

Beispiele für Handelspräparate

Pharma			
Handelsname	Wirkstoff	Indikation	Firma
Dermaroller® (Nadeln 0,5-2,5 mm)	ohne	Hyperpigmentation, Narbenbehandlung	Dermaroller GmbH
Soluvia® Prefillable Microinjection System, IDflu®, Intanza®, Fluzone® Intradermal	Influenza Viren	Immunisierung gegen Influenza	Mikronadelsystem: Becton Dickinson Impfstoffe: sanofi
Microjet®	diverse	diverse	NanoPass Technologies Ltd.
Kosmetik/Consumer Care			
Dermaroller® (Nadeln < 0,5 mm)	ohne (ggf. Anwendung mit Hyaluronsäure oder anderen Wirkstoffen)	Verbesserung der Hautbeschaffenheit, Faltenbehandlung	Dermaroller GmbH
MicroHyal®	Hyaluronsäure	Verbesserung der Hautbeschaffenheit, Faltenbehandlung	CosMed Pharmaceutical Co. Ltd.

1. Einleitung

Transdermale Therapeutische Systeme sind Arzneiformen, die Wirkstoffe nach Permeation der Haut systemisch zur Verfügung stellen. Die Wirkstofffreisetzung aus transdermalen Systemen erfolgt durch passive Diffusion aus einem Wirkstoffreservoir oder einer Matrix bestehend aus Wirkstoff und Polymer. Allerdings sind transdermale Systeme limitiert auf Arzneistoffe, die in der Lage sind die Hauptdiffusionsbarriere der Haut, das Stratum Corneum, zu überwinden. Ein Molekulargewicht von nicht mehr als 500 Da, ein Verteilungskoeffizient Log P Oktanol/Wasser von ca. 1-3 und ein Schmelzpunkt von weniger als 200°C gelten dabei als notwendige Eigenschaften von Wirkstoffen, die durch passive Diffusion verabreicht werden können.

Um die Hautdurchlässigkeit von Wirkstoffen zu erhöhen, sind zahlreiche Ansätze untersucht worden, die die Durchlässigkeit des Stratum Corneum erhöhen sollen. Durch chemische Permeationsbeschleuniger, in Kombination mit Matrix- oder Reservoirpflastern, ist es z.B. möglich, Wirkstoffe mit Molekulargewichten von Größer 500 Dalton über die Haut systemisch aufzunehmen. Unter Energie getriebenen sogenannten aktiven Pflastertechnologien haben

Iontophorese, Sonophorese und Anlegen von Druckwellen Interesse und Hoffnung geweckt. Im Rahmen der hautverträglichen Anwendung lassen diese Methoden aber in der Regel nur eine mäßige Steigerung der Wirkstoffpermeation zu. Der Hauptvorteil dieser Methoden liegt eher in der Verkürzung der Zeit bis zum Wirkeintritt (lag time) bei solchen Stoffen die auch passiv transdermal verabreicht werden können.

2. Transdermale Wirkstoffverabreichung unter Verwendung von Mikronadeln

Die Hauptmotivation für die Anwendung von Mikronadeln ist, dass es unter minimal invasiven Bedingungen möglich ist, die systemische Aufnahme von Wirkstoffen, die durch passive Diffusionstechnologien nicht oder nicht ausreichend aufgenommen werden, signifikant zu erhöhen. Die Perforation der Haut durch Mikronadeln geschieht dabei häufig vor der Applikation eines wirkstoffhaltigen Pflasters. Bei anderen Ansätzen wird der Wirkstoff auf massive Mikronadeln aufgetragen oder befindet sich in einem Hohlraum in der Mikronadel (Abb. 1).

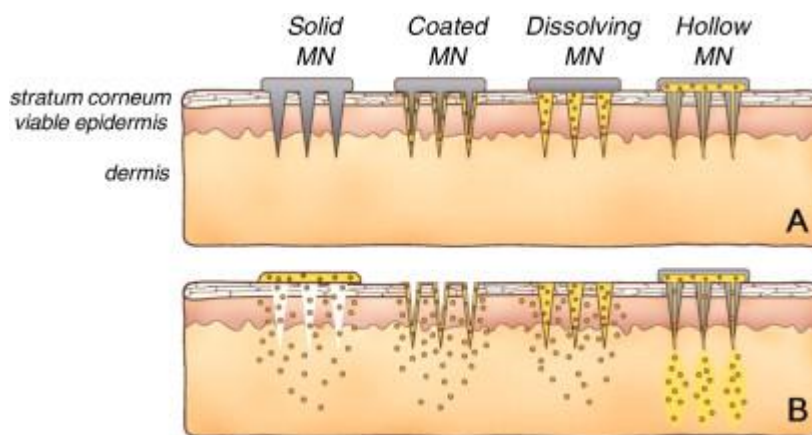


Abb. 1: Übersicht über verschiedene Mikronadelsysteme (Quelle 1). Mikronadeln perforieren zunächst die Haut (A) und anschließend Freisetzung von Arzneistoffen (B). Massive Mikronadeln (solid MN) perforieren die Haut, anschließend Aufbringen einer Wirkstoff-haltigen topischen Formulierung. Bei überzogenen Mikronadeln (coated MN) wird der Wirkstoff von der Oberfläche der Mikronadel freigesetzt. Bei Wasser löslichen oder bioabbaubare Mikronadeln (dissolving MN) wird der Wirkstoff während des Auflösens der Mikronadel freigesetzt. Über hohle Mikronadeln (hollow MN) können flüssige Formulierungen appliziert werden.

Mikronadeln bestanden anfänglich überwiegend aus Silizium. Heutzutage stehen auch Systeme aus Metall, Kunststoffen, bioabbaubaren Polymeren oder wasserlöslichen Zuckern zur Verfügung (Abb. 2). Hauptvorteil von Mikronadeln aus Silizium ist, dass Herstelltechnologien (Ätztechnologien) der Computerchipindustrie angewandt werden können. Nachteil dieser Mikronadeln ist jedoch der hohe Preis von großflächigen Produkten und die Sprödigkeit des Materials mit dem Risiko von Absplitterungen in der Haut. Hauptvorteil von Systemen basierend auf bioabbaubaren Polymeren oder wasserlöslichen Zuckern ist, dass Absplitterungen von Mikronadeln durch den Körper abgebaut werden.

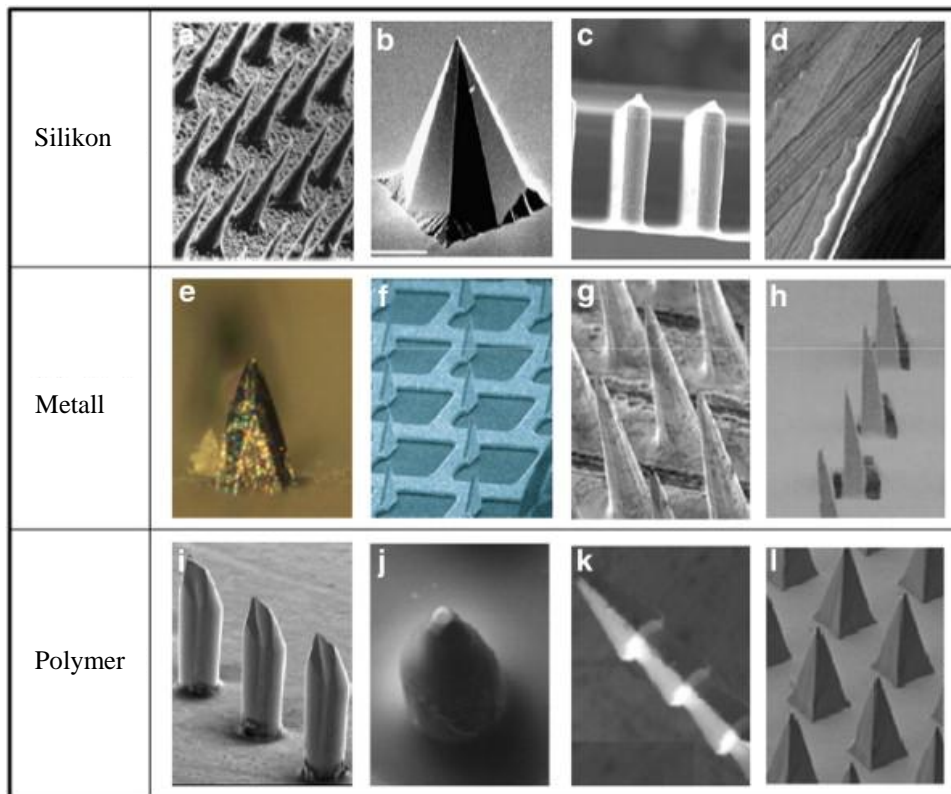


Abb. 2: Massive Mikronadeln aus Silikon, Metall oder Polymermaterialien (Quelle 1).

Die Größe der Mikronadelarrays und die Anzahl und der Abstand der Nadeln ist begrenzt durch den mechanischen Widerstand, den die Haut solchen System entgegensetzt (sogenannter Fakir Effekt). Typische Nadelsysteme sind daher nur wenige Quadratzentimeter groß und weisen eine Nadelzahl im unteren zweistelligen Bereich auf. Um größere Hautareale zu behandeln, wurden sogenannte Mikronadel Rollersysteme entwickelt (2). Diese Systeme werden aus eben flächigen Mikronadelarrays hergestellt, die anschließend auf zylindrische Rollersysteme aufgebracht werden. Anfänglich galt eine Nadellänge von 100 bis 200 μm als erstrebenswert, da bei einer solchen Eindringtiefe die Schmerzrezeptoren in der Dermis noch nicht erreicht und eine schmerzfreie Applikation somit möglich ist. Diese relativ kurzen Nadeln dringen allerdings bei der Applikation eines Arrays teilweise nur unvollständig oder gar nicht in die Haut ein, da die Hautoberfläche je nach Alter und Körperpartie deutliche Poren und Unebenheiten aufweist. Mit Mikronadeln im Bereich 300 bis 500 μm lässt sich diese Applikationssicherheit verbessern, ohne dass nennenswerte Einstichempfindungen auftreten.

2.1 Massive Mikronadeln, überzogene Mikronadeln und bioabbaubare Mikronadeln

Massive Mikronadeln werden häufig zur Vorbehandlung von Hautoberflächen verwendet. Durch anschließendes Aufbringen von Pflastern, Gelen oder Cremes können Wirkstoffaufnahmearten signifikant erhöht werden. Neben der Applikation von Molekülen mit einem Molekulargewicht von kleiner 500 Dalton, können dabei auch Peptide und Proteine mit Molekulargewichten größer 500 Dalton aufgenommen werden.

Bei wirkstoffüberzogenen Nadeln muss die sehr geringe Beladung (wenige μg) berücksichtigt werden. Es können nur sehr dünne Beschichtungen verwendet werden, da die Nadelschärfe ansonsten beeinträchtigt wird. Als Coating Methoden stehen sogenannte Dipping Methoden

(Eintauchen der Nadel in eine Wirkstofflösung) oder Sprühtrocknungsmethoden zur Verfügung (3). Durch die sehr geringe Wirkstoffbeladung sind überzogene Mikronadeln insbesondere für die transdermale Immunisierung interessant, da die Menge des präsentierten Antigens sehr gering sein kann und auch die Reproduzierbarkeit der Dosierung nicht sehr hoch sein muss.

Zur Überwindung der eingeschränkten Beladbarkeit mit Wirkstoffen wurden lösliche oder bioabbaubare Nadeln entwickelt, bei denen der Wirkstoff in die Nadelfläche eingearbeitet ist. Häufig werden für solche Systeme hydrophile Hilfsstoffe wie Zuckeralkohole und Hydroxypropyl Methylcellulose verwendet, die im trockenen Zustand eine hohe mechanische Festigkeit besitzen. Lösliche oder bioabbaubare Mikronadeln werden in der Regel durch Lösungsmittelverdampfungsverfahren hergestellt. Nach Einbringen einer Polymerlösung (z.B. wässrige Lösung) in eine geeignete Form, wird anschließend das Lösungsmittel bei erhöhter Temperatur und/oder erniedrigtem Druck verdampft. Ein Nachteil solcher Systeme ist häufig, dass die verwendeten hydrophilen Polymere zur Aufnahme von Feuchtigkeit tendieren. Nur bei trockener Herstellung und Lagerung kann die Form einer spitzen und scharfen Mikronadel über Monate konserviert werden. Häufig setzt durch Feuchtigkeitsaufnahme eine Fluidisierung des Materials ein, die angesichts hoher Oberflächenspannung zu einem Umbau der Mikronadel zu einem Formkörper mit geringer Oberfläche pro Volumen führt. Bei einigen Polymeren kann unter Raumluftbedingungen ein Umbau der Mikronadel innerhalb weniger Stunden beobachtet werden (4).

2.2 Mikronadeln mit Hohlraum

Hohladeln sind eine weitere Alternative, um die begrenzte Wirkstoffbeladung der überzogenen Mikronadeln zu überwinden. Diverse Nadeldesigns wurden dabei entwickelt, die ein sicheres Einschneiden in die Haut gewährleisten sollen, um den erforderlichen Kraftaufwand bei einem Array von Nadeln zu verringern (Abb. 3). Bei Hohladelnsystemen besteht die Möglichkeit, dass die Verabreichung der Wirkstofflösung unter Druck erfolgen kann. Über unterschiedliche Drücke kann somit von einer schnellen Bolus Verabreichung bis hin zu langsamer Infusion der Wirkstoff appliziert werden.

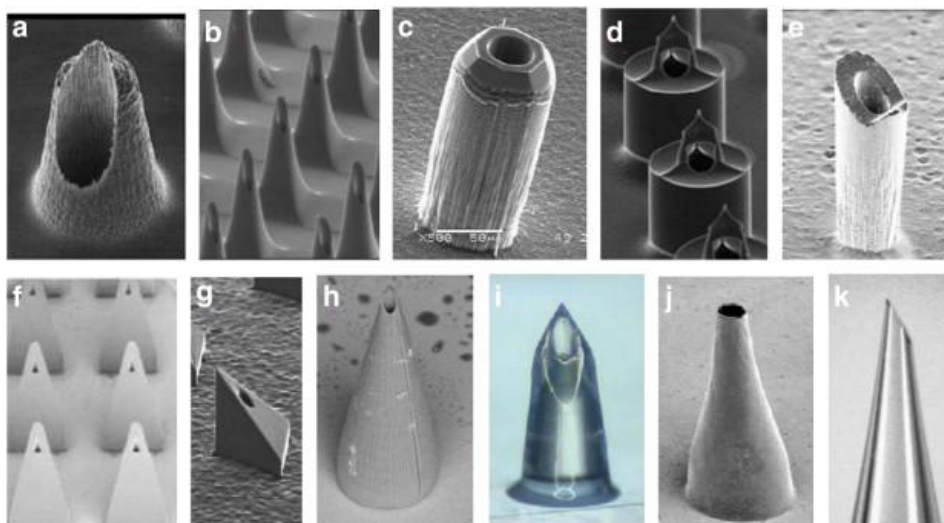


Abb. 3: Mikronadeln mit Hohlraum aus Silikon oder Polymermaterialien (Quelle 1).

Mikronadeln mit Hohlraum werden in der Regel durch Ätztechniken oder auch Laserbrenntechniken hergestellt. Bei Hohladeln besteht die Herausforderung unter anderem darin, alle Nadeln eines Arrays dicht schließend in die Haut einzuführen. Im Falle einer nicht eingedrungenen Nadel kann der Flüssigkeitsstrom wegen des geringen Widerstandes nur dort auf die Hautoberfläche austreten, anstatt über die anderen Nadeln mit größerem Widerstand in das subepidermale Gewebe.

3. Anwendung von Mikronadeln

Mikronadeln wurden ursprünglich entwickelt, um die Hautdurchlässigkeit von Wirkstoffstoffen zu erhöhen. Heute werden diese Systeme auch zur intrazellulären und intraokularen Applikation angewandt. Das Hauptanwendungsgebiet ist aber weiterhin der transdermale Weg. Hauptvorteil der Mikronadelsysteme gegenüber passiven transdermalen Systemen ist, dass neben kleinen Wirkstoffmolekülen auch Peptide, Proteine und Impfstoffe systemisch verabreicht werden können.

Inzwischen stehen zahlreiche kommerzielle Mikronadelsysteme für medizinische und kosmetische Anwendungen zur Verfügung, die weltweit vermarktet werden. Das erste zugelassene Produkt war der Dermaroller[®] (<http://dermaroller.com>). Dieser besteht aus massiven Mikronadeln aus Metall mit einer Mikronadellänge von 0,2-2,5 mm. Die kürzeren Nadeln werden im Home Care Bereich zur Verbesserung der Hautbeschaffenheit benutzt, die längeren Nadeln in Kliniken zur Behandlung von Hyperpigmentation. Der Dermaroller[®] wurde zunächst 1999 in Europa zugelassen, steht inzwischen aber weltweit zur Verfügung.

Kürzlich zugelassen wurde das sogenannte MicroHyal[®] Mikronadelsystem (<http://www.cosmed-pharm.co.jp>). Dieses System besteht aus löslichen Mikronadeln, die als Pflaster auf die Haut aufgebracht werden und Hyaluronsäure zur Behandlung von Falten abgeben. MicroHyal[®] wurde 2008 in Japan zugelassen und wird dort auch weiterhin vermarktet.

Soluvia[®] ist eine einzelne hohle Mikronadel, die 1,5 mm lang ist und mit einer Spritze verbunden ist (<http://www.bd.com/pharmaceuticals/products/microinjection.asp>). Das System wird weltweit unter den Namen IDflu[®], Intanza[®] und Fluzone Intradermal[®] zur intradermalen Vakzinierung verwendet (http://en.sanofi.com/press/press_releases/2009/ppc_24214.asp).

Zudem wurde von der amerikanischen FDA ein Mikronadelsystem mit dem Handelsnamen Microjet[®] zugelassen (<http://www.nanopass.com>). Das Device besteht aus vier hohlen Mikronadeln, die an Standardspritzen angeschlossen werden können.

4. Schlussfolgerungen

Zahlreiche Neuerungen sind auf dem Gebiet der Mikronadelsysteme während der letzten 15 Jahre entstanden. Durch moderne Herstellmethoden werden diese Systeme inzwischen im großtechnischen Maßstab unter großer Präzision hergestellt. Mikronadelsysteme sind dabei zur Applikation von kleinen und großen Wirkstoffmolekülen geeignet. Insbesondere durch die Weiterentwicklung von löslichen und bioabbaubaren Mikronadeln, sowie Hohladeln gelingt es inzwischen Wirkstoffe in höheren Dosierungen zu verabreichen.

5. Literatur

1. Kim, Y.C., Park, J.H, Prausnitz, M.R., Microneedles for drug and vaccine delivery. *Adv. Drug Deliv. Rev.*, 2012. doi:10.1016/j.addr.2012.04.005.
2. Doddaballapur, S., Microneedling with dermaroller. *J. Cutan. Aesthet. Surg.*, 2009. 2: p. 110-111.
3. Gill, H.S. and Prausnitz M.R., Coated microneedle for transdermal derlivery. *J. Control. Release*, 2007. 117: p. 227-237.
4. Donnelly, R.F., Morrow, D.I., Singh, T.R., Migalska, K., McCarron, P.A., O'Mahony, C., Woolfson, A.D., Processing difficulties and instability of carbohydrate microneedlle arrays. *Drug Dev. Ind. Pharm.*, 2009. 35(10): p. 1242-1253.