

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2014.36.002

溶液黏度对相转化水凝胶微针制备的影响*

洪晓芸¹ 陈丽竹¹ 吴造展¹ 张向荣² 袁伟恩^{1△}

(1 上海交通大学药学院 上海 200240 2 深圳赛宝儿生物药业有限公司 广东 深圳 518129)

摘要 目的:选择黏度适宜的高分子溶液,制备相转化水凝胶微针。**方法:**通过考察两种型号的聚乙烯醇本身的黏度性质、溶液温度、几种不同性质的高分子材料,包括透明质酸、预胶化淀粉等可能影响聚乙烯醇溶液黏度的因素,使用粘度计测定其黏度值并作图比较,观察溶液黏度变化的规律。将所制溶液分别制备微针以观察针形的好坏,选择合适制备相转化水凝胶微针的溶液黏度范围。**结果:**实验表明黏度范围在 2.5 万至 13 万 mPa·s 之间的聚合物溶液较为粘稠且流动性适宜。**结论:**在该黏度范围内的聚合物溶液可用以制备相转化水凝胶微针,适用于工业化生产。

关键词:黏度;相转化水凝胶微针;聚乙烯醇

中图分类号:R944.2;R945 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2014)36-7007-04

The Effect of Fabrication of Phase Transition Microneedles on Viscosity of Solutions Suitable*

HONG Xiao-yun¹, CHEN Li-zhu¹, WU Zao-zhan¹, ZHANG Xiang-rong², YUAN Wei-en^{1△}

(1 Shanghai JiaoTong University School of Pharmacy, Shanghai, 200240, China;

2 ShenZhen SCIPROGEN Bio-pharmaceutical Co.,Ltd, Shenzhen, Guangdong, 518129, China)

ABSTRACT Objective: The viscosity of polymer solutions to be casted into specific molds for the fabrication of phase-transition microneedles was investigated. **Methods:** The instinct viscosity properties of two types of polyvinyl alcohol (PVA) were investigated. The other factors including the temperature of solutions, the existence of different polymers, such as hyaluronic acid (HA), and pregelatinized starch (PCS), were also studied. The viscosity values were measured with viscometer and curved to conclude the rule of viscosity change. The solutions were also used to fabricate microneedles to observe the appearance of needles to choose the suitable viscosity scope. **Results:** The experiences showed that the solution whose viscosity was within the scope of 25,000 to 130,000 mPa·s was with proper mobility. **Conclusions:** The solutions with the above mentioned viscosity was suitable for the manufacturing of good shape microneedles in commercial processes.

Key words: Viscosity; Phase transition microneedles; Polyvinyl alcohol

Chinese Library Classification: R944.2; R945 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2014)36-7007-04

前言

聚乙烯醇是一种常用的人工合成高分子材料,广泛应用于医药、化妆品、化工、建筑行业等^[1]。其具有多种型号,一般来说,聚合度增大,水溶液的粘度增大,成膜后的强度提高,但水中溶解性下降。

微针是指一组能刺破皮肤角质层但不能触及痛觉神经微米级的针阵列^[2,3]。能够促进药物进入体内的同时不引起痛感。微针在角质层上形成大量微米级通道,可用于化学药、蛋白、多肽类、DNA 等药物的输送^[4-8]。最近报道称,微针也可用于在体内的连续血糖监测^[9]。根据微针制备材料、工艺等可将其分为金属微针、空心微针、速溶微针等^[10,11]。金属微针可作为皮肤的前处理器,在皮肤上形成微小的创口,移去后在创口处涂布药物或贴上载药贴片后,药物透皮作用可增强;然而使用步骤较为

繁琐,造价较高,且皮肤的愈合速率对药物释放的影响较大^[12,13]。空心微针可在微针的中空部分载药,但其制备困难,且由于孔道较细,有被皮肤组织阻塞而不能释放药物的可能性^[14]。速溶微针的载药量较大,但由于微针基质也会溶于皮肤,其较为适用于疫苗注射,但不利于长期使用^[15-17]。相转化水凝胶微针^[18]是指在干燥状态下,微针是玻璃态而具有足够的强度刺入皮肤,当其吸收体液溶胀后,则经过相转化成为水凝胶状态的微针,此时药物从水凝胶中释放出来。通过调节凝胶成分的组成以及制备时冷冻-解冻水凝胶控制交联密度的大小来调节药物的释放^[19]。该微针的载药量较大,制备工艺简单,且在药物释放后剩余的基质可以整体从皮肤上揭下。此外,揭下时微针为水凝胶态,不会产生尖锐的废弃物。因此,相转化水凝胶微针作为一种载药平台,应用前景广阔^[20]。

在实际生产过程中,水凝胶的粘度对于微针制备有非常大

* 基金项目:国家自然科学基金项目(81373366)

作者简介:洪晓芸(1988-),女,硕士研究生,研究方向:微针透皮制剂

△通讯作者:袁伟恩, E-mail: yuanweien@126.com

(收稿日期:2014-05-23 接受日期:2014-06-18)

的影响。水凝胶黏度过低,则在形成微针的过程中,高分子交联的难度增加,难以形成完整的针形;而当水凝胶黏度过高,则在制备过程中,溶液流动性过低,涂布到微针模具上比较困难,难以适应微针的工业化生产。因此,选择黏度适宜的高分子溶液在模具上进行浇铸并在之后可以形成较好的针形非常重要。

本文利用粘度计测定聚乙烯醇在不同条件下随温度变化的黏度曲线,并比较该聚乙烯醇制备微针后的针形,确定适宜制备微针的聚乙烯醇型号及溶液黏度范围。

1 材料与方法

1.1 试剂与仪器

主要试剂:聚乙烯醇(PVA AH-26)聚合度 2600,醇解度 97-98.8%,国药集团化学试剂有限公司;聚乙烯醇(PVA)分子量 31,000-50,000,醇解度 98-99%,购自 sigma-aldrich 公司;透明质酸(HA),购自森弗生物试剂有限公司;预胶化淀粉(PCS),购自日本旭化成工业株式会社;使用前均未进行进一步处理。去离子水,使用密理博纯水机系统处理。

主要仪器:85-2 型磁力搅拌器,购自上海司乐仪器有限公司;SNB-3 数字式旋转粘度计,购自上海精天电子仪器有限公司;真空泵,购自上海市大颜实验设备有限公司;荧光显微镜型号 Nikon Eclipse TS100。

1.2 高分子溶液的制备

量取一定量去离子水至 60 mL 广口瓶中,放入磁力搅拌子。将广口瓶置于 85-2 型磁力搅拌器上搅拌,并将已称量好的一定量高分子一次性倒入其中,使去离子水及高分子总质量约 30 g。将广口瓶封口。在约 90 °C 下水浴加热,以约 160 rpm 的速率搅拌约 15 分钟,待到溶液沸腾产生大量气泡且溶液澄清后约 30 s,迅速将该广口瓶转移到另一个未加热的磁力搅拌器上,以约 80 rpm 的转速继续搅拌约 3-5 分钟。待气泡基本消失后,得到所需的高分子溶液,此时溶液温度约为 50-60 °C。

1.3 粘度测量实验

将制备的 30 g 高分子溶液转移至 SNB-3 数字式旋转粘度计专用的小型样品适配器中,令溶液的量足够浸没放入其中的转子。4 种转子型号分别为 21,27,28,29 号,在相同的转速下,4 种型号的转子体积依次减小,所能测定的粘度范围依次增加。每一种型号的转子及设定的每一个转速都对应一定的粘度范围(即该测量范围的 10%-90%),只有所测得的粘度在该范围内的数据才有效。开启粘度计,使用较小体积的转子,选择较低的转速开始测定;逐步增加转速或更换较大的转子,使测得的数据在粘度计精确范围内。由于在溶液转移过程中已开始降温,因此需迅速开始测量。每隔一段时间,测定不同温度、浓度条件下溶液的粘度值,并作温度对应粘度的曲线。

1.4 微针制备实验

取 5 g 所需的 16%、20% 高分子溶液,涂布到自制的透气但不透水的微针模具上,抽真空后沿微针模具表面刮去剩余溶液,抽入模具针孔的溶液约为 1.5 g,随后涂布一层均匀、厚度约 0.2 mm 的 20% PVA AH-26 粘连层溶液,再覆上已制备好的高浓度聚乙烯醇材质、厚度约 1 mm 的水凝胶膜作为背衬层,小心压出残留的气泡,使背衬层和针尖部分紧密贴合,将整个体系放入冰箱 -20 °C 冷冻 12 h,取出放入冰箱 4 °C 解冻 3 h,再

冷冻-解冻一个循环后,从冰箱中取出,将已成型的微针从模具上缓慢剥离,放入干燥器,在湿度为 10 % 条件下干燥约 24 h,待其干燥完全后获得微针。

1.5 微针形态观察实验

取脱模后的微针观察其表观针形;待微针干燥后,再剪下一小片放置到显微镜下观察其针形。

2 结果

2.1 不同浓度聚乙烯醇黏度影响

使用 PVA (AH-26) 配制不同黏度的高分子溶液,结果如图 1 所示。

不同浓度聚乙烯醇溶液的粘度均随温度的降低而升高。同一温度下,聚乙烯醇的浓度越高,则黏度越大。该型号聚乙烯醇的黏度变化曲线近似于直线。

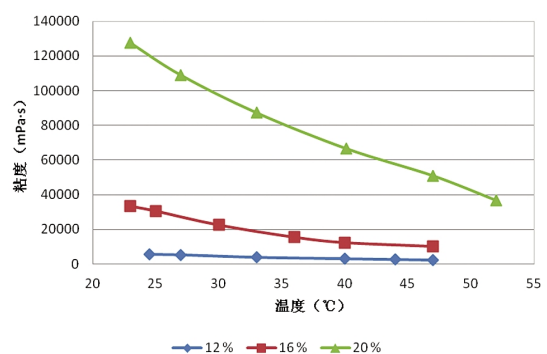


图 1 不同浓度聚乙烯醇粘度随温度变化图

Fig.1 The chart of the relation of the viscosity of different concentrations of PVA with temperature

2.2 不同型号聚乙烯醇黏度影响

分别选取 PVA AH-26、PVA Mt 31000-50000 两种聚乙烯醇,测定不同温度下的粘度值。结果如图 2 所示。

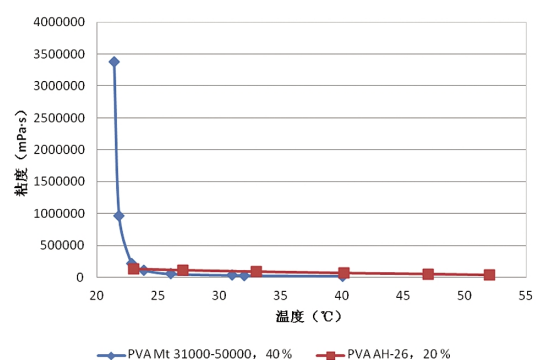


图 2 不同型号聚乙烯醇粘度随温度变化图

Fig.2 The chart of the relation of the viscosity of different types of PVA with temperature

一般而言,当醇解度相似时,分子量小的聚乙烯醇黏度越小,因此选择高浓度的小分子量聚乙烯醇同 20 % 浓度的大分子量聚乙烯醇作对比。分析浓度为 40 %、分子量 31000-50000 的聚乙烯醇黏度随温度变化的曲线,可得出当温度在 25 摄氏度附近时,该溶液的粘度随温度变化开始加快,在 20-25 摄氏度,该溶液的粘度突变尤其明显。

2.3 不同高分子材料对聚乙烯醇黏度影响

分别选取不同浓度的透明质酸、预胶化淀粉加入到聚乙烯醇(AH-26)中,测定不同温度下的黏度值,并与纯聚乙烯醇溶液黏度曲线相比较。结果如图3及图4所示。

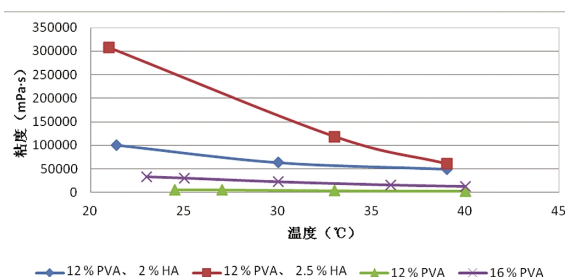


图3 不同温度下透明质酸对于聚乙烯醇粘度影响变化图

Fig.3 The chart of the relation of the viscosity of PVA-HA solutions with different temperature

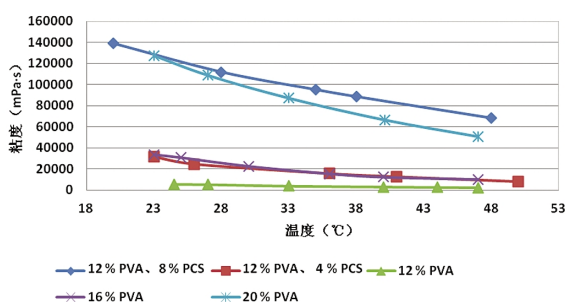


图4 不同温度下预胶化淀粉对于聚乙烯醇粘度影响变化图

Fig.4 The chart of the relation of the viscosity of PVA-PCS solutions with different temperature

透明质酸对于提高聚乙烯醇(AH-26)黏度作用非常大。当透明质酸的含量从2%提升到2.5%时,在21摄氏度下,溶液的浓度增加了约200%,且该溶液的粘度是20%纯PVA溶液的2倍。若进一步提高透明质酸含量,则在加热状态下,该溶液非常粘稠,无法转移到黏度计专用的适配器中。

预胶化淀粉对于聚乙烯醇(AH-26)黏度基本没有影响。当溶液中含有12%聚乙烯醇及4%预胶化淀粉时,该溶液的粘度变化同16%纯聚乙烯醇非常接近,几乎重合。而当溶液中含12%聚乙烯醇及8%预胶化淀粉时,该溶液的粘度变化也近似于20%纯聚乙烯醇非常接近。

2.4 不同黏度溶液制备相转化水凝胶微针针形

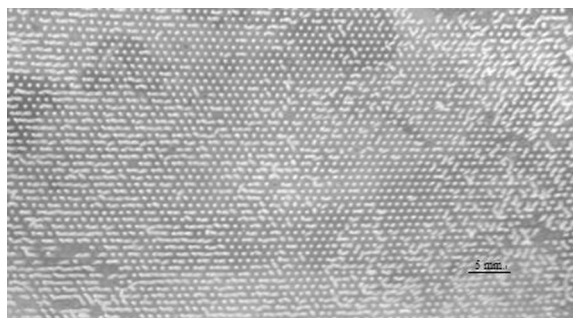


图5 16%聚乙烯醇溶液制备微针针形

Fig.5 The shape of microneedle prepared with 16 % PVA solution

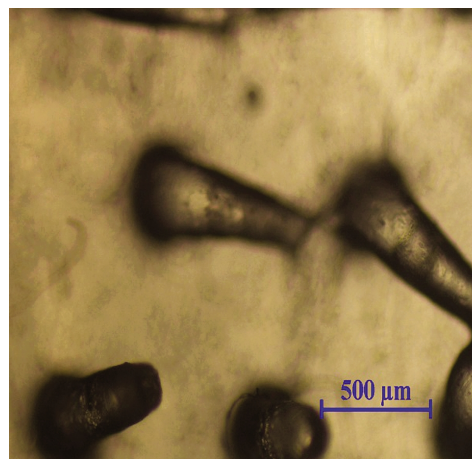


图6 显微镜下16%聚乙烯醇溶液制备微针针形

Fig.6 The shape of microneedle prepared with 16 % PVA solution observed under a microscope

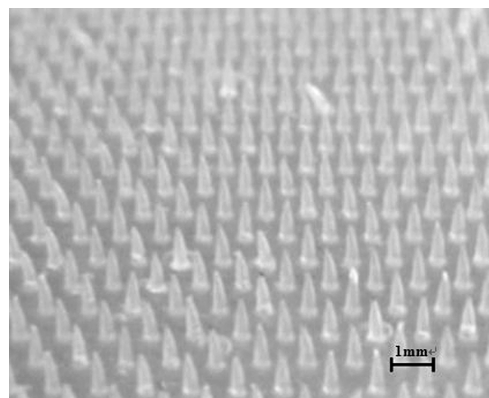


图7 20%聚乙烯醇溶液制备微针针形

Fig.7 The shape of microneedle prepared with 20 % PVA solution

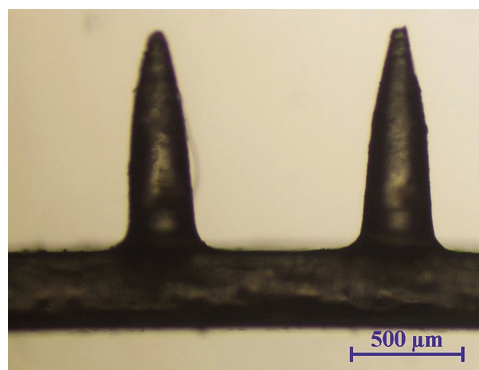


图8 显微镜下20%聚乙烯醇溶液制备微针针形

Fig.8 The shape of microneedle prepared with 20 % PVA solution observed under a microscope

如图5-8所示,当聚乙烯醇(AH-26)溶液浓度为20%时,微针的针形较好,而当聚乙烯醇(AH-26)溶液浓度为16%时,微针从模具上揭下时容易出现倒针及断针现象,当溶液浓度进一步降低,则该现象更为明显。由于聚乙烯醇(Mt 31000-50000)在常温下黏度变化非常大,因此难以进行质量控制,不适合在此条件下进行微针制备。含2%透明质酸及12%聚乙烯醇(AH-26)的溶液及分别含4%及8%预胶化淀粉、12%聚乙烯醇(AH-26)的溶液均能顺利制备微针,且针形较好。

3 讨论

微针是一种新型的透皮给药技术,直接刺入表皮造成微小的孔洞,增加引起皮肤对药物的渗透性。通常微针长度范围在25-2000 μm ,针形及针间距也各有差异。微针的出现克服了传统透皮给药系统只能使个别小分子及亲油性分子沿角质层被动扩散的缺点,同时保留了该方法操作简单、使用安全、几乎无痛、患者可以自行给药、避免肝肠首过效应等优点,此外,微针可以随时中断给药,防止了水针可能存在的一次性注射剂量过大后无法撤销的问题。

液体的粘度是液体分子进行相对运动时产生的一种内摩擦,在一般的分散液中,其相对粘度总是随分散颗粒的浓度增大而增大。由于微针具有多种类别,且制备工艺各不相同,因此对溶液的粘度要求也不尽相同。本文中所测定的溶液粘度范围适用于使用抽真空将高分子药液填充到模具中所制备的微针。

聚乙烯醇可用于制备相转化水凝胶微针^[18,20],然而尚未有关于用抽真空法制备该微针所适宜的高分子溶液黏度范围的报道。抽真空法与光刻等方法相比,更适用于微针的工业化生产。对于中试及工业化生产微针而言,合适的粘度范围是一重要参数。本文通过利用粘度计测定聚乙烯醇在不同条件下随温度变化的黏度曲线,并比较该聚乙烯醇制备微针后的针形,确定适宜制备微针的聚乙烯醇型号及溶液黏度范围。

(1)聚合物溶液的黏度一般随温度的降低而升高,其中,分子量31000-50000、醇解度为98-99%的聚乙烯醇在20-25摄氏度时黏度的突变尤其明显。相比较而言,聚乙烯醇AH-26的黏度变化较为温和,比较适合工业生产。

(2)透明质酸对于溶液增稠的作用非常大,推断其原因为该分子吸水溶胀能力非常强^[21]。在溶液配制时,透明质酸的含量不宜超过2.5%,否则溶液的黏度会非常大。预交联淀粉对于溶液增稠几乎没有作用。总浓度分别为16%与20%的预交联淀粉及聚乙烯醇的混合溶液于相同浓度的纯聚乙烯醇溶液黏度基本相同。

(3)制备相转化水凝胶微针的溶液黏度范围在2.5万至13万 $\text{mPa}\cdot\text{s}$ 之间。在该黏度范围内的聚合物溶液可用以制备相转化水凝胶微针,微针针形较好,从模具上揭下时不易出现倒针或断针现象,且该微针能够非常顺利地刺破皮肤。当黏度低于此范围,则微针针形不佳,而当黏度高于此范围,则溶液配制及在模具上浇铸步骤非常困难,不适合工业生产。此外,当在此范围内,黏度越高,针形越好。

参考文献(References)

- [1] Yang D, Li Y, Nie J. Preparation of gelatin/PVA nanofibers and their potential application in controlled release of drugs[J]. Carbohydr Polym, 2007, 69(3): 538-543
- [2] Prausnitz MR, Langer R. Transdermal drug delivery [J]. Nat Biotechnol, 2008, 26(11): 1261-1268
- [3] More S, Ghadge T, Dhole S. Microneedle: an Advanced Technique in Transdermal Drug Delivery System[J]. Asian J. Res. Pharm. Sci, 2013, 3(3): 141-148

- [4] Nayak A, Das D B. Potential of biodegradable microneedles as a transdermal delivery vehicle for lidocaine[J]. Biotechnol Lett, 2013: 1-13
- [5] Pearton M, Saller V, Coulman SA, et al. Microneedle delivery of plasmid DNA to living human skin: Formulation coating, skin insertion and gene expression[J]. J Control Release, 2012, 160(3): 561-569
- [6] Pattani A, McKay PF, Garland MJ, et al. Microneedle mediated intradermal delivery of adjuvanted recombinant HIV-1 CN54gp140 effectively primes mucosal boost inoculations [J]. J Control Release, 2012, 162(3): 529-537
- [7] Barouch DH. Polymer multilayer tattooing for enhanced DNA vaccination[J]. Tissue Eng, 2013, 4(12): 367-376
- [8] Chandrasekhar S, Iyer LK, Panchal JP, et al. Microarrays and microneedle arrays for delivery of peptides, proteins, vaccines and other applications[J]. Expert Opin Drug Deliv, 2013, 10(8): 1-16
- [9] El-Laboudi A, Oliver N S, Cass A, et al. Use of Microneedle Array Devices for Continuous Glucose Monitoring: A Review [J]. Diabetes Technol The, 2013, 15(1): 101-115
- [10] Wu F, Yang S, Yuan W, et al. Challenges and strategies in developing microneedle patches for transdermal delivery of protein and peptide therapeutics[J]. Curr Pharm Biotechnol, 2012, 13(7): 1292-1298
- [11] Hong X, Wei L, Wu F, et al. Dissolving and biodegradable microneedle technologies for transdermal sustained delivery of drug and vaccine[J]. Drug Des Dev Ther, 2013, 7: 945-952
- [12] Brogden NK, Milewski M, Ghosh P, et al. Diclofenac delays micropore closure following microneedle treatment in human subjects [J]. J Control Release, 2012, 163(2): 220-229
- [13] Brogden NK, Banks SL, Crofford LJ, et al. Diclofenac Enables Unprecedented Week-Long Microneedle-Enhanced Delivery of a Skin Impermeable Medication in Humans[J]. Pharm Res-dordr, 2013: 1-9
- [14] Wang P C, Paik S J, Chen S, et al. Fabrication and Characterization of Polymer Hollow Microneedle Array Using UV Lithography Into Micromolds[J]. J Microelectromech S, 2013, 5(22): 1041-1053
- [15] Lee JW, Park J-H, Prausnitz MR. Dissolving microneedles for transdermal drug delivery[J]. Biomaterials, 2008, 29(13): 2113-2124
- [16] Ling MH, Chen MC. Dissolving polymer microneedle patches for rapid and efficient transdermal delivery of insulin to diabetic rats[J]. Acta biomaterialia, 2013, 9(11): 8952-8961
- [17] Moga K A, Bickford L R, Geil R D, et al. Rapidly Dissolvable Microneedle Patches Via a Highly Scalable and Reproducible Soft Lithography Approach[J]. Adv Mater, 2013, 25(36): 5060-5066
- [18] Yang S, Feng Y, Zhang L, et al. A scalable fabrication process of polymer microneedles[J]. Int J Nanomed, 2012, 7: 1415
- [19] Donnelly RF, Singh TRR, Garland MJ, et al. Hydrogel-Forming Microneedle Arrays for Enhanced Transdermal Drug Delivery [J]. AdvFunct Mater, 2012, 22(23): 4879-4890
- [20] Yamamoto M, Wanibe H, Nakata K, et al. Newly developed mineral trioxide aggregate containing polyvinyl alcohol [J]. Dent Mater J, 2012, 31(6): 1014-1020
- [21] Picotti F, Fabbian M, Gianni R, et al. Hyaluronic acid lipoate: synthesis and physicochemical properties [J]. Carbohydr Polym, 2013, 93(1): 273-278