

Polymerization
Quarterly, 2025
Volume 15, Number 2
Pages 27-39
ISSN: 2252-0449

A Review on Polymeric Microneedles and Their Applications in Transdermal Drug Delivery

Fatemeh Babapour and Fariba Ganji*

Biomedical Engineering Group, Chemical Engineering Faculty, Tarbiat Modares University,
Tehran, Iran

Received: 14 September 2024, Accepted: 5 April 2025

Abstract

Effective drug delivery with minimal invasion is one of the main advantages of microneedles, which have become very popular approach for transdermal drug delivery. Various types of minerals (silicone, ceramic, metal, etc.) and a large family of polymer materials are used to make microneedles. Compared to microneedles made from inorganic materials, polymeric microneedles offer several advantages, including biocompatibility, biodegradability, low toxicity, and reasonable price. These microneedles can be divided into two categories: natural or synthetic based on the type of polymer used in their manufacture. Furthermore, microneedles can be categorized by their design, preparation method, and functionality into three types: integrated, two-segements, and core-shell microneedles. Each of these designs has different advantages, disadvantages, and applications in the medical field. Polymer microneedles can cause explosive or slow drug release in the body based on the solubility or degradation of the polymer after penetrating the skin and interacting with the body's interstitial fluid. In this article, while introducing the most common natural and synthetic polymers used in the manufacture of microneedles, the types of polymer microneedles manufactured in recent years and their practical results are reviewed.

Key Words

transdermal drug delivery,
microneedle,
polymer,
classification,
advantages and challenges

(*) To whom correspondence should be addressed.
E-mail: fganji@modares.ac.ir

مروری بر انواع میکروسوزن‌های پلیمری و کاربرد آن‌ها در دارورسانی تراپوستی

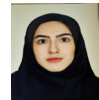
فاطمه باباپور و فریبا گنجی*

تهران، دانشگاه تربیت مدرس، دانشکده مهندسی شیمی، گروه مهندسی زیست پزشکی

دریافت: ۱۴۰۳/۶/۲۴، پذیرش: ۱۴۰۴/۱/۱۶

انتقال مؤثر دارو با حداقل تهاجم، یکی از مزایای اصلی میکروسوزن‌هاست که امروزه به‌عنوان روش جدیدی برای دارورسانی از مسیر پوست محبوبیت زیادی پیدا کرده‌اند. انواع مختلف مواد معدنی (سیلیکون، سرامیک، فلز و غیره) و خانواده بزرگی از مواد پلیمری برای ساخت میکروسوزن‌ها استفاده می‌شوند. میکروسوزن‌های پلیمری نسبت به انواع ساخته‌شده از مواد معدنی، دارای مزایای مختلف از جمله زیست‌سازگاری، زیست‌تخریب‌پذیری، سمیت کم و قیمت مناسب هستند. این میکروسوزن‌ها را می‌توان براساس نوع پلیمر به‌کاررفته در ساخت آن‌ها به دو دسته طبیعی یا سنتزی تقسیم کرد. همچنین میکروسوزن‌ها را نیز براساس نحوه طراحی، آماده‌سازی و عملکرد می‌توان به سه دسته میکروسوزن‌های یک‌پارچه، دوبخشی و هسته-پوسته دسته‌بندی کرد. هر یک از این طراحی‌ها دارای مزایا، معایب و کاربردهای مختلف در پزشکی هستند. میکروسوزن‌های پلیمری براساس خاصیت حل‌پذیری یا تخریب پلیمر پس از ورود به پوست و برهم‌کنش با سیال میان‌بافتی بدن می‌توانند موجب رهایش انفجاری یا آهسته دارو در بدن شوند. در این مقاله، ضمن معرفی متداول‌ترین پلیمرهای طبیعی و سنتزی به‌کاررفته در ساخت میکروسوزن‌ها، انواع میکروسوزن‌های پلیمری ساخته‌شده در سال‌های اخیر و نتایج کاربردی حاصل از آن‌ها بررسی و مرور می‌شود.

چکیده



فاطمه باباپور



فریبا گنجی

واژگان کلیدی

دارورسانی تراپوستی،
میکروسوزن،
پلیمر،
دسته‌بندی،
مزایا و چالش‌ها

مقدمه

باوجود آنکه دارو در روش خوراکی به خوبی جذب می شود، اما طی چرخه سوخت و ساز کبدی، دسترس پذیری سامانمند دارو کاهش می یابد. این امر سبب اختلاف زیادی میان زیست فراهمی نظری (ادعا شده) و عملی (آنچه به دست آمده) می شود. برای جبران این کمبود، دارو در مقادیر زیاد باید مصرف شود که خود سبب غیراقتصادی بودن فرایند، بزرگ شدن و حجیم شدن محصول دارویی و در برخی موارد مسمومیت محصول می شود. امروزه توجه زیادی به استفاده از سامانه های دارورسانی تراپوستی برای دارورسانی موضعی و سامانمند معطوف شده است. مسیر دارورسانی تراپوستی، روشی آرمانی است که می تواند از سد مسیر اولیه کبدی عبور کرده و آثار سمی دارو بر دستگاه گوارشی را به طور کامل حذف کند. این روش می تواند سطح دارو در پلاسما را نیز برای دوره مشخصی در حالت پایا حفظ کند و دارو را با سرعت از پیش معینی به بدن بدون نیاز به مراقبت های خاصی برساند که در تزریق وریدی نیاز است. طی دهه گذشته، سامانه های دارورسانی تراپوستی به دلیل مزایایی چون کاهش آثار جانبی بر دستگاه گوارش، بی درد بودن و پذیرش بهتر از سوی بیمار بسیار مورد توجه پژوهشگران قرار گرفته است [۱].

با این حال، رهایش تراپوستی غیرفعال برای داروهایی با دوز یا وزن مولکولی زیاد مناسب نیست. بافت پوست بزرگترین و سنگین ترین اندام بدن محسوب می شود و با ایجاد سطحی در حدود 2 m^2 با محیط خارج، پوششی را برای بدن تشکیل می دهد. این پوشش افزون بر محافظت بافت های زیرین نسبت به صدماتی چون خشک شدن یا تهاجم باکتریایی، مسئول دریافت تحریکات محیطی، جذب پرتوهای فرابنفش خورشید، تنظیم دمای بدن و دفع از راه غدد عروق نیز است. لایه ای از پوست که میزان جذب را کنترل می کند، لایه شاخی (stratum corneum) است. باوجود آنکه لایه شاخی تنها $10 \mu\text{m}$ تا $20 \mu\text{m}$ ضخامت دارد، غشای محکم و بسیار مؤثر برای تبادل مواد و رطوبت است. این لایه، خارجی ترین لایه پوست است که مرده در نظر گرفته می شود و از دسته ای از سلول های شاخی پر شده با کراتین تشکیل شده که بین دو لایه چربی سفت و محکم قرار گرفته است. چربی های بین سلولی، شامل اسیدهای چرب آزاد، سرامیدها و کلسترول هستند. رهایش تراپوستی دارو با وارد کردن مستقیم دارو به پوست آغاز می شود. دارو به لایه شاخی نفوذ کرده و سپس از میان لایه های درم و اپیدرم عبور می کند. هدف این روش، رساندن مولکول های دارو به رگ های خونی موجود در پوست است. دارو، زمانی که به لایه

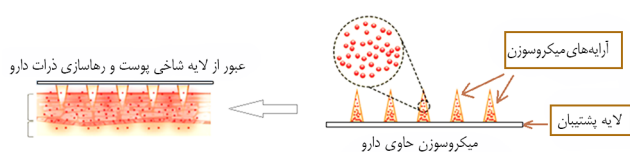
درم می رسد، برای جذب در بدن فراهم است. از مهم ترین تلاش ها برای افزایش کارایی سامانه های تراپوستی، استفاده از افزایش های نفوذ دارو در میان لایه شاخی است. این افزایش ها به دو دسته فیزیکی و شیمیایی تقسیم بندی می شوند. میکروسوزن ها از جمله افزایش های نفوذ فیزیکی هستند که حفره فیزیکی بسیار کوچک در لایه شاخی ایجاد می کند تا داروها قابلیت عبور از لایه شاخی پوست را داشته باشند [۲].

میکروسوزن ها برای رهایش تراپوستی دارو

میکروسوزن ها، وسایلی کاربر پسند در مقیاس میکرو با محدوده ارتفاع $200 \mu\text{m}$ تا $1500 \mu\text{m}$ هستند که روی یک لایه پلیمری به نام لایه پشتیبان قرار گرفته اند. این سامانه ها با درد خیلی کم از بیرونی ترین لایه پوست (لایه شاخی) عبور می کنند و با ایجاد کانال های میکرو در پوست، باعث رهایش دارو درون بدن می شوند (شکل ۱). میکروسوزن ها برای محدوده وسیعی همچون داروها، واکسن ها، موارد آرایشی و تشخیص بیماری ها کاربرد دارند [۴]. روش های مختلفی برای ساخت میکروسوزن وجود دارد که شامل لیتوگرافی، الکتروشیمیایی، حکاکی نورشیمیایی، برش لیزری، برش با لیزری، آبکاری فلز، میکروماشین کاری لیزری، قالب گیری تزریقی و میکرو قالب گیری می شود [۵، ۶]. در جدول ۱ متداول ترین روش های ساخت و مزایا و معایب آن ها ارائه شده است. با این حال، بیشتر این روش ها شامل هزینه زیاد، نیاز به امکانات پیشرفته و عملیات دستی یا کار فشرده است که باعث مشکلات زیاد در گسترش تولید از آزمایشگاه به سطح صنعتی می شود.

مواد به کاررفته در ساخت میکروسوزن ها

مواد استفاده شده برای ساخت میکروسوزن بر قابلیت سوراخ کردن پوست مؤثر هستند. موادی که برای ساخت میکروسوزن استفاده می شوند، باید استحکام کافی برای عبور از سد لایه شاخی پوست را داشته و با مولکول های دارو نیز سازگار باشند. خواص مواد بر پایداری، استحکام کششی، بارگذاری دارو، زیست تخریب پذیری بدون تولید محصولات سمی و زیست سازگاری میکروسوزن ها



شکل ۱- عبور میکروسوزن از لایه شاخی پوست و رهایش سریع دارو [۳].

جدول ۱- بررسی مزایا و معایب روش‌های مختلف ساخت میکروسوزن.

نام	روش ساخت	مزایا	معایب	مرجع
فرسایش لیزری	قرارگیری آرایه‌ها روی سطح با استفاده از پرتو نور متمرکز	دقت زیاد، امکان کنترل شکل و اندازه و ساخت طراحی‌های پیچیده	ایجاد ترک در سطح، هزینه زیاد و تولید در مقیاس کم	۷
لیتوگرافی	انتقال الگوی اصلی شکل هندسی به سطح بستر	تولید میکروسوزن از مواد مختلف، هندسه خیلی دقیق، امکان کنترل شکل و اندازه و ساخت طراحی‌های پیچیده	زمان و هزینه زیاد و تولید در مقیاس کم	۸،۹
میکرو قالب‌گیری	برگرداندن قالب اصلی و ریختن محلول در قالب	دقت زیاد، قابلیت افزایش مقیاس، امکان کنترل شکل و اندازه و ساخت طراحی‌های پیچیده و هزینه مناسب	عدم کنترل عمق نفوذ، بارگذاری کم دارو و رفتار مکانیکی ضعیف	۱۰
قالب‌گیری تزریقی	تزریق مواد پلاستیکی مذاب به قالب	تولید انبوه	هزینه زیاد و فرایند ساخت پیچیده	۱۱،۱۲
ساخت افزایشی	چاپ میکروسوزن‌ها به‌طور لایه‌به‌لایه	امکان کنترل شکل و اندازه و ساخت طراحی‌های پیچیده و هزینه مناسب	نیاز به پریتر سه‌بعدی پیشرفته، تولید در مقیاس کم و دقت محدود	۱۳،۱۴

استحکام مکانیکی کمی دارند. امروزه پلیمرها به‌طور گسترده در ساخت انواع میکروسوزن استفاده می‌شوند.

پلیمرها دارای خواص زیست‌سازگاری، زیست‌تخریب‌پذیری، قیمت و سمیت کم هستند. اگرچه پلیمرها دارای سختی بیشتری نسبت به شیشه‌ها و سرامیک‌ها هستند، ولی نسبت به فلزات ضعیف‌ترند. برای حل این مشکل، می‌توان پلیمرهای مختلف را برای دستیابی به خواص مکانیکی مناسب ترکیب کرد [۱۵]. در جدول ۳ مزایا و مشکلات استفاده از پلیمرها در ساخت میکروسوزن‌ها به‌طور خلاصه درج شده است.

انواع میکروسوزن‌های پلیمری

جدول ۴، متداول‌ترین پلیمرهای استفاده‌شده در ساخت انواع میکروسوزن‌ها و مزایای هر یک از آن‌ها را به‌طور خلاصه نشان می‌دهد. میکروسوزن‌های پلیمری براساس حل شدن یا تخریب پلیمرها پس از ورود به پوست و برهم‌کنش با سیال میان‌بافتی (interstitial fluid, ISF)

اثرگذار است. در جدول ۲ خلاصه‌ای از مزایا و معایب انواع مواد به‌کاررفته در میکروسوزن‌ها نشان داده شده است.

سیلیکون اولین ماده‌ای است که برای ساخت میکروسوزن‌ها استفاده شد. میکروسوزن‌های سیلیکونی دارای استحکام مکانیکی مناسب و عمق نفوذ کافی به پوست هستند. اما نگرانی که برای این نوع میکروسوزن‌ها وجود دارد، شکسته شدن آن‌ها به هنگام ورود به پوست و خطرهای زیستی است که بر محیط بافت اثر می‌گذارد. نوع دیگری از مواد که برای میکروسوزن‌ها استفاده می‌شود، فلزات هستند. فلزات دارای زیست‌سازگاری و استحکام مکانیکی مناسب هستند. میزان مدول یانگ فلزات از سیلیکون بیشتر است. کربوهیدرات‌ها هم برای ساخت میکروسوزن استفاده می‌شوند. این مواد ارزان و ایمن هستند، ولی کربوهیدرات‌هایی مانند شکر، قابلیت ورود مناسب به پوست را ندارند و میزان عمق نفوذ آن‌ها بسیار کم است. به‌عنوان مثال، میکروسوزنی با ارتفاع $508 \mu m$ فقط عمق نفوذی برابر با $160 \mu m$ دارد. همچنین کربوهیدرات‌ها

جدول ۲- مزایا و معایب انواع مواد به‌کاررفته در ساخت میکروسوزن‌ها.

مواد	مزایا	معایب
فولاد زنگ‌نزن، تیتانیوم، نیکل و طلا	خواص مکانیکی و استحکام کششی زیاد	امکان شکست، زیست‌سازگاری کم، خوردگی و زنگ‌زدگی
سیلیکون	خواص مکانیکی مناسب	هزینه زیاد مواد، فرایند ساخت طولانی و امکان شکست
شیشه	زیست‌سازگاری خوب	امکان شکست و هزینه زیاد
شکر	زیست‌سازگاری خوب	پایداری کم، خواص مکانیکی ضعیف و مشکلات نگهداری
پلیمرها	زیست‌سازگاری بهینه، زیست‌تخریب‌پذیری خوب و هزینه کم	خواص مکانیکی ضعیف

جدول ۳- مزایا و مشکلات استفاده از پلیمرها در ساخت میکروسوزن‌ها.

مزایا	مشکلات
پلیمرهای زیست‌سازگار، زیست‌تخریب‌پذیر و غیرسمی انتخاب می‌شوند.	برخی از پلیمرها گران‌قیمت هستند.
پلیمرها به‌عنوان مخازن نگه‌داری دارو عمل می‌کنند.	برای داروهای با دُز خیلی زیاد مناسب نیستند.
امکان کنترل دقیق بر میزان دُز داروی بارگذاری شده وجود دارد.	-
امکان تنظیم رهایش آهسته یا سریع برحسب نوع پلیمر فراهم است.	-
امکان ترکیب فیزیکی یا اصلاح شیمیایی پلیمر برای دستیابی به خواص مکانیکی مطلوب فراهم است.	-
در پایان دوره عملکرد میکروسوزن، تمام پلیمر توسط بدن بازجذب می‌شود.	برای انحلال و جذب کامل پلیمرها در بدن، زمان تقریباً زیادی لازم است.
وارد و خارج کردن آن به پوست، بسیار راحت و بی‌مبارسند است.	بیشتر برای دارورسانی به ناحیه اپیدرم توصیه می‌شود.

بدن می‌تواند موجب رهایش انفجاری یا پیوسته دارو شوند. براساس روش‌های آماده‌سازی و طراحی ساخت، میکروسوزن‌های پلیمری را می‌توان به سه دسته میکروسوزن‌های یکپارچه، دوبخشی (two-segment) و هسته-پوسته یا چندلایه تقسیم‌بندی کرد [۱۶]. در ادامه، ضمن معرفی بیشتر هر یک از این ساختارها، انواع میکروسوزن‌های پلیمری ساخته‌شده در سال‌های اخیر و نتایج کاربردی حاصل از آن‌ها نیز مرور می‌شود.

میکروسوزن‌های پلیمری یکپارچه

به‌طورکلی، میکروسوزن‌های یکپارچه با روش مستقیم قالب‌گیری

محلول دارو-پلیمر ساخته شده و میکروسوزن خشک‌شده از قالب جدا می‌شود. این روش برای آماده‌سازی میکروسوزن‌های حل‌شونده استفاده می‌شود که از پلیمرهای حل‌پذیر در آب ساخته می‌شوند. انواع مختلفی از پلیمرها مانند هیالورونیک اسید (HA)، کربوکسیل متیل سلولوز (CMC)، پلی‌وینیل‌پیرولیدون (PVP) و پلی‌وینیل‌الکل (PVA) در ساخت میکروسوزن یکپارچه قابل استفاده است. این میکروسوزن‌ها پس از ورود به پوست، حل‌شده و دارو درون‌رهایش پیدا می‌کند [۱۷].

Lee و همکاران نوعی میکروسوزن یکپارچه برای رهایش سریع داروی انسولین برپایه PVP ارائه دادند. دلیل استفاده از

جدول ۴- متداول‌ترین پلیمرهای استفاده‌شده در ساخت انواع مختلف میکروسوزن‌ها.

پلیمر	مزایا	نوع میکروسوزن
هیالورونیک اسید	استحکام مکانیکی زیاد، انحلال سریع در آب و زیست‌تخریب‌پذیری	یکپارچه
کیتین-کیتوسان	استحکام مکانیکی زیاد و زیست‌تخریب‌پذیری	یکپارچه و هسته-پوسته
فیبروئین ابریشم	استحکام مکانیکی زیاد و زیست‌تخریب‌پذیری	یکپارچه
هیالورونیک اسید-متاکریلات	استحکام مکانیکی زیاد، انحلال آهسته در آب، زیست‌تخریب‌پذیری و قابلیت نورپلیمر شدن	هسته-پوسته
پلی‌وینیل‌الکل	استحکام مکانیکی زیاد، انحلال سریع در آب و زیست‌تخریب‌پذیری	یکپارچه و دوبخشی
پلی‌لاکتیک اسید	استحکام مکانیکی متوسط و زیست‌تخریب‌پذیری	دوبخشی و یکپارچه
پلی‌وینیل‌پیرولیدون	استحکام مکانیکی زیاد، انحلال سریع در آب و زیست‌تخریب‌پذیری	یکپارچه
پلی‌کاپرولاکتون	استحکام مکانیکی کم، زیست‌تخریب‌پذیری و حساسیت به دما	یکپارچه
پلی‌لاکتیک-کو-گلیکولیک اسید	استحکام مکانیکی زیاد و زیست‌تخریب‌پذیری	دوبخشی و هسته-پوسته
ژلاتین متاکریول	استحکام مکانیکی زیاد، انحلال آهسته در آب، زیست‌تخریب‌پذیری، قابلیت نورپلیمر شدن و حساسیت به دما	هسته-پوسته
پلی‌اتیلن گلیکول دی‌آکریلات	استحکام مکانیکی زیاد، زیست‌تخریب‌پذیری و قابلیت نورپلیمر شدن	یکپارچه

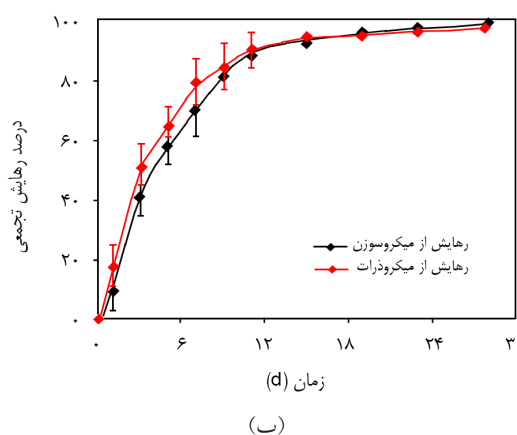
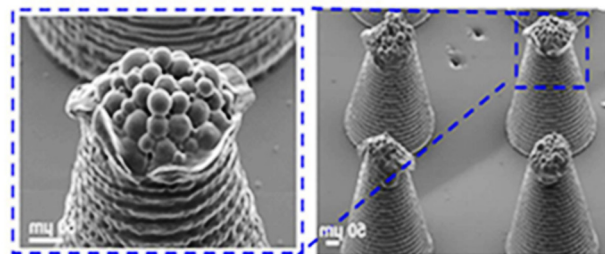
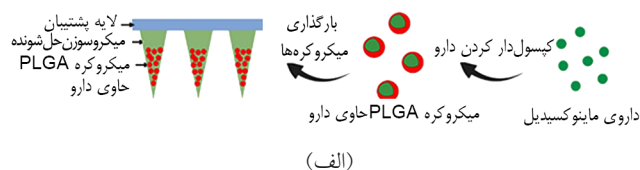
کافی برای نفوذ در پوست را داشته و نسبت به سایر نسبت‌ها دارای التیام پوستی و نفوذ سریع‌تر (10 min) است [۱۸].

میکروسوزن‌های یکپارچه افزون بر رهایش سریع دارو، امکان رهایش آهسته را نیز دارند. Li و همکاران میکروسوزن پلیمری یکپارچه از جنس PVA حاوی میکروکره‌های پلی (لاکتیک-کو-گلیکولیک اسید) (PLGA) بارگذاری شده با داروی ماینوکسیدیل را به منظور دستیابی به رهایش آهسته و طولانی مدت دارو طراحی کردند (شکل ۲). اگرچه حل شدن میکروسوزن‌ها در داخل بدن، به دلیل سرعت حل شدن زیاد PVA در زمان بسیار کمی رخ داد، اما با توجه به سرعت تخریب آهسته پلیمر PLGA، رهایش دارو از این سامانه به مدت یک ماه طول کشید [۱۹].

میکروسوزن‌های پلیمری دوبخشی

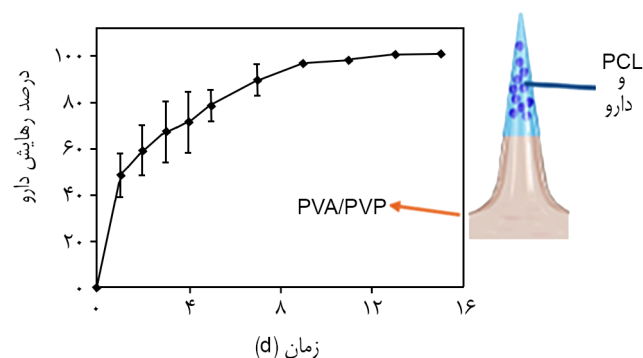
معمولاً میکروسوزن‌های دوبخشی برای دستیابی به رهایش طولانی مدت دارو پس از ورود به پوست طراحی می‌شوند. قابلیت رهایش طولانی مدت میکروسوزن‌های زیست تخریب پذیر به خواص تخریب و تورم پلیمرها وابسته است. بنابراین، انتخاب نوع پلیمر برای رسیدن به رخ نمای رهایش مشخص، دارای اهمیت زیادی است [۲۰]. در رهایش آهسته، میکروسوزن باید از پیچ به سرعت جدا شود، زیرا اگر پیچ در مدت زمان طولانی (تا تخریب کامل میکروسوزن) روی پوست باقی بماند، مشکلاتی مانند قرمزی پوست و نارضایتی بیمار اتفاق می‌افتد. به طور کلی، پلیمرهای زیست تخریب پذیری مانند پلی کاپرولاکتون (PCL)، پلی لاکتیک اسید (PLA) یا PLGA برای ساخت نوک این میکروسوزن‌ها و پلیمرهای آب دوستی مانند PVP، PVA و HA برای ساخت لایه بالایی استفاده می‌شوند. بدین ترتیب با ورود میکروسوزن به داخل پوست، لایه بالایی به سرعت حل می‌شود، اما لایه پایینی برای مدت زمان طولانی تر در پوست باقی می‌ماند و زمینه رهایش آهسته دارو را فراهم می‌کند.

به عنوان مثال، Eum و همکاران میکروسوزن دوبخشی را طراحی کردند که داروی کپسایسین و پلیمر PCL در نوک آن قرار گرفت و قسمت بالایی میکروسوزن ترکیبی از PVA و PVP بود (شکل ۳). پلیمرهای آب دوستی که در قسمت بالایی میکروسوزن استفاده شده‌اند در مدت زمان کوتاهی پس از ورود به پوست حل می‌شوند و می‌توان به راحتی پیچ روی پوست را از پایه جدا کرد. همان طور که در منحنی رهایش دارو مشاهده می‌شود، اگرچه در حدود ۴۸٪ داروی کپسایسین محبوس شده در نوک میکروسوزن در روز اول به طور ناگهانی آزاد شده است، اما بقیه آن به سبب سرعت تخریب



شکل ۲- میکروسوزن یکپارچه با میکروکره‌های تخریب پذیر برای رهایش آهسته ماینوکسیدیل: (الف) نمایی از میکروسوزن ساخته شده، (ب) تصویر SEM میکروسوزن یکپارچه و (پ) رخ نمای رهایش دارو در مدت یک ماه [۱۹].

PVP در این پژوهش، سرعت انحلال زیاد این پلیمر در دمای متوسط بدون نیاز به حلال آلی است. PVP با دو وزن مولکولی PVP360 و PVP10 برای ساخت میکروسوزن استفاده شده و ترکیب PVP360 و سدیم کربوکسی متیل سلولوز برای لایه پشتیبان میکروسوزن استفاده شد. در این پژوهش، درصد های مختلف از PVP10/PVP360 برای بررسی میزان نفوذ در پوست بررسی شد. PVP با وزن مولکولی کم از کلیه دفع می‌شود، ولی دارای خاصیت مکانیکی ضعیف است. در مقابل PVP با وزن مولکولی زیاد دارای استحکام مکانیکی زیاد است، ولی سوراخ بزرگ تر و عمیق تری را در پوست ایجاد می‌کند که باعث دیرالتیامی پوست می‌شود. این پژوهش به دنبال بهترین نسبت میان PVP با وزن مولکولی کم و زیاد برای رسیدن به استحکام مکانیکی خوب و مناسب است. نتایج این پژوهش نشان داد، PVP360/PVP10 با نسبت ۱ به ۳ قابلیت



شکل ۳- میکروسوزن دویخشی PVA/PVP دارو/ PCL و منحنی رهائش دارو از این میکروسوزن [۲۱].

کم PCL در مدت ۱۳ روز رهائش می یابد [۲۱].

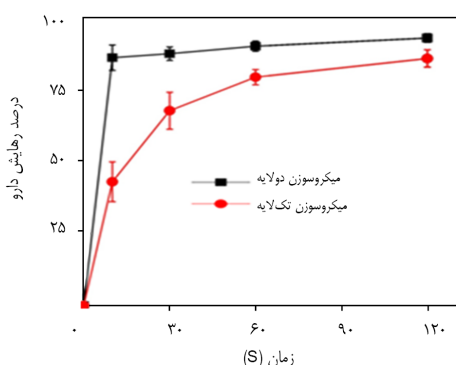
Wang و همکاران، میکروسوزن زیست تخریب پذیری را برای رهائش طولانی مدت لوونورژسترل (LNG) ساختند که از ترکیب پلیمر PLGA با دارو در نوک میکروسوزن (PLGA/LNG) و پلیمر هیدروکسی پروپیل متیل سلولوز (HPMC) به عنوان لایه بالایی میکروسوزن بدون دارو تهیه شد. قسمت HPMC پس از ورود به پوست به سرعت حل شد، درحالی که بخش PLGA/LNG در نوک میکروسوزن با توجه به سرعت تخریب آهسته PLGA، باعث رهائش طولانی دارو در مدت ۲۰ روز شد [۲۲].

در یک طراحی جالب، Lee و همکاران نوعی میکروسوزن ترکیبی سه لایه از پلیمرهای PLGA و HA طراحی کردند [۲۳]. در این طراحی، برای دستیابی به رهائش آهسته دارو از پلیمر زیست تخریب پذیر PLGA در لایه میانی و استحکام مکانیکی مناسب در نوک و جدا شدن سریع میکروسوزن از پیچ در سطح

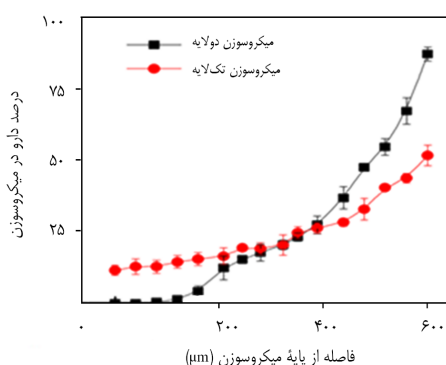
پوست هم در قسمت بالایی و هم در قسمت پایینی میکروسوزن از پلیمر آب دوست HA استفاده شده است. برای مقایسه اثر نوع طراحی در رهائش آهسته دارو، از نوعی مدل کنترل تک لایه حاوی HA و دارو نیز استفاده شد. نتایج نشان داد، ۹۰٪ دارو از میکروسوزن دویخشی در طول ۲۶ روز از میکروسوزن تک لایه تنها در ۱۸۰ min رها شده است. نتایج نشان می دهد، این میکروسوزن دویخشی قابلیت رهائش بهینه و مؤثر دارو را در مدت زمان نزدیک به ۴ هفته دارد [۲۳].

Wang و همکاران با هدف برطرف کردن مشکل توزیع دارو در میکروسوزن، کاهش هدررفت دارو، باقی نماندن دارو در پایه میکروسوزن، دستیابی به خواص مکانیکی خوب و رهائش سریع دارو از طراحی میکروسوزن دویخشی استفاده کردند. در این طراحی، لایه بالایی نزدیک پوست از جنس پلی وینیل الکل (PVA) و لایه میانی از پلیمر هیالورونیک اسید (HA) بدون دارو بود. داروی مدنظر در نوک میکروسوزن قرار گرفت. سیمای این طراحی در شکل ۴ نشان داده شده است [۲۴].

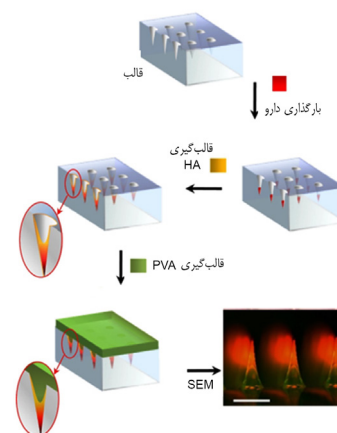
نتایج این پژوهش نشان داد، استفاده از میکروسوزن دولایه باعث جمع شدن دارو در نوک آن و افزایش میزان داروی رهائش یافته در زمان کمتر می شود (شکل ۴ب)، به طوری که رهائش ۹۰٪ دارو در مدت ۱۰ s اتفاق می افتد. درحالی که اگر میکروسوزن فقط شامل هیالورونیک اسید باشد، مهاجرت دارویی به پایه میکروسوزن اتفاق می افتد و برای رسیدن به همین میزان رهائش دارو به زمان ۱۲۰٪ نیاز است. در شکل ۴پ رخ نمای توزیع دارو در دو نوع میکروسوزن دولایه و تک لایه ارائه شده است. میزان غلظت دارو در ارتفاع $160 \mu m$ از پایه میکروسوزن دولایه صفر است، اما



(پ)

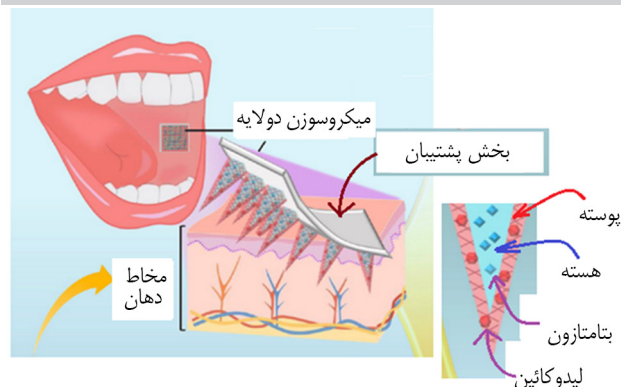


(ب)



(الف)

شکل ۴- (الف) مراحل ساخت میکروسوزن چندلایه، (ب) نحوه توزیع دارو در میکروسوزن چندلایه و تک لایه و (پ) رخ نمای رهائش دارو از میکروسوزن دولایه و تک لایه [۲۴].

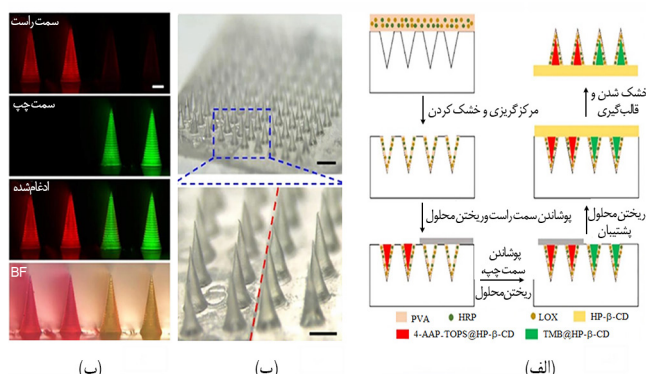


شکل ۶- نمایی از میکروسوزن دولایه هیالورونیک اسید-هیالورونیک اسید متاکریلات [۲۶].

نتایج مطالعات نشان داد، این میکروسوزن هسته-پوسته به راحتی می تواند نقش یک سامانه دوزمخزنی برای رهایش دو داروی مختلف با دو الگوی رهایش متفاوت را داشته باشد [۲۶]. Yang و همکاران در طراحی خود برای دستیابی به رهایش هدفمند و همزمان ملانوما میکروسوزن هسته-پوسته را به شکل دو بخش غیروابسته طراحی کردند (شکل ۷). این دو بخش شامل یک پوسته باردار و یک هسته آب دوست است. در بخش پوسته باردار، پروتئین α PD-L1 به دلیل برهم کنش الکتروستاتیک با پلیمر کیتوسان می تواند به خوبی در نوک سوزن قرار گیرد. اما داروی I-MT نوعی داروی آب گریز است که برای جلوگیری از بلور شدن و ماندن در حالت فوق اشباع با پلیمر PVA ترکیب و برای هسته میکروسوزن استفاده می شود. برای افزایش استحکام مکانیکی هسته میکروسوزن، پلیمر PVP نیز اضافه شده است. طراحی پوسته باردار و هسته آب دوست باعث تشکیل پیوند هیدروژنی برای رهایش همزمان α PD-L1 و I-MT می شود [۲۷]. در این پژوهش، میزان اثر رهایش همزمان دو دارو از میکروسوزن هسته-پوسته و اثر روش تزریقی بر حجم تومور بررسی شده است. همان طور که در شکل ۷ نشان داده شده، حجم تومور باقی مانده با دُز یکسان دارو و در زمان یکسان، با استفاده از میکروسوزن بسیار کمتر از روش تزریقی است.

کاربرد میکروسوزن ها در پزشکی

میکروسوزن های پلیمری با طراحی های ساخت مختلف به طور گسترده در طیف وسیعی از کاربردهای زیست پزشکی از جمله در درمان دیابت، سرطان و بیماری های پوستی، واکسن زنی، تشخیص بیماری ها استفاده می شوند. جدول ۵ مزایا، مشکلات و کاربرد انواع مختلف این میکروسوزن های پلیمری را نشان می دهد. در ادامه، خلاصه ای از جدیدترین پژوهش های انجام شده در زمینه



شکل ۵- (الف) فرایند ساخت میکروسوزن هسته-پوسته و تصاویر (ب) میکروسکوپ نوری و (پ) میکروسکوپ کانفوکال [۲۵].

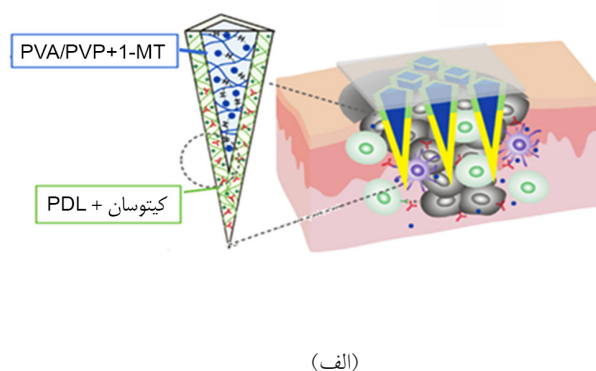
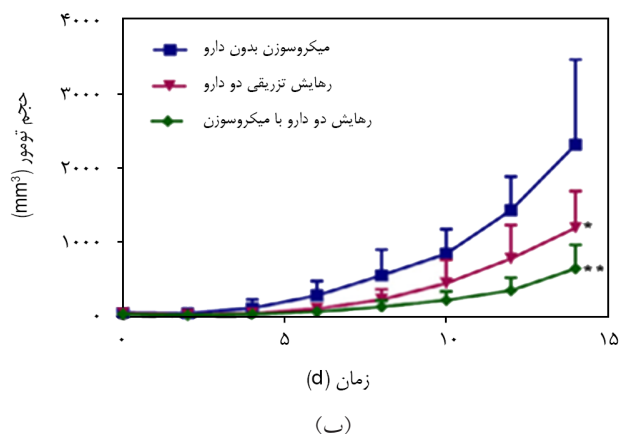
افزایش سریع غلظت از ۷٪ به ۸۹٪ با تغییر ارتفاع از $180 \mu\text{m}$ تا $600 \mu\text{m}$ اتفاق می افتد. به عبارتی، بیش از نصف دارو از ارتفاع $450 \mu\text{m}$ تا نوک سوزن جمع شده است. در مقابل برای میکروسوزن تک لایه هیالورونیک اسید، میزان افزایش غلظت دارو از ۱۲/۵٪ تا ۵۰٪ از ارتفاع صفر تا $600 \mu\text{m}$ مشاهده می شود [۲۴].

میکروسوزن های پلیمری هسته-پوسته

میکروسوزن های هسته-پوسته دارای کاربردهای متعددی هستند. از متداول ترین آن ها دستیابی به رخ نمای رهایش دوگانه دارو (رهایش آهسته و سریع) به وسیله سامانه است. میکروسوزن های هسته-پوسته با چند مرحله قالب گیری ساخته می شوند که این موضوع قابلیت بارگذاری داروها را در لایه های مختلف امکان پذیر می کند.

Yang و همکاران، میکروسوزن هسته-پوسته با قابلیت اندازه گیری سطح لاکتات در پوست را طراحی کردند (شکل ۵). قسمت پوسته این میکروسوزن قابلیت جذب سیال میان بافتی را دارد، در حالی که قسمت هسته آن به طور انتخابی فقط قابلیت واکنش با لاکتات موجود در سیال میان بافتی را داراست. از آنجاکه تومور در زمان های ابتدایی پیدایش آن باعث تغییر غیرطبیعی در سطح لاکتات می شود، این میکروسوزن با نشان دادن دو تغییر رنگ همزمان (شکل ۵پ)، قابلیت تشخیص تومور را در زمان های ابتدایی دارد [۲۵].

از جمله کاربردهای جالب توجه میکروسوزن های هسته-پوسته، امکان رهایش دو داروی مختلف با رخ نمای رهایش متفاوت از یک میکروسوزن است. Meng و همکاران نوعی میکروسوزن هسته-پوسته با استفاده از سه پلیمر PVA، هیالورونیک اسید متاکریلات (MHA) و HA ساختند. آن ها برای دستیابی به رهایش پیوسته در مخاط دهان، دو داروی بتامازون و لیدوکائین را به ترتیب در بخش های پوسته و هسته میکروسوزن بارگذاری کردند (شکل ۶).



شکل ۷- (الف) نمایی از میکروسوزن پوسته-هسته با دو داروی مختلف و (ب) مقایسه حجم تومور با وجود میکروسوزن بدون دارو، میکروسوزن حاوی دو دارو و رهائش تزریقی داروها [۲۷].

انسولین، آگزن‌دین-۴ و متفورمین را می‌توان به صورت تراپوستی با استفاده از میکروسوزن‌های پلیمری یکپارچه تزریق کرد. دستیابی به رهائش آهسته-کنترل‌شده داروی ضروری برای درمان دیابت که به کاهش دفعات تجویز دارو و افزایش رضایت بیمار منجر می‌شود نیز به کمک میکروسوزن‌ها انجام‌پذیر است. استفاده از میکروسوزن‌ها برای رهائش طولانی‌مدت داروی انسولین، آن را با پلیمرهای زیست‌تخریب‌پذیری چون هیالورونیک اسید و ژلاتین شبکه‌ای‌شده، ترکیب این دو و ژلاتین-پلی (N-ایزوپروپیل

کاربرد میکروسوزن‌ها در درمان برخی از بیماری‌ها همچون دیابت، سرطان، ترمیم زخم و رهائش غیرتهاجمی واکسن با جزئیات بیشتر ارائه شده است.

درمان دیابت

میکروسوزن‌ها، قابلیت درمان دیابت را با شیوه غیرتهاجمی دارند و به بیماران دیابتی این امکان را می‌دهند تا از درد ناشی از تزریق‌های متعدد زیرپوستی نجات یابند. داروهای کاهش قند خون مانند

جدول ۵- مزایا، مشکلات و کاربردهای انواع مختلف میکروسوزن پلیمری.

نوع میکروسوزن	مزایا	معایب	کاربرد در پزشکی
میکروسوزن یکپارچه 	ساخت آسان و قابلیت رهائش سریع یا آهسته	استفاده برای یک دارو و یک رخ‌نمای رهائش	درمان بیماری‌های پوستی، چشمی و سرطان، ترمیم زخم و رهائش واکسن
میکروسوزن چندلایه 	رسیدن به جدایش سریع و رهائش طولانی‌مدت دارو	نیاز به فرایند ساخت حساس و دقیق	پیشگیری از بارداری و درمان بیماری‌های رحم
میکروسوزن هسته-پوسته 	قابلیت محافظت از دو دارو، دستیابی به رهائش دو گانه یا رهائش دو یا چند دارو به‌طور هم‌زمان و قابلیت برخورداری از سینتیک رهائش دوفازی	فرایند پیچیده ساخت	تشخیص بیماری، پیشگیری از بارداری، درمان دیابت، ضدسرطان و درمان بیماری‌های چشمی

آکریل‌آمید) ترکیب می‌کنند [۲۸،۲۹]. با کنترل میزان اتصالات عرضی نیز می‌توان سرعت رهایش انسولین را تنظیم کرد. همچنین با افزودن پلیمرهای گرماساس مانند پلی‌اتیلن گلیکول دی‌آکریلات و پلی‌کاپرولاکتون به ساختار میکروسوزن، می‌توان امکان رهایش این دارو را براساس افزایش دما در بدن فراهم کرد [۳۰]. توسعه میکروسوزن‌های هوشمند با قابلیت تنظیم رهایش داروهای کاهش قند خون براساس غلظت قند خون بسیار مفید است و از بروز افزایش یا کاهش سطح قند خون جلوگیری می‌کند. به‌عنوان مثال، گروه پژوهشی Gu نوعی میکروسوزن هسته-پوسته را برای رهایش هوشمند انسولین با پاسخ‌دهی سریع و سازگاری زیستی طراحی کرده است [۳۱].

درمان سرطان

میکروسوزن‌های پلیمری به‌طور گسترده برای درمان تومورهای سطحی با استفاده از شیمی‌درمانی، درمان نورگرمایی، درمان با داروی نورحساس، ایمن‌درمانی یا رهایش چندعامل ضدسرطان به‌طور هم‌زمان استفاده شده‌اند. Pan و همکاران، میکروسوزنی با قابلیت رهایش هم‌زمان داروی نورحساس و داروهای بالینی برای درمان ملانوما را طراحی کردند. نتایج نشان داد، این روش ترکیبی اثر زیادی بر کشتن سلول‌های سرطانی دارد و به افزایش بازدهی درمان منجر می‌شود [۳۲]. میکروسوزن‌ها می‌توانند دارو را به‌طور مستقیم به تومورهای سطحی انتقال داده و رهایش موضعی دارو را درون تومورها انجام دهند. این کار به‌طور درخور توجهی مقدار دُز مصرفی و عوارض جانبی دارو را کاهش می‌دهد و اثر درمانی آن‌ها را بهبود می‌بخشد [۳۳]. Chen و همکاران، میکروسوزن هوشمند هسته-پوسته‌ای را طراحی کردند که در آن نانوذرات ایندوسیاین سبز در پوسته میکروسوزن و ۱-متیل‌تریپتوفان در هسته میکروسوزن بارگذاری شدند. نتایج نشان داد، این میکروسوزن باعث حذف تومورهای اولیه و تحریک پاسخ ایمنی می‌شود و قابلیت بالقوه درمانی زیادی در درمان سرطان دارد [۳۴].

رهایش واکسن

واکسن‌زنی نقش مهمی در پیشگیری و کنترل بیماری‌های عفونی ایفا می‌کند. واکسن‌ها معمولاً از طریق تزریق زیرپوستی یا عضلانی تجویز می‌شوند که همراه با درد بوده و نیاز به فرد متخصص دارد. میکروسوزن‌ها روش نوینی برای رهایش بدون درد و غیرتهاجمی انواع واکسن‌ها، از جمله واکسن آنفولانزا، هپاتیت ب و ویروس کرونا ارائه می‌دهند [۳۵].

Sullivan و همکاران، نوعی میکروسوزن یکپارچه برای رهایش واکسن آنفولانزا را طراحی کردند. این میکروسوزن از پلیمر حل‌شونده و زیست‌سازگار پلی‌وینیل پیرولیدون ساخته شد و امکان رهایش واکسن را در زمان ۵ min فراهم می‌کند. نتایج نشان داد، استفاده از میکروسوزن‌ها باعث تولید پادتن‌های قوی و پاسخ‌های ایمنی سلولی مؤثر در موش‌ها شد. در مقایسه با تزریق‌های عضلانی سنتی، واکسن‌زنی با میکروسوزن موجب پاک‌سازی مؤثرتر ویروس در ریه‌ها و افزایش پاسخ‌های یادآوری سلولی پس از چالش شد و روش واکسن‌زنی ساده، ایمن، راحت و کنترل‌شده‌ای را ارائه داد [۳۶].

ترمیم زخم

استفاده از میکروسوزن برای تسریع بهبود و ترمیم زخم، به‌ویژه در زمینه بهبود زخم‌های دیابتی، از کاربردهای مهم فناوری میکروسوزن‌ها به‌شمار می‌رود. میکروسوزن‌ها به‌دلیل اندازه کوچک و قابلیت حمل و نقل آن‌ها، به‌ویژه در دارورسانی دقیق به محل زخم آسیب‌دیده مزیت دارند که در نهایت به کاهش دُز مورد نیاز دارو یا عامل دارویی و بهبود زیست‌دسترسی منجر می‌شود. Zhang و همکاران، نوعی میکروسوزن یکپارچه را برای تسریع بهبود زخم ارائه کردند. این میکروسوزن با استفاده از ژلاتین متاکریلئیل معروف به GelMa همراه با نقاط کوانتومی فسفر سیاه (BPQDs) و هموگلوبین در نوک میکروسوزن ساخته شد. این میکروسوزن هنگام قرارگیری در معرض تابش زیرقرمز دمای محلی را افزایش داد که به‌نوبه خود سبب رهایش کنترل‌شده اکسیژن و تسهیل فرایند بهبود زخم شد [۳۷].

نتیجه‌گیری

در این مقاله، مرور جامعی بر مواد استفاده‌شده در میکروسوزن‌ها در دارورسانی تراپوستی، مزایا و معایب آن‌ها، روش‌های ساخت و طراحی‌های مختلف و نیز کاربرد آن‌ها در درمان بیماری‌های متعدد چون دیابت، سرطان، ترمیم زخم و واکسن‌زنی با تأکید بر میکروسوزن‌های پلیمری، ارائه شده است. طی سال‌های اخیر، پیشرفت‌های چشمگیری در زمینه طراحی، ساخت و به‌کارگیری میکروسوزن‌های پلیمری حاصل شده است. برای دستیابی به رهایش کنترل‌شده انواع مختلف داروها، طراحی‌های مختلف از جمله ساختار یکپارچه، دوبخشی و هسته-پوسته برای میکروسوزن‌ها ارائه شده است. طراحی‌های مختلف میکروسوزن‌ها به‌طور گسترده در

درمان بیماری‌های مختلف مانند دیابت، درمان تومور و واکسن‌زنی کاربرد دارند. استفاده از پلیمرهای طبیعی و سنتزی متنوع، همراه با نوآوری‌های فنی در نحوه ساخت و طراحی این میکروسوزن‌ها امکان ایجاد سامانه‌های دارورسانی با قابلیت‌های کنترل‌شده را برای پژوهشگران و متخصصان فراهم کرده است. با وجود دستاوردهای یادشده، هنوز نیاز به بهبود طراحی و ساخت میکروسوزن‌ها برای استفاده بالینی و انسانی آن‌ها وجود دارد. میکروسوزن‌ها با طراحی‌های فعلی قابلیت بارگذاری دُز زیادی از دارو را ندارند و معمولاً کمتر از ۱ mg را می‌توان در میکروسوزن بارگذاری کرد. این موضوع به دلیل ساختار کوچک و محدود میکروسوزن‌هاست. افزایش میزان داروی بارگذاری‌شده در میکروسوزن‌های پلیمری برای رهایش طولانی مدت دارو بسیار ضروری است. این موضوع با افزایش ارتفاع و تعداد میکروسوزن‌ها حل‌پذیر است. توسعه روش‌های جدید یا بهینه‌سازی فرایند ساخت نیز برای افزایش پایداری دارویی مواد حساس به عوامل محیطی مانند پروتئین‌ها از اهمیت زیادی برخوردار است. همچنین نیاز است که برای حصول اطمینان، میکروسوزن‌ها به راحتی قابل استفاده باشند و بیماران بتوانند بدون نیاز به آموزش خاصی، میکروسوزن‌های بارگذاری‌شده با دارو را به راحتی روی پوست اعمال کنند. در نهایت، افزایش مقیاس تولید میکروسوزن‌های پلیمری نیز برای توسعه آینده میکروسوزن‌ها اهمیت دارد. به طور خوش‌بینانه انتظار می‌رود تا در آینده نزدیک، میکروسوزن‌های پلیمری نقش اساسی در درمان بیماران داشته باشند و به روش جذابی برای رهایش دارو در کلینیک‌ها تبدیل شوند. رفع این چالش‌ها و بهره‌گیری از پژوهش‌های بین‌رشته‌ای و فناوری‌های نوین، نقش کلیدی در گسترش استفاده از میکروسوزن‌های پلیمری در حوزه‌های مختلف پزشکی ایفا می‌کند. با توجه به پیشرفت‌های

آخر، می‌توان گفت، میکروسوزن‌های پلیمری قابلیت بالقوه زیادی برای بهبود روش‌های سنتی دارورسانی دارند و می‌توانند تحولات مهمی را در زمینه دارورسانی تراپوستی در درمان بیماری‌های مختلف و مزمن ایجاد کنند. این فناوری نوین، به‌ویژه در زمینه بیماری‌های مزمنی چون دیابت، سرطان و خودایمنی می‌تواند به عنوان راهکار کارآمد و غیرتهاجمی معرفی شود که امکان رهایش کنترل‌شده و هدفمند داروها را فراهم می‌آورد. برای افزایش کارایی میکروسوزن‌ها، نیاز به پژوهش در زمینه مواد پلیمری جدید و ترکیبات زیست‌سازگار است که می‌تواند موجب بهبود ویژگی‌های فیزیکی و شیمیایی این میکروسوزن‌ها شود. این مواد باید به گونه‌ای طراحی شوند که تاب‌آوری بیشتری در برابر شرایط محیطی داشته باشند و بتوانند داروها را به طور مؤثر و ایمن رها کنند. همچنین، طراحی میکروسوزن‌های هوشمند که بتوانند به تغییرات زیستی بدن پاسخ دهند، می‌تواند انقلابی در روش‌های دارورسانی ایجاد کند. این سامانه‌ها می‌توانند شامل حسگرهایی باشند که به طور هم‌زمان تغییراتی همچون سطح گلوکوز یا وجود نشانگرهای زیستی بیماری را اندازه‌گیری کرده و در پاسخ به آن‌ها دارو آزاد کنند. همکاری میان رشته‌های مختلف، از جمله مهندسی شیمی، پزشکی، زیست‌شناسی و نانوفناوری می‌تواند به توسعه و بهبود فناوری‌های میکروسوزن کمک کند. این همکاری می‌تواند به شناسایی چالش‌های موجود در طراحی و استفاده از میکروسوزن‌ها و یافتن راه‌حل‌های نوآورانه منجر شود. بهینه‌سازی فرایندهای تولید میکروسوزن‌ها به منظور افزایش کیفیت و کاهش هزینه‌ها نیز حوزه مهمی برای پژوهش‌های آتی است. توسعه فنون نوین برای تولید انبوه میکروسوزن‌ها می‌تواند به تجاری‌سازی این فناوری کمک کند.

مراجع

1. Nguyen H.X. and Nguyen C.N., Microneedle-Mediated Transdermal Delivery of Biopharmaceuticals, *Pharmaceutics*, **15**, 277-282, 2023.
2. Jeong W.Y., Kwon M., Choi H.E., and Kim K.S., Recent Advances in Transdermal Drug Delivery Systems: A Review, *Biomater. Res.*, **25**, 1-15, 2021.
3. Raphael A.P., Crichton M.L., Falconer R.J. et al., Formulations for Microprojection/Microneedle Vaccine Delivery: Structure, Strength and Release Profiles, *J. Controlled Release*, **225**, 40-52, 2016.
4. Aldawood F.K., Andar A., and Desai S., A Comprehensive Review of Microneedles: Types, Materials, Processes, Characterizations and Applications, *Polymers*, **13**, 1-34, 2021.
5. Tucak A., Sirbubalo M., Hindija L. et al., Microneedles: Characteristics, Materials, Production Methods and Commercial Development, *Micromachines*, **11**, 961, 2020.
6. Guillot A.J., Cordeiro A.S., Donnelly R.F., Montesinos M.C., Garrigues T.M., and Melero A., Microneedle-Based Delivery: An Overview of Current Applications and Trends, *Pharmaceutics*, **12**, 569, 2020.

7. Gaikwad A. and Desai S., Molecular Dynamics Investigation of the Deformation Mechanism of Gold with Variations in Mold Profiles during Nanoimprinting, *Materials*, **14**, 2021.
8. Lutton R.E.M., Moore J., Larrañeta E., Ligett S., Woolfson A.D., and Donnelly R.F., Microneedle Characterisation: The Need for Universal Acceptance Criteria and GMP Specifications When Moving Towards Commercialisation, *Drug Deliv. Transl. Res.*, **5**, 313-331, 2015.
9. Parupelli S.K. and Desai S., A Comprehensive Review of Additive Manufacturing (3D Printing): Processes, Applications and Future Potential, *Am. J. Appl. Sci.*, **16**, 244-272, 2019.
10. Adarkwa E., Kotoka R., and Desai S., 3D Printing of Polymeric Coatings on AZ31 Mg Alloy Substrate for Corrosion Protection of Biomedical Implants, *Med. Devices Sens.*, **4**, e10167, 2021.
11. Altubaishe B., Clarke J., McWilliams C., and Desai S., Comparative Analysis of Risk Management Strategies for Additive Manufacturing Supply Chains, *Am. J. Appl. Sci.*, **16**, 273-282, 2019.
12. Aldawood F.K., Chang S.X., and Desai S., Design and Manufacture of a High Precision Personalized Electron Bolus Device for Radiation Therapy, *Med. Devices Sens.*, **3**, e10077, 2020.
13. Ita K., Transdermal Delivery of Drugs with Microneedles—Potential and Challenges, *Pharmaceutics*, **7**, 90-105, 2015.
14. Haerberle G. and Desai S., Investigating Rapid Thermoform Tooling via Additive Manufacturing (3D Printing), *Am. J. Appl. Sci.*, **16**, 238-243, 2019.
15. Makvandi P., Kirkby M., Hutton A.R.J. et al., Engineering Microneedle Patches for Improved Penetration: Analysis, Skin Models and Factors Affecting Needle Insertion, *Nano-Micro Lett.*, **13**, 93, 2021.
16. Jiang X., Zhang W., Terry R., and Li W., The Progress of Fabrication Designs of Polymeric Microneedles and Related Biomedical Applications, *BME Mat*, **1**, e12044, 2023.
17. Economidou S.N. and Douroumis D., 3D Printing as a Transformative Tool for Microneedle Systems: Recent Advances, Manufacturing Considerations and Market Potential, *Adv. Drug Deliv. Rev.*, **173**, 60-69, 2021.
18. Economidou S.N., Pissinato Pere C.P., Okereke M., and Douroumis D., Optimisation of Design and Manufacturing Parameters of 3D Printed Solid Microneedles for Improved Strength, Sharpness, and Drug Delivery, *Micromachines*, **12**, 117, 2021.
19. Yin M., Zeng Y., Liu H.Q., Zhang W., Wang C., Chen C., and Li W., Dissolving Microneedle Patch Integrated with Microspheres for Long-Acting Hair Regrowth Therapy, *ACS Appl. Mater. Interfac.*, **15**, 17532-17542, 2023.
20. Dabholkar N., Gorantla S., Waghule T., Rapalli V.K., Kothuru A., Goel S., and Singhvi G., Biodegradable Microneedles Fabricated with Carbohydrates and Proteins: Revolutionary Approach for Transdermal Drug Delivery, *Inter. J. Biol. Macromol.*, **170**, 602-621, 2021.
21. Eum J., Kim Y., Um D.J., Shin J., Yang H., and Jung H., Solvent-Free Polycaprolactone Dissolving Microneedles Generated via the Thermal Melting Method for the Sustained Release of Capsaicin, *Micromachines*, **12**, 2021.
22. Zhang L., Guo R., Wang S., Yang X., Ling G., and Zhang P., Fabrication, Evaluation and Applications of Dissolving Microneedles, *Inter. J. Pharm.*, **604**, 120749, 2021.
23. Lee C., Kim J., Um D.J. et al., Optimization of Layered Dissolving Microneedle for Sustained Drug Delivery Using Heat-Melted Poly(lactic-co-glycolic acid), *Pharmaceutics*, **13**, 1-17, 2021.
24. Wang Q.L., Zhang X.P., Chen B.Z., and Guo X.D., Dissolvable Layered Microneedles with Core-Shell Structures for Transdermal Drug Delivery, *Mater. Sci. Eng.: C*, **83**, 143-147, 2018.
25. Yang H., Jiang X., Zeng Y. et al., A Swellable Bilateral Microneedle Patch with Core-Shell Structure for Rapid Lactate Analysis and Early Melanoma Diagnosis, *Chem. Eng. J.*, **455**, 140730, 2023.
26. Meng Y., Li X.J., Li Y. et al., Novel Double-Layer Dissolving Microneedles for Transmucosal Sequential Delivery of Multiple Drugs in the Treatment of Oral Mucosa Diseases, *ACS Appl. Mater. Interfac.*, **15**, 13892-13906, 2023.
27. Yang P., Lu C., Qin W. et al., Construction of a Core-Shell Microneedle System to Achieve Targeted Co-delivery of Checkpoint Inhibitors for Melanoma Immunotherapy, *Acta Biomater.*, **104**, 147-157, 2020.
28. Chen B.Z., Zhang L.Q., Xia Y.Y., Zhang X.P., and Guo X.D., A Basal-bolus Insulin Regimen Integrated Microneedle Patch for Intraday Postprandial Glucose Control, *Sci. Adv.*, **6**, eaba7260, 2020.
29. Li J.Y., Feng Y.H., He Y.T. et al., Thermosensitive Hydrogel Microneedles for Controlled Transdermal Drug Delivery, *Acta Biomater.*, **153**, 308-319, 2022.
30. Demir B., Rosselle L., Voronova A. et al., Innovative Transdermal Delivery of Insulin using Gelatin Methacrylate-Based Microneedle Patches in Mice and Mini-pigs, *Nanoscale Horiz.*, **7**, 174-184, 2022.
31. Wang J., Ye Y., Yu J. et al., Core-Shell Microneedle Gel for

- Self-Regulated Insulin Delivery, *ACS Nano.*, **12**, 2466–2473, 2018.
32. Pan X., Kang Y., Zhou S. et al., A Multifunctional Rocket-Like Microneedle System with Thrusters for Self-Promoted Deep Drug Penetration and Combination Treatment in Melanoma, *Adv. Funct. Mater.*, 2405696, 2024.
33. Dong L., Li Y., Li Z. et al., Au Nanocage-Strengthened Dissolving Microneedles for Chemo-photothermal Combined Therapy of Superficial Skin Tumors, *ACS Appl. Mater. Interfac.*, **10**, 9247–9256, 2018.
34. Chen M., Quan G., Wen T. et al., Cold to Hot: Binary Cooperative Microneedle Array-Amplified Photoimmunotherapy for Eliciting Antitumor Immunity and the Abscopal Effect, *ACS Appl. Mater. Interfac.*, **12**, 32259–32269, 2020.
35. Kim Y.C., Park J.H., and Prausnitz M.R., Microneedles for Drug and Vaccine Delivery, *Adv. Drug Deliv. Rev.*, **64**, 1547–1568, 2012.
36. Sullivan S.P., Koutsonanos D.G., del Pilar Martin M. et al., Dissolving Polymer Microneedle Patches for Influenza Vaccination, *Nature Med.*, **16**, 915–920, 2010.
37. Zhang X., Chen G., Liu Y., Sun L., Sun L., and Zhao Y., Black Phosphorus-loaded Separable Microneedles as Responsive Oxygen Delivery Carriers for Wound Healing, *ACS Nano.*, **14**, 5901–5908, 2020.