

قالبگیری میکرو تزریقی ایمپلنت‌های مناسب محفظه گرد حاوی دارو برای مدل حیوانی با استفاده

از قالب‌های چاپ سه‌بعدی

### چکیده

رویکرد جدید پزشکی برای درمان طولانی مدت گوش داخلی، انتشار داروها از طریق غشای محفظه‌ای گرد از یک ایمپلنت مخصوص بیمار و داروساز است که در گوش میانی کار گذاشته می‌شود. در این پژوهش، ایمپلنت‌های مناسب محفظه گرد برای خوچه هندی ( $GP-RNIs^1$ ,  $1.30 \text{ mm} \times 0.95 \text{ mm} \times 0.60 \text{ mm}$ ) از طریق قالبگیری تزریقی میکرو ( $T_{\text{mold}} = 160 \text{ }^\circ\text{C}$ ,  $\mu\text{IM}$ , زمان اتصال عرضی 120 ثانیه) با دقت بالا ساخته شدند. هر ایمپلنت یک دسته با ابعاد ( $\sim 300 \text{ mm} \times 1.00 \text{ mm} \times 0.30 \text{ mm}$ ) دارد که می‌توان از آن برای نگه‌داشتن ایمپلنت استفاده نمود. الاستومر سیلیکونی درجه پزشکی به عنوان ماده ایمپلنت استفاده می‌شود. قالب‌های  $\mu\text{IM}^2$  از رزین تجاری ( $T_g = 84 \text{ }^\circ\text{C}$ ) از طریق یک فرآیند  $DLP^3$  با وضوح بالا ( $xy$ ) با وضوح  $32 \mu\text{m}$ ،  $z$  با وضوح  $10 \mu\text{m}$ ، زمان چاپ سه‌بعدی حدود 6 ساعت) به صورت سه‌بعدی چاپ شدند. آزادسازی دارو، زیست‌سازگاری و کارایی زیستی  $GP-RNIs$  در شرایط آزمایشگاهی مورد بررسی قرار گرفت.  $GP-RNIs$  می‌توانند با موفقیت تولید شوند. سایش قالب‌ها در اثر تنش حرارتی مشاهده می‌شود. با این حال، قالب‌ها برای یک بار استفاده در فرآیند  $\mu\text{IM}$  مناسب هستند. حدود 10 درصد از بار دارو ( $8.2 \pm 0.6 \mu\text{g}$ ) پس از 6 هفته (محیط کشت: سالین ایزوتونیک) آزاد شدند. ایمپلنت‌ها زیست‌سازگاری بالایی را در طی 28 روز نشان می‌دهند (کمترین میزان زنده ماندن سلولی  $\sim 80\%$ ). علاوه بر این، اثرات ضد التهابی در طی 28 روز در آزمایش کاهش  $\text{TNF-}\alpha$  مشخص شدند. این نتایج برای توسعه ایمپلنت‌های طولانی مدت آزادکننده دارو برای درمان گوش داخلی انسان امیدوارکننده می‌باشد.

1 guinea pig round window niche implants

2 micro Injection Molding

3 digital Light Processing

**کلیدواژه‌ها:** قالبگیری تزریقی میکرو؛ چاپ سه‌بعدی؛ ابزارسازی سریع؛ پردازش نور دیجیتال؛ ایمپلنت؛ سیستم تحویل دارو؛ دگزامتازون؛ ضد التهاب؛  $TNF-\alpha$ ؛ زیست‌سازگاری؛ درمان گوش داخلی.

### نتیجه‌گیری

در این پژوهش، ساخت و تجزیه و تحلیل با دقت بالای ایمپلنت‌های حاوی دارو را برای تحویل کنترل شده دارو در گوش داخلی ارائه می‌نماییم. میانگین ایمپلنت‌های موقعیت مناسب محفظه گرد در خوکچه هندی (GP-RNIs) از طریق قالبگیری تزریقی میکرو ( $\mu IM$ ) با استفاده از قالب‌های تولید شده از طریق ابزارسازی سریع همراه فرآیند چاپ سه‌بعدی DLP ساخته شدند. یک رزین فوتوپلیمری تجاری موجود با موفقیت به عنوان ماده قالب استفاده شد. این رزین فوتوپلیمر در درجه اول برای قطعات بسیار دقیق برای دندان و جواهرات طراحی می‌شود. برای بهبود خواص مواد مانند مقاومت در برابر حرارت، نیازی به تقویت مواد پرکننده وجود ندارد. قالب‌های چاپ سه‌بعدی برای استفاده تکی در فرآیند  $\mu IM$  مناسب هستند، که امکان ساخت انفرادی ایمپلنت‌های بسیار شخصی‌سازی شده توسط بیمار را فراهم می‌نماید.

الاستومر سیلیکونی درجه پزشکی با گلوکوکورتیکوئید  $DEX^1$  (10 درصد وزنی) با دارو بارگذاری و با موفقیت برای  $\mu IM$  ایمپلنت‌ها استفاده شد. ایمپلنت‌های تولید شده توسط  $\mu IM$  زیست‌سازگاری بالایی را در یک دوره 28 روزه نشان می‌دهند. علاوه بر این، اثرات ضد التهابی در یک دوره 28 روزه در یک آزمایش کاهش  $TNF-\alpha$  مشخص شدند که نشان‌دهنده کارآمدی زیستی بالای بار دارو می‌باشد. تحقیقات آزادسازی دارو در شرایط آزمایشگاهی، انتشار انفجاری حدود  $0.7 \mu g DEX$  را در 13 ساعت اول در سالین ایزوتونیک نشان می‌دهد. فاز رهایش کندتر دارو با شیب خطی دنبال می‌شود. پس از 6 هفته، حدود 10 درصد از بار

دارویی DEX ( $8.2 \pm 0.6 \mu\text{g}$ ) آزاد می‌شود. این نتایج برای تحویل داروی طولانی مدت یک RNI<sup>1</sup> برای درمان گوش داخلی امیدوارکننده می‌باشد.

تحقیقات بیشتر بر روی آزمایش GP-RNI *in vivo* متمرکز خواهد شد. انتقال دارو از طریق RWM<sup>2</sup> در گوش داخلی و اثر درمانی GP-RNI به ویژه باید مورد بررسی قرار گیرد. علاوه بر این، تحقیقات بیشتری برای تطبیق فرآیند تولید  $\mu\text{IM}$  مبتنی بر ابزار سریع ارائه شده با سایر مواد درجه پزشکی، به ویژه مواد زیست تخریب پذیر مورد نیاز است.

## Reference

Mau, R., Eickner, T., Jüttner, G., Gao, Z., Wei, C., Fiedler, N., ... & Seitz, H. (2023). Micro Injection Molding of Drug-Loaded Round Window Niche Implants for an Animal Model Using 3D-Printed Molds. *Pharmaceutics*, 15(6), 1584.

<https://doi.org/10.3390/pharmaceutics15061584>

---

<sup>1</sup> Round Windows Niche

<sup>2</sup>Round Window Membrane



