

· 药咖论坛 ·

INSIDERS FORUM



· 评述 ·

微针技术的研究前沿与应用挑战

潘昕¹, 吴传斌²

(1. 中山大学药学院, 广东广州 510006; 2. 暨南大学药学院, 广东广州 511443)

[中图分类号] R944.9

[文献标志码] A

[文章编号] 1001-5094 (2024) 04-0241-03

DOI: 10.20053/j.issn1001-5094.2024.04.001

我国《“健康中国 2030”规划纲要》和《国家中长期科学和技术发展规划（2021—2035 年）》等战略发展规划中特别强调，亟需重点提升原创新药研究水平和突破相关核心技术。近期，随着广州新济药业科技有限公司提交的盐酸右美托咪定微针贴剂临床申请成功获批，国内首个微针制剂正式进入临床试验阶段，微针作为原创新药的关键制剂技术备受医药产业和学术界瞩目。

2020 年，微针已被《科学美国人》和世界经论坛评为十大新兴技术之首，其通常由多个微米级细小针尖排布于基座上组成阵列式贴片，施用时可直接刺破皮肤角质层屏障，在皮肤内部形成多个用于药物递送的机械微孔道。因此，微针兼具经皮给药顺应性好和注射给药高效递送的特点：1）与传统经皮给药相比，微针突破了经皮给药对药物相对分子质量、亲水性及分子体积的限制，实现小分子



【本期栏目主编】潘昕：中山大学药学院教授，博导。2011 年毕业于中山大学，获药剂学博士学位，后留校任教，美国 The University of Texas at Austin 访问学者。曾获国家教育部重大青年人才、广东省杰出青年、珠江科技新星人才。主要研究方向为药物新型制剂和药物释放系统。以单独通信 / 共同通信作者身份，在 *J Controlled Release*, *ACS Nano*, *Acta Pharm Sin B* 等权威期刊发表 SCI 论文 60 余篇，发表论文总被引次数 3 882 次，H-index 33；获得授权专利 27 项。作为主要完成人，荣获 2019 中国产学研合作创新成果一等奖（2/10）、2020 中国发明创业创新奖二等奖（2/6）、2018 广东省科学技术奖二等奖（3/10）、2016 中国产学研合作创新成果二等奖（3/7）等奖项，个人获中国药物制剂大会青年药剂学奖。10 次应邀在国际 / 国内作学术报告，包括第十六届中国药物制剂大会、Particulate Processes in the Pharmaceutical Industry IV 等。主持科研项目 10 余项，包括国家自然科学基金面上项目（3 项）、广东省自然科学基金杰出青年项目、“十三五”国家重大新药创制专项子课题、国家 863 计划子课题、广东省重点领域研发计划子课题及广东省团队项目等。学术兼职包括 *Pharmaceutics* 编委；《药学进展》，*Asian Journal of Pharmaceutical Science*, *Chinese Chemical Letters* 青年编委等。



【专家介绍】吴传斌：暨南大学药学院教授，博导。美国药学家学会会士（AAPS Fellow），英国皇家化学学会（RSC）会士，中组部国家“重大人才计划”特聘专家、中国科协“海智计划”特聘专家、国家药典委员会委员、*AAPS PharmSciTech* 地区主编。1999 年获得美国德克萨斯大学药剂学博士学位；1992 年获北京医科大学硕士学位；1986 年获中国药科大学学士学位。回国前在美国 Johnson & Johnson（强生）、Novartis（诺华）、Watson（华生）、Actavis（阿特维斯）等国际知名药企工作学习 10 余年。主要研究领域为药物新型制剂和智能释药系统。发表 SCI 论文 250 余篇，获 60 余项授权专利，主持课题 30 余项，包括国家重大新药创制项目、国家科技支撑计划项目、国家自然科学基金重点项目、科技部国际合作与交流专项项目等。主持开发的多个新药已成功在美国、欧洲及中国上市，如泮托拉唑缓释制剂及阿奇霉素口服混悬剂在美国及欧洲上市、艾司奥美拉唑镁肠溶胶囊与氯化钾缓释片获美国 FDA 批准、注射用多种维生素获国内独家上市许可、首仿丙泊酚中 / 长链脂肪乳注射液获上市等。以第一完成人获中国产学研合作创新成果一等奖、广东省科学技术二等奖、第十八届和第二十三届中国专利优秀奖、第九届侨界贡献奖等多项奖励。

药物、大分子药物、载药微粒甚至治疗性细胞的点阵式微注射式高效递送; 2) 与传统注射给药相比, 微针创可贴式给药方式方便快捷, 不触及皮下痛觉神经, 故可降低疼痛, 且微针大多以固体形式储存, 有利于提高敏感型生物大分子药物的稳定性, 降低生产-运输-使用过程的冷链投入。此外, 微针穿透皮肤时可对血液或组织液进行采样, 结合即时检测技术, 实现生物标志物监测和疾病的早期诊断。

1 微针技术研发进程及面临挑战

1976年, ALZA公司的Gerstel和Place首次提出了微针经皮给药的概念, 但受精密微加工技术的限制, 直到1995年, Hasmi等人才首次制备出以硅为材料的微针贴片。1998年, 美国佐治亚理工大学的Henry等人首次将微针应用于透皮给药研究, 将钙黄绿素的经皮渗透量提高了1 000倍以上, 至此微针技术正式进入药物递送领域。2005年, 日本立命馆大学的Miyano等制备了首个可溶性微针, 进一步引发了微针研发热潮。2012年, 英国贝尔法斯特女王大学的Donnelly等人首次制备了凝胶微针, 实现了基于微针技术的持续释药研究。近年来微针技术在生物医药领域的开发应用研究日益增加。在传统固体微针、包衣微针、中空微针、可溶性微针和凝胶微针的基础上, 研究人员进一步对微针的结构进行设计, 制备出了冷冻微针、壳核微针、分层微针、气泡微针、多孔微针、生物仿生微针等多种微针, 实现了快速分离及多药共递送等功能。同时, 结合微纳米技术及材料学理论, 多种响应性微针及微纳米复合微针被成功制备, 进一步实现了载药模式和释药行为的智能调控。

目前国际范围内关于微针技术的基础理论研究呈现井喷式增长, SCI论文的发表数量逐年增加。2017年9月15日, 美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)发布了关于微针给药装置监管考虑的指南草案。Johnson & Johnson, 3M和Zosano Pharma等国外企业已率先布局微针制剂的研发。根据美国国立卫生研究院报道, 目前已有数十项药物微针的临床试验正在进行中。然而, 我国微针递药系统的研究仍处于起步阶段, 仅广州

新济药业科技有限公司于2024年初获得国内首个药物微针临床批件。造成微针技术基础研究与产业转化之间脱节的关键问题在于: 1) 微针载药量低, 包衣微针仅针尖外壳负载药物, 载药量较低。尽管聚合物微针(可溶性微针、凝胶微针等)能够在一定程度上提高载药量, 但每片微针的针尖体积仅为几微升, 载药容积依然有限, 使得部分药物难以达到临床治疗需求剂量, 尤其难以满足缓控释微针对载药量的需求。2) 微针生产难度大, 尺寸微小是微针与普通注射针头的根本差别, 使微针具有了无痛、微创以及可实现微量控制等优势, 也让微针的产业化工艺精度要求变高。虽然已有微针医美产品上市, 但是药物微针贴片的大规模生产仍然具有一定的挑战, 且药物微针制备包装过程中无菌化要求也是需要重点关注的问题。3) 微针安全规范性要求高, 微针施用时需直接刺破皮肤角质层, 需要经过严格的审批和监管, 但目前仍缺乏微针技术相关的质量标准及政策法规支持, 亟需建立健全的微针质量、药效和安全性评价体系, 指导微针产品的研发、制备及生产质量控制。

2 本期文章点评

本期专题邀请了国内微针技术研发领域的5位专家及其团队从不同角度进行了精彩论述。各位专家学者从各自的研究方向出发, 分别以微针研发历程、微针分类、递药类型、释药特性及基于微针的生物检测及诊断为主题, 不仅较为全面地综述了相关方向的最新研究进展, 也充分讨论了微针技术目前亟需解决的技术瓶颈和科学问题, 对微针技术在医药领域的推广应用提供了前沿思路 and 重要参考。蚌埠医科大学药学院王清清教授团队撰写的《微针在经皮药物递送系统中的应用》综述了微针技术发展历程, 重点介绍了不同微针制备技术的研究进展, 系统讨论了各种类型微针的优缺点及应用情况, 并总结了微针技术进入临床研究的概况。该论文高屋建瓴地描绘了微针递药领域的全局, 特别是3D打印和光刻法等“高精特新”技术在微针制备中的应用, 同时对相关研究领域的新范式、新思想、新格局进行展望。

微针穿刺皮肤形成的微孔道, 不仅可以显著提高小分子药物的经皮递送效率, 而且可以实现生物大分子药物、载药微粒及治疗性细胞的经皮递送。暨南大学药学院彭婷婷副研究员团队撰写的《微针经皮递送生物大分子药物的研究进展》一文, 系统阐述了微针递送蛋白质、多肽、核酸和疫苗等生物大分子药物在传染病、糖尿病、恶性肿瘤等重大疾病治疗中的应用, 同时就微针递送大分子药物治疗皮肤疾病及骨科疾病的进展进行介绍, 并剖析了限制生物大分子药物微针转化应用的关键瓶颈。论文对多种重大疾病的微针靶向递药思路进行了系统的归纳、精辟的点评, 阐述了独到的见解, 有望指导生物大分子药物微针的基础及应用研究。浙江大学药学院张宇琪特聘研究员团队撰写的《基于微针的治疗性细胞递送系统》重点阐述了微针递送干细胞、免疫细胞、细菌等治疗性细胞的最新进展, 并讨论了基于微针的细胞递送系统面临的挑战和应用前景。论文为细胞疗法与微针相交叉的前沿领域输送了新洞见, 为细胞递送方法论和方法学研究拓宽视野, 也为新型生物治疗策略的研究者提供教科书般的参考。

目前大多数微针采用速释聚合物制备而成, 给药后针尖基质材料迅速溶解释放药物。为了实现长效给药和对慢性疾病的有效治疗, 可以通过结构及复合微针设计, 达到长期缓释目的。武汉大学药学院黎威教授团队撰写的《缓释微针的设计及生物医学应用》一文, 系统归纳了缓释微针的设计类型, 并总结了缓释微针在避孕、脱发治疗、抗菌、缓解术后疼痛及抗肿瘤等领域的应用。论文拓展了缓释微针的研究视域, 引入了另辟蹊径的长效制剂设计理念, 指引了微针研发领域未来航向, 对药学、生物医学工程和临床医学等学科均有较强的参考价值。

近年来, 随着即时检测技术的兴起, 微针集成采样和即时生物标记物检测受到医药领域的关注。暨南大学药学院权桂兰副研究员团队撰写的《基于微针的生物监测及诊断研究进展》一文总结了基于微针的诊断策略分类以及微针可提取的检测物种类, 系统阐述了微针用于血糖监测、乳酸监测、治疗药物浓度监测等领域的应用, 并详细介绍了微针在黑色素瘤、乳腺癌及传染性疾病预防方面的应用。论文深入浅出地总结了微针诊断的研究进展, 呼吁产业界和学术界关注微针的生物传感功能, 并为基于微针的“诊疗一体化”应用指明了发展方向。

3 展望

微针技术在促进药物经皮渗透、提高生物利用度、个体化治疗及精准化生物监测诊断等方面具有极大的潜力和优势, 已经成为各医药企业争相抢占的技术市场。微针制剂的成功开发将革新蛋白多肽类药物的非注射给药途径, 极有潜力推动重磅级制剂新药上市。微针制剂运输携带方便, 自助式给药策略特别适合偏远地区的疫苗接种。在皮肤局部疾病治疗方面, 微针给药能将药物富集于病灶部位, 减少全身的毒性和副作用。在精神类疾病、老年人及儿童用药方面, 微针制剂能有效提高患者的顺应性。基于微针的生物监测和诊断技术有望实现更便利的健康管理和更精准的个体化治疗。尽管目前微针技术在生物医学领域的实际应用和临床转化依然面临巨大的挑战, 但随着材料科学、先进制造及人工智能等学科的不断发展和交叉融合, 以及科研界、产业界及医学界研究人员的通力协作, 微针技术领域的新质生产力必将加快形成, 推动微针在生物医药领域的临床转化, 带来显著的经济效益和社会价值。