T.C.

YILDIZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ

FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

# TRANSDERMAL İLAÇ DAĞITIMI İÇİN ANTİBİYOTİK YÜKLÜ GELMA MİKRO İĞNELERİN ÜRETİMİ VE KARAKTERİZASYONU

Hüseyin ERKUŞ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Biyomühendislik Anabilim Dalı

Biyomühendislik Programı

Danışman

Doç. Dr. Cem Bülent ÜSTÜNDAĞ

Ocak, 2023

T.C.

YILDIZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ

FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

# TRANSDERMAL İLAÇ DAĞITIMI İÇİN ANTİBİYOTİK YÜKLÜ GELMA MİKROİĞNELERİN ÜRETİMİ VE KARAKTERİZASYONU

Hüseyin ERKUŞ tarafından hazırlanan tez çalışması 30.01.2023 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından Yıldız Teknik Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Biyomühendislik Anabilim Dalı, Biyomühendislik Programı **YÜKSEK LİSANS TEZİ** olarak kabul edilmiştir.

Doç. Dr. Cem Bülent ÜSTÜNDAĞ
Yıldız Teknik Üniversitesi
Danışman

**Jüri Üyeleri**

Doç. Dr. Cem Bülent ÜSTÜNDAĞ, Danışman
Yıldız Teknik Üniversitesi _____

Doç. Dr. Esma ÖZEROL, Üye
Yıldız Teknik Üniversitesi _____

Prof. Dr. Oğuzhan GÜNDÜZ, Üye
Yıldız Teknik Üniversitesi _____

Danışmanım Doç. Dr. Cem Bülent ÜSTÜNDAĞ sorumluluğunda tarafımca hazırlanan Transdermal İlaç Dağıtımı için Antibiyotik Yüklü GelMA Mikroiğnelerin Üretimi ve Karakterizasyonu başlıklı çalışmada veri toplama ve veri kullanımında gerekli yasal izinleri aldığımı, diğer kaynaklardan aldığım bilgileri ana metin ve referanslarda eksiksiz gösterdiğimi, araştırma verilerine ve sonuçlarına ilişkin çarpıtma ve/veya sahtecilik yapmadığımı, çalışmam süresince bilimsel araştırma ve etik ilkelerine uygun davrandığımı beyan ederim. Beyanımın aksinin ispatı halinde her türlü yasal sonucu kabul ederim.

Hüseyin ERKUŞ

*Biricik Aileme*

*ve*

*Kahramanmaraş Depreminde Hayatını Kaybeden Sevdiklerime*

# TEŞEKKÜR

Belli bir çalışma sonucu yüksek lisans tezimi tamamlamış bulunuyorum. Tezimin bu kısmında bana her daim yardım etmiş, desteklemiş ve yanımda bulunmuş kişilere teşekkür etmek istiyorum.

İnsanın her zaman en büyük destekçisi olduğuna inandığım ve ilk teşekkür etmem gereken kişiler olduğunu düşündüğüm için; beni bugüne kadar büyüten, destekleyen, yanımda olan aileme çok teşekkür ederim.

Lisans hayatımda da olduğu gibi yüksek lisans serüveninde de danışmanlığımı yürüten, bana her türlü konuda destek veren, fikir hocalığı yapan, her zaman yanımda duran hocam Doç. Dr. Cem Bülent ÜSTÜNDAĞ'a teşekkür ederim. Hem tez sunumumda jürilik yapan hem de laboratuvarını açıp hiçbir kısıtlama olmadan kullanmamıza izin veren Prof. Dr. Oğuzhan GÜNDÜZ hocama; yine tez sınavında jürilik yapan ve daha önce proje yapma imkanı bulduğum Doç. Dr. Esma ÖZEROL hocama; yüksek lisans sürecinde bana destek olan Prof. Dr. Musa TÜRKER hocama ve eğitim hayatım boyunca bende emeği olduğunu düşündüğüm diğer tüm hocalarıma teşekkür ederim.

Gerek çalışmanın başından sonuna kadar olan süreçte gerek tez yazım sürecinde gösterdiği emek, sağladığı motivasyon ve çalışmam için teşvik ettiği için arkadaşım Tuba BEDİR'e; tez çalışmasına başladığımdan beri bana her konuda yardımcı olan ve beraber çalışmaktan zevk aldığım arkadaşım Dilruba BAYKARA'ya; çalışma süresince bana yardımcı olmuş, fikir alışverişinde bulunduğum ve beraber çok eğlendiğim arkadaşlarıma çok teşekkür ederim.

Son olarak bu çalışmanın gerçekleştiği yer olan Nanoteknoloji ve Biyomalzemeler Uygulama ve Araştırma Merkezi'ne (NBUAM) ve değerli üyelerine teşekkür ederim. Özel bir teşekkürü de yüksek lisans sürecinde bir yıl boyunca destekledikleri çeşitli projelerde ve laboratuvarlarında çalışma imkanı bulduğum, bu süreçte bana burs imkanı sağlayan, her daim bilim ve teknolojinin gelişmesinde ve ilerlemesinde en önemli kurum olan TÜBİTAK'a teşekkür ederim.

Hüseyin ERKUŞ

# İÇİNDEKİLER


**SİMGE LİSTESİ** vii

**KISALTMA LİSTESİ** viii

**ŞEKİL LİSTESİ** ix

**TABLO LİSTESİ** xii

**ÖZET** xiii

**ABSTRACT** xv

**1 GİRİŞ** 17

1.1 Literatür Özeti ---------- 17

1.2 TDD Sistemlerin Tarihi ---------- 19

1.3 Deri ---------- 21

1.4 Deri ve İlaç Geçirgenliği ---------- 25

1.5 Transdermal İlaç Dağıtım Sistemleri ---------- 28

1.6 Mikroiğneler ---------- 52

1.7 Tezin Amacı ---------- 86

1.8 Hipotez ---------- 87

**2 GENEL BİLGİ** 88

**3 MALZEMELER & METOD** 92

3.1 Malzemeler ---------- 92

3.2 GelMA Sentezi ---------- 92

3.3 GelMA MN'lerinin Tasarımı ve DLP Baskısı ---------- 93

3.4 GelMA MN'lerinin Morfolojik Karakterizasyonu ---------- 94

3.5 Fourier Dönüşümü Kızılötesi Spektroskopisi (FTIR) ---------- 94

3.6 GelMA MN'lerin Mekanik Karakterizasyonu ve Penetrasyon Testi ----- 94

3.7 Gelma MN'lerinin Şişmesi ---------- 95
3.8 *In Vitro* İlaç Salım Çalışması ---------- 95
3.9 *In Vitro* Antimikrobiyal Aktivite ---------- 95
**4 SONUÇ VE ÖNERİLER** **96**
4.1 Sonuç ve Öneriler ---------- 96
4.2 Tartışma ---------- 103
**KAYNAKÇA** **106**
**TEZDEN ÜRETİLMİŞ YAYINLAR** **124**

# SİMGE LİSTESİ

| | |
|---|---|
| $Al_2O_3$ | Alümina |
| Da | Dalton |
| J | Joule |
| $CaHPO_4 \cdot 2H_2O$ | Kalsiyum Fosfat Dihidrat |
| $CaSO_4 \cdot 2H_2O$ | Kalsiyum Sülfat Dihidrat |
| kDa | Kilo Dalton |
| kHz | Kilohertz |
| $\mu$m | Mikrometre |
| $\mu$s | Mikrosaniye |
| mA | Miliamper |
| mm | Milimetre |
| nm | Nanometre |
| N | Newton |
| °C | Santigrad Derece |
| cm | Santimetre |
| V | Volt |

# KISALTMA LİSTESİ

| | |
|---|---|
| a/h | Ağırlık/Hacim |
| AMX | Amoksisilin |
| DLP | Dijital Işık İşleme |
| LMW | Düşük Moleküler Ağırlık |
| ECM | Ekstrasellüler Matris |
| FDM | Eriyik Biriktirme Modellemesi |
| *E. coli* | *Escherichia coli* |
| PBS | Fosfat Tampon Solüsyonu |
| FTIR | Fourier Dönüşümü Kızılötesi Spektroskopisi |
| GI | Gastrointestinal |
| DAB | Hava Üfleme |
| HFM | Hidrojel Oluşturan Mikroiğneler |
| DDS | İlaç Dağıtım Sistemleri |
| SLA | Lazer Stereolitografi |
| MEMS | Mikroelektromekanik Sistem |
| MN | Mikroiğne |
| *S. aureus* | *Staphylococcus aureus* |
| *SC* | *Stratum Corneum* |
| CLIP | Sürekli Sıvı Arayüz Üretimi |
| SEM | Taramalı Elektron Mikroskob |
| TDDS | Transdermal İlaç Dağıtım Sistemleri |
| 3B | Üç Boyutlu |

# ŞEKİL LİSTESİ

**Şekil 1.1** Trans Dermal İlaç Dağıtım Sistemleri---------- 17
**Şekil 1.2** 1981'den 2013'e kadar pazarlanan transdermal ürünlerin yolculuğunu gösteren bir zaman çizelgesi ---------- 20
**Şekil 1.3** Deri katmanları ---------- 21
**Şekil 1.4** Deri katmanlarının illüstrasyonu---------- 22
**Şekil 1.5** Deri katmanları ve deri elemanları ---------- 23
**Şekil 1.6** Kalın deri kesitinin ışık mikroskop fotoğrafı (Pikrosirus-hematoksilen boyaması -Orta büyütme) ---------- 24
**Şekil 1.7** İlaçların deri üzerinden taşınma yolları ---------- 26
**Şekil 1.8** Gelişmiş transdermal ilaç dağıtım yaklaşımları---------- 28
**Şekil 1.9** Nötr bir sürfaktan (gri) ile sterik olarak stabilize edilmiş bir SLN ve NLC'nin şematik gösterimi ---------- 29
**Şekil 1.10** Transdermal dağıtım sistemlerinde kullanılmak üzere geliştirilmiş çeşitli farklı nanoveziküllerin şematik gösterimi ---------- 30
**Şekil 1.11** Lipozom yapısı ---------- 31
**Şekil 1.12** Transferzom tasarımı ---------- 32
**Şekil 1.13** Etozomların yapısı (etanol ve ilaç moleküllerini içeren) ---------- 33
**Şekil 1.14** İlaç yüklü niozom tasarımı ---------- 34
**Şekil 1.15** Fitozom tasarımı ---------- 34
**Şekil 1.16** İnvazom tasarımı ---------- 35
**Şekil 1.17** Polimerik nanopartikül yapısı ---------- 36
**Şekil 1.18** Dendrimerlerin klasik yapısı ---------- 37
**Şekil 1.19** Nanoemülsiyon ve mikroemülsiyonlar ---------- 38
**Şekil 1.20** İlaçların transdermal olarak kolaylaştırılmış dağılımında kullanılan çeşitli farklı kimyasal geçirgenlik arttırıcı maddelerin sınıflandırılması ---------- 41
**Şekil 1.21** Fiziksel penetrasyon arttırma teknikleri---------- 42
**Şekil 1.22** İyontoforez kullanarak katyonik ilaçların dağıtım mekanizmasını gösteren şematik diyagramı ---------- 43
**Şekil 1.23** Sonoforez destekli transdermal ilaç iletiminin şematik bir gösterimi 44

**Şekil 1.24** Elektroporasyon yöntemini kullanarak transdermal ilaç dağıtımı ---- 45
**Şekil 1.25** Mikroiğne uygulama şeması ---------- 52
**Şekil 1.26** Katı mikroiğnelerin uygulama mekanizması ---------- 56
**Şekil 1.27** Kaplamalı mikroiğnelerin uygulama şeması ---------- 57
**Şekil 1.28** İçi boş mikroiğnelerin çalışma prensibi ---------- 58
**Şekil 1.29** Çözünebilen mikroiğenelerin çalışma prensibi ---------- 59
**Şekil 1.30** Hidrojel mikroiğnelerin çalışma prensibi ---------- 60
**Şekil 1.31** MN üretiminde kullanılan malzemeler ---------- 63
**Şekil 1.32** Transdermal uygulama için kullanılan katı silikon mikroiğneler ---- 64
**Şekil 1.33** Cam mikroiğne örneği ---------- 64
**Şekil 1.34** Metalik mikroiğne görseli ---------- 66
**Şekil 1.35** Polimerik mikroiğne görseli ---------- 68
**Şekil 1.36** Jelatinden GelMA sentezlenmesi ---------- 70
**Şekil 1.37** Mikroiğne üretim teknikleri temel sınıflandırması ---------- 72
**Şekil 1.38** Litografi adımları ---------- 73
**Şekil 1.39** Fotolitografi aşamaları ---------- 74
**Şekil 1.40** Lazer kesim yöntemi ---------- 76
**Şekil 1.41** Lazer Ablasyon yöntemi ---------- 76
**Şekil 1.42** Kalıplama/Solvent Döküm yöntemleri ---------- 77
**Şekil 1.43** DAB Yöntemi ---------- 78
**Şekil 1.44** FDM yöntemi ve FDM ile üretilmiş mikroiğne örneği ---------- 80
**Şekil 1.45** TPP Yöntemi ve TPP ile üretilmiş mikroiğne örneği (yanda) --------- 81
**Şekil 1.46** SLA yöntemi ve SLA ile üretilmiş mikroiğne örneği (yanda) --------- 82
**Şekil 1.47** CLIP yöntemi ve CLIP ile üretilmiş mikroiğne örneği (yanda) -------- 82
**Şekil 1.48** DLP yöntemi ve DLP ile üretilmiş mikroiğne örneği (yanda) --------- 83
**Şekil 3.1** AMX yüklü GelMA MN'lerin tasarımının ve DLP 3B baskısının şematik gösterimi ---------- 93
**Şekil 4.1** GelMA MN'lerin (A) ve AMX yüklü GelMA MN'lerin (B) farklı büyütme oranlarındaki SEM görüntüleri. ---------- 96
**Şekil 4.2** AMX, GelMA MN'ler ve AMX yüklü GelMA MN'lerin FTIR spektrumları. ---------- 97

**Şekil 4.3** (A) GelMA MN'lerin ve AMX yüklü GelMA MN'lerin yer değiştirme-kuvvet eğrileri, (B) GelMA MN'lerin ve AMX yüklü GelMA MN'lerin birinci ve üçüncü Parafilm M® katmanlarının optik mikroskopi görüntüleri, 5X büyütme, (C) GelMA ve AMX yüklü GelMA MN'lerin yerleştirilmesini takiben her Parafilm M® katmanında oluşan deliklerin yüzdesi---------- 98

**Şekil 4.4** GelMA MN'lerin ve AMX yüklü GelMA MN'lerin şişme yetenekleri --- 100

**Şekil 4.5** GelMA MN'lerinden AMX'in in vitro ilaç salım profili: (A) AMX'in farklı konsantrasyonlarda absorpsiyon spektrumları, (B) AMX'in kalibrasyon eğrisi, (C) AMX yüklü GelMA MN'lerinden ilaç salım profili. Tüm ölçümler üç kez tekrarlandı ve hata %5'ten azdı. ---------- 101

**Şekil 4.6** GelMA MN'lerin antibakteriyel aktiviteleri: (A) S. aureus'a karşı 1) GelMA MN'ler 2) AMX yüklü GelMA MN'ler, (b) E. coli'ye karşı 1) GelMA MN'ler 2) AMX yüklü GelMA MN'ler. ---------- 103

# TABLO LİSTESİ

**Tablo 1.1** TDD sistemlerinin avantaj ve dezavantajları ---------- 19
**Tablo 1.2** Pasif (kimyasal) yöntemler kullanılarak yapılan çalışmalar ---------- 51
**Tablo 1.3** Aktif (fiziksel) yöntemler kullanılarak yapılan çalışmalar ---------- 52
**Tablo 1.4** MN türlerinin avantaj ve sınırlamaları ---------- 62
**Tablo 1.5** Mikroiğne malzemelerine genel bakış ---------- 71
**Tablo 1.6** Bazı üretim metodlarına göre üretilebilecek mikroiğne türleri ---------- 79
**Tablo 1.7** Çeşitli 3B baskı tekniklerinin avantaj ve sınırlamaları ---------- 85
**Tablo 1.8** Transdermal ilaç iletimi için 3B baskılı yapay mikro iğneler ---------- 86

# ÖZET

## Transdermal İlaç Dağıtımı İçin Antibiyotik Yüklü GelMA Mikro İğnelerin Üretimi ve Karakterizasyonu

Hüseyin ERKUŞ

Biyomühendislik Anabilim Dalı

Yüksek Lisans Tezi

Danışman: Doç. Dr. Cem Bülent ÜSTÜNDAĞ

Mikroiğne platformları, mikron dizileri sayesinde cilt üzerinde mikro kanallar oluşturarak transdermal ilaç dağıtımının etkinliğini arttıran önemli bir teknolojidir. Mikroiğnelerin (MN) üretiminde kullanılan geleneksel teknikler oldukça karmaşıktır ve MN'ler bu mikrofabrikasyon yöntemleri ile sınırlı geometrilerde üretilebilir. Bu çalışmada, transdermal ilaç verme sistemi olarak tasarlanan Amoksisilin (AMX) yüklü jelatin metakriloil MN'ler, dijital ışık işleme (DLP) tabanlı 3B baskı teknolojisi kullanılarak üretildi. DLP yaklaşımı sayesinde mikroiğneler çok kısa sürede ve geometrik sınırlamalar olmaksızın yüksek çözünürlükte elde edildi. 3B baskılı AMX yüklü GelMA MN'lerin morfolojik, mekanik ve şişme özellikleri incelendi. AMX yüklü GelMA mikroiğnelerinin ilaç salım profili in vitro olarak incelendi. Morfolojik analiz sonucunda MN'lerin düzenli bir yapıda ve keskin uçlu olarak üretildiği görülmüştür. Mekanik özellikler incelendiğinde, AMX yüklü GelMA MN'lerin mükemmel mekanik özelliklere sahip oldukları ve 0.1 N/iğne ile uyumlu oldukları sonucuna varılmıştır. Boş ve AMX yüklü GelMA MN'leri karşılaştıran şişme testi, boş mn'lerin şişme oranının (~% 475) AMX yüklü GelMA MN'lerden (~% 394) daha yüksek olduğunu gösterdi.

AMX yüklü GelMA MN’ler, ilaç salım testinde inkübasyonun ilk 6 saatinde amoksisilinin % 80 patlama salımını gösterdi. Bu bulgular, 3B baskılı ilaç yüklü GelMA MN'lerin transdermal terapötik uygulama için yararlı bir platform olduğunu ve bakteriyel enfeksiyonların tedavisinde kullanılabilecek bir cihaz olabileceğini göstermektedir.

**Anahtar Kelimeler:** 3B Basım, mikroiğne, GelMA, hidrojel, transdermal ilaç dağıtımı,

# ABSTRACT

## Fabrication and Characterization of Antibiotic-Loaded GelMA Microneedles for Transdermal Drug Delivery

Hüseyin ERKUŞ

Department of Bioengineering

Master of Science Thesis

Supervisor: Assoc. Prof. Dr. Cem Bülent ÜSTÜNDAĞ

Microneedles platforms are an important technology that increases the effectiveness of transdermal drug delivery by creating microchannels on the skin thanks to micron arrays. The traditional techniques used in the production of microneedles are quite complex, and MNs can be produced in limited geometries with these microfabrication methods. In this study, Amoxicillin-loaded gelatin methacryloyl MN's, designed as a tarnsdermal drug delivery system, were produced using digital light processing (DLP)-based 3D printing technology. Thanks to the DLP approach, microneedles were obtained with high resolution in a very short time and without geometric limitations. Morphological, mechanical and swelling properties of 3D printed AMX loaded GelMA MNs were examined. The drug release profile of GelMA microneedles loaded with AMX was examined in vitro. As a result of morphological analysis, it was seen that MNs were produced in a regular structure and with sharp tips. When the mechanical properties were examined, it was concluded that AMX loaded GelMA MN's have excellent mechanical properties and are compatible with 0.1 N/needle. The swelling test comparing blank and AMX loaded GelMA MN's showed that the swelling rate of

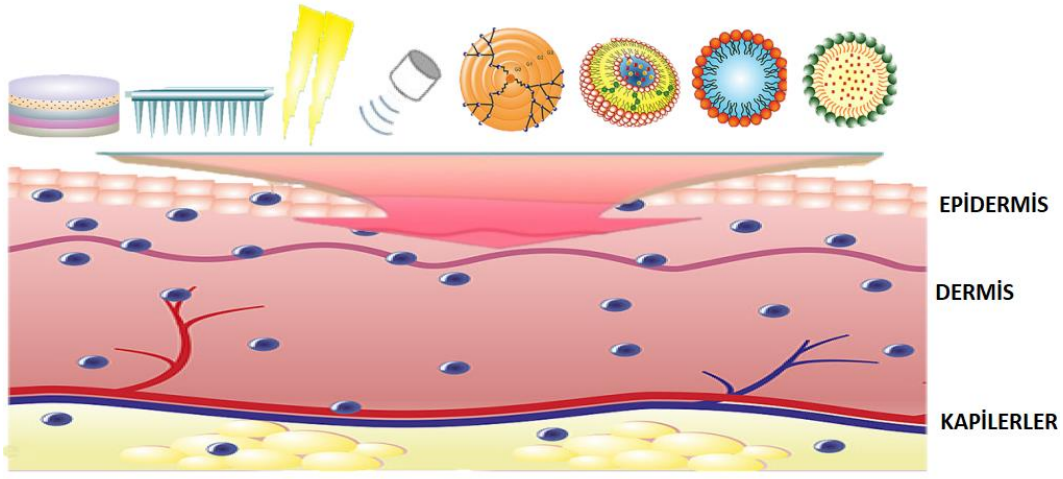
blank MNs (~475%) is higher than AMX loaded GelMA MNs (~394%). AMX loaded GelMA MNs showed 80% explosion release of AMX in the first 6 hours of incubation at drug release test. These findings show that 3D-printed drug-loaded GelMA MNS are a useful platform for transdermal therapeutic application and may be a device that can be used for the treatment of bacterial infections.

**Keywords:** 3D printing, microneedle, gelma, hydrogel, transdermal drug delivery

# 1
# GİRİŞ

## 1.1 Literatür Özeti

İlaç dağıtım sistemi (DDS), herhangi bir yan etkiyi en aza indirirken terapötik etkinliği en üst düzeye çıkaracak şekilde farmakolojik olarak aktif maddenin hücrelere, dokulara ve organlara verilmesini kontrol edebilen uygulama yöntemlerini kapsayan bir terimdir [1]. İlaç dağıtım sistemleri, oral, akciğer inhalasyonu, topikal, transmukozal, oküler, nazal, pulmanar, intravenöz enjeksiyon gibi uygulama yollarına sahiptir [1]–[3]. Bu yollar ile gerçekleştirilen ilaç uygulamalarında, azılmış emilim, ilaç bozulması, mide tahrişi, minimum biyoyararlanım, ilk geçiş metobozlizması, uzun bağırsak geçiş süresi gibi çeşitli dezavantajlar mevcuttur [2]–[4]. Bir diğer ilaç verme yolu olan parenteral yol ise ağrı ve trombüs oluşumu, aşırı duyarlılık gibi olumsuz etkilere neden olmaktadır [3]. Transdermal ilaç dağıtım sistemleri, dezavantajları en aza indirerek ve önleyerek diğer ilaç verme sistemlerine umut verici bir alternatif olarak görülmektedir.




**Şekil 1.1** Trans Dermal İlaç Dağıtım Sistemleri

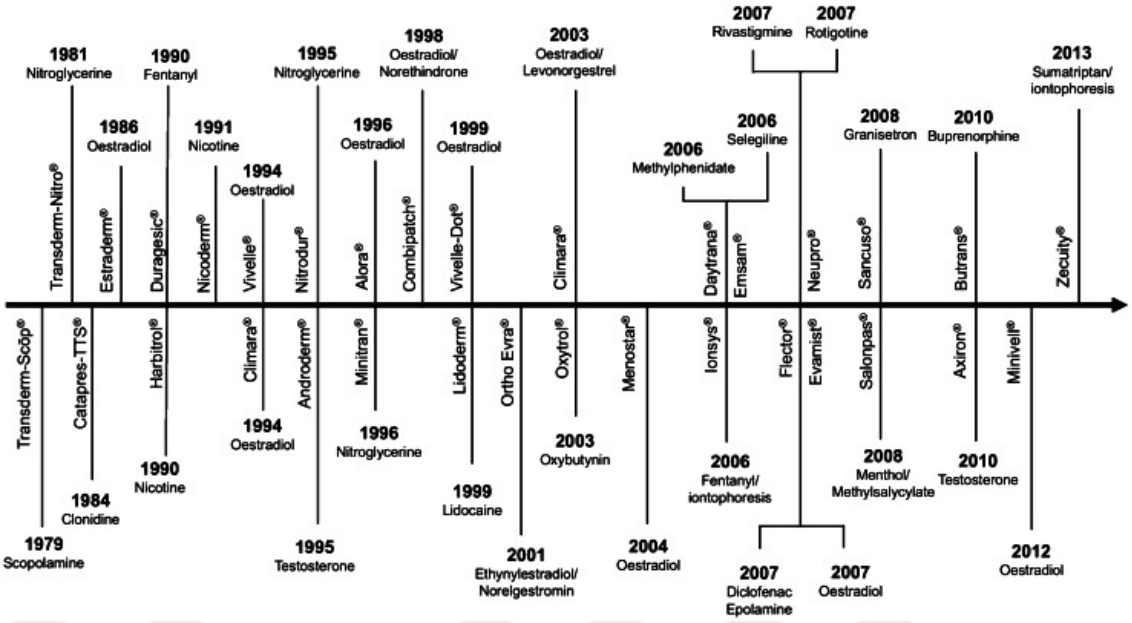
Transdermal ilaç dağıtım (TDD) sistemleri ilaç dağıtım sistemleri arasında deri yoluyla ilaçların ve terapötik ajanların vücuda verildiği, invaziv olmayan bir yoldur (Şekil 1.1) [1], [5]–[7]. Transdermal ilaç dağıtım sistemleri, hem lokal hem de sistemik terapötik etki elde etmek için kullanılabilir [8]. Transdermal yol kullanıldığında, kandaki ilaç konsantrasyonu dalgalanmaları azalır [9], sabit plazma seviyesi sağlar [7],[10] ve doz aşımı riski azalır. Bu durum, yan etkilerin en aza inmesini sağlar [10]. Aynı zamanda ilacın, pH, enzimatik aktivite ve bağırsak bakterileri ile etkileşim gibi hasta ve ilaç etkinliği üstünde olumsuz etkilere sahip gastrointestinal sistem ile temasını engeller [1], [7],[9]. Ayrıca, transdermal yol, ilacın zamanından önce metabolize olduğu ve karaciğerde gerçekleşen ilk geçiş metabolizmasından (aktif ilaç moleküllerinin inaktif moleküllere ve hatta yan etkilerden sorumlu moleküllere dönüştürülebildiği) kaçmasını sağlar [1],[2],[5], [7], [9],[10]. Bunun yanısıra, oral yola kıyasla karaciğer hasarına neden olmaz [6], [10]. Bu etkileri sayesinde kısa yarı ömre sahip ilaçların terapötik etki süresi uzar ve ilaçların uzun vadeli stabilitesi artar [9],[10]. Kullanıcı dostu, kolay uygulanabilirlik ve kolay sonlandırma gibi önemli avantajlara sahiptir [6]–[8]. Ayrıca TDD yolunun kullanılması gelişmiş biyoyararlanım [6]–[9], daha iyi hasta uyumu [1], [11], kontrollü ilaç salınımı [2], minimal mide mukozası tahrişi [2], [11] gibi avantajlar da sağlamaktadır (Tablo 1.1).

**Tablo 1.1** TDD sistemlerinin avantaj ve dezavantajları [6], [11]

| Avantajlar | Dezavantajlar |
|---|---|
| Rahat ve kolay uygulanabilirlik | Yüksek maliyet |
| Sabit infüzyon | Yerel tahriş riski |
| Stabil (kararlı) kan seviyeleri | Sınırlı sayıda ilaç kullanımı |
| Kendi kendine uygulanabilirlik | Düşük geçirgenlik ihtimali |
| Uygulama sonlandırma kolaylığı | Hızlı ilaç salımı olmaması |
| Gelişmiş hasta uyumu | Kan/plazmada düşük ilaç seviyeleri |
| İlk geçiş metabolizmasından kaçma | Cilt yapısındaki değişkenlik (bölge) |
| GI sistemindeki yüksek pH ve enzimlerden kaçış | Moleküler boyut sınırlaması |
| Kontrollü ilaç salımı | |
| Minimal mide mukozası tahrişi | |

## 1.2 TDD Sistemlerin Tarihi

Geçmişten günümüze birçok TDD sistemi kullanılmıştır (Şekil 1.2). İlk transdemal ilaç dağıtım sistemleri 1979'da ABD'de kullanım onayı alan, araç tutması ve mide bulantısını tedavi etmek için kullanılan skopolamin yamalarıdır [5]. Daha sonrasında piyasaya sürülen nitokin ve nitrogliserin bantları on yıl içerisinde çok büyük bir ilaç pazarı oluşturdu [10]. Nikotin bantlarına oldukça yüksek ilgi gösterilmesi, transdermal uygulamanın kabulünü ve bu yönteme verilen önemi arttırdı. Günümüzde nikotin replasman tedavisi; ağrı yönetimi, hormonal terapi (insülin gibi), aşı uygulamaları, kardiyovasküler ve merkezi sinir sistemi hastalık tedavisi ve gebelik önleyici uygulamalar (kontraseptifler) için TDD sistemleri kullanılmaktadır [1], [5], [10].




**Şekil 1.2** 1981'den 2013'e kadar pazarlanan transdermal ürünlerin yolculuğunu gösteren bir zaman çizelgesi [12]

Geçmişten günümüze transdermal ilaç dağıtım sistemlerinin pazar değeri her geçen gün artmaktadır. 2005 yılında 12,7 milyar dolar olan pazar büyüklüğü, 2010 yılında 21,5 milyar dolara, 2018 de ise 37,79 milyar dolara yükseldi [8]. 2024 yılında ise TDDS pazar büyüklüğünün 49,37 milyar dolara ulaşabileceği düşünülmektedir.

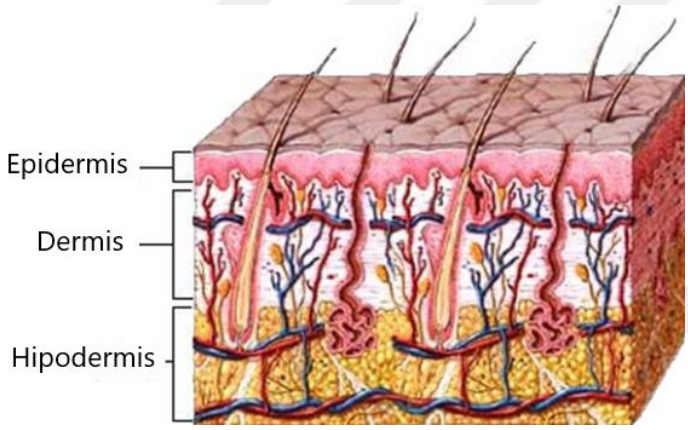
Gerek sunduğu avantajlar gerek sahip olduğu büyük pazar hacmi TDD sistemleri üzerine çalışmaların ve araştırmaların artmasına neden olmaktadır. Yapılan bunca çalışmaya rağmen optimal bir TDD sistemi ortaya çıkarılamamıştır. Bu durum, TDD sistemlerin kullandığı transdermal yol üzerindeki bazı sınırlamalardan kaynaklanmaktadır. TDD sistemlerin en büyük sınırlamalardan biri, sınırlı sayıda ilacın kullanılabilmesidir [4]. Transdermal olarak uygulanabilen ilaçlar yalnızca birkaç yüz dalton'a kadar moleküler ağırlığa sahiptirler. Bu sebeple her türlü ilaç, transdermal ilaç dağıtımı için uygun özelliklere sahip değildir.

Günümüzde transdermal ilaç ürünleri olarak pazarlanan terapötik ajanlar, Lipinski kuralları olarak etiketlenen ortak fizikokimyasal özellikleri paylaşır [13]. Lipinski kuralları; bir ilacın; en fazla 5 hidrojen bağı vericisi (toplam nitrojen – hidrojen ve oksijen –hidrojen bağı sayısı ), en fazla 10 hidrojen bağı alıcısı (tüm nitrojen veya oksijen atomları ), 500 daltondan daha az moleküler kütlede, 5'i

aşmayan, hesaplanmış bir oktanol-su dağılım katsayısı (Clog P ) olması gerektiğini ifade eder [14]. Bu kurallara uygun ilaçlar transdermal iletim için de kabul edilir.

Diğer bir sınırlama ise cilt yapısından kaynaklanır. Çok katmanlı bir yapıdan oluşan cilt, TDD sistemlerin uygulama yoludur [1]. Fakat deri yapısında bulunan *stratum corneum* katmanının oldukça sıkı ve geçirgen olmayan yapısı ilaçların deri yoluyla iletilmesini engellemektedir [3]. Bu katman nedeniyle, deri yoluyla verilen ilaçların terapötik gereksinimlere göre yeterli geçirgenlik oranına sahip olmadığı görülmektedir. Etkili bir TDD sistemi tasarlamak ve bu sistemi istenilen şekilde kullanabilmek için öncelikle cilt yapısı incelenmeli ve iyice anlaşılmalıdır.

## 1.3 Deri




**Şekil 1.3** Deri katmanları [15]

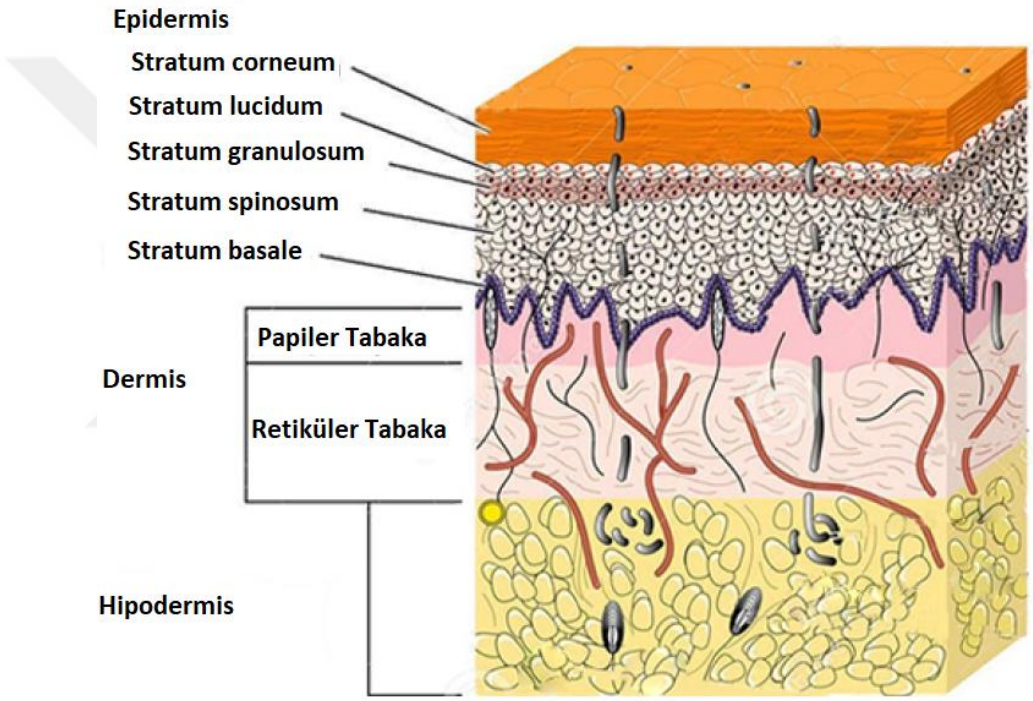
Deri, insan vücudundaki en büyük organdır ve vücudun tüm dış yüzeyi bu yapıyla kaplıdır [7]. Bir yetişkinin derisi yaklaşık olarak 2 $m^2$'lik bir alana sahiptir [6], [9]. Derinin yapısı, vücudun patojenlere, UV ışığına, kimyasallara ve mekanik yaralanmaya karşı ilk bariyeri olarak hizmet eden karmaşık bir ağdan oluşur [16]. Deri sahip olduğu katmanlar (Şekil 1.3) ve bu katmanlardaki hücreler sayesinde vücutta birçok göreve sahiptir [17]. Bu görevler;

- ✓ Yaralanmalara (mekanik, termal, fiziksel) ve tehlikeli maddelere karşı koruyucu bir bariyer görevi görme.
- ✓ Nem kaybını önleme.
- ✓ UV radyasyonunun zararlı etkilerinden koruma.
- ✓ Duyu organı görevi görme (dokunma, sıcaklığı algılama).

- ✓ Vücut sıcaklığını/ısısını düzenleme.
- ✓ Enfeksiyon varlığını tespit etmek için bağışıklık sistemi elemanı gibi davranma.
- ✓ D vitaminin üretilmesini sağlama.

### 1.3.1 Derinin Yapısı

Deri, çok katmanlı bir yapıdan oluşmaktadır. Bu katmanlar anatomik ve işlev bakımından farklılık gösteren; epidermis, dermis ve hipodermis katmanlarıdır (Şekil 1.4) [2],[4]–[6],[18].




**Şekil 1.4** Deri katmanlarının illüstrasyonu

#### 1.3.1.1 Hipodermis

Hipodermis, en iç tabakadır. Dermisle temas eder. Deri altı fasya olarak da anılır [16]. Adipoz lobüllerin yanısıra kıl folikülleri, duyu nöronları ve kan damarları yapılarını bulundurur [17],[18].

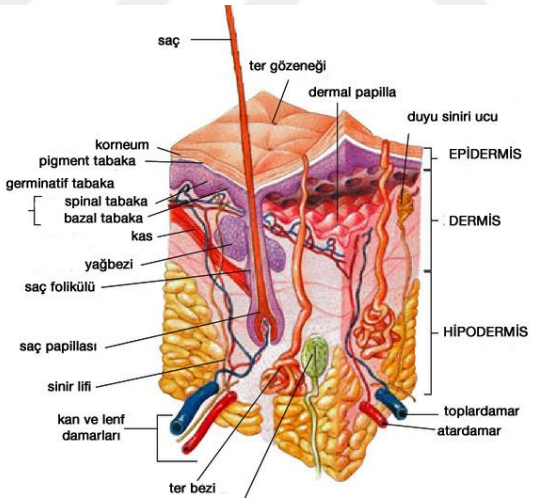
Hipodermis yapısındaki yağlar, kaza ve düşme gibi durumlara karşı kas ve kemikleri korur [18]. Aynı zamanda yağlar vücut ısısının düzenlenmesi ve korunmasında görevlidir. Yapısındaki bağ doku ise deri katmanları kas ve kemiklere bağlar.

### 1.3.1.2 Dermis

Dermis, bazal membran seviyesinde epidermise bağlanır [16]. Derinin en kalın tabakasıdır (göz kapaklarında yaklaşık 0,6 mm; sırt, avuç içi ve ayak tabanında yaklaşık 3 m kalınlığındadır.)[8]. Dermiste ter bezleri, kıllar, kıl folikülleri, kaslar, duyu nöronlar ve kan damarları bulunur (Şekil 1.5) [18]. Net bir sınır olmaksızın bir araya gelen papiller ve retiküler tabakalar olan iki bağ doku tabakasından oluşur [16], [18]. Dermiste bulunan kollajen ve elastin sayesinde cildin şeklinin korunması ve esnek yapıda olmasını sağlar [18]. Yapısındaki kıl folikülleri kıl oluşumuna, yağ bezleri yağ üretimine ve ter bezleri de ter üretir. Ayrıca burada bulunan kan damarları epidermisin beslenmesinde görev alır.

Papiller tabaka, dermisin üst tabakasıdır [12]. Kolajen lifler daha ince bir ağ oluşturur (retiküler tabakaya göre), gevşek bağ dokusundan oluşur, epidermisile temas halindedir [19].

Retiküler tabaka daha derin tabakadır [12]. Daha kalın, daha az hücresel ve yoğun bağ dokusu ve kolajen lif demetlerinden oluşur [18].

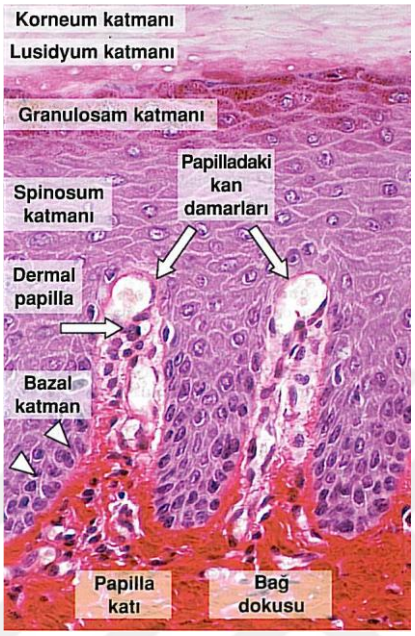



**Şekil 1.5** Deri katmanları ve deri elemanları [20]

### 1.3.1.3 Epidermis

Epidermis, derinin en üst katmanıdır [1], [5], [18]. Vücudun korunmasında, bakteri ve mikroplara karşı savunmada, yeni deri oluşumunda ve cilt renginin sağlanmasında görevlidir [18]. Kalınlığı vücudun bölgelerine göre farklılık gösterir. Örneğin göz kapaklarında 0.5 mm, avuç içi ve ayak tabanında yaklaşık

1.5 mm'dir. Kendi içinde dıştan içe doğru stratum corneum, stratum lucidum, stratum granulosun, stratum spinosum ve stratum bazale katmanlara ayrılır (Şekil 1.6) [7], [8], [18]. Stratum Corneum cansız epidermisi, altındaki katmanlar ise canlı epidermisi ifade eder. Her bir katmandaki yapı farklıdır.




**Şekil 1.6** Kalın deri kesitinin ışık mikroskop fotoğrafı (Pikrosirus-hematoksilen boyaması -Orta büyütme) [21]

a. ***Stratum Bazale:*** Diğer ismi *Stratum Germinativum*dur [16]. Dermisten bazal membran (bazal lamina) ile ayrılır. Bazal membranla hemidesmozomlar sayesinde bağlanan tabakadır. Bu tabakada sürekli keranosit üreten, küboidal ila sütunlu mitotik aktif kök hücreler bulunur. Bu hücrelerin yanı sıra melanositler de bu katmanda bulunmaktadır [12]. Bazal membranın hemen üzerinde bulunan Merkel hücreleri oval şekle sahip olup, mekanoresptör olarak duyusal bir işlev görürler. Melanositler ise nöral krest hücrelerinden türetilen ve cildin pigmentlerinden sorumlu melaninin üretirler. Ayrıca, melanin salgılanması UV radyosyonundan koruma görevi de görmektedir.
b. ***Stratum Spinosum***: 8-10 hücrelik katmandır [16]. Desmozomlarla komşu hücrelerle temas eden , çok yüzlü hücreler içerirler. Antijen sunan hücreler olan Langerhans hücreleri bu katmanda bulunur [12]. Dentritik hücre olan Langerhans hücreleri, bakterileri veya ekzojen partikülleri ve hasarlı hücreleri fagosite etmekle görevlidir.

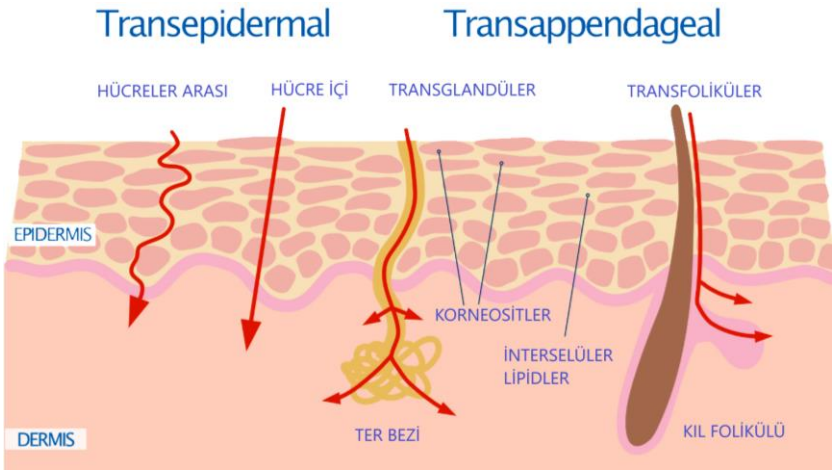
c. ***Stratum Granulosum***: 3-5 hücrelik bir tabakadır [16]. Protein yapısındaki keratohyalinin birikmesiyle canlı hücrelerde oluşan granüller, granulosumu oluşturur [12]. Keratohyalin ve lameller cisimcik bulunduran baklava şekilli hücreler içerir. Keratohyalin granülleri, kümelenen, çapraz bağlanan ve demetler oluşturan keratin öncüleri içerir. Lameller cisimcik ise hücre yüzeyine salgılanan ve hücreleri birbirine yapıştıran glikolipidleri içerir.
d. ***Stratum Lucidum***: 2-3 hücrelik bir katmandır [12], [16]. Avuç içi ve ayak tabanı gibi daha kalın deri bölgelerinde bulunur. Keratohyalin transformasyon ürünü eleidin'den oluşan ince bir tabakadır.
e. ***Stratum Corneum*** **(SC):** 20-30 hücreden oluşan bir tabakadır [16]. Kalınlığı 10-20 μm arasındadır [12]. Derinin en dışındaki tabakadır. SC, seramidler, kolesteroller, kolesterol esterleri, serbest yağ asitleri, skualen ve trigliseritler gibi lipidlerden oluşur. Asıl yapı taşları, keratin ve çekirdeksiz skuamöz hücreler olarak bilinen keratinositlerdir [16]. Ölü kerattinositler, ilk bağışıklık savunmanın parçası olan defensinleri salgılarlar. Keratinositler, epidermisin en baskın hücreleridir. Keratin üretimi yapar ve lipidleri oluşturup, bu lipidleri salgılar. Bu sayede, epidermal su bariyeri oluşumunu sağlar. Bunun yanı sıra keratinositler, kolesterol öncüllerinin UV ışığı ile aktive olması ile kalsiyum emilimini düzenler. Bu olay keratinositlerin D vitamini oluşturma görevi ile ilgilidir [16].

## 1.4 Deri ve İlaç Geçirgenliği

TDD sistemlerinin etkili olabilmesi için, uygulanan yöntemde, ilacın kullanım süresi boyunca tutarlı bir oranda ve sürekli olarak cilt katmanlarından geçtikten sonra sistemik dolaşıma veya hedef bölgeye ulaşması gerekmektedir. İlaçlar direkt olarak deriye uygulandığından absorpsiyon meydana gelir. Deride ilaç absorpsiyonu iki yol ile gerçekleşir; transepidermal ve transappendageal [10] (Şekil 1.7). TDD kullanıldığında ilaç kan dolaşımına ulaşır. İlacın kana ulaşımı SC tabakasından, trans-epidermal veya cildin apendiks (trans-apendiks) bölgelerinden sistematik dolaşıma girer. Ana emilim yolu transepidermal yoldur. Transepidermal yolu izlemesi durumunda, ilaç difüzyonu iki olası yolla gerçekleşir. Bu yollar hücre içi (transselüler) ve hücreler arası (interselüler) yollardır [8]–[10], [12].

Hücre içi (transselüler) yolda, ilaçlar absorpsiyon işlemi sırasında SC hücrelerinden geçer[12]. Bu sebeple ilaçlar lipid çift katmanlarından oluşan zarları geçmek zorundadır [22]. SC hücrelerinin zarlarındaki lipid kompleks hidrofobik özellikte olduğundan, bu yol daha çok hidrofobik ilaçlar için uygundur [23]. Hücreler arası yolda ise ilaçların, SC'de bulunan keratinositlerin hücreler arası boşluğunun lipit matrisinden difüze olması gerekir [24]. Hidrofilik ilaçlar ve küçük moleküller, dermiste bulunan vasiküler kılcal damarlara bu yol ile taşınır [12]. Hücreler arası yol ilaç taşınımında daha baskındır. İlaçların bu yol ile taşınımında hem lipit tabakada hem de sulu ortamda çözünürlüğü etkilidir [25]. Uygun boyuttaki hidrofilik ilaçlar hücre içi yollardan kolaylıkla geçerken, lipofilik ilaçlar normalde hücreler arası yolu kullanır [7], [10].

Transfoliküler penetrasyon (şant yolu), ilaç moleküllerinin kıl boşluklarından, pilosebase birimlerin yağ bezlerinden ve ter bezlerinden iletildiği yoldur [10], [12]. Kıl boşlukları, yağ bezleri ve ter bezleri, cilt tabakasının çok küçük bir kısmını (~%0.1) oluşturur [7], [12], [18]. Buna rağmen şant yolu, minimum risk taşır. Polar veya iyonlaşabilen moleküllerin taşınması için gerekli bir yoldur. Makromoleküllerin taşınması, moleküler boyutları ve farklı bölünme özellikleri nedeniyle epidermal hücrelerden geçişte sorun olmaktadır. Bu sebeple, makromoleküllerin taşınmasında şant yolunun kullanılması daha yararlıdır [23]. Deriden difüzyon, ilacın deri katmanlarındaki ayrışma davranışa bağlıdır.




**Şekil 1.7** İlaçların deri üzerinden taşınma yolları [26]

Deri yoluyla ilaç infüzyonu için fizikokimyasal ve fiziksel faktörler önemli etkenlerdir. Cildin nem içeriği, yaşı, anatomik konumu ilaç emilim oranının

kontrolünde önemli role sahiptir. Yaşlı cilt, genç cilde göre daha yavaş ve daha az ilaç emilimi gerçekleştirir [10]. Bunun sebebi, yaşlı cildin genç cilde göre nem içeriğinin daha az olmasıdır. Lokal metabolizma ve azalan kan basıncı, deri yoluyla ilaç dağıtımı için olumsuz etkiye sahiptir[10]. Ayrıca sıcaklıktaki değişimler de ilaçların kinetik enerjisini değiştirdiğinden, absorpsiyon dinamikleri üzerinde etkiye sahiptir. Bunun yanı sıra, ilaç emiliminde derinin yapısından dolayı karşılaşılan emilim sorunları vardır. Bir ilacın SC tabakası boyunca penetre olabilmesi için cilt bariyeri özellikleri ile uyumlu fizikokimyasal özelliklere sahip olması gerekmektedir [27].

*Stratum corneum*, seçici geçirgen ve emilim hızını belirleyen, lipofilik bir katmandır [6]. Canlı epidermis tabakasındaki canlı hücreler, SC ile birlikte cildin alt katmanlarındaki düşük hidrasyon seviyeleri ve doğal olarak bulunan sulu afinite sayesinde hem hidrofilik hem lipofilik özellikteki ilaç molekülleri cilt katmanlarından geçebilmektedir [10]). Her ne kadar hidrofilik ilaçlara geçirgen gibi gözükse de deri yoluyla verilecek ilaçların hidrofilik kısımlarının esterleşmesi ve metilasyonu, tuz oluşturması veya kaplanması ilaç için gerekli olan amfoterik çözünürlüğün ayarlanmasını sağlar. Ayrıca bu uygulamalar ön ilaç oluşumu için de kullanılabilir. Bu yaklaşımlar sayesinde ilaçların çözünürlüğü arttığından derinin ilaçlara karşı geçirgenliği de artacaktır.

İlaçların bölme katsayısı, erime noktaları, iyonlaşma yetenekleri ve ilaç molekülünün kristalliği deri geçirgenliği etkileyen, ilaca bağlı etkenlerdir [10], [28]. İlacın, bölme katsayısı (log P), ilacın cilt geçirgenliğinin çok önemli bir göstergesidir [8], [10]. Log P değeri -1'den düşük ilaçlar SC'den deriye nüfuz etmekte zorlanır. Log P değeri -1'in üzerinde olan ilaçlar deriden geçerken, log P değeri 2'nin üzerinde olan ilaçlar ise SC'den geçemez ve bu tabakada kalır. Başka bir raporda ise log P değeri 1-3 aralığındaki ilaçların SC tabakasını aşabildiğini fakat, hedeflendiği bölgeye geçemediğini belirtmektedir [10]. Erime sıcaklığı 150°C'nin üzerinde olan ilaçların suda çözünürlükleri az olacağından az geçirgenlik gösterir [14]. Dolayısıyla, düşük erime sıcaklığına yani yüksek çözünürlüğe sahip ilaçlar daha gelişmiş geçirgenliğe sahiptir. İlaç çözünürlüğü ve erime noktası birbiriyle ters orantılıdır. İlaç çözünürlüğündeki artış SC ve deriden geçişi azaltır [10]. Doymuş çözeltiler uygulandığında ilaçların geçirgenlikleri

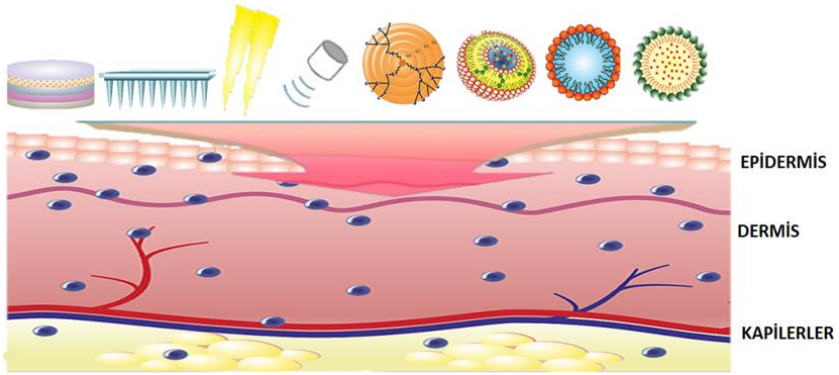
artmaktadır. Bu durum doymuş çözeltilerin maksimum termodinamik aktiviteye sahip olmasından kaynaklanmaktadır.

İyonlaşma derecesi ilaçlara bağı özellikler arasında önemli bir noktadır [10]. İyonize ilaçlar, bileşik ilaçlara göre nispeten daha düşük ilaç geçiş derecesine sahiptir. Bu yüzden, iyonize ilaçlar genellikle şant yolunu takip ederek deriye nüfuz eder. Epidermis tabakası 7,3-7,4 pH'a sahipken, SC tabakasında pH 4,2-5,6 arasında değişir [10]. Bu bölgelerden yüksüz ilaçların emilimi, hidrojen konsantrasyonuna ve ayrışma sabitine bağlı olarak değişmektedir. SC yapısındaki hidrojen bağlarının varlığı ve ilaç moleküllerinin derideki bileşenlerle kurduğu H-bağları nedeniyle ilaçların infüzyonu sınırlanır [14].

Geçirgenlikte ilaç molekül boyutu en önemli hususlardan biridir. Deri, 500 Da altındaki düşük moleküler ağırlığa (LMW) sahip ilaçların ve daha küçük boyutlu maddelerin pasif difüzyon yoluyla geçişine izin vermektedir [9]. Bazı istisna durumlarda, 500 Da'dan büyük MW ye sahip maddelerin deriden geçebildiği fakat plazmada yeterli konsantrasyona ulaşamayıp periyodik veya atılımlı ilaç iletimi için uygun olmadıkları belirtilmiştir [10], [14].

İlaç emiliminde fizyolojik faktörler de etkilidir. Genital bölgeler, baş, boyun, gövde, kol ve bacaklara göre daha fazla emme kapasitesine sahiptir [10]. Derinin lipid içeriğinin ırklara göre değiştiği bulunmuştur. Sıcaklık, kan akışı ve deri enzimatik aktivite de etkili faktörlerdir [10].

## 1.5 Transdermal İlaç Dağıtım Sistemleri



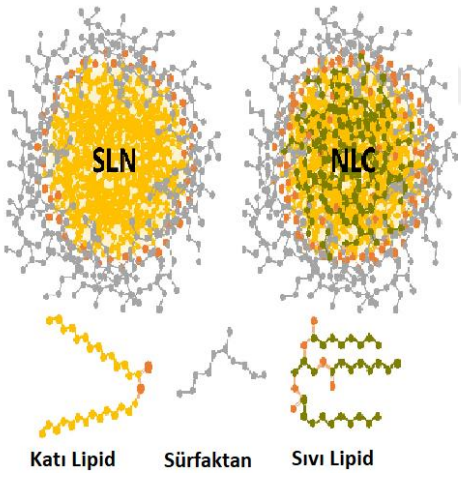

**Şekil 1.8** Gelişmiş transdermal ilaç dağıtım yaklaşımları

Cilde iletimi iyileştirmek için TDD sistem teknolojilerinin geliştirilmesi, yarım yüzyılı aşkın bir süredir önemli bir araştırma odağı olmuştur. 'Pasif' teknolojiler, çeşitli mikro ve nano dağıtım sistemlerinin, biyolojik ve kimyasal penetrasyon arttırıcıların kullanımını içerir [1], [28]. Aktif veya fiziksel teknolojiler ise harici bir itici güç kullanan , elektrik (iyontoforez ve elektroporasyon), termal (lazer ve termal ablasyon), ultrason ve mekanik (mikroiğneler) tabanlı yaklaşımlardır (Şekil 1.8) [1],[28]. Aşağıda hem pasif hem de aktif transdermal iletim yöntemleri özetlenmektedir.

### 1.5.1 Pasif (Kimyasal) Yöntemler

Bazı uygulamalar ilacın deri boyunca yayılmasını arttırırken, bazıları ilacın derideki çözünürlüğünü arttırmaktadır (kimyasal geçirgenlik arttırıcılar gibi). Ayrıca bu yöntemler çeşitli tasarımlarla ve teknolojik yaklaşımlarla desteklenebilmektedir [28]. Bu başlık altında pasif yöntemler ele alınmıştır.

#### 1.5.1.1 Katı (SLN) ve Sıvı (NLC) Lipid Nano Sistemler




**Şekil 1.9** Nötr bir sürfaktan (gri) ile sterik olarak stabilize edilmiş bir SLN ve NLC'nin şematik gösterimi [29]

**A- Katı Lipid Nanopartiküller (SLN)**

Oda sıcaklığında katı olan ve bir sürfaktan yüzey kaplaması ile nano-dağılım olarak stabilize edilen lipitlerden oluşurlar (Şekil 1.9) [28]. Retinol gibi ışık ve oksijen varlığında ayrışmaya eğilimli lipofilik bileşiklerin formülasyonunu kolaylaştırır ve stabilitesini arttırır, *stratum corneum*'da birikimi arttırır ve akışı

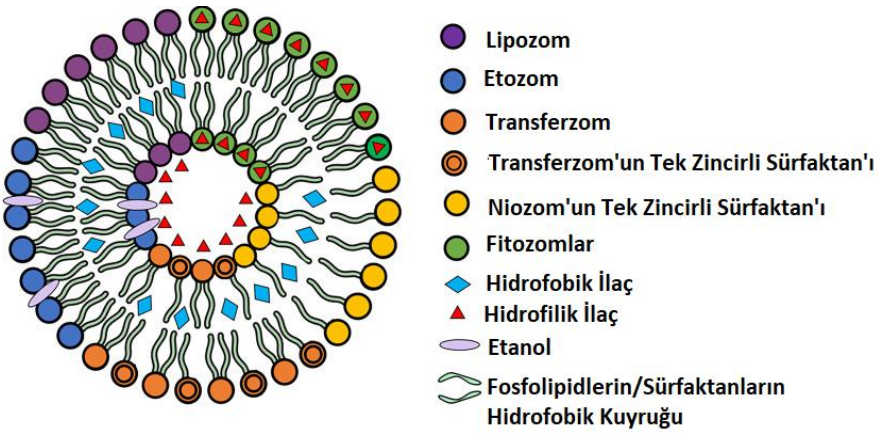
azaltır [30]. Gelişmiş *stratum corneum* geçirgenliği şu özelliklerinden kaynaklanır [28]:

- cilt yüzeyi ile uzun süreli temas;
- cilt yüzeyinde su kaybını azaltmak ve böylece cildi nemlendirmek için cilt lipid yapısı ile birleşen bir film oluşturma
- formülasyon lipidleri ile *stratum corneum* lipidleri arasındaki etkileşim, lipidde çözünen bileşiklerin nüfuzunu kolaylaştırması

**B- Nanoyapılı Lipid Taşıyıcılar (NLC)**

NLC'ler katı bir lipid matriksine gömülmüş halde veya katı trombositlerin ve yüzey aktif madde tabakasının yüzeyinde lokalize olan sıvı lipid fazından oluşur (Şekil 1.9) [28]. Lipitlerin uzamsal yapısı, SLN'ye kıyasla daha fazla ilaç yüklenmesine ve daha iyi stabiliteye izin verir [31]. NLC ve SLN'nin, formülasyon ve *stratum corneum* lipidleri arasında oklüzyon ve karıştırma yoluyla benzer bir geçirgenlik geliştirme mekanizmasına sahiptir, ancak NLC'deki sıvı lipid bileşeni çözünmeyi ve böylece aktif maddenin yüklenmesini artırıp, daha fazla deri birikmesine neden olur [28].

### 1.5.1.2 Veziküller

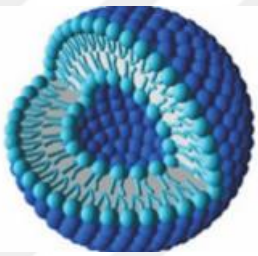



**Şekil 1.10** Transdermal dağıtım sistemlerinde kullanılmak üzere geliştirilmiş çeşitli farklı nanoveziküllerin şematik gösterimi [12]

Veziküller, suyla dolu kolloidal parçacıklardır ve iki katmanlı bir düzenlemede amfifilik moleküllerden oluşur (Şekil 1.10) [1], [7], [12], [32]. Fazla su koşulları altında, bu amfifilik moleküller, bir veya daha fazla kabuklu (çok katmanlı

veziküller) eş merkezli çift tabakalar oluşturur. Veziküler sistemler, lipit bileşenlerini ve hazırlama yöntemlerini değiştirerek deforme olabilirlik, boyut ve yük gibi fizikokimyasal özellikleri nedeniyle uygun taşıyıcılar gibi görünmektedir [32]. Veziküller, transdermal absorpsiyon elde etmek için suda çözünür ve yağda çözünür ilaçlar taşıyabilir [7]. Topikal uygulamalar için kullanıldığında, veziküller depolanan ilaçların sürekli salınmasını sağlamak için kullanılabilir. Absorpsiyon oranı çok katmanlı bir yapı aracılığıyla kontrol edebilme amacıyla veziküller, TDD sistemlerinde kullanılabilir [1], [7], [32]. Farklı bileşenlerin mevcudiyeti nedeniyle, vezikül sistemleri, kurucu maddelerin özelliklerine bağlı olarak lipozomlar, transferzomlar ve etozomlar gibi birkaç tipe ayrılabilir [1], [12], [32].

### A- Lipozomlar

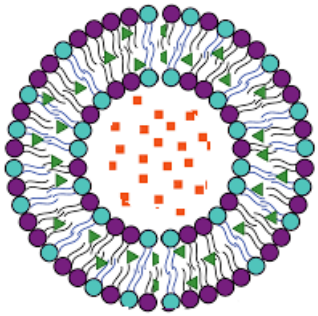


**Şekil 1.11** Lipozom yapısı [33]

Lipozomlar, 1964'te Bangham ve Horne tarafından üretildiler ve bunlar fosfolipid ve kolesterolden oluşan ilk yapay veziküllerdir (Şekil 1.11) [7], [12], [34]. Lipozomlar, sulu bir ortamı diğerinden ayıran bir (unilamellar) veya daha fazla (multilamellar) çift katmanlı zardan oluşan dairesel, yumuşak keseciklerdir [1],[7],[12],[32],[35]. Fosfolipitler (kolesterol içeren veya içermeyen), lipozomların ana bileşenleridir. Fosfolipit molekülleri, temelde iki yapıdan oluşur; polar baş gruplar ve iki hidrofobik hidrokarbon zincir [7]. Pozitif veya negatif yüklü kutup gruplarına sahip olabilirler. Farklı uzunluk ve farklı doymamışlık derecesine sahip hidrokarbon zincir moleküllerine sahiptirler [7]. Lipozomların oluşumu, sulu bir solüsyonda kuru bir lipit filminin sulandırılması üzerine kendiliğinden meydana gelir. Lipozomların hem hidrofobik hem hidrofilik kısımlarının sahip yapısı, suda çözünür (hidrofilik) ve yağda çözünür (hidrofobik) maddelerin kapsüllenmesine olanak sağlar [36]. Yine de, bazı çalışmalar lipozomların sadece cilt yüzeyinde kalabildiğini ve epidermisin granüler

tabakasını geçemediğini, böylece kan dolaşımına geçen ilaç miktarının azaldığını göstermiştir [35], [37]. Bu durum, deride ilaçların tutulumunu arttırırken, lezyon bölgesindeki uzun süreli aktivite göstermelerini sağlar. Ayrıca ilaçların sürekli ve uzun süreli salınıma izin verir. Bu nedenle, lipozomların genellikle cilt hastalıklarının topikal tedavisinde tercih edilir.

**B- Transferzomlar**

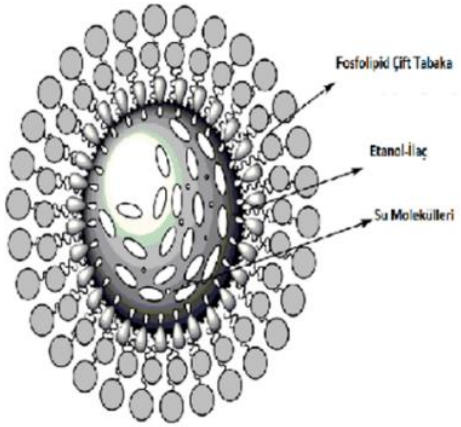


**Şekil 1.12** Transferzom tasarımı

Transferzomlara ayrıca deforme olabilen lipozomlar, elastik veya oldukça esnek lipozomlar da denir (Şekil 1.12) [1],[7]. Transfersomes® olarak adlandırılan bu veziküler yapılar, 1990'larda Cevc ve arkadaşları tarafından geliştirilmiştir [12],[38]. Bu veziküller, gelişmiş transdermal ilaç iletimi için elastik taşıyıcılar üreten polisorbat veya sodyum kolat gibi fosfolipidler ve kenar aktivatörlerinden oluşur [1], [38]. Bu veziküllerin en önemli özelliği, tek zincirli sürfaktanların (sodyum kolat, Tween®, Span®, polisorbik asit ve dipotasyum glisirizinat v.b.) eklenmesinden kaynaklanan elastikiyetleridir [1], [7], [37]. Bu sürfaktanlar, fosfolipid çift tabakalı sıvıyı ve vezikülleri oldukça deforme olabilir hale getirir ve böylece bunları birinci nesil transferzomlara dönüştürür. Transferzomların deforme olabilme yetenekleri, elastik taşımayı kullanarak daha derin deri katmanlarına nüfuz etmelerine olanak sağlar [28]. Zamanla, en az bir temel çift katmanlı yapı bloğundan (tipik olarak sıvı fazlı fosfatidilkolin lipitleri) ve en az iki veya daha fazla polar lipofilik maddeden oluşan ikinci nesil transferzomlar ortaya çıkmıştır [7]. Üçüncü nesil transferzomlar, fosfolipidler içeren veya içermeyen amfifilik yüzey aktif maddelerin bir bileşimidir. Üçüncü nesil transferzomlar, boyutlarından 5-10 kat daha küçük gözeneklere nüfuz edebilirler. Bu yüksek deformasyon oranı, 1000 kDA kadar MW'ye sahip maddelerin cilde nüfuz

etmesine olanak sağlar [7]. Lipozomlara benzer şekilde, transferzomlar hem hidrofobik hem de hidrofilik ilaçları kapsülleyebilir [12]. Ek olarak, peptit veya protein bazlı makromoleküler ilaçların transdermal uygulanmasına izin verir.

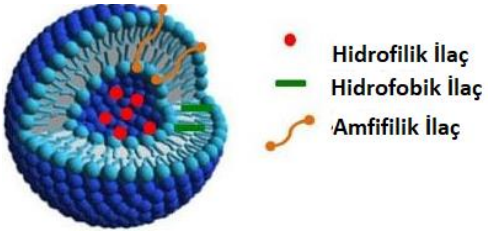
### C- Etozomlar




**Şekil 1.13** Etozomların yapısı (etanol ve ilaç moleküllerini içeren) [39]

Transdermal ilaç dağıtım sistemleri için kullanılan diğer bir tür nanoveziküller etozomlardır (Şekil 1.13) [1], [12]. Etozomlar ilk olarak Touitou ve arkadaşları tarafından geliştirilmiştir [7],[40]. Etozomlar fosfolipidler, alkoller ve sudan oluşur [1]. Lipozomlarla karşılaştırıldığında, etozomlar daha yüksek alkol konsantrasyonlarına (%20-45) sahiptir [7], [40]. Etozomlar, fosfolipidler de sürece katkıda bulunarak ilaçların perkütan penetrasyonunu teşvik eder. Etozomların esnekliği ve akışkanlığı, lipit baş grubuna yakın su moleküllerinin yerini alkol aldıkça artar. Etozomlar, küçük parçacıkların karakteristik boyutuna, kararlı bir yapıya ve ilaç salımını geciktirebilecek yüksek bir yakalama etkinliğine sahiptir; bu nedenle, normal lipozomlarla karşılaştırıldığında, etozomlar ilaçları derin penetrasyonla veya doğrudan deri yoluyla taşıyabilir [1], [7], [12]. Bu formülasyonların ayrıca ilacın dolaşımdaki kana salınmasını ve ilacın transdermal etkinliğini büyük ölçüde iyileştirdiği bilinmektedir. Etozomlar, transferzomlardan daha iyi stabiliteye ve daha uzun tutma süresine sahiptir. Ayrıca etozomlar çok fazlı dispersiyon sistemleri olarak bilinir. Etozomların, geleneksel lipozomlara kıyasla daha iyi biyouyumluluğa sahiptir [41].

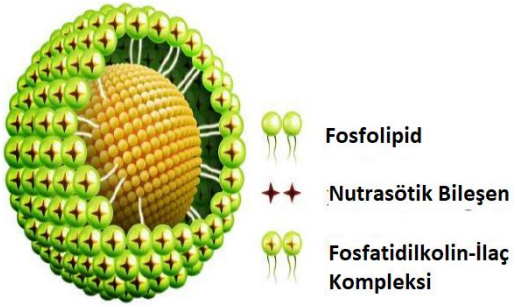
D- Niozom




**Şekil 1.14** İlaç yüklü niozom tasarımı [42]

Niozom adı verilen sürfaktan bazlı nanoveziküller de transdermal iletimi iyileştirmek için kullanılabilir (Şekil 1.14) [7], [12]. Niozomlar çoğunlukla, çift katmanlı bir yapı oluşturmak için bir hidrasyon yöntemi kullanılarak tek zincirli iyonik olmayan yüzey aktif maddelerle hazırlanır [28], [43]. Niozomlar sert bir yapı oluşturmak için bileşenleri arasında kolesterol de bulundurabilir [12], [44]. Niozomların imalatında kullanılan iki tür iyonik olmayan sürfaktan Tween ve Span'dır [45]. Fosfolipide benzer şekilde iyonik olmayan yüzey aktif maddeler de hidrofilik başlardan ve hidrofobik alkil zincirlerinden (kuyruklar) oluşur [12]. Bu nedenle, niozomlar hem polar hem de polar olmayan bileşiklerin dağıtımında kullanılabilir. Lipozomlardan farklı olarak niozomların taşıyıcı malzemesinde fosfolipitler bulunmaz, bu da fosfolipitlerin oksidatif bozunmasını önler ve yüksek bir kimyasal stabilite sağlar [7]. Niozomlar ozmotik olarak aktiftir ve bu da bazı az çözünür ilaçların çözünürlüğünü ve biyoyararlanımı arttırabilir. Ayrıca, lipofilik ilaçların veziküler çift tabakalı zarlara ve hidrofilik ilaçların sulu bölmelere hapsedilmesi, kullanım kolaylığı, hazırlanan materyallerin saf formda bulunması niozomların avantajlarından bazılarıdır [46].

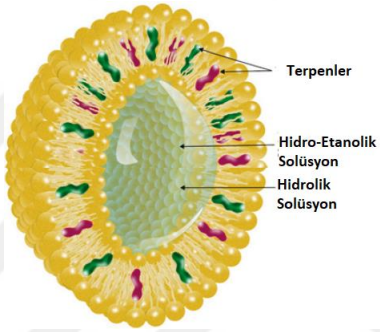
E- Fitozomlar




**Şekil 1.15** Fitozom tasarımı [47]

Deri yoluyla ilaç absorpsiyonunu arttırmak için geliştirilen nanovezikül tipi, hidrofilik fitobileşenlerin dağıtımını kolaylaştırmak için tasarlanmış lipid bazlı nanoveziküller olan fitozomlardır (Şekil 1.15) [12]. Fitozomlar, bitki özlerinden ve fosfolipidlerden gelen aktif bileşenlerin kovalent etkileşimlerle kompleks oluşturması nedeniyle fito-fosfolipid kompleksleri olarak da bilinirler [48]. Fitozomlarda ilaç moleküllerinin, lipozomlar, etozomlar ve transferzomlar gibi diğer analoglardan farklı bir şekilde tutulmasının sebebi de bu durumdur [12]. Fitozomlarda, hidrofilik ilaç, fosfolipidin kutup başında bir kompleks olarak tutulurken, lipozomlarda ilaç, veziküllerin iç kısmında kapsüllenir.

### F- İnvazomlar



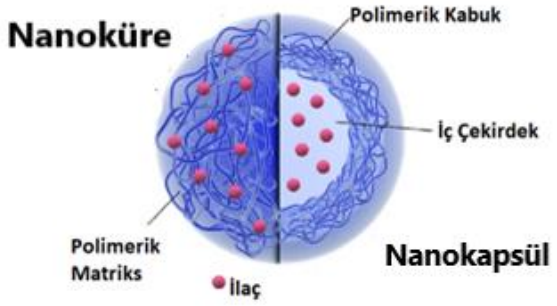

**Şekil 1.16** İnvazom tasarımı [32]

İnvazomlar, lipozomlara kıyasla daha iyi deri penetrasyonu ile soya fosfatidilkolin (PC), terpenler, lizo PC ve etanol karışımı içeren yeni ve esnek veziküllerdir (Şekil 1.16) [7], [32], [49]. Ayrıca invazomlar, lipozomlarla aynı yapısal bileşenlere sahiptir ancak yapılarında terpen içerir. Terpenler hidrokarbon bileşikleridir ve birçok bitkiden elde edilen uçucu yağların birincil bileşenleri olarak bilinirler. Terpenlerin eklenmesi, cildin lipit çift katmanlarının akışkanlığını arttırabilen deforme olabilen veziküller oluşturur [50]. Deri katmanlarından nüfuz etme yeteneği, SC lipidlerinin iki katmanlı yapısını sıvılaştırarak ve lipidleri ve hücre içi protein etkileşimlerini bozarak etkilerini gösteren invazomların aktivitesini arttırır [32].

Kolaylaştırılmış transdermal ilaç iletiminde nanoveziküllerin çok sayıda prospektif kullanımı olmasına rağmen, bu teknolojiyle ilgili, üretilen ürünlerin kararsızlığı, toplu tekrar üretilebilirlik, büyük ölçekli üretim, düşük ilaç yüklemesi ve hazırlama sırasında parçacık boyutunun korunması gibi bazı sınırlamalar bulunur.

Ayrıca, bu nanovezikül tabanlı teknolojilerin üretimi için yüksek maliyetli yöntemler ve cihazlar gerekmektedir. Bu nedenle, yeni penetrasyon arttırıcı stratejiler, ilaçların transdermal dağıtımını kolaylaştırmak için geliştirilmiştir.

#### 1.5.1.3 Polimerik Nanopartiküllerler



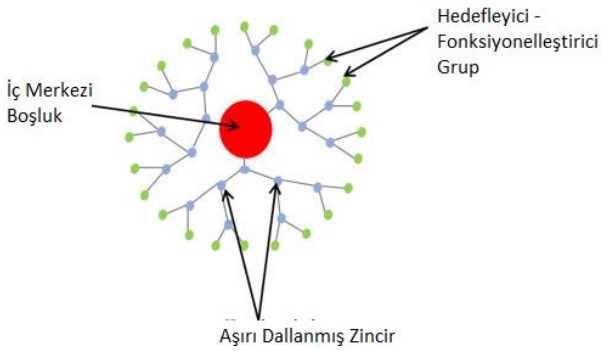

**Şekil 1.17** Polimerik nanopartikül yapısı [51]

Nanoparçacıklar (NP'ler) (Şekil 1.17), boyutları 1 ila 100 nm arasında değişen nanotaşıyıcılardır ve bileşimlerine göre birkaç tipte sınıflandırılabilir [1], [7], [52], [53]. NP'ler formundaki ilaç uygulaması, hedeflenen ve kontrollü salım davranışına [53], [54], ilacın *in vivo* dinamiklerinde değişikliklere yol açar [1], [7] ve ilacın kanda kalış süresini uzatır [7], [55]. Bu durum, ilacın biyoyararlanımının artmasına ve toksisite ve yan etkilerin azalmasını sağlar [7] . TDD sistemlerde, polimerik NP'ler, kararsız ilaçların sistemik dolaşım veya TDD sistemi içerisinde bozunma veya denatüre olma ihtimaline karşı koruma sağlar. Bunun yanı sıra, ilacın yan etkileri azaltmak için sürekli ilaç salımını sağlayarak diğer lipid bazlı sistemlerin sınırlamalarının üstesinden gelirler. Bu avantajları nedeniyle TDD sistemi olarak kullanılırlar [1], [7], [56].

NP sentezinde birçok polimer kullanılabilmektedir. NP sisteminde en çok kullanılan polimerler arasında polilaktik asit, poli(D,L-laktid-ko-glikolit) (PLGA), polikaprolakton, poliakrilik asit ve jelatin, kitosan ve aljinat gibi doğal poli-esterler bulunur [1], [53], [55]. Sentez sırasında polimer zincirleri hücre membranı benzeri bir yapı oluştururlar. Yüksek mekanik dayanım ve deforme olmama ile karakterize polimerik NP'ler, kendi boyutlarına eşit veya daha küçük gözeneklerden geçemezler [1]. Ayrıca, daha küçük ve daha yumuşak parçacıkların bağışıklık sisteminden daha iyi kaçabilirliği, ilacın alıcı organizma ile uyumunu arttırabilir [1]. Çapı 10 μm'den küçük olan partiküllerin fagositik bağışıklık

hücreleri tarafından yutulma riski nedeniyle, uygun bir dağıtım aralığına sahip olabilecek NP'lerin boyutu 10 ila 200 nm arasında olmalıdır [9]. Polimerik NP'lerin dezavantajları, artan partikül agregasyonu ve toksisite riskini içerir [55].

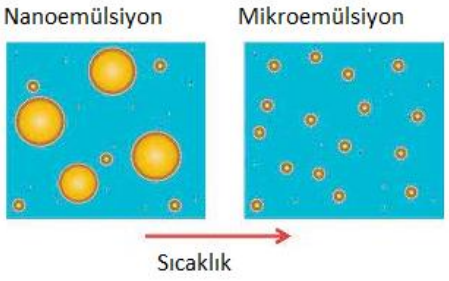
### A. Dendrimerler




**Şekil 1.18** Dendrimerlerin klasik yapısı [57]

Dendrimerler, lipofilik ilaçların deriden taşınmasını kolaylaştırarak geçirgenliği ve çözünürlüğü arttırıcıları geliştirebilir [58]. Dendrimerler, üç boyutlu NP'lerdir [9]. Dış bileşim, bir dendrimer yapısı oluşturan oldukça fazla daldan oluşur. Bu dallar, proteinler [59] ve birçok patolojik tedavi, depolama, taşıma ve kontrollü dağıtım için kullanılan peptitler gibi biyoaktif moleküllerin [60] dahil edilebileceği boşlukların oluşumuna izin verir. (Şekil 1.18) İlaç uygulamasındaki uygulamaları için kullanılan dendrimerlerin biyouyumlu özelliklere sahip olması gerekmektedir [9]. Biyouyumluluğun yanında immünojenisite, toksik olmama ve hücre zarları, kan damarları, bağırsaklar ve kan-beyin bariyeri gibi biyolojik engelleri aşma yeteneği gibi özelliklere sahip olmaları önemlidir[9]. Kan dolaşımında yüksek stabiliteye ve uzun süreli kan dolaşımı yarı ömrüne sahiptirler. Belirli yapıların hedeflenmesi için modifiye edilebilirler.

### 1.5.1.4 Nanoemülsiyonlar (NE) ve Mikroemülsiyonlar (ME)




**Şekil 1.19** Nanoemülsiyon ve mikroemülsiyonlar [61]

Yağ, su, yüzey aktif madde ve yardımcı yüzey aktif maddeden oluşan şeffaf, monofazik, optik olarak izotropik kolloidal dispersiyonlardır (Şekil 1.19) [1],[28]. Karışım, son derece küçük damlacık boyutuna sahip (elde edilen ortalama damlacık çapı genellikle 500 nm'den azdır) sürfaktan veya ko-sürfaktan moleküllerinden oluşan bir ara yüzey filmi ile stabilize edilmiş sulu fazda dağılmış saydam veya yarı saydam yağ küreciklerinden oluşur [7]. Nanoemülsiyonlar (NE) mikroemülsiyonlardan (ME) farklıdır; nanoemülsiyonlar, mikroemülsiyonlarla hemen hemen aynı damlacık boyut aralığına (100 – 1000 nm), polidispersiteye, bileşimine ve görünümüne sahip olmasına rağmen, yapısal yönler ve uzun vadeli termodinamik kararlılık açısından büyük farklılıklar gösterir [1], [62]. ME termodinamik olarak stabilken, NE kinetik olarak stabildir [28]. Nanoemülsiyonların küçük partikül boyutuna sahip olmaları, geniş spesifik yüzey alanı ve düşük yüzey gerilimi sağlar. Bu özellikler de cilt ile yakın ve yüksek temas alanı sağlayarak mükemmel ıslanabilirlik gösterir [1]. Ek olarak, NE'ler, yüksek çözünürlük kapasitesi ve fiziksel kararlılık, iyileştirilmiş biyoyararlanım, hazırlama kolaylığı ve uzun raf ömrü gibi birçok başka fayda sunar [1], [28]. NE'ler, topikal deri preparatlarına kıyasla daha kısa bir transdermal uygulama süresine sahiptir. Ayrıca NE'ler daha iyi transdermal absorpsiyon sergiler [1]. NE tipik olarak ciltte azaltılmış tahrişe neden olan nispeten düşük bir yüzey aktif madde içeriğine sahiptir [28]. Cilde nüfuz etmeyi şu şekilde arttırırlar [28]:

(i) hem lipofilik hem de hidrofilik bileşikler için yüksek çözme kapasitelerini, yükleme kapasitesini ve doz uygulamasını arttırarak

(ii) geniş yüzey alanları ve iyi cilt teması, tıkayıcı yapıları ile birleştiğinde stratum corneum ile yüzey temasını arttırarak;

(iii) yağ ve yüzey aktif madde bileşenleri, *stratum corneum* lipid yapısı üzerinde doğrudan geçirgenliği arttıran bir etkileri ile.

#### 1.5.1.5 Konveyörler

Kimyasal yapılarına bağlı olarak bazı polimerler, ilaçları taşıyabilen diğer sakkaritlerle birlikte yapıları içinde ilaç moleküllerini taşıyabilirler [63]. Bu uygulama ile, kompleksin SC'den geçmesine izin vererek molekülün çözünürlüğünü geliştirdiği, başka bir özel tedavide hücre plazma zarındaki belirli bir hedefi tanıyabileceği ve ardından ona yapışıp salıverebileceği düşünülebilir. Fakat bu uygulamada yine de yeterli miktarda ilaç geçirgenliği elde edilmesi güçtür.

#### 1.5.1.6 İyonik Sıvılar

İyonik sıvılar (IL), üstün özelliklere sahip bir kimyasal bileşikler sınıfıdır. [63]. Yeşil çözücü olarak adlandırılan IL'ler, organik sentez, malzeme bilimleri, eczacılık ve nanoteknoloji gibi çeşitli alanlarda yeşil kimyasal reaksiyonların başında yer almaktadır. Daha fazla iletkenliğe, daha yüksek elektrokimyasal kararlılığa, yanmazlığa ve uçuculuğa sahip olmayan elektrolitler olarak performans gösterme eğilimleri vardır [63]. IL'ler tarafından ilaçların geçirgenliğini arttırmasının, bunların korneositlerin alışılmış ve minimal hareket yollarını bozma, korneum tabakasının yüzey özelliklerini değiştirme ve deri yapısını aşamalı olarak gözenekli hale getirme yeteneklerine bağlıdır [64]. Geçirgenlik artışının yalnızca IL'ye bağlı olmadığı, bunun yerine iyonik sıvılar/alifatik karboksilik kompleksi olarak adlandırılan 'sıvı/tuz karışımından' kaynaklandığını gösteren çalışmalar da mevcuttur [63].

#### 1.5.1.7 Biyokimyasal arttırıcılar

Son zamanlarda, peptidler cilt geçirgenliğini arttırıcılar olarak incelenmiştir [5]. Bir yaklaşımda faj gösterimi, diyabetik farelerde transdermal insülin iletimini arttıran 11 amino asitlik sentetik bir peptidi veren bir peptit kütüphanesini taramak için kullanıldı [65]. Yapılan bir çalışma, doğal bir gözenek oluşturucu

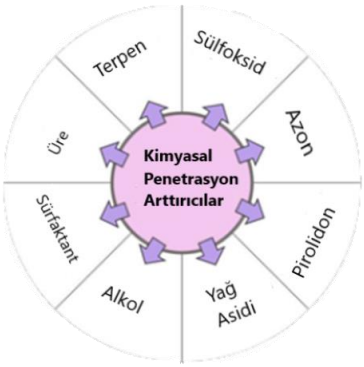
peptit olan Magainin'in, derin dokulardan ziyade *stratum corneum* da lipit çift tabakayı bozumayı hedeflemek için önerilen bir mekanizma olarak kullanılabileceğini göstermiştir [66]. Magainin *stratum corneum* içine penetrasyonunu arttırma ikili amacına hizmet eden bir sürfaktan kimyasal güçlendirici ile kombinasyon halinde kullanıldığında etkili olduğu gözlemlendi. Bu örneklerde, peptit kimyasının mümkün kıldığı oldukça spesifik biyoaktivite, deri yoluyla hedeflenen yollarla iletimi mümkün kılabilir [5].

#### 1.5.1.8 Cilt Hidrasyonu

SC'nin özelliklerinin değiştirilmesi, ilaçların deriye daha iyi geçirgenliğine yol açabilir. Morrow ve ark . cilt hidrasyonunu SC'yi modifiye etme yöntemlerinden biri olduğunu belirttiler [67]. Bu sınıflandırmaya dayanarak, bu yöntemler herhangi bir cilt hasarına neden olmadan SC'yi modifiye etme yöntemleridir.

Cilt hidrasyonu, kısaca cilt nemini ve cildin su içeriğini arttırarak ilacın SC'ye daha kolay nüfuz etmesini sağlama işlemidir. Pansuman ve yamaların kullanımı gibi su içeriğini korumak için kullanılan çeşitli yöntemler; formülasyona lipit eksipiyanları ekleyerek su kaybını önleme ve nemlendiriciler kullanarak cilt nemini artırma. Bir çalışmada, ıslak hidrasyon yamalarının SC'nin yapısı üzerindeki etkilerini araştırdı [68]. 6 saatlik hidrasyondan sonra, SC'nin lipid çift tabakasının ayrıldığını ve böylece domuz derisinin geçirgenliğini önemli ölçüde değiştirdiği bulundu. Ek olarak, bu tür sistemlerin kullanımı, nüfuz eden miktarı arttırarak ve sonuçta deriye emilim oranını etkileyerek çok sayıda ilacın akışını olumlu yönde etkileyebilir [12].

### 1.5.1.9 Kimyasal Penetrasyon Arttırıcılar



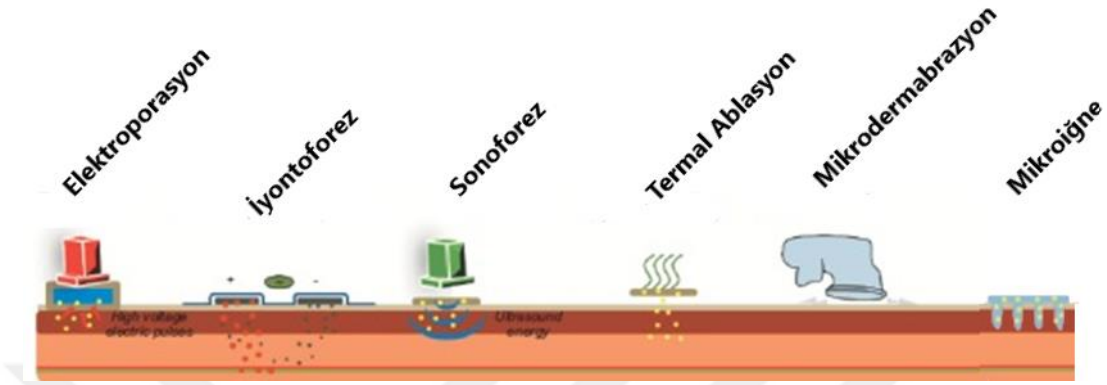

**Şekil 1.20** İlaçların transdermal olarak kolaylaştırılmış dağılımında kullanılan çeşitli farklı kimyasal geçirgenlik arttırıcı maddelerin sınıflandırılması [12]

Kimyasal güçlendiriciler, SC'nin lipid çift katmanını bozarak, proteinlerle etkileşerek veya ilacın bölünme katsayısını değiştirerek işlev görür (Şekil 1.20) [69]. Birçok transdermal üründe, ilaç geçirgenliğini artırmak için yaygın olarak kimyasal penetrasyon arttırıcılar kullanılmaktadır. Bununla birlikte, bu tür kimyasalların güvenliğini göz önünde bulundurmak gerekir. Bu nedenle, farmasötik ürünlerde kullanımları için özel gereksinimler olduğundan, tüm kimyasal türleri transdermal güçlendiriciler olarak kullanılamaz [12]. Bu kimyasallar inert, toksik olmayan, alerjik olmayan, tahriş edici olmayan, tercihen hızlı etkilere sahip, estetik açıdan kabul edilebilir ve en önemlisi, kimyasallar çıkarıldıktan sonra cilt bariyeri işlevi hızla eski haline dönebilecek özelliklere sahip olmalıdır. Önemli, umut vaat eden bu penetrasyon arttırma yöntemlerine rağmen, kimyasal penetrasyon arttırıcıların kullanımıyla ilgili bazı olumsuzluklar bulunmaktadır. Örneğin, DMSO gibi toksik maddelerin yüksek konsantrasyonda kullanılması cilt tahrişine neden olur. Ayrıca, konsantrasyona bağlı bir yöntem olmalarından dolayı, düşük konsantrasyonlarda etkisiz kalabilirler [67]. Her kimyasal güçlendirici türü için etkili konsantrasyon oranı, her ilaç için farklılık gösterir

## 1.5.2 Aktif (Fiziksel) Yöntemler

Elektriksel, mekanik veya fiziksel uyaranlar gibi dış uyaranların, ilaçların ve biyomoleküllerin cilt geçirgenliğini, ilaçların deriye topikal uygulama yoluyla verilmesine kıyasla daha çok arttırdığı bilinmektedir [28]. Uygun ekipmanla

desteklenen TDDS, ilaçları hızlı ve güvenilir bir şekilde cilde ilettiği bilinen aktif transdermal uygulama olarak adlandırılır (Şekil 1.21). Bunun yanı sıra, geliştirilmiş TDD sisteminin bu uygulama çeşidi verilen ilaçların terapötik etkinliğini göstermesini hızlandırabilir.




**Şekil 1.21** Fiziksel penetrasyon arttırma teknikleri [28]

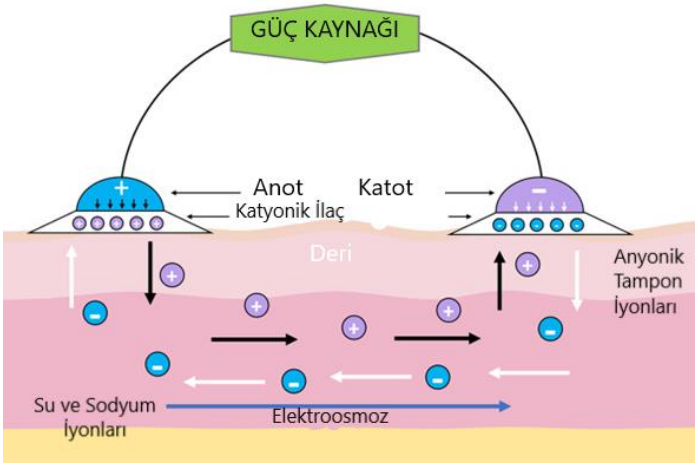
Fiziksel yöntemler ikiye ayrılır [28]. Bunlar;

- Dolaylı Fiziksel Yöntemler
- Doğrudan Fiziksel Yöntemler

### 1.5.2.1 Dolaylı Fiziksel Yöntemler

Elektrik (iyontoforez ve elektroporasyon), akustik (sonoforez), lazer ve manyetik enerji uygulamalarını içerir [1], [5], [12], [28], [63]. SC'de uygulanan ve çözünen bir maddenin alt katmanlara geçişini sağlamak veya arttırmak için cilt yüzeyine enerji uygulanmasını içerir.

## A- İyontoforez

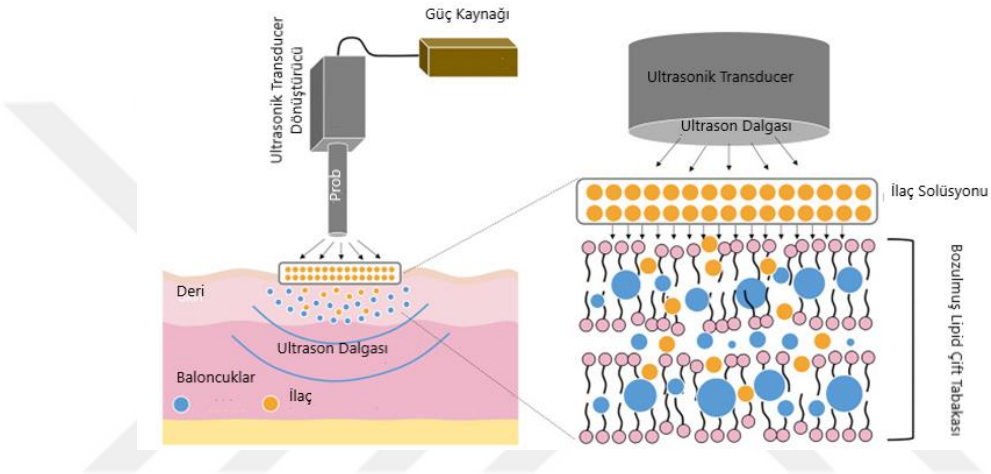



**Şekil 1.22** İyontoforez kullanarak katyonik ilaçların dağıtım mekanizmasını gösteren şematik diyagramı [12]

İyontoforez, deri penetrasyonunu arttırdığı ve zayıf absorpsiyon/geçirgenlik profillerine sahip çeşitli ilaçların salım oranını arttırdığı kanıtlanmış küçük bir harici olarak uygulanan potansiyel farkın etkisi altında zar boyunca iyonların hareketini destekleyen bir uygulamadır (Şekil 1.22) [1], [5], [12], [28], [63]. İyontoforez uygulamalarında, 0,5 - 20 mA arasında elektrik akımı kullanılmaktadır [1], [9], [12], [63], [70]. Bu sistem, kullanılan elektrotların, yani anot ve katodun farklı yüklere sahip olması prensibine dayanır [12]. Düşük voltajda düşük elektrik akımı uygulandığında, iyonlar deriye nüfuz eder. Bu teknik, bir elektrokimyasal potansiyel gradyan uygulamasıyla iyonik veya iyonik olmayan ilaçların *in vivo* taşınmasında kullanılmıştır. İyontoforez çoğunlukla iyonlaşabilen ilaçların cilt emilimini arttırmak için kullanılır [71]. İyontoforez, anti-inflamatuar ajanlar ve hormonlar gibi birçok ilaç için başarıyla uygulanmıştır [72] ve uygulama diğer permeasyon arttırıcılarla kombinasyon halinde kullanılabilir [1], [12]. İlaç molekülünün polaritesi, değerliliği, hareketliliği, fizikokimyasal özellikleri, ilaç formülasyonu, uygulama yerinin fizyolojisi, uygulama süresi, uygulama aracının cihaz parametreleri verilen iyontoforez etkinliğini etkileyen faktörlerdir [1], [12], [28], [71]. İyontoforez yoluyla ilaç absorpsiyonu, iyontoforezin akıma olan bağlılığı nedeniyle, diğer birçok ilaç verme sistemlerinden farklı olarak biyolojik parametrelere daha az bağımlı hale getirir. İyontoforezin geniş kullanıma sahiptir. Fakat sistemin, cilt tahrişi ve akım

kaynaklı deri hasarına neden olma ihtimali, alet kurulumunun gereklilikleri, hastalar için kullanımının karmaşıklığı, ilaç iyonlarının kolayca nüfuz edememesi gibi bazı sınırlamaları vardır [12]. Bu yöntemde uygulanan ilaçlar küçük moleküler ağırlığa sahip olmalıdır (<10.000 Da) [73], sulu jel yapıları kullanıldığında elektrotlar paslanabilir, biyoyararlanımlarının tahmini zordur ve hastaların kullanımı için karmaşıktır [12]. Ayrıca diğer transdermal ilaç dağıtım sistemlerine göre daha pahalıdır.

### B- Sonoforez




**Şekil 1.23** Sonoforez destekli transdermal ilaç iletiminin şematik bir gösterimi [12]

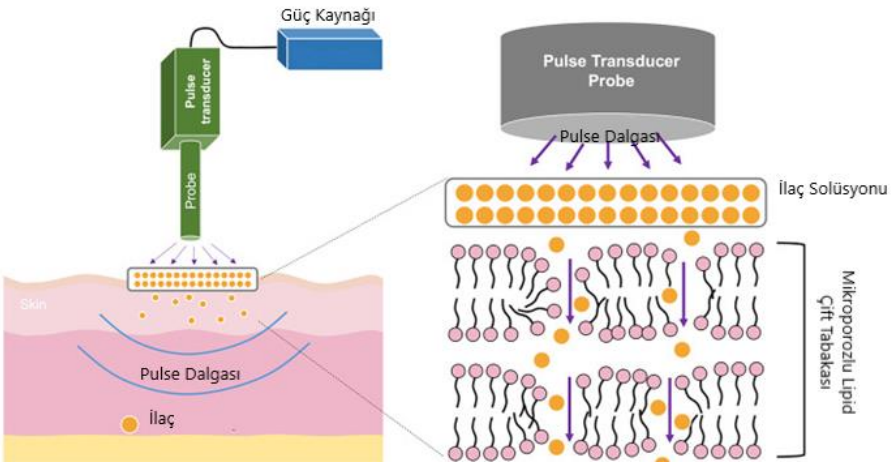
Bu teknik, SC boyunca ilaçların dönüşümünü iyileştirmek için kısa süreli ultrasonik (UW) şok dalgaları olarak kullanır (Şekil 1.23) [1], [9], [12], [28], [63]. Bir ultrason cihazı tarafından üretilen arzu edilen ultrason frekansları aralığı, transdermal yolla ilaç iletimini iyileştirebilir. Bu yöntemde genellikle 20–16 kHz mertebesinde UW kullanılır [1], [9], [12], [63], [74]. Düşük frekanslı ultrason, kavitasyon yoluyla bozulan çift tabakada sulu bir yol oluşturduğundan; ilaç iletimi daha etkilidir [1]. Kavitasyon, sonoforezde permeasyon artışı için birincil mekanizmadır. Bu mekanizmada SC, ultrasonik dalgaların oluşturduğu baloncukların şişmesinden sonra ortaya çıkan frekansların emisyonu ile bozulur [12]. Jel veya krem gibi spesifik bir bağlayıcıların deriye ultrasonik dalgalar iletmesi ve deri katmanlarını rahatsız ederek ilacın enjekte edilebileceği sulu bir yol oluşturmalarından dolayı ilaçlar, jel veya krem gibi spesifik bir bağlayıcı ile karıştırılır [1]. Ultrasonda cilt bölgesinin lokal sıcaklığını artması, ilaç

penetrasyonunu daha da arttıran bir termal etki yaratır [1], [12]. Çözünürlüklerine, ayrışma ve iyonizasyon sabitlerine ve manitol gibi elektriksel özelliklerine (hidrofiliklik dahil) ve yüksek moleküler ağırlıklı (MW) ilaçlara bakılmaksızın, farklı sınıflardan birkaç ilaç bu yöntemle verilmiştir [1]. Ultrasonun frekansı, yoğunluğu ve modu gibi faktörler, sonoforez kullanan ilaç dağıtım sistemleri etkilemektedir [12]. Sonoforezin başarısını etkileyebilecek diğer birçok parametre, ultrasonun uygulanma süresi, bağlanma ortamı ve ultrasonik probun deriden uzaklığıdır [12]. Bu durum, sonoforez kullanımının, hidrofobik ve hidrofilik ilaçların, küçük moleküllerin ve makromoleküllerin iletimini kolaylaştırabileceğini gösterir. Bununla birlikte, tekniğin zaman alıcı doğası, spesifik cihaz gereksinimi ve uygulama sırasında derinin sağlıklı olması gibi, sonoforez ile ilişkili bazı sınırlamalar vardır [75].

### C- Manyetoforez

Molekülün deriye diyamanyetik itmesinden faydalanan ve *stratum corneum* bariyerinin geçici olarak azalmasına neden olan bir manyetik alanın uygulanmasıyla ilaç geçirgenliğinin arttırılmasına dayalı bir yöntemdir [28], [76]. Piyasada bulunan ilk manyetoforez bazlı güçlendirici, cilt bakım ürünlerinde kozmetik aktif maddelerin dağıtımını geliştirmek için kullanılan bir aplikatöre yerleştirilmiş manyetik diziden oluşur [28].

### D- Elektroporasyon




**Şekil 1.24** Elektroporasyon yöntemini kullanarak transdermal ilaç dağıtımı [12]

Bu yöntem, cilde kısa maruz kalma süreleri (10 µs-ms) için 5 ila 500 V (bazı kaynaklara göre 10-1000V)[12] arasında değişen yüksek voltajlı elektrik darbelerinin uygulanmasıdır (Şekil 1.24) [1], [5], [28]. Bu elektrik darbeleri sonucu SC'de geçirgenliği arttıran ve ilaç difüzyonuna yardımcı olan küçük gözenekler oluşur [1], [5], [12]. Yakın yerleştirilmiş elektrotlar ile elektrik darbeleri verilir. Bu, güvenli ve ağrısız bir ilaç iletimi sağlar [1]. Cilt üzerine yerleştirilmiş bir ilaç solüsyonunun elektrik dalgalarına maruz bırakılmasını içerir [76]. Bu elektrik dalgası, SC'nin lipid çift tabakasında sulu gözenekler yaratacak ve oluşturulan gözenekler vasıtasıyla ilacın daha derin cilt katmanlarına nüfuz etmesine izin verecektir [12]. Derinin geçirgenleştirilmesini içeren çok güvenli ve ağrısız bir prosedürdür ve sadece düşük MW'li ilaçların değil, aynı zamanda yüksek MW'li ilaçların da başarılı bir şekilde iletilmesinde kullanılır [1]. Elektroporasyon kullanılarak ilaç iletimi, ilacın fizikokimyasal özellikleri, kullanılan voltaj, atım uzunluğu ve atım sayısı gibi çeşitli faktörlerden etkilenir. Bu yöntemin küçük dağıtım yükleri, bazen yüksek alanlı hücre ölümü dahil olmak üzere büyük hücresel bozulma, ısınmanın neden olduğu ilaç hasarı ve protein ve diğer biyo-makromoleküler terapötiklerin denatürasyonu gibi sorunlara sahiptir [1]. Ayrıca elektroporasyon yönteminde, sofistike ve yüksek maliyetli enstrümantasyon ihtiyacı, karmaşık ve zaman alıcı uygulama araçları, uzman personel gerekliliği, oluşturulan sulu gözeneklerin sınırlı alanı nedeniyle verilen ilacın düşük verimi ve uygulama yerinde ağrı ve kas kasılması gibi olumsuz özelliklere de sahiptir [1], [5], [12], [28].

### E- Lazer Destekli Dağıtım

Lazer destekli dağıtımda fotomekanik dalgalar üretilir. Cilt yüzeyine siyah polistiren gibi bir polimerden oluşan hedef ortamı yerleştirilir ve lazerle ablasyonu uygulanarak fotomekanik dalgaların üretimi gerçekleşir [28]. Ortam, bitişik deri boyunca bir şok dalgasının üretilmesiyle sonuçlanan hızlı faz değişimine (örneğin, bozunma veya plazma oluşumu) maruz kalır. Pozitif ve negatif basınç arasında salınan sonoforezden farklı olarak kavitasyon gözlenmez. Fotomekanik dalga, *stratum corneumda,* hücre içi boşlukta ve ayrıca hücresel zarlarda lipit düzenlemesini bozan tek kutuplu bir sıkıştırıcı dalgadır.

### F- Fotomekanik Dalgalar

Fotodinamik dalgaların cilde iletilmesinden sonra, ilaç geçici olarak oluşturulan kanaldan geçerek SC'ye nüfuz edebilir [1], [77]. Başarılı bir iletim için 50-400 μm'ye ulaşılmalıdır[1] . Bu sınırlı ablasyon, diğer doğrudan ablasyon tekniklerine kıyasla daha uzun bir artış ve süre göstermekte, bu da ürünün ciltte istenilen derinliğe ulaştırılmasını sağlamak için fotodinamik dalgaların özelliklerinin kontrol edilmesini gerekli kılmaktadır [1]. Tek bir lazer darbesi ile üretilen dalga, cilt geçirgenliğini dakikalar içerisinde arttırır ve makromoleküllerin cilde yayılmasını sağlar.

## 1.5.2.2 Doğrudan Fiziksel Yöntemler

'Minimal invaziv' yöntemler olarak da tanımlanabilirler. Ortak bir yaklaşıma sahiptirler. S*tratum Corneum* bariyerinde bir ilaç molekülünün epidermise erişmesi için akabileceği bir gözenek veya kanal oluşturma prensibi ile çalışırlar [28]. Doğrudan fiziksel geliştirme tekniklerinin tamamı cilt geçirgenliğini artırır ancak kullanılan yöntemler (termal, mekanik ve basınca dayalı) değişkenlik gösterir. Termal ablasyon, mikrodermabrazyon ve biyolistik enjektörler gibi uygulamalar bu sınıfta yer alır [1], [5], [12], [28]. Aşağıda bu uygulamalara kısaca değinilmiştir.

### A- Termal Ablasyon

Termoforez olarak da bilinen termal ablasyon, ilaç iletimi için lokalize ısı ile SC yapısını mikrokanallar oluşturarak deri yapısını bozma işlemidir [1], [5], [28], [78]. Termal ablasyon ile stratum corneum'u çıkarmak için 100°C'nin üzerinde yüksek bir sıcaklık gereklidir ve bu keratinin ısınmasına ve buharlaşmasına yol açar [1], [28]. Bu sayede, hacimsel genişleme sonucu cilt yüzeyindeki mikron ölçekli kraterler yok olur. Yüksek sıcaklık, *stratum corneum* yapısının değişim derecesini değiştirir. Bu durum da ilaç salımının hassas kontrolü için ideal bir teknik olduğunu göstermektedir[1]. Termal maruz kalma süresi, canlı epidermise zarar vermemek için ve aynı zamanda *Stratum Corneum'un* seçici ablasyonunu sağlamak için mikrosaniyeler içinde gerçekleşmelidir [1]. Bu, kısa süreli uygulama dokuları hasar veya ağrıdan korur . Termal ablasyondan oluşturulan mikron ölçekli kusurlar, ağrı, kanama, tahriş ve enfeksiyona neden olma potansiyelinden

kaçınmak için yeterince küçük (50–100 μm çapında) olmalıdır[1]. Ek olarak termal ablasyon, mekanik aşındırma veya kimyasal işlem gibi diğer yaklaşımlardan daha iyi kontrol edilebilirliğe ve tekrarlanabilirliğe sahip bir yöntemdir. Küçük moleküllerin yanı sıra yüksek moleküler ağırlıklı bileşiklerin de etkili bir şekilde iletilmesini sağlar [1]. Bununla birlikte, özellikle ilaç moleküllerinin difüzyon hızını artırmak için daha yüksek enerji kullanıldığında derideki yapısal değişiklikler istenmeyen seviyelerde gerçekleşebilir [1]. Termal ablasyon, lazer ve radyofrekans yöntemleri gibi farklı termal enerji kaynakları ile indüklenebilir [1], [5], [28].

### B- Lazer Termal Ablasyon

Lazer termal ablasyon metodolojileri, derinin mikro gözenekli yapısını indüklemek için bir lazerin yanı sıra cilt yayılmasını arttıran cilt sıcaklığındaki artışı kullanır [1],[79]. Lazer ışığı enerjisi, su ve cildin pigmentleri tarafından emilerek termal enerjiye dönüştürülür. Suyun uyarılması sonucu epidermiste patlayıcı buharlaşma gerçekleşir. Yöntem, dalga boyu, darbe süresi, darbe enerjisi, tekrarlama oranı, doku kalınlığı, absorpsiyon katsayısı ve lazere maruz kalma süresi gibi birçok parametreye bağlıdır [1]. Bu parametreler değiştirilerek ablasyonlu cilt derinliğinin derecesi ayarlanabilir. Özellikle, Er:YAG lazer kullanıldığında ilaçların penetrasyonunu 100 kattan fazla arttırdığı bildirilmiştir [80].

### C- Radyofrekans Termal Ablasyon

Radyofrekans termal ablasyonda, bir dizi iğne benzeri metalik mikroelektrotlar doğrudan cilde yerleştirilir. Daha sonra, radyofrekans aralığında (100–500 kHz), cilde yüksek frekanslı elektrik akımı uygulanır [1] . Cildin yüksek bir radyo frekansına maruz kalması, doku içinde iyonik titreşimlere neden olarak cildin belirli bölgelerinde lokalize ısı oluşmasına neden olur. Böylece indüklenen ısı, suyun buharlaşmasına neden olur ve her filamanın altındaki epidermis hücrelerini keserek 50 μm derinliğe kadar mikrokanallar oluşturur [1]. Oluşan mikrokanallar hidrofilik moleküllerin geçebileceği sıvı ile dolar. İlaç iletim hızı, mikrokanalların boyutu, yoğunluğu ve cilt derinliğinin derecesi ile orantılıdır [1]. Radyofrekans termal ablasyon, ilaç salımını sürdürebilir ve düşük maliyetli, tek kullanımlık bir

cihaz kullanılarak makromoleküller dahil olmak üzere hidrofilik doğaya sahip çok çeşitli ilaçların derideki geçirgenliğini arttırabilir.

### D- Mikrodermabrazyon

*Stratum corneum* bariyerini geçirgen yapmanın diğer bir yolu, mikrodermabrazyon veya sadece zımpara kağıdı kullanarak aşındırmadır [5]. Mikrodermabrazyon, kozmetik amaçlarla cilt dokusunu değiştirmek ve çıkarmak için yaygın olarak kullanılan bir yöntemdir. Mikroskobik ölçekte kumlama ile ilgili bir aşındırıcı mekanizmadır. Bu uygulamanın, ilaçlara karşı derinin geçirgenliğini arttırdığı gösterilmiştir [81]. Zımpara kağıdı kullanılarak cilt aşındırılır ve aşının cilde uygulanması da kolaylaştırılmıştır [5] .

### E- Biyolistik Enjektörler

*Stratum corneum*'u aşmak için cilt yüzeyine yüksek hızda sıvı veya parçacıklı bir yük verilir [28]. Sıvı jet enjektörleri, 100-200 m/s hızında, hız ve mikrojet boyutuna bağlı olarak istenilen hacim ve penetrasyon derinliğine ilacı püskürtmek için küçük bir nozuldan yüksek basınç uygulanmasına dayalı bir sistemdir [82]. Daha yüksek hızlarda daha derin penetrasyon elde edilir, ancak solüsyonun cilt yüzeyinden geri sıçrayabilir veya cilt dokularına zarar verebilir [28]. Püskürtülen sıvının penetrasyonu, cilt önceden ablasyona tabi tutularak arttırılabilir. Etkili ilaç verme verimliliği, çok daha az doku hasarı ve daha hızlı yeniden epitelizasyon ile elde edilir .

Orijinal biyolistik parçacık dağıtım sistemi veya gen tabancası, tipik olarak plazmid DNA ile kaplanmış bir ağır metal parçacığı olarak eksojen DNA'yı (transgenler) bitki hücrelerine iletmek için tasarlanmıştır [28] . Bu tasarım, antijenlerin bağışıklanması için etkili olan nano- veya mikropartiküllerin deriye “ateşli tüfek patlaması” gibi bir yöntemle iletilmesini sağlayan biyolistik enjektörler halinde geliştirilmiştir [83]. Hem sıvı hem de partikül biyolistik enjeksiyon teknolojileri, aşılama gibi geleneksel enjeksiyona bir alternatiftir [28].

### F- Yüksek En Boy Oranlı Uzatılmış Mikropartiküller

Mikropartiküller, gelişmiş ilaç dağıtımı için uzatılmış mikropartiküller (EMP) Prow'un Avustralya'daki araştırma grubu tarafından geliştirilmiştir [84]. EMP bir

ön tedavi olarak uygulanabilir veya mevcut formülasyonlarla karıştırılabilir. Formülasyonda eş zamanlı olarak uygulanan aktif maddenin nüfuz etmesini kolaylaştırmak için cilde masaj yapılabilir [28].

Yukarıda bahsedilen hem aktif hem de pasif uygulamalar ilaçların transdermal yollardan iletimini arttırmak hedefiyle uygulanan yöntemlerdir. Tablo 1.2 pasif (kimyasal) ve Tablo 1.3'te aktif (fiziksel) metodların kullanıldığı çalışma örneklerinden bahsedilmektedir [8].

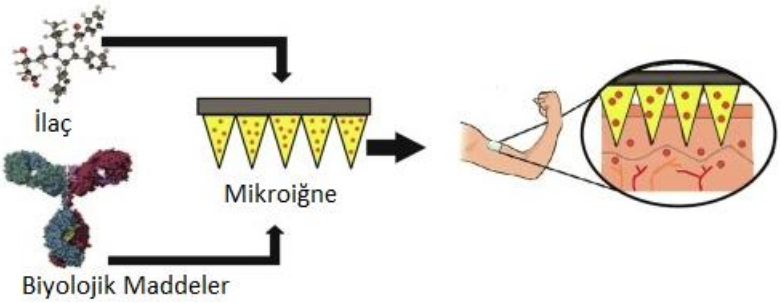
**Tablo 1.2** Pasif (kimyasal) yöntemler kullanılarak yapılan çalışmalar [8]

| Strateji | Yöntem | İlaç | Sonuç | Referanslar |
|---|---|---|---|---|
| Kimyasal yöntemler | Mikroemülsiyon | Rasajilin mesilat | Geleneksel hidrojel ile karşılaştırıldığında sıçan derisi boyunca ~1,5 kat geçirgenlik | [85] |
| | Katı Lipid Nanoparçacıkları (SLN'ler) | Apremilast | İlaç yüklü jele kıyasla keçi derisinden ~1,72 kat daha fazla geçirgenlik | [86] |
| | Nanoyapılı Lipid Taşıyıcılar (NLC'ler) | Agomelatin | Süspansiyon jeli ile karşılaştırıldığında sıçan derisinden ~2,12 kat daha fazla geçirgenlik | [87] |
| | İnvazom | Tizanidin | Derma roller tedavisi uygulanmamasına kıyasla domuz derisinden ~ 2,4 kat daha fazla geçirgenlik | [88] |
| | Transferozomlar | Vankomisin | İlaç yüklü bigel ile karşılaştırıldığında sıçan derisinden ~2,43 kat daha fazla nüfuz etme | [89] |
| | Dendrimerler | Asenapin maleat | Düz lipozomlara kıyasla fare derisinden ~5,39 kat daha fazla geçirgenlik | [90] |
| | Lipozomlar | Ketoprofen | Sentetik Strat-M® membrana kıyasla fare derisinden ~1,54 kat daha fazla geçirgenlik | [91] |
| | Etozomlar | Terbinafin | Pazarlanan jele kıyasla domuz derisinden ~1,38 kat geçirgenlik | [92] |

**Tablo 1.3** Aktif (fiziksel) yöntemler kullanılarak yapılan çalışmalar [8]

| Strateji | Yöntem | İlaç | Sonuç | Referanslar |
|---|---|---|---|---|
| Fiziksel Yöntemler | İyontoforez | Pramipeksol | Akım yokluğunda domuz derisinden yavaş ilaç salımı | [93] |
| | Sonoforez | Gemsitabin | Fare derisinden ilaç geçirgenliği, düz ilacın difüzyonuna kıyasla daha yüksekti | [94] |
| | Elektroporasyon | İbuprofen | Elektroporasyon olmayana kıyasla fare derisinden ~7,54 kat geçirgenlik sundu | [95] |
| | Mikroiğneler | Metotreksat | Bildirilen diğer transdermal uygulama sistemlerine kıyasla metotreksatın sürekli salımı | [96] |

## 1.6 Mikroiğneler




**Şekil 1.25** Mikroiğne uygulama şeması [97]

Önceki kısımlarda anlatılan sistemler arasında optimal bir transdermal ilaç dağıtım sistemi olmaması, kullanımlarındaki sınırlamalar ve olumsuz koşullar nedeniyle farklı sistemler araştırılmıştır. Araştırılan sistemlerden biri de

mikroiğnelerdir (Şekil 1.25). Özellikle polimer ve malzeme bilimindeki gelişmeler, üretim yöntemlerindeki teknolojik yenilikler, nanoteknoloji ve mühendislik alanındaki gelişmeler mikroiğnelerin TDD sistemi olarak kullanımına yönelik araştırmaların artmasını sağlamıştır [28]. Mikroiğneler, yukarıdaki sınıflandırmada fiziksel penetrasyon arttırıcılar arasında doğrudan fiziksel penetrasyon arttırıcı uygulamalar arasında yer alır.

Mikroiğne ilaç verme sistemi, ilaçların bir iğne aracılığıyla dolaşım sistemine verildiği bir ilaç verme sistemidir [1]. Mikroiğneler (MN'ler), iğne yükseklikleri 25 ila 2000 $\mu$m arasında değişen, sağlam bir taban desteği üzerine konulmuş, mikron boyutunda iğnelerden oluşan bir platformdur [97]–[99]. Mikroiğnelerin ağrı, kanama veya enfeksiyona neden olmadan, deride mikro kanallar oluşturarak epidermal tabakayı delmesi amaçlanır [97], [100]. Oluşturulduktan sonra, bu mikro gözenekler veya kanallar, moleküler boyutlardan çok daha büyüktür [99]. Bu nedenle mikromoleküllerin, makromoleküllerin, nano/mikro partiküllerin, kozmetik ürünlerin ve muhtemelen supramoleküler komplekslerin taşınmasına olanak sağlar [101],[102]. Mikroiğnelerin uygulanması kolaydır ve yüksek bir ilaç biyoyararlanımı sergiler [103], [104]. Ayrıca, diğer metodlara kıyasla az invaziv olan ve ağrısız bir yöntemdir [97], [99], [100], [104], [105]. MN'ler, ilaç, aşı dağıtımı [103], kozmetik [100] ve hastalık teşhisi [98] gibi farklı uygulamalar için kullanılmıştır.

### 1.6.1 Mikroiğnelerin Avantajları ve Dezavantajları

Küçük boyutları, kontrol edilebilir uygulamaları ve birçok malzemenin kullanılması sayesinde mikroiğneler birçok avantaj sunmaktadır. Mikroiğneler kullanılarak ilaçlar direkt olarak SC'den sistemik dolaşıma verilebilir [102]. Ayrıca, ilaç direkt olarak kılcal ve lenfatik damarlara geçtiğinden, ilacın etkisi daha hızlı görülür [104]. Mikroiğne formülasyonları ayarlanarak ilaç dozajlamaları kontrol edilebilir [98]. En önemli etkilerinden biri ilk geçiş metabolizmasının önlenmesidir [98]. Bu yöntemin kullanılması yüksek ilaç biyoyararlanımı sağlar [103]. Dermisteki bağışıklık hücrelerinin fazlalığı sayesinde aşı uygulamalarında da kullanılabilir.

Bu özelliklerinin yanı sıra hasta uyumu ve hasta güvenliği konularında da önemli avantajlara sahiptir. Kısa ve küçük boyutları sayesinde sinir liflerine temas etmez ve uyarmaz; bu da acısız ve güvenilir bir uygulama sağlar [106]. Kan ve lenfatik damarlarla temas etmediğinden kanama ve enfeksiyona neden olmaz [28]. Uygulaması basit olduğundan herhangi bir uzmana ihtiyaç duyulmaz. Ayrıca enjektör iğnesi gibi biyolojik olarak tehlikeli kesici alet atıklarını azaltır [104]. Katı haldeki mikroiğnelerin optimize edilmiş formları soğuk zincir sistemine ihtiyaç duymayabilir [104]. Küçük boyutları sayesinde ilaç paketleme boyutunu azaltır. Mikroiğne sistemlerinin kullanılması, doz tasarrufu, üretim ve lojistik açısından maddi tasarruf sağlar [98], [104].

Mikroiğne sistemleri sundukları bu avantajların yanısıra bazı dezavantajlara da sahiptir. Örneğin, mikroiğnelerin boyutlarının küçük olması, uygulanacak ilaç dozunun sınırlı olmasına neden olur [104]. Fakat derinin geniş yapısı sayesinde, tek seferde veya birçok kez uygulama ile bu sorun çözülebilir. Kullanılan malzemeye göre kişide alerjiye ve geçici iltihaba neden olabilir [98]. Kullanım öncesi kişiye uygun malzeme seçilerek ve kişiye özgü üretim yapılarak bu sorunun üstesinden gelinebilir. Tekrarlanabilir uygulama için karmaşık teknolojiler ve uzun araştırmalar gerekebilir. Mikroiğnelerin hastalara dağıtılırken zarar görmemesi için bir pakete ihtiyaç vardır [104]. Mikroiğneler uygulanırken istenmeyen kırılmalar gerçekleşebilir ve kırılan parçalar deride kalabilir [97]. Bu avantaj ve dezavantajlar ışığında halen optimal bir mikroiğne sisteminin üretilebilmesi için araştırmalar sürmektedir.

### 1.6.2 Mikroiğnelerin Tarihçesi

1905 yılında, bir Alman dermatolog olan Dr. Ernst Kromayer, farklı boyutlarda motorlu diş frezleri kullanarak yara izi, hiperpigmentasyon ve diğer cilt rahatsızlıklarını tedavi etti [98]. Daha sonra birkaç uygulama olsa da ilk mikroiğne patentini alan Gerstel ve Place 1970'lerde yapıyı tanıttı [107]. Transdermal uygulama için ilk mikroiğne 1998'de önerildi [108]. Bu mikroiğneler, iyon aşındırma ve fotolitografi yoluyla silikondan üretildi. Bu çalışmada, mikro fabrikasyon yöntemleri ile mikroiğne üretimi tanımlanmıştır. Çalışma sonrasında mikroiğnelere olan ilgi artı ve çalışmalar genişledi. Daha sonrasında seramik,

metal, cam ve polimer gibi farklı malzemelerin kullanılabileceği görüldü. 2004 yılında ise Praustniz TDD amacıyla deriye delikler açmak için mikroiğneler kullandı [101]. Praustniz'in yaptığı çalışma, çeşitli imalat yöntemlerinin ve farklı malzemelerin kullanılabilirliğinin keşfedilmesini sağladı. Daha sonrasında mikroiğneler sınıflandırılmaya (katı, kaplanmış, içi boş v.b.) ve farklı üretim yöntemleri (lazerle kesme, mikroenjeksiyon kalıplama gibi) ile üretilmeye başlandı [99]. Günümüzde halen gelişmekte olan polimer, malzeme bilimleri ve hergün yenilenen üretim teknolojileri sayesinde farklı malzemeler kullanılarak yeni üretim teknikleri geliştirilmek ve farklı türde mikroiğne sistemleri üretilmektedir.

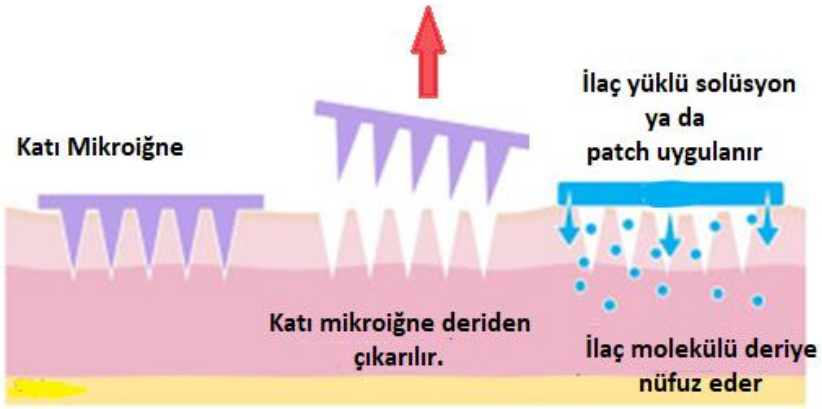
### 1.6.3 Mikroiğne Çeşitleri

Mikroiğneler kullanım yöntemine uygun şekilde üretilmelidir. Üretilen mikroiğneler beş tipte sınıflandırılır [97], [98], [100], [102], [104], [109], [110]. Bunlar;

- Katı Mikroiğneler
- Kaplamalı Mikroiğneler
- İçi Boş Mikroiğneler
- Çözünebilir Mikroiğneler
- Hidrojel Mikroiğneler

Mikroiğnelerin yapıldığı malzemeler, kullanım amacı, üretim çeşidi ve fiziksel özelliklere göre seçilir. Aşağıda bu beş mikroiğne çeşidi açıklanmıştır. Tablo 1.4 MN türlerinin avantaj ve sınırlamalarını özetlemektedir.

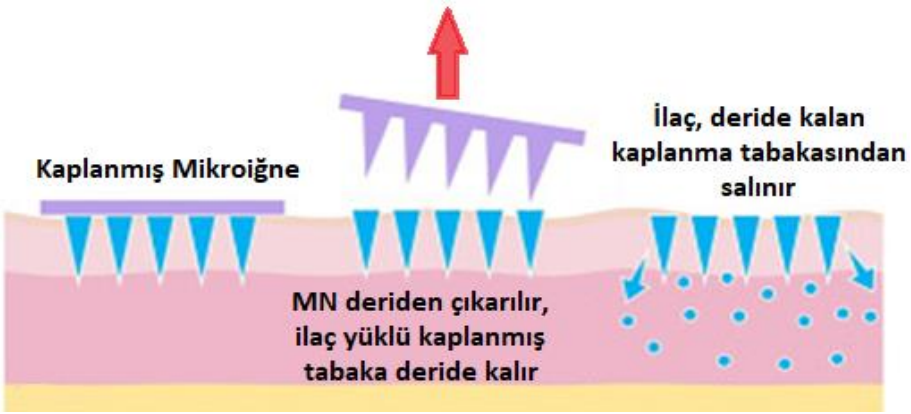
### 1.6.3.1 Katı Mikroiğneler




**Şekil 1.26** Katı mikroiğnelerin uygulama mekanizması [12]

Katı mikroiğneler, herhangi bir ilaç veya yardımcı madde içermeyen tek bir malzemeden oluşan mikro ölçekli bir iğne dizisidir [104]. Mikroiğneler "poke and patch" denilen, ilk olarak mikroiğne yardımıyla deride mikro kanalların oluşturulduğu, daha sonra ilaç formülasyonunun uygulandığı yaklaşımı benimser (Şekil 1.26) [97], [100], [102], [109]. Katı mikroiğneler, cilt yüzeyinde mikron ölçekli gözenekler oluşturmak amacıyla uygulanıp çıkarıldıkları için cilt ön tedavisi olarak kullanılır [100]. İlaç, mikroiğne uygulaması gerçekleştirilen bölgeye uygulandığında, oluşan gözenekler vasıtasıyla derinin en büyük bariyeri olan *stratum corneum'u* geçer; yüzeysel dermisteki kılcal damarlara kolayca aktarılır ve ilacın biyoyararlanımı artar [108]. İlaçlar, gözenekleri daha uzun süre açık tutan reaktifler dahil edilerek uzun süre uygulanabilir. [104]. İntramüsküler uygulamaya kıyasla katı mikroiğne, daha uzun süre dayandığı ve daha sağlam bir antikor yanıtına sahip olduğu için aşıların verilmesi için de uygundur [98]. Katı mikroiğnelerin üretimi kolaydır, üstün mekanik özelliklere sahiptir. Katı mikroiğneler, iki adımlı uygulamaya sahiptir. Bu da daha az tercih edilmelerine neden olmaktadır. Ayrıca, yüzeylerinde veya içlerinde ilaç barındırmadıklarından, tek kullanım amaçları deri yüzeyinde kanal oluşturmaktır. Oluşan kanallara ilaç formülasyonu uygulandığı içinde uçucu veya deri yüzeyine uygulanmaya uygun olmayan ilaçların kullanılması mümkün değildir. Bu dezavantajları katı mikroiğnelerin sadece belirli ilaç formülasyonları için kullanılmasına neden olmaktadır.

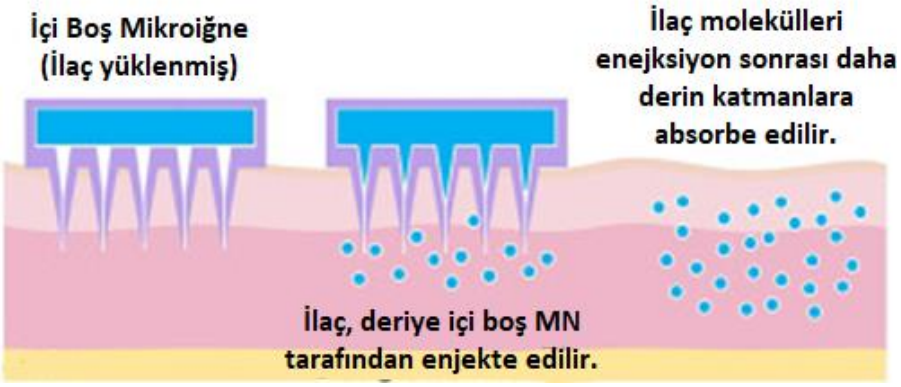
### 1.6.3.2 Kaplamalı Mikroiğneler




**Şekil 1.27** Kaplamalı mikroiğnelerin uygulama şeması [12]

Kaplanmış mikroiğnelerde, katı bir mikroiğnenin yüzeyi cilde uygulanmadan önce ilaç formülasyonu veya ilacı içeren bir matrisle kaplanır, böylece ilaç mikroiğne yerleştirildikten sonra ciltte hızla çözünür (Şekil 1.27) [97], [98], [100], [102]. Bu yaklaşıma "coat and poke" yaklaşımı denir [97]. Kaplama formülasyonu, mikroiğnenin yüzeyinde bir film oluşturmalı ve cilde yerleştirme sırasında yapışmayı korumalıdır [104]. Bu amaca ulaşmak için, kaplama formülasyonu yeterli viskoziteye sahip olmalıdır. Kaplama formülasyonunun yerleştirildiği yer önemlidir. Genel olarak, ilaçları sadece mikroiğnenin gerçek deriye girdiği uca yerleştirmek daha ekonomiktir. İlaç kaplı alan, kaplama formülasyonunun yüzey gerilimi kontrol edilerek belirlenebilir, böylece mikroiğne uygulaması düzenlenebilir [111]. Kaplanmış mikroiğnelerde, ilaç ciltte hızla çözünebilir ve bu da ilaç etkisinin hızlı başlamasına neden olur [98]. İlaç iletimi için kaplanmış mikroiğnelerin kullanımı, kaplamaların kalitesi, kaplama prosedürünün tekrarlanabilirliği ve ilaç vermenin etkinliği kritik öneme sahiptir [102]. Deri içinde ilaç salım hızı, kaplama eksipiyanlarının interstisyel çözünürlüğüne de bağlıdır [104]. Kaplanmış bir MN, proteinleri ve DNA'yı minimal invaziv bir şekilde iletme yeteneğine sahiptir [98]. Kaplamanın kalınlığı, formülasyon kaplaması tekrarlanarak arttırılabilir; ancak doz sınırlamaları nedeniyle yüksek doz gerektirdiğinden ilaç iletimi için uygun değildir. Kaplanmış MN'ler, ilaç emilimi için nispeten küçük bir yüzey alanı sundukları için diğer MN'lere kıyasla daha az kullanılır [100] .

### 1.6.3.3 İçi Boş Mikroiğneler



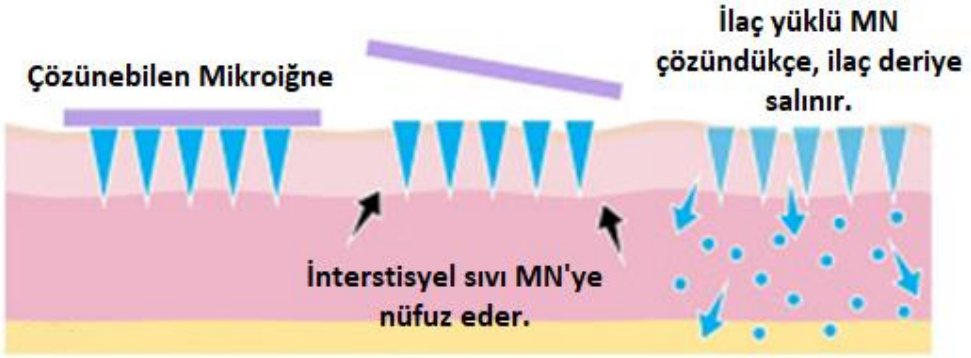

**Şekil 1.28** İçi boş mikroiğnelerin çalışma prensibi [12]

İçi boş mikro iğne, içine ilaç sıvısının enjekte edildiği/depolandığı içi boş/bölmesi olan bir tasarımdan oluşur [98], [102], [112]. Birçok yönden, bu mikroiğneler tipik bir hipodermik iğnenin işlevini taklit eder [100]. Katı mikroiğne ile karşılaştırıldığında içi boş mikroiğne, büyük dozda ilaç solüsyonunu içindeki rezervuarda barındırır [98]. İçi boş bir mikroiğne ayrıca ilacı canlı epidermise veya dermise verme yeteneğine de sahiptir [102], [113]. Ek olarak, sıvı aşı formülasyonları ile kullanım için uygun hale getiren zaman içinde ilaç salımını kontrol eder. İçi boş mikroiğneler, basınçlı olmayan bir ilaç rezervuarına dayalı olarak dermise ilaç difüzyonu için bir kanal oluşturan aktif bir ilaç verme sistemidir (Şekil 1.28) [98]. Basit bir ifadeyle bu, "dürt ve bırak (poke and flow)" yaklaşımı olarak tanımlanabilir [97], [109].

İçi boş MN'nin avantajı, ilaç dağıtımı basınçla yönlendirildiğinden, diğer yaklaşımlara kıyasla hızlı ilaç dağıtımıdır [109]. İçi boş mikroiğnelerin hem malzeme formülasyonu hem de imalat parametreleri, ayarlanabilir salım kinetiklerini değiştirmek için kullanılabilir [98]. Daha yüksek konsantrasyonlu ilaçlar, ani salımlı ilaç profilleriyle sonuçlanabilirken, matris yüklü ilaçlar, uygulama amacına bağlı olarak günler ila haftalarca süren kararlı durum ilaç salımı sağlayabilir [114]. Hipodermik iğnelere benzer şekilde içi boş mikro iğneler, akış hızı ve basıncın modülasyonuna izin verecek şekilde tasarlanabilir [98]. Ancak içi boş mikroiğne nispeten daha zayıf olduğundan, iğne tasarımı ve yerleştirme yöntemi açısından yoğun uğraş gerektirdiğinden, bu tip mikroiğneler

daha az tercih edilmiştir. Ayrıca, içi boş mikroiğnelerin enjeksiyon işlemi sırasında sızıntı ve tıkanma gibi teknik zorluklarla da karşılaşılmaktadır.

#### 1.6.3.4 Çözünebilen Mikroiğneler



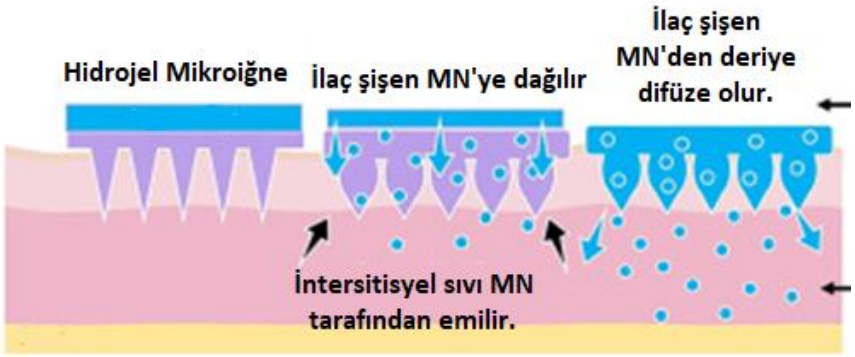

**Şekil 1.29** Çözünebilen mikroiğenelerin çalışma prensibi[12]

Bu tip mikroiğnelerin matriksleri ilaçları içeren ve cilde nüfuz etmek için yeterli mekanik güce sahip suda çözünür veya biyolojik olarak parçalanabilir malzemelerden yapılabilir (Şekil 1.29) [102]. Çözünebilen mikroiğneler "poke and release" yaklaşımını benimser [97], [98], [100]. Şekerler veya biyolojik olarak parçalanabilen polimerler gibi biyolojik olarak parçalanabilen materyallerle yapılır ve bu mikroiğneler, matrislerinde kapsüllenmiş bir ilaca sahiptir [100]. Çözünebilen bir mikroiğnenin deriye sokulması, cilt sıvısıyla temas ettiğinde hızla çözündüğü veya dağıldığı için kesici alet atığı oluşturmaz [104]. Çözünebilen mikroiğeneler genellikle ilaç içeren çözünür uç ve ilaç içermeyen destek kısmından oluşur [98]. İlaç içeren uç kısmın formülasyonu, ilaçla uyumluluk sergilemeli, mekanik dayanıklılık sağlamalı ve mikro ölçekli kalıp boşluğunu hava kabarcığı olmadan iyi doldurmak için yeterince düşük bir viskoziteye sahip olmalıdır [104]. Destek kısmı, uçtan daha yüksek bir viskoziteye sahip olabilir, mekanik olarak zayıf olabilir veya suda çözünmeyen bir malzeme olabilir [103], [104]. Son zamanlarda, mikroiğne uçlarının deride tamamen çözünmesine gerek kalmadan, mikroiğne uçlarını temel substrattan hızla ayırarak mikroiğne yama uygulama süresini azaltan çalışmalar da vardır [115]. Çözünebilen mikroiğneler, iğnenin atılması için özel önlemler alma ihtiyacını ve MN'nin yanlışlıkla yeniden kullanılma riskini ortadan kaldırma gibi avantajlar sunmaktadır [97]. Ancak,

kaplanan mikroiğnelerde olduğu gibi, bu sistem büyük dozların iletilmesi için dezavantajlıdır [104].

### 1.6.3.5 Hidrojel Mikroiğneler

Hidrojeller, şişerek sıvıyı emebilen ve yapısal bütünlüklerini koruyabilen üç boyutlu bir ağa sahiptir [116]. Gözenekli yapıları ve mükemmel biyouyumlulukları nedeniyle doku mühendisliği ve ilaç dağıtımı dahil olmak üzere biyomedikal alanlarda yaygın olarak kullanılmaktadırlar [117]. Hidrojeller kabaca iki türe ayrılabilir [116], [118], [119]: doğal hidrojeller, örneğin selüloz, hyaluronik asit, kitosan , jelatin ve aljinat; sentetik hidroheller, poli(p-ester), polilaktit, polivinil alkol, ve polivinilpirolidon gibi. Doğal hidrojel bazlı MN'ler genellikle doğuştan gelen biyouyumluluk ve biyobozunurluğa sahiptir ve küçük moleküllerden biyo-makromoleküllere kadar çeşitli ilaç dağıtım sistemlerinde kullanılmıştır [116], [118]. Doğal hidrojel bazlı MN'ler hemen hemen her tür ilacı aktif formda verebilse de, ilaçları sürekli bir şekilde vermek hala zordur. Öte yandan, sentetik hidrojel bazlı MN'ler, istenen ilaç salım davranışları için kolayca modifiye edilebilir, ancak bunlar genellikle doğal hidrojellerden daha az biyouyumludur [118].




**Şekil 1.30** Hidrojel mikroiğnelerin çalışma prensibi [12]

Transdermal ilaç dağıtımında kullanılan hidrojeller, bazı spesifik doğal ve sentetik polimerlerin üç boyutlu ağ formülasyonlarıdır [120]. İlaçlar, polimer hidrojeller ve mikroiğneler kullanılarak transdermal yöntemle verilebilir. Hidrojel mikroiğneler (HFM) ilk olarak 2012'de bildirilmişlerdir [12]. Hidrojel mikroiğnelerde ilaç, mikroiğne ucunun, taban substratının ve yama desteğinin

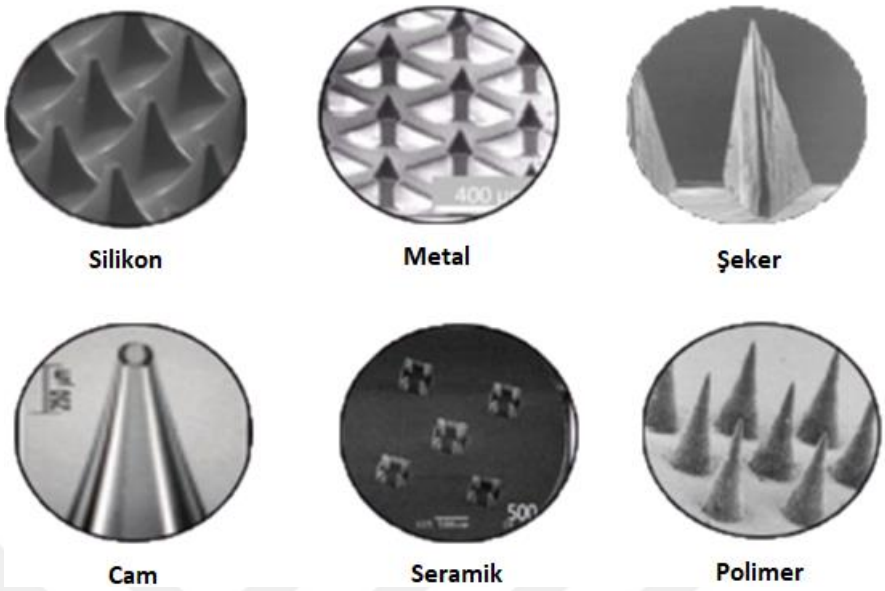
tüm alanlarında bulunur ve yama cilde uygulanırken yavaş bir hızda salınır (Şekil 1.30) [104]. Mikroiğneli yamalar öncelikle hidrojelden oluşur ve ciltteki sıvılarla karşılaştıklarında hidratlanır [121]. Hidrojel içerisindeki ilacın büyük bir kısmı difüzyon yoluyla deriye verilir [104]. İlaç mikroiğne yamasının tamamına dahil edilebildiğinden, bu sistem büyük dozajlı uygulamalar için uygundur. Ancak bu yöntemin dezavantajı, ilaç verme hızının yavaş olmasına bağlı olarak yama takma süresinin uzun olmasıdır.

Polimer hidrojeller, yüksek kullanılabilirlikleri, malzeme uyumları, esneklikleri ve viskoelastiklikleri nedeniyle biyomedikal alanda önemli uygulamalara sahiptir [120]. Biyomedikal ve farmasötik alanda polimer hidrojel bazlı yamalar, benzersiz özelliklerden dolayı transdermal ilaç iletimi için kullanılır. Polimer hidrojellerin ağ benzeri gözenekli yapısı, bu hidrojellerin farklı ilaç türlerine karşı yüksek geçirgenliğini kolaylaştırarak, uygun koşullar altında bu hidrojel yamaları üzerindeki ilaç yüklemesini ve ilaçların önceden belirlenmiş bir oranda kontrollü salımını arttırır [120]. HFM'ler yerleştirilmeden önce sterilize edilebilir ve hem MN'lere hem de cilde minimum hasar vererek ciltten daha kolay ayrılabilir veya çıkarılabilir. pH'a duyarlı ve sıcaklığa duyarlı polimer hidrojeller, ilaç dağıtım sistemlerinde en yaygın olarak kullanılan polimer hidrojel yamalarıdır.

**Tablo 1.4** MN türlerinin avantaj ve sınırlamaları [109], [122]

| **Mikroiğne Çeşidi ve Yaklaşım Türü** | **Avantaj** | **Sınırlamalar** |
|---|---|---|
| Katı<br>(Poke and Patch) | ✓ Yüksek mekanik dayanım | İki adımlı süreç<br><br>Kötü uyumu |
| Kaplanmış<br>(Coat and Poke) | ✓ Tek adımlı süreç | MN'nin ucuna ve şaftına sınırlı miktarda ilaç kaplanabilir. |
| Çözünebilir/ Biyolojik Olarak Parçalanabilir<br>(Poke and Release) | ✓ Tek adımlı süreç<br>✓ Fiziksel kaldırma gerekli değildir<br>✓ Kolay imalat süreci<br>✓ Kontrollü ilaç salımı<br>✓ Daha iyi hasta uyumu<br>✓ Düşük maliyetli | Eriyen MN'lerle deride polimer birikimi olasılığı.<br><br>Biyobozunur MN'ler söz konusu olduğunda, yükü etkileyebilecek yüksek sıcaklık gereklidir |
| İçi Boş<br>(Poke and Flow) | ✓ Büyük doz uygulaması mümkündür<br>✓ Büyük molekül ağırlıklı maddeler için kullanılabilir | İğne tıkanma olasılığı<br><br>Zorlu üretim süreci<br><br>Pahalı |
| Hidrojel<br>(Poke and Release) | ✓ Ciltten bozulmadan çıkarma mümkündür<br>✓ Herhangi bir polimer kalıntısı bırakmayın<br>✓ Daha az enfeksiyon olasılığı | Daha az mekanik dayanım<br><br>Şekli geometrik olarak korumak zor |

### 1.6.4 Mikroiğne Üretiminde Kullanılan Malzemeler

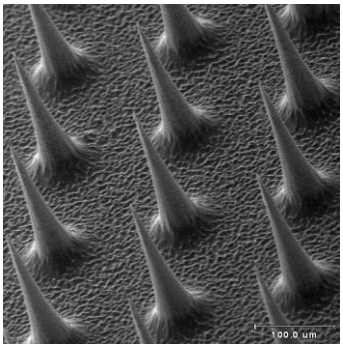



**Şekil 1.31** MN üretiminde kullanılan malzemeler [123]

Mikroiğne üretiminde kullanılacak malzeme, mikroiğne türü uygulama şekli, ilaç salım hızı, üretim metodu, geometrik şekil gibi birçok parametreyi etkilemektedir. Mikroiğne yapımında kullanılan malzemeler (Şekil 1.31);

- Silikon,
- Cam,
- Metal,
- Seramik,
- Şekerler,
- Polimerler olarak sınıflandırılabilir [98], [100], [104], [109].

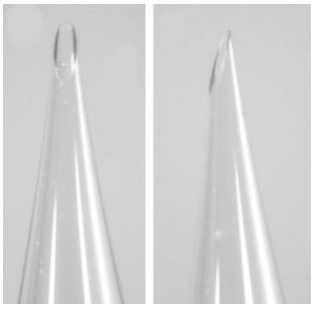
### 1.6.4.1 Silikon



**Şekil 1.32** Transdermal uygulama için kullanılan katı silikon mikroiğneler [108]

Silikon, ilaç dağıtımı için kullanılan ve mikroiğne üretimi için ilk seçilen malzemeydi. Çünkü silikondan mikron veya mikron altı yapıları üretmek için gereken teknoloji ancak 1990'larda endüstriyel yüksek hassasiyetli mikroelektronik aletlerin ortaya çıkmasıyla mümkün oldu [101],[124]. Silikon, çeşitli nedenlerle mikroyapıların ve mikroelektromekanik sistemlerin (MEMS) üretiminde çok yararlı olduğunu kanıtladı (Şekil 1.32) [125]. Başlıca avantajı, onu şekillendirmek için kullanılabilecek işlemlerde çok fazla esneklik olmasıdır, bu da çeşitli şekil ve boyutlardaki mikro yapıların kolayca üretilebileceği anlamına gelir [98], [100]. Kayda değer mekanik güçleri, silikon MN'lerin deriyi başarıyla delmesine izin vererek transdermal ilaç dağıtımını kolaylaştırır. Katı, içi boş ve kaplamalı MN'ler bu malzeme ile üretilebilir [125]. Yüksek maliyeti, ayrıntılı üretimi, uzun üretim süreleri ve karmaşık çok adımlı işlem temel sınırlamalarıdır. Ayrıca biyouyumlulukları ile ilgili endişeler mevcuttur. Malzemenin kırılgan doğası nedeniyle silikon MN deride kırılabilir ve bu da sağlıkla ilgili sorunlara yol açabilir [104] .

### 1.6.4.2 Cam



**Şekil 1.33** Cam mikroiğne örneği [126]

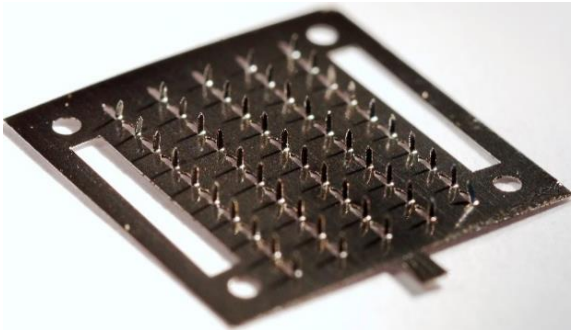
1961'de Chambers, bireysel canlı hücrelerin mikromanipülasyonu için cam MN'ler kullandı [127]. Cam MN'ler, küçük ölçekli laboratuvar kullanımı için çeşitli geometrilerde hızlı bir şekilde üretilebilir [125]. Camın inertliği, düşük maliyeti ve hızlı üretimi, cam bazlı mikroiğneleri ilaç verme uygulamaları için iyi aday yapar [102]. Bu malzeme fizyolojik olarak inerttir [128]. Cam MN, doğası gereği içi boştur ve tipik olarak *stratum corneum'u* baypas etmek ve ilaçları enjekte etmek için kullanılmıştır (Şekil 1.33) [125]. Cam çok yüksek sıcaklıklara dayanabildiğinden, cam MN'ler kuru veya nemli ısı sterilizasyonu kullanılarak kolayca sterilize edilebilir. Bununla birlikte, cam mikroiğneleri yapmak zaman alıcı ve kalibre edilmesi zor bir işlemdir. Cam MN'ler bugün hala kullanılmaktadır, ancak sadece deneysel amaçlar içindir ve ilaç dağıtımında ticari kullanım için uygun değildir.

### 1.6.4.3 Seramik

MN'leri üretmek için kullanılan bir başka malzeme de seramiktir. Seramikler, bir metalin inorganik bileşiklerinden, metal olmayan malzemelerden veya metaloidlerden oluşan katı malzemelerdir [129]. Seramikler katıdır, termal ve elektriksel yalıtkan özelliklere sahiptir ve kırılgandır. Biyouyumlu seramikler, çoğu polimerden daha yüksek mekanik mukavemete ve yüksek sıcaklık ve nem stabilitesine sahiptir [129]. Seramiğin gözenekliliği, üretim sırasında kolayca ayarlanabilir. Seramik yüzeyi ve geçirgenler arasındaki elektrostatik etkileşime ek olarak gözeneklilik, moleküllerin transdermal geçirgenliğini arttırmak için kullanılabilir [102], [129]. MN üretmek için kullanılan ana seramik türü alüminadır ($Al_2O_3$) [100], [104]. Alümina biyolojik olarak inert, yüksek sıcaklıklarda kararlıdır ancak yüksek çekme gerilimi altında kırılgandır [125], [129]. $Al_2O_3$ MN'ler , ilaç kaplı bir katı MN dizisi olarak kullanılabilir. Bununla birlikte, alüminanın gözenekliliği nedeniyle, bu tip seramik MN gözenek hacmi sayesinde kontrollü salınım için tanımlanmış hacme sahiptir [129]. Alümina daha yüksek sıcaklıklarda sinterlendiğinden, termo-labil moleküllerin yüklenmesi zor olabilir. MN'leri hazırlamak için kullanılan diğer biyouyumlu seramik türleri kalsiyum sülfat dihidrat [Alçı taşı ($CaSO_4 \cdot 2H_2O$)] ve kalsiyum fosfat dihidrattır [Brushite ($CaHPO_4\ 2H_20$ )] [100], [125], [129]. Son yıllarda saf seramik MN dizilerine ek olarak, MN dizileri de Ormocer® adı verilen bir organik - seramik

hibrit malzeme kullanılarak imal edilmiştir [130]. Bu tür malzeme, üç boyutlu bir ağ oluşturan organik olarak değiştirilmiş silikon alkoksitler ve organik monomerler içerir [125].

### 1.6.4.4 Metaller



**Şekil 1.34** Metalik mikroiğne görseli

Metaller ve alaşımları nesillerdir biyomedikal alanında kullanılmaktadır. Klasik örnekler, paslanmaz çelik (hipodermik iğneler) veya titanyumdur (implantlar ve protezler) [125]. Bu malzemelerin tıbbi cihazların üretiminde geleneksel olarak kullanılması nedeniyle, MN üretimi ek güvenlik sorunları oluşturmaz ve böylece yasal onaya giden yolu kolaylaştırır. Metaller, iyi biyouyumluluk ve iyi mekanik özelliklere sahip oldukları için MN'lerin üretiminde kullanılır (Şekil 1.34) [98]. İyi biyouyumluluklarına ek olarak, metaller genellikle iyi işlenebilirliğe ve yüksek bir Young modülüne sahiptir. MN'lerin üretiminde kullanılan ana metaller paslanmaz çelik, titanyum, paladyum , paladyum-kobalt alaşımları ve nikeldir [100], [104], [125]. Ayrıca, metaller silikonlara göre daha yüksek kırılma tokluğuna sahiptir [109]. Sonuç olarak, metaller MN imalatında silikondan daha uygun bir malzemedir. Metal MN'nin cildi delme kabiliyetine rağmen, metal MN'nin uygulanması alerjik reaksiyona neden olabilir [98].

### 1.6.4.5 Şekerler ve Polisakkaritler

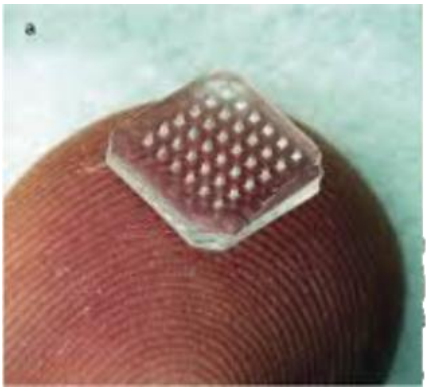
MN, ana şablonlar olarak silikon veya metaller kullanılarak sıcak eriyik/bulamaçlarının kalıplanmasıyla kolayca hazırlanabilir [129]. Taşınacak ilaçlar, formülasyon kalıplara dökülmeden önce karışıma eklenir. Bu MN'ler genellikle interstisyel sıvıyı alarak hızla çözülür ve hapsolmuş ilaç molekülünü serbest bırakır [125]. Deri tarafından emilirlerse, böbrek tarafından kademeli

olarak elimine edilebilirler. Polisakkaritler ucuz oldukları ve insan sağlığı için güvenli oldukları için daha önce tanımlanan malzemelere iyi alternatiflerdir.

Maltoz, MN dizilerini hazırlamak için kullanılan en yaygın şekerlerden biri olmuştur [100], [125], [129]. Galaktoz, trehaloz, sükroz, manitol, ksilitol ve galaktoz gibi diğer şekerler de incelenmiştir fakat kullanımları sınırlıdır [100], [129]. Polisakkaritler, biyolojik olarak parçalanabilir ve biyolojik aktiviteleri kolayca ayarlanabilir [129]. İlaç dağıtım sistemlerinde kullanılan polisakkaritler olan aljinat ve kitin, alg ve yengeç kabuklarından ekstrakte edilir [129]. Aljinat, düşük pH ve sıcaklıkta hidrojeller oluşturduğu, toksik olmadığı, biyolojik olarak uyumlu, biyolojik olarak parçalanabildiği, ucuz olduğu ve doğada bol miktarda bulunduğu için MN'lerin üretimi için mükemmel bir malzemedir [129]. Biyouyumlu ve biyobozunur olan karboksimetil selüloz ve hidroksipropil selüloz, ilaç salınımında kullanılan en önemli selüloz türevleridir [125]. Genel olarak, selülozların bozunma hızı, moleküler ağırlıkları ve asetilasyon dereceleri tarafından yönetilir. Dekstran, biyomedikal uygulamalarda ve MN fabrikasyonunda kullanılan bir başka yüksek moleküler ağırlıklı polisakkarittir [125]. Biyolojik olarak uyumludur, biyolojik olarak parçalanabilir, spesifik olmayan hücre bağlanmasından yoksundur ve protein adsorpsiyonuna dirençlidir. Dekstran, amilazlar tarafından parçalanır ve böbrek yoluyla temizlenir. Nişasta bazlı amilopektin gibi diğer polisakkaritler, biyouyumlu olmalarına rağmen kolayca bozunmadıkları için MN üretimi için tercih edilmezler [129] .

Polisakkarit veya şekerlerden oluşan MN'lerin ana dezavantajı, üretim sırasında ısıl işlem ihtiyacının dizilere yüklenebilecek bileşik sayısını sınırlamasıdır [125] . Ek olarak, salım işlemi sırasında şeker kısmen çözünür ve MN tarafından oluşturulan delikleri kapatır. Bu durum ilaç iletimini sınırlar. Son olarak, sıcaklık ve bağıl nem koşulları altında depolama, bu tip MN'lern temel dezavantajıdır. Bu zorlukların, karbonhidrat bazlı MN dizilerinin ticari gelişimini veya klinik uygulamasını engellemesi muhtemeldir.

### 1.6.4.6 Polimerler



**Şekil 1.35** Polimerik mikroiğne görseli

Polimerik malzemeler, MN üretimi için daha önce açıklanan malzemelere umut verici alternatiflerdir (Şekil 1.35). Bazı sentetik polimerler, doğal polimerler ve polisakkaritler, mükemmel biyouyumlulukları, biyobozunurlukları, düşük toksisiteleri, dayanıklılıkları/toklukları ve düşük maliyetleri nedeniyle giderek daha fazla dikkat çekmektedir [104], [131]. Genel olarak, polimerler silikonlar, metaller, seramikler ve camlardan daha düşük mukavemet gösterirken [98], [105]; cam ve seramikten daha iyi tokluk sunar [129]. Ayrıca, viskoelastik özelliklerinden dolayı polimerik mikroiğneler, kesme kaynaklı kırılmaya karşı daha az hassas olabilir ve ilaçlar, kontrollü ilaç iletimi için biyolojik olarak parçalanabilen polimerik mikroiğnelere dahil edilebilir [110].

MN'leri üretmek için çok çeşitli makromoleküler malzemeler kullanılmaktadır: poli(metil metakrilat) (PMMA), PLA, PGA, PLGA, PCL, poli (karbonat), siklik-olefin kopolimer, poli(vinilpirolidon) (PVP), poli(vinilalkol) PVA, polistiren (PS), poli(metil vinil eter-ko-maleik anhidrit), poli(metil vinil eter-ko-maleik asit) ve polisakkaritler [97]–[101], [105], [109], [125], [129]. Polimerler esas olarak çözünen/biyobozunur ve hidrojel oluşturan MN dizilerinin üretiminde kullanılır. Bununla birlikte, bir dereceye kadar, katı, içi boş ve kaplanmış MN dizilerinin üretimi için polimerleri kullanan bazı çalışmalar da vardır [98].

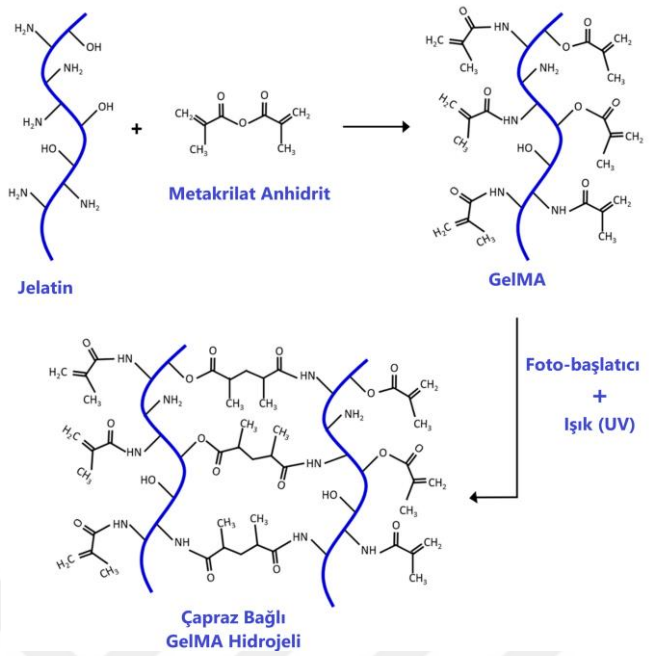
Çözünen/biyobozunur polimerik MN dizileri, farklı polimer türleri kullanılarak üretilmiştir. Çözünme/biyobozunma süreci (MN malzemesinin yapısına bağlı olarak), lokal veya sistemik dağıtım için matriksten ilaç moleküllerini serbest bırakır [132]. Makromoleküler çözünen MN sistemleri, polisakkaritlerle

hazırlanır. Karboksimetilselüloz, amilopektin , dekstrin, hidroksipropil, metilselüloz, aljinat ve hyaluronik asit bunlara örnektir [104], [125]. Bu makromoleküller kullanılarak hazırlanan MN, deriye nüfuz etmek ve ilaçları iletmek için yeterli mekanik özellikler sunar. Biyobozunur MN, deri boyunca küçük moleküllerden, makromoleküllere veya nanopartiküllere kadar farklı tipte terapötikleri dağıtmak için kullanılmıştır [133].

Çözünen/biyobozunur MN'ye ek olarak, polimerik MN dizilerinin diğer ana tipi hidrojel oluşturan MN dizileridir [125]. Bu tür MN dizileri, vücut sıvısını emerken polimerin şişmesinin bir sonucu olarak ilaç salımı sağlar ve deriden çıkarıldıktan sonra hiçbir polimer kalıntısı bırakmaz [125]. Yapı deriye girdikten sonra uç kısımlar deri altında sıvı emerek şişer. İlaç, yama tipi bir ilaç rezervuarından bu kanalları kullanarak dermal mikro sirkülasyona difüze olabilir, böylece uzun süreli transdermal ilaç uygulamasına izin verir [132]. Bu malzemelerin mekanik özellikleri, derinin yerleştirilmesine ve kuruduğunda kırılmaya karşı mekanik dirence izin verir. Ayrıca malzemeyi, hidrojel oluşturan MN'lerin üretimi için iyi bir aday haline getirir [114]. Bu tür bir cihazın şişmesi , gözenek oluşturucu bir ajan olan $NaHCO_3$ eklenerek veya çapraz bağ oranı değiştirilerek kontrol edilebilir[114] .

Kollajen, jelatin veya zein gibi doğal protein bazlı polimerler, farklı farmasötik kullanımlar için onaylanmıştır [129]. Kollajen büyük ölçüde biyolojik olarak parçalanabilir ve biyolojik olarak uyumludur; bununla birlikte, birkaç rapor, *in vivo* şişme, spesifik olmayan bağışıklık reaksiyonları ve doku reaksiyonları üzerine zayıf stabiliteye işaret etmektedir [117], [129]. Kollajenin geri dönüşümsüz hidrolize formu olan jelatin, gıda katkı maddelerinde ve yumuşak kapsüllerde yaygın bir bileşendir.  Matriks metal loproteinaz (MMP) duyarlı biyobozunma bölgeleri gibi hücre bağlanma dizilerini korur [134]. Aromatik grupların olmaması nedeniyle (Ty ve Trp yoktur, düşük miktarda Phe'ye sahiptir), antijenik değildir [129] . Kollajen gibi, jelatin de spesifik peptit parçalayıcı enzimlerin etkisiyle şiştikten sonra bozulur. Bununla birlikte, saf jelatin mikroiğnelerin mekanik özellikleri, *stratum corneum'u* delmek için yetersizdir.

## A- Jelatin Metakrilamid (GelMA)




**Şekil 1.36** Jelatinden GelMA sentezlenmesi [135]

Jelatin-metakrilamid, jelatinin amin gruplarının metakrilat grupları ile modifiye edilmesiyle elde edilebilen bir jelatin türevidir (Şekil 1.36) [116], [119]. GelMA, üstün biyouyumluluk, fotoçapraz bağlanabilirlik ve geniş ölçüde ayarlanabilir fizikokimyasal özellikleri sayesinde MN uygulamaları için iyi bir malzeme olduğu düşünülmektedir [117]. Metakrilik anhidritin jelatin üzerine aşılanmasıyla hazırlanan GelMA, ışıkla mükemmel sertleşebilirlik sergiler ve foto-başlatıcıların mevcudiyetinde ultraviyole (UV) maruz bırakılarak çapraz bağlanabilir [116], [118]. Metakrilat gruplarının jelatine dahil edilmesi, GelMA'ya ultraviyole veya görünür ışıkla çapraz bağlanma derecesinin kontrolü yoluyla ayarlanabilir mekanik ve ilaç salım özellikleri kazandırır [119]. Bu, GelMA mikroiğnelerinin cildi delmek için yeterli mekanik dayanıklılığa sahip olmasını sağlar ve GelMA'yı mikroiğne teknolojisi için çekici bir malzeme haline getirir. Ayrıca fotokürlenebilirlik özelliği sayesinde GelMA, 3B baskı için biyomürekkep olarak kullanılabilir. Doku mühendisliğinde hücre büyümesini desteklemek için yaygın olarak kullanılan, yüksek oranda biyouyumlu bir malzemedir[116], [117], [119]. Hücre bağlanması ve proteaz bozunması için arginin-glisin-aspartik asit gibi peptit parçalarının varlığı, GelMA'yı doğal hücre dışı matrisin yakın bir taklidi yapar [118]. GelMA, ilaçlar, büyüme faktörleri ve sitokinler dahil olmak üzere farklı

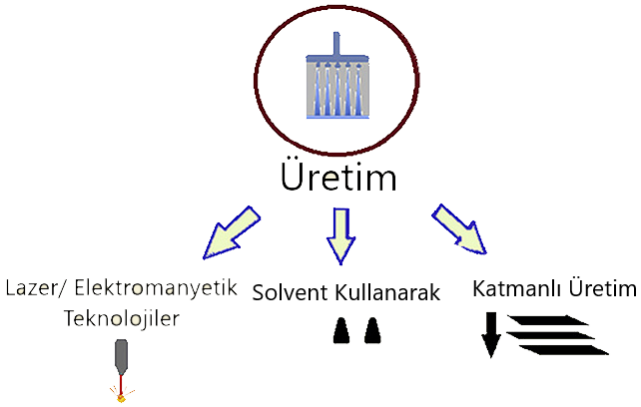
molekülleri kapsüllemek gibi çeşitli biyoişlevselliklerle kolayca işlevselleştirilebilen çok yönlü bir malzemedir [136].

MN üretiminde kullanılacak malzemelerin hepsi çeşitli avantaj ve dezavantajlara sahiptir. Üretilmek istenen mikroiğne türü, ilaç uygulama yöntemi, ilacın yapısı, MN üretim metodu gibi birçok parametre tercih edilecek malzeme üzerinde etkilidir. Tablo 1.5'te yukarıda bahsedilen malzemelerin avantaj ve dezavantajları özetlenmiştir. Ayrıca hangi malzemeden hangi tür MN üretilebileceği bilgisi de yer almaktadır.

**Tablo 1.5** Mikroiğne malzemelerine genel bakış [102]

| **Malzemeler** | **Avantajlar** | **Dezavantajlar** | **Uygulama** |
|---|---|---|---|
| Silikon | Biyouyumlu,<br>Esnek üretim imkanı<br>Olgun üretim teknikleri | Keskin atık<br>Kırılgan | Katı<br>Kaplamalı<br>İçi Boş |
| Cam | Kimyasal olarak inert,<br>Şeffaf<br>Ucuz | Hantal<br>İmalat zorlukları<br>Aşırı kırılgan | İçi Boş |
| Seramik | Doğal gözenekli<br>Kimyasal ve sıkıştırma direnci | Uzun imalat Süresi,<br>Aşırı kırılgan | İçi Boş,<br>Çözünür |
| Metaller | Biyouyumlu<br>Yüksek İletken ve kırılma tokluğu<br>İyi mekanik özellik<br>Güçlü ve kırılması zor. | Yüksek Maliyet,<br>Alerjik risk, | Katı<br>Kaplamalı<br>İçi Boş |
| Polisakkaritler | Biyobozunur<br>Biyouyumlu | Yüksek işleme sıcaklıkları,<br>Düşük mekanik dayanım | Çözünür |
| Polimerler | Mükemmel biyouyumluluk<br>Düşük toksisite<br>Düşük maliyetli<br>Biyolojik olarak parçalanabilir<br>Kolay işlanebilir | Düşük mekanik dayanım | Katı<br>İçi Boş<br>Kaplamalı<br>Çözünür<br>Hidrojel |

### 1.6.5 Mikroiğne Üretim Yöntemleri




**Şekil 1.37** Mikroiğne üretim teknikleri temel sınıflandırması [100]

İğne geometrisinin mikron ölçeğindeki çözünürlüklerde tekdüzeliğini ve tekrarlanabilirliğini elde etmek ve iğnelerin deriye kolay nüfuz etmesini kolaylaştırmak için MN imalatında ana amaçlardır [109]. MN üretimi temel olarak 3 başlık altında incelenir (Şekil 1.37); 1- Lazer/Elektromanyetik Teknolojiler, 2- Solvent Kullanılan Yöntemler, 3- Katmanlı Üretim [100]. MN cihazları üretmek için kimyasal izotropik dağlama, enjeksiyonla kalıplama, reaktif iyonla dağlama, yüzey/toplu mikro işleme, mikro kalıplama, litografi-elektroform-replikasyon, lazer-delme (ablasyon) ve 3B baskı dahil olmak üzere çok sayıda üretim yöntemi kullanılmıştır [99], [100], [104], [109], [125], [129], [137]

İlacın tipini, dozunu, arzu edilen farmakokinetik/farmakodinamiğini, MN için kullanılan malzemenin hedeflerini ve özelliklerini içeren bir MN tasarlanırken ilk olarak MN'nin uygulama yöntemi dikkate alınır [109], [138]. Üretim yöntemi, tasarıma (çeşitli boyutlar ve şekiller), farklı türlere (katı, içi boş, kaplamalı, çözünen, keskin veya düz) ve farklı malzemelere (silikon, metal, polimer, cam, seramik) bağlı olarak değişir [132].

#### 1.6.5.1 Lazer/ Elektromanyetik Teknolojiler

##### A. Mikroelektromekanik Sistemler (MEMS)

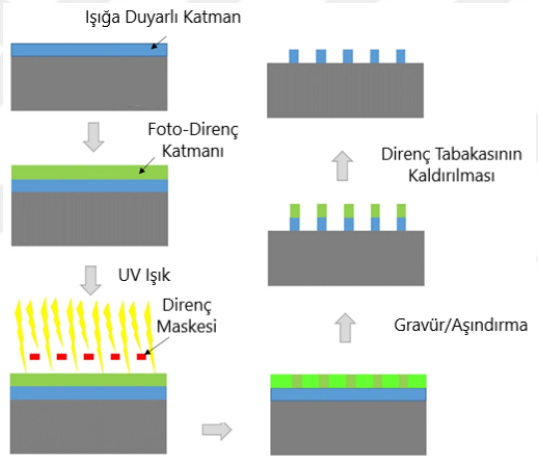
Mikrofabrikasyon teknolojisi (mikro-işleme veya mikro-elektromekanik) sistemleri (MEMS), MN'lerin hassas üretimi için kullanılan bir yöntemdir [139]. MEMS tekniği, mikrometre boyutlardan daha küçük boyutlarda 3B yapılar

üretmek için çeşitli araçlardan ve yöntemlerden yararlanır. MEMS tekniği ile MN üretimi oldukça spesifiktir ve çok yönlü çok adımlı süreçlerden oluşur [109]. MEMS teknikleri, potansiyel olarak biyomedikal alanlarda, yani DNA dizileme cihazları, ilaç verme sistemleri, kimyasal analiz sistemleri ve biyosensörlerde kullanılmıştır [140]. MEMS işleminde gerçek cihaz oluşturulmadan önce bir dizi ardışık işlem gereklidir[109]. MEMS teknolojisindeki üç ana teknik şunları içerir (Şekil 1.38) [100], [109], [125], [129]:

(i) bir substrat üzerinde ince malzeme biriktirme;

(ii) desenli maskenin fotolitografik görüntüleme ile bir filmin üstüne uygulanması;

(iii) maskeleme için filmlerin seçici dağlanması.




**Şekil 1.38** Litografi adımları [129]

### A.1.İnce Film Kaplama

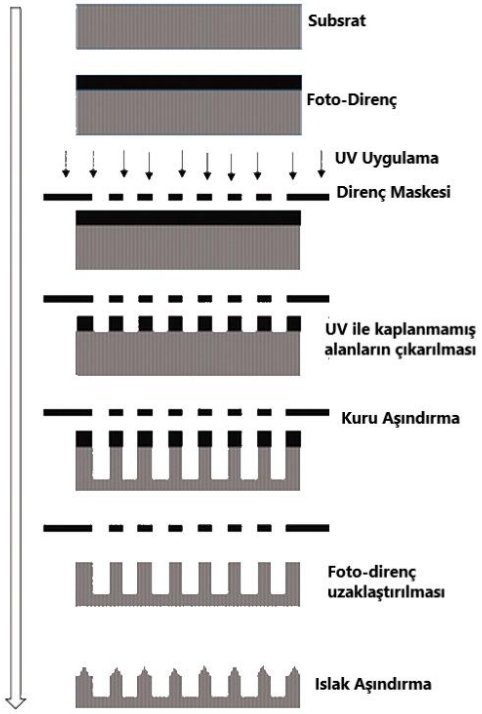
İnce film biriktirme, malzemenin altlıklar üzerine ince film tabakasına eklenmesine yol açar. Bu ince tabakalar, birkaç nm kalınlıktan 700 $\mu$m'ye kadar aralayıcılar olarak işlev görebilir [141].

### A.2.Litografi.

Hem mikroelektronikte hem de mikro işlemede fabrikasyon litografiyle başlar [99], [125], [129]. Bu teknik, bir alt tabakanın ( örneğin , silikon gofret) yüzeyine bir ana deseni aktarmak için kullanılır [100]. Bu amaçla, bu yüzey önceden bir radyasyon kaynağına (örneğin, UV ışığı) seçici olarak maruz bırakılarak ışığa

duyarlı bir malzeme ile kaplanır [125]. Farklı litografi türleri arasında iyon ışını litografisi, fotolitografi, X-ışını litografisi ve elektron ışını litografisi bulunur [142]. En yaygın kullanılan litografi türü fotolitografidir [99], [100], [109], [125].

### A.2.1. Fotolitografi




**Şekil 1.39** Fotolitografi aşamaları [143]

Fotolitografi, yapı olarak çözünen, hidrojel, katı ve içi boş MN'ler oluşturmak için kullanılır [104], [109]. Fotolitografi kullanılarak silikon mikroiğneler üretilirken, temiz bir şekilde işlenmiş silikon üzerinde ince bir film şeklinde bir katman biriktirilir (Şekil 1.39) [104]. Daha sonra, bir fotodirenç, ışığa duyarlı bir polimer, döndürmeli kaplama yoluyla silikon üzerine kaplanır [143]. İstenilen desene sahip fotomaske, substrat üzerinde hizalanırsa ve güçlü UV radyasyonuna maruz bırakılırsa, istenen model, maruz kalan veya kalmayan kısımda üretilir. Desen, geliştirme süreci boyunca fotodirençte üretilir; daha sonra, fotodirençsiz maruz kalan alt tabaka, dağlama adımı boyunca kazınır.

### A.3.Gravür (Aşındırma)

Litografinin ardından, bir alt tabaka üzerinde MEMS yapısının nihai fonksiyonel formunu oluşturmak için önceden biriktirilmiş ince filmleri ve/veya alt tabakayı aşındırmak gerekir [99]. Aşındırma işleminden önce mikroiğne tabanının boyutu

ve mikroiğneler arasındaki boşluk belirlenir. Daha sonra, dağlama işlemi ile mikroiğnelerin uzunluğu ve şekli belirlenir [104]. Aşındırma işlemi, kuru dağlama ve ıslak dağlama olarak sınıflandırılır. Kullanılan yönteme bağlı olarak izotropik veya anizotropik dağlama ile sonuçlanır [104], [109], [125].

### A.3.1. Kuru Aşındırma

Kuru aşındırma, öncelikle katı veya içi boş mikro iğneler oluşturmak için kullanılır [100]. Bu dağlama şekli, inert veya reaktif gazların varlığında düşük basınçta gerçekleştirilir.

### A.3.2. Islak Aşındırma

Islak aşındırma, metal veya silikon mikroiğnelerin imalatı için de kullanılır. Bu işlemde, malzeme, gofretin kimyasal dağlayıcı içeren bir sıvı banyosuna daldırılmasıyla aşındırılır [109] . İki ana ıslak dağlama tekniği, izotropik ve anizotropik dağlamadır [129]. Tüm süreç için gereken maliyet düşük olmasına rağmen, bu yöntemin zayıf doğruluğu, mikroiğneler gibi ince desenlerin üretimi için bir dezavantajdır.

## A.4. İyon Işınlı Frezeleme (IBM)

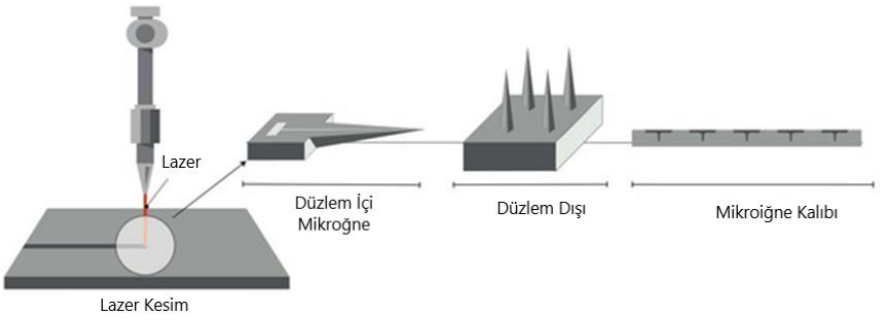
Dağlanan malzemeyi fiziksel olarak ortadan kaldırmak için inert iyonların bir kaynaktan hızlandırıldığı Ion-Beam Milling yöntemidir [109]. İki tiptirler; duşlu iyon ışını öğütme (SIBM) ve konsantre iyon ışını öğütme (FIBM).

## A.5.Derin X-Ray Litografi

Bu teknikte, bir polimer çözeltisi kaplanır ve silikon gofret üzerinde kürlenir [100] . Silikon gofret dikey derin röntgen ışınına maruz bırakılarak bir dizi üçgen sütun ve kanal oluşturulur. X-ışını maskesi ve substrat, istenen MN geometrisini sağlamak için sürekli olarak ayarlanır ve hizalanır. Bu teknik, yüksek hassasiyetli içi boş MN'ler için bilinir. Metalik, polimerik ve seramik ve cam MN dizileri üretilebilir [143].

## B. Lazer Aracılı Üretim Teknikleri

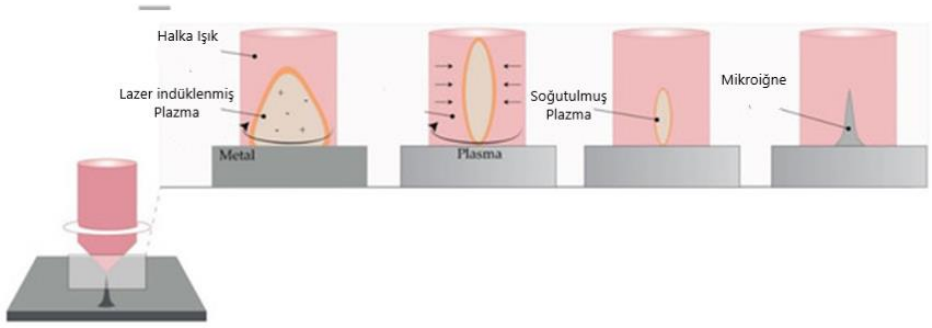
### B.1. Lazer Kesim




**Şekil 1.40** Lazer kesim yöntemi [144]

Bu yöntemde, metalik levhaları mikroiğneler şeklinde kesmek için kızılötesi bir lazer kullanılır (Şekil 1.40) [100], [104]. AutoCAD yazılımı, MN'nin geometrisini tasarlamak için kullanılır [100]. Lazer ışını daha sonra, düzlem MN'ler üreten tasarıma göre metal levhayı kaldırır [145]. Üretilen MN'ler temizlenir ve sacın 90° açısında bükülür [143] . Sonrasında uçlar elektro-parlatma ile ayarlanır.

### B.2. Lazer Ablasyon

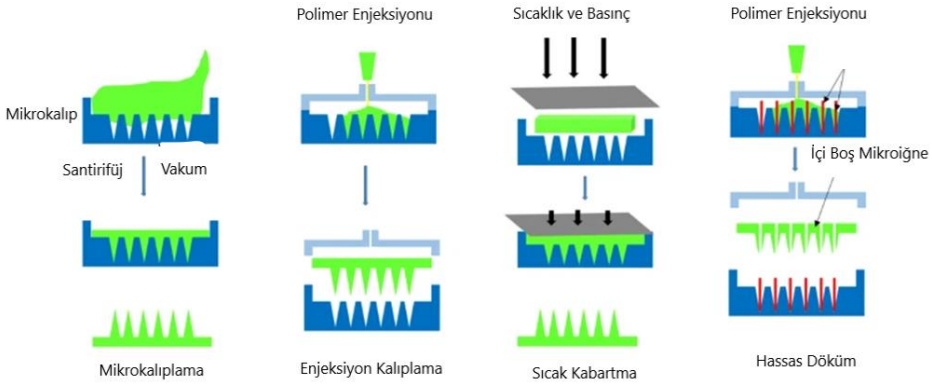



**Şekil 1.41** Lazer Ablasyon yöntemi [144]

Bu yöntemde lazer bir metal plakaya çarparak bir çıkıntı oluşturur (Şekil 1.41) [100]. Temel olarak, alt tabaka bir lazer ışını (örn., CO2 lazer ışını) ile ışınlandığında , lazer enerjisini emer ve ısınarak buharlaşmasına veya süblimleşmesine neden olur [104]. Bu işlem sayesinde, bir mikroiğne deseni oluşturularak ters bir kalıp üretilebilir. O kalıplar daha sonrasında mikroiğne üretiminde kullanılabilir.

### 1.6.5.2 Solvent Kullanılarak Üretim

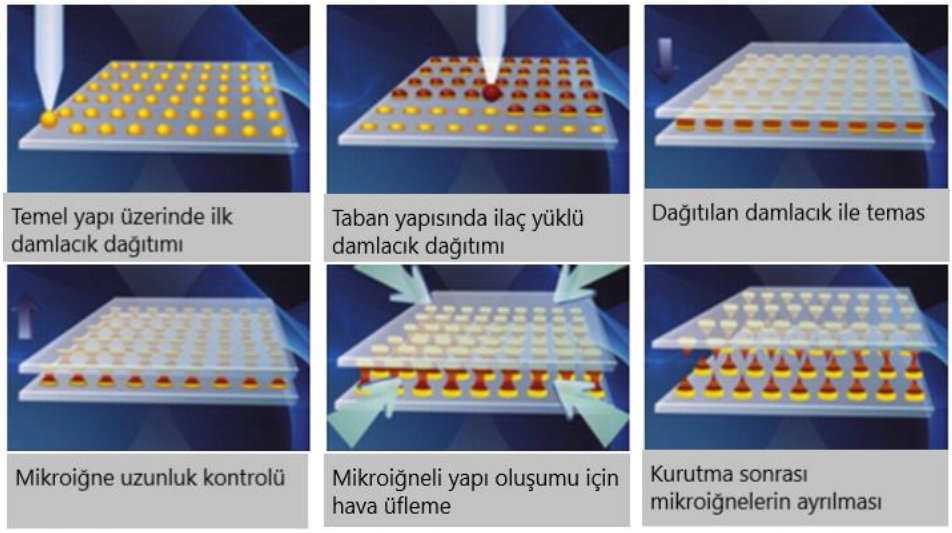
#### A. Kalıplama / Solvent Döküm




**Şekil 1.42** Kalıplama/Solvent Döküm yöntemleri [129]

Mikrokalıplama, enjeksiyon kalıplama, sıcak kalıplama ve hassas döküm olarak farklı türde kalıplama sınıflandırmaları vardır (Şekil 1.42). Kalıplama tipik olarak, elde edilmesi amaçlanan nihai MN yapısına karşılık gelen boşluklara sahip dişi bir kalıbı içerir [129]. Bu kalıplar farklı malzemeler kullanılarak hazırlanabilir, ancak en yaygın olarak PDMS'den yapılırlar. PDMS, ikincil yapıların oluşturulmasında şeffaflık, kısa sertleşme süreleri, esneklik ve iyi tekrarlanabilirlik sunar ve bu nedenle yaygın bir malzeme seçimidir. Teknik, bir sıvı polimerik çözeltiyi kalıba düzgün bir şekilde dökmek ve ardından hava boşluklarını ortadan kaldırmak için çoklu yaklaşımlardan yararlanır [146]. Hava boşluklarının çıkarılması, bir vakum (veya alternatif olarak bir santrifüj) kullanılarak, ardından bir fırında kurutma ve olarak kalıptan çıkarma ile kolaylaştırılabilir. Kalıplama, pektinden (doğal polimerler) PVA ve PVP'ye (sentetik veya yarı sentetik polimerler) kadar çeşitli polimerlerik mikroiğneleri imal etmek için kullanılır [100], [143].

### B. Hava Üfleme (DAB)




**Şekil 1.43** DAB Yöntemi [145]

Bu yöntemde, polimer damlacığa hava üfleme kullanılarak mikroiğne şekli verilir (Şekil 1.43) [100]. İşlem, çözeltinin üst ve alt olmak üzere iki farklı plakaya dağıtılmasıyla başlar. İki plaka temas halinde tutulur ve kademeli olarak birbirinden ayrılır, böylece viskoz solüsyon uzar. Uzatılmış viskoz çözelti daha sonra kontrollü koşullar altında üfleme havasına maruz bırakılır. Bu kurutma aşamasında gerekli şekil verilir. Üretim yöntemi, Kim ve diğerleri tarafından ilk olarak önerildi [147]. MN başına tek bir polimer damlası, damlacığın boyutunu ve konsantrasyonunu, ayrıca ilaç kaybı olmadan kontrollü ilaç yüklemesini kontrol etmek için kullanılır.

### C. Pipet Çekme

Pipet çekme tekniği yalnızca içi boş cam MN'lerin üretimi için geçerlidir [100], [143]. Borosilikat cam yüksek sıcaklıklara maruz bırakıldıktan sonra sıcak cam mikropipet çekici ile çekilerek MN dizileri oluşturulur [104]. Uzun bir cam boru merkezinde ısıtılır ve iki ucu bir yay kullanılarak tahrik edilen dişli çarklarla birbirinden ayrılır [100]. Bu yöntem, zaman alıcı olmasının yanı sıra, gerekli cam kalınlıkları ve uzunluklarını elde etmek için yorucu kalibrasyon gerektirir; endüstriyel uygulamalar için uygun değildir.

Tablo 1.6'da mikroiğne üretim yöntemleri ve bu yöntemlerle üretilebilecek mikroiğne çeşitlarine yer verilmiştir. Literatürde bir yöntem ile birçok farklı çeşit mikroiğne üretilebileceği görülmektedir.

**Tablo 1.6** Bazı üretim metotlarına göre üretilebilecek mikroiğne türleri [63],[143]

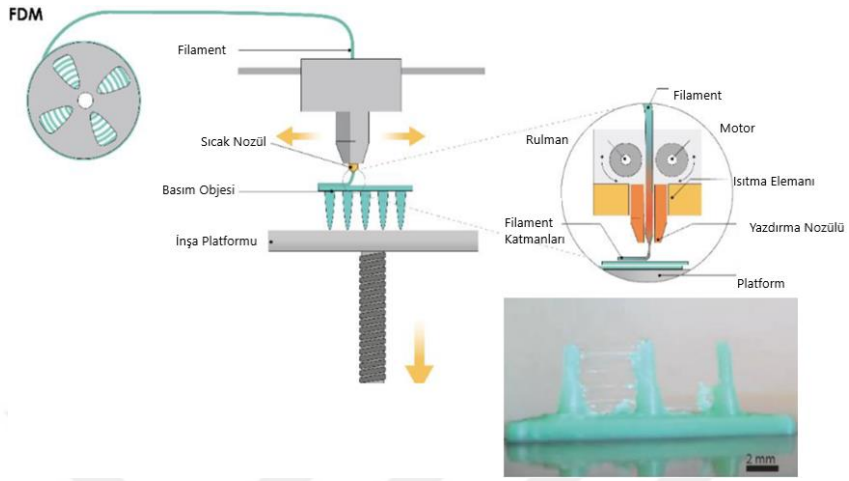
| **Hazırlık Metodu** | **MN Türü** |
|---|---|
| Lazer Kesim | Katı Metalik |
| Lazer Ablasyonu | Katı Metalik |
| Fotolitografi | İçi Boş, Çözünebilir, Hidrojel Oluşturan, Katı Seramik |
| Kuru Aşındırma | İçi Boş, Katı Silikon |
| Islak Aşındırma | İçi Boş, Katı Silikon/Metalik |
| Pipet Çekme | İçi Boş Cam |
| Mikrokalıplama ve Solvent Döküm | Çözünebilir, Hidrojel Oluşturan, Katı Seramik |
| İki Foton Polimerizasyonu | İçi Boş, Çözünebilir, Hidrojel Oluşturan, Katı Seramik |
| Mikrostereolitografi | Katı Silikon/Metalik |
| Damlacık doğan hava üfleme | Çözünebilir, Hidrojel |
| Derin X-ışını litografi | Çözünebilir, Hidrojel, İçi Boş |

### 1.6.5.3 Katmanlı Üretim

3B baskı, bir tasarımı düşük maliyetle ve yüksek verimle, hızlı prototipleyen eklemeli işleme teknolojisidir [104]. Son zamanlarda, 3B baskı teknolojisi, mikroiğneler gibi mikro yapıların üretimini içerecek şekilde genişletildi [137]. Mevcut üretim teknolojisi, basit yapılı bir mikroiğne üretimi ile sınırlıyken; yeni

3B baskı teknolojisi, daha sofistike ve karmaşık şekilli bir mikroiğne yapısı üretebilir.

### A. Eriyik Biriktirme Modellemesi (FDM)




**Şekil 1.44** FDM yöntemi ve FDM ile üretilmiş mikroiğne örneği [148]

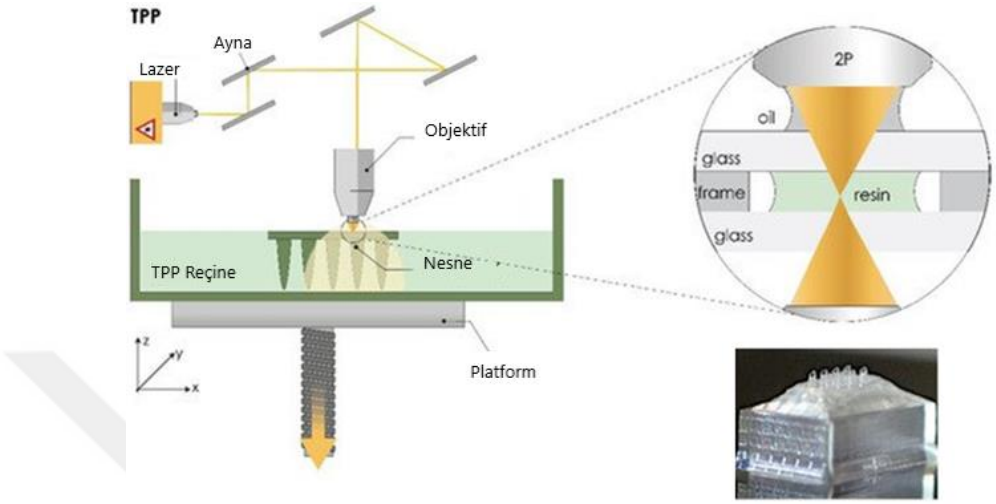
Kullanılan baskı teknolojisi, filament formunda termoplastik malzemeler kullanan, sıcakta eriyen, ekstrüzyona dayalı bir 3B baskı tekniği olan "Fused Deposition Modeling" (FDM)'dir [137]. Üretimde filament, yarı erimiş bir duruma kadar ısıtılır ve ardından nesne katmanlarını oluşturan hareketli bir uçtan ekstrüde edilir (Şekil 1.44). PLA, PGA, PCL, PVA ve PLGA gibi çeşitli biyomalzemeler, FDM substratları olarak kullanılabilir [129]. FDM'nin uygulanması, düşük maliyeti nedeniyle ilgi çekicidir [137]. Kimyasal son işlemenin zorunlu adımı, muhtemelen son ürün kalitesinde değişkenlikler ortaya çıkaracaktır. Ekstrüzyon tabanlı baskının çözünürlüğünü iyileştirecek ve böylece mikro cihazların tek adımlı üretimine izin verecek daha fazla teknik ilerlemeye olan ihtiyacı ön plana çıkarmaktadır.

### B. Mikrostereolitografi (µSL)

µSL, biyomedikal ve doku mühendisliğinde doku iskeleleri, sinir kılavuz kanalları ve kardiyovasküler stentlerin üretiminde yaygın olarak kullanılmaktadır [104], [143]. 3B nesnelerin µSL yöntemi kullanılarak üretilmesi, UV radyasyonu gibi bir ışık kaynağı kullanılarak bir sıvı reçinenin fotopolimerizasyonuna ve 3B nesneyi üretmek için alanı kontrol etme sürecine dayanır [104]. Yapı platformunun yüzeyinde katman katman biriktirilerek oluşturulur [149]. Birinci katmanın foto-

polimerizasyonunu ayırma ve yeniden hizalama takip eder ve bundan sonra ilk inşa edilen katmanın yeniden kaplanması gerçekleşir. Mikrostereolitografi (μSL), yüksek verimli bir üretim tekniğidir.

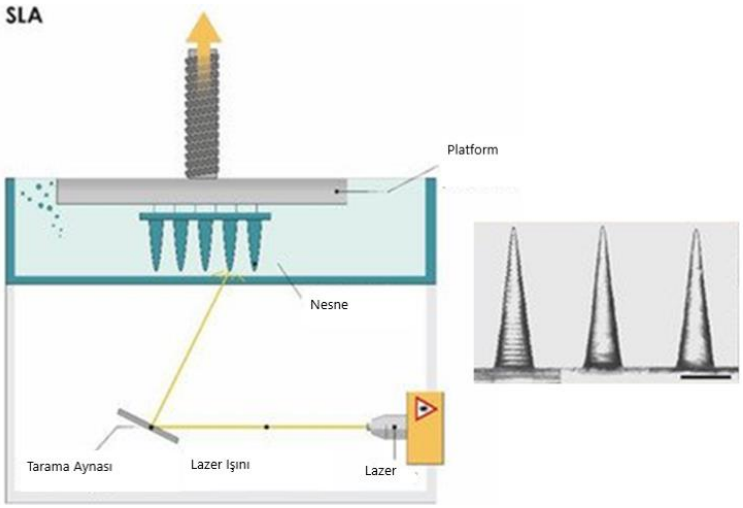
### C. İki foton polimerizasyonu (TPP)




**Şekil 1.45** TPP Yöntemi ve TPP ile üretilmiş mikroiğne örneği (yanda) [148]

TPP, yaklaşık 100 nm'lik çözünürlüğe sahip gelişmiş eklemeli üretim yöntemidir [104]. TPP, foto başlatıcının uyarılmasıyla meydana gelen çoklu foton absorpsiyonu yoluyla reçinenin polimerizasyonunu başlatır [100]. TPP yönteminde, geleneksel SLA yönteminden farklı olarak, kürleme reaksiyonu tüm lazer ışınının aydınlatma yolunda değil, yalnızca odak noktasında gerçekleşir [150]. Bu nedenle ayrıntılı ve karmaşık 3 boyutlu yapılar üretmek mümkündür. İstenen yapı öncelikle bilgisayar destekli tasarım (CAD) modeli yardımıyla dilimlenir [100]. MN'nin imalatından sonra, reçine bir çözücü ile yıkanır ve ultraviyole ışık kullanılarak sertleştirilir (Şekil 1.45). 2PP baskı teknolojilerinin istisnai çözünürlüğü, çok keskin uçlu mikroiğnelerin oluşmasını sağlasa da, bu teknolojiyle ilişkili maliyetin diğer ticari 3B baskı teknolojilerinden çok daha yüksek olması tercih edilmemesine neden olur [146]. Ayrıca, baskı hacimleri tipik olarak küçüktür, üretim ölçeğinin yükseltilmesini engeller.

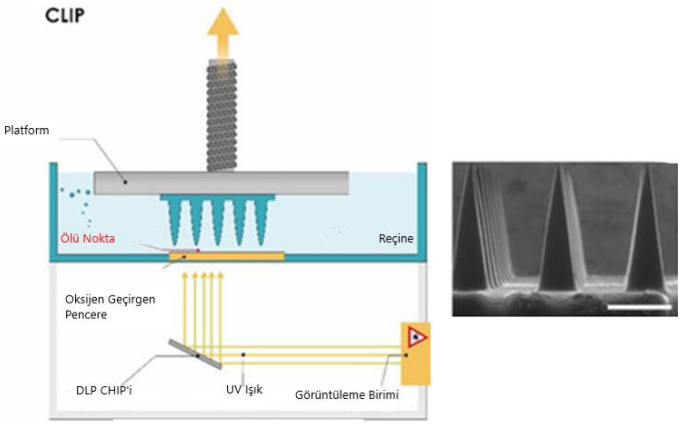
### D. Lazer Stereolitografi (SLA)




**Şekil 1.46** SLA yöntemi ve SLA ile üretilmiş mikroiğne örneği (yanda) [148]

Lazer SLA, sıvı fotopolimer içinde yazdırmak için odaklanmış bir lazer ışını kullanır ve bu da bitişik, birleşik katı malzemelerin oluşmasını sağlar (Şekil 1.46) [137]. Lazer ışını odak noktasının çapı, çözünürlüğün belirleyici bir faktörüdür. Lazer SLA, son zamanlarda mikroiğne üretimi için kayda değer bir ilgi gördü. Bu teknoloji güvenilirlik, tekrar üretilebilirlik, kolay uygulama ve küçük üretim sürelerini nispeten düşük işleme maliyetleriyle birleştirir [137]. Ticari lazer SLA yazıcıların mikron düzeyinde çözünürlüğü, teknolojiyi doğrudan ve dolaylı mikroiğne üretimi için umut verici bir aday haline getirir.

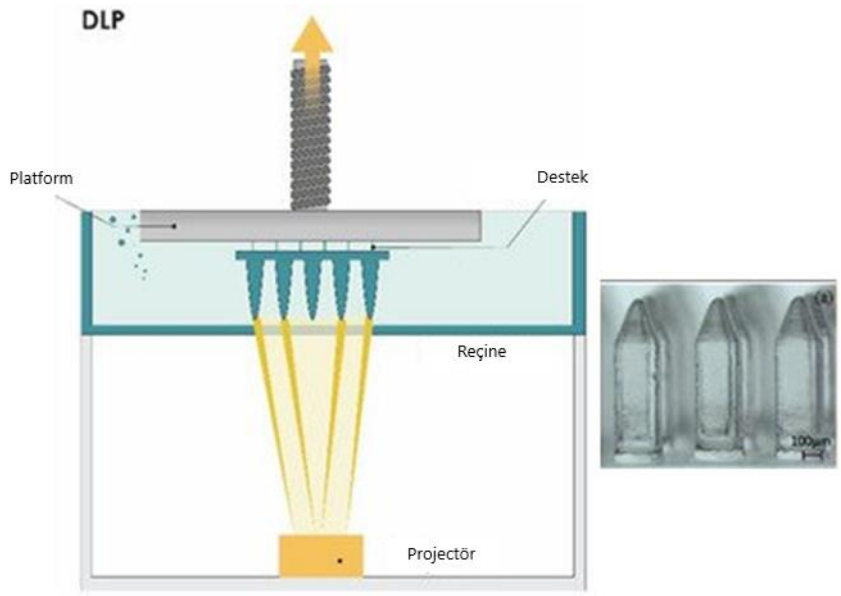
### E. Sürekli Sıvı Arayüz Üretimi (CLIP)




**Şekil 1.47** CLIP yöntemi ve CLIP ile üretilmiş mikroiğne örneği (yanda) [148]

CLIP, katmanlı üretime yönelik geleneksel katman katman yaklaşımından farklı, yeni bir yaklaşımdır (Şekil 1.47). CLIP, mikroiğneleri sayısal olarak tasarlamak için kullanılır [100]. CLIP'in geleneksel yaklaşıma göre ana avantajı, önemli ölçüde daha yüksek çözünürlükte mikroiğneler üretmesidir [100]. MN'leri daha hızlı üreten verimliliğin oluşturulmasına yardımcı olan ayırma ve yeniden hizalamayı ortadan kaldırır. CLIP, genel bir DLP çipinden yansıyan ışığı kullanarak bir fotoreaktif reçinenin fotopolimerizasyonu yoluyla bir nesne üretir [149]. CLIP'in temel ilkesi, DLP yöntemiyle aynıdır; bununla birlikte CLIP, kürlenmiş reçine tabakasının soyulma sorununu çözmektedir [104]. Konvansiyonel proseste hız sınırlayıcı olan ayırma ve yeniden düzenleme adımları ortadan kaldırıldığı için, mikroiğne yaklaşık 2 ila 10 dakikada üretilebilir (yani, geleneksel prosese kıyasla çıktı süresini yaklaşık 25 -100 kat azaltır) [100], [104]. CLIP yaklaşımı, mikroiğne tasarımı ve boyut, şekil ve bileşim gibi çeşitli sayıda farklı parametrenin bir üretim sürecinde araştırılmasını sağlayan hızlı prototipleme için büyük esneklik sağlar [100] .

### F. Dijital Işık İşleme (DLP)




**Şekil 1.48** DLP yöntemi ve DLP ile üretilmiş mikroiğne örneği (yanda) [148]

Yerel fotopolimerizasyonu tetiklemek için odaklanmış bir ışık emisyonu kullanan lazer SLA'nın aksine, DLP teknolojileri, yüksek tanımlı bir projektör aracılığıyla her katman için baskıdaki yapının tüm enine kesitini aynı anda aydınlatır [137].

DLP'de, paralelleştirilmiş bir UV ışık kaynağını modüle etmek için bir dijital mikro ayna cihazı (DMD) kullanılır ve tasarlanmış resimleri teker teker bir vat (reçine sıvısının bulunduğu kap) bulunan fotopolimerize edilebilir reçineye yansıtır (Şekil 1.48) [151]. Daha sonra, mikroiğnenin dilimlenmiş bir temsiline karşılık gelen iki boyutlu resimlere göre, ışığa duyarlı reçine katman katman katılaştırılarak istenen bir geometri oluşturulur. DLP, katmanlı kesitlerdeki malzemeleri kürlediği için SLA'dan daha hızlıdır [137]. Dijital ışık işleme (DLP) 3B baskı benimsenmiştir çünkü foto çapraz bağlama yoluyla sulu çözeltide nispeten düşük konsantrasyonda çözünen moleküllerin doğrudan 3B yapımı için avantajlıdır. DLP'nin birçok avantajı vardır.

DLP şu avantajları sağlar [137], [151], [152]:

(i) her adımda tüm bir katmanın yüzeyinin istenen geometrik şeklin katman fotoğrafına göre sertleştirilmesi

(ii) baskı sonrası UV ve termal işlem gibi daha az sıkı işlem sonrası adımlara ihtiyaç duymaması

(iii) baskı süresini önemli ölçüde azaltması.

Ayrıca, masaüstü 3B DLP yazıcılarda tanıtılan gri tonlama ve kenar yumuşatma özellikleri ile, "voksel" etkisinin üstesinden gelmek için 3B yazdırılan kenarların düzgünleştirilmesi etkili bir şekilde gerçekleştirilebilir [153]. Kenar yumuşatma işlemi, piksel alanından daha küçük olan polimer yapılar üretebilir ve eğik özelliklerin oluşmasına izin verir.

Kullanılan ilaç, malzeme ve üretilmek istenen mikroiğne türü uygun üretim yöntemi seçiminde oldukça etkilidir. Katmanlı üretimde bahsedilen üretim yöntemlerinin her biri çeşitli avantaj ve sınırlamalara sahiptir. Bu avantaj ve sınırlamalar Tablo 1.7'de özetlenmiştir. Katmanlı üretim yöntemleri kullanılarak birçok çalışma yapılmıştır. Bu çalışmalarda farklı MN türleri farklı malzemeler kullanılarak farklı katmanlı üretim teknikleri ile üretilmiştir. Yapılan örnek çalışmalar Tablo 1.8'de yer almaktadır.

**Tablo 1.7** Çeşitli 3B baskı tekniklerinin avantaj ve sınırlamaları [154]

| **Baskı Teknikleri (Çözünürlük)** | **Avantajlar** | **Sınırlamalar** |
|---|---|---|
| FDM<br>(0,1–0,3 mm) | • Düşük maliyetli<br>• Kullanımı kolay<br>• Çok malzemeli baskı imkanı | • Düşük hız<br>• Düşük tekrarlanabilirlik,<br>• İlaç bozulma riski<br>• Katman yapışma kusurları nedeniyle modellere sıvılar kalıntısı |
| SLA<br>(0,025–0,125 mm) | • Yumuşak yüzey<br>• Yüksek hassasiyet ve doğruluk<br>• İçi boş yapı için uygunluk | • Potansiyel toksisite<br>• Tek malzemeli baskı<br>• İşlem sonrası destek gereksinimi<br>• Mekanik özelliklerde zamanla azalma |
| DLP<br>(0,012–0,2 mm) | • Yüksek çözünürlük<br>• Küçük nesneler için pürüzsüz yüzey | • Destek gerekliliği<br>• Potansiyel toksisite<br>• Piksel boyutu sınırlaması<br>• Mekanik özellikler zamanla azalma |
| CLIP<br>(0,05–0,1 mm) | • En hızlı 3B baskı teknolojisi<br>• Yüksek hassasiyet<br>• Sürekli üretim | • Maliyet<br>• Potansiyel toksisite<br>• Ölü bölgenin ısı dağılımı<br>• Oksijene duyarsız malzemeler için uygun olmama |
| TPP<br>(<0,00015 mm) | • Ultra yüksek hassasiyet<br>• Doğrudan yazma ve maskesiz basım<br>• Çeşitli fotorezist malzemelerden üretilen çok işlevli mikro/nano yapılar | • Fotorezist formülasyonların sonraki mikro/nano yapı imalatını ve uygulamalarını nasıl etkilediğine dair derinlemesine bilgi eksikliği |

**Tablo 1.8** Transdermal ilaç iletimi için 3B baskılı yapay mikro iğneler. [154]

| Baskı Teknikleri | İğne Türleri | Baskı Malzemeleri | Ref. |
|---|---|---|---|
| FDM | İçi Boş | Vero Clear | [155] |
| | İlaç Yüklü | Polilaktik Asit | [156] |
| | İlaç Yüklü | Sodyum Aljinat<br>Hidroksiapatit | [157] |
| SLA | İlaç Yüklü | Polivinil Kaprolaktam-Polivinil Asetat-Polietilen Glikol Kopolimeri | [158] |
| | İlaç Yüklü | Dental SG (Sınıf I Biyouyumlu Reçine) | [137] |
| | İçi Boş | Dental LT Clear (Sınıf I Biyouyumlu Reçine) | [159] |
| DLP | İlaç Yüklü | 3Bm-Dökülebilir Reçine® | [160] |
| | Hidrojel | Polietilen Glikol Diakrilat | [161] |
| | İlaç Yüklü | 3BM Dökülebilir Reçine | [162] |
| | Biyo-Algılama | ABS Beyaz Direnci<br>Verowhiteplus (RGD835)<br>Tango-Siyah (FLX973) | [163] |
| CLIP | İlaç Yüklü | Trimetilolpropan Triakrilat<br>Poli (Etilen Glikol) Dimeta Krilat<br>Polikaprolakton Trimetakrilat<br>Poliakrilik Asit | [164] |
| | İlaç Kaplı | Poli (Etilen Glikol) Dimetakrilat | [164] |
| Tpp | Katı | Ip-S Fotorezist | [165] |
| | İçi Boş | | [166] |

## 1.7 Tezin Amacı

Tezin temel amacı, ilaç salımında kullanılmak amacıyla, DLP yöntemi kullanılarak ilaç yüklü GelMA mikroiğnelerin üretilmesidir. Bu amaç doğrultusunda, hem boş hem de ilaç yüklü GelMA mikroiğneler DLP yöntemi ile üretilmiştir. Daha sonra

mikroiğnelerin özelliklerinin belirlenmesi amacıyla her iki mikroiğne grubuna da mekanik, morfolojik ve ilaç salım karakterizasyonları gerçekleştirilmiştir.

## 1.8 Hipotez

Transdermal ilaç dağıtım sistemleri, deri yoluyla ilaçların vücuda verildiği bir sistemlerdir. Bu sistemler arasında topikal uygulamalar, kimyasal penetrasyon arttırıcılar, sonoforez ve termal ablasyon gibi fiziksel yöntemler yer almaktadır. Kullanılan bu yöntemler maliyet, tahriş riski, düşük penetrasyon yeteneği, cihaz gereksinimi ve düşük hasta uyumu gibi dezavantajlara sahiptir. Mikroiğnelerin ağrı, acı, tahriş riski olmadan hastaya uygulanabilmesi; düşük maliyetli ve kolay üretilebilmesi, hastanın kendi kendie uygulayabilemsi gibi üstün özellikleri nedeniyle diğer sistemler yerine tercih edilmektedir. Bu çalışmada mikroiğne matriks yapısını oluşturması için tercih edilen GelMA polimeri hem biyobozunur olması hem de ilaç salımının kontrol edilebilmesini sağlaması nedeniyle tercih edilmiştir. İlaç olarak hem gram pozitif hem de gram negatif bakterilere karşı etkili olması nedeniyle amoksisilin ilacı mikroiğne yapılarına yüklenmiştir. Üretim metodu, yüksek çözünürlük, hızlı basım ve karmaşık geometrik şekildeki malzemelerin basımı gibi üstün özelliklerinden dolayı DLP 3B baskı yöntemidir. Bu bağlamda, DLP yöntemi ile üretilen antibiyotik yüklü GelMA mikroiğnelerin, bakteri kaynaklı deri enfeksiyonlarına karşı uygulama sonrası antibiyotik salımı yapan transdermal ilaç dağıtım sistemi olarak kullanılabilirliği araştırılmıştır.

# 2
# GENEL BİLGİ

Transdermal ilaç iletimi, ilaçların deri yoluyla vücuda verildiği bir ilaç verme yoludur [167]. Transdermal ilaç iletiminin kullanımı, gelişmiş biyoyararlanım, daha iyi hasta uyumu, kontrollü ilaç salımı, minimal gastrik mukozal tahriş ve ilk geçiş metabolizmasının inhibisyonu gibi avantajlar sağlar [2], [3], [116], [119], [168]. Transdermal ilaç iletimindeki en büyük zorluk derinin *stratum corneum* (SC) tabakasının sert ve geçirgen olmayan yapısıdır [2], [3], [112], [116], [169]. SC tabakası deriden madde ve molekül geçişinde büyük bir kısıtlamaya neden olur [118], [167]. SC tabakasından sadece düşük moleküler ağırlıklı lipofilik ilaçların geçmesine izin verilir [112], [116]. Bu sorunun üstesinden gelmek için ultrason, iyontoforez, elektroporasyon, çeşitli nanotaşıyıcı yüklü kremler ve transdermal yamalar gibi çeşitli transdermal ilaç verme stratejileri araştırılmıştır [2], [167], [170]. Ancak, bu stratejilerin yetersizliği yeni gelişmelerin araştırılmasına yol açmıştır.

Mikron büyüklüğündeki iğne dizilerinden oluşan mikroiğneler (MN'ler), SC tabakasının sert yapısının üstesinden gelmek için kullanılan transdermal ilaç verme sistemlerinden biridir [2], [170], [171]. Küçük boyutları sayesinde MN'ler dermal sinirlerle temas edemezler, cildi ağrısız bir şekilde delerek cilt geçirgenliğini arttırırlar [131], [169], [172]. Bu fenomen, MN'lerin minimal invaziv doğası ile karakterize edilir [2]. Aynı şekilde, MN'ler dermisteki kan damarlarıyla doğrudan temas kurarak potansiyel cilt yaralanması ve kontaminasyon risklerini en aza indirir [173]. Ayrıca MN'ler küçük ilaç moleküllerinin, makromoleküllerin (peptitler, proteinler, aşılar, nükleik asit vb.) ve nanopartiküllerin SC tabakasını geçerek doğrudan sistemik dolaşıma verilmesini sağlar [167], [169]. Bu özelliklere ek olarak, maliyet etkinliği, yüksek hasta uyumu ve verimli saklama koşulları öne çıkan diğer özelliklerdir [112], [137].

MN'lerin imalatı için cam, silikon, metal, polimer ve seramik gibi farklı tipte malzemeler kullanılmıştır [161], [171]. Bununla birlikte, bu malzemelerin

biyouyumluluğu ve ilaç yükleme kapasitesi dikkate alınması gereken kritik faktörlerdir. Bunlardan polimerik MN'ler, biyolojik bozunmaları, iyi biyouyumlulukları, uygun işlenebilirlikleri ve düşük maliyetleri nedeniyle daha fazla dikkat çekmiştir [174], [175]. Hidrojel MN'ler, suyu ve biyolojik sıvıları emebilen, çapraz bağlı bir polimerik ağ yapısıdır [112], [148]. Bu tip MN'ler yüksek gözenek yapısına ve biyouyumluluğa sahiptir. Ayrıca hidrofilik yapıları sayesinde cilt üzerine yerleştirildikleri noktada şişerler ve yüklü olan ilacı epidermise veya dermise salmaya başlarlar [176]. Bunların dışında hidrojel MN'ler diğer MN tiplerine göre bazı üstün özelliklere sahiptir. Örneğin, daha yüksek ilaç salım kapasitesine sahiptirler ve çapraz bağlanma oranı değiştirilerek ilaç salım hızı kontrol edilebilir [167], [171]. Diğer avantajları ise cilde uygulanmadan önce sterilize edilebilmekte ve hem MN'lere hem de cilde çok fazla zarar vermeden ciltten kolaylıkla uzaklaştırılabilmektedir [177].

Hidrojel MN'lerin üretiminde kullanılan malzemelerin toksik olmaması, biyolojik olarak uyumlu olması, biyolojik olarak parçalanabilir olması ve ilaçları salabilmesi gerekir [148], [171]. Hidrojeller, malzeme yapılarına göre basitçe iki sınıfa ayrılır: doğal hidrojeller (jelatin, selüloz, aljinat, kitosan, hiyaluronik asit vb.) ve sentetik hidrojeller (akrilat polimerler, polilaktid, polivinil alkol ve polivinilpirolidon vb.) [118]. Sentetik polimerler, mekanik performans açısından doğal polimerlerden daha üstündür [116]. Öte yandan, doğal polimerler, sentetik polimerlere göre daha iyi biyouyumluluk ve biyobozunurluk göstermektedir [116], [171].

Jelatin, kollajenden çeşitli işlemlerle elde edilen ve hücre büyümesini teşvik etme özelliğine sahip, protein bazlı bir polimerdir [178]. Yapısında arginin-glisin-aspartik asit (RGD) gibi peptit gruplarının varlığı, hücre adezyonu ve proteaz degradasyonu açısından hücre dışı matrisi (ECM) taklit etmesini sağlar [134]. Ancak saf jelatinden elde edilen MN'lerin mekanik özellikleri SC'yi delmek için yetersizdir [116]. Ayrıca kolay parçalanabilir olması nedeniyle uzun süreli bir ilaç salım profili göstermemektedir. Bu nedenle, ilaç salım uygulamaları için MN'ler için saf jelatin yerine modifiye jelatin kullanılabilir. Jelatin metakrilat (GelMA), jelatindeki amin gruplarının metakrilat grupları ile modifiye edilmesiyle elde edilir [179]. Bu işlem sonucunda elde edilen GelMA, jelatinden daha yüksek mekanik dayanıma sahiptir. Jelatinin RGD peptit gruplarının yapısı değişmediğinden,

GelMA ayrıca hücre bağlanma ve proteaz bozunma bölgelerine sahiptir [116], [118], [134]. GelMA hala iyi biyobozunurluk ve biyouyumluluk gösterir ve ihmal edilebilir düzeyde antijeniteye sahiptir [177]. GelMA, ilaçlar, büyüme faktörleri ve sitokinler gibi farklı moleküllerin kapsüllenmesiyle biyolojik olarak işlevselleştirilebilir [116], [118]. Bu özelliklere ek olarak metakrilasyon derecesi ve çapraz bağlanma oranı değiştirilerek ilaç salım profili değiştirilebilir. Metakrilik anhidritin jelatin üzerine aşılanmasıyla hazırlanan GelMA, mükemmel ışıkla kürlenebilirlik sergiler ve bir foto başlatıcı varlığında ultraviyole (UV) veya görünür ışıkla çapraz bağlanabilir [118], [180].

Mikro-kalıplama, dağlama ve fotolitografi gibi farklı mikrofabrikasyon teknikleri, MN'leri imal etmek için geliştirilmiştir [98], [179], [181]. MN'lerin boyutu ve şekli penetrasyon yeteneğini, ilaç yükleme kapasitesini ve salım oranlarını belirler; ancak mevcut yaklaşımlar, sınırlı geometrilere sahip MN'ler üretebilir. Ayrıca, bu teknikler karmaşıktır ve birden fazla adım, uzun hazırlık süreleri ve pahalı ekipman gerektirir [182]. Eklemeli bir imalat tekniği olan 3B baskı, diğer MN fabrikasyon tekniklerine kıyasla kullanım kolaylığı, maliyet etkinliği ve karmaşık geometri yapılarını yazdırma gibi avantajlar sunmaktadır [148], [183]. Dijital Işık İşleme (DLP), fotopolimerizasyon tabanlı bir 3B baskı yöntemidir. Bu yöntemde modelin enine kesiti dijital mikroayna elemanı aracılığıyla sıvı fotopolimerin yüzeyine yansıtılır, böylece ışınlanmış fotopolimer katman katman katılaşır [184]. Diğer yöntemlerle karşılaştırıldığında, DLP oksijen inhibisyonundan daha az etkilenir [185]. Ayrıca DLP, diğer 3B baskı yöntemlerine göre daha yüksek çözünürlük ve daha hızlı baskı sağlar [158], [185]. Bunun yanı sıra, DLP baskı kullanıldıktan sonra baskı sonrası UV ve ısıl işlem gibi ek işlemlere gerek yoktur. Bu teknikte üretim için herhangi bir ışıkla kürlenebilen malzeme kullanılabilir [148], [153]. Bu avantajlar sayesinde, DLP 3B baskı, biyomedikal uygulamalarda yaygın olarak kullanılmaktadır. Karmaşık yapıları basabilme özelliği sayesinde damar ağları ve sinir kanallarını oluşturmak için kullanılır [186]. DLP, ilaç dağıtım sistemlerinde [154], biyosensör uygulamalarında [187] ve insan organı modellerinin üretiminde [188] kullanılır. Bir çalışma, yara iyileştirme uygulamaları için çeşitli geometrilere sahip MN'leri imal etmek için DLP tekniğini kullandı, ardından gümüş ve çinko oksit ince filmlerin darbeli lazer biriktirmesi

izledi. Bu ışık bazlı teknolojinin, Agar difüzyon deneylerine dayanan antimikrobiyal MN yamalarının üretiminde yararlı olduğu kanıtlanmıştır [189]. Başka bir çalışmada, bir cilt antikanser ilacı olan Dacarbazine (%1-2), poli(propilen fumarat)/ilaç karışımlarına dahil edildi, ardından MN dizileri oluşturan DLP aparatı yoluyla fotopolimerize edildi. Sonuçlar, 5 haftalık kontrollü bir salım oranı ve mikrofabrikasyonda bu teknik için umut verici bir gelecek gösterdi [190]. Bildiğimiz kadarıyla, DLP 3B baskı yaklaşımı daha önce ilaç yüklü GelMA MN'lerin üretiminde kullanılmadı.

Antibiyotikler, bakteriyel enfeksiyonların tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır ve en yaygın olarak oral veya parenteral enjeksiyonlar yoluyla uygulanmaktadır. Antibiyotiğin oral veya parenteral yollardan ziyade GelMA MN'leri yoluyla uygulanması, biyoyararlanımlarını ağrısız ve minimal invaziv bir şekilde arttırabilir. Bu çalışmada DLP 3B baskı tekniğini kullanarak transdermal ilaç dağıtım sistemi olarak antibiyotik (amoksisilin-AMX) yüklü GelMA MN'ler geliştirdik. 3B baskılı AMX yüklü GelMA MN'lerin morfolojisi, mekanik davranışları ve şişme yetenekleri değerlendirildi. Ayrıca, fabrikasyon AMX yüklü MN'lerin ilaç salım profili ve antimikrobiyal özellikleri in vitro olarak incelenmiştir.

# 3
# MALZEMELER & METOD

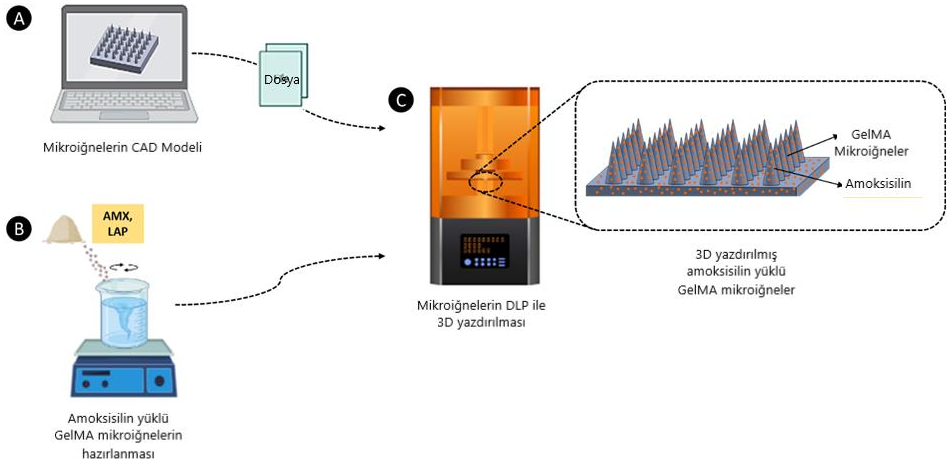
## 3.1 Malzemeler

Domuz derisinden elde edilen jelatin tip A, metakrilik anhidrit (MAA), lityum fenil-2,4,6-trimetil-benzoil fosfinat (LAP), amoksisilin ve diyaliz membranı (cut-off değeri 14 kDa ve ortalama düz genişlik 43 mm) Sigma–Aldrich'ten (Darmstadt, Almanya) satın alındı. Sodyum karbonat, sodyum hidroksit, %37 hidroklorik asit çözeltisi ve Parafilm® M, Merck KGaA'dan (Darmstadt, Almanya) satın alındı. Fosfat tamponlu salin (PBS, pH 7.4) ChemBio'dan (Türkiye) satın alındı. Sodyum hidrojen karbonat (>%99,7) ISOLAB'dan (Eschau, Almanya) satın alındı.

## 3.2 GelMA Sentezi

GelMA daha önce açıklanan bir protokole göre sentezlendi [191]. Kısaca, %10 [ağırlık/hacim (a/h)] jelatin çözeltisi elde etmek için, 10 g tip A jelatin, 100 mL karbonat bikarbonat tamponunda (CB) (pH = 9) (1 L distile su içinde 3,18 g sodyum karbonat ve 5,86 g sodyum bikarbonat içeren 0,1 M CB tamponu,) ve 60 °C'de sürekli karıştırma altında çözdürüldü. Daha sonrasında jelatin çözeltisinin her gramı için 0,1 mL metakrilik anhidrit (MAA) jelatin çözeltisine ilave edildi ve çözelti 50 °C'de 3 saat karıştırıldı ve ardından reaksiyonu durdurmak için pH yeniden 7,4'e ayarlandı. Hemen ardından solüsyon, 14 kDa'lık bir moleküler ağırlık kesme (MWCO) membranı kullanılarak 37°C'de distile suya karşı 5 gün süreyle diyalize edildi. Diyaliz işleminden sonra liyofilize edildi ve numuneler bir sonraki kullanıma kadar +4 °C'de saklandı.

## 3.3 GelMA MN'lerinin Tasarımı ve DLP Baskısı




**Şekil 3.1** MX yüklü GelMA MN'lerin tasarımının ve DLP 3B baskısının şematik gösterimi

MN'ler için bilgisayar destekli tasarım (CAD) dosyaları, SolidWorks 2020 kullanılarak geliştirildi. MN'ler, 650 $\mu$m yükseklik ve 400 $\mu$m taban genişliği ile konik şeklinde tasarlandı. MN dizileri, 10x10x1 mm'lik bir substrat üzerinde 6x6 iğneden oluşuyordu. 3B yazıcının yazılımı olan Chitubox, MN tasarımlarını dilimlemek için kullanıldı (Şekil 3.1 A). MN'ler, 12 mW/cm$^2$ ışık yoğunluğu ve 405 nm ışık dalga boyu ile ticari olarak erişilebilir bir DLP 3B yazıcı (Phrozen Sonic Mini 8K, Phrozen Tech Co Ltd., Hsinchu, Tayvan) kullanılarak üretildi. MN'lerin yazdırılması sırasında UV ışığına maruz kalma süresi 80 saniyeye ayarlandı.

%6'lık (a/h bir GelMA solüsyonu hazırlamak için, uygun miktarda GelMA PBS'ye (pH = 7.4) eklendi ve 40 °C'de çözündürüldü. İlaç yüklü GelMA MN'ler için, GelMA çözeltisine %0,5 (a/h) amoksisilin ilave edildi ve ilaç tamamen eriyene kadar oda sıcaklığında karıştırıldı. Daha sonra hem GelMA hem de AMX yüklü GelMA solüsyonlarına %0,5 (a/h) konsantrasyonda bir fotobaşlatıcı (LAP) eklendi ve homojen bir karışım elde edilene kadar karıştırıldı (Şekil 3.1 B). Hazırlanan solüsyon DLP yazıcının vat haznesine boşaltıldı. MN'ler, yukarıda verilen parametrelere göre DLP cihazı tarafından yazdırıldı. Baskı başına bir MN dizisi elde edildi ve bir MN dizisinin yazdırılması için geçen süre 3,5 saatti. Daha sonra, 3B baskılı MN'ler oda sıcaklığında 24 saat kurutuldu ve karakterizasyona kadar nemi alınmış bir kapta tutuldu (Şekil 3.1 C).

## 3.4 GelMA MN'lerinin Morfolojik Karakterizasyonu

GelMA MN'lerin ve AMX yüklü GelMA MN'lerin yüzey morfolojisi, bir taramalı elektron mikroskobu (EVA MA 10, Zeiss, Jena, Almanya) kullanılarak incelendi. Kurutulmuş MN'ler, 120 saniye boyunca bir sprey kaplama makinesi (SC7620, Quorum, Laughton, East Sussex, UK) kullanılarak altınla kaplandı.

## 3.5 Fourier Dönüşümü Kızılötesi Spektroskopisi (FTIR)

AMX, GelMA MN'ler ve AMX yüklü GelMA MN'lerin kimyasal yapısını belirlemek için Fourier dönüşümü kızılötesi spektroskopisi (FTIR, FT/IR-ATR 4700, Jasco, Easton, MD, ABD) kullanıldı. Ölçümler oda sıcaklığında 450-4000 $cm^{-1}$ dalga boyu aralığında 4 $cm^{-1}$ çözünürlükte gerçekleştirildi.

## 3.6 GelMA MN'lerin Mekanik Karakterizasyonu ve Penetrasyon Testi

MN'lerin mekanik mukavemeti, sıkıştırma modunda standart bir mekanik test cihazı (EZ-LX, Shimadzu, Kyoto, Japonya) ile ölçüldü. MN'ler, paslanmaz çelik bir taban plakasının düz yüzeyi üzerine yerleştirildi. Test probu, MN'lerin altından 2 mm yukarıya yerleştirildi. MN'lerin eksenine dik olarak 0,1 mm/dk sabit hızda eksenel bir kuvvet uygulandı. MN taban yer değiştirmesinin bir fonksiyonu olarak direnç kuvveti, MN'nin ucuna temas eden hareketli bir sensör tarafından kaydedildi. Tüm testler üç tekrar halinde gerçekleştirildi.

Literatürdeki çalışmalar, Parafilm M® katmanlarının ve domuz derisinin penetrasyon testleri için benzer özelliklere sahip olduğunu göstermiştir [192]. Bu çalışma için, MN'lerin penetrasyon yetenekleri Parafilm® M kullanılarak değerlendirildi. Bir tabakası yaklaşık 127 $\mu$m olan film, yaklaşık 1 mm olacak şekilde 8 tabaka halinde katlandı. Sert yüzey üzerine kalın bir Parafilm M® tabakası yerleştirildi. Üretilen kuru MN'ler, iğneler Parafilm M® ile çakışacak şekilde Parafilm M® katmanının üstüne yerleştirildi. MN'lere başparmak yardımıyla basınç uygulandı. MN'ler daha sonra Parafilm M® katmanından çıkarıldı. Parafilm M® katmanları tek tek ayrıldı ve her katmandaki delik sayısı ve delik genişliği optik mikroskop (Olympus AnalySIS, ABD) kullanılarak değerlendirildi.

## 3.7 Gelma MN'lerinin Şişmesi

GelMA MN'lerin ve AMX yüklü GelMA MN'lerin şişme yeteneklerini değerlendirmek için numuneler, belirli zaman aralıklarında 37°C'de PBS'e (pH = 7,4) daldırıldı. Belirtilen süreler sonunda (1, 5, 10, 15, 20 ve 30 dakika) yüzeyde kalan sıvılar uzaklaştırılarak ağırlıklar kaydedildi. Tüm deneyler üç tekrar halinde gerçekleştirildi. Şişme oranı, aşağıdaki Denklem kullanılarak hesaplandı:

$$Şişme\ Oranı\ (\%) = \frac{Ww - W_d}{W_d} \times 100 \qquad (3.1)$$

Wd = MN'lerin kuru ağırlığı

Ww = MN'lerin belirli zaman aralıklarında su alımından sonraki ağırlığı

## 3.8 *In Vitro* İlaç Salım Çalışması

AMX'in MN'lerden salım profili, önceden belirlenmiş zaman aralıklarında ilacın PBS'de (pH=7.4) UV-vis absorpsiyonu ölçülerek araştırıldı. AMX'in standart eğrisi ilk olarak 201 nm dalga boyunda bir UV-vis absorpsiyon spektrofotometresi (Jenway 7315, Bibby Scientific, Staffordshire, UK) ile analiz edildi. Numuneler, 1 mL PBS içinde 37 °C'de tutuldu. Önceden belirlenen zaman noktalarında, PBS çözeltisinden numuneler alındı, salınan ilaç miktarı ölçüldü ve numuneler, salım çalışmalarına devam etmek için taze bir tampon solüsyona konuldu.

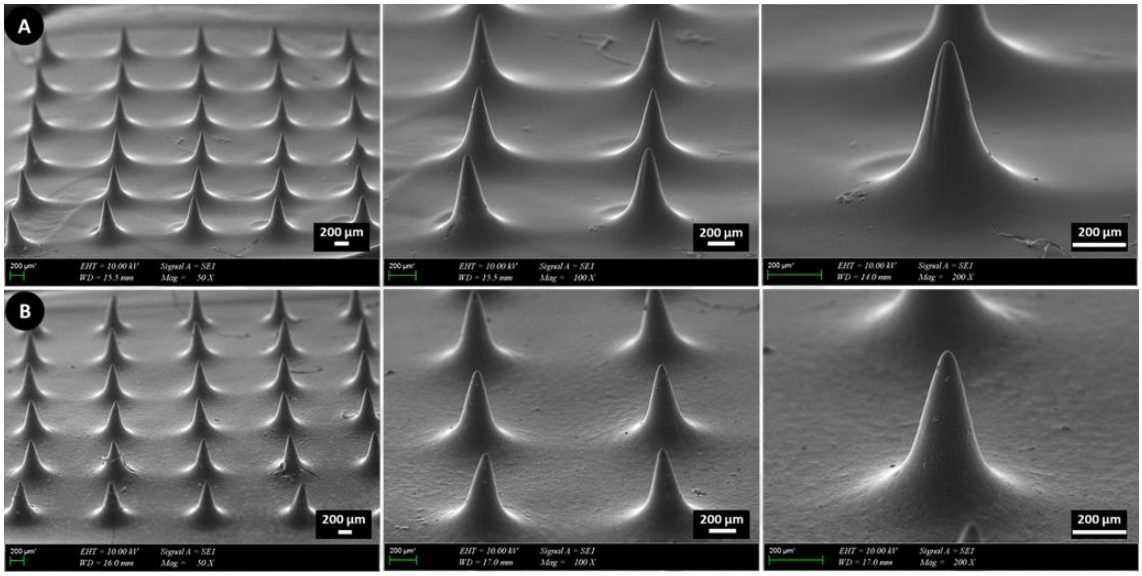
## 3.9 *In Vitro* Antimikrobiyal Aktivite

AMX yüklü GelMA MN'lerin *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) ATCC 25923 ve *Escherichia coli* (*E. coli*) 25922'ye karşı antibakteriyel aktiviteleri, Klinik Laboratuvar Standartları Enstitüsü (CLSI) tarafından açıklanan disk difüzyon yöntemi kullanılarak test edildi. Gece boyunca *S. aureus* ATCC 25923 ve *E. coli* 25922 kültürleri Mueller-Hinton Agar plakalarına yayıldı ve ardından 6 mm diskler halinde kesilmiş GelMA MN'ler ve AMX yüklü GelMA MN'ler agar plakalarına yerleştirildi ve 37 °C'de 24 saat inkübe edildi. Bölge çapları ölçülerek disklerin etrafındaki inhibisyon bölgeleri belirlendi.

# 4
# SONUÇ VE ÖNERİLER

## 4.1 Sonuç ve Öneriler

### 4.1.1 Morfolojik Karakterizasyon

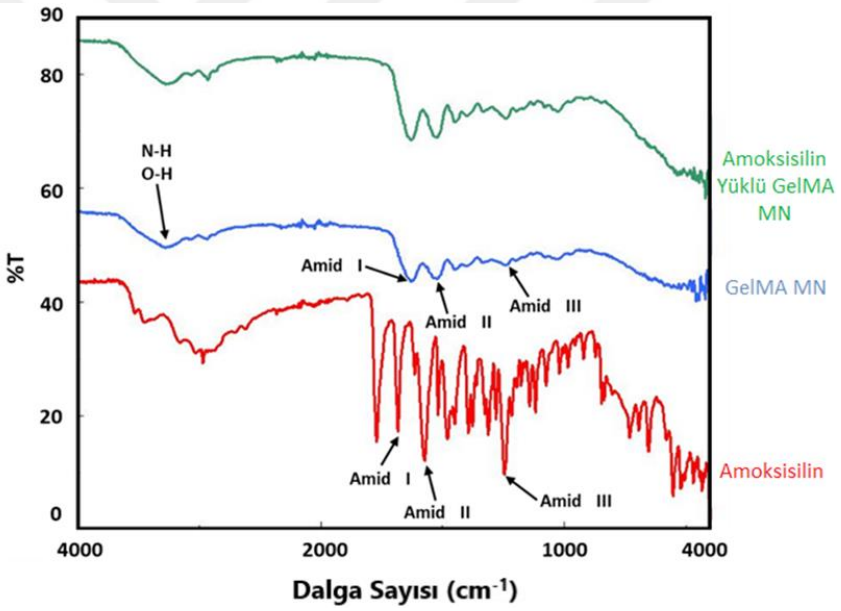



**Şekil 4.1** GelMA MN'lerin (A) ve AMX yüklü GelMA MN'lerin (B) farklı büyütme oranlarındaki SEM görüntüleri.

GelMA MN'ler ve AMX yüklü GelMA MN'ler, 80 s UV'ye maruz bırakılarak DLP 3B baskı tekniği ile başarıyla üretildi. Üretilen MN'lerin SEM görüntüleri, Şekil 4.1'de sunulmaktadır. Tüm MN'ler, konik bir şekli koruyarak 10 mm x10 mm x1 mm'lik bir substrat üzerinde 6x6 iğnelerden oluşmaktadır. Şekil 4.1'de gösterildiği gibi, elde edilen MN'ler keskin uçlu düzenli morfoloji sergilediler ve yapılarında hava kabarcığı veya topaklanma gözlemlenmemiştir. SEM görüntüleri ayrıca MN'lerin boyutlarını da doğrulamaktadır: GelMA ve AMX yüklü GelMA MN'lerin yüksekliği sırasıyla 630,4 ± 2 $\mu$m (Şekil 4.1 A) ve 621,5 ± 1 $\mu$m (Şekil 4.1 B) olarak gözlemlenmiştir. Bu yükseklikler deri bariyerini aşmak ve deriyi sarma etkisini önlemek için idealdir [193]. Elde edilen iğne yüksekliklerinin teorik iğne yüksekliğinden (650 $\mu$m) daha düşük olduğu dikkat çekmektedir. Yükseklik farkı, bir katmanın nasıl çizildiği ve fotopolimerizasyon için gerekli minimum UV dozu

ile ilişkilendirilebilir. Normal olarak, her bir mikro aynanın yansıttığı ışık bitişik piksellere yayılır. Bu nedenle, büyük parçalar (bitişik piksellerden gelen ışığın bir araya geldiği yer), küçük parçalara göre birim alan başına daha fazla ışık miktarına sahiptir. Sonuç olarak, küçük yapıların özelliklerini iyileştirmek genellikle zordur. Yapının genişliği, ışık yoğunluğunun kürleme için minimum eşiğin altına düşmesine yetecek kadar azaltıldığında MN kesilmesinin gerçekleşmesi beklenir [182]. GelMA ve AMX yüklü GelMA MN'lerin uç yarıçapları sırasıyla 13,1 ± 2 $\mu$m ve 15,9 ± 1 $\mu$m olarak ölçüldü. Basılan mikroiğnelerin 20–40 $\mu$m'lik uç yarıçapları cilde nüfuz edecek kadar keskindir [149]. Bu bağlamda, ortaya çıkan uç yarıçapları, düşük maliyetli bir DLP baskı sistemi kullanılarak basılan en keskin iğneler arasındadır.

### 4.1.2 Fourier Dönüşümü Kızılötesi Spektroskopisi (FTIR)

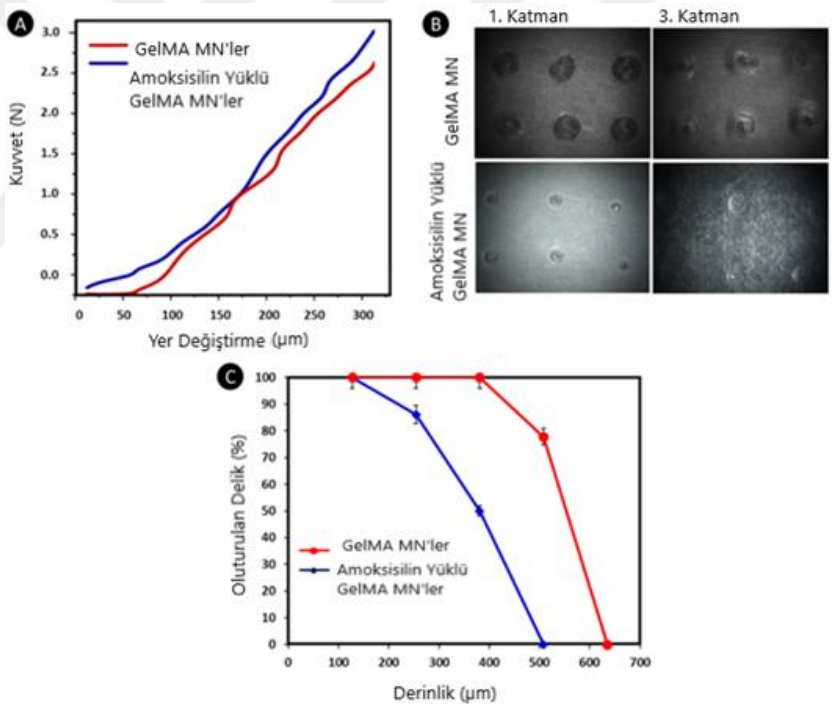



**Şekil 4.2** AMX, GelMA MN'ler ve AMX yüklü GelMA MN'lerin FTIR spektrumları.

AMX, GelMA MN'lerin ve AMX yüklü GelMA MN'lerin FTIR spektrumları, Şekil 4.2'de gösterilmektedir. AMX spektrumu, AMX'te sırasıyla serbest amino gruplarının ve -CH, - $CH_2$, -$CH_3$ gerilme titreşimlerini temsil eden yaklaşık 3446 $cm^{-1}$ ve 2967 $cm^{-1}$'de tepe noktaları sergiler [194], [195]. Yaklaşık 1683 $cm^{-1}$'deki tepe Amit I bağına, yaklaşık 1573 $cm^{-1}$'deki tepe Amit II bağına ve yaklaşık 1245 cm-1'deki tepe Amit III bağına atfedilir [196], [197]. GelMA MN'lerinin FTIR analizi sonucunda 1625, 1523, 1444, 1396, 1336, 1240 ve 1024 $cm^{-1}$ pikleri elde

edilmiştir. 1625 $cm^{-1}$ civarındaki keskin zirve, Amide I [198] olarak bilinen C=O bağlarının titreşimini göstermektedir. Yaklaşık 1523 $cm^{-1}$'deki zirve, Amide II olarak bilinen N-H bağlarına atfedilir. Yaklaşık 1240 $cm^{-1}$'de gözlenen titreşim tepe noktası, Amide III [199] olarak adlandırılan N-H bağıyla (aynı zamanda C-N bağının bir parçası) ilişkilidir. Ayrıca 3200–3400 $cm^{-1}$ aralığında gözlenen pik, peptit bağlarının (N–H gerilmesi) ve –OH fonksiyonel gruplarının varlığından kaynaklanmaktadır [200]. AMX yüklü GelMA MN'lerin spektrumunda, GelMA MN'lerin spektrumuna kıyasla önemli bir değişiklik gözlemlenmemiştir. GelMA piklerinin konumunda sadece hafif kaymalar gözlenir. MN yapısındaki AMX miktarı çok düşük olduğundan ve bu nedenle FTIR tekniği duyarsız kalır ve AMX yüklü GelMA MN spektrumlarında AMX pikleri görülememiştir.

### 4.1.3 GelMA MN'lerin Mekanik Karakterizasyonu ve Penetrasyon Testi



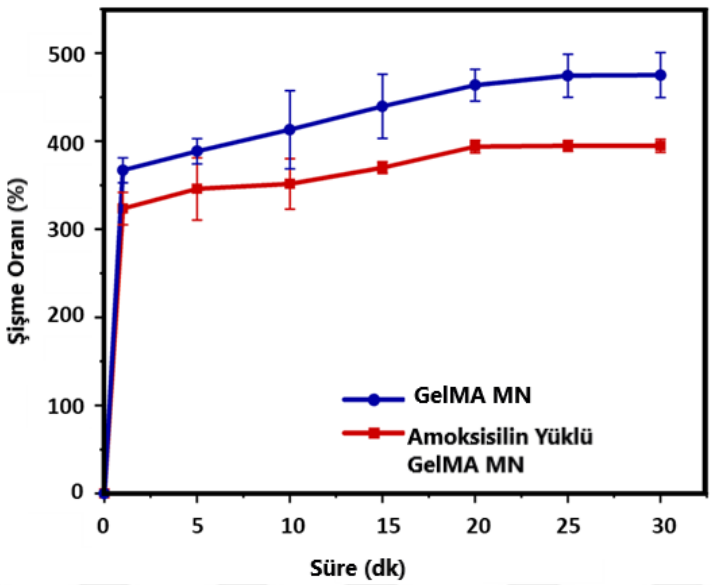

**Şekil 4.3** (A) GelMA MN'lerin ve AMX yüklü GelMA MN'lerin yer değiştirme-kuvvet eğrileri, (B) GelMA MN'lerin ve AMX yüklü GelMA MN'lerin birinci ve üçüncü Parafilm M® katmanlarının optik mikroskopi görüntüleri, [5X büyütme], (C) GelMA ve AMX yüklü GelMA MN'lerin yerleştirilmesini takiben her Parafilm M® katmanında oluşan deliklerin yüzdesi

MN'lerin mekanik özellikleri, deriye başarılı bir şekilde nüfuz etme ve ilacı deriye verimli bir şekilde verme kapasitelerini etkileyen çok önemli bir faktördür [115], [201]. GelMA MN'lerin ve AMX yüklü GelMA MN'lerin mekanik performansı, bir sıkıştırma testi ile analiz edilmiştir. Şekil 4.3 A'da görülebileceği gibi kuvvet-yer değiştirme eğrilerinde 300 $\mu$m yer değiştirmede süreksizlik olmamış ve herhangi bir kırılma gözlenmemiştir. Bu, fabrikasyon MN'lerin uygun tokluğa sahip olduğunu göstermektedir. 300 $\mu$m yer değiştirmede belirlenen maksimum kuvvet, GelMA MN'ler ve AMX yüklü GelMA MN'ler için sırasıyla 2,6 ve 3,0 N tayin edilmiştir. Bu değerler, MN'lerle deri delinmesi için bildirilen 0,1 N/iğne ile tutarlıdır [202]. Ayrıca bu değerlere göre GelMA MN'lerin mekanik dayanımlarının AMX yüklü GelMA MN'lere göre nispeten daha düşük olduğu görülmüştür. Bunun nedeni, AMX'in Van der Waals etkileşimleri yoluyla polimer zincirleriyle etkileşime girmesi ve MN'lerdeki polimer ağını güçlendirmesidir [203].

Sıkıştırma testine ek olarak, MN'lerin penetrasyon yetenekleri Parafilm testi ile gerçekleştirilmiştir. 6×6 MN dizisi, 8 katmandan oluşan Parafilm M® katmanına başparmak kuvvetiyle manuel olarak yerleştirildi. Hem GelMA MN'lerin hem de AMX yüklü GelMA MN'lerin penetrasyonunun bir sonucu olarak Parafilm M® katmanının birinci ve üçüncü tabakalarında oluşan deliklerin optik mikroskopi görüntüleri Şekil 4.3B'de sunulmuştur. Her iki MN tipinin yerleştirilmesinde de yerleştirme derinliğine bağlı olarak katmanlardaki delik genişliği azalmıştır. GelMA MN'lerin penetrasyon sonucuna göre 4 adet Parafilm tabakası deldiği gözlemlenmiştir. AMX yüklü GelMA MN'lerin yerleştirilmesi sonucunda MN'ler 3 Parafilm katmanını deldiği görüldü. Şekil 4.3 C'de gösterildiği gibi, GelMA MN'lerdeki tüm iğneler üçüncü katmana kadar delikler oluşturmuştur. Dördüncü katmanda MN'lerin %77.77 ± 4'ü delik oluşturmuştur. Dördüncü katman, GelMA MN'lerin iğne yüksekliğinin yaklaşık %80'inin yerleştirildiği 508 μm penetrasyon derinliği ile uyumludur. AMX yüklü GelMA MN'lerin penetrasyonunda, tüm iğneler ilk katmanda delikler oluşturmuştur. MN'lerin %86,1 ± 3'ü ikinci katmanda ve %50 ± 3'ü üçüncü katmanda delikler oluşturmuştur. Üçüncü katman, AMX yüklü GelMA MN'lerin iğne yüksekliğinin yaklaşık %61'inin yerleştirildiği 381 μm'lik bir penetrasyon derinliğine karşılık gelir. Önceki

çalışmalarda benzer yerleştirme profilleri bildirilmiştir [174], [204]. Ayrıca, GelMA MN'lerin AMX yüklü GelMA MN'lerden daha derine nüfuz etmesinin nedeni, SEM analizi tarafından desteklenen GelMA MN'lerin iğne yüksekliğinin (~630 $\mu$m) ilaç yüklü MN'lerden (~621 $\mu$m) daha yüksek olmasıdır.

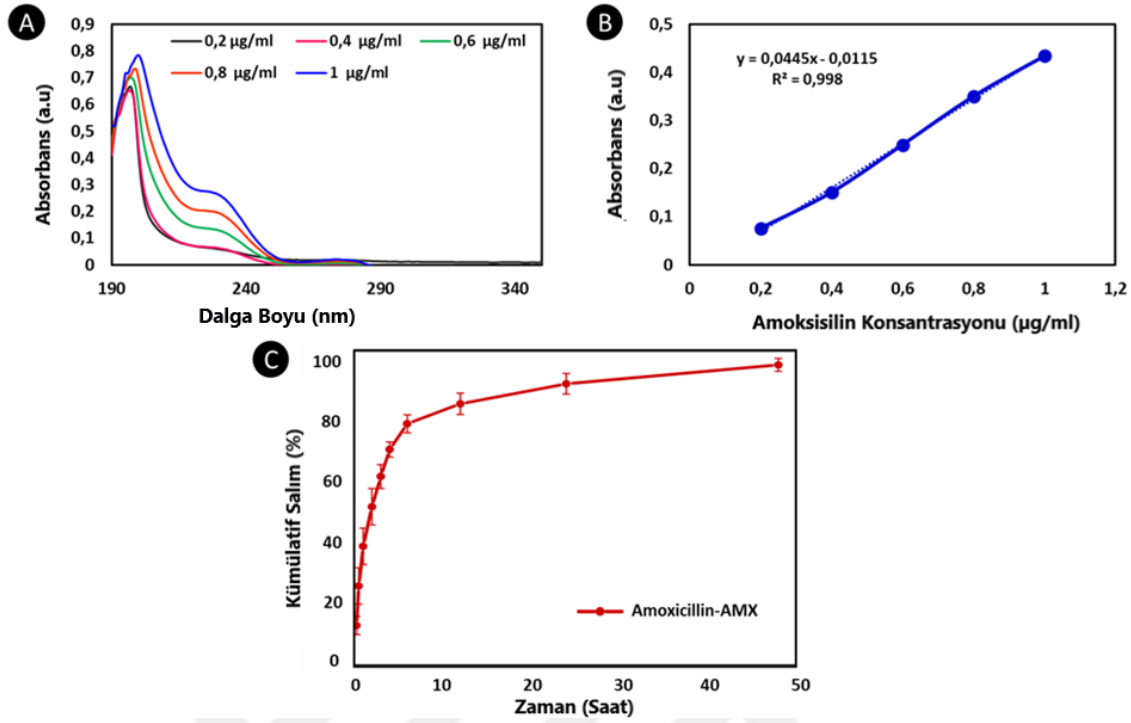
### 4.1.4 GelMA MN'lerin Şişme Davranışı




**Şekil 4.4** GelMA MN'lerin ve AMX yüklü GelMA MN'lerin şişme yetenekleri

Hidrojel MN'lerin şişme yetenekleri, yükün salınmasını kolaylaştırmak ve ayrıca MN'lerin sokulan kavite ile etkileşimini arttırmak ve onları delinmiş bölgeye stabilize etmek açısından kritiktir [118]. Şişme davranışlarını araştırmak için GelMA MN'ler ve AMX yüklü GelMA MN'ler PBS çözeltisine daldırıldı ve zamanla kütle değişimleri ölçülmüştür. Hesaplamalar Denklem 3.1 kullanılarak yapılmıştır. MN'lerin şişme oranı, Şekil 4.4'te gösterildiği gibi ilk 1 dakika içinde önemli ölçüde artmıştır. MN'ler nemi hızla emerek hacimlerinin artmasına neden olmuştur. Boş ve AMX yüklü MN'ler, daldırmadan sonra 20 dakika içinde şişme dengesine ulaşmıştır. Boş MN'lerin şişme oranının (~%475) AMX yüklü MN'lerden (~%394) daha yüksek olduğu görülmektedir (Şekil 4.4). Bunun nedeni, AMX yüklü MN'lerin şişen çözeltisinde artan iyonik güç olabilir. Sonuç olarak, AMX yüklü MN'ler için şişirme solüsyonu, su emilimini sınırlayan ozmotik basıncı arttırdığı düşünülmektedir. Benzer sonuçlar Wang ve arkadaşları tarafından da bildirilmiştir [205].

### 4.1.5 *In Vitro* Ilaç Salım Çalışması



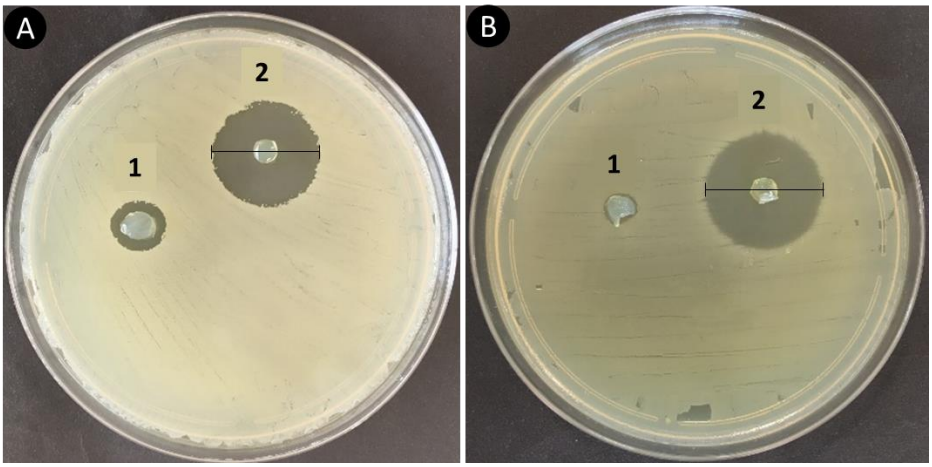

**Şekil 4.5** GelMA MN'lerinden AMX'in in vitro ilaç salım profili: (A) AMX'in farklı konsantrasyonlarda absorpsiyon spektrumları, (B) AMX'in kalibrasyon eğrisi, (C) AMX yüklü GelMA MN'lerinden ilaç salım profili.

AMX'in MN'lerden 48 saatlik bir süre boyunca salım davranışlarını incelemek için *in vitro* ilaç salım testleri yapılmıştır. Tüm ölçümler üç kez tekrarlandı ve hata %5'ten az olduğu gözlemlenmiştir. Test, canlı organizmaların fizyolojik koşullarını taklit etmek için PBS'de (pH 7.4, 37 °C) gerçekleştirilmiştir. İlk olarak, AMX'in 0,2 ila 1$\mu$g/mL konsantrasyon aralığı ile elde edilen UV spektrumları ve AMX absorpsiyon değerlerinden ($R^2$=0,998) doğrusal bir standart kalibrasyon eğrisi oluşturulmuştur (Şekil 4.5 A ve B). Serbest bırakılan AMX, UV 201 nm absorbansı ile saptanmıştır. Şekil 4.5 C'de gösterildiği gibi, AMX yüklü MN'ler, inkübasyonun ilk 6 saati içinde MN'lerden %80'lik bir AMX patlama salımı göstermiştir. 48 saat sonra ilacın tamamı salındı ve %100'e ulaşmıştır. Patlama salımına kısmen, difüzyona oldukça meyilli olan MN'lerin yüzeyinde gevşekçe bağlanmış ilaç moleküllerinin neden olabileceği düşünülmektedir [206]. Ayrıca, GelMA suyu emerek şişer ve hidrojel matrisi içindeki gözenek boyutunu arttırır, sonuçta yüklü ilacın salınmasını kolaylaştırır [207]. Sood ve ark. AMX'i karboksimetil selüloz-cl-

poli(laktik asit-ko-itakonik asit) hidrojeline yüklemişlerdir ve yüksek miktarda AMX'in ilk 3 saat içinde hızla salındığını gözlemlemişlerdir [208].

### 4.1.6 *In Vitro* Antimikrobiyal Aktivite

Bu çalışmada AMX yüklü GelMA MN'lerin *S. aureus* ATCC 25923 (Gram-pozitif bakteri) ve *E. coli* 25922'ye (Gram-negatif bakteri) karşı *in vitro* antibakteriyel kapasitesini disk difüzyon yöntemi kullanarak değerlendirilmiştir. AMX yüklü GelMA MN'lerin etrafındaki inhibisyon bölgesi, MN'lerin test bakterilerine karşı etkinliğini göstermiştir. Bu çalışma için üretilen GelMA MN'lere yüklenen AMX miktarı 5 mg'dır. GelMA MN'leriyle ilgili bir çalışmada, 2 ml %26'lık GelMA çözeltisine 0,2 mg DOX yüklenmiştir. Bu çalışmada MN başına yüklenen ilaç miktarı 10 $\mu$g olarak belirlenmiştir [118]. Başka bir çalışmada ise, diyabetik sıçanlarda metforminin transdermal iletimi için GelMA MN'leri üretilerek kullanılabilirliği gösterilmiştir. Her bir GelMA MN'ye 30 mg metformin yüklenmiştir [116]. Ayrıca diğer bir çalışmada metisiline dirençli *S. aureus* deri enfeksiyonlarına karşı vankomisin yüklü MN dizileri geliştirilmiştir. Elde edilen MN'ler 100 $\mu$g vankomisin içermiştir [209]. Bu çalışmada PDMS kalıpları kullanılarak MN üretimi gerçekleştirilmiştir. Literatürdeki çalışmalarla karşılaştırıldığında MN'lere yüklenen ilaç miktarının değişkenlik gösterdiği görülmektedir. Yüksek ilaç yükleme kapasitesi, DLP yöntemiyle üretilen ilaç yüklü GelMA MN'lerin diğer MN'lerden daha az uygulama sıklığı gerektireceği anlamına gelir.




**Şekil 4.6** GelMA MN'lerin antibakteriyel aktiviteleri: (A) S. aureus'a karşı 1) GelMA MN'ler 2) AMX yüklü GelMA MN'ler, (b) E. coli'ye karşı 1) GelMA MN'ler 2) AMX yüklü GelMA MN'ler.

AMX yüklü GelMA MN'lerin antibakteriyel etkileri Şekil 4.6'da gösterilmektedir. Şekil 4.6 A ve B'de görüldüğü gibi AMX yüklü GelMA MN'ler mükemmel antibakteriyel aktivite sergilediği gözlemlenmiştir. Hem *S. aureus* ATCC 25923 hem de *E. coli* 25922'nin inhibisyon bölgeleri ölçülmüştür. *S. aureus* ve *E. coli* için AMX yüklü GelMA MN'lerin inhibisyon bölgesinin ortalama çapları sırasıyla 22 mm ve 25 mm olarak gözlemlenmiştir. Antibakteriyel özelliklere sahip hidrojel yapılı MN'ler daha önce literatürde rapor edilmiştir [177]. Tiraton ve ark.[210] akne tedavisi için klindamisin içeren sodyum aljinat (S)-jelatin (G) mikroiğneli yama üretti ve *C. acnes'in* çoğalmasını inhibe ettiğini gözlemlemişlerdir. Başka bir çalışmada, siprofloksasin içeren hidrojel bazlı bir yara örtüsü üretilmiş ve metisiline dirençli *S. aureus'a* karşı etkili olduğu gösterilmiştir [211]. Bununla birlikte, DLP 3B baskı yaklaşımı kullanılarak *S. aureus ve E. coli'ye* karşı antibakteriyel aktiviteye sahip AMX yüklü GelMA MN'lerin üretimi daha önce bildirilmemiştir.

## 4.2 Tartışma

Bu çalışmada, AMX yüklü GelMA MN'ler DLP 3B baskı tekniği ile başarılı bir şekilde üretilmiştir. Üretilen mikroiğnelerin morfolojik ve mekanik özellikleri, şişme oranları, penetrasyon yetenekleri değerlendirilmiştir. Ayrıca mikroiğnelerin, ilaç salım ve antibakteriyel özellikleri *in vitro* testler ile değerlendirilmiştir. .

Morfolojik analiz sonucu elde edilen SEM görüntülerine göre istenilen boyutlarda ve düzgün morfolojide keskin uçlu MN'ler DLP yöntemi ile üretilebilmiştir. AMX yüklü GelMA MN'lerin ,GelMA MN'lere göre uç yarı çaplarının daha geniş ve yüksekliklerinin daha az olduğu anlaşılmıştır. Bunun sebebi, GelMA MN'lere yüklenen AMX moleküllerinin polimer zincirleri ile oluşturduğu ikincil etkileşimler ve AMX eklenmesi sonucu çözeltideki viskozite artışıdır. Elde edilen uç yarı çap ve yükseklik değerleri, hem GelMA MN'lerin hem de AMX yüklü GelMA MN'lerin deriyi delebileceğini ve derinin alt tabakalarına kadar penetre olabileceğini kanıtlamaktadır.

Mekanik test sonuçları, 3B baskılı MN'lerin deriye uygulanmaları sırasında uygulanacak kuvvete karşı dayanıklı olduklarını göstermiştir. GelMA MN'lere göre AMX yüklü GelMA MN'ler aynı yer değiştirme noktasında daha büyük kuvvete karşı mukavemet göstermiştir. Bunun nedeni içerisine yüklenen AMX ilaç moleküllerinin Polimer zincirleri ile gerçekleştirdikleri Van der Walls etkileşimleri ile yapıyı güçlendirmesidir.

Penetrasyon testi sonuçları ise üretilen mikroiğnelerin deri benzeri yapı olarak kabul edilen parafilm'i delebileceğini göstermiştir. GelMA MN'ler, AMX yüklü GelMA MN'lere kıyasla daha derin katmanlara ulaşmıştır. Bu durumun temel sebebi, GelMA MN'lerin, AMX yüklü GelMA MN'lerden daha büyük iğne uzunluğuna sahip olmasından kaynaklanmaktadır.

Şişme testi ise GelMA MN'lerin, AMX yüklü GelMA MN'lerden daha yüksek şişme oranına sahip olduğunu göstermiştir. AMX moleküllerinin polimer zincirlerle oluşturduğu ikincil etileşimler ve AMX yüklü GelMA MN'lerin şişmesi sonucu artan iyonik güç olabileceği düşübülmektedir. Bu sonuçlar, her iki MN örneklerinin yüksek şişme oranlarına yani uygulandıkları ortamdan sıvıyı emebileceklerini kanıtlar niteliktedir.

İlaç salım yeteneğinin değerlendirildiği in vitro ilaç salım testinde ise 3B baskılı MN'lerin, inkübasyonun ilk 6 saati içinde yüklü AMX'in büyük bir kısmının (%80) ortama hızla verildiğini göstermiştir. Patlama salımı, MN yüzeyindeki ve MN içerisinde düşük bağlanma gösteren AMX moleküllerinin difüze olmalarından dolayı gerçekleştiği düşünülmektedir. Test sonuçları, deriye uygulanan MN'lerin

deriye uygulanması ile birlikte yüklendikleri ilacın büyük bir kısmını ortama hızlı bir şekilde verebileceğini ispat etmektedir.

Bu sonuçların yanı sıra, AMX yüklü GelMA MN'lerin antibakteriyel özelliklerinin değerlendirilmesi sonucu, üretilen bu mikroiğnelerin enfeksiyona neden olan, dirençli bakteri türlerine karşı antibakteriyel özellik gösterdiği bulunmuştur.

Yapılan bu çalışma sonucunda elde edilen bulglar, DLP yöntemi kullanılarak üretilen AMX yüklü GelMA mikroiğnelerin deri enfeksiyonu tedavisine yönelik, transdermal ilaç dağıtım sistemi olarak kullanılabilecek bir cihaz olabileceğini göstermektedir. Bu sonuçlara rağmen DLP 3B baskı yöntemi ile üretilen GelMA mikroiğnelerin klinik uygulamalarını sağlayacak yeterli veri yoktur. Bu durumun üstesinden gelmek için, daha fazla çalışma yapılmasına ve üretilen mikroiğne yapılarının hayvan ve faz deneylerinin gerçekleştirilmesine ihtiyaç vardır.

.

# KAYNAKÇA


[1] W. Y. Jeong, M. Kwon, H. E. Choi, and K. S. Kim, "Recent advances in transdermal drug delivery systems: a review," *Biomater. Res.*, vol. 25, no. 1, pp. 1–15, 2021, doi: 10.1186/s40824-021-00226-6.

[2] M. Dalvi, P. Kharat, P. Thakor, V. Bhavana, S. B. Singh, and N. K. Mehra, "Panorama of dissolving microneedles for transdermal drug delivery," *Life Sci.*, vol. 284, no. July, p. 119877, 2021, doi: 10.1016/j.lfs.2021.119877.

[3] A. A. Seetharam *et al.*, "Microneedles drug delivery systems for treatment of cancer: A recent update," *Pharmaceutics*, vol. 12, no. 11, pp. 1–27, 2020, doi: 10.3390/pharmaceutics12111101.

[4] S. Amodwala, P. Kumar, and H. P. Thakkar, "Statistically optimized fast dissolving microneedle transdermal patch of meloxicam: A patient friendly approach to manage arthritis," *Eur. J. Pharm. Sci.*, vol. 104, no. 51, pp. 114–123, 2017, doi: 10.1016/j.ejps.2017.04.001.

[5] M. R. Prausnitz and R. Langer, "Transdermal drug delivery," *Nat. Biotechnol.*, vol. 26, no. 11, pp. 1261–1268, 2008, doi: 10.1038/nbt.1504.

[6] F. Sabbagh and B. S. Kim, "Recent advances in polymeric transdermal drug delivery systems," *J. Control. Release*, vol. 341, no. November 2021, pp. 132–146, 2022, doi: 10.1016/j.jconrel.2021.11.025.

[7] X. Zhou *et al.*, "Nano-formulations for transdermal drug delivery: A review," *Chinese Chem. Lett.*, vol. 29, no. 12, pp. 1713–1724, 2018, doi: 10.1016/j.cclet.2018.10.037.

[8] V. Phatale, K. K. Vaiphei, S. Jha, D. Patil, M. Agrawal, and A. Alexander, "Overcoming skin barriers through advanced transdermal drug delivery approaches," *J. Control. Release*, vol. 351, no. September, pp. 361–380, 2022, doi: 10.1016/j.jconrel.2022.09.025.

[9] M. C. Peña-Juárez, O. R. Guadarrama-Escobar, and J. J. Escobar-Chávez, "Transdermal Delivery Systems for Biomolecules," *J. Pharm. Innov.*, vol. 17, no. 2, pp. 319–332, 2022, doi: 10.1007/s12247-020-09525-2.

[10] N. Akhtar, V. Singh, M. Yusuf, and R. A. Khan, "Non-invasive drug delivery technology: development and current status of transdermal drug delivery devices, techniques and biomedical applications.," *Biomed. Tech. (Berl).*, vol. 65, no. 3, pp. 243–272, May 2020, doi: 10.1515/bmt-2019-0019.

[11] W. Leppert, M. Malec-Milewska, R. Zajaczkowska, and J. Wordliczek, "Transdermal and topical drug administration in the treatment of pain," *Molecules*, vol. 23, no. 3, pp. 1–16, 2018, doi: 10.3390/molecules23030681.

[12] D. Ramadon, M. T. C. McCrudden, A. J. Courtenay, and R. F. Donnelly, "Enhancement strategies for transdermal drug delivery systems: current trends and applications," *Drug Deliv. Transl. Res.*, vol. 12, no. 4, pp. 758–

791, 2022, doi: 10.1007/s13346-021-00909-6.

[13] B. Chaulagain, A. Jain, A. Tiwari, A. Verma, and S. K. Jain, “Passive delivery of protein drugs through transdermal route,” *Artif. Cells, Nanomedicine Biotechnol.*, vol. 46, no. sup1, pp. 472–487, 2018, doi: 10.1080/21691401.2018.1430695.

[14] C. A. Lipinski, F. Lombardo, B. W. Dominy, and P. J. Feeney, “Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings,” *Adv. Drug Deliv. Rev.*, vol. 23, no. 1–3, pp. 3–25, Jan. 1997, doi: 10.1016/S0169-409X(96)00423-1.

[15] A. Dasgupta *et al.*, “A novel reticular dermal graft leverages architectural and biological properties to support wound repair,” *Plast. Reconstr. Surg. - Glob. Open*, vol. 4, no. 10, 2016, doi: 10.1097/GOX.0000000000001065.

[16] Hani Yousef; Mandy Alhajj; Sandeep Sharma., “Anatomy, Skin (Integument), Epidermis,” *StatPearls Publ.*, 2022, [Online]. Available: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470464/

[17] M. Wang *et al.*, “Artificial Skin Perception,” *Adv. Mater.*, vol. 33, no. 19, pp. 1–20, 2021, doi: 10.1002/adma.202003014.

[18] S. N. Ali Sajid, Shabbir Maryam, “The Structure of Skin and Transdermal Drug Delivery System-A Review,” *Res. J. Pharm. Technol.*, vol. 8, no. 2, pp. 103–109, 2015, doi: https://www.indianjournals.com/ijor.aspx?target=ijor:rjpt&volume=8&issue=2&article=001.

[19] S. Ali, M. Shabbir, and N. Shahid, “The Structure of Skin and Transdermal Drug Delivery System-A Review,” *Res. J. Pharm. Technol.*, vol. 8, no. 2, p. 103, 2015, doi: 10.5958/0974-360X.2015.00019.0.

[20] P. C. B. Freire and Á. N. Atallah, “Handbook of alopecia areata treatment: best evidence-based health care,” no. November, 2021.

[21] L. C. Junqueira and J. Carneiro, “Temel Histoloji.pdf.” 2003.

[22] A. L. M. Ruela, A. G. Perissinato, M. E. de S. Lino, P. S. Mudrik, and G. R. Pereira, “Evaluation of skin absorption of drugs from topical and transdermal formulations,” *Brazilian J. Pharm. Sci.*, vol. 52, no. 3, pp. 527–544, 2016, doi: 10.1590/s1984-82502016000300018.

[23] B. W. Barry, “Novel mechanisms and devices to enable successful transdermal drug delivery,” *Eur. J. Pharm. Sci.*, vol. 14, no. 2, pp. 101–114, 2001, doi: 10.1016/S0928-0987(01)00167-1.

[24] A. Zhang, E. C. Jung, H. Zhu, Y. Zou, X. Hui, and H. Maibach, “Vehicle effects on human stratum corneum absorption and skin penetration,” *Toxicol. Ind. Health*, vol. 33, no. 5, pp. 416–425, 2017, doi: 10.1177/0748233716656119.

[25] D. D. N’Da, “Prodrug strategies for enhancing the percutaneous absorption of drugs,” *Molecules*, vol. 19, no. 12, pp. 20780–20807, 2014, doi: 10.3390/molecules191220780.

[26] T. M. Barnes, D. Mijaljica, J. P. Townley, F. Spada, and I. P. Harrison, “Vehicles for drug delivery and cosmetic moisturizers: Review and comparison,” *Pharmaceutics*, vol. 13, no. 12, 2021, doi: 10.3390/pharmaceutics13122012.

[27] A. Naik, Y. N. Kalia, and R. H. Guy, “Transdermal drug delivery: Overcoming the skin’s barrier function,” *Pharm. Sci. Technol. Today*, vol. 3, no. 9, pp. 318–326, 2000, doi: 10.1016/S1461-5347(00)00295-9.

[28] H. A. E. Benson, J. E. Grice, Y. Mohammed, S. Namjoshi, and M. S. Roberts, “Topical and Transdermal Drug Delivery: From Simple Potions to Smart Technologies,” *Curr. Drug Deliv.*, vol. 16, no. 5, pp. 444–460, 2019, doi: 10.2174/1567201816666190201143457.

[29] S. Scioli Montoto, G. Muraca, and M. E. Ruiz, “Solid Lipid Nanoparticles for Drug Delivery: Pharmacological and Biopharmaceutical Aspects,” *Front. Mol. Biosci.*, vol. 7, Oct. 2020, doi: 10.3389/fmolb.2020.587997.

[30] Y. Zhang, Z. Wu, K. Zhang, J. Zhao, B. Ye, and N. Feng, “An In Vitro and In Vivo Comparison of Solid and Liquid–Oil Cores in Transdermal Aconitine Nanocarriers,” *J. Pharm. Sci.*, vol. 103, no. 11, pp. 3602–3610, Nov. 2014, doi: 10.1002/jps.24152.

[31] Q. Xia, A. Saupe, R. H. Müller, and E. B. Souto, “Nanostructured lipid carriers as novel carrier for sunscreen formulations,” *Int. J. Cosmet. Sci.*, vol. 29, no. 6, pp. 473–482, Dec. 2007, doi: 10.1111/j.1468-2494.2007.00410.x.

[32] S. Babaie, A. Rahmani, D. Bakhshayesh, J. W. Ha, H. Hamishehkar, and K. H. Kim, “Invasome : A Novel Nanocarrier for Transdermal Drug Delivery,” pp. 1–12, 2020.

[33] P. ALTAY and M. SARIIŞIK, “Tekstil Boyama İşlemlerinde Lipozomların Kullanımı,” *Tekst. ve Mühendis*, vol. 19, no. 86, pp. 56–62, Jun. 2012, doi: 10.7216/130075992012198608.

[34] A. D. Bangham, “Surrogate cells or trojan horses. The discovery of liposomes,” *BioEssays*, vol. 17, no. 12, pp. 1081–1088, Dec. 1995, doi: 10.1002/bies.950171213.

[35] Z. Palac, A. Engesland, G. E. Flaten, N. Škalko-basnet, Ž. Vanić, and J. Filipovic, “Liposomes for ( trans ) dermal drug delivery : the skin-PVPA as a novel in vitro stratum corneum model in formulation development Liposomes for ( trans ) dermal drug delivery : the skin-PVPA as a novel in vitro stratum corneum model in formulation develop,” vol. 2104, 2014, doi: 10.3109/08982104.2014.899368.

[36] J. O. Eloy, M. Claro de Souza, R. Petrilli, J. P. A. Barcellos, R. J. Lee, and J. M. Marchetti, “Liposomes as carriers of hydrophilic small molecule drugs: Strategies to enhance encapsulation and delivery,” *Colloids Surfaces B Biointerfaces*, vol. 123, pp. 345–363, Nov. 2014, doi: 10.1016/j.colsurfb.2014.09.029.

[37] H. Lieberman, Ed., *Pharmaceutical Dosage Forms*. CRC Press, 1998. doi: 10.1201/9781420000955.

[38] G. Cevc, “Transfersomes, Liposomes and Other Lipid Suspensions on the Skin: Permeation Enhancement, Vesicle Penetration, and Transdermal Drug Delivery,” *Crit. Rev. Ther. Drug Carr. Syst.*, vol. 13, no. 3–4, pp. 257–388, 1996, doi: 10.1615/CritRevTherDrugCarrierSyst.v13.i3-4.30.

[39] V. Pandey, D. Golhani, and R. Shukla, “Ethosomes: versatile vesicular carriers for efficient transdermal delivery of therapeutic agents,” *Drug Deliv.*, vol. 22, no. 8, pp. 988–1002, Nov. 2015, doi: 10.3109/10717544.2014.889777.

[40] E. Touitou, B. Godin, and C. Weiss, “Enhanced delivery of drugs into and across the skin by ethosomal carriers,” *Drug Dev. Res.*, vol. 50, no. 3–4, pp. 406–415, Jul. 2000, doi: 10.1002/1098-2299(200007/08)50:3/4<406::AID-DDR23>3.0.CO;2-M.

[41] Y.-T. Zhang, L.-N. Shen, Z.-H. Wu, J.-H. Zhao, and N.-P. Feng, “Comparison of ethosomes and liposomes for skin delivery of psoralen for psoriasis therapy,” *Int. J. Pharm.*, vol. 471, no. 1–2, pp. 449–452, Aug. 2014, doi: 10.1016/j.ijpharm.2014.06.001.

[42] Yadav *et al.*, “Niosomes: an Approach Towards Targeted Drug Delivery System,” *Int. J. Institutional Pharm. Life Sci.*, vol. 6, no. January 2018, pp. 39–52, 2016.

[43] H. Abdelkader, A. W. G. Alani, and R. G. Alany, “Recent advances in non-ionic surfactant vesicles (niosomes): self-assembly, fabrication, characterization, drug delivery applications and limitations,” *Drug Deliv.*, vol. 21, no. 2, pp. 87–100, Mar. 2014, doi: 10.3109/10717544.2013.838077.

[44] P. Bhardwaj, P. Tripathi, R. Gupta, and S. Pandey, “Niosomes: A review on niosomal research in the last decade,” *J. Drug Deliv. Sci. Technol.*, vol. 56, p. 101581, Apr. 2020, doi: 10.1016/j.jddst.2020.101581.

[45] S. Moghassemi and A. Hadjizadeh, “Nano-niosomes as nanoscale drug delivery systems: An illustrated review,” *J. Control. Release*, vol. 185, pp. 22–36, Jul. 2014, doi: 10.1016/j.jconrel.2014.04.015.

[46] Y. S. Tu *et al.*, “Preparation and characterisation of andrographolide niosomes and its anti-hepatocellular carcinoma activity,” *J. Microencapsul.*, vol. 31, no. 4, pp. 307–316, Jun. 2014, doi: 10.3109/02652048.2013.843727.

[47] C. A. Snehal Patel, A. Seth, N. Shah, K. Pandya, and H. Sheth, “PHYTOSOMES: AN EMERGING HERBAL DRUG CARRIER SYSTEM,” *World J. Pharm. Res.*, vol. 5, no. 11, pp. 447–452, 2016.

[48] M. Lu *et al.*, “Phyto-phospholipid complexes (phytosomes): A novel strategy to improve the bioavailability of active constituents,” *Asian J. Pharm. Sci.*, vol. 14, no. 3, pp. 265–274, May 2019, doi: 10.1016/j.ajps.2018.05.011.

[49] P. K. Lakshmi, B. Kalpana, and D. Prasanthi, “Invasomes-novel vesicular carriers for enhanced skin permeation,” *Syst. Rev. Pharm.*, vol. 4, no. 1, pp. 26–30, 2013, doi: 10.4103/0975-8453.135837.

[50] M. Chen, X. Liu, and A. Fahr, “Skin penetration and deposition of carboxyfluorescein and temoporfin from different lipid vesicular systems: In vitro study with finite and infinite dosage application,” *Int. J. Pharm.*, vol. 408, no. 1–2, pp. 223–234, Apr. 2011, doi: 10.1016/j.ijpharm.2011.02.006.

[51] A. Gagliardi *et al.*, “Biodegradable Polymeric Nanoparticles for Drug Delivery to Solid Tumors,” *Front. Pharmacol.*, vol. 12, Feb. 2021, doi: 10.3389/fphar.2021.601626.

[52] V. Harish *et al.*, “Review on Nanoparticles and Nanostructured Materials: Bioimaging, Biosensing, Drug Delivery, Tissue Engineering, Antimicrobial, and Agro-Food Applications,” *Nanomaterials*, vol. 12, no. 3, p. 457, Jan. 2022, doi: 10.3390/nano12030457.

[53] I. Khan, K. Saeed, and I. Khan, “Nanoparticles: Properties, applications and toxicities,” *Arab. J. Chem.*, vol. 12, no. 7, pp. 908–931, Nov. 2019, doi: 10.1016/j.arabjc.2017.05.011.

[54] M. J. Mitchell, M. M. Billingsley, R. M. Haley, M. E. Wechsler, N. A. Peppas, and R. Langer, “Engineering precision nanoparticles for drug delivery,” *Nat. Rev. Drug Discov.*, vol. 20, no. 2, pp. 101–124, Feb. 2021, doi: 10.1038/s41573-020-0090-8.

[55] D. Lombardo, M. A. Kiselev, and M. T. Caccamo, “Smart Nanoparticles for Drug Delivery Application: Development of Versatile Nanocarrier Platforms in Biotechnology and Nanomedicine,” *J. Nanomater.*, vol. 2019, pp. 1–26, Feb. 2019, doi: 10.1155/2019/3702518.

[56] K. Zhu, Z. Zhu, H. Zhou, J. Zhang, and S. Liu, “Precisely installing gold nanoparticles at the core/shell interface of micellar assemblies of triblock copolymers,” *Chinese Chem. Lett.*, vol. 28, no. 6, pp. 1276–1284, Jun. 2017, doi: 10.1016/j.cclet.2017.03.020.

[57] A. M. Faheem and D. H. Abdelkader, “Novel drug delivery systems,” in *Engineering Drug Delivery Systems*, Elsevier, 2020, pp. 1–16. doi: 10.1016/B978-0-08-102548-2.00001-9.

[58] M. Rabiei, S. Kashanian, S. S. Samavati, S. Jamasb, and S. J. P. McInnes, “Nanomaterial and advanced technologies in transdermal drug delivery,” *J. Drug Target.*, vol. 28, no. 4, pp. 356–367, Apr. 2020, doi: 10.1080/1061186X.2019.1693579.

[59] M. Dąbkowska *et al.*, “Electrostatic complex of neurotrophin 4 with dendrimer nanoparticles: controlled release of protein in vitro and in vivo,” *Int. J. Nanomedicine*, vol. Volume 14, pp. 6117–6131, Aug. 2019, doi: 10.2147/IJN.S210140.

[60] C. Sandoval-Yañez and C. Castro Rodriguez, “Dendrimers: Amazing Platforms for Bioactive Molecule Delivery Systems,” *Materials (Basel).*, vol. 13, no. 3, p. 570, Jan. 2020, doi: 10.3390/ma13030570.

[61] J. Rao and D. J. McClements, “Formation of Flavor Oil Microemulsions, Nanoemulsions and Emulsions: Influence of Composition and Preparation Method,” *J. Agric. Food Chem.*, vol. 59, no. 9, pp. 5026–5035, May 2011, doi: 10.1021/jf200094m.

[62] C. Nastiti, T. Ponto, E. Abd, J. Grice, H. Benson, and M. Roberts, “Topical Nano and Microemulsions for Skin Delivery,” *Pharmaceutics*, vol. 9, no. 4, p. 37, Sep. 2017, doi: 10.3390/pharmaceutics9040037.

[63] V. S. Sivasankarapillai *et al.*, “Progress in natural polymer engineered biomaterials for transdermal drug delivery systems,” *Mater. Today Chem.*, vol. 19, p. 100382, Mar. 2021, doi: 10.1016/j.mtchem.2020.100382.

[64] D. Zhang, H.-J. Wang, X.-M. Cui, and C.-X. Wang, “Evaluations of imidazolium ionic liquids as novel skin permeation enhancers for drug transdermal delivery,” *Pharm. Dev. Technol.*, vol. 22, no. 4, pp. 511–520, May 2017, doi: 10.3109/10837450.2015.1131718.

[65] Y. Chen *et al.*, “Transdermal protein delivery by a coadministered peptide identified via phage display,” *Nat. Biotechnol.*, vol. 24, no. 4, pp. 455–460, Apr. 2006, doi: 10.1038/nbt1193.

[66] Y.-C. Kim, P. J. Ludovice, and M. R. Prausnitz, “Transdermal delivery enhanced by magainin pore-forming peptide,” *J. Control. Release*, vol. 122, no. 3, pp. 375–383, Oct. 2007, doi: 10.1016/j.jconrel.2007.05.031.

[67] D. I. J. Morrow, P. A. McCarron, A. D. Woolfson, and R. F. Donnelly, “Innovative Strategies for Enhancing Topical and Transdermal Drug Delivery,” *Open Drug Deliv. J.*, vol. 1, no. 1, pp. 36–59, Dec. 2007, doi: 10.2174/1874126600701010036.

[68] G. Tan *et al.*, “Hydration Effects on Skin Microstructure as Probed by High-Resolution Cryo-Scanning Electron Microscopy and Mechanistic Implications to Enhanced Transcutaneous Delivery of Biomacromolecules,” *J. Pharm. Sci.*, vol. 99, no. 2, pp. 730–740, Feb. 2010, doi: 10.1002/jps.21863.

[69] H. Marwah, T. Garg, A. K. Goyal, and G. Rath, “Permeation enhancer strategies in transdermal drug delivery,” *Drug Deliv.*, vol. 23, no. 2, pp. 564–578, Feb. 2016, doi: 10.3109/10717544.2014.935532.

[70] D. G. Kassan, A. M. Lynch, and M. J. Stiller, “Physical enhancement of dermatologic drug delivery: Iontophoresis and phonophoresis,” *J. Am. Acad. Dermatol.*, vol. 34, no. 4, pp. 657–666, Apr. 1996, doi: 10.1016/S0190-9622(96)80069-7.

[71] V. Dhote, P. Bhatnagar, P. K. Mishra, S. C. Mahajan, and D. K. Mishra, “Iontophoresis: a potential emergence of a transdermal drug delivery system.,” *Sci. Pharm.*, vol. 80, no. 1, pp. 1–28, 2012, doi: 10.3797/scipharm.1108-20.

[72] A. Djabri, R. H. Guy, and M. B. Delgado-Charro, “Transdermal iontophoresis of ranitidine: An opportunity in paediatric drug therapy,” *Int. J. Pharm.*, vol. 435, no. 1, pp. 27–32, Oct. 2012, doi: 10.1016/j.ijpharm.2012.03.006.

[73] E. Vranić, “Iontophoresis: fundamentals, developments and application,” *Bosn. J. Basic Med. Sci.*, vol. 3, no. 3, pp. 54–58, Aug. 2003, doi: 10.17305/bjbms.2003.3530.

[74] S. Mitragotri and J. Kost, “Low-frequency sonophoresis,” *Adv. Drug Deliv.*

*Rev.*, vol. 56, no. 5, pp. 589–601, Mar. 2004, doi: 10.1016/j.addr.2003.10.024.

[75] J. J. Escobar-Chavez, D. Bonilla-Martínez, M. A. Villegas-González, I. M. Rodríguez-Cruz, and C. L. Domínguez-Delgado, "The Use of Sonophoresis in the Administration of Drugs Throughout the Skin," *J. Pharm. Pharm. Sci.*, vol. 12, no. 1, p. 88, Apr. 2009, doi: 10.18433/J3C30D.

[76] N. A. Charoo, Z. Rahman, M. A. Repka, and S. N. Murthy, "Electroporation: An Avenue for Transdermal Drug Delivery," *Curr. Drug Deliv.*, vol. 7, no. 2, pp. 125–136, Apr. 2010, doi: 10.2174/156720110791011765.

[77] J. Dermol-Černe, E. Pirc, and D. Miklavčič, "Mechanistic view of skin electroporation – models and dosimetry for successful applications: an expert review," *Expert Opin. Drug Deliv.*, vol. 17, no. 5, pp. 689–704, May 2020, doi: 10.1080/17425247.2020.1745772.

[78] J. W. Lee, P. Gadiraju, J.-H. Park, M. G. Allen, and M. R. Prausnitz, "Microsecond thermal ablation of skin for transdermal drug delivery," *J. Control. Release*, vol. 154, no. 1, pp. 58–68, Aug. 2011, doi: 10.1016/j.jconrel.2011.05.003.

[79] Y. Li, L. Guo, and W. Lu, "Laser ablation-enhanced transdermal drug delivery," *Photonics Lasers Med.*, vol. 2, no. 4, Jan. 2013, doi: 10.1515/plm-2013-0028.

[80] S. Szunerits and R. Boukherroub, "Heat: A Highly Efficient Skin Enhancer for Transdermal Drug Delivery," *Front. Bioeng. Biotechnol.*, vol. 6, Feb. 2018, doi: 10.3389/fbioe.2018.00015.

[81] T. O. Herndon, S. Gonzalez, T. Gowrishankar, R. R. Anderson, and J. C. Weaver, "Transdermal microconduits by microscission for drug delivery and sample acquisition," *BMC Med.*, vol. 2, no. 1, p. 12, Dec. 2004, doi: 10.1186/1741-7015-2-12.

[82] S. Mitragotri, "Current status and future prospects of needle-free liquid jet injectors," *Nat. Rev. Drug Discov.*, vol. 5, no. 7, pp. 543–548, Jul. 2006, doi: 10.1038/nrd2076.

[83] N. Zilony, A. Tzur-Balter, E. Segal, and O. Shefi, "Bombarding Cancer: Biolistic Delivery of therapeutics using Porous Si Carriers," *Sci. Rep.*, vol. 3, no. 1, p. 2499, Aug. 2013, doi: 10.1038/srep02499.

[84] A. P. Raphael, C. A. Primiero, A. B. Ansaldo, H. L. Keates, H. P. Soyer, and T. W. Prow, "Elongate microparticles for enhanced drug delivery to ex vivo and in vivo pig skin," *J. Control. Release*, vol. 172, no. 1, pp. 96–104, Nov. 2013, doi: 10.1016/j.jconrel.2013.07.025.

[85] P. Patel, A. Pol, D. Kalaria, A. A. Date, Y. Kalia, and V. Patravale, "Microemulsion-based gel for the transdermal delivery of rasagiline mesylate: In vitro and in vivo assessment for Parkinson's therapy," *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, vol. 165, pp. 66–74, Aug. 2021, doi: 10.1016/j.ejpb.2021.04.026.

[86] V. K. Rapalli, S. Sharma, A. Roy, A. Alexander, and G. Singhvi, "Solid lipid

nanocarriers embedded hydrogel for topical delivery of apremilast: In-vitro, ex-vivo, dermatopharmacokinetic and anti-psoriatic evaluation," *J. Drug Deliv. Sci. Technol.*, vol. 63, p. 102442, Jun. 2021, doi: 10.1016/j.jddst.2021.102442.

[87] S. Ahmed, S. Mahmood, M. Danish Ansari, A. Gull, N. Sharma, and Y. Sultana, "Nanostructured lipid carrier to overcome stratum corneum barrier for the delivery of agomelatine in rat brain; formula optimization, characterization and brain distribution study," *Int. J. Pharm.*, vol. 607, p. 121006, Sep. 2021, doi: 10.1016/j.ijpharm.2021.121006.

[88] L. Dsouza, P. Chaudhari, B. Brahmam, and S. A. Lewis, "Derma roller mediated transdermal delivery of tizanidine invasomes for the management of skeletal muscle spasms," *Eur. J. Pharm. Sci.*, vol. 165, p. 105920, Oct. 2021, doi: 10.1016/j.ejps.2021.105920.

[89] R. Maji *et al.*, "A transferosome-loaded bigel for enhanced transdermal delivery and antibacterial activity of vancomycin hydrochloride," *Int. J. Pharm.*, vol. 607, p. 120990, Sep. 2021, doi: 10.1016/j.ijpharm.2021.120990.

[90] J. Manikkath, H. S. Parekh, and S. Mutalik, "Surface-engineered nanoliposomes with lipidated and non-lipidated peptide-dendrimeric scaffold for efficient transdermal delivery of a therapeutic agent: Development, characterization, toxicological and preclinical performance analyses," *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, vol. 156, pp. 97–113, Nov. 2020, doi: 10.1016/j.ejpb.2020.09.001.

[91] D. A. Kuznetsova *et al.*, "Cationic liposomes mediated transdermal delivery of meloxicam and ketoprofen: Optimization of the composition, in vitro and in vivo assessment of efficiency," *Int. J. Pharm.*, vol. 605, p. 120803, Aug. 2021, doi: 10.1016/j.ijpharm.2021.120803.

[92] A. Hajare, H. Dol, and K. Patil, "Design and development of terbinafine hydrochloride ethosomal gel for enhancement of transdermal delivery: In vitro, in vivo, molecular docking, and stability study," *J. Drug Deliv. Sci. Technol.*, vol. 61, p. 102280, Feb. 2021, doi: 10.1016/j.jddst.2020.102280.

[93] M. Singhal, C. Serna, V. Merino, and Y. N. Kalia, "Current profile controlled transdermal delivery of pramipexole from an iontophoretic patch system in vitro and in vivo," *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, vol. 166, pp. 175–181, Sep. 2021, doi: 10.1016/j.ejpb.2021.06.010.

[94] S. Baji *et al.*, "Skin permeation of gemcitabine hydrochloride by passive diffusion, iontophoresis and sonophoresis: In vitro and in vivo evaluations," *J. Drug Deliv. Sci. Technol.*, vol. 47, pp. 49–54, Oct. 2018, doi: 10.1016/j.jddst.2018.06.019.

[95] X. Chen *et al.*, "Electroporation-enhanced transdermal drug delivery: Effects of logP, pKa, solubility and penetration time," *Eur. J. Pharm. Sci.*, vol. 151, p. 105410, Aug. 2020, doi: 10.1016/j.ejps.2020.105410.

[96] I. A. Tekko *et al.*, "Development and characterisation of novel poly (vinyl alcohol)/poly (vinyl pyrrolidone)-based hydrogel-forming microneedle

arrays for enhanced and sustained transdermal delivery of methotrexate," *Int. J. Pharm.*, vol. 586, p. 119580, Aug. 2020, doi: 10.1016/j.ijpharm.2020.119580.

[97] K. Ahmed Saeed AL-Japairai *et al.*, "Current trends in polymer microneedle for transdermal drug delivery," *Int. J. Pharm.*, vol. 587, p. 119673, Sep. 2020, doi: 10.1016/j.ijpharm.2020.119673.

[98] F. K. Aldawood, A. Andar, and S. Desai, "A comprehensive review of microneedles: Types, materials, processes, characterizations and applications," *Polymers (Basel).*, vol. 13, no. 16, pp. 1–34, 2021, doi: 10.3390/polym13162815.

[99] R. F. Donnelly, T. R. R. Singh, and A. D. Woolfson, "Microneedle-based drug delivery systems: Microfabrication, drug delivery, and safety," *Drug Deliv.*, vol. 17, no. 4, pp. 187–207, May 2010, doi: 10.3109/10717541003667798.

[100] R. Nagarkar, M. Singh, H. X. Nguyen, and S. Jonnalagadda, "A review of recent advances in microneedle technology for transdermal drug delivery," *J. Drug Deliv. Sci. Technol.*, vol. 59, p. 101923, Oct. 2020, doi: 10.1016/j.jddst.2020.101923.

[101] M. R. Prausnitz, "Microneedles for transdermal drug delivery," *Adv. Drug Deliv. Rev.*, vol. 56, no. 5, pp. 581–587, Mar. 2004, doi: 10.1016/j.addr.2003.10.023.

[102] S. Mdanda, P. Ubanako, P. P. D. Kondiah, P. Kumar, and Y. E. Choonara, "Recent Advances in Microneedle Platforms for Transdermal Drug Delivery Technologies," *Polymers (Basel).*, vol. 13, no. 15, p. 2405, Jul. 2021, doi: 10.3390/polym13152405.

[103] M. R. Prausnitz, "Downloaded from www.annualreviews.org Access provided by Auckland University of Technology on 01/28/19. For personal use only," *Annu. Rev. Chem. Biomol. Eng*, vol. 8, pp. 177–200, 2017, [Online]. Available: https://doi.org/10.1146/annurev-chembioeng-

[104] J. H. Jung and S. G. Jin, "Microneedle for transdermal drug delivery: current trends and fabrication," *J. Pharm. Investig.*, vol. 51, no. 5, pp. 503–517, Sep. 2021, doi: 10.1007/s40005-021-00512-4.

[105] R. Jamaledin *et al.*, "Advances in Antimicrobial Microneedle Patches for Combating Infections," *Adv. Mater.*, vol. 32, no. 33, pp. 1–29, 2020, doi: 10.1002/adma.202002129.

[106] H. S. Gill, D. D. Denson, B. A. Burris, and M. R. Prausnitz, "Effect of Microneedle Design on Pain in Human Volunteers," *Clin. J. Pain*, vol. 24, no. 7, pp. 585–594, Sep. 2008, doi: 10.1097/AJP.0b013e31816778f9.

[107] M. S. Gerstel and V. A. Place, "Drug delivery device - US 3964482 A," *U. S. Pat.*, vol. 482, no. 19, 1976.

[108] D. V. McAllister, S. Henry, M. G. Allen, and M. R. Prausnitz, "Microfabricated microneedles: A novel appraoch to transdermal drug delivery," *Proc. Control. Release Soc.*, vol. 87, no. 25, pp. 30–31, 1998.

[109] D. Kulkarni *et al.*, "Recent Advancements in Microneedle Technology for

Multifaceted Biomedical Applications," *Pharmaceutics*, vol. 14, no. 5, p. 1097, May 2022, doi: 10.3390/pharmaceutics14051097.

[110] K. van der Maaden, W. Jiskoot, and J. Bouwstra, "Microneedle technologies for (trans)dermal drug and vaccine delivery," *J. Control. Release*, vol. 161, no. 2, pp. 645–655, Jul. 2012, doi: 10.1016/j.jconrel.2012.01.042.

[111] H. S. Gill and M. R. Prausnitz, "Coated microneedles for transdermal delivery," *J. Control. Release*, vol. 117, no. 2, pp. 227–237, Feb. 2007, doi: 10.1016/j.jconrel.2006.10.017.

[112] T. Waghule *et al.*, "Microneedles: A smart approach and increasing potential for transdermal drug delivery system," *Biomed. Pharmacother.*, vol. 109, no. September 2018, pp. 1249–1258, 2019, doi: 10.1016/j.biopha.2018.10.078.

[113] K. Ita, "Transdermal Delivery of Drugs with Microneedles—Potential and Challenges," *Pharmaceutics*, vol. 7, no. 3, pp. 90–105, Jun. 2015, doi: 10.3390/pharmaceutics7030090.

[114] R. F. Donnelly *et al.*, "Hydrogel-Forming Microneedle Arrays for Enhanced Transdermal Drug Delivery," *Adv. Funct. Mater.*, vol. 22, no. 23, pp. 4879–4890, Dec. 2012, doi: 10.1002/adfm.201200864.

[115] W. Li, R. N. Terry, J. Tang, M. R. Feng, S. P. Schwendeman, and M. R. Prausnitz, "Rapidly separable microneedle patch for the sustained release of a contraceptive," *Nat. Biomed. Eng.*, vol. 3, no. 3, pp. 220–229, Jan. 2019, doi: 10.1038/s41551-018-0337-4.

[116] Z. Zeng *et al.*, "Fabrication of gelatin methacryloyl hydrogel microneedles for transdermal delivery of metformin in diabetic rats," *Bio-Design Manuf.*, vol. 4, no. 4, pp. 902–911, 2021, doi: 10.1007/s42242-021-00140-9.

[117] G. Ying, N. Jiang, C. Yu, and Y. S. Zhang, "Three-dimensional bioprinting of gelatin methacryloyl (GelMA)," *Bio-Design Manuf.*, vol. 1, no. 4, pp. 215–224, Dec. 2018, doi: 10.1007/s42242-018-0028-8.

[118] Z. Luo *et al.*, "Biodegradable Gelatin Methacryloyl Microneedles for Transdermal Drug Delivery," *Adv. Healthc. Mater.*, vol. 8, no. 3, pp. 1–9, 2019, doi: 10.1002/adhm.201801054.

[119] X. Zhou *et al.*, "Biodegradable β-Cyclodextrin Conjugated Gelatin Methacryloyl Microneedle for Delivery of Water-Insoluble Drug," *Adv. Healthc. Mater.*, vol. 9, no. 11, pp. 1–12, 2020, doi: 10.1002/adhm.202000527.

[120] S. Swain, A. Pratap Singh, and R. K. Yadav, "A review on polymer hydrogel and polymer microneedle based transdermal drug delivery system," *Mater. Today Proc.*, vol. 61, pp. 1061–1066, 2022, doi: 10.1016/j.matpr.2021.10.320.

[121] D. Al Sulaiman *et al.*, "Hydrogel-Coated Microneedle Arrays for Minimally Invasive Sampling and Sensing of Specific Circulating Nucleic Acids from Skin Interstitial Fluid," *ACS Nano*, vol. 13, no. 8, pp. 9620–9628, Aug. 2019, doi: 10.1021/acsnano.9b04783.

[122] S. Sharma, K. Hatware, P. Bhadane, S. Sindhikar, and D. K. Mishra, “Recent advances in microneedle composites for biomedical applications: Advanced drug delivery technologies,” *Mater. Sci. Eng. C*, vol. 103, p. 109717, Oct. 2019, doi: 10.1016/j.msec.2019.05.002.

[123] S. Bhatnagar, A. Saju, K. D. Cheerla, S. K. Gade, P. Garg, and V. V. K. Venuganti, “Corneal delivery of besifloxacin using rapidly dissolving polymeric microneedles,” *Drug Deliv. Transl. Res.*, vol. 8, no. 3, pp. 473–483, 2018, doi: 10.1007/s13346-017-0470-8.

[124] S. Hashmi, P. Ling, G. Hashmi, M. Reed, R. Gaugler, and W. Trimmer, “Genetic transformation of nematodes using arrays of micromechanical piercing structures.,” *Biotechniques*, vol. 19, no. 5, pp. 766–70, Nov. 1995, [Online]. Available: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8588914

[125] E. Larrañeta, R. E. M. Lutton, A. D. Woolfson, and R. F. Donnelly, “Microneedle arrays as transdermal and intradermal drug delivery systems: Materials science, manufacture and commercial development,” *Mater. Sci. Eng. R Reports*, vol. 104, pp. 1–32, Jun. 2016, doi: 10.1016/j.mser.2016.03.001.

[126] W. Martanto *et al.*, “Microinfusion Using Hollow Microneedles,” *Pharm. Res.*, vol. 23, no. 1, pp. 104–113, Jan. 2006, doi: 10.1007/s11095-005-8498-8.

[127] C. P. Swanson, “Explorations Into the Nature of the Living Cell. Robert Chambers , Edward L. Chambers,” *Q. Rev. Biol.*, vol. 36, no. 3, pp. 214–214, Sep. 1961, doi: 10.1086/403413.

[128] J. Gupta, E. I. Felner, and M. R. Prausnitz, “Minimally Invasive Insulin Delivery in Subjects with Type 1 Diabetes Using Hollow Microneedles,” *Diabetes Technol. Ther.*, vol. 11, no. 6, pp. 329–337, Jun. 2009, doi: 10.1089/dia.2008.0103.

[129] S. Bhatnagar, P. R. Gadeela, P. Thathireddy, and V. V. K. Venuganti, “Microneedle-based drug delivery: materials of construction,” *J. Chem. Sci.*, vol. 131, no. 9, p. 90, Sep. 2019, doi: 10.1007/s12039-019-1666-x.

[130] S. D. Gittard *et al.*, “Pulsed laser deposition of antimicrobial silver coating on Ormocer® microneedles,” *Biofabrication*, vol. 1, no. 4, p. 041001, Dec. 2009, doi: 10.1088/1758-5082/1/4/041001.

[131] M. R. Prausnitz, “Engineering microneedle patches for vaccination and drug delivery to skin,” *Annu. Rev. Chem. Biomol. Eng.*, vol. 8, no. 1, pp. 177–200, Jun. 2017, doi: 10.1146/annurev-chembioeng-060816-101514.

[132] R. F. Donnelly, T. R. R. Singh, D. I. J. Morrow, and A. D. Woolfson, *Microneedle-Mediated Transdermal and Intradermal Drug Delivery*. Wiley, 2012. doi: 10.1002/9781119959687.

[133] W. Yuan *et al.*, “Dissolving and biodegradable microneedle technologies for transdermal sustained delivery of drug and vaccine,” *Drug Des. Devel. Ther.*, p. 945, Sep. 2013, doi: 10.2147/DDDT.S44401.

[134] J. W. Nichol, S. T. Koshy, H. Bae, C. M. Hwang, S. Yamanlar, and A.

Khademhosseini, “Cell-laden microengineered gelatin methacrylate hydrogels,” *Biomaterials*, vol. 31, no. 21, pp. 5536–5544, 2010, doi: 10.1016/j.biomaterials.2010.03.064.

[135] S. Bupphathong, C. Quiroz, W. Huang, P.-F. Chung, H.-Y. Tao, and C.-H. Lin, “Gelatin Methacrylate Hydrogel for Tissue Engineering Applications—A Review on Material Modifications,” *Pharmaceuticals*, vol. 15, no. 2, p. 171, Jan. 2022, doi: 10.3390/ph15020171.

[136] K. Yue, G. Trujillo-de Santiago, M. M. Alvarez, A. Tamayol, N. Annabi, and A. Khademhosseini, “Synthesis, properties, and biomedical applications of gelatin methacryloyl (GelMA) hydrogels,” *Biomaterials*, vol. 73, pp. 254–271, Dec. 2015, doi: 10.1016/j.biomaterials.2015.08.045.

[137] S. N. Economidou and D. Douroumis, “3D printing as a transformative tool for microneedle systems: Recent advances, manufacturing considerations and market potential,” *Adv. Drug Deliv. Rev.*, vol. 173, pp. 60–69, 2021, doi: 10.1016/j.addr.2021.03.007.

[138] J. Li, M. Zeng, H. Shan, and C. Tong, “Microneedle Patches as Drug and Vaccine Delivery Platform,” *Curr. Med. Chem.*, vol. 24, no. 22, Aug. 2017, doi: 10.2174/0929867324666170526124053.

[139] C. Chircov and A. M. Grumezescu, “Microelectromechanical Systems (MEMS) for Biomedical Applications,” *Micromachines*, vol. 13, no. 2, p. 164, Jan. 2022, doi: 10.3390/mi13020164.

[140] M. W. Ashraf, S. Tayyaba, and N. Afzulpurkar, “Micro Electromechanical Systems (MEMS) Based Microfluidic Devices for Biomedical Applications,” *Int. J. Mol. Sci.*, vol. 12, no. 6, pp. 3648–3704, Jun. 2011, doi: 10.3390/ijms12063648.

[141] S. H. Bariya, M. C. Gohel, T. A. Mehta, and O. P. Sharma, “Microneedles: an emerging transdermal drug delivery system,” *J. Pharm. Pharmacol.*, vol. 64, no. 1, pp. 11–29, Dec. 2011, doi: 10.1111/j.2042-7158.2011.01369.x.

[142] K. T. M. Tran and T. D. Nguyen, “Lithography-based methods to manufacture biomaterials at small scales,” *J. Sci. Adv. Mater. Devices*, vol. 2, no. 1, pp. 1–14, Mar. 2017, doi: 10.1016/j.jsamd.2016.12.001.

[143] S. Dharadhar, A. Majumdar, S. Dhoble, and V. Patravale, “Microneedles for transdermal drug delivery: a systematic review,” *Drug Dev. Ind. Pharm.*, vol. 45, no. 2, pp. 188–201, Feb. 2019, doi: 10.1080/03639045.2018.1539497.

[144] A. Tucak *et al.*, “Microneedles: Characteristics, Materials, Production Methods and Commercial Development,” *Micromachines*, vol. 11, no. 11, p. 961, Oct. 2020, doi: 10.3390/mi11110961.

[145] S. Indermun *et al.*, “Current advances in the fabrication of microneedles for transdermal delivery,” *J. Control. Release*, vol. 185, pp. 130–138, Jul. 2014, doi: 10.1016/j.jconrel.2014.04.052.

[146] S. D. Gittard *et al.*, “Fabrication of Polymer Microneedles Using a Two-Photon Polymerization and Micromolding Process,” *J. Diabetes Sci. Technol.*, vol. 3, no. 2, pp. 304–311, Mar. 2009, doi:

10.1177/193229680900300211.

[147] J. D. Kim, M. Kim, H. Yang, K. Lee, and H. Jung, “Droplet-born air blowing: Novel dissolving microneedle fabrication,” *J. Control. Release*, vol. 170, no. 3, pp. 430–436, Sep. 2013, doi: 10.1016/j.jconrel.2013.05.026.

[148] M. Sirbubalo *et al.*, “3D Printing—a ‘Touch-Button’ Approach To Manufacture Microneedles for Transdermal Drug Delivery,” *Pharmaceutics*, vol. 13, no. 7, 2021, doi: 10.3390/pharmaceutics13070924.

[149] K. J. Krieger, N. Bertollo, M. Dangol, J. T. Sheridan, M. M. Lowery, and E. D. O’Cearbhaill, “Simple and customizable method for fabrication of high-aspect ratio microneedle molds using low-cost 3D printing,” *Microsystems Nanoeng.*, vol. 5, no. 1, p. 42, 2019, doi: 10.1038/s41378-019-0088-8.

[150] J. Serbin *et al.*, “Femtosecond laser-induced two-photon polymerization of inorganic–organic hybrid materials for applications in photonics,” *Opt. Lett.*, vol. 28, no. 5, p. 301, Mar. 2003, doi: 10.1364/OL.28.000301.

[151] R. Li *et al.*, “3D-printed microneedle arrays for drug delivery,” *J. Control. Release*, vol. 350, pp. 933–948, Oct. 2022, doi: 10.1016/j.jconrel.2022.08.022.

[152] A. Kundu *et al.*, “DLP 3D Printed ‘Intelligent’ Microneedle Array ( i μNA) for Stimuli Responsive Release of Drugs and Its in Vitro and ex Vivo Characterization,” *J. Microelectromechanical Syst.*, vol. 29, no. 5, pp. 685–691, Oct. 2020, doi: 10.1109/JMEMS.2020.3003628.

[153] D. Shin and J. Hyun, “Silk fibroin microneedles fabricated by digital light processing 3D printing,” *J. Ind. Eng. Chem.*, vol. 95, pp. 126–133, 2021, doi: 10.1016/j.jiec.2020.12.011.

[154] Q. Yang *et al.*, “Recent progress of 3D-printed microneedles for transdermal drug delivery,” *Int. J. Pharm.*, vol. 593, no. November 2020, p. 120106, 2021, doi: 10.1016/j.ijpharm.2020.120106.

[155] H. Derakhshandeh *et al.*, “A Wirelessly Controlled Smart Bandage with 3D-Printed Miniaturized Needle Arrays,” *Adv. Funct. Mater.*, vol. 30, no. 13, p. 1905544, Mar. 2020, doi: 10.1002/adfm.201905544.

[156] M. A. Luzuriaga, D. R. Berry, J. C. Reagan, R. A. Smaldone, and J. J. Gassensmith, “Biodegradable 3D printed polymer microneedles for transdermal drug delivery,” *Lab Chip*, vol. 18, no. 8, pp. 1223–1230, 2018, doi: 10.1039/C8LC00098K.

[157] M. Wu *et al.*, “Assisted 3D printing of microneedle patches for minimally invasive glucose control in diabetes,” *Mater. Sci. Eng. C*, vol. 117, p. 111299, Dec. 2020, doi: 10.1016/j.msec.2020.111299.

[158] M. J. Uddin *et al.*, “3D printed microneedles for anticancer therapy of skin tumours,” *Mater. Sci. Eng. C*, vol. 107, p. 110248, Feb. 2020, doi: 10.1016/j.msec.2019.110248.

[159] C. Yeung *et al.*, “A 3D-printed microfluidic-enabled hollow microneedle architecture for transdermal drug delivery,” *Biomicrofluidics*, vol. 13, no. 6, p. 064125, Nov. 2019, doi: 10.1063/1.5127778.

[160] S. H. Lim, J. Y. Ng, and L. Kang, “Three-dimensional printing of a microneedle array on personalized curved surfaces for dual-pronged treatment of trigger finger,” *Biofabrication*, vol. 9, no. 1, p. 015010, Jan. 2017, doi: 10.1088/1758-5090/9/1/015010.

[161] W. Yao *et al.*, “3D Printed multi-functional hydrogel microneedles based on high-precision digital light processing,” *Micromachines*, vol. 11, no. 1, 2020, doi: 10.3390/mi11010017.

[162] S. H. Lim, W. J. Tiew, J. Zhang, P. C. L. Ho, N. N. Kachouie, and L. Kang, “Geometrical optimisation of a personalised microneedle eye patch for transdermal delivery of anti-wrinkle small peptide,” *Biofabrication*, vol. 12, no. 3, 2020, doi: 10.1088/1758-5090/ab6d37.

[163] I. C. Samper *et al.*, “Portable Microfluidic Biosensing System for Real-Time Analysis of Microdialysate in Transplant Kidneys,” *Anal. Chem.*, vol. 91, no. 22, pp. 14631–14638, Nov. 2019, doi: 10.1021/acs.analchem.9b03774.

[164] A. R. Johnson *et al.*, “Single-Step Fabrication of Computationally Designed Microneedles by Continuous Liquid Interface Production,” *PLoS One*, vol. 11, no. 9, p. e0162518, Sep. 2016, doi: 10.1371/journal.pone.0162518.

[165] A. Aksit *et al.*, “In-vitro perforation of the round window membrane via direct 3-D printed microneedles,” *Biomed. Microdevices*, vol. 20, no. 2, p. 47, Jun. 2018, doi: 10.1007/s10544-018-0287-3.

[166] K. Moussi, A. Bukhamsin, T. Hidalgo, and J. Kosel, “Biocompatible 3D Printed Microneedles for Transdermal, Intradermal, and Percutaneous Applications,” *Adv. Eng. Mater.*, vol. 22, no. 2, p. 1901358, Feb. 2020, doi: 10.1002/adem.201901358.

[167] T. Liu, G. Luo, and M. Xing, “Biomedical Applications of Polymeric Microneedles for Transdermal Therapeutic Delivery and Diagnosis: Current Status and Future Perspectives,” *Adv. Ther.*, vol. 3, no. 9, pp. 1–15, 2020, doi: 10.1002/adtp.201900140.

[168] Q. K. Anjani *et al.*, “Versatility of hydrogel-forming microneedles in in vitro transdermal delivery of tuberculosis drugs,” *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, vol. 158, no. August 2020, pp. 294–312, 2021, doi: 10.1016/j.ejpb.2020.12.003.

[169] K. Ita, “Dissolving microneedles for transdermal drug delivery: Advances and challenges,” *Biomed. Pharmacother.*, vol. 93, pp. 1116–1127, 2017, doi: 10.1016/j.biopha.2017.07.019.

[170] E. McAlister *et al.*, “Directly Compressed Tablets: A Novel Drug-Containing Reservoir Combined with Hydrogel-Forming Microneedle Arrays for Transdermal Drug Delivery,” *Adv. Healthc. Mater.*, vol. 10, no. 3, 2021, doi: 10.1002/adhm.202001256.

[171] F. Meng *et al.*, “Polymeric-based microneedle arrays as potential platforms in the development of drugs delivery systems,” *J. Adv. Res.*, vol. 26, pp. 137–147, 2020, doi: 10.1016/j.jare.2020.07.017.

[172] V. Alimardani, S. S. Abolmaali, A. M. Tamaddon, and M. Ashfaq, “Recent

advances on microneedle arrays-mediated technology in cancer diagnosis and therapy," *Drug Deliv. Transl. Res.*, vol. 11, no. 3, pp. 788–816, 2021, doi: 10.1007/s13346-020-00819-z.

[173] M. S. Lhernould, M. Deleers, and A. Delchambre, "Hollow polymer microneedles array resistance and insertion tests," *Int. J. Pharm.*, vol. 480, no. 1–2, pp. 8–15, 2015, doi: 10.1016/j.ijpharm.2015.01.019.

[174] D. F. S. Fonseca *et al.*, "Swellable Gelatin Methacryloyl Microneedles for Extraction of Interstitial Skin Fluid toward Minimally Invasive Monitoring of Urea," *Macromol. Biosci.*, vol. 20, no. 10, p. 2000195, Oct. 2020, doi: 10.1002/mabi.202000195.

[175] B. Z. Chen, M. Ashfaq, D. D. Zhu, X. P. Zhang, and X. D. Guo, "Controlled Delivery of Insulin Using Rapidly Separating Microneedles Fabricated from Genipin-Crosslinked Gelatin," *Macromol. Rapid Commun.*, vol. 39, no. 20, pp. 1–6, 2018, doi: 10.1002/marc.201800075.

[176] E. Larrañeta, S. Stewart, M. Ervine, R. Al-Kasasbeh, and R. F. Donnelly, "Hydrogels for hydrophobic drug delivery. Classification, synthesis and applications," *J. Funct. Biomater.*, vol. 9, no. 1, 2018, doi: 10.3390/jfb9010013.

[177] J. G. Turner, L. R. White, P. Estrela, and H. S. Leese, "Hydrogel-Forming Microneedles: Current Advancements and Future Trends," *Macromol. Biosci.*, vol. 21, no. 2, pp. 1–18, 2021, doi: 10.1002/mabi.202000307.

[178] A. Ullah *et al.*, "Microneedle array with a pH-responsive polymer coating and its application in smart drug delivery for wound healing," *Sensors Actuators B Chem.*, vol. 345, p. 130441, Oct. 2021, doi: 10.1016/j.snb.2021.130441.

[179] K. Rahali *et al.*, "Synthesis and characterization of nanofunctionalized gelatin methacrylate hydrogels," *Int. J. Mol. Sci.*, vol. 18, no. 12, 2017, doi: 10.3390/ijms18122675.

[180] S. Xiao *et al.*, "Gelatin Methacrylate (GelMA)-Based Hydrogels for Cell Transplantation: an Effective Strategy for Tissue Engineering," *Stem Cell Rev. Reports*, vol. 15, no. 5, pp. 664–679, 2019, doi: 10.1007/s12015-019-09893-4.

[181] X. Jin, D. D. Zhu, B. Z. Chen, M. Ashfaq, and X. D. Guo, "Insulin delivery systems combined with microneedle technology," *Adv. Drug Deliv. Rev.*, vol. 127, pp. 119–137, Mar. 2018, doi: 10.1016/j.addr.2018.03.011.

[182] A. R. Johnson and A. T. Procopio, "Low cost additive manufacturing of microneedle masters," *3D Print. Med.*, vol. 5, no. 1, p. 2, 2019, doi: 10.1186/s41205-019-0039-x.

[183] I. Xenikakis *et al.*, "Fabrication of hollow microneedles using liquid crystal display (LCD) vat polymerization 3D printing technology for transdermal macromolecular delivery," *Int. J. Pharm.*, vol. 597, p. 120303, Mar. 2021, doi: 10.1016/j.ijpharm.2021.120303.

[184] Y. Zeng *et al.*, "3D printing of hydroxyapatite scaffolds with good

mechanical and biocompatible properties by digital light processing," *J. Mater. Sci.*, vol. 53, no. 9, pp. 6291–6301, 2018, doi: 10.1007/s10853-018-1992-2.

[185] S. R. Dabbagh, M. R. Sarabi, R. Rahbarghazi, E. Sokullu, A. K. Yetisen, and S. Tasoglu, "3D-printed microneedles in biomedical applications," *iScience*, vol. 24, no. 1, p. 102012, Jan. 2021, doi: 10.1016/j.isci.2020.102012.

[186] W. Zhu, X. Ma, M. Gou, D. Mei, K. Zhang, and S. Chen, "3D printing of functional biomaterials for tissue engineering," *Curr. Opin. Biotechnol.*, vol. 40, pp. 103–112, Aug. 2016, doi: 10.1016/j.copbio.2016.03.014.

[187] Q. Hu, R. Lu, S. Liu, Y. Liu, Y. Gu, and H. Zhang, "3D Printing GelMA/PVA Interpenetrating Polymer Networks Scaffolds Mediated with CuO Nanoparticles for Angiogenesis," *Macromol. Biosci.*, vol. 22, no. 10, p. 2200208, Oct. 2022, doi: 10.1002/mabi.202200208.

[188] P. N. Bernal *et al.*, "Volumetric Bioprinting of Complex Living-Tissue Constructs within Seconds," *Adv. Mater.*, vol. 31, no. 42, p. 1904209, Oct. 2019, doi: 10.1002/adma.201904209.

[189] S. D. Gittard *et al.*, "Deposition of antimicrobial coatings on microstereolithography-fabricated microneedles," *JOM*, vol. 63, no. 6, pp. 59–68, Jun. 2011, doi: 10.1007/s11837-011-0093-3.

[190] Y. Lu *et al.*, "Microstereolithography and characterization of poly(propylene fumarate)-based drug-loaded microneedle arrays," *Biofabrication*, vol. 7, no. 4, p. 045001, Sep. 2015, doi: 10.1088/1758-5090/7/4/045001.

[191] H. Shirahama, B. H. Lee, L. P. Tan, and N.-J. Cho, "Precise Tuning of Facile One-Pot Gelatin Methacryloyl (GelMA) Synthesis," *Sci. Rep.*, vol. 6, no. 1, p. 31036, Aug. 2016, doi: 10.1038/srep31036.

[192] E. Larrañeta *et al.*, "A proposed model membrane and test method for microneedle insertion studies," *Int. J. Pharm.*, vol. 472, no. 1–2, pp. 65–73, Sep. 2014, doi: 10.1016/j.ijpharm.2014.05.042.

[193] J. Zhu *et al.*, "Gelatin Methacryloyl Microneedle Patches for Minimally Invasive Extraction of Skin Interstitial Fluid," *Small*, vol. 16, no. 16, pp. 1–9, 2020, doi: 10.1002/smll.201905910.

[194] S. Mirzaeei, M. Mansurian, K. Asare-Addo, and A. Nokhodchi, "Metronidazole-and amoxicillin-loaded plga and pcl nanofibers as potential drug delivery systems for the treatment of periodontitis: In vitro and in vivo evaluations," *Biomedicines*, vol. 9, no. 8, 2021, doi: 10.3390/biomedicines9080975.

[195] S. Wang *et al.*, "Encapsulation of amoxicillin within laponite-doped poly(lactic-co-glycolic acid) nanofibers: Preparation, characterization, and antibacterial activity," *ACS Appl. Mater. Interfaces*, vol. 4, no. 11, pp. 6393–6401, 2012, doi: 10.1021/am302130b.

[196] F. Zheng, S. Wang, S. Wen, M. Shen, M. Zhu, and X. Shi, "Characterization and antibacterial activity of amoxicillin-loaded electrospun nano-hydroxyapatite/poly(lactic-co-glycolic acid) composite nanofibers,"

*Biomaterials*, vol. 34, no. 4, pp. 1402–1412, Jan. 2013, doi: 10.1016/j.biomaterials.2012.10.071.

[197] K. Irem Deniz, S. Ulag, and O. Gunduz, "Investigation of the properties of encapsulated hydrophilic and hydrophobic drugs in whey protein microparticles," *Mater. Lett.*, vol. 324, p. 132664, Oct. 2022, doi: 10.1016/j.matlet.2022.132664.

[198] F. Nazir, I. Ashraf, M. Iqbal, T. Ahmad, and S. Anjum, "6-deoxy-aminocellulose derivatives embedded soft gelatin methacryloyl (GelMA) hydrogels for improved wound healing applications: In vitro and in vivo studies," *Int. J. Biol. Macromol.*, vol. 185, no. March, pp. 419–433, 2021, doi: 10.1016/j.ijbiomac.2021.06.112.

[199] K. Rahimi Mamaghani, S. Morteza Naghib, A. Zahedi, and M. Mozafari, "Synthesis and microstructural characterization of GelMa/PEGDA hybrid hydrogel containing graphene oxide for biomedical purposes," *Mater. Today Proc.*, vol. 5, no. 7, pp. 15635–15644, 2018, doi: 10.1016/j.matpr.2018.04.173.

[200] S. Sreekumaran, A. Radhakrishnan, A. A. Rauf, and G. M. Kurup, "Nanohydroxyapatite incorporated photocrosslinked gelatin methacryloyl/poly(ethylene glycol)diacrylate hydrogel for bone tissue engineering," *Prog. Biomater.*, vol. 10, no. 1, pp. 43–51, Mar. 2021, doi: 10.1007/s40204-021-00150-x.

[201] Q. L. Wang, J. W. Ren, B. Z. Chen, X. Jin, C. Y. Zhang, and X. D. Guo, "Effect of humidity on mechanical properties of dissolving microneedles for transdermal drug delivery," *J. Ind. Eng. Chem.*, vol. 59, pp. 251–258, Mar. 2018, doi: 10.1016/j.jiec.2017.10.030.

[202] D. D. Zhu, B. Z. Chen, M. C. He, and X. D. Guo, "Structural optimization of rapidly separating microneedles for efficient drug delivery," *J. Ind. Eng. Chem.*, vol. 51, pp. 178–184, Jul. 2017, doi: 10.1016/j.jiec.2017.02.030.

[203] M. R. Zare *et al.*, "Dissolvable carboxymethyl cellulose/polyvinylpyrrolidone microneedle arrays for transdermal delivery of Amphotericin B to treat cutaneous leishmaniasis," Int. J. Biol. Macromol., vol. 182, pp. 1310–1321, Jul. 2021, doi: 10.1016/j.ijbiomac.2021.05.075.

[204] L. K. Vora, R. F. Donnelly, E. Larrañeta, P. González-Vázquez, R. R. S. Thakur, and P. R. Vavia, "Novel bilayer dissolving microneedle arrays with concentrated PLGA nano-microparticles for targeted intradermal delivery: Proof of concept," *J. Control. Release*, vol. 265, pp. 93–101, 2017, doi: 10.1016/j.jconrel.2017.10.005.

[205] T.-L. Wang *et al.*, "Donut-like MOFs of copper/nicotinic acid and composite hydrogels with superior bioactivity for rh-bFGF delivering and skin wound healing," J. Nanobiotechnology, vol. 19, no. 1, p. 275, Dec. 2021, doi: 10.1186/s12951-021-01014-z.

[206] M. Vigata, C. Meinert, S. Pahoff, N. Bock, and D. W. Hutmacher, "Gelatin Methacryloyl Hydrogels Control the Localized Delivery of Albumin-Bound Paclitaxel," *Polymers (Basel).*, vol. 12, no. 2, p. 501, Feb. 2020, doi:

10.3390/polym12020501.

[207] G. Zidan, C. A. Greene, A. Etxabide, I. D. Rupenthal, and A. Seyfoddin, “Gelatine-based drug-eluting bandage contact lenses: Effect of PEGDA concentration and manufacturing technique,” *Int. J. Pharm.*, vol. 599, p. 120452, 2021, doi: https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2021.120452.

[208] S. Sood, V. K. Gupta, S. Agarwal, K. Dev, and D. Pathania, “Controlled release of antibiotic amoxicillin drug using carboxymethyl cellulose-cl-poly(lactic acid-co-itaconic acid) hydrogel,” *Int. J. Biol. Macromol.*, vol. 101, pp. 612–620, 2017, doi: https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2017.03.103.

[209] J. Ziesmer *et al.*, “Vancomycin-Loaded Microneedle Arrays against Methicillin-Resistant Staphylococcus Aureus Skin Infections,” *Adv. Mater. Technol.*, vol. 6, no. 7, p. 2001307, Jul. 2021, doi: 10.1002/admt.202001307.

[210] T. Tiraton *et al.*, “Biodegradable microneedle fabricated from sodium alginate-gelatin for transdermal delivery of clindamycin,” *Mater. Today Commun.*, vol. 32, p. 104158, Aug. 2022, doi: 10.1016/j.mtcomm.2022.104158.

[211] Y. Shi *et al.*, “Light-triggered release of ciprofloxacin from an in situ forming click hydrogel for antibacterial wound dressings,” *J. Mater. Chem. B*, vol. 3, no. 45, pp. 8771–8774, 2015, doi: 10.1039/c5tb01820j.

# TEZDEN ÜRETİLMİŞ YAYINLAR

## Konferans Bildirileri

1. H. Erkus, T. Bedir, E. Kaya, G. B. Tinaz, O. Gunduz, C. B. Ustundag “Fabrication and Characterization of Antibiotic-Loaded GelMA Microneedles for Transdermal Drug Delivery” NanoBioMat 2022 – Winter Edition p: 72 (2022)

## Makaleler

1. H. Erkus, T. Bedir, E. Kaya, G. B. Tinaz, O. Gunduz, M. C. Chifiriuc, C. B. Ustundag “Innovative Transdermal Drug Delivery System based on Amoxicillin-loaded Gelatin Methacryloyl Microneedles obtained by 3D Printing,” Materialia, p. 101700, 2023, doi: https://doi.org/10.1016/j.mtla.2023.101700.