提高可溶微针载药量方法的研究进展

阮　玺[1]，赵　锋[1*]，马银玲[1,2]，杨晓婷[1]，潘振华[1*]
（1. 河北医科大学药学院药剂学教研室，河北石家庄 050017；2. 河北省人民医院药学部，河北石家庄 050051）

摘要：可溶微针在无痛插入皮肤后可直接将药物递送至皮下病变部位，具有较高的药物递送能力，但因载药量有限，仍无法满足临床治疗需求。因此，提高微针载药量对于可溶微针的应用至关重要。该文综述了提高可溶微针载药量的 3 种策略，即改变药物制剂、改变微针结构及改变微针制备工艺，以期为微针的临床转化研究提供参考。

关键词：透皮给药；可溶微针；载药量；制备
中图分类号：R944.9　　**文献标志码**：A　　**文章编号**：1001-8255(2023)08-1166-08
DOI：10.16522/j.cnki.cjph.2023.08.003

Research Progress of Methods for Increasing Drug Loading of Dissolving Microneedles

RUAN Xi[1], ZHAO Feng[1*], MA Yinling[1,2], YANG Xiaoting[1], PAN Zhenhua[1*]
(*1. Dept. of Pharmaceutics, School of Pharmacy, Hebei Medical University, Shijiazhuang 050017;*
2. Dept. of Pharmacy, Hebei General Hospital, Shijiazhuang 050051)

ABSTRACT: Dissolving microneedles can deliver drugs directly to subcutaneous lesions with a high drug-delivering capacity by painlessly inserted into the skin. However, due to the limitation of drug loading, their application in clinics has been limited. Therefore, improving the drug loading of microneedles is crucial for the application of dissolving microneedles. This paper reviews three strategies to improve the drug loading of microneedles, namely design of new formulation forms, improvement of microneedle structure and the preparation process of microneedles, hoping to provide a reference for the clinical translational research of microneedles.

Key Words: transdermal delivery; dissolving microneedle; drug loading; preparation

透皮给药是一种有潜力的药物递送方式，可避免注射带给患者的恐惧和疼痛感、提高患者依从性，降低针头刺伤后感染的风险。传统透皮贴剂可稳定、可控地经皮递送药物，但释药速率较慢，且只能递送相对分子质量小于 500 的药物[1]。电穿孔、超声波和离子电渗等物理方法已被用于促进药物的皮肤渗透，但通常需要在应用药物贴剂前对皮肤进行预处理，且需专业人员操作[2]。微针（microneedles，MNs）作为一种新的透皮给药系统，受到了研究者的关注。通常，微针贴剂由数十到数百根、长度 300 ～ 1 000 μm 的针头组成[3]。微针与注射剂具有相当的给药效率，前者同时能避免疼痛和感染[4]、提高患者依从性，更具应用优势。

不同类型的微针，无论是中空微针、涂层微针还是可溶微针（dissolving microneedles，DMNs），都通过穿透皮肤角质层产生微通道来递送药物[5]。其中，药物涂层微针缺乏剂量准确性和再现性[6]，固体或中空微针可能引起组织损伤[7]，而 DMNs 一般由水溶性聚合物材料和活性药物组成，在穿透角质层后，尖锐的聚合物针尖逐渐溶解并释放出负

收稿日期：2022-11-25
基金项目：国家自然科学基金青年项目(82104286)、河北省自然科学基金项目(H2021206275、H2020307043)
作者简介：阮　玺(1999—)，女，硕士研究生，专业方向：微针递药系统。
通信作者：赵　锋(1982—)，男，博士，讲师，从事靶向纳米递药系统的研究。
E-mail：zhaofeng-37@163.com
潘振华(1977—)，男，博士，副教授，从事药物新剂型、新技术的研究。
E-mail：1416027198@qq.com

载的药物，稳定性较好，且可降低组织损伤风险。

尽管 DMNs 系统具有较高的透皮递送效率，但其递送到作用部位的药物量仍显不足。有效的 DMNs 药物载量由 4 个因素决定：DMNs 模具中可容纳溶液的体积、溶液中药物的浓度、浇铸工序（顺序和次数），以及 DMNs 内的药物扩散行为[8]。一般而言，单个针尖的药物载量仅为几至几十纳克[9]，造成微针贴剂载药量不足，限制了微针系统的应用。国内外研究者为提高 DMNs 载药量做出了很多努力和尝试。本综述总结了提高 DMNs 载药量的方法与策略，以期为 DMNs 的开发提供参考和建议。

1 改变药物制剂的策略

DMNs 的特性及其制备方法表明，为了确保足够的药物负载，适用的药物需具备高水溶性[4]。对于水溶性高的药物，可以通过增加针尖溶液的药物浓度来提高载药量；而对于水溶性差的药物，则需先采用制剂技术制成载药纳米粒、包合物、脂质体等形式，改善亲水性，才能提高载药量。

1.1 高水溶性药物

当微针的体积不变时，DMNs 的载药量随溶液中药物浓度的增加而增加[8]。因此，通过增加微针中药物的初始浓度，可实现微针快速溶解和高载药量。ZOUDANI 等[10]对微针在多孔介质中的溶解速度和药物递送量进行了数值模拟，并将溶解过程可视化地呈现出来。结果显示，将药物初始质量浓度从 2 mg/mL 增至 10 mg/mL，组织中的药物浓度显著增加。值得注意的是，在改变初始浓度时，应考虑药物在基质材料中的溶解度、可用性和特定药物的成本。例如，使用药物的饱和溶液制备微针时，干燥过程中可能会出现药物析晶，导致药物沉积在背衬或不均匀地分布在针尖部位，不但会降低微针的机械强度，而且会增大产品批间载药量的差异。因此应在处方研究中建立药物浓度与 DMNs 载药量的关系，以确定针尖溶液的药物浓度，并基于此预测 DMNs 的载药量。

1.2 低水溶性药物

1.2.1 制备载药纳米粒

载药纳米颗粒可提高药物溶解度、生物利用度，已有多种载药纳米颗粒被用于微针制剂的经皮给药，如纳米晶（nanocrystalline，NC）、脂质纳米颗粒、聚合物纳米颗粒和无机纳米颗粒等[11]。

1.2.1.1 NC

NC 技术是指将药物制备成纳米尺寸的晶体，通过增加比表面积来增加溶解度，从而提高生物利用度[12]，并且该方式可实现长效缓释[13]。PERMANA 等[14]采用铣削技术，以 1% Pluronic F127 为稳定剂制备阿苯达唑（albendazole，ABZ）NCs，所得制品粒径为（418±52）nm，PDI 为 0.29±0.03。将其装载至 PVA 和 PVP 的水性混合物中制备成 DMNs，针尖中的 ABZ 含量可达到（3.79±0.51）mg。体内药动学试验结果显示，与口服 ABZ 相比，DMNs 递送 ABZ NCs 的相对生物利用度为（7 780.33±1 562.30）%，同时可避免肝脏代谢。

1.2.1.2 脂质纳米颗粒

脂质纳米颗粒是基于脂质的纳米载体，可递送亲水性或亲脂性药物[15]。脂质纳米颗粒的脂溶性有利于其溶解低水溶性药物，还可以与角质层脂质融合，增强药物的透皮递送[16]。治疗雄激素性脱发的 5α- 还原酶抑制剂，如 β- 谷甾醇（β-sitosterol，BS）和植物甾醇糖苷，口服生物利用度较差。PRABAHAR 等[17]开发了将微针与纳米结构脂质载体（nanostructured lipid carrier，NLC）相结合的一种 BS 透皮给药系统（NLC-MNs）。首先采用高速均质法制备载有 BS 的 NLC，再将其掺入壳聚糖微针中制得上述透皮给药系统。体外渗透试验显示，经 NLC-MNs 处理的大鼠皮肤中 BS 累积渗透量为（3 612.27±120.81）μg/cm^2，比单用 NLC 制剂提高了 50%。经 NLC-MNs 处理的大鼠毛发生长情况较 NLC 治疗组和 BS 凝胶剂治疗组均有增强，说明 NLC-MNs 透皮系统在治疗雄激素性脱发方面具有潜力。

1.2.1.3 聚合物纳米颗粒

用于药物递送的聚合物纳米颗粒与其他类型的纳米颗粒相比具有许多特殊优势，如靶向能力较强、生物相容性较好、细胞毒性低和药物释放时间

长[18]。研究[19]采用溶剂蒸发法制备负载流感病毒抗原基质 2 的 PLGA 聚合物纳米颗粒，将其浇铸至聚二甲基硅氧烷（polydimethylsiloxane，PDMS）模具中，制备了针尖平均抗原装载效率约为 50% 的 DMNs，建立了通过皮肤接种疫苗的双递送平台。这项研究证明了载抗原纳米颗粒的 DMNs 平台的应用潜力，为未来疫苗的开发提供了参考。

1.2.1.4 无机纳米颗粒

无机纳米颗粒呈现出化学惰性、易于功能化、生物相容性好且结构稳定等特点，是药物递送的理想选择。XU 等[20]设计了一种新型 DMNs 递送平台，用于递送负载胰岛素的过氧化氢刺激响应性介孔二氧化硅纳米颗粒。与皮下注射胰岛素相比，该 DMNs 给药后的相对药物利用度（relative pharmacological activity，RPA）和相对生物利用度（relative bioavailability，RBA）分别为 90.1% 和 92.6%，说明所载胰岛素几乎被全部释放出来，提示这种葡萄糖介导的过氧化氢刺激响应性 DMNs 系统在糖尿病治疗中具有广阔的应用前景。

1.2.2 包合物

包合物是指药物分子被全部或部分包入另一物质的分子腔中形成的络合物。包合技术能够改善药物的化学和生物特性，并提高溶解度和稳定性等。YAO 等[21]制备了负载左炔诺孕酮（levonorgestrel，LNG）的包合物 - 微针递药系统。这种新型 DMNs 经皮给药系统的药代动力学特征与口服给药相似，c_{max} 和 AUC 值无显著差异。此外，该研究还在 DMNs 配方中加入了热敏性材料（壳聚糖和 β- 甘油磷酸钠），可由温度诱导相变，提高微针的溶解能力。

2 改变微针结构的策略

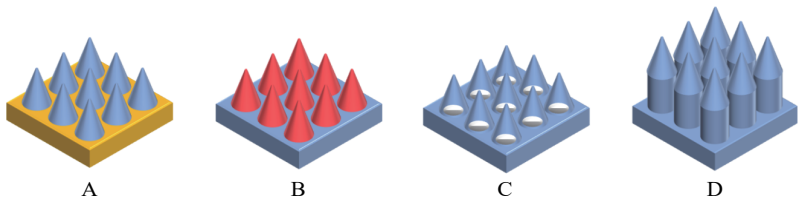
通常，只有针尖部分的药物可随 DMNs 进入皮肤，其余药物滞留在背衬上。研究[22]显示，增加微针的数量或密度可增加药物载药量，但也会使微针贴剂更难穿透皮肤。另外，增加微针贴剂的面积或增加微针长度也可提高微针载药量，但有可能会引起强烈的疼痛[23]。为解决这一问题，研究者们尝试开发了新型 DMNs，以提高药物的剂量准确性和递送效率，常用的策略如图 1 所示。

2.1 双相 DMNs

LI 等[24]设计了一种双相 DMNs 贴剂，即在难溶性背衬上组装水溶性针尖。由于针尖和背衬材料不混溶，可显著减少药物向背衬层的迁移。这种方法对提高亲水性药物载药量的效果良好。以红色磺酰罗丹明 B（sulforhodamine B，SRhB）为模型药物，考察水溶性背衬和难溶性背衬（以聚苯乙烯为基质）对 DMNs 中药物分布情况的影响。结果显示，水溶性背衬 DMNs 贴剂中的 SRhB 位于针尖和背衬中；而难溶性背衬 DMNs 贴剂中的 SRhB 主要位于针尖中，在荧光图像中可见清晰的针尖和背衬界限。

2.2 纯药物 DMNs

一般情况下，DMNs 主要由聚合物和药物组成。然而，聚合物本身复杂多样，且目前较难识别其代谢产物，减少聚合物的用量有利于提高 DMNs 的安全性；如采用纯药物制备成 DMNs，则有可能解决作用部位药物浓度低的问题。SARTAWI 等[5]将熔融药物在真空或离心条件下填充到 PDMS 模具中，制备了一种主要由 API 制成的新型 DMNs。体外分析结果显示，API 在该 DMNs 针尖中的含量 >



A—双相溶DMNs；B—纯药物DMNs；C—气泡DMNs；D—基座DMNs。
●—水不溶性材料；●—药物；●—水溶性材料。

图 1　4 种新型结构的 DMNs

Fig.1　Four Types of DMNs with New Structures

80%，且以无定形状态存在。该微针机械强度足以穿透皮肤（断裂力在 8 N 左右），并表现出良好的长期稳定性。但因制备条件限制，该方法仅适用于熔点较低、稳定性高、玻璃化转变温度 >25 ℃，且能够形成稳定的玻璃态或无定形状态的药物。

2.3 气泡 DMNs

为了将药物定位在微针尖端，CHU 等[25] 在微针根部引入气泡来阻止药物扩散到背衬中，以避免针尖载药量降低。首先，将聚合物溶液浇铸到 PDMS 模具中，移除多余溶液，干燥后在每个微针模腔的底部会形成凹形药物膜。为了组装气泡微针的背衬，在一个小纸片（1 cm×1 cm）上涂覆一层高浓度背衬溶液薄膜，在空气环境中干燥后放置在模具顶部。然后将组装的模具在室温下干燥过夜，这样会在微针中留下一个截留的气泡，阻止药物扩散。与实心微针相比，气泡微针具有更明确的药物定位和更高的递送效率。研究显示，气泡微针可穿透皮肤，且不会破裂。以 SRhB 为模型药物的气泡微针能在 30 s 内释药，且约 80%的药物可在 10 min 内释放。

2.4 基座 DMNs

为了增加微针的载药量，CHU 等[25] 在微针的底部添加了一个基座（如图 1D 所示），为每个微针提供额外的体积，从而提高其整体载药量。原始微针的针尖体积为 18 nL，而加基座微针的针尖体积增加到 53 nL。此外，基座微针的针头较长，且具有较强的机械强度，可促进药物穿透皮肤屏障。然而，这也会降低患者依从性，限制基座微针在临床中的应用。

3 改变微针制备工艺的策略

DMNs 的制备方法包括液滴气吹法、离心光刻法、光聚合法、拉伸光刻法、激光切割法、三维打印法等[26]。这些方法的缺点是操作烦琐复杂、批次间和批次差异大，且制备过程中的辐射、高温等环节对药物稳定性存在影响。最近，模板复制法（或微模塑法），即通过将聚合物溶液拉入微针模腔，然后干燥脱模制备 DMNs，因条件温和而被广泛应用[27]。需要注意的是，黏性聚合物载药溶液不易被直接加载到微针尖端，需要采用一些策略将溶液拉入模具的微孔中，以使药物加载到微针针尖中。同时，限制药物从针尖扩散到背衬层，以及减少药物溶解时在背衬上的滞留也对 DMNs 载药量的提高至关重要。常用的药物加载方法如图 2 所示。

3.1 真空法或离心法

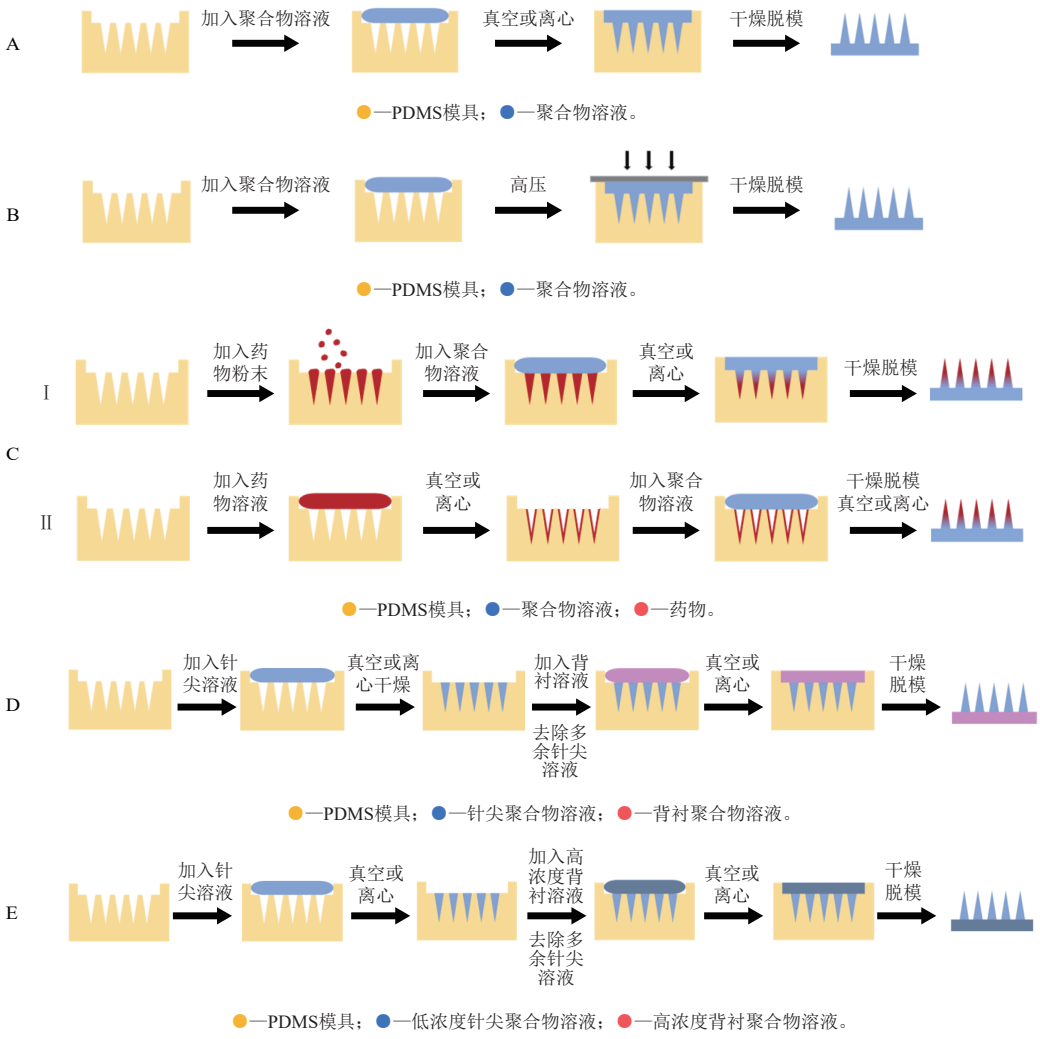
为使药物加载到微针中，并将微针中的气泡排到聚合物载药溶液的表面，常需要采用抽真空或离心的方式[28]。LEONE 等[29] 将卵清蛋白（ovalbumin，OVA）和透明质酸（hyaluronan，HA）溶解在 10 mmol/L PBS（pH 7.4）中，然后注入 PDMS 模具以制备微针，并通过真空循环去除气泡，确保药物溶液流入模具的尖端。YANG 等[30] 将吲哚菁绿（indocyanine green，ICG）纳米粒溶液与 HA 溶液混合，并置于 PDMS 模具的表面，通过离心方式填充微腔，除去过量溶液后，将背衬溶液［PVP K90，含 31.25%乙醇］倒入模具中，室温下干燥，得到微针贴剂。研究显示，通过增加真空度、离心时间或次数有助于药物在针尖富集，从而提高针尖载药量。

3.2 高压法

与抽真空方法不同的是，高压法通过持续的压力将针尖溶液压到微针空腔中，挤出空腔中的空气，使针尖溶液完全填满空腔。PARK 等[31] 将可溶解的绿茶（green tea，GT）/HA 混合物溶液在持续高压（200 kPa）条件下浇铸到 PDMS 模具中，在铸造过程中，连续压缩混合物以减少空隙形成，然后在 60 ℃的干燥烘箱中硬化 2 h 后得 GT/HA 微针。

3.3 顺序填装法

顺序填装法是先将药物干燥在微针模具的尖端（实现药物定位），随后浇铸聚合物溶液并干燥以形成微针的背衬层。有研究[25] 首先在 PDMS 模腔中装载药物溶液并干燥，使模具腔的尖端留下一层固体药物膜，然后将聚合物溶液浇铸到模具中，获得了具有梯度浓度的微针，其中微针尖端的药物浓度较高。CAFFAREL-SALVADOR 等[32] 则直接将固体形式的 API 加载到 MNs 模具中，成功制备了尖锐、高负载的微针贴片。这种制造方法允许在



A—真空法或离心法；B—高压法；C—顺序填装法（Ⅰ：直接加入药物粉末；Ⅱ：加入药物溶液并干燥成药膜）；D—顺序干燥法；E—高浓度背衬法。

图 2　DMNs 的常用制备工艺

Fig.2　Commonly Used Manufacturing Processes of DMNs

10 mm×10 mm 的贴剂上装载 2 mg 药物，其中针尖的药物装载量约为60%，另外40%药物在背衬层中。

3.4　顺序干燥法

CHEN 等[33]采用先干燥针尖后干燥背衬的顺序干燥法来提高微针的载药量。首先，将含有药物的聚合物溶液（针尖溶液）添加到模具中，将其置于高压（202.65 ～ 303.98 kPa）气密缸中 2 ～ 3 min，使针尖溶液完全填满模具的空腔；再小心去除模具表面残留的溶液，干燥至形成针尖。然后，注入熔融态的 PCL，通过高压处理并在室温下固化以形成 PCL 背衬。顺序干燥法能够稳定针尖中的药物，减少药物向背衬层的扩散，保证针尖的载药量。

3.5　高浓度背衬法

当干燥的药物与聚合物水溶液接触时，会发生药物从尖端到背衬层的扩散。该过程中，药物的扩散程度受到聚合物浓度的影响，较高浓度的聚合物可抑制药物的扩散，并有助于维持药物在尖端的定位与积累。RAMÖLLER 等[34]用 2 种水性聚合物的共混物分 2 步制备 DMNs 阵列。微针针尖使用的溶液配制方法为：将 2.5%维生素 B_{12}（VB_{12}）

和 30% PVP（相对分子质量 58 000）溶解在去离子水和乙醇（体积比 80 ∶ 20）中。背衬层则使用不同浓度（15%、40%、50%）PVP（相对分子质量 360 000）的无药物溶液。结果显示，使用 15% PVP 溶液制备微针背衬时，VB_{12} 会从针尖扩散到背衬中；而使用 50% PVP 溶液时，在目视检查时未观察到扩散迹象。该试验说明，提高背衬溶液中聚合物的浓度可抑制药物向背衬层扩散，从而提高针尖的载药量。然而，高浓度聚合物溶液的使用可能受到其物理特性的限制，包括高黏度、低溶解度或凝胶化，这可能增加制备的难度。

3.6 微喷射法

使用微喷射系统将准确剂量的药物加载到针尖可改善微针中药物分布不均的问题，并降低药物的损失。VRDOLJAK 等 [35] 使用双通道喷嘴和压缩空气法将药物填充到 PDMS 模具的孔隙中，使药物集中在针尖。这种方法避免了真空或离心操作，有利于实现工业应用。BOK 等 [36] 开发了一种带有微喷嘴（内径 80 μm）的喷射系统，实现了准确、快速的药物加载。

3.7 改造 PDMS 模具

LEE 等 [37] 使用氧等离子体对 PDMS 阴模改性后，采用简单的铸造工艺即可得到微针。这种方法不需要通过长时间抽真空或离心来使药物溶液填充三维微针模具，具有大规模生产的潜力。CHEN 等 [27] 设计了一种新型阴模，即双渗透阴模（double-penetration female mold，DPFM），其针尖覆盖防水透气膜，有利于降低气体阻力和溶液黏度的影响。此外，基于 DPFM 的正压微灌注技术（positive-pressure microperfusion technique，PPPT）可用于 DMNs 的工业化生产。与离心微成型方法不同，基于 PPPT 和 DPFM 的设备在高效、可控和可工业化放大的微针制造方面具有优势。

4 总结与展望

DMNs 为药物的透皮递送提供了一个新平台。但受针腔体积的限制，一个微针贴剂通常只能提供几十到几百微克的药物递送剂量，限制了该类制剂的治疗效果。本综述总结了提高 DMNs 载药量的 3 种策略：改变药物的剂型、改变微针结构及改变微针制备工艺。微针载药量与药物理化性质密切相关，可通过提高药物溶解度或依靠纳米技术等方法来提高 DMNs 的载药量。同时，研制新型 DMNs 以及新的制备工艺也至关重要。未来仍需探索新的策略来克服 DMNs 的应用性问题，如微针的插入能力、生物安全性、微针制备工艺的重现性、药物活性的维持能力、微针的保存以及微针产品的监管事项 [38]。随着微针研究的深入及技术的发展，DMNs 载药量有限的问题将会得到改善，最终带给患者新的治疗体验。

参考文献：

[1] ZHU D D, WANG Q L, LIU X B, *et al*. Rapidly separating microneedles for transdermal drug delivery [J]. *Acta Biomater*, 2016, **41**: 312-319.

[2] DU H Y, LIU P, ZHU J J, *et al*. Hyaluronic acid-based dissolving microneedle patch loaded with methotrexate for improved treatment of psoriasis [J]. *Acs Appl Mater Interfaces*, 2019, **11**(46): 43588-43598.

[3] WANG Y N, MA G H, GAO G Z, *et al*. Bioimaging of dissolvable microneedle arrays: challenges and opportunities [J]. *Research* (Wash D C), 2022, **2022**: 9758491.

[4] WEI F, WANG Q Y, LIU H, *et al*. High efficacy combined microneedles array with methotrexate nanocrystals for effective anti-rheumatoid arthritis [J]. *Int J Nanomedicine*, 2022, **17**: 2397-2412.

[5] SARTAWI Z, BLACKSHIELDS C, FAISAL W. Dissolving microneedles: applications and growing therapeutic potential [J]. *J Control Release*, 2022, **348**: 186-205.

[6] THAKUR R R S, TEKKO I A, AL-SHAMMARI F, *et al*. Rapidly dissolving polymeric microneedles for minimally invasive intraocular drug delivery [J]. *Drug Deliv Transl Res*, 2016, **6**(6): 800-815.

[7] WU Y, VORA L K, WANG Y J, *et al*. Long-acting nanoparticle-loaded bilayer microneedles for protein delivery to the posterior segment of the eye [J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2021, **165**: 306-318.

[8] LI Y Y, HU X, DONG Z Y, *et al*. Dissolving microneedle arrays with optimized needle geometry for transcutaneous immunization [J]. *Eur J Pharm Sci*, 2020, **151**: 105361.

[9] ZHU D D, ZHANG X P, SHEN C B, *et al*. The maximum possible amount of drug in rapidly separating microneedles [J]. *Drug Deliv Transl Res*, 2019, **9**(6): 1133-1142.

[10] ZOUDANI E L, SOLTANI M. A new computational method of modeling and evaluation of dissolving microneedle for drug delivery applications: extension to theoretical modeling of a novel design of microneedle (array in array) for efficient drug delivery [J]. *Eur J Pharm Sci*, 2020, **150**: 105339.

[11] JIANG X, ZHAO H H, LI W. Microneedle-mediated transdermal delivery of drug-carrying nanoparticles [J]. *Front Bioeng Biotechnol*, 2022, **10**: 840395.

[12] SRIVALLI K M R, MISHRA B. Drug nanocrystals: four basic prerequisites for formulation development and scale-up [J]. *Curr Drug Targets*, 2015, **16**(2): 136-147.

[13] PERMANA A D, PAREDES A J, VOLPE-ZANUTTO F, *et al*. Dissolving microneedle-mediated dermal delivery of itraconazole nanocrystals for improved treatment of cutaneous candidiasis [J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2020, **154**: 50-61.

[14] PERMANA A D, PAREDES A J, ZANUTTO F V, *et al*. Albendazole nanocrystal-based dissolving microneedles with improved pharmacokinetic performance for enhanced treatment of cystic echinococcosis [J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2021, **13**(32): 38745-38760.

[15] MITCHELL M J, BILLINGSLEY M M, HALEY R M, *et al*. Engineering precision nanoparticles for drug delivery [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2021, **20**(2): 101-124.

[16] KUNTSCHE J, BUNJES H, FAHR A, *et al*. Interaction of lipid nanoparticles with human epidermis and an organotypic cell culture model [J]. *Int J Pharm*, 2008, **354**(1/2): 180-195.

[17] PRABAHAR K, UDHUMANSHA U, ELSHERBINY N, *et al*. Microneedle mediated transdermal delivery of beta-sitosterol loaded nanostructured lipid nanoparticles for androgenic alopecia [J]. *Drug Deliv*, 2022, **29**(1): 3022-3034.

[18] BEGINES B, ORTIZ T, PÉREZ-ARANDA M, *et al*. Polymeric nanoparticles for drug delivery: recent developments and future prospects [J]. *Nanomaterials* (Basel), 2020, **10**(7): 1403.

[19] BRAZ G K, D'SOUZA B, VIJAYANAND S, *et al*. A dual-delivery platform for vaccination using antigen-loaded nanoparticles in dissolving microneedles [J]. *Int J Pharm*, 2022, **613**: 121393.

[20] XU B, JIANG G H, YU W J, *et al*. H_2O_2-responsive mesoporous silica nanoparticles integrated with microneedle patches for the glucose-monitored transdermal delivery of insulin [J]. *J Mater Chem B*, 2017, **5**(41): 8200-8208.

[21] 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.

[22] LI W, LI S, FAN X Y, *et al*. Microneedle patch designs to increase dose administered to human subjects [J]. *J Control Release*, 2021, **339**: 350-360.

[23] RIPOLIN A, QUINN J, LARRAÑETA E, *et al*. Successful application of large microneedle patches by human volunteers [J]. *Int J Pharmaceut*, 2017, **521**(1/2): 92-101.

[24] LI S, XIA D N, PRAUSNITZ M R. Efficient drug delivery into skin using a biphasic dissolvable microneedle patch with water-insoluble backing [J]. *Adv Funct Mater*, 2021, **31**(44): 210359.

[25] CHU L Y, CHOI S O, PRAUSNITZ M R. Fabrication of dissolving polymer microneedles for controlled drug encapsulation and delivery: bubble and pedestal microneedle designs [J]. *J Pharm Sci*, 2010, **99**(10): 4228-4238.

[26] ZHANG L J, GUO R R, WANG S Q, *et al*. Fabrication, evaluation and applications of dissolving microneedles [J]. *Int J Pharm*, 2021, **604**: 120749.

[27] CHEN H P, WU B Y, ZHANG M M, *et al*. A novel scalable fabrication process for the production of dissolving microneedle arrays [J]. *Drug Deliv Transl Res*, 2019, **9**(1): 240-248.

[28] YANG S X, FENG Y, ZHANG L J, *et al*. A scalable fabrication process of polymer microneedles [J]. *Int J Nanomedicine*, 2012, **7**: 1415-1422.

[29] LEONE M, PRIESTER M I, ROMEIJN S, *et al*. Hyaluronan-based dissolving microneedles with high antigen content for intradermal vaccination: formulation, physicochemical characterization and immunogenicity assessment [J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2019, **134**: 49-59.

[30] YANG P P, CHEN M L, QIN W B, *et al*. Effective photothermal therapy mediated by indocyanine green nanoparticle tip-loaded microneedles to enhance checkpoint inhibitor immunotherapy for melanoma treatment [J]. *ACS*

Applied Nano Materials, 2021, **4**(6): 5921-5931.

[31] PARK S Y, LEE H U, LEE Y C, *et al*. Wound healing potential of antibacterial microneedles loaded with green tea extracts [J]. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*, 2014, **42**: 757-762.

[32] CAFFAREL-SALVADOR E, KIM S, SOARES V, *et al*. A microneedle platform for buccal macromolecule delivery [J]. *Sci Adv*, 2021, **7**(4): eabe2620.

[33] CHEN J M, HUANG W Y, HUANG Z Y, *et al*. Fabrication of tip-dissolving microneedles for transdermal drug delivery of meloxicam [J]. *AAPS Pharmscitech*, 2018, **19**(3): 1141-1151.

[34] 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 B_{12} [J]. *Int J Pharm*, 2019, **566**: 299-306.

[35] VRDOLJAK A, ALLEN E A, FERRARA F, *et al*. Induction of broad immunity by thermostabilised vaccines incorporated in dissolvable microneedles using novel fabrication methods [J]. *J Control Release*, 2016, **225**: 192-204.

[36] BOK M, ZHAO Z J, HWANG S H, *et al*. Effective dispensing methods for loading drugs only to the tip of DNA microneedles [J]. *Pharmaceutics*, 2020, **12**(10): 954.

[37] LEE I C, HE J S, TSAI M T, *et al*. Fabrication of a novel partially dissolving polymer microneedle patch for transdermal drug delivery [J]. *J Mater Chem B*, 2015, **3**(2): 276-285.

[38] AVCIL M, ÇCELIK A. Microneedles in drug delivery: progress and challenges [J]. *Micromachines* (Basel), 2021, **12**(11): 1321.

