

微针在经皮药物递送系统中的应用

赵翰卿¹, 陈明龙², 卢安琪³, 李莹莹¹, 王清清^{1*}

(1. 蚌埠医科大学药学院, 安徽 蚌埠 233000; 2. 中国科学院软物质化学重点实验室 中国科学技术大学高分子科学与工程系, 安徽 合肥 230026; 3. 中山大学药学院, 广东 广州 510006)

[摘要] 作为经皮给药系统中新兴和高效递送形式的微针, 可以定向突破角质层对药物吸收的限制。微针具有微创、无痛、高适应性和控释药物的优点, 在生物医学经皮给药领域具有广阔的应用前景。综述主要总结近年来微针发展历程和研究进展, 系统讨论了各种微针类型在应用时的优缺点, 重点介绍微针制备技术在生物医学领域的研究进展, 为微针的进一步开发利用提供相关参考。

[关键词] 微针; 经皮给药; 制备技术; 微针类型

[中图分类号] R944.9

[文献标志码] A

[文章编号] 1001-5094 (2024) 04-0244-10

DOI: 10.20053/j.issn1001-5094.2024.04.002

The Application of Microneedles in Transdermal Drug Delivery Systems

ZHAO Hanqing¹, CHEN Minglong², LU Anqin³, LI Yingying¹, WANG Qingqing¹

(1. School of Pharmacy, Bengbu Medical University, Bengbu 233000, China; 2. CAS Key Laboratory of Soft Matter Chemistry/Department of Polymer Science and Engineering, University of Science and Technology of China, Hefei 230026, China; 3. School of Pharmaceutical Sciences, Sun Yat-sen University, Guangzhou 510006, China)

[Abstract] Microneedles, as an emerging and efficient delivery system in transdermal drug delivery, can selectively penetrate the stratum corneum to overcome the limitations of drug absorption. They have such advantages as minimal invasiveness, painlessness, high compliance, and controlled release, with broad prospects in the field of biomedical transdermal drug delivery. This review briefly summarizes the development and research progress of microneedles in recent years, systematically discusses the advantages and disadvantages of various types of microneedles in medical application, and particularly introduces the research progress of microneedle preparation technology in the biomedical field, in order to provide some reference for the further development and application of microneedles.

[Key words] microneedle; transdermal drug delivery; preparation technology; microneedle type

皮肤是人体最大的天然生理屏障, 可以阻碍外界细菌等病原体的感染。其中皮肤的角质层厚度约为 10~15 μm , 其在有效阻止有害物质入侵的同时也将治疗药物“拒之门外”。皮肤具有广阔的给药空间, 且真皮层含有大量的免疫活性细胞、神经组织和血管组织, 因此是非常理想的给药部位^[1]。不足之处是, 常规的注射给药方式会触碰到神经和血管, 带来无法避免的疼痛。

近年来, 研究人员将研究重心逐渐放在了微创

无痛的经皮药物递送系统 (transdermal drug delivery system, TDDS) 上。TDDS 是将药物透过皮肤角质层阻碍, 或进一步突破真皮层进入血液循环发挥局部 (如癌症、关节炎) 或全身治疗作用 (如免疫性疾病) 的给药方式。与常规给药方式相比, TDDS 具有避免口服导致的机体自身代谢对药效的影响、降低机体多系统副作用风险、减小注射带来的恐惧感和疼痛以及提高患者顺应性等独特的优势^[2]。但如何增加皮肤通透性、克服致密的角质层阻碍、绕开神经疼痛和灵活可控释药, 是当前经皮给药领域亟需解决的关键问题。

微针作为新型 TDDS, 可以顺利解决上文提到的诸多关键问题 (见图 1)。微针由多个微型针头整合而成, 其通过将活性成分装载于阵列中, 利用针尖可逆性穿透角质层, 可在皮肤表面产生多个可

接受日期: 2024-03-27

项目资助: 安徽省自然科学基金 (No. 2108085MH317); 安徽省博士后研究人员科研活动经费资助项目 (No. 2022B626)

*** 通信作者:** 王清清, 教授;

研究方向: 药物新剂型与新技术;

E-mail: Qingqingwang@bbmc.edu.cn

恢复的微通道, 允许药物局部渗透到皮肤中, 发挥局部或全身治疗作用^[3]。微针的典型长度介于 25~2 000 μm , 针尖直径尺寸可达 10~20 μm , 能轻松刺破角质层, 但不触及位于真皮层的神经纤维和血管。这种以物理微创穿透皮肤屏障输送药物的方式, 具有微创、无痛、高顺应性、吸收速率稳定和局部可

控的优点^[4]。由于其突出的优点, 微针在生物医学领域的应用日益增多。本文将结合微针的发展历程, 重点介绍微针的制备方法和微针应用类型, 进一步分析微针在生物医药研究领域的发展前景, 为其临床转化提供参考。

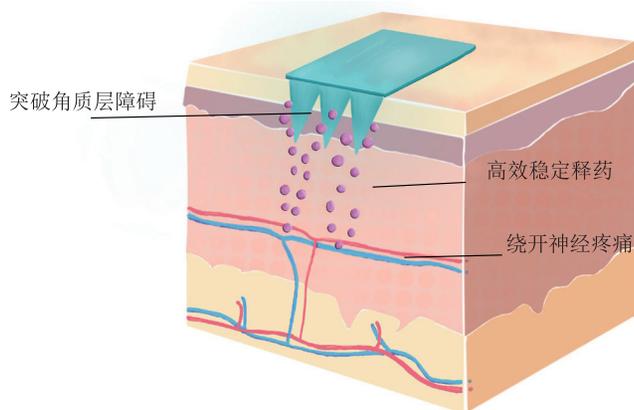


图 1 微针透皮给药示意图

Figure 1 Schematic diagram of microneedle transdermal administration

1 微针的发展历程

1.1 从理论到实践

1958 年, 美国科学家 Alan Richard Wagner 创造性提出微针皮内注射的概念, 并申请了专利。但受限于当时落后的制备技术, 微针束缚于理论想法, 并不能实际应用。直到专利过期, 对微针的研究仍停留于理论层面。1976 年 10 月, 考古工作者在广西发现的西周末年古墓中, 出土了 2 枚浅刺用的医疗用针, 证实了我国有微针皮内治疗研究的历史; 同年, ALZA 公司的 Gerstel 和 Place 在皮内注射的基础上, 首次提出了微针经皮给药的概念, 但同样并未研发出真正应用于实验研究的微针。直到 20 年后, 随着微机电系统 (micro-electro-mechanical system, MEMS) 技术的发展, 高精度半导体、微电子设备出现, Hasmi 等人利用蚀刻技术在硅晶片上首次制备出微针阵列^[5]。有了技术基础支撑, 微针开始应用于生物医学领域。1998 年, 美国佐治亚理工大学的 Henry 等人首次将微针真正应用于透皮给药研究, 微针技术进入正式的药物递送领域, 引发了微针开发热潮。2005 年 Miyano 等^[6]制备了首个可溶性微针, 为微针经皮递药研究开启了新时代。微针一经

问世, 由于其安全、无痛、微创和稳定释放的优点, 尤其在国内外美容领域受到追捧。微针形成的微通道, 可以有效促进活性成分进入皮肤持续起效, 起到良好的淡化瘢痕、减淡色斑等效果。微针不仅在美容领域引领新潮流, 在生物医学领域也具有前所未有的研究、开发和应用前景。

1.2 从简单到复杂

用于经皮给药的微针制备技术设计的整体发展, 实现了从单一简单到复杂精巧的飞跃性改变。最初微针主要发挥物理促渗的效果, 材料从硅、氧化硅逐渐发展为强度更大的金属和陶瓷材料。随着应用增多, 研究人员发现强度过大的材料其脆性也相应增高, 微针断裂于皮肤内, 产生安全隐患的可能性大大增加^[7]。因此科学家们将目光放在了可生物降解材料上, 从 2000 年至今, 可溶性微针的研究呈飞快上升趋势。研究人员利用材料自身特性, 设计出不同溶解速度的微针, 例如能够快速溶解的透明质酸可溶性微针和缓慢溶解的甲基丙烯酸透明质酸可溶性微针等。有了丰富材料的物质基础, 研究人员后续大胆发挥想象力探索微针个体化治疗各种疾病的可行性。多个团队发明了更为复杂的异形微针, 从探索针体高度不均一发挥

空间效应, 到仿生性针体顺应局部微环境, 再发展为复合剂型综合发挥高效治疗作用。

2 常见微针制备方法

微针的制备最早是基于 MEMS 技术, 并在此基

础上发展了微模塑法、3D 打印法及各种光刻法等常见的微针制备方法。微模塑法由于操作简单、成型性好、成本较低等优点, 是目前常见的微针制备方法之一。本文对微针制备中 4 种经典方法应用于不同微针类型进行总结 (见表 1^[8-23])。

表 1 微针主要制备方法、优缺点及应用微针类型

Table 1 Major preparation methods, advantages and disadvantages, and applications of microneedles

制备方法	应用微针类型	优点	缺点	参考文献
MEMS 技术	固体微针、涂层微针、可溶性微针、中空微针	高可重复性、高重现性、方法多样	操作复杂	[8-10]
微模塑法	固体微针、涂层微针、可溶性微针、凝胶微针	低成本、易操作、高重现性、可大批量生产、固化方式多样	模具固定、灵活性低	[11-15]
3D 打印法	固体微针、涂层微针、可溶性微针、中空微针、异形微针	易操作、设计制备工艺灵活	皮肤渗透性较差、模具要求高	[16-19]
光刻法	固体微针、可溶性微针、中空微针、涂层微针	设计制备工艺灵活、高重现性	影响因素多、材料有限	[20-23]

MEMS: micro-electro-mechanical system (微机电系统)

2.1 MEMS 技术

MEMS 技术是在微电子技术基础上发展起来的, 融合了光刻、刻蚀、薄膜等技术。其制备过程主要是通过硅基板上沉积方形或圆形氧化物并形成相应图案后, 将未被图案覆盖的部分使用各向同性反应离子蚀刻工艺蚀刻掉。针体由各向异性 Bosch 工艺形成, 针的直径由掩模布局决定, 高度则由蚀刻时间和湿法蚀刻决定^[8]。MEMS 方法制备出的微针小巧精细, 可以与微电子设备结合发挥出更多优势。例如, Ribet 等^[9]将微针阵列与传感器结合, 在皮肤发挥持续微创血糖监测的效果。Wang 等^[10]尝试用多种不同 MEMS 技术并行, 减法制备微针阵列, 无论是光刻、电铸和注塑 (lithographic, galvanofarming and abfarming, LIGA) 技术, 还是硅湿法蚀刻以及倾斜旋转光刻工艺, 均能达到良好的可重复性和重现性, 可以实现持续释放效果以及潜在的全身递送。

2.2 微模塑法

微模塑法也叫微模具浇铸法, 是目前实验室研究最常用的微针制备方法之一。主要借助真空或离心等外力, 使基质材料与混合药液填充入模具孔洞, 模具干燥后脱离即得^[11]。成型微针制备方法主要分为 3 步: 用坚固的材料 (如金属或硅) 制造主模具, 即为母模 (阳模), 再由母模制造阴模, 最后在阴

模模具内填充材料形成微针^[12]。虽然微模塑工艺能有效重复生产标准化微针, 但由于其固定的阳模阴模的尺寸和结构, 大大增加了微针的设计复杂性和可定制性的难度。

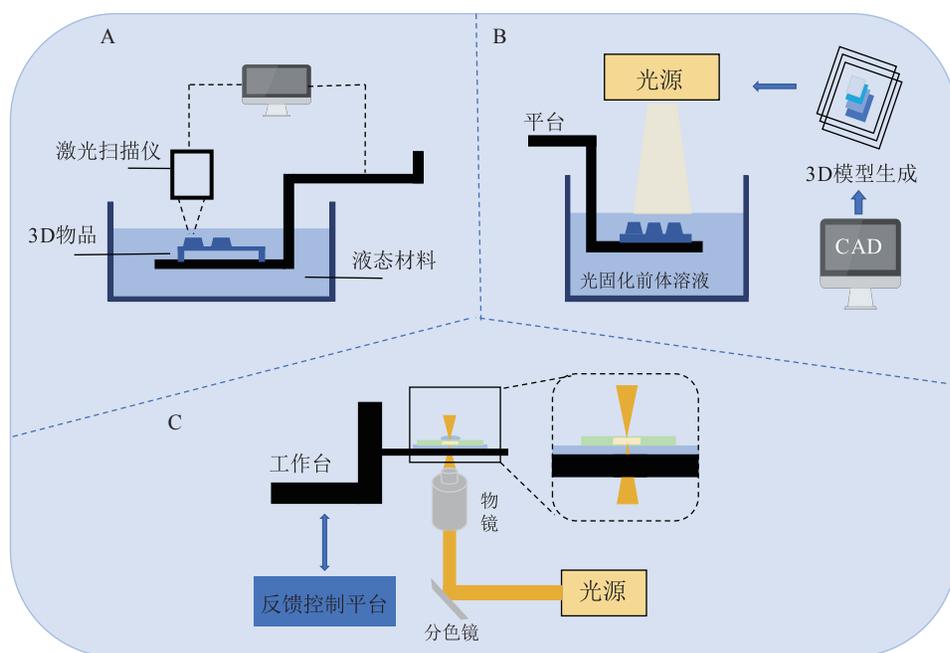
微针固化方式包括真空干燥固化、低温固化、高温固化、紫外交联等。其中真空固化方式主要通过真空干燥器中真空 (-90 kPa) 处理干燥^[13]。低温固化则更依赖于设置的温度, 低温常于 5~10 °C 冷藏条件干燥固化, 高温一般于 40~80 °C 固化几小时, 但是低黏度和低柔韧性的热固化聚合物, 反应固化温度会高达 140~240 °C, 而低黏度和高刚度的材料, 相较于高温或长时间的限定调节, 紫外光照射仅 10 分钟即可完成固化^[14]。紫外固化与传统的干燥过程相似, 但原理不同。紫外固化是引发剂在紫外灯的照射下吸收紫外线能量, 引发聚合反应形成交联结构。目前最常使用 365 nm 和 405 nm 的紫外发生固化反应, 但无论是哪种固化方式, 由于其制备特性, 在脱离模型时都可能会部分出现针尖断裂、部分未固化、微针模型皱缩等问题^[15]。

2.3 3D 打印法

3D 打印是构建三维实体的创新技术, 与传统方法相比具有更高的生产效率。它的工作原理是利用计算机辅助设计 (computer aided design, CAD) 软件生成数字模型, 再将其转化为逐层堆叠的物理

模型^[16]。目前 3D 打印制备微针主要基于立体光刻 (stereolithography, SLA)、数字光处理 (digital light processing, DLP)、双光子聚合技术 (见图 2)。其中 SLA 制备速度相对较快, 形状条件不受限。DLP 依靠集成化投影, 生产成本更低。双光子聚合无需掩模或模具, 便可直接制造复杂三维结构, 达到更高的分辨率。总而言之, 与其他微型制造方法相比, 3D 打印可以轻松突破制造具有复杂几何形状和多功能微针的限制, 因此在近几年被广泛使用^[17]。在最近研究中, Li 等^[18]受到帽贝结构 (具备分层结构的微小密集齿状结构, 可轻松达到高机

械强度) 启发, 使用磁场辅助 3D 打印制作氧化铁纳米粒微针阵列, 磁场控制可以实现精确的微填料对准, 达到增强机械强度、提高性能的目的, 为药物递送开发新的方法。Chen 等^[19]在另一项研究中提出了联合 3D 打印和超声组成的微针阵列装置, 从而实现快速、可控的药物输送。尽管 3D 打印具有多种制备优势, 但其自身打印分辨率和材料性能是决定机械强度的关键参数。总体来看, 3D 打印制备方法较苛刻, 制备材料费用较昂贵且对皮肤的渗透能力较差, 需要结合磁场、超声等辅助手段增加渗透性。



CAD: computer aided design (计算机辅助技术); A: 立体光刻; B: 数字光处理; C: 双光子聚合技术

图 2 3D 打印技术示意图

Figure 2 Schematic diagram of 3D printing technology

2.4 光刻法

光刻技术是指在光照作用下, 借助光刻胶将掩膜版上的图形转移到基片上的技术, 具有精确复制微细结构的优点。光刻法包括热拉伸光刻法、紫外光衍射光刻法、磁流变光刻法、倾斜旋转光刻法和离心光刻法等方法。目前较为常用的方法是热拉伸光刻法和紫外光衍射光刻法。

热拉伸光刻法主要通过控制热塑性及黏性材料的冷却温度, 以固化、拉伸分离微针结构, 达到理想结构。Lee 等^[20]尝试用热拉伸光刻法在平面和弯

曲表面上制备不同形状的热拉伸微针, 再根据表征进行结构优化。热拉伸光刻法这种二维到三维的拉伸过程, 有利于制备具有高纵横比的微针, 但由于需要同时精准控制温度和拉伸速度, 在一定程度上限制了它的应用。而 Terashima 等^[21]通过改进制备过程, 加上二次拉伸来控制微针阵列结构。具体步骤为先拉伸出预设的高度, 再二次进行尖锐度处理, 这种步骤的拆分可以改善多变量导致的高失败率。紫外光衍射光刻法是通过将光敏材料暴露于紫外线下, 用光掩模图案选择性地阻止紫外线到达目标表

面, 生成不同形状微针基底, 和中空、倾斜等高级功能微针^[22]。Tan 等^[23]使用紫外光衍射控制光敏树脂状态来制备微针阵列。通过改变光图案尺寸、紫外强度和曝光时间等实验参数, 可以预测微针的形状和机械性能, 有利于开拓生物医药大规模生产市场。

3 微针类型

根据给药方式和作用机制的不同, 之前主要将微针分为: 固体微针、涂层微针、中空微针、可溶性

微针和水凝胶微针。最近几年来根据生物医学领域备受重视的个体化要求, 又新增了冷冻微针、分离微针和异形微针 3 种类型 (见图 3)。本文将对微针的制备材料、作用方法和注意事项进行总结, 并将各种类型微针在给药方面的优缺点总结于表 2。目前研究较为热门的微针类型主要集中于可溶性微针、分离微针、水凝胶微针和异形微针, 其中可溶性微针由于其自身优越的生物安全性和制备工艺简单、材料丰富等优势而常被研究人员作为递送药物的理想载体。

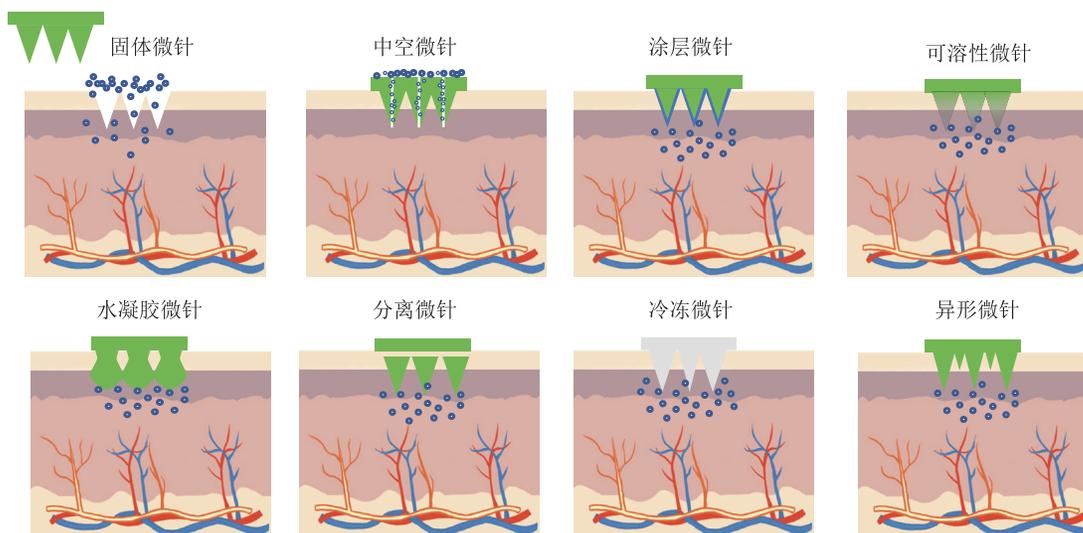


图 3 不同类型微针的示意图

Figure 3 Schematic diagram of different types of microneedles

表 2 微针类型及优缺点

Table 2 Microneedle types and their advantages and disadvantages

微针类型	优点	缺点	参考文献
固体微针	机械性能好; 硅成型性好; 金属成本低廉	针头易断裂, 安全隐患大; 金属易产生有害物质; 给药剂量较低	[24-25]
中空微针	可灵活提供给药剂量; 可灵活采集分析	针尖易断裂; 微通道易堵塞	[26-27]
涂层微针	简化给药过程; 增加检测、诊断疾病的灵敏性	表面积有限, 载药量低; 针头易断裂, 存在安全隐患	[28-29]
可溶性微针	制备工艺简单、制备材料丰富、交叉感染风险低、高效递送	机械强度不足; 针体易弯曲、断裂	[30-32]
水凝胶微针	迅速吸水膨胀; 可持续释放药物; 载药量高	机械强度不足; 针体易弯曲	[33-34]
冷冻微针	运输活性物质	储存、运输条件特殊	[35-36]
分离微针	机械强度高; 生物安全性高; 个性化治疗	材料残留	[37-39]
异形微针	智能精准给药、个性化综合治疗	载药量不理想; 针头易断裂	[40-43]

3.1 固体微针

固体微针通过穿刺皮肤建立微通道, 后将微针移除, 外加药物渗透入皮肤微通道发挥作用。目前主要用途是作为物理促渗剂, 增加药物渗透进皮肤的量^[24]。主要由金属材料或非降解聚合物组成, 机

械性能较强, 常采用激光切割、机械或化学刻蚀等方法制备。在常用材料中硅成型性好, 但易断裂, 制造成本相对较高。金属成本更为低廉, 但易产生有害物质、生物利用度较差。非降解聚合物不易断裂、生物相容性好但机械强度不够^[25]。因固体微针给药

剂量较低、易断裂滞留皮肤等问题,使用频率大大降低。目前固体微针多用于医美行业,物理产生微通道后移除,起到促进渗透、提高安全性的效果。

3.2 中空微针

中空微针相对于其他类型微针,最大的特征在于针内部呈现空腔结构,可用于装载药物顺浓度梯度压力驱动进入体内,实现药物递送。主要制备工艺包括热压成型、激光钻孔、挤压拉伸、光刻和3D打印等技术^[26]。中空微针具有穿透角质层和灵活提供给药剂量的双重优势。Chinnamani等^[27]使用基于微纤维材料制备可集成血液采样和电化学生物传感的微针阵列,达到灵活采集分析的效果。但在实际应用中,由于表皮、真皮层的紧致状态和针尖空腔的存在,常发生针头断裂和微通道堵塞的状况,不仅造成一定的安全隐患,还会影响药物正常传递。

3.3 涂层微针

涂层微针是基于诊断目的的固体微针的改进版本,通过将可溶性药物或生物传感物质涂覆于微针针体表面,直接发挥治疗或诊断作用,涂层的设计可以大大增强对于检测、诊断疾病的灵敏性。涂层微针针体材料与固体微针材料相似,通常由不锈钢、硅或聚合物等不溶性材料制成^[28]。涂层微针外层通过浸涂、喷墨打印、滚涂和各种干燥方法制备。Asad Ullah团队制造了pH响应型多孔聚合物涂层,涂层的存在表现出更显著的治疗效果^[29]。与固体微针相比,涂层微针虽然可以简化给药过程,但由于其比表面积有限,会对载药量产生一定限制。

3.4 可溶性微针

可溶性微针(dissolve microneedle, DMN)是目前微针制备中的热门类型之一。可溶性微针的制备包括微模塑法、液滴空气吹法、3D打印法、拉伸平版印刷法和高压喷射填充等方法,其中微模塑法成本效益高,制备可重复性相较其他方法有较高的提升,成为最便捷、常用的方法。DMN制备材料大多由生物相容性好、毒性低、可塑性高的可溶性或可降解聚合物及碳水化合物制备而成。与其他微针类型相比,DMN具有制备工艺简单、制备材料丰富、交叉感染风险低、高效递送等优势^[30]。对于这些优势,Yerneni等^[31]设计了装载细胞外囊泡封装的姜

黄素的可溶性微针阵列,有效解决了姜黄素自身溶解度低和稳定性低的难题。可溶性微针阵列不仅可维持其负载药物长期有效的生物活性,还能够有效抑制皮肤的炎症。DMN不止在大分子药物递送方面表现亮眼,近年在疫苗递送方面也有了不小的突破。Li等^[32]开发了无痛递送单体肽疫苗(Epitope25)的可溶性微针阵列。最终治疗与皮下注射效果相似,但大大增加了患者的用药依从性,为开发针对冠状病毒的线性B细胞表位疫苗奠定了一定的基础。虽然目前应用广泛,但DMN依旧存在很多需解决的问题,如大多数基质材料制针时存在机械强度不足,给药时发生针体弯曲、断裂等情况。

3.5 水凝胶微针

水凝胶微针(hydrogel-forming microneedle, HFM)于2012年首次报道,也是热门研究类型之一。HFM可由膨胀聚合物组成,与其他形式相比,具有迅速吸水膨胀以及可持续释放药物等特点^[33]。当针尖完全刺入皮肤后,开始吸收组织液膨胀,并在一段时间后仍能保持针状不降解分散,在一定程度上抵抗皮肤孔隙闭合,因此具有高载药量和持续的药物释放作用。其制备方法与可溶性微针相似,目前制备HFM接受度最高的方法是微模塑法。HFM能够通过基质材料的选择和交联密度来控制药物释放行为,从而实现缓释效果。Gu等^[34]开发了可提供吡非尼酮持续释放的甲基丙烯酰化明胶(GelMA)材料的水凝胶微针贴片。利用GelMA的缓慢降解特性,实现药物持续释放,减轻药物短期大量释放导致的全身副作用。

3.6 冷冻微针

微针具有无痛、高渗透性和高效递送多种物质的诸多优点,在这些优点的基础上,研究人员对微针能否递送细胞、细菌等活性物质展开探讨并进行相关研究。但研究发现具有相关研发可能的水凝胶微针存在机械强度不够、无法保持活性等缺点。因此,研究人员在水凝胶微针的基础上,添加适当比例的冷冻保护剂,利用逐步低温成型工艺制备了冷冻微针。例如,Chang等^[35]研究了低温微针用于活细胞经皮传递的可行性,在实验中发现冷冻微针具有良好的穿刺强度,且在细胞运送中可以保持活细

胞的活力和增殖能力。冷冻微针对于活性物质的成功传递技术为组织和器官重建提供了潜在的新策略。Zheng 等^[36]构建了用于重建毛囊的负载真皮、表皮细胞的冷冻微针,其传递的嵌入类器官最终可以重建成熟毛囊,并能够以仿生的形式突破皮肤表面。这种从活性细胞传递到类器官形成的转变,使冷冻微针扩大了可经皮输送的活性有机物质的范围。尽管冷冻微针对冷链运输和储存条件有特殊要求,大大增加了对其临床转化的局限性,但其负载活性物质的可行性在生物医学领域仍具有广阔的研究前景。

3.7 分离微针

为了解决 DMN 机械强度低,固体微针尖端残存皮肤等问题,Li 等^[37]发明了快速分离微针,可以更加达到高机械强度、高生物安全性,且降低废物残留体内的可能性的效果。快速分离可溶性微针的设计可以提供快速、高效、方便、安全和潜在的自我管理的药物递送方法。近年来研究人员在涂层微针的基础上受到启发制备了核壳微针,通过设计内外层不同材料,可以达到两侧不同控释速度、增加给药剂量、提升给药效率的目的。Zhang 等^[38]开发了 pH 响应型核壳微针,外壳在酸性环境快速溶解,从而释放内部局麻剂发挥持续作用,用于手术后伤口持续镇痛。这种核壳结构的设计,可以达到更加理想的个性化治疗效果,更加精密且准确。但负载药物的剂量不可控性和复杂的制备过程,一直是分离微针难以克服的难题。Li 等^[39]成功开发了一款可同时实现便捷高效载药与给药的超级溶胀微针,通过简化的水合交联和低温脱模相结合的制备工艺,可以达到惊人的溶胀率和大多数药物可控的载药量。

3.8 异形微针

近年来,人们对于疾病的治疗模式实现从“单一”转向“联合”的优化,在医疗水平不断提升的今天,转向综合治疗可有效缓解病症,改善治疗效果,并减少药物大剂量的使用,不仅治标,还有望治本。异形微针是不同于传统微针类型的微针统称,是根据患者需求,个性化定制的智能给药系统。这种在单一微针剂型或综合多种剂型上起到综合准确给药效果的 TDDS,更加适应当前个体化、智能化的生物医学需求。下面主要介绍近几年较为热门的异形

微针类型。

3.8.1 高度分布不规则的微针 在医学神经学的应用中,不同长度的微针阵列可以帮助研究人员更好地处理垂直和水平方向的神经信息,但整体合并不同高度的平面外微针一直具有挑战性。Barnum 等^[40]设计了 3D 打印不同高度的多组分水凝胶微针阵列。将不同长度的微针制备在同一贴片上,可以促进各种药剂分别递送至不同组织深度。这一设计可以满足各种药物在需求的不同深度达到相应的治疗效果,但在实际操作过程中,药物的装载和制备的材料、技术方面还存在一定的限制。

3.8.2 仿生型微针 作为经皮给药的有效策略,研究人员致力于开发能够响应病理生理环境并与之相互作用的智能仿生型微针。Zhang 等^[41]设计了具有治疗性外泌体封装的新型仿生适应性留置微针。将具有离子响应性的聚乙烯醇材料,制备微针针尖,通过体内外硫酸根离子浓度的变化,发生硬度转变。在体外针尖硬度随硫酸根离子浓度上调足以穿透皮肤,作用于体内后,针尖与基底分离,发生软化释放外泌体。这种通过不同环境发生适应性改变的仿生型微针,具有精准且智能释药的特点。但仿生型微针通常存在低黏附性和低载药量的限制,Zhang 等^[42]从贻贝和章鱼触手的黏附机制获得启发,开发了以聚多巴胺水凝胶为微针底座,每单根微针围绕一圈吸盘结构的凹腔以起到多功能黏附作用的分层微针。这种高黏附力仿生型微针在骨关节炎模型上表现出的优越黏附力,更是突破了传统给药方法的局限。

3.8.3 复合剂型微针 目前研究人员对于微针的优化大多集中在通过改善微针形状和结构,来调节药物载荷和调控体内释药。但仅仅基于微针针部的优化,对于微针载药容积和体内控释的改善效果有限。Zheng 等^[43]创新性地将透皮贴剂和可溶性微针有机结合,研制了微针-贴剂多药负载的药物递送系统,有效增加了药物载荷,并通过复合制剂实现了局部释放和全身作用的协同,为多药协同治疗的制剂优化提供了策略和方案。

4 微针的应用

近年来,国内外各大企业和研究团队积极研发

微针给药装置,尤其在美容、癌症治疗和疫苗递送等领域取得重大进展。其中,来自 Valeritas 公司和 Crown Aesthetics 公司研发的微针装置,已被美国食品药品监督管理局 (Food and Drug Administration, FDA) 批准为 II 类医疗器械,分别应用于胰岛素给药和美容领域。在疫苗给药领域,也有 Soluvia[®],

Micronjet[®] 和 Macroflux[®] 等产品成功获批。更令人振奋的是,用于治疗 1 型糖尿病的胰岛素输送微针和治疗丛集性头痛的佐米曲坦涂层钛微针已进入 II/III 期临床。多个用于递送疫苗的微针贴片也进入 I 期或 I/II 期临床,目前开展的部分微针项目进展情况见表 3。

表 3 微针类项目临床开展情况

Table 3 Clinical implementation of microneedle projects

试验题目	登记号	干预、治疗方法	适应证或用途	试验分期
C213 与安慰剂治疗丛集性头痛的疗效和安全性双盲比较	NCT04066023	佐米曲坦涂层钛微针	丛集性头痛	II/III 期临床
I 型糖尿病患者使用微针进行胰岛素输送	NCT00837512	微针,皮下胰岛素导管	I 型糖尿病	II/III 期临床
经皮微针贴片增强儿科地中海贫血患者局部麻醉的疗效	NCT05078463	微针;利丙双卡因乳膏(恩纳)	麻醉	II 期临床
麻疹和风疹疫苗微针贴片 1~2 期减龄试验	NCT04394689	麻疹-风疹疫苗微针贴片	麻疹、风疹	I/II 期临床
微针阵列联合阿霉素治疗皮肤癌	NCT05377905	阿霉素微针	皮肤鳞状细胞癌	I/II 期临床
研究微针贴片接种流感灭活医疗的安全性、可接受性	NCT02438423	可溶性微针	疫苗	I 期临床

5 结语与展望

近几十年来,微针因自身的众多优势而在生物医学领域的开发应用研究日益增多^[44-45]。随着生物医学需求的增加,各种类型的微针被开发出来以满足临床需求。从固定批量的微模塑法到定制高效的 3D 打印,微针制备正一步步根据需求而完善;从最早期的单一增加渗透性的固体微针,发展到可综合高效、安全和个性化需求的异形微针。然而,微针这一给药系统仍有许多问题亟待解决,例如,微针刺入皮肤可能会发生弯曲、断裂,基质材料长久沉积皮肤中可能带来一系列安全性问题;大多数的微针研究仅停留在临床前研究,目前还没有可靠的临床前研究模型可用于准确预测微针递药系统的吸收

和生物利用度,临床转化的风险未知^[46];此外,微针剂型相对特殊,制备包装过程中的无菌化和避免针尖变形等,也是需要考虑的大问题。总的来说,微针在促进经皮渗透、提高生物利用度、精准化治疗等方面具有极大的潜力和优势。从最初单纯的物理促渗到大分子药物局部、全身高效递送,再到如今对于活性物质的储存递送,微针在生物医学领域的应用逐步扩大。微针产品开发也从单一的美白抗皱到涉及多种疫苗递送、癌症治疗等领域,其使用范围越来越广泛,市场潜力巨大。今后的基础研究要进一步结合产业化理念,改良微针制备的工艺和方法,加速微针作为产品的开发和利用。

【参考文献】

- [1] Kabashima K, Honda T, Ginhoux F, et al. The immunological anatomy of the skin[J]. *Nat Rev Immunol*, 2019, 19(1): 19-30.
- [2] Ma G, Wu C. Microneedle, bio-microneedle and bio-inspired microneedle: a review[J/OL]. *J Controlled Release*, 2017, 251: 11-23[2024-03-27]. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2017.02.011>.
- [3] 熊莎, 赖蓉蓉, 刘紫艺, 等. 微针经皮给药系统应用于皮肤肿瘤治疗的研究进展 [J]. *药学进展*, 2022, 46(2): 128-137.
- [4] Mo R, Zhang H, Xu Y, et al. Transdermal drug delivery via microneedles to mediate wound microenvironment[J/OL]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2023, 195: 114753[2024-03-27]. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2023.114753>.
- [5] McAllister D V, Wang P M, Davis S P, et al. Microfabricated needles for transdermal delivery of macromolecules and nanoparticles: fabrication methods and transport studies[J]. *PNAS*, 2003, 100(24): 13755-13760.
- [6] Miyano T, Tobinaga Y, Kanno T, et al. Sugar micro needles astransdermic drug delivery system[J]. *Biomed Microdevices*, 2005, 7(3): 185-188.

- [7] Makvandi P, Kirkby M, Hutton A R J, *et al.* Engineering microneedle patches for improved penetration: analysis, skin models and factors affecting needle insertion[J/OL]. *Nanomicro Lett*, 2021, 13(1): 93[2024-03-27]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8006208/>. DOI: 10.1007/s40820-021-00611-9.
- [8] Xie Y, Xu B, Gao Y H. Controlled transdermal delivery of model drug compounds by MEMS microneedle array[J]. *Nanomed-Nanotechnol*, 2005, 1(2): 184-190.
- [9] Ribet F, Stemme G, Roxhed N. Real-time intradermal continuous glucose monitoring using a minimally invasive microneedle-based system[J/OL]. *Biomed Microdevices*, 2018, 20(4): 101[2024-03-27]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6290652/>. DOI: 10.1007/s10544-018-0349-6.
- [10] Wang J, Wang H, Lai L Y, *et al.* Preparation of microneedle array mold based on MEMS lithography technology[J/OL]. *Micromachines*, 2020, 12(1): 23[2024-03-27]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7824563/>. DOI: 10.3390/mi12010023.
- [11] 平洋, 王岩, 王丽红, 等. 经皮载药微针的现代研究进展 [J]. *中国新药杂志*, 2023, 32(19): 1993-2000.
- [12] Singh V, Kesharwani P. Recent advances in microneedles-based drug delivery device in the diagnosis and treatment of cancer[J/OL]. *J Controlled Release*, 2021, 338: 394-409[2024-03-27]. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2021.08.054>.
- [13] Yamagishi R, Miura S, Yabu K, *et al.* Fabrication technology of self-dissolving sodium hyaluronate gels ultrafine microneedles for medical applications with UV-curing gas-permeable mold[J/OL]. *Gels*, 2024, 10(1): 65[2024-03-27]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10815747/>. DOI: 10.3390/gels10010065.
- [14] Ren Y J, Li J S, Chen Y W, *et al.* Customized flexible hollow microneedles for psoriasis treatment with reduced-dose drug[J/OL]. *Bioeng Transl Med*, 2023, 8(4): e10530[2024-03-27]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10354769/>. DOI: 10.1002/btm2.10530.
- [15] Evens T, Malek O, Castagne S, *et al.* Controlling the geometry of laser ablated microneedle cavities in different mould materials and assessing the replication fidelity within polymer injection moulding[J/OL]. *J Manuf Process*, 2021, 62: 535-545[2024-03-27]. <https://doi.org/10.1016/j.jmapro.2020.12.035>.
- [16] Li R, Zhang L, Jiang X B, *et al.* 3D-printed microneedle arrays for drug delivery[J/OL]. *J Controlled Release*, 2022, 350: 933-948[2024-03-27]. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2022.08.022>.
- [17] Jeong J, Park J, Lee S. 3D printing fabrication process for fine control of microneedle shape[J/OL]. *Micro Nano Lett*, 2023, 11(1): 1[2024-03-27]. <https://mnsl-journal.springeropen.com/counter/pdf/10.1186/s40486-022-00165-4>. DOI: 10.1186/s40486-022-00165-4.
- [18] Li X J, Shan W T, Yang Y, *et al.* Limpet tooth-inspired painless microneedles fabricated by magnetic field-assisted 3D printing[J/OL]. *AFM*, 2021, 31(5): 2003725[2024-03-27]. <https://doi.org/10.1002/adfm.202003725>.
- [19] Chen Z Y, Wu H Y, Zhao S, *et al.* 3D-printed integrated ultrasonic microneedle array for rapid transdermal drug delivery[J]. *Mol Pharm*, 2022, 19(9): 3314-3322.
- [20] Lee K, Park S, Lee J, *et al.* Three-step thermal drawing for rapid prototyping of highly customizable microneedles for vascular tissue insertion[J/OL]. *Pharmaceutics*, 2019, 11(3): 100[2024-03-27]. <https://www.mdpi.com/1999-4923/11/3/100/pdf?version=1551187728>. DOI: 10.3390/pharmaceutics11030100.
- [21] Terashima S, Tatsukawa C, Suzuki M, *et al.* Twice stretched fabrication of polylactic acid microneedle arrays using drawing lithography[J]. *Int J Pr Eng Man*, 2020, 21(10): 1933-1942.
- [22] Sharma E, Rathi R, Misharwal J, *et al.* Evolution in lithography techniques: microlithography to nanolithography[J/OL]. *Nanomaterials*, 2022, 12(16): 2754[2024-03-27]. <https://www.mdpi.com/2079-4991/12/16/2754/pdf?version=1660725023>. DOI: 10.3390/nano12162754.
- [23] Tan J Y, Li Y K, Chamani F, *et al.* Experimental validation of diffraction lithography for fabrication of solid microneedles[J/OL]. *Materials*, 2022, 15(24): 8934[2024-03-27]. <https://www.mdpi.com/1996-1944/15/24/8934/pdf?version=1671011811>. DOI: 10.3390/ma15248934.
- [24] Ingrole R S J, Azizoglu E, Dul M, *et al.* Trends of microneedle technology in the scientific literature, patents, clinical trials and internet activity[J/OL]. *Biomaterials*, 2021, 267: 120491[2024-03-27]. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2020.120491>. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2020.120491.
- [25] Luo X J, Yang L, Cui Y. Microneedles: materials, fabrication, and biomedical applications[J/OL]. *Biomed Microdevices*, 2023, 25(3): 20[2024-03-27]. <https://doi.org/10.1007/s10544-023-00658-y>.
- [26] Cárcamo Á, Mallon B, Domínguez-Robles J, *et al.* Hollow microneedles: a perspective in biomedical applications[J/OL]. *Int J Pharm*, 2021, 599: 120455[2024-03-27]. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2021.120455>.
- [27] Chinnamani M V, Hanif A, Kannan P K, *et al.* Soft microfiber-based hollow microneedle array for stretchable microfluidic biosensing patch with negative pressure-driven sampling[J/OL]. *Biosens Bioelectron*, 2023, 237: 115468[2024-03-27]. <https://doi.org/10.1016/j.bios.2023.115468>.
- [28] Yang J, Luo R Y, Yang L, *et al.* Microneedle-integrated sensors for extraction of skin interstitial fluid and metabolic analysis[J/OL]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(12): 9882[2024-03-27]. <https://www.mdpi.com/1422-0067/24/12/9882>.

- com/1422-0067/24/12/9882/pdf?version=1686203012. DOI:10.3390/ijms24129882.
- [29] Ullah A, Jang M J, Khan H, *et al.* Microneedle array with a pH-responsive polymer coating and its application in smart drug delivery for wound healing[J/OL]. *Sensor Actuat B-Chem*, 2021, 345: 130441[2024-03-27]. <https://doi.org/10.1016/j.snb.2021.130441>.
- [30] Ali M, Namjoshi S, Benson H A E, *et al.* Dissolvable polymer microneedles for drug delivery and diagnostics[J/OL]. *J Controlled Release*, 2022, 347: 561–589[2024-03-27]. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2022.04.043>.
- [31] Yermeni S S, Yalcintas E P, Smith J D, *et al.* Skin-targeted delivery of extracellular vesicle-encapsulated curcumin using dissolvable microneedle arrays[J/OL]. *Acta Bio*, 2022, 149: 198–212[2024-03-27]. <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2022.06.046>.
- [32] Li L, Zhao Z P, Yang X L, *et al.* A newly identified spike protein targeted linear B-cell epitope based dissolvable microneedle array successfully eliciting neutralizing activities against SARS-CoV-2 wild-type strain in mice[J/OL]. *Adv Sci*, 2023, 10(20): 2207474[2024-03-27]. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdfdirect/10.1002/advs.202207474>. DOI: 10.1002/advs.202207474.
- [33] Hou X L, Li J Q, Hong Y Y, *et al.* Advances and prospects for hydrogel-forming microneedles in transdermal drug delivery[J/OL]. *Biomedicines*, 2023, 11(8): 2119[2024-03-27]. <https://www.mdpi.com/2227-9059/11/8/2119/pdf?version=1690447289>. DOI: 10.3390/biomedicines11082119.
- [34] Gu X Q, Wu Z R, Wu D A, *et al.* Hydrogel microneedle patch for treatment of liver fibrosis[J/OL]. *Mater Today Adv*, 2023, 20: 100417[2024-03-27]. <https://doi.org/10.1016/j.mtadv.2023.100417>.
- [35] Chang H, Chew S W T, Zheng M, *et al.* Cryomicroneedles for transdermal cell delivery[J]. *Nat Biomed Eng*, 2021, 5(9): 1008–1018.
- [36] Zheng B W, Yang L N, Feng S N, *et al.* Organoid-loaded cryomicroneedles for biomimic hair regeneration[J/OL]. *AFM*, 2024, 34(3): 2304950[2024-03-27]. <https://doi.org/10.1002/adfm.202304950>.
- [37] Li S, Xia D N, Prausnitz M R. Efficient drug delivery into skin using a biphasic dissolvable microneedle patch with water-insoluble backing[J/OL]. *AFM*, 2021, 31(44): 2103359[2024-03-27]. <https://doi.org/10.1002/adfm.202103359>.
- [38] Zhang A N, Zeng Y N, Xiong B R, *et al.* A pH-responsive core-shell microneedle patch with self-monitoring capability for local long-lasting analgesia[J/OL]. *AFM*, 2023: 2314048[2024-03-27]. <https://doi.org/10.1002/adfm.202314048>.
- [39] Li Z M, Zhao P X, Ling Z X, *et al.* An ultraswelling microneedle device for facile and efficient drug loading and transdermal delivery[J/OL]. *Adv Healthc Mater*, 2024, 13(2): 2302406[2024-03-27]. <https://doi.org/10.1002/adhm.202302406>.
- [40] Barnum L, Quint J, Derakhshandeh H, *et al.* 3D-printed hydrogel-filled microneedle arrays[J/OL]. *Adv Healthc Mater*, 2021, 10(13): 2001922[2024-03-27]. <https://doi.org/10.1002/adhm.202001922>.
- [41] Zhang X X, Gan J J, Fan L, *et al.* Bioinspired adaptable indwelling microneedles for treatment of diabetic ulcers[J/OL]. *Adv Mater*, 2023, 35(23): 2210903[2024-03-27]. <https://doi.org/10.1002/adma.202210903>.
- [42] Zhang X X, Chen G P, Yu Y R, *et al.* Bioinspired adhesive and antibacterial microneedles for versatile transdermal drug delivery[J/OL]. *Research*, 2020, 2020: 2020/3672120[2024-03-27]. <https://doi.org/10.34133/2020/3672120>.
- [43] Zheng L J, Chen Y Z, Gu X, *et al.* Co-delivery of drugs by adhesive transdermal patches equipped with dissolving microneedles for the treatment of rheumatoid arthritis[J/OL]. *J Controlled Release*, 2024, 365: 274–285[2024-03-27]. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2023.11.029>.
- [44] Vora L K, Sabri A H, Naser Y, *et al.* Long-acting microneedle formulations[J/OL]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2023, 201: 115055[2024-03-27]. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2023.115055>.
- [45] Gao S N, Rao Y, Wang X W, *et al.* Chlorella-loaded antibacterial microneedles for microacupuncture oxygen therapy of diabetic bacterial infected wounds[J/OL]. *Adv Mater*, 2024: 2307585[2024-03-27]. <https://doi.org/10.1002/adma.202307585>.
- [46] Priya S, Singhvi G. Microneedles-based drug delivery strategies: a breakthrough approach for the management of pain[J/OL]. *Biomed Pharmacother*, 2022, 155: 113717[2024-03-27]. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2022.113717>.



【专家介绍】王清清: 博士, 教授, 硕士研究生导师。中国药学会药剂专委会委员, 安徽省药学会药物基因组学专委会副主委。安徽省技术领军人才, 安徽省教坛新秀, 获中国产学研合作创新成果一等奖。主持国家自然科学基金、安徽省自然科学基金、高校优秀青年人才支持计划等科研项目 10 余项, 发表科研论文 30 余篇, 授权专利 3 项。主要从事药物新剂型、药物递送系统以及基于新剂型的诊疗体系研究。