

مقایسه روش‌های مختلف ساخت آرایه‌های میکروسوزنی

هاجر مقدس

گروه مهندسی مکانیک، دانشگاه یاسوج،
یاسوج، ایران

میکروسوزن‌ها، ساختارهایی میکرونی هستند که امکان دارورسانی، واکسیناسیون و نمونه‌برداری از ارگان‌های مختلف را فراهم می‌کنند. استفاده از میکرونیدل‌ها نیاز به مهارت و آموزش خاصی ندارد، دوز مصرفی را به صورت چشم‌گیری کاهش می‌دهد و امکان رهایش زمان‌مند دارو را فراهم می‌کند. مزایای متعدد میکرونیدل‌ها نسبت به روش‌های دیگری دارورسانی، توجه پژوهشگران زیادی را در به‌کارگیری این فناوری جدید جلب کرده است. میکروسوزن‌ها از مرتبه میکرون تا میلی‌متری با به‌کارگیری تکنولوژی ریزساختی (میکروفیریکشن) با استفاده از انواع فلزات، سیلیکون و پلیمرها ساخته می‌شوند. تاکنون روش‌های متنوعی برای ساخت میکرونیدل‌ها ارائه شده است.

در این مقاله روش‌های متعارف و پرکاربرد ساخت انواع میکرونیدل به همراه مزیت‌ها و محدودیت‌های آن‌ها برحسب پارامترهای مؤثر در انتخاب میکرونیدل ارائه شده است. عوامل مؤثری مانند نوع دارو، مکانیزم موردنظر برای دارورسانی، ابعاد، هندسه، کاربرد و جنس ماده سازنده میکرونیدل و همچنین ابزار در دسترس، منجر به انتخاب روش‌های متفاوتی برای ساخت میکرونیدل‌ها می‌شود. از میان روش‌های ریزساختی موجود، روش ریخته‌گری قابلیت تولید انواع مختلف میکرونیدل‌ها را دارد از این رو، بیشترین استقبال را داشته است. روش ریخته‌گری ساده و ارزان است و قابلیت تولید در تیراژ بالا را دارد. روش‌های حکاکی یون و اکنتی عمیق و اچ پلاسما، قابلیت تولید میکرونیدل‌هایی بسیار مشابه را با طرح اولیه و با دقت بسیار بالایی دارند؛ با این حال به دلیل نیاز به تجهیزات پیشرفته و گران، فرد ماهر و فرآیند پیچیده و زمان‌بر، قابلیت تولید انبوه را ندارند. در این میان پرینت سه‌بعدی با فرآیندهای تمام‌اتوماتیک گزینه مناسبی برای انتخاب است.

نویسنده مسئول:
هاجر مقدسیاسوج، خیابان دانشجو، دانشگاه یاسوج
پست الکترونیک:

h.moghadas@yu.ac.ir

کلیدواژه‌ها: میکرونیدل، دارورسانی، تزریق محلی، روش ساخت

دریافت مقاله: ۱۴۰۲/۰۳/۱۶ پذیرش مقاله: ۱۴۰۲/۰۶/۰۶

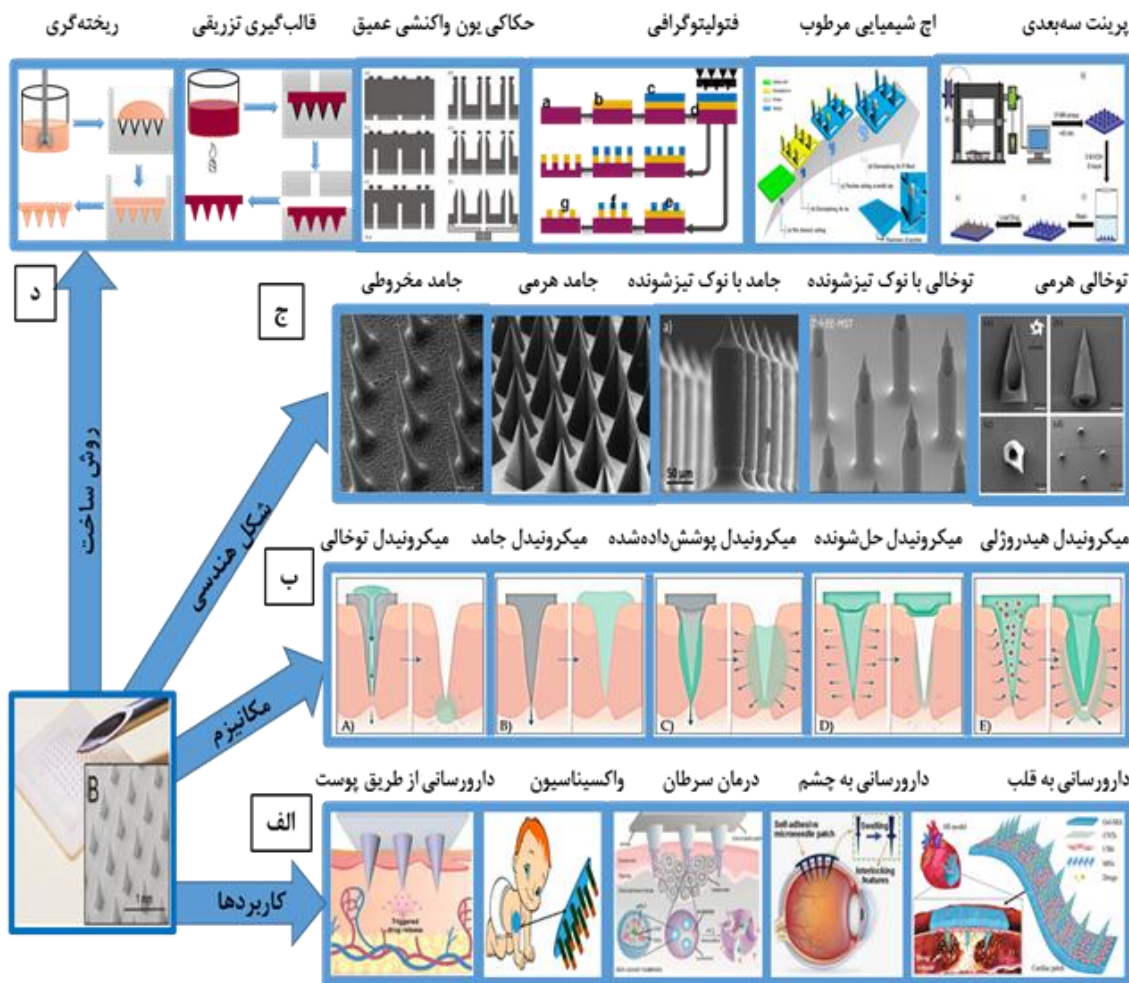
پوست و زیبایی؛ تابستان ۱۴۰۲، دوره ۱۴ (۲): ۹۹-۱۱۳

تعارض منافع: اعلام نشده است.

مقدمه

ساخته‌شده در محدوده ۱۰۰ تا ۱۲۰۰ میکرومتر برای طول و محدوده ۵۰ تا ۵۰۰ برای عرض پایه گزارش شده است^۱. طول MNها به‌اندازه‌ای است که به درم نفوذ می‌کنند؛ ولی به رشته‌های عصبی و مویرگ‌های خونی نمی‌رسند بنابراین، موجب تحریک اعصاب پوستی یا سوراخ‌شدن رگ‌های خونی پوستی نمی‌شوند. ابعاد موردنیاز در میکرونیدل‌ها یکی از چالش‌های انتخاب روش مناسب برای تولید میکرونیدل است. همانگونه که در شکل ۱ مشاهده

در سال‌های اخیر، سوزن‌های میکرونی یا میکرونیدل‌ها (Microneedles) به‌عنوان یک روش جدید برای دارورسانی و درمان بیماری به‌صورت محلی، از طریق پوست یا دیگر ارگان‌ها موردتوجه محققان بسیاری قرار گرفته‌است^{۱-۳}. میکروسوزن‌ها، سوزن‌هایی با اندازه میکرونی هستند که به‌صورت منفرد یا به‌صورت چندگانه در آرایه‌هایی کوچک قرار می‌گیرند. میکرونیدل‌ها با ابعاد، هندسه‌ها و مواد مختلفی ساخته شده‌اند. ابعاد میکرونیدل‌های



شکل ۱: میکرونیدل‌ها^{۱۳}. الف) کاربرد میکرونیدل‌ها در دارورسانی از طریق پوست^{۱۴}، واکسیناسیون نوزادان^{۱۵}، درمان سرطان^{۱۶}، دارورسانی به چشم^{۱۷} و قلب^{۱۸}. ب) مکانیزم‌های مختلف دارورسانی در میکرونیدل‌ها و انواع آن‌ها^{۱۹}، میکرونیدل توخالی، میکرونیدل جامد، میکرونیدل پوشش داده‌شده، میکرونیدل حل‌شونده و میکرونیدل هیدروژلی. ج) اشکال مختلف هندسی میکرونیدل وجود دارد؛ مانند مخروطی^{۲۰}، هرمی^{۲۱}، استوانه‌ای با نوک تیزشونده^{۲۲}، توخالی با نوک تیزشونده^{۲۳}، هرمی توخالی^{۲۴} و انواع دیگر. د) روش‌های متداول ساخت میکرونیدل شامل ریخته‌گری^{۱۱}، قالب‌گیری تزریقی^{۱۱}، حکاکی یون واکنشی عمیق^{۲۴}، فتولیتوگرافی^{۲۵}، لیتوگرافی کششی^{۲۶}، اچ شیمیایی مرطوب^{۲۷} و پرینت سه‌بعدی^{۲۸} است.

میکرونیدل‌های پوشش داده‌شده (Coated MNs)، میکرونیدل‌های توخالی (Hollow MNs)، میکرونیدل‌های هیدروژلی (Hydrogel MNs) و میکرونیدل‌های حل‌شونده (Dissolvable MNs)^۵. میکرونیدل‌های جامد به‌عنوان سوراخ‌کننده مورد استفاده قرار می‌گیرند. علی‌رغم اینکه پوست ساختاری متخلخل دارد؛ ولی داورهایی که مولکول‌های بزرگی دارند نمی‌توانند از آن عبور کنند.

می‌شود، میکرونیدل‌ها در اشکال مختلف مخروطی، هرمی، استوانه‌ای با نوک تیزشونده، استوانه‌ای با نوک پخ‌شده و هم‌چنین اشکال پیچیده‌تر طراحی و ساخته شده‌اند. ساخت هر کدام از این اشکال محدودیت‌های خاصی را در انتخاب روش‌های ساخت ایجاد می‌کند.^۵ میکرونیدل‌ها براساس مکانیزمی که برای دارورسانی در آن‌ها به کار می‌رود دسته‌بندی می‌شوند، از جمله میکرونیدل جامد (Solid Microneedles)،

مواد مورد استفاده برای ساخت میکرونییدل باید زیست سازگار بوده، قابلیت حمل دارو و استحکام کافی برای سوراخ کردن پوست را داشته باشند. محدودیت‌های انتخاب ماده سازنده میکرونییدل نیز چالشی در انتخاب روش مناسب و کارآمد در ساخت میکرونییدل‌ها است که لازم است به آن توجه ویژه شود.

اصلی‌ترین چالش در تولید میکرونییدل‌ها، محدودیت‌های فناوری دستگاه‌های ساخت میکرونی (Micro Fabrication Device) است^{۲۹،۳۰}. توسعه و پیشرفت فناوری ساخت میکرونی باعث تسهیل ساخت میکرونییدل‌ها خواهد شد. روش‌های مختلف ساخت در تولید ابعاد دلخواه از مرتبه میکرومتر محدودیت دارند. کیفیت سطح و هم‌چنین هندسه میکرونییدل نیز در روش‌های مختلف با هم فرق دارد. به‌علاوه بسته به جنس ماده‌ای که قرار است میکرونییدل با آن ساخته شود، روش انتخابی برای ساخت آن متفاوت می‌شود.

در این مقاله روش‌های مختلفی که تاکنون برای ساخت میکرونییدل‌ها به کار رفته است معرفی و مزایا، معایب و محدودیت‌های هر روش برای ساخت انواع میکرونییدل‌ها براساس مکانیزم دارورسانی آن‌ها بیان می‌شود. لازم به ذکر است که میکرونییدل‌های پوشش داده شده در واقع همان میکرونییدل‌های جامد هستند که سطوح آن‌ها توسط پوشش‌های زیستی پوشانده شده است. در این مقاله به جزئیات روش‌های پوشش‌دهی میکرونییدل‌های پوشش داده پرداخته نمی‌شود.

انواع روش‌های پرکاربردی که تاکنون برای ساخت میکرونییدل‌ها به کار رفته عبارت است از ریخته‌گری (Casting Method)^{۱۱}، قالب‌گیری تزریقی (Injection Molding)^{۱۱}، حکاکی یون واکنشی عمیق (DRIE)^{۲۴}، لیتوگرافی (Lithography)^{۳۱}، حکاکی مرطوب (Wet Etching)^{۲۷} و پرینت سه‌بعدی (3D-Printing)^{۳۲}.

میکرونییدل‌های سالیید با ایجاد سوراخ‌های میکرونی در سطح پوست باعث افزایش نفوذپذیری پوست برای داروهایی با مولکول‌های کوچک و بزرگ می‌شوند.^۷ میکرونییدل‌های پوشش داده شده در واقع همان میکرونییدل‌های سالیید هستند که سطح آن‌ها با دارو پوشش داده شده به درون پوست، لایه دارویی با جذب آب میان‌بافتی درون پوست حل می‌شود، سپس بدنه اصلی میکرونییدل از پوست خارج می‌شود.^{۲۱}

میکرونییدل‌های توخالی نمونه‌های مینیاتوری سوزن‌های معمولی تزریق دارو هستند. MN‌های توخالی برای استخراج و جمع‌آوری ISF از بدن نیز مورد استفاده قرار می‌گیرند. علاوه بر این، تعدادی از پژوهشگران با پرکردن قسمت مغزی MN توخالی پلیمری با استفاده از فلزات مختلف، از آن‌ها به‌عنوان الکتروود یا حسگر زیستی استفاده کردند. ساخت سوزن‌های توخالی از مرتبه میکرومتر، چالش‌های خاص ایجاد حفرات میکرومتری را به همراه دارد.^۸ میکرونییدل‌های هیدروژلی به محض ورود به پوست، آب میان‌بافتی را جذب می‌کنند و دچار افزایش حجم می‌شوند، سپس داروی تعبیه شده در این ماده به درون بافت نفوذ می‌کند. در انتها میکرونییدل‌های هیدروژلی از پوست خارج می‌شوند.^۹

میکرونییدل‌های حل‌شونده هم‌زمان یا پس از انتقال دارو درون بافت حل می‌شوند.^۵ نوع دیگر میکرونییدل، میکرونییدل متخلخل است که برای جمع‌آوری آب میان‌بافتی به کار می‌رود.^{۱۰} میکرونییدل‌های متخلخل، نسل جدید میکرونییدل‌ها هستند بنابراین، تعداد اندکی گزارش از آن‌ها وجود دارد.^{۱۱} مواد مختلفی مانند سیلیکون (Silicon)، انواع فلزات، سرامیک، شیشه سیلیکا (Silica Glass)، کربوهیدرات و پلیمرهای مختلف در ساخت انواع میکرونییدل‌ها به کار رفته‌اند.^{۱۲}

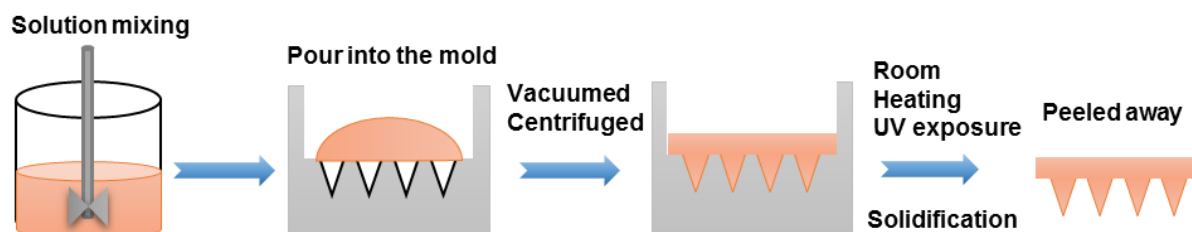
جدول ۱: مقایسه روش‌های ساخت انواع میکرونییدل و مزایا و معایب آن‌ها.

روش ساخت	میکرونییدل‌های قابل ساخت	مزایا	معایب
ریخته‌گری	جامد، هیدروژلی، حل‌شونده و توخالی (گزارشات اندک)	ساده‌ترین و کم‌هزینه‌ترین روش قابلیت تولید انبوه مناسب برای انواع مواد سازنده	چالش ایجاد نوک تیز در میکرونییدل‌ها
قالب‌گیری تزریقی	جامد، توخالی (گزارشات اندک)	ساده و کم‌هزینه قابلیت تولید انبوه	محدودیت جنس ماده (مناسب برای تولید MNهای پلی‌کربنات) نامناسب برای مواد حساس به حرارت نامناسب برای مواد دارای نشانگر زیستی
حکاکی یون واکشی عمیق	جامد، توخالی	قابلیت ایجاد نسبت طول به عرض بالا توانایی ایجاد حفره با نسبت ابعادی بالا ایجاد سوراخ‌های شیب‌دار قابلیت ساخت سطوح بسیار صاف	نیاز به دستگاه‌های پیچیده و گران‌قیمت نیاز به فرد ماهر آموزش عملیات پیچیده، حساس و زمان‌بر
لیتوگرافی	جامد، توخالی	این روش به همراه اچ، قادر به تولید مشابه‌ترین MNها با طرح اولیه است.	نیاز به دستگاه‌های پیچیده و گران‌قیمت فرآیندهای چندمرحله‌ای پیچیده و زمان‌بر
لیتوگرافی کششی	جامد	به تجهیزات پیچیده‌ای نیاز ندارد. روش انجام ساده و سریع است. قابلیت تولید انبوه	عدم قابلیت کنترل در ساخت MN از نظر اندازه و ابعاد نامناسب برای مواد و نشانگرهای زیستی حساس به حرارت
حکاکی مرطوب	جامد	نیاز به تجهیزات پیچیده نیست.	حساسیت زیاد به غلظت محلول‌های شیمیایی و هم‌چنین مدت زمانی که در مجاورت نمونه قرار دارند. احتمال انحلال ماسک طی فرآیند تولید چالش ایجاد نوک تیز نامناسب برای تولید اشکال مخروطی و هرمی
پرینت سه‌بعدی	جامد، توخالی	قابلیت تولید انواع هندسه‌های بسیار پیچیده مراحل مختلف ساخت نمونه به‌صورت خودکار انجام می‌شود و نیاز به عملیات دستی نیست.	نیاز به دماهای بالا و نامناسب برای مواد و نشانگرهای زیستی حساس به حرارت محدودیت در مواد قابل پرینت گران‌بودن دستگاه پرینت سه‌بعدی

روش ریخته‌گری

روش ریخته‌گری به‌عنوان پرکاربردترین روش برای ساخت میکرونییدل‌ها گزارش شده است^{۱۱}. در فرآیند ریخته‌گری، یک ماده مایع در قالبی که حاوی حفره‌های توخالی با هندسه دلخواه است، ریخته می‌شود. نمونه موردنظر با گذشت زمان در شرایط اتاق، تحت تابش نور UV یا با حرارت‌دادن و پختن جامد

می‌شود. در این فرآیند معمولاً نمونه‌ها را در خلأ قرار می‌دهند یا سانتریفیوژ می‌کنند تا هوای محبوس‌شده درون ماده سازنده میکرونییدل آزاد شود. بدین ترتیب محلول می‌تواند به محدوده انتهایی حفره‌های قالب برسد و سوزن‌هایی با نوک تیز ایجاد شود. پس از جامدشدن سوزن‌ها، آن‌ها را از قالب خارج می‌کنند. فرآیند ریخته‌گری به‌صورت شماتیک در شکل ۲ نشان



شکل ۲: فرآیند ریخته‌گری^{۱۱}.

ساخته شده بود^{۳۵}. در کار دیگری از یک سوزن پزشکی G30 به عنوان قالب برای ساخت MN توخالی استفاده شد. در کار دیگری، مخلوطی از ابریشم با D - سوربیتول و گلوکز اکسیداز در قالب PDMS ریخته شد، سپس سیم‌های فلزی پوشش داده شده با آنزیم برای ایجاد حفره مرکزی MN توخالی در قالب وارد شد. پس از خشک شدن به عنوان مبدل‌های الکتروشیمیایی برای نظارت مداوم بر گلوکز استفاده شدند^{۳۶}.

MN‌های هیدروژلی عموماً با ریخته‌گری مخلوط‌های آبی در معرض حرارت یا اشعه ماورای بنفش ساخته می‌شوند. به عنوان مثال، MN‌های هیدروژل از مخلوط آبی پلی‌هیدرولیز شده (متیل - وینیل اتر - کو - مالتیک انیدرید) و پلی (اتیلن گلیکول) با حرارت دادن تهیه و برای تشخیص لیتیوم استفاده شدند^{۳۷}. MN‌های هیدروژلی ساخته شده از اسید هیالورونیک متاکریله شده، پلی‌آکریل، پلی‌وینیل الکل و کیتوزان و متاکریلویل ژلاتین برای سنجش فلورسانس نوری، DNA بدون سلول، اندازه‌گیری گلوکز و سنجش اوره به کار رفتند^۹. با توجه به خواص هیدروژل، روش ریخته‌گری مناسب‌ترین روش ساخت برای هیدروژل MNs است.

روش ریخته‌گری متداول‌ترین روشی است که برای ساخت MN‌های متخلخل گزارش شده است. MN‌های متخلخل از جنس مونومر آکریلات، فرمال پلی‌وینیل با محلول‌های آبی پلی‌وینیل الکل در آب و نشاسته، محلول فرمالدئید، n - پنتان و اسید سولفوریک و MN‌های متخلخل PDMS با استفاده از مخلوط

داده شده است. با استقبال پژوهشگران حوزه‌های مختلف برای ساخت میکرونییدل‌ها به روش ریخته‌گری، هم‌اکنون قالب‌های پیش‌ساخته سیلیکونی به صورت تجاری در بازار عرضه می‌شوند^{۳۳}.

روش ریخته‌گری برای ساخت تمامی انواع مختلف میکرونییدل‌ها به کار می‌رود. پرکاربردترین روش برای ساخت MN‌های جامد روش ریخته‌گری است. میکرونییدل‌های جامد ساخته شده با این روش برای ایجاد منافذ در پوست برای استخراج ISF، اندازه‌گیری pH، تشخیص نشانگرهای زیستی، تشخیص گلوکز و سنجش اسیدهای نوکلئیک در گردش به کار رفته‌اند^{۳۴}. روش ریخته‌گری به همراه روش‌های دیگر مانند اچ‌پلازما برای ساخت MN توخالی استفاده می‌شود. در یکی از تحقیقات از MN‌های سیلیکونی جامد به عنوان قالب اصلی برای ساخت MN توخالی پلیمری استفاده شد. در آن کار، یک کامپوزیت پلیمری رسانا از PMMA با کربن سبک (CB)، در N-Methyl-2-Pyrrolidone (NMP) در قالب اصلی ریخته شد و سپس با پلازما O₂-CF₄ اچ و سپس نمونه با نیکل پوشش داده شد. در ادامه با انحلال کامپوزیت پلیمری از درون نمونه، نوک باز MN‌های توخالی ایجاد شد. در مرحله نهایی، سطح MNs با یک لایه نازک طلا پوشانده شد. نمونه‌های دیگری از MN‌های توخالی که به روش ریخته‌گری ساخته و گزارش شده‌اند که در آن‌ها قالب‌های متفاوتی به کار رفته است. در یکی از کارها قالب اصلی با استفاده از سیلیکون پلیمریزاسیون به صورت پرینت سه بعدی

پس از اصلاح سطحی به‌عنوان الکتروود برای سنجش آنتی‌بیوتیک بتالاکتام، تئوفیلین، الکترون لاکتات اکسید، فنوکسی متیل‌پنی‌سیلین در داوطلبان انسان سالم، تشخیص غلظت آنتی‌بیوتیک β لاکتام و گلوکز مورد استفاده قرار گرفتند.^{۳۹}

علی‌رغم اینکه این روش برای تولید MNهای جامد بسیار مورد استقبال است؛ ولی برای تولید MNهای توخالی زیاد کاربرد ندارد. در یک پژوهش MNهای توخالی پلیمری به روش قالب‌گیری تزریقی در یک قالب فولاد ض زنگ با کربن بالا ساخته شدند. قالب فولادی در کار مذکور با استفاده از یک ماشین کنترل عددی کامپیوتری (CNC) ساخته شده است.^{۴۰}

قالب‌گیری تزریقی روشی ساده و کم‌هزینه با قابلیت تولید انبوه است که معمولاً برای تولید MNهای پلی‌کربنات استفاده می‌شود. در این روش نیاز به تجهیزات پیچیده نیست و به‌راحتی در هر آزمایشگاهی می‌توان آن را انجام داد. ساخت میکرونیدل به این روش نیاز به تخصص و آموزش خاصی ندارد. با این حال از آنجا که این روش نمونه در طول فرآیند تولید ذوب می‌شود، برای ساخت مواد حساس به حرارت و هم‌چنین مواد دارای نشانگر زیستی مناسب نیست؛ زیرا دماهای بالا اثربخشی نشانگرهای زیستی را کاهش داده یا از بین می‌برد.

حکاک‌یون واکنشی عمیق (DRIE)

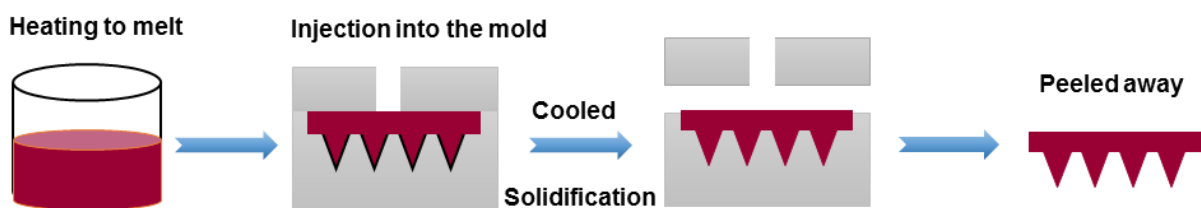
روش DRIE قابلیت تولید ساختارهایی با نسبت ابعاد بالا (High Aspect Ratio) و هندسه‌های پیچیده را دارد.^{۴۱،۴۲} در این روش از یک فرآیند اچ بسیار

PDMS و نمک و دوغاب و رزین ساخته شده‌اند.^{۱۱} روش ریخته‌گری، ساده‌ترین و کم‌هزینه‌ترین روش ریزساخت است که اغلب برای تولید MN استفاده می‌شود. در این تکنیک به ابزارهای گران قیمت و تکنولوژی بالا نیاز نیست. در این روش می‌توان MNهایی با طرح و ابعاد متنوع مشابه قالب اصلی تهیه کرد. با این حال، برای داشتن نوک تیز و گوشه کاملاً پرشده، نمونه نیاز به سانتریفیوژ یا وکیوم دارد. روش ریخته‌گری مناسب‌ترین روش ساخت برای هیدروژل MNs است. برخلاف MNهای جامد، تنها چند مقاله روش ریخته‌گری را برای ساخت MNs توخالی گزارش کردند. یکی از دلایل آن می‌تواند مشکلات و چالش‌های تولید قالب اصلی برای MNهای توخالی باشد. با این حال، پیشرفت‌هایی در آینده پیش‌بینی می‌شود.

قالب‌گیری تزریقی

قالب‌گیری تزریقی پس از ریخته‌گری، بیشترین کاربرد را در ساخت میکرونیدل‌ها دارد. در قالب‌گیری تزریقی، مواد مذاب به داخل قالب تزریق می‌شوند سپس تحت شرایط کنترل شده سرد و جامد می‌شوند. روش قالب‌گیری تزریقی به‌صورت شماتیک در شکل ۳ نشان داده شده است.

میکرونیدل‌های تولیدشده در این روش معمولاً از جنس انواع پلیمرها مانند پلی‌کربنات ساخته شده‌اند.^{۳۸} قالب‌های مورد استفاده در این روش از بسترهای مس - تنگستن یا فولاد ضدزنگ با استفاده از آسیاب تخلیه الکتریکی (Electric Discharge Milling) ساخته می‌شود. میکرونیدل‌های جامد تولیدشده با این روش



شکل ۳: فرآیند قالب‌گیری تزریقی.^{۱۱}

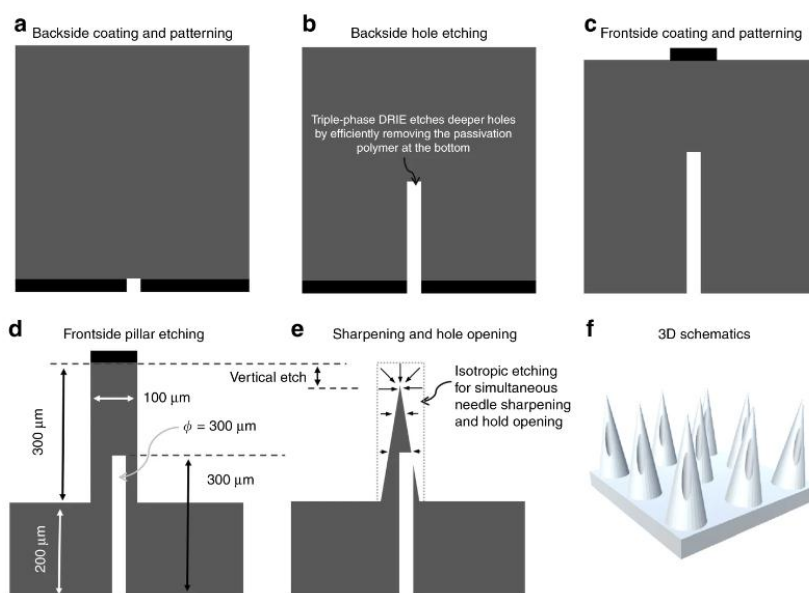
کرده‌اند. معمولاً پس از DRIE برای تیز کردن نوک سوزن از روش اچ HNA (اسید هیدروفلوئوریک، اسید نیتریک و اسید استیک) یا اکسیداسیون مرطوب و نوار اکسید متوالی استفاده شد. MNهای سیلیکونی توخالی به‌عنوان حسگرهای زیستی که عمدتاً سنجش گلوکز است، استفاده شدند.^{۴۳}

توانایی ایجاد حفره با نسبت ابعادی بالا و سوراخ DIRE آن‌را به کاندیدای مناسبی برای ساخت MNهای توخالی تبدیل کرده است. مهم‌ترین مزیت روش DIRE ایجاد سوراخ‌های عمیق و شیب‌دار با نسبت ابعاد بالا است. به‌علاوه این روش قابلیت ساخت سطوح بسیار صاف را دارد. میکرونیدل‌های تولیدشده به این روش دارای سطح صافی هستند.

نسبت طول به عرض در این میکرونیدل‌ها بالاست با این حال، در این روش به دستگاه‌های پیچیده و گران قیمت نیاز است که معمولاً در همه آزمایشگاه‌ها وجود ندارد. انجام این فرآیندها نیاز به فرد ماهر آموزش‌دیده دارد. تمام فرآیندها در یک اتاق تمیز (Clean Room) و با عملیات پیچیده دقیق و حساسی انجام می‌شود. علاوه‌بر این فرآیند در مقایسه با

ناهمسانگرد استفاده می‌شود. با استفاده از DRIE می‌توان میکرونیدل‌هایی با طول بلند برای نفوذ عمیق، سوراخ‌ها و حفره‌هایی در سطح شیب‌دار ایجاد کرد.^{۲۴} به‌طور کلی، برای ساخت MNها از طریق DRIE، ابتدا یک فتوریست SU8 روی یک ویفر سیلیکونی قرار داده می‌شود، سپس ویفر توسط پلاسما اچ (Etched) می‌شود تا نوک سوزن ایجاد شود. ارتفاع MNها از طریق یک فرآیند استاندارد بوش بر روی بستر ایجاد می‌شود. SU8 باقی‌مانده توسط پلاسمای اکسیژن حذف می‌شود و پس از آن یک لایه اکسید سیلیکون با استفاده از یک کوره اکسیژن خشک بر روی نمونه ایجاد می‌شود. اکسید باقیمانده توسط اسید اچ شسته می‌شود و برآمدگی‌های سیلیکونی تیز که همان میکرونیدل‌ها هستند، پدیدار می‌شوند. فرآیندهای مختلف روش حکاکی یون واکنشی عمیق در شکل ۴ نشان داده شده است.

MNهای جامد ساخته‌شده با این روش پس از اصلاح سطحی برای شناسایی نشانگر زیستی در گردش به‌کار رفتند.^{۴۱} مطالعات متعددی ساخت MNهای توخالی با استفاده از DRIE را گزارش



شکل ۴: فرآیند حکاکی یون واکنشی عمیق.^{۴۱}

روش‌های دیگر ساخت میکرونیدل نسبتاً زمان‌بر است.

لیتوگرافی

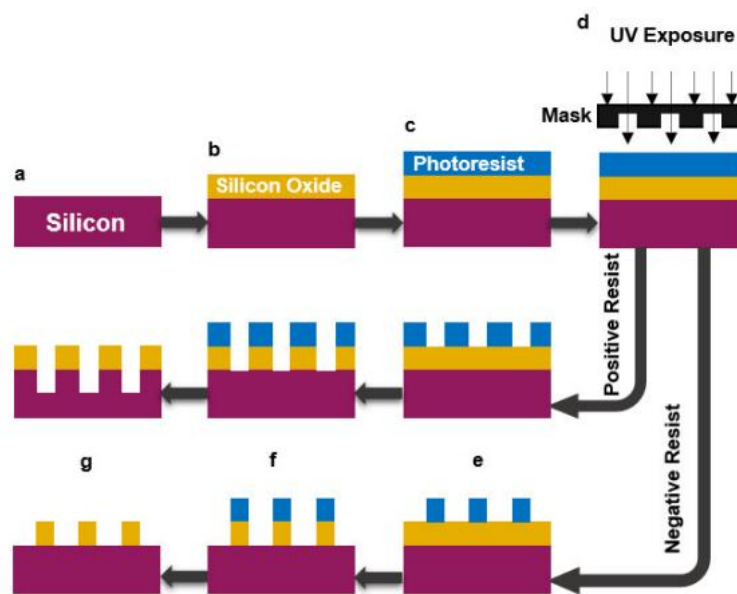
در فتولیتوگرافی، یک لایه ضخیم از مواد مقاوم به نور روی یک ویفر پوشش داده می‌شود، سپس ویفر نرم پخته می‌شود و از طریق یک ماسک میدان تاریک حاوی آرایه‌های موردنظر در معرض نور UV قرار می‌گیرد. نمونه در یک محلول توسعه‌دهنده غوطه‌ور می‌شود تا قسمتی که در معرض نور قرار نگرفته است شسته و حذف شود و سپس با دمای بالا پخته می‌شود. با چندین بار تکرار فرآیند مذکور، ستون‌های موردنظر که MNها را تشکیل می‌دهند، در پایان فرآیند شکل می‌گیرند.^{۲۵} فرآیند لیتوگرافی در شکل ۵ نشان داده شده است.

برای تولید میکرونیدل‌های توخالی معمولاً لازم است که از ترکیبی از چندین فرآیند مانند فتولیتوگرافی استاندارد، اچینگ و DRIE استفاده شود.^{۲۴} MNهای توخالی پلیمری ساخته‌شده به روش لیتوگرافی پس از مسلح‌شدن با مخلوطی از رودیوم و کربن یا فیبر کربن برای سنجش الکتروشیمیایی به کار رفتند.^۸

تکنیک فتولیتوگرافی به همراه اچ قادر به تولید مشابه‌ترین MNها با طرح اولیه می‌باشد. با این حال به دلیل محدودیت‌های ساختی مربوط به این روش، قابلیت تولید انبوه میکرونیدل در این روش وجود ندارد. طرح‌ریزی بستر در لیتوگرافی فرآیندهای چند مرحله‌ای پیچیده هستند و به چندین مرحله سعی - خطا نیاز دارند از این‌رو زمان ساخت در این روش طولانی است. به‌علاوه، در این تکنیک به دستگاه‌های گران‌قیمت ویژه و اتاق تمیز نیاز است که دسترسی به آن‌را محدود و سخت می‌کند.

لیتوگرافی کششی (Drawing Lithography)

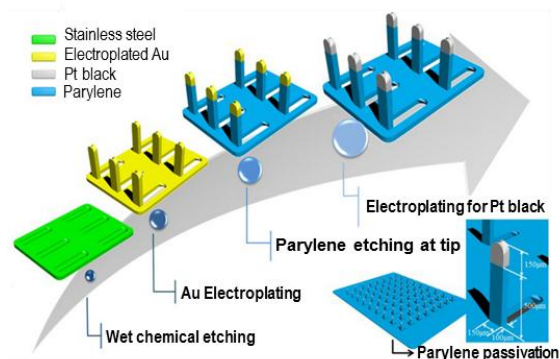
MNهای جامد پلیمرهای را می‌توان با استفاده از روش لیتوگرافی کششی نیز تولید کرد.^{۲۶} در روش لیتوگرافی کششی، مواد سازنده میکرونیدل روی صفحه پایه حرارت داده می‌شوند تا به حالت مذاب درآیند، سپس صفحه دیگری حاوی آرایه‌ای از میکروستون‌ها از طرف بالا به نمونه تماس داده می‌شود، سپس سیستم گرمایش خاموش می‌شود و با بلندکردن و جداکردن صفحه بالایی از صفحه پایینی، مواد مذاب چسبیده به ستون‌ها کش می‌آیند و



شکل ۵: فرآیند لیتوگرافی^{۲۵}.

سپس با ایجاد برش در محل الگو، سوزن‌ها بریده شده و با استفاده از دستگاه جیگ (JIG) به اندازه ۹۰ درجه خم شدند. میکرونیپدل جامد ساخته شده با یک لایه نازک طلا و پس از آن با پاریلین (Parylene) پوشش دهی شد. بر روی نوک میکرونیپدل‌ها، با استفاده از اچ خشک لایه‌ای از پلاتین سیاه ایجاد شد و برای سنجش میزان گلوکز در یک حسگر زیستی بدون آزیتم مورد استفاده قرار گرفت.^{۲۷} مراحل مختلف اچ شیمیایی مرطوب و پوشش دهی میکرونیپدل‌ها در شکل ۷ نشان داده شده است.

در این روش نیاز به تجهیزات پیچیده نیست؛ هرچند مواد شیمیایی خاصی در این روش مورد استفاده قرار می‌گیرد. در این روش می‌بایست غلظت محلول‌های شیمیایی و همچنین مدت زمانی که در مجاورت نمونه قرار دارند به دقت کنترل شود. در اچینگ مرطوب، MN‌های تولید شده در یک بعد ضخامت یکنواخت دارند. ساخت MN‌های مخروطی و هرمی را نمی‌توان با استفاده از این تکنیک انجام داد. علاوه بر این، تولید MN‌های نوک تیز با استفاده از این روش دشوار است. در فرآیند اچینگ مرطوب، احتمال انحلال ماسک محافظت شده وجود دارد که لازم است به آن توجه شود.



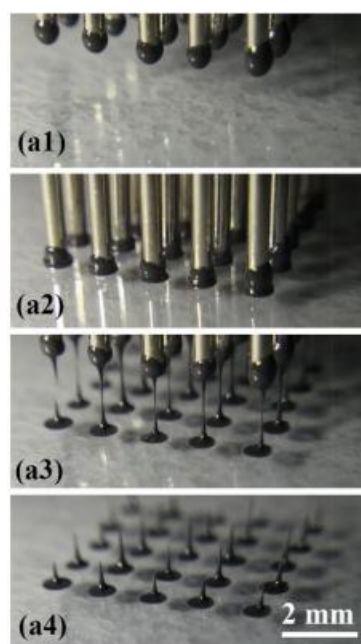
شکل ۷: مراحل مختلف اچ شیمیایی مرطوب و پوشش دهی میکرونیپدل‌ها^{۲۷}.

میکرونیپدل‌های مورد نظر را ایجاد می‌کنند. اجازه داده شد تا نمونه سرد و سپس جامد شود.

مراحل مختلف روش لیتوگرافی کششی در شکل ۶ نشان داده شده است. روش لیتوگرافی کششی به تجهیزات پیچیده‌ای نیاز ندارد و روش انجام آن ساده و راحت است. با این حال، دقت این روش برای تولید MN‌ها از نظر اندازه و ابعاد طراحی از دیگر روش‌های تولیدی MN کمتر است. دمای بالا در لیتوگرافی کششی استفاده از نشانگرهای زیستی حساس به حرارت را در بدنه میکرونیپدل محدود می‌کند.

اچ شیمیایی مرطوب (Wet Chemical Etchant)

در حکاکی مرطوب، با حذف مواد با استفاده از محلول‌های شیمیایی، الگوها بر روی یک بستر پایه ایجاد و با استفاده از یک ماسک بروی بستر منتقل می‌شود. در حین اچ کردن، موادی که توسط ماسک محافظت نمی‌شوند توسط محلول‌های شیمیایی شسته می‌شوند. برای ساخت میکرونیپدل به این روش در تحقیقات پیشین طرح اولیه میکرونیپدل‌های با استفاده از کلرید آهن بر روی بستر فولادی ضدزنگ ایجاد شد.



شکل ۶: مراحل مختلف لیتوگرافی کششی^{۴۵}.

پرینت سه‌بعدی

اخيراً استفاده از تکنولوژی چاپ سه‌بعدی برای ساخت میکرونی‌دیل‌ها مورد توجه قرار گرفته است^{۳۲، ۴۶} و^{۴۷} در دستگاه‌های پرینت سه‌بعدی قطعات با استفاده از یک نقشه کامپیوتری نمونه مورد نظر ساخته می‌شود، (شکل ۸). روش ساخت هندسه‌های سه‌بعدی در این دستگاه‌ها با پیشروی لایه به لایه ساختارهای دوبعدی صفحه‌ای بر روی یکدیگر است.^{۴۸}

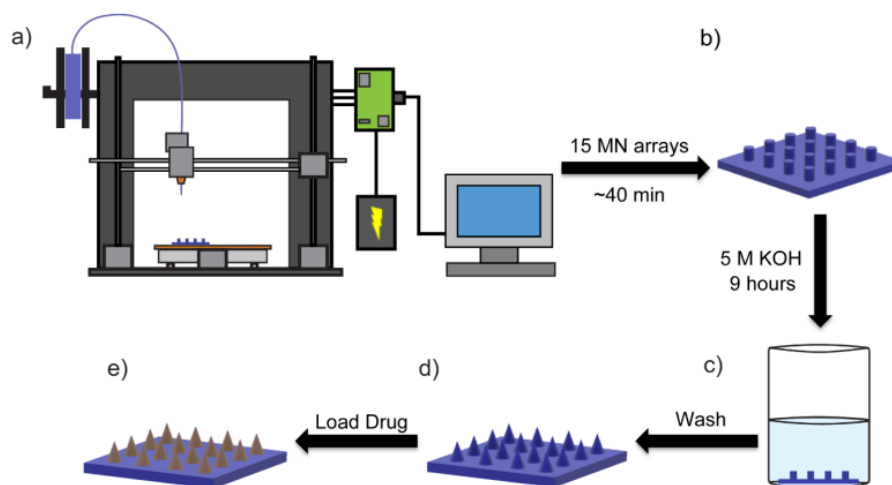
لایه‌هایی از مواد مایع یا ذوب‌شده در صفحه طرح‌ریزی می‌شود، سپس با تاباندن نور به لایه‌های جامد تبدیل می‌شوند. پس از آن لایه بعدی تزریق می‌شود و براساس طرح کامپیوتری در جای مناسب قرار می‌گیرد. لایه‌های دوبعدی بر روی یکدیگر قرار می‌گیرند و ساختاری سه‌بعدی تشکیل می‌دهند. پرینت‌های سه‌بعدی در هر مرحله لایه‌هایی به ضخامت چندین میکرومتر تولید می‌کنند. در پرینت سه‌بعدی انتخاب تکنولوژی چاپ بهینه و ترکیب تشکیل‌دهنده مواد دو عامل مهم و تعیین‌کننده در دست‌یافتن به نتایج مطلوب در ساخت نمونه‌ها هستند.

برای ساخت میکروسوزن‌ها، دو پارامتر وضوح چاپ و خواص مواد بسیار حائز اهمیت هستند. استفاده از پرینت سه‌بعدی بیشتر برای ساخت قالب‌های پلیمری برای تولید میکرونی‌دیل‌ها به روش ریخته‌گری بوده

است.^{۴۹} با این حال مقالات متعددی ساخت میکرونی‌دیل‌های جامد^{۴۶}، توخالی^{۵۰} و هیدروژلی^{۵۱} را با استفاده از پرینتر سه‌بعدی گزارش کرده‌اند.

از جمله مزایای این روش، قابلیت تولید هندسه‌های پیچیده و در مورد میکرونی‌دیل‌ها، سوزن‌هایی شبیه به نیش حشرات است که تولید چنین ساختاری با استفاده از دیگر روش‌های میکروساختی، چالشی و پردردسر و بعضاً غیرممکن است. مراحل مختلف ساخت نمونه در پرینترهای سه‌بعدی به‌صورت خودکار انجام می‌شود و نیاز به عملیات دستی نیست از این‌رو، اثرگذاری خطای انسانی در تولید نمونه‌ها در این روش پایین می‌آید.

علی‌رغم مزایای متعدد استفاده از مواد در دماهای بالا، ساخت میکرونی‌دیل به روش پرینت سه‌بعدی را محدود می‌کنند. به‌علاوه در حال حاضر تنها مواد خاصی مانند پلیمرها، قابلیت پرینت‌شده سه‌بعدی را دارند بنابراین، انواع مختلف موادی که در دیگر روش‌ها برای ساخت میکرونی‌دیل استفاده می‌شوند را نمی‌توان در این روش به‌کار برد. گران‌بودن دستگاه پرینت سه‌بعدی محدودکننده دیگری است که امکان در دست‌بودن برای همگان را ندارد. انواع میکرونی‌دیل‌های جامد، توخالی و هیدروژلی به این روش ساخته شده‌اند.



شکل ۸: مراحل مختلف پرینت سه‌بعدی.^{۲۸}

هندسی طراحی شده، این روش برای تولید انبوه میکرونیدل مناسب نیست.

روش فوتولیتوگرافی به همراه اچ قادر به تولید مشابه ترین MNهای جامد با طرح اولیه است. با این حال همانند روش حکاکی یونی عمیق، به دلیل محدودیت های ساختی، قابلیت تولید انبوه میکرونیدل در این روش وجود ندارد. روش اچ شیمیایی مرطوب، معمولاً برای ساخت میکرونیدل های جامد و پوشش داده شده استفاده می شود. از جمله محدودیت های این روش این است که سطح میکرونیدل های تولید شده کاملاً صاف و یکنواخت نیستند و در این روش نمی توان نوک تیزی برای میکرونیدل ایجاد کرد. همچنین این روش، روش مناسبی برای تولید انواع دیگر MNها نیست.

تولید آرایه های مختلف با ابعاد و هندسه های متفاوت در روش پرینت سه بعدی نسبت به دیگر روش ها راحت است. پرینت سه بعدی قابلیت ساخت هندسه های بسیار پیچیده را دارد با این حال، این روش از نظر ماده قابل پرینت محدودیت دارد. با توجه به توضیحات ارائه شده در مقاله حاضر، برای انتخاب روش مناسب ساخت، لازم است به محدودیت های ساختی و کاربرد خاص میکرونیدل مدنظر توجه شود.

روش های متنوعی برای ساخت انواع میکرونیدل ها ارائه شده است. MNها را می توان با انواع روش های ریخته گری، قالب گیری تزریقی، حکاکی یونی عمیق، لیتوگرافی، لیتوگرافی کششی، اچ مرطوب و پرینت سه بعدی تولید کرد. انتخاب روش مناسب به نوع میکرونیدل بستگی دارد. روش ریخته گری ساده ترین و کم هزینه ترین روشی است که برای تولید انواع MN استفاده می شود. تعداد زیادی از محققان برای ساخت MNهای جامد، پوشش داده شده، هیدروژلی و متخلخل از روش ریخته گری استفاده کرده اند.

روش قالب گیری تزریقی روشی ساده و کم هزینه برای تولید انبوه است. با این حال علی رغم اینکه این روش برای تولید MNهای جامد و پوشش داده شده بسیار مورد استقبال است؛ ولی برای تولید انواع دیگر MNها مخصوصاً میکرونیدل هایی که حاوی مواد حسگر زیستی حساس به دما هستند، مناسب نیست. توانایی ایجاد حفره با نسبت ابعادی بالا و سوراخ در روش حکاکی یونی عمیق، آن را به کاندیدای مناسبی برای ساخت MNهای توخالی تبدیل کرده است. با این حال، در این روش به دستگاه های پیچیده، گران قیمت و فرد ماهر آموزش نیاز دارد و در مقایسه با روش های دیگر ساخت میکرونیدل نسبتاً زمان بر است از این رو علی رغم تولید میکرونیدل هایی بسیار مشابه مدل

References

1. Kulkarni D, Damiri F, Rojekar S, et al. Recent advancements in microneedle technology for multifaceted biomedical applications. *Pharm* 2022; 14: 1097-102.
2. Chen BZ, Zhao ZQ, Shahbazi MA, et al. Microneedle-based technology for cell therapy: Current status and future directions. *Nanoscale Horiz* 2022; 7: 715-28.
3. Guillot AJ, Cordeiro AS, Donnelly RF, et al. Microneedle-based delivery: An overview of current applications and trends. *Pharm* 2020; 12: 569-74.
4. Ebrahiminejad V, Prewett PD, Davies GJ, et al. Microneedle arrays for drug delivery and diagnostics: Toward an optimized design, reliable insertion, and penetration. *Adv Mater Interfaces* 2022; 9: 856-64.
5. Moore LE, Vucen S, Moore AC. Trends in drug-and vaccine-based dissolvable microneedle materials and methods of fabrication. *Eur J Pharm Biopharm* 2022; 1: 1-12.
6. Tariq N, Ashraf MW, Tayyaba S. A review on solid microneedles for biomedical applications. *J Pharm Innov* 2022; 17: 1464-483.

7. Nazary AF, Salimi L, Saghati S, et al. Application of microneedle patches for drug delivery; doorstep to novel therapies. *J Tissue Eng* 2022; 13: 1-14.
8. Carcamo-Martinez A, Mallon B, Dominguez-Robles J, et al. Hollow microneedles: A perspective in biomedical applications. *Int J Pharm* 2021; 599: 120455-20463.
9. Turner JG, White LR, Estrela P, et al. Hydrogel-forming microneedles: Current advancements and future trends. *Macromol Biosci* 2021; 21: 2000307-000315.
10. He YT, Liang L, Zhao ZQ, et al. Advances in porous microneedle systems for drug delivery and biomarker detection: A mini review. *J Drug Deliv Sci Technol* 2022; 74: 103518-03530.
11. Kashaninejad N, Munaz A, Moghadas H, et al. Microneedle arrays for sampling and sensing skin interstitial fluid. *Chemosensors* 2021; 9: 83-95.
12. Aldawood FK, Andar A, Desai S. A comprehensive review of microneedles: Types, materials, processes, characterizations and applications. *Polym* 2021; 13: 2815-831.
13. McConville A, Hegarty C, Davis J. Mini-review: Assessing the potential impact of microneedle technologies on home healthcare applications. *Medicines* 2018; 5: 50-8.
14. Makvandi P, Jamaledin R, Chen G, et al. Stimuli-responsive transdermal microneedle patches. *Mater Today* 2021; 47: 206-22.
15. Pires LR, Vinayakumar K, Turos M, et al. A perspective on microneedle-based drug delivery and diagnostics in paediatrics. *J Pers Med* 2019; 9: 49-63.
16. Wang C, Ye Y, Hochu GM. et al. Enhanced cancer immunotherapy by microneedle patch-assisted delivery of anti-PD1 antibody. *Nano Lett* 2016; 16: 2334-340.
17. Amer M, Chen RK. Self-adhesive microneedles with interlocking features for sustained ocular drug delivery. *Macromol Biosci* 2020; 20: 2000089-0000102.
18. Sun L, Zhu X, Zhang X, et al. Induced cardiomyocytes-integrated conductive microneedle patch for treating myocardial infarction. *Chem Eng J* 2021; 414: 128723-8731.
19. Tucak A, Sirbubalo M, Hindija L, et al. Microneedles: Characteristics, materials, production methods and commercial development. *Micromachines* 2020; 11: 961-72.
20. Hsiao MH, Ye HF, Liu TJ, et al. Drug loading on microneedles. *Adv Chem Eng Sci* 2019; 9: 2204-011.
21. Zafar N, Mahmood A, Sarfraz RM, et al. Simvastatin loaded dissolvable microneedle patches with improved pharmacokinetic performance. *Micromachines* 2022; 13: 1304-316.
22. Andersen TE, Andersen AJ, Petersen RS, et al. Drug loaded biodegradable polymer microneedles fabricated by hot embossing. *Microelectron Eng* 2018; 195: 57-61.
23. Roxhed N, Samel B, Nordquist L, et al. Painless drug delivery through microneedle-based transdermal patches featuring active infusion. *IEEE Trans Med Robot Bionics* 2008; 55: 1063-071.
24. Resnik D, Mozek M, Pecar B, et al. In vivo experimental study of noninvasive insulin microinjection through hollow Si microneedle array. *Micromachines* 2018; 9: 40-51.
25. Moghadas H, Seyedjalil SM. Fabrication of conical microneedles array using photolithography. *J Dermatol Cosmet* 2021; 12: 180-91 (Persian).
16. Lee K, Lee HC, Lee DS, et al. Drawing lithography: Three-dimensional fabrication of an ultrahigh-aspect-ratio microneedle. *Adv Mater* 2010; 22: 483-86.
27. Lee SJ, Yoon HS, Xuan X, et al. A patch type non-enzymatic biosensor based on 3D SUS micro-needle electrode array for minimally invasive continuous glucose monitoring. *Sens Actuators B Chem* 2016; 222: 1144-151.

28. Luzuriaga MA, Berry DR, Reagan JC, et al. Biodegradable 3D printed polymer microneedles for transdermal drug delivery. *Lab Chip* 2018; 18: 1223-230.
29. Rad ZF, Prewett PD, Davies GJ. An overview of microneedle applications, materials, and fabrication methods. *Beilstein J Nanotechnol.* 2021; 12: 1034-046.
30. Jung JH, Jin SG. Microneedle for transdermal drug delivery: Current trends and fabrication. *J Pharm Investig* 2021; 51: 503-17.
31. Wang J, Wang H, Lai L, et al. Preparation of microneedle array mold based on MEMS lithography technology. *Micromachines* 2020; 12: 23-34.
32. Detamornrat U, McAlister E, Hutton AR, et al. The role of 3D printing technology in microengineering of microneedles. *Small* 2022; 18: 2106392-06404.
33. Barrett C, O'Sullivan F, Barry S, et al. Novel surface modified polymer microneedle based biosensors for interstitial fluid glucose detection. *IEEE Sens* 2019; 1: 1-4.
34. Zhang BL, Zhang XP, Chen BZ, et al. Microneedle-assisted technology for minimally invasive medical sensing. *Microchem J* 2021; 162: 105830-5839.
35. Mansoor I, Liu Y, Hafeli U, et al. Arrays of hollow out-of-plane microneedles made by metal electrodeposition onto solvent cast conductive polymer structures. *J Micromech Microeng* 2013; 23: 085011-5019.
36. Zhao L, Wen Z, Jiang F, et al. Silk/polyols/GOD microneedle based electrochemical biosensor for continuous glucose monitoring. *RSC Adv* 2020; 10: 6163-171.
37. Al-Sulaiman D, Chang JY, Bennett NR, et al. Hydrogel-coated microneedle arrays for minimally invasive sampling and sensing of specific circulating nucleic acids from skin interstitial fluid. *ACS Nano* 2019; 13: 9620-628.
38. Juster H, Van-Der-Aar B, de-Brouwer H. A review on microfabrication of thermoplastic polymer-based microneedle arrays. *Polym Eng Sci* 2019; 59: 877-90.
39. Ingle RS, Gill HS. Microneedle coating methods: A review with a perspective. *J Pharm Exper Therap* 2019; 370: 555-69.
40. Mohan AV, Windmiller JR, Mishra RK, et al. Continuous minimally-invasive alcohol monitoring using microneedle sensor arrays. *Biosens Bioelectron* 2017; 91: 574-79.
41. Li Y, Zhang H, Yang R, et al. Fabrication of sharp silicon hollow microneedles by deep-reactive ion etching towards minimally invasive diagnostics. *Microsyst Nanoeng* 2019; 5: 41-52.
42. Roh H, Yoon YJ, Park JS, et al. Fabrication of high-density out-of-plane microneedle arrays with various heights and diverse cross-sectional shapes. *Nanomicro Lett* 2022; 14: 1-19.
43. Bolton CJ, Howells O, Blayney GJ, et al. Hollow silicon microneedle fabrication using advanced plasma etch technologies for applications in transdermal drug delivery. *Lab Chip* 2020; 20: 2788-795.
44. Wang PC, Wester BA, Rajaraman S, et al. Hollow polymer microneedle array fabricated by photolithography process combined with micromolding technique. *IEEE: Eng Med Biol Soc* 2009; 1: 7026-029.
45. Chen Z, Ye R, Yang J, et al. Rapidly fabricated microneedle arrays using magnetorheological drawing lithography for transdermal drug delivery. *ACS Biomater Sci Eng* 2019; 5: 5506-513.
46. Economidou SN, Douroumis D. 3D printing as a transformative tool for microneedle systems: Recent advances, manufacturing considerations and market potential. *Adv Drug Deliv Rev* 2021; 173: 60-69.

47. Dabbagh SR, Sarabi MR, Rahbarghazi R, et al. 3D-printed microneedles in biomedical applications. *Iscience* 2021; 24: 102012-2023.
48. Krieger KJ, Bertollo N, Dangol M, et al. Simple and customizable method for fabrication of high-aspect ratio microneedle molds using low-cost 3D printing. *Microsyst Nanoeng* 2019; 5: 42-53.
49. Sarabi MR, Bediz B, Falo LD, et al. 3D printing of microneedle arrays: Challenges towards clinical translation. *Future Medicine* 2021; 5: 65-70.
50. Economidou SN, Uddin MJ, Marques MJ, et al. A novel 3D printed hollow microneedle microelectromechanical system for controlled, personalized transdermal drug delivery. *Addit Manuf* 2021; 38: 101815-1831.
51. Yao W, Li D, Zhao Y, et al. 3D printed multi-functional hydrogel microneedles based on high-precision digital light processing. *Micromachines* 2019; 11: 17-26.

Comparison of different methods of fabrication of microneedle arrays

Hajar Moghadas, PhD

Department of Mechanical Engineering,
Yasouj University, Yasouj, Iran

Received: Jun 06, 2023
Accepted: Aug 28, 2023
Pages: 99-113

Microneedles are micron structures that provide the possibility of drug delivery, vaccination and sampling of different organs. The use of microneedles does not require special skills and training, it significantly reduces the dosage and allows the timely release of the drug. The numerous advantages of microneedles compared to other methods of drug delivery have attracted the attention of many researchers. Microneedles are made from the order of microns to millimeters using microfabrication technology using various metals, silicon and polymers. So far, various methods have been proposed for making microneedles. In this article, the conventional and widely used methods of microneedle manufacturing are presented along with their advantages and limitations in terms of the effective parameters in the selection of microneedle. Effective factors such as the type of drug, the desired mechanism for drug delivery, the dimensions and material type lead to the selection of different methods for making microneedles. Among the existing micro fabrication methods, the casting method has the ability to produce different types of microneedles, and thus has been the most popular. The casting method is simple and cheap and can be produced in high volume. Deep reactive ion etching methods make high-precision microneedles, but due to the need for advanced and expensive equipment, a skilled person, and a complex and time-consuming process, they are not capable of mass production. Meanwhile, 3D printing with fully automatic processes is a good option to choose.

Keywords: microneedle, drug delivery, local injection, fabrication method

Corresponding Author:

Hajar Moghadas, PhD

Daneshjoo Ave, Yasouj University,
Yasouj, Iran

Email: h.moghadas@yu.ac.ir

Conflict of interest: None to declare

Copyright © 2023 Published by Tehran University of Medical Sciences.



This work is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International license (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>). Non-commercial uses of the work are permitted, provided the original work is properly cited.

2023, Volume 14, Number 2