

· 医药生物技术 ·

搭载西他列汀的速溶型聚合物微针的制备与性能评价

薛庆隆¹, 庄俭^{1*}, 刘俸溢¹, 张笑宁¹, 李明¹, 黄尧¹, 孙靖尧¹, 许红¹, 徐嘉伟²

1 北京化工大学 塑料机械及塑料工程研究所, 北京 100029

2 海天塑机集团有限公司, 浙江 宁波 315801

薛庆隆, 庄俭, 刘俸溢, 张笑宁, 李明, 黄尧, 孙靖尧, 许红, 徐嘉伟. 搭载西他列汀的速溶型聚合物微针的制备与性能评价[J]. 生物工程学报, 2024, 40(7): 2246-2257.

XUE Qinglong, ZHUANG Jian, LIU Fengyi, ZHANG Xiaoning, LI Ming, HUANG Yao, SUN Jingyao, XU Hong, XU Jiawei. Preparation and performance evaluation of fast dissolving polymer microneedles piggybacked with sitagliptin[J]. Chinese Journal of Biotechnology, 2024, 40(7): 2246-2257.

摘要: 全球肥胖/超重人数急剧上升, 逐步成为一个全球公共卫生难题, 因此迫切需要有效的治疗手段。本研究设计了一种新型治疗肥胖的西他列汀模型药物速溶型聚合物微针阵列贴片 (sitagliptin-PVP/PVA-microneedles, SGN-PVP/PVA-MN), 重点研究了该贴片的制备工艺, 对微针阵列的形貌尺寸进行了表征, 并探究了 SGN-PVP/PVA-MN 的力学性能、皮肤穿刺性能、溶解性能以及药物扩散性能。结果表明 SGN-PVP/PVA-MN 具备良好的形貌和力学性能, 能够有效穿透皮肤角质层并开启微通道, 实现药物的迅速透皮扩散。体外药物透皮扩散试验表明 SGN-PVP/PVA-MN 在 2 min 内释放了 64.5% 的药物, 在 10 min 内释放 95.7% 的药物。SGN-PVP/PVA-MN 具有快速溶解特性和较高药物扩散效率, 可为肥胖症患者提供一种有效、安全的治疗选择。

关键词: 速溶型聚合物微针; 快速透皮给药; 药物扩散性能; 肥胖症

资助项目: 国家自然科学基金(52003019)

This work was supported by the National Natural Science Foundation of China (52003019).

*Corresponding author. E-mail: zhuangjian@mail.buct.edu.cn

Received: 2023-12-19; Accepted: 2024-05-17; Published online: 2024-05-21

Preparation and performance evaluation of fast dissolving polymer microneedles piggybacked with sitagliptin

XUE Qinglong¹, ZHUANG Jian^{1*}, LIU Fengyi¹, ZHANG Xiaoning¹, LI Ming¹, HUANG Yao¹, SUN Jingyao¹, XU Hong¹, XU Jiawei²

¹ Institute of Plastic Machinery and Plastic Engineering (IPME), Beijing University of Chemical Technology, Beijing 100029, China

² Haitian Plastics Machinery Group Co., Ltd., Ningbo 315801, Zhejiang, China

Abstract: The dramatic rise in the number of obese/overweight people is a global public health challenge that urgently requires novel and effective therapies. In this study, we designed a fast dissolving polymer microneedle array patch (SGN-PVP/PVA-MN) with sitagliptin as a model drug for treating obesity, focusing on the preparation process of the patch. We then characterized the morphology and dimensions of SGN-PVP/PVA-MN. Furthermore, we delved into the mechanical properties, solubility, skin-puncturing capability, and transdermal drug diffusion and release kinetics of SGN-PVP/PVA-MN. The results demonstrated that SGN-PVP/PVA-MN exhibited favorable morphology and mechanical properties, effectively penetrating the stratum corneum and creating microchannels for rapid transdermal drug diffusion. The *in vitro* transdermal diffusion assays revealed the release of 64.5% of the drug within 2 min and 95.7% within 10 min. With rapid dissolution and high drug diffusion efficiency, SGN-PVP/PVA-MN is poised to serve as an effective and safe treatment option for the individuals with obesity.

Keywords: fast dissolving polymer microneedles; rapid transdermal drug delivery; drug diffusion properties; obesity

肥胖症(obesity)是一种慢性代谢性疾病,其发病机制涉及多种因素,共同导致患者体内脂肪组织过度积聚,脂肪占比异常或过度累积^[1]。全球范围内,肥胖症的发病率正在不断增加,逐渐成为一个全球性的公共卫生问题^[2]。现有治疗方法中,严重肥胖患者可以采用包括胃大部切除术在内的手术干预治疗,该方式虽然能够起到减重效果,但是存在发生并发症的风险,易对患者造成较高心理压力^[3]。目前研究显示部分药物能够通过促进脂肪组织分解治疗肥胖症^[4-5],但由于首过效应影响,口服药物治疗肥胖症往往效果不佳,微针透皮给药手段成为一种极具潜力的高效安全减肥方式。

微针透皮给药技术主要特点是能够有效穿透皮肤屏障,使药物透过角质层顺利输送至皮肤真皮层下组织^[6-7]。相较于传统的注射给药方式,微针给药方式造成的皮肤创伤较小,穿刺过程中不会损伤神经和血管,从而显著减少疼痛和组织损伤。载药微针在穿刺后能够将药物靶向递送到目标区域,进行局部治疗或给药,能够降低全身副作用,并显著提高药物的递送效率,有效克服了传统给药方式生物利用度低、患者疼痛不适等缺点^[8-11]。速溶型微针主要由水溶性聚合物或生物可降解聚合物构成,微针刺入皮肤后,微针与药物在组织间质液中溶解,完成药物在皮下组织的扩散。速溶型微

针拥有药物释放可控、载药量大、给药效率高等优点^[12-15]，其制备工艺是速溶型微针的关键技术。目前的研究中，速溶型微针主要通过浇注工艺制备。其中，确保基材溶液充分填充模腔并去除气泡是保证微针成型效果的先决条件，主要使用离心处理^[16-18]或真空处理^[19-21]进行填充脱气，离心处理虽然能有效填充脱气，但由于离心前后模具角度发生变化，其只适用于基材溶液黏度较高的场景，而真空处理虽然对低黏度溶液具有较好的脱气效果，但由于压强变化，对中、高黏溶液的脱气处理往往会发生气泡残留。因此，迫切需要一种简便、稳定、适应性广的速溶型微针制备工艺。

脂肪组织在功能上分为白色脂肪组织(white adipose tissue, WAT)和棕色脂肪组织(brown adipose tissue, BAT)，其中BAT在过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 共激活因子1 α (peroxisome proliferator-activated receptor γ coactivator 1 α , PGC-1 α)的影响下，通过解偶联蛋白-1 (uncoupling protein 1, UCP-1)生热产生热量，BAT的激活还会增加与线粒体生物发生和脂质代谢相关基因的表达^[22-24]。由于其产热特性，BAT可作为治疗肥胖及相关合并症的潜在治疗靶点^[25]。西他列汀(sitagliptin, SGN)是一种二肽基肽酶-IV (dipeptidyl peptidase-IV, DPP-IV)抑制剂，能够阻止胰高血糖素样肽-1 (glucagon-like peptide-1, GLP-1)的分解，而GLP-1能够通过增加胃排空时间与抑制食欲神经中枢进而增强饱腹感^[26-27]。此外，研究发现SGN能够抑制WAT中的单核细胞趋化蛋白-1 (monocyte chemotactic protein-1, MCP-1)水平，减少WAT的炎症，并增强热原性和线粒体生物发生标志物在BAT中的表达，SGN能够通过单磷酸腺苷激活的蛋白激酶[adenosine 5'-monophosphate (AMP)-activated protein kinase, AMPK]激活BAT，对减轻体重与脂肪组织肥胖、

调节葡萄糖稳态有积极影响^[28-29]。将速溶型微针与西他列汀药物相结合将提供一种快速皮下精准药物递送的新型肥胖治疗手段。

本文提出了一种速溶型聚合物微针阵列贴片，旨在实现对肥胖症的快速高效靶向精准给药。以西他列汀为模型药物，采用分层浇注法成功制备了搭载西他列汀的速溶型聚合物微针阵列贴片(SGN-PVP/PVA-MN)。为验证制备工艺的可靠性，对SGN-PVP/PVA-MN的形貌尺寸进行了详细表征，并深入研究了其力学性能、溶解性能、皮肤穿刺性能以及透皮药物扩散释放性能，以验证SGN-PVP/PVA-MN在实际应用场景中的性能表现。

1 材料与amp;方法

1.1 材料

聚乙烯吡咯烷酮(polyvinyl pyrrolidone, PVP)，平均分子量220 kDa，购自上海麦克林生化科技股份有限公司；聚乙烯醇(polyvinyl alcohol, PVA)，平均分子量47 kDa，购自上海麦克林生化科技股份有限公司；羟丙基甲基纤维素(hypromellose, HPMC)，2%黏度：3 MPa·s，甲氧基：28.0%–30.0%，羟丙基：7.0%–12.0%，购自上海麦克林生化科技股份有限公司；磷酸西他列汀一水合物($\geq 98\%$ ，上海阿拉丁生化科技股份有限公司)；次甲基蓝($\geq 90\%$ ，上海麦克林生化科技股份有限公司)；4周龄ICR小鼠背部皮肤(北京市维通利华实验动物技术有限公司)；PBS缓冲液(1 \times ，广州赛国生物科技有限公司)；10%福尔马林溶液(上海阿拉丁生化科技股份有限公司)。本研究所使用的溶剂除特殊标注外均为去离子水。

1.2 设备与amp;仪器

电热鼓风烘箱：吴江市永联机械设备厂；电子天平：深圳市美孚电子有限公司；恒温磁力搅拌器：深圳市博大精科生物科技有限公司；

圆盘振荡器：武汉金光电子电器有限公司；真空干燥箱：上海一恒科学仪器有限公司；光学显微镜：西安测维光电技术有限公司；扫描电子显微镜：日立高新技术集团；高精度数字测力计：MARK-10 公司；智能伺服压力机：东莞市泓善仪器设备有限公司；智能透皮扩散仪：广州瑞丰实验设备有限公司；紫外分光光度计：日立高新技术集团。

1.3 微针贴片的制备

分层浇注法制备速溶型聚合物微针阵列贴片的工艺流程图如图 1 所示。

1.3.1 基材溶液与基底增柔溶液的制备

为了在实现微针贴片快速溶解的同时保证微针针体较好的强度、刚度以及基底一定的柔性,选择 PVP 与 PVA 材料作为针体部分的基材, HPMC 材料作为基底增柔材料。将 PVA 粉末与去离子水按照 2:25 (质量比)的比例配制成溶液,将其置于恒温磁力搅拌器上进行 50 °C 加热搅拌至 PVA 完全溶解后,获得 PVA 溶液。将 PVP 粉末与配制好的 PVA 溶液按照 2:9 (质量比)的比例配制成溶液,使用恒温磁力搅拌器将其

在室温下充分搅拌均匀混合,直至 PVP 完全溶解,即得到 PVP/PVA 混合基材溶液。将 HPMC 粉末与去离子水按照 3:10 (质量比)的比例配制成溶液,使用恒温磁力搅拌器将其在室温下搅拌至 HPMC 完全溶解后,即得到 HPMC 基底增柔溶液。

1.3.2 PVP/PVA-MN 的制备

通过聚二甲基硅氧烷(polydimethylsiloxane, PDMS)热固法制备得到 10×10 微针阵列模具。首先,使用移液枪取 1 mL 的 PVP/PVA 混合基材溶液浇注在模具表面,将其置于真空干燥箱中,室温下以-0.1 MPa 进行 10 min 真空处理,使 PVP/PVA 混合溶液填充微针模腔,之后将其置于振荡器上进行 10 min 振荡处理,进一步去除 PVP/PVA 混合溶液中的气泡,然后将其置于 40 °C 鼓风烘箱中进行 1 h 干燥处理,得到针体及首层基底部分。使用移液枪取 100 μL 预先配制的 HPMC 基底增柔溶液,均匀涂布在上一步制备好的微针首层基底上,以对基层层进行增柔处理。随后,将其置于 40 °C 鼓风烘箱中进行 2 h 干燥处理,确保充分干燥固化微针阵列贴片。

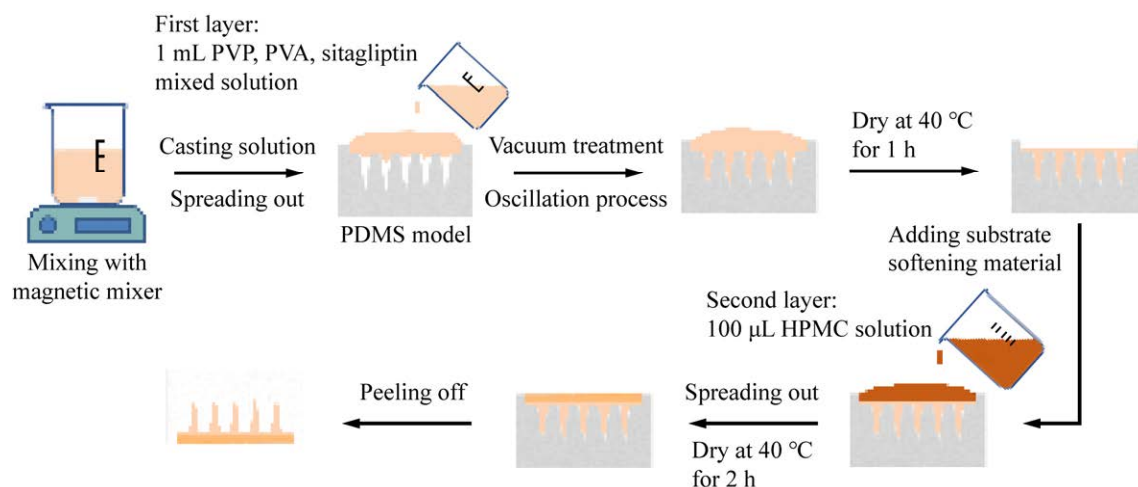


图 1 分层浇注法制备速溶型聚合物微针阵列贴片工艺流程图

Figure 1 Process flow diagram for the preparation of fast dissolving polymer microneedle array patches by layered casting method.

最后,脱模得到速溶型聚合物微针阵列贴片(PVP/PVA-MN)。

1.3.3 SGN-PVP/PVA-MN 的制备

使用精密天平称取适量磷酸西他列汀一水合物粉末加入到去离子水中,配制 20 mg/mL 的西他列汀溶液。将配制好的 PVP/PVA 混合基材溶液与西他列汀溶液以 4:1 (体积比)的比例混合,使用恒温磁力搅拌器将其在室温下搅拌至充分混合后,得到西他列汀含量 4 mg/mL 的混合溶液。按照 1.3.2 所述的方式制备微针阵列贴片,得到搭载西他列汀的速溶型聚合物微针阵列贴片(SGN-PVP/PVA-MN),每片 SGN-PVP/PVA-MN 的药物搭载量为 4 mg。

1.4 测试与表征

1.4.1 SGN-PVP/PVA-MN 的形貌尺寸表征

为了表征所制备的微针阵列贴片的结构尺寸与成型情况,首先使用光学显微镜观察其成型情况。随后使用导电胶带将微针阵列贴片贴附至样品台上,在进行溅射喷金工艺处理后,装入扫描电子显微镜(scanning electron microscope, SEM)样品仓,经真空处理、电子束调节与图像优化后,观测微针的形貌特征与结构尺寸。

1.4.2 微针阵列贴片力学性能测试

为了测试对所制备的微针阵列贴片是否拥有能够满足刺入皮肤所需要的力学性能,使用高精度数字测力计对所制备的微针阵列贴片进行微针力学性能测试。将微针阵列贴片裁剪成 4×4 阵列,使用双面胶将微针贴片以针尖向下的方向粘贴在测力计传感器导引头上,将传感器位移速度参数调整为向下 0.5 mm/min 移动。当微针针尖开始接触测试平台平面时开始记录微针受力与位移的变化关系。

1.4.3 SGN-PVP/PVA-MN 皮肤穿刺测试

为了进一步确定 SGN-PVP/PVA-MN 穿刺皮肤的效果,使用 4 周龄 ICR 小鼠背部皮肤作

为模型进行试验。使用双面胶将 10×10 的 SGN-PVP/PVA-MN 阵列贴片粘贴在智能伺服压力机的压力基座上,调整基座高度使微针针尖距离小鼠离体皮肤表面 1 mm 左右,将伺服压力机的压力值稳定设置为 10 N,开机使伺服压力机压力基座带动微针阵列贴片以设定压力值对小鼠离体皮肤进行穿刺,穿刺 3 min 后观察微针对皮肤表面的刺入情况。对皮肤表面用配置好的 10%次甲基蓝溶液进行染色并在光学显微镜下观察。同时,对穿刺完成的小鼠离体皮肤进行冷冻组织切片观察,以进一步探究 SGN-PVP/PVA-MN 对小鼠皮肤的穿刺情况。

1.4.4 SGN-PVP/PVA-MN 溶解性能测试

将适量琼脂粉加入去离子水中,将其置于 50 °C 鼓风烘箱中进行 30 min 加热后搅拌均匀,制成 30 mg/mL 的琼脂糖溶液,将其倒入 6 孔培养板中并冷却至室温,进行 30 min 静置处理,得到琼脂糖凝胶,将 SGN-PVP/PVA-MN 微针阵列贴片插入琼脂糖凝胶表面,使用光学显微镜观察其在 1、5、10 min 时的针体溶解情况。

1.4.5 SGN-PVP/PVA-MN 体外药物透皮扩散性能测试

为了研究 SGN-PVP/PVA-MN 的药物透皮扩散性能并确定其有效释放的载药量,使用智能透皮扩散仪进行体外透皮扩散试验。先将 10×10 的 SGN-PVP/PVA-MN 阵列贴片完全刺入 4 周龄 ICR 小鼠背部皮肤,并将智能透皮扩散仪扩散池扩散室注满 PBS 缓冲液,再将其放置于扩散池供给室与扩散室之间,令皮肤内测浸润于扩散室 PBS 缓冲液中。为了更加符合体内透皮给药的环境条件,设置智能透皮扩散仪水浴池水浴温度 37 °C,转子搅拌转速 360 r/min。

试验开始后,分别在 0.25、0.5、1、2、4、6、8、10 min 时对缓冲溶液进行间断取样(4 mL),并立即添加等量 PBS 缓冲液。取样完成后,使

用紫外分光光度计在紫外波长 200–300 nm 范围内测定样品中西他列汀的含量。

2 结果与分析

2.1 SGN-PVP/PVA-MN 的形貌尺寸表征

通过分层浇注法制备得到 SGN-PVP/PVA-MN, 其光学显微镜与扫描电子显微镜图如图 2 所示。微针模具母模利用基于表面投影显微立体光刻技术的高分辨率 3D 打印机, 使用 HTL yellow-5 光敏树脂制备, 打印精度为 5 μm , 使用 PDMS 对母模进行热固化翻模处理得到 PDMS 模具。得到的 PDMS 模具微针高度为 1 000 μm , 底部直径为 460 μm , 针尖直径为 10 μm 。

结果显示, 通过分层浇注法制备得到 SGN-PVP/PVA-MN 阵列贴片的基底平整性良好, 未出现气泡及气孔结构, 微针针型结构

良好, 形态均匀良好, 内部未出现空腔结构。

对 10 片制备的 SGN-PVP/PVA-MN 阵列贴片进行尺寸测量, 测得微针高度为 (950 ± 20) μm , 底部直径为 (450 ± 10) μm , 针尖直径为 (20 ± 10) μm , 尖端角度 $(26 \pm 2)^\circ$, 相邻微针间距为 800 μm 。

2.2 SGN-PVP/PVA-MN 的力学性能

为了确保微针能够满足透皮给药的基本要求, 即微针必须足以穿透皮肤角质层, 进而将药物传递至皮下组织, 所制备的微针阵列贴片必须拥有一定的强度, 以保证微针针尖在刺入皮肤前载荷加载阶段不发生变形。因此, 使用高精度数字测力计分别对所制备的 PVP/PVA-MN 和 SGN-PVP/PVA-MN 微针阵列贴片进行 5 组轴向压缩测试并取平均值。压缩过程中两种微针受力随位移变化的关系曲线如图 3 所示, 测试开始时微针的形变随着压力的增加而增大,

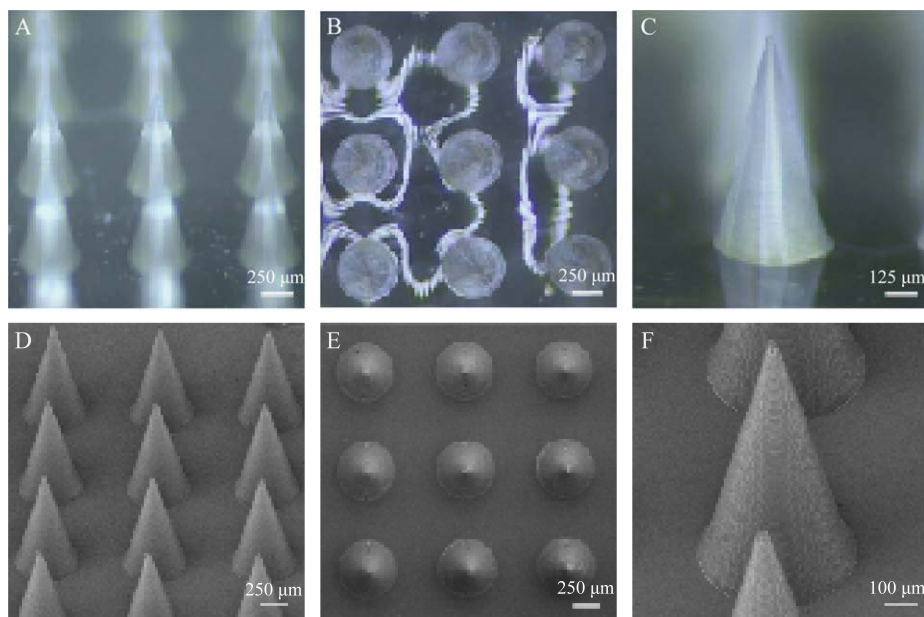


图 2 SGN-PVP/PVA-MN 的形貌尺寸 A–C 分别为 MN 阵列光学显微镜的侧视、俯视、前视图. D–F 分别为 MN 阵列扫描电子显微镜的侧视、俯视、前视图

Figure 2 Form factor of SGN-PVP/PVA-MN. A–C are the side view, top view, and front view of the MN array optical microscope, respectively. D–F are the side view, top view, and front view of the MN array scanning electron microscope, respectively.

呈连续性变形。当位移达到 540 μm 时, 曲线有断点产生, 此时针尖发生明显弯曲变形, 达到最大强度, 此时 PVP/PVA-MN 的单根针受力达到约 1.05 N, SGN-PVP/PVA-MN 的单根针受力达到约 0.89 N。由于 SGN-PVP/PVA-MN 中 PVP、PVA 的含量相较于 PVP/PVA-MN 随着西他列汀药物的加入而降低, 而西他列汀药物固体颗粒

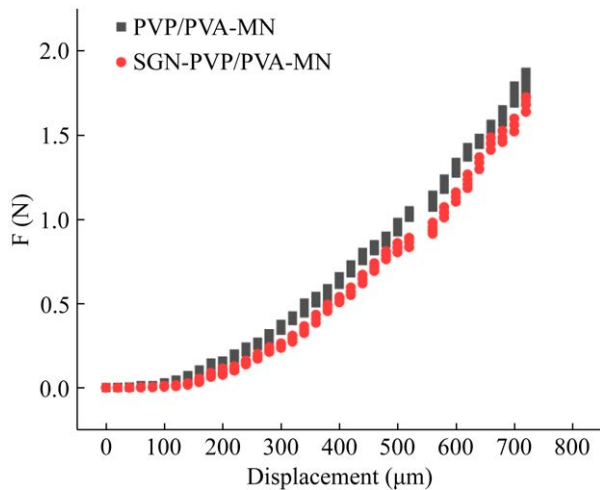


图3 单根微针压缩试验受力随位移变化关系曲线
Figure 3 The force-displacement curve of a single microneedle compression test.

的强度低于 PVP 材料强度, 弹性模量低于 PVA 材料弹性模量, 且 SGN-PVP/PVA-MN 在制备过程中其所搭载西他列汀药物未与 PVP 及 PVA 基材产生物理交联反应, 导致未搭载西他列汀药物的 PVP/PVA-MN 阵列贴片力学性能略优于载药的 SGN-PVP/PVA-MN 阵列贴片力学性能。研究显示, 当微针不发生变形时的最大载荷大于 0.18 N/针时, 微针即拥有足够的力学性能穿刺皮肤角质层^[30], 故所制备的两种微针的力学性能均满足要求。

2.3 SGN-PVP/PVA-MN 皮肤穿刺性能

为了进一步确定所制备的 SGN-PVP/PVA-MN 穿刺皮肤的效果, 使用智能伺服压力机将 10×10 的 SGN-PVP/PVA-MN 阵列贴片以稳定 10.00 N 的力压在 4 周龄 ICR 小鼠背部皮肤上, 3 min 后取下微针阵列贴片, 并使用 10% 次甲基蓝溶液对皮肤表面进行染色, 微针刺入皮肤后的效果如图 4 所示。图 4A、4B 为皮肤表面的穿刺情况, 深蓝色部分为微针阵列贴片在穿刺皮肤后形成的真空通道; 图 4C 为穿刺皮肤的冷冻切片图, 可以看出 SGN-PVP/PVA-MN 在施加轴向压力后刺入皮肤形成的微针通道。结果表明

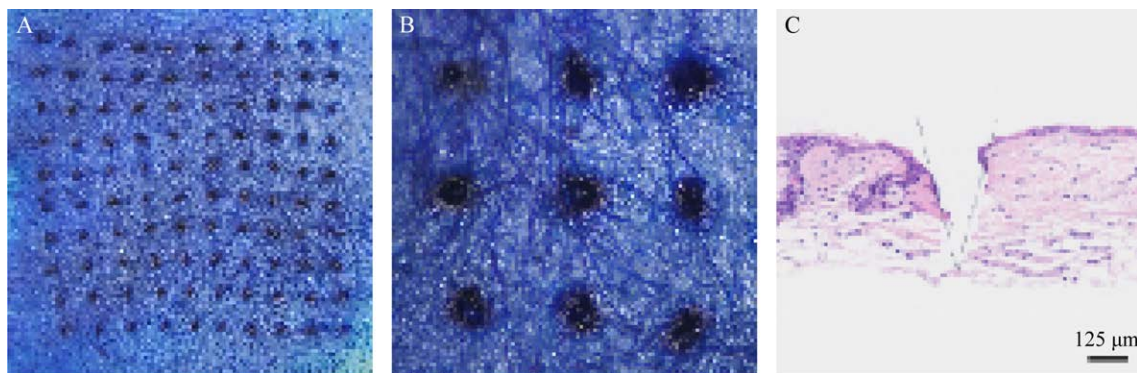


图4 微针皮肤穿刺性能表征 A: 微针穿刺皮肤后的试验区域整体图. B: 微针穿刺皮肤后的局部放大图. C: 微针穿刺皮肤后的皮肤染色组织切片图

Figure 4 Characterization of microneedle skin puncture performance. A: Overall view of the test area after microneedle puncture of the skin. B: Local magnification after microneedle puncture of the skin. C: Stained tissue section of the skin after microneedle puncture of the skin.

SGN-PVP/PVA-MN 阵列贴片能够有效穿刺皮肤角质层, 并且在皮肤表面形成微针通道。

2.4 SGN-PVP/PVA-MN 溶解性能测试

为了测试 SGN-PVP/PVA-MN 的溶解性能, 将微针阵列贴片刺入琼脂糖水凝胶中, 观察微针的溶解过程。如图 5 所示, 刺入琼脂糖水凝胶后 1 min 内, 微针首先发生轻微的吸水溶胀现象, 同时逐渐溶解在琼脂糖水凝胶中, 在 10 min 时微针针体大部分实现溶解。结果表明所制备的 SGN-PVP/PVA-MN 阵列贴片能够达到快速溶解的要求, 且由于微针阵列贴片制备过程中使用的聚合物基材具有优异的生物相容性, 并未添加其他化学交联剂, 所以制备的微针阵列贴片良好的生物安全性能降低了使用过程中潜在的组织损伤风险。

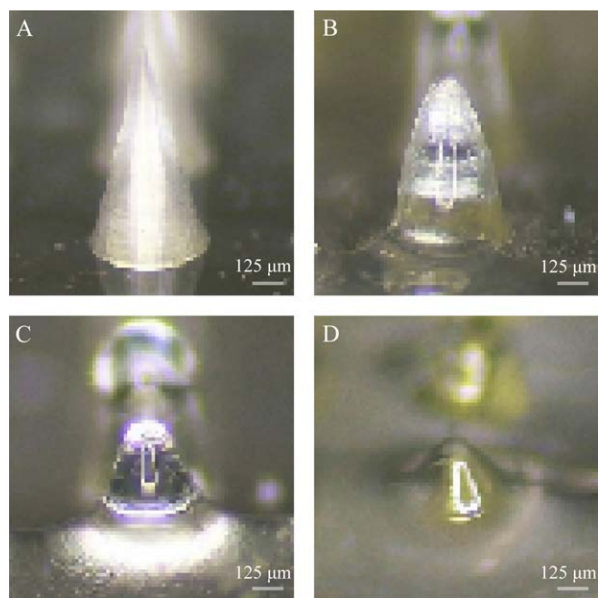


图 5 SGN-PVP/PVA-MN 溶解性能表征 SGN-PVP/PVA-MN 的初始状态(A)及刺入 1 min (B)、5 min (C)、10 min (D)后的溶解状态

Figure 5 Characterization of SGN-PVP/PVA-MN dissolution properties. Initial status (A) and dissolution states after 1 min (B), 5 min (C) and 10 min (D) of stabbing of SGN-PVP/PVA-MN.

2.5 SGN-PVP/PVA-MN 体外药物透皮扩散性能

为了研究 SGN-PVP/PVA-MN 的药物扩散性能并确定其有效释放的载药量, 使用智能透皮扩散仪进行体外透皮扩散试验。首先, 需要测定西他列汀药物的标准曲线。以 PBS 缓冲液为溶剂, 分别配置浓度为 25、50、75、100、125、150 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 的西他列汀溶液。利用紫外分光光度计测量西他列汀吸光值, 作为该药物浓度的判定标准。图 6A 为各浓度下西他列汀溶液的紫外吸光值曲线图, 西他列汀溶液在波长 240–280 nm 处产生明显波峰, 在波长 267 nm 处达到测定样品的最大吸光值, 将对应浓度与吸光值作为标准曲线的数据点。图 6B 为 267 nm 处西他列汀溶液紫外吸光值与溶液浓度关系图及拟合的标准曲线, 吸光值随药物浓度变化十分均匀, 以西他列汀溶液浓度为横坐标, 吸光值为纵坐标, 拟合得到的线性回归方程为 $y=0.003\ 856\ 74x-0.008\ 066\ 67$, 相关系数为 $R^2=0.999\ 03$, 线性关系良好。

为了对比微针透皮给药与皮肤表面涂敷给药的药物扩散效率, 试验组使用 SGN-PVP/PVA-MN 穿刺小鼠皮肤进行透皮药物扩散, 对照组在小鼠皮肤表面涂敷 1 mL 溶剂为 PBS 缓冲液的 4 mg/mL 的西他列汀溶液进行药物扩散。试验开始后, 分别在 0.25、0.5、1、2、4、6、8、10 min 时, 从接收室中取出 4 mL 样液, 并立即添加等量 PBS 缓冲液。试验组进行 5 次重复测试, 取样完成后, 使用紫外分光光度计测定样品中西他列汀的含量, 试验组紫外吸光值曲线图如图 6C 所示。经过对试验结果进行计算得到的两种给药方式药物扩散效率变化情况如图 6D 所示, 试验组在 2 min 内释放 2.579 mg 药物, 约占药物搭载量的 64.5%; 然后随时间变化继续释放西他列汀药物, 在 6 min 内释放

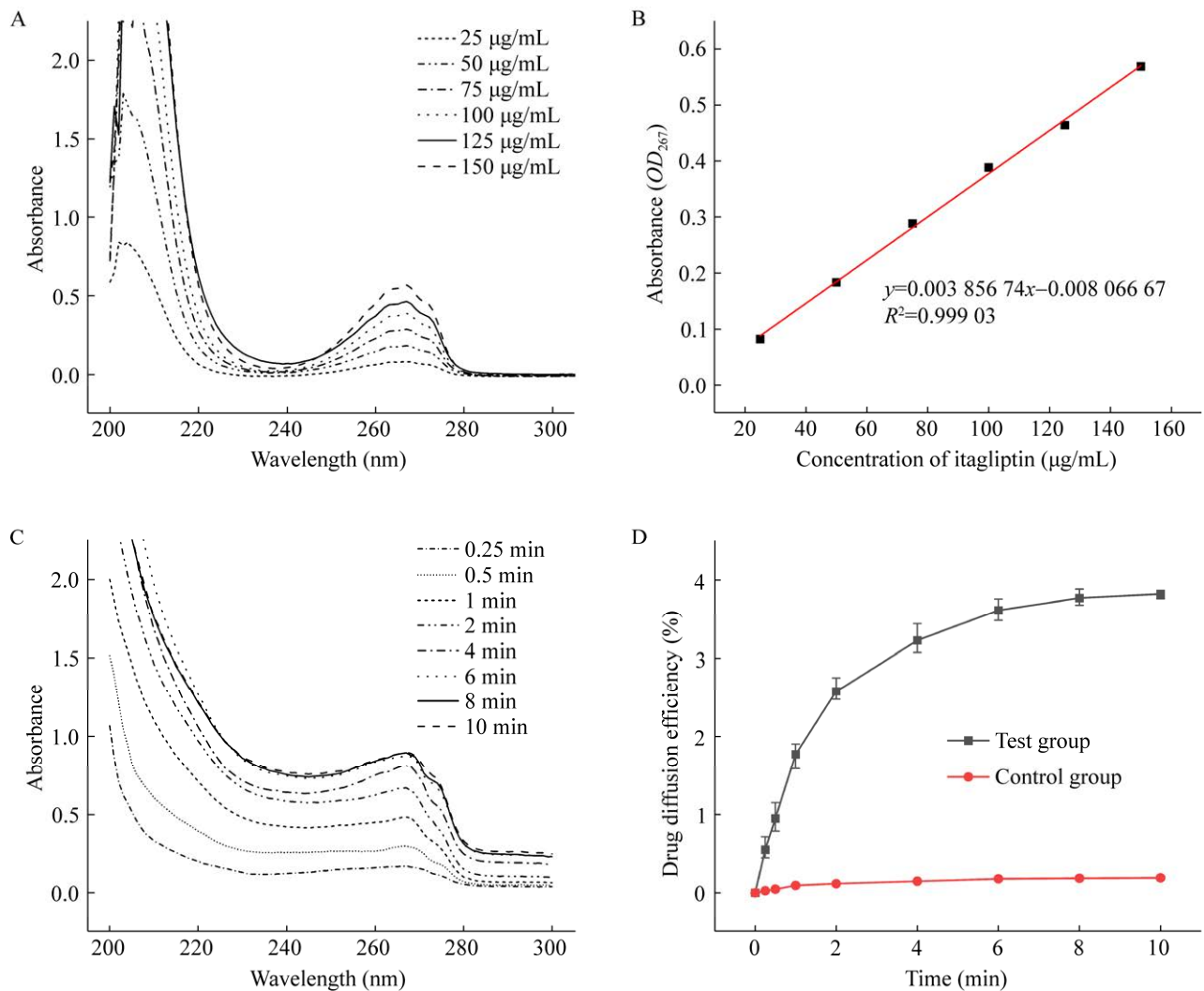


图6 SGN-PVP/PVA-MN 体外药物透皮扩散性能表征 A: 西他列汀溶液的紫外色谱图. B: 西他列汀吸光值与溶液浓度关系图及拟合的标准曲线. C: 西他列汀透皮扩散样液的紫外色谱图. D: 两种透皮给药方法药物扩散性能对比

Figure 6 Characterization of *in vitro* drug transdermal diffusion properties of SGN-PVP/PVA-MN. A: UV chromatogram of sitagliptin solution. B: Plot of sitagliptin absorbance versus solution concentration and fitted standard curve. C: Ultraviolet chromatogram of sitagliptin transdermal diffusion samples. D: Comparison of drug diffusion properties of two transdermal drug delivery methods.

3.616 mg 药物, 约占药物搭载量的 90.4%; 最终在 10 min 内释放 3.826 mg 药物, 约占药物搭载量的 95.7%; 对照组药物扩散释放效率较低, 在 10 min 内仅释放 0.192 mg, 约占药物搭载量的 4.8%。结果显示, 通过 SGN-PVP/PVA-MN 进行药物扩散效率相较于皮肤表面涂敷药物的

方法具有较大提升, SGN-PVP/PVA-MN 在 10 min 内的药物扩散量约为表面涂敷方法的 20 倍。结果表明 SGN-PVP/PVA-MN 具有优良快速释放性能, 能够在 10 min 内完成药物的扩散, 且所搭载的药物 95.7% 能够有效扩散到皮下组织中。

3 讨论与结论

浇注试验过程中, 使用真空处理与振荡处理相结合的手段确保基材溶液充分填充模腔并去除气泡, 制备成型的微针贴片成型效果理想, 针体及基底层均无残留气泡结构。

在基材选择方面, 由于微针需要较快的溶解速率, 故应选择水溶性较好的聚合物材料。PVP、HPMC 与 PVA 在水中具有较高的溶解速率并在干燥状态下具有良好的力学性能。上述材料被广泛应用于医药领域, 其进入人体后水解为小分子排出体外, 具有较高的生物相容性。

首先尝试使用 PVP 与 HPMC 制成基材溶液进行制备, 制备成型的 PVP/HPMC-MN 阵列虽然针型结构较好, 但由于 HPMC 材料的吸水性较强, 所制备的 PVP/HPMC-MN 阵列贴片在空气中稳定性较差。向 PVP-HPMC 基材溶液中加入磷酸西他列汀一水合物混合溶液后制备载药微针阵列贴片, 干燥成型后出现药物析出现象, 即西他列汀以粉末状分散在微针阵列贴片基底层中。

由于羟丙基甲基纤维素在水中溶解时, 通常以胶体溶液形式存在, 降低了西他列汀在混合溶液内的溶解度, 而试验时干燥温度较高、干燥速度较快, 西他列汀随着溶剂的蒸发快速过饱和, 从而发生析出。为解决该问题, 将 HPMC 使用溶于水后不会形成胶体溶液的 PVA 代替, 同时通过降低干燥温度、增长干燥时间, 减缓溶液内西他列汀的浓度上升速度。通过上述改进手段制备的 SGN-PVP/PVA-MN 阵列贴片解决了西他列汀结晶析出的问题。此外, 由于 PVA 优异的成膜性和相比于 HPMC 较低的吸水性, 所制备的 SGN-PVP/PVA-MN 阵列贴片在空气中的稳定性也有所提升。

本文探究了速溶型聚合物微针的最优制备

工艺, 提出了一种制备方法简便、成型效果理想的通过分层浇注法制备速溶性聚合物微针阵列贴片的方法。制备得到的 SGN-PVP/PVA-MN 阵列贴片具有优良的力学性能与药物扩散性能。力学性能测试表明微针能够承受 0.89 N 的力而不发生断裂。同时, SGN-PVP/PVA-MN 阵列贴片具有快速溶解特性和优良的透皮药物扩散性能。体外透皮药物扩散性能测试结果显示, SGN-PVP/PVA-MN 阵列贴片在 2 min 内释放 2.579 mg 药物, 约占药物搭载量的 64.5%; 在 6 min 内释放 3.616 mg 药物, 约占药物搭载量的 90.4%; 最终在 10 min 内释放 3.826 mg 药物, 约占药物搭载量的 95.7%。10 min 内 SGN-PVP/PVA-MN 的药物扩散量约为表面涂覆方法的 20 倍。综上所述, 本文设计的 SGN-PVP/PVA-MN 具有快速溶解特性和较高药物扩散效率, 为面向肥胖症的透皮给药治疗提供了新的方案。

REFERENCES

- [1] BUSEBEE B, GHUSN W, CIFUENTES L, ACOSTA A. Obesity: a review of pathophysiology and classification[J]. *Mayo Clinic Proceedings*, 2023, 98(12): 1842-1857.
- [2] BINDLISH S, NG J, GHUSN W, FITCH A, BAYS HE. Obesity, thrombosis, venous disease, lymphatic disease, and lipedema: an obesity medicine association (OMA) clinical practice statement (CPS) 2023[J]. *Obesity Pillars*, 2023, 8: 100092.
- [3] AKPINAR EO, GHAFERI AA, LIEM RSL, BONHAM AJ, NIENHUIJS SW, GREVE JWM, de MHEEN PJMV, Dutch Audit for Treatment of Obesity Research Group. Predicting serious complication risks after bariatric surgery: external validation of the Michigan Bariatric Surgery Collaborative risk prediction model using the Dutch Audit for Treatment of Obesity[J]. *Surgery for Obesity and Related Diseases: Official Journal of the American Society for Bariatric Surgery*, 2023, 19(3): 212-221.
- [4] ANAYANSI EA, YESENIA MC M, MAHADY GAIL B, LUNA-VITAL DIEGO A, GUTIÉRREZ-URIBE JANET A, CRISTINA CH. Consumption of dietary

- anthocyanins and their association with a reduction in obesity biomarkers and the prevention of obesity[J]. *Trends in Food Science & Technology*, 2023, 140: 104140.
- [5] LI Q, WANG M, ZHANG Y, LI YB, ZHOU HX. Pectin-derived oligogalacturonic acids ameliorate high-fat diet-induced obesity in mice by regulating gut microbiota and inflammation[J]. *Journal of Functional Foods*, 2023, 112: 105928.
- [6] ZAID ALKILANI A, NIMRAWI S, AL-NEMRAWI NK, NASEREDDIN J. Microneedle-assisted transdermal delivery of amlodipine besylate loaded nanoparticles[J]. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 2022, 48(7): 322-332.
- [7] LARRANETA E, LUTTON RE, WOOLFSON AD, DONNELLY RF. Microneedle arrays as transdermal and intradermal drug delivery systems: materials science, manufacture and commercial development[J]. *Materials Science & Engineering: R: Reports (A Review Journal)*, 2016: 1-32.
- [8] SALONEE S, ATUL PS, YADAV RAJESH K. A review on polymer hydrogel and polymer microneedle based transdermal drug delivery system[J]. *Materials Today: Proceedings*, 2022, 61(P3): 1061-1066.
- [9] JIA BL, XIA TD, WANG XH, XU YT, GUO ZY. Morphology design of polymer microneedle arrays: key factors from the application perspective[J]. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, 2023, 88: 104883.
- [10] KIM HK, LEE SH, LEE BY, KIM SJ, SUNG CY, JANG NK, KIM JD, JEONG DH, RYU HY, LEE S. A comparative study of dissolving hyaluronic acid microneedles with trehalose and poly(vinyl pyrrolidone) for efficient peptide drug delivery[J]. *Biomaterials Science*, 2018, 6(10): 2566-2570.
- [11] ZHUANG JL, WU DM, XU H, HUANG Y, LIU Y, SUN JY. Edge effect in hot embossing and its influence on global pattern replication of polymer-based microneedles[J]. *International Polymer Processing*, 2019, 34(2): 231-238.
- [12] WANG BR, LIU H, ZHANG SH, CHENG AG, YAN CX, XU B, GAO YH. Aspirin microcrystals deposited on high-density microneedle tips for the preparation of soluble polymer microneedles[J]. *Drug Delivery and Translational Research*, 2023, 13(10): 2639-2652.
- [13] LOBITA MC, EL-SAYED N, PINTO JF, SANTOS HA. Development of fast dissolving polymer-based microneedles for delivery of an antigenic melanoma cell membrane[J]. *International Journal of Pharmaceutics*, 2023, 642: 123143.
- [14] CHENG AG, SUN WT, XING MZ, ZHANG SH, GAO YH. The hygroscopicity of polymer microneedles on the performance of dissolving behavior for transdermal delivery[J]. *International Journal of Polymeric Materials*, 2020, 71(1): 1-7.
- [15] RAMADON D, SUTRISNA LFP, HARAHAP Y, PUTRI KSS, ULAYYA F, HARTRIANI P, ANJANI QK, DONNELLY RF. Enhancing intradermal delivery of lidocaine by dissolving microneedles: comparison between hyaluronic acid and poly(vinyl pyrrolidone) backbone polymers[J]. *Pharmaceutics*, 2023, 15(1): 289.
- [16] QIU KJ, WANG HL, CHANG XF. Combination treatment of motion sickness with scopolamine-loaded soluble microneedle patch and conventional training[J]. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, 2022, 79(11): 104097.
- [17] MAURYA A, RANGAPPA S, BAE J, DHAWAN T, AJJARAPU SS, MURTHY SN. Evaluation of soluble fentanyl microneedles for loco-regional anti-nociceptive activity[J]. *International Journal of Pharmaceutics*, 2019, 564: 485-491.
- [18] KHALID A, SHOAI SARWAR H, SARFRAZ M, FARHAN SOHAIL M, JALIL A, BIN JARDAN YA, ARSHAD R, TAHIR I, AHMAD Z. Formulation and characterization of thiolated chitosan/polyvinyl acetate based microneedle patch for transdermal delivery of hydrocortisone[J]. *Saudi Pharmaceutical Journal*, 2023, 31(5): 669-677.
- [19] MA YY, LIU YC, WANG YC, GAO P. Transdermal codelivery system of resveratrol nanocrystals and fluorouracil@ HP- β -CD by dissolving microneedles for cutaneous melanoma treatment[J]. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, 2024, 91: 105257.
- [20] GE WH, GAO YJ, HE LM, ZENG YY, LIU JH, YU Y, XIE XY, XU RN. Combination therapy using multifunctional dissolvable hyaluronic acid microneedles for oral ulcers[J]. *International Journal of Biological Macromolecules*, 2023, 251: 126333.
- [21] ZHENG W, WANG F, TAO NP, WANG XC, JIN X, ZHANG C, XU CH. An androgenetic alopecia remedy based on marine collagen peptide-incorporated dissolving microneedles[J]. *International Journal of Pharmaceutics*, 2024, 650: 123629.
- [22] TRUJILLO ME, SCHERER PE. Adipose tissue-derived factors: impact on health and disease[J].

- Endocrine Reviews, 2006, 27(7): 762-778.
- [23] POURVALI-TALATAPPEH P, ALIPOOR E. Visfatin; a potential novel mediator of brown adipose tissue[J]. Obesity Medicine, 2019, 15(Pt 1): 100122.
- [24] BARGUT TCL, MARTINS FF, SANTOS LP, AGUILA MB, MANDARIM-DE-LACERDA CA. Administration of eicosapentaenoic and docosahexaenoic acids may improve the remodeling and browning in subcutaneous white adipose tissue and thermogenic markers in brown adipose tissue in mice[J]. Molecular and Cellular Endocrinology, 2019, 482: 18-27.
- [25] DODANGEH M, DODANGEH M. Metabolic regulation and the anti-obesity perspectives of brown adipose tissue (BAT); a systematic review[J]. Obesity Medicine, 2020, 17: 100163.
- [26] ÖZ Ö, KİYİCİ S, ERSOY C, CANDER S, YORULMAZ H, GÜL CB, ÜNAL OK, SARANDOL E, KIRHAN E, SİĞİRLİ D, ERTÜRK E, TUNCEL E, İMAMOĞLU S. Effect of sitagliptin monotherapy on serum total ghrelin levels in people with type 2 diabetes[J]. Diabetes Research and Clinical Practice, 2011, 94(2): 212-216.
- [27] KHUSHWAHA S, BEHL T, PANDEY RK, KAMBOJ A, BABU A, GOYAL A. Beneficial effect of sitagliptin on high fat diet induced obesity in wistar rats[J]. Obesity Medicine, 2019, 14: 100084.
- [28] PICATOSTE B, RAMÍREZ E, CARO-VADILLO A, IBORRA C, ARES-CARRASCO S, EGIDO J, TUÑÓN J, LORENZO O. Sitagliptin reduces cardiac apoptosis, hypertrophy and fibrosis primarily by insulin-dependent mechanisms in experimental type-II diabetes. Potential roles of GLP-1 isoforms[J]. PLoS One, 2013, 8(10): e78330.
- [29] PRAKASH S, RAI U, UNİYAL A, TIWARI V, SINGH S. Sitagliptin mitigates oxidative stress and up-regulates mitochondrial biogenesis markers in Brown adipose tissues of high-fat diet fed obese mice through AMPK phosphorylation[J]. Obesity Medicine, 2020, 19: 100265.
- [30] EBRAHIMINEJAD V, FARAJI RAD Z, PREWETT PD, DAVIES GJ. Fabrication and testing of polymer microneedles for transdermal drug delivery[J]. Beilstein Journal of Nanotechnology, 2022, 13: 629-640.

(本文责编 郝丽芳)