

3 Boyutlu Baskı Yöntemleri ile Mikroİğne Hazırlama: Geleneksel Derleme

Preparation of Microneedles with 3D-Printing Methods: Traditional Review

^{1b} Haticenur NEGİZ^a, ^{1b} Sibel İLBASMIŞ TAMER^a

^aGazi Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Teknoloji AD, Ankara, Türkiye

ÖZET Transdermal ilaç taşıyıcı sistemler (TTS) deri yoluyla terapötik ajanların vücuda verilmesini sağlayan ve invaziv olmayan bir ilaç uygulama yoludur. Deri içten dışa doğru hipodermis, dermis, epidermis olmak üzere 3 tabakadan oluşmaktadır. Epiderminin en üst tabakası olan stratum korneum deriye nüfuz edecek ilaçlar da dâhil birçok yabancı madde için bariyer görevi üstlenmektedir. Bu nedenle deriden ilaç geçişini artırmak için çeşitli stratejiler geliştirilmiştir. Mikroİğneler, deriden ilaç geçişini fiziksel olarak artıran, küçük bir yama üzerine dizilmiş mikron büyüklüğündeki, sayıları birkaç ile birkaç yüz arasında değişen sıralı iğnelere oluşan sistemlerdir. Biyolojik bariyerleri minimal invaziv ve ağrısız bir şekilde geçerler. TTS olarak kullanılmaları ile derinin bariyer işlevi nedeniyle deriden geçişi kısıtlı olan etkin maddelerin bu yolla verilmesi mümkün olabilmektedir. Bu nedenle mikroİğneler, transdermal ilaç uygulaması için umut vaat etmektedir. Mikroİğneler ilaç verme özelliklerine göre katı, içi boş, kaplanmış, çözünebilen ve hidrojel oluşturan mikroİğneler olarak 5'e ayrılmaktadır. Bu derleme kapsamında mikroİğne çeşitleri, üretim yöntemleri, 3D baskı yöntemi ile mikroİğne hazırlanması, mikroİğne üretimi ile ilgili yapılan çalışmalara örnekler ve mikroİğnelerde yapılan karakterizasyonlar ele alınmıştır. Mikroİğnelerin üretimi küçük yapıları nedeniyle zor olabilmektedir. 3D baskı yönteminin farmasötik alanda kullanımının artmasıyla hızlı, kişiselleştirilmiş, kolay ve sürdürülebilir bir şekilde mikroİğne üretimi de mümkün olabilmektedir. Yine derleme kapsamında mikroİğne üretimine imkân veren 3D baskı yöntemleri karşılaştırarak incelenmiştir.

ABSTRACT Transdermal drug delivery systems (TDS) are a non-invasive way of delivering therapeutic agents through the skin. The skin consists of 3 layers: hypodermis, dermis and epidermis from inside to outside. The stratum corneum, the upper layer of the epidermis, acts as a barrier for many foreign substances, including drugs that will penetrate the skin. Therefore, various strategies have been developed to increase drug passage through the skin. Microneedles are systems consisting of micron-sized needles, ranging in number from a few to several hundred, arranged on a small patch, which physically increase drug passage through the skin. They pass through biological barriers minimally invasively and painlessly. With their use as a transdermal drug delivery system, it is possible to deliver active ingredients whose passage through the skin is limited due to the barrier function of the skin. For this reason, microneedles are promising for transdermal drug delivery. Microneedles are divided into 5 types as solid, hollow, coated, soluble and hydrogel forming microneedles according to their drug delivery properties. Within the scope of this review, microneedle types, production methods, microneedle preparation with 3D printing method, examples of microneedle production studies and characterizations of microneedles are discussed. The production of microneedles can be difficult due to their small structures. With the increasing use of 3D printing method in the pharmaceutical field, it is possible to produce microneedles in a fast, personalized, easy and sustainable way. Again, within the scope of the review, 3D printing methods that enable microneedle production were analyzed and compared.

Anahtar Kelimeler: Transdermal ilaç taşıyıcı sistem;
mikroİğne; mikroİğne üretimi için
3D baskı yöntemi

Keywords: Transdermal drug delivery;
microneedle; 3D printing method for
microneedle production

Correspondence: Sibel İLBASMIŞ TAMER

Gazi Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Teknoloji AD, Ankara, Türkiye

E-mail: ilbasmis@gazi.edu.tr

Peer review under responsibility of Journal of Literature Pharmacy Sciences.

Received: 22 Mar 2024

Received in revised form: 26 Jun 2024

Accepted: 27 Jun 2024

Available online: 19 Aug 2024

2630-5569 / Copyright © 2024 by Türkiye Klinikleri. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).



TRANSDERMAL İLAÇ TAŞIYICI SİSTEMLER

Transdermal ilaç taşıyıcı sistemler (TTS) deri yoluyla terapötik ajanların vücuda verilmesini sağlayan ve invaziv olmayan bir ilaç uygulama yoludur.¹ Oral yolda karşılaşılan; gastrointestinal sistemde bozulma, karaciğerden ilk geçiş etkisine uğrama, plazma ilaç konsantrasyonunda dalgalanmalar gibi birtakım problemlerin üstesinden TTS'lerinin kullanılması ile gelinmeye çalışılır.^{1,2} Oral yolla kullanılmayan ilaçlar için alternatif bir yol olan parenteral yol ise hasta uyuncunun düşük olduğu bir yoldur.³ Uygulamayla oluşan korku, acı, enfeksiyon riski ve sonrasında oluşan tıbbi atıklar bu yolla ilaç verilmesinin dezavantajlarıdır.^{3,4}

Derinin en dış tabakası olan stratum korneum, deriye nüfuz edecek ilaçlar dâhil birçok yabancı madde için bariyer görevi üstlenmektedir. Derinin bariyer işlevi, hidrofobik lamellar lipidler (seramidler, kolesterol, yağ asitleri vb.) ile hidrofilik keratin proteinlerinin oluşturduğu kompleks yapıdan ileri gelmektedir.² Deriden ilaç molekülünün geçişini artırmak, kontrollü ilaç salımı sağlamak için çeşitli yaklaşımlar mevcuttur. Pasif teknolojiler, çeşitli ilaç verilmiş sistemlerinin, biyolojik ve kimyasal penetrasyon artırıcıların kullanımını içerir.⁵ Bunlar katı lipid nanopartiküller; lipozomlar, niozomlar, etozomlar, nanopartiküller, nanoemülsiyonlar gibi taşıyıcılar olabileceği gibi alkol, azon, sülfoksitler, sürfaktanlar gibi kimyasallar da olabilmektedir.^{5,6} Aktif yöntemler, fiziksel yollarla deriden ilaç geçişini artırmaktadır. Örnek olarak iyontoforez, elektroporasyon, sonoforez, termal ablasyon verilebilmektedir.⁵ Bu derlemede ele alınan mikroiğneler fiziksel yol ile deriden ilaç geçişini artıran sistemlerdendir.

MİKROİĞNELER

Mikroiğneler, küçük bir yama üzerine dizilmiş mikron büyüklüğünde, sayıları birkaç ile birkaç yüz arasında değişen sıralı iğnelere oluşan sistemlerdir. Biyolojik bariyerleri minimal invaziv ve ağrısız bir şekilde geçerek lokal veya sistemik etki elde etmek için kullanılabilirler.^{3,7,8} Mikroiğneler, çoğunlukla iğnelere aynı malzemeden yapılmış bir taban substratı üzerine bir dizi olarak monte edilir.⁹

Mikroiğneler, epiderminin üst katmanlarında fiziksel bir yol oluştururlar. Böylece stratum korneum'un bariyer özelliğinin önüne geçilmiş olur. Ayrıca mikroiğneler dermisteki sinir uçlarına yani nosiseptörlere ulaşamazlar bu nedenle de acı oluşturmazlar. Uygulanması için eğitimli personele ihtiyaç duyulmaz. Bu özellikleriyle hipodermik iğnelere kıyasla avantajlıdırlar.³

Mikroiğneler birçok yönden avantajlı sistemler olmakla birlikte çeşitli zorlukları da beraberinde taşımaktadırlar. Mikroiğne üretimi için kullanılacak maddelerin belirli bir mekanik güce sahip olması ve biyoyumlu olması gerekmektedir.¹⁰ Kişiler arası derinin yapısındaki farklılıklar, stratum korneum'un kalınlığının farklı olması gibi etkenler mikroiğnelerin tasarımında zorluklara, uygulandığında ise mekanik problemlere yol açabilmektedir.¹¹

MİKROİĞNE ÇEŞİTLERİ

Mikroiğneler üretim materyalinin farklılığına, dış yapının şekline ve ilaç verme şekline göre sınıflandırılabilir (Şekil 1). Bu derleme kapsamında mikroiğneler ilaç verme şekillerine göre sınıflandı-

Mikroiğneler		
Üretim Materyaline Göre	Dış Yapının Şekline Göre	İlaç Verme Şekline Göre
<ul style="list-style-type: none">• Silikon mikroiğne• Metal mikroiğne• Cam mikroiğne• ...	<ul style="list-style-type: none">• Düzlem içi mikroiğne• Düzlem dışı mikroiğne	<ul style="list-style-type: none">• Katı mikroiğne• İçi boş mikroiğne• Kaplanmış mikroiğne• Çözünen mikroiğne• Hidrojel oluşturan mikroiğne

ŞEKİL 1: Mikroiğnelerin sınıflandırılması.

rılmıştır. Bu mikroïğnelerin yapısı ve ilaç verme mekanizmaları Şekil 2’de gösterilmiştir.^{3,6} Ayrıca bir diğer sınıflandırma şekli de ilaç yüklü ve ilaçsız mikroïğnelerdir. Katı mikroïğneler ve içi boş mikroïğneler ilaçsız mikroïğne kapsamındadır ve etkin madde taşımayan tıbbi cihazlar olarak kabul edilebilmektedirler.⁸

KATI MİKROİĞNELER (SOLID MICRONEEDLES)

Katı mikroïğneler, herhangi bir etkin veya yardımcı madde içermeyip tek bir malzemeden oluşan sistemlerdir.¹² Katı mikroïğne cilde uygulandığında stratum korneum delinir ve mikroïğne çıkarıldığında deride mikro boyutta kanallar açılmış olur. Daha sonra bu bölgeye transdermal yama, solüsyon, krem, jel gibi farklı formdaki formülasyonlar uygulanır.¹³ Böylece etkin madde açılan kanallar sayesinde stratum korneum’u kolaylıkla geçerek dermal tabakaya pasif difüzyonla iletilmiş olur.¹⁴ Sonuçta katı mikroïğne deriye ön işlem olarak uygulanmış ve ardından uygulanan etkin maddenin penetrasyonunu artırmış, dolayısıyla da biyoyararlanımın artmasını sağlamıştır (Şekil 2).¹⁵ Bu şekilde ilaç verme yaklaşımı “poke and patch (dürt ve yama)” olarak geçmektedir.³ Ayrıca gözenepleri daha uzun süre açık tutan reaktifler kullanılarak etkin maddenin daha uzun süre iletilmesi sağlanabilir.¹²

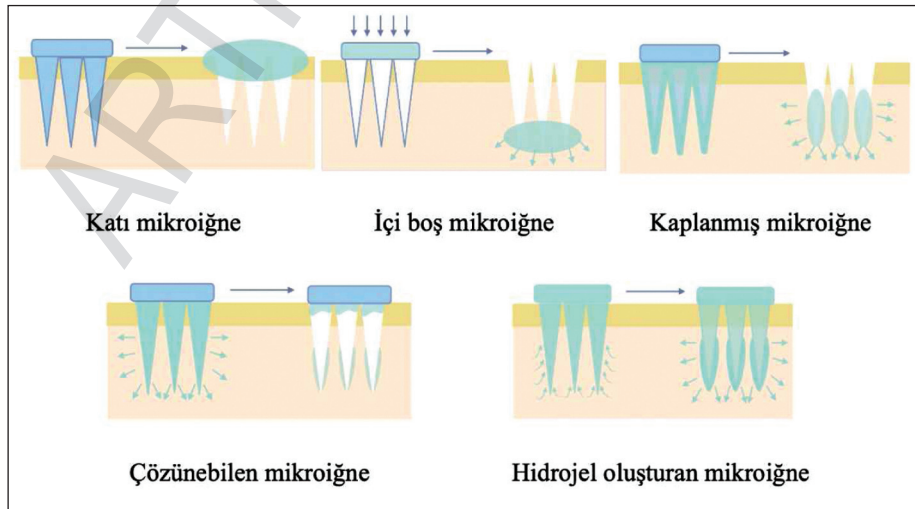
Katı mikroïğneler üstün mekanik özelliklere sahiptir ve üretimleri kolaydır.¹⁶ Üretiminde kullanılan

malzemeler genellikle silikonlar, metaller ve polimerlerdir.¹³ İçi boş mikroïğnelere kıyasla daha keskin uçlara sahiplerdir.¹⁶ Katı mikroïğnelerin dezavantajı ise tek seferde ilacın uygulanamaması ve iki aşamalı bir uygulama gerektirmesidir. Bu nedenle hastalar açısından pratik bir yöntem değildir.¹³

İÇİ BOŞ MİKROİĞNELER (HOLLOW MICRONEEDLES)

İçi boş mikroïğneler, adından da anlaşılacağı üzere bir iç deliğe sahiptir. Vücuda uygulandığında içerisine yüklenen ilaç formülasyonunu pasif difüzyonla veya şırınga, pompa ya da gaz kullanarak basınç yardımıyla iletilmesini sağlar (Şekil 2).³ Dışarıdan bir basınç uygulanmasıyla ilaç akış hızı hassasiyetle kontrol edilebilmekte ve daha kontrollü bir salım sağlanabilmektedir.¹⁷ İçi boş mikroïğneler ile ilaç verme yaklaşımı “poke and flow (dürt ve akış)” şeklinde geçmektedir.³

İçi boş mikroïğneler sıvı formülasyonların uygulanması için kullanılmaktadır. İçindeki boş alana daha fazla ilaç yüklenebildiğinden katı mikroïğnelere göre daha yüksek dozda ilaç uygulayabilme kapasitesi mevcuttur.^{15,16} Boş alanın çapı artırıldığında akış hızı artabilmektedir fakat bu mikroïğnenin gücünün ve keskinliğinin azalmasına yol açmaktadır.¹⁵ İçi boş mikroïğneler, molekülleri stratum korneum’dan direkt geçirip canlı epidermis ve dermise doğrudan ak-



ŞEKİL 2: Katı mikroïğne, içi boş mikroïğne, kaplanmış mikroïğne, çözünebilen mikroïğne, hidrojel oluşturan mikroïğne (Biorender ile oluşturulmuştur).

tarabildiğinden dolayı yüksek molekül ağırlıklı bileşiklerden insülin, aşı, oligonükleotitler gibi maddelerin verilmesinde avantaj sağlamaktadır.¹⁸ Hipodermik iğnelere olduğu gibi içi boş mikro iğnelere de akış hızı ve basıncın ayarlanmasını sağlayacak şekilde tasarlanabilmektedir.¹⁶

İçi boş mikro iğnelerin dezavantajları ise diğer türlere kıyasla daha zayıf yapıda olmaları, iğne tasarımı ve uygulanması için uğraş gerektirmeleridir.⁵ Ayrıca iğnenin ucunun dokuda tıkanma olasılığı vardır ve cilt dokusunun sıkı olmasından dolayı akışa karşı direnç gelişebilmektedir.³

KAPLANMIŞ MİKROİĞNELER (COATED MICRONEEDLES)

Kaplanmış mikro iğnelere, katı mikro iğnelerin yüzeylerinin bir ilaç formülasyonu ile kaplanmış şekilleridir.¹⁵ Formülasyonla kaplı tabaka, mikro iğne deriye yerleştirildikten sonra çözünür ve etkin maddenin derinin katmanlarına salımı gerçekleşir (Şekil 2). Bu şekilde ilaç salım yaklaşımı ise “coat and poke (kaplama ve dürtme)” şeklinde geçmektedir.³ Kaplanacak formülasyonun mikro iğne üzerinde bir film oluşturması ayrıca saklama ve uygulama esnasında bu tabakanın yapışkanlığını koruması beklenmektedir. Bunun için formülasyonun yeterli viskoziteye sahip olması gerekir.¹²

Bazı kaplama yöntemlerinde tüm mikro iğne kaplanabileceği gibi bazı yöntemlerde ise sadece iğne kısımları kaplanır, yama kısmı kaplanmaz. Mikro iğne seçici olarak kaplandığında daha kontrollü bir ilaç salımı sağlanmaktadır. İlaç kaplanırken ilacın mikro iğne üzerine tutunduğundan emin olunmalıdır ve kaplamanın homojen olmasına dikkat edilmelidir. Mikro iğne kaplama yöntemleri olarak daldırma kaplama, mürekkep püskürtmeli baskı, sprey kaplama, gaz jetli kurutma, elektrohidrodinamik atomizasyon sayılabilmektedir.³

Kaplanmış mikro iğnelere aşı, protein, peptid ve DNA gibi makromoleküllerin hızla iletilmesi için kullanılabilir.³ Kaplanmış mikro iğnelere aynı anda birden fazla ilacın verilmesi de mümkün olabilmektedir.¹⁵ Li ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada her bir iğne farklı ilaç formülasyonu ile kaplanmış ve tek bir yama üzerinde uygulanmıştır.¹⁹ Ayrıca ilaçları mikro iğne üzerinde katı hâlde bir kaplama olarak saklamak oda sıcaklığında dahi uzun va-

deli stabilitelerini artırabilmektedir.²⁰ Kaplanmış mikro iğnelere, katı mikro iğnelere kıyasla tek adımlı bir uygulama sağlar.²¹ Fakat formülasyon kaplamasının tekrarlanmasıyla kaplama kalınlığı artırılabilir de kaplanacak ilaç miktarı yine de sınırlıdır.¹² Bu nedenle kaplanmış mikro iğnelere potent moleküller veya ilaçlar için kullanılmaktadır.¹³

ÇÖZÜNEN MİKROİĞNELER (DISSOLVING MICRONEEDLES)

Çözünen mikro iğnelere, etkin maddenin biyouyumlu polimer veya şeker içeren çözünür yapıdaki bir matris içinde kapsülasyonu ile oluşmuştur.^{3,15} Mikro iğnenin uçları vücut sıvılarına temas ettikten sonra çözünür ve etkin madde salımı gerçekleşir [dürt ve bırak yaklaşımı (poke and release)] (Şekil 2).³ Salım kinetiği etkin maddenin polimerdeki çözünürlüğüne bağlıdır. Bu nedenle polimerin bileşiminin değiştirilmesi veya üretim sürecinde yapılacak değişikliklerle kontrollü salım sağlanabilmektedir.¹³ Etkin madde genellikle mikro iğnenin çözünür uç kısımlarında bulunmaktadır. Bu kısmın formülasyonu mekanik dayanıklılık sağlamalı, etkin madde ile uyumlu yardımcı maddeleri bulundurmalıdır.¹² Çözünen mikro iğnelere genellikle hyaluronik asit, kitosan, maltoz, sükröz, dekstran gibi karbonhidratlardan; albümin ve ipek fibroin gibi protein yapıları maddelerden ve PLGA, PLA, PVP, PVA, CMC gibi polimerlerden üretilmektedir. Bu polimerler parçalanabilir ve biyouyumludurlar.^{13,21,22} Bu tip mikro iğnelere uygulamadan sonra çözündüğü için sonrasında kesici alet atığı ve kontamine olmuş biyolojik atık oluşturmazlar.^{3,23} Üretimlerinin kolaylığı, tek adımda uygulanabiliyor olmaları ve yarı sentetik-sentetik polimerlerden üretilmesiyle üretim maliyetlerinin düşük olması avantajları arasındadır.^{3,24} Kaplı mikro iğnelere doz sınırlaması olduğu gibi çözünen mikro iğnelere de yüksek miktarda doz yüklemesi yapılamamaktadır.¹² Vücutta polimer birikmesi ise uzun süreli kullanımda oluşabilecek bir dezavantajdır.³

HİDROJEL OLUŞTURAN MİKROİĞNELER (HYDROGEL-FORMING MICRONEEDLES)

Hidrojel oluşturan mikro iğnelere diğer mikro iğne türlerine kıyasla daha yenidir.³ Bu mikro iğnelere uç kısımlar haricinde yama kısmı da ilaç taşımakta ve bu kısımlar hidrojel yapıları bir polimerden oluşmakta-

dır.¹² Hidrojeller hidrofilik çapraz bağlı polimerlerden oluşan, yüksek miktarlarda su emebilen 3 boyutlu ağısı yapılardır. Bu ağısı yapı polimerlerin oluştuğu monomerlerin arasında kovalent veya kovalent olmayan etkileşimler kurulmasıyla oluşmaktadır.^{25,26} Yapılarının ağısı ve gözenekli olması ilaçlara karşı yüksek oranda geçirgen olmalarını sağlamaktadır. Bu sayede belirli koşullar altında hidrojel yamalara daha fazla ilaç yüklemesi yapılabilen ve etkin maddenin istenen şekilde kontrollü salımı artırılabilir.²⁷ Mikroigne uygulandıktan sonra cilt sıvılarıyla karşılaştığında hidratlanmakta ve polimerik matris şişmektedir.^{12,28} Sonraki aşamada ise taşıdıkları etkin madde şişmiş matristen difüzyonla ortama salınmaktadır (Şekil 2).²⁸ Hidrojel oluşturan mikroignelerde etkin madde yama kısmı da dâhil olmak üzere mikroignenin her yerinde bulunduğundan yüksek miktarda ilaç yükleme kapasitesine sahiptir.¹² Sterilizasyonlarının kolay olması, uygulandıkları bölgeden kolayca çıkarılıyor olmaları da avantajları arasındadır.¹⁵ Ayrıca uygulandıktan sonra yumuşamaları yeniden kullanılmalarını engeller böylece enfeksiyon riski azaltılmış olur.³

MIKROİĞNE ÜRETİMİNDE KULLANILAN MATERYALLER

Mikroigne üretiminde kullanılacak materyal, üretilmek istenen mikroigne türüne göre seçilmektedir. Fakat sadece bu yeterli değildir.¹¹ Çünkü materyal seçimi ilaç salım hızı, üretim metodu, geometrik şekil gibi birçok özelliği etkilemektedir.⁵ Kullanılacak materyalden; mikroignenin taşıdığı moleküle zarar vermemesi, ilaç salımının kontrollü olmasına izin vermesi ve deriye uygulanabilecek şekilde mekanik güce sahip olması beklenmektedir.¹¹

MIKROİĞNE ÜRETİM YÖNTEMLERİ

MIKROELEKTROMANYETİK SİSTEMLER

Mikroelektromanyetik sistemler (MEMS), boyutları mikrometreden milimetreye kadar değişebilen, elektrik ve mekanik sistemlerin birleştirilmesiyle elde edilen 3 boyutlu sistemlerdir. Bu yöntemle katı ve içi boş mikroigneler üretilebildiği gibi ayrıca çözünen mikroignelerin kalıplarının üretilmesi de gerçekleştirilebilmektedir.³ MEMS, temel olarak 3 aşamadan

oluşmaktadır. İlk aşama ince film biriktirmedi. Bu aşama da bir tabaka üzerine birkaç nanometreden mikrometreye değişebilen kalınlığına sahip bir film oluşturulmaktadır. İkinci aşama bu ince film kaplamasının şekillendirilmesidir. Bu şekillendirme işlemi litografi ile olmaktadır. Bu aşamada oluşturulmak istenen şekil silikon gibi bir alt tabakaya aktarılmaktadır. Üçüncü ve son aşama ise aşındırmadır. İstenen tasarımı elde etmek için tabakanın açıkta kalan kısımlarını aşındırmak için bir asit veya fiziksel bir yöntem kullanılır.^{3,29}

LAZER KESİM

Lazer kesim yöntemi, metalden veya polimerden yapılan katı mikroignelerin üretiminde kullanılmaktadır. En sık kullanılan materyal paslanmaz çeliktir.¹² Bu yöntemde bilgisayar destekli tasarım [computer aided design (CAD)] ile üretilmek istenen mikroignenin şekli belirlenir ve istenilen yapı lazer ışını ile 2 boyutlu olarak oluşturulur. Daha sonra yapı sıcak suyla temizlenir ve 3 boyutlu hâle gelmesi için 90 derece bükülür.^{3,12} Bu yöntemle katı mikroignelerin dışında içi boş ve çözünen mikroigne kalıplarının üretilmesine dair çalışmalar mevcuttur.³

LAZER ABLASYON

Lazer ablasyon yöntemi, lazer kesimde olduğu gibi metal veya polimerden yapılan mikroignelerin üretiminde kullanılmaktadır. Bu yöntemde direkt olarak 3 boyutlu mikroigneler üretilebilmektedir. Lazer ışını plakaya üstten uygulanır daha sonra plaka lazer enerjisini absorplar, ısınır ve yapısına bağlı olarak buharlaşır ya da süblimleşir.¹²

MIKRO KALIPLAMA YÖNTEMİ (SOLVENT DÖKÜM)

Bu yöntem çözünen mikroigne üretimi için sıklıkla kullanılmaktadır. Mikro kalıplama yöntemi 3 aşamadan oluşmaktadır. İlk aşama ana kalıp olarak kullanılmak için güçlü bir malzemeden kalıp imalatıdır. İkinci aşama ana kalıptan negatif kalıp imalatıdır, ki bu amaçla tipik olarak polidimetilsiloksan (PDMS) kullanılır, son aşama ise negatif kalıptan mikroigneyi oluşturmaktır.³⁰ Oluşturulan kalıpların üzerine sıvı formülasyon dökülürken hava boşlukları oluşma ihtimaline karşılık bu boşluklar vakum veya santrifüj kullanılarak giderilmektedir.³

ATOMİZE PÜSKÜRTME YÖNTEMİ

Bu yöntemde sıvı formülasyon hava kaynağı yardımıyla bir nozülünden atomize bir şekilde püskürtülür. Bu şekilde PDMS kalıplara doldurulan formülasyon oda sıcaklığında 2 saat bekletilerek kurutulur. Bu şekilde katmanlı mikroigne üretimi de gerçekleştirilebilir. Ayrıca kalıp doldurma yönteminde karşılaşılan viskozite ve yüzey gerilimine bağlı problemler bu sayede minimuma indirilebilmektedir.^{3,31}

DAMLACIK KAYNAKLI HAVA ÜFLEME YÖNTEMİ

Damlacık kaynaklı hava üfleme [droplet-born air blowing (DAB)] yöntemi, çizim litografisi yöntemlerinden biridir. Mikroigne üretimi için kullanılması 2013 yılında Kim ve ark. tarafından önerilmiştir.³² Bu yöntemde sırasıyla formülasyon alt plakaya damlacıklar hâlinde yayılır, üst tabaka bu damlacıklara temas edecek şekilde alt tabaka üzerine getirilir, üst tabaka yukarı doğru hareket ettirilir ve viskoz damlacıklar uzamaya başlar. Daha sonra araya hava üflenir, böylece damlacıklardaki su uzaklaşmış olur. Bu şekilde damlalar şekillendirilerek katılaştırılır. DAB yöntemi ile çözünen bir mikroignenin 10 dk gibi kısa bir sürede üretilmesi mümkün olmaktadır.^{3,32}

PİPET ÇEKME

Pipet çekme yöntemiyle sadece camdan yapılmış içi boş mikroignelerin üretimi mümkün olmaktadır.³ Gupta ve ark., bir mikropipet çekiciyle ateşle parlatılmış borosilikat cam pipetleri çekerek insülin uygulanması için içi boş mikroigne üretimi gerçekleştirmişlerdir.³³

3 BOYUTLU BASKI (3D) (EKLEMELİ ÜRETİM)

3 boyutlu (3D) baskı, eklemeli üretim (additive manufacturing), katmanlı üretim terimleri temelde aynı şeyi ifade etmektedir. 3D baskı bir CAD kullanarak malzemelerin katman katman biriktirilmesiyle 3D nesne üretilmesi işlemidir.^{3,34} Günümüzde 3D yazıcı teknolojisiyle üretilmiş olan ve Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi [U.S. Food and Drug Administration (FDA)] tarafından onay alarak piyasada bulunan tek ilaç Spritam®'dir (Aprecia Pharmaceutical, Ohio, ABD).³⁵ 3D baskı, mikroignelerin ve kalıplarının üretimi için yeni bir araştırma alanını temsil etmektedir. Geleneksel üretim yöntemleriyle kıyaslandığında

basit üretim, düşük maliyet, karmaşık geometrik ürünlerin ve kişiye özgü nesnelere üretilmesi gibi avantajları mevcuttur.³ Mikroigne üretiminde kullanılan 3D baskı teknikleri kısaca incelenmiştir. Bu yöntemlerin avantaj ve dezavantajları Tablo 1'de özet şeklinde verilmiştir.

MİKROİĞNE ÜRETİMİNDE KULLANILAN 3D BASKI YÖNTEMLERİ

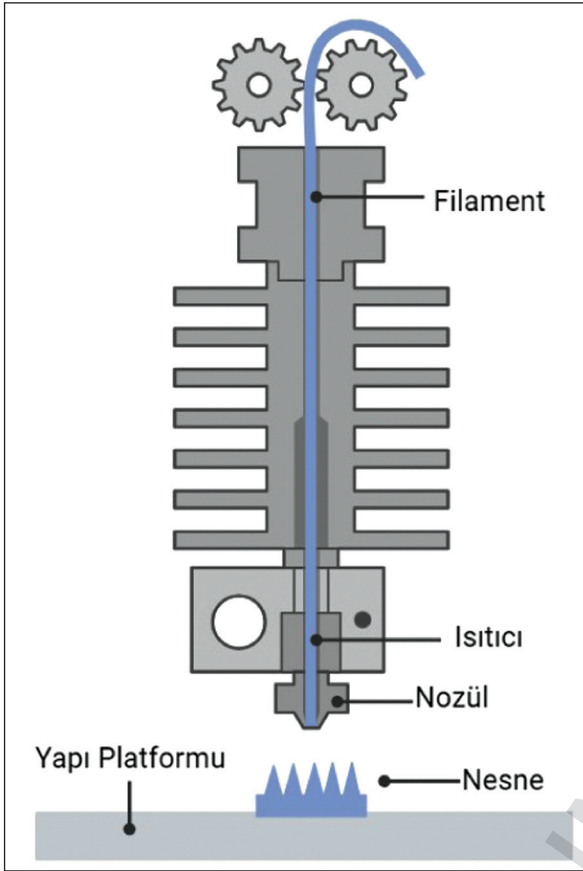
ERİYİK BİRİKTİRME YÖNTEMİ

Eriyik biriktirme yöntemi [fused deposition modeling (FDM)] veya erimiş filament üretimi malzeme ekstrüzyonuna dayanan ve farmasötik alanda en sık kullanılan 3D baskı tekniğidir.³⁵ Bu yöntemde önce termoplastik polimer filament hâline getirilir. Daha sonra bu filament 3D yazıcının nozulünde camsı geçiş sıcaklığının (Tg) çok az üzerine ısıtılır. Bilgisayar tarafından kontrol edilen bir dişli sayesinde istenilen şekli oluşturacak biçimde nozülünden plaka üzerine ekstrüde edilir (Şekil 3).^{3,35,36} Bu baskı yönteminde PLA, ABS, PVA, naylon gibi polimerler sıklıkla kullanılmaktadır.³

FDM birçok polimerle çalışılabilen, uygun maliyetli ve kolay bir yöntem olmasına rağmen mikroigne üretimi için ana sınırlaması rezolüsyonunun düşük olmasıdır.³ Üretilen mikroignelerin yüzeyi pürüzsüz olmadığından dolayı yüzeyi düzeltmek için ek işlemlere gereksinim duyulmaktadır. Luzuriaga ve ark. yaptıkları çalışmada, PLA kullanarak FDM yöntemiyle mikroigneler üretmeye çalışmışlardır. Fakat mikroigneler tekrarlayan üretimlerde aynı şekilde elde edilememiştir. Bu düşük rezolüsyonu gidermek için ilk defa üretimden sonra kimyasal aşındırma yapmışlardır.³⁷

STEREOLİTOGRAFI

Stereolitografi (SLA), lazer temelli sistemlerden fotopolimerizasyon tekniğine dayanmaktadır. Fotopolimerizasyon, ışığa duyarlı malzemelerin bir ışık kaynağı kullanarak şekillendirilmesidir. Işık kaynağı olarak lazer, UV veya ışık yayan diyot (LED) kullanılabilir.³⁵ SLA'da bir ışık kaynağından çıkan ışınlar sıvı reçine bulunan havuz üzerine gönderilir. Bu sıvı reçine ışığa duyarlıdır. Işıkla temas eden bölgesi kimyasal veya fiziksel yönden değişerek sertle-

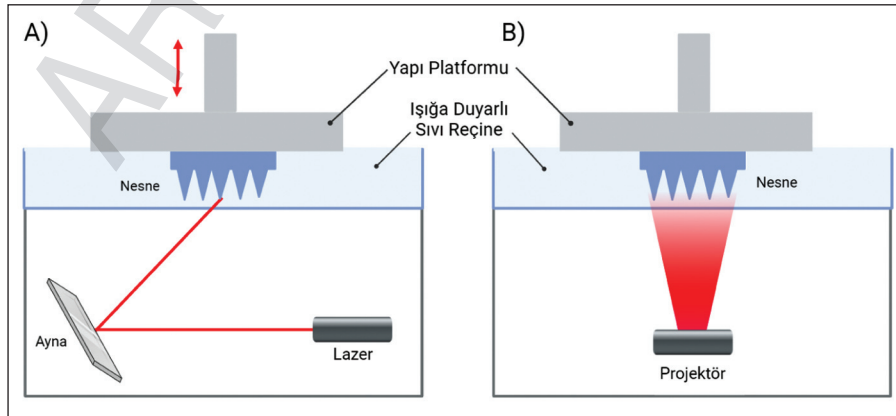


ŞEKİL 3: Eriyik biriktirme yöntemi ile mikroïğne üretimi (Biorender ile oluşturulmuştur).

şir, maruz kalmayan yerleri ise değişmeden sıvı hâlde kalır. Işık, reçine üzerine bilgisayar tarafından hedeflendirilir ve oluşturulmak istenen şekle göre sıvı reçine taranır. Bir katman taranıp sertleştikten sonra platform ayarlanan miktarda yükselir. Bu şekilde aynı işlem defalarca tekrarlanarak 3D olarak istenen ürün

elde edilmektedir (Şekil 4A). Üretimden sonra elde edilen ürün üzerindeki fazlalık polimerleri atmak için alkol kullanılır. En son adımda da üretilen nesneyi güçlendirmek için UV kabini kullanılmaktadır.^{3,34,35}

SLA ile hassas üretim yapılabilmesi, istenen boyut ve şekillerde hızlı üretime elverişli olması üstelik üretim sonrası yüzey pürüzsüzlüğü mikroïğne üretimi için SLA'nın en çok kullanılan 3D baskı tekniği olmasına imkân vermiştir.^{3,38} Aynı zamanda bu yöntemle mikroïğne kalıpları da üretilmektedir. Kalıp üretimi genellikle mikrofabrikasyon yöntemleri kullanılarak fotolitografi veya UV litografi ile yapılır fakat bu işlemler pahalı ve uzun işlemler olmakla beraber temiz odada gerçekleştirildiği için dezavantajlıdır. Bu bağlamda SLA yönteminin mikroïğne kalıp üretiminde kullanılması avantajlı olmaktadır.³⁸ Fakat SLA işlemleri uzun süreli bir işlemdir. Çünkü lazer ışını tüm katmanı bir anda şekillendirememekte spesifik bir zaman diliminde küçük bir alanı tarayabilmektedir.³⁵ Kullanılacak reçinelerin fotopolimer olması gerektiği ve bu nedenle nesnelerin stabilite problemleri bu yöntemi kısıtlayan özelliklerdir.³⁹ Ayrıca fotopolimerizasyonu kolaylaştırmak için kullanılacak fotobaşlatıcılar sitotoksik potansiyele sahiptir. Üretilen nesnedeki olası kalıntılar güvenlik açısından risklidir. Bu yöntemle ilk mikroïğne üretimi Ochoa ve ark. tarafından 2015 yılında bildirilmiştir.³⁸ Krieger ve ark. yaptıkları çalışmada, mikroïğneleri daha ince kesitler şeklinde üretmişler ve bu şekilde üretim yapıldığında oluşan pürüzlü-basamaklı görüntünün azaldığını görmüşlerdir. Fakat katman sayısı arttıkça üretim süresi artmıştır. Ayrıca mikroïğnelerin en boy



ŞEKİL 4: Stereolitografi yöntemi ile mikroïğne üretimi (A), dijital ışık işleme yöntemi ile mikroïğne üretimi (B) (Biorender ile oluşturulmuştur).

oranının cilde nüfuz etme gücünü etkilediği sonucuna varmışlardır.^{38,40}

SLA'nın mikroigne üretiminde kullanılmasının etkin ve fayda sağlayan bir yöntem olduğu anlaşılmıştır. Bu yöntemle basılan mikroignelerin yüzeylerin FDM yöntemine göre daha pürüzsüz olmasıyla deriye penetrasyon konusunda avantaj sağlamaktadır. Ayrıca düzgün yüzey üzerine yapılan kaplamanın da homojen olmasını sağlar. Bu şekilde doz uygulanması spesifik ve güvenilir olmaktadır. SLA ile mikroigne kalıpları da üretilmektedir. Bu kalıplar ile mikroignelerin seri üretimi mümkündür. Ayrıca yine kalıplar sayesinde SLA'da kullanılmak zorunda olunan reçineler yerine farklı tür polimerlerin (biyouyumlu, hidrofilik vb.) kullanılabilir olması reçinelerin olası toksisiteleriyle ilgili problemlerin önüne geçebilmektedir.³⁸

DİJİTAL IŞIK İŞLEME

Dijital ışık işleme [digital light processing (DLP)] yöntemi tıpkı SLA gibi lazer temelli bir yöntem olmakla birlikte SLA'nın geliştirilmiş hâlidir. Yöntemlerde kullanılan ışık kaynakları farklıdır. SLA'da kullanılan lazer yerine DLP'de projektör ışığı kullanılmaktadır (Şekil 4B).³⁵ Üretim sırasında ışığa duyarlı reçineler üzerindeki ışık yolunu ve ışık ışınlarını kontrol etmek için sürekli dönen mikro ölçekli aynalardan oluşan dijital bir mikro ayna cihazı kullanılır.⁴¹ Üretim SLA'ya benzer şekilde reçinenin polimerizasyonuna dayanır. Ancak reçineyi lazerle nokta nokta taramak yerine, DLP'de kullanılan projektör bir defada bütün 2D kesiti tarayarak sertleştirir.^{35,38} Bu nedenle SLA'ya kıyasla çok daha yüksek hızlıdır.³⁵ DLP, ekstrüzyon tabanlı ve mürekkep püskürtmeli 3D baskı yöntemleriyle karşılaştırıldığında baskı çözünürlüğü, verimlilik ve çalışma koşulları açısından da avantajlara sahiptir.⁴¹ Kısaca DLP yüksek çözünürlüklü üretim yapmak için oldukça uygun bir yöntemdir.³⁵

DLP'nin diğer yöntemlere göre avantajlı olması mikroigne ve mikroigne kalıpları üretimde de kullanılmasına imkân sağlamıştır. Boehm ve ark., DLP ile ana mikroigne kalıbı üretmiş ve ardından bu kalıbı mikro kalıplama yöntemiyle PDMS kalıp üretimi için bir şablon olarak kullanmıştır. Bu tür PDMS kalıplarından silindirik tabana sahip ve konik ucu olan Gantrez AN-139 mikroigneler üretmişlerdir.^{38,42}

SÜREKLİ SIVI ARAYÜZ ÜRETİMİ

Sürekli sıvı arayüz üretiminde [continuous liquid interface production (CLIP)], DLP projektörü tarafından oluşturulan UV ışınları sıvı reçine banyosunun altındaki oksijen geçirgen bir pencereden yansıtılmaktadır. Oksijen akışı kontrol edilerek reçinede şekillendirilmemiş alanlar oluşturulur. Buralar "ölü bölge" olarak adlandırılmaktadır. Ölü bölge, ilerleyen parçanın altında sıvı arayüzünü korurken sertleşmemiş kısım reçine banyosundan dışarı çekilmektedir.^{35,41} SLA'dan farklı olarak, CLIP'le yapılan üretimde ayırma ve yeniden hizalama adımları ortadan kaldırıldığından üretim sürekli ve hızlı bir şekilde gerçekleşmektedir. Bu sayede CLIP ile üretilen nesnelere katmanlı bir yapı gözlenmez ve nesnelere pürüzsüz bir yüzeye sahiptirler.³⁸ Bu avantajların yanı sıra fotopolimerize olabilen reçineler sınırlı olması dezavantajdır.³⁵

Geleneksel baskı yöntemleriyle kıyaslandığında ayırma ve yeniden hizalama adımlarını ortadan kaldırdığı için mikroigneler gibi yüksek çözünürlüklü yapıların üretiminde CLIP kullanılması hızlı üretim yapılmasına izin vermektedir. Ayrıca CLIP ile çoklu ilaç yüklü mikroigneler de üretilebilmektedir.³⁸ Fakat farmasötik ürünlerin ve özellikle de mikroigneler gibi karmaşık ürünler için CLIP'yi kullanmak oldukça maliyetlidir.⁴³

İKİ FOTON POLİMERİZASYONU (2PP)

2PP, malzemeleri polimerize etmek için lazer teknolojisini kullanan bir üretim yöntemidir.⁴¹ 2PP başlatma, yayılma ve sonlandırma olmak üzere 3 aşamadan oluşmaktadır. Başlatma aşamasında, ışığa duyarlı reçinelerin küçük hacmine yüksek sayısal açıklıklı bir mikroskop objektifiyle odaklanan femtosaniye lazer ışını tarafından foto başlatıcı moleküllerle kimyasal bağların koparılması gerçekleştirilir. Bu aşamada foto başlatıcılar uyarılma ile radikal türlere ayrışır. Yayılma aşamasında, radikal türler monomer radikalleri oluşturmak için monomerler ile etkileşime girer. Sonlandırma aşamasında ise iki monomer radikali bir araya gelerek polimerizasyon sonlandırılır.³⁸ İstenen nesnelere oluşturulduktan sonra fotorezist reçine içerisindeki aydınlatılmayan bölgeler yikanarak giderilir.⁴¹

2PP'nin diğer SLA yöntemleriyle kıyaslandığında daha iyi yapısal çözünürlüğe ve kaliteye sahip

olduğu görülmektedir. Bunun nedeni lazer darbe enerjisi ve uygulanan darbe sayısının kırınım sınırlarının ötesinde ayarlanabilmesidir.⁴¹ 2PP yönteminin avantajları arasında yüksek düzeyde esneklik sağlanması, çözünürlüğün ölçeklendirilebilmesi, gelişmiş geometri kontrolü ve ayrıca sürecin geleneksel tesislerde gerçekleştirilebilmesi sayılabilmektedir.³

2PP karmaşık mikroigne yapılarının üretimindeki performansı ve yüksek çözünürlüğü nedeniyle dikkat çekmektedir. Örneğin içi boş mikroigne üretiminde diğer yöntemler başarısız olurken 2PP ile başarılı bir şekilde üretim yapılabilir. 2PP ile ilk mikroigne üretimi Doraiswamy ve ark.nın bildirdiği içi boş mikroignelerdir. Çalışmada mikroigneler, organik-inorganik malzeme karışımından üretilmiş ve domuz derisine kırılmadan nüfuz edebildiği gösterilmiştir.^{38,44} 2PP ayrıca mikroigneleri seri üretmek için mikro kalıplama ile kullanılabilir. Fakat SLA ile de aynı şekilde üretim yapılabilir ve 2PP'den daha hızlı bir üretime imkân vermektedir. 2PP'nin baskı çözünürlüğünün iyi olmasına rağmen diğer fotopolimerizasyon yöntemlerindeki gibi sertleşmiş reçinenin fotopolimerizasyon sonrasında büzülmesi gibi sınırlamaları vardır. Bu durumda üretilen nesnede yapısal kusurlara neden olabilmektedir.³⁸

TOZ YATAĞI FÜZYON TEKNİKLERİ

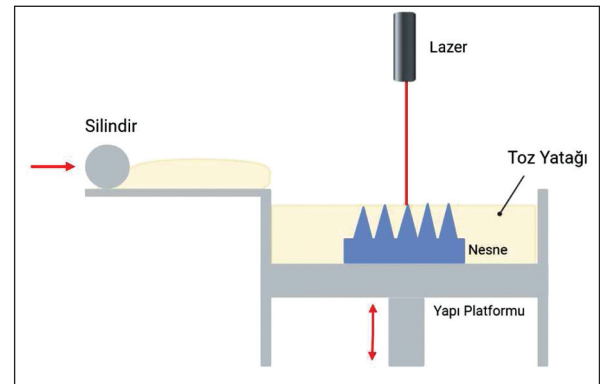
Toz yatağı füzyon teknikleri, lazer temelli sistemlerden olup termoplastik yapıdaki tozları termal enerji (lazer veya elektron ışın kaynağı) kullanarak sinterlemeye dayanmaktadır.³⁵ Sinterleme, toz parçacıklarının tozun erime noktasına ulaşmadan katı bir yapı oluşturacak şekilde birbirine yapışarak ısıtılması ve erimesidir. Eriyen tozlar kullanılan termal enerjiyle birbirine bağlanarak istenilen 3D nesne oluşturulmaktadır.^{35,38} Mikroigne üretim çalışmaları bulunan toz yatağı füzyon teknikleri seçici lazer sinterleme [selective laser sintering (SLS)], seçici lazer eritme [selective laser melting (SLM)] ve doğrudan metal lazer sinterleme [direct metal laser sintering (DMLS)] sayılabilmektedir.⁴³ Üç yöntemde temel olarak tozları lazer ile sinterlemeye dayanmakta ve aralarında ufak farklılıklar bulunmaktadır (Şekil 5).

SLS ile üretimde bir çözücü kullanılmadan çözünürlüğü yüksek 3D nesnelere elde edilebilmektedir. Fakat farmasötik amaçla kullanıldığında, yüksek

enerjili lazer yapıların ve ilaçların bozulmasına neden olabilmektedir.⁴⁵ Toz yatağı kullanılan baskı yöntemlerinde metalik alaşımlar (örneğin paslanmaz çelik, nikel, alüminyum ve titanyum) kullanılmaktadır. Fakat bu metallerin biyouyumluluğunun dikkate alınması gerekmektedir. Tozların kullanılması üretilen mikroignelerin pürüzlü yüzeye sahip olmasına neden olmakta, bu nedenle ek işlemlere ihtiyaç duyulmaktadır. Ayrıca SLM yönteminde son ürün lazer ile tozların eritilmesi yoluyla oluşturulmaktadır. Bu da kırılabilir ürünler elde edilebilmesine neden olabilmektedir.³⁸

Krieger ve ark., DMLS kullanarak tıbbi kullanıma uygun 316 L paslanmaz çelik tozundan katı mikroigneler üretmişlerdir. Elde edilen mikroignelerin tasarlanan boyutlardan daha kısa olduğu gözlenmiştir. Ayrıca mikroigneler keskin olmadığından ve pürüzlü bir yüzeye sahip olduğundan son işlem olarak elektro-parlatma işlemleri uygulamışlardır.^{43,46} Gieseke ve ark., biyouyumlu içi boş mikroigne üretmek amacıyla paslanmaz çelik alaşımı 316 L tozlarından bir mikro SLM sistemi geliştirmişlerdir. Bu yöntemle üretilen mikroignelerin yüzeylerinin tozların düzgün yayılmamasından dolayı pürüzlü olduğu görülmüştür. Ayrıca içi boş mikroignelerin bazı kısımları, duvar boyunca yüksek enerji girişinin neden olduğu toz yapışması nedeniyle bloke olmuştur. Daha pürüzsüz bir üretim için biriktirme mekanizmasının iyileştirilmesi gerekmektedir fakat buna rağmen içi boş mikroigne üretiminde SLM yönteminin potansiyeli olduğu anlaşılmıştır.^{38,47}

Mikroigne üretiminde kullanılan 3D baskı yönteminin avantaj ve dezavantajları Tablo 1'de verilmiştir.



ŞEKİL 5: Toz yatağı füzyon teknikleri ile mikroigne üretimi (Biorender ile oluşturulmuştur).

TABLO 1: 3D baskı tekniklerinin avantaj ve dezavantajları (Özet).

Yöntemler	Avantajlar	Dezavantajlar
Eriyik biriktirme yöntemi	<ul style="list-style-type: none">• Polimer çeşitliliği fazla• Uygun maliyet• Yazıcının kullanımı kolay	<ul style="list-style-type: none">• Rezolüsyonu düşük• Ürünler pürüzsüz değil, ek işlemlere ihtiyaç var• Sıcaklığa duyarlı maddeler için sakıncalı
SLA	<ul style="list-style-type: none">• Hassas üretim• İstenen boyut ve şekillerde üretim• Rezolüsyonu yüksek	<ul style="list-style-type: none">• Baskı süresi uzun• Fotopolimer kullanılmalı• Ürünlerin ışığa duyarlı olması• Toksikite riski
Dijital ışık işleme	<ul style="list-style-type: none">• SLA'ya kıyasla çok hızlı• Rezolüsyonu yüksek• Verimli	<ul style="list-style-type: none">• Fotopolimer kullanılmalı• Toksikite riski
Sürekli sıvı arayüz üretimi	<ul style="list-style-type: none">• Üretim sürekli ve hızlı• Katmanlı bir yapı gözlenmez, pürüzsüz nesne üretimi• Rezolüsyonu yüksek	<ul style="list-style-type: none">• Fotopolimer kullanılmalı• Yüksek maliyet
İki foton polimerizasyonu	<ul style="list-style-type: none">• Rezolüsyonu yüksek• Gelişmiş geometri kontrolü• Karmaşık yapıları mikroigne üretimi• İçi boş mikroigne üretimi	<ul style="list-style-type: none">• İçi boş mikroigne üretimi için SLA'dan yavaş• Fotopolimer kullanılmalı• Reçinenin büzülmesi
Toz yatağı füzyon teknikleri (Seçici lazer sinterleme, Seçici lazer eritme, Doğrudan metal lazer sinterleme)	<ul style="list-style-type: none">• Metal mikroigne üretimi mümkün• Rezolüsyonu yüksek• İçi boş mikroigne üretimi	<ul style="list-style-type: none">• Yüksek enerjili lazer yapı ve ilaçların yapısına zararlı• Ürünler pürüzsüz değil, ek işlemlere ihtiyaç var• Kırılgan ürün oluşumu

SLA: Stereolitografi.

Mikroigne üretimi yapılmış çalışmaların bir kısmı Tablo 2'de verilmiştir.

MİKROİĞNELERİN KARAKTERİZASYONLARI

Fiziksel Karakterizasyon: Mikroignelerin boyutları, geometrisi, yüzey morfolojisi; görsel inceleme, stereo mikroskopi ve optik veya taramalı elektron mikroskobu ile gözlenebilmektedir.⁴³ Mikroignelerin yüzey özellikleri damla şekli analizi ve temas açısı ölçümleriyle belirlenebilmektedir.⁴⁸

Mekanik Karakterizasyon: Mikroigneler cilde yerleştirilmeleri ve çıkarılmaları esnasında elastik olmayan veya elastik dengesizlik nedeniyle bükülme ve kırılma eğilimindedir. Mikroigneler cilde nüfuz etmek ve ilacı iletebilmek için yeterli mekanik güce sahip olmalıdır. Bu nedenle mikroignelerin mekanik özelliklerinin değerlendirilmesi gerekmektedir.

1. Kırılma Kuvveti Testleri

- Eksenel Kırılma Kuvveti Testleri: Bu test ile

enine kuvvetlerin mikroigne yapısı üzerinde oluşturduğu hatalar ölçülmektedir.⁴³

■ Enine Kırılma Kuvveti Testleri: Enine kırılma kuvveti testi ile eksenel kuvvet testinde olduğu gibi mikroignelerin cilde yerleştirilmesi esnasındaki bükülme davranışını tahmin edilebilmektedir.¹⁶

■ Taban Plakası Mukavemet ve Esneklik Testleri: Mikroigne taban plakasının cilde uygun yerleştirilmesi için uygulama esnasında kırılmayacak kadar bir miktar esnek olması gerekmektedir. Bu nedenle taban plakasının mukavemeti belirlenmelidir.⁴³

2. Yerleştirme Testleri

Cildin viskoelastik özellikleri nedeniyle mikroignelerin tamamının deriye yerleştirilmesinin zor olduğu bilinmektedir. Gerçek derinliği belirlemek için konfokal lazer taramalı mikroskopi, X-ışını iletim hesaplamalı tomografi ve optik koherens tomografi kullanılmaktadır. Histolojik kesit alma ve boyama gibi

TABLO 2: Mikroigne üretimi yapılan çalışmalara örnekler.

Üretim yöntemi	Mikroigne tipi	Materyal	Çalışmanın adı
MEMS	İç boş Kaplı	SU-8 Silikon	MEMS litografi teknolojisi ile mikroigne dizisi kalıbının hazırlanması (2020) ⁵⁰ MEMS mikroigne dizisi ile model ilaç bileşiklerinin kontrollü transdermal verilmesi (2005) ⁵¹
Lazer kesim	İç boş	PLA	Biyolojik olarak parçalanabilen polimer ile yüksek en-boy oranlı ince deliklerin lazerle üretimi ve mikroigne hazırlanması (2007) ⁵²
Lazer ablasyon	Katı	Polipropilen, polikarbonat	Farklı kalıplı malzemeleri lazerle aşındırılmış mikroigne kaviteleminin geometrisinin kontrol edilmesi ve polimer enjeksiyon kalıplamada replikasyon doğruluğunun değerlendirilmesi (2021) ⁵³
Atomize püskürtme	Çözünmeyen	Şeker-polimer karışımı	Atomize püskürtme işlemi kullanılarak çözünmeyen mikroigne üretimi: Mikroigne bileşiminin deri penetrasyonu üzerindeki etkisi (2014) ⁵⁴
Damlalık kaynaklı hava üfleme yöntemi	Çözünmeyen	Karboksimelli sülföz (CMC)	Çözünbilir mikroigne üretimi için gölge maske destekli damlalık kaynaklı hava üfleme yöntemi (2017) ⁵⁵
3D baskı	Çözünmeyen	PLA	Östradiol valeratın uzun süreli transdermal ilaç uygulaması için 3D baskılı PLA mikroigne dizilerinin hazırlanması ve karakterizasyonu (2022) ⁵⁶
	Kaplanmış	Sınıf I reçine	Intradermal insülin uygulaması için SLA kullanılarak 3D baskılı mikroigne yamaları (2019) ⁵⁷
	Hidrojel	Poli(etilen glikol diakrilat (PEG400DA)	Yüksek hassasiyetli dijital ışık işleme dayalı 3D baskılı çok fonksiyonlu hidrojel mikroigneler (2019) ⁵⁸
	Kaplanmış	Poli(etilen glikol diakrilat (PEGDA)	Transdermal yolla protein uygulaması için mikroignelerin alansal olarak kontrollü kaplanması (2018) ⁵⁹
	İç boş	Ormocer® (Fraunhofer ISC, Almanya)	Mikro yapı tıbbi cihazlar için organik-inorganik hibrit biyomalzemelerin iki fotoniya indüklenen polimerizasyonu (2006) ⁶⁰
	İç boş	Paslanmaz çelik alaşımı	İlaç taşıyıcı sistemlerinin katmanlı üretimi (2020) ⁴⁷
		Seçici lazer eritme, Doğrudan metal lazer sintierleme	

MEMS: Mikroelektromanyetik sistemler; PLA: Polilaktik asit; SLA: Stereolitografi.

yöntemler ile de mikroigne yerleştirme derinliği tahmin edilebilmektedir.⁴⁹

3. Cildi tahriş etme özelliğinin incelenmesi

Cilde mikroigne yerleştirilmesiyle en sık görülen yan etki, uygulama bölgesinde hafif ve geçici eritem olmaktadır. Mikroignelerin oluşturduğu cilt tahrişi dermatoskopik veya stereo mikroskopik olarak gözlemlenebilir.⁴⁹ Transepidermal su kaybı [transepidermal water loss (TEWL)] ölçümü ile ise mikroignelerin cilt bariyeri bütünlüğü üzerindeki etkisi incelenebilmektedir. TEWL'nin düşük çıkması sağlam ciltte gözlenir. Eğer mikroigne cilde başarılı bir şekilde yerleştirildiyse cilt bariyer fonksiyonu bozulduğundan dolayı TEWL artar.^{43,49}

Permeabilite Çalışmaları: Mikroignelerin dermal geçirgenliğinin belirlenmesinde en sık kullanılan yöntem difüzyon hücreleridir. Difüzyon hücreleri bir membranla ayrılmış donör bölgesi ve reseptör bölgesinden oluşmaktadır. Membran olarak da *ex vivo* insan veya hayvan derisi ya da yapay bir polimerik membran kullanılabilir. Fakat fizyolojik uygunluğu artırmak için *ex vivo* model olarak deri parçaları yaygın şekilde kullanılmaktadır.⁴⁹

3D BASKI TEKNOLOJİSİYLE MİKROİĞNE ÜRETİMİ YAPILAN ÇALIŞMALAR

Khosraviboroujeni ve ark., 2022 yılında FDM yöntemi ile östradiol valerat içeren biyolojik olarak parçalanabilen polimerik mikroigneler geliştirmişlerdir. Çalışmada FDM yöntemi ile enjeksiyon hacim doldurma tekniklerinin kombinasyonu kullanılmıştır. Mikroigneleri 1,75 mm çapına sahip PLA filamentleri kullanılarak basmışlar, östradiol valerattan oluşan ilaç-taşıyıcı karışımı 3D baskılı mikroignelerin rezervuarına doğrudan enjekte etmişlerdir. Mikroignelerin çözünürlüğünün artırılması amacıyla üretim sonrası NaOH ile kimyasal

KAYNAKLAR

1. Jeong WY, Kwon M, Choi HE, Kim KS. Recent advances in transdermal drug delivery systems: a review. *Biomater Res.* 2021;25(1):24. PMID: 34321111; PMCID: PMC8317283.
2. Phatale V, Vaiphei KK, Jha S, Patil D, Agrawal M, Alexander A. Overcoming skin barriers through advanced transdermal drug delivery approaches. *J Control Release.* 2022;351:361-80. PMID: 36169040.
3. Tucak A, Sirbulalo M, Hindija L, Rahić O, Hadžiabdić J, Muhamedagić K, et al. Microneedles: characteristics, materials, production methods and commercial development. *Micromachines (Basel).* 2020;11(11):961. PMID: 33121041; PMCID: PMC7694032.
4. Prausnitz MR, Langer R. Transdermal drug delivery. *Nat Biotechnol.* 2008;26(11):1261-8. PMID: 18997767; PMCID: PMC2700785.
5. Erkuş H. Transdermal ilaç dağıtımı için antibiyotik yüklü GelMA mikro iğnelerin üretimi ve karakterizasyonu [Yüksek lisans tezi]. İstanbul: Yıldız Teknik Üniversitesi; 2023. [Erişim tarihi: 22 Mart 2024]. Erişim linki: <https://tez.yok.gov.tr/UlusalTezMerkezi/tezSorguSonucYeni.jsp> (Kaynağa direkt ulaşılacak link eklenerek erişim tarihi güncellenmelidir.)
6. Özcan K, İlbasmış S. Transdermal ve dermal terapötik sistemlerde ilaç geçişini artırma stratejileri: geleneksel derleme [Strategies to enhance drug pass in transdermal and dermal therapeutic systems: traditional review]. *J Lit Pharm Sci.* 2023;12(3):228-41. doi:10.5336/pharmsci.2023-96724
7. Guillot AJ, Cordeiro AS, Donnelly RF, Montesinos MC, Garrigues TM, Melero A. Microneedle-based delivery: an overview of current applications and trends. *Pharmaceutics.* 2020;12(6):569. PMID: 32575392; PMCID: PMC7355570.
8. Li R, Zhang L, Jiang X, Li L, Wu S, Yuan X, et al. 3D-printed microneedle arrays for drug delivery. *J Control Release.* 2022;350:933-48. PMID: 35977583.
9. Prausnitz MR. Engineering microneedle patches for vaccination and drug delivery to skin. *Annu Rev Chem Biomol Eng.* 2017;8:177-200. PMID: 28375775.
10. Jeong HR, Lee HS, Choi IJ, Park JH. Considerations in the use of microneedles: pain, convenience, anxiety and safety. *J Drug Target.* 2017;25(1):29-40. PMID: 27282644.
11. Bariya SH, Gohel MC, Mehta TA, Sharma OP. Microneedles: an emerging transdermal drug delivery system. *J Pharm Pharmacol.* 2012;64(1):11-29. PMID: 22150668.
12. Jung JH, Jin SG. Microneedle for transdermal drug delivery: current trends and fabrication. *J Pharm Investig.* 2021;51(5):503-17. PMID: 33686358; PMCID: PMC7931162.
13. Larrañeta E, Lutton RE, Woolfson AD, Donnelly RF. Microneedle arrays as transdermal and intradermal drug delivery systems: Materials science, manufacture and commercial development. *Mater Sci Eng R.* 2016;104:1-32. <https://doi.org/10.1016/j.mser.2016.03.001>
14. Gupta J, Gill HS, Andrews SN, Prausnitz MR. Kinetics of skin resealing after insertion of microneedles in human subjects. *J Control Release.* 2011;154(2):148-55. PMID: 21640148; PMCID: PMC3164267.
15. Waghule T, Singhvi G, Dubey SK, Pandey MM, Gupta G, Singh M, et al. Microneedles: a smart approach and increasing potential for transdermal drug delivery system. *Biomed Pharmacother.* 2019;109:1249-58. PMID: 30551375.
16. Aldawood FK, Andar A, Desai S. A comprehensive review of microneedles: types, materials, processes, characterizations and applications. *Polymers (Basel).* 2021;13(16):2815. PMID: 34451353; PMCID: PMC8400269.
17. Bal SM, Ding Z, van Riet E, Jiskoot W, Bouwstra JA. Advances in transcutaneous vaccine delivery: do all ways lead to Rome? *J Control Release.* 2010;148(3):266-82. PMID: 20869998.
18. Ita K. Transdermal delivery of drugs with microneedles-potential and challenges. *Pharmaceutics.* 2015;7(3):90-105. PMID: 26131647; PMCID: PMC4588187.
19. Li S, Li W, Prausnitz M. Individually coated microneedles for co-delivery of multiple compounds with different properties. *Drug Deliv Transl Res.* 2018;8(5):1043-52. PMID: 29948917; PMCID: PMC6113086.
20. Gill HS, Prausnitz MR. Coated microneedles for transdermal delivery. *J Control Release.* 2007;117(2):227-37. PMID: 17169459; PMCID: PMC1853346.
21. Yang D, Chen M, Sun Y, Jin Y, Lu C, Pan X, et al. Microneedle-mediated transdermal drug delivery for treating diverse skin diseases. *Acta Biomater.* 2021;121:119-33. PMID: 33285323.
22. Wang C, Jiang X, Zeng Y, Terry RN, Li W. Rapidly separable microneedle patches for controlled release of therapeutics for long-acting therapies. *Med Drug Discov.* 2022;13:100118. <https://doi.org/10.1016/j.medidd.2021.100118>
23. Kim YC, Park JH, Prausnitz MR. Microneedles for drug and vaccine delivery. *Adv Drug Deliv Rev.* 2012;64(14):1547-68. PMID: 22575858; PMCID: PMC3419303.
24. Nagarkar R, Singh M, Nguyen HX, Jonnalagadda S. A review of recent advances in microneedle technology for transdermal drug delivery. *J Drug Deliv Sci Technol.* 2020;59:101923. <https://doi.org/10.1016/j.jddst.2020.101923>
25. Carreño G, Pereira A, Ávila-Salas F, Marican A, Andrade F, Roca-Melendres MM, et al. Development of "on-demand" thermo-responsive hydrogels for anti-cancer drugs sustained release: Rational design, in silico prediction and in vitro validation in colon cancer models. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl.* 2021;131:112483. PMID: 34857269.
26. Filho D, Guerrero M, Pariguana M, Marican A, Durán-Lara EF. Hydrogel-based microneedle as a drug delivery system. *Pharmaceutics.* 2023;15(10):2444. PMID: 37896204; PMCID: PMC10609870.
27. Swain S, Singh AP, Yadav RK. A review on polymer hydrogel and polymer microneedle based transdermal drug delivery system. *Mater. Today Proc.* 2022;61:1061-6. <https://doi.org/10.1016/j.matpr.2021.10.320>
28. Courtenay AJ, McAlister E, McCrudden MTC, Vora L, Steiner L, Levin G, et al. Hydrogel-forming microneedle arrays as a therapeutic option for transdermal esketamine delivery. *J Control Release.* 2020;322:177-86. PMID: 32200001; PMCID: PMC7262583.
29. Chircov C, Grumezescu AM. Microelectromechanical Systems (MEMS) for biomedical applications. *Micromachines (Basel).* 2022;13(2):164. PMID: 35208289; PMCID: PMC8875460.
30. Tarbox TN, Watts AB, Cui Z, Williams RO 3rd. An update on coating/manufacturing techniques of microneedles. *Drug Deliv Transl Res.* 2018;8(6):1828-43. PMID: 29288358.
31. McGrath MG, Vucen S, Vrdoljak A, Kelly A, O'Mahony C, Crean AM, et al. Production of dissolvable microneedles using an atomised spray process: effect of microneedle composition on skin penetration. *Eur J Pharm Biopharm.* 2014;86(2):200-11. PMID: 23727511.
32. Kim JD, Kim M, Yang H, Lee K, Jung H. Droplet-born air blowing: novel dissolving microneedle fabrication. *J Control Release.* 2013;170(3):430-6. PMID: 23742882.
33. Gupta J, Felner EI, Prausnitz MR. Minimally invasive insulin delivery in subjects with type 1 diabetes using hollow microneedles. *Diabetes Technol Ther.* 2009;11(6):329-37. Erratum in: *Diabetes Technol Ther.* 2009;11(7):471. PMID: 19459760; PMCID: PMC2779563.
34. Yadav PK, Das S, Das MK. 3D-Microneedles: a novel approach for skin directed delivery and its application. *Polym Plast Technol Mater.* 2023;62(11):1364-93. doi:10.1080/25740881.2023.2207203
35. Çobanoğlu E, Varan C, Bilensoy E. Yazıcılar ve baskı teknolojilerinin farmasötik alanda kullanımı [Use of printers and printing technologies in pharmaceutical field]. *Fabard J Pharm Sci.* 2021;46(1):43-78. <https://dergi.fabard.org.tr/pdf/volum46/issue1/43-78.pdf>

36. Gültekin HE. 3D baskılamaya tekniği ile ilaç formülasyonlarının hazırlanmasına yönelik çalışmalar [Doktora tezi]. Ankara: Gazi Üniversitesi; 2020. [Erişim tarihi: 22 Mart 2024]. Erişim linki: <https://tez.yok.gov.tr/UlusalTezMerkezi/tez-SorguSonucYeni.jsp>(Kaynağa direkt ulaşılacak link eklenerek erişim tarihi güncellenmelidir.)
37. Luzuriaga MA, Berry DR, Reagan JC, Smaldone RA, Gassensmith JJ. Biodegradable 3D printed polymer microneedles for transdermal drug delivery. *Lab Chip*. 2018;18(8):1223-30. PMID: 29536070.
38. Detamornrat U, McAlister E, Hutton ARJ, Larrañeta E, Donnelly RF. The role of 3D printing technology in microengineering of microneedles. *Small*. 2022;18(18):e2106392. PMID: 35362226.
39. Saydam M. Üç boyutlu baskı tekniği ile yetim ilaç içeren katı ilaç formülasyonlarının tasarımı kalite (Qbd) prensiplerine dayanılarak geliştirilmesi [Doktora tezi]. Ankara: Gazi Üniversitesi; 2021. [Erişim tarihi: 22 Mart 2024] Erişim linki: <https://tez.yok.gov.tr/UlusalTezMerkezi/tez-SorguSonucYeni.jsp>(Kaynağa direkt ulaşılacak link eklenerek erişim tarihi güncellenmelidir.)
40. Krieger KJ, Bertollo N, Dangol M, Sheridan JT, Lowery MM, O'Cearbhaill ED. Simple and customizable method for fabrication of high-aspect ratio microneedle molds using low-cost 3D printing. *Microsyst Nanoeng*. 2019;5:42. PMID: 31645996; PMCID: PMC6799892..
41. Olowe M, Parupelli SK, Desai S. A review of 3D-printing of microneedles. *Pharmaceutics*. 2022;14(12):2693. PMID: 36559187; PMCID: PMC9786808..
42. Boehm RD, Miller PR, Hayes SL, Monteiro-Riviere NA, Narayan RJ. Modification of microneedles using inkjet printing. *AIP Adv*. 2011;1(2):22139. PMID: 22125759; PMCID: PMC3217292..
43. Sirbubalo M, Tucak A, Muhamedagic K, Hindija L, Rahić O, Hadžiabdić J, et al. 3D printing-a "Touch-Button" approach to manufacture microneedles for transdermal drug delivery. *Pharmaceutics*. 2021;13(7):924. PMID: 34206285; PMCID: PMC8308681..
44. Doraiswamy A, Jin C, Narayan RJ, Mageswaran P, Mente P, Modi R, et al. Two photon induced polymerization of organic-inorganic hybrid biomaterials for microstructured medical devices. *Acta Biomater*. 2006;2(3):267-75. PMID: 16701886.
45. Fina F, Goyanes A, Gaisford S, Basit AW. Selective laser sintering (SLS) 3D printing of medicines. *Int J Pharm*. 2017;529(1-2):285-93. PMID: 28668582.
46. Krieger KJ, Liegey J, Cahill EM, Bertollo N, Lowery MM, O'Cearbhaill ED. Development and evaluation of 3D-printed dry microneedle electrodes for surface electromyography. *Adv Mater Technol*. 2020;5(10):2000518. doi: 10.1002/admt.202000518
47. Gieseke M, Senz V, Vehse M, Fiedler S, Irsig R, Hustedt M, et al. Additive manufacturing of drug delivery systems. *BIOMED ENG-BIOMED TE*. 2012;57(SI-1-Track-S):398-401. <https://doi.org/10.1515/bmt-2012-4109>
48. Xenikakis I, Tsongas K, Tziatzimis EK, Zacharis CK, Theodoroula N, Kaloigianni EP, et al. Fabrication of hollow microneedles using liquid crystal display (LCD) vat polymerization 3D printing technology for transdermal macromolecular delivery. *Int J Pharm*. 2021;597:120303. PMID: 33540009.
49. Sabri AH, Kim Y, Marlow M, Scurr DJ, Segal J, Banga AK, et al. Intradermal and transdermal drug delivery using microneedles - Fabrication, performance evaluation and application to lymphatic delivery. *Adv Drug Deliv Rev*. 2020;153:195-215. PMID: 31634516.
50. Wang J, Wang H, Lai L, Li Y. Preparation of microneedle array mold based on MEMS lithography technology. *Micromachines (Basel)*. 2020;12(1):23. PMID: 33379341; PMCID: PMC7824563.
51. Xie Y, Xu B, Gao Y. Controlled transdermal delivery of model drug compounds by MEMS microneedle array. *Nanomedicine*. 2005;1(2):184-90. PMID: 17292077.
52. Aoyagi S, Izumi H, Isono Y, Fukuda M, Ogawa H. Laser fabrication of high aspect ratio thin holes on biodegradable polymer and its application to a microneedle. *Sens Actuators A: Phys*. 2007;139(1-2):293-302. <https://doi.org/10.1016/j.sna.2006.11.022>
53. Evens T, Malek O, Castagne S, Seveno D, Van Bael A. Controlling the geometry of laser ablated microneedle cavities in different mould materials and assessing the replication fidelity within polymer injection moulding. *J. Manuf. Process*. 2021;62:535-45. <https://doi.org/10.1016/j.jmapro.2020.12.035>
54. McGrath MG, Vučen S, Vrđoljak A, Kelly A, O'Mahony C, Crean AM, et al. Production of dissolvable microneedles using an atomised spray process: effect of microneedle composition on skin penetration. *Eur J Pharm Biopharm*. 2014;86(2):200-11. PMID: 23727511.
55. Wu L, Takama N, Park J, Kim B, Kim J, et al. Shadow mask assisted droplet-born air-blowing method for fabrication of dissolvable microneedle. In 2017 IEEE 12th International Conference on Nano/Micro Engineered and Molecular Systems (NEMS); 2017 April 9-12; Los Angeles, CA. USA; 2017. p.456-9. doi:10.1109/NEMS.2017.8017064
56. Khosraviboroujeni A, Mirdamadian SZ, Minaiyan M, Taheri A. Preparation and characterization of 3D printed PLA microneedle arrays for prolonged transdermal drug delivery of estradiol valerate. *Drug Deliv Transl Res*. 2022;12(5):1195-208. PMID: 34024015.
57. Economidou SN, Pere CPP, Reid A, Uddin MJ, Windmill JFC, Lamprou DA, Douroumis D. 3D printed microneedle patches using stereolithography (SLA) for intradermal insulin delivery. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*. 2019;102:743-55. PMID: 31147046.
58. Yao W, Li D, Zhao Y, Zhan Z, Jin G, Liang H, Yang R. 3D printed multi-functional hydrogel microneedles based on high-precision digital light processing. *Micromachines (Basel)*. 2019;11(1):17. PMID: 31877987; PMCID: PMC7019295.
59. Caudill CL, Perry JL, Tian S, Luft JC, DeSimone JM. Spatially controlled coating of continuous liquid interface production microneedles for transdermal protein delivery. *J Control Release*. 2018;284:122-32. PMID: 29894710.
60. Doraiswamy A, Jin C, Narayan RJ, Mageswaran P, Mente P, Modi R, et al. Two photon induced polymerization of organic-inorganic hybrid biomaterials for microstructured medical devices. *Acta Biomater*. 2006;2(3):267-75. PMID: 16701886.