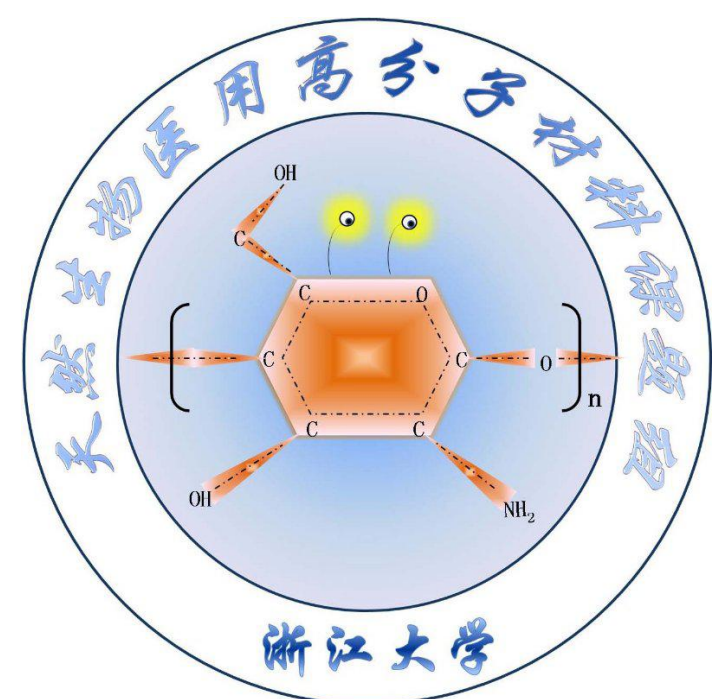




用于光动力治疗的透明质酸微针的制备和研究

赵笑 (21529028), 张鹏, 李欣芳, 王幽香*
浙江大学高分子科学与工程学系, 浙江大学生物医用大分子研究所
浙江省 杭州市 310027



摘要

聚合物微针不仅具有良好的生物相容性, 而且具有足够的机械强度刺穿皮肤角质层, 促进药物经皮渗透。5-氨基乙酰丙酸 (ALA) 是光敏剂原卟啉的前体, 可体内转化为原卟啉, 红光照射下, 可以产生活性氧杀死肿瘤细胞。本文首次利用透明质酸 (HA) 聚合物微针负载ALA, 探索其光动力治疗肿瘤的可能性。实验结果表明: 负载ALA的HA微针具有足够的机械强度刺穿皮肤角质层, 刺穿深度约200 μm 。微针插入皮肤4 min, 可以溶解75%的针体释放药物。同时, 负载0.61 mg ALA的HA微针贴剂原位光动力治疗皮下肿瘤效果显著, 抑瘤率高达97%, 而尾静脉注射1.65 mg ALA的抑瘤率仅有66%, 体现了微针原位经皮给药的巨大优越性。

引言

近些年来, 微针经皮给药引起了人们的广泛关注。微米级的微针可以刺穿皮肤角质层, 在皮肤上产生可逆的微管道, 促进药物通过微管道顺利到达皮肤真皮层的毛细血管, 进而达到局部或全身治疗的作用。其中聚合物微针由于具有优异的生物相容性以及足够的机械强度刺穿皮肤角质层, 即使断裂在皮肤内, 也不会构成安全问题, 而且具有载药量相对较大、制造成本低、可规模化制备等特点, 越来越多地受到了人们的青睐。5-氨基乙酰丙酸 (ALA) 是内源性光敏剂原卟啉 (PPIX) 的前体, 经过细胞内线粒体的系列反应之后, 它可以转化为PPIX, 选择性富集在肿瘤部位, 红光照射下, 可产生活性氧杀死肿瘤细胞。本文利用皮肤主要基质成分透明质酸 (HA) 作为微针基质, 通过浇注法制备针尖载有ALA的可快速溶解的HA微针, 探究其原位治疗肿瘤的应用潜力。

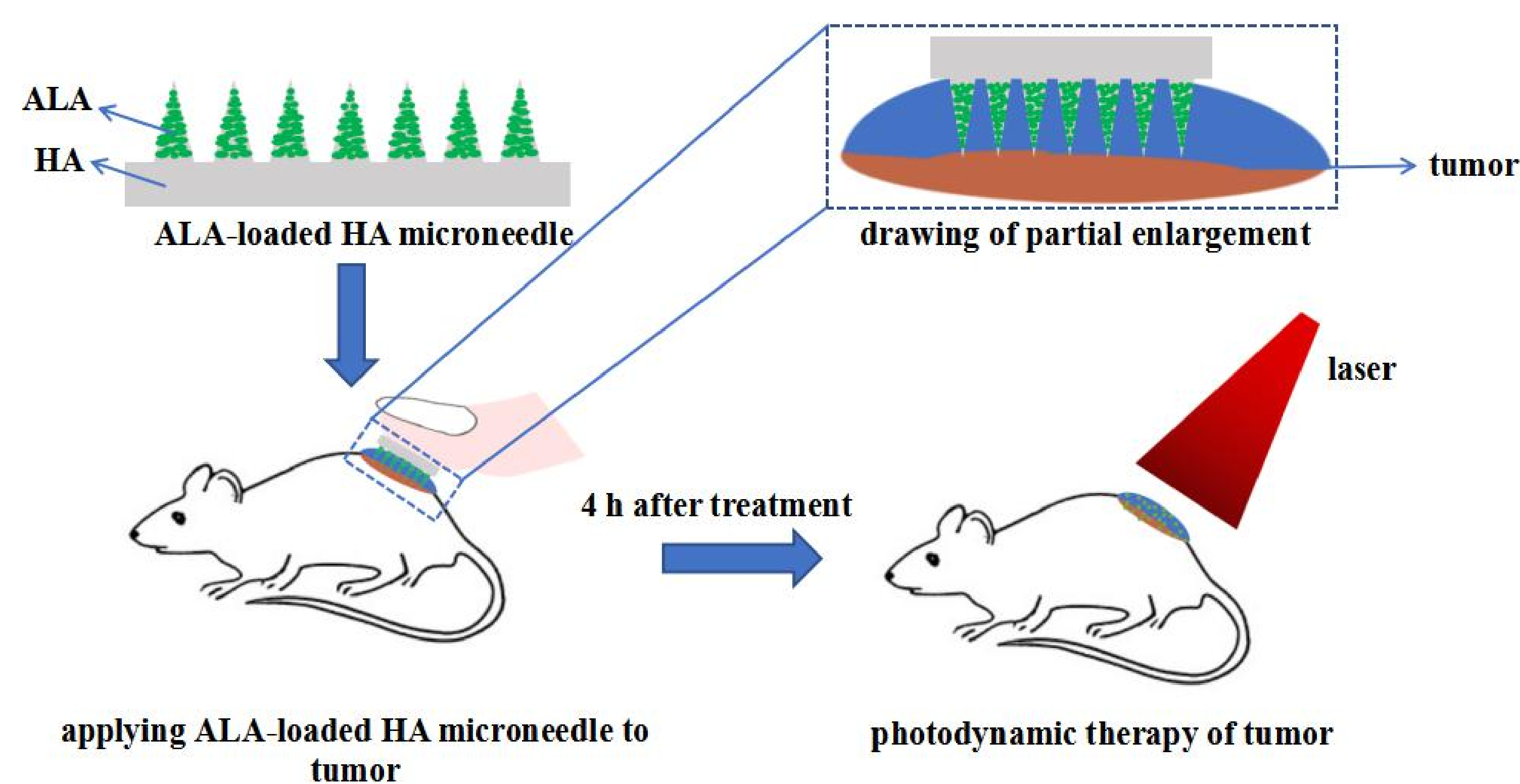


图1 负载ALA的HA微针光动力治疗示意图

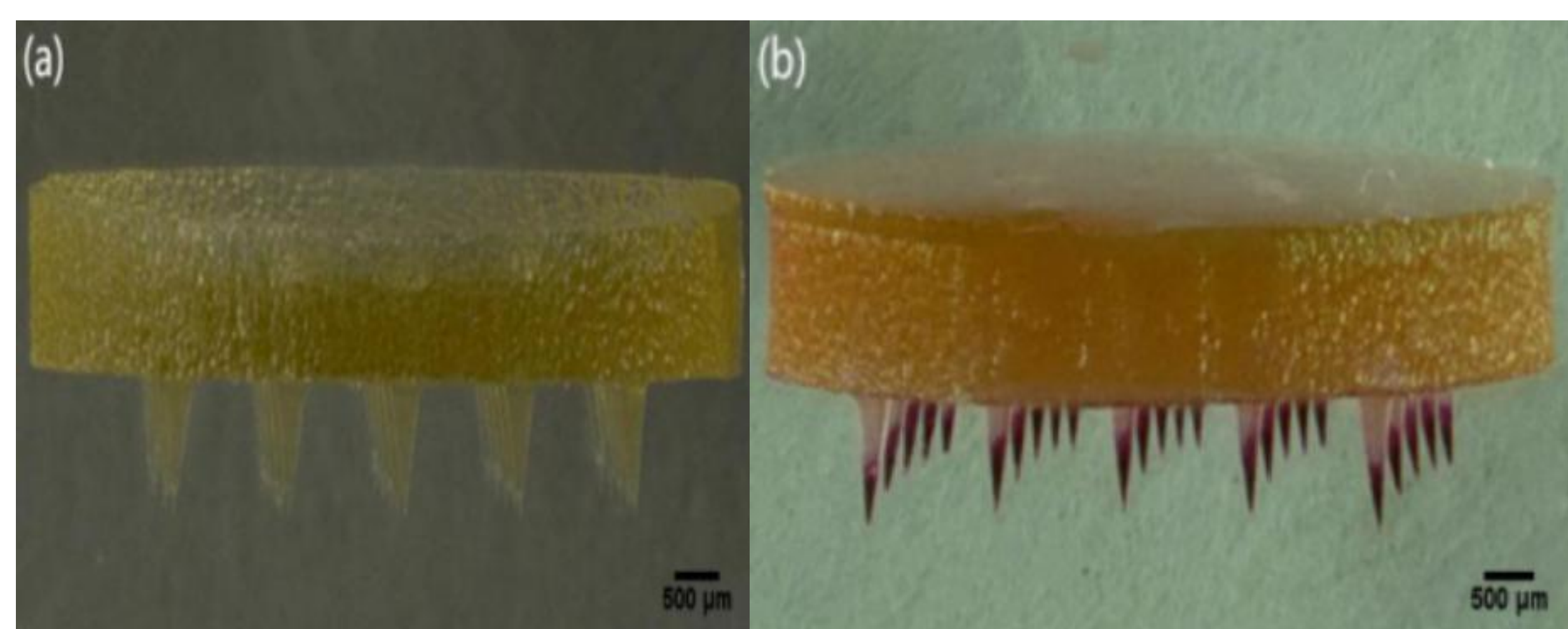


图2 负载ALA (a) 和罗丹明6G (b) 的HA微针的体视显微镜图片

- 利用浇注法成功制备了负载ALA的HA微针和负载罗丹明6G的HA微针, 通过罗丹明6G荧光染料在针尖内均匀分布, 判断出ALA也均匀分布在微针的针尖处, 有利于提高药物的利用率。
- 体视显微镜结果表明: 针尖载有ALA的HA微针的针体高度为 $889 \pm 27 \mu\text{m}$, 微针针尖间距为 $1193 \pm 2 \mu\text{m}$, 微针针尖直径 $13 \pm 5 \mu\text{m}$ 。

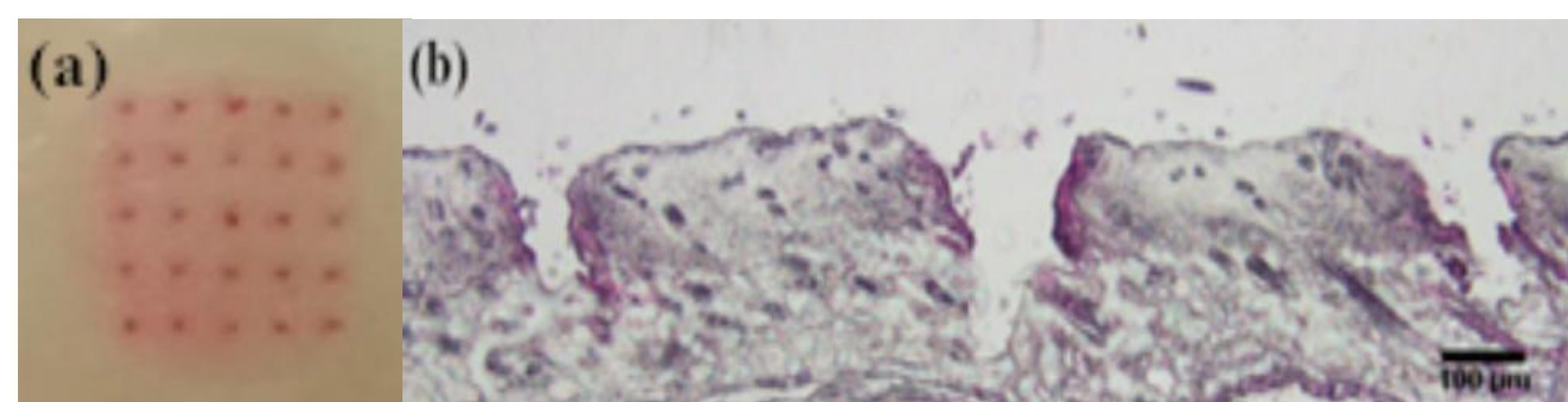


图3 负载罗丹明6G的HA微针体外插入皮肤后的皮肤图片 (a) 和皮肤组织切片图 (b)

- HA载药微针具有足够的机械强度刺穿皮肤角质层, 到达真皮层。该微针的插入老鼠皮肤的插入比为100%, 插入深度约200 μm 。

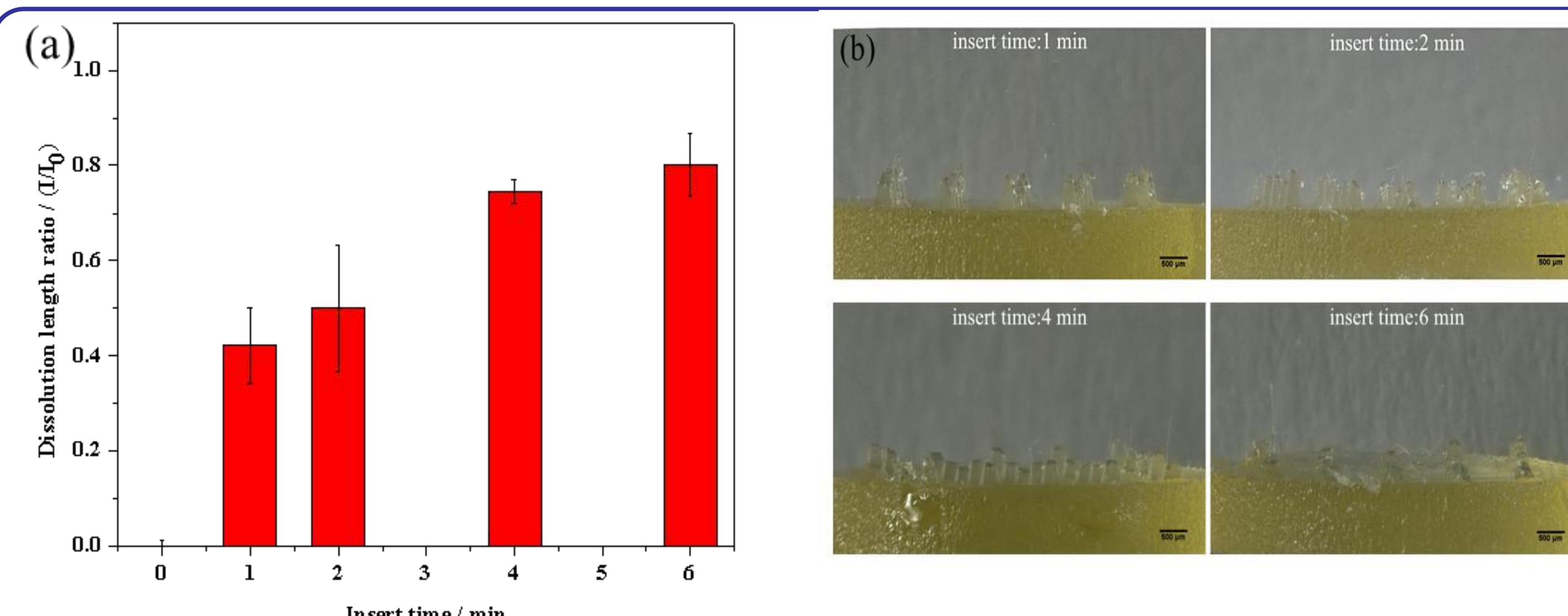


图4 负载ALA的HA微针体外插入皮肤后的溶解柱状图 (a) 和实物图 (b)

- 负载ALA的HA载药微针插入到皮肤后, 可以快速溶解, 插入皮肤4min, 微针针体溶解约75%。

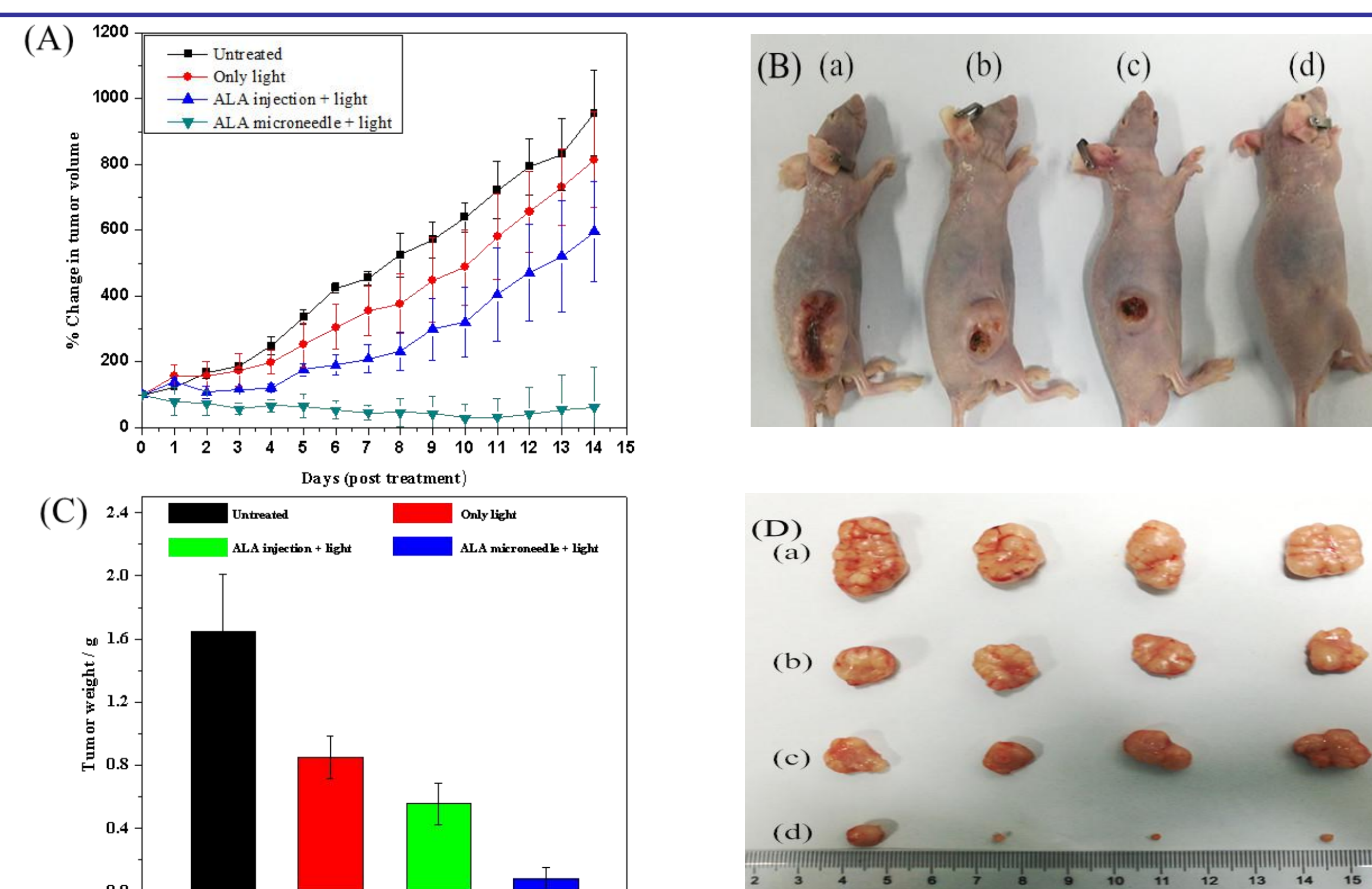


图5 (A) 荷瘤裸鼠的肿瘤生长曲线 (B) 14天治疗之后裸鼠的代表性图片 (C) 14天治疗之后裸鼠皮下肿瘤重量柱状图 (D) 14天治疗之后裸鼠皮下肿瘤图片。其中 (a) 为未经任何治疗的空白实验组; (b) 为仅用635 nm, 450 mW激光照射10 min; (c) 为尾静脉注射1.65 mg ALA, 作用4小时后, 635 nm, 450 mW激光照射10 min; (d) 为肿瘤部位作用5个微针贴剂, 共含有ALA 0.61 mg, 作用4小时后, 用635 nm, 450 mW激光照射10 min。

- 成功构建了人口腔上皮样癌的裸鼠皮下移植瘤模型, 负载ALA的HA微针原位治疗皮下肿瘤效果显著, 抑瘤率高达97%, 而通过尾静脉注射2.7倍ALA药物量治疗组的抑瘤率仅有66%。

结论

综上所述, 我们首次制备了针尖负载ALA的HA聚合物微针贴剂, 该微针贴剂具有足够的机械强度刺穿皮肤角质层, 到达真皮层。微针贴剂插入皮肤后, 可以快速溶解, 释放包封药物。利用该微针贴剂原位光动力治疗皮下肿瘤, 治疗效果显著, 抑瘤率高达97%, 而尾静脉注射2.7倍药物量的抑瘤率仅有66%, 凸显了微针原位经皮给药的巨大优越性。因而, 利用可溶解聚合物微针以无痛的方式原位经皮传递光敏剂至肿瘤部位, 光动力治疗皮下肿瘤, 具有巨大的潜能。

致谢

国家自然科学基金项目 (21474087) 和国家国际科技合作专项项目 (2015DFA51010) 资助

References

1. Zhu Z et al., *Pharmaceutical Research*, 2014, 31(12):3348-3360.
2. Chen M C et al., *Acta Biomaterialia*, 2015, 24:106-116.
3. Jain A K et al., *Journal of Controlled Release* 2016, 239:72-81.