

KONTROLLÜ İLAÇ SALIMINDA SON TEKNOLOJİLER

RECENT TECHNOLOGIES IN CONTROLLED RELEASE DRUG DELIVERY

Esher ÖZÇELİK¹ , Meryem Sedef ERDAL² , Yıldız ÖZSOY² 

¹Topkapı Sağlık Sosyal Güvenlik Merkezi, İstanbul, Türkiye

²İstanbul Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Teknoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

ORCID ID: E.Ö. 0000-0002-5611-1143; S.E. 0000-0001-6220-2036; Y.Ö. 0000-0002-9110-3704

Citation/Atf: Özcelik E, Erdal MS, Ozsoy Y. Kontrollü ilaç salımında son teknolojiler. Sağlık Bilimlerinde İleri Araştırmalar Dergisi 2022;5(2):122-129.
<https://doi.org/10.26650/JARHS2022-1122852>

ÖZ

Konvansiyonel ilaç salım sistemleri dar terapötik pencere, uzun dönem tedavilerdeki kompleks dozlama aralığı ve sistemik toksisite gibi kısıtlayıcı faktörlerle günümüzde pek çok alanda yetersiz kalabilmektedir. Buna istinaden, ilacın farmakolojik aktivitesini istenilen oranda, istenen bölgeye lokalize etmeyi amaçlayan ve daha çok ilaç için daha az komplikasyonla artırılmış aktivite sergileyen yeni kontrollü ilaç salım sistemleri arayışına gidilmiştir. Bu ihtiyaçları karşılamak üzere geliştirilen mikroakışkan bazlı ilaç salım sistemleri ile daha iyi hasta uyuncu sağlanabilmekte, gelişmiş ilaç uygulamaları ile daha iyi salım kontrollü oluşturulabilmektedir. Nano/mikro boyuttaki sıvıların kontrolü ve manüplasyonu ile oluşturulan bu sistemler tek bir çip üzerinde eşsiz bir karakterle kontrollü salım platformunda yerini almıştır.

Bu derlemede kontrollü ilaç salımı hakkında genel bir değerlendirmeden sonra ilerleyen araştırmalarla gelişen yeni teknolojilerden biyomedikal cihazlar ve bunlar arasında bulunan mikroakışkan bazlı cihazlar, mikropompalar, mikroigneler konu edilmiştir. Bunların çeşitleri, yapısı, özellikleri, hazırlanma teknikleri, türleri, nerelerde kullanılabileceği ve ilişkili uygulamalar, kontrollü ilaç salımına getirebilecekleri avantajlar, bu konudaki ilerlemeler örneklerle incelenmiştir.

Anahtar kelimeler: Kontrollü ilaç salımı, mikro/nanoakışkan teknolojiler, mikroakışkan cihazlar, mikro pompalar, mikroigneler

ABSTRACT

Conventional drug delivery systems can be inadequate in many areas today due to limiting factors such as the narrow therapeutic window, complex dosing interval in long-term treatments, and systemic toxicity. Accordingly, a search has been carried out for new controlled drug delivery systems, which aim to localize the pharmacological activity of the drug to the desired area at the desired rate, and exhibit increased activity with less complications for more drugs. Better patient compliance can be achieved with microfluidic-based drug delivery systems, which have been developed to meet these needs, and better release control can be achieved with advanced drug applications. These systems, created by the control and manipulation of nano/micro-sized liquids, have taken their place in the controlled release platform with a unique character on a single chip.

This review provides general information about controlled drug release, then discusses biomedical devices, one of the new technologies developed through advancing research, and the microfluidic devices (micropumps and microneedles) that they utilize. Their types, structures, properties, preparation techniques, where they can be used and related applications, the advantages they can bring to controlled drug delivery, and progress made on this subject are examined, with examples.

Keywords: Controlled drug delivery, micro/nanofluidic technologies, microfluidic devices, micro pumps, microneedles

GİRİŞ

Modern ilaç salım sistemleri yüzyıllardır modellenmekte olup gelişmelerinin insanlığın ilerlemesine paralel olduğu söylenebilir. Eczacılığın orijininden Sanayi Devrimine, makroskopik pek çok salım sistemi geliştirilmiştir. Bu devrimin etkisiyle makineler sisteme dahil edilmiş, bu sayede büyük ölçekli üretimler (buna kapsüller ve mikropartiküller gibi önemli sistemlerde dahil olmak üzere) günümüzde yaygın olarak kullanılmaya başlanmıştır. Kontrollü ilaç salım teknolojileri, biyoloji, eczacılık, kimya, fizik ve tıp gibi multidisipliner pek çok alanda ilgi çekmektedir (1).

Kontrollü Salıma Genel Bakış

Kontrollü salım, bir kimyasalın malzeme veya cihazdan salım süresini, salım oranını veya her ikisini de kontrol etmeyi ifade eder (2). İlk kontrollü salım formülü (dekstroamfetamin) Smith Kline&French tarafından 1952 de tanıtılmıştır. 1970'lerin sonunda dissolüsyon, difüzyon, ozmoz ve iyon değiştirme gibi farklı ilaç salım mekanizmaları olduğu ortaya çıkmıştır (Tablo 1). Burada, 1. jenerasyonda günde 1 veya 2 defa oral alınabilen salım sistemlerinin gelişmesiyle teknoloji ilerlemiş, aynı salım mekanizması transdermal yama (patch)larda da kullanılmıştır. 2. jenerasyonun araştırma çalışmaları 0.derece kinetikte kont-

Sorumlu Yazar/Corresponding Author: Yıldız ÖZSOY E-mail: yozsoy@istanbul.edu.tr

Başvuru/Submitted: 29.05.2022 • Kabul/Accepted: 08.06.2022 • Online Yayın/Published Online: 22.06.2022



This work is licensed under Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License

rollü ilaç salım sistemleri ve "akıllı" polimerler, hidrojel, pH, sıcaklık veya glikoz gibi çevresel faktörlerdeki değişikliklerle tetiklenen salım sistemlerinin araştırmalarına yoğunluk verilmiştir. Bu dönemin son on yılında ise, nanoteknoloji tabanlı ilaç salım sistemleri geliştirilmeye çalışılmıştır. 3. jenerasyon için ise Tablo 1'de listelenen teknolojiler sadece tahminlerdir (3).

Tablo 1. Kontrollü salım sistemlerinin değerlendirilmesi (1950'den sonra)

Birinci jenerasyon: Temel Kontrollü Salım (1950-1980 yılları arası)	İkinci jenerasyon: Akıllı Salım Sistemleri (1980-2010 yılları arası)	Üçüncü jenerasyon: Modüle Salım Sistemleri (2010-2040 yılları arası)
Oral ilaç salımı (Günde 1 veya 2 defa)	Sıfır derece salım (Sıfır ve birinci derece salım)	Açık-kapalı insülin salımı (Glukoz duyarlı salım)
Transdermal sistemler (Günde 1 veya 2 defa)	Akıllı polimerler&hidrojeller (Çevreye duyarlı-kendisi regüle salım)	Hedefli salım (antikanser ilaçlar, siRNA)
İlaç salım mekanizmaları (Dissolüsyon, difüzyon, ozmoz ve iyon değiştirme)	Peptit&protein salımı (Biyoparçalanabilir depo dozaj formları)	Uzun dönem salım sistemleri (Başlangıçta minimum patlama etkisiyle 6-12 ay salım)
	Nanopartiküller (Tümör ve gen hedefli salım sistemleri)	<i>In vitro</i> salım çalışmaları ve farmakokinetik profillerinin İVİV korelasyon tahmini

Bir ilacın istenen salım kinetiğinde verilmesi, ilacın fizikokimyasal özelliklerinin anlaşılmasını gerektirir. Ayrıca iletim malzemesinin tipi de ilaç salım mekanizmasını belirler. *In vitro* ilaç salım deneylerini ise *in vivo* farmakokinetik çalışmalar takip eder. Net bir başlangıç noktası olmadığı için yeni bir ilaç salım sisteminin geliştirilmesi, birden çok faktörün aynı anda değerlendirilmesini gerektirmektedir (3).

Kontrollü salım sistemleri, emilim bölgesinde üniform konsantrasyonda ilaç bulunmasına olanak sağlayarak emilim sonrasında da terapötik aralıktaki plazma konsantrasyonlarının korunmasına izin vermektedir. Böylece ilacın yan etkileri en aza indirgenmiş ayrıca uygulama sıklığı da azaltılmış olur. Bu ürünler hızlıca emilebilen konvansiyonel sistemlerle karşılaştırıldığında kronik hastalıkların tedavisinde yüksek etkinlik, basitleştirilmiş dozlama aralığı ile tedavi şemasına daha iyi uyum dolayısıyla azaltılmış yan etkiler gibi pek çok fayda sağlarlar. Birçok kronik tıbbi durum, ilaçların düzenli/periodyk olarak belirli dozda alınmasını gerektirmektedir. Hastalar genellikle ilaçları uzun süre kullanırken bunu göz ardı eder veya unuturlar. Bu konuda, kontrollü ilaç verme sistemleri, terapötik etkinlikte konvansiyonel ilaç verme sistemlerine göre önemli bir görev üstlenmiştir (4).

10 yıldan fazla bir süredir ilaç salımı alanındaki en popüler konu nanopartiküller olmuştur. Nanoteknolojik araştırmaların ço-

ğunluğu, nanopartiküller kullanılarak tümörlere antikanser ilaç salımı ve hedef hücrelere ilaç göndermek üzerine odaklanmıştır. Tüm nanopartiküllü ilaç salım sistemleri, küçük hayvan modellerinde tümör boyutunu küçültme konusunda etkin olmasına rağmen, klinikte aynı başarı elde edilememiştir (3).

Akıllı polimerler ve hidrojellerde de önemli ilerlemeler sağlanmakla birlikte, bunların klinik uygulamaları henüz gerçekleştirilmemiştir. Çok sayıda biyolojik olarak parçalanabilir polimerin piyasaya sürülmesine ve mikropartiküllü formülasyonların daha iyi anlaşılmasına rağmen, ilaçların uzun süreli uygulanması sınırlı olmuştur (3).

Tablo 1.de bahsi geçen 3. jenerasyon için geliştirilmesi gereken en az 4 sistem vardır. Bunlar, açma-kapama anahtarlı özelliğe sahip glukoz duyarlı geçici insülin iletimi, antikanser ajanların veya siRNA'nın tümörlere hedeflenmiş iletimi, 6 ay ila bir yıl arasında değişen uzun süreli ilaç salımı ve *in vivo* farmakokinetik profilleri tahmin edebilen *in vitro* test yöntemleridir. Özellikle bunlar arasında bahsi geçen insülinin kan şekeri seviyesi yükseldiğinde, kandaki glukoz seviyesini düşürmeye yetecek kadar doğru miktarda verilmesi en önemli konulardan biridir. Çünkü kandaki insülin seviyesi sabit değil, pulsatil olmalı ve kandaki glukoz konsantrasyonu düştükten sonra insülin konsantrasyonu azaltılmalıdır. Aksi takdirde hipoglisemi ortaya çıkacaktır. Önemli ilerlemelere rağmen, klinik uygulamalarda faydalı pulsatil ilaç salım sistemleri bugüne kadar elde edilememiştir (3).

Uygulanan formülasyonların biyolojik dağılımının değiştirilebilmesi, ilaç etkinliğini önemli ölçüde artırmasa bile yan etkileri azaltabilecektir. Bir ilacın yan etkilerini azaltmak ise ilacın hedef bölgeye verilmesi kadar önemlidir (3). Doksorubisinin PEGillenmiş lipozom formülasyonunun geliştirilmesi buna iyi bir örnektir (5).

Peptit ve protein verilmesi için kullanılan uzun vadeli depo formülasyonlarının sayısı ise sınırlıdır. Bu formülasyonlarının bir ilacı aylarca salması gereklidir. Buradaki en önemli sorun, ilk baştaki patlama salımını azaltabilmektir. Çünkü bunlarda ilk birkaç günde kandaki ilaç konsantrasyonu, kararlı durumdaki ilaç konsantrasyonundan daha büyük olmaktadır (3).

In vivo farmakokinetik profillerin tahmin edilmesine olanak tanıyan *in vitro* modellerin geliştirilmesi de yeni ilaçların ve salım sistemlerinin geliştirilmesinde devrim yaratabilir (3).

Gelişimlerdeki ilerlemelere rağmen kontrollü salım sistemlerinin çoğu biyolojik sistemlerin dinamik davranışına bazen duyarlı olamayabilmektedir. Örneğin etken maddelerin serbest bırakılmasını sadece matrisle kontrol eden sistemler, hasta ihtiyaçlarına veya değişen fizyolojik durumlara bakmaksızın önceden belirlenmiş bir oranda yüklerini serbest bırakırlar. Ek olarak, tıpta üniform salım yapmayan bir ilaçla daha faydalı olunabilecek birçok vaka da vardır. Tüm bunlara rağmen, kontrollü salım artık daha olgunlaşmış ve tıbbin birçok alanında (kanser, ağrı, diyabet, iskemik miyokardiyal tedaviler) önemli uygulamalarda yerini bulmuştur (2).

Özellikle son birkaç yılda kontrollü ilaç salımı için pek çok sistem geliştirilmiştir. Bunlar arasında farklı uygulama yollarında kullanılan salım kontrollü tabletler, transdermal patchler, mikro pompalar, ozmotik pompalar ve mikroelektromekanik sistemler gibi ilaç verme cihazları bulunmaktadır (4).

İlaç verme cihazlarının keşfi, terapötik tedavinin gidişatında devrim yaratmıştır. Bu cihazlar, bazı spesifik hastalıklarda veya enfekte vücut dokularında yüksek ilaç potensi sağlayamayan sistemlerin getirdiği sınırlamaları aşmak için oluşturulan çeşitli stratejilere temel oluştururlar. Kablosuz ilaç verme cihazlarının çalışması, kapsüllenmiş ilaç bileşiklerini salmak için noninvaziv bir yaklaşım olarak kabul edilmiştir(6).

Bugüne kadar, fizyolojik ortamların pH ve sıcaklığına duyarlı formülasyonlar, karmaşık bir kontrol sistemi olmadan doğrudan klinikte kullanılabilen iki yaklaşım olmuştur (7). İyi bir kontrollü ilaç salım cihazı, hastalıklar için yüksek verimde tedavi ve sağlıklı dokular için düşük toksisite sağlamaya ek olarak, terapötik bir monitör veya hastanın vücudundaki ilaç salımının yanıtını yönetmek için izlenebilen veya tetiklenerek geri bildirim verebilen bir düzeneği bünyesinde bulundurmalıdır. İlaç salım ağını izleyebilen bir sensör (8) ve terapötik marker kombinasyonu ile düşük maliyetli ilaç salım cihazı elde etmek zordur. Mikro/nanofabrikasyon, malzeme bilimindeki ilerlemeler, tek bir çip üzerinde kapalı döngü bir sistemde biyo-izleme ile ilaç salımını entegre edebilen ideal cihazların tasarımına katkıda bulunabilir (7).

Ayrıca implante edilen cihazlarda, özellikle de MEMS (mikroelektrokimyasal sistemler)/NEMS (nanoelektrokimyasal sistemler) ile biyouyumlu ve esnek mikro/nano boyutlu yapılar oluşturmak için düşük toksisiteye sahip biyolojik olarak parçalanabilir yeni malzemeler gereklidir. Özellikle "akıllı" malzemelerin (sıcaklığa duyarlı ve hafızalı malzemeler gibi) varlığı, isteğe göre düzenlenebilen ilaç salımı ve geri bildirim döngüsünü algılayabilen cihazları tasarlamakta çok faydalı olabilir. Ayrıca, lokal ilaç salımı, uzun vadede sağlıklı dokularda oluşabilecek olan ilaç toksisitesini de en aza indirebilir. Sağlıksız dokuları spesifik olarak hedeflemek ve cihazları uzun bir ilaç salım periyodunda hedef konumda sabitlemek için reseptörlerle yüzey modifikasyon özelliği de kullanılabilir (7).

BIYOMEDİKAL CİHAZLAR

Sınırlı kaynaklı ortamlarda kullanımı kolaylaştıran, karmaşık işlevlerin minyatürleştirilmesine ve entegrasyonuna izin veren POC (point of care) teknolojileri gelişime son derece açıktır. Bunlar düşük maliyet, sağlık, minimum manuel girdi ile hızlı, doğru ve güvenilir sonuçlar üretme kapasitesi, taşınabilir ve kullanım kolaylığı gibi avantajları ile gelişmekte olan dünyanın klinik ve sosyal ortamlarına, özellikle de temel bakım seviyesi ve laboratuvar altyapısı zayıf olan veya hiç olmayan uzak ortamlarda kullanıma çok uygundur.

Mikroakışkan tabanlı enstrümantasyon ile kan kimyaları, immünojenik testler, nükleik asit amplifikasyon testleri ve akış sitometrisi de dahil olmak üzere birçok laboratuvar teknolojisinde umut

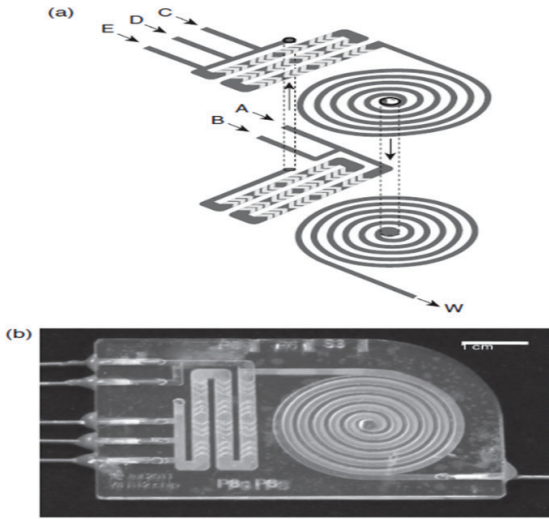
verici sonuçlar elde edilmiştir. Bunlarla, cihazlarının minyatürleştirilmesi ve otomasyonu sağlanabilir. POC cihazları içinde yer alan mikroakışkanların, sağlık bakımı uygulamaları için (Lateral flow immunoassay-Yanal akışlı immunoanaliz) cihazlarının yerini alabileceği söylenebilir (9).

Günümüzde ileri mikroakışkan ve *lab-on-a-chip* (LOC) cihazlar yaygın olarak kullanılmaktadır. Düşük kimyasal madde tüketimine ve hızlı analize olanak tanır. Biyolojik, biyomedikal ve analitik kimya çalışmalarının otomasyonunu kolaylaştırır ayrıca düşük fiyatlı ve biyouyumludur. Bu yüzden son yirmi yılda oldukça gelişmişlerdir. Başlarda bu cihazlar silikon ve camdan yapılmaktaydı. Bu materyaller araştırılarak (özellikle tek kullanımlık uygulamalar ve hızlı prototiplerde) geliştirildi. Polimerlerin düşük fiyatlı olması ve bazı hızlı tekniklerle seri üretiminin kolaylığı ayrıca materyal özelliklerinin geniş bir aralıkta olması (kimyasal inertlik, termal iletim) bu konuda kolaylık sağladı. Yüzey modifikasyon teknikleri kullanılarak belli şartlar altında analit için uygun hale getirilebilmeleri ve konvansiyonel, biyolojik ve kimyasal analizlerin laboratuvar ekipmanlarında zaten kullanılıyor olmaları da bu konuda önemli avantajları beraberinde getirdi. Bu sebeple polimerlerle yapılan cihazlar otomasyona çok uygun olup yüksek oranda iş çıkarabilirler (7).

Genel olarak biyomedikal cihazlar için mikrofabrikasyon teknikleri "fotolitografi bazlı" ve "replikasyon bazlı" olanlar olarak ikiye ayrılır. Replikasyon bazlı olanlar da a) Soft litografi, b) Sıcak kabartma (Hot embossing) ve c) Enjeksiyonlu kalıplama (Injection molding) olarak üç çeşittir.

Fotolitografik mikrofabrikasyonda ışığa hassas (fotosensitif) materyaller üzerine kalıbı (desen) belirlemek için ışık kullanılır ve bunun dalga boyu ulaşılacak olan çözünürlüğü belirler. Kalıbın finaldeki çözünürlüğü, optik komponentlerin limitine, fotodirencin polaritesi ve sayısal açıklık gibi materyal özelliklerine bağlıdır. Fotosensitif materyalin kendisi cihazın yapısal içeriği olarak ya da bu kalıp diğer yapısal materyale transfer edilerek kullanılır.

Replikasyon metodunda, geleneksel makineyle işleme ve fotolitografik proses bir arada kullanılarak temel bir kalıp oluşturulur. Bu kalıp, prosesin operasyon şartlarına mukavemet gösterir ve direk fiziksel temas yoluyla diğer bir yumuşak materyal üzerinde karakterize edilerek ya da kalıbın kendisi replike edilerek kullanılır. Her uygulamada fabrikasyon metodunun seçimi arzulanan substrata, fiyata, hıza, profile ve içerik boyutu gibi çeşitli özelliklere bağlı olarak farklılık gösterebilir (7). Şekil 1'de B₁₂ vitaminin kan seviyesindeki miktarının tespitinde kullanılan örnek bir mikroçip görülmektedir.



Şekil 1: Vitamin B12'nin deteksiyonu için kemolüminesans bazlı çip

- a) İki spiral deteksiyon ünitesi ve iki karıştırıcı bölmesi olan, 5 girişli şematik çip görünüşü
b) Çipin fabrikasyondan sonraki hali (10)

MİKRO/NANOAKIŞKAN BAZLI İLAÇ SALIM SİSTEMLERİ İLE KONTROLLÜ SALIM

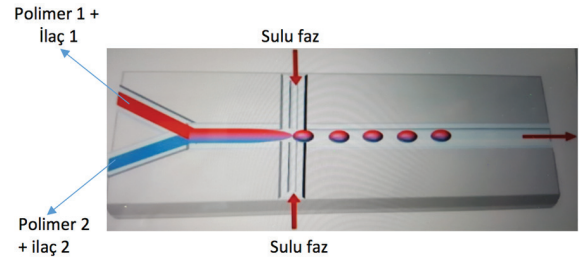
Hastalıkların tedavi etkinliğini geliştirmek için kontrollü ilaç salımına farklı bileşiklerle ya da farklı terapötik ihtiyaçlara dayanan farklı yaklaşımlarla ulaşılr. İnsülin ve hormonlar gibi spesifik ilaçlar için ise ilaç salımı vücudun doğal yapısına uygun olacak şekilde olmalı hatta onu taklit etmelidir (7).

Kontrollü ilaç salımı, ilacın farmakolojik aktivitesini arzu edilen salım oranlarında istenen bölgeye lokalize etmeyi amaçlar. Mikro/nanoakışkan teknolojilerinin sağladığı ilerlemeler, daha iyi kontrollü ilaç verilmesi adına yeni fırsatlar sağlamıştır. Bir ilaç salım sisteminin çeşitli bileşenleri, tek bir küçük çip içine entegre edilebilir (7).

Mikroakışkan çipler artık ilaç taraması, geliştirmesi, test etme, toksisite, duyarlılık, ilaç direnci değerlendirmesi, ilaç metabolizması, farmakokinetik, ilaçların kiral ayrımı ve ilaç etkileşimleri dahil olmak üzere araştırmaların büyük çoğunluğunda kullanılmaktadır (11). Özellikle klinik öncesi aşamada fenotipik taramalar için kullanılan lab-on-a-chip tabanlı *in vitro* ve *in vivo* modeller, geleneksel *in vitro* testlere göre daha yüksek güvenilirlik ve daha iyi kontrol sağlarlar. 3D hücre kültürü ve body-on-a-chip çiplerinin uygulanması, gerçek vücut ortamını daha iyi taklit edebilmektedir (11). Wang ve ark. uzun bir periyotta *in vivo* kan beyin bariyeri özelliklerini taklit edebilen ve *in vitro* ilaç permeabilite çalışmalarına olanak tanıyan mikroakışkan bazlı güvenilir bir kan beyin bariyeri modeli geliştirmiştir (12).

Kontrollü ilaç salım sistemleri, sadece ilacın etkinliğini uzatmak için değil, doku mühendisliğinde hücresel gelişim için de oldukça önemlidir. Bunlar için kontrollü salımda biyopolimerler ve nano yapı taşıyıcılar kullanılmaktadır. Özellikle son dönemde, ilaç salımı için insan vücudunu taklit eden *in vitro* mikroakışkan cihazlar çok geliştirilmiştir (13).

Mikro/nano akışkan teknolojisindeki ilerlemeler sayesinde ilacın salımı daha kontrollü bir şekilde sağlanabilmektedir. Mikroteknoloji, mikro ölçekte yüzleri olan bir ilaç verme sistemine dönüşen farklı bileşenlerin imalatı veya montajı olarak tanımlanabilir. Bu mikro cihazların kanalları/rezervuarları mikro ölçekte olup, cihazların genel boyutu ise birkaç milimetre/santimetre kare olabilir. Mikro/nanoteknolojiler tarafından sağlanabilen minyatürleştirme sayesinde, ilaç salım sisteminin çeşitli bileşenlerini tek bir mikro/nanoakışkan çip içerisine entegre etmek de mümkündür (Şekil 2).



Şekil 2. Çipin mikro kanalında Janus (özel bir tip) mikro/nano partiküllerin oluşumu (14)

Bu mikro cihazlar vücuttaki belirli dokulara/organlara implante edilebilir, ağızdan verilebilir veya deri yoluyla harici olarak uygulanabilir. Laboratuvar cihazı, mikroakışkan çip üzerinde küçücük bir halde sıkıştırılmış (15, 16) olduğundan kullanımı ve taşınabilirliği kolaylaştırır. Güvenlidir ve hastalık semptomunu kolayca azaltabilir. Bu sistemlerle, ilaçların sürekli salımı ve sentezleri tek bir cihaza entegre edilebilmektedir (17-19).

Mikroakışkan cihazlar, karıştırma veya ayırma işlemlerinin kontrolüyle sıvıların mikro miktarlarının manipülasyonunu sağlar. Bu cihazlarda birkaç milisaniyede meydana gelen karıştırmayla, monodispers yapıda nano formülasyonlar elde edilebilmektedir. Bu da homojen ve verimli kütle aktarımını kolaylaştırmaktadır. Bu özellikleriyle de eczacılık, biyoteknoloji ve kimya endüstrilerindeki uygulamalarda yıllardır tercih edilmektedirler (20).

Mikroakışkan ilaç salım sistemleri, mevcut ilaç verme sistemleriyle enzimatik bozulmasına engel olunamayan proteinler, peptitler ve DNA bazlı ilaçlar için de kullanılabilir (21).

Genel olarak ilaç salımı, mikroakışkanların biyomedikal uygulamaları arasındaki temel konulardan biridir. Bu uygulama, ilaçları partiküllü sisteme hapsederek ve salımı düzenleyerek (sürekli salım ve patlama etkisi üzerine) iki şekilde sağlanır (22). Bu ilaç taşıyıcılar ile üretilen mikropartiküller boyut, yapı ve kompozisyon olarak tek tiptir. Bu yüzden uyumlu ilaç profili garantilidir. Üretilen mikropartikülün boyutuna göre oral, subkütan ve intramusküler enjeksiyona uygun olabilirler (23). Örneğin ampisilinin (24) ve bovin serum albüminin (25) kitozan bazlı mikroküreleri, doksorubisin ve camptotesinin mikrokapsülleri (26), risedronatın hidrojel kürecikleri (13), atorvastatin ve selokoksibin mikropartikülleri (27), vitamin A ve jelatinin aljinat mikrokapsülleri hazırlanmıştır (28).

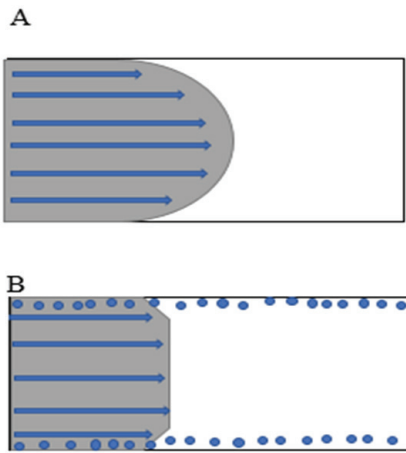
Bu cihazlarda kontrollü ilaç salımı farklı uyarımlarla tetiklenebilmektedir. Örneğin, sıcaklık (29), pH (16), manyetik (30) ve elektrik alanı gibi. Cihazlar, farklı materyallerle (örneğin; poli-

merler ve silikon) mikropompa, mikroigne, mikrorezervuar ve mikroakışkan sistemler olarak hazırlanabilmektedir (7).

Mikro/Nano Kanal Bazlı Cihazlar

Bunlar küçük kanallar ve çıkışlarla geçiş yapılamayan bölgeye ulaşmak için kolayca dokuya penetre olabilirler. Ayrıca çoklu tekniklerle hem ilacın salımını sağlamak hem de lokal olarak organ içinde geri bildirim alabilecek sistemleri bir arada bulundurabilirler. Genelde rezervuar, kanal, pompa ve kapaklar mikro/nanoakışkan cihazların ilk bileşenleridir. Bu sistemlerin avantajı, vücuttaki ilaç konsantrasyonunun stabil olmasını sağlamaktır. Dar ve uzun kanallar rezervuardaki ilacın tamamını boşaltan cihazlara kıyasla cihaz çevresinde ilaç degradasyonunu minimize edebilmektedir. Bu hassas salım, stabil olmayan ve kolayca kontamine olan ilaçlar için çok kullanışlı bir durumdur. Salım çoğunlukla difüzyon yoluyla olur. Bu cihazlar çoğunlukla uzun süreli ilaç salımı sağlarlar (7).

Sıvılar mikro ölçekteki kanallarda farklı davranırlar. Burada enerji dağılımı, yüzey gerilimi ve sıvı direnci hakimdir. Kanal içindeki sıvının statik doğası gereği hız profili bir parabolik üretir (Şekil 3) (31).

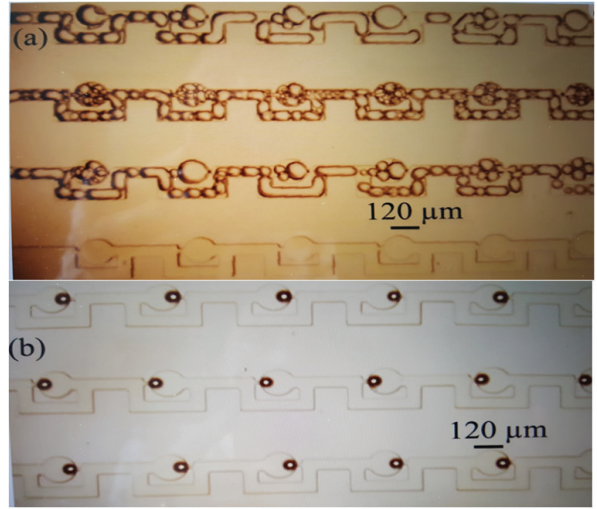


Şekil 3: Mikrokanalda görülen akış profillerinin grafiksel gösterimi*

A) Basınç sırasında akış parabolik; B) Elektro ozmotik akış sırasında katyonların çözültiden yüklü duvara doğru hareketi ile körelen akış profili (*31 nolu literatürden uyarlanarak çizilmiştir)

Damlacıkla çalışan mikroakışkan sistemler, ilaç salımı, biyolojik analiz, mikro reaktörler, akış sitometrisi ve mikroçip teknolojileri gibi çeşitli uygulamalarda kullanılmak üzere geliştirilmektedir. Damlacık bazlı sistemler ayrıca partikülleri doğrudan sentezlemek ve biyotıp, biyoteknoloji uygulamaları için birçok biyolojik varlığı kapsüllemek için de kullanılır. Bu alan, ilaç salımından POC tanı çiplerine, organik sentez ve mikro reaktörlere kadar değişen çok sayıda uygulama sağlar. Mikrokanal içindeki su mikro damlacıkları, damlacık içindeki ilacı hedef hücrelere taşıyıcı olarak kullanılır (Şekil 4).

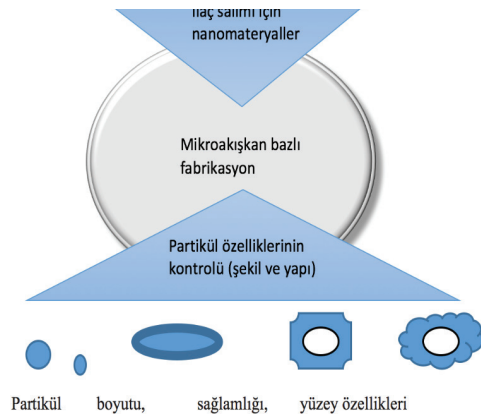
PDMS (polidimetilsiloksan) tabanlı mikro kanallar, ozmozunu kullanarak ilaç salımını etkili bir şekilde kontrol eder. Örneğin, ilacı 10 saat boyunca sabit bir akış hızında verebilen bir mikro ozmo-



Şekil 4: a) Çip içindeki s-kanallarda hava kabarcıkları veya tekdüze olmayan damlacıkların bulunduğu odalar b) Cihaz kullanarak s-kanallara entegre edilen her odacıdaki tekli damlacıklar (32)

tik sistemde, akış parametreleri ve fiziksel özellikler değiştirilerek sistemin ilaç yükleme kapasitesi incelenmiştir. Difüzyonun bir fonksiyonu olarak ilaç konsantrasyonu ile su damlacıklarının geliş hızı arasında pozitif bir korelasyon bulunmuştur. Bu mikroakışkan damlacıklı teknik, gelecekteki ilaç verme sistemleri için bir prototip olabilir (33).

Hassas sıvı kontrolüyle, hızlı mikro ölçekli karıştırma yeteneğine sahip mikroakışkan teknolojilerle hazırlanan ilaç yüklü nanomateryaller, konvansiyonel yöntemlerle karşılaştırıldığında daha iyi monodispersite, daha yüksek verimlilikte ilaç yükleyebilme kapasitesi (34), daha uzun süre kan dolaşımında kalabilme etkisi sergileyebilir ayrıca hedeflenmiş ilaç salımı için de yeni bir perspektif oluşturabilirler (35). Şekil 5'te, mikroakışkan bazlı fabrikasyonla ilaç salımı için nanomateryaller oluşturulması işleminin, partikül özelliklerinin kontrolüne etkisinin iç içe olduğu vurgulanmaktadır (35).



Şekil 5: Mikroakışkan bazlı fabrikasyonla nanomateryallerin özellik kontrolü* (*20 nolu literatürden uyarlanarak çizilmiştir)

Nano/mikroakışkan bazlı cihazlar, DNA'yı ve proteinleri analiz edebilir, bir karışımdan farklı boyutlardaki partikülleri ayırabilir-

ler. Ayrıca gen terapisi, ilaç salımı ve toksisite analizi için nano/mikropartiküllerin hazırlanmasında yararlı olabilirler (36). İlaç endüstrisi, emilim/dağıtım metabolizmasının elimine edilmesinden, klinik denemelerde teşhis, ilaç formülasyonu ve üretim süreci optimizasyonuna kadar çeşitli aşamalarda bu sistemlerden faydalanabilir (36).

Mikroakışkan cihazlar kullanılarak, karışmayan sıvıların akışı, tekli, çiftli ve çoklu emülsiyon oluşturma teknikleriyle birleştirilebilir. Ortaya çıkan damlacıkların kimyasal bileşimi, geniş bir bileşen yelpazesi kullanılarak değiştirilebilir. Emülsiyonun çeşitliliği ile malzeme seçiminin esnekliği, üretilebilecek mikropartikül aralığını büyük ölçüde genişletir. Mikroakışkanlar ile oldukça karmaşık ilaç salım araçları üretmek için modifiye edilebilen gelişmiş mikropartiküller oluşturulabilir. Bununla birlikte, mikroakışkanların düşük üretim hızının artırılması ve "ölçek büyütme" paralel olarak yürütülmelidir (37).

Mikroakışkan bazlı cihazlar ilaç salımı için çoğunlukla polimerlerle yapılandırılırlar. Polimerler bir seri kimyasal reaksiyon yoluyla monomer olarak bilinen küçük moleküllerden polimerizasyonla oluşan makromoleküllerdir. Bu sistemlerde kullanılan polimerlere örnek olarak poliüretan, kağıt (selüloz fiber ağı), siklik olefin kopolimer, siklik olefin polimerler, polimetil metakrilat, poliimid, polikarbonat, parilen, PDMS gösterilebilir (7).

Mikro/nanoakışkan bazlı cihazlar standart fotolitografi, aşındırma, depozisyon ve kalıplama teknikleriyle fabrikasyonlaştırılırlar. Bunlar küçük boyutlu ve çok ince olup nano kanallar içerdikleri için partikül kontaminasyonunu minimize etmek adına temiz odalarda hazırlanmalıdır. Bu cihazların yapımında standart yarı iletken proses teknikleri (büyütülerek nanoimalat, yüzey nanoimalatı, kanal kazma teknolojisi, nano basımlı (litografi) kullanılır (7).

Mikrorezervuar bazlı cihazlar

Mikrorezervuar bazlı cihazlar, ilaç taşıyan bir rezervuar içeren sistemlerdir. Salım kontrolü için membran olarak metalik tabakalar veya biyoparçalanabilir polimerler içerirler. Tekli veya çoklu ilaç, rezervuara çevreden izole olacak şekilde doldurulur. Metalik ya da polimer tabaka rezervuarın koruyucusudur. Açıldığında veya degrede olduğunda, taşıdığı içeriği vücuda bırakır. Bu sistemler tekli/çoklu rezervuarlı olabilir. Koruyucu tabaka sıcaklık, pH, manyetik ve elektrik alanı gibi farklı yaklaşımlarla tetiklenebilir (7, 38-40).

Örneğin, lokal tedavide dıştan manyetik alanla çalıştırılan, doldurulabilir kapaksız bir ilaç verme cihazında, kubbe şeklinde bir ilaç rezervuarı vardır. Bunun alt kısmında asimetrik sapma ve ardışık temas hareketini indükleyen armut biçimli bir viskoelastik manyetik membran dıştan uygulanan alana cevap verir. Böylece ilacın kontrollü salımı sağlanır (41).

Bu cihazlar temel olarak polimerik veya silikon yapıda olabilir. Silikon bazlı cihazın fabrikasyonu çoğunlukla fotolitografi, aşındırma, depozisyon adımlarından geçer. Büyütülerek nanoimalat da kullanılan başka bir yöntemdir (7).

Mikroakışkan teknolojilerle hazırlanan transdermal sistemler (mikroiğneler)

Bu sistemler beş ana başlık altında incelenebilirler.

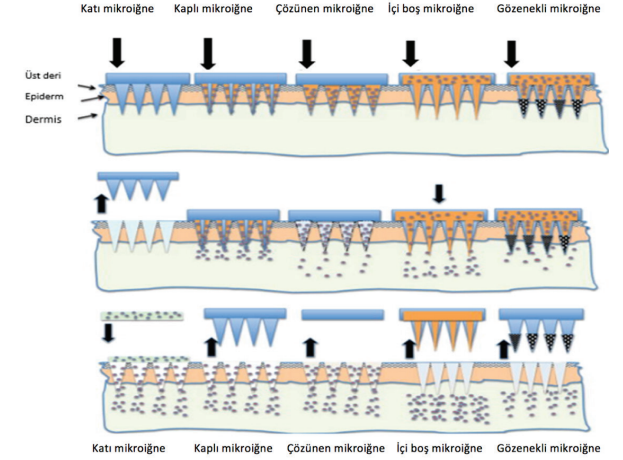
1) Katı mikroiğneler: Deride mikro gözenekler oluşturmak için katı mikroiğneler uygulanabilir ve sonra çıkarılabilir. Deri içindeki mikro gözenekler üzerine transdermal yamalar uygulanarak, ilaçlar mikro gözenekler aracılığıyla hedeflenen bölgeye salınır (17, 42).

2) Kaplı mikroiğneler: İlaç molekülleri ile kaplanmış mikroiğneler, ilacın anında verilmesi için istenen alana doğrudan uygulanabilirler ve sonrasında çıkarılabilirler (17, 43).

3) İçi boş mikroiğneler: İçi boş mikroiğneler, sürekli ilaç salımı veya vücut sıvısı örnekleme için kullanılabilir. Üst rezervuarda depolanan ilaç çözeltileri, basınç uygulanarak istenen sahadaki içi boş mikroiğnelere geçerek serbest bırakılır (17, 44).

4) Gözenekli mikroiğneler: Gözenekli uçlarının içinde ilacın katı veya sıvı formülasyonuna sahiptirler. İlaç, interstisyel sıvı ile sulandırıldığında hedeflenen bölgeye yayılır (17, 45).

5) Çözünebilir mikroiğneler: Polimerik mikroiğneler, ciltte kalır ve ilacı, mikroiğnenin çözünme hızı ile önceden belirlenen oranda hedeflenen bölge içinde iletmek için zamanla çözülür Şekil 6'da farklı mikroiğnelerin çalışma şekillerinin şematik görünüşü verilmiştir (17, 46).



Şekil 6: Farklı mikroiğnelerin çalışma şekillerinin şematik görünüşü (17)

Mikropompalar

Mikro pompalar, buldukları ortamı sabit bir şekilde beslemeyi sağladıkları ve yerleşimlerine bağlı olarak, sıvıyı itererek veya çekerek sistem aşırı basıncına neden olarak salım yapabilen sistemlerdir. Elektromanyetik, ozmotik, elektro ozmotik ve elektroliz mikropompaları olarak farklı türleri vardır. Örneğin, bir Ophthalmic MicroPump System™, aylık intravitreal enjeksiyonlara sık ihtiyaç duyan glokom veya retina hastalıklarına alternatif olarak geliştirilmiştir. MicroPump™ sistemi, hastanın ihtiyacına göre her saat, gün veya ayda bir mikrolitre büyük-

lüğünde dozlardan oluşan kişiselleştirilmiş bir terapi verecek şekilde programlanabilir. Anterior MicroPump™, glokom hastaları, Posterior MicroPump™ ise retina hastalığı olanlar için tasarlanmıştır. MicroPumps™, özel iğneler vasıtasıyla yeniden doldurulabilir. Mikropompayla iletişim halinde ve onu şarj eden konsola verileri ulaştırmak için özel bir sistem kullanılır. Mikro pompalar, mikroelektromekanik sistem (MEMS) teknolojileri kullanılarak üretilir. Gömülü piller veya endüktif bağlı güç bobinleri ile çalışan bir elektroliz mekanizması kullanarak çalışırlar. Su, hidrojen ve oksijene ayrışır, oluşan gaz, ilacı bir valften göze geçmeye zorlayacak yeterli basıncı üretir. Gerekli ilaç dozu ve verme hızı, uygulanan elektrik akımının büyüklüğü ve süresi ile kontrol edilir (47, 48).

SONUÇ

Polimer kimyasındaki ilerlemelerle, pH'ya bağımlı/bağımsız salımla, *in vitro/in vivo* modellerdeki gelişmelerle, kontrollü salım formülasyonlarının ölçek büyütmesini destekleyen ilerlemelerle ve hedefe yönelik sistemlerin geliştirilmesiyle bu alandaki gelişime ve çözülmeye açık pek çok sorunun altından kalkmak mümkün olabilecektir. Etken madde özelliklerinin iyi anlaşılmasındaki ilerlemeler, risk değerlendirmesi kavramı ve Tasarımda Kalite (QbD) ilkeleri, kontrollü salım ilaç formülasyonlarının geliştirilmesine çok yardımcı olmuştur. Transdermal, topikal, oküler ve parenteral uygulama yollarındaki teknolojik ilerlemelere bağlı olarak kontrollü salım formülasyonlarında cihaz kullanımını artmıştır. Ayrıca nanoteknolojiler (nanopartiküller, nanorobotlar) birçok alanda yeni ilaç salım yaklaşımlarının geliştirilmesine olanak sağlamaktadır. Nanorobotlar, MEMS'ler veya biyokimyasal bazlı DNA nanobotları, spesifik ve karmaşık salım profilleri ve/veya hedef hücrelere yönelik ilaç salımı sağlama özelliği gösterebilirler.

Bu teknolojilerdeki ilerlemelerle kişiye özel tedavilerin kapısı artık aralanmıştır. İyi bir tedavi planının da desteğiyle hastalıklar şahıs bazında tedavi edilebilecektir.

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Yazar Katkıları: Çalışma Konsepti/Tasarım- E.Ö., Y.Ö., M.S.E.; Veri Toplama- E.Ö.; Veri Analizi/Yorumlama- E.Ö., Y.Ö., M.S.E.; Yazı Taslağı- E.Ö., Y.Ö., M.S.E.; İçeriğin Eleştirel İncelemesi- E.Ö., Y.Ö., M.S.E.; Son Onay ve Sorumluluk- E.Ö., Y.Ö., M.S.E.; Malzeme ve Teknik Destek- E.Ö., Y.Ö., M.S.E.; Süpervizyon- Y.Ö., M.S.E.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması beyan etmemişlerdir

Finansal Destek: Yazarlar finansal destek beyan etmemişlerdir.

Peer Review: Externally peer-reviewed.

Author Contributions: Conception/Design of Study- E.Ö., Y.Ö., M.S.E.; Data Acquisition- E.Ö.; Data Analysis/Interpretation- E.Ö., Y.Ö., M.S.E.; Drafting Manuscript- E.Ö., Y.Ö., M.S.E.; Critical Revision of Manuscript- E.Ö., Y.Ö., M.S.E.; Approval and Accountability- E.Ö., Y.Ö., M.S.E.; Material and Technical Support- E.Ö., Y.Ö., M.S.E.; Supervision- Y.Ö., M.S.E.

Conflict of Interest: Authors declared no conflict of interest.

Financial Disclosure: Authors declared no financial support.

KAYNAKLAR

1. Mainardes RM, Silva LP. Drug delivery systems: Past, present, and future. *Current Drug Targets* 2004;5(5):449-55.
2. Davoodi P, Lee LY, Xu Q, Sunil V, Sun Y, Soh S, et al. Drug delivery systems for programmed and on-demand release. *Adv Drug Deliv Rev* 2018;132:104-38.
3. Park K. The controlled drug delivery systems: Past forward and future back. *J Control Release* 2014;190:3-8.
4. Sutradhar KB, Sumi CD. Implantable microchip: The futuristic controlled drug delivery system. *Drug Delivery* 2016;23(1):1-11.
5. Green AE, Rose PG. Pegylated liposomal doxorubicin in ovarian cancer. *Int J Nanomedicine* 2006;1(3):229-39.
6. Khan AN, Ermakov A, Sukhorukov G, Hao Y. Radio frequency controlled wireless drug delivery devices. *Appl Phys Rev* 2019;6:041301.
7. Gao N, Li XJ. Controlled drug delivery using microfluidic devices. In: Xiujun JL, Yu Z, editors. *Microfluidic devices for biomedical applications*. Texas: Woodhead Publishing Limited; 2013.p.165-85.
8. Gowers SAN, Rogers ML, Booth MA, Leong CL, Samper IC, Phairatana T, et al. Clinical translation of microfluidic sensor devices: focus on calibration and analytical robustness. *Lab Chip* 2019;19:2537-48.
9. Sharma S, Zapatero-Rodríguez J, Estrela P, O'Kennedy R. Point-of-care diagnostics in low resource settings: present status and future role of microfluidics. *Biosensors* 2015;5(3):577-01.
10. Lok KS, Abdul MSZ, Lee PP, Kwok YC, Nguyen NT. Rapid determination of vitamin B12 concentration with a chemiluminescence lab on a chip. *Lab Chip* 2012;12(13):2353-61.
11. Cui P, Wang S. Application of microfluidic chip technology in pharmaceutical analysis: A review. *J Pharm Anal* 2019;9(4):238-47.
12. Wang YI, Abaci HE, Shuler ML. Microfluidic blood-brain barrier model provides in vivo-like barrier properties for drug permeability screening. *Biotechnol Bioeng* 2017;114(1):184-94.
13. Veerla SC, Kim DR, Yang SY. Fabrication of a microfluidic device for studying the in situ drug loading/release behavior of graphene oxide encapsulated hydrogel beads. *Biomater Res* 2018;22(7):2-11.
14. Damiati S, Kompella UB, Damiati SA, Kodzius R. Microfluidic devices for drug delivery systems and drug screening. *Genes* 2018;9(2):103.
15. Dou M, Dominguez DC, Li X, Sanchez J, Scott G. A versatile PDMS/paper hybrid microfluidic platform for sensitive infectious disease diagnosis. *Anal Chem* 2014;86(15):7978-86.
16. Welch D, Christen JB. Real-time feedback control of pH within microfluidics using integrated sensing and actuation. *Lab Chip* 2014;14(6):1191-7.
17. Sanjay ST, Dou M, Fu G, Xu F, Li X. Controlled drug delivery using microdevices. *Curr Pharm Biotechnol* 2016;17(9):772-87.
18. Xu Q, Hashimoto M, Dang TT, Hoare T, Kohane DS, Whitesides GM, Langer R, Anderson DG. Preparation of monodisperse biodegradable polymer microparticles using a microfluidic flow-focusing device for controlled drug delivery. *Small* 2009;5(13):1575-81.
19. Belliveau NM, Huft J, Lin PJ, Chen S, Leung AK, Leaver TJ, et al.

- Microfluidic synthesis of highly potent limit-size lipid nanoparticles for in vivo delivery of siRNA. *Mol Ther Nucleic Acids* 2012;1(8): e37.
20. Torino E, Russo M, Pongiglione AM. Lab-on-a-chip preparation routes for organic nanomaterials for drug delivery. In: Santos HA, Liu D, Zhang H, editors. *Microfluidics for pharmaceutical applications. From nano/micro systems fabrication to controlled drug delivery. Micro and nano technologies.* UK: William Andrew Applied Science Publishers; 2019.p.137-53.
 21. Mancera-Andrade EI, Parsaemehr A, Arevalo-Gallegos A, Ascencio-Favela G, Saldivar RP. Microfluidics technology for drug delivery: A review. *Frontiers In Bioscience, Elite* 2018;10(1):74-91.
 22. Li W, Zhang L, Ge X, Xu B, Zhang W, Qu L, et al. Microfluidic fabrication of microparticles for biomedical applications. *Chem Soc Rev* 2018;47(15):5646-83.
 23. Zhao CX. Multiphase flow microfluidics for the production of single or multiple emulsions for drug delivery. *Adv Drug Delivery Rev* 2013;65(11-12):1420-46.
 24. Yang CH, Huang KS, Chang JY. Manufacturing monodisperse chitosan microparticles containing ampicillin using a microchannel chip. *Biomed Microdevices* 2007;9(2):253-9.
 25. Xu JH, Zhao H, Lan WJ, Luo GS. A novel microfluidic approach for monodispersed chitosan microspheres with controllable structures. *Adv Healthcare Mater* 2012;1(1):106-11.
 26. He F, Wang W, He XH, Yang XL, Li M, Xie R, et al. Controllable multicompartmental capsules with distinct cores and shells for synergistic release. *ACS Appl Mater Interfaces* 2016;8(13):8743-54.
 27. Liu D, Zhang H, Herranz-Blanco B, Makila E, Lehto VP, Salonen J, et al. Microfluidic assembly of monodisperse multistage pH-responsive polymer/porous silicon composites for precisely controlled multi-drug delivery. *Small* 2014;10(10):2029-38
 28. Huang KS, Yang CH, Kung CP, Grumezescu AM, Ker MD, Lin YS, et al. Synthesis of uniform core-shell gelatin-alginate microparticles as intestine-released oral delivery drug carrier. *Electrophoresis* 2014;35(2-3):330-6.
 29. Chen T, Gomez-Escoda B, Munoz-Garcia J, Babic J, Griscom L, Wu PYJ, et al. A drug-compatible and temperature-controlled microfluidic device for live-cell imaging. *Open Biol* 2016;6(8):160156.
 30. Pirmorad FN, Jackson JK, Burt HM, Chiao M. A magnetically controlled MEMS device for drug delivery: Design, fabrication, and testing. *Lab Chip* 2011;11(18):3072-80.
 31. Webster A, Greenman J, Haswell SJ. Development of microfluidic devices for biomedical and clinical application. *JCTB* 2011;86(1):10-7.
 32. Cheng WC, He Y, Chang AY, Que L. A microfluidic chip for controlled release of drugs from microcapsules. *Biomicrofluidics* 2013;7(6):064102.
 33. Chaudhuri J, Timung S, Singh AK, Mandalab TK, Bandyopadhyay D. Simulation of a microfluidic droplet driven controlled drug delivery system. In: Timung S, Chaundri J, Bhattacharjee M, Singh AK, Mandal TK, Bandyopadhyay D, Das B, Patra S, Dasari A, Majumdar SK, editors. *External field induced flow morphologies of two-phase flow inside microfluidic channels. Reflux. IIT Guwahati, India; 2015.p.1-2.*
 34. Araujo F, Shrestha N, Shahbazi MA, Liu DF, Herranz-Blanco B, Makila EM, et al. Microfluidic assembly of a multifunctional tailorable composite system designed for site specific combined oral delivery of peptide drugs. *ACS Nano* 2015;9(8):8291-302.
 35. Zhang L, Chen Q, Ma Y, Sun J. Microfluidic methods for fabrication and engineering of nanoparticle drug delivery systems. *ACS Appl Bio Mater* 2020;3(1):107-20.
 36. Karale CK, Nikumbh KK, Wagh DS, Thorat SS. Microfluidics in drug discovery: An overview. *Inventi Rapid: Pharm Process Dev* 2013;2013(4):1-14.
 37. Duncanson WJ, Lin T, Abate AR, Seiffert S, Shah RK, Weitz DA. Microfluidic synthesis of advanced microparticles for encapsulation and controlled release. *Lab Chip* 2012;12(12):2135-45.
 38. Mura S, Nicolas J, Couvreur P. Stimuli-responsive nanocarriers for drug delivery. *Nature Mats* 2013;12(11):991-1003.
 39. Pan L, He Q, Liu J, Chen Y, Ma M, Zhang L, Shi J. Nuclear-targeted drug delivery of TAT peptide-conjugated monodisperse mesoporous silica nanoparticles. *J Am Chem Soc* 2012;134(13):5722-5.
 40. Oliveira H, Pérez-Andrés E, Thevenot J, Sandre O, Berra E, Lecommandoux S. Magnetic field triggered drug release from polymersomes for cancer therapeutics. *J Control Release* 2013;169(3):165-70.
 41. So H, Seo YH, Pisano AP. Refillable and magnetically actuated drug delivery system using pear-shaped viscoelastic membrane. *Biomicrofluidics* 2014;8(4):044119.
 42. Kaur M, Ita KB, Popova IE, Parikh SJ, Bair DA. Microneedle-assisted delivery of verapamil hydrochloride and amlodipine besylate. *Eur J Pharm Biopharm* 2014;86(2):284-91.
 43. Kim YC, Edelhauser HF, Prausnitz MR. Intracorneal delivery of bevacizumab using microneedles to treat injury-induced neovascularization. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2014;55(11): 7376-86.
 44. Jun H, Han MR, Kang NG, Park JH, Park JH. Use of hollow microneedles for targeted delivery of phenylephrine to treat fecal incontinence. *J Control Release* 2015;207:1-6
 45. Yan XX, Liu JQ, Jiang SD, Yang B, Yang CS. Fabrication and testing of porous Ti microneedles for drug delivery. *Micro Nano Lett* 2013;8(12):906-8.
 46. Sullivan SP, Koutsonanos DG, Martin MP, Lee JW, Zarnitsyn V, Murthy N, et al. Dissolving polymer microneedle patches for influenza vaccination. *Nat Med* 2010;16(8):915-20.
 47. Fitzpatrick D. *Implantable Electronic Medical Devices.* 1th ed. London: Academic press; 2015.
 48. Villarruel Mendoza LA, Scilletta NA, Bellino MG, Desimone MF, Catalano PN. Recent advances in micro-electro-mechanical devices for controlled drug release applications. *Front Bioengin Biotechnol* 2020;8:827.