

可溶微针在经皮药物递送领域的研究进展

陈明龙¹, 杨丹², 孙颖¹, 权桂兰², 吴传斌^{1,2}, 潘昕^{1*}

(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 510632)

[摘要] 可溶微针是一种极具潜力的新型透皮给药技术, 它具有药物递送可控性、可调节性以及自我给药的便捷性等特点, 在生物医学领域具有广阔的应用前景。综述微针技术的研究进展, 包括微针分类、常用材料和制备方法, 重点介绍了可溶微针在小分子、多肽、蛋白和核酸等药物递送领域的研究进展, 系统讨论了可溶微针在生物医学领域的发展前景, 以期更为精准智能的可溶微针经皮递药系统的研发提供参考。

[关键词] 可溶微针; 经皮药物递送; 生物医药

[中图分类号] R943

[文献标志码] A

[文章编号] 1001-5094 (2020) 05-0324-08

Research Progress in Dissolving Microneedles in Transdermal Drug Delivery

CHEN Minglong¹, YANG Dan², SUN Ying¹, QUAN Guilian², WU Chuanbin^{1,2}, PAN Xin¹

(1. School of Pharmaceutical Sciences, Sun Yat-sen University, Guangzhou 510006, China; 2. College of Pharmacy, Jinan University, Guangzhou, 510632, China)

[Abstract] Dissolving microneedles (DMNs) are promising transdermal drug delivery systems due to their unique properties, including controlled drug delivery, tunability, and ease of self-administration for patients. In this review, great efforts were made to summarize the advances of microneedles including classification, materials for microneedles, and the latest fabrication methods. Importantly, a variety of representative biomedical applications of DMNs such as small molecules, peptides, proteins, and nucleic acids delivery were highlighted. At last, conclusion and future perspective for the development of advanced DMNs in biomedical fields were systematically discussed. Taken together, as an emerging tool, DMNs have shown profound promise for biomedical applications, providing reference for the research and development of more accurate and intelligent dissolving microneedles in transdermal drug delivery system.

[Key words] dissolving microneedle; transdermal drug delivery; biomedicine

经皮药物递送系统 (transdermal drug delivery system, TDDS) 作为一种安全有效的给药方式被广泛应用于临床。药物透过皮肤角质层, 可发挥局部治疗效果, 或进一步通过表皮层到达真皮层, 进入血液循环发挥全身治疗作用。与其他给药方式相比, TDDS 具有以下独特的优势: 1) 避免口服给药造成的肝脏首过效应和胃肠道消化酶对药物活性的影响; 2) 避免注射给药产生的疼痛感, 给药便捷, 无需专业人员操作, 大大提高了患者的顺应性; 3) 长时间维持相对恒定的血药浓度和稳定的药理效应; 4) 皮肤内的组织蛋白水解酶含量低, 有利于保持大分子药物的活性。

人体的皮肤组织主要包括 3 部分: 角质层、活性表皮层和真皮层。角质层位于皮肤最外层, 厚度约为 10~15 μm , 由致密的角质细胞组成, 是药物分子透过皮肤有效传输的最大屏障。角质层以下是表皮层, 厚度约为 50~100 μm , 含有免疫活性细胞和少量的神经组织, 不含有血管。表皮层以下的真皮层含有大量的免疫活性细胞、神经组织和血管组织。皮肤特定的生理结构在保卫机体免受病原体侵害的同时也严重限制了药物的经皮递送效率, 进一步影响了药物的生物利用度和疗效^[1-2]。因此, 降低角质层阻力, 增加皮肤通透性是经皮给药领域的关键问题。

经典的药物促渗手段包括化学方法、物理方法与制剂学方法^[3]。化学方法主要是采用化学促渗剂改变皮肤生理特性, 扰乱紧密的脂质排列, 形成间隙从而增加角质层的含水量和药物透过量。化学促渗方法无特异性, 高浓度或长期使用化学促渗剂会

接受日期: 2020-04-22

项目资助: 国家自然科学基金 (No. 81803466); 广东省中医药局面上项目 (No. 20191057)

***通讯作者:** 潘昕, 副教授;

研究方向: 新型药物制剂;

Tel: 020-39943427; **E-mail:** panxin2@mail.sysu.edu.cn

引起皮肤刺激、过敏等不良反应。物理方法主要是采用物理手段改变角质层的物理状态或增加药物分子的能量来提高药物的透皮量。传统的物理方法通常需要特殊的仪器、给药不方便, 且对皮肤具有潜在的危害(见图1)。随着制剂技术的发展, 新型药物制剂(如微乳、脂质体、胶束等纳米载药系统)

逐渐成为经皮递送系统的研究热点。尽管该技术在一定程度上能提高药物的经皮递送效率, 延长药物在病灶部位的滞留时间, 提高治疗效果。但由于皮肤的天然屏障作用, 纳米载药系统因其较大的尺寸和形状依然不能在本质上提高药物的透皮速率。因此, 亟需开发一种新型、高效、安全的 TDDS。

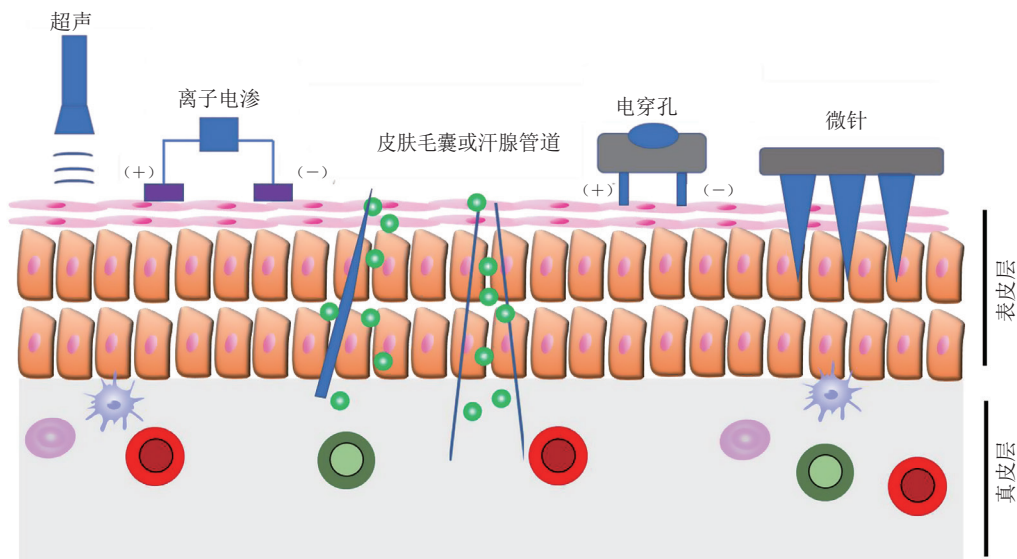


图1 皮肤结构简图及药物透皮示意图

Figure 1 Simplified diagram of skin structure and macroroutes of drug penetration

微针(microneedles)是一种新型的物理促透技术, 由多个微米级的细小针尖以阵列的方式连接在基座上组成^[4]。微针的长度(25~1 000 μm)、大小和形状可根据治疗的需求进行个体化设计^[5]。微针作为一种介于皮下注射和透皮贴剂之间的新型给药制剂, 可定向突破皮肤角质层屏障, 在皮肤表面形成多个微米级别的机械孔道, 显著提高药物的递送效率; 通过控制微针长度, 可避免触及真皮层丰富的毛细血管和神经末梢, 降低或消除给药过程产生的疼痛; 另外, 微针给药方式便捷, 可自行施用, 无需专业人员操作^[6]。微针高效的经皮递送能力, 已被广泛应用于美容领域。近几年, 在美容整形市场上出现了多种微针设备, 如滚轮微针、印章微针、电动微针、德美肤水微针、射频微针等。利用微针在皮肤表面形成的微孔道, 能促进活性成分有效渗入皮肤, 从而达到减淡皱纹、治疗疤痕及妊娠纹、美白肌肤、减淡色斑等效果。微针不仅在美容领域受到了前所未有的热捧, 在生物医学领域更是得到了广泛的研究和应用。本文将重点

介绍可溶微针在经皮药物递送领域的研究进展。

1 微针的分类

根据微针给药方式的不同, 主要将微针分为5类: 固体微针、涂层微针、空心微针、可溶微针和凝胶微针(见图2)。

1.1 固体微针

固体微针通常由金属材料和非降解聚合物(硅、二氧化钛)等制备而成。可通过激光切割、机械/化学刻蚀等方法制备, 也可以通过铸造和在主模上电镀制成^[7]。固体微针给药方式主要包括2个步骤, 首先使用微针穿刺皮肤表面形成微孔道; 然后将药物敷在微针穿刺部位, 药物由孔道被动渗透进入皮肤。固体微针具有较好的机械性能, 但由于针体材料主要为金属和非降解聚合物, 给药过程中一旦出现断针或者折损, 就会导致针体滞留在皮肤内, 给患者造成安全隐患。同时, 固体微针产生的微孔道处于动态恢复过程, 易造成给药剂量不准确。

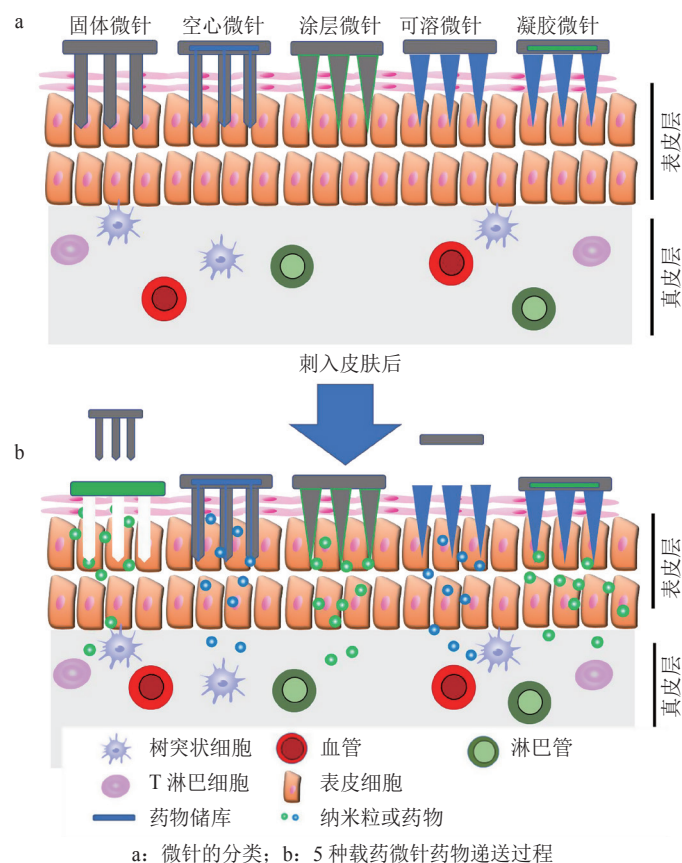


图2 微针类型及载药微针药物递送过程

Figure 2 Types of microneedles and delivery process with drug-loaded microneedles

1.2 涂层微针

涂层微针的针体材料和制备方法与固体微针相似, 目前文献报道载药涂层微针的制备方法主要包括: 浸渍法、辊式涂层、层层涂层和喷雾涂层法。其中, 浸渍法操作简单、成本低, 是制备载药涂层微针最常用的方法^[8-9]。涂层微针直接将药物包裹在微针针体表面, 药物可随着微针直接刺入皮肤, 进而溶解释放。与固体微针相比, 涂层微针虽然能简化给药过程, 但由于微针的比表面积有限, 严重限制了涂层微针的载药量。

1.3 空心微针

空心微针被认为是一种在针头长度和直径上缩小到微米级别的微型注射器。空心微针的制备主要采用数字化控制的空心微针注射系统, 制备过程复杂, 耗时长。空心微针将药液储存在微针中空结构或基层管腔中, 通过借助外部驱动力, 在微针刺入皮肤的同时将孔内或基层管腔中的药液注射到皮下,

实现药物的快速释放^[10]。空心微针不仅能通过现有的注射剂型进行药物传递, 无需额外研究开发新的剂型, 还能根据病情需要控制给药剂量。然而, 由于真皮组织的致密性, 空心微针插入皮肤时, 针体内腔易被堵塞, 影响药物的传递。

1.4 可溶微针

随着聚合物化学的发展, 人们对聚合物的理化性质有了进一步了解。这一突破也促进了聚合物可溶微针药物递送系统的发展。与上述几种微针制备工艺相比, 聚合物微针可以通过各种模具技术制备, 如铸造、热压、注射成型和微塑模法^[11-12], 其成本效益和制备可重复性均得到了大大提升。聚合物微针针体材料主要包括聚乙烯醇(PVA)^[13]、聚乙烯吡咯烷酮(PVP)^[14-15]、透明质酸(HA)^[16-17]、右旋糖酐(Dex)^[18-19]、壳聚糖^[20]、海藻酸钠^[21]、蚕丝蛋白^[22]、聚乳酸(PLA)和聚乳酸-羟基乙酸共聚物(PLGA)等^[4]。

其中, 可溶微针主要由水溶性聚合物制备而成, 药物分布于针尖基质, 刺入皮肤后针尖吸收少量组织液溶解并释放药物。可溶微针除了具备传统经皮给药技术的优势外, 还具有显著优于其他微针给药方式的独特性质: 1) 实现高效的药物递送: 将药物包载至整根针体, 克服了空心微针和涂层微针剂量低的缺陷, 通过控制载药量和药物在针体中的分布可实现定量和程序性释药。2) 确保药物稳定: 微塑模法制备条件温和, 确保了载药过程中药物稳定。固态存储有利于保持药物活性, 降低运输途中苛刻的冷链储存需求。3) 安全性高: 在满足微针机械性能前提下, 选用安全性高、生物相容性好的针体材料, 能有效避免针头回收的医疗废品二次危害等问题。

1.5 凝胶微针

凝胶微针是由水凝胶聚合基质制备而成, 其制备方法与可溶微针相似。除去聚合物表现出的水凝胶特性^[12], 被认为是可溶微针的一种亚型。这种微针阵列在插入皮肤后迅速吸收间质液, 导致水凝胶肿胀, 在凝胶内产生连续畅通的孔道, 药物通过组织液渗透和扩散进入皮肤组织内。凝胶微针能够在一定程度上抵抗皮肤孔隙闭合, 插入皮肤后能够被完整地取出。此外, 通过调节水凝胶纤维的交联密度, 可以控制药物释放速率。

2 可溶微针在经皮递药系统中的应用

可溶微针在制备方法、载药容量及给药便携性方面均具有显著的优势, 有望成为最具有潜力的经皮给药技术。2005年可溶性糖类微针首次被应用于经皮给药, 近10年来可溶微针的制备方法与应用领域是科研工作者重点研究的方向。现就可溶微针技术在经皮药物递送中的应用作简要介绍。

2.1 小分子药物

相对分子质量小于500的药物分子可以被动地穿透皮肤, 但对于需要高剂量的药物, 单纯通过浓度梯度驱动药物被动转运往往导致药物浓度在治疗窗以下, 难以达到有效治疗效果。利用可溶微针在皮肤内形成的微孔道, 可显著提高小分子药物的透过率, 提高治疗效率。

亲水性小分子药物可直接溶于可溶微针的制备溶液, 利用其良好的水溶性和较高的溶解度, 实现药物的有效装载。Ramöller等^[23]将维生素B₁₂与PVP溶液混合制备可溶微针, 每片微针的载药量高达135 μg。

Lahiji等^[24]将丙戊酸钠直接装载于羧基纤维素制备的可溶微针, 用于诱导头发再生。使用亲水性染料罗丹明代替丙戊酸钠, 考察水溶性小分子药物在皮肤内的溶解和滞留情况。Dong等^[25]将盐酸阿霉素包载于HA可溶微针中, 同时共载金纳米笼实现化疗联合光热协同治疗肿瘤。Pei等^[26]将光敏剂吡啶菁绿和盐酸阿霉素共载于PVP可溶微针中, 并利用介孔二氧化硅提高吡啶菁绿的稳定性。

亲脂性小分子药物被广泛应用于各种疾病的治疗。但由于制备可溶微针的针体材料大多为水溶性聚合物, 使得药物在针体溶液中的溶解度有限, 往往不能实现高剂量药物的有效装载。为解决这一问题, 研究者借助药物与高分子材料的分子间作用力, 如离子键、疏水相互作用力和主客体相互作用等^[15], 能够提高亲脂性药物在可溶微针中的装载量。Hou等^[27]将双氯芬酸钠载于HP-β-环糊精中, 利用主客体相互作用显著提高了双氯芬酸钠在微针中的载药量。Lin等^[28]采用HP-β-环糊精包载疏水性药物曲安奈德, 显著提高了微针贴片中曲安奈德的装载量。

2.2 蛋白和多肽类药物

随着基因组学和蛋白组学的兴起, 蛋白多肽类药物越来越被广泛地应用于临床诊治。但这类药物在临床使用中存在诸多问题, 如药物相对分子质量大、体内外稳定性差、易变性或降解失活。以多肽或蛋白疫苗为例, 现阶段临床应用中主要以皮下注射为主。为保持药物的活性, 往往需要冷链运输和储藏。可溶微针作为一种介于皮下注射和透皮贴剂之间的新型制剂, 在递送蛋白多肽类药物方面具有显著优势, 可突破角质层屏障对大分子药物的限制, 提高皮肤透过量。

Lin等^[29]采用两步法成功制备胸腺五肽可溶微针, 药物包载后依然保持结构的完整性和生物活性。体内药效学结果表明, 与静脉注射胸腺五肽相比, 可溶微针可以实现与之相当的免疫调节作用。此外, 可溶微针也被广泛应用于胰岛素的经皮递送。Ling等^[30]将胰岛素包载于明胶和淀粉混合物中制备可溶微针, 微针刺入皮肤后迅速溶解于组织液中。室温或37℃条件下存放一个月依然能保持胰岛素生物活性相对稳定。Yu等^[31]发明了一种包载血糖响应性的纳米囊泡微针贴片用于胰岛素的递送。当机体血糖升高时, 葡萄糖氧化酶氧化葡萄糖造成局部组织缺氧, 将HA耦联的2-硝基咪唑的疏水性嵌段还原为亲水性嵌段, 导致血糖响应性的

纳米囊泡快速解离, 继而释放胰岛素。在此基础上, Yu 等^[32]还设计了缺氧和 H₂O₂ 双敏感纳米囊泡可溶微针, 用于提高血糖响应型的胰岛素释放。Ye 等^[33]报道了一种载外源性胰腺 β 细胞的微针贴片用于智能调控血糖水平。利用血糖响应型纳米囊泡的级联酶促反应放大体内血糖信号。当可溶微针中的 β 细胞感知血糖水平升高时, 就会触发胰岛素的分泌, 进而降低血糖水平。

免疫疗法主要是通过激活宿主的全身性免疫反应, 清除病变组织。皮肤作为人体最大的免疫器官, 含有大量的抗原提呈细胞, 如巨噬细胞、朗格汉斯细胞 (Langerhans cell) 和树突状细胞。当外源性抗原被递送到皮肤内, 能够激活抗原提呈细胞并迁移至淋巴结, 将捕捉到的抗原呈递给 T 淋巴细胞和 B 淋巴细胞, 激活的 T 淋巴细胞和 B 淋巴细胞进一步增殖分化诱导全身性免疫反应。近年来, 大量文献报道了有关可溶微针经皮递送抗原的研究, 并取得了突破性进展。

Monkare 等^[34]制备了 HA 可溶微针用于递送单克隆抗体 IgG。当 HA 可溶微针在皮肤内溶解时, 80% 的 IgG 被吸收利用, 且其三级构象在制备过程中基本未发生改变。离体皮肤穿刺实验证明, 微针在刺入皮肤后能迅速溶解释放药物, 且能将药物富集在表皮和真皮层。动物实验结果表明, 接种含 IgG 可溶微针的小鼠具有较高的血清流感特异性 IgG 抗体滴度, 且接种可溶微针疫苗与肌肉注射相比, 肺病毒清除率提高了 1 000 倍。Zaric 等^[35]将卵清蛋白 (OVA) 作为模型抗原载于可溶微针中。体内外实验结果表明, 炎症因子 (IFN-γ 和 IL-4) 和 IgG 抗体滴度明显增加。Kim 等^[36]采用表面活性剂普郎尼克 F127 与 PVA 作为针体混合材料包载瑞啉莫德 (R848) 和肿瘤抗原。F127 在组织液中溶解后, 能够与 R848 自组装形成纳米胶束。同时吸附模型抗原 OVA 迁移至淋巴组织, 进一步刺激抗原提呈细胞, 激活免疫系统。

可溶微针也被广泛应用于递送免疫检查点抑制剂, 阻断或逆转肿瘤免疫抑制微环境。Ye 等^[37]制备了 HA 可溶微针递送程序性死亡受体-1 (PD-1) 抗体和 1-甲基色氨酸 (1-MT) 治疗恶性黑色素瘤。PD-1 抗体能够靶向 T 细胞表面的 PD-1 受体, 阻断其与 PD-L1 的结合, 抑制肿瘤细胞的免疫逃逸, 提高 T 细胞的杀伤功能。通过共递送 1-MT, 有效缓解了肿瘤微环境中色氨酸匮乏诱导的免疫抑制。动物实验结果表明, 可溶微针共载 PD-1 抗体和 1-MT 能够有效抑制肿瘤生长, 提高肿

瘤部位细胞毒性 T 淋巴细胞的增殖和浸润, 同时降低调节 T 细胞 (Treg) 的数量。Wang 等^[38]报道了一种自我降解的可溶微针递送系统, 采用 pH 响应的右旋糖酐纳米粒包载 PD-1 抗体和葡萄糖氧化酶, 利用葡萄糖氧化酶氧化葡萄糖产生的酸性环境, 催化纳米粒的降解, 进而释放 PD-1 抗体。

2.3 核酸类药物

可溶微针也被广泛应用于基因药物的递送。RNA 是一种极具潜力的治疗工具, 被广泛用于治疗由基因异常表达引起的皮肤疾病, 如过敏、银屑病和皮肤癌等^[39]。Pan 等^[40]利用可溶微针递送 PEI (polyetherimide) / STAT3 (signal transducer and activator of transcription 3) siRNA 用于治疗皮肤黑色素瘤。通过局部递送 STAT3 siRNA, 有效抑制肿瘤细胞中 STAT3 mRNA 翻译, 诱导 40% 肿瘤细胞坏死, 显著抑制了黑色素瘤细胞的生长。Lara 等^[41]制备了聚乙烯醇-聚甲基丙烯酸甲酯可溶微针, 通过递送 siRNA 抑制了细胞 CD44 基因的表达。Cole 等^[42]制备了一种载 E6/E7 pDNA RALA 纳米粒可溶微针用于治疗宫颈癌。结果表明, 90% 的可溶微针都能刺入皮肤, 且在 15 min 内几乎完全溶解; 微针治疗后, 相应抗体浓度是对照组的 2 倍, 且 T 细胞对人乳头状瘤病毒-16 致瘤的肿瘤抗原具有更强的反应性。

3 结语与展望

自 1998 年第一篇关于微针递送药物的文章发表以来^[43], 微针在生物医药领域的研究应用日益增加。微针的多阵列给药与皮下单点注射相比, 能有效提高药物在空间维度的均匀分布。尤其是对于浅表病灶的治疗, 微针可以直接将药物递送到病灶部位。目前已有接近 40 个微针递药系统完成了美国国立卫生研究院相关的临床试验, 主要用于治疗 1 型糖尿病、银屑病和局部麻醉。空心微针能通过现有的注射剂型进行药物传递, 无需额外研究开发新的剂型。为降低研发成本, 目前大多数临床试验使用的是空心微针和涂层微针, 只有少数研究应用可溶微针来递送蛋白质和多肽等。

除了直接利用可溶微针递送药物。利用纳米制剂的智能响应释药性能, 联合可溶微针高效的递送策略, 在各种疾病模型中均取得了显著成果。然而在实际应用中仍面临诸多问题。例如, 虽然基于纳米制剂的微针递送系统的开发, 在临床前研究展现出极佳的释药

性能和治疗效果。但该体系的构建较为复杂, 不利于放大生产和实际应用。另外, 有必要探究该体系在皮肤内溶解释放后纳米粒和药物释放分布动力学, 以及针体材料与药物或纳米制剂相互作用后纳米制剂的释药性能和体内分布。

尽管多项临床前研究表明, 可溶微针在抗肿瘤、降血糖、疫苗接种、抗炎和镇痛等方面表现出巨大的潜力。但大多数的研究仅仅集中在临床前阶段。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, 因此增加了临床转化的风险。未来临床应用的成功与否, 很大程度上取决于能否合理设计出具有良好生物相容性和生物利用度的可溶微针递送系统。总的来说, 可溶微针贴片在提高药物经皮递送, 增加药物生物利用度, 提高疗效等方面具有极大的潜力和优势。今后的基础研究要进一步结合产业化理念, 加速可溶微针产品的开发和应用。

[参考文献]

- [1] Dragicevic N, Maibach H. Combined use of nanocarriers and physical methods for percutaneous penetration enhancement[J/OL]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2018, 127: 58-84[2020-04-22]. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0169409X18300310?via%3Dihub>. Doi: 10.1016/j.addr.2018.02.003.
- [2] Zhao Z M, Ukidve A, Dasgupta A, et al. Transdermal immunomodulation: principles, advances and perspectives[J/OL]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2018, 127: 3-19[2020-04-22]. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0169409X18300498?via%3Dihub>. Doi: 10.1016/j.addr.2018.03.010.
- [3] 刘基, 王媚, 王露, 等. 经皮给药系统研究进展 [J]. *现代中医药*, 2018, 38(6): 156-159.
- [4] Lee J W, Park J H, Prausnitz M R. Dissolving microneedles for transdermal drug delivery[J]. *Biomaterials*, 2008, 29(13): 2113-2124.
- [5] 张振波, 房德敏. 微针技术在经皮给药系统的研究进展 [J]. *天津药学*, 2018, 30(6): 40-43.
- [6] Moreira A F, Rodrigues C F, Jacinto T A, et al. Microneedle-based delivery devices for cancer therapy: a review[J/OL]. *Pharmacol Res*, 2019, 148: 104438[2020-04-22]. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1043661819316329?via%3Dihub>. Doi: 10.1016/j.phrs.2019.104438.
- [7] Ruan W Y, Zhai Y H, Yu K Y, et al. Coated microneedles mediated intradermal delivery of octaarginine/BRAF siRNA nanocomplexes for anti-melanoma treatment[J]. *Int J Pharm*, 2018, 553(1/2): 298-309.
- [8] Narayan R J. Transdermal delivery of insulin via microneedles[J]. *J Biomed Nanotechnol*, 2014, 10(9): 2244-2260.
- [9] Gill H S, Prausnitz M R. Coated microneedles for transdermal delivery[J]. *J Control Release*, 2007, 117(2): 227-237.
- [10] Miller P R, Moorman M, Boehm R D, et al. Fabrication of hollow metal microneedle arrays using a molding and electroplating method[J/OL]. *MRS Adv*, 2019: 1-10[2020-04-22]. https://www.onacademic.com/detail/journal_1000042314850299_b466.html. Doi: 10.1557/adv.2019.147.
- [11] Ye Y Q, Yu J C, Wen D, et al. Polymeric microneedles for transdermal protein delivery[J/OL]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2018, 127: 106-118[2020-04-22]. <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0169409X18300231>. Doi: 10.1016/j.addr.2018.01.015.
- [12] Hong X Y, Wu Z Z, Chen L Z, et al. Hydrogel microneedle arrays for transdermal drug delivery [J/OL]. *Nano-Micro Letters*, 2014, 6: 191-199[2020-04-22]. <https://link.springer.com/10.1007/BF03353783>.
- [13] Nguyen H X, Bozorg B D, Kim Y J, et al. Poly (vinyl alcohol) microneedles: fabrication, characterization, and application for transdermal drug delivery of doxorubicin[J/OL]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2018, 129: 88-103[2020-04-22]. <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0939641118301073>. Doi: 10.1016/j.ejpb.2018.05.017
- [14] Liu D P, Yu B, Jiang G H, et al. Fabrication of composite microneedles integrated with insulin-loaded CaCO₃ microparticles and PVP for transdermal delivery in diabetic rats[J/OL]. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*, 2018, 90: 180-188[2020-04-22]. <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0928493117332423>. Doi: 10.1016/j.msec.2018.04.055.
- [15] Dangol M, Yang H, Li C G, et al. Innovative polymeric system (IPS) for solvent-free lipophilic drug transdermal delivery via dissolving microneedles[J/OL]. *J Control Release*, 2016, 223: 118-125[2020-04-22]. <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S016836591530290X?via%3Dihub>. Doi: 10.1016/j.jconrel.2015.12.038.
- [16] Liu S, Jin M N, Quan Y S, et al. Transdermal delivery of relatively high

- molecular weight drugs using novel self-dissolving microneedle arrays fabricated from hyaluronic acid and their characteristics and safety after application to the skin[J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2014, 86(2): 267-276.
- [17] Hirobe S, Azukizawa H, Hanafusa T, *et al.* Clinical study and stability assessment of a novel transcutaneous influenza vaccination using a dissolving microneedle patch[J/OL]. *Biomaterials*, 2015, 57: 50-58[2020-04-22]. <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0142961215003543>. Doi: 10.1016/j.biomaterials.2015.04.007.
- [18] Yao G T, Quan G L, Lin S Q, *et al.* Novel dissolving microneedles for enhanced transdermal delivery of levonorgestrel: *in vitro* and *in vivo* characterization[J]. *Int J Pharm*, 2017, 534(1/2): 378-386.
- [19] Wang Q Q, Yao G T, Dong P, *et al.* Investigation on fabrication process of dissolving microneedle arrays to improve effective needle drug distribution[J/OL]. *Eur J Pharm Sci*, 2015, 66:148-156[2020-04-22]. <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0928098714003686>. Doi: 10.1016/j.ejps.2014.09.011.
- [20] Chen M C, Ling M H, Lai K Y, *et al.* Chitosan microneedle patches for sustained transdermal delivery of macromolecules[J]. *Biomacromolecules*, 2012, 13(12): 4022-4031.
- [21] Zhang Y, Jiang G H, Yu W J, *et al.* Microneedles fabricated from alginate and maltose for transdermal delivery of insulin on diabetic rats[J/OL]. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*, 2018, 85: 18-26[2020-04-22]. <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0928493117320507?via%3Dihub>. Doi: 10.1016/j.msec.2017.12.006.
- [22] You X Q, Chang J H, Ju B K, *et al.* Rapidly dissolving fibroin microneedles for transdermal drug delivery[J]. *Mater Sci Eng C*, 2011, 31(8): 1632-1636.
- [23] Ramöller I K, Tekko I A, McCarthy H O, *et al.* Rapidly dissolving bilayer microneedle arrays-a minimally invasive transdermal drug delivery system for vitamin B12[J/OL]. *Int J Pharm*, 2019, 566: 299-306[2020-04-22]. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0378517319304259?via%3Dihub>. Doi: 10.1016/j.ijpharm.2019.05.066.
- [24] Lahiji S F, Seo S H, Kim S Y, *et al.* Transcutaneous implantation of valproic acid-encapsulated dissolving microneedles induces hair regrowth[J/OL]. *Biomaterials*, 2018, 167: 69-79[2020-04-22]. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0142961218301856?via%3Dihub>. Doi: 10.1016/j.biomaterials.2018.03.019.
- [25] Dong L, Li Y, Li Z, *et al.* Au nanocage-strengthened dissolving microneedles for chemo-photothermal combined therapy of superficial skin tumors[J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2018, 10(11): 9247-9256.
- [26] Pei P, Yang F, Liu J, *et al.* Composite-dissolving microneedle patches for chemotherapy and photothermal therapy in superficial tumor treatment[J]. *Biomater Sci*, 2018, 6(6): 1414-1423.
- [27] Hou A, Quan G, Yang B, *et al.* Rational design of rapidly separating dissolving microneedles for precise drug delivery by balancing the mechanical performance and disintegration rate[J/OL]. *Adv Health Mater*, 2019, 8(21): e1900898[2020-04-22]. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/adhm.201900898>.
- [28] Lin S Q, Quan G L, Hou A L, *et al.* Strategy for hypertrophic scar therapy: improved delivery of triamcinolone acetonide using mechanically robust tip-concentrated dissolving microneedle array[J/OL]. *J Control Release*, 2019, 306: 69-82[2020-04-22]. <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0168365919303025?via%3Dihub>. Doi: 10.1016/j.jconrel.2019.05.038.
- [29] Lin S Q, Cai B Z, Quan G L, *et al.* Novel strategy for immunomodulation: dissolving microneedle array encapsulating thymopentin fabricated by modified two-step molding technology [J/OL]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2018, 122: 104-112[2020-04-22]. <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0939641117301273?via%3Dihub>. Doi: 10.1016/j.ejpb.2017.10.011.
- [30] Ling M H, Chen M C. Dissolving polymer microneedle patches for rapid and efficient transdermal delivery of insulin to diabetic rats[J]. *Acta Biomater*, 2013, 9(11): 8952-8961.
- [31] Yu J, Zhang Y, Ye Y, *et al.* Microneedle-array patches loaded with hypoxia-sensitive vesicles provide fast glucose-responsive insulin delivery[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2015, 112(27): 8260-8265.
- [32] Yu J C, Qian C G, Zhang Y Q, *et al.* Hypoxia and H₂O₂ dual-sensitive vesicles for enhanced glucose-responsive insulin delivery[J]. *Nano Lett*, 2017, 17(2): 733-739.
- [33] Ye Y Q, Yu J C, Wang C, *et al.* Microneedles integrated with pancreatic cells and synthetic glucose-signal amplifiers for smart insulin delivery[J]. *Adv Mater*, 2016, 28(16): 3115-3121.

- [34] Monkare J, Reza Nejadnik M, Baccouche K, *et al.* IgG-loaded hyaluronan-based dissolving microneedles for intradermal protein delivery[J/OL]. *J Control Release*, 2015, 218: 53-62[2020-04-22]. <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0168365915301711?via%3Dihub>. Doi: 10.1016/j.jconrel.2015.10.002.
- [35] Zaric M, Lyubomska O, Poux C, *et al.* Dissolving microneedle delivery of nanoparticle-encapsulated antigen elicits efficient cross-priming and Th1 immune responses by murine langerhans cells[J]. *J Invest Dermatol*, 2015, 135(2): 425-434.
- [36] Kim N W, Kim S Y, Lee J E, *et al.* Enhanced cancer vaccination by in situ nanomicelle-generating dissolving microneedles[J]. *ACS Nano*, 2018, 12(10): 9702-9713.
- [37] Ye Y Q, Wang J Q, Hu Q Y, *et al.* Synergistic transcutaneous immunotherapy enhances antitumor immune responses through delivery of checkpoint inhibitors[J]. *ACS Nano*, 2016, 10(9): 8956-8963.
- [38] Wang C, Ye Y Q, Hochu G M, *et al.* Enhanced cancer immunotherapy by microneedle match-assisted delivery of anti-PD1 antibody[J]. *Nano Letters*, 2016, 16(4): 2334-2340.
- [39] Zhang Q, Xu C, Lin S, *et al.* Synergistic immunoreaction of acupuncture-like dissolving microneedles containing thymopentin at acupoints in immune-suppressed rats[J]. *Acta Pharm Sin B*, 2018, 8(3): 449-457.
- [40] Pan J T, Ruan W Y, Qin M Y, *et al.* Intradermal delivery of STAT3 siRNA to treat melanoma via dissolving microneedles[J/OL]. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 1117[2020-04-22]. <https://www.nature.com/articles/s41598-018-19463-2>. Doi: 10.1038/s41598-018-19463-2.
- [41] Lara M F, González-González E, Speaker T J, *et al.* Inhibition of CD44 gene expression in human skin models, using self-delivery short interfering RNA administered by dissolvable microneedle arrays[J]. *Hum Gene Ther*, 2012, 23(8): 816-823.
- [42] Cole G, Ali A A, McErlean E, *et al.* DNA vaccination via rala nanoparticles in a microneedle delivery system induces a potent immune response against the endogenous prostate cancer stem cell antigen[J/OL]. *Acta biomater*, 2019, 96: 480-490[2020-04-22]. <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1742706119304830?via%3Dihub>. Doi: 10.1016/j.actbio.2019.07.003.
- [43] Henry S, McAllister D V, Allen M G, *et al.* Microfabricated microneedles: a novel approach to transdermal drug delivery[J]. *J Pharm Sci*, 1998, 87(8): 922-925.



【专家介绍】潘昕: 中山大学药学院副教授, 博士生导师。主要研究领域为高端药物制剂产业化, 尤其是肺部药物递送系统和可溶微针递药系统。近年来承担包括国家“十三五”重大新药创新专项子课题、国家 863 项目子课题、国家自然科学基金面上项目等 10 余项科研项目。在 *J Control Release*, *Theranostics*, *Acta Pharm Sin B* 等杂志发表论文 120 余篇, 申请专利 45 项, 其中授权专利 25 项。曾荣获中国产学研合作创新成果一等奖、广东省科学进步二等奖、中国药物制剂大会青年药剂学奖、“珠江科技新星”称号。