经扩散法载门冬胰岛素的相转化微针的制备与性能研究

朱　琳，张伟捷，张雨星，吴　飞，金　拓*
（上海交通大学药学院，上海 200240）

摘要：基于聚乙烯醇（PVA）的相转化微针可利用溶胀形成的孔隙载药，在生物大分子药物递送上具有潜力。然而，经传统预混法制备的载药微针中的药物在微针根部和中心也有分布，造成药物在释放过程中的扩散距离较长，且难以穿透水凝胶网状基质，限制了药物的生物利用度。因此，该研究采用扩散法载药，并优化了 PVA 溶液与辅料（羧甲纤维素钠和葡聚糖）溶液的质量比，以提高载药量、释药率和表皮渗透性。结果显示，当 PVA 溶液与辅料溶液的质量比为 3 ∶ 1、固形物含量为 17.8%时，微针的溶胀性能较高且机械性能强，可有效递送药物至真皮层。以门冬胰岛素为模型药物时，相比传统预混法（透皮率不到 25%），扩散法载药微针的透皮率可达 31.0%～ 34.6%，体外释放率最高达 93%。该研究中以扩散法制备的载药微针可提高亲水性大分子药物的释放率和生物利用度，为透皮给药系统的研发提供新策略。

关键词：相转化微针；扩散法；门冬胰岛素；体外释放；体外透皮
中图分类号：R944.9　　**文献标志码**：A　　**文章编号**：1001-8255(2024)01-0066-09
DOI：10.16522/j.cnki.cjph.2024.01.008

Preparation and Performance Investigation of Phase-transition Microneedles Loaded with Insulin Aspart via Diffusion Method

ZHU Lin, ZHANG Weijie, ZHANG Yuxing, WU Fei, JIN Tuo*
(*School of Pharmacy, Shanghai Jiao Tong University, Shanghai 200240*)

ABSTRACT: Polyvinyl alcohol(PVA)-based phase-transition microneedles can be utilized to load drugs through pores formed by swelling, and are highly promising for biomolecular drug delivery. However, due to the drug distribution at the root and center of drug-loaded microneedles prepared by the conventional premixing method, the diffusion distance during drug release is large and penetration through the hydrogel network matrix is difficult, which limit the bioavailability of the drug. Therefore, the diffusion method was used for protein drug-loading and the mass ratio of PVA solution to excipient(sodium carboxymethylcellulose and dextran) solution was optimized to improve the drug loading, drug release rate, and epidermal permeability. The results showed that when the mass ratio of PVA solution to excipient solution was 3∶1 and the solid content was 17.8%, the microneedles had high swelling properties and strong mechanical properties, and could effectively deliver the drug to the dermis. Using insulin aspart as a model drug, compared with the traditional premixing method(the transdermal delivery rate was less than 25%), the transdermal delivery rate of drug-loaded microneedles prepared by the diffusion method could reach 31.0% – 34.6%, and the *in vitro* release rate was up to 93%. The drug-loaded microneedles prepared by the diffusion method can improve the release rate and bioavailability of hydrophilic macromolecules, providing a new strategy for the development of transdermal drug delivery systems.

Key Words: phase-transition microneedle; diffusion method; insulin aspart; *in vitro* release; *in vitro* transdermal penetration

门冬胰岛素（insulin aspart，**1**）是一种用于降低餐后血糖的速效胰岛素，目前多使用注射方式给药，患者依从性差。微针可穿透皮肤表层，在皮肤上形成微通道，并迅速溶解于皮肤组织液中，进行

收稿日期：2023-04-05
作者简介：朱　琳(1998—)，女，硕士研究生，专业方向：生物大分子药物的微针透皮给药。
通信作者：金　拓(1952—)，男，博士，教授，从事生物大分子递药系统的研究。
E-mail：tomtjin@gmail.com

局部或全身递送药物[1]，具有微创和增强透皮效果的特性[2]。因此，将微针用于**1**的递送，既能提高患者依从性，又可促进**1**的透皮吸收，提高药效，在糖尿病的临床治疗上具有巨大潜力[3]。常用的微针包括金属微针、可溶性微针等。金属微针若长时间埋藏在皮肤中易导致皮肤过敏[4]，不适于缓释给药；并且，金属微针若断裂并残留在皮肤中，将导致严重的安全隐患[5]。聚合物微针的材料包括PLA、PLGA、纤维素、淀粉、麦芽糖等，生物兼容性良好，但随着微针的逐步溶解，皮肤上的毛孔会闭合，导致背衬层中的药物无法继续释放[6]。

本实验室前期开发的相转化微针[7]以具有优良生物相容性和化学惰性的聚乙烯醇（PVA）为基质，利用PVA溶胀时产生的孔隙，能实现疫苗、胰岛素等大分子蛋白药物的递送。相转化微针通过模具浇铸法制备，干燥微针的强度足够刺入皮肤，针体吸收体液后则由玻璃态转变为凝胶态，通过聚合物溶胀而不溶解的方式透皮释药，可避免针体材料在皮层中沉积，且凝胶的强度足以支持其从皮肤上完整揭除，不发生残留。PVA微针还可进一步优化，例如：添加具有良好黏附性和黏稠性的羧甲纤维素钠（CMC-Na）以提高微针的黏附性、稳定性、穿透性和药物释放效率；添加具有多种生物活性（抗炎、抗氧化和免疫调节等）的葡聚糖（Dex）以增强微针的生物相容性和生物活性，促进创面愈合和组织再生。然而，传统载药微针采用预混法将药物、PVA和辅料溶液混合制备，造成靠近背衬层的微针根部难以吸收体液发生溶胀，根部的药物也难以穿过水凝胶基质，导致药物生物利用率低。

基于此，本研究制备了PVA微针，并优化处方中CMC-Na和Dex的比例，表征其机械强度、穿刺性能。随后，采用扩散法负载**1**并探究所得PVA微针的释药性能、透皮性能，以及不同载药方式对药物释放的影响，再结合载异硫氰酸荧光素标记的牛血清白蛋白（BSA-FITC）微针的共聚焦显微镜观察结果，验证微针贴剂载药的可行性。

1 仪器与试药

Cx41型光学显微镜（日本Olympus公司）；VEGA3型扫描电镜（捷克TESCAN公司）；LSM510型激光扫描共聚焦显微镜［laser scanning confocal microscope（LSCM）德国ZEISS公司］；1260型HPLC高效液相色谱仪（美国Agilent公司）；DMA850型动态热机械分析（dynamic mechanical analysis，DMA）仪（美国TA公司）；垂直式Franz透皮扩散池（中国泰兴市沪可玻璃制品有限公司）；ARE-310型自转公转搅拌机（日本THINKY公司）；OLB2102型立式恒温振荡培养箱（山东欧莱博仪器有限公司）；SX700型高压灭菌器（日本Tomy公司）；PM996型封口膜（以下称“PF膜”，美国Parafilm公司）。

1原料药（东莞市东阳光生物药研发有限公司，含量99%，批号ASP2020003A）；CMC-Na（批号20200713）、PVA 124（批号20201023）（国药集团化学试剂有限公司）；BSA-FITC（上海麦克林生化科技有限公司）；Dex（相对分子质量6 000）、乙腈（色谱纯）、甲醇（色谱纯）（德国Merck公司）；0.4%台盼蓝溶液（美国Gibco公司）；4%多聚甲醛固定液、二甲苯、石蜡（美国Thermo Fisher公司）；0.9%氯化钠溶液（上海碧云天生物技术有限公司）；盐酸（上海阿拉丁试剂有限公司）；硫酸钠为色谱纯，无水乙醇、氯化钠为分析纯，水为超纯水。

雄性SD大鼠（3～8周龄，体质量150～250 g）购于浙江维通利华实验动物技术有限公司，动物合格证编号为20211125Aazz061900056。动物试验方案由上海交通大学动物伦理委员会批准，所有动物配以标准的无特定病原体（specific pathogen free，SPF）级房间。

2 方法与结果

2.1 微针的制备

相转化微针由三层构成：针尖层、粘连层和背衬层。

PVA溶液的配制：称取一定量PVA和超纯水置500 mL高硼玻璃瓶中，搅拌后置高压灭菌器中，在120 ℃、高压条件下放置2 h以促进PVA溶解，即得。

辅料溶液的配制：称取CMC-Na 1.5 g、Dex 2.7 g溶于水20 g中，即得辅料溶液。

针尖层的制备：配制质量分数18%的PVA溶液，将PVA溶液与辅料溶液照质量比2∶1、3∶1和4∶1混合。分别配制PVA和辅料溶液可更好地确

定 PVA 是否完全溶解，并避免 CMC-Na 等辅料的降解。

粘连层的制备：配制 18%～ 19%的 PVA 溶液。

背衬层的制备：配制 25%～ 35%的 PVA 溶液，加热至 40 ℃，均匀平铺于玻璃板，于 －20 ℃冷冻。

微针贴剂的制备：以聚四氟乙烯作为阴模具，不同型号模具的参数如表 1 所示，依次浇铸针尖层、粘连层和背衬层并抽真空。将浇铸后的微针贴剂于 －20 ℃冷冻 8 h、4 ℃解冻 4 h，重复 3 次后揭膜、干燥成型，切割成一定直径的圆片即得微针贴剂。

在冷冻 - 解冻循环过程中，微针基质结构中的水冻结形成冰晶，冰晶在膨胀时产生通道和孔隙，导致整体结构的孔隙度增加，提高了微针的机械强度、结构稳定性和药物释放性能。

预混法载药：称取适量药物，加至 PVA 溶液与辅料溶液的混合溶液中，用自转公转搅拌机混合均匀后，按上述方法制备微针。

扩散法载药：取空白微针刺穿一层疏水性 PF 膜并暴露出针尖，然后将针尖朝下，浸没在药物溶液中（如此操作可避免药物进入背衬层，造成生物利用度降低）。放置一段时间使药液扩散进入微针，再次干燥，即得。

2.2 微针的表征

2.2.1 光学显微镜观察

光学显微镜下的微针如图 1 所示，针体为圆锥体形，高度约 900 μm，底部直径约 400 μm，针体间距约 900 μm。针体形态饱满、均一，无气泡、无空心，与背衬层连接稳定，几乎无断针现象。

2.2.2 扫描电镜观察

扫描电镜下的微针（图 2）排列规则，外观较为圆滑，大小均一，针尖朝向虽略有差异，但基本与背衬垂直，有利于给药。所得微针的参数与光学显微镜的观察结果一致。

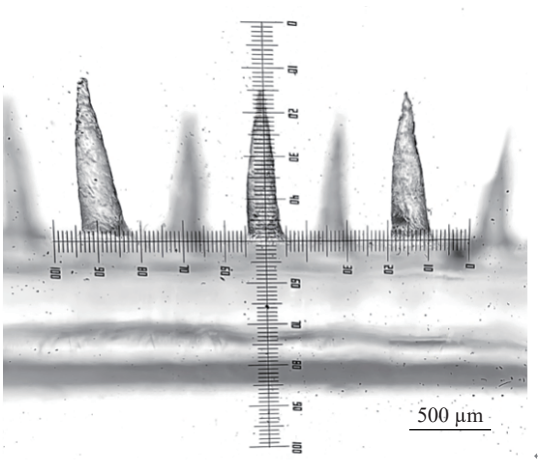
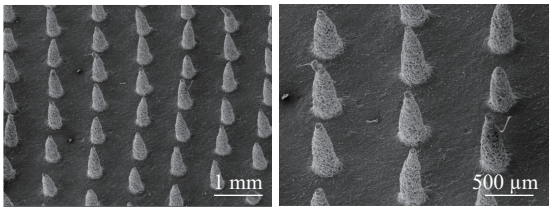


图 1　微针的显微镜图（×50）

Fig.1　Microscopic Image of the Microneedles (×50)



A　　B

A—放大 50 倍；B—放大 100 倍。

图 2　微针的扫描电镜图

Fig.2　SEM Images of the Microneedles

2.2.3 LSCM 观察

在室温下将“**2.1**”项下制备的直径 10 mm 的微针贴剂经 PF 膜包裹，以免背衬层吸水溶胀，然后针尖朝下，使露出的针尖浸没在 BSA-FITC 溶液（20 mg/mL）中，1 h 后取出并干燥。采用 LSCM 获得微针针体的平面扫描图（图 3，每张小图中的几个圆形代表微针的俯视图），结果显示，针体表面有绿色荧光，针尖处荧光强度较高，且为实心圆；

表 1　不同微针模具的参数

Tab.1　Parameters of Different Microneedle Molds

微针模具编号	微针针长/μm	微针间距/μm	针尖质量/g	模具厚度/mm	模具质量/g
M1	500	900	0.84	2.00	20.60
M2	600	900	0.95	2.00	23.15
M3	900	900	1.28	2.70	28.75
M4	950	900	1.43	2.70	28.50

而靠近背衬层，针体逐渐加粗，药物便不能完全扩散进入针体。三维重构得到的立体图（图 4）与微针实物一样呈现锥体形，针体的荧光分布结果显示 BSA 基本分布在微针表面，也有一部分在微针溶胀过程中进入针体内部。综上所述，BSA 能扩散进入微针，但基本分布在微针表层，因而有利于药物释放。

2.3 溶胀性能研究

2.3.1 微针溶胀后的外观

在室温下将直径 10 mm 的微针贴剂经 PF 膜包裹，然后针尖朝下，使露出的针尖浸没在水中。观察溶胀前后的微针外观（图 5 和图 6），溶胀前的微针，裸露在外的针尖长度约为 600 μm；溶胀后的微针，由于其针尖吸水后发生溶胀，体积增大，微针由溶胀前的玻璃态转为水凝胶态，但微针贴剂的背衬层因表面张力稍有弯曲，一段时间后其外观逐渐恢复至微针制备过程中刚揭膜且尚未干燥时的状态，弯曲程度减小。

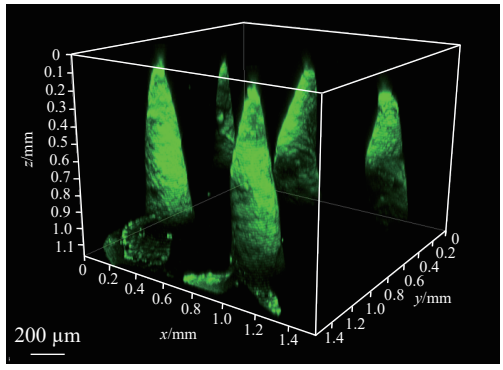


图 4 微针的 LSCM 三维重构图

Fig.4 Reconstructed LSCM 3D Image of the Microneedles

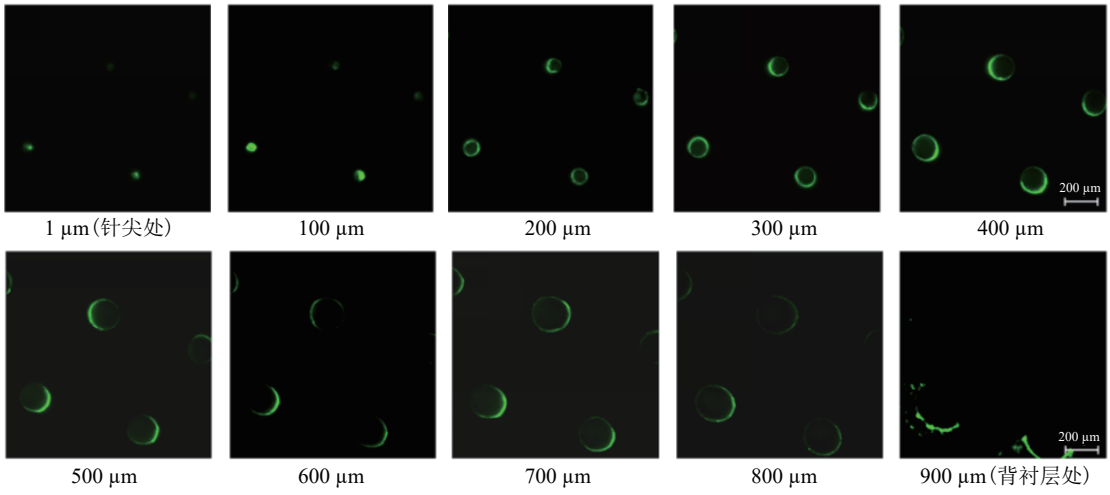
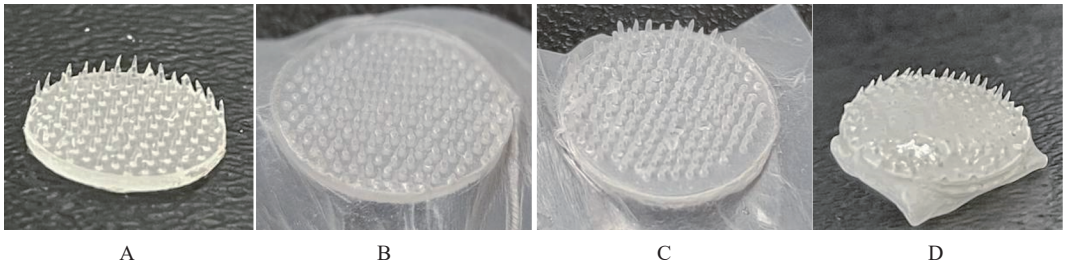


图 3 微针的 LSCM 照片

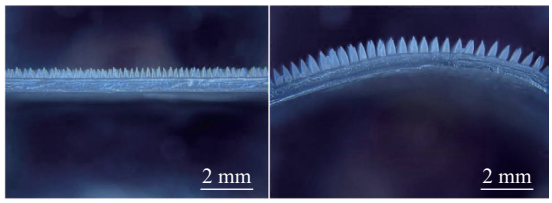
Fig.3 LSCM Images of the Microneedles



A—溶胀前；B—溶胀前包裹 PF 膜；C—溶胀后（未干燥）；D—溶胀后（再次干燥）。

图 5 微针溶胀前后的状态

Fig.5 States of the Microneedles before and after Swelling



A—溶胀前；B—溶胀后。

图 6　溶胀前后微针的显微镜图（×50）

Fig.6　Microscopic Images of the Microneedles before and after Swelling (×50)

2.3.2　微针溶胀动力学

取“**2.1**”项下采用不同质量比的 PVA 溶液与辅料溶液的混合溶液制备得到的微针贴剂（直径 10 mm），经 PF 膜包裹，在室温、干燥状态下称定，记为 m_0。然后针尖朝下浸没在超纯水中，分别于 5、10、30、60、120、180 min 时取出，拭去微针贴剂表面多余的水分后称定，记为 m_t，按下式计算溶胀率。每组样品重复 3 次。

$$溶胀率=\frac{m_t-m_0}{m_0}\times 100\%$$

以 t 为横坐标、溶胀率为纵坐标作图，考察辅料比例对微针溶胀行为的影响，结果如图 7 所示。溶胀 5 min 时，微针吸水能力最大，质量显著提高；溶胀 30 min 后质量增加缓慢；约 60 min 时，微针贴剂的质量不再明显增加，表明微针贴剂的吸水能力已基本饱和。PVA 溶液与辅料溶液的质量比为 2 ∶ 1 时，制得的微针贴剂吸水能力良好，溶胀率可达到 320%。未观察到微针贴剂的质量随溶胀时间的增加而下降，表明该微针不会溶于水，刺入皮肤后可保留在皮肤中支撑扩散通道，有利于药物递送。

2.4　机械性能测试

取 PVA 溶液与辅料溶液质量比为 3 ∶ 1、固形物含量 17.8%（其中 PVA 75.7%、CMC-Na 8.7%、Dex 15.6%）、背衬层厚度为 1.7 mm 的微针贴剂，分析其机械性能。微针在给药时，垂直于皮肤进针，故轴向力机械性能测试是微针断裂力测定中常用的方法[8]。采用 DMA 仪分析微针机械强度的应力 - 应变。将微针贴剂裁为边长为 5 mm 的正方形微针

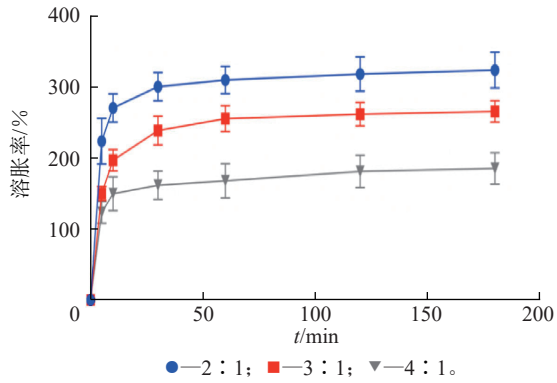


图 7　辅料比例对微针溶胀率的影响（n=3）

Fig.7　Effect of Excipient Proportion on Swelling Rate of the Microneedles (n=3)

片（即 6×6 微针阵列），先将微针的针尖朝上，装备到移动传感器的表面，施加一个垂直于微针基底的轴向力，使传感器表面以恒定速度向一块坚硬的不锈钢平板表面移动，记录移动过程中的力与位移。

由微针压缩前后外观（图 8）的对比可见，微针在压缩过程中因机械强度较高，只发生形变而始终未断裂。

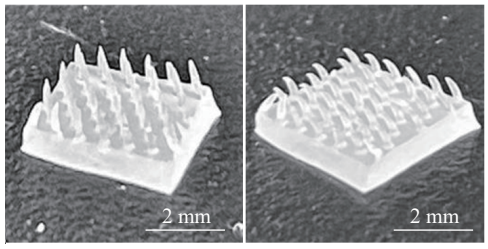


图 8　微针压缩前后的外观对比（×50）

Fig.8　Appearance Comparison of the Microneedles before and after Compression (×50)

由应力 - 应变曲线（图 9A）可知，随着应力的增加，应变也随之增加。弹性材料的应力 - 应变曲线一直上升，斜率先变小，再变大。在一定范围内，曲线呈现出单调增长的趋势，说明微针具有较好的弹性和稳定性。

由力 - 位移曲线（图 9B）可知，微针在 234 μm 处发生了明显弯折，对应的力是 15.43 N，但微针在力达到 20 N（该力远大于皮肤所需的穿刺力）时

还未断裂，表明微针可以刺入皮肤。

2.5 穿刺性能研究

2.5.1 PF 膜穿刺试验

考虑到皮肤有弹性，将 8 层 PF 膜固定在泡沫板上模拟皮肤。取“**2.4**”项下的微针贴剂，垂直按在封口膜上，2 min 后拔出，用显微镜观察 PF 膜上留下的孔洞。统计微针穿过 PF 膜后留下针孔数目，评价微针机械性能。结果显示，微针能顺利刺穿 8 层 PF 膜，膜的正面及背面均可见清晰的针孔（图 10），表明微针可以刺破有一定弹性的模拟皮肤材料。

2.5.2 大鼠离体皮肤穿刺试验

剔除大鼠表面毛发，取大鼠离体皮肤。取“**2.4**”项下的微针贴剂，用拇指以适度的力量按压，穿刺无损伤的大鼠离体皮肤；2 min 后取出微针，立即用 0.4%台盼蓝溶液染色 1 min，然后用 75%乙醇洗去浮于皮肤表面的多余台盼蓝溶液。观察被微针穿刺过的皮肤表面是否被染成蓝色，以及是否具有蓝点阵列。结果如图 11 所示，自制微针能顺利刺穿大鼠离体皮肤并残留微细孔道供台盼蓝渗透染色，表明制备的微针可有效突破皮肤屏障。

取针长为 500、600、900 μm 的微针分别穿刺大鼠离体皮肤。另取正常大鼠离体皮肤。二者均用 0.9%氯化钠溶液清洗，然后平铺在 4%多聚甲醛组织固定剂中，放置 24 h 以硬化组织进行后续切片。以乙醇为脱水剂，由低浓度递增至高浓度，逐渐除去离体皮肤中的水分；将脱水皮肤置二甲苯中使其透明化。用石蜡完全浸没离体皮肤，再将包埋离体皮肤的石蜡块固定在切片机上，切成厚 5 μm 的薄片，

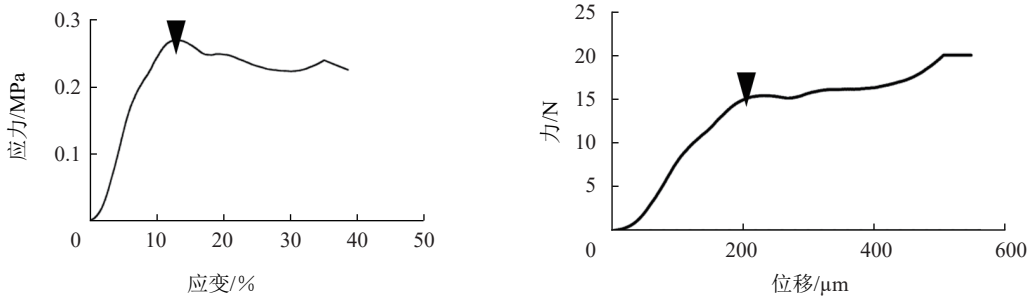


图 9 微针的应力 - 应变曲线（A）和力 - 位移曲线（B）

Fig.9 Stress-strain Curve（A）and Force-displacement Curve（B）of the Microneedles

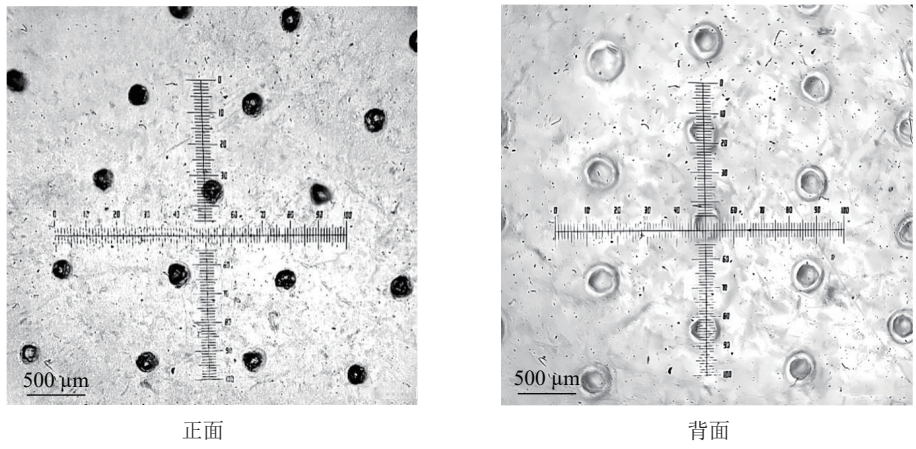
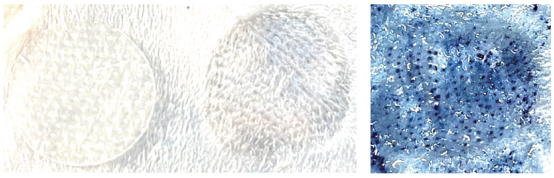


图 10 微针穿刺 **PF** 膜的显微镜图（×50）

Fig.10 Microscopic Images of PF Membranes Punctured by Microneedles（×50）



A　　B

图 11　经微针穿刺后大鼠皮肤照片（A）和台盼蓝染色结果（B）

Fig.11　Images of the Punctured Skin (A) and Trypan Blue Stained Skin (B)

经苏木精 - 伊红（HE）染色，在显微镜下观察不同针长微针的皮肤穿刺情况。结果（图 12）表明，针长为 500 ～ 900 μm 的微针都具有足够的硬度刺穿主要阻碍药物吸收的表皮，穿刺深度为 300 ～ 400 μm，并可形成微孔道（图中箭头所示处），利于递送药物至具有细胞间质液的真皮层。

2.6　体外药物释放试验

根据 ChP 2020 年版和胰岛素类产品生物类似药的药学研究与评价技术指导原则，胰岛素在水、乙醇、氯仿中几乎不溶，在无机酸或氢氧化钠溶液中易溶。因此，先将 **1** 溶于 0.1 mol/mL 盐酸（pH 2）中并配制成 100 mg/mL 的溶液。

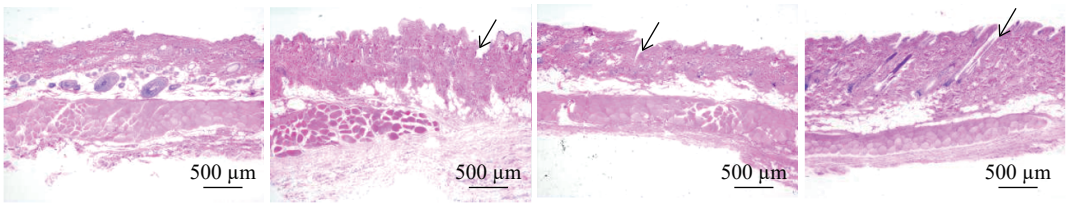
取“**2.1**”项下制备的微针贴剂，用 PF 膜包裹并使针尖全部露出，针尖朝下浸没在 **1** 的盐酸溶液中，30 min 后取出，自然干燥 8 h，得到经扩散法载药的微针。再用 12 孔板作为释放装置进行微针贴剂的体外释放试验。每孔加释放液（PBS，pH 7.4）2 mL，将用 PF 膜包裹好的微针贴剂放在液面上，盖上孔板盖子，置振荡培养箱中，于 37 ℃、100 r/min 条件下试验。分别于 0.5、1、2、4、8、12 h 时取样 1 mL，每次取样后，用纸吸干微针表面和包裹材料上的溶液，清洗孔板后更换全新的 2 mL 释放液，继续放入振荡培养箱中进行释放试验。

释放试验结束后，以盐酸作为回收液，回收微针贴剂中剩余的 **1**。将释药后的微针贴剂剪成碎片，置 50 mL 离心管中，倒入 0.1 mol/mL 盐酸（pH 2）25 mL，于 37 ℃、100 r/min 条件下振摇 2 h，以确保充分溶出，随后取样。振摇过程中宜保证微针碎片自由浮动，并在取样之前充分摇匀。根据 ChP 2020 年版要求，用 HPLC 法测定 **1** 浓度，绘制累积释放率 - 时间曲线。

色谱条件：色谱柱　Agilent ODS 反相 ZORBAX SB-C_{18} 柱（4.6 mm×250 mm，5 μm）；流动相　0.1 mol/L 硫酸钠缓冲液（pH 2.5）和乙腈（体积比 74 ∶ 26）；检测波长　214 nm；流速　1.0 mL/min；柱温　40 ℃；进样量　10 μL。

本色谱条件下，**1** 峰形完整，分离度较好，保留时间为 5.0 min。**1** 质量浓度（c）为 0 ～ 300 μg/mL 时与峰面积（A）线性关系良好，标准曲线方程为 A=25.847c - 43.315，R^2=0.999 8。

累积释放率结果（图 13）表明，扩散法载药的微针中 **1** 可在短时间内快速扩散到释放液中。0 ～ 1 h，各组的释放量均显著上升，1 h 时累积释放率可达 50%～ 60%；1 ～ 2 h 释放速度减缓，在 4 h 左右药物几乎停止释放，最终有 90%～ 93%的药物被释出，远高于预混法制品的 34.3%。扩散法载药的微针中，PVA 溶液与辅料溶液质量比为 2 ∶ 1 时所得微针中 **1** 的释放速率较快，质量比为 4 ∶ 1



A　　B　　C　　D

A—未穿刺；B—经 500 μm 微针穿刺；C—经 600 μm 微针穿刺；D—经 900 μm 微针穿刺。

图 12　经不同针长的微针穿刺皮肤的 HE 染色结果

Fig.12　HE Staining Sections of the Skin Punctured by the Microneedles with Different Needle Lengths

的制品释放速率较慢。综上所述，扩散法载药能提高微针中药物的生物利用率，且可通过调节针尖配方来控制药物释放的效率。

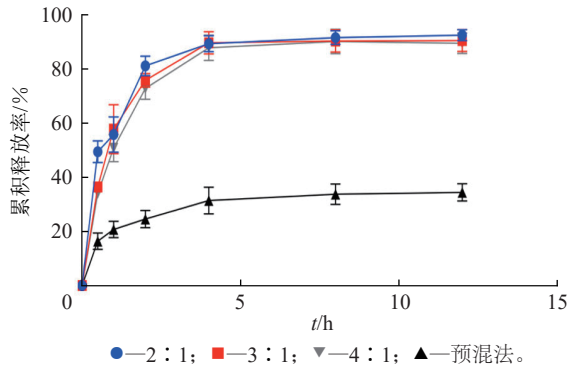


图 13 辅料比例和载药方式对微针中药物释放的影响（*n*=3）

Fig.13 Effects of Excipient Proportion and Drug-loading Method on Drug Release from the Microneedles (*n*=3)

2.7 体外透皮性能研究

分别取“**2.6**”项下受试的 4 种载药微针，用大鼠离体皮肤来研究透皮性能。将大鼠处死，观察皮肤有无红肿、破损等现象。剃毛，取背部鼠皮，去除皮下脂肪等组织，再用 0.9%氯化钠溶液洗净，切成所需小块（面积略大于接受池截面积），表皮角质层向上，置垂直式 Franz 透皮扩散池中。以 PBS 为接受液，在接受池中加 PBS（7 mL）。采用经扩散法载药 **1** 的微针贴剂，刺入皮肤，然后调整固定器使两池和膜渐渐紧固。在 37 ℃水浴加热、定速磁力搅拌（300 r/ min）条件下试验。分别于 0.5、1、2、4、8、12 h 时取样分析，按“**2.6**”项下的 HPLC 法测定 **1** 含量，绘制累积透皮率 - 时间曲线。

结果如图 14 所示，微针经皮递送药物可分为快速大量吸收和缓慢少量吸收 2 个阶段。0 ～ 1 h，**1** 的释放速度较快，这是因为微针在扎入离体皮肤后迅速吸收体液，微针随着时间的增加迅速溶胀，孔隙增大，蛋白药物顺浓度梯度由浓度高的针体部位向浓度低的皮肤部位扩散。随着针体中蛋白药物浓度的降低，其扩散速度也逐渐降低，直至约 4 h 时达到平衡。与预混法制品的累积透皮率（23.2%）相比，扩散法载药微针的透皮率可达 31.0%～34.6%，生物利用度提高了 33.6%～49.1%。本试验结果显示，透皮速率和累积透皮率与针尖辅料比例有关，因此在实际应用中可通过控制针尖配方和药物浓度来调节药物释放的效率。

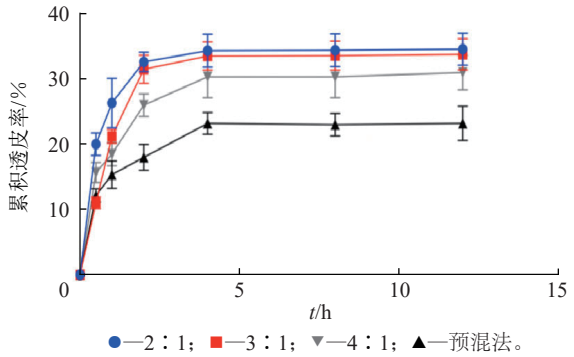


图 14 辅料比例和载药方式对微针中药物经皮渗透行为的影响（*n*=3）

Fig.14 Effects of Excipient Proportion and Drug-loading Method on Transdermal Penetration Behavior of the Drug from the Microneedles (*n*=3)

3 讨论

本试验所得的微针贴剂具有优异的溶胀性能，能储存并释放药物。相转化微针刺入皮肤后将在不溶解的情况下吸水形成凝胶态。LSCM 三维重构图显示，通过扩散法负载的药物主要分布于微针的浅表层，有利于胰岛素的快速释放，改善餐后血糖升高的状态。

本试验中，PVA 溶液与辅料溶液质量比为 2 ∶ 1 的微针贴剂溶胀性较好、累积透皮率较高。然而在实际操作中，因其固形物含量较低，将微针贴剂从模具上揭下的操作较困难，微针再次干燥后会变细，容易弯折、变形。综合考虑，选用 PVA 溶液与辅料溶液质量比为 3 ∶ 1 的配方制备微针贴剂，此时固形物含量为 17.8%（其中 PVA 75.7%、CMC-Na 8.7%、Dex 15.6%）。该微针机械性能强，能承受超过 15 N 的力而不发生明显形变，可刺入的皮肤深度超 400 μm，有效到达真皮层。同时，该微针贴剂的药物释放率和累积透皮率也较高。与预混法载药制品的体外释放率（34.3%）相比，扩散

法载药制品的体外释放率可达 93%；并且，扩散法载药制品的累积透皮率可达 31.0%～34.6%，远高于预混法载药制品（<25%），提高了药物的生物利用度。本研究证明微针是具有良好应用前景的新型制剂，可为大分子药物如蛋白药物的透皮给药提供有潜力的途径。

参考文献：

[1] YANG S X, WU F, LIU J G, *et al*. Phase-transition microneedle patches for efficient and accurate transdermal delivery of insulin [J]. *Adv Funct Mater*, 2015, **25**(29): 4633-4641.

[2] VAN DER MAADEN K, JISKOOT W, BOUWSTRA J. Microneedle technologies for (trans)dermal drug and vaccine delivery [J]. *J Control Release*, 2012, **161**(2): 645-655.

[3] PITAKJAKPIPOP H, RAJAN R, TANTISANTISOM K, *et al*. Facile photolithographic fabrication of zwitterionic polymer microneedles with protein aggregation inhibition for transdermal drug delivery [J]. *Biomacromolecules*, 2022, **23**(1): 365-376.

[4] DONNELLY R F, RAJ SINGH T R, WOOLFSON A D. Microneedle-based drug delivery systems: microfabrication, drug delivery, and safety [J]. *Drug Deliv*, 2010, **17**(4): 187-207.

[5] MILLER P R , MOORMAN M, BOEHM R D, *et al*. Fabrication of hollow metal microneedle arrays using a molding and electroplating method [J]. *MRS Adv*, 2019, **4**(24): 1417-1426.

[6] DAMIRI F, KOMMINENI N, EBHODAGHE S O, *et al*. Microneedle-based natural polysaccharide for drug delivery systems(DDS): progress and challenges [J]. *Pharmaceuticals* (Basel), 2022, **15**(2): 190.

[7] SMITH F, SABRI A H, HEPPEL M, *et al*. The clinical and translational prospects of microneedle devices, with a focus on insulin therapy for diabetes mellitus as a case study [J]. *Int J Pharm*, 2022, **628**: 122234.

[8] PARK J H, PRAUSNITZ M R. Analysis of mechanical failure of polymer microneedles by axial force [J]. *J Korean Phys Soc*, 2010, **56**(4): 1223-1227.