

**MİKROFABRİKASYON TEKNOLOJİSİ VE İLAÇ TAŞIYICI SİSTEMLER
ÜZERİNDE UYGULAMALARI**
MICROFABRICATION TECHNOLOGY AND APPLICATIONS ON DRUG
DELIVERY SYSTEMS

Ayşegül KARATAŞ, Özlem SONAKIN

Ankara Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Teknoloji Anabilim Dalı,
06100 Tandoğan-Ankara, TÜRKİYE

ÖZET

Mikrofabrikasyon mikrometreden milimetreye değişen boyutlarda objeler yaratmak için kullanılan bir işlemdir. Bu objeler minyatür hareketli parçalara, durağan yapılara ya da herikisine de sahiptir. Yapısal, mekanik ve belki de elektronik özelliklerin kombinasyonu ile terapötik ilaç taşıyıcı sistemlerinin yaratılmasına izin veren mikrofabrikasyon teknikleri ile klasik ilaç taşıyıcı sistemlerle yapılan tedavi hedeflerinin üstesinden gelinebilir. Bu derlemede, mikrofabrikasyon teknikleri kısaca tanımlanmıştır ve salım kavramları da mikrofabrikasyonun önemi üzerinde durularak sunulmuştur. Olası uygulamalar, transdermal etkin madde salımı için mikroığneleri, lokal etkin madde salımı için implant, mikroçip, mikrovalf ve mikropompaları, oral etkin madde salımı için biyoadeziv mikropartikülleri ve diyabetin olası tedavisi için immünizole biyokapsülleri içermektedir. Buna ilaveten, tamamiyle entegre olmuş ve kendi kendini kontrol edebilecek gelecek jenerasyon ilaç taşıyıcı sistemler de tartışılacaktır.

Anahtar kelimeler: Mikrofabrikasyon, Mikroteknoloji, Etkin madde salımı, Mikroığne, Mikroçip

ABSTRACT

Microfabrication is a process used to create the objects with dimensions in the range of micrometers to millimeters. These objects can have miniature moving parts, stationary structures, or both. Microfabrication techniques, which permit the creation of therapeutic delivery systems that posses, a combination of structural, mechanical, and perhaps electronic features may surmount challenges associated with conventional delivery of therapy. In this review, microfabrication techniques are described briefly, and

delivery concepts are also presented which capitalize on the strengths of microfabrication. Possible applications include microneedles for transdermal drug delivery, implanted microchip, microvalve and micropumps for localized drug delivery, bioadhesive microparticles for oral delivery and immunoisolating biocapsules as a possible treatment for diabetes. In addition, the next generation of drug delivery systems fully integrated and self-regulating will be discussed.

Keywords: *Microfabrication, Microtechnology, Drug delivery, Microneedle , Microchip*

GİRİŞ

Mikrofabrikasyon, oldukça küçük boyutlarda (mm- μ m) fiziksel nesnelere oluşturmak için uygulanan bir yöntemdir. Mikrofabrike objeleri veya cihazlar diyaframlar gibi hareketli parçaları içeren bir dizi minyatür yapıları, akış kanalları gibi statik yapıları, protein ve hücreler gibi kimyasal olarak duyarlı yüzeyleri ile rezistörler, transistörler gibi elektrik aletlerini kapsamaktadır (1).

Bilimsel ve ticari olarak başarı kazanmış uygulamaları ile 30 yılı aşkın süredir var olan mikrofabrike cihazlar mikroeletromekanik sistemler (MEMS) (2, 3, 4), mikroüretim, lab-on-a-chip, mikrosistemler ve mikrototalanaliz sistemleri (MikroTAS) (5) olarak da bilinmektedir. MEMS'lerin en temel özellikleri, minyatür, kusursuz, hareketli ve sabit kısımlar içeren tekrarlanabilen yapılar olmasıdır.

Mikro ve nanoteknolojinin biyomedikal arenaya uygulanması yeni teşhis ve tedavi edici sistemlerin geliştirilmesinde oldukça büyük potansiyele sahiptir. Bu teknolojinin gelişmesiyle hastalık ve risk şartlarının erken tanımlanması, daha az zarar ve daha kısa sürede iyileşme zamanının sağlanması ve daha düşük fiyatla daha kabul edilebilir sağlık-bakım sağlanması mümkün olacaktır (6). Tıp ve biyolojide kullanılan örnekleri arasında basınç sensörleri, kalp pompaları, retinal implantlar, nöral implantlar sayılabilir (7). Biyomedikal sahada biyomedikal mikrosistemler (Bio MEMS) olarak bilinen bu cihazlar mikrometre boyutunda kontrol ile bir ameliyatın tamamı olarak yapılmasını, genel, genetik ve nörodejeneratif hastalıkların, allerjilerin, ağrının hızla taranarak bulunmasını mümkün kılacaktır (6).

Bu sistemler klasik imalat teknikleri kullanılarak üretilen cihazlarla karşılaştırıldığında önemli avantajlara sahiptirler (1,4). Bunlar; 1) Daha küçük boyutsal yapıda olmaları (mikroboyut) buna bağlı olarak yüzey alanı/hacim oranının artması 2) Aynı ve bitişik substrat üzerinde duyarlılığı, sinyal şartlarını ve aktivasyon fonksiyonlarını birleştirme yeteneğine sahip olmaları yani elektronik veya elektriksel bileşenlerin sistem üzerinde birleştirilebilmesi 3) Yüzölçüsünün bir cihaz kadar kolay yapılabilmesi ve bu seri fabrikasyondan dolayı daha ucuz olmaları 5) Süper

fonksiyonlar sağlamaları (duyarlık, çözümüleme gibi) 6) Geometrik olarak kontrol edilebilmeleri 7) Küçük miktarlarda örnek hacmine sahip olmaları 8) Yüksek kalitede üretilmeleri olarak sayılabilir.

MEMS etkin madde salım cihazlarının hedefi, kompleks dozlama örneklerinden hormonlar, kemoterapötik , analjezik, anestezi ve bazı spesifik terapötik (insülin gibi) etkin maddeleri başarıyla salmaktır.

Uzun süreli *invivo* uygulamalar için kullanılması düşünülen herhangi bir cihaz biyolojik geçimlilik ve stabilite gerekliliklerini gerçekleştirmek zorundadır. Çevre dokulara toksik olmamalı, uygulanacak mekanik zorlamadan dolayı dokuya zarar vermemeli ve ilaç verme kapasiteleri çevre doku tarafından tehlikeye atılmamalıdır. Özellikle implantlar fonksiyonları üzerinde çevre dokunun baskısına dayanmaları kadar fizyolojik çevre ile uzun-süreli maruziyeti de tolere etmelidir (3).

Mikrofabrikasyon teknolojisi kullanılarak, mikroıgneler, mikrometre ölçümlü pompalar, valfler, aktivatörler, mikrocihazlar ve akış kanalları gibi son derece küçük miktarlarda salım yapan aktif cihazlar imal edilmektedir.

MİKROFABRİKASYON TEKNOLOJİSİ

Mikrofabrikasyon bir işlem basamakları zinciriyle gerçekleşir. Bir mikrofabrikasyon işlemi; bir substrat ile hem onun yüzeyinde hem de onun kütesinin dış çevresinde bir cihaz oluşturma işlemidir. Birinci olan işleme yüzey ikincisine ise kütle mikromakinalama adı verilmektedir (1,8). Cihazlar sıklıkla bu iki yöntemin kombinasyonu ile geliştirilmektedir. Her iki durumda da 4 temel işlem kullanılmaktadır (1). Birincisi fotolitografidir. Materyale şekil aktarılması işlemidir. İkincisi ince film oluşma/birikme (Thin film growth /deposition) adını alır. Mikrometre kalınlığındaki filmlerin substrat üzerinde geliştirilmesidir. Üçüncü işlem hem substrat hem de ince tabakanın seçici olarak uzaklaştırılmasıyla yapının şekillendirilmesi aşamasıdır (Etching). Son aşama ise iki substratın birbirlerine bağlanması aşamasıdır (Bonding).

Mikrofabrikasyon teknolojisinde kullanılan Substrat Materyaller (1)

Silikon: Silikon mikrofabrikasyon için en yaygın olarak kullanılan materyaldir. 75-200 mm çapta ve 0.25-1.00 mm kalınlıkta tek kristal levha formu oldukça avantajlıdır. Mükemmel elektriksel özelliklerine ek olarak, silikon ayrıca iyi mekanik özelliklere de sahiptir.

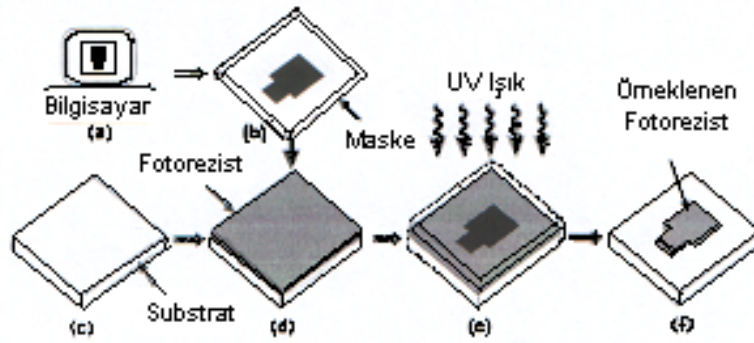
Cam: Mikrofabrikasyon tekniklerinde silikon kadar yaygın kullanılmamasına rağmen, optik olarak şeffaf olması büyük avantaj sağlar. Cam levhalar, çok sayıda farklı bileşimler ve büyüklükler için kullanışlıdır. İki önemli örnek; eritilmiş silika ve borosilikat levhalarıdır.

Plastik: Plastikler genel olarak en ucuz substrat materyalleridir. Plastik mikrocihazlar, özellikle tek kullanımlık klinik uygulamalarda yer alır. Ancak plastiklerin stabilitesinin düşük olması, boyutsal olarak zayıf tolerans ve stabilite göstermesi çoğunlukla problem oluşturmaktadır.

Mikrofabrikasyon Teknolojisinde Uygulanan Temel İşlemler

Şekil aktarımı (Fotolitografi)

Fotolitografi tasarımcı tarafından belirlenen bir kalıbın materyal üzerine aktarılmasında kullanılan bir tekniktir. Bunun için bir bilgisayar programı (CAD) ile çizilen örnek (şekil 1a) şekil 1b de görülen maske üzerine aktarılır. Maske cam levhadan yapılmıştır ve yüzeyinde, istenilen şekli taşıyan ışıkla tanımlanabilir opak bir materyal (genellikle krom) yer alır. Maske hazırlandıktan sonra substrat (şekil 1c), ışığa duyarlı organik bir polimerle kaplandığı zaman şekil aktarılması başlar (şekil 1d). Substrat ile maske birleştirilir. UV ışık maske içinden ışığa duyarlı organik polimer üzerine gönderildiğinde, (şekil 1e) maskenin şeffaf kısımları altındaki ışığa duyarlı polimer çözünerek çözelti haline geçer. Bu kabartma şekil pozitif fotorezist olarak bilinir. (negatif fotorezist te şekil ters yönde oluşmaktadır). Levha ile maske ayrılarak çözelti ortamdan uzaklaştırılır (şekil 1f) (1). Şekil aktarılmasında uygulanan diğer bir yöntem ise “Soft litografi” dir (10,11).



Şekil 1: Fotolitografi ile örneğin transferi (1).

İnce Film Oluşma/Birikme (Thin Layer Growth/Deposition)

İnce filmler mikroyapılarda çeşitli amaçlar için kullanılmaktadır. Maske materyalleri, yapısal materyaller ve elektrik cihazları bunlardan birkaçıdır. İnce filmler kimyasal reaksiyonlarla yürüyen işlemlerle ya da fiziksel işlemlerle oluşturulmaktadır (1).

Dielektrikler : Yaygın olarak kullanılan filmlerden ikisi olan silikondioksit ve silikonitrit çoğunlukla elektriksel izolasyon veya etch maskesi olarak kullanılmaktadır.

Silikon: Kimyasal reaksiyonla ilerleyen işlemlerle kalıntı bırakan çok kristalli ve amorf silikon ince filmler mikrosistem içinde yapısal materyal olarak sıklıkla kullanılmaktadır.

Metaller: Al, Au, Pt vb. gibi metaller genellikle elektriksel bağlantılar ve elektrotlar için kullanılır.

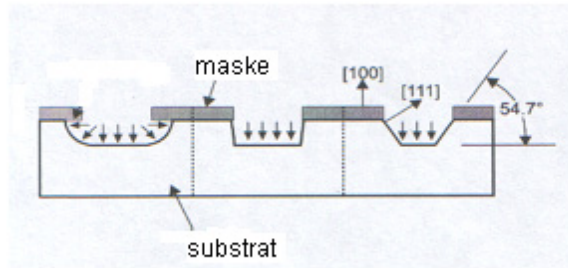
Plastikler: İşlenmesi kolay mekanik yapılar olarak plastikler kalıp oluşturmak için kalın yapısal tabaka ve kimyasallara duyarlı filmler olarak kullanılmaktadır.

Biyomoleküller: Biyomoleküllerin şekillendirilmesi, çoğunlukla proteinler için önemlidir ve mikrofabrikasyonun biyolojik sahada uygulamalarında yaygın olarak kullanılmaktadır.

Şekillendirme (Etching)

Kelime anlamı olarak bir asitle maden veya cam üzerine resim veya şekil oyma işlemidir. İşlem, yaş (sıvı kimyasal maddelerle) veya kuru (gaz fazındaki kimyasal maddelerle) olmak üzere ikiye ayrılır. Heriki yöntem de izotropik veya anizotropik işlemlerle gerçekleştirilebilir. Şekil oyma izotropik işlem ile eşit olarak tüm yönlerde gerçekleştirilirken (şekil 2 sol), anizotropik işlemle sadece tek yönde gerçekleşmektedir (şekil 2 orta ve sağ).

Etching malzemesi olarak silikon (hem yaş hem kuru yöntem uygulanabilir), cam (akışkanları yapmak için genellikle yaş yöntem uygulanır) ve plastikler kullanılmaktadır (1).



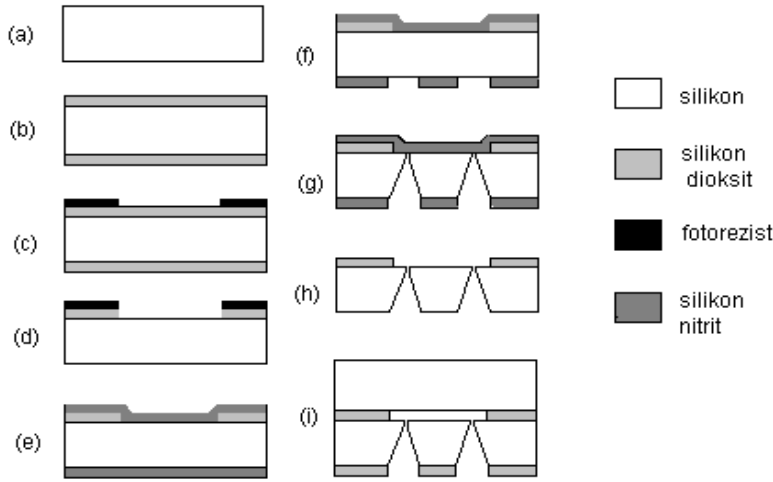
Şekil 2: İzotropik (sol) ve anizotropik (orta ve sağ) etching (1)

Bağlama (Bonding)

Farklı malzemelerden hazırlanmış iki substratın (çoğunlukla ince film ile) hermetik, geridönüşümsüz olarak birleştirilmesi işlemidir. Cam levhanın silikon levhaya bağlanması buna bir örnektir. Bağlama için birçok teknoloji geliştirilmiştir. Bunlar biyolojik mikroyapılar için anodik

bağlama, iki yüzeyin kimyasal reaksiyonlarla birleştirilmesi için füzyonla bağlama ve metal yüzeyleri birleştirmek için ötektik ve termokompresyon bağlama adını almaktadır (1).

Tüm bu işlem basamakları akış şeması (şekil 3 a-i) ile özetlenebilir. İşlem substratın seçilmesi (a) ile başlamaktadır. Onun üzerinde silikon dioksit tabakasının istenen kalınlıkta biriktirilmesi (b) ile devam etmektedir. Daha sonra fotolitografi ile istenen örnek tabakanın üst yüzeyinde oluşturulmaktadır (c). Şekil 4d'de aktarılan şeklin silikon yüzeye kadar oyulması işlemi gerçekleştirilmektedir. Daha sonraki aşama ise ince bir film tabakası halinde silikon nitritin biriktirilmektedir (e). Tabakanın diğer tarafında da şekiller hazırlamak için fotolitografi ve oluşan şeklin oyulması işlemleri yapılmaktadır (f, g). Şekil 3 h'da silikon nitrit uzaklaştırılmaktadır. Son aşama da ise akış kanalları oluşturmak için hazırlanan tabakaya yalın bir silikon tabakası füzyonla bağlanmaktadır (i) (9).



Şekil 3: İşlem akış şeması (1)

Mikrofabrikasyon teknolojisi yukarıda anlatılan işlem basamakları ile silikon, cam, silikon elastomer veya plastik malzemelerden hazırlanan implant ve oral etkin madde salım sistemleri için tasarlanan cihazlar için başarılı şekilde uygulanmaktadır (9). Ancak bu gibi cihazların biyolojik dokulardan cerrahi bir operasyonla geri alınmaları gerekmektedir. Bu gibi bir sakıncayı ortadan kaldırmak için da biyolojik olarak parçalanan polimerler kullanılması düşünülebilir (12) ancak mikrofabrikasyon teknolojisinin biyoparçalanan polimerler için uygun olmadığı da belirtilmektedir. Çünkü bunlar için kullanılan yöntemlerin polimerin mikroyapısını, topografisini ve boyutunu kesin olarak kontrol edebilmesi gerekmektedir.

MİKROFABRİKASYON TEKNOLOJİSİ İLE HAZIRLANAN ETKİN MADDE TAŞIYICI CİHAZLAR

Mikro ve nanoteknolojideki ilerlemeler biyolojik potansiyeli tıbbi gerçeğe dönüştürmek için gerekli olan yeni etkin madde salım teknolojilerinin gelişmesini hızlandırmaktadır. Son 20-30 yılda mikrofabrikasyon yöntemlerindeki ilerlemeler yeni etkin madde taşıyıcı mikrocihazların gelişmesi için uygulanmaktadır. İlaçların insan vücuduna etkili bir şekilde verilmesi için birçok yaklaşım önerilmektedir (8). Mikrofabrikasyon teknolojisi ile hazırlanan etkin madde taşıyıcı sistemler başlıca dört grup altında incelenmektedir (13). Bunlar; transdermal veriliş için mikroığneler, lokalize etkin madde veriliş için mikrovalf ve mikroçipler, oral etkin madde veriliş için biyoadhezif mikropartiküller ve poröz olmayan immünoizole biyokapsüller olarak sayılabilir..

Transdermal Etkin Madde Veriliş için Mikroığneler

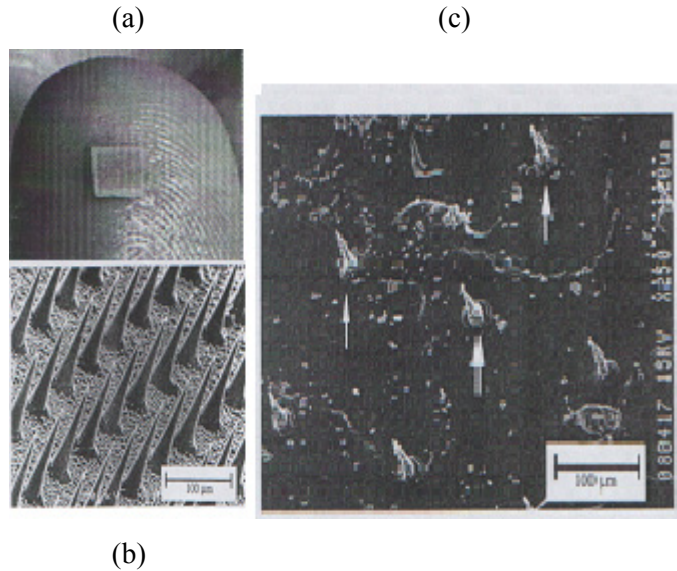
Oral salım ve intravenöz enjeksiyona bir alternatif de ilacın deri üzerine uygulanmasıdır. Bu yaklaşım, oral etkin madde salımında karşılaşılan gastrointestinal kanalda moleküllerin parçalanmasından ve karaciğerde ilk geçiş etkisinden olduğu kadar intravenöz enjeksiyonun ağrısından sakınmak amacıyla da araştırılmaktadır (14).

Transdermal etkin madde verilişinin birçok potansiyel avantajı olmasına rağmen başarısı, çoğu etkin maddelerin terapötik olarak gerekli oranlarda deriden geçememesi nedeniyle sınırlı olmaktadır. Mikroığne kavramı 1970'lerde başlamıştır. 1990'lara kadar deneysel olarak hiçbir çalışma yer almamaktadır. Mikrofabrikasyon teknolojisinin kullanılmasıyla 1998'den itibaren transdermal etkin madde salım çalışmalarında mikroığnelerin kullanımı önem kazanmaya başlamıştır (15,16). Mikrofabrikasyon teknolojisi kullanılarak, mikroığnelerin büyüklüğü, şekli ve materyalleri düzenlenmektedir. Transdermal salım için katı mikroığnelerin uygulanmasında birkaç spesifik strateji kullanılmaktadır (15).

Çalışmaların çoğu, silikondan veya metalden yapılmış katı mikroığnelerin deriye uygulanmasıyla mikroskopik delikler oluşturulması üzerine odaklanmaktadır. Mikroığneler kullanılarak delikler oluşturmak ve sonra transdermal flasteri deri yüzeyine uygulamak yaklaşımlardan biridir (poke with patch). Transport, difüzyonla veya elektrik alanı uygulanırsa iyontoforezle gerçekleşmektedir. Diğer bir yaklaşımda ise; iğneler önce etkin madde ile kaplanmakta ve sonra deri içine uygulanmaktadır (coat and poke). Diğer bir adı [®]Macroflux yama teknolojisidir. Cilt yüzeyinde ilaç deposu yoktur ve bütün etkin madde iğnenin kendi üzerinden salınmaktadır. Bu ikinci yaklaşımın bir diğer tipinde ise, mikroığneler öncelikle etkin madde

çözeltilisine daldırılmakta ve sonra iğnelerle cilt yüzeyi kazınmaktadır (dip and scrape). Böylece iğnelerle oluşturulan mikroaşınmaların arkasından etkin madde deriden geçmektedir.

İlk katı mikroigne dizisi; Hashmi ve ark. (15) tarafından invitro intrasellüler salım için silikon levha üzerine şekillendirilerek oluşturulmuştur. Bu çalışmadan kısa bir süre sonra, transdermal salım için mikroigneler geliştirilmiştir. Henry ve ark., (14) transdermal salımı arttırmak amacıyla mikroignelerle ilgili ilk çalışmaları yürütmüştür. Kadavra derisi içine uygulanan mikroigne dizisi model madde olan kalseinin deriden geçirgenliğini büyük oranda arttırmıştır. Bu çalışmalarda, mikroigneler litografi ve reaktif iyon etching yöntemi kullanılarak silika levhadan oluşturulmuştur. Şekil 4b’de görülen iğneler 20x20 sıra ile dizilmişlerdir, herbir iğnenin tabanı 80 µm ve gittikçe incelen uç kısmın yarıçapı 1µm, iğnenin yüksekliği ise 150 µm dir (14,15). Bu iğnelerin deri içersine batması için uygulanan basınç yaklaşık 10 N civarındadır. Epidermin alt yüzeyinden alınan fotoğraflarda iğne uçlarının (birkaç iğnenin 5-10 µm’lik uç kısmı hariç) herhangi bir zarara uğramadığı görülmektedir (şekil 4c) (12,13). Mikroigne dizileri deriye herhangi bir zarar vermeden kaldırılmaktadır ve birçok kere aynı yere uygulanmaktadır. Bu katı iğneler uygulandıktan sonra hemen deriden kaldırılırsa geçirgenlik 1000 kat , uygulandıktan 10 s sonra kaldırılırsa 10000 kat, 1saat sonra kaldırılırsa 25000 kat artmaktadır (13). İlerleyen çalışmalarda McAllister ve ark.,(16) farklı bileşikler için kadavra derisinin permeabilitesi üzerinde çalışmışlardır. İnsülin, sığır serum albumini ve 100 nm çapındaki lateks nanopartiküllerin mikroigne ile tedaviden sonra cilt içine geçebildikleri görülmektedir.



Şekil 4: a) Mikroigne dizisinin başparmak üzerindeki konumu b) Reaktif iyon etching ile üretilen 20x20 mikroigne dizisinin taramalı elektron mikrofisi ile görünümü c) Epiderma içine uygulanan mikroignelerin sivri uçlarının (okla gösterilmektedir) epiderminin alt tarafında görülmesi (13).

Deri permeabilitesini ağrısız olarak arttırmak için oluşturulan bazı katı mikroiğne modelleri, deri anatomisine göre tasarlanmıştır. Stratum corneum olarak adlandırılan derinin en dıştaki tabakası 10-20 µm kalınlığındadır. Madde transportunda başlıca bariyer olan ölü tabakadır. Hemen altında yer alan tabaka, epidermis (50-100 µm), canlı hücreler ve sinirler içeren bir dokudur fakat kan damarları içermez. Daha derinde, dermis tabakası vardır, derinin hacmini oluşturur, canlı hücreler, sinirler ve kan damarları içerir (14,17). Bu nedenle, mikroiğnelerin Stratum Corneum'dan transport yolları sağlayacak şekilde 10-15 µm' den biraz daha büyük olması istenir ancak daha derindeki sinirlerin uyarılmasından sakınmak için de yeterince kısa olmalıdır. Bu iğneler dermis tabakasındaki sinirlere ulaşmadığı için ağrı vermemektedir (14,18). 100 µm' den uzun olanlar ise derinin dermis tabakasına geçmesine rağmen oldukça küçük boyutları, keskin uçları ve deriye hızla uygulanmaları nedeniyle herhangi bir ağrıya sebep olmadığı ifade edilmektedir (15).

Boş mikroiğnelerin tasarımı ve yöntemi flasterden çok enjeksiyonu anımsatan bir yaklaşım kullanılarak çalışılmıştır. Boş mikroiğneler hazırlanması ve kullanılması daha zor olmasına rağmen; bu mikroiğneler, iğne deliğinden deri içine sıvı akışını kolaylaştırmaktadır (15). Böyle mikroiğneler mikrodüzeyde akış hızı sağladığı için sürekli etkin madde salımı için kullanılabilirler (8). McAllister ve ark. (19) boş mikroiğneleri insülin salımı için kullanmışlardır. Tekli cam mikroiğneler diabetli saçsız rat derisi üzerine uygulanarak insülinin in vivo salımını incelenmiştir. 30 dakika boyunca gerçekleşen insülin mikroinfüzyonu kan şekerini 5 saat boyunca % 70 lere düşürmüştür.

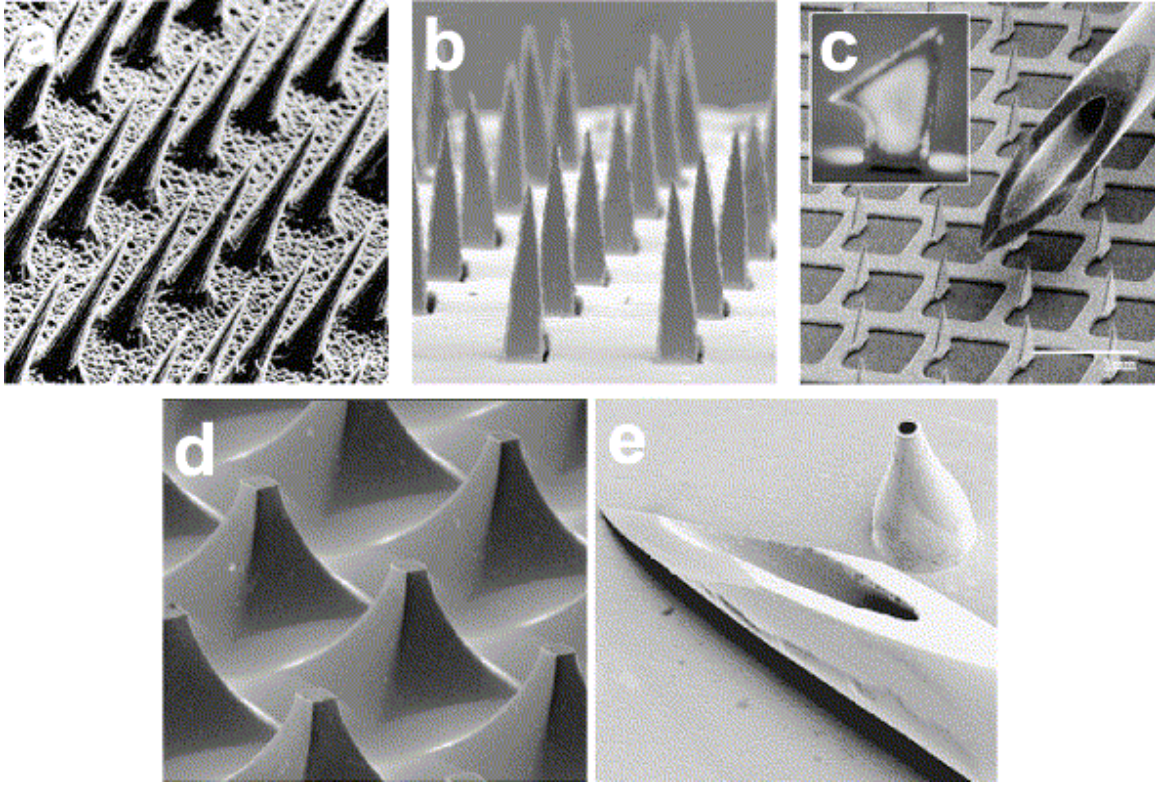
Transdermal insülin salımı

Katı metal mikroiğneler kullanılarak diabetli ratlara insülin salımı Martonto ve ark.(20) tarafından çalışılmıştır. İğneler 15x7 sıra içinde düzenlenmiştir ve 1000 µm uzunluğundadır (şekil 5b). Bu mikroiğne dizisi diabetli ratın saçsız derisine 10 saniye aralıklarla uygulandığında, her bir uygulamada kan glukoz düzeyi hızla ve sürekli azalmıştır. 4.saatte kan glukoz düzeyinin % 80 kadar gerilediği görülmüştür. Mikroiğneleri uygulama süresinin insülin salım oranını etkilediği de görülmektedir. Mikroiğneler 4 saat boyunca 10 saniye aralıklarla uygulanıp kaldırıldığında en yüksek kan glukoz düşüşünü vermektedir. İğneler uygulanıp uzun süre bırakıldığında ise kan glukoz düzeyinde daha küçük azalmalar görülmektedir.

Gözlemler, cilt üzerinde uzatılmış salımı izleyen mikroiğnelerle kısa, ötedavi içeren uygulamaları önermektedir. Daha uzun süre uygulama sonucunda salımda azalma görülebilmektedir. Bu durum cilt içinde bulunan iğnenin o bölgeleri tıkamasıyla, iğne ve insülin arasında istenmeyen karşılıklı etkileşimlerle (örn. agregasyon) açıklanmaktadır.

Protein aşı salımı

Matriano ve ark. (21) protein antijeni olarak ovalbumini iğne yüzeyi üzerine kaplayarak salım çalışmalarını incelemişlerdir. Uzunluğu 330 μm olan mikro iğne dizisinin yüzey alanı 1 veya 2 cm^2 dir ve her cm^2 'sinde 190 iğne bulunmaktadır (şekil 5c). Derinin 100 μm içersine yüksek hızda enjekte edilmektedir. Çeşitli dozlarda antijen çözeltisi ile kaplanan mikro iğnelerde, aynı dozlardaki SC ve IM enjeksiyonla antijen yanıtı açısından karşılaştırıldığında 50 kat bir artış gözlenmiştir. Cormier ve ark. (22) da mikro iğne dizisini sentetik bir peptid hormon olan desmopressinle kaplayarak mikro iğnelerden desmopressinin salımı üzerinde çalışmışlardır.



Şekil 5: Transdermal etkin madde salımı için kullanılan mikro iğnelere örnekler (15)

Oligonükleotid salımı

Lin ve ark. (23) oligonükleotidlerin transdermal salımını arttırmak için mikro iğneleri uygulamışlardır. Bu çalışmada kullanılan mikro iğneler paslanmaz çelik ve titanyum levhadan hazırlanmıştır. 2 cm^2 'sinde herbiri 430 μm uzunluğunda 480 tane iğne bulunmaktadır. Mikro iğne dizileri saçsız sıçan derisine uygulanmakta ve üzerleri oligonükleotid yüklenmiş jel tabakası ile kaplanmaktadır. İyontoforez kullanılarak etkin maddenin deriden geçişi sağlanmaktadır. Şekil 5c

dekine benzer iğneler kullanılmıştır. Sonuç olarak mikroğnelerle birlikte iyontoforezin kullanımının yalnız iyontoforeze göre 100 kat daha arttığı ve derinin 700-800 µm derinliğine kadar oligonükleotidin salındığı görülmüştür.

DNA aşısı salımı

Hepatit B yüzey antijeni kodlu plazmid DNA salımı için kullanılan mikroğneler plazmid DNA çözeltisi içersine daldırılmakta ve mikroaşınmalar oluşturmak için deri yüzeyi bu iğnelerle kazınmaktadır. Bu çalışmada kullanılan önceki iğnelerin aksine körleştirilmiş uçlu 50-500 µm uzunluğunda 1cm² lik alana sahip iğne dizileri kullanılmıştır (şekil 5d) (15).

Diğer Mikroğneler

Son zamanlarda orjinal mikroğneler, kontrollü salımın daha iyi sağlanması için tasarlanmaktadır. Örneğin silikon hipodermik iğneler ısı kontrollü kabarcık pompaları ile kombine edilerek üretilmektedir. Polisilikon içi boş mikroğnelerin ise daha küçük, daha düz, daha keskin ve biyolojik olarak geçimli olmaları nedeniyle metal mikroğnelere göre üstünlükleri bulunmaktadır (24). Etkin madde salım pompası üretimi için basınçlı depolarla kombine edilen bu tip iğneler, insülin salımı için infüzyon sistemi ile birleştirilmiştir. Ayrıca iğnenin boyutları modifiye edilerek ve çok kanallı, porlu olacak şekilde düzenlenerek, mikrohipodermik iğneler optimize edilmiştir. Hem sistemik hem de hücrelere ve dokulara etkin madde salımı için mikrosondalar geliştirilmiştir.

Çoğu araştırmalarda mikroğnelerin sadece fabrikasyon metodları ve etkin madde salım mekanizmaları üzerinde durulmuştur. Ancak iğnelerin pratik uygulamaları da önemlidir. Sadece doğru geometri ve fiziksel özelliklere sahip iğnelerin deri içersine uygulanmaları mümkün olmaktadır. Mikroğneleri deri üzerine uygulamak için gerekli kuvvet fazla ise iğneler kırılmakta ya da eğilmektedir. Bu konu ile ilgili bir çalışma Davis ve Ark. (25) tarafından yapılmıştır. Bu araştırmada mikroğnelerin deriye uygulanması için 0.1-3 N (10-300g) kuvvetin yeterli olduğu, mikroğnelerin kırılma kuvvetinin ise 0.5-6 N olduğu bulunmuştur. Bu çalışmalarda şekil 5e'de görülen delikli mikroğneler kullanılmıştır. Polimer üzerine metalin elektrodpozisyonu ile hazırlanan bu iğneler 500 µm uzunluğunda ve 58 µm kalınlığındadır. Bazı mikroğnelerin dayanıklılığını arttırmak için yüzeyi platin, titanyum veya nikel ile kaplanmaktadır.

Lokal Etkin Madde Verilişi için İmplant Mikrosistemler

İmplant sistemler günlük ya da haftalık enjeksiyon gerektiren tedaviler için tercih edilmektedir. İmplant edilen bu sistemlerin çoğu küçük olan boyutundan dolayı doku travmasına

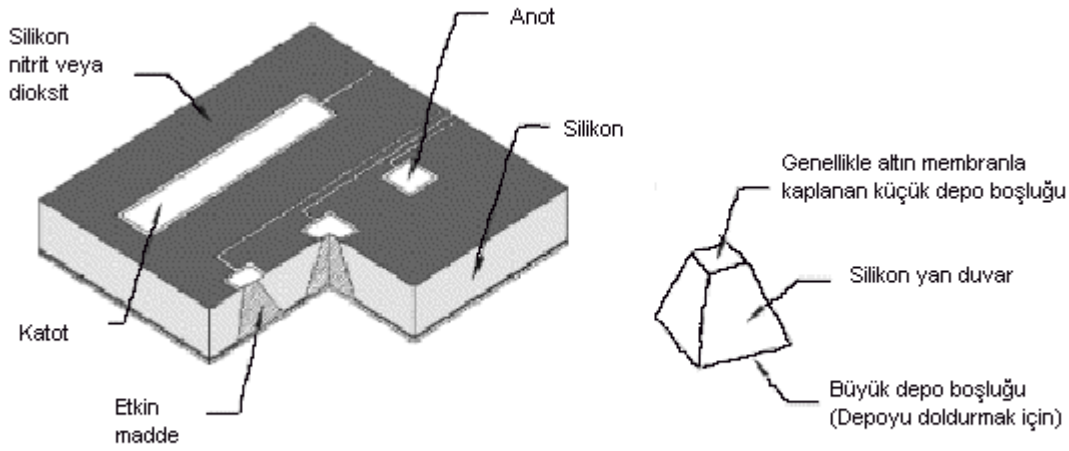
ve ağrıya sebep olmamaktadır. Buna ilaveten doz düzeyi tedaviye göre tam olarak düzenlenmektedir (18). Bu yeni “akıllı” etkin madde salım sistemleri önceden de programlanabilmekte ve madde salımı herhangi bir zamanda ve hızda dışarıdan başarılabilmektedir (2).

Bu kompleks salım sistemlerini hazırlamak mikrofabrikasyon teknolojisi ile başarılmaktadır. Bu implante edilebilir mikrosistemlere örnek olarak mikroçipler, mikropompalar, valfler ve çözümleri salmak için akış kanalları verilmektedir. Bu cihazlar, özellikle küçük boyutlarıyla mikroelektronikler ile bütünleşme (integrasyon) potansiyellerinin olması, depolamaya ve kimyasal maddelerin istenilen şekilde salımını gerçekleştirmeye uygun olması nedeniyle tercih edilmektedir.

Mikroçip tasarımı

Katı silikon mikroçip bir ya da birden fazla kimyasal maddenin verilmesi için geliştirilmiştir (18). Salım mekanizması katı, sıvı ya da jel formundaki kimyasal maddeler ile doldurulmuş mikrodepoların ince bir altın membranla kaplanması sonucu oluşan anodun elektrokimyasal çözünürlüğüne dayanmaktadır. Fotolitografi, kimyasal buhar birikimi, elektron ışını buharlaştırılması ve reaktif iyon şekil oluşturulması gibi teknikler ard arda uygulanarak çip üzerinde 34 adet silikon mikrodepo oluşturulmuştur ve herbiri anot olarak fonksiyon yapmak üzere altın bir membranla kaplanmıştır. Altın membran voltaj uygulandığında çözünmekte ve etkin madde dışarıya difüze olmaktadır (şekil 6). Herbir depodan gerçekleşen salım süresi anot membranın çözünme süresine ve depo içindeki maddenin çözünme oranına bağlıdır. Depo açıldığı anda hemen çözünen bir malzeme kullanılarak nabız atışı şeklinde bir salım gerçekleştirilirken, yavaş çözünen bir malzeme ile sürekli salım sağlanabilmektedir (13, 26).

Salım mekanizmalarının basit olması, dozlamının çok doğru olarak verilmesi, etkin maddenin lokal salımının sağlanması, etkin maddenin mikrohacimde yer olarak biyolojik olarak stabilitesinin artırılması bu cihazın avantajları olarak sayılmaktadır (8). Mikroçipler üzerinde son gelişmelerden biri pilli saatlerin, elektrotların ve biyosensörlerin mikroçiple kombine edilmesidir. Böylece hepsi bir paket olarak implante edilmektedir. Diğer bir ilerleme ise elektronik ve güç kaynağı içermeyen pasif polimer mikroçiplerin geliştirilmesidir. Bir diğeri ise mikroçip üzerinde her bir deponun biyoparçalanabilir bir polimer ile kaplanmasıdır. Böylece implante edilen mikroçipin geri alınmasına gerek kalmamaktadır (13).



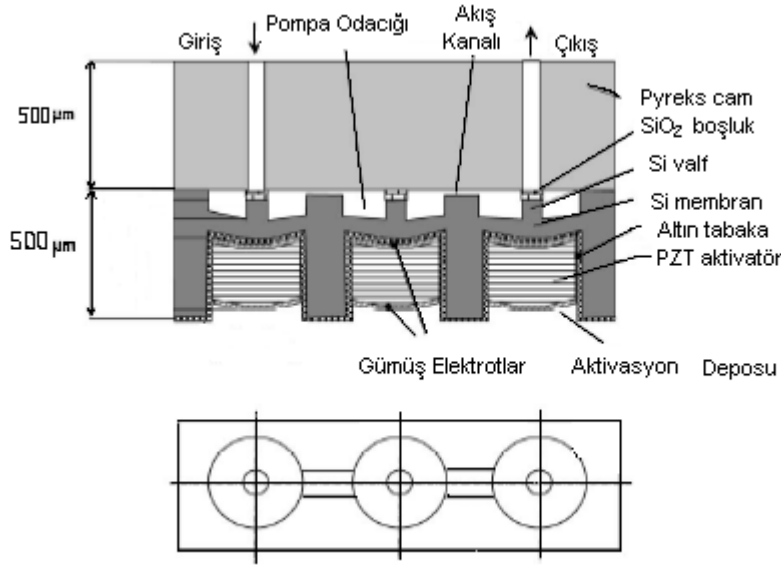
Şekil 6: Tek bir deponun şeklini de gösteren kontrollü salım için tasarlanan mikroçip örneği (18).

Mikropompalar

Mikropompalar elektrostatik, piezoelektrik, termopnömatik gibi farklı aktivasyon ve pompalama mekanizmaları kullanılarak tasarlanmakta ve imal edilmektedir (27, 28). Etkin madde salımı için tasarlanan pompalar 7 tane önemli gerekliliği yerine getirmelidir. Bunlar, etkin madde geçimliliği, aktivasyon emniyeti, akış hızı, kendi kendini doldurma yeteneği, boyut, tüm zamanlarda akış hızının kontrol edilmesi ve güç tüketimidir (28).

Mikrofabrike edilmiş implante pompalara bir örnek piezoelektrik kurşun zirkolat titanat (PZT) diskler tarafından aktive edilmiş üç pompalama odacığından oluşan Cao ve ark (27) tarafından tasarlanan pompadır. Odacıklar peristaltik bir etki oluşturmak için ardışık olarak aktive edilmektedir. Pompanın boyutu yaklaşık olarak 70 mm dir (şekil 7).

Buna ilaveten Teymori ve ark. (28) da etkin madde salım sistemleri olarak kullanılmak üzere elektrostatik peristaltik pompa geliştirmişlerdir. Bu pompanın boyutunun diğer peristaltik mikropompalara göre oldukça küçüldüğü görülmektedir (7mmx4mmx1mm). Diabetli hastalarda insülin salımı için geliştirilen diğer bir örnekte silikon piezoelektrik pompadır (18).



Şekil 7: PZT diskler tarafından aktive edilen peristaltik mikropompanın şematik görünümü (27).

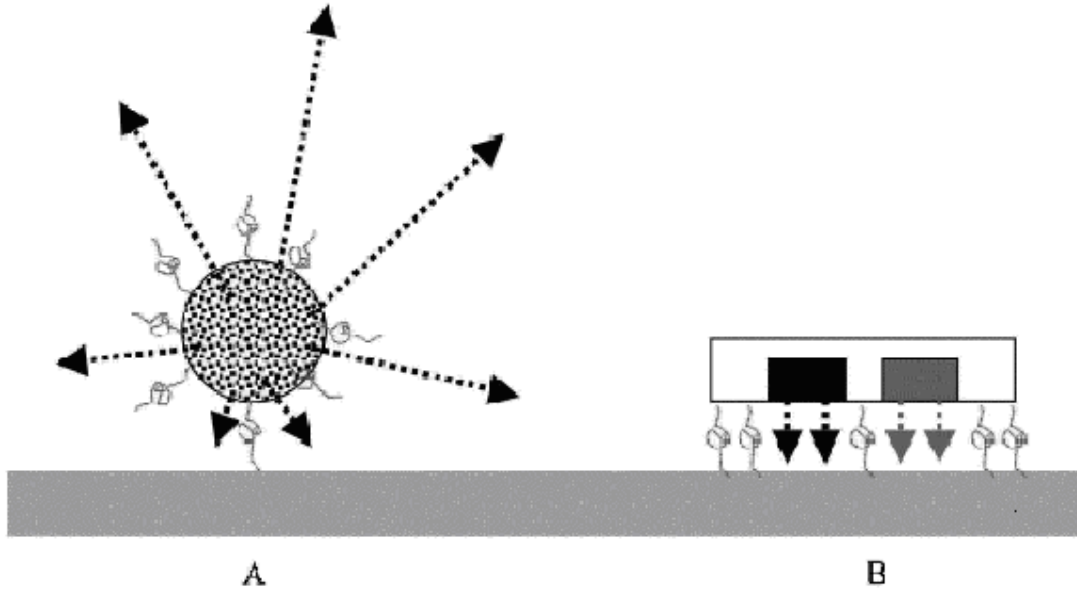
Minyatür valfler

Minyatür valfler mikrofabrikasyonu en zor cihazlardan biridir. Hareketli parçalara sahip valflerin tıkanma gibi fonksiyon bozukluklarına yatkın olması da bir diğer problemdir. Bu nedenle hareketsiz parçalar içeren valflerin tasarımı kabul görmektedir. Elektrokimyasal olarak açılan mikroadacıklarda depolanan maddelerin salımını sağlayan metal bir valf ile kapatılmış tek kullanımlık olanlar da son zamanlarda tercih edilmektedir. Sistemik olarak açılan valfler de kullanılarak etkin madde salım hızı kontrol altına alınabilmektedir. Bu valflerin çalışma prensibi, valf ve sayıcı elektrot arasına uygulanan küçük bir akım, suyun lokal olarak hidrolizine yol açmakta ve bunun sonucunda da ince metal kapağın patlamasına göre olmaktadır (8). Diğer bir çalışmada (29) “suni kas” olarak ifade edilen geridönüşümlü polimerik valf sistemin tasarımı üzerinde durulmaktadır. Bu bir hidrojel ve polianilin, polipirol gibi elektriksel olarak iletken olan bir redoks polimerinin karışımından hazırlanmıştır. Bu polimer karışımı elektriksel eğilimle kontrol edilen bir şişme sergilemektedir ve valfi elektriksel kontrol kullanılarak açmak ve kapatmak için şişmekte veya büzülmemektedir. Böylece hastanın terapötik gereksinimlerine ve biyolojik stimuluslarına bağlı olarak belirli miktarlarda etkin madde salımı gerçekleştirilmektedir. Uyarı-yanıt hidrojeller kullanılarak yapılan çalışmalar da mevcuttur (30). Bu hidrojeller herhangi bir güç kaynağı gereksizdir dış çevredeki değişikliklerle (pH, sıcaklık, ışık gibi) ani hacim değişimine uğrama yeteneğine sahiptirler.

Oral Veriliş için Biyoadhezif Mikropartiküller

Oral etkin madde veriliş en çok tercih edilen yöntemlerden birisidir. Bununla beraber peptit ve protein salımı için geçerli bir yöntem değildir. İnsan GI kanalı onlar daha küçük moleküllere parçalanıncaya kadar peptitler, proteinler ve daha büyük moleküllerin absorpsiyonuna oldukça dayanıklıdır. Midedeki asidik çevre bir enzimler dizisi ile kombine haldedir ve hemem hemen tüm makromoleküllerin hem absorpsiyonunu önlemek hem de onları parçalamak için intestinde fiziksel bir bariyer oluşturmaktadır. Bu durum peptitlerin absorpsiyonunu arttırmak için koruyucu kaplamalar yapılması, hedeflendirilmiş salım tasarımı, geçirgenlik ve proteaz inhibitörlerinin kullanılması gibi mekanizmaların gelişmesine yol açmıştır.

Biyoadhezif etkin madde salım sistemleri üzerine olan ilgi onun mukozal epitelyal bariyer ile temasından dolayı, etki bölgesinde salım sisteminin lokalizasyonunu sağladığı için gittikçe artmaktadır. Oral etkin madde salımı için mikrofabrike edilmiş platformlar klasik küresel partiküller üzerinde birkaç önemli avantaja sahiptirler (31) (şekil 8).



Şekil 8: A) Etkin madde salan tipik bir küresel partikül ile B) Mikrofabrike edilmiş etkin madde salım sisteminin karşılaştırılması (31).

1) Mikrofabrikasyon teknolojisi, cihazın şeklinin ve büyüklüğünün kontrol edilmesini sağlamaktadır.

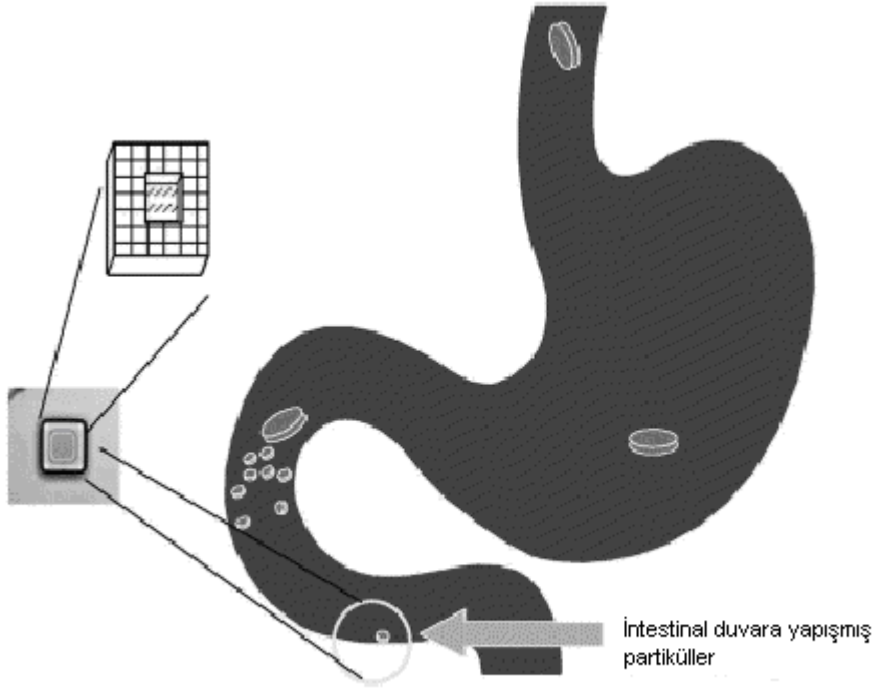
2) Partikül büyüklüğü, barsak duvarı ile uygun teması sağlayacak kadar küçük, ancak bütün partikülün endositozunu önlemek için yeterince büyük olacak şekilde seçilebilir .

3) Emülsifikasyon gibi yöntemlerle oluşturulan küresel partiküllerin aksine mikrofabrike cihazların şekilleri, özellikle düz ve ince olarak tasarlanır. Böylece intestinanın çıkıntıları ile temas alanı artar. Aynı zamanda bu yassı ve düz yapının intestin içinde sürekli akan sıvı ile karşı karşıya gelen yüzeyi küçülmüş olur.

4) Cihazlar ayrıca istenilen birkaç etkin maddeyi veya biyomolekülü içermek üzere tek veya çoklu ilaç depoları şeklinde birleştirilerek de mikrofabrike edilebilmektedirler. Bu depolar verilen polimer çözeltisi ile piko yada nanolitre hacminde doldurulmakta ve etkin madde salımı partiküldeki çok yönlü salımın aksine tek yönde gerçekleşmektedir.

5) Herbir depo içerisinde farklı çözünme hızlarına sahip çeşitli polimerler kullanılarak farklı bileşiklerin kontrollü salımını elde etmek mümkün olabilmektedir.

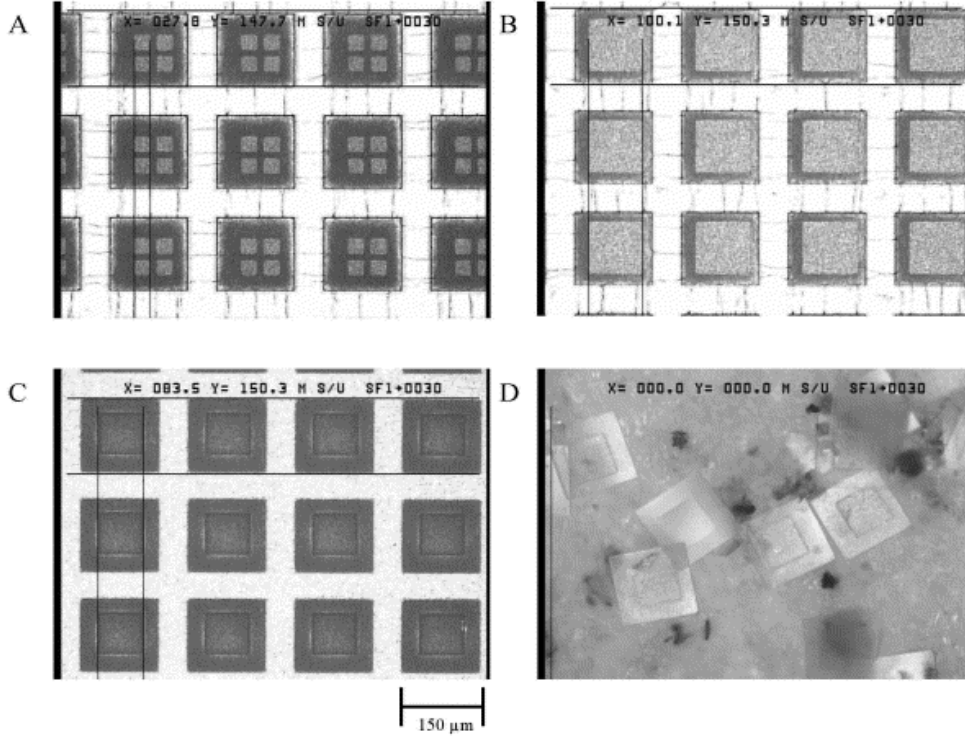
Etkin maddenin barsak epitelyumuna doğru en kısa mesafeden difüzyonunu sağlamak üzere, mikrocihazın depo içeren tarafının yüzeyi bir biyoadezif ajanla modifiye edilmektedir (32). Bu biyoadezif ajanlar, epitel hücrelerinin yüzeyine özellikle bağlanmalıdır. 'İkinci jenerasyon' biyoadezifler olarak tanımlanan lektinler, intestinal hücrelerin yüzey yapılarını tanıyabilen molekül gruplarından biridir (33). Lektinler, bir çeşit karbonhidrat bağlanmış proteinler veya immün olmayan glukoproteinlerdir. Lektinler başlıca tohumlarda bulunur fakat hayvanlar, bitkiler ve mikroorganizmalarda da mevcuttur (34). Bitki lektini, oral salım için hedeflendirme ajanı olarak kullanılabilmesiyle önem taşımaktadır. Çünkü bitki lektini düşük pH'ya ve enzimatik degradesyona daha fazla dayanıklıdır. Oral uygulanan birkaç bitki lektininin GI kanalın luminal yüzeyine yüksek bir ilgi ile bağlandığı bulunmuştur. İlgisi öncelikle, epitel hücrelerdeki karbonhidratların yapısına ve geçirgenliğine ve lektinin şeker spesifikliğine bağlıdır (31). Örneğin; domates lektini, N-asetil glikozamin oligomerine spesifiktir ve ince barsak epitelyumuna selektif olarak bağlanır. Domates lektini, düşük pH ortamındaki stabilitesi ve nontoksik özellikleri nedeniyle intestinal hedeflendirmede özellikle ilgi oluşturmaktadır (35). Şekil 9'da sadece bir yüzeyi biyoadezif ajanla modifiye edilmiş mikrocihazın intestin boyunca geçişi görülmektedir. Cihaz intestindeki müsün tabakasına asimetrik olarak bağlanma özelliğindedir. Böylece etkin maddenin salımı hedef intestinal bölgeye doğru yönlendirilmekte ve peptit enzimatik parçalanmaya en az düzeyde maruz kalmaktadır (32).



Şekil 9: Oral biyoadeziv mikrocihazın intestin boyunca geçişinin sematik görünümü (32).

Biyoadhezif sistemler çoğunlukla silikondan hazırlanmaktadır. Son zamanlarda standart mikrofabrikasyon teknolojisi kullanılarak polimetilmetakrilat (PMMA) polimeri ile mikrocihaz depolar da başarıyla imal edilmektedir (13,31) (şekil 10).

Mikropartiküllere bağlı moleküllerin yerdeğiştirilmesiyle hücelere veya dokulara hedeflendirme yapmak ta mümkündür. Örneğin, lektin kolon içindeki tümör hücrelerine spesifik olarak bağlanan bir antikör ile süstitüe edilirse, mikropartiküller kolon içindeki kanserli hücreleri bulmakta ve antikanser maddelerin salımı gerçekleşmektedir. Böylece etkin maddenin büyük oranda lokal olarak salımı sağlanırken, sistemik konsantrasyonu minimum düzeyde tutulmaktadır. Üstelik, aynı hedeflendirme özelliklerindeki mikrofabrike polimer partiküllerden, enjeksiyon için yeterince küçük olanları, dolaşım sistemi içine doğrudan salım için geliştirilmektedir (13).



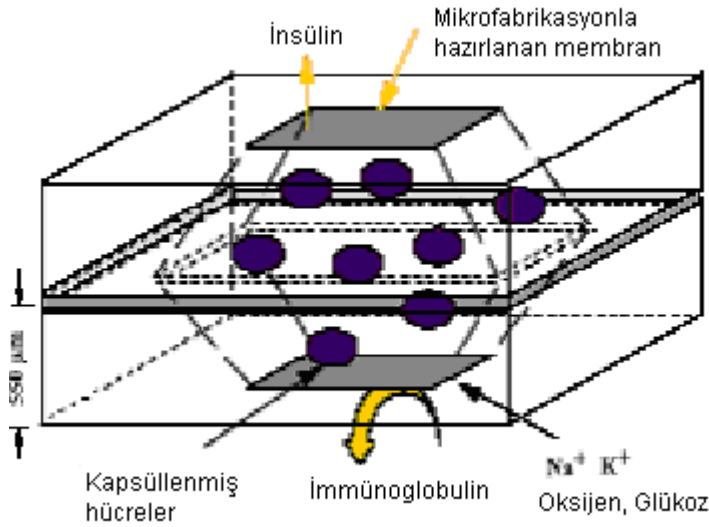
Şekil 10: Farklı boyuttaki depolarla imal edilen PMMA mikrocihazları ($150\mu\text{m}\times 150\mu\text{m}\times 3\mu\text{m}$): A) $25\mu\text{m}\times 25\mu\text{m}\times 1.5\mu\text{m}$ B) $100\mu\text{m}\times 100\mu\text{m}\times 1.5\mu\text{m}$ C) $80\mu\text{m}\times 80\mu\text{m}\times 1.5\mu\text{m}$ D) Salınan PMMA mikrocihazları (31).

Biyokapsül Membranlar

Tip I diabetesin tedavisi için klasik insülin tedavisinin yetersizliği insülin pompaları, kontrollü salım sistemleri gibi alternatif tedaviler üzerinde durulmasına yol açmıştır. Bunların içinde insülin enjeksiyonlarına en alternatif tedavi insülin sekresyonu yapan hücrelerin transplantasyonudur. Bunlar kan-glükoz konsantrasyonunu arttırmak için insülin sekresyonu yapan pankreastaki adacıkların beta hücreleridir. İdeal olarak bu gibi hücrelerin transplantasyonu ile glükoz düzeyinin normal düzeye gelmesi beklenir. Ancak çoğu hücre ve doku transplantasyonunda olduğu gibi hücresel aşılarda kronik immünosupresyonun varlığında immünolojik olarak red edilmektedir. Bunu engellemek için son yıllarda mikrofabrikasyon teknolojilerinden faydalanılarak özellikle diyabetin tedavisinde nakledilen adacık hücrelerinin etkin olarak immünoizolasyonunu sağlamak için biyokapsül membranlar geliştirilmiştir. Bu immünoizolasyon membran adacıkların fonksiyonunu ve terapötik olarak etkinliğini sağlamak için glükoz, insülin, oksijen ve diğer metabolik olarak aktif ürünlerin geçişine izin vermekte sitotoksik hücrelerin, makrofajların, antikorların geçişini ise engellemektedir (36). İnsülinin geçebileceği kadar büyük immünooglobulinlerin geçişini önleyecek

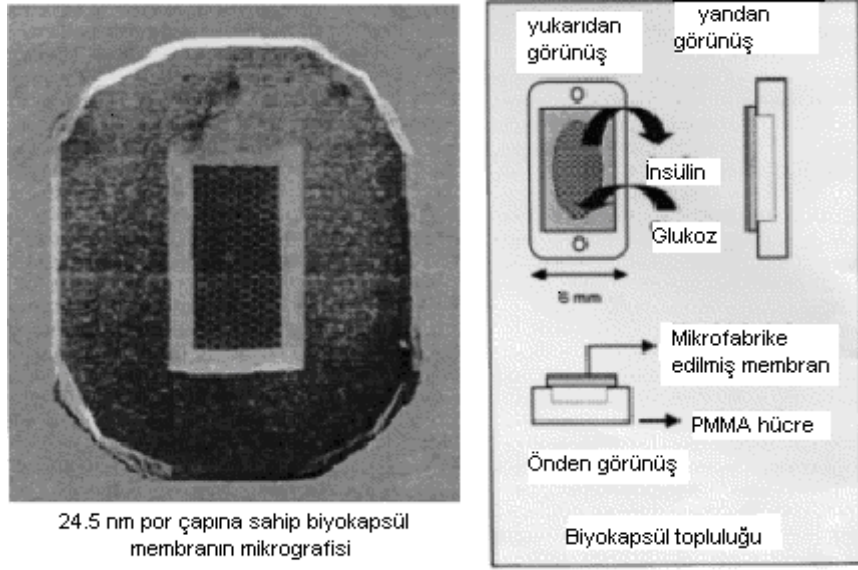
derecede küçük porlara (7 nm) sahip membranların üretilmesi ancak mikrofabrikasyon teknolojisi ile mümkün olmaktadır.

Membran biyokapsüller, boşluklar içerisinde arzu edilen hücreler bulunan iki ayrı membranın birbirleriyle bağlanmasından oluşmuştur. Hücreler içeren boşluklar, vücudun bağışıklık sisteminin büyük moleküllerinden hücreleri korumak için iyi tanımlanmış por büyüklüğüne sahip mikrofabrike edilmiş membran filtrelerle bağlanmıştır (37). Mikrofabrike edilmiş biyokapsülün şematik gösterimi şekil 11’de verilmektedir (6).



Şekil 11: *In vivo* insülin salımı için biyokapsül örneği (6).

In vitro ve *in vivo* biyokapsül çalışmalarının çoğunluğunda M2 tasarım kullanılmıştır. Bu 1100 µm kalınlığında, 4x4 mm yan boyutlarda, 10.4 mm² membran alanına sahip, boşluk hacmi 10 µl olan ve 9 µm membran kalınlığında ki bir biyokapsüldür (şekil 12). İzole edilen adacıklar % 2’lik aljinat matris içerisinde süspande edilmektedir. Bu süspansiyon yarım kapsül içersine doldurulduktan sonra kapsülün diğer yarısı ile bir yapıştırıcı (silikon elastomer) kullanılarak birleştirilmektedir (37). İntraperitonel olarak implante edilen biyokapsüllerin por büyüklüklerinin nanometre boyutunda olmasının immünoizolasyonu sağlamak için en ideal yol olduğu görülmektedir (18).



Şekil 12: İmmünize biyokapsülün yarıdan kesitinin görünümü (18)

“Akıllı” birleştirilmiş mikrosistemler

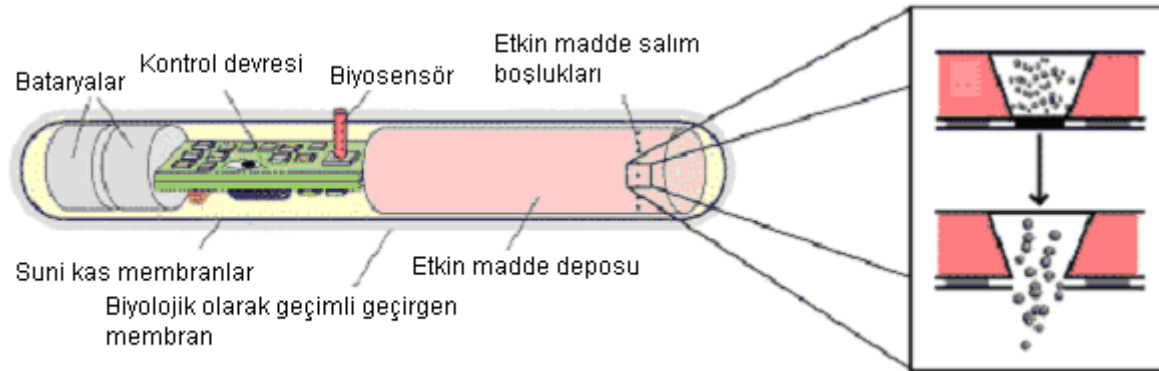
Klasik cihazların çoğunda sistemin fonksiyonunu başlatmak için gerekli sinyaller el ile verilmektedir. Bu cihazlar içersine kimyasal sensörlerin katılmasıyla insan girişimi olmadan çalışmaya başlayan cihazlar geliştirilmektedir. Bu özellik gerçek etkin madde salım sistemlerini hazırlamak için gereklidir. Bu sistemler hem hastanın fizyolojik şartını gözlemleme kapasitesinde olmalıdır hem de verilen herhangi bir zamanda şartları düzelterek etkin maddenin gerekli kombinasyonunu salmak için “akıllı” olmalıdır. Yani bu salım sistemleri; 1) Hastanın vücudundaki fizyolojik şartları gözlemleyerek onu fiziksel ve kimyasal çeviriciler vasıtasıyla elektronik sinyallere dönüştürmelidir; 2) Elektronik sinyalleri almalı, onları analiz etmeli mikrokontrolcüler vasıtasıyla özel kontrol düzenlemeleri yapmalıdır; 3) Mikroaktivatörler kullanarak uygun miktarda etkin madde salmalıdır. Böylece gelecekteki etkin madde salım sistemleri sadece mikropompa, mikrovalf ve akış düzenleyiciler gibi mikroaktivatör bileşenlerini içermemeli fiziksel ve kimyasal mikrosensörler ile kontrol elektroniklerini de içermelidir. Elektriksel arabağlantılar, kablolar ve ambalaj bileşenleri de tamamen fonksiyonel, otomatize, kendi kendini düzenleyen mikrosistemler elde etmek için gereklidir. Tüm bu komponentler minyatür bir sistem içersinde birleştirilmelidir. Böylece güvenilirlik arttırılırken fiyat düşürülmektedir. Bu açıdan bakılırsa fonksiyonel bir bütünleşmenin gelecekteki etkin madde taşıyıcı sistemler için en önemli gerekliliklerden biri olduğu görülmektedir.

Tamamen bütünleşmiş sistemler olmasa da tümüyle fonksiyonel etkin madde salım sistemleri yeni yeni rapor edilmektedir ve bu gibi bir sistemi kurmak için gerekli teknoloji mevcuttur. Benzer teknolojiler birçok diğer bioMEMS uygulamaları için kullanılmaktadır. DNA analizleri için mikroakışkan cihazların tasarımı en gelişmiş örneklerdendir. Bu sistemler klinikte teşhislerde, DNA ve proteinlerin ayırımı ve analizinde, hücre kültüründe ve etkin madde salımını içeren bir çok potansiyel uygulamalarda yer almaktadır

Mikrofabrike cihazların bu tipleri “Lab-on-a- chip” olarak tanıtılmaktadır. Çünkü basit bir substrat üzerinde kimyasal ve biyokimyasal laboratuvarların en önemli bileşenlerinin çoğu yer almaktadır. Lab-on-a- chip cihazlar bir çip üzerinde aktif duyulara sahip sistemlerin tamamıyla fonksiyonel bir örneği olduğu için etkin madde taşıyıcı sistemler içerisinde özellikle çok önemlidirler (18).

Ticari Örnekler

ChipRx firması kendi kendine terapötik yanıtları kontrol eden bir cihaz geliştirmiştir (şekil 13). Bu tamamen birbirleriyle bütünleşmiş etkin madde/ miktarsayıcıya, biyosensörlere ve elektronik devrelere sahip bir cihaz olarak tanımlanmaktadır. Bu cihaz glukoz gibi metabolitlerin fizyolojik düzeyine duyarlı olacak şekilde tasarlanmıştır. Glukoz seviyesinde bir değişim görüldüğünde sensörden bataryaya bir sinyal yollanmakta, batarya da elektriksel yük salmaktadır. Elektriksel yük yanıt veren materyalin açılmasını tetiklemekte ve arzu edilen terapötik ajan (insülin gibi) depodan salınmaktadır. Glukoz düzeyi normal seviyeye indiğinde sensör bataryadan elektriksel yükün yollanmasını durdurarak depo kapanmakta ve daha fazla insülinin salınması önlenmektedir. Sürekli yanıt veren bu entegre salım sisteminin hastaya özgü bakım için gerçek bir devrim olacağı aşikar görülmektedir. (18,38).



Şekil 13: ChipRx cihazının şematik gösterimi (38)

MicroCHIPS firması tarafından posta pulu boyutunda depo dizileri içeren cihazlar da geliştirilmiştir. Etkin madde kombinasyonları ve biyosensörler depolar içerisinde saklanmaktadır, böylece gerekli oluncaya kadar içerikleri çevreden (hasta vücudu) korunmaktadır. Önceden programlanan mikrosensörler, kablosuz telemetri veya sensör geribesleme bağlantıları etkin madde salımını başlatmak veya biyosensörleri devreye sokmak için depoların açılmasını aktif olarak kontrol etmektedir, böylece tedavi üzerinde doktor veya hastanın kontrolü sürdürülmektedir. Bu sistemler aktif depo sistemleri olarak tanımlanmaktadır. Alternatif olarak implante edildiğinde güç kaynakları ve mikroişlemciler olmaksızın etkin madde salımını düzenleyen tabakalı polimerlerden hazırlanan pasif depo sistemleri de MicroCHIPS firmasının çalışmaları arasındadır. Bu sistemlerin kalp tıkanıklığına bağlı problemlerde, diyabet ve osteoporözde uygulandığında oldukça faydalı olacağı vurgulanmaktadır. Pasif depo sistemlerinin 3 yıl, aktif olanların ise 3 ila 5 yıl boyunca etkin madde salacak şekilde insanlar üzerinde denenmeye başlandığı da ifade edilmektedir (39, 40).

SONUÇ

Son yıllarda daha önceden var olan mikrofabrikasyon tekniklerinden etkin madde taşıyıcı cihazlar tasarlamak için faydalanılmaktadır. Mikrofabrikasyon teknolojisinin ileri etkin madde taşıyıcı sistemler sahasındaki anahtar örneği mikroığnelerdir. Mikrofabrike edilmiş mikroığnelere hücrelere, hedef bölgelere etkin maddeleri ve diğer molekülleri salmak için geliştirilmiş güçlü araçlar olarak ifade edilmektedir. Bunlardan geleneksel salım teknikleri ile gerçekleştirilemeyen etkin maddelerin salımı için faydalanılmaktadır. Örneğin proteinler ve insülin gibi makromoleküllerin ağrısız olarak transdermal salımında mikroığnelerin faydası yadsınamaz. Ayrıca mikroığnelerin bir pompa ile kombinasyonu da yeni etkin madde salım cihazları yaratılmaktadır. Buna ilaveten mikropompalar ve valfler de etkin madde taşıyan mikrocihazların gelişimi için kritik rol oynayan örneklerdir. Biyoadezyon sahasında orijinal bir yaklaşım olan biyoadeziv mikrocihazlarla şuan sadece enjeksiyon yoluyla kullanılan polipeptitler, polinükleotitler gibi biyolojik etkin maddelerin kontrollü salımı gerçekleştirilmektedir. Son birkaç yılda diyabetin tedavisinde hücrelerin nakli için taşıyıcı olarak tasarlanan biyokapsül membranlar, şimdilerde hücre salımdan hücre-bazlı biyolojik sensörlere ve invitro hücre-bazlı miktar tayinlerine kadar uygulanmaktadır.

Bu mikrofabrike edilmiş bileşikler ve gelecekteki örnekleri arzu edilen bir etkin madde salım profili vermek için şekillendirilen alışılmadık mikrocihazların yaratılmasına yolaçacaktır. Buna ilaveten implante edilen mikrocihazların doğru olarak dozlama yapması, kompleks salım örnekleri göstermesi, bölgesel olarak salım yapması ve tümüyle kontrol edilebilen bir mikrohacim içinde saklanarak biyolojik olarak stabil kalması mümkün olacaktır. Bu durumda etkin madde taşıyıcı sistemlerin geleceğinin mikrofabrikasyon teknolojileri ile anlamlı olarak etkilendiği kesinleşmiş görülmektedir.

KAYNAKLAR

1. **Voldman, J., Gray, M.L. Schimdt, M.A.**, “Microfabrication in biology and medicine” *Biomed. Eng.* **01**, 401-425, (1999).
2. **Orive, G., Gascón, A.R., Hernández, R.M., Domínguez-Gil, A., Pedraz, J.L.**, “Techniques: New approaches to the delivery of biopharmaceuticals” *Trends Pharmacol. Sci.* **25(7)**, (2004).
3. **Voskerician, G., Shive, M.S., Shawgo, R.S., Recum, H.Von., Anderson, J.M, Cima, M.J., Langer, R.**, “Biocompatibility and biofouling of MEMS drug delivery devices” *Biomaterials*, **24**, 1959-1967 (2003).
4. **Ziaie, B., Baldi, A., Lei, M., Gu, Y., Siegel, R.A.**, “Hard and soft micromachining for BioMEMS: review of techniques and examples of applications in microfluidics and drug delivery” *Adv. Drug. Deliv. Rev.* **56**, 145-172, (2004).
5. **Sato, K., Hibara, A., Tokeshi, M., Hisamoto, H., Kitamori, T.**, “Microchip-based chemical and biochemical analysis systems” *Adv. Drug Deliv. Rev.* **55**, 379-391, (2003).
6. **Leoni, L., Desai, T.A.**, “Micromachined biocapsules for cell-based sensing and delivery” *Adv. Drug Deliv. Rev.* **56**, 211-229, (2004).
7. **Grayson, A.C.R., Shawgo, R.S., Li, Y., Cima, M.J.**, “Electronic MEMS for triggered delivery” *Adv. Drug Deliv. Rev.* **56**, 173-184, (2004).
8. **Hilt, J.Z., Peppas, N. A.**, “Microfabricated drug delivery devices” *Int. J. Pharm.* **306**, 15-23, (2005).
9. **Lu, Y., Chen, S.C.**, “Micro and nano-fabrication of biodegradable polymers for drug delivery” *Adv. Drug Deliv. Rev.* **56**, 1621-1633, (2004).
10. **He, Q., Liu, Z., Xiao, P., He, N., Lu, Z.**, “Angular evaluation to quantify planar distortions of PDMS stamps in soft lithography” *Mater. Chem. Physics*, **83**, 60-65, (2004).
11. **Rogers, J.A., Nuzzo, R.G.**, “Recent progress in soft lithography” *Materialstoday*, **8 (2)**, 50-56, (2005).
12. **Armani, D.K., Liv., C.** “Microfabrication technology for polycaprolactone, a biodegradable polymer” *J. Micromech. Microeng.* **10**, 80-84, (2000).
13. **Tao, S.L, Desai, T.A.**, “Microfabricated drug delivery systems; from particles to pores” *Adv. Drug Deliv. Rev.* **55**, 315-328, (2003).

14. **Henry, S., McAllister, D.V., Allen, M.G., Prausnitz, M.R.**, “Microfabricated microneedles: A novel approach to transdermal drug delivery” *J. Pharm. Sci.*, **87**, 922-925, (1998).
15. **Prausnitz, M.R.**, “Microneedles for Transdermal Drug Delivery” *Adv. Drug Deliv. Rev.*, **56**, 581-587, (2004).
16. **Park, J-H., Allen, M.G., Prausnitz, M.R.**, “Biodegradable polymer microneedles: Fabrication, mechanics and transdermal drug delivery” *J. Control. Release*, **104**, 51-66, (2005).
17. **Mukejee, E.V., Collins, S.D., Isseroff, R.R., Smith, R.L.** “Microneedle array for transdermal biological fluid extraction and in situ analysis” *Sensors Actuat, A* (**114**), 267- 275, (2004).
18. **Razzacki, S.Z., Thwar, P.K., Yang, M., Ugaz, V.M., Burns, M.A.**, “Integrated microsystems for controlled drug delivery” *Adv. Drug. Deliv. Rev.* **56**, 185-198, (2004).
19. **McAllister, D.V., Wang, P.M., dawis, S.P., Park, J-h., Canatella, p.J., Allen, M.G., Prausnitz, M.R.**, “ Microfabricated needles for transdermal delivery of macromolecules and nanoparticles: Fabrication methods and transport studies” *Procceding of the National Academy of Science of the United States of America*, **100(24)**, 13755-13760, (2003).
20. **Martanto, W., Davis, S.P., Holiday, N.R., Wang, J., Gill, H.S., Prausnitz., M.R.** ”Transdermal delivery of insülin using microneedles in vivo” *Proceedings of International Symposium on Controlled Release Bioactive Material*, No: **666**, (2003).
21. **Matriano, J.A. Cormier, M.J., Johnson, J., Young, W.A., Buttery, M., Nyam, K., Daddona, P.E.**, “Macroflux® microprojection array patch technology: A new and efficient approach for intracutaneous immunization” *Pharm. Res*, **19**, 63-70, (2002).
22. **Cormier, M.B., Johnson, B., Ameri, M., Nyam, K., Libiran, L., Zhang, D.D. Daddona, P.**, “Transdermal delivery of desmopressin using a coated microneedle array patch system” *J. Control. Release*, **97**, 503-511, (2004).
23. **Lin, W., Cormier, M., Samiee, A., Griffin, A., Johnson, B., Teng, C-L., Hardee, G.E., Daddona, P.E.**, “Transdermal delivery of antisense oligonucleotides with microprojection patch (Macroflux®) technology” *Pharm. Res*, **18 (12)**, 1789-1793, (2001).

24. **Zahn, J.D., Talbot, N.H., Liepmann, D., Pisano, A.P.** "Microfabricated polysilicon microneedles for minimally invasive biomedical devices" *Biomed. Microdev*, **2(4)**, 295-303 (2000).
25. **Davis, S.P., Landis, B.J., Adams, Z.H., Allen, M.G., Prausnitz, M.R.**, "Insertion of microneedles into skin: measurement and prediction of insertion force and needle fracture force" *J. Biomechanics*, **37**, 1155-1163, (2004).
26. **Santini Jr, J.T., Cima, M.J., Langer, R.**, "A Controlled -release microchip" *Nature*, **397**, 335-338, (1999).
27. **Cao, L., Mantell, S., Polla, D.**, " Design and stimulation of an implantable medical drug delivery system using microelectromechanical systems technology" *Sensors Actuat*, **A 94**, 117-125, (2001).
28. **Teymoori, M.M., Abbaspour-Sani, E.**, "Design and smulation of a novel electrostatic peristaltic micromachined pump for drug delivery applications" *Sensors actuat. A* **117**, 222-229, (2005).
29. **Low, L-M., Seetharaman, S., He, K-Q., Madou, M.J.**, "Microactuators toward microvalves for responsive controlled drug delivery" *Sensors Actuat*, **B 67**, 149-160, (2000).
30. **Beebe, D.J., Moore, J.S., Bauer, J.M., Yu, Q., Liu, R.H., Devadoss, C., Jo, B-H.**, " Functional hydrogel structures for autonomous flow control inside microfluidic channels" *Nature*, **404**, 588-590, (2000).
31. **Tao, S.L., Lubeley, M.W., Desai, T.A.**, "Bioadhesive Poly(methyl methacrylate) microdevices for controlled drug delivery" *J. Control. Release*, **88**, 215-228, (2003).
32. **Ahmed, A., Bonner, C., Desai, T.A.**"Bioadhesive microdevices with multiple reservoirs: a new platform for oral drug delivery" *J. Control. Release*, **81**, 291-306, (2002).
33. **Lehr, C.-M.**, "Lectin-mediated drug delivery: The second generation of bioadhesives" *J. Control. Release* , **65**, 19-29, (2000).
34. **Ponchel, G., Irache, J-M.**, "Specific and non-specific bioadhesive particulate systems for oral delivery to the gastrointestinal tract" *Adv. Drug Deliv. Rev*, **34**, 191-219, (1998).
35. **Carreno- Gomez, B., Woodley, J.F., Florence, A.T.** "Studies on the uptake of tomato lectin nanoparticles in everted gut sacs" *Int. J. Pharm*, **183**, 7-11, (1999).

36. **Desai, T.A., West, T., Cohen, M., Boiarski, T., Rampersaud, A.,** “Nanoporous microsystems for islet cell replacement” *Adv. Drug Deliv. Rev.*, **56**, 1661-1673, (2004).
37. **Desai, T.A., Hansford, D.J., Ferrari, M.,** “Micromachined interfaces: new approaches in cell immunoisolation and biomolecular separation, *Biomol. Eng.*, **17**, 23-36, (2000).
38. <http://www.chiprx.com/products.html> (10/11/2006)
39. <http://www.mchips.com/mchipsrech.html> (10/11/2006)
40. **Prescott, J.H., Lipka, S., Baldwin, s., Sheppard Jr,N.F., Maloney, J.M., Coppeta, J., Yomtov, B., Staples, M.A., Santini Jr, J.T.,** ”Chronic, programmed polypeptide delivery from an implanted, multireservoir microchip device” *Nature Biotechnology*, **24**, 437-438, (2006).

Received: 27.03.2007

Accepted: 21.05.2007