkontrolle (kein GCSF verabreicht). Die Zahlen weißer Blutzellen (WBZ) wurden durch klinische tierärztliche zytometrische Standardmethoden festgestellt. Die ID-Zufuhr zeigt dieselben klinisch signifikanten biologischen Er-

gebnisse. Obwohl alle Zufuhrmittel ungefähr gleiche PD-Ergebnisse ergeben, deuten diese Daten aufgrund des Anstiegs der Bioverfügbarkeit um ungefähr das 2fache darauf hin, dass die ID-Zufuhr die Verwendung der halben Dosis ermöglichen könnte, um im Vergleich zu SK im Wesentlichen dasselbe physiologische Ergebnis zu erzielen.

Beispiel VII

[0071] Ein ID-Verabreichungsexperiment wurde durchgeführt unter Verwendung einer Peptidarzneimittelleinheit: menschliches Parathormon 1-34 (PTH). PTH wurde für eine Zeitdauer von 4 h infundiert, gefolgt von einer 2 h Beseitigung. Eine Kontroll-SK-Infusion erfolgte durch eine 31-Gauge-Standardnadel, die unter Verwendung einer "Hautanhebe" ("Pinch-up")-Technik lateral zur Haut in den SK-Raum inseriert wurde. Die ID-Infusion erfolgte durch die Hautzugangsvorrichtungsausgestaltung SSB1_30 (eine 30-Gauge-Edelstahlnadel, die an der Spitze um einen 90°-Winkel gebogen wurde, so dass die verfügbare Länge für die Hautpenetration 1-2 mm betrug). Der Nadelauslass (die Spitze der Nadel) befand sich bei einer Tiefe von 1,7-2,0 mm in der Haut, wenn die Nadel inseriert war. Eine 0,64 mg/ml PTH-Lösung wurde bei einer Rate von 75 µl/h infundiert. Die Flussrate wurde über eine Harvard-Spritzenpumpe kontrolliert. Gewichtsnormalisierte PTH-Plasmaspiegel sind in Figur XX dargestellt. {Die gewichtsnormalisierten Zufuhrprofile zeigen eine größere Fläche unter der Kurve (AUK), was eine höhere Bioverfügbarkeit anzeigt, höhere Spitzenwerte an früheren Probenahmezeitpunkten (z.B. 15 und 30 min), was ein rascheres Einsetzen der ID-Zufuhr anzeigt, und einen raschen Abfall im Anschluss an die Beendigung der Infusion (ebenfalls ein Hinweis auf schnelle Aufnahme ohne Depoteffekt).}

[0072] Die obigen Beispiele und Ergebnisse demonstrieren, dass das erfinderische Zufuhrverfahren unter Verwendung von Mehrpunkt-Array-ID-Verabreichung und Einzelnadel-ID-Verabreichung zu rascherer Aufnahme mit höherem C_{max} als SK-Injektion führt. Die ID-Aufnahme und -Verteilung ist augenscheinlich unbeeinflusst von Vorrichtungsgeometrieparametern, bei Verwendung von Nadellängen von etwa 0,5 bis etwa 1,7 mm, Nadelanzahl und Nadelabstand. Es wurde keine Konzentrationsgrenze für die biologische Absorption gefunden und die PK-Profile wurden grundsätzlich durch die konzentrationsbasierte Zufuhr rate diktiert. Die primären Beschränkungen der ID-Verabreichung bestehen in Beschränkungen des Gesamtvolumens und der volumetrischen Infusionsrate für eine leakagefreie Einbringung von exogenen Substanzen in ein dichtes Gewebekompartiment. Da die Absorption von Arzneimitteln aus dem ID-Raum gegenüber der Vorrichtungsausgestaltung und der volumetrischen Infusionsrate unempfindlich zu sein scheint, können zahlreiche Formulie-

rungs/Vorrichtungskombinationen verwendet werden, um diese Beschränkungen zu überwinden und die erforderlichen oder gewünschten therapeutischen Profile bereitzustellen. Zum Beispiel können volumenlimitierte Dosierschemata umgangen werden, indem entweder konzentriertere Formulierungen verwendet werden oder die Gesamtzahl an Einbringungsorten erhöht wird. Darüber hinaus wird eine wirksame PK-Kontrolle erhalten, indem die Infusions- oder Verabreichungsrate von Substanzen manipuliert wird.

[0073] Im Allgemeinen stellt die ID-Zufuhr, wie sie durch die hier beschriebenen Verfahren über die Hautzugangsmikronadelvorrichtungen gelehrt wird, einen leicht zugänglichen und reproduzierbaren parenteralen Verabreichungsweg mit hoher Bioverfügbarkeit sowie die Möglichkeit zur Modulation von Plasmaprofilen durch Anpassen der Vorrichtungsinfusionsparameter bereit, da die Aufnahme nicht durch biologische Aufnahmeparameter geschwindigkeitslimitiert ist.

[0074] In den oben beschriebenen Beispielen zeigen die von der Erfindung praktizierten Verfahren die Fähigkeit, ein Arzneimittel in vivo mit stark verbesserten pharmazeutisch relevanten Raten zuzuführen. Diese Daten zeigen, dass ein verbessertes pharmakologisches Ergebnis für die ID-Verabreichung, wie sie durch die beschriebenen Verfahren gelehrt wird, von anderen Arzneimitteln beim Menschen gemäß den erfindungsgemäßen Verfahren der Verwendung zu erwarten wäre.

Patentansprüche

1. Anwendung einer pharmazeutisch oder biologisch verträglichen Substanz, die aus der Gruppe ausgewählt ist, bestehend aus Diagnostika, Arzneimitteln und anderen Substanzen, die therapeutische oder gesundheitliche Vorteile bereitstellen, zur Herstellung eines Medikaments zur Anwendung in einem Verfahren zur direkten Abgabe einer Substanz in einen „intradermalen Raum“ in der Haut eines humanen Patienten, worin die abgegebene Substanz eine verbesserte Pharmakokinetik im Vergleich zur Pharmakokinetik nach der subkutanen Injektion aufweist, wobei das Verfahren die Verabreichung der Substanz durch mindestens eine Hohlnadel mit kleinem Gauge umfasst, die eine Austrittsöffnung mit einer exponierten Höhe zwischen 0 und 1 mm aufweist, wobei die Austrittsöffnung in die Haut bis zu einer Tiefe von zwischen 0,3 mm und 2 mm dergestalt inseriert wird, dass die Abgabe der Substanz in einer Tiefe zwischen 0,3 mm und 2 mm erfolgt.

2. Anwendung nach Anspruch 1, worin die verbesserte Pharmakokinetik eine erhöhte Bioverfügbarkeit der Substanz darstellt.

3. Anwendung nach Anspruch 1, worin die verbesserte Pharmakokinetik eine Abnahme von $T_{\max}$ darstellt.

4. Anwendung nach Anspruch 1, worin die verbesserte Pharmakokinetik eine Erhöhung von $C_{\max}$ darstellt.

5. Anwendung nach Anspruch 1, worin die verbesserte Pharmakokinetik eine Abnahme von T_{lag} darstellt.

6. Anwendung nach Anspruch 1, worin die verbesserte Pharmakokinetik eine verbesserte Absorptionsrate darstellt.

7. Anwendung nach Anspruch 1, worin die verbesserte Pharmakokinetik eine erhöhte Bioverfügbarkeit der Substanz, eine Abnahme von $T_{\max}$, eine Erhöhung von $C_{\max}$, eine Abnahme von T_{lag} und eine verbesserte Absorptionsrate darstellt.

8. Anwendung nach Anspruch 1, worin die pharmazeutisch oder biologisch verträgliche Substanz ein Neutrazeutikum darstellt.

9. Anwendung nach Anspruch 1, worin das Diagnostikum eine makromolekulare Substanz darstellt, die aus der Gruppe ausgewählt ist, bestehend aus Inulin, ACTH, einem LH-releasing-Hormon, GH-releasing-Hormon, Cholecystokinin, Parathormon und Fragmenten davon, einem Schilddrüsen-releasing-Hormon und Analogen davon, Sekretin und dergleichen.

10. Anwendung nach Anspruch 9, worin das Diagnostikum aus der Gruppe ausgewählt ist, bestehend aus Corticotropin zur Injektion, Gonadorelin-Hydrochlorid, Sermorelin-Acetat, Sincalid, Teriparatid-Acetat und Protirelin.

11. Anwendung nach Anspruch 1, worin das Therapeutikum aus der Gruppe ausgewählt ist, bestehend aus:

α -1-Antitrypsin, Antiangiogenetika, Antisense, Butorphanol, Calcitonin und Analogen, Ceredase, COX-II-Hemmern, Dermatika, Dihydroergotamin, Dopaminagonisten und -antagonisten, Enkephalinen und anderen Opioidpeptiden, epidermalen Wachstumsfaktoren, Erythropoetin und Analogen, Follikel-stimulierendem Hormon, G-CSF, Glucagon, GM-CSF, Granisetron, Wachstumshormon und Analogen (einschließlich GH-releasing-Hormon), Wachstumshormon-Antagonisten, Hirudin und Hirudin-Analogen, wie zum Beispiel Hirulog, IgE-Suppressoren, Insulin, Insulintropin und Analogen, insulinähnlichen Wachstumsfaktoren, Interferonen, Interleukinen, Luteinisierungshormon, LH-releasing Hormon und Analogen, Heparinen, niedermolekularen Heparinen und anderen natürlichen, modifizierten oder syntheti-

schen Glycoaminoglykanen, M-CSF, Metoclopramid, Midazolam, monoklonalen Antikörpern, pegylierten Antikörpern, pegylierten Proteinen oder jedweden Proteinen, modifiziert mit hydrophilen oder hydrophoben Polymeren oder zusätzlichen funktionellen Gruppen, Fusionsproteinen, Einketten-Antikörperfragmenten oder dieselben mit jedweder Kombination von angelagerten Proteinen, Makromolekülen oder zusätzlichen funktionellen Gruppen davon, narkotischen Analgetika, Nicotin, nicht steroidal Antiphlogistika, Oligosacchariden, Ondansetron, Parathormon und Analogen, Parathormon-Antagonisten, Prostaglandin-Antagonisten, Prostaglandinen, rekombinanten löslichen Rezeptoren, Scopolamin, Serotonin-Agonisten und -Antagonisten, Sildenafil, Terbutalin, Thrombolytika, Gewebsplasminogenaktivatoren, TNF und einem TNF-Antagonisten, den Vakzinen, mit oder ohne Träger(n)/Adjuvantien, einschließlich Prophylaktika und therapeutischer Antigene (einschließlich, aber nicht begrenzt auf ein Unter-einheit-Protein, Peptid und Polysaccharid, Polysaccharid-Konjugate, Toxoide, genetisch basierter Vakzine, lebend abgeschwächter, reassortanter, inaktiverter, Ganzzellen, Virus- und Bakterien-Vektoren) im Zusammenhang mit Substanzabhängigkeit, Arthritis, Cholera, Cocain-Abhängigkeit, Diphtherie, Tetanus, HIB, der Lyme-Krankheit, dem Meningococcus, Masern, Mumps, Rubella, Varicella, Gelbfieber, dem Respiratory-Syncytial-Virus, Japanischer Enzephalitis, dem Pneumococcus, dem Streptococcus, Typhus, Influenza, Hepatitis, einschließlich Hepatitis A, B, C und E, Otitis media, Tollwut, Poliomyelitis, HIV, Parainfluenza, dem Rotavirus, dem Epstein-Barr-Virus, CMV, Chlamydien, dem nicht typisierbaren Hä-mophilus, Moraxella catarrhalis, dem humanen Papillomavirus, Tuberkulose, einschließlich BCG, Gonorrhoe, Asthma, Atherosklerose, Malaria, E. coli, Alzheimer-Krankheit, H. pylori, Salmonella, Diabetes, Krebs, Herpes simplex, dem humanen Papillom und dergleichen, anderen Substanzen, einschließlich aller der bedeutenden Therapeutika, wie zum Beispiel Mittel gegen Erkältungen, Substanzabhängigkeit, Allergie, Erbrechen, Adipositas, Osteoporose, Antiinfektiosa, Analgetika, Anästhetika, Anorektika, Antiarrhythmika, Antiasthmata, Antikonvulsiva, Antidepressiva, Antidiabetika, Antihistaminika, entzündungshemmender Mittel, Antimigräne-Präparate, Mittel gegen Reisekrankheit, Mittel gegen Nausea, Antineoplastika, Antiparkinson-Mittel, Antipruriginosa, Antipsychotika, Antipyretika, Anticholinergika, Benzodiazepin-Antagonisten, Vasodilatoren, einschließlich allgemeiner, koronarer, peripherer und cerebraler, knochenstimulierender Mittel, zentralnervöser Stimulanzien, Hormonen, Hypnotika, Immunsuppressiva, Muskelrelaxanzien, Parasympatholytika, Parasympathomimetika, Prostaglandinen, Proteinen, Peptiden, Polypeptiden und anderer Makromoleküle, Psychostimulanzien, Sedativa, Präparate gegen sexuelle Unterfunktion und Tranquillanzien.

12. Anwendung nach Anspruch 1, worin die Substanz über eine Zeitdauer von nicht mehr als zehn Minuten verabreicht wird.

13. Anwendung nach Anspruch 1, worin die Substanz über eine Zeitdauer von mehr als zehn Minuten verabreicht wird.

14. Anwendung nach Anspruch 1, worin die Substanz ein Peptid oder Protein darstellt.

15. Anwendung nach Anspruch 1, worin die Substanz bei einer Rate zwischen 1 nl/min und 200 ml/min verabreicht wird.

16. Anwendung nach Anspruch 1, worin die Substanz ein Hormon darstellt.

17. Anwendung nach Anspruch 14, worin das Protein oder Peptid aus der Gruppe ausgewählt ist, bestehend aus Insulin, Granulocyten-stimulierendem Faktor und PTH.

18. Anwendung nach Anspruch 1, worin die Substanz eine Nukleinsäure darstellt.

19. Anwendung nach Anspruch 1, worin die Substanz ein Molekulargewicht von weniger als 1000 Dalton aufweist.

20. Anwendung nach Anspruch 1, worin die Substanz ein Molekulargewicht von größer als 1000 Dalton aufweist.

21. Anwendung nach Anspruch 1, worin die Substanz hydrophob ist.

22. Anwendung nach Anspruch 1, worin die Substanz hydrophil ist.

23. Anwendung nach Anspruch 1, worin die Nadeln) im Wesentlichen senkrecht zur Haut insertiert wird/werden.

24. Anwendung nach Anspruch 1, worin die Nadel eine Mikronadel mit einer Länge von ca. 0,5 mm bis ca. 1,7 mm darstellt.

25. Anwendung nach Anspruch 24, worin die Mikronadel eine Nadel von 30 bis 34 Gauge darstellt.

26. Anwendung nach Anspruch 24, worin die Mikronadel eine Austrittsöffnung von 0 bis 1 mm aufweist.

27. Anwendung nach Anspruch 24, worin die Mikronadel in einer Abgabevorrichtung konfiguriert ist, welche die Mikronadel senkrecht zur Hautoberfläche positioniert.

28. Anwendung nach Anspruch 24, worin die Mikronadel in einer Anordnung von Mikronadeln enthalten ist.

29. Anwendung nach Anspruch 28, worin die Anordnung 3 Mikronadeln umfasst.

30. Anwendung nach Anspruch 28, worin die Anordnung 6 Mikronadeln umfasst.

Es folgen 7 Blatt Zeichnungen

Anhängende Zeichnungen

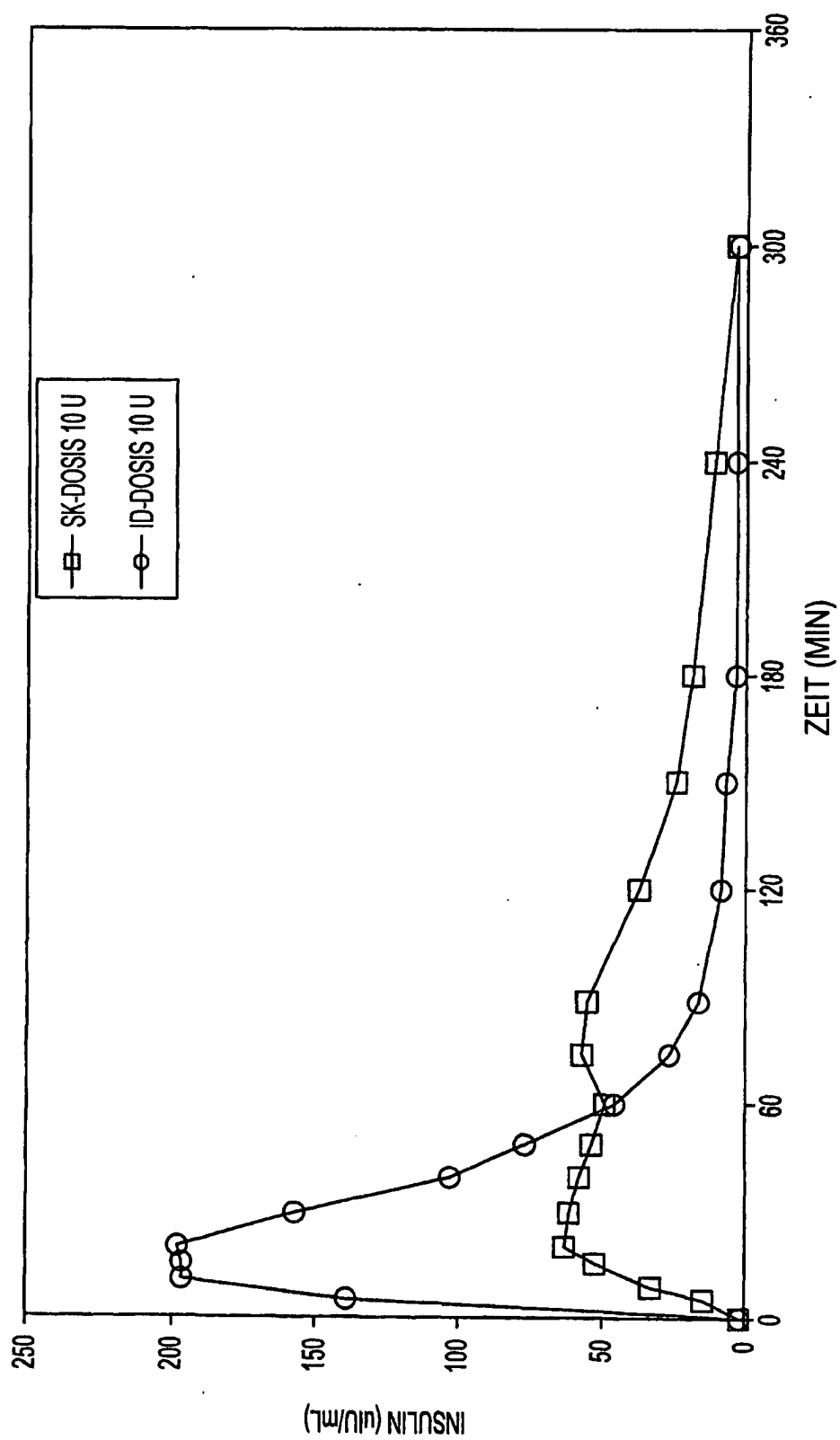


FIG. 1

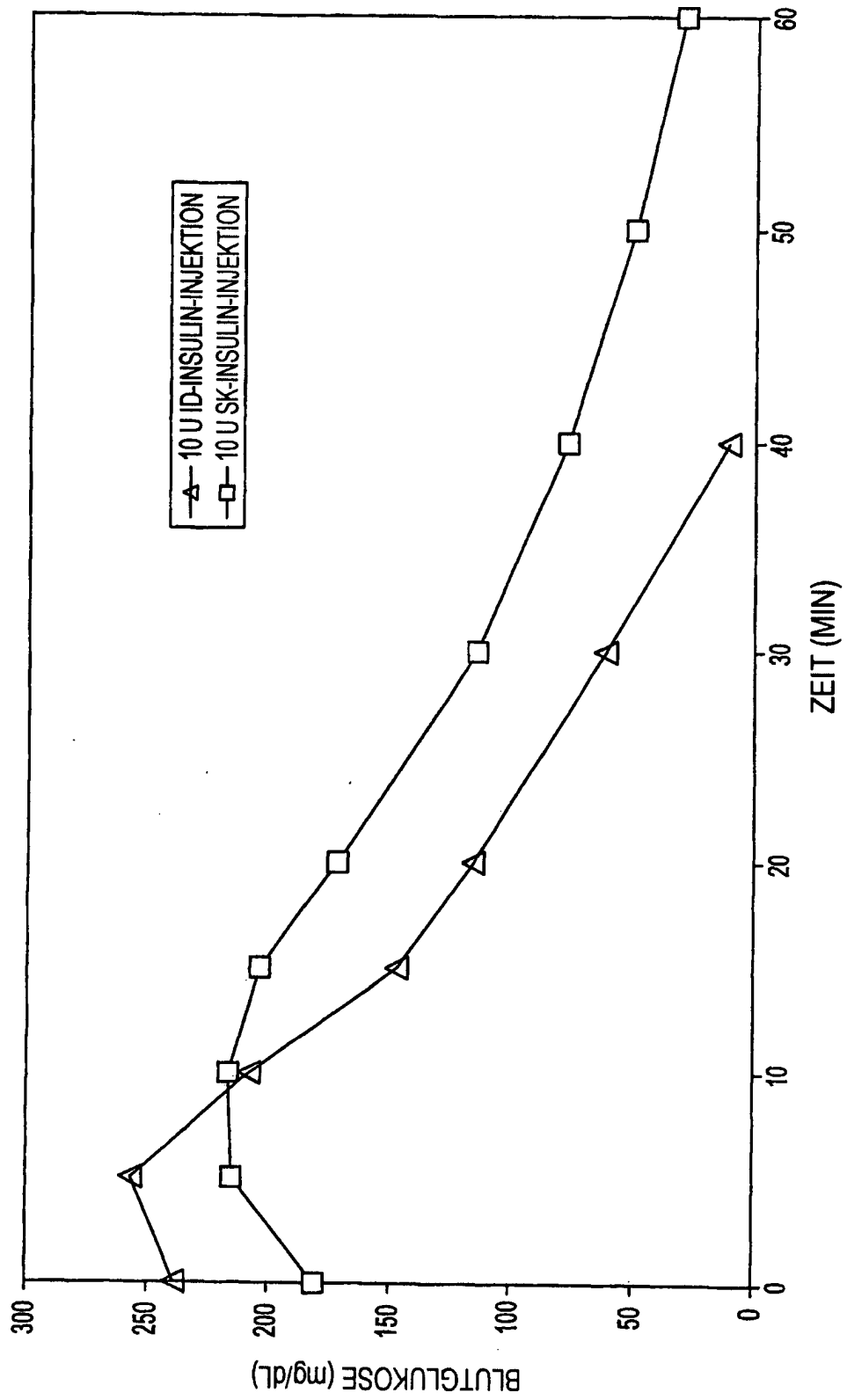


FIG. 2

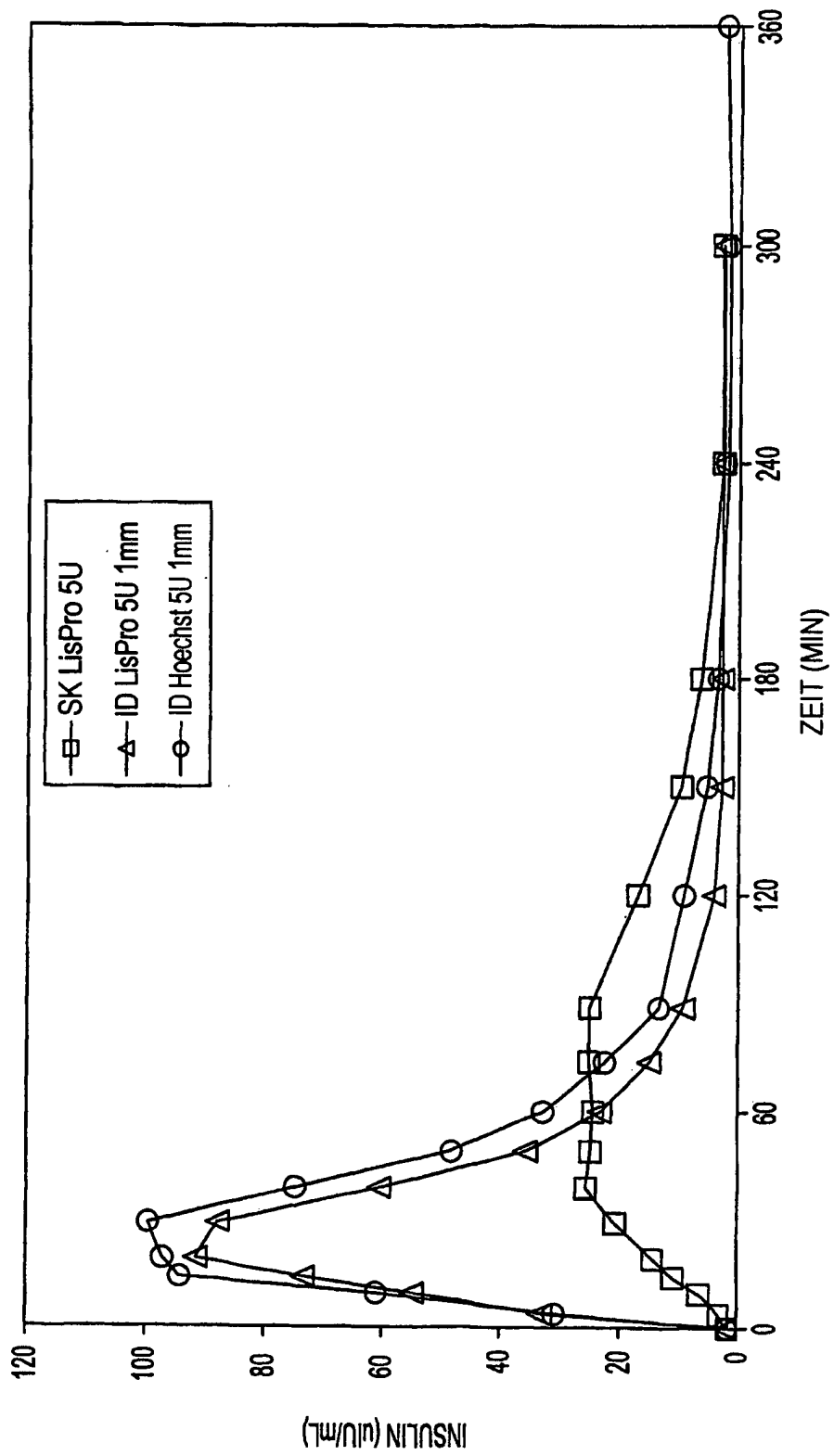


FIG. 3

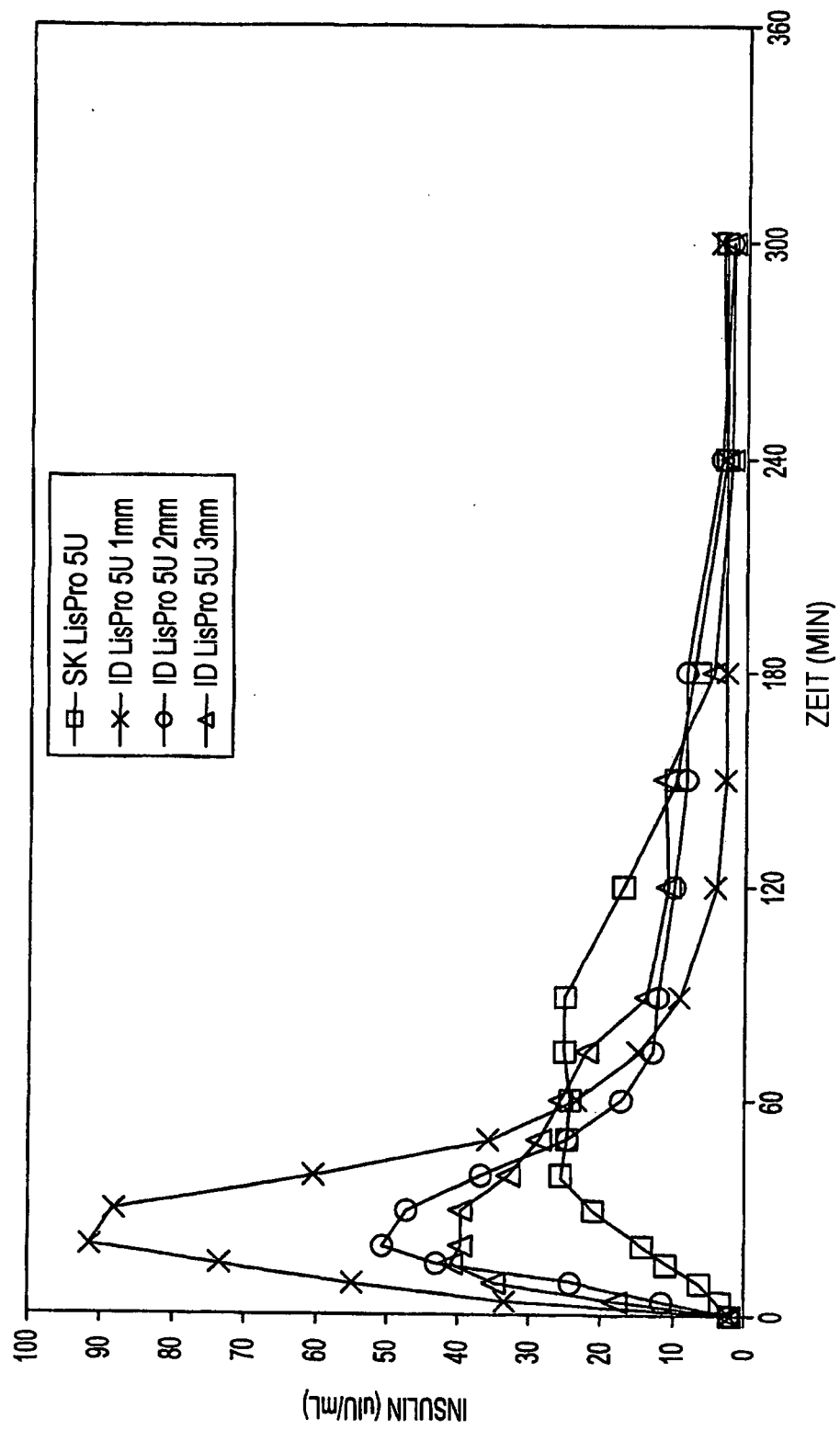


FIG. 4

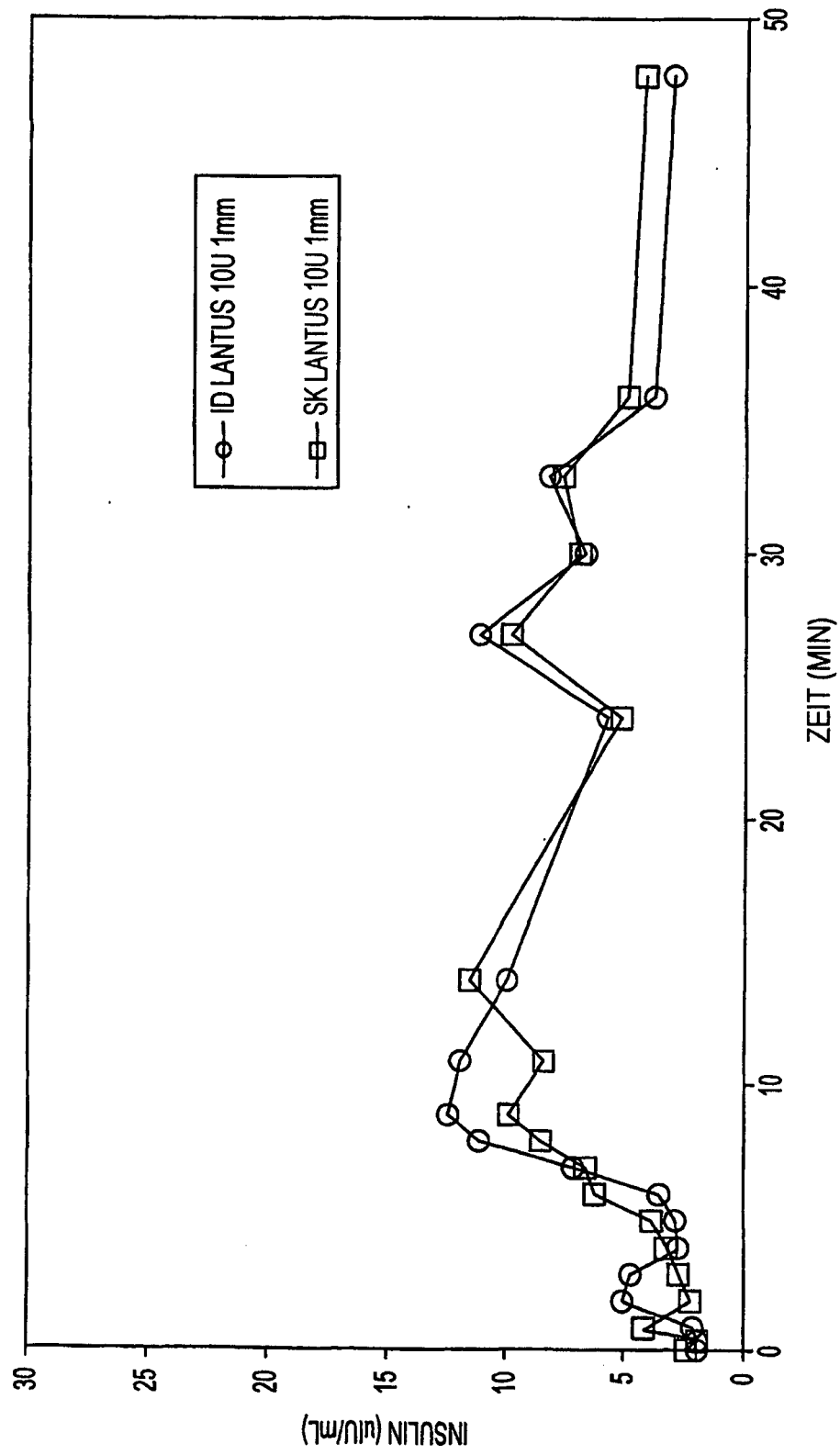


FIG. 5

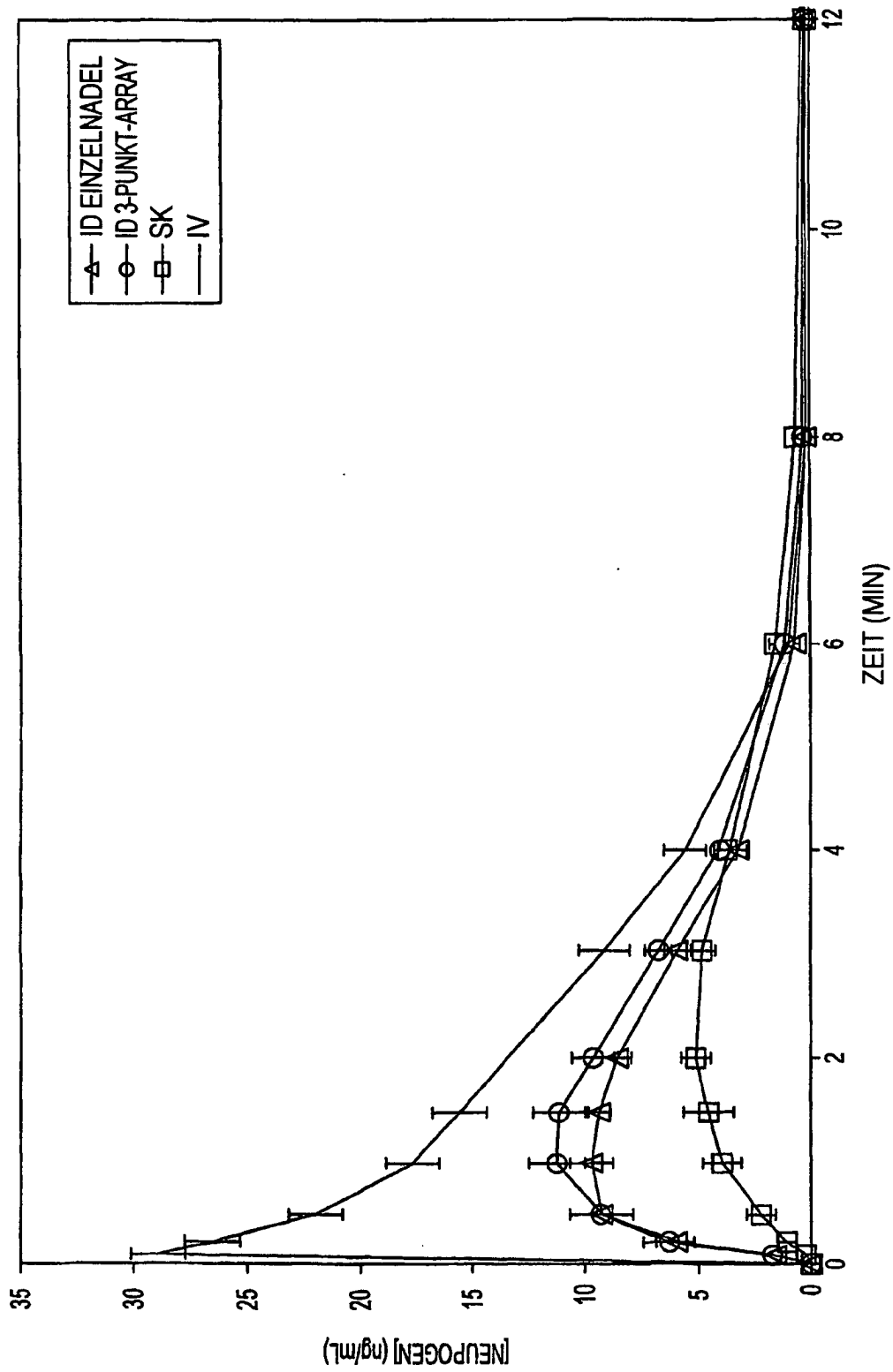


FIG. 6

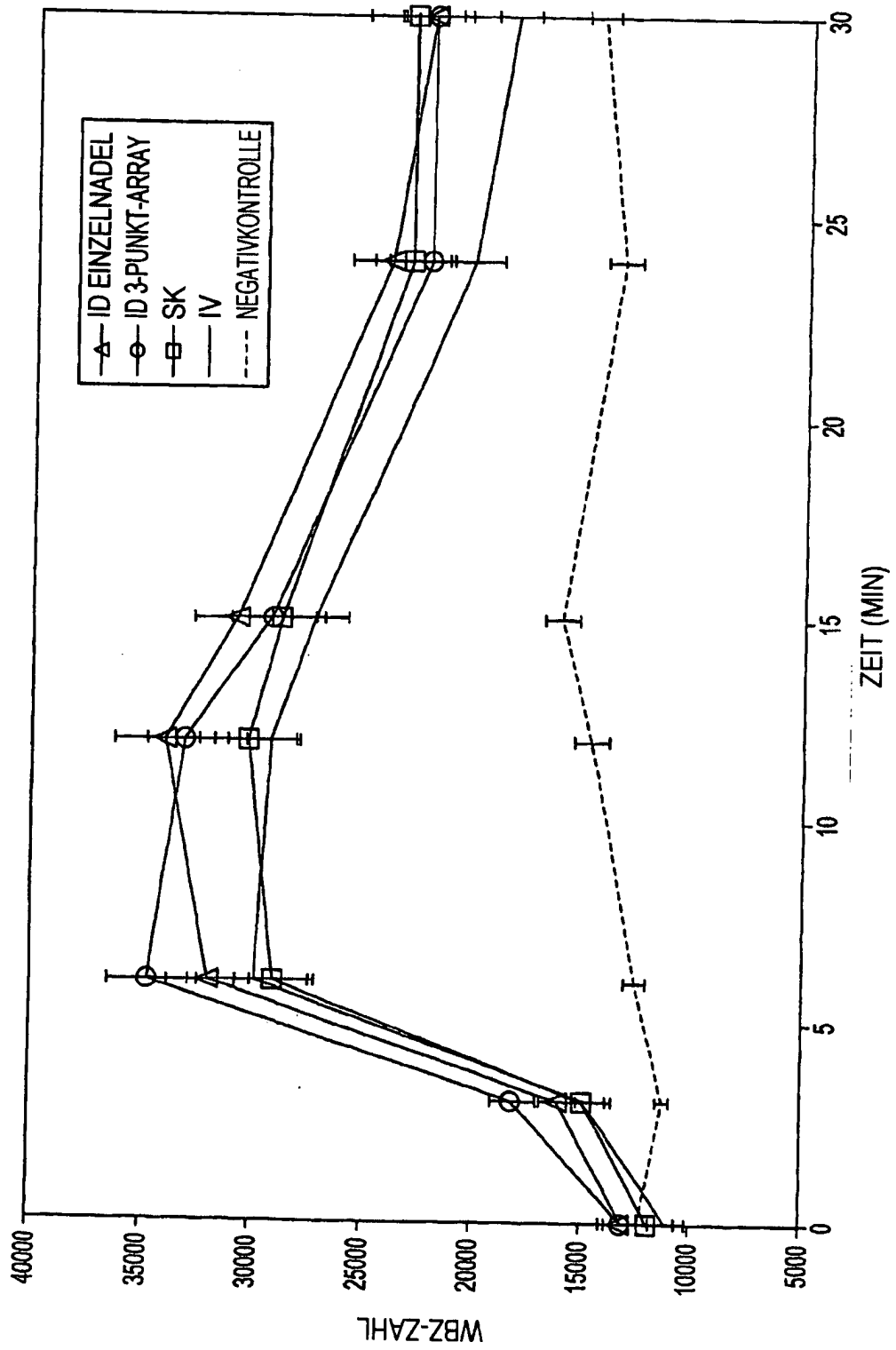


FIG. 7