

微针透皮给药系统应用研究进展

万 展^{1,3}, 周 剑^{1,3}, 韩美娜^{2,3}, 杨 峰³ (1. 河北北方学院基础医学院, 河北 张家口 075000; 2. 重庆医科大学药学院, 重庆 400331; 3. 第二军医大学药学院, 上海 200433)

[摘要] 微针透皮给药系统是近年来透皮给药系统研究的热点。微针透皮给药系统具有注射给药和透皮给药的双重优势, 具有快速、方便、无痛等众多优点, 研究表明可以显著提高药物透皮速率和吸收量, 特别是在蛋白质、多肽、DNA 和 RNA 等大分子物质的透皮制剂研究领域表现出良好的效果和应用前景, 本文对微针透皮给药系统应用研究的最新进展进行了综述。随着微针加工技术、载药技术和应用研究的不断深入, 微针透皮技术在临床领域将会有更广泛的应用。

[关键词] 微针; 透皮给药; 应用

[中图分类号] R94 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1006-0111(2012)02-0086-04

[DOI] 10.3969/j.issn.1006-0111.2012.02.002

Progress on micro-needles transdermal drug delivery system

WAN Zhan^{1,3}, ZHOU Jian^{1,3}, HAN Mei-na^{2,3}, YANG Feng³ (1. School of Basic Medical Sciences, Hebei North University, Zhangjiakou 075000, China; 2. School of Pharmacy, Chongqing Medical University, Chongqing 400331, China; 3. School of Pharmacy, Second Military Medical University, Shanghai 200433, China)

[Abstract] Micro-needles transdermal drug delivery system became the hot spot in the field of transdermal drug delivery system, which had the double advantages in both injection drug delivery and transdermal drug delivery. It also had the merits of fast absorption, continence and painless utility in clinical. Research indicated both transdermal speed and dose of drugs were highly increased when micro-needles transdermal drug delivery system was applied, which especially showed outstanding effects and promise in the preparation of drugs composed of protein, polypeptide, DNA and RNA, etc. Latest developments of micro-needles transdermal drug delivery system were reviewed in this paper. With the development of the industrial arts of the micro-needle, drug delivery technology and application research, micro-needles transdermal drug delivery system would be extensively employed in clinical field.

[Key words] Micro-needles; transdermal drug delivery; application

透皮给药系统(transdermal drug delivery system, TDDS), 又称透皮治疗系统(transdermal therapeutic system, TTS), 是指使药物以一定的速率通过皮肤, 经毛细血管吸收进入血液循环而达到有效血药浓度产生疗效的一类给药系统。1979 年美国 FDA 批准的第一个 TTS 东莨菪碱贴片上市, 标志着透皮给药研究进入一个崭新的阶段。与传统的给药方式相比, 透皮给药系统优点明显: 药物吸收不受消化道、肠道等因素干扰, 可避免肝脏“首过效应”; 可维持人体血药浓度的稳定, 增加药效; 使用方便、安全, 降低药物的不良反应。

皮肤表面角质层的屏障作用是阻碍药物渗透进入人体循环的主要障碍, 其使药物特别是大分子药物难以透过皮肤, 影响药效的发挥, 为此人们采取多种方

法来增加药物的透过率。目前, 常用的促进透皮吸收的方法有物理方法(离子导入法、超声导入法、电致孔法等)、化学方法(化学促渗剂、前体药物)和药剂学方法(脂质体、传递体、微乳等)等。其中微针透皮给药系统可有效克服角质层的屏障作用, 具有高效、无痛、病人不良反应少等诸多优点。1998 年 Henry 等^[1]首次将微针技术应用于透皮给药领域, 使模型药物钙黄绿素的皮肤透过率提高了约 1 000 倍, 微针透皮技术迅速成为透皮给药系统的研究热点。

1 微针的概念和透皮促渗机制

微针(microneedles)是采用微电子机械工艺技术(MEMS)制作的, 尺寸为微米级, 呈针状的复杂结构。微针材料可以是硅、聚合物、金属等, 可根据治疗需要调节长度, 并可根据治疗区域的变化量身裁剪大小形状。

微针透皮给药机理是利用微针刺穿皮肤表皮角质层进入皮肤特定深度, 形成事实上的微小通道,

[基金项目] 上海高校选拔培养优秀青年教师科研专项基金(egd09014)。

[作者简介] 万 展(1986-), 男, 硕士研究生。

[作者简介] 杨 峰. Tel: (021) 81871220, E-mail: yangfeng1008@sohu.com.

药物通过该通道进入体循环,可有效促进药物经皮渗透和在特定部位蓄积^[2,3]。微针透皮给药系统目前主要应用于生物大分子药物的经皮给药^[4],如ALZA公司研发的Macroflux多肽微针给药系统已完成了临床前研究。

与其他透皮给药方法相比,微针有其独到的优势:①与透皮促渗剂,离子导入,电致孔等方法相比,微针穿刺皮肤所产生的实体通道,更易使大分子物质(蛋白质,DNA,多肽等)透过皮肤;②微针所产生的实体通道为微米级,对皮肤无损伤;③微针也可和其他方法联用,进一步提高药物透皮渗透能力。Kaushik等^[5]对微针刺入皮肤的疼痛实验表明,由于穿刺的深度不足以触及神经末梢,且微针细小,所以几乎无痛觉。

2 微针透皮给药应用的研究进展

近年来,微针透皮给药研究主要集中在大分子药物透皮技术,包括疫苗、蛋白质或肽类、DNA和RNA等,下面就其应用研究情况进行综述。

2.1 疫苗 Ding等^[6]以白喉毒素为模型抗原,研究了在微针阵列预处理后不同佐剂存在下的透皮免疫效果。结果显示微针处理使抗白喉毒素的血清IgG水平比未经处理组增加了1000倍。使用佐剂可使免疫应答效果进一步提高:当使用脂多糖、Quil A(从南美皂树皮中提取的一种皂苷类物质)、CpG ODN(含CpG基序的寡聚脱氧核苷酸)或者霍乱毒素等佐剂时,表现出血清IgG滴度的递增,其中霍乱毒素佐剂组的IgG滴度水平与使用铝盐佐剂皮下注射免疫的水平相当。而白喉毒素抗体的IgG₁/IgG_{2a}比值按照以下的顺序依次减小:白喉毒素、Quil A、霍乱毒素和CpG ODN,表明在佐剂存在下免疫应答是偏向Th1的。

Sullivan等^[7]将包裹着流感病毒疫苗的PVP(聚乙烯吡咯烷酮)可溶性微针刺入小鼠皮肤,结果显示该微针在5 min内发生溶解,并可诱导有效的免疫应答,足以抵抗致死剂量的流感病毒的攻击。与金属微针透皮免疫相比,该可溶微针诱导了更有效的细胞免疫应答,可使淋巴结细胞分泌更多的IL-4和IFN- γ 。

Zhu QY等^[4]用固体金属微针阵列涂层进行流感病毒疫苗透皮免疫,微针阵列载药量约10 μg ,可在几分钟内高效进入皮肤。与相同剂量的常规肌肉注射相比,流感病毒涂层的微针阵列诱导强烈地对抗流感抗体的应答,效果与常规的肌肉注射免疫相当,且单剂量的流感病毒涂层微针阵列免疫就能使小鼠有效抵御致死剂量的流感病毒感染。

Quan等^[8]进行了低剂量的流感微针疫苗与肌肉内注射的比较,研究发现用低剂量微针注射流感病毒样颗粒(A/PR/8/34)疫苗与高剂量的肌肉注射相比,诱导老鼠模型机体的免疫应答强度相似,而微针疫苗能更有效刺激肺内抗体产生,而低剂量的肌肉注射只能产生部分免疫效果,从而间接证明微针疫苗可大大减少免疫所需疫苗剂量。

Hiraishi等^[9]制作了BCG(卡介苗)微针贴剂并研究了其与普通皮下注射抗结核效果的区别。结果显示,微针比普通皮下注射更能够诱导强烈的淋巴细胞增殖,提高IFN- γ 分泌水平。这种微针贴剂为发展中国家和缺乏医疗基础设施的地区救治结核病提供了更加安全可靠的方法。

2.2 蛋白质药物 Nordquist等^[10]将胰岛素储药库、电热膜和热膨胀树脂粘贴于中空微针的背部,制成热膨胀型胰岛素微泵,并比较了普通皮下注射和微泵真皮内注射胰岛素对糖尿病小鼠模型的降糖效果。结果显示两种方法均可显著降低小鼠血糖浓度。实验测定6 h后皮下注射组小鼠血糖浓度为(7.5 \pm 4.2) mM ($n=9$),微针真皮内注射组小鼠血糖浓度为(11 \pm 1.8) mM ($n=9$),可见真皮微针给药的误差更小,可使血糖下降的更为平稳。说明胰岛素微针缓控释给药能够很好的控制血糖的浓度,也能提高患者的依从性,实现无痛、稳定、均衡给药。

Chen等^[11]研究了微针和离子渗透两种方法联用对胰岛素的透皮促渗效果,在体外二者联用的透皮效率是被动扩散的713倍;而在体内实验中阳离子微囊通过微针所致孔洞4 h和6 h后,血糖水平分别下降了33.3%和28.3%,其效果可达到胰岛素皮下注射的水平。

Gupta等^[12]比较了赖脯人胰岛素微针给药和皮下注射给药的药动学、饭后升胰岛素反应和疼痛的效果。结果显示胰岛素微针给药可在更快的时间内达到最大的胰岛素浓度,比皮下注射的血糖水平下降的更快,此外还显著减少了给药时产生的疼痛感。

You等^[13]首次报道以丝心蛋白作为结合药物分子的基体,制作出长度500 μm ,直径最低200 μm ,尖端的半径5 μm 的PDMS(聚二甲基硅氧烷)微针。该微针可在数分钟内皮下释放药物分子,同时丝心蛋白在皮肤中的溶解可产生非炎性氨基酸降解产物,具有较小的皮肤刺激性并能维持药物活性。

Qin等^[14]结合离子电渗技术制成新型的微针贴片,可提供基本剂量的胰岛素释放和较高剂量胰岛素的脉冲释放,此种方法的疗效介于速效和长效胰岛素之间。该新型表皮给药技术相对胰岛素泵成本更低,病人更易实施,可能改变胰岛素依赖型糖尿病

的治疗方法, 拥有良好的前景。

与皮下注射相比, 微针给药途径可局部靶向淋巴和血管, 改变药物吸收动力学, 在治疗学和生理学相关模型研究中也引起了广泛关注。Harvey 等^[15]研究了生长激素、胰岛素、依那西普等蛋白质药物微针给药和皮下注射给药的药动学差异, 结果显示蛋白质的微针给药起效更快, 达峰时间、血药峰浓度都高于皮下注射给药, 数据表明微针给药能够提高药物的生物利用度。

2.3 DNA 和 RNA Pearton 等^[16]用微针促进水凝胶中的质粒 DNA 透皮, 利用微针穿透皮肤, 进入微针通道的水凝胶作为质粒 DNA 的储药池, 可不断的释放质粒 DNA 进入体内。Gill 等^[7]用微针涂层的方法研究了编码丙型肝炎病毒 NS3/4A 蛋白质粒的皮肤免疫效果, 与基因枪免疫的细胞毒性 T 细胞水平相比, 8 mg 质粒微针透皮免疫诱导了比 4 mg 质粒基因枪免疫更强的细胞免疫应答, 且微针透皮在无佐剂情况下即可有效诱导细胞毒性 T 细胞, 而简单的肌肉注射不能有效地诱导出有活性的细胞毒性 T 细胞。

Chen 等^[18]用涂层 HSV-2-gD2 DNA 疫苗微针阵列将 DNA 疫苗精确输送到皮肤上皮的免疫敏感区域。结果显示 DNA 疫苗在表皮内可有效递呈给专职抗原递呈细胞 (APC), 是皮内注射接触 APC 数量的 10 倍, 可以激发更好的抗体反应, 有效对抗 HSV-2 病毒的攻击。Kask 等^[19]比较了抗单纯疱疹病毒 DNA 疫苗微针和皮下注射的效果。研究发现微针给药能够快速有效提高小鼠模型免疫反应, 提高小鼠存活率。

Gonzalez 等^[20]用聚乙烯醇聚合物制得可溶的微针阵列 (PAD), 进行了报告基因 siRNA 的透皮效果研究。结果显示该微针透皮给药系统能有效穿透皮肤, 克服角质层屏障, 显著提高 siRNA 和 DNA 的透皮效率。该实验表明微针透皮给药系统未来可能在 siRNA 的临床应用中有良好的前景。

2.4 其他药物 Donnelly 等^[21]利用微针进行了局部光动力疗法的探索研究, 将尼罗红包藏于聚乳酸聚乙醇酸共聚物 (PLGA) 纳米粒中, 制成直径 150 nm 的微针。通过作用于离体猪皮肤发现, 药物能够很好的透过皮肤表层, 克服皮肤角质层的屏障作用。

Ito 等^[22]将利普安作为固体分散相, 硫酸软骨素钠作为基质制成可溶性微针贴片并进行了大鼠腹部皮肤透皮给药研究。该微针的长度为 $(469.8 \pm 4.7) \mu\text{m}$, 直径 $(284.5 \pm 9.8) \mu\text{m}$, 利普安含量为 $(14.3 \pm 1.6) \mu\text{g}$, 体外溶出度显示利普安在 3 min 内可完全释放。体内实验表明给药 15 min 后即可到

达最大血药浓度, 透皮效果良好。

Baek 等^[23]制成去甲肾上腺素 (PE) 微针贴片并研究了其对大便失禁的作用。体外微针贴片中 PE 穿透肛门括约肌的剂量是普通贴剂的 10 倍。在体内实验中 PE 的微针局部给药在 1 h 内即可显著增高静止肛门括约肌的压力, 远大于未经微针预处理组, 为大便失禁治疗提供了一种新方法。

Milewski 等^[24]研究了微针对不同浓度水溶性聚乙二醇纳曲酮前药的透皮促渗效果。结果表明, 由微针处理皮肤的药物透过量与前药溶液的浓度呈非线性关系。在较低浓度范围时, 前药的透过量与浓度的增加成比例, 高浓度时则无相关性。

3 展望

微针透皮给药系统具有注射给药和透皮给药的双重优势, 可以提高药物透皮速率和吸收量, 特别是对蛋白质、多肽等大分子物质的透皮制剂研究具有重要意义, 具有广阔的前景和市场价值。但目前微针透皮给药系统还处于应用研究的初级阶段, 运用于临床还有很多因素要考虑, 比如安全性、有效性等等。我们相信, 随着微针透皮给药技术研究的深入和越来越多新型透皮给药系统及制剂的面世, 微针透皮给药系统将在人类疾病治疗和预防中发挥重要的作用。

【参考文献】

- [1] Henry S, McAllister DV, Allen MG, *et al.* Microfabricated microneedles: a novel approach to transdermal drug delivery[J]. *J Pharmacol Sci*, 1998, 87(8):922.
- [2] Mark RP, Robert L. Transdermal drug delivery[J]. *Nat Biotechnol*, 2008, 26(11):1261.
- [3] Kalluri H, Banga AK. Transdermal delivery of proteins[J]. *AAPS PharmSciTech*, 2011. 12(1):431.
- [4] Zhu QY, Zarnitsyn VG, Ye L, *et al.* Immunization by vaccine-coated microneedle arrays protects against lethal influenza virus challenge[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2009, 106(19):7968.
- [5] Kaushik S, Hord AH, Denson DD, *et al.* Lack of pain associated with microfabricated microneedles[J]. *Anesth. Analg*, 2001, 92(2):502.
- [6] Ding Z, Riet V, Romeijn S, *et al.* Immune modulation by adjuvants combined with diphtheria toxoid administered topically in BALB/c mice after microneedle array pretreatment [J]. *Pharm Res*, 2009, 26(7):163.
- [7] Sullivan SP, Koutsonanos DG, Del Pilar Martin M, *et al.* Dissolving polymer microneedle patches for influenza vaccination[J]. *Nat Med*, 2010, 16(8):915.
- [8] Quan FS, Kim YC, Compans RW, *et al.* Dose sparing enabled by skin immunization with influenza virus-like particle vaccine using microneedles[J]. *J Controlled Release*, 2010, 147(3):326.

(下转第 142 页)

- 年版) [J]. 中华内分泌代谢杂志, 2008, 24(2): 增录 2a-3.
- [4] Laporte JR, Capellà D, Juan J. Agranulocytosis induced by cinezapide [J]. Eur J Clin Pharmacol, 1990, 38(4): 387.
- [5] 李庆, 叶真, 倪海洋. 糖尿病周围神经病变的临床评估和诊断进展 [J]. 浙江临床医学, 2008, 10(10): 1388.
- [6] 陈国军, 张燕柳, 于永娜, 等. 马来酸桂哌齐特与甲钴胺联合治疗糖尿病周围神经病变观察 [J]. 首都医药, 2009, 5(10): 57.
- [7] 井爱芬, 尹逊莲. 马来酸桂哌齐特注射液治疗糖尿病周围血管神经病变 70 例 [J]. 中国民间疗法, 2004, 12(3): 53.
- [8] 雷涛, 张秀珍. 甲钴胺与马来酸桂哌齐特联合治疗糖尿病下肢神经病变的疗效观察 [J]. 中国康复医学杂志, 2006, 21(6): 552.
- [9] 李万甫, 栗爽. 马来酸桂哌齐特注射液治疗糖尿病周围神经病变疗效观察 [J]. 保健医学研究与实践, 2007, 4(1): 36.
- [10] 李卫红. 马来酸桂哌齐特联合甲钴胺治疗糖尿病周围神经病变的临床观察 [J]. 中国药物与临床, 2009, 9(7): 636.
- [11] 吕彩莲, 王翠芬. 银杏达莫注射液治疗糖尿病周围神经病变的疗效观察 [J]. 实用医技杂志, 2011, 18(6): 622.
- [12] 王红梅. 马来酸桂哌齐特治疗糖尿病性神经病变的临床观察 [J]. 临床和实验医学杂志, 200, 6(2): 106.
- [13] 向超. 马来酸桂哌齐特联合甲钴胺治疗糖尿病周围神经病变 100 例的疗效观察 [J]. 中国现代药物应用, 2011, 5(4): 116.
- [14] 张敏, 张翠云, 肖红, 等. 马来酸桂哌齐特对糖尿病周围神经病变的疗效评价 [J]. 中国误诊学杂志, 2011, 11(27): 6585.
- [15] 张秀坤, 侯英, 徐明艳, 等. 马来酸桂哌齐特与 B 族维生素联合治疗糖尿病周围神经病变疗效观察 [J]. 黑龙江医学, 2011, 35(2): 128.
- [16] 郑建勋. 马来酸桂哌齐特治疗糖尿病周围神经病变疗效分析 [J]. 中国社区医师: 医学专业, 2011, 13(20): 84.
- [17] 张晓霞, 韩培云. 马来酸桂哌齐特的药理作用及临床应用研究 [J]. 中国药房, 2007, 18(26): 2060.
- [18] 白玉国, 张爱琴, 郑清敏, 等. 桂哌齐特注射液不良反应回顾性分析 [J]. 药物流行病学杂志, 2008, 17(3): 174.
- [19] 易湛苗, 刘芳, 张俊, 等. 桂哌齐特致血液系统不良反应的回顾与分析 [J]. 药物不良反应杂志, 2010, 12(4): 251.
- [收稿日期] 2011-12-22
[修回日期] 2012-02-27

(上接第 88 页)

- [9] Hiraishi Y, Nandakumar S, Choi SO, *et al.* Bacillus Calmette-Guerin vaccination using a microneedle patch [J]. Vaccine, 2011, 29(14): 2626.
- [10] Nordquist L, Roxhed N, Griss P, *et al.* ovel microneedle patches for active insulin delivery are efficient in maintaining glycaemic control; an initial comparison with subcutaneous administration [J]. Pharm Res, 2007, 24(7): 1381.
- [11] Chen HB, Zhu HD, Zheng JN, *et al.* Iontophoresis-driven penetration of nanovesicles through microneedle induced skin microchannels for enhancing transdermal delivery of insulin [J]. J Controlled Release, 2009, 139(1): 63.
- [12] Gupta J, Felner EI, Prausnitz MR. Rapid pharmacokinetics of intradermal insulin administered using microneedles in type 1 diabetes subjects [J]. Diabetes Technol Ther, 2011, 13(4): 451.
- [13] You X, Chang Jong-hyeon, Ju Byeong-Kwon, *et al.* Rapidly dissolving fibroin microneedles for transdermal drug delivery [J]. Mater Sci Eng., C 2011, 31(8): 1632.
- [14] Qin G, Gao Y, Wu Y, *et al.* Simultaneous basal-bolus delivery of fast-acting insulin and its significance in diabetes management [J]. Nanomedicine; NBM 2011, doi: 10. 1016/j. nano. 2011. 05. 017.
- [15] Harvey AJ, Kaestner SA, Sutter DE, *et al.* Microneedle-based intradermal delivery enables rapid lymphatic uptake and distribution of protein drugs [J]. Pharm Res, 2011, 28(1): 107.
- [16] Pearton M, Allender C, Brain K, *et al.* Gene delivery to the epidermal cells of human skin explants using microfabricated microneedles and hydrogel formulations [J]. Pharm Res, 2008, 25(2): 407.
- [17] Gill HS, Soderholm J, Prausnitz MR, *et al.* Cutaneous vaccination using microneedles coated with hepatitis C DNA vaccine [J]. Gene Ther, 2010, 17(6): 811.
- [18] Chen X, Kask AS, Crichton ML, *et al.* Improved DNA vaccination by skin-targeted delivery using dry-coated densely-packed microprojection arrays [J]. J Controlled Release, 2010, 148(3): 321.
- [19] Kask AS, Chen X, Marshak JO, *et al.* DNA vaccine delivery by densely-packed and short microprojection arrays to skin protects against vaginal HSV-2 challenge [J]. Vaccine, 2010, 28(47): 7483.
- [20] Gonzalez-Gonzalez E, Speaker TJ, Hickerson RP, *et al.* Silencing of reporter gene expression in skin using siRNAs and Expression of plasmid DNA delivered by a soluble protrusion array device [J]. Mol Ther, 2010, 18(9): 1667.
- [21] Donnelly RF, Morrow DI, Fay F, *et al.* Microneedle-mediated intradermal nanoparticle delivery: potential for enhanced local administration of hydrophobic pre-formed photosensitisers [J]. Photodiagnosis Photodyn Ther, 2010, 7(4): 222.
- [22] Ito Y, Murano H, Hamasaki N, *et al.* Incidence of low bioavailability of leuprolide acetate after percutaneous administration to rats by dissolving microneedles [J]. Int J Pharm, 2011, 407(1-2): 126.
- [23] Baek C, Han M, Min J, *et al.* Local transdermal delivery of phenylephrine to the anal sphincter muscle using microneedles [J]. J Controlled Release, 2011, 154(2): 138.
- [24] Milewski M, Yerramreddy TR, Ghosh P, *et al.* In vitro permeation of apegylated naltrexone prodrug across microneedle-treated skin [J]. J Controlled Release, 2010, 146(1): 37.
- [收稿日期] 2011-09-01
[修回日期] 2011-12-06