

· 医药生物技术 ·

基于壳聚糖的可控缓释型微针制备与性能评价

朱龙, 庄俭, 赵泽伟, 刘俸溢, 薛庆隆, 孙靖尧, 黄尧, 许红

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, 刘俸溢, 薛庆隆, 孙靖尧, 黄尧, 许红. 基于壳聚糖的可控缓释型微针制备与性能评价. 生物工程学报, 2022, 38(9): 3478-3488.

ZHU L, ZHUANG J, ZHAO ZW, LIU FY, XUE QL, SUN JY, HUANG Y, XU H. Preparation and performance evaluation of controlled-release chitosan-based microneedles. Chin J Biotech, 2022, 38(9): 3478-3488.

摘要: 在临床应用上, 一种能够持续递送药物的微针 (microneedle, MN) 系统对于一些疫苗、激素类药物的递送具有重要价值。本文研究设计了一种基于壳聚糖的可控缓释型微针阵列 (PVA/CS-MN), 将微针贴片与药物相结合用于药物的可控长效缓释。重点研究了 PVA/CS-MN 的制备优化工艺, 并对 MN 阵列外观形貌、力学性能、溶解与溶胀性能以及体外刺入性能进行了表征。实验结果表明, 使用最优工艺制备的 PVA/CS-MN 具有良好的形貌以及力学性能, 可以顺利在皮肤上打开微通道, 并实现可控的溶解与溶胀功能。同时, 体外透皮扩散实验表明, 以抗坏血酸 (L-ascorbic acid) 为模型药物制备的 Vc-PVA/CS-MN 在 1 h 内即释放了约 57% 的药物, 随后 12 h 内缓慢释放了约 66.7% 的药物, 7 d 后最终释放了 92% 的药物。PVA/CS-MN 具备可控的缓释特性以及优良的药物递送效率, 为药物的持续透皮递送提供了一个新选择。

关键词: 壳聚糖; 缓释型微针; 刺入性能; 溶胀性能; 释药效果

Preparation and performance evaluation of controlled-release chitosan-based microneedles

ZHU Long, ZHUANG Jian, ZHAO Zewei, LIU Fengyi, XUE Qinglong, SUN Jingyao, HUANG Yao, XU Hong

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

Abstract: In clinical application, a microneedle system that continuously delivers drugs is of great value for the delivery of some vaccines and hormone drugs. In this study, a controlled-release

Received: April 8, 2022; Accepted: May 24, 2022

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

chitosan-based microneedle array (PVA/CS-MN) was designed, combining microneedle patches with drugs for controlled-release of drugs. Here we report the optimization of the preparation process of PVA/CS-MN. The appearance, morphology, mechanical properties, dissolution and swelling properties, and *in vitro* penetration properties of the MN arrays were characterized. The PVA/CS-MN prepared by the optimal process showed good morphology and mechanical properties. PVA/CS-MN can smoothly open microchannels on the skin and achieve controllable dissolution and swelling functions. Ascorbic acid (L-ascorbic acid) was used as a model drug to prepare a Vc-PVA/CS-MN. *In vitro* transdermal diffusion experiments showed that the Vc-PVA/CS-MN released about 57% of the drug within 1 h. About 66.7% of the drug was slowly released within 12 h, and a total of 92% of the drug was released after 7 days. The controllable sustained-release properties and excellent drug delivery efficiency of PVA/CS-MN provide a new option for sustained transdermal drug delivery.

Keywords: chitosan; sustained-release microneedle; penetration performance; swelling performance; drug release effect

对于一些疫苗、激素类药物, 临床应用上要求在一定时间内连续进行给药, 以维持治疗剂量并减少因给药过快引起的副作用^[1-4]。现今已经开发出透皮贴剂以进行药物的持续递送, 这种方法虽然避免了注射的痛苦和不便, 但是其对药物的低渗透性以及分子量的要求限制了其广泛应用, 而微针系统可以克服这些限制^[5-7], 实现缓释、无痛、高效、相对低成本的透皮给药。

目前对于微针的研究主要分为两种, 其一为聚乙烯吡咯烷酮 (polyvinylpyrrolidone, PVP)、聚乙烯醇 (poly(vinyl alcohol), PVA)、透明质酸 (hyaluronic acid, HA)、支链淀粉和麦芽糖等材料制备得到的可溶性微针, 其二为聚乳酸、聚乙醇酸、聚乳酸-羟基乙酸共聚物等基材制备的缓慢降解微针^[8-9]。前者可以有效地将药物递送至皮肤中, 但是这些可溶性微针在刺入皮肤后会迅速溶解, 难以维持药物的持续递送^[10-12]。后者虽然能够提供长时间的药物释放, 但其苛刻的制备条件 (如高温或有机溶剂) 会破坏多肽和蛋白质类药物的活性, 难以递送疫苗和激素类药物^[13-16]。同时, 每种疾病有不同的需求, 都需要不同的给药策略, 即需要持续释放药物

的时间并不相同^[17-18]。因此, 有必要探索一种工艺简易、制备条件温和、释药效果良好并能够实现可控递送药物的新型微针系统。

本文提出了一种基于壳聚糖的可控缓释型微针阵列, 用于高效、持续地透皮递送活性药物。以抗坏血酸 (L-ascorbic acid) 为模型药物, 通过 3 步离心法制备载有抗坏血酸的壳聚糖微针阵列 (Vc-PVA/CS-MN)。同时对 PVA/CS-MN 的形貌尺寸进行了表征, 并研究了 PVA/CS-MN 的力学性能、溶解与溶胀性能以及皮肤穿刺能力。

1 材料与方法

1.1 材料

壳聚糖 (chitosan, 低黏度: <200 mPa·s, 上海阿拉丁生化科技股份有限公司); 冰乙酸 (acetate, $\geq 99.8\%$, 上海阿拉丁生化科技股份有限公司); 抗坏血酸 (L-ascorbic acid, >99.0% (T), 上海麦克林生化科技有限公司); 次甲基蓝 (天津市致远化学试剂有限公司); 4 周龄雌性 ICR 小鼠腹部皮肤 (北京维通利华实验动物有限公司); 水为去离子水。

1.2 表征和设备

真空干燥箱: DZF-6 065 型, 巩义市予华仪器有限公司; 鼓风干燥箱: 101-0 B 型, 浙江力辰仪器科技有限公司; 电子天平: AK 20002 型, 成都倍赛克仪表研究所; 电动离心机: 80-2 型, 常州天瑞仪器有限公司; 推拉力测试机: HLD 型, 乐清市艾德堡仪器有限公司; 扫描电子显微镜: S-4700 型, 日立有限公司; 光学显微镜: JTVMS-1510T 型, 捷腾电子有限公司; 智能透皮试验仪: TP-6 型, 新洲科技有限公司; 紫外可见分光光度计: U-3900/3900H 型, 日立公司。

1.3 微针的制备

1.3.1 CS 溶液的制备

将 2 g 壳聚糖溶解在 1% 乙酸溶液中, 配置成 2% 浓度的壳聚糖溶液。然后将获得的黏性壳聚糖溶液于室温下在透析膜内用去离子水进行透析, 并进行多次水交换以去除过量的乙酸 (最终 pH 值约为 6.0)。这种近中性的壳聚糖溶液通过过滤纯化后, 将水分蒸发, 直至壳聚糖溶液浓度约为 10%。

配置不同质量分数的 PVA 溶液, 将 PVA 与 CS 进行均匀混合, 得到 PVA-CS 混合溶液。

1.3.2 PVA/CS-MN 的制备

取出 200 mg PVA-CS 混合溶液平铺于 9×9 微针阵列的聚二甲基硅氧烷 (polydimethylsiloxane, PDMS) 模具表面, 将 PDMS 模具置于 5 mL 的离心管中, 然后将离心管放入离心机中, 以 4 000 r/min 的转速离心 3 次, 每次离心 15 min, 且每次离心后将模具取出放入 60 °C 干燥箱中加热 10 min 以使气泡浮出。

经上述三步离心法后 PVA-CS 混合溶液完全填充模腔, 使用工具将模具上方多余的溶液刮掉。配置 10% HA 与 10% PVP 水溶液, 将两者以 1:1 的质量比进行混合。将混合溶液浇注在 PDMS 模具上形成基层, 放入干燥箱中

37 °C 下干燥 6 h。微针阵列干燥完全后, 将微针阵列脱模, 获得壳聚糖微针阵列 (PVA/CS-MN)。

1.3.3 Vc-PVA/CS-MN 的制备

精密称取 0.4 g 抗坏血酸粉末, 加入到 2% 乙酸溶液的烧杯中, 配制出 40 mg/mL 抗坏血酸溶液。取出 6 g 制备好的 PVA-CS 混合溶液与 2 mL 抗坏血酸溶液, 放入烧杯中, 将混合溶液搅拌均匀, 并在无光环境下 (防止抗坏血酸变质) 静置 4 h 使充分混合, 得到含有 10 mg/mL 的抗坏血酸的 PVA-CS 混合溶液。按照前文所述的方法制备 MN 阵列, 在 37 °C 下进行干燥以保证抗坏血酸未变性, 干燥完全后脱模得到载有抗坏血酸的 MN 阵列 (Vc-PVA/CS-MN), 总制备流程如图 1 所示。

1.3.4 可控缓释型微针的制备

在配置溶液时, 将不同质量分数的 PVA 与 CS 进行混合, 得到 PVA-CS 溶液。按照 1.3.2 中的步骤进行制备, 得到具有不同缓释时间的可控缓释型微针阵列 (PVA/CS-MN)。

1.4 测试与表征

1.4.1 Vc-PVA/CS-MN 的形貌尺寸表征

将 MN 阵列裁剪成 3×3 阵列, 使用光学显微镜与扫描电子显微镜观察 MN 的形态与尺寸。

1.4.2 力学性能测试

使用能够轴向移动的推拉力测试机进行测试 MN 阵列的力学性能。将 MN 阵列针尖朝下固定在传感器上, 然后传感器以 0.5 mm/min 的速率进行轴向移动。当 MN 针尖接触到平台时, 开始测量 MN 阵列的受力情况, 并通过光学显微镜采集 MN 测试后的图像, 观测其弯折情况。

1.4.3 溶解与溶胀性能测试

将琼脂粉溶解在去离子水中形成 3% 质量分数的琼脂糖溶液, 将琼脂糖溶液倒入 1 cm 厚的模具中。将琼脂糖溶液冷却至 25 °C 并静置以形成琼脂糖凝胶 (人造皮肤), 将微针刺入琼脂糖凝胶中, 观察 PVA/CS-MN 的溶解。

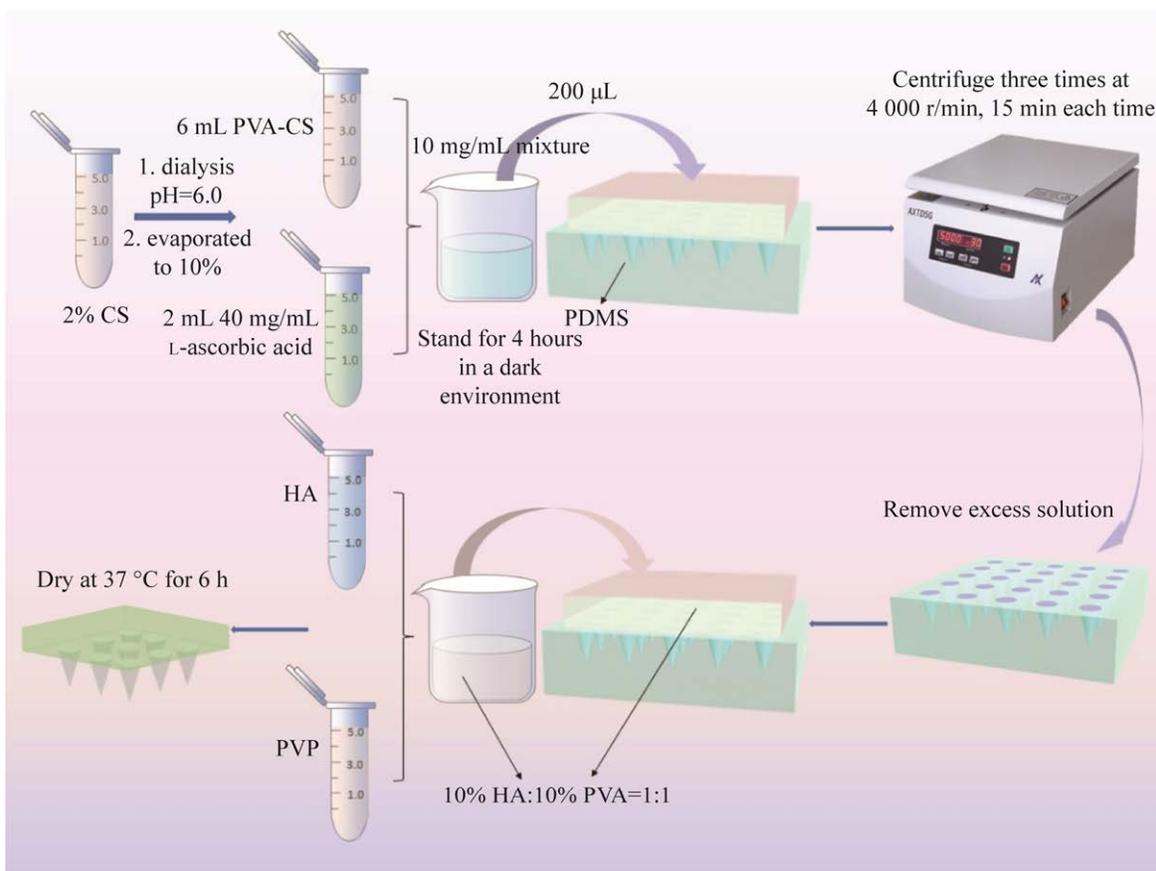


图 1 Vc-PVA/CS-MN 的制备流程图

Figure 1 The process for preparing Vc-PVA/CS-MN.

PVA/CS-MN 具有溶胀特性, 可以实现 Vc 的缓慢释放。为了评价微针的纵向溶胀特性, 将 PVA/CS-MN 置于磷酸缓冲盐 (phosphate-buffered saline, PBS) 缓冲液中在 37 °C 下进行溶胀实验。每隔指定时间 (0.5、1、1.5、2、4、6、8、10 和 12 min) 从溶液中取出 MN 测量微针高度, MN 初始高度为 h_0 , 吸水溶胀后高度为 h_t 。计算 MN 在每个时刻的纵向溶胀率 Q (公式 1)。

$$Q = \frac{h_t}{h_0} \times 100\% \quad (1)$$

1.4.4 PVA/CS-MN 的可控溶胀与溶解性能

将具有不同缓释时间的可控缓释型微针阵列 (PVA/CS-MN) 刺入到琼脂糖水凝胶中, 研

究 MN 的溶解行为。

1.4.5 离体皮肤穿刺研究

为了评估 PVA/CS-MN 的体外皮肤刺入性能, 将 MN 放置在离体小鼠皮肤上, 拇指持续按压 3 min 后使用光学显微镜拍摄小鼠皮肤表面。

1.4.6 Vc-PVA/CS-MN 体外透皮释放性能测试

为了评价 Vc-PVA/CS-MN 的体外药物释放性能, 使用透皮扩散仪进行体外透皮实验。其中, 为更贴近体内条件的透皮递送药物环境, 设置水浴温度为 37 °C, 磁力转子转速为 350 r/min。到达设定的时间点后, 对接收室进行取样, 使用紫外可见分光光度计测定样品中抗坏血酸的含量。

2 结果与分析

2.1 PVA/CS-MN 的形貌尺寸

分别通过 3 次离心法 (A-F) 与一步离心法 (G-I) 制备了 PVA/CS-MN, 光学显微图与扫描电子显微图如图 2 所示。通过高精度 3D 打印技术打印得到 PDMS 模具母模, 精度为 $5\ \mu\text{m}$, 将母模翻模得到 PDMS 模具。

结果显示一步离心法制备的 MN 贴片成型质量较差, 部分 MN 针体未成形, 且基底具有较多气泡; 而 3 次离心法制备得到的

PVA/CS-MN 贴片的基底具有良好的平整性, 长度极为均匀, 形态良好 (图 2)。MN 高度为 $(500\pm 20)\ \mu\text{m}$, 底部直径为 $(200\pm 10)\ \mu\text{m}$, 针与针之间的间距为 $1\ \text{mm}$ 。

2.2 PVA/CS-MN 的力学性能

为了提供强大的透皮给药性能, MN 阵列必须具有足够的力学性能以刺穿皮肤, 从而有效地将药物递送至皮肤内部。因此, 通过推拉测试机对单根 MN 进行轴向压缩实验。图 3 显示了两种单根 MN (Vc-PVA/CS-MN 和 PVA/CS-MN) 在压缩过程中力与位移的关系曲线, MN 受力

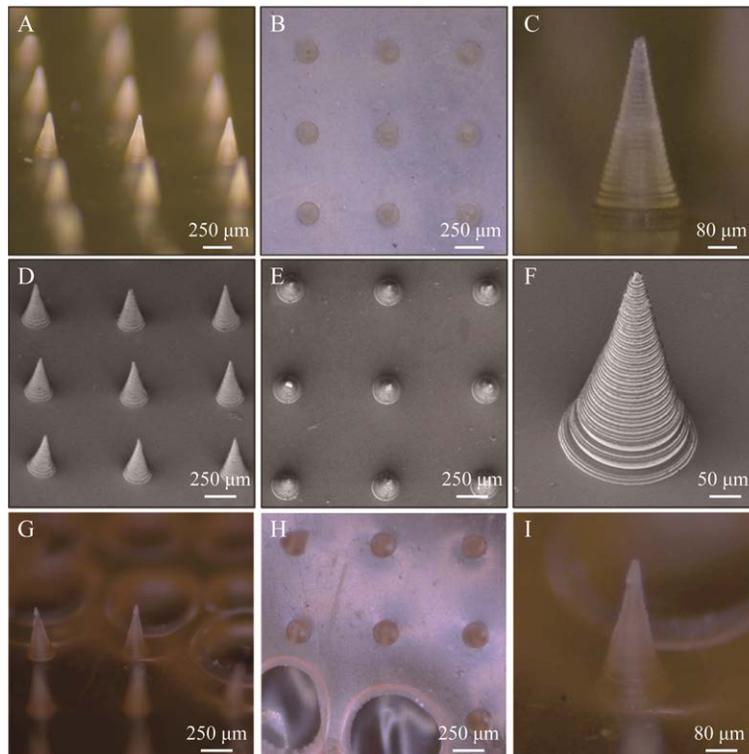


图 2 MN 的形貌尺寸 A-F 由三步离心法制备得到, 其中 A、B、C 分别为 MN 阵列侧视、俯视、前视的光学显微图。D、E、F 为对应视图的扫描电子显微图。G-I 由一步离心法制备得到。G-I 分别为 MN 阵列侧视、俯视、前视的光学显微图

Figure 2 The morphology and size of MN. (A-F) were prepared by a three-step centrifugation method, wherein (A), (B) and (C) are the optical micrographs of the MN array from the side view, top view, and front view, respectively. (D), (E), (F) are scanning electron micrographs of the corresponding views. (G)-(I) were prepared by a one-step centrifugation method, and (G)-(I) are the optical micrographs of the MN array from side view, top view, and front view, respectively.

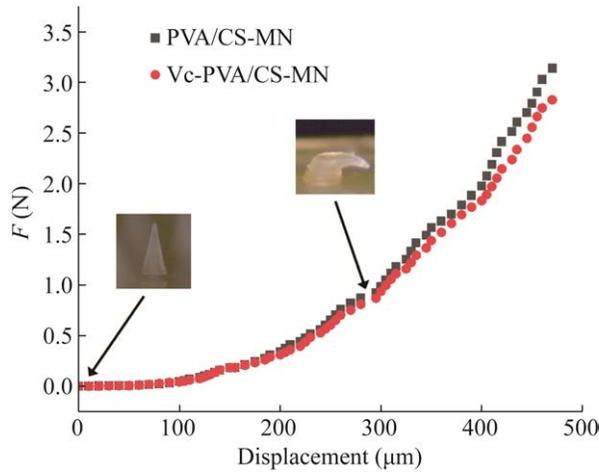


图3 单根MN在轴向压缩实验中的力-位移曲线
Figure 3 The force-displacement curve of a single MN in the axial compression test.

随位移的增加而变大,呈连续性变形。当位移达到 280 μm 时,针尖发生了明显的弯折变形,达到强度极限。此时 PVA/CS-MN 的受力达到 0.87 N, Vc-PVA/CS-MN 的受力达到 0.81 N。根据过往研究显示,PVA/CS-MN 与 Vc-PVA/CS-MN 均具有足够的力学性能以刺入皮肤(单根 MN 穿刺皮肤所需的最小压力为 10 mN)^[19-21]。

从图3的力-位移曲线可看出,PVA/CS-MN

的力学性能略微优于 Vc-PVA/CS-MN 的力学性能。分析原因可能是由于抗坏血酸溶液与 PVA-CS 混合溶液的混合降低了总溶质的百分比与壳聚糖的质量比,同时抗坏血酸的硬度显著低于壳聚糖的硬度,抗坏血酸的加入略微降低了 MN 的力学性能。

2.3 PVA/CS-MN 溶解与溶胀性能

为了研究 PVA/CS-MN 的溶解与溶胀性能,将 MN 阵列刺入到琼脂糖水凝胶中,观察 MN 的溶解行为,得到其溶解与溶胀曲线如图4所示。刺入后,MN 阵列并没有立即溶解在琼脂糖水凝胶中,而是发生吸水膨胀,在 2 min 内迅速膨胀,膨胀率达 160%。随后溶胀速率变缓,在 10 min 左右达到溶胀平衡状态,最终膨胀率达 230%,体积比初始状态膨胀了 8 倍以上。

如图4C与4D所示,膨胀的MN在7d内缓慢溶解,最终完全溶解到琼脂糖水凝胶中。PVA/CS-MN 利用壳聚糖溶解缓慢的特性长效递送所需药物,同时 PVA/CS-MN 的溶胀特性能够将自身固定在皮肤上以避免脱落。此外,PVA/CS-MN 是由水溶性天然聚合物制备得到,

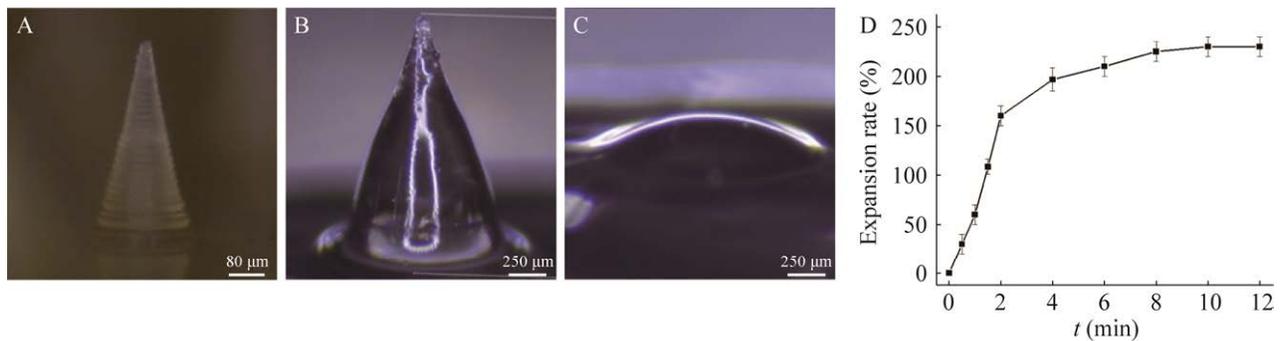


图4 PVA/CS-MN 的溶解与溶胀性能 A: 溶胀前(干燥状态); B: 插入水凝胶 10 min 后(最大溶胀状态); C: 在水凝胶中 7 d 后(完全溶解); D: MN 的膨胀率随时间变化曲线

Figure 4 Dissolution and swelling properties of PVA/CS-MN. (A) Before swelling (dry state). (B) 10 minutes after insertion into the hydrogel (maximum swelling state). (C) After 7 d in the hydrogel (complete dissolution). (D) Variation curve of MN expansion rate with time.

未添加任何化学交联剂, MN 良好的生物相容性降低了潜在组织损伤的风险。

2.4 PVA/CS-MN 可控缓释性能

为了得到缓释时间可控制的 MN 阵列, 将不同质量分数的 PVA 与 CS 进行混合, 保持总溶质质量比为 15%, 得到不同 PVA-CS 混合溶液, 具体制备工艺参数见表 1。按照 1.3.2 中的步骤进行制备, 得到具有不同缓释时间的可控缓释型 MN 阵列。将 MN 阵列刺入到琼脂糖水凝胶中, 研究 MN 的溶解行为。

PVA/CS-MN 的溶解与溶胀性能如图 5 所示。从图 5A 可以看出, 随着 CS 在溶液中质量分数占比的降低, MN 的膨胀速率以及最终膨胀率也随之下降。这种可控的溶胀特性可以根据人体皮肤水分的差异 (如人体不同施药位置以及年龄差异导致皮肤水分相差较大) 针对性地选择更适合的 MN, 增强了 MN 的实用性。图 5B 显示 PVA/CS-MN 具有可控的溶解特性, 随着 CS 占比的升高, MN 需要更长的时间才能

表 1 制备 PVA-CS 混合水溶液的工艺参数

Table 1 Process parameters for preparing PVA-CS mixed aqueous solution

CS concentration (%)	PVA concentration (%)	Heating temperature (°C)
2	13	37
4	11	37
6	9	37
8	7	37
10	5	37

完全溶解。具有可控缓释特性的 PVA/CS-MN 一方面能够针对患者的实际情况设置不同施药时间, 另一方面也扩大了 MN 的应用范围, 能够成为更多药物的选择。

2.5 PVA/CS-MN 的皮肤穿刺性能

将 PVA/CS-MN 贴片裁剪成 5×5 阵列, 在垂直方向上使用 10 N 的力将 MN 阵列压在离体小鼠皮肤上, 5 min 后取出 MN。为了增强微针刺入皮肤通道的显示效果, 在 MN 穿刺离体小鼠皮肤后, 使用次甲基蓝溶液对皮肤进行染色。

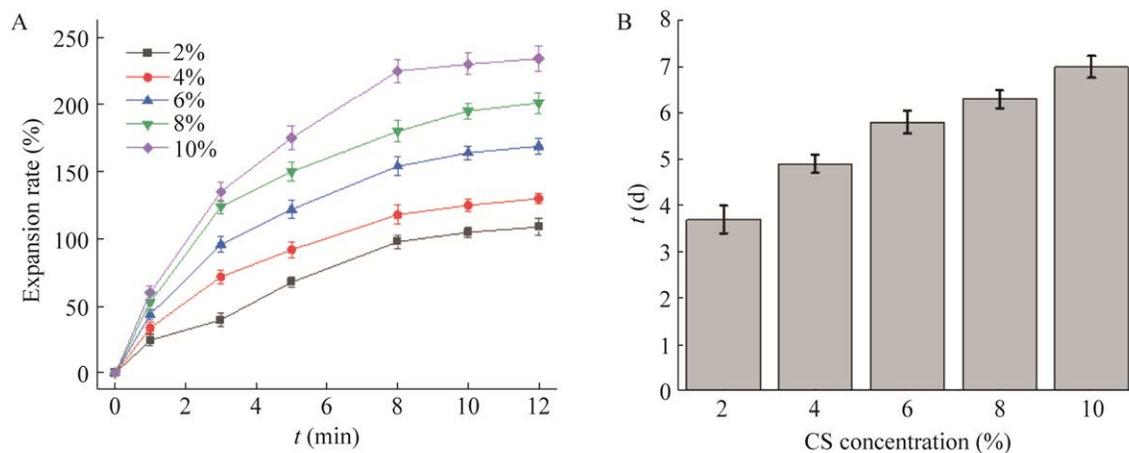


图 5 不同 PVA/CS-MN 的溶胀与溶解性能 A: 不同配比 PVA/CS-MN 的膨胀率随时间的变化曲线; B: 不同配比 PVA/CS-MN 的最终溶解时间对比

Figure 5 Swelling and dissolution properties of different PVA/CS-MNs. (A) The variation curve of the expansion ratio of PVA/CS-MNs with different ratios with time. (B) The final dissolution time comparison of PVA/CS-MNs with different ratios.

MN 穿刺效果如图 6A、6B 所示, 染色效果如图 6D、6E 所示。结果显示 PVA/CS-MN 对小鼠皮肤的穿刺率为 100%, MN 阵列刺入后, 成功在皮肤上形成明显的阵列微通道。

图 6C、6F 分别显示刺入前后 PVA/CS-MN 的形貌变化, 在刺入 5 min 后, PVA/CS-MN 吸收了小鼠皮肤中的间质液进而发生了溶胀现象, PVA/CS-MN 的溶胀特性使得 MN 与皮肤之间产生强大的挤压力, 这种膨胀结构将 MN 阵列牢牢固定在皮肤上而不脱落。同时 MN 在溶胀状态下仍保持良好的机械韧性, 使得微针可以完整地从小鼠皮肤上去除。

2.6 Vc-PVA/CS-MN 的体外释药性能

为了评价 Vc-PVA/CS-MN 的体外释药性能, 使用透皮扩散仪进行透皮扩散实验。首先, 需要测定抗坏血酸的标准曲线。分别配置浓度

为 10、20、30、40、50、60 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 的抗坏血酸溶液, 以 1% 浓度的乙酸溶液为参比, 在最大吸收波长 243 nm 处测定溶液的吸光度, 图 7A 为各浓度的抗坏血酸溶液的紫外光谱图。以抗坏血酸浓度为横坐标、吸光度为纵坐标, 绘制标准曲线, 标准曲线如图 7B 所示。所得线性回归方程为 $y=0.0567x-0.0149$, 相关系数 $R^2=0.9978$, 抗坏血酸浓度与吸光度的相关曲线符合朗伯-比尔定律, 呈良好的线性关系。

为了对比 MN 治疗与表面涂抹两种方法对药物递送的效果, 将 Vc-PVA/CS-MN 穿刺的小鼠皮肤作为实验组, 进行涂抹的小鼠皮肤作为对照组。分别在 0.5、1、2、3、4、5、6、8、10 和 12 h 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-可见分光光度计在 243 nm 波长处测定样品吸光度, 计

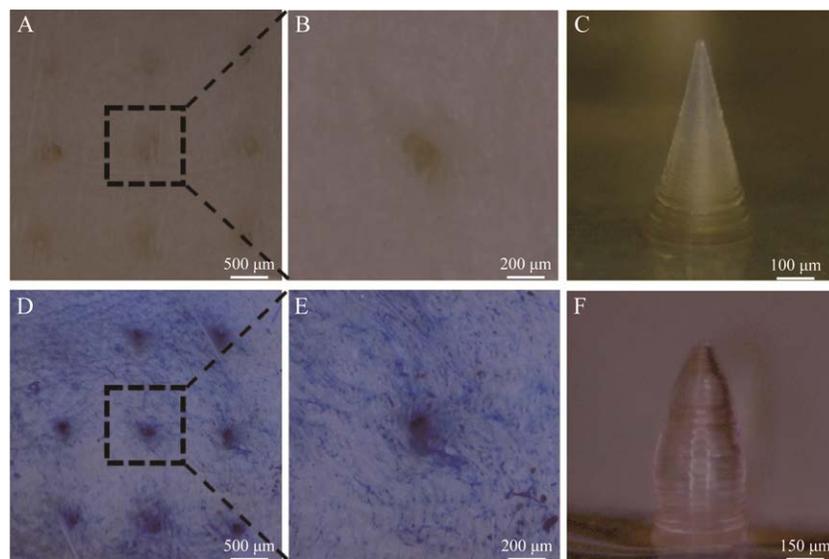


图 6 PVA/CS-MN 在离体皮肤上的穿刺能力 A: PVA/CS-MN 刺入皮肤显微图; B: 图 A 中单个微通道放大图; C: PVA/CS-MN 的初始状态; D: PVA/CS-MN 刺入皮肤的染色图; E: 图 D 中单个微通道放大图; F: PVA/CS-MN 刺入 5 min 后的溶胀状态

Figure 6 The puncture ability of PVA/CS-MNs on isolated skin. (A) Micrograph of PVA/CS-MNs penetrating the skin. (B) Enlarged image of a single microchannel in (A). (C) Initial state of PVA/CS-MNs. (D) Staining image of PVA/CS-MNs penetrating the skin. (E) Enlarged view of a single microchannel in (D). (F) Swelling state of PVA/CS-MNs after 5 min of penetration.

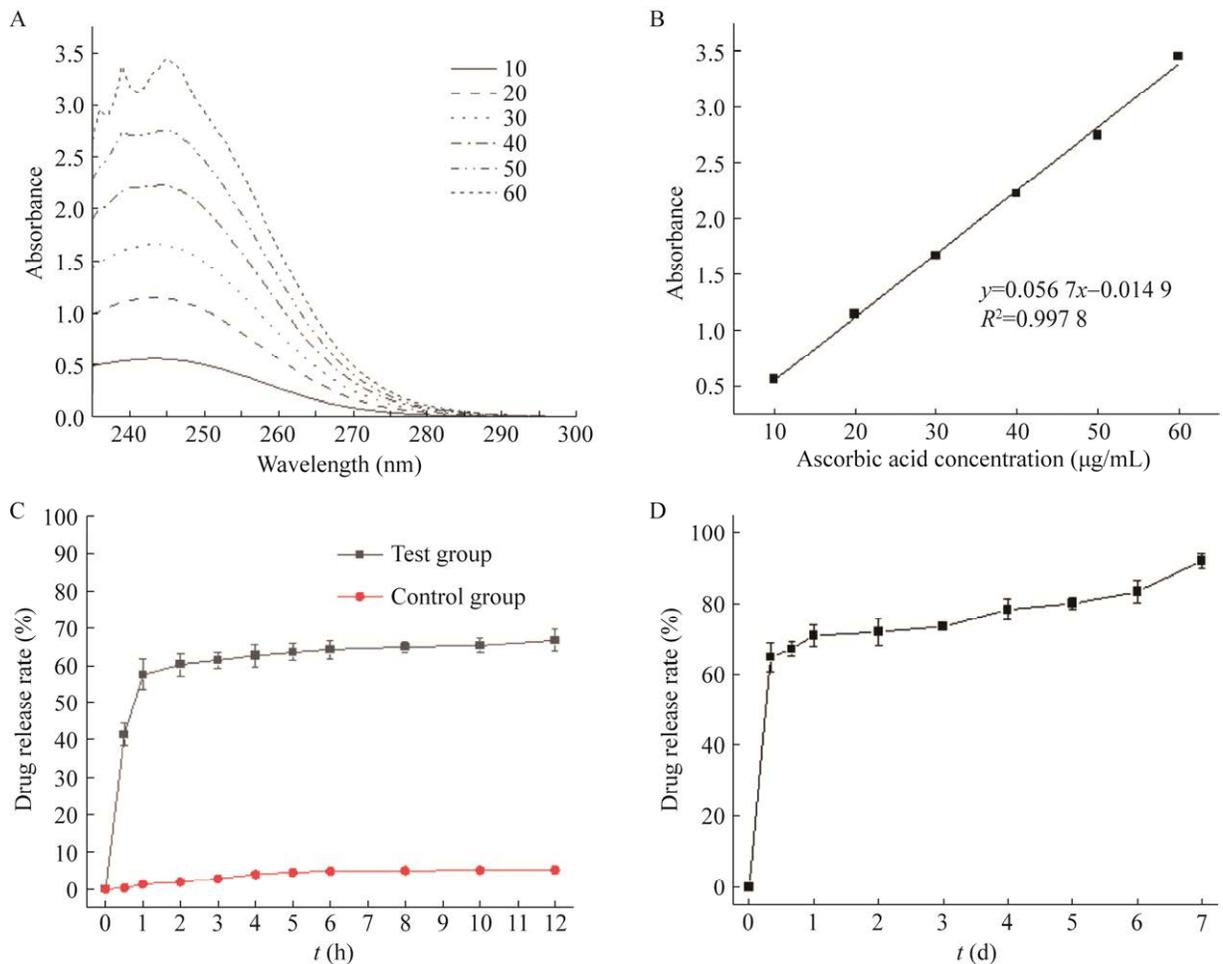


图7 Vc-PVA/CS-MN的体外释药性能 A: 抗坏血酸溶液的紫外色谱图; B: 抗坏血酸标准曲线; C: 两种方法透皮释药性能对比; D: Vc-PVA/CS-MN在7 d内的药物释放率

Figure 7 *In vitro* drug release properties of Vc-PVA/CS-MN. (A) UV chromatogram of ascorbic acid solution. (B) Ascorbic acid standard curve. (C) Comparison of the transdermal drug release performance of the two methods. (D) Drug release rate of Vc-PVA/CS-MN within 7 d.

算微针的药物释放率。以时间为横坐标、药物释放率为纵坐标, 绘制微针药物释放曲线, 如图7C所示。结果显示实验组在1 h内迅速释放了约57%的药物, 随后进行缓慢释放, 12 h内总共释放了约66.7%的药物。而对照组不仅药物递送效率缓慢, 而且12 h内仅递送了约5.23%的药物。结果表明Vc-PVA/CS-MN具有优良的药物递送效率, 12 h内Vc-PVA/CS-MN的药物递送量约为涂抹方法的14倍。

对Vc-PVA/CS-MN进行7 d的药物扩散实验, 结果如图7D所示。结果显示Vc-PVA/CS-MN在1 d内迅速释放了约71%的药物, 然后随着时间的推移缓慢释放抗坏血酸, 最终释放了92%的药物。出现这种现象的可能原因是当Vc-PVA/CS-MN刺入皮肤时, MN表面以及浅层的抗坏血酸被皮肤的间质液迅速溶解, 导致抗坏血酸在第1天呈现暴发释放。然后随着壳聚糖基质的溶胀以及缓慢溶解, Vc-PVA/CS-MN

中的抗坏血酸逐渐从壳聚糖基质中扩散出来。结果表明 Vc-PVA/CS-MN 具有优良的缓释性能, 能够提供至少 7 d 的持续药物释放。

3 讨论与结论

微浇注实验表明, 直接用离心机 (4 000 r/min, 40 min) 将溶液填充到模具中并不会得到成型完好的微针阵列。不仅干燥后的微针阵列中具有较多气泡, 而且模具中相当数量的微孔未得到完全填充, 导致微针阵列成型残缺。分析原因, 一是由于 PVA-CS 混合溶液的黏度过高, 导致在离心操作与干燥过程时, 溶液中的气泡无法从高黏度的溶液中逸出, 同时 PVA-CS 混合溶液难以完全填充在模腔中; 二是由于在进行干燥时, 水分的过快蒸发导致微针基质中形成了空隙结构, 进而阻碍了黏性溶液的流动, 使得微针阵列成型不理想。为避免这些问题, 在浇注过程中, 通过 3 次离心将 PVA-CS 混合溶液完全填充进模具微腔中, 每次离心后将模具取出放入 50 °C 干燥箱中加热 5 min 以使气泡浮出。3 次离心法不仅成功排除制备过程中产生的多余气泡, 并对微腔内的黏性溶液进行不断压缩以最大限度地减少空隙的形成。同时干燥温度过高时会使得水分蒸发过快, 不仅会促进空隙结构的形成进而影响微针成型质量, 另一方面会使得微针阵列变得极易脆裂。因此, 综合考虑药物的稳定性以及微针阵列的成型质量, 将干燥温度设置在 37 °C。

本文探究了可控缓释型微针的最优制备工艺, 提出了一种制备条件温和、缓释性能可控的三步离心法制备可控缓释型微针阵列的方法。制备得到的 PVA/CS-MN 具有优良的溶胀与力学性能, 在刺入到琼脂糖水凝胶时, MN 阵列在 2 min 内膨胀率即达 160%, 10 min 达到溶胀平衡状态, 最终膨胀率达 230%, 体积膨胀

了 8 倍以上。同时轴向压缩实验表明 MN 能够承受高达 0.81 N 的力而不发生断裂。

同时 Vc-PVA/CS-MN 具有可控的缓释特性以及优良的药物递送效率。通过改变基质材料的参数得到了具有不同缓释时长的 MN 阵列, 能够满足不同患者与更多药物的要求。透皮释药实验表明, Vc-PVA/CS-MN 具有优良的释药性能, 在 1 h 内即释放了约 57% 的药物, 12 h 内总共释放了约 66.7% 的药物, 药物总递送量约为涂抹方法的 14 倍, 随后进行缓慢释放, 7 d 后最终释放了 92% 的药物。本文提出的具备可控缓释特性以及优良的药物递送效率的 PVA/CS-MN 为药物的持续透皮递送提供了一个新选择。

REFERENCES

- [1] Shah RB, Patel M, Maahs DM, et al. Insulin delivery methods: past, present and future. *Int J Pharm Investig*, 2016, 6(1): 1-9.
- [2] Ng LC, Gupta M. Transdermal drug delivery systems in diabetes management: a review. *Asian J Pharm Sci*, 2020, 15(1): 13-25.
- [3] Prisant LM, Bottini B, DiPiro JT, et al. Novel drug-delivery systems for hypertension. *Am J Med*, 1992, 93(2A): 45S-55S.
- [4] Pirmardvand Chegini S, Varshosaz J, Taymouri S. Recent approaches for targeted drug delivery in rheumatoid arthritis diagnosis and treatment. *Artif Cells Nanomed Biotechnol*, 2018, 46(sup2): 502-514.
- [5] Cheung K, Das DB. Microneedles for drug delivery: trends and progress. *Drug Deliv*, 2016, 23(7): 2338-2354.
- [6] Prausnitz MR, Langer R. Transdermal drug delivery. *Nat Biotechnol*, 2008, 26(11): 1261-1268.
- [7] Larrañeta E, McCrudden MTC, Courtenay AJ, et al. Microneedles: a new frontier in nanomedicine delivery. *Pharm Res*, 2016, 33(5): 1055-1073.
- [8] Sullivan SP, Murthy N, Prausnitz MR. Minimally invasive protein delivery with rapidly dissolving polymer microneedles. *Adv Mater*, 2008, 20(5): 933-938.
- [9] 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.
- [10] Zhu DD, Wang QL, Liu XB, et al. Rapidly separating microneedles for transdermal drug delivery. *Acta Biomater*, 2016, 41: 312-319.
- [11] Chu LY, Prausnitz MR. Separable arrowhead microneedles. *J Control Release*, 2011, 149(3): 242-249.
- [12] DeMuth PC, Moon JJ, Suh H, et al. Releasable layer-by-layer assembly of stabilized lipid nanocapsules on microneedles for enhanced transcutaneous vaccine delivery. *ACS Nano*, 2012, 6(9): 8041-8051.
- [13] Park SC, Kim MJ, Baek SK, et al. Spray-formed layered polymer microneedles for controlled biphasic drug delivery. *Polymers*, 2019, 11(2): 369.
- [14] Kim MJ, Park SC, Rizal B, et al. Fabrication of circular obelisk-type multilayer microneedles using micro-milling and spray deposition. *Front Bioeng Biotechnol*, 2018, 6: 54.
- [15] 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.
- [16] Lee KJ, Song HB, Cho W, et al. Intracorneal injection of a detachable hybrid microneedle for sustained drug delivery. *Acta Biomater*, 2018, 80: 48-57.
- [17] Laffleur F, Keckeis V. Advances in drug delivery systems: work in progress still needed? *Int J Pharm*, 2020, 590: 119912.
- [18] Kovarova M, Benhabbour SR, Massud I, et al. Ultra-long-acting removable drug delivery system for HIV treatment and prevention. *Nat Commun*, 2018, 9(1): 4156.
- [19] 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.
- [20] 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.
- [21] 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)