

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2017.05.042

· 专论与综述 ·

微针用于生物大分子及纳米药物透皮给药的尝试与挑战*

李程 朱嗣文 苗晴晴 张蓉 吴飞[△]

(上海交通大学药学院 上海 200240)

摘要:生物大分子及纳米药物,比如,亚单位疫苗、DNA 疫苗、以及针对真皮层的治疗药物,作为近年来新兴的治疗药物,在有些治疗领域有着透皮给药的需求。由于具有靶向性高、疗效显著等特点,生物大分子及纳米药物逐渐成为新的研究热点。微针作为一种新型的给药技术,不仅具有无痛、给药方便等优点,而且运用物理手段可大幅提高大分子甚至纳米药物的透皮吸收及皮层靶向,能够避过胃肠道消化作用以及肝脏首过效用。将微针技术与生物大分子药物相结合,能够同时发挥两者的优势,实现高靶向生物药物的无痛给药。本文简述微针透皮给药技术、以及生物大分子给药的研究进展,对微针技术用于生物大分子及纳米药物透皮给药的尝试研究做了介绍和总结,对存在的技术挑战进行了分析和展望。

关键词:微针;生物大分子药物;纳米药物;透皮给药技术

中图分类号:R944;R965 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2017)05-958-03

The Existing State and Challenges on Transdermal Delivery of Biopharmaceuticals and Its Nanoparticles by Microneedle Patches*

LI Cheng, ZHU Si-wen, MIAO Qing-qing, ZHANG Rong, WU Fei[△]

(School of Pharmacy, Shanghai Jiao Tong University, Shanghai, 200240, China)

ABSTRACT: As emerging therapeutical drugs, it has a great demand of transdermal delivery of biopharmaceutical macromolecular drugs and their nanoparticles, for example, subunit vaccine, nucleic acid, and dermis-targeting therapeutics. Due to their highly-targeting ability and potent efficacy, biopharmaceutical macromolecular drugs have drawn great attractiveness and become a new hot spot. Meanwhile, microneedle is not only a painlessness and easy-adapting transdermal system, but also can promote the absorption and targeting of biopharmaceutical macromolecular drugs and their nanoparticles via physical routes. Hopefully, researchers combined microneedle technology with biopharmaceutical macromolecular drugs to maximize their advantages. In this review, we presented research progress and advantages on microneedle, biopharmaceutical macromolecular drugs and their nanoparticles, illustrated the success of the combination of microneedle and biopharmaceuticals and its nanoparticles, and stated the challenges of their combination.

Key words: Microneedle; Biopharmaceutical Macromolecular Drugs; Nanoparticle Drugs; Transdermal Drug Delivery System

Chinese Library Classification(CLC): R944; R965 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2017)05-958-03

前言

1979年,FDA批准了首个透皮给药的药物---东莨菪碱贴剂。自此,透皮给药技术成为研究热点。微针作为第三代透皮给药技术的典型代表^[1],主要通过刺穿人体皮肤角质层,形成有利于药物输送通道,来促进药物的透皮吸收。相较于其他剂型而言,微针具有无痛、给药方便、能够避过胃肠道消化作用以及肝脏首过效用等显著优势。近年来,生物药物,诸如DNA、疫苗、抗体等大分子药物对于糖尿病、癌症、遗传病等棘手病症表现出小分子化学药物难以比拟的绝对优势^[2]。由于部分生物药物也面临着水溶性差、生物利用度较低的问题,科研工作者尝试使用生物药物纳米给药技术解决这些问题,同时实现药物的

靶向输送。鉴于生物药物的不可替代性和微针技术的优势,研究者们将微针技术和生物药物相结合,使生物技术药物的作用得以充分发挥。目前,国内外的科研工作者们,对微针介导的生物技术药物、纳米颗粒等大分子给药进行了初步的尝试,也取得的一些突破性的进展,但相关研究上不够成熟。本文对微针给药技术、生物大分子药物纳米制剂进行简单概述,综述生物药物与微针给药技术相结合的应用的优点以及不足,并对微针技术与大分子药物以及纳米给药进行结合应用进行展望。

1 微针简介

1.1 微针概述

微针是指由一系列长为25-2000 μm微米级的针阵列组成

* 基金项目:国家自然科学基金面上项目(81173001)

作者简介:李程(1990-),硕士研究生,主要研究方向:药剂学,E-mail:leecheng1990@126.com

△ 通讯作者:吴飞(1976-),硕士生导师,助理研究员,研究方向:生物大分子药物输送体系,电话:+86(21)3420-5072,E-mail:feiwu@sjtu.edu.cn

(收稿日期:2016-03-30 接受日期:2016-04-24)

的贴剂^[3]。它通过刺穿人体皮肤角质层,实现药物的无痛透皮给药。皮肤作为人体最大的器官,表面有约 15-20 μm 厚的角质层(如图 1^[4])。对于防止人体水分流失,防止病原体等外物的入侵具有重要意义。位于角质层下的是表皮层,约 130-180 μm ,生长着少量的朗格汉斯细胞。表皮层以下是 2000 μm 厚的真皮层。真皮层中生长着神经、血管、淋巴管、毛囊、汗腺等。微针给药技术就是通过物理刺穿产生微孔道,使药物克服角质层的障碍,进入表皮或真皮层,经毛细血管吸收,通过体液循环输送至病灶部位。

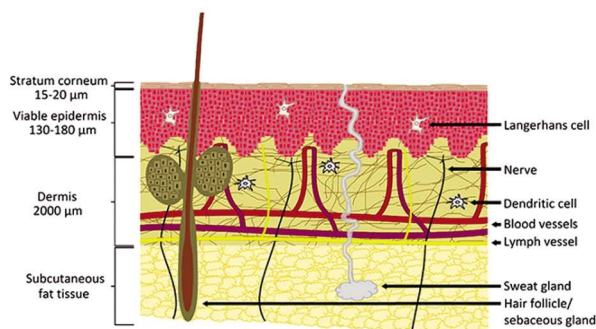


图 1 皮肤结构图

Fig. 1 The Structure of Skin

1.2 微针给药的优势

相比传统的口服制剂以及注射给药途径,微针经皮是最有潜力的无创或微创给药途径。首先,皮肤具有足够大的表面积用于皮肤给药或透皮给药;同时,药物通过微针的微孔道,直接经毛细血管吸收进入血液,能够避免肝脏的首过效应^[5];其次,通过透皮途径,药物能够达到稳定的血药浓度;再次,透皮给药技术避免了患者吞咽问题,以及药物经过胃肠道时药物利用率以及药物稳定性问题,改善了患者顺应性问题^[4]。

2 生物技术药物

2.1 生物药物概述

近年来,生物技术药物成为药物研究中最活跃领域。生物技术药物是指采用 DNA 重组技术或其他创新生物技术生产的治疗药物,包括细胞因子、重组蛋白质药物、抗体、疫苗、寡核苷酸药物以及细胞治疗等^[6]。目前,生物技术药物开始广泛应用于肿瘤、心血管疾病、糖尿病、遗传病、心脑血管病等疑难病症的诊断和治疗,为制药工业带来了革命性的变化^[7]。

2.2 生物药物给药现状

虽然生物药物具有靶向明确,疗效显著的特点,但是,与传统的化学药一样,生物药物给药也会面临水溶性差、半衰期短、生物利用度低等问题^[8]。此外,生物药物必须直接作用于缺陷细胞、组织才能发挥其生物学作用,所以如何靶向将生物药物输送入缺陷细胞组织成药剂学一大挑战。科研工作者多采用纳米制剂以提高诊断和治疗功效。

纳米制剂是指采用纳米尺寸的载体(1-1000 nm)运载药物或生物分子^[9]。形态学上,纳米载体可以划分为:胶囊、胶束、脂质体、纳米微球、超支化聚合物纳米球^[10]等。使用纳米载体具有不可替代的药效学优势,(1) 纳米颗粒对生物药物具有保护作用。由于材料的包裹能够防止 DNA 被核酸酶水解,同时,纳米

颗粒尺寸足够小,能够避免吞噬细胞清除,可以延长药物在血液中的半衰期^[11];(2) 纳米颗粒可以实现高度靶向性。通过抗原-抗体或配体-受体结合作用,可以实现纳米颗粒主动靶向肿瘤细胞。此外,纳米颗粒经过体液循环后,容易被肺、肝脏、脾脏、肾等组织以及骨髓的单核-巨噬细胞系统摄取^[12,13];(3) 部分纳米材料由于具有生物可降解性,可以实现药物的缓释和控释;(4) 许多纳米材料能够制备成带电荷的纳米颗粒,对于 DNA、siRNA 等带负电荷的生物大分子的吸附具有重要意义。

3 微针-纳米给药的应用

鉴于微针透皮给药技术的优势,以及生物技术药物的良好前景,使用微针给药技术用于生物技术药物及其纳米制剂,显得尤为重要。过去的几十年,科研工作者通过不锈钢^[14]、玻璃^[15]、聚合物^[16]等不同的材料设计了不同几何形状的微针,用于生物药物的皮肤给药或透皮给药。

微针载药的方法,主要包括四种,(1)可降解微针法(2)固态微针法(3)微针表面载药法(4)中空微针法。下面结合实际研究成果,分别介绍这几种不同的微针给药方式。

3.1 可降解微针法

可溶性微针通常采用可降解的高分子聚合物制作针尖材料,当微针插入人体后,高分子聚合物被人体降解,药物得以释放。通常使用的高分子材料包括:CMC、硫酸软骨素、PLGA、透明质酸、多糖等。Peter C. DeMuth 等通过多层包裹法制备直径为 PLGA 聚合物微针,表面成功搭载了 Cy3 标记荧光素酶质粒或 DiI 标记的 PLGA 纳米粒。体内研究表明,给药 24 h 后,老鼠耳部皮肤的朗格汉斯细胞中能够观察到明显的荧光信号^[17]。可降解微针可以利用聚合物的降解时间特性,实现长达数月的缓释作用。从一定程度上,可溶性微针类似于缓释药物模型。但聚合物降解后的皮肤滞留问题,也不可避免。

3.2 固态微针法

固态微针给药通常是,用不载药的固态微针预处理皮肤后,将药物制剂敷贴于皮肤表面将药物制剂敷贴于皮肤表面,使得药物通过角质层扩散进入表皮层。Sion A. Coulman^[18]等人采用氢氧化钾湿法刻蚀的锥体形微针预处理人体乳房皮肤,将荧光修饰的聚苯乙烯胺改纳米球(100-150 nm)给药至皮肤。6 h 后,在弗兰兹型扩散池受体相检测到超过 20% 的荧光纳米制剂。相比未采用微针给药的阴性对照组(纳米制剂检测量约为 2%),高出许多。通过微针产生的微通道,能够促进纳米制剂渗透进入皮肤组织。但是,固态微针法给药不够边界,需要经预处理、药物敷贴两步才能完成。此外,药物敷贴法并不能较好地确定药物的给药剂量。

3.3 表面载药微针法

表面载药微针是通过浸渍^[19]或喷涂^[20]的方法在针体表面包被上一层药物制剂。等制备不锈钢针体,在针体外部包被载药的可溶性聚合物(如:羧甲基纤维素钠^[21])。该法应用较为广泛,无论是维生素 B、利多卡因等小分子药物^[22],还是大分子药物胰岛素^[23]、辣根过氧化物酶^[24]、疫苗^[25]等均可使用。相比可降解微针而言,由于药物只包被在表面,释药更快、药物利用率更高,同时也比固态微针给药法更易控制剂量。

3.4 中空微针法

中空微针是将微针针体制成空心,允许药物制剂通过空心微针注入皮肤。Ping M. Wang 等人使用玻璃材质的中空微针作用于老鼠皮肤,显微镜成像显示 100-300 μm 的微孔。经微孔灌入胰岛素溶液 4.5 h 后,检测血糖下降 25%,与生理盐水的阴性对照组具有显著性差异。同时,Ping M. Wang 等人通过微针预处理后的皮肤,施以外压,使得细胞通过皮肤微孔进入表皮^[26]。中空微针多采用灌注给药,必须通过外界微泵^[27]等给予足够的压力,才能保证给药的准确性,这样增加了相应的成本,便捷性大大降低。此外,中空微针多采用脆度较大的材料,易造成断针滞留问题^[28]。

3.5 其他

杨泗兴等采用溶有胰岛素的 PVA(聚乙烯醇)溶液,通过反复冷冻-解冻方法,制备出不可降解的相转化微针。该微针刺入皮肤后,通过体液溶胀干燥的 PVA 微针,使得胰岛素药物溶出,发挥治疗作用^[29]。此相转化水凝胶微针进行胰岛素给药优势明显:一方面是,不可溶的 PVA 能够有效避免聚合物的沉积;另一方面,从工业生产角度来看,该法制备的微针简单,比较适合工业生产,工业成本大大降低^[30]。

4 总结与展望

本文综述了生物技术药物和纳米颗粒用于微针给药的体内研究的成功案例,指出了两者结合应用的优势及前景。但是,我们也必须认识到,大分子药物极其纳米颗粒与微针技术的结合仍然面临着巨大的挑战。诸如,可降解聚合物微针给药后聚合物滞留问题;固态微针法给药时如何实现准确给药剂量;表面载药微针法能否保证给药时药物不被皮肤粘附;中空微针法仅限于液态药物给药,另外还面临微泵等辅助设备的配合使用的成本问题。

虽然微针技术用于大分子药物及纳米颗粒的研究尚不成熟,但是两者结合开辟了一条新的给药思路。我们期待微针用于生物大分子药物或纳米颗粒的剂型的研究能够进一步深入,能够解决上述技术性问题,并快速进入临床研究阶段,争取早日批准上市,为广大患者带来福音。

参考文献(References)

- [1] Schoellhammer C M, Blankschtein D, Langer R. Skin permeabilization for transdermal drug delivery: recent advances and future prospects[J]. Expert opinion on drug delivery, 2014, 11(3): 393-407
- [2] 韩迎. 生物技术药物的优势与前景展望 [J]. 中国医院药学杂志, 2013, 33(13): 1084-1084
Han Ying. Advantages and Prospects of Biotech Drugs [J]. Chinese Journal of Hospital Pharmacy, 2013, 33 (13): 1084-1084
- [3] Parikh A. A review on present and probable drug delivery systems for Latanoprost a antiglaucomadrug [J]. International Journal of Pharma Sciences and Research, 2014, 5 (13): 827-830
- [4] Van der Maaden K, Jiskoot W, Bouwstra J. Microneedle technologies for (trans) dermal drug and vaccine delivery[J]. Journal of controlled release, 2012, 161(2): 645-655
- [5] ZaidAlkilani A. Polymeric microneedle systems for transdermal drug delivery[D]. [PhD Dissertation] UK. Queen's University Belfast, 2013
- [6] Gary W. Biopharmaceuticals: Biochemistry and Biotechnology [M]. John Wiley and Sons Ltd., New York, USA, ISBN, 2003, 470843268:

- 150-167
- [7] Pandya J. Global Pharmaceutical Industry [M]//The Global Age. Springer Netherlands, 2012: 281-290
- [8] Rawat M, Singh D, Saraf S, et al. Nanocarriers: promising vehicle for bioactive drugs [J]. Biological and Pharmaceutical Bulletin, 2006, 29 (9): 1790-1798
- [9] 苏德森, 王思玲. 纳米微粒给药系统 [J]. 中国药理学杂志, 2003, 1 (1): 34-40
Su De-sen, Wang Si-ling. Nanoparticle Drug Delivery System [J]. Chinese Journal of Pharmaceutics, 2003, 1(1): 34-40
- [10] Nazir S, Hussain T, Ayub A, et al. Nanomaterials in combating cancer: therapeutic applications and developments [J]. Nanomedicine: Nanotechnology, Biology and Medicine, 2014, 10(1): 19-34
- [11] Muller R H, Keck C M. Challenges and solutions for the delivery of biotech drugs-a review of drug nanocrystal technology and lipid nanoparticles[J]. Journal of biotechnology, 2004, 113(1): 151-170
- [12] Lu J, Liong M, Li Z, et al. Biocompatibility, Biodistribution, and DrugDelivery Efficiency of Mesoporous Silica Nanoparticles for Cancer Therapy in Animals[J]. Small, 2010, 6(16): 1794-1805
- [13] Schleh C, Semmler-Behnke M, Lipka J, et al. Size and surface charge of gold nanoparticles determine absorption across intestinal barriers and accumulation in secondary target organs after oral administration [J]. Nanotoxicology, 2012, 6(1): 36-46
- [14] Chong R H E, Gonzalez-Gonzalez E, Lara M F, et al. Gene silencing following siRNA delivery to skin via coated steel microneedles: in vitro and in vivo proof-of-concept [J]. Journal of Controlled Release, 2013, 166(3): 211-219
- [15] Pricone R M. Hollow Silica Glass Microneedle Arrays and Method and Apparatus for Manufacturing Same: U.S. Patent 20,150,141,924 [P]. 2015-5-21
- [16] Garland M J, Caffarel-Salvador E, Migalska K, et al. Dissolving polymeric microneedle arrays for electrically assisted transdermal drug delivery[J]. Journal of controlled release, 2012, 159(1): 52-59
- [17] Peter C. DeMuth, Xingfang Su, Raymond E. Samuel, et al. Nano-layered Microneedles for Transcutaneous Delivery ofPolymer Nanoparticles and Plasmid DNA[J]. Adv Mater. 2010, 22(43): 4851-4856
- [18] Coulman S A, Anstey A, Gateley C, et al. Microneedle mediated delivery of nanoparticles into human skin [J]. International journal of pharmaceutics, 2009, 366(1): 190-200
- [19] Zhang Y, Brown K, Siebenaler K, et al. Development of lidocaine-coated microneedle product for rapid, safe, and prolonged local analgesic action[J]. Pharmaceutical research, 2012, 29(1): 170-177
- [20] McGrath M G, Vrdoljak A, O'Mahony C, et al. Determination of parameters for successful spray coating of silicon microneedlearrays[J]. International journal of pharmaceutics, 2011, 415(1): 140-149
- [21] Gill H S, Prausnitz M R. Coating formulations for microneedles[J]. Pharmaceutical research, 2007, 24(7): 1369-1380
- [22] Zhang Y, Brown K, Siebenaler K, et al. Development of lidocaine-coated microneedle product for rapid, safe, and prolonged local analgesic action[J]. Pharmaceutical research, 2012, 29(1): 170-177
- [23] Veiseh O, Langer R. Diabetes: A smart insulin patch [J]. Nature, 2015, 524(7563): 39-40

- [9] 轩昆, 王小竞, 张彩娣, 等. 儿童口腔医学本科临床教学体系的构建和实践[J]. 牙体牙髓牙周病学杂志, 2015, 25(4): 254-256
Xuan Kun, Wang Xiao-jing, Zhang Cai-di, et al. Practice and exploration of teaching methods for clinical practice of pediatric dentistry teaching reform for undergraduate students [J]. Chinese Journal of Conservative Dentistry, 2015, 25(4): 254-256
- [10] 廖力, 王国君, 高栋, 等. 区域性核与辐射事故应急医学中心的构建[J]. 职业与健康, 2014, 30(13): 1867-1869
Liao Li, Wang Guo-jun, Gao Dong, et al. The construction of regional nuclear and radiation accident emergency medical center[J]. Occupation and Health, 2014, 30(13): 1867-1869
- [11] 孙虎, 张红, 张萍. 应急医疗救援与临床医学研究 [J]. 生物技术世界, 2015, (10): 235
Sun Hu, Zhang Hong, Zhang Ping. Emergency medical rescue and clinical medical research[J]. Biotech World, 2015, (10): 235
- [12] 马冬, 胡呈炜, 吉亚力, 等. 医疗应急预案信息监管系统研究与实现[J]. 中国数字医学, 2016, 11(6): 51-54
Ma Dong, Hu Chengwei, Ji Liya, et al. Research and Implementation of Medical Emergency Plan Information Monitoring System[J]. China Digital Medicine, 2016, 11(6): 51-54
- [13] 吴玉, 蔡明春, 刘运胜, 等. 军事医学综合演习中开展急性高原病救治训练的思考[J]. 卫生职业教育, 2016, 34(7): 97-98
Wu Yu, Cai Ming-chun, Liu Yun-sheng, et al. Military medicine comprehensive exercise training of acute plateau disease treatment[J]. Health Vocational Education, 2016, 34(7): 97-98
- [14] 刘立新, 王新芳, 孔军令, 等. 生物医学实验教学中心形态学实验教学过程规范化管理[J]. 卫生职业教育, 2014, 32(5): 100-102
Liu Li-xin, Wang Xin-fang, Kong Jun-ling, et al. The biomedical experiment teaching center of morphology experiment teaching process standardization management [J]. Health Vocational Education, 2014, 32(5): 100-102
- [15] 高钰琪, 徐迪雄, 陈建, 等. 玉树地震抗震救灾中高原病防治经验与体会[J]. 高原医学杂志, 2010, 20(2): 21-22
Gao Yu-qi, Xu Di-xiong, Chen Jian, et al. Yushu earthquake relief in the plateau of disease prevention and control experience and experience[J]. Journal of High Altitude Medicine, 2010, 20(2): 21-22
- [16] 高钰琪. 高原军事医学[M]. 重庆: 重庆出版社, 2005
Gao Yu-qi. Plateau military medicine [M]. Chong Qing: Chong Qing Press. 2005
- [17] 周顺新. 急性重症高原病高海拔现场、低转途中和终点救治措施[J]. 中国继续医学教育, 2016, 8(8): 1025-1026
Zhou Shun-xin. Treatment measures of severe acute plateau disease in high altitude field on the spot, lower transfer and final site [J]. China Continuing Medical Education, 2016, 8(8): 1025-1026
- [18] 蔡明春, 吴玉, 谭小玲, 等. 卫勤训练急性高原病救治考核指标与标准的建立及实践[J]. 西南国防医药, 2015, 25(9): 1025-1026
Cai Ming-chun, Wu Yu, Tan Xiao-ling, et al. Medical training to acute plateau disease treatment and establishment of evaluation index and standard of practice [J]. Medical Journal of National Defending Forces in Southwest China, 2015, 25(9): 1025-1026
- [19] 赖雁, 曾俊, 代吕霞, 等. 临床医学专业开设《医疗文书书写》课程的实践探索[J]. 医学教育探索, 2009, 8(7): 792-794
Lai Yan, Zeng Jun, Dai Lv-xia, et al. The research on practice of setting up 'the medical documents writing' course for clinical medicine [J]. Researches in Medical Education, 2009, 8(7): 792-794
- [20] 李是良, 苑洪亮, 易俊理. 面向实战化军事基础教学训练的科研工作思考[J]. 教育观察(上半月), 2015, 4(27): 97-99
Li Shi-liang, Yuan Hong-liang, Yi Jun-li. Consideration of the combat based teaching training and scientific research of military [J]. Survey of Education, 2015, 4(27): 97-99

(上接第 960 页)

- [24] Andrianov A K, Marin A, DeCollibus D P. Microneedles with intrinsic immunoadjuvant properties: microfabrication, protein stability, and modulated release[J]. Pharmaceutical research, 2011, 28(1): 58-65
- [25] Kim Y C, Quan F S, Compans R W, et al. Formulation and coating of microneedles with inactivated influenza virus to improve vaccine stability and immunogenicity[J]. Journal of controlled release, 2010, 142(2): 187-195
- [26] Wang P M, Cornwell M, Hill J, et al. Precise microinjection into skin using hollow microneedles [J]. Journal of investigative dermatology, 2006, 126(5): 1080-1087
- [27] Ashraf M W, Tayyaba S, Nisar A, et al. Fabrication and analysis of hollow microneedles and polymeric piezoelectric valveless micropump for transdermal drug-delivery system [J]. Communications, IET, 2012, 6(18): 3248-3256
- [28] Vinayakumar K B, Hegde G M, Nayak M M, et al. Fabrication and characterization of gold coated hollow silicon microneedle array for drug delivery[J]. Microelectronic Engineering, 2014, 128: 12-18
- [29] Yang S, Wu F, Liu J, et al. Phase-Transition Microneedle Patches for Efficient and Accurate Transdermal Delivery of Insulin [J]. Advanced Functional Materials, 2015, 25(29): 4633-4641
- [30] 洪晓芸, 陈丽竹, 吴造展, 等. 溶液黏度对相转化水凝胶微针制备的影响[J]. 现代生物医学进展, 2014, 14(36): 7007-7010
Hong Xiao-yun, Chen Li-zhu, Wu Zao-zhan, et al. Effect of Solution Viscosity toward Preparation of Phase-Transition of Microneedles[J]. Progress in Modern Biomedicine, 2014, 14(36): 7007-7010