

尖端载药气泡可溶性微针的制备与透皮效果分析

朱龙, 庄俭, 赵泽伟, 黄尧, 孙靖尧, 刘俸溢, 薛庆隆, 吴大明

北京化工大学 塑料机械与塑料工程研究所, 北京 100029

朱龙, 庄俭, 赵泽伟, 黄尧, 孙靖尧, 刘俸溢, 薛庆隆, 吴大明. 尖端载药气泡可溶性微针的制备与透皮效果分析. 生物工程学报, 2022, 38(6): 2281-2291.

ZHU L, ZHUANG J, ZHAO ZW, HUANG Y, SUN JY, LIU FY, XUE QL, WU DM. Preparation and transdermal effect of a tip-loaded bubble-soluble microneedle. Chin J Biotech, 2022, 38(6): 2281-2291.

摘要: 气泡微针作为一种新型的经皮递药技术, 可以实现无痛精确给药, 引起了研究者极大的关注。为了提高微针携带药物的利用率, 本文提出了一种尖端载药气泡可溶性微针的制备方法。在微针成型过程中将气泡形成于针体内, 药物集中到微针顶端。重点研究了气泡微针的制备优化工艺, 并探究了起泡剂浓度、干燥温度、溶液黏度对气泡微针成型效果的影响, 同时对其透皮效果进行了分析。实验结果表明, 气泡微针成型工艺稳定, 成型率在 90% 以上, 同时将成型周期缩短至 4 h 左右。药物主要集中在微针针尖, 高度在 180 μm , 气泡的高度在 250 μm , 且该微针阵列能够在小鼠皮肤上打出微通道, 微针的针体能够在 5 min 内迅速溶解。透皮扩散实验表明, 气泡微针能够在 1 min 内迅速释放约 48% 的药物, 5 min 内共释放约 91% 的药物。微针阵列的气泡微结构能够阻碍药物向基底的扩散, 有效提高了药物的利用率, 为微针透皮给药的实际应用提供了一定技术依据。

关键词: 气泡微针; 尖端载药; 两步浇注法; 工艺优化; 透皮效果

Preparation and transdermal effect of a tip-loaded bubble-soluble microneedle

ZHU Long, ZHUANG Jian, ZHAO Zewei, HUANG Yao, SUN Jingyao, LIU Fengyi, XUE Qinglong, WU Daming

Institute of Plastic Machinery and Plastic Engineering (IPME), Beijing University of Chemical Technology, Beijing 100029, China

Abstract: As a new transdermal drug delivery technology, bubble microneedle could achieve painless

Received: December 31, 2021; Accepted: March 2, 2022; Published online: March 8, 2022

Corresponding author: ZHUANG Jian. E-mail: zhuangjian@mail.buct.edu.cn

and precise drug delivery, which has attracted great attention from researchers. In order to improve the utilization rate of the drug carried by microneedle, we proposed a method for preparing a tip-loaded bubble-soluble microneedle. During the molding process of the microneedle, air bubbles were formed in the needle body, and the drug was concentrated on the needle tip. The preparation process of the bubble microneedle was optimized. The effects of foaming agent concentration, drying temperature, and solution viscosity on the forming of bubble microneedles were explored. Furthermore, the transdermal effect of the product was analyzed. The experimental results showed that the bubble microneedle forming process was stable, with the forming rate above 90% and the forming cycle shortened to about 4 h. The drug was mainly concentrated on the tip of the microneedle, with a length of 180 μm , and the length of the bubble was 250 μm . Moreover, the microneedle array can create microchannels on the mouse skin, and the needle bodies can be rapidly dissolved within 5 min. The bubble microneedle could rapidly release about 48% of the drug within 1 min and about 91% of the drug within 5 min. The bubble microstructure of the microneedle array hindered the diffusion of the drug to the substrate, which improves the utilization rate of the drug. This study provides a technical basis for the practical application of microneedle for transdermal drug delivery.

Keywords: bubble microneedle; cutting-edge drug loading; two-step pouring method; process optimization; transdermal effect

微针作为一种新型的经皮给药技术,具有高效、无痛、安全等特点,能刺穿角质层屏障,提高药物的递送效率,有效避免了常规给药方式给药效率低、患者服从性差等缺点,可用于疫苗、胰岛素等药物的递送^[1-5]。随着微机电系统(micro-electro-mechanical system, MEMS)的发展,实心微针、空心微针、涂层微针和溶解微针等多种微针给药类型被研制开发^[6-11]。其中基于硅或金属的固体微针和涂层微针虽然具有优良的机械性能,能够显著增强皮肤的渗透性,但是其复杂的制备程序、较低的载药量以及较差的生物相容性限制了其进一步应用^[12-13]。

与上述微针相比,聚合物可溶性微针的制备较为简单,具有优良的可降解性与生物相容性,近年来已成为靶向给药领域的研究热点^[14-17]。在之前的一些研究中,聚合物可溶性微针将药物包裹在整个微针阵列中,但刺入皮肤后只有微针的尖端溶解,而微针背衬层的药物未得到

利用^[18-20]。因此,为了提高药物的利用率,尖端载药可溶性微针的研究得到了关注。Yu等评估了分层微针的可行性,在微针的针尖与针体搭载不同药物以治疗银屑病和关节病变^[21]。Chen等开发了一种可嵌入的箭头型微针以实现抗原的递送^[22]。特别值得一提的是是一种具有气泡式结构的可溶性微针,这种气泡式的结构能够将药物集中到微针顶端,可以减少药物从尖端到基材的迁移,能够使得微针具有更高的药物利用效率^[23-27]。然而,目前关于气泡微针的成型工艺以及微针成型过程中气泡影响因素的研究鲜于报道,还存在工艺不稳定、周期过长等问题。如Wang等首先制备了气泡微针的针尖部分与气泡式结构,冷冻干燥后将一片提前制备出的薄板粘贴在微针的底部,脱模后得到气泡微针阵列^[23,27]。但是这种制备工艺无法一步成型气泡微针阵列,需要花费时间制备微针的底部薄板,制备流程较为复杂;而Li等在

前人基础上通过两次浇注工艺一步成型气泡微针阵列,虽然简化了气泡微针制备流程,但是其气泡微针的制备周期过长,总干燥时间甚至超过 60 h^[25]。因此,迫切寻求一种稳定简单同时制备周期短的气泡微针成型工艺。

本文提出了一种工艺步骤简单、制备周期短的两步浇注法制备气泡微针,选择利多卡因作为模型药物,以聚乙烯醇 (Poly(vinyl alcohol), PVA)、聚乙烯吡咯烷酮 (Polyvinylpyrrolidone, PVP)、透明质酸 (Hyaluronic acid, HA) 为基质材料制备了可溶性气泡微针阵列。同时提出了一种气泡微针成型的优化工艺,系统研究了起泡剂浓度、溶液黏度、温度对气泡成型效果的影响。对小鼠腹部皮肤进行了穿刺与溶解实验,并对其穿刺结果进行了表征,同时通过体外透皮扩散实验研究了气泡微针的透皮释药效果。

1 材料与方法

1.1 材料

聚乙烯醇 (PVA, 平均分子量为 31 000 kDa)、透明质酸 (HA, 平均分子量为 350 kDa)、聚乙烯吡咯烷酮 (PVP, 平均分子量为 58 000 kDa)、品红、磷酸盐缓冲盐溶液 (PBS)、利多卡因、乙醇均购自上海阿拉丁生化科技股份有限公司 (中国)。ICR 小鼠与离体皮肤购自北京维通利华实验动物有限公司 (中国)。聚二甲基硅氧烷 (polydimethylsiloxane, PDMS) 模具由摩方科技有限公司 (中国) S130 设备制备。本研究所使用的溶解液均为去离子水。

1.2 表征和设备

选择光学显微镜 (JTVMS-1510T, 东莞佳腾有限公司) 和扫描电子显微镜 (S-4700, 日本日立有限公司) 对微针结构形状和细节特征进行观察和表征。使用真空干燥机 (DZF-6065, 巩义市裕华仪器有限公司) 用于制造微针的抽

真空过程。使用透皮渗透仪 (TP-6, 天津新洲科技有限公司) 进行体外透皮扩散实验。使用紫外分光光度计 (UV2 600, Shimadzu Company) 对透皮扩散实验中采集的溶液进行分析。

1.3 气泡微针的制备

两步浇注法制备气泡微针的工艺流程如图 1 所示。

首先,配置出 10% PVA 水溶液、10% 利多卡因乙醇溶液、5% PVP 乙醇溶液,将三者按照 2:2:1 的体积比进行混合。将含有利多卡因的混合溶液浇注到 PDMS 模具表面,厚度约为 0.2 mm,将其放置在干燥箱中,50 °C 下干燥 30 min。由于聚合物溶液较少,溶液在真空作用下形成凹陷结构,进而得到气泡微针的针尖部分。

然后,将 5% HA 与 10% PVA 以 1:1 体积比混合,将此混合溶液浇注在微针模具上,厚度约为 0.8 mm。将模具放置在冷冻干燥箱内,真空度与温度分别设置为 5 000 Pa 与 -10 °C 静置 20 min。此时,在真空作用下,具有一定黏度的基底溶液在微针底部形成一定大小的气泡式结构。

最后,将 PDMS 模具置入 65 °C 干燥箱内,干燥 2 h,随后将微针从模具中脱模得到具有气泡式结构的微针阵列。使用两步浇注工艺能够一步成型气泡微针阵列,不仅制造简单、高效,同时将气泡微针的制备周期缩短至 4 h。

1.4 体外透皮性能测试

为评价微针的皮肤刺入性能以及微针溶解能力,以离体小鼠皮肤为模型进行透皮性能实验。简而言之,使用 10 N 的力在垂直方向上将 MN 阵列 (7×7 阵列) 压在离体小鼠皮肤上。5 min 后将 MN 阵列从皮肤表面移除,然后在光学显微镜下观察 MNs 与小鼠皮肤。同时为了进一步研究气泡微针的刺入皮肤效果,分别施加 0.5 N、1 N、1.5 N、2 N 的力对微针进行刺入皮肤实验,

使用显微镜观测微针刺入皮肤的深度变化。

1.5 给药性能评定

为评价气泡微针的体外透皮释药性能，分别使用气泡微针穿刺与表面药液涂抹两种方法对离体小鼠皮肤进行处理，将相同药量的药液涂抹在皮肤上作为对照组，气泡微针穿刺作为实验组，利用透皮渗透仪对两组小鼠皮肤进行盐酸利多卡因透皮渗透实验。分别在给定时间(0.5 min、1 min、2 min、3 min、4 min、5 min)后从透皮扩散仪的接收室中取 3 mL 样本溶液，待所有取样结束后，使用紫外分光光度计(UV2600, Shimadzu Company)测定样品吸光度，计算微针的药物释放率，透皮给药实验均重复 3 次。

1.6 安全性评价

为了研究气泡可溶性微针的安全性，通过拇指按压将其插入小鼠背部皮肤(动物实验获得中日友好医院实验动物福利伦理委员会的批

准，伦理委员会批准号 zryhyy21-22-05-02)，10 min 后取出，观察 0 min、5 min、10 min、20 min、30 min 后小鼠皮肤的愈合情况以及有无刺激反应。

2 结果与分析

2.1 气泡微针形态与结构表征

图 2 显示了两步浇注法制备的负载利多卡因的气泡可溶性微针。气泡微针阵列的成型周期压缩至 4 h 以内，微针的成型率在 90% 以上。为了区分微针针尖与基底材料，将针尖溶液与次甲基蓝溶液混合。如图 2A 所示，药物主要集中在微针针尖，高度在 180 μm ，气泡的高度在 250 μm ，制备的气泡可溶性微针的高度和底部直径分别为 500 μm 和 300 μm ，两根针之间的中心距为 1 mm。图 2B 显示药物成功封装在 MN 的尖端，气泡的存在阻碍了药物向基底的扩散，提高了药物的利用率。

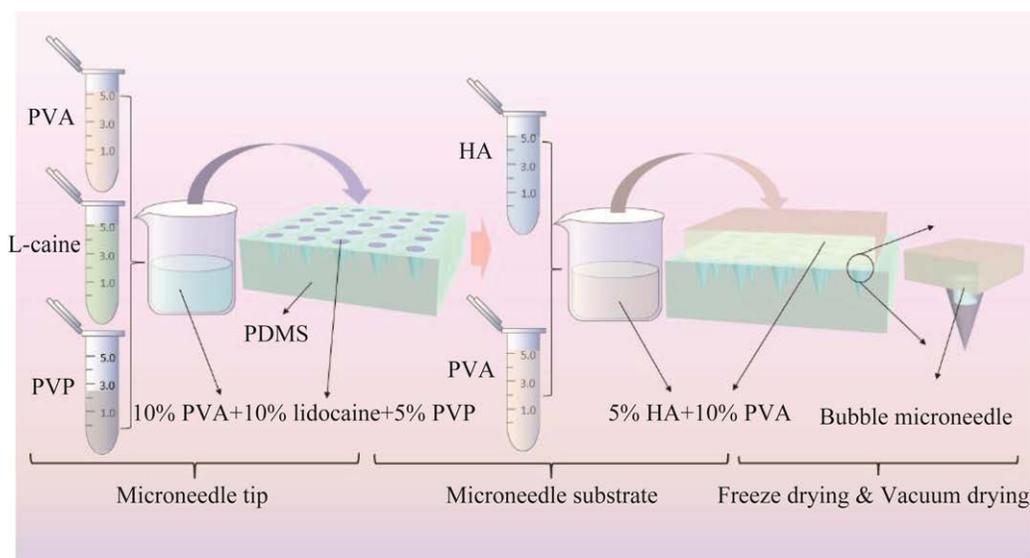


图 1 两步浇注法制备气泡微针的工艺流程图

Figure 1 The process flow of the two-step pouring method for preparing bubble microneedles.

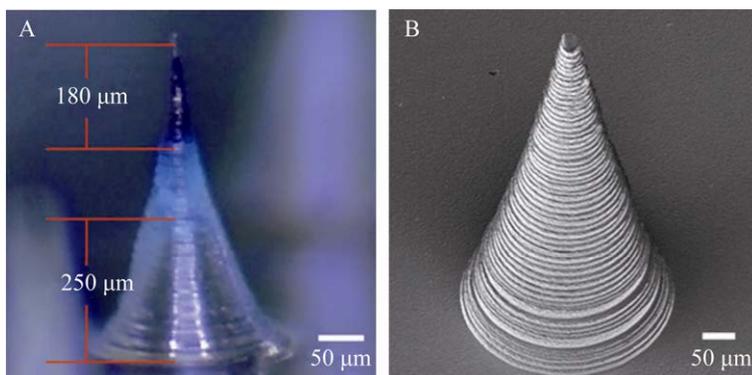


图2 气泡可溶性微针阵列

Figure 2 Bubble-soluble microneedle array. (A) Micrograph of the bubble microneedle. (B) Scanning electron micrograph of the bubble microneedle.

2.2 气泡成型的影响因素

2.2.1 起泡剂浓度对气泡成型的影响

起泡剂是一类能够降低水的表面张力进而加速气泡的生成以及上浮行为的表面活性剂。为了提高气泡成型率，本文将不同浓度的仲辛醇起泡剂与药物溶液进行混合，然后使用两步浇注法制备气泡可溶性微针。

分别配制了含有 5%、10%、15%、20%和 25%浓度的仲辛醇药物溶液进行实验。实验设计气泡微针的气泡高度在 250 μm，设计在不同真空度的条件下制备气泡微针阵列。然后观察微针最终成型后气泡微结构的高度，进而筛选出当气泡微结构高度为 250 μm 时真空度的大小。比较在不同仲辛醇浓度下，气泡微结构高度为 250 μm 时真空度数值的变化。同时观察 7×7 微针阵列中具有气泡微结构微针的数目，计算气泡成型率。通过对比真空度数值的变化以及气泡成型率，确定仲辛醇的最佳浓度。

仲辛醇浓度对气泡成型率以及气泡增大到相同大小时所需真空度的影响如图 3 所示。从图 3 中可以看出，随着仲辛醇浓度的升高，微针的气泡成型率出现先升高后下降的现象。原因是低浓度的仲辛醇降低了溶液的表面张力，有助于气泡的形成。但是随着浓度的提高，溶液中没有矿物颗粒等物质让气泡进行吸附，且

基底溶液中无仲辛醇。进而导致药物与基底溶液的张力梯度过大，也增强了流动性，最终使得气泡形成失败。因此，综合考虑到各种因素的影响，仲辛醇的浓度应低于 10%。

同时图 3 显示，随着仲辛醇浓度的逐渐提高，微针溶液中气泡增大到相同大小时所需的真空度先出现了小幅升高，随后曲线变得平稳。进一步实验表明，仲辛醇溶液有助于气泡的形成，但低浓度与高浓度的作用差距并不大。

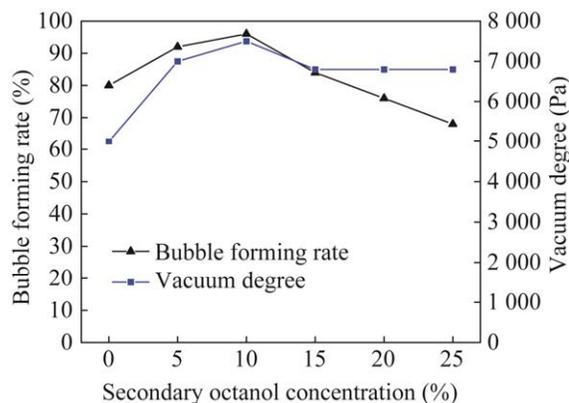


图3 仲辛醇浓度对气泡成型率以及气泡增大到相同大小时所需真空度的影响

Figure 3 The effect of secondary octanol concentration on the bubble forming rate and the vacuum required when the bubbles increase to the same size.

2.2.2 干燥温度对气泡存留的影响

在进行干燥时,具有一定厚度的溶液层内部会形成较大的温度梯度与表面张力梯度,从而会影响到气泡的成型。因此,需要探究干燥温度以及溶液层的厚度对气泡成型率的影响。由于溶液层的厚度会显著影响阵列的成型周期,所以溶液层的厚度需控制在 15 mm 以下,否则微针的干燥时间将会超过 3 h。

本实验分别设置 5 mm、10 mm、15 mm 厚度溶液层,研究干燥温度以及不同厚度的溶液层对气泡成型率的影响。为避免溶液黏度影响气泡微针的成型效果,在此过程中并不添加起泡剂,且溶液中各个材料浓度均保持一致。在溶液干燥过程中均保持真空度为 8 000 Pa 以保证微针针尖充分成型。

干燥温度以及溶液层的厚度对气泡成型率的影响如图 4 所示。随着干燥温度的提高,5 mm 与 10 mm 溶液层的气泡成型率快速下降。这是因为溶液层的厚度太薄,随着干燥温度的升高,高黏度的溶液层的温度梯度以及流动性显著增强,气泡上浮的阻力减小,气泡成型率出现明显下降。而 15 mm 溶液层的气泡成型率下降

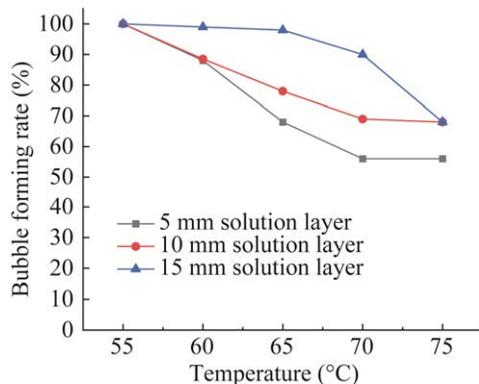


图 4 干燥温度以及溶液层的厚度对气泡成型率的影响

Figure 4 Effects of drying temperature and thickness of solution layer on bubble forming rate.

较为缓慢,气泡成型率首先保持着相对稳定,随着温度超过 70 °C,气泡成型率才出现了明显下降。

对比 3 个变化曲线可知,15 mm 溶液层的气泡成型率显著高于 5 mm 和 10 mm 溶液层。分析原因是在较高厚度的溶液层中,不仅气泡上浮的阻力较大,而且气泡的内部温度低于外部,进而使得气泡易于成型。同时为了保证气泡的成型率,干燥温度应随着溶液层厚度的减小而降低。因此,综合考虑气泡成型率与微针贴片的成型周期,溶液层的厚度在 8–15 mm 之间最为适宜,干燥温度设置在 55–68 °C 范围内。

2.2.3 溶液黏度对气泡逃逸的阻滞

溶液黏度的大小也会影响溶液中气泡的逃逸。制备过程中为了阻止气泡上浮破裂,模具上方的溶液要有较高的黏度。通过提高 PVA 的浓度达到相应的黏度,不仅需要大幅度提高 PVA 的浓度,具有较高的配置难度,而且相比于 HA 溶液,PVA 溶液会出现更密集的气泡,不利于微针阵列的成型。在本实验中,只需少许变动 HA 的浓度即能控制溶液黏度的升高或降低,因此选择提高 HA 在溶液中的浓度来实现。但是由于 HA 的溶解较为缓慢,其浓度的提高会大幅增加配置溶液时的操作成本和时间成本。因此,找到合适的 HA 浓度十分重要。

分别配制不同浓度的 HA/PVA 混合溶液,工艺参数如表 1 所示。PVA 材料能够显著提高微针的强度,而加入 HA 主要为了增加溶液黏度

表 1 制备 HA/PVA 混合水溶液的工艺参数
Table 1 Process parameters for preparing HA/PVA mixed aqueous solution

HA concentration (%)	PVA concentration (%)	Heating temperature (°C)
1	10	80
3	10	80
5	10	80
7	10	80

度以及微针贴片的韧性。使用配制的溶液按照 1.3 所示的步骤制备微针阵列 (7×7 阵列)。在相同的真空度 (5 000 Pa) 条件下, 静置 30 min, 微针成型后观察气泡的成型率。

HA 浓度与气泡成型率的关系如图 5 所示。从图中可以观察到随着 HA 浓度的提升 (也就是溶液黏度的提高), 气泡的成型率逐渐升高。但是也可以看到, 随着 HA 浓度的提高, 气泡成型率与 HA 浓度的关系曲线的斜率逐渐下降, 也就是气泡成型率上升的速率逐渐下降。当 HA 浓度到达 5%至 7%区间时, 浓度的变化对气泡成型率的影响并不明显。因此, 实验结果表明提高 HA 的浓度能够改善气泡微针的成型效果, 但是 HA 的浓度并不是越高越好, 曲线图显示在气泡微针制备过程中所需 HA 溶液的浓度设置在 3%以上即可。

2.3 气泡微针透皮效果分析

为了增强微针刺入皮肤通道的显示效果, 将 5%浓度的品红溶液按照 1.3 中的步骤制备针尖负载品红的气泡微针阵列, 将其裁剪为 5×5

阵列。随后使用 10 N 的力在垂直方向上将 MN 阵列压在小鼠皮肤上, 5 min 后取出微针, 在光学显微镜下进行观察。图 6 为微针刺入皮肤后的局部放大图以及穿透皮肤后溶解的微针贴片, 透皮结果显示微针阵列在小鼠皮肤上留下了深红色微通道, 刺入皮肤内的微针针体能够在 5 min 内迅速溶解。

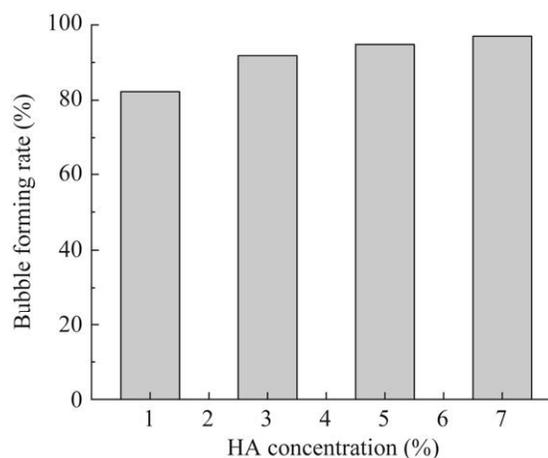


图 5 HA 浓度与气泡成型率的关系

Figure 5 The relationship between HA concentration and bubble forming rate.

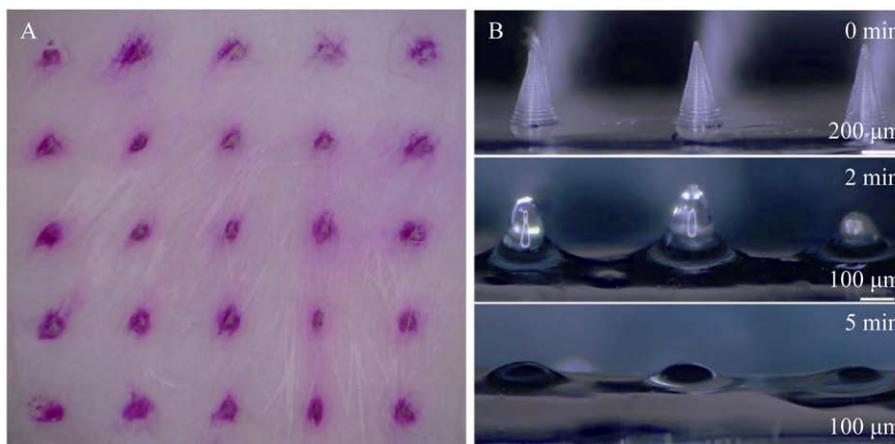


图 6 皮肤刺入以及微针溶解表征

Figure 6 The characterization of skin penetration and dissolution of microneedles. (A) A partial enlarged view of the bubble microneedle piercing the skin. (B) The microneedle patch dissolved after penetrating the skin (0 min, 2 min, 5 min).

为了进一步研究气泡微针的刺入皮肤效果,分别施加 10 mN、20 mN、30 mN 和 40 mN 的力对单根微针进行穿刺实验。实验结束后,对小鼠皮肤进行冷冻切片,观察穿刺情况。图 7A 为微针在不同轴向载荷下刺入皮肤后的皮肤染色切片图,皮肤结构从上到下依次为角质层、表皮层与真皮层。图 7B 为微针在轴向载荷作用下穿透皮肤的示意图和力-位移曲线图。图 7A 显示当施加了 30 mN 与 40 mN 的力时,气泡微针能够刺穿皮肤并形成了明显的微针通道,深度达到 270 μm 与 300 μm 。

根据以往的研究成果,微针穿刺皮肤所需的最小压力为 10 mN^[28-30]。图 7A 显示当施加

10 mN 与 20 mN 的力时,气泡微针未能刺穿皮肤。分析气泡微针刺入皮肤略低于预期效果的主要原因有以下几点。一是可能由于微针模具精度不够,导致微针针尖的尺寸较大,进而使得微针难以刺入柔韧的小鼠皮肤。此外,实验时离体皮肤无法保持紧绷状态,当微针穿刺时离体皮肤会发生一定的蜷曲收缩,而在实际应用时人体有脂肪肌肉组织的支撑并不会出现这种现象。二是从力学理论进行分析,微针针体部分可视为一个固定支座,而微针针尖与弹性皮肤的接触可视一个弹性支座。由于气泡式结构的壁面相对较薄,使得此位置的最大屈曲力减小,因此在穿刺实验中未达到预期效果。三

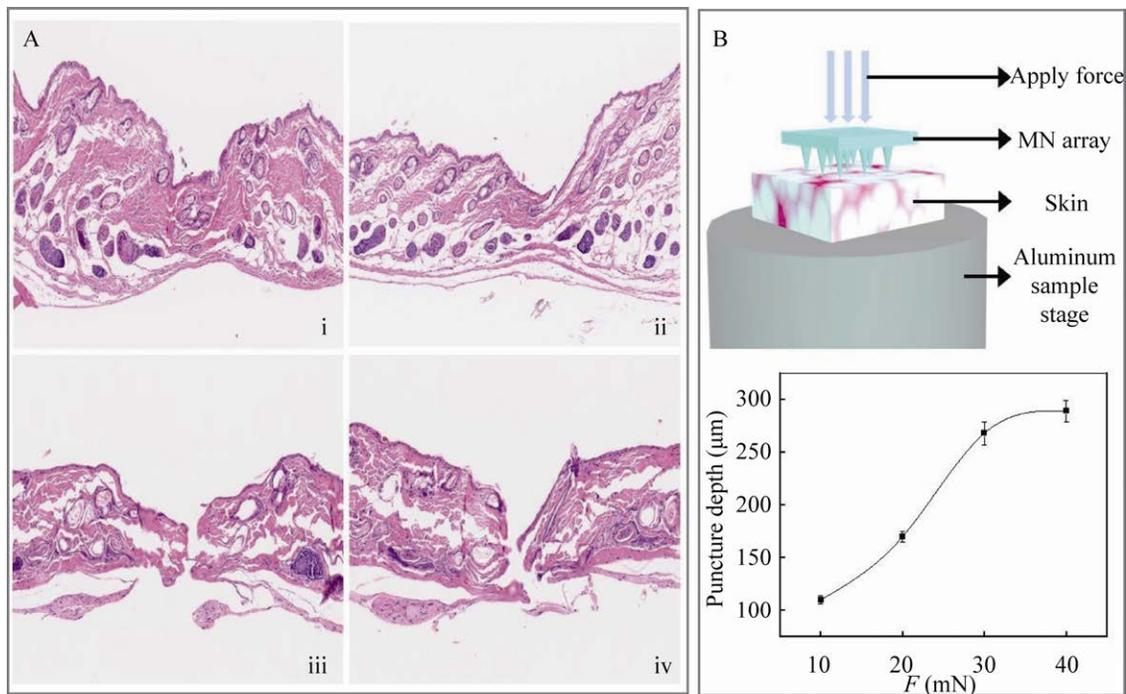


图 7 组织切片表征气泡微针的力学性能

Figure 7 Tissue section characterizing the mechanical properties of the bubble microneedle. (A) The relationship between applying different forces to the penetration depth of the bubble microneedle: i, ii, iii and iv are respectively the stained sections of the skin after the microneedle is pierced into the skin when the microneedle is subjected to an axial load of 10 mN/needle, 20 mN/needle, 30 mN/needle, and 40 mN/needle. (B) The relationship curve between the axial load of the bubble microneedle and the penetration depth of the skin.

是本文所选用的 PVA 溶液的黏度较低, 较低的溶液黏度使得气泡微针的气泡增大, 微针的壁面厚度相应减小, 进而降低了气泡微针的力学性能。同时随着壁面厚度的减小, 存在于 PVA 内部的水分子含量大小对其杨氏模量的影响也不可忽略。

2.4 给药性能评定

实验组与对照组的药物释放率曲线如图 8 所示。结果显示实验组在 1 min 内迅速释放了约 48% 的药物, 随后释放速率变缓, 5 min 内总共释放了约 91% 的药物。而对照组不仅药物递送效率缓慢, 而且 5 min 内仅递送了约 4.7% 的药物。实验结果表明气泡微针阵列具有优良的药物递送效率, 药物递送效率是传统涂抹方法药物递送量的 10 倍以上。

2.5 小鼠模型中微针刺入后皮肤的重新愈合

为了防止致病微生物与有毒物质进入进而降低感染风险, 由微针创建的微通道需要在给药后迅速关闭。将气泡可溶性微针刺入小鼠背部皮肤, 5 min 后取出。观察 0 min、5 min、10 min、15 min、20 min 和 30 min 后小鼠皮肤的愈合情况以及有无刺激反应。

如图 9 所示, 当去除微针后, 给药部位未发现明显的皮肤损伤。使用微针后可以在小鼠皮肤上清晰地观察到微孔, 随着时间的推移, 由于皮肤组织的弹性回缩和主动修复, 微孔直径逐渐减小, 直至 30 min 后微孔完全消失。此外, 使用气泡可溶性微针对皮肤进行处理后, 皮肤没有表现出任何明显的红斑或水肿等刺激性现象。

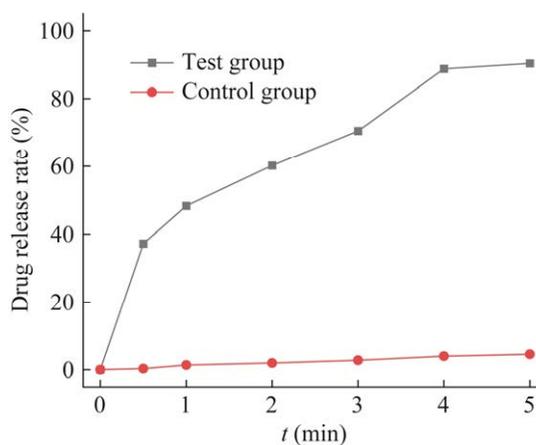


图 8 实验组与对照组的药物释放率曲线
Figure 8 Drug release rate curves of experimental group and control group.

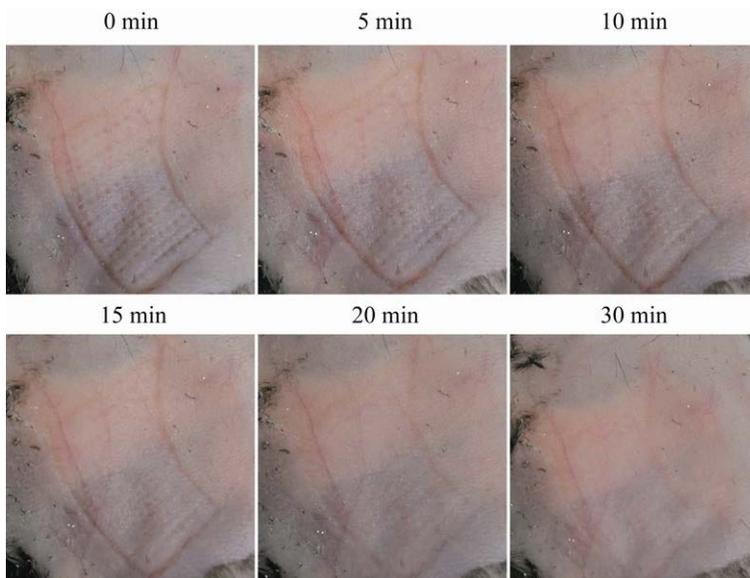


图 9 MN 刺入小鼠后皮肤的重新愈合

Figure 9 Re-healing of the mouse skin pierced by the microneedle.

3 结论

本文使用两步浇铸法制备了气泡微针,并系统研究了气泡微针成型效果的影响因素。此外,还对制备的气泡微针进行了皮肤穿刺实验、释药性能评价以及安全性实验,具体结论如下。

1) 提出了一种工艺步骤简单、制备周期短的两步浇注法制备气泡微针,即一步成型气泡微针贴片。气泡微针的成型率在 90%以上,药物成功封装在 MN 的尖端,同时微针贴片的成型周期缩短至 4 h 左右。

2) 提出了一种气泡微针成型的优化工艺,系统研究了气泡微针成型过程中的影响因素。气泡微针在制备过程中起泡剂的浓度要低于 10%,在模具表面进行浇注时溶液层厚度在 8–15 mm 之间最为适宜,干燥温度需设置在 55–68 °C 范围内,HA 溶液的浓度需设置在 3% 以上。

3) 构建了一种具有优良力学性能与释药性能的气泡微针阵列。只需施加 30 mN/针的力就能刺穿皮肤打开微通道,且气泡微针的针体能够在 5 min 内迅速溶解。体外透皮扩散实验结果表明,气泡微针能够在 1 min 内迅速释放约 48% 的药物,5 min 内总共释放约 91% 的药物,是传统涂抹方法药物递送量的 10 倍以上。同时,活体小鼠实验结果表明,该气泡微针具有良好的安全性,对皮肤不会产生任何不良反应。

我们期望工艺简单、制备难度低的气泡微针阵列可以成为疫苗、胰岛素等药物透皮递送的一个新选择,为微针透皮给药的实际应用提供一定的技术依据。

REFERENCES

- [1] Khandan O, Kahook MY, Rao MP. Fenestrated microneedles for ocular drug delivery. *Sens Actuat B Chem*, 2016, 223: 15-23.
- [2] Kim HK, Lee SH, Lee BY, et al. A comparative study of dissolving hyaluronic acid microneedles with trehalose and poly(vinyl pyrrolidone) for efficient peptide drug delivery. *Biomater Sci*, 2018, 6(10): 2566-2570.
- [3] Kim YC, Park JH, Prausnitz MR. Microneedles for drug and vaccine delivery. *Adv Drug Deliv Rev*, 2012, 64(14): 1547-1568.
- [4] Nayak A, Babla H, Han T, et al. Lidocaine carboxymethylcellulose with gelatine co-polymer hydrogel delivery by combined microneedle and ultrasound. *Drug Deliv*, 2016, 23(2): 658-669.
- [5] Zhuang J, Wu DM, Xu H, et al. Edge effect in hot embossing and its influence on global pattern replication of polymer-based microneedles. *Int Polym Process*, 2019, 34(2): 231-238.
- [6] Bachy V, Hervouet C, Becker PD, et al. Langerin negative dendritic cells promote potent CD8⁺ T-cell priming by skin delivery of live adenovirus vaccine microneedle arrays. *PNAS*, 2013, 110(8): 3041-3046.
- [7] Davidson A, Al-Qallaf B, Das DB. Transdermal drug delivery by coated microneedles: geometry effects on effective skin thickness and drug permeability. *Chem Eng Res Des*, 2008, 86(11): 1196-1206.
- [8] Donnelly RF, Morrow DIJ, McCarron PA, et al. Microneedle-mediated intradermal delivery of 5-aminolevulinic acid: potential for enhanced topical photodynamic therapy. *J Control Release*, 2008, 129(3): 154-162.
- [9] Hoang MT, Ita KB, Bair DA. Solid microneedles for transdermal delivery of amantadine hydrochloride and pramipexole dihydrochloride. *Pharmaceutics*, 2015, 7(4): 379-396.
- [10] Iliescu FS, Teo JCM, Vrtacnik D, et al. Cell therapy using an array of ultrathin hollow microneedles. *Microsyst Technol*, 2018, 24(7): 2905-2912.
- [11] Strambini LM, Longo A, Diligenti A, et al. A minimally invasive microchip for transdermal injection/sampling applications. *Lab Chip*, 2012, 12(18): 3370-3379.
- [12] Boks MA, Unger WWJ, Engels S, et al. Controlled release of a model vaccine by nanoporous ceramic microneedle arrays. *Int J Pharm*, 2015, 491(1/2): 375-383.
- [13] Donnelly RF, Raj Singh TR, Woolfson AD. Microneedle-based drug delivery systems: microfabrication, drug delivery, and safety. *Drug Deliv*, 2010, 17(4): 187-207.
- [14] Lee JW, Park JH, Prausnitz MR. Dissolving

- microneedles for transdermal drug delivery. *Biomaterials*, 2008, 29(13): 2113-2124.
- [15] Lee K, Lee CY, Jung H. Dissolving microneedles for transdermal drug administration prepared by stepwise controlled drawing of maltose. *Biomaterials*, 2011, 32(11): 3134-3140.
- [16] Sullivan SP, Koutsonanos DG, del Pilar Martin M, et al. Dissolving polymer microneedle patches for influenza vaccination. *Nat Med*, 2010, 16(8): 915-920.
- [17] Wermeling DP, Banks SL, Hudson DA, et al. Microneedles permit transdermal delivery of a skin-impermeant medication to humans. *PNAS*, 2008, 105(6): 2058-2063.
- [18] Sullivan SP, Murthy N, Prausnitz MR. Minimally invasive protein delivery with rapidly dissolving polymer microneedles. *Adv Mater*, 2008, 20(5): 933-938.
- [19] Tsioris K, Raja WK, Pritchard EM, et al. Fabrication of silk microneedles for controlled-release drug delivery. *Adv Funct Mater*, 2012, 22(2): 330-335.
- [20] Zhu ZZ, Luo HF, Lu WD, et al. Rapidly dissolvable microneedle patches for transdermal delivery of exenatide. *Pharm Res*, 2014, 31(12): 3348-3360.
- [21] Yu KY, Yu XM, Cao SS, et al. Layered dissolving microneedles as a need-based delivery system to simultaneously alleviate skin and joint lesions in psoriatic arthritis. *Acta Pharm Sin B*, 2021, 11(2): 505-519.
- [22] Chen MC, Huang SF, Lai KY, et al. Fully embeddable chitosan microneedles as a sustained release depot for intradermal vaccination. *Biomaterials*, 2013, 34(12): 3077-3086.
- [23] Wang QL, Zhu DD, Liu XB, et al. Microneedles with controlled bubble sizes and drug distributions for efficient transdermal drug delivery. *Sci Rep*, 2016, 6: 38755.
- [24] Zhang LQ, Zhang XP, Hao YY, et al. Codelivery of hydrophilic and hydrophobic drugs in a microneedle patch for the treatment of skin pigmentation. *J Ind Eng Chem*, 2020, 88: 241-250.
- [25] Li W, Terry RN, Tang J, et al. Rapidly separable microneedle patch for the sustained release of a contraceptive. *Nat Biomed Eng*, 2019, 3(3): 220-229.
- [26] 张嘉荣. 基于麻醉药物的聚合物可溶性微针阵列成型及刺入机理研究[D]. 北京: 北京化工大学, 2020. Zhang JR. Study on the formation and penetration mechanism of polymer soluble microneedle array based on narcotic drugs [D]. Beijing: Beijing University of Chemical Technology, 2020 (in Chinese).
- [27] Chu LY, Choi SO, Prausnitz MR. Fabrication of dissolving polymer microneedles for controlled drug encapsulation and delivery: bubble and pedestal microneedle designs. *J Pharm Sci*, 2010, 99(10): 4228-4238.
- [28] Cole G, McCaffrey J, Ali AA, et al. Dissolving microneedles for DNA vaccination: improving functionality via polymer characterization and RALA complexation. *Hum Vaccin Immunother*, 2017, 13(1): 50-62.
- [29] Sun JY, Wu DM, Liu Y, et al. Numerical simulation and experimental study of filling process of micro prism by isothermal hot embossing in solid-like state. *Adv Polym Technol*, 2018, 37(6): 1581-1591.
- [30] Li Y, Zhang PY. Study on mechanical properties for modeling and simulation of microneedles for medical applications. *Appl Mech Mater*, 2013, 454: 86-89.

(本文责编 陈宏宇)