www.mums.ac.ir
Medical Journal of Mashhad
University of Medical Sciences
Vol. 68, No.6, P: 1815-1841
Jan-Mar 2026

مجله دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی مشهد
سال ۶۸، شماره۶
بهمن-اسفند ۱۴۰۴، صفحه ۱۸۴۱-۱۸۱۵

## مقاله مروری

# پیشرفت‌های اخیر در پچ‌های میکرونیدل برای ترمیم زخم

**تاریخ دریافت: ۱۴۰۳/۰۳/۱۴- تاریخ پذیرش: ۱۴۰۴/۰۴/۲۱**

رکسانا پتفت [۱]
علی حسین رضایان [۲] *
حسین قنبری [۳]

[۱] گروه نانوبیوتکنولوژی و بیومیمتیک، دانشکده مهندسی علوم زیستی، دانشکدگان علوم و فناوری های میان رشته ای، دانشگاه تهران
[۲] گروه نانوبیوتکنولوژی و بیو میمتیک، دانشکده مهندسی علوم زیستی، دانشکدگان علوم و فناوری های میان رشته ای، دانشگاه تهران
[۳] گروه نانوتکنولوژی پزشکی، دانشکده ی فناوری های نوین پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران

Email: ahrezayan@ut.ac.ir

**خلاصه**

زخم‌های مزمن معمولاً با لایه‌ای از پوست سخت و بافت نکروزه پوشانده می‌شوند و آنزیم‌های مختلف موجود در زخم به صورت موضعی، دسترسی زیستی رسانش داروها را تا حد زیادی کاهش می‌دهند. پچ‌های میکرونیدل (MPs) با ایجاد کانال‌هایی به اندازه میکرومتر در داخل پوست، مستقیماً می‌توانند باعث رسانش مؤثر داروها یا مواد فعال برای دستیابی به اثرات درمانی بهتر شوند. پچ‌های میکرونیدل (MPs) با توجه به فوایدی که دارند، از جمله بهره‌مندی از حداقل تهاجم، عدم ایجاد درد و سهولت استفاده، به طور گسترده در زمینه زیست‌پزشکی مورد مطالعه قرار گرفته‌اند. این مطالعه به طور سیستماتیک فرآیند بهبود زخم (هموستاز، التهاب، تکثیر و بازسازی) و مفهوم آن، عملکرد، انواع (جامد، پوشش داده شده، حل شونده، توخالی و هیدروژل) و مزایای پچ‌های میکرونیدل (MPs) را بررسی می‌کند. همچنین، روش‌های آماده‌سازی (با قالب یا بدون قالب)، طراحی مهندسی، بهینه‌سازی عملکرد برای ساخت MPs پزشکی به همراه مشخصه‌یابی و کاربردهای تشخیصی و درمانی MPs را مورد بحث قرار می‌دهد. در نهایت چالش‌ها و چشم‌اندازهای آنها بررسی می‌شود.

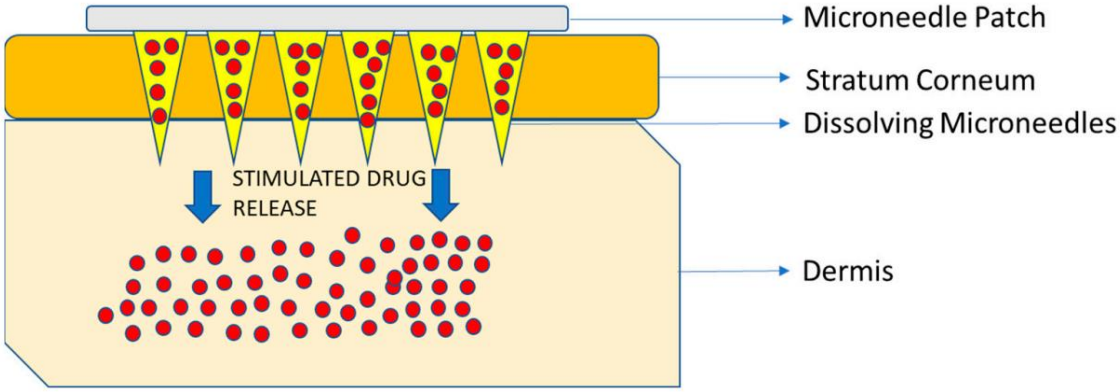
**کلمات کلیدی:** پچ‌های میکرونیدل، زخم های پوستی، دارورسانی پوستی، دیابت، مهندسی بافت

Doi: 10.22038/MJMS.2025.80281.4631

**مقدمه**

زخم‌های پوستی تاثیر منفی قابل توجهی بر سیستم‌های مراقبت-های بهداشتی و اقتصاد در سراسر جهان دارد. مدیریت و ترمیم زخم به دلیل وقوع مداوم آسیب‌های تروماتیک و شیوع روزافزون زخم‌های مزمن مانند زخم‌های دیابتی و زخم‌های فشاری به یک موضوع اصلی در مراقبت‌های بالینی تبدیل شده است و افزایش آن نیز هزینه‌های اقتصادی زیادی را به به سیستم های مراقبت بهداشتی وارد می‌کند (۱). زخم پای دیابتی یکی از مزمن ترین زخم‌ها است که خطر ابتلا به زخم پای مادام العمر تا ٪۲۵ افزایش می‌دهد (۲, ۳). طبق گزارشات ۲۰۲۵ در سطح جهان، تقریباً از هر نه بزرگسال، یک نفر (۵۸۹ میلیون نفر) اکنون با دیابت زندگی می‌کند. از این تعداد، تخمین زده می‌شود که ۲۵۲ میلیون نفر هنوز از ابتلای خود به این بیماری آگاه نیستند و این امر آنها را در معرض خطر بیشتر عوارض جدی و مرگ زودرس قرار می‌دهد. در سال ۲۰۲۴، هزینه‌های جهانی سلامت مرتبط با دیابت برای اولین بار از یک تریلیون دلار آمریکا فراتر رفت که نسبت به ۹۶۶ میلیارد دلار در سال ۲۰۲۱ افزایش یافته است (۴). از سوی دیگر، نرخ پایین بهبودی، مشکل را تشدید می‌کند (۵, ۶). درحال حاضر برای درمان و بهبود زخم ها از اکسیژن، فاکتورهای رشد، مولکول‌های دارویی کوچک، سلول‌های بنیادی، ژن‌درمانی و مهندسی بافت استفاده می‌شود تا فرآیندهای فیزیولوژیکی مختلف را تنظیم کنند. البته گزارش‌های اخیر به اهمیت رسانش فاکتور نقطه‌ای نیز اشاره کرده‌اند (۷, ۸). به طور کلی، زخم‌های مزمن با لایه‌ای از پوست سخت و بافت نکروزه پوشانده می‌شوند و آنزیم‌های مختلف موجود در زخم به صورت موضعی، دسترسی زیستی رسانش داروها را تا حد زیادی کاهش می‌دهد (۷, ۹).

پچ های میکرونیدل نوعی پچ تراپوستی هستند که مجموعه‌ای از سوزن‌های ریز برای رسانش محلول‌های دارویی در آن‌ها تعبیه شده است (شکل ۱). آنها با سوراخ کردن بدون درد در بالاترین لایه پوست، باعث ورود محلول دارویی از طریق مویرگ‌ها به جریان خون می‌شوند. این پچ‌ها می‌توانند محلول‌های دارویی را به‌طور مداوم در مدت طولانی‌تری توزیع کنند و در مقایسه با پچ های تراپوستی سنتی، بیشتر به داخل پوست برسند و امکان رسانش داروهای تجویز شده خاصی را که پچ‌های تراپوستی نمی‌توانند به آن‌جا دسترسی پیدا کنند، می‌دهند. پچ‌های میکرونیدل از موادی ساخته شده‌اند که برای استفاده روی پوست بی خطر هستند و برای ایجاد پیوند ایمن بین پچ و پوست طراحی شده‌اند. آنها برای کاربردهای مختلف، از جمله تجویز واکسن، دارو و سایر عوامل درمانی و همچنین برای اهداف مراقبت از پوست مانند درمان آکنه و چین و چروک استفاده می شوند. به عنوان مثال، پچ های میکرونیدل Soothing Q با ترکیبی آرام‌بخش از پپتیدها، روغن برگ درخت چای و عصاره شیرین بیان تزریق می‌شوند و برای درمان انواع سرسخت آکنه مانند کیست‌های هورمونی و ندول‌ها مناسب هستند. از سوی دیگر، پچ های میکرونیدل خود حل شونده برای جلوگیری از چین و چروک شدن پوست طراحی شده‌اند و در عین حال از سلامت پوست نیز حمایت می‌کنند (۱۰-۱۳).

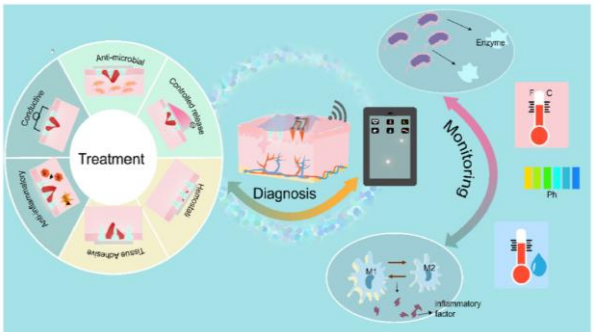



**شکل ۱.** نمودار شماتیک پچ میکرونیدل.

پایه پچ معمولاً از یک ماتریس پلیمری ساخته می‌شود و دارای میکروسوزن‌های حل شونده حاوی دارو است که به آن متصل است. هنگامی که سوزن‌ها لایه شاخی را سوراخ می‌کنند، سوزن ها به دلیل محرک‌های داخلی یا خارجی حل می‌شوند که باعث آزاد شدن دارو از طریق درم به ناحیه مورد نظر و گردش خون سیستمیک می‌شود (۱۴).

پچ‌های میکرونیدل با ریز نانوساختارها، رسانش داروی درمانی هدفمند به بافت‌های زنده را برای نتایج درمانی بهینه ممکن می‌سازند (۱۵). مرحله ترمیم زخم نیازمند مراقبت برای اطمینان از وضعیت بهبودی است زیرا عمدتاً فرآیند بهبود تحت تأثیر عوامل مختلفی از جمله محیط، سن، تغذیه و داروها است (۱۶). زخم‌ها در شرایطی هستند که محیط داخلی و خارجی آن بر روند بهبودی تأثیر می‌گذارند (۱۷). شرایط خاص زخم را که محدود به ارزیابی بصری سنتی هستند، نمی توان به طور دقیق منعکس کرد (۱۸). برای تشخیص زودهنگام، تعیین ویژگی‌های زخم و مهم‌تر از همه، نشانگرهای زیستی و بررسی محیط زخم برای نظارت بر روند بهبود ضروری است. در سال‌های اخیر، بسیاری از سامانه های پوششی برای نظارت بر زخم استفاده شده‌اند تا با در نظر گرفتن نشانگرهای محیط زخم به عنوان ورودی به درک محیط زخم به موقع یا لحظه ای کمک کنند (۱۶).

بنابراین، پانسمان جدید زخم باید به طور همزمان مدیریت و تشخیص زودهنگام را برآورده کند و در دستیابی به درمان دقیق کمک کند. سامانه های میکرونیدل علاوه بر توسعه به عنوان یک سیستم دارورسانی، قرار دادن چندین حسگر مستقل در یک آرایه کوچک برای ارائه اطلاعات مولکولی چندگانه به صورت همزمان را امکان پذیر می کنند (۱۹). مفهوم پچ‌های میکرونیدل که ترکیبی از روش‌های تشخیصی و درمانی در یک سیستم درمانی برای دستیابی به کنترل آنلاین بیومارکرهای مربوط به زخم و تقویت بهبود زخم است، بیشتر توضیح داده می‌شود (شکل ۲). در این بررسی، ساختار پوست و روند بهبود زخم شرح داده می‌شود. مفهوم، انواع، فواید، روش‌های ساخت MPs و مواد مورد نظر به منظور رسانش دارو به همراه انواع طراحی مهندسی شده و بهینه‌سازی MPs برای بهبود زخم خلاصه شده است. همچنین روش‌های مشخصه‌یابی MPs و کاربرد آن ها در ترمیم و مدیریت زخم اشاره شده است. این مقاله در نهایت به چالش‌ها و انتظارات برای استفاده از پچ‌های میکرونیدل هوشمند به منظور بهبود و مدیریت زخم پرداخته است.



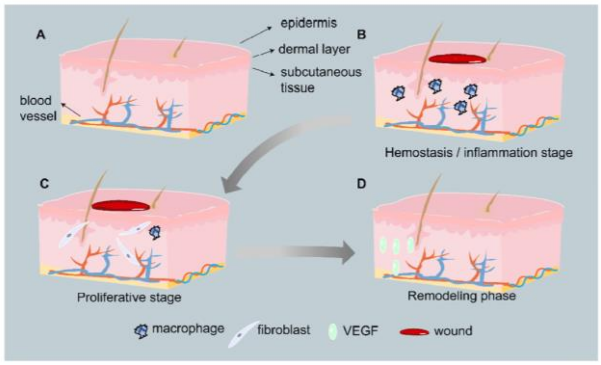

**شکل ۲.** نمودار شماتیک پچ‌های میکرونیدلی

با مدیریت هوشمند زخم. پچ‌های میکرونیدل هوشمند درمان و کنترل را برای تشخیص همزمان ترکیب می‌کنند. به طور خلاصه، آنها پنج روش درمانی دارند: ضدباکتری، ضد التهاب، هموستاتیک، چسبندگی بافتی و رهایش کنترل شده دارو. از منظر کنترل، پچ‌های میکرونیدل نظارت بر نشانگرهای مربوطه مانند دما، رطوبت، pH، عوامل التهابی و آنزیم های تولید شده توسط باکتری‌ها را امکان پذیر می‌کنند (۲۰).

## ۲. ساختار پوست و روند بهبود زخم

### ۱.۲. ساختار پوست

پوست انسان ساختاری چندلایه دارد که شامل اپیدرم، درم و بافت زیرجلدی است (۲۱). اپیدرم خارجی‌ترین لایه بوده و با کوتیکول ساخته شده و از پوست در برابر عوامل محیطی و کم‌آبی محافظت می‌کند (۲۲). درم بافتی ضخیم و غنی از کلاژن است که با ماتریکس خارج سلولی، سلول‌های زنده، پایانه‌های عصبی و رگ‌های خونی، به استحکام و تغذیه پوست کمک می‌کند (۲۰). ارتباط اپیدرم و درم در حفظ و بازسازی بافت نقش دارد. بافت زیرجلدی، عمیق‌ترین لایه، عمدتاً از بافت همبند شل و چربی تشکیل شده و عایق حرارتی و محافظ مکانیکی بدن است (۲۰, ۲۳). ساختار پوست در شکل ۳(A) نشان داده شده است (۲۲).




شکل ۳. مراحل بهبود زخم. (A) ساختار پوست عمدتاً به سه لایه تقسیم می‌شود: اپیدرم، درم و بافت زیر جلدی. (B) مرحله هموستاتیک/التهابی، (C) مرحله تکثیر و (D) مرحله بازسازی (۲۰).

### ۲.۲. روند بهبود زخم

فرآیند ترمیم زخم سه مرحله اصلی دارد و روندی پیچیده و پویا است. مرحله اول هموستاز و التهاب است که بلافاصله پس از آسیب با تشکیل لخته فیبرین و ورود سلول‌های التهابی مانند نوتروفیل‌ها و ماکروفاژها برای پاکسازی زخم آغاز می‌شود (۲۴, ۲۵). مرحله دوم تکثیر است که حدود ۴ تا ۲۱ روز طول می‌کشد و شامل مهاجرت و تکثیر سلول‌های پوستی، اپیتلیال‌سازی، رسوب کلاژن، رگ‌زایی و تشکیل بافت گرانوله است (۲۶–۲۸). مرحله سوم بازسازی است که چند هفته تا چند ماه طول می‌کشد و طی آن کلاژن بازسازی و سازماندهی می‌شود (۲۹).

زخم‌ها به دو دسته حاد و مزمن تقسیم می‌شوند. زخم‌های حاد روند طبیعی بهبود را طی می‌کنند اما زخم‌های مزمن معمولاً در فاز التهابی پایدار باقی مانده و مستعد عفونت‌های باکتریایی هستند (۳۰, ۳۱). ویژگی‌های پاتولوژیک زخم‌های مزمن شامل التهاب مزمن، عدم تعادل پروتئازها، اختلال در فاکتورهای رشد، هیپوکسی و استرس اکسیداتیو است (۳۲). این زخم‌ها اغلب با بیماری‌هایی مانند دیابت همراه هستند که رگزایی و ترمیم را مختل می‌کند و بهبود زخم دیابتی را به تأخیر می‌اندازد (۳۳, ۳۴).

## ۳. مهندسی بافت

مهندسی بافت شامل ایجاد بافت‌ها و اندام‌های مصنوعی با ترکیب سلول‌ها، مواد مهندسی و عوامل بیوشیمیایی برای بهبود یا جایگزینی عملکردهای بیولوژیکی است. هدف آن ایجاد راه حل‌هایی برای آسیب بافت‌ها و اندام‌ها، درمان بیماری‌ها و پزشکی بازساختی است. تکنیک‌ها شامل داربست، بذر سلولی و فاکتورهای رشد برای ترویج رشد و بازسازی بافت می باشد (۳۵). مهندسی بافت پوست می‌تواند به دو صورت پانسمان‌های زخم و جایگزین‌های پوستی باشد. می توان پچ‌های میکرونیدل پوستی در دسته‌ی پانسمان‌های زخم قرار داد.

- **قنبری** و همکاران در سال ۲۰۲۳، ساختارهای نانوالیاف الکتروریسانای جدید مبتنی بر اکسید گرافن پلی یورتان/ احیا شده (PU/RGO) را ساختند. محلول‌های پلی یورتان در دو سیستم حلال (دی متیل فرمامید، کلروفرم) و سه

(دی متیل فرمامید، کلروفرم و تتراهیدروفوران) الکتروریسی شدند که منجر به قطر الیاف متفاوت شد. افزودن تتراهیدروفوران قطر فیبر PU را به نصف کاهش داد. سپس RGO به عنوان یک جزء رسانا به طور همزمان با الکتروریسی PU اسپری شد. داربست‌های PU/RGO حاوی ۵، ۱۰، ۱۵ و ۲۰ درصد وزنی نانوصفحات RGO با تنظیم سرعت تزریق الکتروپاشی ساخته شدند. داربست های PU/RGO حتی در مقادیر بالای RGO نه تنها سمیت سلولی را نشان ندادند، بلکه تکثیر سلولی را نیز افزایش دادند. این یافته‌ها نشان داد که داربست نانوفیبری PU/RGO می‌تواند به‌عنوان یک **پچ** قلبی الکتورسانای جدید برای حمایت از بازسازی میوکارد در نظر گرفته شود (۴۱).

- **قنبری** و همکاران در سال ۲۰۲۲، داربست نانوالیاف هیبریدی جدید متشکل از پلی کاپرولاکتون/کیتوسان- پلی اتیلن اکسید (PCL/Cs-PEO) را همراه با عصاره *Arnebia euchroma (A. euchroma)* با روش الکتروریسی دو نازلی سنتز کردند. نشان داده شده است که داربست طی مطالعات آزمایشگاهی بهبود یافته و تکثیر را افزایش داده است. بنابراین، نتایج کارایی و پتانسیل داربست نانوالیاف هیبریدی را برای مهندسی بافت پوست تایید کرد (۴۲)
- **قنبری** و همکاران در سال ۲۰۲۲، *Calendula officinalis (C. officinalis)* و عصاره قهوه در مت‌های نانوفیبری پلی (وینیل الکل)/پلی (ε-کاپرولاکتون) (PVA/PCL) قرار گرفتند. نتایج نشان داد داربست PVA/PCL بارگذاری شده با ۱۰ درصد وزنی C. officinalis و عصاره قهوه مورفولوژی همگن صاف با قطر متوسط ۳۱۷ ± ۱۰۶ نانومتر نشان داد. فعالیت آنتی اکسیدانی بالایی را نشان دادند. ترکیب هر دو عصاره نرخ مهاجرت بالاتری نسبت به عصاره های فردی با اثرات سیتوتوکسیک شناسایی نشده بر روی سلول‌های فیبروبلاست پوست انسان نشان داد. در نتیجه، نتایج تأیید کرد که عصاره‌های قهوه و C. officinalis بارگذاری شده روی داربست‌های نانوفیبری PVA/PCL می‌توانند ساختار مناسبی برای کاربردهای ترمیم زخم فراهم کنند (۴۳).
- در سال ۲۰۲۱ ساودن و همکاران، نانوالیاف الکتروریسی و کرایوژل پچ ترانس درمال پلی‌وینیل الکل حاوی دیکلوفناک سدیم را بررسی کردند. هدف از این مطالعه تهیه‌ی پچ PVA دو لایه با دیکلوفناک سدیم (DS) با استفاده از ترکیبی از روش‌های الکتروریسی و کرایوژلاسیون (انجماد-ذوب) برای بهبود خواص فیزیکوشیمیایی و سازگاری دارو و بررسی انتشار داروی DS-دارویی بود. نتایج نشان داد که پچ‌های PVA دو لایه با داروی DS تهیه شده از طریق ترکیبی از الکتروریسی و کرایوژل می‌توانند داروها را تا ۲۴ ساعت آزاد کنند و به عنوان یک مخزن دارویی در پوست عمل کنند و در نتیجه اثرات دارویی DS را افزایش دهند (۴۴).
- در سال ۲۰۲۱ نعمان سَروَر و همکاران، به دلیل عوارض جانبی مصرف خوراکی داروها، امکان استفاده از دیکلوفناک سدیم (DLF) را در یک سامانه دارورسانی پلیمری مبتنی بر نانوالیاف پلی آکریلونیتریل الکتروریسی شده (PAN) بررسی کردند که می‌تواند مقرون به صرفه و با کاربرد خوب تولید شود. نانوالیاف PAN بارگذاری شده با DLF در برابر *استافیلوکوکوس اورئوس* گرم مثبت (S. aureus) و گرم منفی *اشریشیا کلی* (E. coli)، با حداکثر منطقه‌ی بازداری برای E. coli و S. aureus، کارآمد بودند. میکروگراف‌های چسبندگی سلولی نشان می‌دهند که برهم‌کنش سلول-سلول قوی تر از تعامل سلول-ماده است. این نوع برهم‌کنش ضعیف سلولی با پانسمان زخم مزیت خاصی دارد، زیرا در طول مراقبت از زخم، سطح زخم را مختل نمی‌کند (۴۵).
- حسین و همکاران در سال ۲۰۲۱، توسعه و ارزیابی آزمایشگاهی غشاهای نانوالیافی سه لایه‌ی مبتنی بر پلی‌لاکتیک اسید (PLA) زیست سازگار برای رسانش نانوسریا یا نانوذرات اکسید سریم ($nCeO_2$) که رویکردی جدید برای بهبود زخم

دیابتی بود، را انجام دادند. نانوالیاف سه لایه‌ی زیست تخریب پذیر با زیست سازگاری سلولی برای ساندویچ $nCeO_2$ در نانوالیاف PVA به عنوان یک لایه‌ی میانی که در آن نانوالیاف PLAها به عنوان دو لایه‌ی بیرونی الکتروریسی شدند، توسعه یافتند. حضور و انتشار پایدار $nCeO_2$ به طور موثر، چسبندگی، رشد و تکثیر جمعیت فیبروبلاست ها را افزایش می‌دهد. علاوه بر این، ادغام $nCeO_2$ با مقدار بالاتر در نانوالیاف سه لایه‌ی طراحی شده، بهبود قابل توجهی در خواص مورفولوژیکی، مکانیکی، حرارتی و زیست سازگاری سلولی نسبت به دوزهای پایین‌تر نشان داد. به طور کلی، نتایج به‌دست‌آمده نشان می‌دهد که غشاهای نانوالیافی سه‌لایه‌ای یک رویکرد خاص برای تیمار زخم‌های دیابتی از طریق انتشار کنترل‌شده‌ی مؤثر $nCeO_2$ ارائه می‌دهند (۴۸).

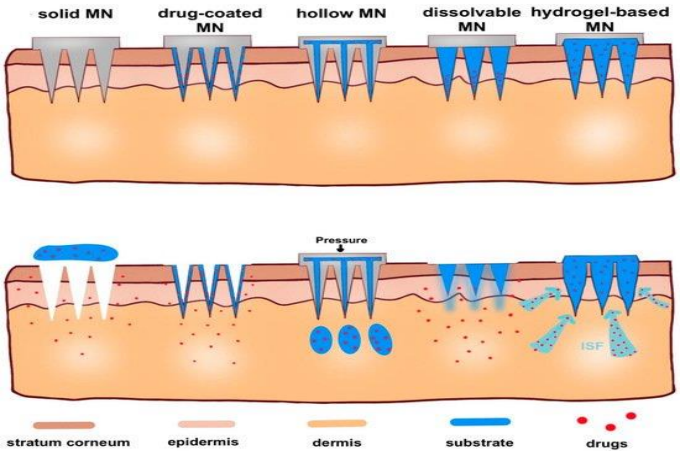
- رَزاق و همکاران در سال ۲۰۲۱ توسعه‌ی نانوالیاف الکتروریسی شده با ژلاتین/ پلی وینیل الکل حاوی سفرادین (Ceph) (که به اختصار LNF نامیده شدند) را برای ترمیم موثر زخم دیابتی در ارزیابی‌های برون تنی و درون تنی انجام دادند. LNFها یک عملکرد دوگانه، به عنوان یک نانوسامانه انتقال Ceph و به عنوان یک نانومواد پانسمان زخم، اعمال می‌کنند. LNFهای الکتروریسی شده می‌توانند یک گزینه‌ی درمانی امیدوارکننده، از نظر قدرت و ایمنی، برای جلوگیری از عفونت‌های مقاوم به *استافیلوکوکوس اورئوس* و عوارض تهدید کننده‌ی زندگی در افراد دیابتی باشند. WHO یک برنامه‌ی نظارتی را برای نظارت بر مقاومت آنتی بیوتیکی توصیه می‌کند. این پژوهش گامی در این راستا است (۴۹).
- با توجه به مطالعات احسان و همکاران در سال ۲۰۲۱ بر روی تحقیقات دیگر، نانوکامپوزیت‌های اکسید مس و طلا با افزایش خواص ضد باکتریایی، تکثیر سلولی و تحریک سریع التهاب، سازوکار بهبود زخم را بهبود بخشیدند. علاوه بر این، فعالیت ضد باکتریایی تکه‌های طلا، اکسید مس برای جلوگیری از باکتری‌هایی که باعث عفونت زخم می‌شوند، آزمایش شد. رفتارهای تورم، تبخیر و تخریب پچ کیتوسان/ PVA و پچ اکسید کیتوسان/ PVA/ طلا/ مس مورد بررسی قرار گرفت. بهبود زنده ماندن سلولی و مهاجرت سلولی NIH3t3 از طریق پچ‌های نانوکامپوزیتی، مسیرهای بالقوه‌ای را برای کاربردهای ترمیم زخم نشان می‌دهد (۵۰)
- **رضایان** و همکاران در سال ۲۰۲۰، داربست دو لایه حمایتی پلی کاپرولاکتون (PCL) - کیتوسان در طرفین و یک پلی وینیل الکل (PVA) - متفورمین هیدروکلراید (متفورمین-HCl) در وسط ساختند. اصلاح سطح داربست توسط Tween 80 آب دوستی سطح را بهبود بخشید و چسبندگی و تکثیر فیبروبلاست ها را افزایش داد. ارزیابی هیستوپاتولوژیک و ایمونوهیستوشیمی نشان داد که گروه MSc + Met بهترین بود، دارای التهاب به طور قابل توجهی کمتر، رگزایی بیشتر، کمترین عرض و عمق اسکار، حداکثر امتیاز اپیتلیوژنز و بهینه‌ترین مدولاسیون تراکم کلاژن بود. تجویز موضعی متفورمین-HCl به طور قابل ملاحظه‌ای بیان ژن‌های درگیر در فیبروز را کاهش داد از جمله فاکتور رشد تبدیل کننده (TGF-β1)، کلاژن نوع ۱ (Col-I)، فیبرونکتین، کلاژن نوع ۳ (Col-III) و اکتین عضله صاف آلفا (α-SMA). مهار این ژن‌ها تشکیل اسکار را کاهش می‌دهد اما بهبود زخم را به تاخیر می‌اندازد. بنابراین، یک داربست مهندسی شده برای جلوگیری از تاخیر در بهبود زخم استفاده شد. این نتایج برای اولین بار شواهدی را برای معرفی یک داربست ضد فیبروژنیک با رهایش آهسته ارائه کرد که در یک نقش دوگانه عمل می‌کند، هم فیبروز را کاهش می‌دهد و هم بهبود زخم را تسریع می‌کند (۳۶).
- **رضایان** و همکاران در سال ۲۰۱۹، پتانسیل یک کوپلیمر زیست تخریب پذیر ستاره شکل [Poly (CL—CO—LA)-b-PEG)] و هیدروژل کوپلیمر پنج بلوک (PNIPAAm-PCLPEG- PCL-PNIPAAm) را برای کاربردهای مهندسی بافت پوست ارزیابی کردند. آزمایش‌ها نشان داد که پلیمر PNIPAAm-PCL-PEG-PCL-PNIPAAm با ترکیب مناسب و وزن مولکولی مورد انتظار به دست آمده است. هیدروژل در مقایسه با پیش سازهای خود، تبلور کمتری داشت. هیدروژل حساس به حرارت حاصل

ساختار سه بعدی با منافذ به هم پیوسته داشت که ماتریکس خارج سلولی را تقلید می‌کرد. تکثیر سلولی روی ژل ۲۰ درصد بیشتر از ژل ۱۰ درصد بود. هیدروژل نه تنها زنده ماندن و مورفولوژی فنوتیپی سلول های به دام افتاده را حفظ کرد، بلکه تعاملات اولیه سلول-سلول و تکثیر فیبروبلاست ها را نیز تحریک کرد. هیدروژل بر ساختار سلولی تأثیری نداشت و این ویژگی پلیمر بر ایمنی آن تأکید کرد. سلول‌های کاشته‌شده روی این کوپلیمر شکل نرمال و نیزه‌ای را نشان دادند و چسبندگی کانونی با سطح هیدروژل ایجاد کردند. قابل ذکر است، هیدروژل باعث افزایش بیان mRNA های کلاژن I α1 و کلاژن III شد. به دلیل وزن مولکولی کم و استحکام مکانیکی ضعیف کوپلیمر ستاره‌دار، برای ساخت داربست‌هایی برای بهبود زخم در نظر گرفته نشد. هیدروژل زیست تخریب پذیر، زیست سازگار، تزریقی و حساس به حرارت - PNIPAAm PCL - PEG - PCL - PNIPAAm در ۲۰ درصد وزنی پتانسیل مطلوبی را برای کاربرد آینده به عنوان داربست سلولی در مهندسی بافت پوست و بهبود زخم نشان داد (۳۷).

- **رضایان** و همکاران در سال ۲۰۱۹، یک کامپوزیت هیبریدی از مت‌های نانوفیبری فیبروئین ابریشم (SF)/هیدروکسی آپاتیت (HA) را مستقیماً روی صفحات تیتانیوم به منظور تقلید از ساختار خارج سلولی استخوان و بهبود رسانایی استخوانی الکتروریسی کردند. پس از آن، پپتید ضد میکروبی HHC-36 (AMP) با استفاده از دوپامین به عنوان پیوند دهنده بر روی مت‌های ساخته شده تثبیت شد. نتایج یک اتصال سطحی قوی و نانوذرات HA را به طور همگن در نانوالیاف الکتروریسی شده نشان داد. هیچ سمیت سلولی برای سلول های MG-63 مشاهده نشد و پوشش توانست به طور موثری تمایز سلولی را القا کند. نمایه انتشار تجمعی HHC-36 یک رهاسازی پشت سر هم در ۳ ساعت اول و به دنبال آن انتشار آهسته و ثابت در طی ۴۸ ساعت را نشان داد. در نهایت، AMP توانست باکتری‌های گرم مثبت و گرم منفی را در عرض ۳ ساعت ریشه کن کند و در عین حال فعالیت ضد میکروبی را تا ۲۱ روز حفظ کند (۳۸).

## ٤. مفهوم، انواع و فواید MPs

سیستم انتقال دارو از طریق پوست مزایای متمایزی را نسبت به دارورسانی خوراکی و تزریقی ارائه می‌دهد؛ مانند تسهیل در خود تجویزی، جلوگیری از تخریب دارو توسط آنزیم‌ها در کبد و دستگاه گوارش، بهبود استفاده از دارو و کاهش درد و عفونت مرتبط با تزریقات (۶۴, ۶۵). با این حال، پوست به عنوان یک مانع طبیعی برای بدن، به طور انتخابی مواد لیپوفیل و مولکولی کوچک را جذب می‌کند که به طور قابل توجهی توسعه جذب عوامل پوستی را محدود می‌کند (۶۶). در مقایسه با کرم‌های موضعی سنتی و پچ‌های تراپوستی، پچ‌های میکرونیدل، یک حالت جدید نسل سوم TDD، با ایجاد اختلال در سد لایه شاخی باعث افزایش جذب فیزیکی تراپوستی می‌شوند (۶۷). مفهوم MPs که برای اولین بار در سال ۱۹۷۶ ارائه شد، برای نفوذ و رساندن داروها به گردش خون سیستمیک بدون ایجاد درد یا خونریزی در نظر گرفته شده است (۶۸, ۶۹). آن ها با ایجاد کانال‌هایی به اندازه میکرومتر در داخل پوست، می‌توانند مستقیماً داروها یا مواد فعال را در میکروسیرکولاسیون بدن برای دستیابی به اثرات درمانی دخالت دهد. علاوه بر این، به دلیل نوک کوتاه MPs، آنها نمی توانند به اعصاب و رگ‌های خونی در عمق درم برسند. بنابراین MPs یک روش بدون درد است که برای درمان فردی و طولانی مدت مناسب است (۷۰). MPs از صدها سوزن به اندازه میکرومتر (۲۵-۱۵۰۰ میکرومتر) تشکیل شده است که در یک پچ کوچک متمرکز شده‌اند (۷۱, ۷۲). رایج‌ترین انواع آنها بسته به ساختار آنها، MPs جامد، پوشش داده شده، محلول، توخالی و هیدروژل می باشند (شکل ۴) (۷۳).




**شکل ٤.** نمایش شماتیک پنج نوع روش تجویز میکرونیدل

MN های جامد وارد پوست شده و خارج می‌شوند و کانالی باقی می‌ماند که دارو از طریق آن وارد می‌شود.

MNهای پوشش داده شده با دارو همان MN جامد هستند، با این تفاوت که دارو روی سطح میکرونیدل‌ها قرار دارد.

MNهای توخالی، پس از افزودن فشار، دارو از میکرونیدل توخالی آزاد می‌شود.

MN قابل حل، زمانی که بستر میکرونیدل در حال حل شدن است، داروهای روی نوک سوزن آزاد می‌شوند.

MN های مبتنی بر هیدروژل در اثر جذب مایع بینابینی پوست متورم می‌شوند و به دنبال آن دارو در بدن آزاد می‌شود (۷۴).

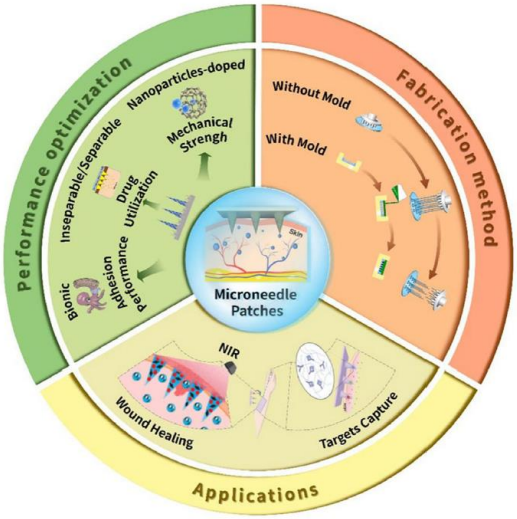
فرآیندهای آماده‌سازی بر اساس MPs را می‌توان به عنوان ساخت قالبی یا بدون قالب طبقه‌بندی کرد. تولید قالب به عنوان مثال، MPهای چندلایه و جداشدنی متداول‌ترین روش‌های استفاده شده هستند و تکنیک‌های ساخت بدون قالب (به عنوان مثال، لیتوگرافی برسی، چاپ سه بعدی، دمیدن هوای قطره‌ای و غیره)، به ساخت MPs اجازه می‌دهد تا همه‌کاره، مقرون‌به‌صرفه و قابل تنظیم باشد (۷۵).

سد لایه شاخی در لایه بیرونی پوست قرار دارد و از کراتینوسیت‌های بسیار آب‌گریز با ضخامت ۱۰-۲۰ میکرومتر تشکیل شده است و بنابراین MPs می‌توانند به راحتی به SC نفوذ کند تا به درم برسد و میکروکانال‌های برگشت پذیر را تشکیل دهند (۷۶). عمق نفوذ MPs ارتباط تنگاتنگی با عواملی مانند طول MP، نیروی اعمال شده، سرعت اعمال و فاصله سوزن دارد. علاوه بر این که MP با نوک سوزن‌های تیز می‌تواند به عمق بیشتری نفوذ کند (۷۷). به عنوان مثال، MP ها (دارای طیف متنوعی از اشکال نوک مانند اشکال مثلثی، مستطیلی، پنج ضلعی و شش ضلعی) با اشکال مثلثی دارای عمق نفوذ عمیق‌تری نسبت به شکل‌های شش ضلعی هستند. علاوه بر این، خواص مکانیکی و زیست‌سازگاری مواد تشکیل دهنده برای عملکرد MPs بسیار مهم است (۷۸).

در سال‌های اخیر، سیستم‌های دارورسانی مبتنی بر MP در درمان بیماری‌های مختلف مانند دیابت، آرتریت و ترمیم زخم، کارایی بهتری را نشان داده‌اند (۷۹). به ویژه، برای زخم‌های مزمن ناشی از عفونت، MPs می‌توانند بدون برجای گذاشتن اسکار به پوست نفوذ کنند، رسانش داروی کم تهاجمی را تقریباً بدون درد امکان‌پذیر سازند و ایده‌های جدیدی برای ساخت پانسمان‌های زخم هوشمند ارائه دهند (۳۳, ۸۰).

MPs را می‌توان با ترکیب با نانوذرات عاملی (مانند نانوذرات پلی دوپامین، نانوذرات سیلیکا مزوپور، نانوذرات ملانین و غیره) یا مواد فعال (مانند آنتی‌بیوتیک‌ها، پپتیدها، پروتئین‌ها، داروهای ضدالتهابی)، دارای خواص منحصر به فردی، از جمله فعالیت ضد باکتریایی، پاسخگو به محرک ها و رهایش کنترل شده دارو کرد (۸۱). علاوه بر این، MPsها با بهره‌مندی از ویژگی‌های نمونه برداری کم تهاجمی و بدون درد منحصربه‌فرد خود، حسگرهای زیستی ایده آلی برای تشخیص سریع و دقیق و نظارت بر سلامت بیماری‌های فردی در نظر گرفته می‌شوند. MPs می‌تواند نشانگرهای زیستی مختلف را در مایع بینابینی پوست با روشی کم تهاجمی استخراج و شناسایی کند. درحالی‌که معاینه معمول خون معمولا باعث ناراحتی فیزیکی و روانی برای بیماران می‌شود (۸۲). از آنجایی که ISF متابولیت‌ها را بین مویرگ‌ها و سلول‌های بافتی منتقل می‌کند، نه تنها نشانگرهای زیستی مشابه خون، بلکه تعداد زیادی مولکول بیوشیمیایی منحصربه‌فرد را نیز شامل می‌شود (۷۵, ۸۳). MP هایی که به عمق درم نفوذ می‌کنند می‌توانند به سرعت با ISF تماس بگیرند و به طور همزمان چندین نشانگر زیستی از جمله

گلوکز، کلسترول، اسید اوریک، یون‌های سدیم، pH و غیره را شناسایی کنند. به طوری که تشخیص لحظه‌ای اطلاعات بیولوژیکی خاص بیماری را می‌توان به راحتی و به سرعت به دست آورد (۸۴). در سال‌های گذشته، پیشرفت سریعی در توسعه MPs از نظر طراحی و کاربرد در زمینه‌های مرتبط با زیست‌پزشکی صورت گرفته است. این مطالعه مفهوم MPs را از فرآیند آماده‌سازی تا ایجاد MPs عاملی و ارزش کاربرد آن‌ها را توضیح می‌دهد (شکل ۵). به طور خلاصه در این شکل روش‌های ساخت (با قالب و بدون قالب)، بهینه سازی و کاربرد آن‌ها در بهبود زخم و تشخیص و نظارت بر بیماری مشاهده می‌شود که به طور مفصل در بخش‌های بعدی بحث می‌گردد.




**شکل ۵.** بهینه‌سازی عملکرد و پیشرفت های حیاتی MPs چند منظوره برای بهبود زخم و نظارت بر سلامت (۸۵).

## ۵. راهبردهای ساخت MPs

### ۵.۱. انتخاب روش مواد

از منظر تجزیه‌پذیری موادِ آماده‌سازی MPs، آنها عمدتاً به دو دسته تقسیم می‌شوند:

**مواد نامحلول** (به عنوان مثال، سیلیکون، نیترید سیلیکون، شیشه، فلزات، برخی از پلیمرهای سنتزی و غیره) و **مواد محلول** مانند عصاره‌های طبیعی مانند ساکاریدها (مانند مالتوز، دکستران، دکسترین، پکتین، هیدروکسی پروپیل متیل سلولز، کربوکسی متیل سلولز، آلژینات، کندرویتین سولفات، نشاسته با زنجیره شاخه‌ای، هیالورونات و غیره) یا پلیمرهای سنتز شده (به عنوان مثال، پلی‌وینیل الکل، پلی لاکتیک اسید، پلی گلیکولیک اسید، پلی‌وینیل پیرولیدون و غیره).

MP محلول دارای مزایای قابل توجهی مانند فرآیند آماده‌سازی ساده، منابع فراوان مواد ساخت، خطر کم عفونت متقاطع و بدون باقی‌مانده ضایعات تیز است. آنها با مایع پوست بینابینی تماس پیدا کرده و به تدریج حل می‌شوند. اگرچه از چالش‌هایی مانند استحکام مکانیکی ناکافی و تغییر شکل آسان در حین پخت دارند اما ایرادات MPهای تجزیه‌ناپذیر را که روی پوست می‌شکنند و به سختی قابل کنترل هستند، جبران می‌کند. همچنین بارگیری دارو و رسانش هدفمند MPs را تا حدی بهبود می‌بخشد (۸۵).

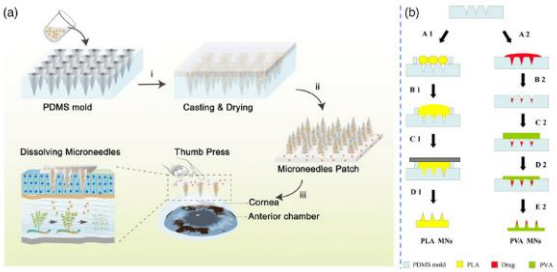
### ۲.۵. برخی از روش‌های ساخت

فناوری سیستم‌های میکروالکترومکانیکی یک روش اولیه برای تهیه MPs بود. متعاقباً، فوتولیتوگرافی، اچ مرطوب، اچ خشک و برش لیزری به تدریج توسعه یافتند. علاوه بر این، ریخته‌گری با حلال، قالب‌گیری دمنده قطره‌ای، چاپ سه‌بعدی، لیتوگرافی کششی، فشرده‌سازی حرارتی و میکروفرمینگ نیز برای ساخت MPs به کار گرفته شده‌اند. به طور خاص، روش میکروفرمینگ راحت‌ترین است. در میان آنها، فناوری‌هایی مانند لیتوگرافی نرم، ریخته‌گری با حلال، فشرده‌سازی حرارتی و میکروفرمینگ باید با قالب‌های مبتنی بر پلی دی متیل سیلوکسان یا پلی تترا فلوئورواتیلن ترکیب شوند تا MPs آماده شوند. سایر فناوری‌ها مانند چاپ سه بعدی، لیتوگرافی کششی و فوتولیتوگرافی نیازی به قالب‌های ترکیبی ندارند (۷۵).

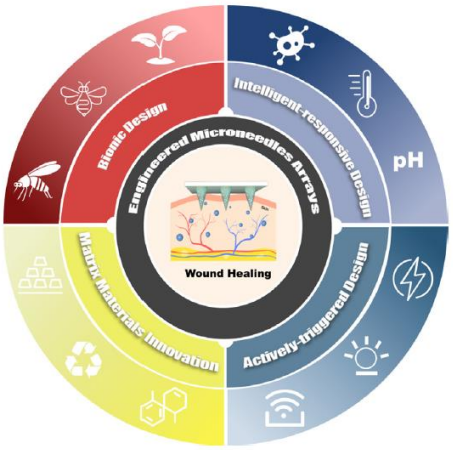
## ٦. طراحی مهندسی برای ساخت MPs پزشکی

استراتژی‌های آماده‌سازی MPهای مهندسی شده عمدتاً به ساخت مبتنی بر قالب و ساخت بدون قالب تقسیم می‌شوند. ساخت بر اساس قالب (شکل ۶) متداول‌ترین روش تولید است که دارای چندین مزیت از جمله دقت بالا و قابلیت استفاده مجدد است. در طول فرآیند آماده‌سازی، نوک سوزن‌ها را می‌توان با استفاده از خلا، سانتریفیوژ، چاپ، نفوذ و غیره پر کرد. روش‌های ساخت بدون قالب، مانند پرینت سه بعدی، طراحی لیتوگرافی، دمیدن قطره‌ای، اخیراً به شدت مورد مطالعه

قرار گرفته‌اند. این روش‌های آماده‌سازی، طراحی ساختارهای پیچیده‌تر، بارگذاری دارویی بالاتر و MPهای یکپارچه‌تر فراهم می‌کنند. به طور کلی، روش‌های مبتنی بر قالب، سادگی، کارایی و مقرون‌به‌صرفه بودن را ارائه می‌دهند. درحالی‌که روش‌های بدون قالب با استفاده از چاپ سه بعدی، دقت بالا، سرعت ساخت سریع و توانایی ایجاد هندسه‌های پیچیده را ارائه می‌دهند (86). شکل ۷ انواع طراحی مهندسی برای ساخت MPs پزشکی را نشان می‌دهد که شامل **طراحی بیونیک**، **طراحی پاسخگوی هوشمند**، **طراحی تحریکی به صورت فعال** و **نوآوری مواد ماتریکس** می‌باشد. هر کدام در قسمت‌های بعدی توضیح داده می‌شود.



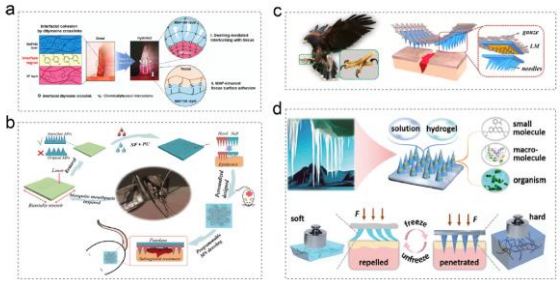

شکل ۶. روش تهیه MPs با قالب. a) با ریختن مواد حامل دارو در قالب تهیه می‌شود (۸۷) b) تهیه MPs با مواد و اشکال مختلف با استفاده از قالب‌های مختلف (۸۸).




شکل ۷. تصویر شماتیک از استراتژی‌های طراحی MAهای مهندسی شده برای بهبود زخم (86).

## ۱.۶. طراحی بیونیک

لایه شاخی، لایه محافظ طبیعی پوست است که متابولیسم پوست و عملکردهای محافظتی را تنظیم می‌کند. نیروهای وارد شده و شکست MPs باید برای نفوذ به لایه شاخی بدون تخریب ساختار سوزن افزایش یابد. محققان در سال‌های اخیر به دنبال الهام گرفتن از طبیعت برای افزایش تأثیر سوراخ شدن MPs بوده‌اند (شکل ۸). برای مثال، جئون و همکاران، یک آرایه میکرونیدل‌های چسبنده دولایه برای تقلید از انگل‌های داخلی ایجاد کردند که پروبوسیسِ آن‌ها را بزرگ می‌کنند تا روی روده میزبان خود تثبیت شوند. با پیشرفت در فناوری ساخت میکرو یا نانو، علم مواد و پرینت سه بعدی، می‌توان MPهای بیونیک پیچیده‌تری را برای مدیریت زخم محقق کرد (۸۶)




شکل ۸. MA (a) الهام گرفته از اندوپارازیت‌ها که از طریق پروتئین چسبنده‌ی صدف و ویژگی‌های فیزیکی به هم پیوسته، نوک سوزن‌ها به پوست می‌چسبد. MA (b) با الهام از قطعات دهانی پشه برای تجویز بدون درد و مدیریت زخم. MA (c) الهام گرفته از پنجه با انکپسوله سازی فلز مایع برای جلوگیری از ترک خوردن زخم‌های خطی. MA (d) با الهام از یخ برای درمان عفونت‌های قارچی پوستی (۸۶).

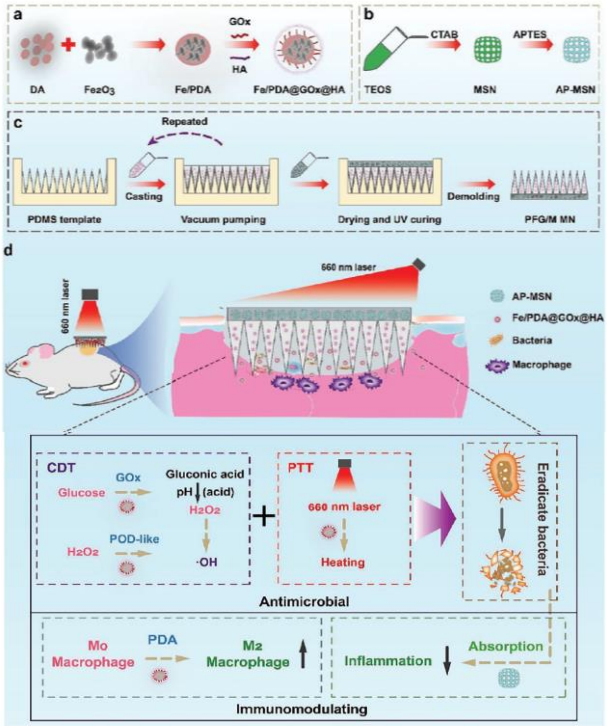
## ۲.۶. طراحی پاسخگوی هوشمند

ریزمحیط زخم، مانند دما، pH، رطوبت و وضعیت عفونت، وضعیت بهبودی را منعکس می‌کند. استفاده از پانسمان با ریزحسگرها امکان نظارت مؤثر نشانگرهای زیستی در محیط زخم را فراهم می‌کند و امکان تنظیم انتخاب‌های درمانی را به طور مستقل فراهم می‌کند. پرمانا و همکاران کاربرد نانوذرات نقره سنتز شده از عصاره چای سبز را به عنوان عوامل ضد بیوفیلم پاسخگو به باکتری‌ها مورد بررسی قرار دادند. آنها تأیید کردند که مقدار نانوذرات نقره آزاد شده از MA در حضور باکتری‌ها

۹ برابر افزایش یافته است که نشان دهنده رهایش انتخابی چنین عواملی است. در شرایط برون تنی، نتایج آنتی بیوفیلم نشان داد که ۱۰۰٪ از باکتری‌های موجود در پوست موش پس از ۶۰ ساعت تجویز سیستم ریشه‌کن شدند. علی‌رغم اثربخشی این رویکردها، استفاده از آنها در ترمیم زخم هنوز در مراحل اولیه است. MPهای هوشمندتر احتمالاً حسگرهای الکتروشیمیایی و رویکردهای لومینسانس را در آینده ترکیب خواهند کرد (86).

## ۳.٦. طراحی تحریکی به صورت فعال

طرح‌هایی که به طور فعال تحریک می‌شوند می‌توانند به محرک‌های خارجی پاسخ دهند و اجازه رهایش دقیق دارو را می‌دهند. شیمی درمانی ضدمیکروبی فوتودینامیک یک درمان ضد باکتریایی کاملاً جدید است. هنگامی که حساس‌کننده‌های نوری روی سطح زخم اعمال می‌شوند و در معرض نور قرار می‌گیرند، رادیکال‌های آزاد حاصل با اجزای بیولوژیکی متعددی در تعامل هستند و باعث تخریب میکروارگانیسم‌ها می‌شوند. به عنوان مثال، سالوادور و همکاران، حساس‌کننده نور متیلن بلو را در MA انکپسوله کردند تا متیلن بلو توسط منبع نور خارجی فعال شود و رادیکال‌های فعالی تولید کند که باکتری‌ها را از بین می‌برد. فعالیت ضد باکتریایی PACT علیه *C. albicans*، *S. aureus* و *E. coli* در این مطالعه از ۹۶ درصد فراتر رفت. فوتوترمال درمانی از عوامل فوتورمال کارآمد برای جذب گرما از تابش مادون قرمز نزدیک استفاده می‌کند (86). لی و همکاران در سال ۲۰۲۳ یک سیستم پچ میکرونیدل با خواص ضدمیکروبی و تعدیل‌کننده ایمنی برای ترویج و تسریع بهبود زخم عفونی ساختند (شکل ۹). در پچ MN (که PFG/M MN نامیده می‌شود)، یک نانوذره با اکسید آهن حاوی پلی دوپامین با گلوکز اکسیداز و اسید هیالورونیک پیوند زده می‌شود و سپس در نوک‌ها ادغام می‌شود و نانوذرات سیلیس مزو متخلخل اصلاح‌شده با آمین در پایه‌ها گنجانده شده‌اند. نتایج نشان داد که PFG/M MN به بیوفیلم باکتریایی نفوذ کرده و منجر به رهایش Fe/PDA@GOx@HA می‌شود. Fe/PDA@GOx@HA تحت تابش لیزر ۶۶۰ نانومتر، CDT و PTT را به نمایش گذاشت و به یک اثر ضدمیکروبی هم افزایی دست یافت. PDA پلاریزاسیون ماکروفاژ $M_2$ را تقویت کرد. HA از فعالیت GOx محافظت می‌کند و کمی بر فعالیت آنزیم تأثیر می‌گذارد. علاوه بر این، MSNها در پایه MN، عوامل التهابی مانند اسیدهای نوکلئیک آزاد را جذب می‌کنند و پاسخ پیش التهابی را مهار می‌کنند و در نتیجه باعث افزایش بهبود زخم می‌شود. به طور کلی، این ویژگی‌های سیستم PFG/MN نشان می‌دهد که یک کاندید بالینی امیدوارکننده برای بهبود زخم‌های عفونی است (89). علی‌رغم پیشرفت‌های قابل توجه، ادغام و بهینه‌سازی بیشترِ نظریه الکترومغناطیسی فروسرخ نزدیک، اولتراسونیک و پلاسما باید برای طراحی MPsهای فعال‌کننده بهتر، مورد توجه قرار گیرد (86).




شکل ۹. تصویر شماتیک آماده‌سازی a) Fe/PDA@GOx@HA، b) AP-MSN، c) PFG/M MN و d) مکانیسم درمانی PFG/M MN برای التیام زخم عفونی. TEOS: تترااتیل ارتوسیلیکات. CTAB: ستیل تری متیل آمونیوم بروماید. APTES: 3-aminopropyltriethoxysilane (89)

### ٤.٦. نوآوری مواد ماتریکس

به عنوان سنگ بنای نوآوری، مواد ماتریکس سازگار با بدن و مؤثر به طور مداوم در حال توسعه هستند. MPهای پلیمری با زیست‌سازگاری عالی به طور گسترده در رسانش داروهای با رهش کنترل شده از طریق روش‌های کم تهاجمی استفاده می‌شوند. به عنوان مثال، نانو نقاط پلیمری کئوردیناسیونی جدید MA برای بهبود زخم طراحی شده است. FNDهای تولید شده از اسیدگالیک، پلی‌وینیل پیرولیدون و یون‌های آهن سنتز شدند که فعالیت کاتالیزوری وابسته به pH و خواص مهار ROS را نشان دادند. نتایج تجربی نشان داد که MA پلیمری عملکرد ضدباکتریایی عالی و همچنین تغییر رنگ وابسته به pH و $H_2O_2$ را از خود نشان داد و آن را به یک ماده جدید برای مدیریت زخم تبدیل کرد. هیدروژل به دلیل زیست‌سازگاری فوق‌العاده و کیفیت مکانیکی برتر، همیشه یک نقطه داغ در تحقیقات بوده است. لارنتا و همکاران، یک هیدروژل جدید مبتنی بر اسید هیالورونیک که با پلی (متیل وینیل اتر-آلت-مالئیک اسید) متصل شده بود، تهیه کردند. چنین آماده‌سازی هیدروژل را می‌توان به دلیل فقدان حلال‌های آلی یا ترکیبات بالقوه مضر در فرآیند سنتز، بدون آلودگی در نظر گرفت. آزمایش‌ها نشان داد که هیدروژل MA تولید شده ویژگی‌های ضدعفونی خود را حفظ کرده و می‌تواند داروی مدل را به مدت ۴۸ ساعت به طور مداوم آزاد کند. علی‌رغم پیشرفت در مواد ماتریکس، MPها که می‌توانند خونریزی را به سرعت با خواص چسبندگی خوب کنترل کنند، هنوز برای پاسخ به محیط متنوع زخم‌های مختلف مورد نیاز هستند (86).

### ۷. استراتژی‌های بهینه‌سازی عملکرد MPs

MPs به عنوان یک سیستم TDD کارآمد و ایمن با ISF به روشی کم تهاجمی و بدون درد تماس می‌گیرد و مزایایی را ارائه می‌دهد که با سایر اشکال معمولی امکان‌پذیر نیست. ویژگی‌های مرتبط با آنها تأثیر مستقیمی بر عملکرد کلی آنها خواهد داشت. به عنوان مثال، چسبندگی MPs تعیین می‌کند که آیا می‌توان آنها را به طور محکم در محل کاربرد برای نظارت مستمر شاخص‌های فیزیولوژیکی یا تجویز داروها تثبیت کرد. علاوه بر این، خواص مکانیکی خوب، پیش‌نیاز و کلید سوراخ کردن پوست برای عملکردهایی مانند رسانش دارو است (۶۵). بنابراین، طراحی MPهای جدید با خواص پیشرفته و مطلوب اهمیت زیادی دارد.

### ۱.۷. قابلیت چسبندگی

با الهام از طبیعت، با در نظر گرفتن ریزساختارهای برخی از گیاهان و حیوانات به عنوان یک پیشرفت، بیونیک در طراحی و تولید MPs اعمال می‌شود و MPهای حاصل می‌توانند عملکردهای خود مانند افزایش چسبندگی بافت را بهبود بخشند. ریزساختارهایی با چسبندگی بافتی بالا از موجودات طبیعی مانند مکنده‌های اختاپوس، نیش دم زنبورهای عسل و رشته‌ها یا فیلامنت‌های پای صدف‌ها شناسایی شده‌اند. به لطف ساختار منحصربه‌فرد مکنده‌های اختاپوس (قیف فنجانی در بالا و استابولوم گنبدی شکل در پایین)، می‌توانند به سطوح صاف یا ناهموار بچسبند. مشخص شد که قیف پایداری خوبی در برابر سطوح ناهموار دارد و استحکام پچ خشک یا مرطوب را در هر دو جهت کشش و لایه‌برداری افزایش می‌دهد، درحالی‌که برآمدگی در بالای استابولوم ممکن است کلید دستیابی به اتصال هوشمند و کم‌مصرف باشد.

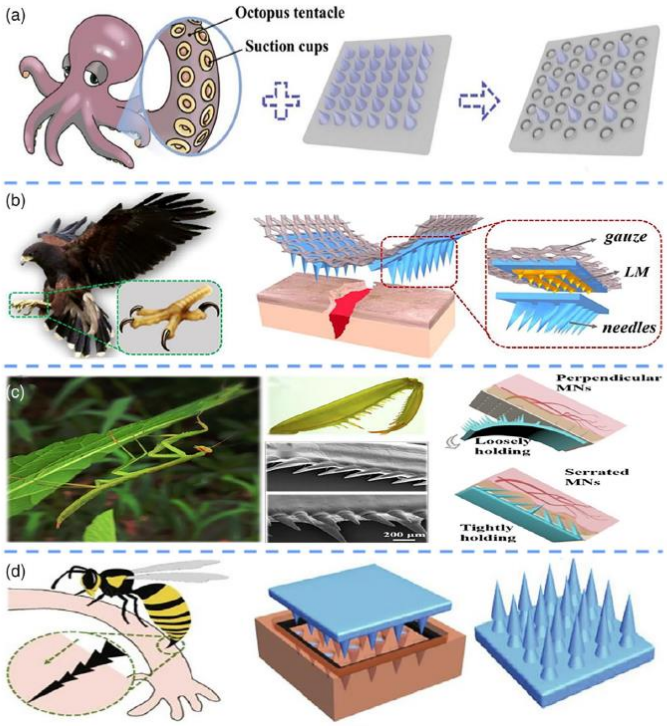
با الهام از این، ژائو و همکاران یک قالب منحصربه‌فرد اختاپوس مانند نگاتیو برای آماده‌سازی MPs ایجاد کردند که چسبندگی قوی روی سطوح مرطوب را تسهیل می‌کند. با شش برآمدگی در اطراف هر حفره مخروطی، افزایش تراکم ساختارهای کروی در شیار، چسبندگی عالی MPs را ایجاد کردند (شکل ۱۰ (a)). جالب توجه است که ساختار چنگ زدن انگشتان پنجه مانند عقاب، گرفتن محکم طعمه را بدون توجه به اینکه شاخه‌ای ضخیم یا صاف باشد، تسهیل می‌کند.

ژائو و همکاران با الهام از ساختار پنجه عقاب و هدایت قالب‌های ساختاری بالا و پایین، دو بخش MP زاویه‌دار با جهت‌گیری‌های مختلف و یک قطعه گاز به هم متصل کردند (شکل ۱۰ (b)). MPs طراحی شده با ساختار گیره مانند پنجه، چسبندگی پوستی بالاتری داشتند که می‌توانست پوست را در

نزدیکی زخم خطی ثابت و سفت کند تا از باز شدن زخم ثانویه جلوگیری شود.

به طور مشابه، آخوندک‌های دعاگزار می‌توانند اجسام را با اندام جلویی‌شان محکم بگیرند و حتی در حین حرکت هنوز هم عملکرد عالی در گرفتن دارند. بر این اساس، ژانگ و همکاران، اندازه و شیب سنبله‌های دندانه‌دار اندام‌های جلویی آخوندک را برای آماده‌سازی MPs گیره شبیه‌سازی کرد (شکل ۱۰ (c)). برخلاف MPهای قائم و متقارن ساخته شده با روش بالا به پایین که به دلیل ناتوانی در مقاومت در برابر نیروهای خارجی در هنگام حرکت بسیار مستعد افتادن هستند، این MPsهای دستگیره به دلیل ساختار مرکزی که منجر به افزایش فشار گرفتن می‌شود، استحکام و پایداری خوبی دارند. بنابراین، می‌تواند محکم به پوست بچسبد و وزن بیش از چهار بلوک آهنربایی کوچک را تحمل کند.

علاوه بر این، نیش زنبور با میکروبارب‌ها می‌تواند به راحتی به پوست حیوانات برای تزریق سم برای دفاع از خود نفوذ کند. چن و همکاران، از این ویژگی بیولوژیکی برای ساخت MPهایی که نیش زنبور عسل را تقلید می‌کنند، استفاده کردند. میکروبارب‌ها اجازه می‌دهند تا MPs را نسبتاً آسان به پوست وارد کنند و روند پس‌کشیدن چسبندگی را با تکان دادن نیش‌ها در بافت و قدرت استخراج-نفوذ سه برابر بالاتر از MPهای بدون نیش افزایش دهند. ژانگ و همکاران با بهره‌مندی از شکل پاگودا چندلایه نیش دم زنبور عسل، با چیدن و پخت مکرر پیش پلیمر پر شده از قالب منفی، پد بالابرنده توخالی و پچ پیش‌ساز، MPsهای چندلایه‌ای به شکل پاگودا را آماده کردند (شکل ۱۰ (d)). این ساختار چندلایه را می‌توان با در هم تنیدگی فیزیکی و محکم کردن محل آسیب دیده، به طور محکم به بافت جذب کرد. قابل توجه است که چسبندگی بافت آن با افزایش تعداد لایه‌های MP بهبود می‌یابد (۸۵).




شکل ۱۰. ساختار بیونیک، چسبندگی بافت MPs را بهبود می‌بخشد. a) ترکیب و ساختار MPs های بیونیک با الهام از شاخک هشت پا (۹۰) b) نمودار شماتیک MPs پنجه عقاب (۳۳). c) نمودار شماتیک گیره MPs زیگزاگی اندام جلویی آخوندک (۸۵، ۹۱). d) نمودار شماتیک MPs پاگودا با نیش زنبور (۲۵).

### ۲.۷. قدرت مکانیکی

به دلیل ناهمگن بودن و خاصیت ارتجاعی ذاتی پوست و همچنین حرکت اجتناب ناپذیر در حین سوراخ کردن، MPs ها در طول فرآیند سوراخ کردن تحت فشارهای مختلفی قرار می‌گیرند. وقتی این نیروها به حد معینی برسند، MPs ممکن است شکسته و خم شوند. این نه تنها بر کاربرد بالقوه MPs تأثیر می گذارد، بلکه چندین پاسخ ایمنی را نیز ایجاد می‌کند. در نتیجه، خواص مکانیکی MPs برای نفوذ موفقیت آمیز پوست و رسانش مواد فعال بسیار مهم است. آنها همچنین یکی از کلیدهای محدودیت توسعه و محبوبیت MPs هستند. ترکیب پیچیده و طراحی ساختاری MPs به عنوان عوامل اساسی مؤثر بر مقاومت مکانیکی بررسی می‌شوند. ترکیب MPها بر استحکام مکانیکی آنها تأثیر می گذارد. مواد جامد MP معمولاً سیلیکون، فولاد ضد زنگ، اکریلیک و سایر مواد با نوک تیزتر هستند که دارای خواص مکانیکی کافی برای سوراخ کردنِ راحت‌تر پوست هستند. با این حال، دقت دوز و زیست‌سازگاری چنین MPs نسبتاً ضعیف است. در مقابل، هیدروژل MP کمتر احتمال دارد که باعث عفونت در شرایط درون تنی شود و به طور کامل و به راحتی حذف می‌شود اما مقاومت مکانیکی کمتر و مشکل در حفظ هندسه دارند. اگر استحکام مکانیکی MPs نسبتاً ضعیف باشد، نیروی نفوذ ناکافی احتمالا منجر به شکستگی یا خم شدن MPs در حین وارد کردن به پوست می‌شود. برای بهینه‌سازی استحکام مکانیکی و جبران معایب مختلف مانند عدم سازگاری زیستی و ظرفیت ناکافی بارگیری دارو، نانوکامپوزیت‌های MP به تدریج ساخته شده‌اند (۸۵).

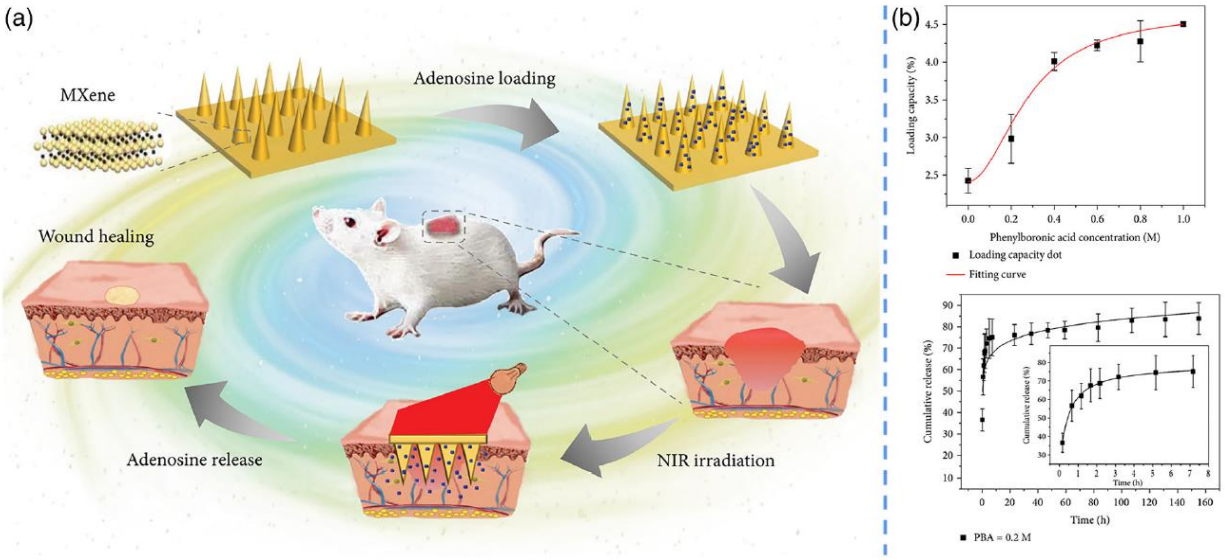
لی و همکاران CINP ها را از جوهر ماهی مرکب در یک پوسته سیلیکونی انکپسوله کردند و آنها را با MPs برای درمان فتوترمال و ترمیم زخم تومورهای پوست ترکیب کردند. با ادغام نانوذرات جوهر ده پا، استحکام مکانیکی MPs بهبود یافت و هیچ شکستی در مرحله آزمایش مشاهده نشد. در مقایسه با HA MPs، CINP-HA و CINP@$SiO_2$-HA MPs هر دو استحکام مکانیکی بالاتری از خود نشان دادند (۹۲). علاوه بر این، ضروری است که MPها نه تنها برای نیروی نفوذ کافی بلکه برای زیست‌سازگاری خوب نیز طراحی شده باشند، به طوری که MPs از نظر ساختاری منطقی‌تر باشند (۸۵).

### ۳.۷. رسانش دارویی

MPs می‌تواند به SC پوست نفوذ کند و داروها را به آرامی به مویرگ‌های درم برساند و جذب شود. به دلیل مزایای فراوانی که دارد مانند کم تهاجمی، پایداری، سریع بودن و سمیت کم، به عنوان یک راه مؤثر برای TDD ظاهر شده است. با توجه به ویژگی‌های ساختاری، MPs را می‌توان به غیرقابل‌تفکیک و قابل تفکیک تقسیم کرد. اولین موردی که ظاهر شد، MPs غیرقابل‌تفکیک بود که تهیه آن ساده است اما میزان مصرف نسبتاً پایینی از دارو دارد. از این رو، یک سری از MPهای جداشدنی طراحی شده و به تدریج به منظور بهبود استفاده از داروها توسعه یافته است (۸۵).

#### ۱.۳.۷. ظرفیت رسانش MPs غیرقابل‌تفکیک

MP جدانشدنی به راحتی آماده می‌شود و از نظر ساختاری از بدنه اصلی و لایه زیرین تشکیل شده است. سان و همکاران یک هیدروژل MPs ادغام شده با مکسین و هیدروژل پلی‌اتیلن گلیکول دی اکریلات به عنوان ماده ماتریس برای انکپسوله کردن آدنوزین برای بهبود زخم پیشنهاد کردند (شکل ۱۱ (a)). مکسین در ساخت سیستم‌های دارورسانی هوشمند به دلیل قابلیت تبدیل فتوترمال فوق‌العاده‌اش که منجر به رهایش سریع آدنوزین و افزایش کاربرد می‌شود، توجه را به خود جلب کرده است (شکل ۱۱ (b)). ژانگ و همکاران MPهای جدانشدنی هرمی شکل متشکل از ALG و مالتوز به روش ریخته‌گری قالب تهیه شد. آنها رسانش انسولین از طریق پوست را در شرایط درون تنی با استفاده از موش‌های دیابتی SD به عنوان مدل انجام دادند. با این حال، چنین MP جدانشدنی آهسته‌تر حل می‌شوند و اغلب چند دقیقه یا ده‌ها دقیقه طول می‌کشد تا ماتریکس پچ برداشته شود، به طور بالقوه پوست بیمار را تحریک کرده و باعث ناراحتی می‌شود. به دلیل تنوع زیاد و خاصیت ارتجاعی پوست، ممکن است برخی از MPها از پوست جدا شده و در نتیجه داروها هدر بروند. با این حال، طراحی نسبتاً ساده است و می‌تواند برای کاربردهایی که به‌دقت دارویی بالایی نیاز ندارند، راحت باشد (۸۵).




شکل ۱۱. MPs جدانشدنی برای رسانش دارو. a) تصویر شماتیک از MPs هیدروژل ادغام شده با مکسین با انکپسوله کردن آدنوزین برای بهبود زخم. b) تصاویر میکروسکوپی و ارزیابی قابلیت SEQUESTration دارو و رهاسازی دارو MPsهای ادغام شده با مکسین (۹۳).

### ۲.۳.۷. ظرفیت رسانش MPs قابل تفکیک

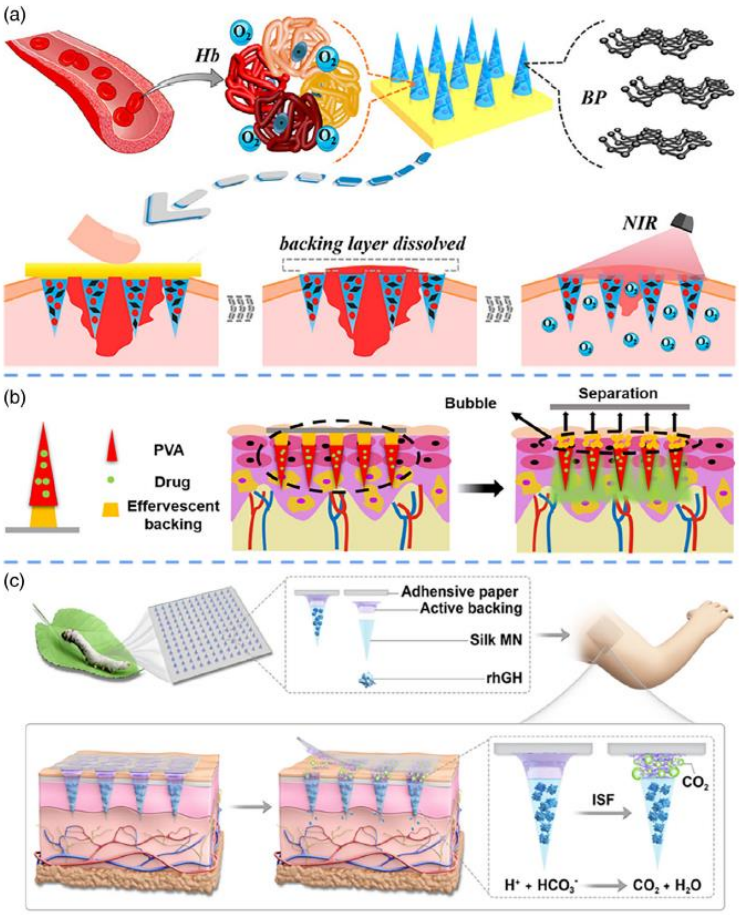
ساختار MPs قابل جداسازی از یک نوک سوزن (عمدتاً برای بارگذاری دارو) و یک‌لایه پایه (حمایت از بدنه MP) تشکیل شده است. هنگامی که MPsها وارد پوست می‌شوند، نوک MPs به دلیل محیط خارجی از پایه جدا می‌شود و در نتیجه باعث کاهش تحریک پوست مانند اریتم و ادم و بهبود مصرف دارو می‌شود. چو و همکاران یک سیستم MP از نوع سر پیکان قابل تفکیک، متشکل از یک "پیکان" هرمی شکل، محلول در آب با بارگذاری دارو که بر روی یک محور فلزی نصب شده بود، طراحی کردند. پیکان MP بلافاصله پس از قرار دادن در پوست جدا می‌شود. نوک پیکان‌های مملو از دارو به طور کامل در پوست جاسازی شده است و با غلبه بر تغییر شکل پوست، امکان رسانش سریع داروها و واکسن‌ها به پوست را فراهم می‌کند.

ژانگ و همکاران MPs پاسخگوی قابل جداسازی را پیشنهاد کرد که با نقاط کوانتومی فسفر سیاه بارگذاری شده بودند تا با رسانش کنترل‌پذیر اکسیژن، بهبود زخم را افزایش دهند (شکل ۱۲ (a)). در این سیستم، نوک سوزن از متاکریلویل ژلاتین تشکیل شده است که حاوی نقاط کوانتومی فسفر سیاه و هموگلوبین است و لایه پایه از PVA تشکیل شده است. پس از وارد شدن MPs به پوست، لایه پایه به سرعت حل می‌شود، درحالی‌که نوک حاوی GelMA در پوست باقی می‌ماند.

به طور مبتکرانه، لیو و همکاران، MPs حبابی با جداسازی سریع برای TDD در موش‌های دیابتی، با استفاده از PVA بارگذاری شده با متفورمین، بی‌کربنات سدیم در نوک ساختند، درحالی‌که لایه پایه را از PVP و اسید تانیک (TA) (شکل ۱۲ (b)) ساختند. هنگامی که نوک سوزن وارد پوست شد، $NaHCO_3$ با TA واکنش داد تا حباب‌هایی در لایه پایه تولید کند و باعث جدا شدن سریع آن از MPهایی که برای رهایش مداوم دارو در بافت پوست باقی می‌مانند، شد. نتایج نشان‌دهنده اثر هیپوگلیسمی پایدارتر در شرایط درون تنی در مقایسه با تزریق زیر جلدی است.

لی و همکاران MPهای قابل جداسازی فعال بر اساس پروتئین ابریشم ساختند که ترشح هورمون رشد را به تأخیر انداخت و کمبود هورمون رشد را درمان کرد. ماده جوشان $NaHCO_3$ به PAA اضافه شد تا یک پشتوانهٔ خوب ایجاد کند (شکل ۱۲

(c)). پس از اعمال MPs بر روی پوست، PAA مایع بینابینی پوست را جذب می‌کند تا یون هیدروژن تولید کند که با $NaHCO_3$ برای تولید $CO_2$ و $H_2O$ واکنش نشان می‌دهد؛ بنابراین امکان جداسازی فعال MPs را فراهم می‌کند. نوک MP در پوست جاسازی شده و به آرامی هورمون نوترکیب رشد انسانی را در عرض ۷ روز آزاد می‌کند. استفاده از پروتئین ابریشم به عنوان حامل برای rhGH به طور قابل توجهی هزینه را کاهش داد و دسترسی به داروها را افزایش داد. اگرچه تهیه MPهای جدانشدنی ساده است اما تنوع زیاد و خاصیت ارتجاعی پوست انسان باعث می‌شود که نتوان همه آنها را با موفقیت وارد پوست کرد و در نتیجه دارو هدر می‌رود. علاوه بر این، سرعت انحلال نسبتاً آهسته است و بستر MPs برای مدت نسبتاً طولانی روی پوست باقی می‌ماند که ممکن است باعث تحریک خاصی برای پوست شود. به طور نسبی، فرآیند آماده‌سازی MPs قابل جداسازی تا حدودی پیچیده است اما می‌تواند به طور قابل توجهی استفاده از داروها را بهبود بخشد. مهم‌تر از آن، همچنین می‌تواند تحریک پوست را کاهش دهد که مزایای بیشتر و چشم‌انداز توسعه گسترده‌تری را در زمینه زیست‌پزشکی ارائه می‌دهد (۸۵).




شکل ۱۲. MPs قابل تفکیک برای رسانش دارو. a) تصاویر شماتیک از بهبود زخم با استفاده از MPهای قابل جداسازیِ پاسخگو به NIR b) تصویر شماتیک از MPsهای قابل جداسازی سریع برای رسانش پوستی متفورمین در موش‌های صحرایی دیابتی c) تصویر شماتیک از طرح $NaHCO_3$/PAA-Silk MPs (۸۵)

## ۸. روش‌های مشخصه‌یابی MPs:

هنگامی که نوبت به مشخصه‌یابی کردن پچ‌های میکرونیدل برای بهبود زخم می‌رسد، می‌توان از چندین روش برای ارزیابی خواص و اثربخشی آنها استفاده کرد. در اینجا برخی از روش‌های متداول مشخصه‌یابی آورده شده است (۹۴):

**۱. آنالیز مورفولوژیکی:** این آنالیز شامل استفاده از تکنیک هایی مانند میکروسکوپ نوری یا میکروسکوپ الکترونی روبشی برای بررسی مورفولوژی سطح، اندازه و شکل میکرونیدل ها در پچ است. درکل به ارزیابی یکنواختی و یکپارچگی ساختارهای میکرونیدل کمک می‌کند. همچنین میکروسکوپ نیروی اتمی یک روش متداول برای شناسایی پچ‌های میکرونیدل برای بهبود زخم است. AFM امکان تصویربرداری با وضوح بالا از سطح میکرونیدل را فراهم می‌کند و اطلاعات دقیقی در مورد توپوگرافی، زبری و ویژگی‌های ساختاری آنها ارائه می‌دهد. همچنین می‌توان از آن برای اندازه گیری خواص مکانیکی مانند سفتی و کشسانی میکرونیدل ها استفاده کرد. AFM به ویژه برای بررسی بر هم کنش‌های بین میکرونیدل‌ها و سطح پوست مفید است و بینش‌هایی را در مورد قابلیت‌های درج و چسبندگی آنها ارائه می‌کند.

**۲. تست مکانیکی:** خواص مکانیکی پچ‌های میکرونیدل مانند نیروی وارد کرده، استحکام و انعطاف‌پذیری را می‌توان با استفاده از تکنیک‌هایی مانند تست کشش یا تست فشار ارزیابی کرد. در واقع بینشی در مورد رفتار مکانیکی پچ در حین استفاده و توانایی آن در مقاومت در برابر نیروها ارائه می‌دهد.

**۳. پروفایل رهاسازی دارو:** پچ‌های میکرونیدل اغلب دارای داروها یا عوامل درمانی برای بهبود زخم هستند. ارزیابی سینتیک رهایش این داروها از پچ ها را می‌توان با استفاده از تکنیک‌هایی مانند طیف‌سنجی UV-Vis یا HPLC انجام داد. این به درک مشخصات رهایش دارو و اثربخشی درمانی بالقوه آن کمک می‌کند.

**٤. مطالعات سلولی برون تنی:** سنجش های مبتنی بر سلول را می‌توان برای ارزیابی زیست‌سازگاری و عملکرد پچ‌های میکرونیدل انجام داد که شامل ارزیابی زنده ماندن سلولی، تکثیر و مهاجرت روی و یا اطراف پچ با استفاده از تکنیک‌هایی مانند سنجش MTT، رنگ‌آمیزی زنده/مرده، یا رنگ‌آمیزی ایمونوفلورسانس است.

**۵. مطالعات حیوانی:** مطالعات برون تنی با استفاده از مدل‌های حیوانی می‌تواند دیدگاه های ارزشمندی در مورد قابلیت‌های التیام زخم پچ‌های میکرونیدل ارائه دهد. این مطالعات شامل استفاده از پچ ها بر روی زخم در حیوانات و ارزیابی پارامترهایی مانند نرخ بسته شدن زخم، بازسازی بافت، التهاب و آنالیز بافت شناسی است.

**٦. آنالیز بیوشیمیایی:** سنجش های بیوشیمیایی را می‌توان برای اندازه گیری بیومارکرهای خاص مرتبط با بهبود زخم، مانند سیتوکین ها یا فاکتورهای رشد، انجام داد. تکنیک هایی مانند ELISA یا PCR را می‌توان برای تعیین کمیت سطح بیان این نشانگرها در پاسخ به تیمار پچ میکرونیدل استفاده کرد.

این روش‌های شناسایی مجموعاً به درک عملکرد، رسانش دارو، زیست‌سازگاری و پتانسیل التیام زخم پچ‌های میکرونیدل و همچنین به توسعه و بهینه‌سازی آن‌ها برای کاربردهای ترمیم زخم کمک می‌کنند.

## ۹. کاربردهای زیست‌پزشکی

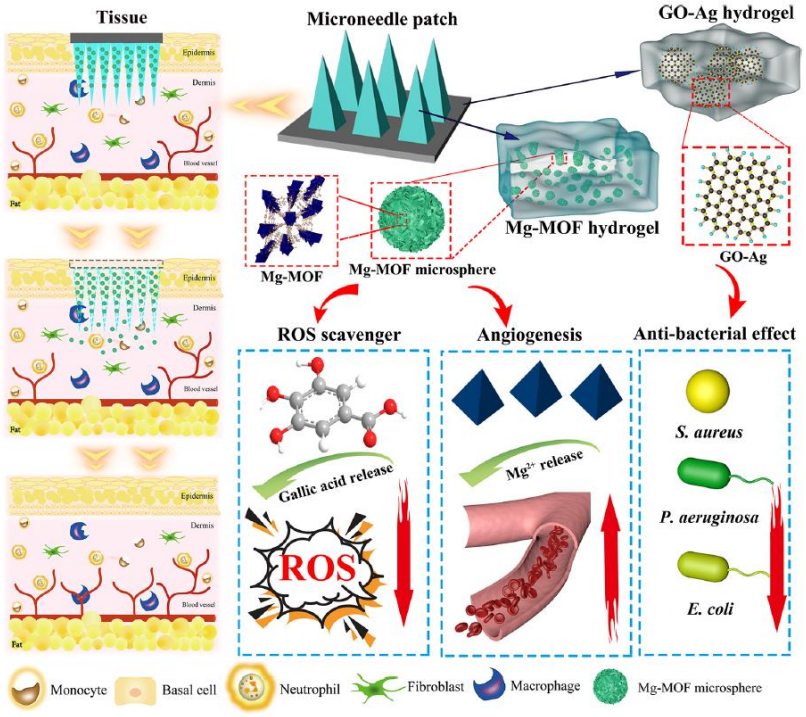
### ۱.۹. برنامه های کاربردی پیشرفته برای ترمیم و بازسازی زخم

#### ۱.۱.۹. MAهای حاوی دارو برای آنتی بیوز

عفونت MRSA معمولاً باعث ایجاد زخم عمیق و تأخیر در بهبودی می‌شود که هزینه اجتماعی قابل توجهی را به همراه دارد. تزریق داخل وریدی وانکومایسین معمولاً درمان ترجیحی برای جلوگیری از تکثیر باکتری است. با این حال، قرار گرفتن در معرض سیستمیک با وانکومایسین می‌تواند منجر به عوارض جانبی قابل توجه و حتی مقاومت باکتریایی شود. برای حل مشکل، زیزمر و همکاران، یک MA بارگذاری شده با وانکومایسین برای تجویز دقیق زیر جلدی برای مبارزه با عفونت MRSA ایجاد کردند. یون‌های فلزی علاوه بر آنتی‌بیوتیک‌ها، عوامل ضدباکتری مؤثری هستند. چارچوب‌های آلی- فلزی به‌عنوان یک ماده امیدوارکننده مبتنی بر فلز، اخیراً به دلیل سطح ویژه بالا و ساختار تخلخل، توجه زیادی را به‌عنوان پلتفرم باکتری‌کش و رسانش دارو به خود جلب کرده‌اند (۸۶). به عنوان مثال، یین و همکاران در سال ۲۰۲۱ چارچوب های آلی منیزیم چند منظوره با هیدروژل پلی (γ-گلوتامیک اسید) (γ-PGA) مخلوط کردند و در نوکِ MN-MOF-GO-Ag قرار

دادند که به آرامی $Mg^{2+}$ و اسید گالیک را در لایه عمیق پوست آزاد می‌کند (شکل ۱۳). به طور خلاصه، یک MN-MOF-GO-Ag چند منظوره برای ترمیم زخم دیابتی ایجاد شد. برای بهینه‌سازی اثر درمانی، MN-MOF-GO-Ag چندین استراتژی درمانی مختلف را در یک پچ MN ادغام کرد که شامل (۱) رسانش از طریق پوست و رهایش مداوم داروهای فعال‌شده توسط MN می‌شود. (۲) رویدادهای رگ زایی افزایش یافته توسط $Mg^{2+}$ در Mg-MOF فعال شده است. (۳) ارتقاء قابلیت آنتی اکسیدانی فعال شده توسط اسید گالیک در Mg-MOF. (۴) تقویت اثر ضد باکتریایی که توسط GO-Ag در لایه پشتی فعال شده است. عملکردهای متعدد به طور سیستماتیک در شرایط برون تنی مورد بررسی قرار گرفتند و بهبود قابل توجهی در زخم دیابتی در شرایط درون تنی به دست آمد (95).

پپتیدهای ضدمیکروبی آنتی‌بیوتیک‌های طبیعی هستند که از بدن در برابر عوامل بیماری‌زا محافظت می‌کنند. سو و همکاران یک پانسمان از نوع Janus متشکل از MA محلول و نانوالیاف الکتروریسی شده ایجاد کردند که می‌توانست AMPها را هم در داخل و هم در خارج از بیوفیلم منتقل کند. یافته‌های آن‌ها نشان داد که پانسمان نوع Janus در انتقال AMP به بیوفیلم‌ها نسبت به نمونه‌های بدون دارو مؤثرتر بود و همچنین می‌توان بیوفیلم تشکیل‌شده توسط باکتری‌های مقاوم به چند دارو را به طور کامل حذف کرد. طب چینی ترکیبی از گیاهان است که با نسخه‌های تجویز شده و فناوری‌های آماده‌سازی تولید می‌شود و دارای مزایای بهبود زخم است. آلوئه‌ورا، بربرین، *Angelica Sinensis* و *Sophora Flavescens* همگی برای هزاران سال در طب چینی به عنوان داروهای ضدمیکروبی مورد استفاده قرار گرفته‌اند. چی و همکاران پرمنا میکروفیلا با سنتلا آسیاتیکا به عنوان مواد دارویی مخلوط کردند و یک گیاه چینی MA توسط انجماد ناشی از آب نمک ساختند. آزمایش‌ها در شرایط درون تنی نشان داد که گیاه MA برای بازسازی بافت‌ها و ضدباکتری مفید است و پیش‌بینی می‌شود که در آینده از آن استفاده شود (۸۶).




شکل ۱۳. تصویر شماتیک از پچ MN مبتنی بر چارچوب ارگانیک منیزیم (که با MN-MOF-GO-Ag مشخص می‌شود) برای تسریع بهبود زخم دیابتی (۹۵)

### ۲.۱.۹. MAهای بارگذاری شده با اجزای زنده برای ترمیم بافت

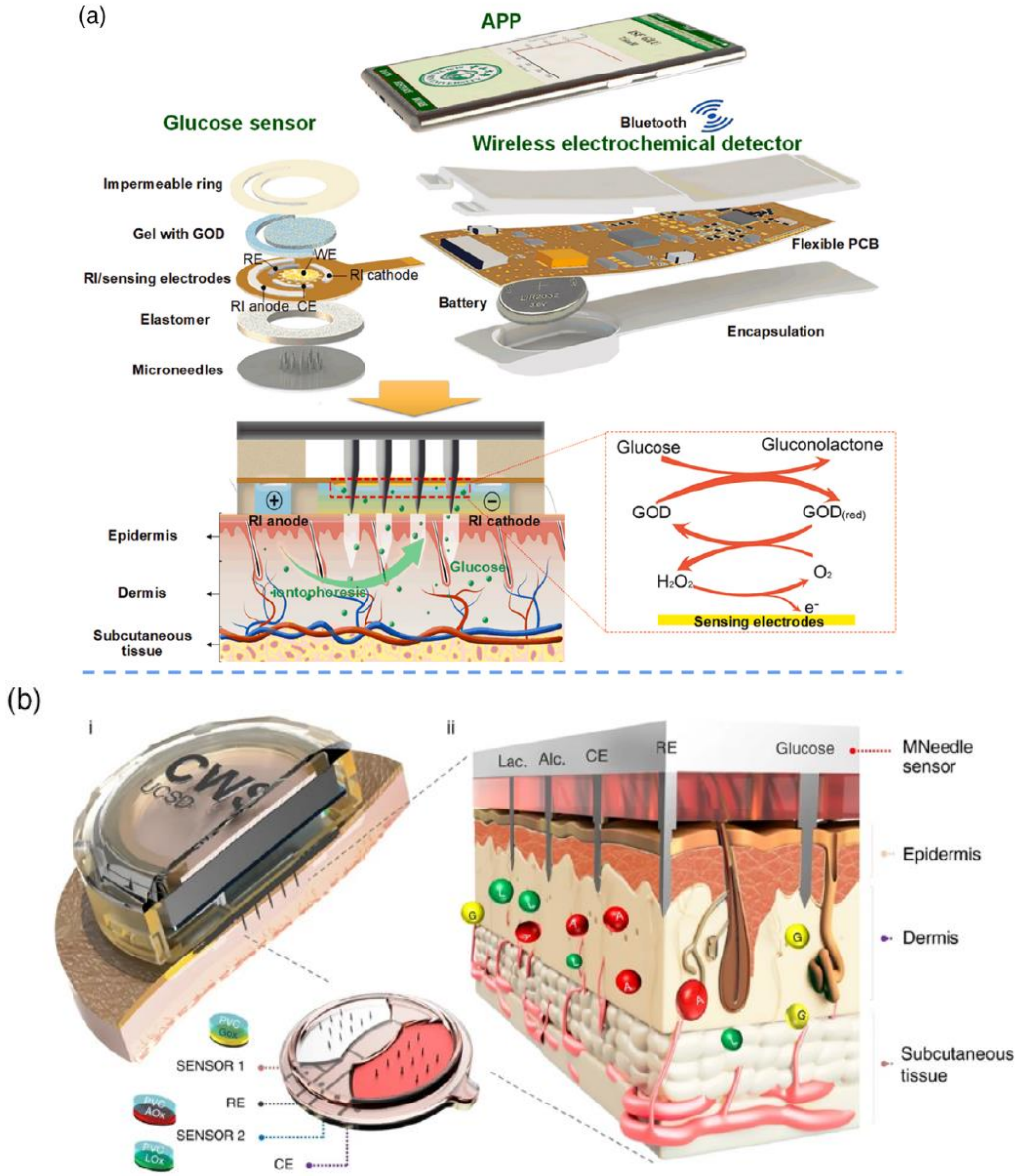
به عنوان یک جزء فعال زیستی، پروتئین می‌تواند به عنوان عوامل درمانی برای بهبود زخم استفاده شود. با این حال، تجویز پروتئین در شرایط درون تنی هنوز یک نگرانی است زیرا ممکن است در صورت نگهداری نادرست یا در شرایط نامطلوب، سریعاً دناتوره شوند. برای حل این مشکل، MAها به عنوان یک پلت فرم منحصربه‌فرد رسانش پروتئین برای جلوگیری از قرار گرفتن در معرض محیط‌های گوارشی یا خونی به کار گرفته شده‌اند. به عنوان مثال، یائو و همکاران، یک داروی تراپوستی مبتنی بر پلی‌وینیل الکل و حاوی هورمون پاراتیروئید برای تسریع بهبود زخم ایجاد کردند. آنها نشان دادند که PTH می‌تواند به صورت پایدار آزاد شود و رسوب کلاژن زخم را از طریق مسیر Smad3/mTOR تسریع کند. در مثالی دیگر، کلاژن انسانی نوترکیب نوع III (rhCol III) و ناپروکسن در MA ترکیب شدند و سپس روی زخم‌های مزمن اعمال شدند. نتایج نشان داد که rhCol III ممکن است تکثیر و مهاجرت فیبروبلاست‌ها را با استفاده از روش تراپوستی MA افزایش دهد که برای بهبود زخم مفید است. جدای از پروتئین، سلول‌های انکپسوله شده MAs یکی دیگر از روش‌های نویدبخش بهبود زخم هستند. لی و همکاران اولین کسانی بودند که استفاده از MA بارگذاری شده با سلول‌های بنیادی مزانشیمی را برای ترویج زایمان هدفمند MSC پیشنهاد کردند. برای حفظ حیات MSC در داخل MA، پلی (لاکتیک-کو-گلیکولیک) اسید به عنوان یک پوسته در لایه بیرونی برای محافظت از مخلوط GelMA-MSC در داخل نوک سوزن استفاده شد. نتایج نشان داد که MSC ممکن است حیات و عملکرد خود را تا ۲۴ ساعت پس از ساخت حفظ کند که برای بهبود زخم مفید بود. از آنجایی که محیط MA نمی‌تواند زنده ماندن سلول را برای مدت طولانی حفظ کند و اکثر MSCهای پیوندی تحت آپوپتوز قرار می‌گیرند، آنها قادر به بازسازی بافت به طور مستقیم نیستند. در نتیجه، استفاده از اگزوزوم‌های MSC برای درمان زخم‌ها در حال تبدیل شدن به یک روند جدید است. ما و همکاران نانووزیکول‌های سنتزی مشتق از سلول‌های بنیادی فروم مزانشیمی را طراحی کردند و آنها را در MA انکپسوله کردند. Fe-MSC-NVs حاوی طیف وسیعی از فاکتورهای رشد، از جمله VEGF، HIF-1، HGF، و FGF2 بودند که به تکثیر و مهاجرت سلول‌های اندوتلیال کمک می‌کردند و همچنین به طور قابل‌توجهی باعث بهبود زخم می‌شدند. با محدود شدن غیرفعال‌سازی آسان مواد فعال بیولوژیکی، تحقیقات در مورد MPs به عنوان حامل هنوز در مراحل ابتدایی خود هستند. در آینده، MPهای مهندسی شده انتظار می‌رود که اجزای فراوان‌تری مانند سلول‌ها، پروتئین، اسیدنوکلئیک و وزیکول‌ها را برای اعمال اثر درمانی بهتر بارگیری کنند (۸۶).

### ۲.۹. پایش سلامت

کنترل مستمر برخی نشانگرهای زیستی جهت درمان هدفمند در پاسخ به تغییرات بیماری نیاز است. MPها را می‌توان مینیاتوری کرد و به راحتی برای غلبه بر سد طبیعی پوست برای تشخیص آنالیت‌های هدف، عامل دار کرد. طراحی مناسب هندسه MPs برای نظارت بر هدف خاص به عنوان یک پیکربندی ابتکاری از الکترودهای استاندارد گزارش شده است که می‌تواند عملکرد سنجش الکتروشیمیایی را بهبود بخشد. بنابراین، حسگر زیستی مبتنی بر MP یک رویکرد تشخیصی اصلی برای مدیریت مراقبت‌های بهداشتی آینده است. در حال حاضر، ISF منبع جذابی از نشانگرهای زیستی برای تشخیص بیماری و تشخیص مداوم در نظر گرفته می‌شود. با این حال، به دلیل سد SC پوست، نفوذ متابولیت‌ها به سطح پوست برای تشخیص آسان دشوار است. در سال‌های اخیر، MPs به دلیل توانایی در استخراج مایعات بافتی به روش کنترل شده با نفوذ در سد و مزایای بدون درد، غیرتهاجمی، ایمن و راحت بودن، توجه زیادی را در زمینه نظارت بر سلامت به خود جلب کرده است. MPs برای نظارت مستقیم بیومارکرهای مرتبط با سلامت در مایعات بدن، مانند نظارت بر برخی نشانگرهای زیستی مرتبط با بیماری مزمن (به عنوان مثال، گلوکز، اسیداوریک، سدیم، pH و دمای بدن) ایجاد شده است. برای اکثر بیماران دیابتی، هیچ وسیله عملی برای کنترل مداوم سطح قند خون آنها شناسایی نشده است. در حال حاضر، روش اولیه

پیشگیری و درمان دیابت از طریق روش‌های تشخیص قند خون برای ارزیابی غلظت گلوکز است. یک حسگر گلوکز فعال شده با لمس با موفقیت توسط یان و همکاران با MPs و یونتوفورز معکوس برای نظارت بر دیابت ادغام شد (شکل ۱۴ (a)). در حالت ترکیدگی و خود جمع‌شوندگی لمسی، MPهای جامد می‌توانند بدون درد به پوست نفوذ کرده و میکروکانال‌های یکنواختی را بدون ایجاد تحریک و عفونت پوست ایجاد کنند. سپس گلوکز از مایع بافتی از طریق میکروکانال‌ها و با استفاده از یونتوفورز معکوس استخراج شد و در نهایت با استفاده از یک پلت فرم تشخیص الکتروشیمیایی گلوکز مبتنی بر گوشی هوشمند کنترل شد. سنسور قند خون کم‌هزینه، ایمن، کارکرد ساده و آسان برای بیماران است که آن را برای پایش خانگی دیابت مناسب می‌کند (۸۵).

ملانوم، نوعی سرطان پوست، به دلیل درجه بالای بدخیمی، پیشرفت سریع، وضعیت خطرناک و پیش‌بینی ضعیف، به اولین بیماری کشنده پوست تبدیل می‌شود. تشخیص سریع‌تر و آسان‌تر ملانوم می‌تواند در کاهش مرگ‌ومیر مؤثر باشد و نظارت لحظه‌ای ملانوم را از اهمیت ویژه‌ای برخوردار می‌کند. یک حسگر زیستی MPs پوشیدنی برای تشخیص تیروزیناز زیر جلدی برای غربالگری سریع ملانوم پوستی بالقوه توسط کویی و همکاران طراحی شد. دستگاه MP توخالی با خمیر کربنی با پوشش کاتکول پر شد. هنگامی که کاتکول به داخل پوست سوراخ شد، به سرعت به بنزوکینون تبدیل شد و با آنالیز جریان شناسایی شد. سیگنال جریان متناسب با سطح تیروزیناز است. این سنسور به برد الکترونیکی انعطاف‌پذیر فوقِ سبک متصل است که داده‌ها را به صورت بی‌سیم به دستگاه تلفن همراه منتقل می‌کند. علاوه بر این، عدم تعادل الکترولیت‌ها در بدن ارتباط تنگاتنگی با بیماری‌های خاص دارد و تشخیص یون‌ها در پوست نقش حیاتی در کنترل عفونت‌ها دارد. سدیم یک بیومارکر پیش‌بینی مهم برای ارزیابی شرایط سلامتی مانند ناترمی است. وانگ و همکاران یک MP پوشیدنی کاملاً یکپارچه دیگر را گزارش کردند که در آن حسگرهای زیستی برای اسیدلاکتیک، اتانول و گلوکز در نوک MPs توسعه یافته است (شکل ۱۴ (b)). به لطف استفاده از پلی o-phenylenediamine، نوک MP می‌تواند انواع آنزیم‌ها را تثبیت کند. این می‌تواند طیف گسترده‌ای از آنالیت‌ها را به طور همزمان تشخیص دهد و پایداری و عملی عالی را ارائه دهد. لایه بیرونی نوک پلی‌وینیل کلرید آب‌گریز آنالیت را به سطح الکترود محدود می‌کند، درحالی‌که سورفکتانت آب‌دوست جریان آنالیت را بهینه می‌کند و در نتیجه مقاومت در برابر رسوب سطحی دستگاه را بهبود می‌بخشد. توسعه MPs که تشخیص و درمان را ادغام می‌کند همراه با عملکرد TDD MPs، راحتی را برای بیمارانی که نیاز به آزمایش مکرر و تجویز دارو دارند، به ارمغان می‌آورد (۸۵).




شکل ۱۴. MPs برای نظارت بر سلامت. a) یک حسگر لمسی گلوکز که به طور کامل با تیمار MP و یونتوفورز معکوس ادغام شده است (۹۶). b) MPs پوشیدنی یکپارچه برای نظارت مستمر نشانگرهای زیستی متعدد در مایع میان بافتی پوست (۹۷).

## ۱۰. نتیجه گیری و چشم‌انداز

MPs به عنوان یک سیستم نوظهور TDD با ترویج مهندسی مواد، فناوری ساخت میکرو–نانو و بیوتکنولوژی، نوآوری فوق‌العاده‌ای را در زمینه زیست‌پزشکی به ارمغان آورده‌اند. در حال حاضر، MPs به طور گسترده در درماتولوژی زیبایی، نظارت بر بیماری و درمان و مدیریت ایمونوتراپی استفاده شده است. آن‌ها به دلیل ویژگی‌های متنوع‌شان مانند پلتفرم‌های رسانش داروی بدون درد، کم تهاجمی و بسیار زیست‌دسترس، توجه زیادی را از سوی محققان به خود جلب کرده‌اند. از این رو، در این بررسی، مجموعه‌ای از مفاهیم مانند انتخاب مواد اولیه، فرآیندهای آماده‌سازی، طراحی بهینه‌سازی عملکرد، روش‌های مشخصه‌یابی و کاربرد هوشمند در فرآیند تولید MP به صورت علمی توضیح داده شده است. اول، از نظر انتخاب مواد، MPهای پلیمری با زیست‌سازگاری و تجزیه‌پذیری خوب در مقایسه با مواد سنتی مبتنی بر سیلیکون یا فلز به روند غالب تبدیل شده‌اند. دوم، ساخت MPs مبتنی بر قالب به دلیل قابلیت استفاده مجدد و فرآیند تولید نسبتاً ساده، در حال حاضر یک روش متداول

در تولید آزمایشگاهی و فرآیندی است. با این حال، تولید MPs بدون قالب با سنتز قابل تنظیم، محدودیت‌های تولید قالب سنتی را می‌شکند و نقشی محوری در آینده ایفا خواهد کرد. از نظر بهینه‌سازی عملکرد، بهبود چسبندگی مشخص می‌کند که MPها به راحتی از بین نمی‌روند و می‌توان آنها را به طور مداوم استفاده کرد. الهام از طبیعت محققان را به اتخاذ یک مفهوم بیونیک برای طراحی MPs برای افزایش چسبندگی بافت سوق داده است. علاوه بر این، خواص مکانیکی مناسب برای نفوذ MPها به پوست برای رسانش دارو بسیار مهم است. مدولاسیون مؤثر مقاومت مکانیکی MPs را می‌توان با انجام یک سری اقدامات (مانند انتخاب مواد، افزودن نانوکامپوزیت‌ها و ایجاد نواحی یا اشکال کوچک‌تر) به دست آورد. علاوه بر این، رسانش دارو را می‌توان با طراحی ساختار MPs (به عنوان مثال، قابل تفکیک، غیرقابل‌تفکیک) به طور مؤثر بهبود بخشید (۸۵).

اگرچه MP به عنوان یک سیستم کم تهاجمی و نسبتاً ایمن در نظر گرفته می‌شود، چالش های زیادی باقی‌مانده است که باید برطرف شوند. به دلیل اندازه کوچک، MPs ممکن است اثر درمانی مورد نظر را به دلیل رسانش موضعی محدود دوزهای دارو ارائه نکند (۹۸). علاوه بر این، MP ها با از بین بردن سد پوستی به نفوذ فیزیکی دست می یابند، بنابراین ریز منافذ ناشی از حذف آنها ممکن است باعث ایجاد مشکلات عفونت میکروبی شود. به ویژه، به دلیل استحکام مکانیکی بالای MPs جامد، شکستن سوزن در فرآیند نفوذ به پوست آسان است و در نتیجه خطرات ایمنی باقی می‌ماند. MPs های پوشش داده شده ظرفیت بارگیری دارو پایین تری دارند، درحالی‌که MP های توخالی به یک فناوری آماده‌سازی با دقت بالا نیاز دارند و علاوه بر این ممکن است باعث مسدود شدن منافذ در طول رهاسازی دارو شود (۹۹, ۱۰۰). رسوب برخی از MP های محلول در پوست می‌تواند عوارض جانبی مانند تحریک پاسخ ایمنی در شرایط درون تنی را به همراه داشته باشد. فقدان تحقیقات عمیق در مورد فارماکوکینتیک MPs باعث محدود کردن کاربرد عملی آنها می‌شود. علاوه بر این، MPs نیز مقاومت قابل توجهی در برابر ترجمه (کاربردی سازی) بالینی واقعی دارند. تا سپتامبر ۲۰۲۲، در مجموع ۷۵ کارآزمایی بالینی مربوط به MPs در clinicaltrials.gov جستجو شد که ۵۲ مورد از آنها کارآزمایی های بالینی را تکمیل کرده بودند، درحالی‌که تنها ۲۲ کارآزمایی بالینی به نتیجه رسیده بودند. در نتیجه تعداد کمی از محصولات مرتبط با MP برای بازاریابی تایید شده‌اند. تاکنون، اکثریت قریب به اتفاق تحقیقات درمانی روی MPs در مدل‌های حیوانی کوچک انجام شده است. آناتومی، فیزیولوژی و بیومکانیک پوست بین حیوانات آزمایشگاهی و انسان بسیار متفاوت است. مهم‌تر از آن، تفاوت های فردی و ویژگی‌های پوست قسمت های مختلف نیز باید در نظر گرفته شود. از آنجایی که MPs یک محصول ترکیبی است، هم خواص داروی بارگذاری شده و هم فناوری آماده‌سازی MPs برای توسعه موفقیت آمیز آنها بسیار مهم است. در حال حاضر، هنوز مشکلات عملی زیادی در کاربرد MPs در تشخیص و درمان وجود دارد. به عنوان مثال، طبق دستورالعمل FDA، یکنواختی محتوای محصول یک شاخص مهم برای صنعت داروسازی است. بنابراین ارزیابی محتوای دارویی بین سوزن‌های MPs و همچنین محتوای دارویی هر سوزن ضروری است. علاوه بر این، پایداری ذخیره سازی، زیست‌سازگاری و دقت دوز محصولات MPs نیز باید استانداردهای صنعت را برآورده کند. در آینده، MPهای مهندسی شده انتظار می‌رود که اجزای فراوان‌تری مانند سلول‌ها، پروتئین، اسیدنوکلئیک و وزیکول‌ها را برای اعمال اثر درمانی بهتر بارگیری کنند (۸۵).

انتظار می‌رود در آینده MPs ترکیبی از تشخیص و درمان بیماری را درک کنند که برای توسعه پزشکی هوشمند بسیار مهم است. به طور جالب توجهی، توسعه MPs پوشیدنی و ترکیب آنها با انتقال بی‌سیم برای مدیریت سلامتِ شخصی شده نیز به عنوان یک روند و جهت آینده برای MPs ظاهر خواهد شد. شایان ذکر است که انتظار می‌رود رسانش هوشمند دارو از طریق MPs ایجاد شده توسط تغییرات کنترل شده مختلف، جایگزین مسیرهای سنتی رسانش دارو شود و به معیار جدیدی برای راه‌های رسانش دارو در عصر جدید تبدیل شود. در نتیجه، انتظار می‌رود MP با ساختارهای جدید مناسب برای الزامات عملکردی پیچیده مختلف، در آینده از سطح آزمایشگاهی به بازار تبدیل خواهند شد (۸۵).

**واژه‌نامه:**

Antimicrobial Peptides (AMPs)
Coordination Polymer NanoDots (PND)
Cuttlefish Ink Nano Particles (CINP)
Chemodynamic Therapy (CDT)
Extracellular Matrix (ECM)
Interstitial Skin Fluid (ISF)
Microneedle Patch (MP)
(MRSA) Methicillin- Resistant Staphylococcus Aureus
Micro-Electro-Mechanical System (MEMS)
Metal-Organic Frameworks (MOF)
Microneedle Array (MA)
Mesenchymal Stem Cell (MSC)
Photodynamic Antimicrobial ChemoTherapy (PACT)
Photothermal Therapy (PTT)
Parathyroid Hormone (PTH)
Recombinant Human Growth Hormone (rhGH)
(SC) Stratum Corneum
Transdermal Drug Delivery (TDD)

## References


.۱ Blacklow S, Li J, Freedman B, Zeidi M, Chen C, Mooney D. Bioinspired mechanically active adhesive dressings to accelerate wound closure. Science advances. 2019;5(7):eaaw3963.

.۲ Farahani M, Shafiee A. Wound healing: From passive to smart dressings. Advanced Healthcare Materials. 2021;10(16):2100477.

.۳ Lindholm C, Searle R. Wound management for the 21st century: combining effectiveness and efficiency. International wound journal. 2016;13:5-15.

.٤ https://diabetesatlas.org/ 2025]

.٥ Raziyeva K, Kim Y ,Zharkinbekov Z, Kassymbek K, Jimi S, Saparov A. Immunology of acute and chronic wound healing. Biomolecules. 2021;11(5):700.

.٦ Fife CE, Eckert KA, Carter MJ. Publicly reported wound healing rates: the fantasy and the reality. Advances in wound care. 2018.۹٤-۷۷:(۳)۷;

.۷ Derakhshandeh H, Aghabaglou F, McCarthy A, Mostafavi A, Wiseman C, Bonick Z, et al. A wirelessly controlled smart bandage with 3D-printed miniaturized needle arrays. Advanced functional materials. 2020;30(13):1905544.

.۸ Barnum L, Samandari M, Schmidt TA, Tamayol A. Microneedle arrays for the treatment of chronic wounds. Expert opinion on drug delivery. 2020;17(12):1767-80.

.۹ Demidova-Rice TN, Hamblin MR, Herman IM. Acute and impaired wound healing: pathophysiology and current methods for drug delivery, part 1: normal and chronic wounds: biology, causes, and approaches to care. Advances in skin & wound care. 2012;25(7):304.

.۱۰ https://pureseoul.co.uk/products/soothing-q-microneedle-patches-12-pack]

.۱۱ https://wrinklesschminkles.co.uk/products/self-dissolving-microneedle-patches-x-8]

.۱۲ https://www.amazon.co.uk/PATCH-PRO-self-dissolving-microneedle-anti-wrinkle/dp/B07JZ6S64M]

.۱۳ https://www.strouse.com/blog/microneedle-patches]

.۱٤ Hariharan A, Tran SD. Localized Drug Delivery Systems: An Update on Treatment Options for Head and Neck Squamous Cell Carcinomas. Pharmaceutics. 2023;15(7):1844.

.۱٥ Samandari M, Aghabaglou F, Nuutila K, Derakhshandeh H, Zhang Y, Endo Y, et al. Miniaturized needle Array-mediated drug delivery accelerates wound healing. Advanced Healthcare Materials. 2021;10(8):2001800.

.۱٦ Sattar H, Bajwa IS, ul Amin R, Muhammad J, Mushtaq MF, Kazmi R, et al. Smart wound hydration monitoring using biosensors and fuzzy inference system. Wireless Communications and Mobile Computing. 2019;2019:1-15.

.۱۷ Kruse CR, Nuutila K, Lee CC, Kiwanuka E, Singh M, Caterson EJ, et al. The external microenvironment of healing skin wounds. Wound Repair and Regeneration. 2015;23(4):456-64.

.۱۸ Mariani F, Serafini M, Gualandi I, Arcangeli D, Decataldo F, Possanzini L, et al. Advanced wound dressing for real-time pH monitoring. ACS sensors. 2021;6(6):2366-77.

.۱۹ Teymourian H, Tehrani F, Mahato K, Wang J. Lab under the skin: microneedle based wearable devices. Advanced healthcare materials. 2021;10(17):2002255.

.۲۰ Hu F, Gao Q, Liu J, Chen W, Zheng C, Bai Q, et al. Smart microneedle patches for wound healing and management. Journal of Materials Chemistry B. 2023;11(13):2830-51.

.۲۱ Chua AWC, Khoo YC, Tan BK, Tan KC, Foo CL, Chong SJ. Skin tissue engineering advances in severe burns: review and therapeutic applications. Burns & trauma. 2016;4:s41038-016-0027-y.

.۲۲ Moeini A, Pedram P, Makvandi P, Malinconico M, d'Ayala GG. Wound healing and antimicrobial effect of active secondary metabolites in chitosan-based wound dressings: A review. Carbohydrate polymers. 2020;233:115839.

.۲۳ Liang Y, He J, Guo B. Functional hydrogels as wound dressing to enhance wound healing. ACS nano. 2021;15(8):12687-722.

.۲٤ Chen Z, Ren L, Li J, Yao L, Chen Y, Liu B, Jiang L. Rapid fabrication of microneedles using magnetorheological drawing lithography. Acta Biomaterialia. 2018;65:283-91.

.۲٥ Zhang X, Chen G, Cai L, Wang Y, Sun L, Zhao Y. Bioinspired pagoda-like microneedle patches with strong fixation and hemostasis capabilities. Chemical Engineering Journal. 2021;414:128905.

.۲٦ Ling J, Song Z, Wang J, Chen K, Li J, Xu S, et al. Effect of honeybee stinger and its microstructured barbs on insertion and pull force. Journal of the mechanical behavior of biomedical materials. 2017;68:173-9.

.۲۷ Das R, Yadav RN, Sihota P, Uniyal P, Kumar N, Bhushan B. Biomechanical evaluation of wasp and honeybee stingers. Scientific reports. 2018;8(1):1-13.

.۲۸ Guo M, Wang Y, Gao B, He B. Shark tooth-inspired microneedle dressing for intelligent wound management. ACS nano. 2021;15(9):15316-27.

.۲۹ Matoori S, Veves A, Mooney DJ. Advanced bandages for diabetic wound healing. Science translational medicine. 2021;13(585):eabe4839.

.۳۰ Jeon EY, Lee J, Kim BJ, Joo KI, Kim KH, Lim G, Cha HJ. Bio-inspired swellable hydrogel-forming double-layered adhesive microneedle protein patch for regenerative internal/external surgical closure. Biomaterials. 2019;222:119439.
.۳۱ Wang Y, Lu H, Guo M, Chu J, Gao B, He B. Personalized and programmable microneedle dressing for promoting wound healing. Advanced Healthcare Materials. 2022;11(2):2101659.
.۳۲ Gurera D, Bhushan B, Kumar N. Lessons from mosquitoes' painless piercing. Journal of the mechanical behavior of biomedical materials. 2018;84:178-87.
.۳۳ Zhang X, Chen G, Sun L, Ye F, Shen X, Zhao Y. Claw-inspired microneedle patches with liquid metal encapsulation for accelerating incisional wound healing. Chemical Engineering Journal. 2021;406:126741.
.۳٤ Zhang X, Fu X, Chen G, Wang Y, Zhao Y. Versatile ice microneedles for transdermal delivery of diverse actives. Advanced Science. 2021;8(17):2101210.
.۳٥ Madni A, Kousar R, Naeem N, Wahid F. Recent advancements in applications of chitosan-based biomaterials for skin tissue engineering. Journal of Bioresources and Bioproducts. 2021;6(1):11-25.
.۳٦ Chogan F, Mirmajidi T, Rezayan AH, Sharifi AM, Ghahary A, Nourmohammadi J, et al. Design, fabrication, and optimization of a dual function three-layer scaffold for controlled release of metformin hydrochloride to alleviate fibrosis and accelerate wound healing. Acta biomaterialia. 2020;113:144-63.
.۳۷ Oroojalian F, Jahanafrooz Z, Chogan F, Rezayan AH, Malekzade E, Rezaei SJT, et al. Synthesis and evaluation of injectable thermosensitive penta-block copolymer hydrogel (PNIPAAm-PCL-PEG-PCL-PNIPAAm) and star-shaped poly (CL─ CO─ LA)-b-PEG for wound healing applications. Journal of cellular biochemistry. 2019;120(10):17194-207.
.۳۸ Abbasizadeh N, Rezayan AH, Nourmohammadi J, Kazemzadeh-Narbat M. HHC-36 antimicrobial peptide loading on silk fibroin (SF)/hydroxyapatite (HA) nanofibrous-coated titanium for the enhancement of osteoblast and bactericidal functions. International Journal of Polymeric Materials and Polymeric Biomaterials. 2019.
.۳۹ Moaddab M, Nourmohammadi J, Rezayan AH. Bioactive composite scaffolds of carboxymethyl chitosan-silk fibroin containing chitosan nanoparticles for sustained release of ascorbic acid. European polymer journal. 2018;103:40-50.
.٤۰ Firoozi N, Rezayan AH, Tabatabaei Rezaei SJ, Mir-Derikvand M, Nabid MR, Nourmohammadi J, Mohammadnejad Arough J. Synthesis of poly (ε-caprolactone)-based polyurethane semi-interpenetrating polymer networks as scaffolds for skin tissue regeneration. International Journal of Polymeric Materials and Polymeric Biomaterials. 2017;66(16):805-11.
.٤۱ Najafi Tireh Shabankareh A, Ghanbari H, Samadi Pakchin P. Development of a New Electroconductive Nanofibrous Cardiac Patch Based on Polyurethane-Reduced Graphene Oxide Nanocomposite Scaffolds. Hossein and Samadi Pakchin, Parvin, Development of a New Electroconductive Nanofibrous Cardiac Patch Based on Polyurethane-Reduced Graphene Oxide Nanocomposite Scaffolds.
.٤۲ Asghari F, Faradonbeh DR, Malekshahi ZV, Nekounam H, Ghaemi B, Yousefpoor Y, et al. Hybrid PCL/chitosan-PEO nanofibrous scaffolds incorporated with A. euchroma extract for skin tissue engineering application. Carbohydrate polymers. 2022;278:118926.
.٤۳ Doostan M, Doostan M, Maleki H, Faridi Majidi R, Bagheri F, Ghanbari H. Co-electrospun poly (vinyl alcohol)/poly (ε-caprolactone) nanofiber scaffolds containing coffee and Calendula officinalis extracts for wound healing applications. Journal of Bioactive and Compatible Polymers. 2022;37(6):437-52.
.٤٤ Sa'adon S, Ansari MNM, Razak SIA, Yusof AHM, Faudzi AAM, Sagadevan S, et al. Electrospun Nanofiber and Cryogel of Polyvinyl Alcohol Transdermal Patch Containing Diclofenac Sodium: Preparation, Characterization and In Vitro Release Studies. Pharmaceutics. 2021;13(11):1900.
.٤٥ Sarwar MN, Ullah A, Haider M ,Hussain N, Ullah S, Hashmi M, et al. Evaluating antibacterial efficacy and biocompatibility of PAN nanofibers loaded with diclofenac sodium salt. Polymers. 2021;13(4):510.
.٤٦ Shokraei S, Mirzaei E, Shokraei N, Derakhshan MA, Ghanbari H, Faridi-Majidi R .Fabrication and characterization of chitosan/kefiran electrospun nanofibers for tissue engineering applications. Journal of Applied Polymer Science. 2021;138(24):50547.
.٤۷ Ziaei Amiri F, Pashandi Z, Lotfibakhshaiesh N, Mirzaei-Parsa MJ, Ghanbari H, Faridi-Majidi R. Cell attachment effects of collagen nanoparticles on crosslinked electrospun nanofibers. The International Journal of Artificial Organs. 2021;44(3):199-207.
.٤۸ Hussein MAM, Su S, Ulag S, Woźniak A, Grinholc M, Erdemir G, et al. Development and in vitro evaluation of biocompatible pla-based trilayer nanofibrous membranes for the delivery of nanoceria: a novel approach for diabetic wound healing. Polymers. 2021;13(21):3630.
.٤۹ Razzaq A, Khan ZU, Saeed A, Shah KA, Khan NU, Menaa B, et al. Development of cephradine-loaded gelatin/polyvinyl alcohol electrospun nanofibers for effective diabetic wound healing: in-vitro and in-vivo assessments. Pharmaceutics. 2021;13(3):349.
.٥۰ Ahsan A, Tian W-X, Farooq MA, Khan DH. An overview of hydrogels and their role in transdermal drug delivery. International Journal of Polymeric Materials and Polymeric Biomaterials. 2021;70(8):574-84.

.۵۱ Shafei S, Khanmohammadi M, Heidari R, Ghanbari H, Taghdiri Nooshabadi V, Farzamfar S, et al. Exosome loaded alginate hydrogel promotes tissue regeneration in full-thickness skin wounds: An in vivo study. Journal of Biomedical Materials Research Part A. 2020;108(3):545-56.
.۵۲ Rahmani M, Khani M-M, Rabbani S, Mashaghi A, Noorizadeh F, Faridi-Majidi R, Ghanbari H. Development of poly (mannitol sebacate)/poly (lactic acid) nanofibrous scaffolds with potential applications in tissue engineering. Materials Science and Engineering: C. 2020;110:110626.
.۵۳ Eskandarinia A, Kefayat A, Agheb M, Rafienia M, Baghbadorani MA, Navid S ,et al. A novel bilayer wound dressing composed of a dense polyurethane/propolis membrane and a biodegradable polycaprolactone/gelatin nanofibrous scaffold. Scientific reports. 2020;10(1):1-15.
.۵۴ Brako F, Luo C, Matharu RK, Ciric L, Harker A, Edirisinghe M, Craig DQ. A Portable Device for the Generation of Drug-Loaded Three-Compartmental Fibers Containing Metronidazole and Iodine for Topical Application. Pharmaceutics. 2020;12(4):373.
.۵۵ Jafari A, Amirsadeghi A, Hassanajili S, Azarpira N. Bioactive antibacterial bilayer PCL/gelatin nanofibrous scaffold promotes full-thickness wound healing. International journal of pharmaceutics. 2020;583:119413.
.۵۶ Augustine R, Hasan A, Patan NK, Augustine A, Dalvi YB, Varghese R, et al. Titanium nanorods loaded PCL meshes with enhanced blood vessel formation and cell migration for wound dressing applications. Macromolecular bioscience. 2019;19(7):1900058.
.۵۷ Mirzaei-Parsa MJ, Ghanbari H, Alipoor B, Tavakoli A, Najafabadi MRH, Faridi-Majidi R. Nanofiber-acellular dermal matrix as a bilayer scaffold containing mesenchymal stem cell for healing of full-thickness skin wounds. Cell and tissue research. 2019;375:709-21.
.۵۸ Rezk AI, Lee JY, Son BC, Park CH, Kim CS. Bi-layered nanofibers membrane loaded with titanium oxide and tetracycline as controlled drug delivery system for wound dressing applications. Polymers. 2019;11(10):1602.
.۵۹ Niranjan R, Kaushik M, Selvi RT, Prakash J, Venkataprasanna K, Prema D, et al. PVA/SA/TiO2-CUR patch for enhanced wound healing application: In vitro and in vivo analysis. International journal of biological macromolecules. 2019;138:704-17.
.۶۰ Asadpour S, Yeganeh H, Khademi F, Ghanbari H, Ai J. Resveratrol-loaded polyurethane nanofibrous scaffold: viability of endothelial and smooth muscle cells. Biomedical Materials. 2019;15(1):015001.
.۶۱ Prasanna A, Niranjan R, Kaushik M, Devasena T, Kumar J, Chelliah R, et al. Metal oxide curcumin incorporated polymer patches for wound healing. Applied Surface Science. 2018;449:603-9.
.۶۲ Asadpour S ,Yeganeh H, Ai J, Kargozar S, Rashtbar M, Seifalian A, Ghanbari H. Polyurethane-polycaprolactone blend patches: scaffold characterization and cardiomyoblast adhesion, proliferation, and function. ACS Biomaterials Science & Engineering. 2018;4(12):4299-310.
.۶۳ Mirzaei-Parsa MJ, Ghanbari H, Bahrami N, Hadadi-Abianeh S, Faridi-Majidi R. The effects of cross-linked/uncross-linked electrospun fibrinogen/polycaprolactone nanofibers on the proliferation of normal human epidermal keratinocytes. Journal of Polymer Engineering. 2018;38(10):945-53.
.۶۴ Zhang Y, Liu C, Wang J, Ren S, Song Y, Quan P, Fang L. Ionic liquids in transdermal drug delivery system: Current applications and future perspectives. Chinese Chemical Letters. 2023;34(3):107631.
.۶۵ Yang L, Yang Y ,Chen H, Mei L, Zeng X. Polymeric microneedle-mediated sustained release systems: Design strategies and promising applications for drug delivery. Asian Journal of Pharmaceutical Sciences. 2022;17(1):70-86.
.۶۶ Singh P, Carrier A, Chen Y, Lin S, Wang J, Cui S, Zhang X. Polymeric microneedles for controlled transdermal drug delivery. Journal of controlled release. 2019;315:97-113.
.۶۷ Dabholkar N, Gorantla S, Waghule T, Rapalli VK, Kothuru A, Goel S, Singhvi G. Biodegradable microneedles fabricated with carbohydrates and proteins: Revolutionary approach for transdermal drug delivery. International Journal of Biological Macromolecules. 2021;170:602-21.
.۶۸ Moniz T, Lima SAC, Reis S. Marine polymeric microneedles for transdermal drug delivery. Carbohydrate Polymers. 2021;266:118098.
.۶۹ Rabiei M, Kashanian S, Samavati SS, Jamasb S, McInnes SJ. Nanomaterial and advanced technologies in transdermal drug delivery. Journal of drug targeting. 2020;28(4):356-67.
.۷۰ Ebrahiminejad V, Prewett PD, Davies GJ, Faraji Rad Z. Microneedle arrays for drug delivery and diagnostics: toward an optimized design, reliable insertion, and penetration. Advanced Materials Interfaces. 2022;9(6):2101856.
.۷۱ Chevala NT, Jitta SR, Marques SM, Vaz VM, Kumar L. Polymeric microneedles for transdermal delivery of nanoparticles: Frontiers of formulation, sterility and stability aspects. Journal of Drug Delivery Science and Technology. 2021;65:102711.
.۷۲ Chen Y-C, Chen S-J, Cheng H-F, Yeh M-K. Development of Yersinia pestis F1 antigen-loaded liposome vaccine against plague using microneedles as a delivery system. Journal of Drug Delivery Science and Technology. 2020;55:101443.
.۷۳ Waghule T, Singhvi G, Dubey SK, Pandey MM, Gupta G, Singh M, Dua K. Microneedles: A smart approach and increasing potential for transdermal drug delivery system. Biomedicine & pharmacotherapy. 2019;109:1249-58.

.٧٤ Xu J, Xu D, Xuan X, He H. Advances of microneedles in biomedical applications. Molecules. 2021;26(19):5912.
.٧٥ Zhang X, Wang Y, Chi J, Zhao Y. Smart microneedles for therapy and diagnosis. Research. 2020.
.٧٦ Azmana M, Mahmood S, Hilles AR, Mandal UK, Al-Japairai KAS, Raman S. Transdermal drug delivery system through polymeric microneedle: A recent update. Journal of Drug Delivery Science and Technology.٦٠:١٠١٨٧٧;٢٠٢٠ .
.٧٧ Römgens A, Bader D, Bouwstra J, Baaijens F, Oomens C. Monitoring the penetration process of single microneedles with varying tip diameters. journal of the mechanical behavior of biomedical materials. 2014;40:397-405.
.٧٨ Saha I, Rai VK. Hyaluronic acid based microneedle array: Recent applications in drug delivery and cosmetology. Carbohydrate Polymers. 2021;267:118168.
.٧٩ Yao S, Wang Y, Chi J, Yu Y, Zhao Y, Luo Y, Wang Y. Porous MOF microneedle array patch with photothermal responsive nitric oxide delivery for wound healing. Advanced Science. 2022;9(3):2103449.
.٨٠ Chi J, Zhang X, Chen C, Shao C, Zhao Y, Wang Y. Antibacterial and angiogenic chitosan microneedle array patch for promoting wound healing. Bioactive materials. 2020;5.٩-٢٥٣:(٢)
.٨١ Hu X, Zhang H, Wang Z, Shiu CYA, Gu Z. Microneedle array patches integrated with nanoparticles for therapy and diagnosis. Small Structures. 2021;2(4):2000097.
.٨٢ Chen Q, Zhao Y, Liu Y. Current development in wearable glucose meters. Chinese Chemical Letters. 2021;32(12):3705-17.
.٨٣ He R, Liu H, Fang T, Niu Y, Zhang H, Han F, et al. A Colorimetric Dermal Tattoo Biosensor Fabricated by Microneedle Patch for Multiplexed Detection of Health-Related Biomarkers. Advanced Science. 2021;8(24):2103030.
.٨٤ Zheng Y, Omar R, Zhang R, Tang N, Khatib M, Xu Q, et al. A wearable microneedle-based extended gate transistor for real-time detection of sodium in interstitial fluids. Advanced Materials. 2022;34(10):2108607.
.٨٥ Pan P, Liu Q, Wang L, Wang C, Hu L ,Jiang Y, et al. Recent Advances in Multifunctional Microneedle Patches for Wound Healing and Health Monitoring. Advanced NanoBiomed Research. 2023;3(2):2200126.
.٨٦ Yao S, Luo Y, Wang Y. Engineered microneedles arrays for wound healing. Engineered Regeneration. 2022;3(3):232-40.
.٨٧ Shi H, Zhou J, Wang Y, Zhu Y, Lin D, Lei L, et al. A rapid corneal healing microneedle for efficient ocular drug delivery. Small. 2022;18(4):2104657.
.٨٨ Wang QL, Zhu DD, Chen Y, Guo XD. A fabrication method of microneedle molds with controlled microstructures. Materials Science and Engineering: C. 2016;65:135-42.
.٨٩ Li S, Wang X, Yan Z, Wang T, Chen Z, Song H, Zheng Y. Microneedle Patches with Antimicrobial and Immunomodulating Properties for Infected Wound Healing. Advanced Science. 2023:2300576.
.٩٠ Fu X, Zhang X, Huang D, Mao L, Qiu Y, Zhao Y. Bioinspired adhesive microneedle patch with gemcitabine encapsulation for pancreatic cancer treatment. Chemical Engineering Journal. 2022;431:133362.
.٩١ Wang Y, Chen G, Zhang H, Zhao C, Sun L, Zhao Y. Emerging functional biomaterials as medical patches. Acs Nano. 2021;15(4):5977-6007.
.٩٢ Lei Q, He D, Ding L, Kong F, He P, Huang J, et al. Microneedle patches integrated with biomineralized melanin nanoparticles for simultaneous skin tumor photothermal therapy and wound healing. Advanced Functional Materials. 2022;32(22):2113269.
.٩٣ Sun L, Fan L, Bian F, Chen G, Wang Y, Zhao Y. MXene-integrated microneedle patches with innate molecule encapsulation for wound healing. Research. 2021.
.٩٤ Aldawood FK, Andar A, Desai S. A comprehensive review of microneedles: Types, materials, processes, characterizations and applications. Polymers. 2021;13(16):2815.
.٩٥ Yin M, Wu J, Deng M, Wang P, Ji G, Wang M, et al. Multifunctional magnesium organic framework-based microneedle patch for accelerating diabetic wound healing. Acs Nano. 2021;15(11):17842-53.
.٩٦ Cheng Y, Gong X, Yang J, Zheng G, Zheng Y, Li Y, et al. A touch-actuated glucose sensor fully integrated with microneedle array and reverse iontophoresis for diabetes monitoring. Biosensors and Bioelectronics. 2022;203:114026.
.٩٧ Tehrani F, Teymourian H, Wuerstle B, Kavner J, Patel R, Furmidge A, et al. An integrated wearable microneedle array for the continuous monitoring of multiple biomarkers in interstitial fluid. Nature Biomedical Engineering. 2022;6(11):1214-24.
.٩٨ Alshammari MK, Ghazwani JA, Alsharari FO, Alotaibi SS, Alotaibi RM, Alsayahani AA, et al. An update on microneedle in insulin delivery: Quality attributes, clinical status and challenges for clinical translation. Journal of Drug Delivery Science and Technology. 2022:103668.
.٩٩ Xiu X, Gao G, Liu Y, Ma F. Drug delivery with dissolving microneedles: Skin puncture, its influencing factors and improvement strategies. Journal of Drug Delivery Science and Technology. 2022;76:103653.
.١٠٠ Chen X, Wang L, Yu H, Li C, Feng J, Haq F, et al. Preparation, properties and challenges of the microneedles-based insulin delivery system. Journal of Controlled Release. 2018;288:173-88.

*Review Article*

# Recent Advances in Microneedle Patches for Wound Healing

Received: 04/06/2025 - Accepted: 12/07/2025

Roxana Petoft [1]
Ali hossein rezayan [2*]
Hossein Ghanbari [3]

*[1] Department of Nanobiotechnology and Biomimetics, Faculty of Life Science Engineering, College of Interdisciplinary Science and Technology, University of Tehran, Tehran, Iran*

*[2] Department of Nanobiotechnology and Biomimetics, Faculty of Life Science Engineering, College of Interdisciplinary Science and Technology, University of Tehran, Tehran, Iran*

*[3] Department of Medical Nanotechnology, School of Advanced Technologies in Medicine, Tehran University of Medical Sciences (TUMS), Tehran, Iran*

Email: ahrezayan@ut.ac.ir

**Abstract**
Chronic wounds are typically covered with a layer of hardened skin and necrotic tissue, which significantly reduces the bioavailability of drug delivery due to the presence of various enzymes in the wound environment. Microneedle patches (MPs) can facilitate effective drug delivery by creating micron-sized channels within the skin, thereby enhancing the therapeutic effects of administered drugs or active substances. Given their advantages, including minimal invasiveness, painlessness, and ease of use, microneedle patches have been extensively studied in the field of biomedicine. This study systematically examines the wound healing process, encompassing haemostasis, inflammation, proliferation, and remodelling, along with its implications. It also explores the functionality, types (solid, coated, dissolving, hollow, and hydrogel), and benefits of microneedle patches (MPs). Furthermore, it discusses preparation methods (mold or mold-free), engineering design, and performance optimisation for the fabrication of medical MPs, as well as characterisation and diagnostic and therapeutic applications of MPs. Finally, the challenges and future perspectives regarding microneedle patches are addressed.
**Keywords:** Microneedle patches, skin wounds, transdermal drug delivery, diabetes, tissue engineering