ورقة بحثية مجلة مفتوحة الوصول

الإبر الدقيقة Microneedle (MN)

د. كنده درويش*، سنا يوسف برو**

*(كلية الصيدلة، جامعة المنارة، البريد الإلكتروني: kinda.darwish@manara.edu.sy)

**(كلية الصيدلة، جامعة المنارة، البريد الإلكتروني: sana.berro28@gmail.com)

الملخص

يعد توصيل الدواء عبر الجلد طريقاً مفضلاً وآمناً للمرضى الذين لا يفضلون العلاجات التقليدية، ويسعى الباحثون إلى تطوير طرق واستراتيجيات ضمن هذا المجال ومن أهم هذه التقنيات المطوّرة تقنية الإبر الدقيقة Microneedle (MN). تعتبر MN طريقة واعدة لإيصال الأدوية عبر الجلد وتتميز بأنها طريقة غير جراحية وذات أمان وفعالية عالية، وغير مؤلمة ولا تسبب تهيج أو أذى بالأوعية الدموية. تم تطوير عدة أشكال وأنواع لهذه الإبر ولكل منها مزايا تحل المشاكل الملاحظة في الأنواع الأخرى، كما يمكن استخدام مواد بوليميرية قابلة للانحلال والتحلل الحيوي ومتوافقة حيوياً مما زاد من أمان استخدام هذه التقنية. تُستخدم هذه الطريقة المطورة في عدة مجالات وخاصةً لنقل الجزيئات الكبيرة كالأنسولين واللقاحات، وتمتد مجالات الاستخدام لتشمل التطبيقات التجميلية والتشخيصية، ولإيصال الدواء للأنسجة المختلفة (الشعر، العظام، العضلات، القلب وغير ذلك). وضمن هذا المجال يوجد العديد من الإبر الدقيقة المسوقة عالمياً والمستخدمة لإيصال الأدوية عبر الجلد.

كلمات مفتاحية_ الإبر الدقيقة، إيصال الأدوية عبر الجلد، بوليميرات قابلة للتفتت الحيوي.

Abstract

Transdermal delivery is a safe and preferred method for patients who don't favour conventional therapy. Researches are working hard to develop methods and strategies in this field, and the most important of these developed technologies is Microneedle (MN). MN is considered as a promising platform for delivery because of its good safety, high efficiency, non-invasive, painless and doesn't cause irritation or damage to blood vessels. Several shapes and types of these needles have been developed and each type has features that solve the problems observed in other types. It is also possible to use biodissolvable, biodegradable and biocompatible polymeric materials, which has increased the safety of using this technology. MN can be used in many aspects, especially for transport large molecules as insulin and vaccines. These uses expand to cover cosmetic and diagnostic applications and drugs delivery to various tissues (i.e. hair, bone, muscle, heart…etc.). Within this field, there are many globally marketed microneedles that are able to delivery drugs through the skin.

Keywords _ Microneedle (MN), transdermal delivery, biodegradable polymers.

I. مقدمة

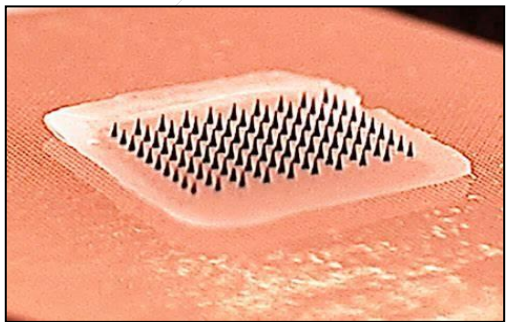
يتمتع توصيل الدواء عبر الجلد بعدة ميزات بالمقارنة مع طرق إعطاء الدواء التقليدية، إذ تعد عملية الإعطاء بسيطة ومريحة وغير جراحية مما يجعله طريقاً مناسباً للمرضى وبشكل خاص للأطفال والكبار بالعمر. كما يتم عبر الطريق الجلدي تقليل عدد مرات إعطاء الدواء والجرعات الدوائية، التخلص من المرور الكبدي الأول وتحسين التوافر الحيوي للدواء، كذلك تأمين توصيل مستمر للدواء بالإضافة إلى سهولة تطبيق الدواء والوصول إلى موقع التطبيق مما يلغي الحاجة إلى طلب مساعدة متخصصي الرعاية الصحية، وبالتالي يشكل هذا الطريق بديلاً آمناً للمرضى الذين لا يفضلون العلاجات التقليدية.

يشكل الطريق الجلدي لتوصيل الأدوية مسألة مهمة، ويسعى الباحثون بشكل دائم إلى تطوير طرق واستراتيجيات لتحسين هذا المجال كتطوير صيغ صيدلانية جديدة أو استخدام محسنات الاختراق أو تقنيات فيزيائية. ولعلّ أبرز الاستراتيجيات وأهمها التي تمّ تطويرها مؤخراً في هذا المجال هو الإبر الدقيقة Microneedle [1].

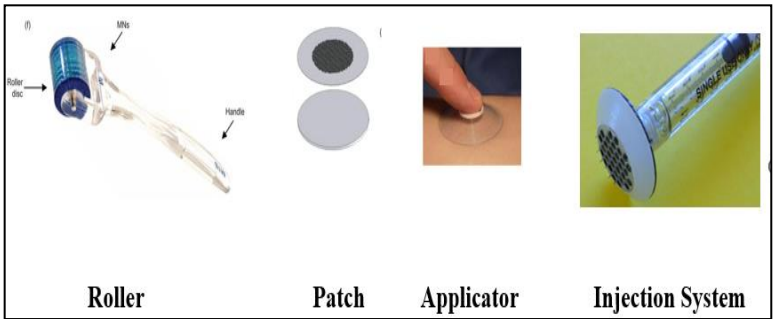
II. التعريف بتقنية الإبر الدقيقة MICRONEEDLE (MN):

تعتبر MN طريقة واعدة لإيصال الأدوية عبر الجلد بسبب أمانها وكفاءتها العالية وعدم الشعور بالألم عند الاستخدام، وظهر هذا المفهوم لأول مرة عام 1976 من قبل Place & Gerstel حيث سُجِلَت براءة اختراع، وتطورت بعد ذلك هذه التقنية وأصبح من السهل تصنيعها بشكل دقيق مع تطور الصناعات الدقيقة[1, 2].

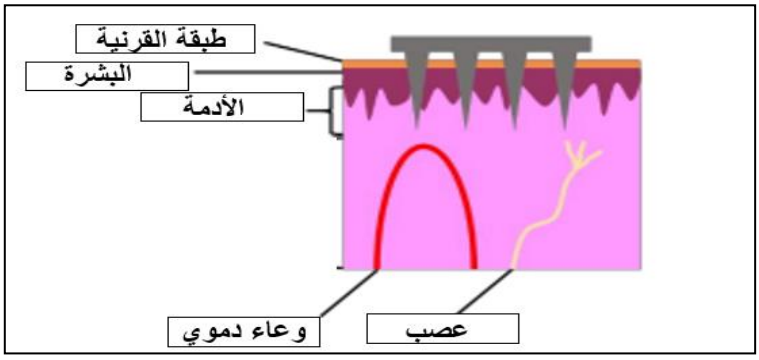
تتكون MN (الشكل(1)) من قاعدة داعمة ومجموعة من الإبر ذات حجم ميكروني (طول 100–1000 ميكرومتر، قطر طرفها 1–10 ميكرومتر)[2]. وتكون هذه القاعدة الداعمة عبارة عن لصاقة (Patch)، أو أسطوانة (رول Roller)، أو نظام حقني (Injection System)، أو أداة مطبقة (Applicator)، ويتم التطبيق يدوياً أو باستخدام القوة الكهربائية [3] ويوضّح الشكل (2) أشكال القواعد المستخدمة.



الشكل 1. Microneedle



الشكل 2. أشكال القاعدة لـ MN



الشكل 3. عمق وصول الإبر الدقيقة بالجلد

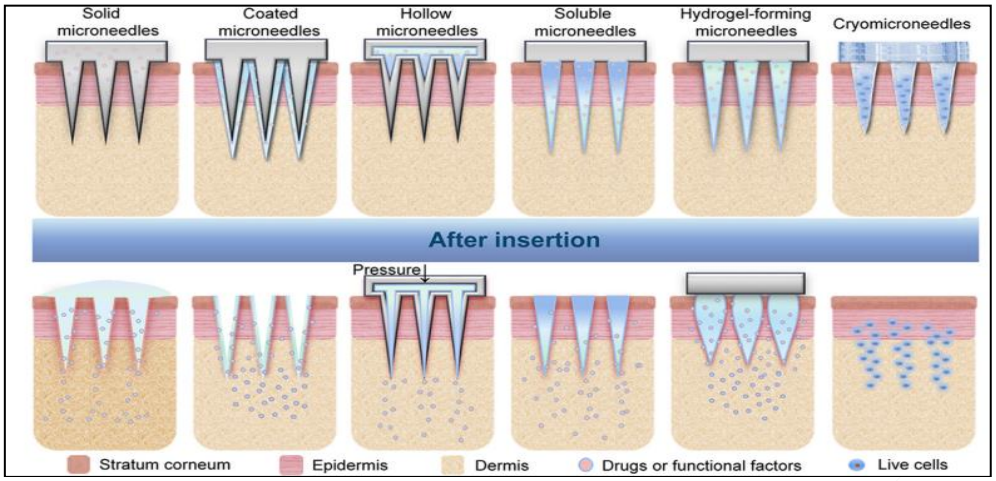
إنّ الحدّ الأقصى لعمق وصول هذه الإبر يكون فقط ضمن طبقة البشرة والأدمة العلوية (1–2 ملم)، وبالتالي لا تسبب تهيج أو أذى بالألياف العصبية والأوعية الدموية مما يسمح بتجنب حدوث ألم أو نزف عند استخدام هذه التقنية كما يبين الشكل (3)[2, 3]. يوجد عدة عوامل تؤثر على الألم عند استخدام الإبر الدقيقة وهي: أبعاد الإبر، العدد، الكثافة، التصميم، نصف القطر، وموقع التطبيق. في حين يتعلق تهيج الجلد بالعوامل الآتية: طول الإبر، المواد المستخدمة بالتصنيع، وحمولة الدواء. ويعدّ طول الإبر العامل الأكثر تأثيراً على الألم وتهيج الجلد[1].

تثقب الإبر الدقيقة طبقات الجلد معطلةً بشكل دقيق وعكسي وظيفة الجلد كحاجز، مما يؤدي إلى تشكل العديد من الثقوب عبر الجلد والتي تسمح بانتقال الجزيئات الدوائية الصغيرة والكبيرة عبره[1, 2]. تغلق المسام الناتجة تدريجياً بسبب طبيعة الجلد المرنة وعملية الشفاء الطبيعية للبشرة، وأوضحت عدة دراسات بأنّ مدة الإغلاق تتراوح من عدة ساعات إلى 72 ساعة، وذلك يتعلق بعدة عوامل: نوع الجلد (إنسان أو حيوان)، نموذج التجربة (الزجاج أو الجسم الحي أو الدراسة السريرية)، أبعاد الإبر الدقيقة المستخدمة، ودرجة حموضة الصياغة. وقد بيّن Haridass وزملاءه بأن المسام الناتج عن استخدام الإبر الدقيقة لإعطاء لقاح (Nanopatch) تُغلق بنسبة 25% خلال 30 دقيقة وتقريباً 100% خلال 6 ساعات[1].

تتكون الإبر الدقيقة من مواد قابلة للانحلال أو غير قابلة للانحلال، قابلة للتحلل أو غير قابلة للتحلل بشكل يحقق تحرر سريع أو بطيء أو مستجيب للتحفيز لتلبية حالات التطبيق المختلفة، وبشكل عام يجب أن تتمتع المواد المستخدمة بالقوة الميكانيكية والتوافق الحيوي والسلامة. من الممكن أن تكون هذه المواد من زجاج أو معدن أو سيليكون أو بوليميرات (الأكثر استخداماً وخصوصاً البوليميرات الطبيعية كالسيللوز والهيالورونيك أسيد والجيلاتين وغيرها). تتعدد طرق تصنيع هذه الإبر وأكثر هذه الطرق استخداماً هي طريقة micromolding [1, 2, 4, 5].

III. أنواع الإبر الدقيقة MICRONEEDLE

تمّ تطوير ست أنواع للإبر الدقيقة كما هو موضح بالشكل (4)، والتي تختلف بآلية العمل والمواد المستخدمة ولكل منها مزايا تحل المشاكل الملاحظة في الأنواع الأخرى[1, 2, 5].



الشكل 4. أنواع الـ Microneedle

A. الإبر الدقيقة الصلبة Solid Microneedle

تُعرف بتقنية Poke and Patch، إذ يتطلب هذا النوع خطوتين لإعطاء الدواء حيث يتم إدخال هذه الإبر عبر الجلد ثم إزالتها بعد ذلك مما يولّد قنوات دقيقة، ليُطبّق على هذه القنوات صيغ موضعية محمّلة بالمادة الدوائية (جل، كريم، مرهم، غسول) أو لصاقة جلدية، ليتم بعد ذلك انتشار الدواء عبر طبقات الجلد ويستمر الدواء بالعبور حتى انتهاء كمية الدواء أو إغلاق القنوات. يتم تصنيع هذا النوع من مواد مختلفة كالزجاج، المعدن، السيليكون، السيراميك، والبوليميرات غير القابلة للتحلل.

أُستخدمت هذه التقنية لنقل العديد من الجزيئات الحيوية كالأنسولين والكالسين، الألبومين، الغلوبولين المناعي البشريG، ميلانوستاتين، ريجين وغير ذلك. حيث تمّ استخدام إبر دقيقة صلبة سيليكونية لتوصيل الكالسين عبر الجلد عام 1998 لأول مرة.

يتواجد المنتج الصيدلاني لهذا النوع على شكل عبوتين منفصلتين الأولى للإبر والثانية للصيغة الصيدلانية وهذا يشكل أحد عيوب استخدام هذه الطريقة. بالإضافة إلى وجود عدة مشاكل أخرى بهذا النوع كتطبيق خطوتين لاستخدام المنتج، وجود نفايات حادة، خطر السلامة الحيوية الناتج عن تعرض الإبر للكسر أثناء الاستخدام وبقاء الأجزاء غير القابلة للتحلل في الجلد، كذلك الحاجة لاستخدام مبردات عند النقل والتخزين كون الصيغ الصيدلانية سائلة ونصف سائلة.

B. الإبر الدقيقة الملبسة Coated Microneedle

يعرف هذا النوع أيضاً بتقنية Coat and Pock، حيث يتم تحميل الأدوية على أطراف الإبر الدقيقة ثم تُدخل هذه الإبر في الجلد لتتفكك طبقة التلبيس وتنحل بسرعة، مما يؤدي إلى وضع الدواء في طبقات الجلد المستهدفة. تتميز هذه الطريقة عن الإبر الصلبة بأنها تُطبق بخطوة واحدة ويتواجد المنتج بعلبة مفردة، كما أنَّ الصيغة الصيدلانية بشكل صلب وهذا يزيد من الثباتية ويلغي الحاجة لاستخدام مبردات عند النقل والتخزين.

المواد الداخلة في تصنيع هذا النوع مشابهة للنوع السابق، أمّا بالنسبة لطبقة التلبيس يتم الأخذ بعين الاعتبار العديد من العوامل كالمواد الفعالة على السطح (توين 20 مثلاً)، العوامل المثخنة كميتيل السيللوز، والعوامل المثبتة كالسكروز. يحمّل هذا النوع بالعديد من الجزيئات الصغيرة والكبيرة مثل الببتيد A، هرمون النمو البشري، الديسموبريسين، الأنسولين، اللقاحات، الحموض النووية وغير ذلك.

تعاني هذه الطريقة من عدة مشكلات حيث السطح المحدود للإبر يُخفض من قدرتها على تحميل الدواء، كما أن طبقة التلبيس تُؤثر على حدة الإبر وتضعف من قوتها الميكانيكية وقدرتها على اختراق الجلد، كذلك تُوجد نفايات حادة عند استخدام هذا النوع.

C. الإبر الدقيقة ذات الجوف Hollow Microneedle

تسمّى أيضاً بتقنية Poke and flow، حيث يتم تخزين الأدوية إمّا في التجاويف المركزية لرؤوس الإبر أو تجويف القاعدة الداعمة، وباستخدام محرك خارجي يتم حقن الدواء تحت الجلد بنفس اللحظة التي يتم فيها ثقب الجلد مما يتيح التحرر السريع للدواء. تسمح هذه التقنية بحقن أدوية مختلفة بجرعات يمكن التحكم بها وبطريقة غير جراحية، وتم نقل العديد من الجزيئات الكبيرة عبر هذه الإبر وخاصةً الأنسولين.

تتميز هذه الطريقة بسهولة التطبيق بخطوة واحدة، والقدرة على تحميل جرعة كبيرة من الدواء ضمن الهيكل المجوف مع إمكانية التحكم بالجرعة ومعدل الإعطاء. لكن يعاني هذا النوع من عدة عيوب كاحتمال انسداد جوف الإبر أو حدوث تسرب للدواء، ويجب أن تكون صيغة الدواء منخفضة اللزوجة وبالتالي الحاجة إلى استخدام مبردات، ويوجد خطر على السلامة الحيوية وخوف من انكسار الإبر الضعيفة وكذلك نفايات حادة، بالإضافة إلى أنَّ تركيبة هذا الجهاز معقدة حيث يتكون من مكونين الإبر الدقيقة وخزان الدواء.

D. الإبر الدقيقة المنحلة Dissolving Microneedle

تدعى أيضاً بتقنية Poke and Dissolve، يُحضّر هذا النوع من بوليميرات قابلة للانحلال والتحلّل حيث تحمّل الأدوية في أطراف الإبر، وعند إدخال هذه الإبر المحملة بالأدوية للجلد فإنّها تتفكك وتذوب في سائل الجلد الخلالي لتحرر حمولتها من الأدوية، وبالتالي لا تتطلب هذه التقنية إزالة أطراف الإبرة بعد تشكيل الفتحات الدقيقة. يُصنع هذا النوع من بوليمرات قابلة للانحلال مثل هيالورونيك أسيد، وبوليميرات قابلة للتفتت كبولي لاكتيك أسيد، وبشكل عام يتم اختيار المواد المتوافقة حيوياً مع تحقيق خواص ميكانيكية جيدة وذلك لتحسين سلامة التطبيق وفعاليته.

لقد استخدمت هذه التقنية بنجاح لنقل العديد من الجزيئات كالأنسولين والكالسين والغلوكاغون والغلوبولين المناعي البشري G. وتتميز هذه الطريقة بتواجد المنتج ضمن عبوة مفردة والتطبيق بخطوة واحدة، كذلك لا يوجد بهذا النوع نفايات حادة، كما يمكن تحرير الدواء بشكل مستدام أو فوري بالاعتماد على معدل ذوبان البوليميرات المستخدمة ومعدل التطبيق، بالإضافة إلى ثبات المستحضر كونه بالشكل الصلب مما يلغي استخدام المبردات.

من أهم المشاكل الملاحظة بهذا النوع تأثر القوة الميكانيكية للإبر وحدتها بحمولة الدواء مما يحد من كمية الدواء المحملة وجرعة التوصيل، كذلك يوجد مجال محدود للمواد الممكن استخدامها بالتصنيع بسبب المتطلبات العالية من قوة ميكانيكية وتوافق حيوي.

E. الإبر الدقيقة المنتفخة Swelling Microneedle

توجد أيضاً تحت مسمّى Hydrogel–forming Swelling MN أو تقنية Poke and Swell، تمتص هذه الإبر عند إدخالها للجلد سائل الجلد الخلالي مما يسبب انتفاخ في الهيدروجيل، وتكوين بنية مسامية منتفخة والتي تشكل مسار لتحرر الأدوية وانتشارها في الأنسجة العميقة. ومن الممكن إزالة الإبر الدقيقة المنتفخة بعد إدخالها للجلد سليمة حيث تترك وراءها بقايا بوليميرية لا تذكر.

تُحضّر هذه الإبر عملياً باستخدام قالب بوليميري (مواد بوليمرية متصالبة) كبولي فينيل بيروليدين و chitason، ويتم ضبط والتحكم بمعدل تحرر الدواء من خلال ضبط كثافة التصالب للبوليميرات المستخدمة. يتم تصميم الإبر بشكل يكون الدواء بخزان يقع أعلى مجموعة الإبر مما يلغي تأثير كمية الدواء المحملة على الخواص الميكانيكية للإبر ويزيد قدرتها على اختراق الجلد، كذلك حمولة الدواء مستقلة عن أبعاد الإبر وهندستها مما يسمح بإيصال جرعة دوائية كبيرة جداً عبر الجلد، وبالتالي هذه التقنية حلّت مشاكل مهمة في الإبر الدقيقة المنحلة.

كذلك لا يوجد نفايات حادة أو خطر على السلامة الحيوية عند استخدام هذا النوع، ولكن تعاني أيضاً من محدودية المواد الممكن استخدمها وعدم دقة بالجرعة.

F. الإبر الدقيقة البردية Cryomicroneedle

تم تصميم هذه التقنية لنقل وتخزين الخلايا الحية أو البكتيريا من قبل علماء بجامعة هونغ كونغ، حيث تثقب هذه الإبر الجلد لتحل وتحرر محتواها من الخلايا، ولعلّ أهم استخدام سريري لهذه التقنية هو توصيل اللقاحات بالخلايا الجذعية عبر الجلد، كما يمكن استخدامها في معالجات خلوية متنوعة كالسرطان.

يتطلب تصنيع هذه الإبر متطلبات عالية للمواد (مواد تمنع التجمد كميتيل سولفوكسيد) وظروف إنتاج خاصة، ويتم تخزينها بالتبريد (النتروجين السائل) مما يسمح بحفظ الخلايا لعدة أشهر. لكن تعاني هذه التقنية من عدة مشاكل تتمثل بضرورة الاستخدام الفوري للإبر عند إزالتها من درجات الحرارة المنخفضة، أو القدرة المحدودة على تحميل الخلايا، ورغم هذه المشاكل إلّا أنّها تشكل حقبة جديدة لإمكانية تطبيق الإبر الدقيقة في العلاج بالخلايا.

IV. ميزات استخدام الإبر الدقيقة MN

- تتغلب هذه التقنية على المشاكل الملاحظة بالإبر التقليدية، فهي تقنية غير مؤلمة وغير جراحية وبالتالي لا تسبب خوفاً للمرضى وخاصةً الأطفال والكبار بالعمر، كما يمكن إعطاء هذه الإبر بشكل ذاتي مما يلغي الحاجة إلى متخصصي الرعاية الصحية، كذلك لا توجد نفايات حادة كما لاحظنا في الإبر المنحلة والمنتفخة وحتى لو تواجدت في الأنواع الأخرى من الإبر فإنها تكون بحجم الميكرون وتشكل خطراً أقل بكثير من الإبر تحت الجلد. وأيضاً تعد هذه الطريقة آمنة حيث لا تسمح الثقوب الصغيرة المحدثة السطحية والقابلة للعكس بمرور الأحياء الدقيقة مما يقلل من خطر انتقال العدوى بشكل كبير مقارنةً مع الحقن تحت الجلد.
- استخدام المواد آمنة والمتوافقة حيوياً كما في الإبر المنحلة والمنتفخة يقلل من التفاعلات الالتهابية ومشاكل السلامة الحيوية.
- تحسين التوافر الحيوي للدواء عن طريق تجنب المرور الأول بالكبد والتحلل الأنزيمي.
- إمكانية تصميم الإبر الدقيقة بشكل يسمح بالتحكم بمعدل تحرر الدواء (مستمر أو فوري) أو بإمكانية التطبيق على مساحة كبيرة للجلد، كذلك تقلل هذه التقنية من هدر الدواء واللقاح[1].
- تحسين توصيل الدواء إلى طبقات الجلد الهدف من خلال تغيير طول الإبر (عمق الثقب)، وكذلك التمكن من إيصال عدة أدوية بشكل متزامن عبر الجلد[1].
- تحسين ثباتية الدواء عن طريق صياغته على شكل صيدلاني صلب، مما يلغي الحاجة إلى النقل والتخزين ضمن مبردات كما في حالة الإبر الدقيقة المغلفة والمنحلة والمنتفخة[1].
- استخدام الإبر الدقيقة المجوفة لأغراض تشخيصية، حيث يمكن أن تستخدم لإزالة السوائل من الجسم لتحليلها مثل قياس نسبة السكر في الدم[6].
- التمكن من استخدام تقنية الإبر الدقيقة في تطبيقات علاجية وتجميلية متنوعة، حيث من الممكن استخدام هذه التقنية من أجل نمو الشعر، وعلاج هشاشة العظام والمفاصل والأوتار، القلب والأوعية الدموية، والمساعدة على التئام الجروح، وعلاج مشاكل جلدية متنوعة بالإضافة إلى استخدامها تجميلياً[3-1].

V. أهم التطبيقات العملية لـ MN

أ. الأمراض الجلدية

a. **الصدفية:** تم تطوير لصاقة حاوية على إبر دقيقة منحلة من الهيالورونيك أسيد المنحل خلال 10 دقائق من إدخاله للجلد، مما يؤمن تطبيق موضعي وسريع للميتوتريكسات، وهذا يسمح بتجنب مشاكل الميتوتريكسات الجهازية عند استخدام العلاج التقليدي [5].

b. **علاج التهاب الجلد التأتبي:** تمّ استخدام إبر دقيقة منحلة حاوية على تريامسينولون أسيتونيد والتي أبدت فعالية عالية وآثار جانبية أقل من العلاج الجهازي[5].

c. **عدوى الجلد والأنسجة الرخوة:** تمّ تطوير ضمن هذا المجال إبر دقيقة منحلة محملّة بالفانكومايسين، والتي أمّنت تحرر مستدام لجرعة عالية من الدواء خلال 24

ساعة مع فعالية بالقضاء على جراثيم العنقودية الذهبية، وتغلبت هذه التقنية على مشـــاكل الإعطاء الوريدي للفانكومايســـين كانخفاض تركيز الدواء الواصـــل للجلد المصاب والإعطاء الموضعي غير الفعال بسبب الوزن الجزيئي العالي وضـــعف النفوذية. كما يمكن اســـتخدام هذه التقنية لعلاج العدوى الفطرية بواســـطة إبر دقيقة بوليميرية حاوية على الأمفوتريســـين B، كذلك يمكن تـغـلـيـف الإبـر الـدقـيـقـة بـالـبـكـتـريـا الـحـيـة (Bacillus Subtilis) المفرزة لعوامـل مضـــــادة للفطور[5].

d. **علاج الثآليل:** طوّر ضمن هذا المجال إبر محملة بدواء بليومايسين عن طريق البخ spray (خيار فعّال للثآليل ولكن يسيب تندب وتصبّغ وأذى للأظافر عند حقنه داخل الأدمة)، وساعدت هذه الإبر على زيادة الفعالية وتخفيف الآثار الجانبية والألم[5].

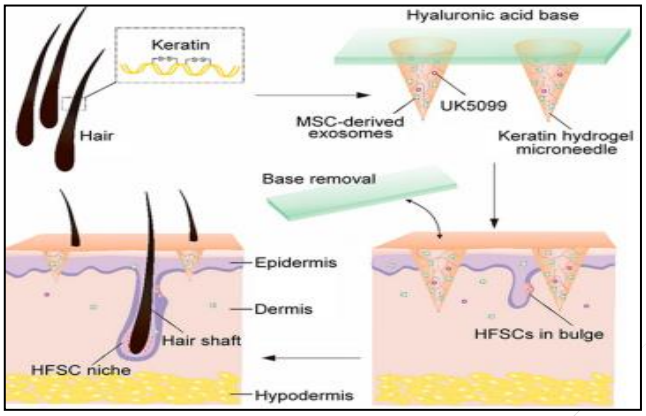
e. **فرط التعرق الإبطي:** تم استخدام إبر دقيقة لتوصيل توكسين بوتولينوم (البوتوكس) وكانت بديلاً فعالاً عن حقن البوتوكس المؤلم تحت الجلد[5].

f. **الأورام السطحية:** عن طريق استخدام إبر دقيقة منحلة محمّلة بسيسبلاتين ضمن جسيمات نانونية مما يسمح بتحرر موضعي للدواء مع تجنب الآثار الجانبية الجهازية[5].

g. **علاج الأظافر:** سمح تطبيق أداة الرول (ديرمارول المتوفرة تجارياً) بدحرجتها لعدة مرات على سطح الظفر ثم التطبيق الموضعي للدواء بتغلغل الدواء بمعدل أفضل مع تشكيل تجاويف ضمن الظفر والتي تعمل كمستودع للدواء مما يؤمن تحرر مستدام. وتم التغلب باستخدام هذه الطريقة على مشاكل الإعطاء الجهازي للدواء وكذلك ضعف فعالية العلاج الموضعي والنفاذية الضعيفة[3].

h. **الشعر:** ظهرت فعالية استخدام الإبر الدقيقة عبر الجلد لتنظيم نمو الشـــعر، حيث يمكن اســـتخدامها ســـواء في حالة فرط الشـــعرانية أو لنمو الشـــعر. ففي حالة فرط الشعرانية يتم استخدام جهاز على شكل رول لثقب الجلد ثم تطبيق موضـــعي لكريم Eflornithine، وكان نمو الشعر بعد استخدام الإبر أقل من نموه بعد إزالة الشعر كيميائياً أو بالمقص أو بالشمع[3].

أمّا من أجل نمو الشعر تم استخدام الإبر الدقيقة (هيدروجيل) محمّلة بـ(Exosomes (EXOs و UK5099 وهما دواءان يستخدمان لتنشيط الخلايا الجذعية للبصيلات الشعرية وتحفيز دورة نمو جديدة للشعر كما يوضح الشكل(5). كانت هذه الإبر علاجاً أكثر فعالية لتساقط الشعر من الحقن تحت الجلد للـ EXOs والتطبيق الموضعي لـ UK5099 والمينوكسيديل كما سمحت بإيصال هذه الأدوية بشكل متزامن[2].



الشكل 5 . استخدام الـ MN لعلاج تساقط الشعر

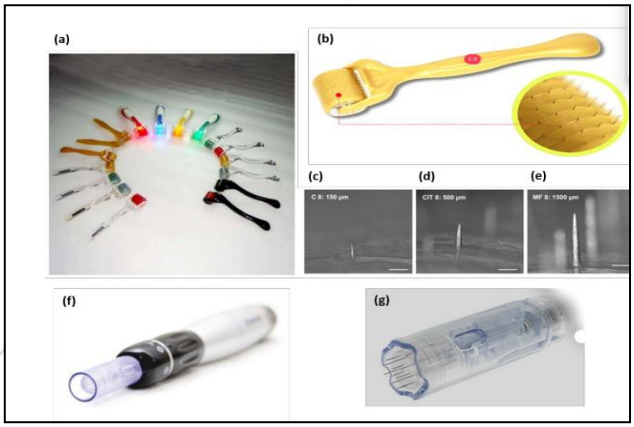
كذلك يمكن علاج الثعلبة باستخدام إبر دقيقة منحلة محمّلة بالفالبرويك أسيد، أو استخدام الإبر الدقيقة لتشكيل ثقوب بالجلد ثم تطبيق موضعي للمينوكسيديل، كذلك يمكن استخدام إبر دقيقة محمّلة بـ Cerianozymes والتي تساعد على التخلص من الجذور الحرة ROS وتعيد بذلك البنية المؤكسدة حول البصيلات الشعرية بالإضافة إلى تعزيز توليد الأوعية الدموية الدقيقة حول البصيلات بسبب التحفيز الميكانيكي الناجم عن استخدام الإبر[2].

ب. مجال التجميل:

من الممكن استخدام هذه الإبر على المناطق الحساسة وخاصةً الوجه، حيث تُستَخدَم لعلاج حالات الجلد المختلفة كحب الشباب، إزالة التجاعيد، تحريض الكولاجين وغير ذلك. وطُوّر ضمن هذا

النطاق إبر دقيقة صلبة قابلة للإزالة لتحسين إيصال ميلانوستاتين (لتقليل إنتاج الميلانين بالجلد)، والريجين (تأثير مضاد للالتهاب)، والببتيدات المهمة تجميلياً (تجديد شباب البشرة)، وسلسلة ليزين_ تريونين_تريونين_ليزين (إنتاج الكولاجين) كذلك لتوصيل حمض الأسكوربيك وريتينيل ريتينوات بهدف إزالة التجاعيد[3].

إذاً أُستخدامت الـ MN بشكل واسع ضمن هذا المجال حيث تكون على شكل أقلام Pens أو رول Roller، ونجد أجهزة متوفرة بالسوق مثل Darmaroller® وDermapen® والموضّحة بالشكل(6).



الشكل 6. الـ MN المستخدمة في التجميل

a: light emitting diode Darmaroller®،

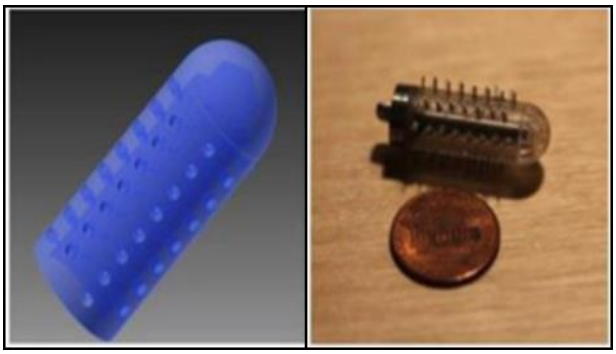
b: Darmaroller®،

e, d, c: الإبر الصلبة من أنواع مختلفة للـ Darmaroller®، f:

g: طرف الإبر بـ Dermapen®، Dermapen®

ت. إيصال الجزيئات الكبيرة (الأنسولين):

تمّ بنجاح توصيل الأنسولين باستخدام الإبر الدقيقة الصلبة القابلة للإزالة والمنحلة والمجوفة، وأُثبتت فعاليتها في تخفيض غلوكوز الدم. كذلك تم العمل على تطوير شكل صيدلاني عبارة عن حبوب حاوية على إبر دقيقة مجوفة لإيصال الأنسولين عبر الطريق الهضمي كما هو موضّح بالشكل(7)، وتخترق هذه الإبر الغشاء المخاطي للأمعاء نتيجة تقلص العضلات الملساء للأمعاء الدقيقة، فيتحرر الأنسولين من الخزان المركزي للإبر إلى الأنسجة الحيوية للامتصاص الجهازيّ، لكن يؤثر الطعام على اختراق هذه الحبوب مما يستدعي تقييم سلامة وفعالية هذه الحبوب بشكل أكبر[3].



الشكل 7. حبوب حاوية على إبر دقيقة

ث. توصيل اللقاحات:

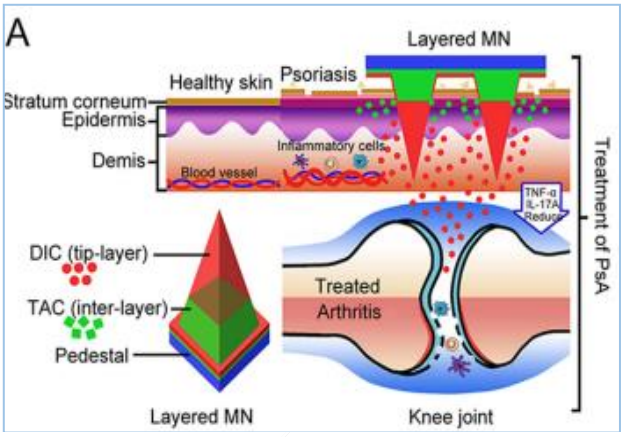
يمكن استخدام تقنية الـ MN لنقل العديد من اللقاحات كشلل الأطفال، الانفلونزا، الحصبة، الكزاز، التهاب الكبد B وC، فيروس نقص المناعة البشري، COVID-19 وغيرها. تتغلب هذه التقنية على مشاكل الطرق التقليدية بإعطاء اللقاح حيث يكون اللقاح بشكل جاف ويتحرر لينحل بالأدمة وبالتالي عدم الحاجة إلى إعادة تكوين اللقاح الضروري بالطرق التقليدية، كذلك يكون اللقاح أكثر ثباتاً تجاه الحرارة عندما يكون بالشكل الجاف مما يلغي الحاجة إلى المبردات عند نقل وتخزين اللقاحات.

ج. علاج التهاب الأوتار والمفاصل:

تمّ استخدام هذه التقنية لعلاج التهابات الأوتار عن طريق إيصال الإكسوسومات المفرزة من الخلايا الجذعية والتي تعزز عملية إصلاح الأنسجة وتجديدها، كما تم استخدام الإبر الدقيقة المنتفخة والحاوية على هرمون الغدة الدرقية PTH والذي يسبب سلسلة من الإشارات تنتهي بتحفيز البروتينات المرتبطة بالوتر وتسرع عملية الشفاء الذاتي.

كذلك تم استخدام هذه التقنية لعلاج التهاب المفاصل الروماتويدي حيث طُورت إبر دقيقة بوليميرية حاوية على الميليتين Melitttin (تأثير مضاد للالتهاب). بالإضافة إلى استخدام إبر دقيقة متعددة الطبقات لعلاج التهاب المفاصل الصدفي TD-MN كما يوضّح الشكل(8)، حيث تكون الطبقة العلوية محملة بالديكلوفيناك DIC وهذه الطبقة هي الأعمق بالوصول وتصل للمفاصل الملتهبة، في حين الطبقة الوسطى تكون محملة بالتاكروليموس المثبط للمناعة

TAC وتبقى هذه الطبقة بعد الحقن بالبشرة لمعالجة الآفات الجلدية الصدفية.



الشكل 7. TD–MN المستخدم بعلاج التهاب المفاصل الصدفي.

بالإضافة إلى الاستخدامات السابقة يمكن استخدام هذه التقنية المطوّرة لعلاج الأمراض القلبية كالإبر المحملة بالخلايا الجذعية المشتقة من عضلة القلب، كذلك تم تطوير إبر دقيقة محملة بالليدوكائين وأخرى بالميلوكسيكام لتكسين الألم[2].

VI. الإبر الدقيقة المسوقة عالمياً:

يتوفر في السوق العديد من المستحضرات الصيدلانية على شكل إبر دقيقة ذات فوائد علاجية مختلفة، نذكر منها[4]:

- ®Darmaroller: إبر دقيقة معدنية تستخدم لعلاج حالات الجلد المختلفة (حب الشباب، علامات التمدد، وتساقط الشعر) ، كما أنها قادرة على تحسين امتصاص الأدوية كالمينوكسيديل وهيالورونيك أسيد وغير ذلك.
- ®Dermapen جهاز على مبدأ ®Darmaroller، وتملك نفس الاستخدام التجميلي.
- ®MicroHyala: لصاقة حاوية على إبر دقيقة منحلة تحتوي على هيالورنيك أسيد المستخدم في علاج التجاعيد.
- ®VaxMat: إبر دقيقة منحلة، وتُستخدم لتوصيل الجزيئات الكبيرة كالبروتينات والببتيدات واللقاحات.
- ®Micro–Trans: قادرة على توصيل الدواء إلى الأدمة دون وجود أي قيود لحجم الجزيئات أو شحنتها أو بنيتها، أو خصائص جلد المريض.
- ®Drugmat: لصاقة جلدية محمّلة بإبر دقيقة منحلة قادرة على التوصيل السريع لمئات الميكروغرامات من الدواء عبر طبقة القرنية إلى أنسجة البشرة.
- ®Nanoject: يفيد بإيصال الدواء داخل الأدمة وتحت الجلد ولتشخيص السائل الخلالي.
- ®Soluvia: مجموعة من الإبر الدقيقة المجوفة المعبأة مسبقاً يستخدم للتوصيل الدقيق للأدوية واللقاحات داخل الأدمة.
- ®IDflu/Intanza: نظام حقني من الإبر الدقيقة المعبأة مسبقاً بلقاح الأنفلونزا ويستخدم للحقن داخل الأدمة.
- ®Macroflux: مجموعة من الإبر الدقيقة المعدنية تُستخدم لإيصال الببتيدات واللقاحات.
- ®Microcore: إبر دقيقة ببتيدية منحلة لتوصيل الجزيئات الصغيرة والكبيرة كاللقاحات والبروتينات والببتيدات.
- Microstructured transdermal patch: إبر دقيقة مجوفة والتي تؤمن إيصال صيغ صيدلانية سائلة ضمن مجال من اللزوجة.

VII. تحديات استخدام الإبر الدقيقة:

من أهم المشكلات التي تعاني منها تقنية الإبر الدقيقة هي السلامة الميكانيكية والحيوية، فإنّ الفشل الميكانيكي لاستخدام هذه الإبر تسبب حدوث عدة تأثيرات على السلامة الحيوية كتهيج الجلد أو إصابته، وجرعات دوائية غير كافية.

أيضاً تشكّل المشكلات المتعلقة بكفاءة اختراق هذه الإبر للجلد تحدياً كبيراً ويقلّل من كفاءة توصيل الدواء للجلد، والتي يمكن أن تنشأ من عدة أسباب كما في حالة استخدام الإبر الدقيقة البوليميرية (متانة ميكانيكية ضعيفة وقدرة ضعيفة على اختراق الجلد)، أو الإبر الدقيقة المجوفة (انسداد الجوف)، أو بسبب متغيرات الجلد كالثخانة ومستوى الترطيب والخصائص المطاطية للجلد. قد تنشأ مشاكل أخرى كتسرب للسوائل إلى سطح الجلد والذي يسبب هدر

للدواء وعدم دقة بالجرعة، وتحدث هذه المشكلة عند تطبيق ضغط عالٍ للإبر أو عند الاختراق غير الكافٍ للإبر.

VIII. الخلاصة:

تعد تقنية الإبر الدقيقة طريقة واعدة لإيصال الأدوية عبر الجلد متغلبةً على المشاكل التي تواجهها الطرق التقليدية، وتعطي هذه التقنية غير المؤلمة وغير الجراحية أملاً بتوصيل علاجات عديدة لحالات مرضية مختلفة مع الحد الأدنى من الآثار الجانبية. وتشكّل هذه التقنية نقطة مثيرة لاهتمام الباحثين في المؤسسات الأكاديمية والشركات الصناعية، وتدفعهم بسبب خواصها المميزة والفريدة إلى العمل لاستخدامها وسيلة لنقل العديد من الجزيئات الحيوية المختلفة، والتأكد من سلامتها وأمانها وفعاليتها. كذلك يتم العمل على استخدامها وسيلة لزراعة الخلايا وتشكيل الأنسجة والأعضاء المختلفة باستخدام الخلايا الجذعية. باختصار من المتوقع أن هذه التقنية ستشكل نقلة نوعية في البيولوجيا الجزيئية وإيصال الأدوية والخلايا الجذعية بسهولة وأمان وبأبسط الطرق.

المراجع

[1]. Nguyen, H.X. and C.N. Nguyen, *Microneedle-Mediated TransdermalDelivery of Biopharmaceuticals.* MDPI: Pharmaceutics, 2023. **15**: p. 277. DOI: 10.3390/pharmaceutics15010277.

[2]. Zhang, Y., et al., *Microneedle system for tissue engineering and regenerative medicine.* Exploration, 2023. **3**: p. 20210170. DOI: 10.1002/EXP.20210170ز

[3]. Rzhevskiy, A., et al., *Microneedles as the technique of drug delivery enhancement in diverse organs and tissues.* Journal of Controlled Release, 2018. **270**: p. 184-202. DOI: 10.1016/j.jconrel.2017.11.048.

[4]. Halder, J., et al., *Microneedle Array: Applications, Recent Advances, and Clinical Pertinence in Transdermal Drug Delivery.* Journal of Pharmaceutical Innovation, 2021. **16**: p. 558-565. DOI: 10.1007/s12247-020-09460-2.

[5]. Chen, J., et al., *Microneedle-mediated drug delivery for cutaneous diseases.* Front. Bioeng. Biotechnol, Oct 2022. **10**: p. 1032041. DOI: 10.3389/fbioe.2022.1032041

[6]. Tabassum, N., A. Sofi, and T. Khuroo, *Microneedle Technology: A New Drug Delivery System.* International Journal of Research in Pharmaceutical and Biomedical Sciences, Mar 2011. **2**(1): p. 59-62.