T.C.
YILDIZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

3B BASKI YÖNTEMİYLE MİKROİĞNE YAMA ÜRETİMİ, FARKLI KAPLAMA YÖNTEMLERİNİN UYGULANMASI VE KARAKTERİZASYONU

Mehmet Eren MUTLU

YÜKSEK LİSANS TEZİ
Metalurji ve Malzeme Mühendisliği Anabilim Dalı
Malzeme Programı

Danışman
Prof. Dr. Sibel DAĞLILAR

Temmuz, 2023

T.C.
YILDIZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

3B BASKI YÖNTEMİYLE MİKROİĞNE YAMA ÜRETİMİ, FARKLI KAPLAMA YÖNTEMLERİNİN UYGULANMASI VE KARAKTERİZASYONU

Mehmet Eren MUTLU tarafından hazırlanan tez çalışması 03.07.2023 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından Yıldız Teknik Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Metalurji ve Malzeme Mühendisliği Anabilim Dalı Malzeme Programı **YÜKSEK LİSANS TEZİ** olarak kabul edilmiştir.

Prof. Dr. Sibel DAĞLILAR
Yıldız Teknik Üniversitesi
Danışman

Jüri Üyeleri

Prof. Dr. Sibel DAĞLILAR, Danışman
Yıldız Teknik Üniversitesi _____

Doç . Dr. Işıl KERTİ, Üye
Yıldız Teknik Üniversitesi _____

Dr.Öğr.Üye. Songül ULAĞ, Üye
Yıldız Teknik Üniversitesi _____

Danışmanım Prof. Dr. Sibel DAĞLILAR sorumluluğunda tarafımca hazırlanan 3B BASKI YÖNTEMİYLE MİKROİĞNE YAMA ÜRETİMİ, FARKLI KAPLAMA YÖNTEMLERİNİN UYGULANMASI ve KARAKTERİZASYONU 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.

Mehmet Eren MUTLU

.



Eşime

TEŞEKKÜR

Yüksek lisans ve lisans eğitimim boyunca bilgi ve tecrübeleriyle beni yönlendirip her zaman destekleyen, yol gösteren ve her konuda destek olan saygıdeğer danışman hocam Prof. Dr. Sibel DAĞLILARA'a,

Yüksek lisans çalışmam boyunca laboratuvarındaki imkanlardan yararlanmamı sağlayan, bilgisi ve değerli birikimleriyle destek olan Prof. Dr. Oğuzhan GÜNDÜZ'e,

Tez çalışmam boyunca fikir ve yardımlarını esirgemeyen, tecrübelerini aktarıp çalışmalarımda bana yol gösteren Dr. Öğr. Üye. Songül ULAĞ'a,

Tüm Nanoteknoloji ve Biyomalzemeler Uygulama ve Araştırma Merkezi ekibine;

Attığım her adımda yanımda olacaklarını bildiğim, hep en doğru yolu gösterip, kararlarımı destekleyen saygıdeğer aileme,

Zor günlerimde destek ve sevgilerini her zaman hissettiğim, hep yanımda olan hayat arkadaşım Tuğçe KAN MUTLU'ya,

Sonsuz teşekkür ederim.

Mehmet Eren MUTLU

İÇİNDEKİLER

SİMGE LİSTESİ vii

KISALTMA LİSTESİ viii

ŞEKİL LİSTESİ ix

TABLO LİSTESİ xi

ÖZET xii

ABSTRACT xiv

1 GİRİŞ 1

1.1 Litaratür Özeti 1
1.2 Tezin Amacı 4
1.3 Hipotez 5

2 İLAÇ DAĞITIM SİSTEMLERİ VE MİKROİĞNELER 6

2.1 İlaç Dağıtım Sistemleri 6
2.2 Mikroiğneler 13

3 DENEYSEL ÇALIŞMALAR 28

3.1 Deneylerde Kullanılan Malzemeler 28
3.2 Deneylerde Kullanılan Cihazlar 28
3.3 Mikroiğne Yama Üretimi 32
3.4 Mikroiğne Yamaların Kaplanması 36
3.5 İlaç Salınım Testleri 39

4 DENEYSEL BULGULAR VE TARTIŞMA 40

4.1 FTIR Analizi 40
4.2 SEM Analizi 43
4.3 İn Vitro İlaç Salım Analizi 46

4.4 İlaç Salım Analizi 49

5 SONUÇLAR **55**

KAYNAKÇA **58**

TEZDEN ÜRETİLMİŞ YAYINLAR **63**

SİMGE LİSTESİ

kV	Kilovolt
µm	Mikrometre
mL	Mililitre
mm	Milimetre
nm	Nanometre
s	Saniye

KISALTMA LİSTESİ

3B	3 Boyutlu
İCAD	Bilgisayar Destekli Tasarım
DRIE	Derin Reaktif İyon Aşındırma
EHDA	Elektro Hidrodinamik Atomizasyon
FTIR	Fourier Dönüşümlü Kızılötesi Spektroskopisi
İDS	İlaç Dağıtım Sistemleri
MEMS	Mikroelektromekanik sistemler
PDMS	Polidimetilsiloksan
PC	Polikarbonat
PLGA	Poli-laktik-ko-glikolik asit
PLA	Polivinil alkol
PVP	Polivinilpirolidon
SEM	Tarama Elektron Mikroskobu
TDİS	Transdermal İlaç dağıtım Sistemleri

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 2.1 Gastrointestinal sistem 7
Şekil 2.2 Biyomedikal uygulamalar için çeşitli oral ilaç dağıtım platformlarının şematik diyagramı 8
Şekil 2.3 Nazal ilaç uygulaması 9
Şekil 2.4 Farklı enjeksiyon uygulama yöntemlerinin şematik gösterimi 10
Şekil 2.5 Deri yapısının katmanları 12
Şekil 2.6 Mikroiğne yamanın deri üzerine uygulanması 14
Şekil 2.7 Transdermal uygulamaların deri üzerindeki karşılaştırılması 14
Şekil 2.8 Mikroiğne modelleri ve uygulama yöntemleri 15
Şekil 2.9 Çeşitli malzemelerden üretilmiş katı mikroiğneler 16
Şekil 2.10 Farklı modellerde içi boş mikroiğneler 17
Şekil 2.11 Kaplanmış mikroiğnenin çalışma prensibinin şematik gösterimi . . 19
Şekil 2.12 Farklı maskeleme plaka örnekleri 20
Şekil 2.13 Hassas mekanik sistemin çalışma prensibi 20
Şekil 2.14 Basınçlı hava ile sprey kaplama prosesi 22
Şekil 2.15 EHDA Prosesi 22
Şekil 2.16 Mikro kalıplama yöntemiyle mikroiğne üretim aşamaları 25
Şekil 3.1 Anycubic Sonic Mini 4K 29
Şekil 3.2 Laboratuvar ölçekli elektrosprey makinesi (İnovenso, Türkiye) . . 29
Şekil 3.3 Taramalı elektron mikroskobu (SEM) (MA-EVO10, ZEISS, Almanya) 30
Şekil 3.4 FTIR cihazı 31
Şekil 3.5 UV-Vis Spektrofotometre Cihazı (SHIMADZU UV-1280, Japonya) 32
Şekil 3.6 Chitubox programı arayüzü 32
Şekil 3.7 Chitubox programı reçine ayarları sekmesi arayüzü 33
Şekil 3.8 Chitubox programı baskı sekmesi arayüzü 34
Şekil 3.9 Chitubox programı arayüzü 34
Şekil 3.10 (a) Konik iğneli mikroiğne yama modeli (b) mızrak iğneli mikroiğne yama modeli 35
Şekil 3.11 a) Şırınga pompası, (b) şırınga (c) elektrosprey cihazı (d) + ve – kutup bağlantıları 37

Şekil 3.12 (a) CAD modelin tasarlanması (b) 3B yazıcı (c) 3B yazıcıdan mikroiğne yama üretilmesi (d) elektrosprey yöntemi ile mikroiğne yamanın kaplanması (e) kaplanmış mikroiğne yama . . 37
Şekil 3.13 Mikroiğne yamanın çözeltiye daldırılma işlemi 39
Şekil 4.1 (a) Saf kolajen tip I (b) baz çözelti (c) saf gentamisin (d) baz çözelti + gentamisin 41
Şekil 4.2 (a) Saf PVA (b) sükroz (c) saf gentamisin (d) PVA/Sükroz (e) PCA/Sükroz/Gentamisin 42
Şekil 4.3 Kolajen/gentamisin partiküllerin SEM analizi 43
Şekil 4.4 (a) Konik iğne yapılı mikroiğne yama örneği (b-c) elektrosprey yöntemi ile kaplanmış mikroiğne örneği 44
Şekil 4.5 Mızrak biçimli mikroiğneler 45
Şekil 4.6 (a) PVA/Sükroz çözeltisi ile yapılan kaplama, (b)) PVA/Sükroz/Gentamisin ile yapılan kaplama 46
Şekil 4.7 (a) Gentamisinin standart kalibrasyon eğrisi, (b) kalibrasyon eğrisinden elde edilen absorbans grafiği, (c) gentamisinin kümülatif salım profilleri 47
Şekil 4.8 PVA/Sukroz/GEN'den ilaç salım profili 48
Şekil 4.9 Sıfır derece salım kinetik modeli 50
Şekil 4.10 Birinci derece salım kinetik modeli 50
Şekil 4.11 Korsmeyer-Peppas salım kinetik modeli 51
Şekil 4.12 Hixson - Crowell salım kinetik modeli 51
Şekil 4.13 Higuchi salım kinetik modeli 51
Şekil 4.14 Sıfır derece salım kinetik modeli 52
Şekil 4.15 Birinci derece salım kinetik modeli 52
Şekil 4.16 Korsmeyer-Peppas salım kinetik modeli 53
Şekil 4.17 Hixson - Crowell salım kinetik modeli 53
Şekil 4.18 Higuchi salım kinetik modeli 53

TABLO LİSTESİ

Tablo 2.1 Anatomik yollarla çeşitli sistemik ilaç dağıtım yöntemleri 7
Tablo 3.1 Deneylerde kullanılan malzemeler 28
Tablo 4.1 n değeri ve difüzyon mekanizmaları 49

ÖZET

3B Baskı Yöntemiyle Mikroiğne Yama Üretimi, Farklı Kaplama Yöntemlerinin Uygulanması ve Karakterizasyonu

Mehmet Eren MUTLU

Metalurji ve Malzeme Mühendisliği Anabilim Dalı
Yüksek Lisans Tezi

Danışman: Prof. Dr. Sibel DAĞLILAR

Transdermal ilaç dağıtım sistemlerinde etken madde, geleneksel ilaç dağıtım sistemlerinin aksine deri üzerinden vücut dışından alınarak birçok dezavantajın üstesinden gelmektedir. Ancak etken maddenin vücut içerisine deri üzerinden alınması için deri üzerinde bulunan ölü tabakanın aşılması gerekmektedir. Bu işlem için mikroiğne yamalar sıklıkla kullanılan bir yöntemdir. Üç boyutlu baskı teknolojisinin gelişmesiyle birlikte mikroiğne yamaların üretimi; maliyeti diğer üretim yöntemlerine göre düşük, karmaşık tasarımların mikron boyutunda üretimi mümkün ve diğer üretim yöntemlerine göre çok daha hızlı bir şekilde yapılabilir olmuştur.

Yapılan çalışmada mikroiğne yamalar üç boyutlu baskı teknolojisi kullanılarak farklı modellerde üretilmiştir. Üretilen modellerden biri konik tipli mikroiğnelerden oluşmaktayken diğer model mızrak tipli mikroiğnelerden oluşmaktadır. Konik tipli mikroiğnelerden oluşan yama, nano boyutlu kaplamaya olanak sağlayan elektrosprey yöntemi kullanılarak kaplanmıştır. Her iki kaplama yönteminde de etken madde olarak gentamisin kullanılmıştır. Üretilen mikroiğne yamaların kimyasal yapı incelemesi için FTIR, morfolojik yapı incelemesi için SEM

ve ilaç salım kinematik analizleri içinse matematiksel modellemeler kullanılarak yapılmıştır.

Kimyasal yapı analiz sonuçlarına göre gentamisin etken maddesi, üretilen mikroiğne yamaların üzerine her iki kaplama yönteminde de başarılı bir şekilde kaplanmıştır. Yapılan morfolojik analizlerde ise mikroiğne yamalar üzerinde üretimden kaynaklı herhangi bir hata tespit edilmemiştir. Kaplama sonrası yapılan analizlerde ise hem elektrosprey yöntemi hem de daldırma yöntemi ile mikroiğneler üzerine başarılı bir şekilde kaplamanın yapıldığı gösterilmiştir. İlaç salım kinematik analizleri incelendiğinde gentamisin etken maddesinin, elektrosprey yöntemi ile nanopartikül kaplama yapılan mikroiğne yamalardan 520 dakika boyunca salımın gerçekleştiği görülmüştür. Daldırma yöntemi ile kaplanan mikroiğne yamalardan ise 312 saat boyunca salım gerçekleşmiştir. Her iki yöntemde de ilk zamanlarda patlama salınımı görülmüş sonrasında kontrollü salım devam etmiştir. Salım kinetikleri incelendiğinde en yüksek R^{2} değeri; elektrosprey ile kaplama yönteminde birinci derece kinematik ilaç salınım modelinde, daldırma yöntemi ile kaplanan mikroiğne yamalarda ise korsmeyer-peppas kinematik ilaç salınım modelinde görülmüştür. Her iki kaplama yönteminde de süper model II mekanizması ile etken maddenin mikroiğnelerden salındığı tespit edilmiştir.

Anahtar Kelimeler: İlaç dağıtım sistemleri, transdermal ilaç dağıtım sistemleri, 3B baskı, mikroiğneler, mikroiğne kaplama yöntemleri

ABSTRACT

Fabrication of Microneedle Patches by 3D Printing Methods Application of Coating Methods and Characterization

Mehmet Eren MUTLU

Department of Metallurgical and Materials Engineering
Master of Science Thesis

Supervisor: Prof. Dr. Sibel DAĞLILAR

Unlike conventional drug delivery systems, transdermal drug delivery systems overcome many disadvantages by delivering the active substance through the skin outside the body. However, in order for the active substance to be taken into the body through the skin, the dead layer on the skin must be overcome. Microneedle patches are a frequently used method for this process. With the development of three-dimensional printing technology, the production of microneedle patches; the cost is lower than other production methods, it is possible to produce complex designs in micron size and it can be done much faster than other production methods.

In this study, microneedle patches were produced in different models using three-dimensional printing technology. One of the produced models consists of conical type microneedles while the other model consists of spear type microneedles. The patch consisting of conical microneedles was coated using the electrospray method, which allows nano-sized coating. Gentamicin was used as the active ingredient in both coating methods. FTIR for chemical structure analysis, SEM for morphological structure analysis and mathematical modeling for drug release kinematic analysis of the produced microneedle patches.

According to the results of chemical structure analysis, gentamicin active ingredient was successfully coated on the produced microneedle patches in both coating methods. In the morphological analysis, no production-related defects were detected on microneedle patches. In the post-coating analyses, it was shown that both electrospray method and dipping method were successfully coated on microneedles. When drug release kinematic analysis was analyzed, it was observed that gentamicin active substance was released from microneedle patches coated with nanoparticles by electrospray method for 520 minutes. The release from microneedle patches coated by dipping method was realized for 312 hours. In both methods, burst release was observed in the first times and then controlled release continued. When the release kinetics were analyzed, the highest R ^{2} value was observed in the first order kinematic drug release model in electrospray coating method and in the korsmeyer-peppas kinematic drug release model in microneedle patches coated by dipping method. In both coating methods, it was determined that the active substance was released from the microneedles with the supermodel II mechanism.

Keywords: Drug delivery systems, transdermal drug delivery systems, 3D printing, microneedles, microneedle coating methods

1
GİRİŞ

1.1 Litaratür Özeti

İlaç dağıtım sistemleri, farmakolojik olarak etkili olan maddelerin hücrelere, dokulara ve organlara optimum etki göstermeleri için kontrol edilebilen aynı zamanda dağıtım ve salınımını sağlayabilen bir dizi fizikokimyasal reaksiyonlardan oluşmaktadır. Farmakoloji alanı, son yıllarda özellikle ilaç dağıtım sistemlerinin geliştirilmesinde kayda değer ilerlemelere tanık olmuştur. İlaç dağıtım sistemleri, terapötik maddelerin, vücuttaki belirli bölgelere dağıtımının iyileştirilmesinde önemli bir rol oynamaktadır. İlaç dağıtım sistemleri, geleneksel ilaç uygulama zorluklarının üstesinden gelerek, terapötik sonuçlarının geliştirilmesinde etkili rol oynamaktadır [1].

İlaç dağıtım sistemlerinin birincil amacı, ilaçların hedeflenen bölgeye etkili bir şekilde ulaşmasını sağlamaktır. Geleneksel yöntemler genellikle verimsiz ilaç dağılımı, sınırlı biyoyararlanım ve hedef bölgede yetersiz ilaç konsantrasyonu ile sonuçlanmaktadır. İlaç dağıtım sistemleri bu kısıtlamaların üstesinden gelmek için yenilikçi çözümler sunmaktadır. Çeşitli formülasyon teknikleri, taşıyıcılar ve hedefleme stratejileri sayesinde ilaçlar doğrudan istenilen doku veya hücrelere iletilebilmekte, böylece hedeflenmeyen bölgelerde maruziyet minimuma indirilirken hedeflenen bölgelerde ise terapötik etkileri maksimum verimliliğe çıkabilmektedir.

İlaç dağıtım sistemlerinin bir diğer önemli amacı da ilaçların terapötik etkinliklerini arttırmaktır. İlaç dağıtım sistemleri, ilaçların salım kinetiğini ve uzamsal dağılımını hassas bir şekilde kontrol ederek, zaman içinde ilaç konsantrasyonlarını optimize edebilmekte, sürekli veya kontrollü salım profilleri sağlayabilmektedir. Bu sayede özellikle kronik hastalıklar veya uzun süreli ilaç tedavisi gerektiren durumlar için ilaç dağıtım sistemleri etkili çözümler sunmaktadır. Ayrıca çözünürlüğü düşük olan terapötik maddelerin uygulamalarında biyoyararlanımlarını artırarak farmakolojik aktivitelerini geliştirmektedir.

İlaç dağıtım sistemlerinde oral, transdermal, inhalasyon, enjeksiyon gibi birçok sistem modeli bulunmaktadır. Bunların arasında, transdermal ilaç dağıtım sistemleri (TİDS) son yıllarda giderek popülerliği ve kullanım alanı artan, geleneksel ilaçlı tedavi yöntemlerine karşı birçok avantajı bulunan bir tedavi yöntemidir. Özellikle etken maddenin, oral uygulama ile alınamadığı ya da sistem içerisinde etkisini yitirdiği durumlarda TİDS ile alınması sıklıkla tercih edilmektedir [2, 3].

TİDS, etken maddenin deri tabakası üzerinden vücuda alınmasına temel alan bir yöntemdir. İlaç formülasyonlarının deri üzerinden yamalar veya jeller yardımıyla deri katmanlarından geçerek kan dolaşımına girmesini sağlamaktadır. TİDS, diğer uygulama yöntemlerine kıyasla birçok avantajı bulunmaktadır. Başlıca avantajı, etken maddenin sıkça kullanılan enjeksiyon veya oral yöntemlerine kıyasla invazif olmayan, ağrısız bir ilaç dağıtımı sağlamaktadır. Ayrıca, etken maddenin, geleneksel dağıtım sistemlerine kıyasla çok daha uzun bir süre boyunca kontrollü ve sürekli salınıma imkan sağlamasıyla kan dolaşımında sabit bir terapötik konsantrasyon oluşturulabilmektedir. Bir diğer avantajı ise gastrointestinal sistemi atlayarak midenin asidik ortamında etken maddenin bozulmasını, olası yan etkiler, karaciğer metabolizması gibi sorunları önlemektedir. TİDS'nde, deri üzerindeki ölü tabakayı aşmak için mikroiğne yamaların kullanımı sıklıkla tercih edilmektedir. Mikroiğne yamaların sıklıkla tercih edilmesinin nedeni acısız bir uygulama sunmasının yanı sıra hasta tarafından da kullanımının kolay olmasından kaynaklanmaktadır.

Woo Yeup Jeong ve arkadaşları mevcut TİDS yöntemlerinin farklı türlerini, eleştirel bir bakış açısıyla incelemişlerdir. Her bir yöntemin kendine özgü avantaj ve dezavantajlarını, karakterizasyon yöntemlerini ve potansiyelini karşılaştırmışlardır. Bu alternatif yöntemlere ilişkin araştırmalarda kaydedilen ilerleme, TİDS'nin doğasında var olan yüksek verimliliği ortaya koymuştur [2].

Faisal Khaled Aldawood ve arkadaşları, mikroiğne yama materyalleri, transdermal uygulama için üretim yolları, karakterizasyon teknikleri ve uygulamalar üzerine çalışmalar yürütmüşlerdir. Silikon, paslanmaz çelik ve polimerler gibi çeşitli malzemeler katı, kaplanmış, içi boş veya çözünebilir mikroiğneler üreterek incelemişlerdir [4].

Dan Yang ve arkadaşları, çeşitli ilaçların transdermal iletimi için çok yönlü mikroiğne yamanın ortaya çıkışı, özellikle yüzeysel tümörler de dahil olmak üzere çeşitli cilt hastalıklarının tedavisi için mikroiğne yamaların uygulanmasına odaklanarak incelemişlerdir [5].

Rigved Nagarkar ve arkadaşları, çözünen mikroiğneleri aşı dağıtımı için

araştırırken, kaplanmış mikroiğnelerdeki ilaçları etkili bir şekilde yüklemek için bir ilaç dispersiyonu kullanmışlardır. Bu çalışamda aynı zamanda mikroiğnelerin üretiminde kullanılan tekniklere de odaklanmışlardır. Çeşitli çözücü teknikleri, elektromekanik sistemler, lazer ablasyon ve eklemeli üretim kullanan çeşitli yöntemler tartışılmaktadır. Kullanılan malzemenin doğası, imalat için kullanılan yöntemi etkilemektedir. Üretim için kullanılan çeşitli bozunabilir ve bozunamaz malzemeler tartışılmaktadır [6].

Rong Li ve arkadaşları, 3 boyutlu (3B) baskı teknolojisini kullanarak mikroiğne dizilerini imal etmek için çalışmışlardır. Yapılan çalışmalarda 3B baskı ile mikroiğne dizileri üretmenin faydalarını ve 3D baskılı mikroiğne dizilerinin klinik çevirisi üzerine çalışmalar yürütmüşlerdir. İlaç dağıtımında mevcut 3B baskı teknolojisi ile imal edilen mikroiğne dizileri karşılaştırmışlardır. [9] Ling Liang ve arkadaşları mikroiğnelerin kaplanmasında daldırma yöntemleri üzerinde çalışmışlardır. Daldırma yöntemi ile kaplama metodu, basit imalat süreci ve düşük maliyeti nedeniyle mikroiğnelere etken maddenin yüklenmesinde oldukça sık tercih edilen bir yöntemdir. Ling Liang ve arkadaşları dört farklı kaplama methodu üzerinde çalışmalar yapmıştırlar. Dört farklı yöntemde de etken madde yükleme kapasitesinde önemli ölçüde farklılık göstermemiştir. Ancak yapılan dört farklı kaplama yöntemi sonucunda hassasiyeti en yüksek metot olan mikroiğnelerin sabitlenerek mekanik sistem yardımıyla çözeltiye daldırılmasının, diğer methodlara göre daha homojen bir kaplama elde ettiklerini belirlemişlerdir [7].

Yang Chen ve arkadaşları, daldırma yöntemiyle kontrol edilebilir etken madde ile kaplanmış polimer mikroiğnelerin üretimi için mikron düzeyde ayarlanabilir bir mekanik cihaz tasarlamışlardır. Bu cihazda taşıyıcı rolünde PLA ve etken madde rolünde olan sülforodamin B'den oluşan çözeltiye başarılı bir şekilde daldırma yöntemi ile mikroiğne yamaların üzerlerine kaplamışlardır. Fareler üzerinde yaptıkları in vivo çalışmaları sonucunda yüzde 90 verimlilikte çalıştıklarını gözlemlemişlerdir [8].

Harvinder S. Gill ve arkadaşları çeşitli yöntemlerle ürettikleri mikroiğne yamalara tek tip kaplamalar yapmak için basit, çok yönlü ve kontrollü bir mikroiğne kaplama süreci geliştirmek ve mikroiğnelere kaplanabilecek moleküllerin veya parçacıkların genişliğini belirleyici çalışmalar yapmışlardır. Kaplama yönteminde mekanik bir sistem yardımıyla yapılan mikron ölçekli kaplamanın çok daha kolay ve yüksek verimli bir metot olduğunu göstermişlerdir. Geliştirilen bu yöntemle birlikte DNA'lar, virüsler ve mikropartiküllerle mikroiğnleri kaplamak; basit, çok yönlü ve kontrollü bir şekilde yapılabilmekte ve hızlı bir şekilde uygulanabilmektedir [9].

H. Khan ve arkadaşları yaptıkları çalışmada, elektrohidrodinamik atomizasyon (EHDA) prensiplerini kullanarak akıllı mikro iğne kaplamalarının hazırlanmasında alışılmamış bir yaklaşım göstermişlerdir. Nano ve mikrometre ölçekli farmasötik kaplamaları mikroiğne yama üzerine başaralı bir şekilde uygulamışlardır. Etken madde olarak fluorescein boya ve polivinilpirolidon (PVP) taşıyıcı sistem olarak etonal-metanol karışımı kullanmışlardır. Kaplama parametrelerini değiştirerek, partiküller 100 nm ila 3 mm ve lifler 400 nm ila 1 mm arasında, kontrollü ve seçilebilir bir şekilde mikroiğne yamalara doğrudan yüklemeyi başarmışlardır [10].

Usharani Nagarajan ve arkadaşları yüksek biyolojik uyumluluk ve biyobozunur özellikler gibi avantajları nedeniyle etken madde taşıyıcısı olarak kolajen kullanımı üzerine çalışmışlardır. Yapılan çalışmada, kolajen katı nanopartikülleri, ambiyant sıcaklık ve basınç koşulları altında elektrosprey çökeltme kullanılarak tek adımda hazırlanıp, elektrosprey yöntemi kullanılarak nano boyutlu partiküller oluşturmayı başarmışlardır. TİDS'inde etken madde taşıyıcısı olarak kullanılmak üzere katı kolajen nanopartikülleri üretmek için güçlü bir yöntem olduğunu kanıtlamışlardır [11].

1.2 Tezin Amacı

TİDS'de etken madde, geleneksel ilaç dağıtım sistemlerine göre (Oral uygulama, akciğer inhalasyonu, mukozal uygulama vs.) vücut içerisinden değilde deri yoluyla dışardan vücuda alınır. TİDS, geleneksel yöntemlerle karşılaştırıldığında; etken maddenin salınımının kontrol edilebilmesi, sürekli veya uzun süreli tedavilerde kullanılabilmesi, deri üzerinden hızlı bir şekilde ihtiyaç duyulan bölgeye ulaştırılabilmesi, uygulama esnasında herhangi bir ağrı veya sızı oluşturmaması gibi birçok avantajı bulunmaktadır.

Deri üzerinden etken maddenin nüfuz edebilmesi için, deri üzerindeki ölü tabaka olan stratum corneum tabakasını aşarak altında bulunan canlı tabakaya ulaşması gerekmektedir. Mikroiğne yamaların kullanımı bu sorunun üstesinden gelebilmek için kullanılan basit ve etkili bir yöntemdir. Mikroiğne yamaları, üzerinde bulunan 150-2000 μm iğne uzunluğuna sahip mikro boyutta iğnelerden oluşmaktadır. Bu yamaların üzerine çeşitli yöntemlerle etken madde kaplaması yapılarak deri üzerinden nüfuzü sağlanmaktadır.

Çalışmada, yüksek hassasiyete sahip 3 boyutlu reçine yazıcı kullanılarak mikroiğne yamalar üretilmiştir. Üretilen bu yamalara farklı kaplama yöntemleri (elektrosprey ve daldırma yöntemi) kullanarak, aynı etken maddenin yama üzerinde homojen bir şekilde kaplamasını elde etmek ve etken madde ile homojen kaplanmış

olan mikroiğne yamaların karakterisliklerini incelemek ve üretim yöntemlerinin etkilerini belirlemek amaçlanmıştır.

1.3 Hipotez

TİDS'inde deri tabakasının aşılmasında mikroiğne yamaların kullanımı gittikçe artan bir popülariteye sahiptir. Mikroiğne yamaların etken madde ile kaplanmasında çeşitli yöntemler bulunmaktadır. Üretimi kolay, düşük maliyetli ve kolay uygulanabilir bir yöntem olan daldırma yönteminin yanısıra nanoboyutlu kaplama imkanı sunan, bu sayede nanoboyutun beraberinde getireceği avantajlardan faydanlamaya olanak sağlayan elektrosprey yöntemi kullanılarak, etken madde yüklenmiş nanopartiküllerin daha etkili ve hızlı bir tedavi imkanı sunacağı öngörülmüştür.

Aynı etken madde kullanılarak elektrosprey ve daldırma yöntemleri ile kaplanmış mikroiğne yamaların çeşitli karakterizasyon yöntemleri ile karşılaştırmalı olarak incelenmesi hedeflenmektedir.

2
İLAÇ DAĞITIM SİSTEMLERİ VE MİKROİĞNELER

İlaç dağıtım sistemi (İDS), terapötik bir maddenin vücuda girmesini sağlayan ve ilaçların vücutta salınım hızını, zamanını ve yerini kontrol ederek etkinliğini ve güvenliğini artıran bir formülasyon veya cihaz olarak tanımlanmaktadır. İDS'nin amacı, etken maddeyi vücutta hedeflenen bölgeye gereken oranda ve konsantrasyonda ulaştırmaktır. Ayrıca etken maddenin hedeflenen bölgeye taşınması sırasında yan etkilerini ve toksisitesini de en aza indirerek ulaşması gerekmektedir. [12]

İlaç dağıtım sistemlerinin her birinin kendine özgü avantajları ve dezavantajları bulunmaktadır. Her bir yöntem etken maddenin istenilen bölgeye ulaştırılması ile ilgili belirli zorlukları ele almak üzere tasarlanmıştır. İlaç dağıtım sistemlerinde karşılaşılan en önemli zorluklardan biri, ilacı vücuttaki hedeflenen bölgeye iletebilmesidir. Özellikle belirli hücreleri veya dokuları hedefleyen etken maddeler için bu oldukça önemlidir. İlaç dağıtım sistemleri, ilaç özgünlüğünü ve hedeflemeyi arttırarak bu zorluğu ele almak için geliştirilmiştir. İlaç dağıtımındaki diğer önemli bir zorluk ise ilacın kontrollü bir şekilde vücut içerisinde salınmasıdır. Kontrollü ilaç dağıtım sistemleri, ilacın önceden belirlenmiş bir hızda ve sürede salınmasını sağlayacak şekilde tasarlanmıştır. Ayrıca optimal terapötik etkiye ulaşması için ilaç uygulama sıklığını, ilaç toksisitesini ve yan etkilerini azaltmaya yardımcı olmaktadır.

2.1 İlaç Dağıtım Sistemleri

Etken madde, insan vücuduna çeşitli anatomik yollarla sokulabilmektedir. Sistemik etkilere veya çeşitli organlara ve hastalıklara yönelik olabilmektedirler. Etken maddeyi uygulama yolunun seçimi hastalığa, istenilen etkiye ve etken maddenin formülasyonuna bağlıdır. Etken madde doğrudan hastalıktan etkilenen organa uygulanabilir veya sistemik olarak verilerek hastalıklı organı hedef

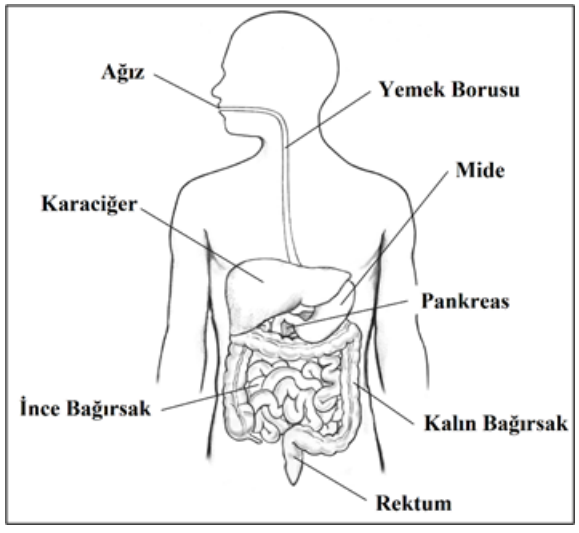
alınabilmektedir. Anatomik yollarla çeşitli sistemik ilaç dağıtım yöntemlerinin sınıflandırması tablo 2.1'de gösterilmiştir.

İlaç dağıtım sistemlerin temel amacı, etken maddelerin salınımını kontrol etmek ve onları vücuttaki belirli bölgelere hedefleyerek terapötik etkinliğini artırmaktır. İlaç dağıtım sistemleri ilaç emilimini artırmayı, yan etkileri azaltmayı, ilacın biyoyararlanımını artırmayı ve uzun bir süre boyunca sürekli ilaç salınımı sağlamayı amaçlamaktadır. Bu sistemler sağlıklı hücreleri korurken, ilaçları kanser hücreleri veya iltihaplı dokular gibi belirli hücrelere, dokulara veya organlara hedeflemek için de kullanılabilmektedir. Genel olarak, ilaç dağıtım sistemleri ilaçların terapötik indeksini iyileştirme potansiyeline sahiptirler ve bu da onları hastalar için daha etkili ve daha güvenli hale getirmektedir. [13, 14]

Tablo 2.1 Anatomik yollarla çeşitli sistemik ilaç dağıtım yöntemleri [12]

Gastrointestinal Sistemi Kullanan Dağıtım Sistemleri;
- Oral yoldan ilaç dağıtımı - Rektal yoldan ilaç dağıtımı
Parenteral Sistem Kullanan Dağıtım Sistemleri;
- Deri altına enjeksiyon - Kas içi enjeksiyon
Nazal ilaç Dağıtımı
Transdermal İlaç Dağıtım Sistemleri

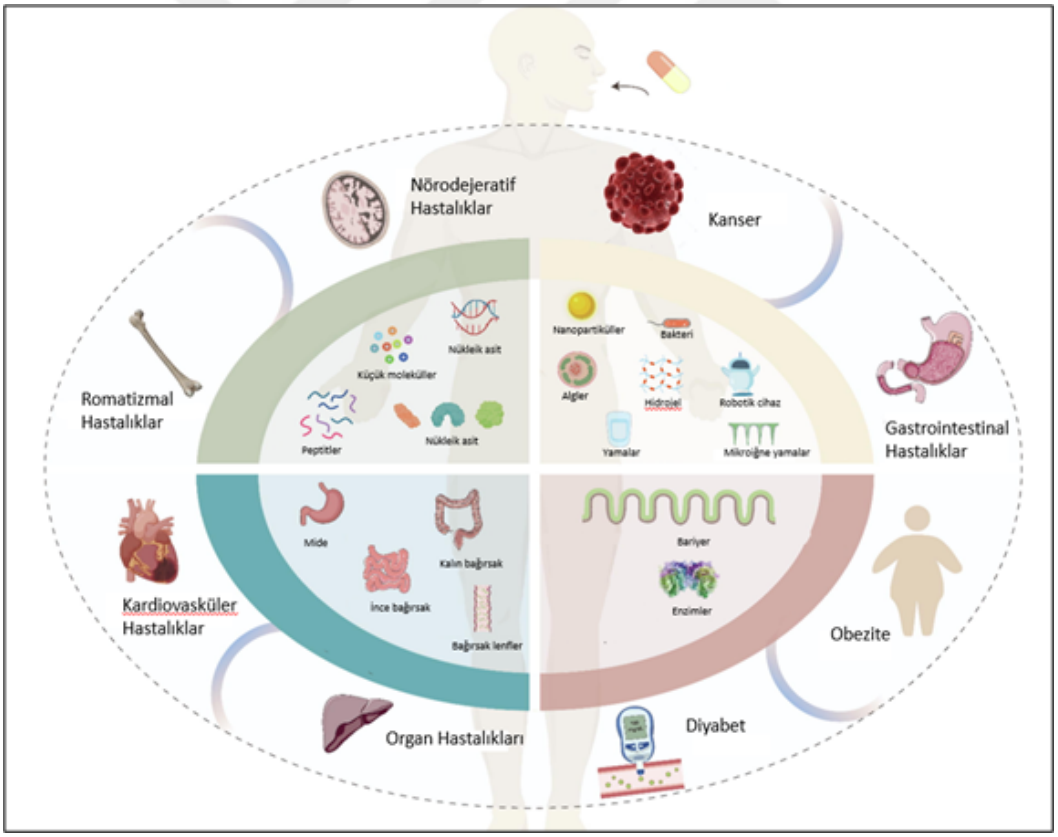
Gastrointestinal sistem, ağızdan anüse giden yolun tamamı olan; ağızdan alınan besinin çiğneme, yutma, sindirim, emilimi ve boşaltımına kadar olan yolculuğun tamamını tanımlamaktadır. Oral ve rektal ilaç dağıtımı gastrointestinal sistem içerisinde gerçekleşmektedir. Şekil 2.1'de şematik olarak gastrointestinal sistem gösterilmiştir.



Şekil 2.1 Gastrointestinal sistem [15]

2.1.1 Oral İlaç Dağıtım Sistemleri

Oral ilaç dağıtım sistemi, tarih boyunca en çok kullanılan ilaç dağıtım sistemidir. Etken maddenin dağıtımında kapsüller, şuruplar veya sıvılar şeklinde ağızdan vücuda alınmaktadır. Oral yöntemin ağrısız olması, hasta uyumunun yüksek olması, kullanımının kolay olması ve dozaj formlarındaki esneklik nedeniyle en çok tercih edilen yöntem olmasının yanı sıra kronik durumların tedavisinde faydalı olabilecek uzun süreli ve sürekli bir ilaç salınımı sağlamaktadır. Oral ilaç dağıtımının etkinliği, ilacın çözünürlüğü ve stabilitesi, dozaj formunun boyutu ve formülasyonu ve gastrointestinal sistemin fizyolojisi dahil olmak üzere çeşitli faktörlere bağlıdır. İlaç emilimini ve biyoyararlanımını iyileştirmek için hemen salınımlı formülasyonlar, sürekli salınımlı formülasyonlar, enterik kaplı formülasyonlar ve nanoteknoloji tabanlı salınım sistemleri dahil olmak üzere farklı tipte oral ilaç salınım sistemleri kullanılmaktadır. Şekil 2.2'de çeşitli oral ilaç dağıtım sistemleri şematik olarak gösterilmiştir [16].



Şekil 2.2 Biyomedikal uygulamalar için çeşitli oral ilaç dağıtım platformlarının şematik diyagramı [5]

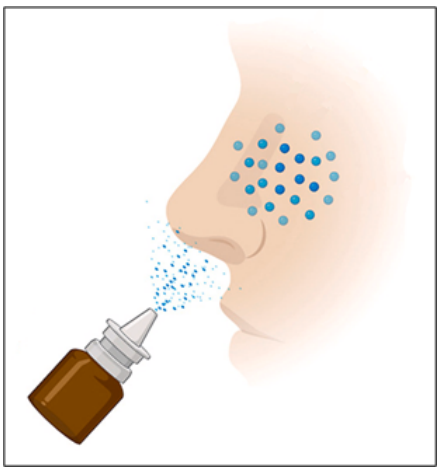
Oral ilaç dağıtım sisteminde, etken madde gastrointestinal sistemden geçerek emilim, metabolizma ve atılım gibi çeşitli fizyolojik süreçlerden geçmektedir.

Etken maddenin gastrointestinal sistemden kan dolaşımına emilimi, çözünürlüğü ve geçirgenliği, midede gıda varlığı ve gastrointestinal sistemin pH'ı gibi çeşitli faktörlerden etkilenmektedir. Bu faktörler, kan dolaşımına ulaşan ve terapötik bir etki yaratmak için mevcut olan etken madde miktarını biyoyaranımının düşmesine neden olabilmektedir. Örneğin etken maddenin etkinliğini koruyabilmesi için çok sert olabilecek (midedeki asidik ortam gibi) gastrointestinal sisteminden geçmeleri gerekmektedir. Bu durum oral yoldan uygulanan bazı peptit veya proteinlerin biyoyararlanımı yüzde 0,1'den daha düşük olmasına neden olmaktadır. Ayrıca bazı ilaçların zayıf çözünürlüğü, düşük biyoyararlanım ve midenin asidik ortamında etken maddenin bozulması gibi sınırlamalar da vardır [5, 17].

2.1.2 Nazal İlaç Dağıtım Sistemleri

Nazal ilaç dağıtım sistemleri, ilaçların burun yoluyla verilmesine yönelik invazif olmayan bir yöntemdir. Oral ve enjeksiyon bazlı ilaç dağıtım sistemlerine bir alternatif olarak kabul edilmektedir. Hızlı etki başlangıcı, ilk geçiş metabolizmasından kaçınma ve uygulama kolaylığı nedeniyle yüksek hasta uyumu gibi çeşitli avantajlar sunmaktadır [18].

Spreyler, damlalar, tozlar ve jeller dahil olmak üzere farklı nazal ilaç dağıtım sistemleri bulunmaktadır. Nazal ilaç uygulamasının etki mekanizması, ilacın nazal mukozadan kan dolaşımına emilimi ile gerçekleşmektedir. Nazal mukoza yüksek oranda vaskülarize olduğundan ilacın hızlı ve etkili bir şekilde emilmesini sağlamaktadır. Nazal ilaç dağıtım sistemleri migren, alerji ve KOAH gibi çeşitli hastalıkların tedavisinde kullanılmaktadır. Ayrıca insülin ve aşılar da dahil olmak üzere sistemik ilaç dağıtımı için de kullanılmaktadır. Şekil 2.3'te nazal ilaç uygulaması şematik olarak gösterilmiştir [19].



Şekil 2.3 Nazal ilaç uygulaması [19]

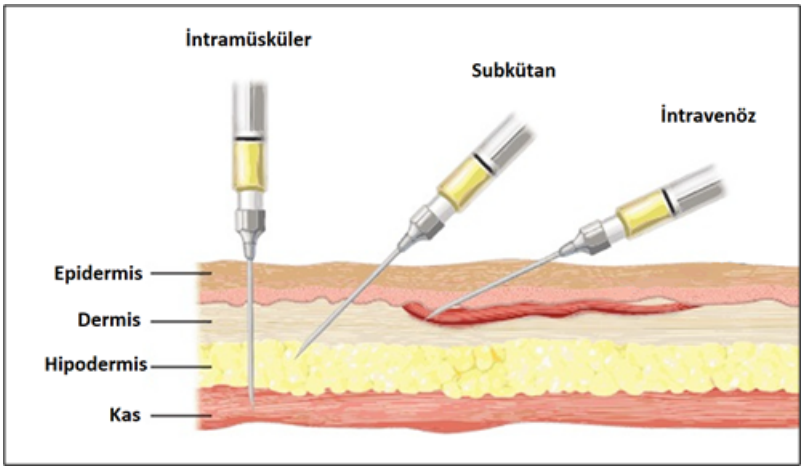
Nazal ilaç dağıtım sisteminin avantajı, burun mukozasının iyi kan dolaşımına sahip olması ve burnun yapısı nedeniyle hızlı bir şekilde etken maddenin emilebilmesi, bu sayede hızlı bir lokal etki oluşturmaya olanak sağlamasıdır. Gastrointestinal sistemden geçmemesi, bazı etken maddelerin nazal epiteldeki yüksek geçirgenliğe sahip olması, hızlı emilim, hızlı etki başlangıcı, hasta için daha iyi uyum ve konfor ve oral ilaç dağıtım sistemleri gibi diğer dağıtım sistemlerine kıyasla sürekli ve uzun süreli etkiye sahip olması da nazal ilaç dağıtım sisteminin sağlamış olduğu avantajlardır [20].

Nazal ilaç dağıtım sisteminin en büyük zorluğu, nazal mukozanın bireyler arasındaki değişkenliği nedeniyle ilaç emiliminin değişkenliğidir. Bu durum tutarsız ilaç dağıtımına ve öngörülemeyen terapötik sonuçlara yol açabilmektedir.

2.1.3 Parenteral İlaç Dağıtım Sistemleri

Parenteral kelime anlamı olarak maddelerin gastrointestinal sistem dışındaki yollarla vücuda girmesi anlamına gelmektedir. Bu yöntemde etken madde vücut içerisinde değil damar yolundan veya kas içine, çoğunlukla bir şırınga yardımıyla enjekte edilmesiyle vücuda alınmaktadır.

Parenteral ilaç dağıtımı, farklı tiplerde enjeksiyonlarla gerçekleştirilebilmektedir. Bunlar arasında intravenöz, intramüsküler, subkütan enjeksiyonlar bulunmaktadır. İntravenöz enjeksiyonu, ilacın doğrudan damar yolu ile verilmesi işlemidir. Bu yöntemle etken madde hızlı bir şekilde kana karışarak etkisini göstermektedir. İntramüsküler enjeksiyon, etken maddenin kas içine verildiği yöntemdir. Subkütan enjeksiyonu ise, etken maddenin deri altına verilmesidir. Genellikle küçük miktarlarda ilaç uygulamaları için tercih edilmektedir. Şekil 2.4'te enjeksiyon yöntemlerinin deri üzerinde uygulamasının şematik gösterimi verilmiştir [21, 22].



Şekil 2.4 Farklı enjeksiyon uygulama yöntemlerinin şematik gösterimi [22]

Parenteral yöntemde, gastrointestinal sistemde zayıf emilenler veya hızla metabolize olanlar gibi oral yol ile alınamayan ilaçlar kolaylık alınabilmektedir. Parenteral ilaç dağıtımı aynı zamanda hızlı etki başlangıcı ve hassas dozajlama sağlayarak acil durumlar için önemli bir uygulama yolu olarak kullanılmaktadır. Bununla birlikte, parenteral ilaç dağıtımının, enjeksiyonları uygulamak için eğitimli sağlık uzmanlarına ihtiyaç duyulması, enjeksiyon bölgesinde ağrı veya rahatsızlık potansiyeli ve enfeksiyon riski gibi bazı dezavantajları da bulunmaktadır.

2.1.4 Transdermal İlaç Dağıtım Sistemleri

Yeryüzünde yaşamın başlangıcından bu yana, insanlar kozmetik ve tedavi edici ajanlar olarak ciltlerine birçok madde uygulamıştır. Ancak cildin uzun süreli ilaç verme yolu olarak kullanılmaya başlanması yirminci yüzyılı bulmuştur [23].

Transdermal yöntemde, etken maddenin bir yama veya krem formunda deri yoluyla kontrollü bir şekilde emilmesi sonucunda kan dolaşımına karışması ile vücuda alınmaktadır. Bu yöntem, ilaçların uzun bir süre boyunca sürekli ve kontrollü bir şekilde verilmesine olanak tanıyarak sık sık oral dozajlama veya enjeksiyon ihtiyacını ortadan kaldırmaktadır.

TİDS'in diğer ilaç dağıtım sistemlerine göre başlıca avantajı etken maddenin vücuda kontrollü bir şekilde ve belirli bir konsantrasyonda uzun süreler boyunca verilebiliyor olmasıdır. Bu sayede dozajlama sıklığı azalarak daha stabil bir salınım sağlanmakta, oral uygulamada meydana gelebilecek etken madde konsantrasyonundaki dalgalanmalar önlenmekte, toksisite veya yan etki riski en aza indirgenmekte ve etken madde gastrointestinal sistemden geçmediği için vücut içerisinde herhangi bir kayıp oluşmamaktadır. TİDS'de uygulama bir yama veya krem ile deri üzerinden gerçekleştirildiğinden hasta tarafında da uygulaması oldukça kolay bir yöntemdir. Deri üzerinden istenilen bölgeye hızlı bir şekilde müdahale edilmesine olanak sağlamaktadır.

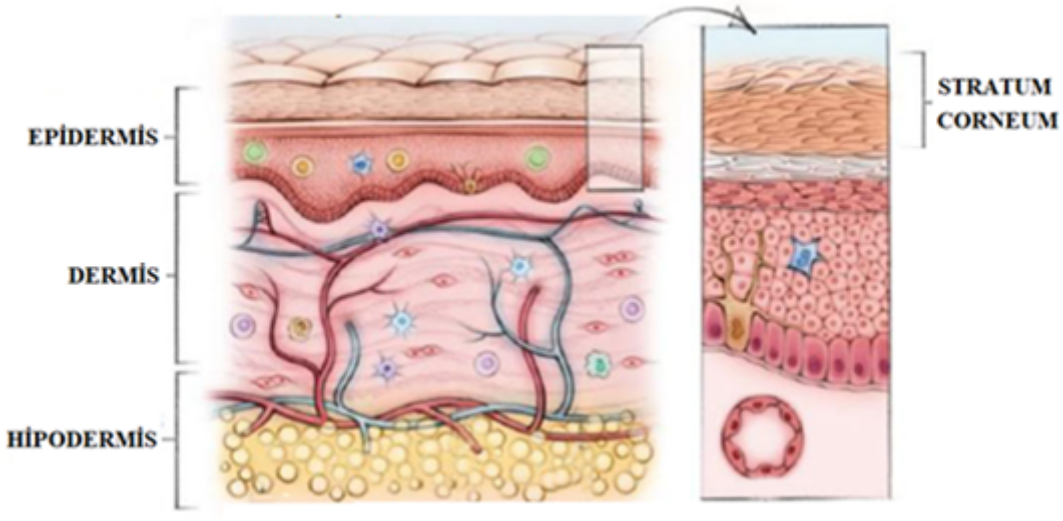
TİDS'nde en büyük engel ise deri üzerindeki koruyucu katman olan epidermis tabakasının en dış yüzeyinde bulunan stratum corneum tabakasıdır. Bu tabaka son derece organize lipit yapısı nedeniyle deri üzerinden yalnızca sınırlı sayıda etken maddenin vücuda emilimine izin vermektedir. Büyük molekül ağırlığına sahip makromoleküllerin vücuda nüfus etmesi bu tabaka sayesinde engellenmektedir [24].

Deri, insan vücudunda bulunan erişimi en kolay ve en geniş organdır. Yetişkinlerde yaklaşık 2 metrekarelik bir yüzey alanına sahip olan deri vücudu dış etkenlere karşı korumakla görevlidir. Cildin geniş yüzey alanına rağmen, ilaçlar ve aşılar dahil

olmak üzere bileşiklerin terapötik olarak cildi geçmesi zordur. Aynı zamanda etken maddelerin transdermal yöntem ile vücuda alınmasının karşısındaki ana engellerden biridir.

Deri dıştan içe doğru epidermis, dermis ve hipodermis olmak üzere üç ana tabakadan oluşmaktadır. Derideki ana bariyer, derinin en dış tabakası olan stratum corneum tabakasıdır. Bu tabaka 10-15 μm kalınlığında olmakla beraber hücreleri arası bir lipid matriks içine gömülü korneositlerden oluşmaktadır. Stratum corneum'un altında 50-100 μm kalınlığında hücresel, avasküler bir doku olan canlı epidermis tabakası bulunmaktadır. Stratum corneum ve canlı epidermis tabakası birlikte tam epidermisi oluşturmaktadır. Bu tabaka UV ışınları, bakteriler, kimyasallar gibi dış etkenlere karşı bariyer görevi görerek vücudu korumaktadır.

Dermis tabakası, 2- 4 mm kalınlığa sahip, derinin en kalın tabakasıdır. Üst tabakası olan 100-200 μm kalınlığındaki papiller dermis, ince kolajen demetleri, elastin lifleri ve fibrositlerden oluşur. Ayrıca su, elektrolitler, plazma proteinleri ve polisakkarit-polipeptit kompleksleri de vardır. Bu tabakanın altında kalın kolajen demetleri ve kaba elastik liflerden oluşan retiküler dermis yer almaktadır. Retiküler dermisin altında, birkaç milimetreye kadar kalınlığa sahip olabilen hipodermis (deri altı yağ dokusu) yer almaktadır. Yağ mikrolobülleri ve fibröz kolajenden oluşan bu doku aynı zamanda kan damarları, lenfatikler ve sinirler içermektedir. Şekil 2.5'te derinin yapısının katmanları gösterilmiştir.



Şekil 2.5 Deri yapısının katmanları [2]

TİDS'nin etkili bir şekilde kullanılması ve etken maddenin vucüda nüfuz edebilmesi için epidermisin en dış yüzeyi olan stratum corneum tabakasının aşılması gerekmektedir.

Deri geçirgenliğini arttırmak için kimyasal/lipit arttırıcılardan iyontoforez ve elektroporasyon kullanan elektrik alanlarına, ultrason veya fotoakustik etkilerle oluşturulan basınç dalgalarına kadar bir dizi farklı yaklaşım üzerinde çalışılmıştır. Mekanizmaların hepsi farklı olsa da ortak amaçları deri üzerinde moleküllerin geçebileceği büyüklükte "delikler" oluşturmak için stratum corneum yapısını bozmaktır [25].

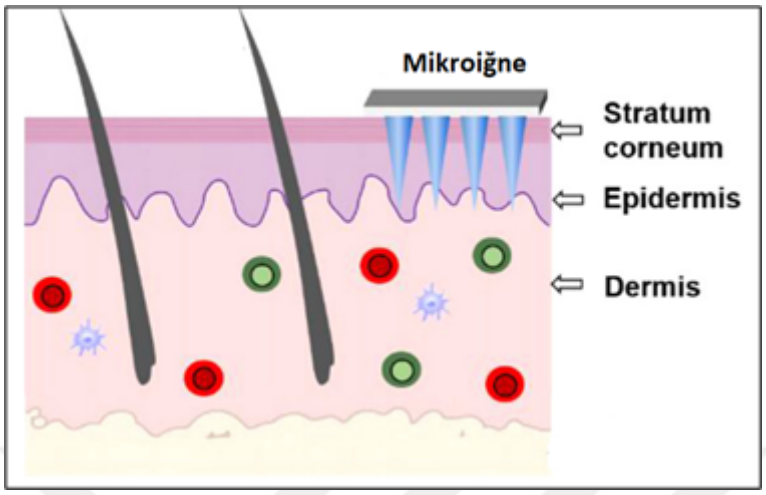
Alternatif bir yaklaşım, mikroskobik iğne dizileri kullanarak mikron boyutlarında daha büyük taşıma yolları oluşturmayı içermektedir. Bu yollar moleküler boyutlardan çok daha büyüktür ve bu nedenle makromoleküllerin yanı sıra muhtemelen supramoleküler komplekslerin ve mikropartiküllerin taşınmasına da kolayca izin verebilmektedir. İlaç boyutlarına göre çok büyük olmalarına rağmen, klinik uzunluk ölçeğinde küçük kalmaktadırlar. Güvenlik çalışmalarının yapılması gerekmekle birlikte, derideki mikron ölçeğindeki deliklerin, hipodermik iğnelerin açtığı deliklerden veya günlük hayatta karşılaşılan küçük deri sıyrıklarından daha küçük olduğu göz önüne alındığında, güvenli olabileceği öne sürülmektedir [26].

2.2 Mikroiğneler

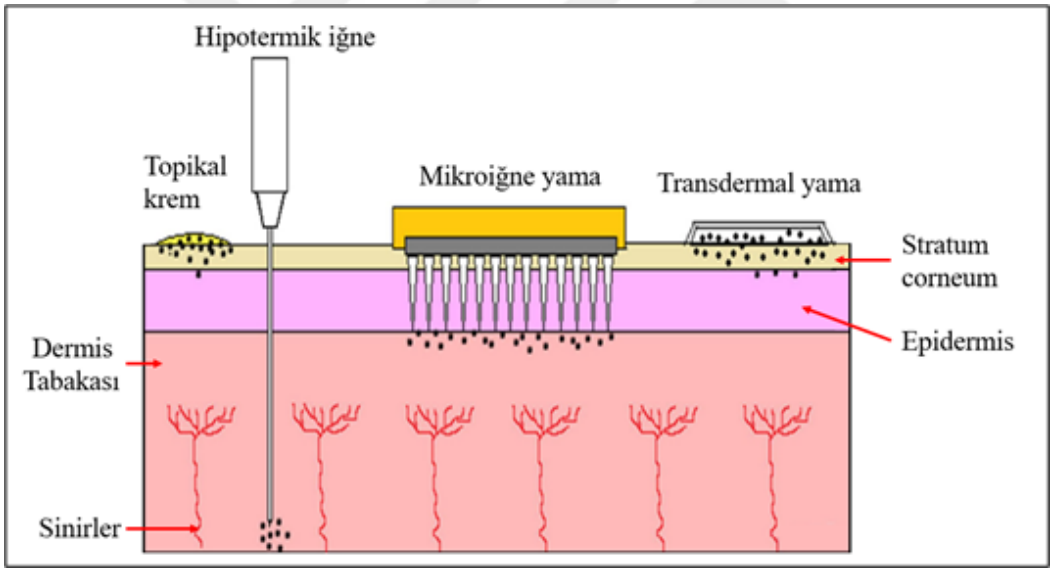
Mikroiğneler, bir yama üzerinde bulunan 150-2000 μm arasında uzunlukları olan onlarca mikro boyutlu iğnelerden oluşmaktadır. Yama üzerinde bulunan bu iğnelerin şekilleri, kalınlıkları ve boyları çok çeşitli olarak tasarlanabilmektedir. Bu mikroiğne yamalar sayesinde deri üzerinde bulunun stratum corneum tabakası aşılarak, minimal invaziv bir şekilde yüzlerce mikro kanal oluşturarak etken maddenin vucüda nüfuzunu önemli ölçüde artmaktadır. Bu işlem sırasında mikroiğneler herhangi bir kan damarına veya sinirlere temas etmediğinden hiçbir ağrı veya kanama oluşmamaktadır. Mikroiğne yamanın deri üzerindeki uygulamasını şematik olarak şekil 2.6'da gösterilmiştir [27, 28].

Mikroiğneler genellikle canlı epidermise nüfuz edecek ve esas olarak derin dermal tabakada bulunan kan damarları ve sinir liflerıyle temastan kaçınacak şekilde tasarlanmış olması nedeniyle geleneksel hipotermik iğnelere göre çok daha az invazivdir. Bundan dolayı hastalar için çok daha az ağrı ve rahatsızlık oluşturmaktadır. Ayrıca mikroiğneler hastaların kendi kendilerine uygulamasına olanak sağlayacak şekilde tasarlandıkları için özel beceri veya personel gerektirmezler. Sadece cildin üst katmanlarına nüfuz ettiği için enfeksiyon riski çok daha azdır. Topikal krem, hipotermik iğne, transdermal yama ve mikroiğne yamanın derinin hangi katmanına etki ettiği şekil 2.7'de gösterilmiştir. Görselde hipotermik iğne sinirlere temas ederken mikroiğne yama boyutu sadece

epidermis tabakasını geçecek şekildedir. Topikal krem ve transdermal yama ise mikroiğne yamaya göre çok daha yüzeysel kalarak mikroiğne yamalar kadar efektif çalışmamaktadırlar [29–31].



Şekil 2.6 Mikroiğne yamanın deri üzerine uygulanması[29]



Şekil 2.7 Transdermal uygulamaların deri üzerindeki karşılaştırılması [32]

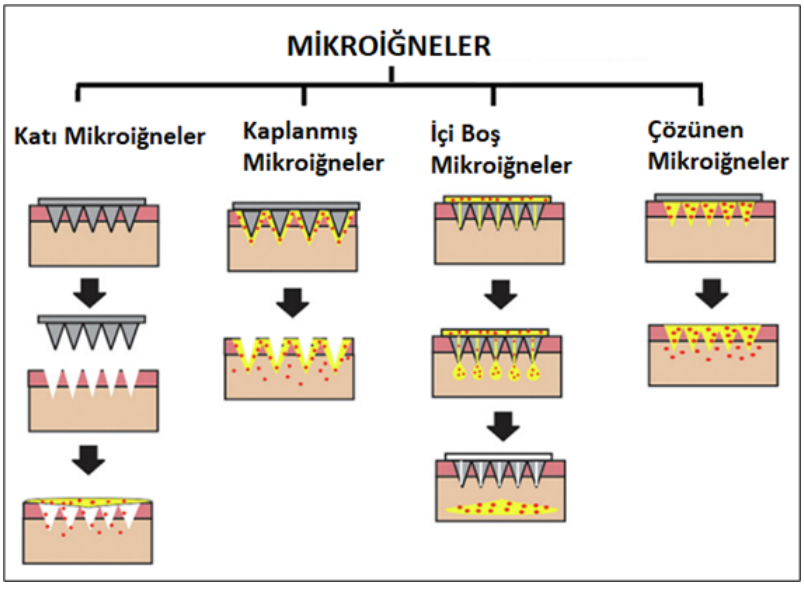
Transdermal ilaç dağıtım sistemlerinde mikroiğne yamalarının kullanımının birçok avantajı bulunmaktadır. En büyük avantajı etken maddenin stratum corneum tabakasını aşarak doğrudan vücuda verilmesine, sadece küçük moleküllerin değil aynı zamanda makro moleküllerinde vücut içerisine alınmasına olanak sağlamasıdır. Bu sayede etken maddenin aktivasyonu hızlı bir şekilde başlamaktadır. Ayrıca mikroiğne yamada bulunan ilaç formülasyonu kontrol edilerek doğru oranda etken madde dozu sağlanabilmesi ve İlaç dağıtımında gastrointestinal sistem pas geçildiği için etken maddenin herhangi bir etkileşime

girmemesinden dolayı yüksek ilaç biyoyararlanımına sahiptirler. Mikroiğneler küçük uzunlukları ve boyutları nedeniyle ağrısız ve güvenli olmalarının yanı sıra biyolojik olarak da tehlikeli olan kesici-delici alet kullanımı azaltmaktadırlar. Tüm bu avantajlarının yanı sıra; küçük boyutları nedeniyle ilaç dozu sınırlı olması, kırılgan yapıları nedeniyle mikroiğne yamayı hastaya ulaştırma sırasında ekstra korumaya ihtiyaç duyulması ve bazı kişilerde alerjik reaksiyon gösterebiliyor olması gibi dezavantajları da bulunmaktadır [32, 33].

Mikroiğnelerin malzemeleri, üretim yöntemleri, özellikleri, işlevleri ve morfolojileri kullanımlarına göre farklılıklar gösterebilmektedir. [30]

2.2.1 Mikroiğne Yamaların Sınıflandırılması

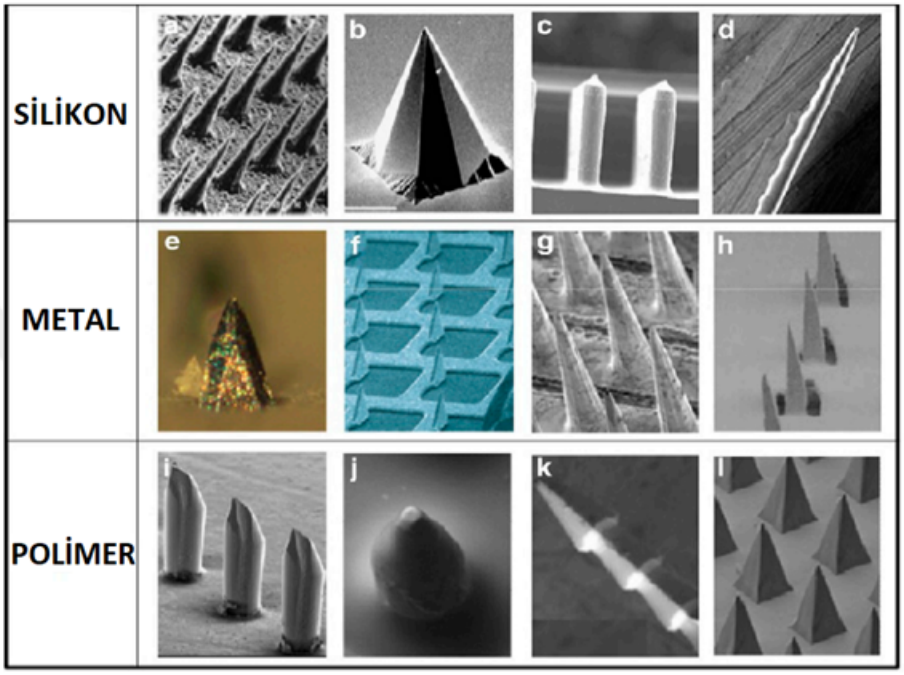
Son yirmi yılda, teknolojinin gelişmesiyle birlikte çeşitli mikroiğne türleri geliştirilmiştir. Genel olarak, mikroiğneler uygulama yöntemi, bileşim malzemesi, geometrik tasarımı ve üretim süreci gibi birden fazla parametreye göre sınıflandırılmaktadır. Mikroiğne tasarımı, uygulama yöntemine, mikroiğnenin türüne ve uygulanacak ilaçların etkisine bağlı olarak değişmekle birlikte, çoğu yamanın belirli ortak özellikleri vardır. Tipik bir mikroiğne, 150-2000 μm uzunluğunda, 50-500 μm genişliğinde ve 1-25 μm uç kalınlığında konik keskin bir uç şeklindedir.Mikroiğneler; katı, içi boş, çözünen ve kaplanmış olmak üzere dört ana grupta incelenmektedir. Her bir mikroiğne çeşidi farklı çalışma mekanizmalarıyla etken maddenin vücut içerisine alınmasında rol oynamaktadır. Şekil 2.8'de dört farklı mikroiğne çeşidinin, deri üzerindeki uygulamalarının nasıl gerçekleştiği şematik olarak gösterilmiştir [29, 32, 33].



Şekil 2.8 Mikroiğne modelleri ve uygulama yöntemleri [22]

2.2.1.1 Katı Mikroiğneler

Katı mikroiğneler, deri üzerinde geçirgenliği arttırmak için mikron ölçeğinde kanallar oluşturmak için bir ön işlem olarak kullanılmaktadır. Bu tip mikroiğneler genellikle paslanmaz çelik, titanyum veya silikon gibi malzemelerden üretilmektedir. Kullanılan iğne ucu çeşitli şekillerde olabilmektedir. Şekil 2.9'da çeşitli malzemelerden üretilmiş katı mikroiğneler gösterilmiştir.



Şekil 2.9 Çeşitli malzemelerden üretilmiş katı mikroiğneler [34]

Katı mikroiğneler yardımıyla deri üzerinde bulunan stratum corneum tabakasına aşılarak dermis tabakasına difüzyona izin verilir ve böylece biyoyararlanım arttırılır. Mikroiğne üzerinde herhangi bir etken madde bulunmaz. İlaç formülasyonu, oluşturulan mikro kanallar üzerine topikal olarak uygulanarak bu kanallar üzerinden etken maddenin difüzyon yoluyla vücuda emilimi sağlanmaktadır. Katı mikroiğnelerin yardımıyla ciltten emilmeyen ilaçların da transdermal olarak kullanımının önü açılmıştır [8, 30, 33, 35].

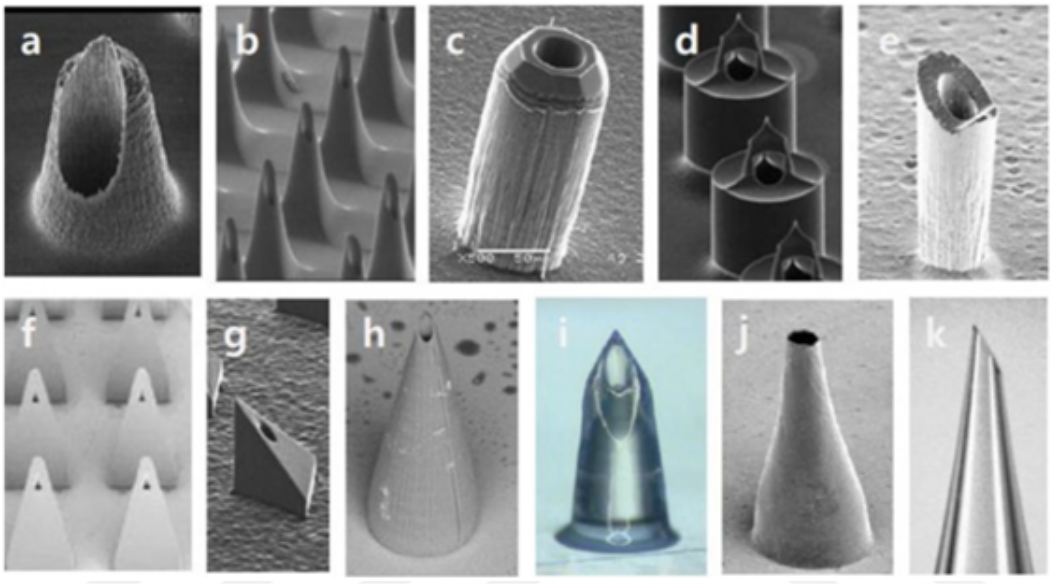
Katı mikroiğne kullanımının sağlamış olduğu avantajların yanı sıra oluşturulan mikron kanallardan çeşitli toksin maddeler veya patojen mikroorganizmaların difüzyon yoluyla vücuda emilme riski de bulunmaktadır [34].

2.2.1.2 İçi Boş Mikroiğneler

İçi boş mikroiğneler klasik hipotermik iğnelere oldukça benzer bir yapıya sahiptir. Bu tip mikroiğnelerin iç kısmı şekil 2.10'da da görüldüğü gibi boştur. Bu boşluklarda ilaç formülasyonu bulunmaktadır. Deri üzerinde bu mikroiğneler

uygulandığında etken madde doğrudan dermis tabakasına iletilir. Çoğunlukla proteinler, aşılar ve oligonükleotidler gibi yüksek moleküler ağırlıklı bileşikler için kullanılmaktadır [30]

İçi boş mikroiğnelerde ilaç formülasyonun dağıtım hızı, akış hızı ve tahrik hızları ayarlanabilmektedir. Ayrıca bu mikroiğneler, iğnenin içindeki boş alana daha fazla miktarda ilaç yerleştirilebildiği için katı mikroiğnelere göre daha yüksek dozda ilaç uygulama kapasitesine sahiptirler [35]



Şekil 2.10 Farklı modellerde içi boş mikroiğneler [34]

2.2.1.3 Çözünen Mikroiğneler

Çözünebilir mikroiğneler genellikle iyi biyouyumluluk, düşük toksisite, iyi plastisite, düşük maliyet, inert özelliklere sahip çözünebilir veya bozunabilir polimerler ve karbonhidratlardan yapılmaktadır. Bu tip mikroiğnelerde etken madde iğne gövdesinde dağıtılabilir veya kapsüllenebilir. Uygulama sırasında mikroiğne cilde yerleştirilerek stratum corneum tabakası aşılarak iğne gövdesi ile deri arasındaki arayüzey çözünmektedir. Çözünmeyle beraber etken madde lokal olarak vücuda nüfuz eder. Bu tip mikroiğneler tedavi ihtiyaçlarına göre farklı malzemelerden veya çeşitli iğne gövdesi modelleri seçilerek hızlı, kontrollü, sürekli ve uyaran-yanıt dağıtımı değiştirilerek mikroiğneler özelleştirilebilmektedir [6, 30, 32].

Diğer mikroiğne türleriyle karşılaştırıldığında, çözünür mikroiğne basit bir hazırlama süreci, zengin hazırlama malzemeleri, düşük çapraz enfeksiyon riski ve keskin madde atık kalıntısı olmaması gibi avantajları bulunmaktadır. Ayrıca tek bir adımda hasta üzerinde uygulanabilmektedir [34]

Çözünen mikroiğneler mikro kalıplama, döküm veya elektro-eğirme gibi çeşitli üretim yöntemleri kullanılarak üretilebilmektedir. Genel olarak, üretim süreci etken maddenin polimer veya başka bir malzeme ile karıştırılmasını ve ardından karışımın bir mikroiğne dizisi halinde dökülmesi veya kalıplanması ile gerçekleşmektedir.

2.2.1.4 Kaplanmış Mikroiğneler

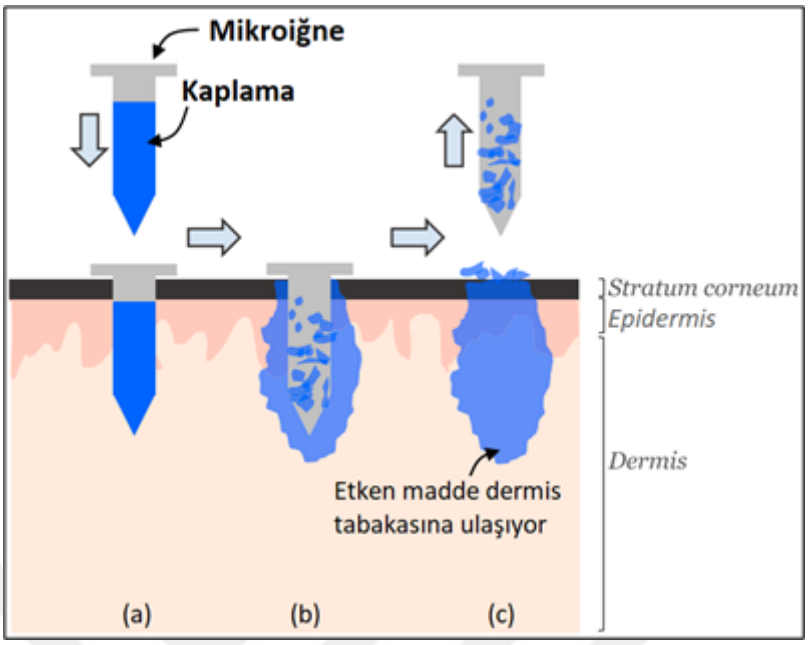
Kaplanmış mikroiğneler, malzemeleri ve üretim yöntemleri açısından katı mikroiğnelere benzemekle beraber iki ana işlevi bulunmaktadır. Birincisi stratum corneum tabakasını aşmak, diğeri ise iğne yüzeyine uygulanan kaplama sayesinde istenilen etken maddenin vücuda alınmasını sağlamaktır. Katı mikroiğnelerin iğne gövdesi üzerine çeşitli yöntemlerle ince bir film tabakası ile kaplanmasıyla elde edilmektedir. Katı mikroiğnelerde olduğu gibi deri üzerine uygulanmasıyla birlikte stratum corneum tabakasını aşan birçok mikron boyutlu kanallar oluşturulur. İğne üzerine yapılan kaplama içerisinde bulunan etken madde, oluşturulan bu kanallar vasıtasıyla vücuda alınmaktadır. Katı mikroiğneler ile karşılaştırıldığında tek bir uygulamada ilaç dağıtımı tamamlanabilmektedir. Ancak maksimum ilaç dozu, sadece iğne yüzeylerindeki kaplamanın emilmesi nedeniyle diğer mikroiğne çeşitlerine göre düşük kalmaktadır [6, 29].

Kaplanmış bir mikroiğne çok yönlü bir iletim sistemidir. Aynı mikroiğne yaması, küçük moleküllerden proteinlere, DNA'ya, virüslere ve hatta mikropartiküllere kadar geniş bir yelpazedeki materyallerin iletimi için kullanılabilmektedir. Kapsüllenmiş ilaç formülasyonu değiştirildiğinde veya matrisinde farklı bir ilaç dağıldığında mekanik özellikleri değişebilen çözünebilir mikroiğnenin aksine, katı bir mikroiğnenin mekanik özellikleri, yüzeyine farklı bir ilaç kaplandığında. Ayrıca, kaplanmış mikroiğne sistemi sadece cilt için değil aynı zamanda göz ve ağız boşluğu için de bir dağıtım sistemi olarak değerlendirilmiştir [36].

Kaplanmış mikroiğnenin çalışma prensibi şekil 2.11'de şematik olarak gösterilmiştir. Şekil 2.11 (a)'da kaplanmış mikroiğne deri üzerine uygulaması, şekil 2.11 (b)'de stratum corneum tabakası aşılarak etken madde dermis tabakasına nüfuz etmesi, şekil 2.11 (c)'de ise mikroiğne deri üzerinden çıkartılma işlemlerini göstermektedir. Deri üzerinden çıkarılan mikroiğlerin kaplaması deri altında kalmaktadır ve bu sayede mikroiğne çıkarılsa bile vücut içerisinde ilaç salınımı devam edebilmektedir.

Kaplanmış mikroiğnelerde, iğne yüzeylerinin homojen bir şekilde kaplanması ve taban yüzeyinde herhangi bir kaplama bulunmaması mikroiğnenin kalitesini ve etkinliği arttırmaktadır. Bu kaliteyi sağlamak için farklı kaplama yöntemleri

geliştirilmiştir. Bu yöntemlerin başında daldırarak kaplama yöntemi ve sprey yöntemi ile gelmektedir.

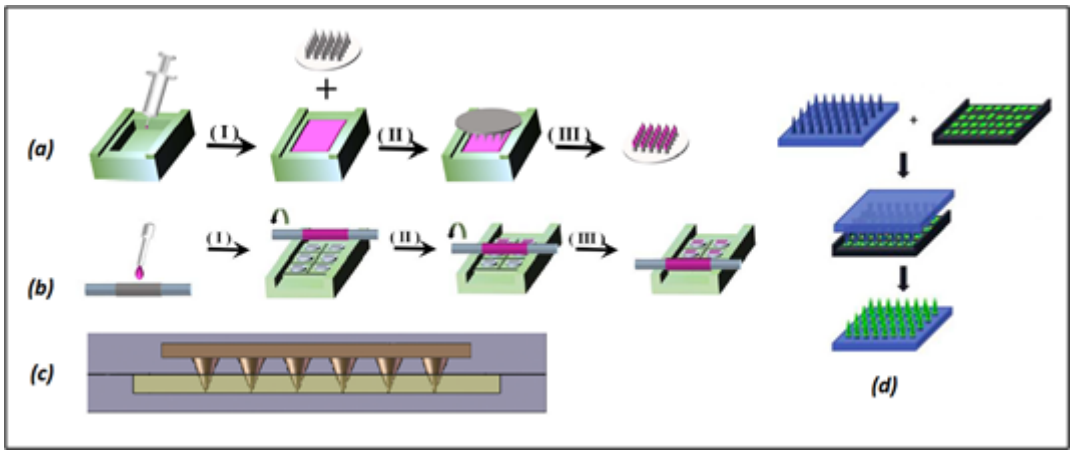


Şekil 2.11 Kaplanmış mikroiğnenin çalışma prensibinin şematik gösterimi [36]

- Daldırma yöntemi;

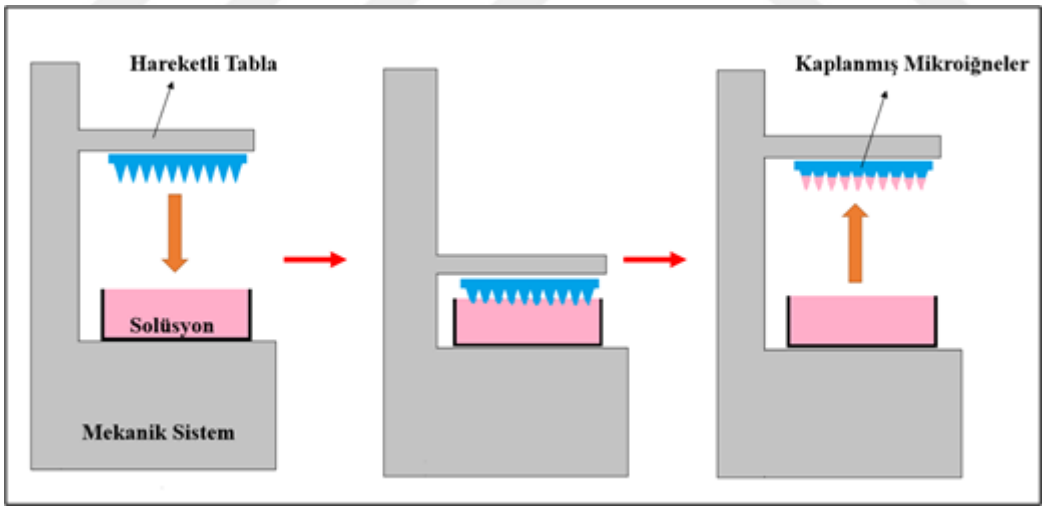
Mikroiğnelerin kaplanmasında daldırma yöntemi sıklıkla tercih edilen en basit yöntemdir. Bu yöntemde mikroiğneler daha önceden hazırlanmış etken madde yüklü çözeltiye daldırılır ve ardından kontrollü bir hızda geri çekilir. Mikroiğneler, kaplama çözeltisinde çekilince iğne yüzeylerinde üzerinde sıvı bir film tabakası oluşturmaktadır. Oluşan film tabakasındaki çözücü buharlaştığında, sıvıda bulunan etken madde mikroiğne yüzeyinde bir kaplama olarak birikmektedir.

Etken madde yüklü kaplama çözeltisinin yüzey gerilimi mikroiğne boyunca kılcal harekete yol açarak kaplama çözeltisinin mikroiğne yamanın düz alt tabakasına temas etmesine neden olabilmektedir. Bunu önlemek için farklı yöntemlerde daldırma prosesleri geliştirilmiştir. Mikroiğnelerin, sadece kaplama çözeltisine temas edecek şekilde, taban alt tabakanın kaplama çözeltisine temas etmesini önlemek için bir maskeleme plakasının kullanılması geliştirilen yöntemlerden biridir. Bu yöntemde mikroiğneler belli yüksekliğe sahip plakalar üzerine yerleştirilerek kaplama solüsyonuna daldırılır. Plakanın yüksekliği, mikroiğnelerin tamamını girmesini engellemektedir ancak bu yöntemde plaka yüksekliği değiştirilemediği için kaplama yüksekliğini ayarlamak mümkün değildir. Literatürde çok sayıda ve farklı şekillerde maskeleme yönteminin kullanıldığı görülmektedir. Bu yöntemlerden bazıları şekil 2.12'de gösterilmiştir.



Şekil 2.12 Farklı maskeleme plaka örnekleri [7, 36, 37]

Geliştirilen bir diğer yöntem ise teknolojinin gelişmesiyle birlikte mikron derecesinde hassasiyete sahip mekanik sistemlerin kullanılmasıdır. Bu sistemlerde mikroiğneler haraketli tablaya sabitlenerek hassas mekanik sistem yardımıyla kaplama çözeltisine daldırılır. Çözeltide belli bir süre bekletilen mikroiğneler uygun hızda solüsyonda çıkartılır. Bu işlemde kaplama yüksekliği maskeleme plakalarının aksine çok rahat bir şekilde ayarlanabilmekte, taban alt tabakanın kaplama solüsyonuna temas etmesi yüksek oranda engellenebilmektedir. Şekil 2.13'te hassas mekanik sistemin çalışma prensibi şematik olarak gösterilmiştir.



Şekil 2.13 Hassas mekanik sistemin çalışma prensibi

- Sprey kaplama yöntemi;

Sprey kaplama, mikroiğnelerin kaplanması için kullanılan bir diğer yaygın yöntemlerden biridir. Bu yöntemde kaplama, hazırlanan çözeltinin bir sprey nozülü kullanılarak ince damlacıklar halinde atomize olarak mikroiğnelerin yüzeyine

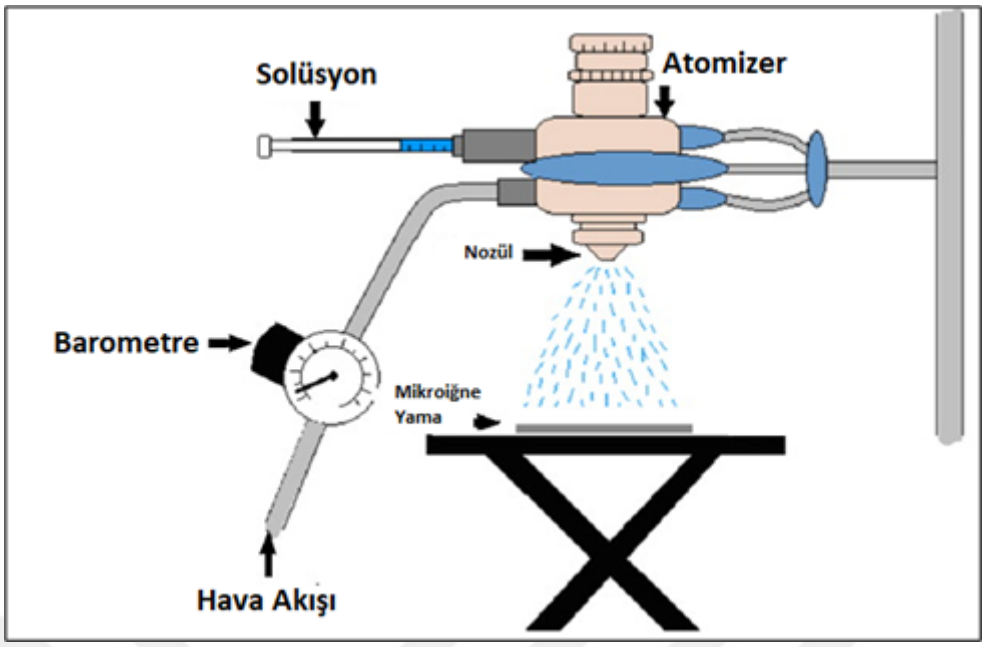
püskürtülerek elde edilmektedir. Damlacıklar geleneksel olarak nitrojen veya basınçlı hava gibi bir gaz tarafından mikroiğne yüzeyine doğru itilerek mikroiğne yüzeyinde bir kaplama oluşturulur. Kaplama çözeltisinin atomizasyonu sonucunda oluşan damlacık boyutu, işleme parametreleri olan nozül tasarımı, kaplama çözeltisinin fizikokimyasal özellikleri (yüzey gerilimi, viskozite ve yoğunluk) ve hava-sıvı kütle oranı gibi faktörlere bağlı olarak değişiklik gösterebilir ve ayarlanabilmektedir.

Püskürtme hızı; atomizasyon hava basıncından, tabanca-yüzey mesafesinden ve hava başlığı ayarından etkilenmektedir. Hava başlığı ayarı ile nozülden çıkan hava akış hızını değiştirilebilmektedir. Hava başlığı ayarı aynı zamanda nozuldan çıkan sıvı damlacıklarının konisinin püskürtme açısını da kontrol etmektedir. Hava başlığı ayarının değiştirilmesiyle püskürtme açısı kontrol edilebilmektedir. Püskürtme açısı ne kadar keskin olursa, sprey tarafından kaplanan yüzey alanı o kadar küçük ve sprey yoğunluğu o kadar büyük olmaktadır. Biriktirmeden sonra çözelti damlacıklarının birleşmesi, alt tabakanın bileşiminden, kaplama çözeltisinin fizikokimyasal özelliklerinden ve biriktirilen damlacık boyutundan etkilenmektedir. Şekil 2.14'te basınçlı hava ile kaplama yöntemi şematik olarak gösterilmiştir [38].

Damlacıkları oluşturmak için sıvı basıncı kullanan geleneksel sprey kaplama yöntemine bir varyasyon olarak, mikroiğneleri kaplamak için elektrohidrodinamik atomizasyon (EHDA) yöntemi adı verilen bir elektro-spreyleme tekniği de kullanılmaktadır. Bu yöntemde damlacıkları oluşturmak için elektrik potansiyeli kullanılmaktadır. Damlacıkların oluşumunu sağlamak için mikroiğne yaması topraklanırken nozüle yüksek voltaj verilmektedir [36].

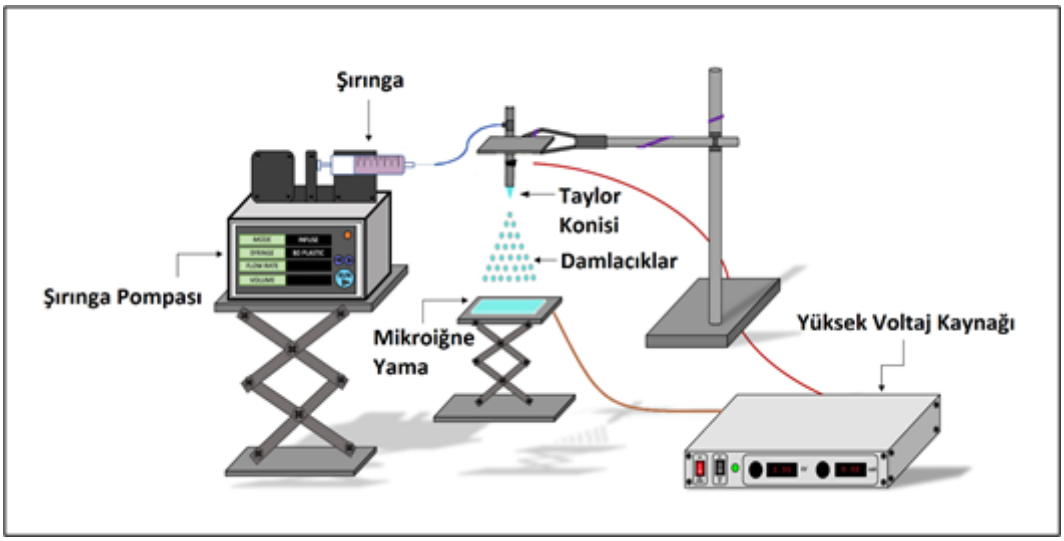
EHDA elektrostatik kuvvetler prensibine göre çalışmaktadır. İletken bir sıvıya yüksek voltaj uygulandığında, bir iğnenin veya nozülün ucunda bir Taylor konisi oluşmaktadır. Sıvının yüzey gerilimi ve elektrik alanı, sıvıyı uçta yüksek bir eğriliğe sahip konik bir şekil oluşturmaya zorlar ve voltaj belirli bir eşiğin ötesine yükseltildiğinde, koninin ucundan küçük damlacıklara ayrılır. EHDA yöntemiyle nano boyutlu damlacıklar elde edilebilmektedir. EHDA'nın avantajı, çözeltinin voltajını ve akış hızını ayarlayarak damlacık boyutunun ve dağılımının hassas bir şekilde kontrol edilmesine izin vermesidir. Böylece mikroiğne yüzeyinde kontrollü bir kalınlığa sahip tek tip kaplamaların oluşturulmasına imkân sağlanmaktadır. Damlacıklar elektrik yüklü olduğundan ve topraklanmış mikroiğne dizisine çekildiğinden, EHDA ayrıca yüksek bir kaplama verimliliği sunmaktadır [39, 40]

Şekil 2.15'te EHDA prosesi şematik olarak gösterilmiştir. Bu prosesde ilaç yüklü



Şekil 2.14 Basınçlı hava ile sprey kaplama prosesi [38]

çözelti şırıngaya alınarak şırınga pompasına yerleştirilir. Şırınga ile metal nozül arasında hortum bağlantısı sağlanır. Yüksek voltaj kaynağından çıkan (+) kutup metal nozüle, (-) kutup toplayıcı tabakaya yerleştirilir. Çözelti nozül ucuna doğru ilerlerken yüksek gelirimden dolayı nozül ucunda taylor konisi oluşur. Taylor konisinden kopan damlacıklar (-) kutuba doğru nüfuz ederek toplayıcı tabakada bulunan mikroiğne yama üzerinde ince bir film tabakası oluşturmaktadır.



Şekil 2.15 EHDA Prosesi [39]

Ancak sprey kaplamanın da bazı sınırlamaları bulunmaktadır. Sorunlardan biri, kaplama malzemesinin israfına ve çevrenin kirlenmesine neden olabilecek aşırı püskürtme potansiyelidir. Bu sorunu hafifletmek için sprey kaplama, sprey kabini

veya eldiven kutusu gibi kapalı bir ortamda gerçekleştirilebilir. Bir başka sınırlama da sprey damlacıklarının mikroiğne yüzeyi üzerinde eşit dağılmaması nedeniyle homojen olmayan kaplama potansiyelidir. Bu sorunu gidermek için birden fazla püskürtme geçişi veya diğer işlem sonrası tekniklere ihtiyaç duyulabilmektedir.

2.2.2 Mikroiğne Yamalarda Kullanılan Malzemeler

Mikroiğneler, geniş bir uygulama yelpazesine sahiptirler. Bu nedenle mikroiğnelerin malzemeleri ve üretim yöntemleri kullanım alanlarına göre farklılıklar göstermektedir. Mikroiğnelerde, yamanın tasarımına veya bileşenlerine bağlı olarak metalden polimere kadar çeşitli malzemeler kullanılmaktadır. Genel olarak, mikroiğne malzemeleri cilde yerleştirme için yeterli mekanik güce sahip olmalıdır. Çözünmeyen mikroiğneler inerttir, biyouyumludur ve bağışıklık tepkisine neden olmadan cilde yerleştirmek için yeterince güçlü mekanik özelliklere sahiptiler. Kaplanmış ve çözünen mikroiğne yamaların ise matrisleri genellikle suda çözünür ve biyouyumlu olmalıdır. Ayrıca, toksisiteye neden olmadan vücutta çözünmeli veya parçalanmalıdır. Matrisler ve ilaçlar arasındaki uyumluluk, mikroiğneli yamaların üretim süreci, depolanması ve taşınması sırasında kritik önem arz etmektedir [33, 36].

2.2.2.1 Silikon Mikroiğneler

İlk mikroiğne yama 1990'larda silikon malzemeden üretilmiştir. Silikon, cilde yerleştirme için yeterli mekanik güce sahiptir; bu nedenle, katı ve kaplamalı mikroiğnelerin üretiminde sıklıkla kullanılmaktadır. Silikon doğada anizotropiktir ve kristal bir yapıya sahiptir. Özellikleri, farklı elastik modüller gösteren kristal kafes içindeki hizalamaya bağlı olarak değişkenlik göstermektedir. Esnek yapısı, farklı boyut ve şekillerde iğneler üretilmesine olanak sağlamaktadır ancak silikonun maliyeti ve zaman alan karmaşık üretim süreci, mikroiğnede kullanımını sınırlamaktadır. Ayrıca silikon malzeme diğer malzemelere göre nispeten daha kırılgan olduğu için bazı biyouyumluluk sorunları bulunmaktadır. Bazı kısımları kırılarak ciltte kalabilmekte böylece sağlık sorunlarına neden olabilmektedir [32, 33].

2.2.2.2 Polimer Mikroiğneler

Mikroiğne yama üretiminde polidimetilsiloksan (PDMS), poli(laktik-ko-glikolik asit) (PLGA) ve polikarbonat (PC) gibi polimerler biyouyumlulukları, esneklikleri ve işleme kolaylıkları nedeniyle mikroiğne üretiminde yaygın olarak kullanılmaktadır. Kullanılan polimerler suda çözünür, biyouyumlu ve

deriye yerleştirmek için yeterli mekanik dayanıma sahip olmalıdır. PDMS, iyi mekanik özelliklere sahip olması ve farklı şekillerde kolayca kalıplanabiliyor olması nedeniyle için yumuşak mikroiğneler için popüler bir seçimdir. PLGA, zamanla bozunabildiği ve kapsüllenmiş ilacı serbest bırakabildiği için ilaç dağıtım uygulamaları için yaygın olarak kullanılan ve biyolojik olarak parçalanabilir bir polimerdir. PC, yüksek en-boy oranlarına sahip içi boş mikroiğneler imal etmek için kullanılan termoplastik bir polimerdir. Polimer mikroiğne yama üretimi için en yaygın yöntem solvent döküm yöntemidir. Bu yöntem, mikroiğne yapısından ters bir kalıp elde edilmesini, üzerine bir polimer formülasyonunun dökülmesini, kurutulmasını ve ters kalıptan soyulmasını içermektedir [4, 33].

2.2.2.3 Seramik Mikroiğneler

Silikon, silikon karbür, alümina, kalsiyum fosfat ve kalsiyum sülfat gibi seramikler de yüksek mekanik dayanımları ve kimyasal inertlikleri nedeniyle mikroiğne üretiminde seramik malzemelerde kullanılmaktadır. Bu malzemeler, derin reaktif iyon aşındırma (DRIE) ve lazer mikro işleme gibi mikrofabrikasyon teknikleri kullanılarak üretilebilmektedir[33].

2.2.2.4 Metal Mikroiğneler

Paslanmaz çelik, titanyum ve nikel gibi metaller, yüksek mukavemetleri, sertlikleri ve iyi biyouyumluluk özelliklerine sahip oldukları için mikroiğnelerin imalatında kullanılmaktadır. Metal mikroiğneler mekanik özellikleri bakımından silikon mikroiğnelere göre çok daha yüksek performans göstermektedir. Bu nedenle mikroiğne üretiminde silikon malzemeye kıyasla çok daha uygun bir malzemedir [32].

2.2.3 Mikroiğne Üretim Yöntemleri

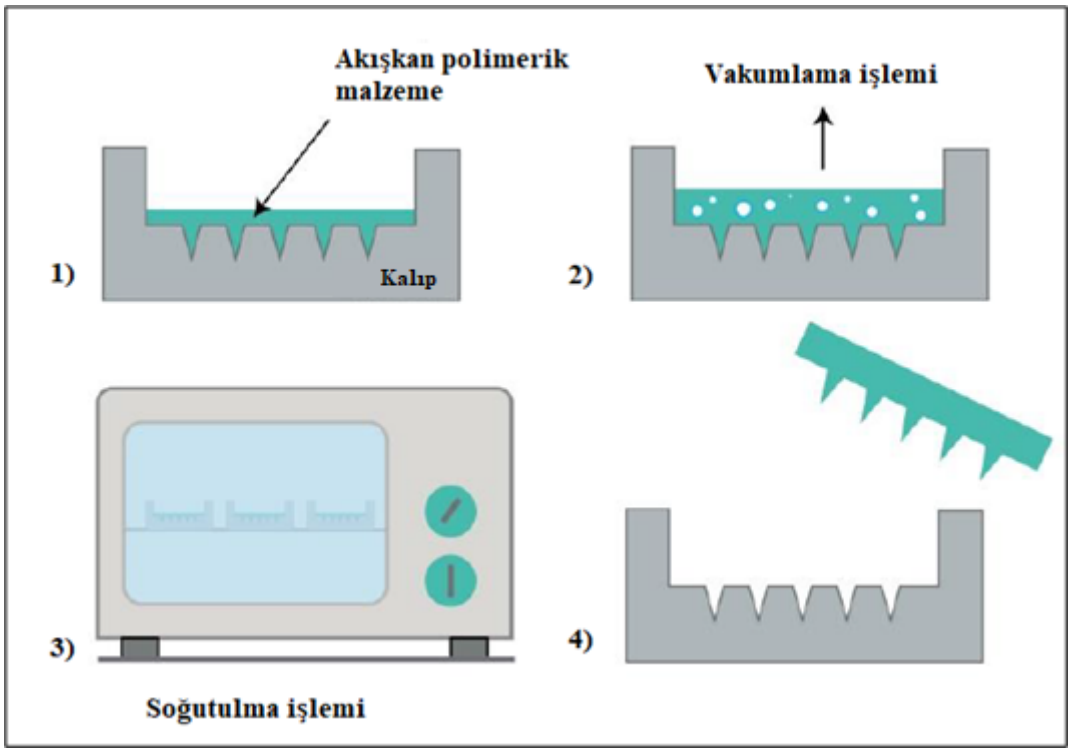
Mikroiğne yamaların üretiminde çok çeşitli yöntemler kullanılmaktadır. En sık kullanılan yöntemler mikro kalıplama, lazer kesim, mikroelektromekanik sistemler ve 3B baskı yöntemidir.

2.2.3.1 Mikro Kalıplama Yöntemi

Mikroiğnelerin üretimi için yaygın olarak kullanılan mikro kalıplama teknikleri, mikroiğne yamaların uygun maliyetli ve ölçeklenebilir bir şekilde üretilmesini olanak sağlamaktadır. Sadece polimer matrisli mikroiğne yamaların üretiminde kullanılabilmektedir. İki farklı mikro kalıplama yöntemi bulunmaktadır; bunlar

sıcak kabartma ve enjeksiyon kalıplamadır. Her iki üretim tekniği de yaygın olarak kullanılmaktadır.

Sıcak kabartma yöntemi büyük ölçekli mikroiğne üretimi için yaygın olarak kullanılan bir termoplastik kalıplama tekniğidir. Polimerik bir malzemenin cam geçiş sıcaklığının üzerinde ısıtılmasını, bir mikroiğne kalıbına bastırılarak vakum yardımıyla polimerik sıvı içerisindeki boşlukların alınması ve ardından yapıyı katılaştırmak için soğutulmasıyla ürün elde edilmektedir. Bu üretim yönteminde mikroiğnelerin yüksek verimli bir şekilde üretimi sağlanabilmektedir. Proses adımları şekil 2.16'da gösterilmiştir [41, 42]



Şekil 2.16 Mikro kalıplama yöntemiyle mikroiğne üretim aşamaları [43]

2.2.3.2 Lazer Kesim Yöntemi

Lazer kesim yöntemiyle katı mikroiğneler, metal mikroiğneler ve mikro kalıpların üretilebilmektedir. Mikroiğne üretimi için hassas ve çok yönlü bir yöntemdir. Mikroiğnelerin istenen şekli, geometrisi ve boyutları bazı bilgisayar destekli tasarım (CAD) yazılımları kullanılarak oluşturulur. Lazer enerjisi, malzemeyi katman katman aşındırarak istenilen mikroiğne şeklini ve boyutlarını oluşturarak üretim sağlanmaktadır. Lazer ablasyonu özelleştirmeye olanak tanımakla beraber polimerler, metaller ve seramikler dahil olmak üzere çeşitli malzemelerle kullanılabilir. Bu yöntem ile en çok metal malzemeli mikroiğnelerin üretimi tercih edilmektedir [41, 44]

2.2.3.3 Mikromekanik Sistemler ile Üretim Yöntemi

Mikroelektromekanik sistemler (MEMS), mikrofabrikasyon tekniklerini elektronik ve mekanik bileşenlerle bütünleştirmektedir. Mikroiğnelerin hassas ve ölçeklenebilir bir şekilde üretilmesine olanak sağlamaktadır. MEMS tabanlı mikroiğne üretimi dört temel aşamadan oluşmaktadır. İlk aşamada mikroiğnenin bilgisayar ortamında tasarımı yapılır. İkinci aşama olan fotolitografi, MEMS üretiminde temel bir süreçtir. Bir fotorezist malzemenin bir alt tabaka üzerine biriktirilmesini ve hedeflenen b ölgelerin ı şığa m aruz b ırakılması v e b u bölgeler kimyasal bir reaksiyona girerek istenen desenin alt tabaka üzerine hassas bir şekilde aktarılmasına olanak sağlamaktadır. Sonraki adım olan aşındırma işlemimde fotolitografi ile tanımlanan desene dayalı olarak malzemeyi alt tabakadan çıkarmak için yapılmaktadır. Son olarak biriktirme işleminde mikroiğnelerin işlevselliğini artırmak için alt tabaka üzerine ek katmanlar eklenebilmektedir [41, 43, 44].

MEMS üretim yöntemiyle ışığa duyarlı polimer ve silikon tabanlı mikroiğneler üretebilmektedir. Konik, piramit benzeri ve içi boş iğneler gibi yaygın yapılar yüksek hassasiyetle üretilebilmektedir. Parametreler ayarlanarak iğne uzunluğu ve uç açısı da değiştirilebilmektedir. Ancak, tüm süreç pahalı ve zaman alıcıdır [42].

2.2.3.4 3 Boyutlu Baskı Teknolojisi ile Üretim Yöntemi

3 boyutlu (3B) baskı, malzemelerin katman katman biriktirilmesine dayalı olarak hızlı bir şekilde 3B prototipler üretebilen bir eklemeli üretim teknolojisidir. Farklı üretim teknolojilerine sahip 3B yazıcılar bulunmaktadır.

- Erimiş biriktirme modelleme teknojisi en popüler üretim teknolojisidir. Hammadde olarak yaygın olarak flament ismindeki plastik bir malzeme kullanılmaktadır. Bu malzeme nozül ucunda ısıtılıp eritilerek akışkan bir hale getirilmektedir. Nozülün bağlı olduğu başlık x-y-z kordinatlarında hareket ederek istenilen modeli katman katman oluşturmaktadır. Düşük maliyete hızlı protipleme bu teknoloji ile yapılabilmektedir.
- Stereolitografi (SLA) teknolojisi, oda sıcaklığına sıvı halde bulunan fotopolimer reçine tabakasının ultraviyole lazer ışını vasıtasıyla belirli bölgelerinin sertleştirilmesi prensibine dayanmaktadır. Model katman katman birbiri üzerine yapışacak şekilde basılarak oluşturulmaktadır. Hammadde olarak reçine adı verilen, belli dalga boylarına sahip ışık altında kürleşip sertleşebilen sıvılardan oluşmaktadır. Çok yüksek hassasiyette sahip modellerin baskısı bu teknoloji ile mümkündür.

- Dijital ışık işleme (DLP) teknolojisi çalışma mantığı olarak SLA 3B yazıcı ile aynıdır. Aralarındaki fark baskı işlemi için kullanılan ışık kaynağıdır. SLA 3B yazıcıda ışık kaynağı lazer iken DLP 3B yazıcıda ışık kaynağı dijital ışık projektörü kullanılmaktadır.

3B baskının en önemli avantajlarından biri, son derece özelleştirilebilir mikroiğneler oluşturma yeteneğidir. Bilgisayar destekli tasarım (CAD) yazılımını kullanarak, belirli bir ilacın veya terapötik uygulamanın gereksinimlerini karşılamak için belirli geometrilere, uzunluklara, şekillere ve düzenlemelere sahip mikroiğne dizileri tasarlanabilmektedir. Bu esneklik, ilaç dağıtım etkinliğini, hasta konforunu ve cilt penetrasyonunu optimize edebilen özel tasarımlara olanak tanımaktadır [45]

Gelişen teknolojiyle birlikte mikroiğne yamaların 3B baskılardan üretiliyor olması; mikroiğnelerin tasarımı, geometrisi ve özellikleri üzerinde hassas kontrollere olanak sağlamaktadır. Teşhis ve biyomedikal araştırmalarda çeşitli uygulamalar için özelleştirme ve hızlı prototip oluşturulmasında da kullanılmaktadır.

3
DENEYSEL ÇALIŞMALAR

Bu çalışmada mikroiğne yama örnekleri 3B yazıcı kullanılarak üretilmiştir. Üretilen mikroiğne yamaların üzerine ilk aşamada; gentamisin etken maddesi ile yüklenmiş kolajan nanopartiküllerin elektrosprey yöntemi ile nano boyutlu kaplaranarak karakterizasyon çalışmaları yapılmıştır. İkinci aşamada ise üretilen mikroiğne yamalara, etken madde olarak içerisinde gentamisin bulunan çözeltiye daldırma yöntemi ile kaplama metodu uygulanmıştır. Farklı kaplama yöntemleri ile aynı etken madde ile kaplanmış olan mikroiğne yamaların karakterizasyon çalışmaları yapılarak iki farklı kaplama yönteminin etkisi incelenmiştir.

3.1 Deneylerde Kullanılan Malzemeler

Deneyde kullanılan malzemeler tablo 3.1'de verilmiştir.

Tablo 3.1 Deneylerde kullanılan malzemeler

Kullanılan Malzeme	**Marka/Model**
3B SLA Yazıcı Reçine	ANYCUBIC 405 nm UV Reçine
Kollajen Tip I (Sığır)	Sigma-Aldrich
Gentamisin Sulfat (Potens: 590 ug/mg)	BioShop, Canada
Asetik Asit (CH3COOH, MW: 60.05 g/mol)	Merck, Germany
Polivinil Alkol (PVA)	Sigma-Aldrich.
Sükroz	Sigma-Aldrich.
Fosfat Tamponlu Salin	Sigma-Aldrich.

3.2 Deneylerde Kullanılan Cihazlar

Yapılan çalışmalarda kaplanmış mikroiğne yama üretimi için reçine yazıcı ve elektrosprey cihazı kullanılırken üretilen mikroiğne yamaların karakterizasyonları ise çeşitli cihazlar yardımıyla yapılmıştır.

3.2.1 3B Reçine Yazıcı

Mikroiğne yamaların üretimi, Anycubic Sonic Mini 4K model cihaz ile yapılmış olup reçine olarak ANYCUBIC - 405 nm UV-Kürlenen modeli kullanılmıştır. Cihaz üzerinden baskı ayarlı optimum şekilde ayarlanarak mikroiğne yamaların üretimi sağlanmıştır. Cihaz şekil 3.1'de gösterilmiştir.



Şekil 3.1 Anycubic Sonic Mini 4K

3.2.2 Elektrosprey Cihazı

Mikroiğne yamanın üzerine nano boyutlu kaplama işlemi, İnovenso marka laboratuvar ölçekli elektrosprey makinesinde yapılmıştır. Nozül ve iletken tabaka arasında yüksek gerilim uygulayan cihaz nozülden çıkan sıvının atomize olarak nano boyutlu partiküllere döünüşmesine olanak sağlamaktadır. Deneylerde şırınga pompası olarak İnovenso markasına ait IPS-12 model cihaz kullanılmıştır. Laboratuvar ölçekli elektrosprey makinesi şekil 3.2'de gösterilmiştir.

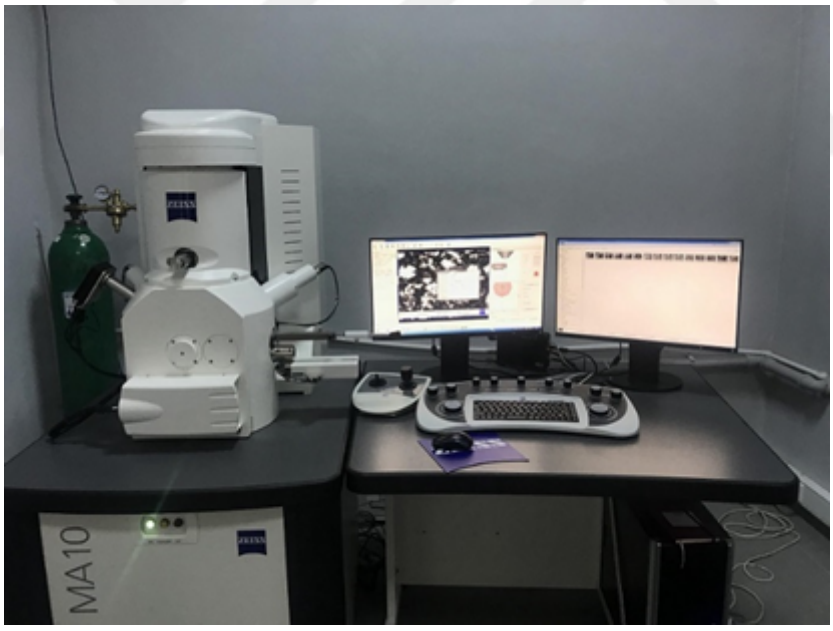


Şekil 3.2 Laboratuvar ölçekli elektrosprey makinesi (İnovenso, Türkiye)

3.2.3 Tarama Elektron Mikroskobu (SEM)

Taramalı elektron mikroskobu (SEM), bilimsel araştırmalarda ve çeşitli endüstrilerde çok çeşitli malzemelerin yüzey morfolojisini ve yapısını yüksek büyütmede gözlemlemek için kullanılan güçlü bir görüntüleme aracıdır. Işık kullanan optik mikroskopların aksine, SEM'ler ayrıntılı görüntüler oluşturmak için bir elektron demeti kullanılmaktadır. Odaklanmış bir elektron ışını numunenin yüzeyi boyunca taranarak elektronlar ile numune arasındaki etkileşim farklı sinyaller üretmektedir. İkincil elektronlar, geri saçılan elektronlar ve X-ışınları gibi bu sinyaller dedektörler tarafından toplanıp görüntü oluşturmak için işlenmektedir. Deneylerde kullanılan MA-EVO10, ZEISS model SEM cihazı şekil 3.3'te gösterilmiştir.

Üretilen kaplanmış ve kaplanmamış mikroiğne yamaların yüzey morfolojileri ve kaplama kaliteleri SEM cihazı ile incelenmiştir. SEM cihazında incelenecek olan numunelere iletkenlik kazandırabilmek için analiz öncesinde Quorum SC7620 Mini Sprey Kaplayıcı cihazı kullanılarak numunelerin yüzeyi vakumlanmış bir ortamda altın paladyum ile kaplanmıştır.



Şekil 3.3 Taramalı elektron mikroskobu (SEM) (MA-EVO10, ZEISS, Almanya)

3.2.4 Fourier Dönüşümlü Kızılötesi Spektroskopisi (FTIR) Cihazı

Fourier Dönüşümlü Kızılötesi Spektroskopisi (FTIR), numunenin kızılötesi (IR) spektrumunu ölçmek ve analiz etmek için kullanılan bir araçtır. Kimya, malzeme bilimi, farmasötikler, adli analiz ve çevresel izleme dahil olmak üzere çeşitli alanlarda yaygın olarak kullanılmaktadır. FTIR cihazı, kızılötesi radyasyonun

bir numunenin moleküler titreşimleriyle etkileşimini içeren kızılötesi spektroskopi prensibine dayalı olarak çalışmaktadır. Kızılötesi ışık bir numuneden geçtiğinde, moleküller tarafından emilerek belirli frekanslarda titreşmelerine neden olmaktadır. Absorbe edilen ışığın dalga boyları ölçülerek numunenin kimyasal bileşimi ve moleküler yapısı tespit edilmektedir. Deneylerde kullanılan FITR (JASTRATUM CORNEUMO-4000) cihazı şekil 3.4'te gösterilmiştir.

Hazırlanan tüm çözeltilerin FTIR spektrumları 4000-450 cm-1 dalga boyu aralığında sınırlandırılmıştır.



Şekil 3.4 FTIR cihazı

3.2.5 UV-Vis Spektrofotometre Cihazı

UV-Vis spektrofotometresi, ultraviyole (UV) ve görünür ışığın (Vis) bir örnek tarafından emilimini ve iletimini ölçmek için kullanılmaktadır. Kimya, biyokimya, eczacılık gibi çeşitli alanlarda yaygın olarak kullanılanılmaktadır. UV-Vis spektrofotometresi, ışığın bir numune ile etkileşimini içeren absorpsiyon spektroskopisi prensibine dayalı olarak çalışmaktadır. Işık bir numuneden geçtiğinde, belirli dalga boyları numunede bulunan moleküller tarafından emilerek iletilen ışığın yoğunluğunda azalmaya neden olur. Farklı dalga boylarında emilen ışık miktarı ile numunenin bileşenlerinin kimyasal bileşimi ve konsantrasyonu ile ilgili bilgi edinilmektedir. Deneylerde kullanılan SHIMADZU UV-1280 model UV-Vis spektrofotometre cihazı şekil 3.5'te gösterilmiştir. Hazırlanan kaplanmış mikroiğne yamaların in vitro salınım çalışmaları UV-Vis spektrofotometresi kullanılarak belirlenmiştir.

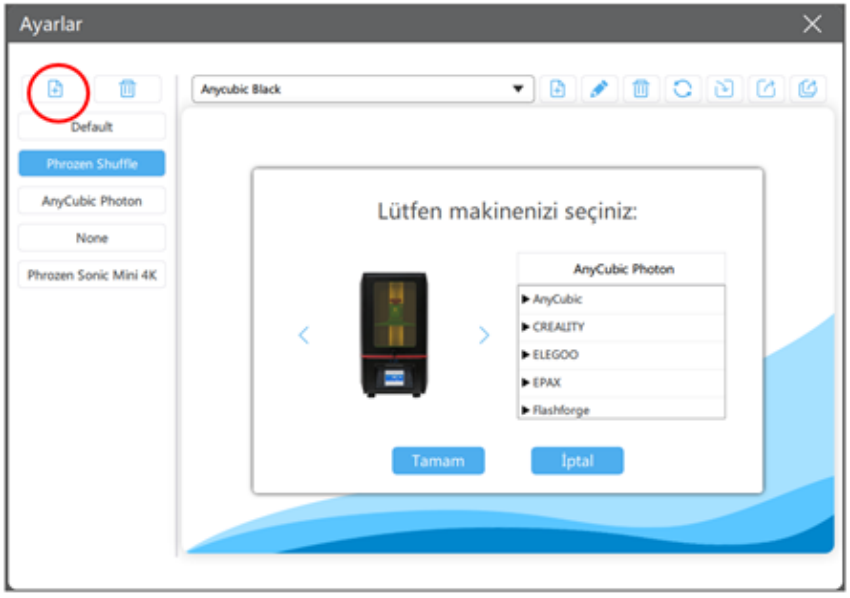


Şekil 3.5 UV-Vis Spektrofotometre Cihazı (SHIMADZU UV-1280, Japonya)

3.3 Mikroiğne Yama Üretimi

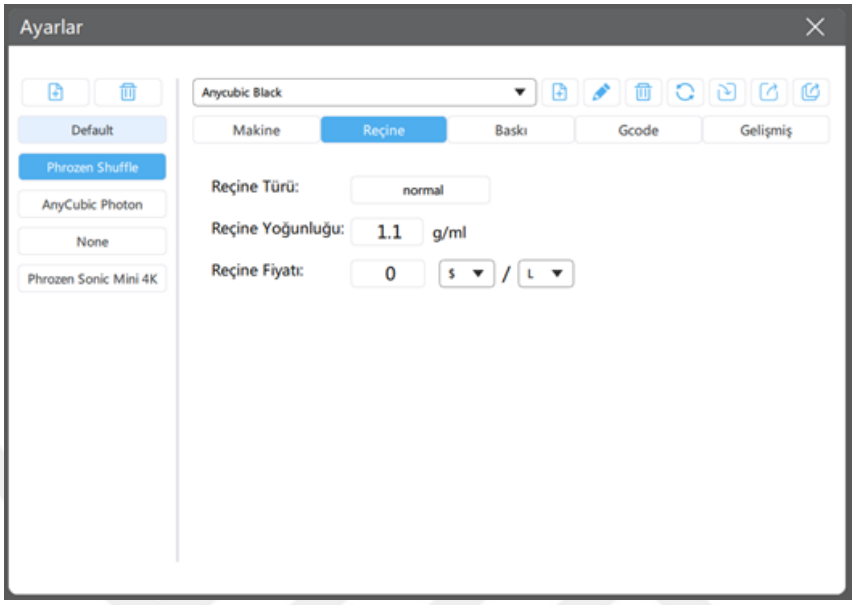
Mikroiğne yamalar 3B baskı yöntemiyle üretilmiştir. Mikroiğne yamanın tasarımı "CATIA V5" programı kullanılarak yapılmıştır. Yapılan tasarım "Chitubox" isimli bilgisayar programına aktarılarak 3B makine, reçine ve baskı ayarları yapılmıştır.

Chitubox programı içerisinde "makine ayarları" sekmesinde kullanılan cihaza ait bilgiler programa girilmektedir. Cihaz bilgileri program içerisinde kayıtlı olabileceği gibi manuel olarak da eklenebilmektedir. Kullanılacak olan cihaz programda kayıtlı ise şekil 3.6'da gösterilen kırmızı halka içerisinde simgeye basılarak kullanılacak olan cihaz seçilir bu sayede cihaza ait bilgiler otomatik olarak güncellenmektedir. Mikroiğne yama üretiminde kullanılacak olan Anycubic Sonic Mini 4K cihazının ayarları program içerisinde kayıtlı olduğundan makine ayarları otomatik olarak seçilmiştir.



Şekil 3.6 Chitubox programı arayüzü

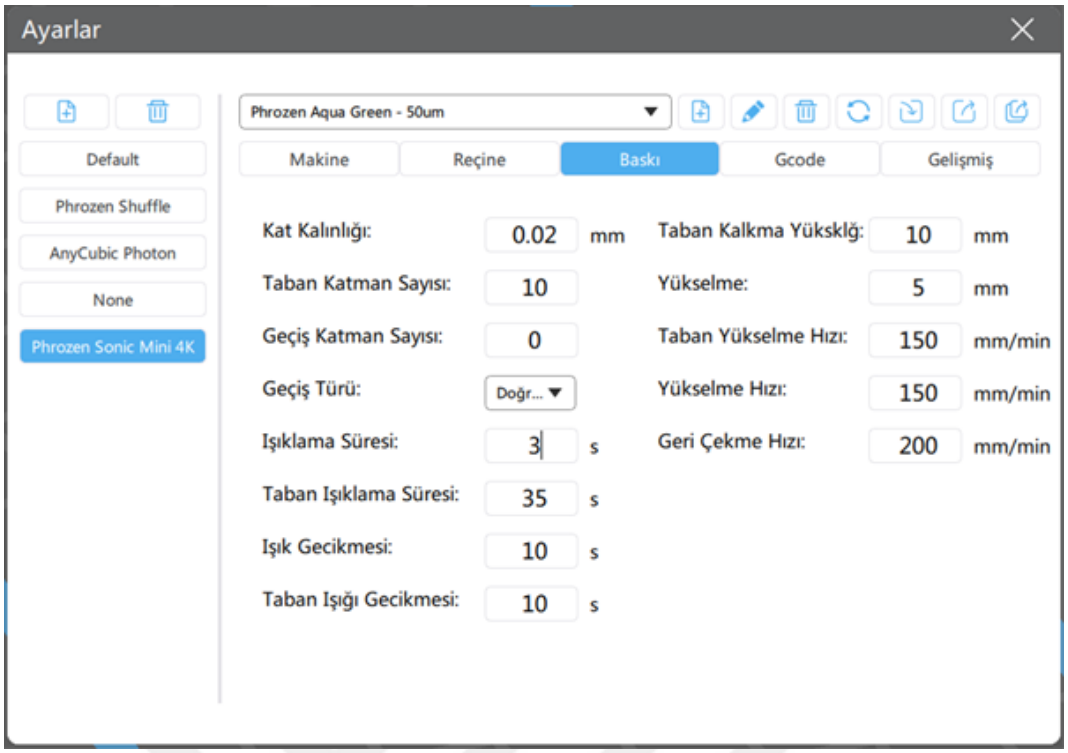
Reçine ayarları sekmesinde kullanılacak olan reçine türü, yoğunluğu ve isteğe bağlı olarak modelin maliyetini hesaplayabilmesi için litre başı fiyat bilgisi seçenekleri bulunmaktadır. Kullanılan reçine yoğunluğu 1.1 g/ml olarak programa girilmiştir. Program arayüzü şekil 3.7'de gösterilmiştir.



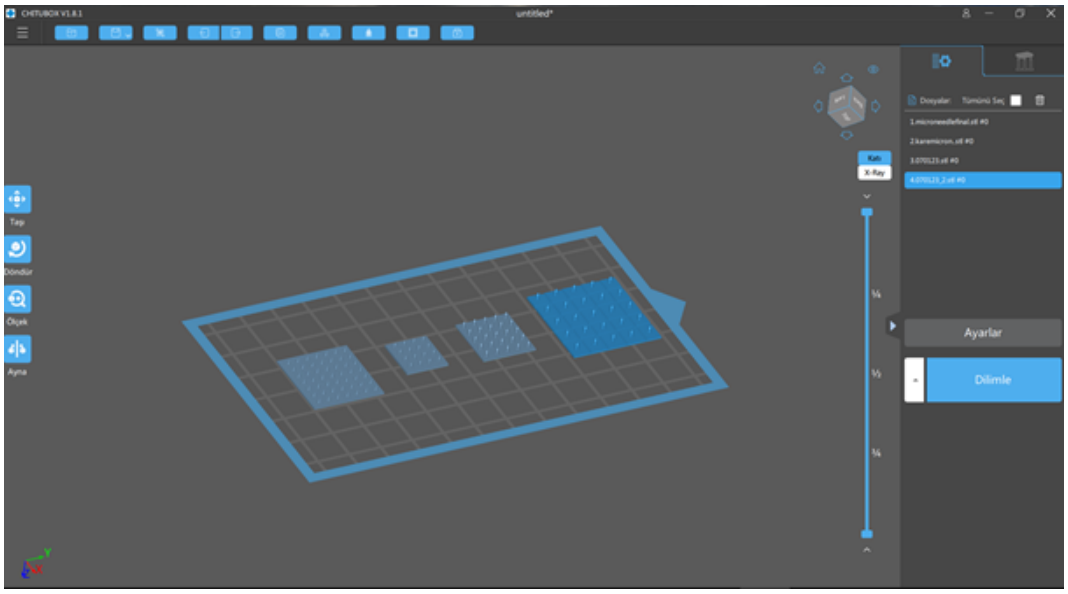
Şekil 3.7 Chitubox programı reçine ayarları sekmesi arayüzü

Baskı ayarları sekmesinde basılacak modelin kalitesini belirleyecek kat kalınlığı, taban katman sayısı, ışıklama süreleri gibi ayarlamalar yapılmaktadır. Kat kalınlığı, her bir katman yüksekliğini belirtmektedir. Taban katman sayısı ve süresi, modelin tablaya yapışması için daha uzun süre UV ışına maruz kalacak katman sayısını ve süresini belirtmektedir. Işıklama süresi, her bir katman için kaç saniye boyunca UV ışına maruz kalacağını belirtmektedir. Işık ve taban ışığı gecikmesi, cihazın çok ısınmaması için her bir katman arasında kaç saniye boyunca bekleyeceğini belirtmektedir. Mikroiğne yama üretimi için yapılan çalışmalar sonucunda optimum değerler şekil 3.8'de gösterilmiştir.

Chitubox programı üzerinden bütün ayarlar yapıldıktan şekil 3.9'da gösterilen "Dilimle" seçeneğine basarak modele ait g-code ".ctp" formatında kaydedilerek usb yardımıyla cihaza aktarılarak baskı başlatılmıştır. Baskı sonrasında model dikkatlice baskı tablasından sökülerek izopropil alkol yardımıyla üzerinde kalan reçineden arındırılmış, UV ışık altında 15 dakika bekletilerek modelin sertleşmesi sağlanmıştır.

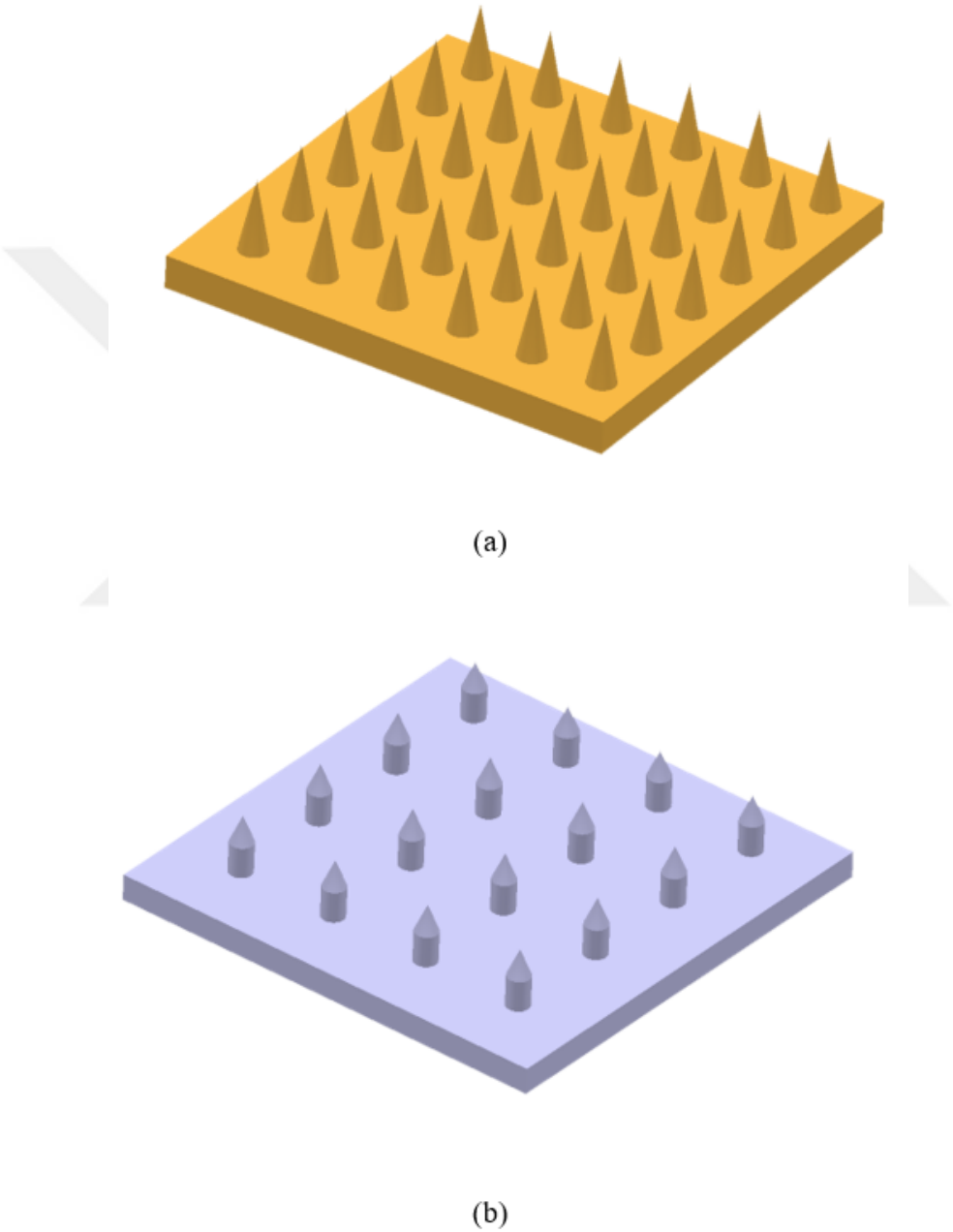


Şekil 3.8 Chitubox programı baskı sekmesi arayüzü



Şekil 3.9 Chitubox programı arayüzü

Elektrosprey yöntemi ile kaplama aşamasında kullanılmak üzere; tabanı 12x12 mm boyutunda, üzerinde taban çapı 0,5 mm ve uzunluğu 1 mm olan 100 adet konik yapılı mikroiğne yamalar üretilmiştir. Daldırma yöntemi ile kaplama aşamasında kullanılmak üzere ise; tabanı 15x15 mm boyutunda, üzerinde taban çapı 0,75 mm, uzunluğu 1,25 mm olan 16 adet mızrak yapılı mikroiğne yamalar üretilmiştir. Üretilen mikroiğne yamaların CAD görselleri şekil 3.10'da gösterilmiştir.



Şekil 3.10 (a) Konik iğneli mikroiğne yama modeli (b) mızrak iğneli mikroiğne yama modeli

3.4 Mikroiğne Yamaların Kaplanması

Mikroiğne yamaların kaplama işlemlerinde, etken madde olarak çeşitli bakteriyel enfeksiyon türlerinin tedavisinde kullanılan bir antibiyotik olan "gentamisin" tercih edilmiştir. Gentamisin sülfat toz halinde bulunduğu için bir çözelti içerisinde uygun koşullarda çözündürülerek mikroiğne yamaların üzerleri kaplanmıştır.

3.4.1 Elektrosprey Yöntemi ile Mikroiğne Yamaların Kaplanması

Elektrosprey yöntemi ile mikroiğne yamaların kaplama prosesinde ilk olarak etken madde olan gentamisin ilacı, yapısında kolajen tip I bulunan çözelti içerisinde çözündürülmüştür. Elde edilen çözelti, elektrosprey cihazına aktarılarak nano boyutlu kaplama elde edilmiştir.

3.4.1.1 Çözeltinin Hazırlanması

Hazırlanan çözeltide distile saf su, asetik asit, kolajen tip I ve etken madde olarak gentamisin sülfat kullanılmıştır.

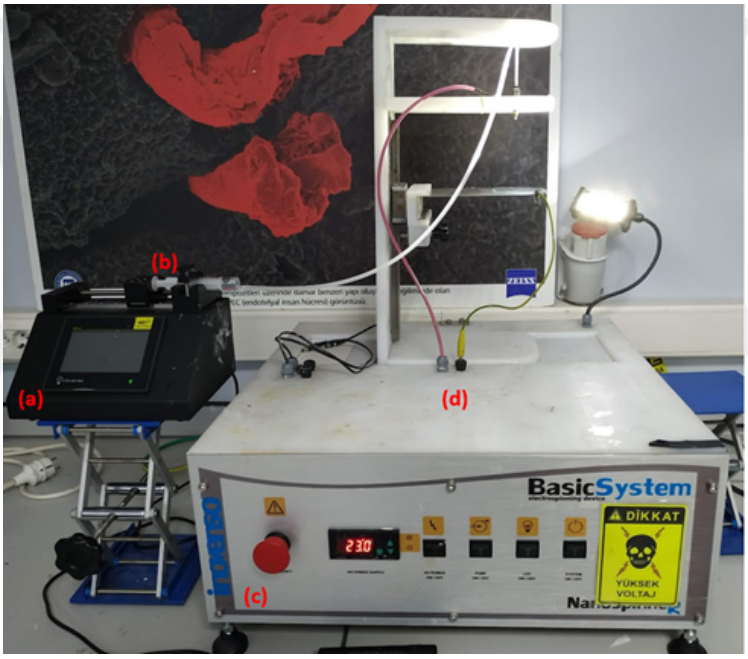
Kolajen tip I, bağ dokusu onarımında yer alan yapısal ve işlevsel olarak önemli bir proteindir. Bu nedenle polimerik nanopartikülleri oluşturmak için solüsyon içerisinde kullanılmıştır. Kolajen tip I; derişim oranları %30, %50 ve %70 olan üç farklı derişim oranında hazırlanmış olan asetik asit – distile saf su çözeltilerine ağırlıkça %1 olacak şekilde, 10 mL'lik çözeltilere eklenmiştir. Hazırlanan çözeltiler bir saat boyunca manyetik karıştırıcıda oda sıcaklığında karıştırılarak çözündürülmüştür. Hazırlanmış olan üç farklı derişimi olan çözeltilerin iletkenlikleri ölçülmüştür. Yapılan ölçümler sonucunda %50 asetik asit %50 distile saf su karışımının optimum değerleri verdiği görülmüştür. Bu nedenle yapısında %50 asetik asit %50 distile saf su içeren çözelti, baz çözelti olarak seçilmiştir. Hazırlanan baz çözelti üzerine 5 mg gentamisin sülfat eklenerek, oda sıcaklığında çözünene kadar karıştırılarak çözelti hazırlanmıştır.

3.4.1.2 Elektrosprey Yöntemi ile Kaplama İşlemi

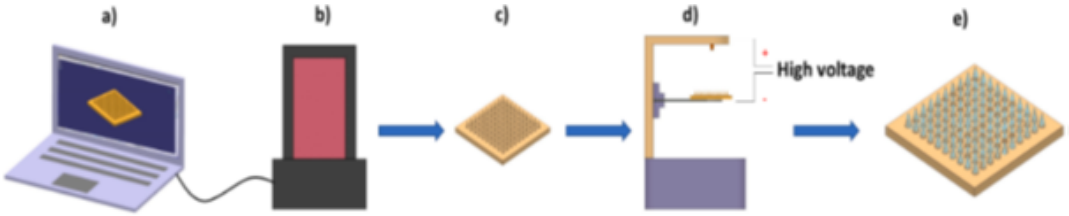
Hazırlanan çözelti, bir şırıngaya aktarılarak şırınga pompasına bağlanmıştır. Poliüretan bir hortum yardımıyla şırınga ile elektrosprey cihazı arasındaki bağlantı sağlanmıştır. Elektrosprey cihazı çalıştırılmadan önce nozül ucuna (+) kutup, toplayıcı plaka yüzeyine (-) kutup başı bağlanmıştır. Şekil 3.11'de çalışma düzeni gösterilmiştir. Optimizasyon çalışmaları sonucunda uygun morfolojide partiküller elde etmede gerekli olan voltaj, akış hızı, nozül çapının değerleri belirlenmiştir. Kaplama işleminin optimize edilmiş parametreleri şu şekildedir;

- Elektrosprey cihazındaki nozül ile toplama tabakası arasındaki mesafe 10 cm olacak şekilde ayarlanmıştır,
- Nozül çapı 0.65 mm olarak seçilmiştir.
- Şırınga pompasının akış hızı 0,1-0,3 ml/s olacak şekilde ayarlanmıştır
- Elektrosprey cihazı üzerinden voltaj 23-24 kV olarak ayarlanmıştır.

Belirlenen parametreler içerisinde hem cam lamel hem de mikroiğne yamalara yarım saatlik periyotlarla kaplama işlemi uygulayarak kaplanmış mikroiğne yama üretilmiştir. Elektrosprey ile kaplama prosesinin tamamı şekil 3.12'de şematik olarak gösterilmiştir



Şekil 3.11 a) Şırınga pompası, (b) şırınga (c) elektrosprey cihazı (d) + ve – kutup bağlantıları



Şekil 3.12 (a) CAD modelin tasarlanması (b) 3B yazıcı (c) 3B yazıcıdan mikroiğne yama üretilmesi (d) elektrosprey yöntemi ile mikroiğne yamanın kaplanması (e) kaplanmış mikroiğne yama

3.4.2 Daldırma Yöntemi ile Mikroiğne Yamaların Kaplanması

Daldırma yöntemi ile mikroiğne yamaların kaplanmasında hassas mekanik sistem kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Mikroiğne yamalar, hassas hareket kabiliyetine sahip tabla üzerine çift taraflı bant yardımıyla yapıştırılarak daha önceden hazırlanan çözeltiye üçte bir oranında daldırılarak kaplanmıştır

3.4.2.1 Çözeltinin Hazırlanması

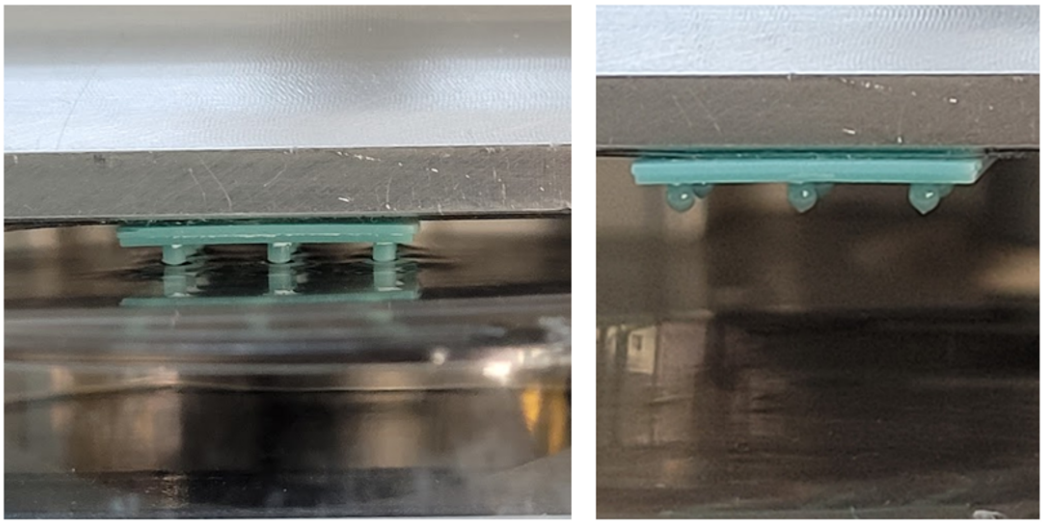
Hazırlanan çözeltide distile saf su, polivinil alkol (PVA), sükroz ve etken madde olarak gentamisin sülfat kullanılmıştır.

Bir behere 15 ml distile saf su ve 2 gr PVA eklenerek ısıtıcılı manyetik karıştırıcı yardımıyla 100 °C ve 500 rpm'de PVA tamamen çözününe kadar yaklaşık 45 dakika karıştırılmıştır. PVA tamamen çözündükten sonra 3,75 gram sükroz çözeltiye eklenmiştir. Sükroz, çözeltide hem kıvam düzenleyici olarak hem de potansiyel bir dengeleyici olarak kullanılmıştır. Sükroz çözeltide tamamen çözünene kadar 100°C ve 500 rpm'de 30 dakika boyunca karıştırılarak baz çözelti hazırlanmıştır. Hazırlanan baz çözeltinin sıcaklığı oda sıcaklığına soğutulduktan sonra 10 mg gentamisin sülfat çözeltiye eklenmiştir. Oda sıcaklığında, 500 rpm'de 30 dakika karıştırılarak çözelti hazırlanmıştır.

3.4.2.2 Daldırma Yöntemi ile Kaplama İşlemi

Üç boyutlu yazıcılar hassas mekanik hareket kabiliyetine sahip cihazlardır. Bu nedenle mikroiğne yamaların yapımında kullanılan ANYCUBIC Sonic Mini 4K cihazı aynı zamanda kaplama cihazı olarak da kullanılmıştır.

Hazırlanan çözelti düz bir kaba boşaltılarak fazlalık çözelti kap üzerinden sıyrılmıştır. Kap hareketli tablanın altına gelecek şekilde cihaz üzerinde konumlandırılmıştır. Mikroiğne yama, cihazdaki hareketli tabla üzerine çift taraflı bant yardımıyla yapıştırılmıştır. Cihaz üzerindeki ekrandan hareketli tablanın yüksekliği ayarlanarak mikroiğnelerin yaklaşık üçte biri çözelti içerisine batırılmıştır. Mikroiğne yama çözelti içerisinde üç dakika bekletildikten sonra çıkartılarak oda sıcaklığında kurumaya bırakılmıştır. Mikroiğne yamanın çözeltiye batırılmış ve çıkartılmış pozisyonları şekil 3.13'de gösterilmiştir. Yapılan işlem şematik olarak ise şekil 2.13'te gösterilmiştir.



Şekil 3.13 Mikroiğne yamanın çözeltiye daldırılma işlemi

3.5 İlaç Salınım Testleri

Bir UV spektrometresi kullanılarak standart ilaç çözeltileri hazırlandı ve kalibrasyon grafiği çizildi. İlaç yüklü nanopatiküller ile kaplı mikroiğneler in vitro salım çalışmaları uygulandı. Eppendorf tüplerine ilaç içeren mikroiğneler konuldu ve her bir numuneye 1 ml PBS çözeltisi (7.4 pH) ilave edildi. İlaçların salımı, çalkalamalı bir inkübatörde (37°C, 260 rpm) fosfat tampon çözeltilerinde gerçekleştirildi. Belirlenen zaman aralıklarında tüplerden 1 ml çözelti alınmış ve ilaç salımı miktarı, UV-Vis spektrofotometre ile ölçüm alınarak izlenmiştir. Daha sonra, orijinal hacmi korumak için tekrar eşit miktarda (1 ml) taze PBS çözeltisi eppendorf tüplerine ilave edilmiştir.

4
DENEYSEL BULGULAR VE TARTIŞMA

Hazırlanan çözeltilerin kimyasal yapılarını incelemk için FTIR analizi, kaplanmış ve kaplanmamış mikroiğne yamaların morfolojik incelemelerini yapamak için SEM analizi, kaplama kalitesi ve salım incelemeleri için kinematik modeller üzerinden çeşitli analizler yapılmıştır.

4.1 FTIR Analizi

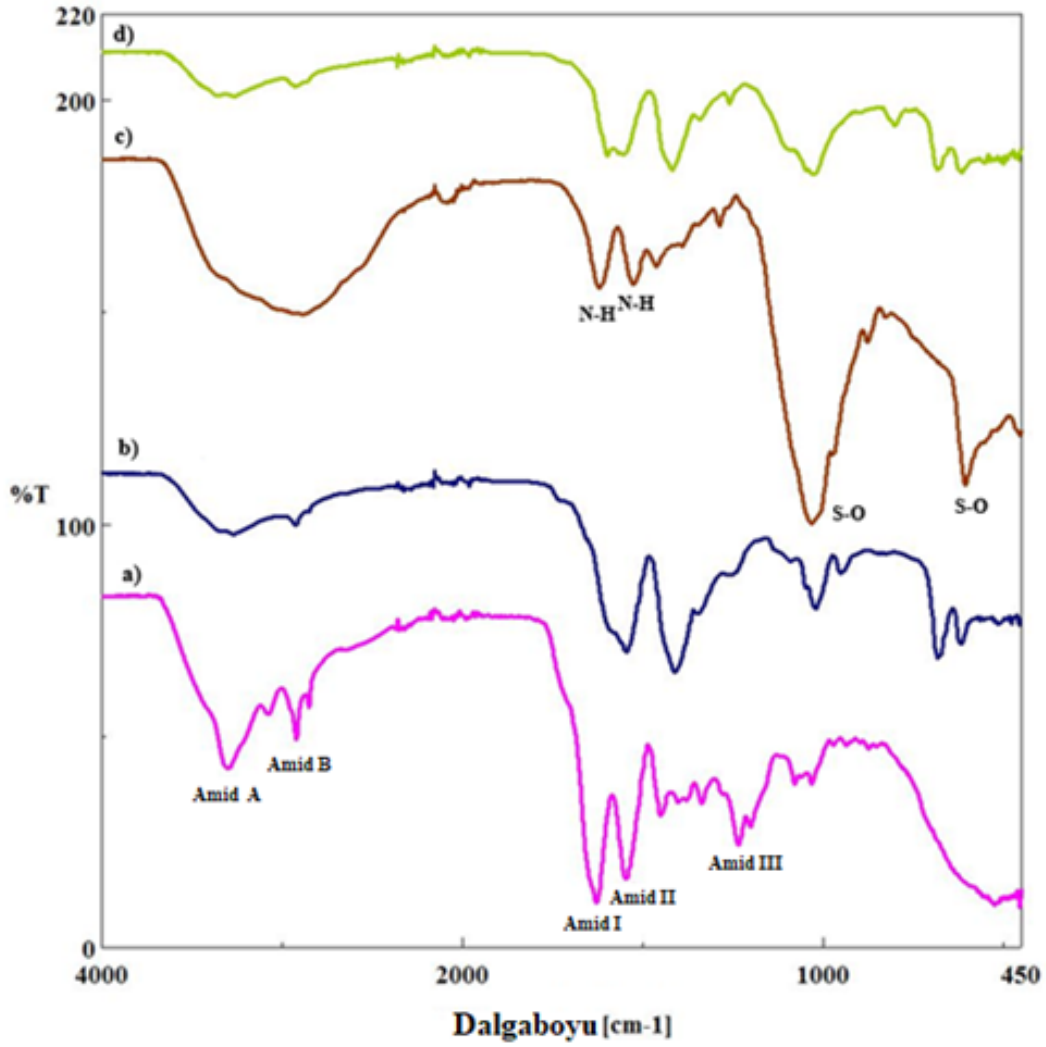
3B yazıcıdan üretilen mikroiğne yamalara; elektrosprey yöntemi ile kaplanmış mikroiğne ve daldırma yöntemi ile kaplanmış mikroiğne yama grupların kimyasal bağ yapıları FTIR cihazı ile analiz edilmiştir.

4.1.1 Elektrosprey Yöntemi ile Kaplanmış Mikroiğne Yamaların FTIR Analizi

Polimerik nanopartiküllerin oluşturulmasında kullanılan kolajen tip I ve baz çözelti ile birlikte etken maddenin nanokapsilasyon işleminin kimyasal bağ yapısına etkisinin değerlendirelebilmesi için saf kolajen tip I, saf gentamisin, baz çözelti+gentamisin örnekleri FTIR analizine tabi tutulmuştur. Elde edilen spektrumlar şekil 4.1'de verilmiştir.

Saf kolajen ve gentamisin yüklü kolajen nanopartiküllerin FTIR spektrumları şekil 4.1'de verilmiştir. Şekil 4.1 (a)'da gösterilen saf kolajen tip I'e ait ana absorbsiyon pikleri incelendiğinde; 3297 cm^{-1} amid A (hidrojen bağı ile birleşmiş NH gerilmesi), 2920 cm^{-1} amid B (CH2 asimetrik gerilmesi), 1627 cm^{-1} amid I (COO- ile birleşmiş C=O gerilmesi/hidrojen bağı), 1545 cm^{-1} amid II (CN gerilmesi ile birleşmiş NH bükülmesi) ve 1235 cm^{-1} amid III (CN gerilmesi ile birleşmiş NH bükülmesi) pikleri görülmekedir. Helan Xiao ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada, 400 - 4000 cm^{-1} dalga boyu aralığında yapılan FTIR analizleri incelendiğinde elde edilen sonuçların eşleştiği görülmektedir [46]. Tehseen Riaz

ve arkadaşlarının doğal ve sentetik kolajen üzerinde yaptıkları FTIR analizleri incelendiğinde, yaptıkları çalışmalar sonucunda elde edilen piklerin hangi kimyasal bağların yapılarını tespit etmişlerdir [47] . Deney sonucudunda elde edilen pikler ve dalga boyu aralıkları, literatürde yapılan çalışmalarla karşılaştırıldığında benzer sonuçlar elde edildiği görülmektedir.



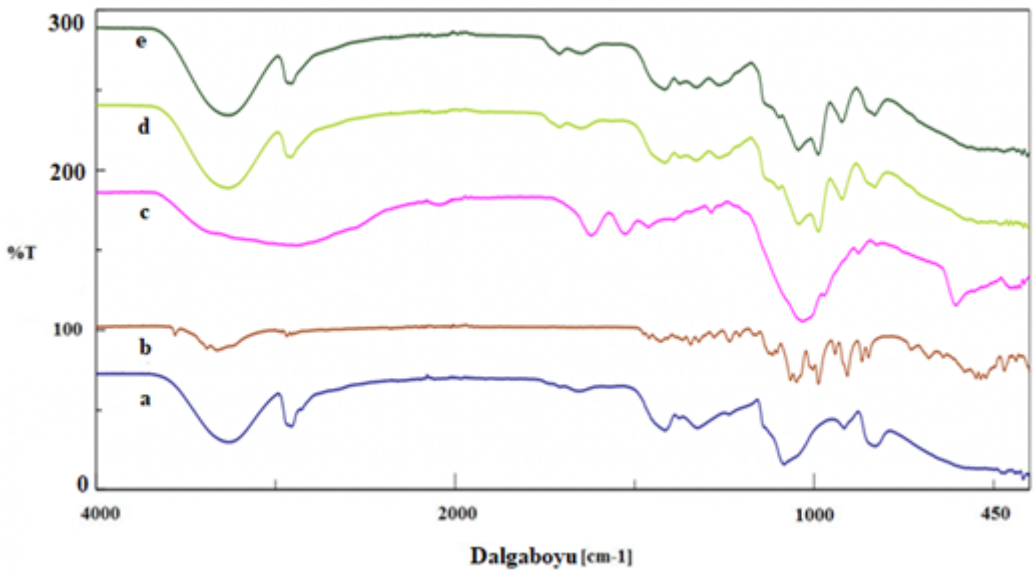
Şekil 4.1 (a) Saf kolajen tip I (b) baz çözelti (c) saf gentamisin (d) baz çözelti + gentamisin

Şekil 4.1 (b)'de baz çözelti olarak hazırlanan %1 kolajen içeren çözeltinin ana absorbsiyon pikleri incelendiğinde amid A gerilme titreşimleri 3291 cm^{-1} - 3267 cm^{-1} bant aralığında, amid B gerilme titreşimleri 2910 cm^{-1} - 2940 cm^{-1} bant aralığında, amid I gerilme titreşimleri 1540 cm^{-1} - 1550 cm^{-1} bant aralığında, amid II gerilme titreşimleri 1410 cm^{-1} - 1430 cm^{-1} bant aralığında ve amid III gerilme titreşimleri 1050 cm^{-1} - 1100 cm^{-1} bant aralığında gözlenmiş olup saf kolajen tip I'e ait ana absorbsiyon piklerine oldukça benzer olduğu, kolajenin başarılı bir şekilde kapsüllendiğini göstermektedir.

Şekil 4.1 (c)'de gösterilen saf gentamisine ait ana absorbsiyon pikleri incelendiğinde; birincil aromatik aminlerin amid NH bükülme titreşimlerine eşit olan 1619 cm^{-1} - 1519 cm^{-1} bant aralığın görülmektedir. 1031 cm^{-1} ve 605 cm^{-1} bantlarındaki pikler sırasıyla S-O eğilme titreşimi ve S-O gerilimi şeklinde kükürt içeriğini göstermektedir [44]. Şekil 4.1 (d)'de baz çözeltiye gentamisin eklenmesiyle elde edilen çözeltinin ana absorbsiyon pikleri incelendiğinde; NH bükülme titreşimleri 1600 cm^{-1} - 1550 cm^{-1} bant aralığında, S-O eğilme titreşimi 1050 cm^{-1} - 1000 cm^{-1} bant aralığında, S-O gerilme titreşimi ise 670 cm^{-1}-610 cm^{-1} bant aralığında gözlenmiş olup saf gentamisine ait ana absorbsiyon piklerine oldukça benzer olduğu, ilacın başarılı bir şekilde kapsüllendiğini göstermektedir.

4.1.2 Daldırma Yöntemi ile Kaplanmış Mikroiğne Yamaların FTIR Analizi

Şekil 4.2 (a)'da PVA polimerine ait ana absorbsiyon pikleri incelendiğinde OH gerilme titreşimleri 3253 cm^{-1}, alkil gruplarının CH gerilme titreşimleri 2910 cm^{-1} ve CH2 titreşim gerilmeleri 1415 cm^{-1} bandında cm^{-1}. Sümeyye ve arkadaşlarının yapmış oldukları çalışmada saf gentamisinin FTIR analizleri incelendiğinde OH gerilme titreşimleri 3268 cm1, CH2 titreşim gerilmeleri 1417 cm^{-1} ve alkil gruplarının CH gerilme titreşimleri 2910 cm^{-1}'de görülmüştür [48]. İki çalışmanın da birbirleri ile uyumlu oldukları görülmektedir.



Şekil 4.2 (a) Saf PVA (b) sükroz (c) saf gentamisin (d) PVA/Sükroz (e) PCA/Sükroz/Gentamisin

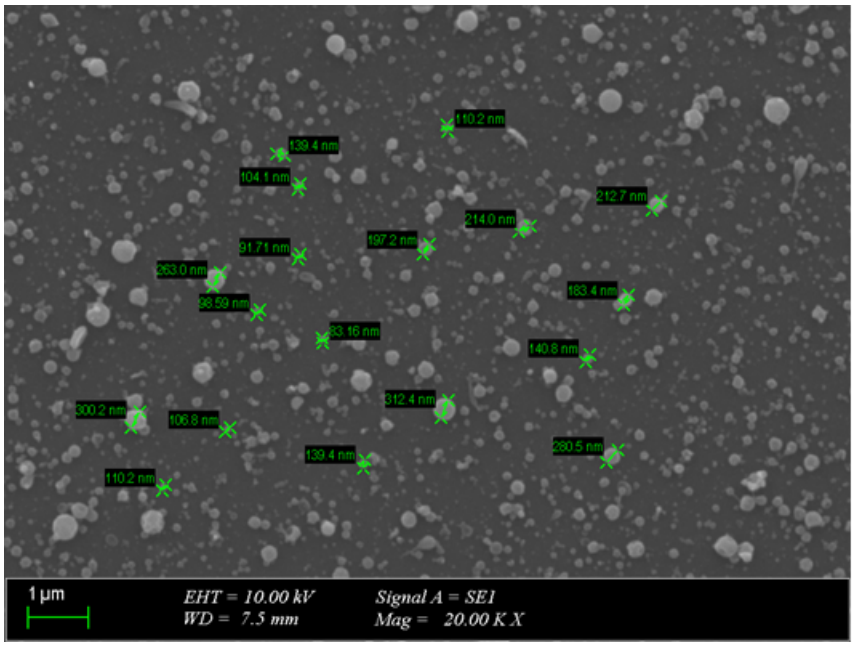
Şekil 4.2 (b)'de gösterilen sükroza ait ana absorbsiyon pikleri incelendiğinde OH grubunun 3326 cm^{-1}'deki gerilme titreşimleri nedeniyle geniş bir asimetrik bant görülmektedir Dragomir ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışma incelendiğinde

-OH grunbun titreşimlerini 3300 cm^{-1} dalga boyunda tespit etmişlerdir [49]. C-OH / O-H bükülmesinin kombinasyonu 1427 cm^{-1} ve 1321 cm^{-1}'deki bant aralığında gözlenmiştir. C-O-C bağındaki C-O gerilmeleri 1114 cm^{-1} bandında görülürken, C-C gerilmeleri 1236 cm^{-1} ve 1049 cm^{-1} bant aralığında görülmektedir. C-H bağı ise 908 cm^{-1} bandında görülmektedir. El fadel ve arkadaşları yapmış oldukları çalışmaların sonucunda aynı dalga boyu bantlarında benzer sonuçlar elde etmişlerdir [50].

Şekil 4.2 (c)'de saf gentamisine ait FTIR analizi gösterilmiştir. Şekil 4.2 (d)'de PVA/Sükroz çözeltisine ait absorbsiyon pikleri incelendiğinde 3253 cm^{-1} ve 2913 cm^{-1}'deki pikler, sükroz ilavesiyle sırasıyla 3272 cm^{-1} ve 2910 cm^{-1} bandına kaydığı görülmektedir. 1328 cm^{-1}'deki pik ise sükroz ilavesinden kaynaklanmıştır. Şekil 4.2 (e)'de PVA/Sükroz/Gentamisin çözeltisine ait absorbisyon piklier incelendiğinde 1045 cm^{-1}'deki pik, çözeltiye gentamisin eklenmesinden kaynaklanmış olup çözeltinin başarılı bir şekilde karıştığını ve etken maddenin kapsüllendiğini göstermektedir.

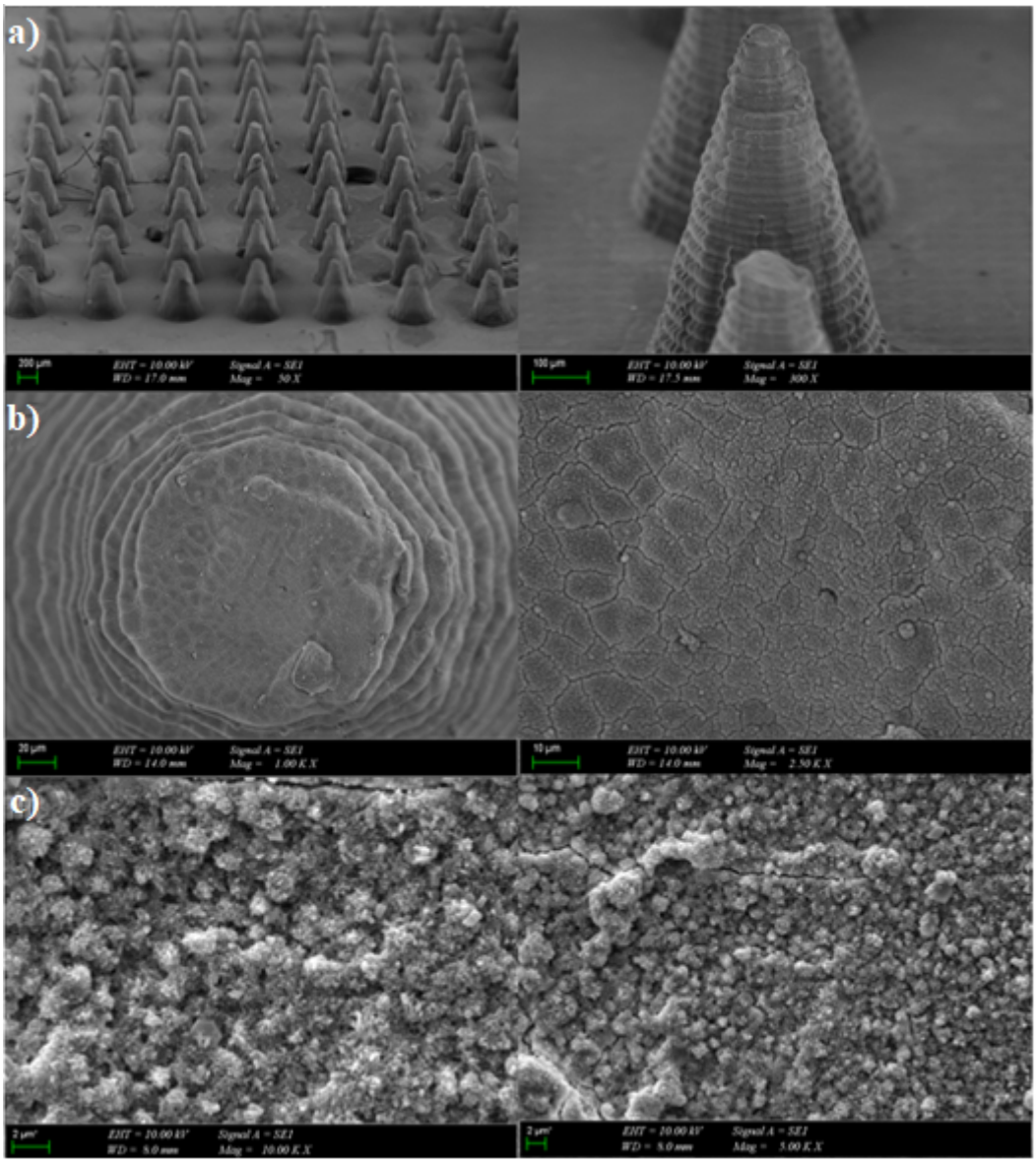
4.2 SEM Analizi

3B yazıcı ile üretilen mikroiğne yamaların; kaplanmamış, elektrosprey ile kaplanmış ve daldırma yöntemi ile kaplanmış olarak farklı açılarda SEM cihazı yardımıyla görüntülenmiştir. Numuneler, SEM cihazına girmeden önce 90 saniye boyunca, vakumlu bir ortamda altın paladyum ile kaplanmıştır. Kaplanan numunler SEM cihazına yerleştirelerek 10 kV çözünürlük değerinde görüntülenmiştir.



Şekil 4.3 Kolajen/gentamisin partiküllerin SEM analizi

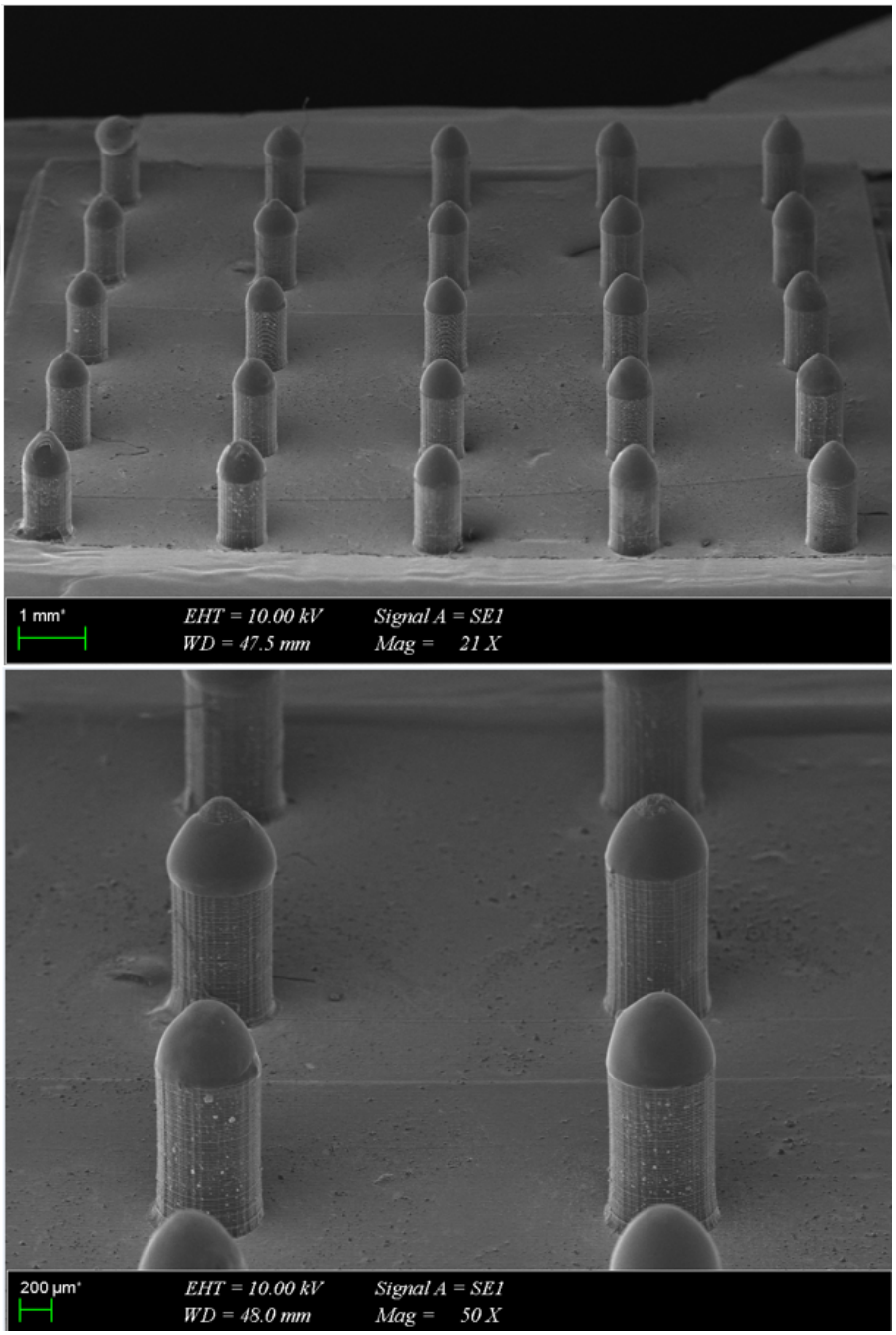
Kolajen/gentamisin çözeltisi, elektrospreyleme parametrelerinin belirlenebilmesi için öncelikle cam lamel yüzeyine püskürtülerek kaplanmıştır. Numune yüzeyindeki kaplama SEM cihazı ile incelendiğinde oluşan partiküllerin 50 ila 600 nanometre (nm) arasında boyuta sahip olduğu görülmektedir. Cam lamel yüzeyindeki farklı noktalardan alınan görüntüler ve üretilen partiküllerin yaklaşık boyutları şekil 4.3'te gösterilmiştir. Cam lamel üzerinde başarılı bir kaplama elde edilerek optimum çalışma parametreleri belirlenmiş ve mikroiğne yamalar üzerine kaplama işlemleri yapılmıştır.



Şekil 4.4 (a) Konik iğne yapılı mikroiğne yama örneği (b-c) elektrosprey yöntemi ile kaplanmış mikroiğne örneği

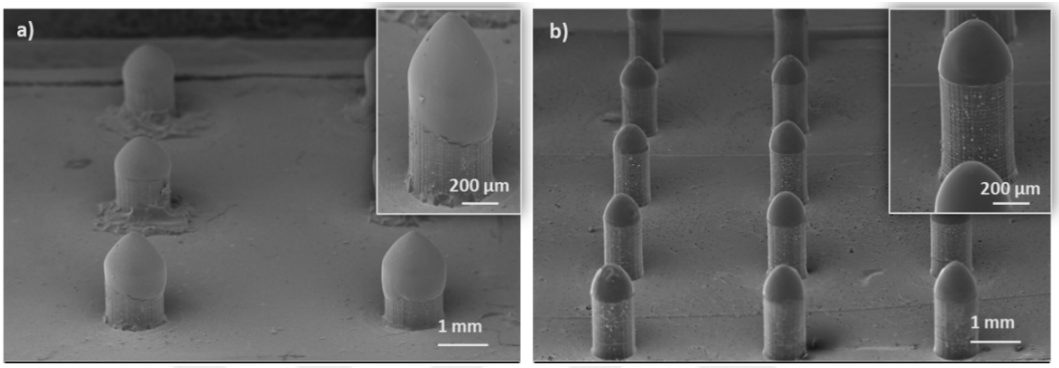
3B yazıcıdan üretilen konik iğneli mikroiğne yamanın morfolojik yapısı şekil 4.4 (a)'da gösterilmiştir. Yama üzerindeki mikroiğnelerin yüzeyleri incelendiğinde

herhangi bir çatlak, kırıklık veya üretimden kaynaklı bir hata görülmemektedir. Mikroiğne yama üzerindeki mikroiğne kalitesi, hem sonrasında uygulanacak olan elektrosprey kaplamanında iğne yüzeyine tutunması açısından hem de stratum corneum tabakasını delebilecek kadar sivri olması önem arz etmektedir. Elektrosprey yöntemi ile kaplanan mikroiğne yama örnekleri ise şekil 4.4 (b) ve (c)'de gösterilmiştir. Cam lamel üzerine yapılan nano boyutlu kaplama kalitesinin mikroiğne yama yüzeyinde de devam ettiği ve kaplamanın başarılı bir şekilde yapıldığı görülmektedir.



Şekil 4.5 Mızrak biçimli mikroiğneler

Daldırma yöntemiyle kaplama işleminde kullanılmak üzere 3B yazıcıdan üretilen mızrak iğneli mikroiğne yamanın morfolojik yapısı şekil 4.5'te gösterilmiştir. Yama üzerindeki mikroiğnelerin yüzeyleri incelendiğinde kaplama kalitesini etkileyecek herhangi bir çatlak yada kırıklık olmadığı görülmektedir. Daldırma yöntemi ile kaplanan mikroiğneler incelendiğinde, hedeflenen boyut olan mızrak ucundaki sivri kısmın başralı bir şekilde kaplandığı ve kaplamanın mikroiğnelerin yüzeyine tutuntuğu görülmektedir. PVA/Sükroz ve PVA/Sükroz/Gentemisin çözeltileri ile yapılan kaplama örnekleri şekil 4.6'da gösterilmiştir.



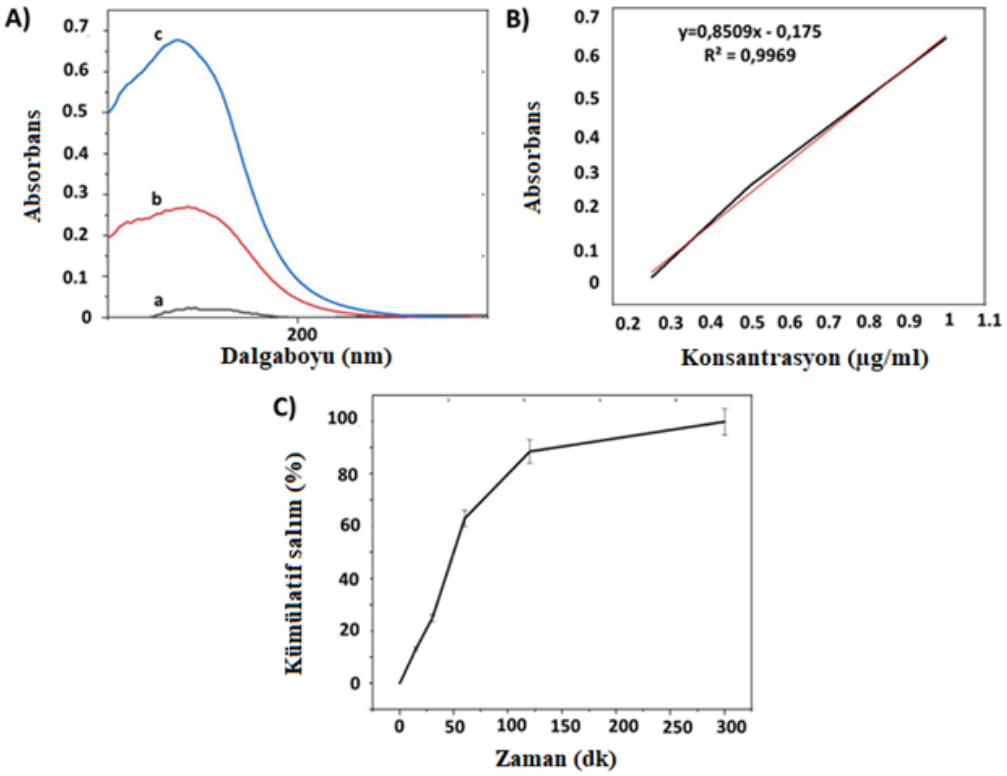
Şekil 4.6 (a) PVA/Sükroz çözeltisi ile yapılan kaplama, (b))
PVA/Sükroz/Gentamisin ile yapılan kaplama

4.3 İn Vitro İlaç Salım Analizi

Kaplanmış mikroiğne yamalar, enjekte edilebilir mikropartikül sistemlere benzer ancak hipodermik iğne enjeksiyonunun verdiği ağrı ve rahatsızlık olmadan, kontrollü salımlı ilaç dağıtımının minimal invaziv yöntemi olarak geliştirilmiştir. Geliştirilen modelin salım özellikleri in vitro ilaç salım deneyi yapılarak tayin edilmiştir.

4.3.1 Elektrosprey Yöntemi ile Kaplanmış Mikroiğne Yamaların İn Vitro İlaç Salımı

Elektrosprey yöntemi ile kaplanmış mikroiğnelerin salım profili, fizyolojik koşulları taklit etmek için 37°C'de fosfat tamponlu salin solüsyonunda (pH=7.4) çalışılmıştır. Gentamisinin UV spektrumları, UV-VIS spektrofotometresinde 0,2 - 1 µg/ml arasındaki ilaç konsantrasyonlarının absorbansından ölçülerek kalibrasyon eğrisi elde edilmiştir. Şekil 4.7.a'da gösterilen gentamisin kalibrasyon eğrisi, 195 nm'de elde edilen pik değerleri kullanılarak oluşturulmuştur.



Şekil 4.7 (a) Gentamisinin standart kalibrasyon eğrisi, (b) kalibrasyon eğrisinden elde edilen absorbans grafiği, (c) gentamisinin kümülatif salım profilleri

Şekil 4.7.b incelendiğinde, nanopartikül ile kaplanmış mikroiğne yamalarda hızlı bir salım gerçekleştiği görülmektedir. İlacın yaklaşık %88'inin ilk 240 dakika içerisinde salındığı anlaşılmaktadır. Tüm ilaçların salınması ve %100'e ulaşması 540 dakika içerisinde gerçekleşmiştir. Etken maddenin mikroiğne yama üzerinde deri ile ilk teması olan iğne uçlarında kaplanmış olması çok hızlı bir salımın gerçeklişmiştir. E. Ramadan ve arkadaşlarının yapmış olduğu benzer bir mikroiğne yama kaplama çalışmasında özellikle transdermal uygulamada ilacın ilk penetrasyonunu artırmak için patlama salımının faydalı olabileceği belirtmişleridir [51].

Gentamisinin hızlı salım davranışı, gözenekler içinde çevrelenmiş gentamisnin ikincil salımını sağlayan kolajenin kısmi açık gözenekliliği ile ilişkili olabilir. Gentamisnin kolajenden üçüncü salımı, gentamisin amino grupları ve kolajenin karboksil grupları arasındaki iyonik bağlanma yoluyla da gözlemlenebilir. Baoe Li ve arkadaşlarının yapmış olduğu benzer bir kolajen-gentamisin kaplamasında aynı hızlı salım davranışlarını gözlemlemiş, kolajenin yapısı sayesinde hızlı salım gerçekleştirdiklerini savunmuşlardır [52].

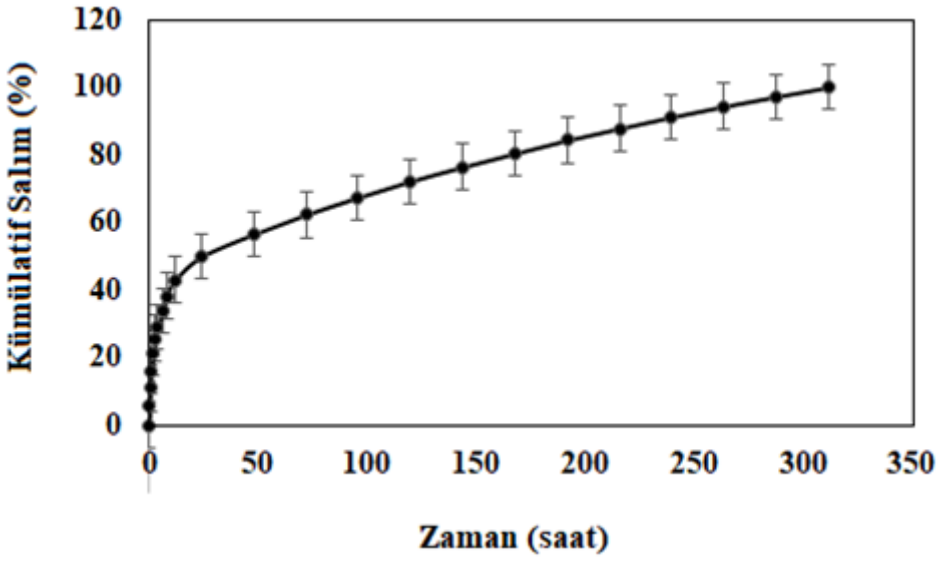
Jinhyun Hannah Lee ve arkadaşları yapmış olduğu çalışmada ilaç salımının; kullanulan çözeltilerin bileşimi, çözelti oranı, kullanılan kimyasallar arasındaki

fiziksel veya kimyasal etkileşimler ve kaplama kalınlığı gibi çeşitli faktörlere bağlı olduklarını belirtmişlerdir [[53]]

Belt ve ark. yaptıkları çalışmada, gentamisini polimetilmetakrilat kemik çimentolarına yükleyerek ve gentamisinin hızlı salım davranışını gözlemlemişlerdir. Bu araştırmada, ilk saatlerde yüksek miktarda gentamisin salınmış ve daha sonra salım oranı hızla düşmüştür [54]. Neut ve arkadaşları tarafından yapılan bir başka çalışmada, gentamisin PMMA kemik çimentolarından patlamalı salım gözlemlenmiştir. Bu çalışmada, kemik çimentolarından birine yüklenen gentamsin 4 saat içinde hızla salınmıştır [55]. Her iki çalışmada da gentamisinin etkili tedavi miktarı 4-10 µg/mL'de aralığında çalışmalarını yapmışlardır [56]. Bu çalışmada da mikroiğne yamalar üzerindeki gentamisinin miktarı belirtilen etkili tedavi miktarını aşmamakla beraber salım davranışı açısından de yapılan çalışmalar ile benzer bir profil sergilemiştir. Gentamisin ilk aşamada hızlı ancak zamanla yavaşlayan bir salım profil çizmiştir.

4.3.2 Daldırma Yöntemi ile Kaplanmış Mikroiğne Yamaların İn Vitro İlaç Salımı

Daldırma yöntemi ile kaplanmış mikroiğne yamaların salım profili, fizyolojik koşulları taklit etmek için 37°C'de fosfat tamponlu salin solüsyonunda (pH=7.4) çalışılmıştır. Gentamisinin kalibrasyon eğirisi şekil 4.7 (a),(b)'de elde edildiği için yeniden kalibrasyon eğrisi oluşturulmamıştır. 195 nm'de elde edilen pik değerleri kullanılarak oluşturulan kalibrasyon eğrisi ve grafiği ile çalışılmıştır.



Şekil 4.8 PVA/Sukroz/GEN'den ilaç salım profili

Baykara ve arkadaşları GEN yüklü PVA nanofiberlerin 5. güne kadar ilacı saldığını göstermişlerdir [57]. Rafienia ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada kateterlerin yüzeyleri poli (etilen glikol), gentamisin ve PVA ile kaplamıştır. PVA kaplaması ilacın salım hızını geciktirmiş ve salım 12. günde %100'e ulaşmıştır [58]. Tut ve arkadaşları tarafından rapor edilen bir başka çalışmada, PVA-Whey protein-Hidroksiapatit iskelelerinden gentamisin salımı 10. güne kadar uzamıştır [59]. Bu çalışmada, mikroiğnenin hidrofilik yüzeyi nedeniyle ilk saatlerde patlama salım görülmüştür. gentamisin yüklü PVA-Sukroz kaplı mikroiğneler ilacı 13. güne kadar kontrollü bir şekilde salmıştır.

4.4 İlaç Salım Analizi

İlaç salım kinetiğini farklı matematiksel modeller olan Korsmeyer-Peppas, sıfırıncı dereceden, birinci dereceden, Higuchi ve Hixson-Crowell modelleri ile incelenmiştir. Modele bağlı yöntemlerde, çözünme profilini tanımlayan farklı matematiksel fonksiyonlara dayanmaktadır. Uygun bir fonksiyon seçildikten sonra, çözünme profilleri türetilen model parametrelerine bağlı olarak değerlendirilir [60].

Belirtilen modellere ait formülasyonlar; sıfırıncı derece (4.1), birinci derecede (4.2), korsmeyer–peppas (4.3), higuchi (4.4) ve hixson-crowell (4.5)'da gösterilmiştir.

$$Q = Kt^n \tag{4.1}$$

$$Q = Kt \tag{4.2}$$

$$ln(1 - Q) = -Kt, \tag{4.3}$$

$$Q = Kt^{1/2}, \tag{4.4}$$

$$Q^{1/3} = Kt \tag{4.5}$$

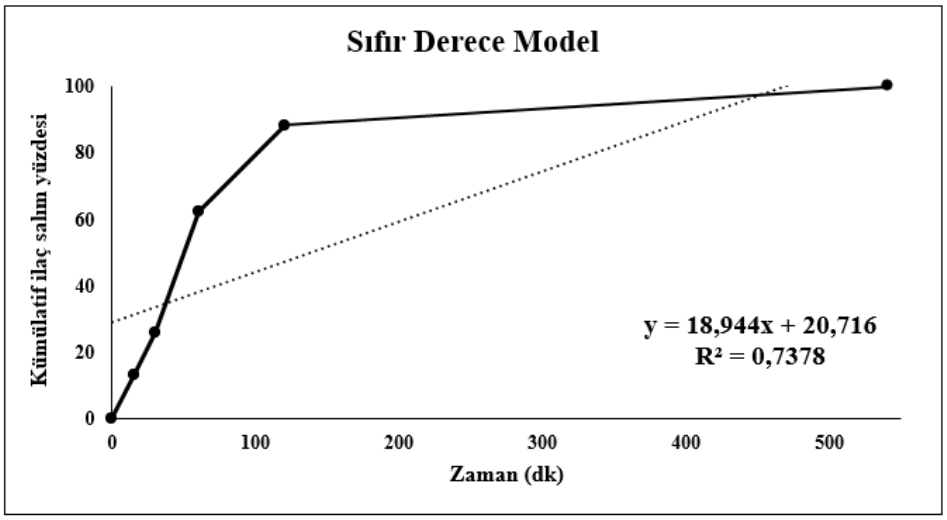
Q değeri t zamanda çözünen ilaç miktarını, K değeri ise difüzyon katsayısını, n difüzyon üssünü ifade etmektedir. Tablo 4.1'de elde edilen "n" değerlerinin hangi difüzyon mekanizmasını denk geldiği gösterilmiştir.

Tablo 4.1 n değeri ve difüzyon mekanizmaları [61]

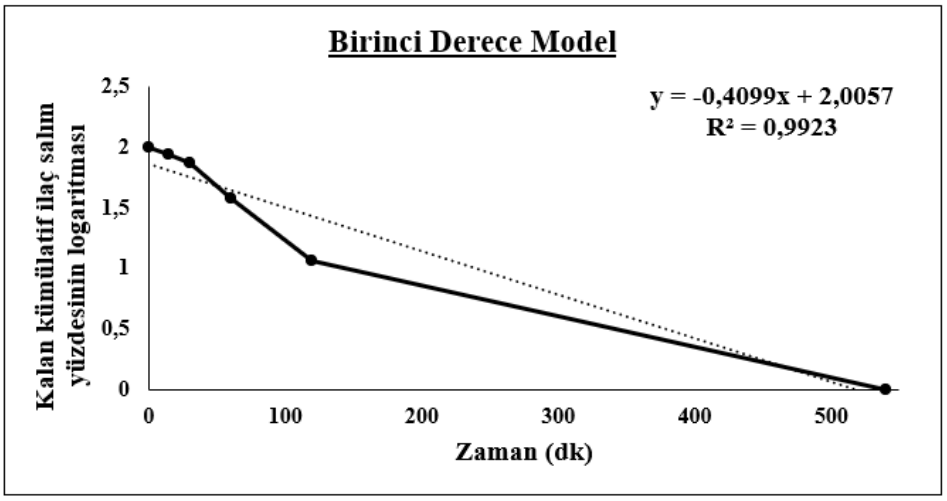
"n" değeri	**Difüzyon mekanizması**
$0.45 \leq$ n	Fick model
$0.45 \leq$ n ≤ 0.89	Fick olmayan model
n = 0.89	Model II
n > 0.89	Süper Model II

4.4.1 Elektrosprey Yöntemi ile Kaplanmış Mikroiğne Yama Kinematik İlaç Salım Analizi

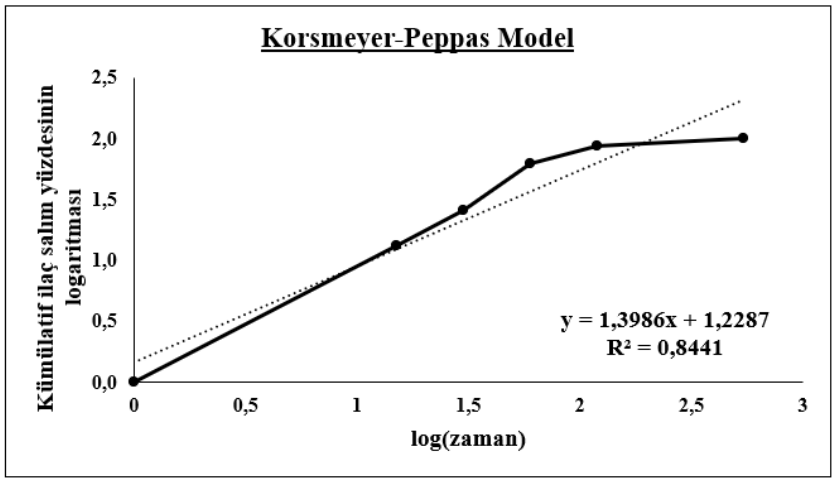
Elektrosprey yöntemi ile kaplanmış mikroiğne yamaların sırasıyla sıfırıncı derece, birinci derecede, korsmeyer–peppas, higuchi ve hixson-crowell matematiksel modele göre çizilmiş grafikleri şekil 4.9-4.13'te gösterilmiştir. Zaman dakika cinsinden yazılmıştır.



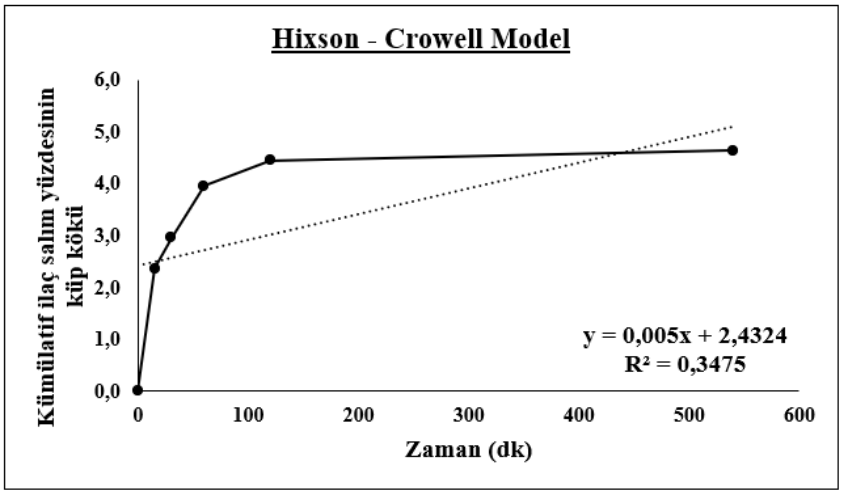
Şekil 4.9 Sıfır derece salım kinetik modeli



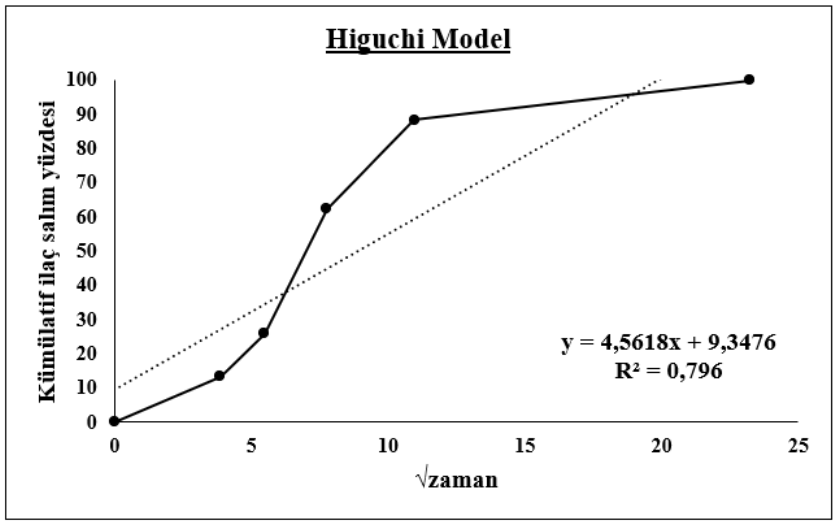
Şekil 4.10 Birinci derece salım kinetik modeli



Şekil 4.11 Korsmeyer-Peppas salım kinetik modeli



Şekil 4.12 Hixson - Crowell salım kinetik modeli

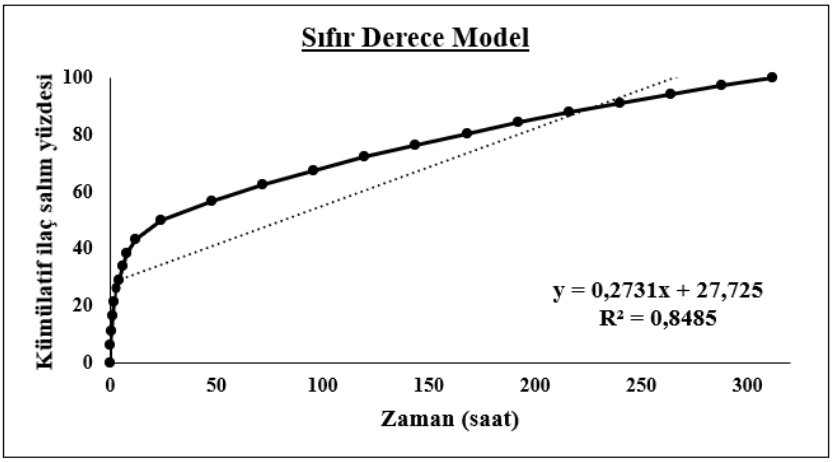


Şekil 4.13 Higuchi salım kinetik modeli

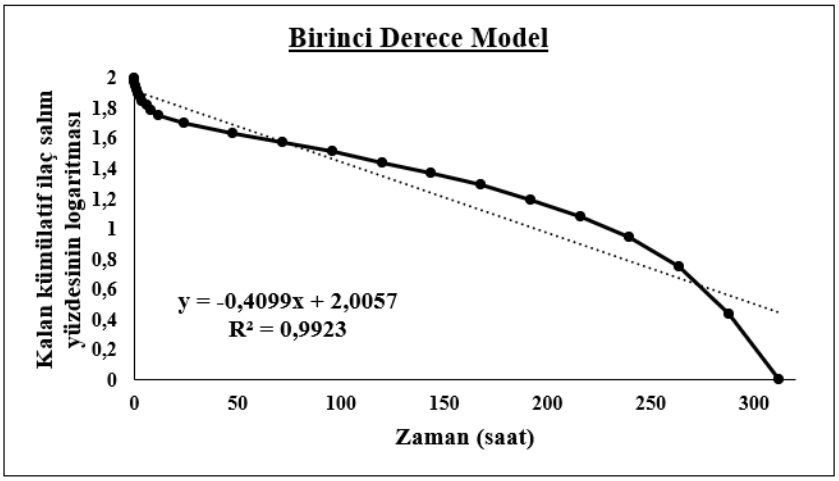
Elde edilen grafikler incelendiğinde en yüksek korelasyon katsayısı R^2 değeri, birinci derece kinematik ilaç salınım modelinde görülmüştür. Farklı taşıma mekanizmalarına karşılık gelen n değerleri Korsmeyer-Peppas kinematik ilaç salım modeli ile incelendiğinde n değeri 1,39 olarak tespit edilmiştir. Elde edilen n değeri tablo 4.1'e göre süper durum II salım mekanizmasının sergilendiğini ve mikroiğne yamanın, transdermal salımı sağlamak için başarıyla kaplandığının göstermektedir.

4.4.2 Daldırma Yöntemi ile Kaplanmış Mikroiğne Yama İlaç Salım Analizi

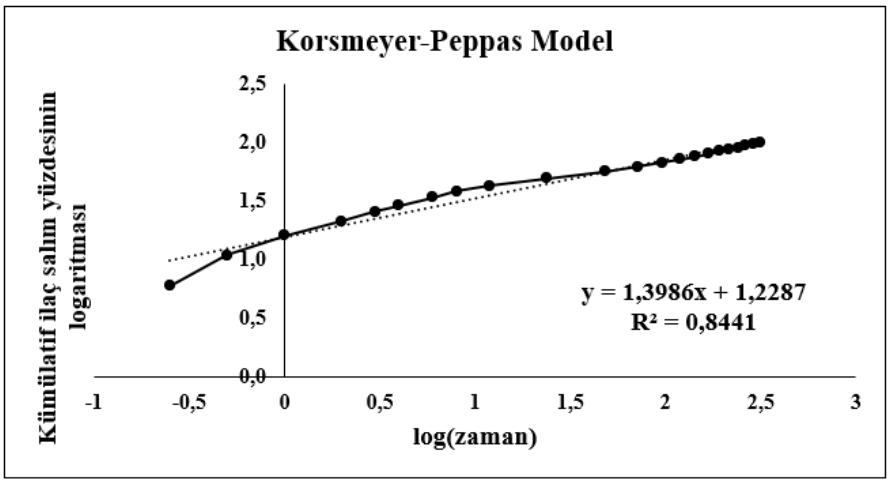
Elektrosprey yöntemi ile kaplanmış mikroiğne yamaların sırasıyla sıfırıncı derece, birinci derecede, korsmeyer–peppas, higuchi ve hixson-crowell matematiksel modele göre çizilmiş grafikleri şekil 4.14-18'de gösterilmiştir. Zaman saat cinsinden yazılmıştır.



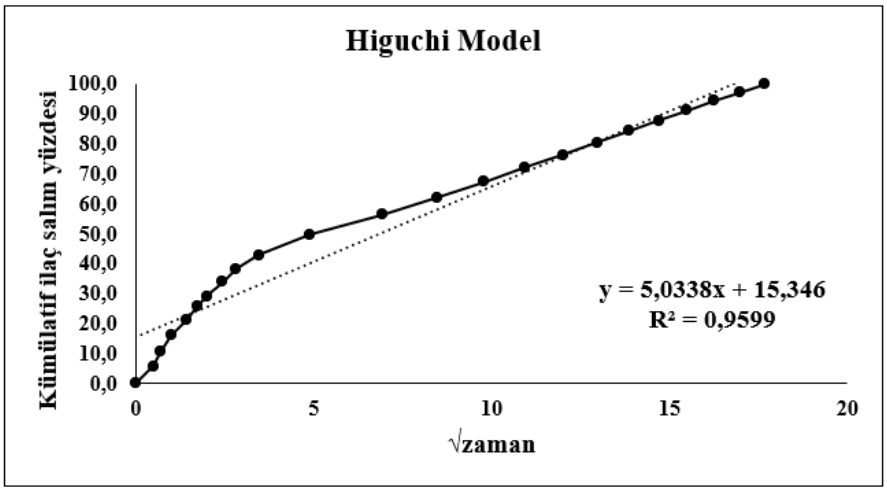
Şekil 4.14 Sıfır derece salım kinetik modeli



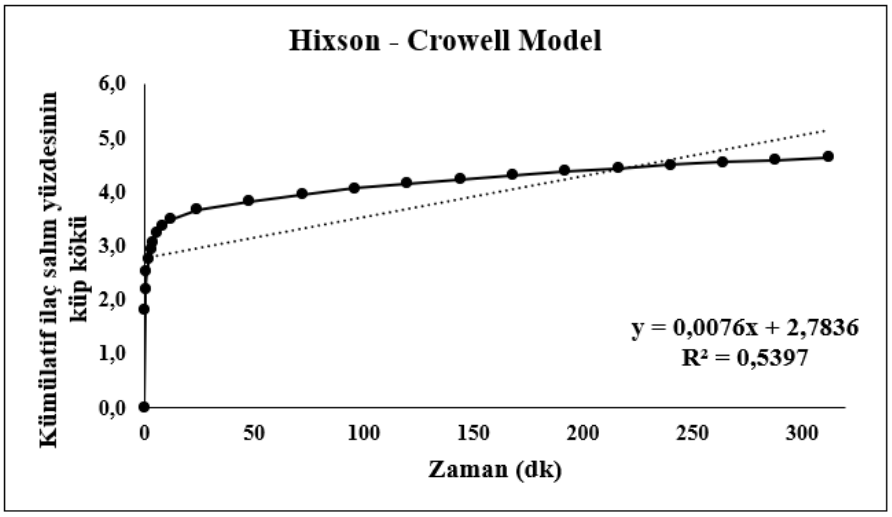
Şekil 4.15 Birinci derece salım kinetik modeli



Şekil 4.16 Korsmeyer-Peppas salım kinetik modeli



Şekil 4.17 Hixson - Crowell salım kinetik modeli



Şekil 4.18 Higuchi salım kinetik modeli

Elde edilen grafikler incelendiğinde en yüksek korelasyon katsayısı R^2 değeri, korsmeyer-peppas kinematik ilaç salınım modelinde görülmüştür. Farklı taşıma mekanizmalarına karşılık gelen n değerleri korsmeyer-peppas kinematik ilaç salım modeli ile incelendiğinde n değeri 1,39 olarak tespit edilmiştir. Elde edilen n değeri tablo 4.1'e göre süper durum II salım mekanizmasının sergilendiğini ve mikroiğne yamanın, transdermal salımı sağlamak için başarıyla kaplandığının göstermektedir.

5
SONUÇLAR

İlaç dağıtım sistemlerinin amacı, istenilen etken maddelerin hedeflenen hücrelere, dokulara veya organlara ulaştırarak optimum etki göstermeleri için kontrollü bir şekilde salım yapabilmektir. Ancak geleneksel ilaç dağıtım sistemlerinin verimsiz ilaç dağıtımı, sınırlı biyoyararlanım, etkinleşme süresinin uzunluğu, uzun süreli salım gerektiren durumlarda kullanılamaması gibi birçok dezavantajı bulunmaktadır. Geleneksel ilaç dağıtım sistemlerinin dezavantajlarını aşmak için transdermal ilaç dağıtım sistemleri uygun bir seçenek olarak karşımıza çıkmaktadır. Yapılan çalışmada; transdermal ilaç dağıtım sisteminde uygulanabilecek, üretimi kolay, ilaç yüklenebilir, kontrollu ilaç salınımına uygun ve 3B basım tekniği ile üretilen mikroiğne yamalara farklı kaplama teknikleri uygulayarak kimyasal, morfolojik, in vitro salım analizleri yapılmış ve sonuçlar değerlendirilmiştir. Mikroiğne yamalar bilgisayar ortamında tasarlanarak 3B reçine yazıcı ile üretilmiştir. Mikroiğne yama modeli olarak, iki farklı kaplama yönteminde kullanılmak üzere iki çeşit model tasarlanıp optimum baskı ayarlarında üretilmiştir. Elektrosprey ile kaplama yönteminde tabanı 12x12 mm boyutunda, üzerinde taban çapı 0,5 mm ve uzunluğu 1 mm olan 100 adet konik yapılı mikroiğne yamalar tercih edilirken daldırma yöntemi ile kaplama işleminde 15x15 mm boyutunda, üzerinde taban çapı 0,75 mm, uzunluğu 1,25 mm olan 16 adet mızrak yapılı mikroiğne yamalar tercih edilmiştir. Konik iğneli yama modelinde, iğne yüzeyinin arttırılmasıyla kaplama yüzeyininde arttırılması hedeflenmiştir. Mızrak yapılı mikroiğne yamada ise yama üzerindeki iğne sayısı azaltılarak, daldırma işlemi sırasındaki adezyon kuvveti etkisiyle çözeltinin yama tabanına temasının engellemesi hedeflenmiştir. Her iki kaplama yönteminde de etken madde olarak gentamisin kullanılarak hedeflenen kaplama kalitesine ulaşılmıştır.

Elektrosprey kaplama yönteminde;

Hazırlanan çözeltiye yüksek gerilim uygulanarak atomize olması sağlanmış ve eksi yüklü toplayıcı tabakaya doğru püskürtülerek mikroiğne yama üzerinde kaplama

yapılmıştır. Bu kaplama yönteminde kullanılan çözeltide etken madde olarak gentamisin, taşıyıcı olarak kolajen kullanılmıştır. Yapılan FTIR analizi sonuçlarında kolajen tip I ve gentamisinin pikleri ayrı ayrı ve beraber incelenmiştir. Kolajen tip I FTIR analizinde, yapıda bulunan amid I/II/III ve amid A/B organik yapıları tespit edilmiştir. Gentamisin yapısında ise N-H ve S-O yapıları tespit edilmiştir. Kolajen tip I ve gentamisinin birlikte bulunduğu durumda analiz sonuçlarında her iki kimyasala ait pikler ve bağ yapıları görülerek başarılı bir kapsülasyon işlemi yapıldığı tespit edilmiştir.

Kaplanmış mikroiğne yamaların SEM görüntüleri morfolojik olarak incelendiğinde, yama üzerinde üretimden kaynaklı herhangi bir hata tespit edilmemiştir. Kaplanmış mikroiğne yamalar incelendiğinde ise nanopartiküllerin iğne uçlarında birikerek kaplandığı tespit edilmiştir. Kaplanmış mikroiğne yamaların salım deneyleri incelendiğinde ilk 60 dakikada %50'den fazlası, 540 dakikada ise etken maddenin tamamının salındığı görülmüştür. Salım kinematiği beş farklı matematiksel model üzerinden incelendiğinde en yüksek korelasyon katsayısı R^2 değeri, birinci derece kinematik ilaç salınım modelinde görülmüş, n değeri 1,39 olarak saptanmıştır. n>0.89 olduğu için süper durum II difüzyon mekanizmasının çalıştığı tespit edilmiştir.

Daldırma ile kaplama yönteminde;

Üretin mızrak iğneli mikroiğne yamalar hassas hareketli mekanik bir mekanizmanın hareketli tablasına bağlanarak daha önceden hazırlanmış olan çözeltiye daldırılmıştır. İşlem sırasında iğnelerin tamamı değil sadece uç kısmı çözelti içerisine batırılmıştır. Bu kaplama yönteminde kullanılan çözeltide etken madde olarak gentamisin, kıvamlaştırıcı olarak sükroz ve taşıyıcı olarak PVA kullanılmıştır. PVA FTIR analizinde ana absorbsiyon pikleri incelendiğinde OH ve CH yapıları tespit edilmiştir. Sükroz FTIR analizinde ana absorbsiyon pikleri incelendiğinde ise bünyesinde bulunan organik yapılar tespit edilmiştir. PVA ve sükroz birlikte bulunduğu durumda analiz sonuçlarında her iki kimyasala ait pikler ve bağ yapıları görülerek başarılı bir kapsülasyon işlemi yapıldığı tespit edilmiştir

Mikroiğne yamaların SEM görüntüleri morfolojik olarak incelendiğinde, hedeflendiği gibi sadece mikroiğnelerin uç kısımlarına başarılı bir şekilde kaplandığı gösterilmiştir. Hem mikroiğne yüzeyi hem de mikroiğne üzerindeki kaplama net bir şekilde görüntülenmiştir.

Kaplanmış mikroiğne yamaların salım deneyleri incelendiğinde ilk 24 saatte etken maddenin yaklaşık %50'si, toplamda ise 312 saat sonra ise %100'nün salım yaptığı gösterilmiştir. Salım kinematiği beş farklı matematiksel model

üzerinden incelendiğinde incelendiğinde en yüksek korelasyon katsayısı R^2 değeri, korsmeyer-peppas kinematik ilaç salınım modelinde görülmüş, n değeri 1,39 olarak saptanmıştır. n>0.89 olduğu için süper durum II difüzyon mekanizmasının çalıştığı tespit edilmiştir.

Sonuç olarak;

Transdermal ilaç dağıtım sistemlerinde kullanılan mikroiğne yamalar, 3B baskı yöntemi ile reçine hammaddesinden üretilmiş, üretilen mikroiğne yamalara ise başaralı bir şekilde ilaçlı kaplama yapılmıştır. Hem elektrosprey ile kaplama hem de daldırarak kaplama yöntemiyle kaplanmış mikroiğne yamalar incelendiğinde, kontrollü salım mekanizmalarının yama üzerinde bulunanan mikroiğne sayısına ve mikroiğne üzerinde bulunan kaplamanın kalınlığına bağlı olarak değişebileceği saptanmıştır. Elektrosprey yöntemi ile kaplanan mikroiğne yamalarda, mikroiğne sayısının fazla olması ve yamaya uygulanan kaplamanın nanoboyutlu partiküllerden oluşması sebebiyle çok daha hızlı bir ilaç salımının gerçekleştiği görülmüştür. Daldırarak kaplama yönteminde ise hem yama üzerindeki mikroiğne sayısının az olması hemde yama üzerindeki kaplamanın kalın olması sebebiyle ilaç salımının çok daha uzun sürdüğü görülmüştür. Ancak her iki kaplama yönteminde de patlama salımı ve sonrasında ise kontrollü ve yavaş bir salım gerçekleşmiştir. Yapılan çalışmalarla birlikte transdermal ilaç dağıtım sistemlerinde kullanılabilecek seviyede, 3B yazıcıdan üretilmiş mikroiğne yamalar, istenilen etken madde ile kaplanarak ilaç salım sisteminde kullanabilecek şekilde geliştirelebileceği gösterilmiştir.

Gelecekte yapılacak olan çalışmalarda;

Mikroiğne yamalar üzerindeki etken madde miktarı, kaplama süresi veya çözeltideki etken madde miktarının değiştirilmesiyle ya da mikroiğne yama boyutu, şekli veya iğne sayısının değiştirilmesiyle farklı salım mekanizmalarına sahip mikroiğne yamalar elde edilebilir. Bu sayede farklı dozajlarda etken madde vücuda alınarak, farklı tedavi yöntemlerinin geliştirilebileceği öngürlmüştür. . Mikroiğne yama üretiminde kullanılan fotopolimer malzeme biyouyumluluğu düşük bir hammaddedir. Belirli dalga boylarında kürleşip sertleşebilen biyouyumlu sıvıların üretimiyle birlikte farklı bileşenlerde mikroiğne yamaların üretilebileceği öngürülmektedir.

KAYNAKÇA

[1] R. M. Mainardes, L. P. Silva, "Drug delivery systems: Past, present, and future," *Current drug targets*, vol. 5, no. 5, pp. 449–455, 2004.

[2] W. Y. Jeong, M. Kwon, H. E. Choi, K. S. Kim, "Recent advances in transdermal drug delivery systems: A review," *Biomaterials research*, vol. 25, pp. 1–15, 2021.

[3] P. Singh *et al.*, "Polymeric microneedles for controlled transdermal drug delivery," *Journal of controlled release*, vol. 315, pp. 97–113, 2019.

[4] F. K. Aldawood, A. Andar, S. Desai, "A comprehensive review of microneedles: Types, materials, processes, characterizations and applications," *Polymers*, vol. 13, no. 16, p. 2815, 2021.

[5] J. Ouyang *et al.*, "Oral drug delivery platforms for biomedical applications," *Materials Today*, 2023.

[6] R. Nagarkar, M. Singh, H. X. Nguyen, S. Jonnalagadda, "A review of recent advances in microneedle technology for transdermal drug delivery," *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, vol. 59, p. 101 923, 2020.

[7] L. Liang *et al.*, "Optimization of dip-coating methods for the fabrication of coated microneedles for drug delivery," *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, vol. 55, p. 101 464, 2020.

[8] Y. Chen, B. Z. Chen, Q. L. Wang, X. Jin, X. D. Guo, "Fabrication of coated polymer microneedles for transdermal drug delivery," *Journal of Controlled Release*, vol. 265, pp. 14–21, 2017.

[9] H. S. Gill, M. R. Prausnitz, "Coated microneedles for transdermal delivery," *Journal of controlled release*, vol. 117, no. 2, pp. 227–237, 2007.

[10] H. Khan, P. Mehta, H. Msallam, D. Armitage, Z. Ahmad, "Smart microneedle coatings for controlled delivery and biomedical analysis," *Journal of drug targeting*, vol. 22, no. 9, pp. 790–795, 2014.

[11] U. Nagarajan, K. Kawakami, S. Zhang, B. Chandrasekaran, B. U. Nair, "Fabrication of solid collagen nanoparticles using electrospray deposition," *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*, vol. 62, no. 5, pp. 422–428, 2014.

[12] K. K. Jain, "Current status and future prospects of drug delivery systems," *Drug delivery system*, pp. 1–56, 2014.

[13] G. Tiwari *et al.*, "Drug delivery systems: An updated review," *International journal of pharmaceutical investigation*, vol. 2, no. 1, p. 2, 2012.

[14] *Drug delivery systems*, https://www.nibib.nih.gov/science-education/science-topics/drug-delivery-systems-getting-drugs-their-targets-controlled-manner, Accessed: 2022-06-01.

[15] *Uppergi*, https://www.niddk.nih.gov/news/media-library/17479, Accessed: 2022-06-01.

[16] M. S. Alqahtani, M. Kazi, M. A. Alsenaidy, M. Z. Ahmad, "Advances in oral drug delivery," *Frontiers in pharmacology*, vol. 12, p. 618 411, 2021.

[17] D. Sahoo *et al.*, "Oral drug delivery of nanomedicine," in *Theory and applications of nonparenteral nanomedicines*, Elsevier, 2021, pp. 181–207.

[18] M. U. Ghori, M. H. Mahdi, A. M. Smith, B. R. Conway, "Nasal drug delivery systems: An overview," *American Journal of Pharmacological Sciences*, vol. 3, no. 5, pp. 110–119, 2015.

[19] V. P. Chavda *et al.*, "Advanced particulate carrier-mediated technologies for nasal drug delivery," *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, p. 103 569, 2022.

[20] F. Laffleur, B. Bauer, "Progress in nasal drug delivery systems," *International Journal of Pharmaceutics*, vol. 607, p. 120 994, 2021.

[21] N. Gulati, H. Gupta, "Parenteral drug delivery: A review," *Recent patents on drug delivery & formulation*, vol. 5, no. 2, pp. 133–145, 2011.

[22] T. A. Ahmed, B. M. Aljaeid, "Preparation, characterization, and potential application of chitosan, chitosan derivatives, and chitosan metal nanoparticles in pharmaceutical drug delivery," *Drug design, development and therapy*, pp. 483–507, 2016.

[23] H. Tanwar, R. Sachdeva, "Transdermal drug delivery system: A review," *International journal of pharmaceutical sciences and research*, vol. 7, no. 6, p. 2274, 2016.

[24] M. Azmana, S. Mahmood, A. R. Hilles, U. K. Mandal, K. A. S. Al-Japairai, S. Raman, "Transdermal drug delivery system through polymeric microneedle: A recent update," *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, vol. 60, p. 101 877, 2020.

[25] M. R. Prausnitz, "Microneedles for transdermal drug delivery," *Advanced drug delivery reviews*, vol. 56, no. 5, pp. 581–587, 2004.

[26] R. Li *et al.*, "3d-printed microneedle arrays for drug delivery," *Journal of Controlled Release*, vol. 350, pp. 933–948, 2022.

[27] M. E. Mutlu, S. Ulag, M. Sengor, S. Daglılar, R. Narayan, O. Gunduz, "Electrosprayed collagen/gentamicin nanoparticles coated microneedle patches for skin treatment," *Materials Letters*, vol. 305, p. 130 844, 2021.

[28] R. Li *et al.*, "3d-printed microneedle arrays for drug delivery," *Journal of Controlled Release*, vol. 350, pp. 933–948, 2022.

[29] D. Yang *et al.*, "Microneedle-mediated transdermal drug delivery for treating diverse skin diseases," *Acta biomaterialia*, vol. 121, pp. 119–133, 2021.

[30] R. Zhang, Q. Miao, D. Deng, J. Wu, Y. Miao, Y. Li, "Research progress of advanced microneedle drug delivery system and its application in biomedicine," *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, p. 113 302, 2023.

[31] K. A. S. Al-Japairai *et al.*, "Current trends in polymer microneedle for transdermal drug delivery," *International journal of pharmaceutics*, vol. 587, p. 119 673, 2020.

[32] T. Waghule *et al.*, "Microneedles: A smart approach and increasing potential for transdermal drug delivery system," *Biomedicine & pharmacotherapy*, vol. 109, pp. 1249–1258, 2019.

[33] J. H. Jung, S. G. Jin, "Microneedle for transdermal drug delivery: Current trends and fabrication," *Journal of pharmaceutical investigation*, pp. 1–15, 2021.

[34] K. Ita, "Transdermal delivery of drugs with microneedles—potential and challenges," *Pharmaceutics*, vol. 7, no. 3, pp. 90–105, 2015.

[35] J. Yang, X. Liu, Y. Fu, Y. Song, "Recent advances of microneedles for biomedical applications: Drug delivery and beyond," *Acta Pharmaceutica Sinica B*, vol. 9, no. 3, pp. 469–483, 2019.

[36] R. S. Ingrole, H. S. Gill, "Microneedle coating methods: A review with a perspective," *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, vol. 370, no. 3, pp. 555–569, 2019.

[37] J. Chen, Y. Qiu, S. Zhang, G. Yang, Y. Gao, "Controllable coating of microneedles for transdermal drug delivery," *Drug development and industrial pharmacy*, vol. 41, no. 3, pp. 415–422, 2015.

[38] M. G. McGrath, A. Vrdoljak, C. O'Mahony, J. C. Oliveira, A. C. Moore, A. M. Crean, "Determination of parameters for successful spray coating of silicon microneedle arrays," *International journal of pharmaceutics*, vol. 415, no. 1-2, pp. 140–149, 2011.

[39] A. Ali *et al.*, "Electrohydrodynamic atomisation driven design and engineering of opportunistic particulate systems for applications in drug delivery, therapeutics and pharmaceutics," *Advanced drug delivery reviews*, vol. 176, p. 113 788, 2021.

[40] X. He, J. Sun, J. Zhuang, H. Xu, Y. Liu, D. Wu, "Microneedle system for transdermal drug and vaccine delivery: Devices, safety, and prospects," *Dose-Response*, vol. 17, no. 4, p. 1 559 325 819 878 585, 2019.

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

[42] S. Lyu *et al.*, "Going below and beyond the surface: Microneedle structure, materials, drugs, fabrication, and applications for wound healing and tissue regeneration," *Bioactive Materials*, vol. 27, pp. 303–326, 2023.

[43] A. Tucak *et al.*, "Microneedles: Characteristics, materials, production methods and commercial development," *Micromachines*, vol. 11, no. 11, p. 961, 2020.

[44] V. Sonetha, S. Majumdar, S. Shah, "Step-wise micro-fabrication techniques of microneedle arrays with applications in transdermal drug delivery–a review," *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, p. 103 119, 2022.

[45] S. R. Dabbagh, M. R. Sarabi, R. Rahbarghazi, E. Sokullu, A. K. Yetisen, S. Tasoglu, "3d-printed microneedles in biomedical applications," *Iscience*, vol. 24, no. 1, p. 102 012, 2021.

[46] H. Xiao, G. Cai, M. Liu, "Hydroxyl radical induced structural changes of collagen," *Spectroscopy*, vol. 21, no. 2, pp. 91–103, 2007.

[47] T. Riaz *et al.*, "Ftır analysis of natural and synthetic collagen," *Applied Spectroscopy Reviews*, vol. 53, no. 9, pp. 703–746, 2018.

[48] S. Cesur *et al.*, "A novel strategy as a potential rapid therapy modality in the treatment of corneal ulcers: Fluconazole/vancomycin dual drug-loaded nanofibrous patches," *Macromolecular Materials and Engineering*, p. 2 200 697, 2023.

[49] D. Vassilev, N. Petkova, M. Koleva, P. Denev, "Optimization of ultrasound synthesis of sucrose esters by selection of a suitable catalyst and reaction conditions," *J. Chem. Technol. Metall*, vol. 56, pp. 268–274, 2021.

[50] N. V. Patil, A. N. Netravali, "Multifunctional sucrose acid as a 'green'crosslinker for wrinkle-free cotton fabrics," *Cellulose*, vol. 27, pp. 5407–5420, 2020.

[51] E. Ramadan, T. Borg, G. Abdelghani, N. M. Saleh, "Transdermal microneedle-mediated delivery of polymeric lamivudine-loaded nanoparticles," *J. Pharm. Technol. Drug Res*, vol. 5, no. 1, p. 1, 2016.

[52] B. Li, X. Liu, C. Cao, C. Ding, "Biocompatibility and antibacterial activity of plasma sprayed titania coating grafting collagen and gentamicin," *Journal of Biomedical Materials Research Part A: An Official Journal of The Society for Biomaterials, The Japanese Society for Biomaterials, and The Australian Society for Biomaterials and the Korean Society for Biomaterials*, vol. 83, no. 4, pp. 923–930, 2007.

[53] J. H. Lee, Y. Yeo, "Controlled drug release from pharmaceutical nanocarriers," *Chemical engineering science*, vol. 125, pp. 75–84, 2015.

[54] H. v. D. Belt, D. Neut, W. Schenk, J. R. v. Horn, H. C. v. D. Mei, H. J. Busscher, "Gentamicin release from polymethylmethacrylate bone cements and staphylococcus aureus biofilm formation," *Acta Orthopaedica Scandinavica*, vol. 71, no. 6, pp. 625–629, 2000.

[55] D. Neut, O. S. Kluin, J. Thompson, H. C. van der Mei, H. J. Busscher, "Gentamicin release from commercially-available gentamicin-loaded pmma bone cements in a prosthesis-related interfacial gap model and their antibacterial efficacy," *BMC musculoskeletal disorders*, vol. 11, no. 1, pp. 1–9, 2010.

[56] Y. Li, J. Zhou, "A preliminary exploration of the efficacy of gentamicin sponges in the prevention and treatment of wound ınfections," *Infection and drug resistance*, pp. 2633–2644, 2021.

[57] D. Baykara *et al.*, "Controlled release of gentamicin from electrospun poly (vinyl alcohol)/gelatin nanofibers: The effect of crosslinking time using glutaraldehyde vapor," *ChemistrySelect*, vol. 8, no. 5, e202203681, 2023.

[58] M. Rafienia, B. Zarinmehr, S. A. Poursamar, S. Bonakdar, M. Ghavami, M. Janmaleki, "Coated urinary catheter by peg/pva/gentamicin with drug delivery capability against hospital infection," *Iranian polymer journal*, vol. 22, pp. 75–83, 2013.

[59] T. A. Tut, S. Cesur, E. Ilhan, A. Sahin, O. S. Yildirim, O. Gunduz, "Gentamicin-loaded polyvinyl alcohol/whey protein isolate/hydroxyapatite 3d composite scaffolds with drug delivery capability for bone tissue engineering applications," *European Polymer Journal*, vol. 179, p. 111 580, 2022.

[60] S. Dash, P. N. Murthy, L. Nath, P. Chowdhury, *et al.*, "Kinetic modeling on drug release from controlled drug delivery systems," *Acta Pol Pharm*, vol. 67, no. 3, pp. 217–223, 2010.

[61] E. Ilhan *et al.*, "The role of multilayer electrospun poly (vinyl alcohol)/gelatin nanofibers loaded with fluconazole and cinnamaldehyde in the potential treatment of fungal keratitis," *European Polymer Journal*, vol. 176, p. 111 390, 2022.

TEZDEN ÜRETİLMİŞ YAYINLAR

Makale

1. Mutlu, M. E., Ulag, S., Sengor, M., Daglılar, S., Narayan, R., Gunduz, O. (2021). Electrosprayed Collagen/Gentamicin nanoparticles coated microneedle patches for skin treatment. Materials Letters, 305, 130844.

2. Baykara, D., Bedir, T., Ilhan, E., Mutlu, M. E., Gunduz, O., Narayan, R., Ustundag, C. B. (2023). Fabrication and optimization of 3D printed gelatin methacryloyl microneedle arrays based on vat photopolymerization. Frontiers in Bioengineering and Biotechnology, 11, 1157541.