

## Characterization and investigation of mechanical and biological properties of microneedles based on biomimetic polymer silk fibroin for skin application

Parsa Ghaemmaghami, Rouhollah Mehdinavaz Aghdam\*

School of Metallurgy and Materials Engineering, College of Engineering, University of Tehran,  
Tehran, Iran

### Abstract

Silk fibroin is commonly utilized in biomedical applications due to its exceptional biocompatibility, degradability, and mechanical characteristics. Microneedles are an appropriate technique for transdermal drug delivery. Microneedles are an appropriate technique for drug delivery to the skin. The light microscope and scanning electron microscope (SEM) photos revealed that the morphology and structure of the final microneedles were determined to be beneficial, possibly due to the high quality of the initial mold. This well-formed structure and complete array contribute to the mechanical effectiveness of the microneedles. Furthermore, during the pressure test, it was observed that the maximum force exerted on the needles was 0.65 N/needle, indicating that these microneedles have a high likelihood of penetrating the skin. During the parafilm test, the microneedles successfully penetrated the parafilm till reaching the last layer. It was observed that they possess the required capability to effectively penetrate the skin. During the degradability test, it was observed that the degradation rate is initially slow, which can be attributed to the exceptional mechanical capabilities of silk fibroin. Furthermore, these microneedles exhibited exceptional biocompatibility and demonstrated a cell viability rate of approximately 100% during the durability test. Hence, these microneedles are a viable option for use in the field of dermatology owing to their optimal structure, shape, exceptional mechanical qualities, and biocompatibility.

### Keywords

Microneedles, Silk fibroin, Skin

### Article history:

Received: 09-02-2025

Accepted: 12-04-2025

### Corresponding author:

\*[mehdinavaz@ut.ac.ir](mailto:mehdinavaz@ut.ac.ir)

## مشخصه یابی و بررسی خواص مکانیکی و زیستی میکروسوزن‌های بر پایه پلیمر زیست تقلیدی فیبروئین ابریشم به منظور کاربرد پوستی

پارسا قائم مقامی، روح الله مهدی نواز اقدم\*

دانشکده مهندسی متالورژی و مواد، دانشکده فنی، دانشگاه تهران، تهران، ایران

چکیده

فیبروئین ابریشم به دلیل زیست سازگاری عالی، زیست تخریب پذیری و خواص مکانیکی استثنایی به طور گسترده‌ای در کاربردهای مهندسی پزشکی استفاده می‌شود. میکروسوزن‌ها یک روش مناسب برای رهایش دارو از طریق پوست هستند. تصاویر میکروسکوپ نوری و میکروسکوپ الکترونی روبشی (SEM) نشان دادند که مورفولوژی و ساختار نهایی میکروسوزن‌ها به دلیل کیفیت بالای قالب اولیه بهینه بوده است. این ساختار مناسب و آرایه کامل به خواص مکانیکی میکروسوزن‌ها کمک می‌کند. علاوه بر این، در آزمون مکانیکی فشار مشاهده شد که حداکثر نیروی اعمال شده بر سوزن‌ها ۰/۶۵ نیوتن/سوزن بود، که نشان می‌دهد این میکروسوزن‌ها احتمالاً، توانایی لازم برای نفوذ به پوست دارند. در آزمایش پارافیلیم، میکروسوزن‌ها با موفقیت تا لایه آخر پارافیلیم نفوذ کردند و مشخص شد که توانایی لازم برای نفوذ مؤثر به پوست را دارند. در آزمایش تخریب پذیری، مشاهده شد که نرخ تخریب در ابتدا کند است که این موضوع به خواص مکانیکی بالای فیبروئین ابریشم نسبت داده می‌شود. علاوه بر این، این میکروسوزن‌ها زیست‌سازگاری عالی از خود نشان دادند و در تست زیست سازگاری، نرخ زنده‌مانی سلولی نزدیک به ۱۰۰٪ را به نمایش گذاشتند. بنابراین، این میکروسوزن‌ها به دلیل ساختار و شکل بهینه، خواص مکانیکی برتر و زیست سازگاری عالی، گزینه‌ای مناسب برای استفاده در حوزه پوست هستند.

تاریخ دریافت:

۱۴۰۳/۱۱/۲۱

تاریخ پذیرش:

۱۴۰۴/۰۱/۲۳

میکروسوزن‌ها، فیبروئین ابریشم، پوست

واژگان کلیدی

## ۱- مقدمه

روش رهایش دارو از طریق پوست مزایای متعددی، از جمله امکان عبور از متابولیسم<sup>۱</sup> کبدی/دستگاه گوارش و پیشگیری از عوارضی مانند سمیت کبدی، مشکلات مرتبط با طعم دارو و انتقال بیماری‌ها را دارد. علاوه بر این، این روش به افزایش دسترسی زیستی دارو و کاهش دفعات مصرف دارو کمک می‌کند. در نتیجه، روش رهایش دارو از طریق پوست یک جایگزین بسیار مؤثر برای روش‌های رایج رهایش دارو، مانند تزریق یا مصرف خوراکی، محسوب می‌شود. همچنین، رهایش دارو از طریق پوست در جلوگیری از ترس از سوزن و صدمات ناشی از تزریق سوزن مؤثر است و در نتیجه، سازگاری بیمار به درمان را افزایش می‌دهد. مزایای رهایش دارو از طریق پوست این روش را به یک گزینه غیرتهاجمی مطلوب نسبت به روش‌های خوراکی و وریدی تبدیل می‌کند [۱، ۲].

فناوری میکروسوزن یک روش نوآورانه و امیدوارکننده برای رهایش داروها به داخل پوست به شیوه‌ای بدون درد است. این فناوری شامل استفاده از سوزن‌های بسیار ریز با ابعاد در مقیاس میکرون است که به یک غشای پشتیبان متصل می‌شوند [۳، ۴]. در طول بیست سال گذشته، پیشرفت قابل توجهی در توسعه سیستم‌های رهایش دارو مبتنی بر فناوری میکروسوزن مشاهده شده است. میکروسوزن‌ها قادرند با ایجاد کانال‌های کوچک، لایه‌ی خارجی پوست که به نام لایه شاخی شناخته می‌شود را سوراخ کنند. با این حال، این فرآیند هیچ آسیبی به پایانه‌های عصبی و عروق خونی موجود در لایه‌های عمیق‌تر پوست، یعنی اپیدرم<sup>۲</sup> و درم<sup>۳</sup>، وارد نمی‌کند. در نتیجه، طیف وسیع‌تری از داروها را می‌توان با اثربخشی بهبود یافته و با حداقل اختلال در عملکرد طبیعی بدن، به کار برد [۵، ۶].

فیبروئین ابریشم<sup>۴</sup> یک پلیمر طبیعی است که به دلیل زیست‌سازگاری و زیست‌تخریب‌پذیری، کاربرد گسترده‌ای در مهندسی بافت و سیستم‌های رهایش دارو، از جمله فیلم‌ها و هیدروژل‌ها دارد [۷]. علاوه بر این، فیبروئین ابریشم به دلیل خواص مکانیکی برتر خود در مقایسه با سایر پلیمرهای طبیعی، ماده‌ای ایده‌آل برای ساخت میکروسوزن‌ها محسوب می‌شود. این پلیمر همچنین از خون‌سازگاری مطلوب برخوردار است. هدف بسیاری از مطالعات، رهایش یکنواخت فیبروئین ابریشم بوده است [۸، ۹]. در مقایسه با سایر بیوپلیمرهای مورد استفاده در کاربردهای میکروسوزن، نواحی بلوری منظم حاوی صفحات بتا در فیبروئین ابریشم موجب بهبود خواص مکانیکی، از جمله استحکام، سختی و چقرمگی مورد نیاز

برای میکروسوزن‌ها می‌شوند [۱۰]. علاوه بر این، رهایش پایدار و قابل کنترل مواد از زمینه فیبروئین ابریشم نشان داده است که می‌تواند یک پاسخ ایمنی مؤثرتر، گسترده‌تر و ماندگارتر ایجاد کند [۱۱، ۱۲].

تسیوریس<sup>۵</sup> و همکارانش [۱۳] برای اولین بار از این ماده به عنوان ماده‌ی اولیه استفاده کرده و نشان دادند که میکروسوزن‌های ساخته شده از فیبروئین ابریشم توانایی نفوذ موفقیت‌آمیز به پوست موش‌ها را دارند. علاوه بر این، لو<sup>۶</sup> و همکارانش [۱۴] نشان دادند که میکروکره‌های فیبروئین ابریشم قادر به رهایش انسولین هستند. وانگ<sup>۷</sup> و همکاران [۱۵]، میکروسوزن‌ها با استفاده از فیبروئین ابریشم را به عنوان ماده اصلی به کار بردند و با افزودن پرولین<sup>۸</sup>، ساختار بلوری آن تغییر داده شد. میکروسوزن‌های تولیدشده زیست‌سازگار، زیست تخریب‌پذیر بوده و نرخ رهایش داروی انسولین نسبتاً آهسته دارند. بین<sup>۹</sup> و همکاران [۱۶] میکروسوزن‌هایی بر پایه فیبروئین حاوی دکستران<sup>۱۰</sup> تولید کرده و انواع مختلفی از میکروسوزن‌ها را طراحی کردند. با این حال، ۲-اتوکسی اتانول<sup>۱۱</sup> که برای تغییر نرخ رهایش دارو مورد استفاده قرار گرفت، به عنوان یک ماده سمی شناخته شد. علاوه بر این، کنترل نرخ رهایش را می‌توان با تغییر میزان بلورینگی<sup>۱۲</sup> فیبروئین ابریشم تنظیم کرد. به دلیل ماهیت عمدتاً غیرقطبی باقی‌مانده‌های اسید آمینه<sup>۱۳</sup> در فیبروئین ابریشم، که در آن باقی‌مانده‌های قطبی در ناحیه بلوری متمرکز هستند، این پلیمر را می‌توان به‌طور مؤثر از طریق اصلاحات شیمیایی تغییر داد [۱۷]. فیبروئین ابریشم یک زیست‌ماده شناخته شده است که به دلیل نرخ بالای زیست‌تخریب‌پذیری، زیست‌سازگاری، استحکام مکانیکی و پایداری حرارتی، امروزه در حوزه‌های زیست‌پزشکی برای بازسازی انواع مختلف بافت‌ها پیشنهاد شده است.

در این مطالعه از میکروسوزن‌های ساخته شده از فیبروئین ابریشم به عنوان یک بستر پلیمری استفاده شد که ماهیت آن غیرسمی می‌باشد. علت استفاده از فیبروئین ابریشم در این مطالعه این است که قابلیت کنترل میزان حل شدن و تخریب آن از طریق تغییر در میزان بلورینگی آن وجود دارد. فیبروئین ابریشم را می‌توان از طریق عملیات‌های مختلف یا افزودن مواد دیگر دچار تغییر در میزان بلورینگی کرد و نرخ رهایش دارو از این زمینه را کنترل

5-. Tsioris

6-. Lu

7-. Wang

8-. Proline

9- Yin

10- Dextran

11- 2-Ethoxyethanol

12- crystallinity

13- amino acid

1-. Metabolism

2-. Epidermis

3-. Dermis

4-. Silk fibroin

تا در نهایت فیبروئین به عنوان محلول نهایی به دست آید.



شکل ۱. فرآیند تخلیص محلول فیبروئین ابریشم.

Figure 1. Silk fibroin purification process.

## ۲-۲-۲- میکروساخت و تهیه میکروسوزن های فیبروئین ابریشم

قالب های PDMS از طرف دانشگاه ناپولی ایتالیا به صورت هدیه برای یک همکاری علمی اهدا شد. این قالب ها به روش پلیمریزاسیون دو فوتونی<sup>۴</sup> با استفاده از دستگاه Nanoscribe GmbH ساخته شده است. قالب پایه اولیه شکل مخروطی دارد و دارای ارتفاع ۶۰۰ میکرومتر و قطر پایه ۳۰۰ میکرومتر است. آرایه این قالب ۱۶×۱۶ می باشد.

برای تهیه میکروسوزن ها، در ابتدا ۳۰۰ میکرولیتر از محلول فیبروئین ابریشم با استفاده از یک سرنگ انسولین برداشته می شود. سپس، محلول به دقت روی قالب PDMS ریخته شده و مجموعه در یک دسیکاتور خالصاً به مدت ۵ دقیقه قرار می گیرد تا حفره های قالب به طور کامل پر شده و حباب های موجود حذف شوند. پس از آن، محلول پلیمری به مدت ۱۲ ساعت بر روی قالب خشک می شود. در نهایت، میکروسوزن های تشکیل شده با دقت از قالب جدا می شوند.

## ۲-۳-۲- مشخصه یابی و آزمون های مکانیکی و زیستی

### ۲-۳-۱- مشخصه یابی

برای بررسی ساختار و مورفولوژی میکروسوزن ها از میکروسکوپ نوری (OM) و میکروسکوپ الکترونی روبشی (SEM) استفاده شد. همچنین برای بررسی ساختار و ترکیب شیمیایی محلول فیبروئین ابریشم، آزمون طیف سنجی فروسرخ

کرد. با کنترل میزان بلورینگی و نرخ تخریب فیبروئین ابریشم می توان یک رهایش آهسته و پایدار از دارو را برای کاربردهای مختلف گرفت. همچنین فیبروئین ابریشم به دلیل خواص مکانیکی برتر خود در مقایسه با سایر پلیمرهای طبیعی، ماده ای ایده آل برای ساخت میکروسوزن ها محسوب می شود. در نهایت ساختار، مورفولوژی، ترکیب شیمیایی، خواص مکانیکی و خواص زیستی میکروسوزن ها توسط آزمون های مختلف بررسی شد.

## ۲- بخش تجربی

### ۲-۱- مواد

برای تخلیص فیبروئین ابریشم، پیله های ابریشم از یک سازمان مرتبط با کشاورزی، سدیم کربنات ( $\text{Na}_2\text{CO}_3$ ) برند مجلی، برمید لیتیم (LiBr) برند مرک، کیسه دیالیز و آب دو بار تقطیر خریداری شدند. برای ساخت قالب های میکروسوزن پلی دی متیل سیلوکسان<sup>۱</sup> برند مرک از تماد کالا خریداری شد. همچنین برای بررسی میزان تخریب پذیری میکروسوزن ها برای تهیه محلول بافر فسفات نمکی<sup>۲</sup>، قرص PBS از تماد کالا خریداری شد.

### ۲-۲- روش کار

#### ۲-۲-۱- تخلیص محلول فیبروئین ابریشم

در روز نخست، یک لیتر آب مقطر تا دمای جوش (۱۰۰ درجه سانتی گراد) گرم شد و میزان ۲/۱۲ گرم سدیم کربنات به آن اضافه شد. سپس، ۲/۵ گرم پیله های ابریشم به محلول اضافه شده و به مدت ۴۵ دقیقه جوشانده شدند. پس از آن، پیله ها از محلول خارج شده و با آب مقطر شسته شدند و سپس برای ۱۰ دقیقه دیگر در آب جوش قرار گرفتند؛ این فرآیند دو بار تکرار شد. در نهایت، پیله ها تحت فشار قرار می گیرند، روی فویل پخش گردیدند و برای ۲۴ ساعت در انکوباتور<sup>۳</sup> قرار داده می شوند.

روز بعد، پیله ها دوباره تحت فشار قرار می گیرند تا به شکل الیاف مشابه پنبه درآیند. محلولی شامل ۱۴/۱۶ گرم لیتیوم برومید که در ۲۰ سی سی آب مقطر حل شده بود، تهیه گردید و پیله ها در این محلول غوطه ور شده و به مدت تقریباً ۵ دقیقه هم زده شدند. پس از حل شدن پیله ها در محلول، مخلوط حاصل به مدت ۴ ساعت در دمای ۶۰ درجه سانتی گراد داخل آون قرار گرفت. سپس، محلول به یک کیسه دیالیز منتقل شده و به مدت ۴۸ ساعت در آن نگه داشته شد. در ادامه، محلول در دمای ۴ درجه سانتی گراد با سرعت ۹۰۰۰ دور در دقیقه سانتریفیوژ شد. این فرآیند سه بار تکرار گردید

1- Polydimethylsiloxane

2- Phosphate buffered saline

3- Incubator

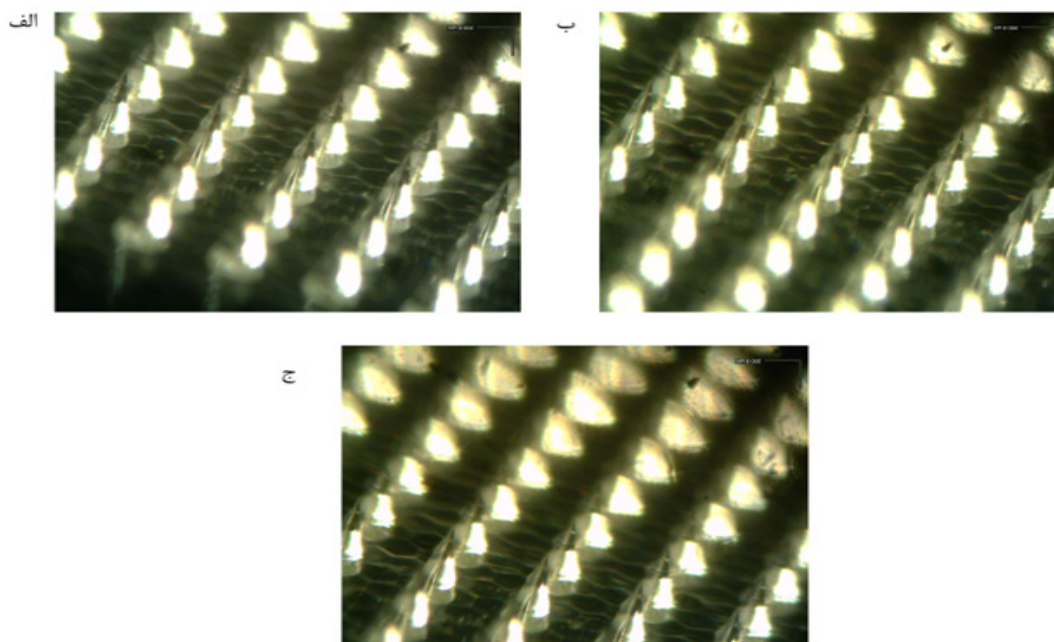
4- 2- photon polymerization



در  $1670\text{ cm}^{-1}$ ،  $1530$  و  $1245$  هستند [۱۹]. این پیک ها نشان دهنده ساختار مارپیچهای تصادفی (random coils) می باشد، که مشخصه ابریشم نوع ۱ (ابریشم I) است. پروتئین ها دارای پیک های ارتعاشی متمایز در بازه های  $1650-1630\text{ cm}^{-1}$ ،  $1540-1520\text{ cm}^{-1}$  و  $1270-1230\text{ cm}^{-1}$  هستند که به ترتیب

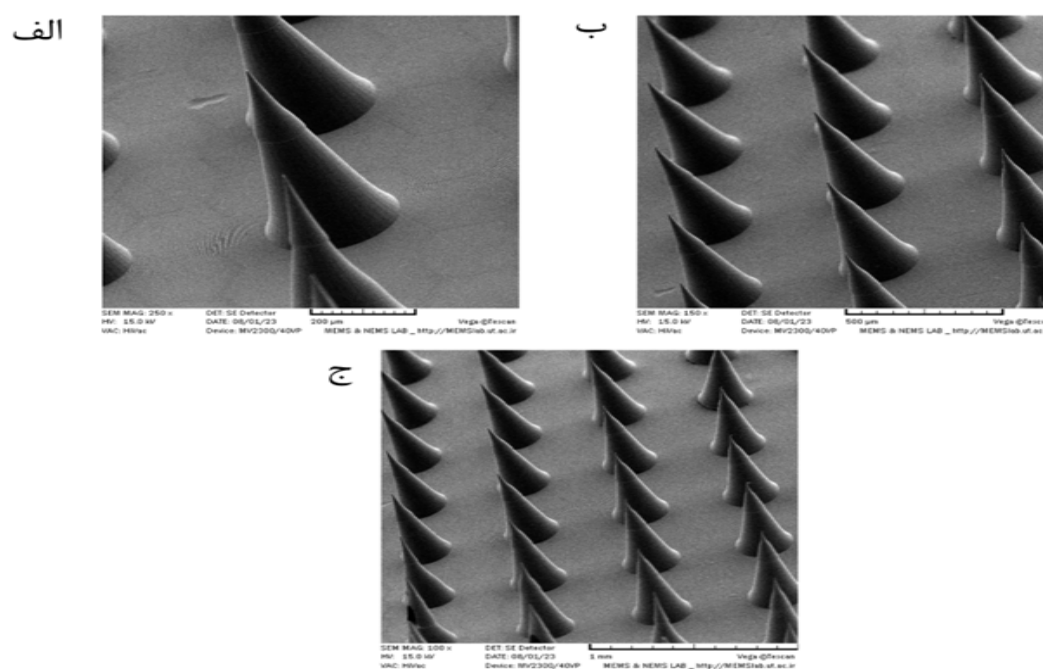
ها برای نفوذ موثر به پوست مناسب می باشد [۱۵، ۱۸].

**۳-۲- ساختار و ترکیب شیمیایی فیبروئین ابریشم**  
 شکل ۵ طیف مادون قرمز (FTIR) مربوط به میکروسوزن های خالص فیبروئین را نشان می دهد که دارای پیک های جذب مشخص



شکل ۳. تصاویر میکروسکوپ نوری فیبروئین ابریشم.

Figure 3. Optical microscopic images of silk fibroin.



شکل ۴. تصاویر میکروسکوپ الکترونی روبشی (SEM) میکروسوزن های فیبروئین ابریشم.

Figure 4. SEM images of silk fibroin microneedles.

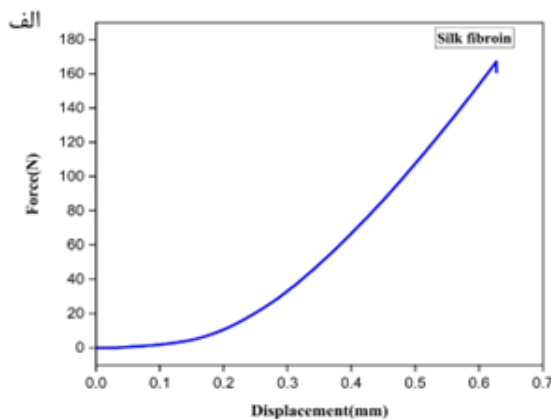
دارای حداکثر محدوده نیروی ۰/۶۵ نیوتن بر سوزن هستند. تحقیقات پیشین نشان داده‌اند که یک میکروسوزن برای نفوذ به پوست حداقل به نیروی ۰/۱ نیوتن بر سوزن نیاز دارد [۲۲] شایان ذکر است که میکروسوزن‌های فیبروئین ابریشم با دارا بودن حداکثر نیروی ۰/۶۵ نیوتن بر سوزن، قادر به نفوذ آسان و عبور از لایه‌های پوست هستند.

شکل‌های ۷-الف و ۷-ب به ترتیب مربوط به لایه‌های اولیه و نهایی پارافیلیم هستند. این آزمایش به منظور بررسی این موضوع انجام شد که تعداد لایه‌های پارافیلیم شکافته شده توسط میکروسوزن‌ها، می‌تواند به عنوان معیاری برای توانایی نفوذ میکروسوزن‌ها به پوست در نظر گرفته شود [۲۲، ۲۴]. به وضوح مشخص است که لایه اولیه پارافیلیم به طور کامل شکافته شده‌است. با توجه به اینکه ضخامت هر لایه پارافیلیم ۱۳۶/۷ میکرومتر است، میکروسوزن‌ها نمی‌توانند بیش از پنج لایه پارافیلیم را سوراخ کنند، زیرا ارتفاع آن‌ها ۶۰۰ میکرومتر است. شکل ۷-ب نشان‌دهنده لایه چهارم پارافیلیم است که میکروسوزن‌ها به طور کامل در آن نفوذ کرده‌اند. بر اساس داده‌های ارائه شده در شکل‌های ۷-الف و ۷-ب، می‌توان نتیجه گرفت که میکروسوزن‌های فیبروئین ابریشم از استحکام کافی برای شکافتن پوست و دستیابی به عمق نفوذ موثر برخوردار هستند.

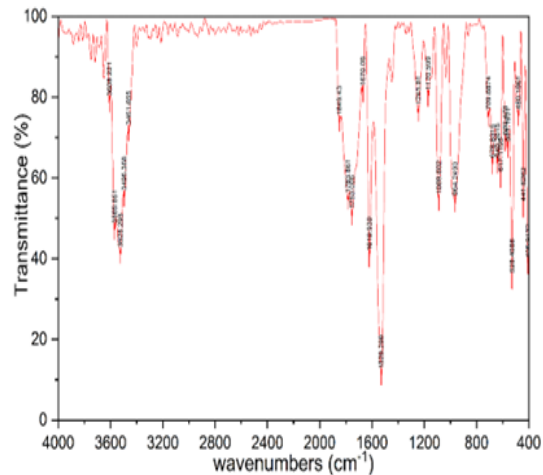
شکل ۷-پ نشان می‌دهد که میکروسوزن‌های فیبروئین ابریشم (SF) بیش از ۸۰٪ از لایه‌های اول و دوم پارافیلیم را شکافته‌اند. در لایه چهارم، نفوذپذیری میکروسوزن‌ها در پارافیلیم به طور قابل توجهی کاهش یافته است و در لایه‌های پنجم و ششم، تقریباً هیچ حفره میکروسکوپی مشاهده نمی‌شود.

### ۳-۴- اندازه گیری تخریب پذیری میکروسوزن ها

شکل ۸ به میزان تخریب فیبروئین ابریشم در محیط PBS مربوط



مربوط به پیوند های آمید I، آمید II و آمید III می‌باشند، همان طور که در شکل ۵ نشان داده شده‌است. این پیک‌ها به عنوان پیک‌های ارتعاشی مشخص برای تمامی نمونه‌های پروتئینی قابل شناسایی هستند [۲۰].



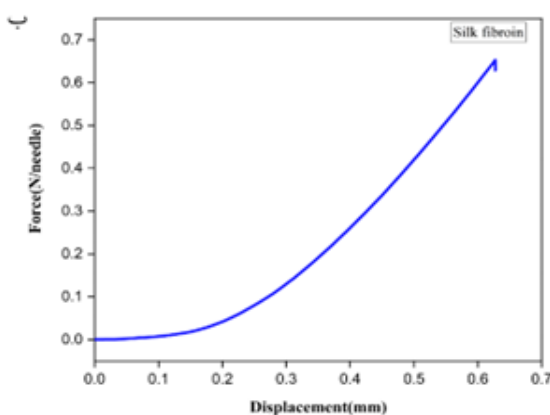
شکل ۵. طیف مادون قرمز (FTIR) مربوط به میکروسوزن‌های فیبروئین ابریشم.

Figure 5. FTIR spectrum of silk fibroin microneedles.

### ۳-۳- بررسی خواص مکانیکی میکروسوزن های فیبروئین ابریشم

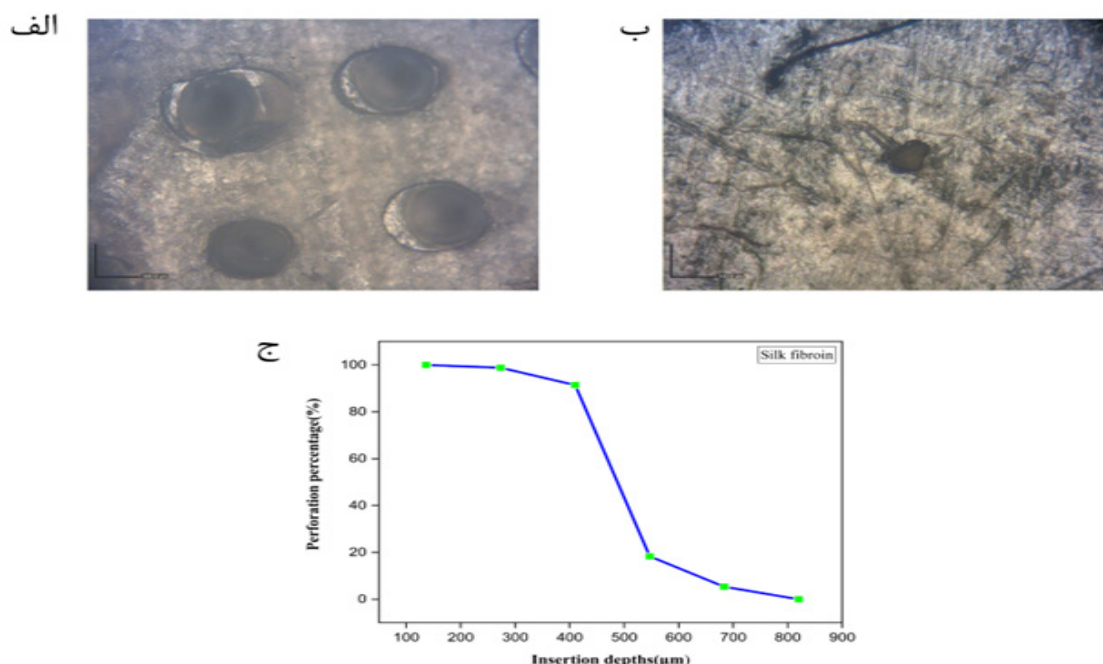
آزمون شکست استحکام فشاری برای بررسی خواص مکانیکی میکروسوزن‌های ساخته شده از زمینه‌های مختلف استفاده می‌شود. استحکام شکست سوزن‌ها به صورت توانایی آن‌ها در مقاومت در برابر شکستگی تعریف می‌شود [۲۱].

شکل ۶-الف به وضوح نشان می‌دهد که میکروسوزن‌ها حداکثر تحمل نیرویی برابر با ۱۶۷/۲ نیوتن دارند. داده‌های به دست آمده از شکل ۶-الف بر تعداد کل میکروسوزن‌ها (۲۵۶ سوزن) تقسیم شد تا نمودار ارائه شده در شکل ۶-ب، بر حسب نیوتن بر سوزن (N/needle)، ترسیم گردد. بر اساس شکل ۶-ب، میکروسوزن‌ها



شکل ۶. آزمون مکانیکی فشار میکروسوزن‌های فیبروئین ابریشم.

Figure 6. Mechanical pressure test of silk fibroin microneedles.



شکل ۷. آزمون پارافیلیم میکروسوزن‌های فیبروئین ابریشم.

Figure 7. Parafilm test of silk fibroin microneedles.

فیبروئین ابریشم از طریق غوطه وری فیبروئین ابریشم در محلول متانول و افزودن پرولین به فیبروئین ابریشم انجام شده است و از طریق آن امکان کنترل در نرخ تخریب زمینه فیبروئین ابریشم وجود دارد [۱۹]. با کنترل نرخ تخریب می توان روی رهایش دارو هم از این زمینه کنترل داشت.

### ۳-۵- ارزیابی سمیت میکروسوزن های فیبروئین ابریشم

شکل ۹ ارزیابی زنده‌مانی سلولی را بر روی سلول‌های فیبروبلاست<sup>۲</sup> در معرض میکروسوزن‌های فیبروئین ابریشم نشان می‌دهد. این شکل به وضوح نشان می‌دهد که میکروسوزن‌ها پس از ۷۲ ساعت، میزان زنده‌مانی سلولی قابل توجهی برابر با ۱۰۰٪ دارند. این نرخ بالای زنده‌مانی را می‌توان به زیست‌سازگاری ذاتی فیبروئین ابریشم نسبت داد. شایان ذکر است که در این مطالعه از فیبروئین ابریشم خالص و بدون هیچ‌گونه افزودنی استفاده شده است، که نشان‌دهنده نتیجه مثبت پیش‌بینی شده از نظر زیست‌سازگاری است.

در سال ۲۰۰۸ در یک مطالعه آچاریا<sup>۳</sup> و همکاران [۲۸]، پاسخ‌های ماکروفاژ<sup>۴</sup> القا شده توسط پروتئین فیبروئین ابریشم و زیست‌سازگاری

می‌شود. همانطور که در شکل مشخص است، میزان کاهش وزن و تخریب میکروسوزن‌ها در ساعات اولیه پایین است. علت این مسئله را می‌توان به خواص مکانیکی مناسب فیبروئین ابریشم نسبت داد. میکروسوزن‌ها در ابتدا وزنی معادل ۳۰ میلی‌گرم داشتند و پس از ۲۴ ساعت، وزن آن‌ها به ۵/۷ میلی‌گرم کاهش یافت.

یکی از مزایای فیبروئین ابریشم، قابلیت کنترل میزان حل شدن و تخریب آن از طریق تغییر در میزان بلورینگی آن است [۲۶]. با افزودن اتانول به فیبروئین ابریشم، امکان افزایش پایداری و کاهش نرخ تخریب آن فراهم می‌شود. هنگامی که فیلم فیبروئین ابریشم در محلول اتانول غوطه‌ور می‌شود، آب در ابتدا با ایجاد اختلال در پیوندهای هیدروژنی، نواحی آمورف<sup>۱</sup> پروتئین را متورم می‌کند. سپس، اتانول به این نواحی متورم نفوذ کرده و یک محیط آب‌گریز ایجاد می‌کند که موجب نزدیک‌تر شدن بخش‌های آب‌گریز زنجیره‌های مولکولی در ساختار نامنظم فیبروئین ابریشم شده و یک هسته بلوری را تشکیل می‌دهد. در نهایت، آرایش پایدار صفحات بتا از طریق رشد هسته کریستالی و بازآرایی پیوندهای هیدروژنی شکل می‌گیرد. این پدیده روشی کاربردی برای اصلاح ساختار مواد پروتئینی از طریق کنترل آب‌دوستی و آب‌گریزی فراهم می‌کند [۲۷]. همچنین در مطالعات قبلی تغییر ساختار و بلورینگی

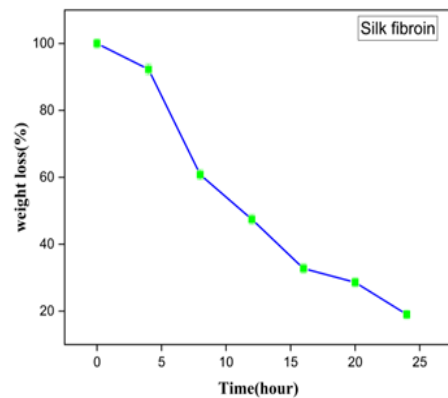
2- fibroblast  
3- Acharya  
4- macrophage

1- amorphous

گرفت زمینه پلیمری فیبروئین ابریشم برای سلول های فیبروبلاست های پوستی غیرسمی بوده و می تواند کاربرد گسترده ای برای ایجاد زمینه مناسب میکروسوزن ها در حوزه پوست داشته باشد.

#### ۴- نتیجه گیری

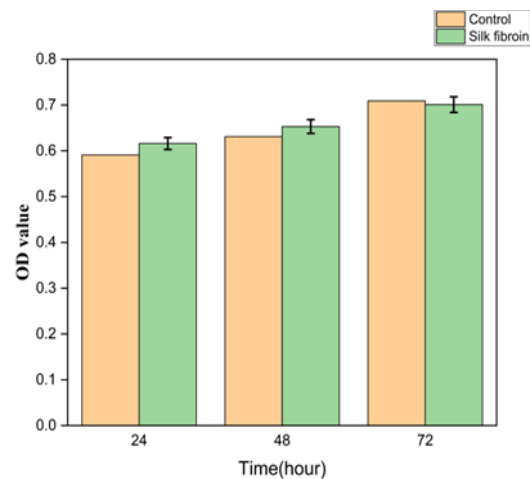
فیبروئین ابریشم به دلیل زیست سازگاری، زیست تخریب پذیری و خواص مکانیکی برجسته، به طور گسترده ای در حوزه مهندسی پزشکی مورد استفاده قرار می گیرد. میکروسوزن ها به عنوان یک روش کارآمد برای رهایش دارو از طریق پوست مطرح شده اند. بررسی تصاویر میکروسکوپ نوری و میکروسکوپ الکترونی روبشی نشان داد که میکروسوزن های نهایی دارای مورفولوژی و ساختار مطلوبی هستند که احتمالاً تحت تأثیر کیفیت قالب اولیه و آرایه ی کامل آن قرار گرفته است، که به بهبود کارایی مکانیکی میکروسوزن ها کمک می کند. در آزمون فشار، مشاهده شد که هر سوزن می تواند حداکثر نیروی  $0.65$  نیوتن بر سوزن را تحمل کند، که نشان دهنده توانایی بالای آن ها در نفوذ آسان به پوست است. در آزمایش پارافیلیم، میکروسوزن ها با موفقیت از تمام لایه های پارافیلیم عبور کردند، که نشان دهنده عمق نفوذ بهینه آن ها در پوست است. علاوه بر این، آزمایش تخریب پذیری نشان داد که میزان تخریب در ساعات اولیه بسیار کم است، که این ویژگی به خواص مکانیکی برجسته فیبروئین ابریشم نسبت داده می شود. یکی از مزایای فیبروئین ابریشم، قابل کنترل بودن میزان حل شدن و تخریب آن از طریق اصلاح میزان بلورینگی آن است. به عنوان مثال، افزودن اتانول به فیبروئین ابریشم موجب تغییر در بلورینگی آن شده و منجر به کاهش نرخ تخریب می شود. با ترکیب سایر مواد به فیبروئین ابریشم می توان میزان تخریب و سرعت رهایش دارو از زمینه پلیمری فیبروئین ابریشم را به طور مؤثر تنظیم کند. خواص مکانیکی عالی و میزان زیست سازگاری نزدیک به  $100\%$  در آزمایش زندهمانی سلولی، بر زیست سازگاری استثنایی این میکروسوزن ها تأکید می کند. در نتیجه، این میکروسوزن ها به دلیل ساختار و مورفولوژی بهینه، خواص مکانیکی برجسته و زیست سازگاری بالا، گزینه ای امیدوارکننده برای کاربردهای پوستی محسوب می شوند.



شکل ۸. نمودار میزان تخریب میکروسوزن های فیبروئین ابریشم.

Figure 8. Diagram of the degradation rate of silk fibroin microneedles.

این فیلم های فیبروئینی را از طریق چسبندگی فیبروبلاست های L9۲۹ با مدل موش صحرایی ارزیابی کردند. این مطالعه نشان می دهد که فیبروئین استخراج شده از پیله های کرم ابریشم تحریک بسیار کمی در ماکروفاژها ایجاد می کند. سیستم ایمنی ذاتی هنگام افزودن فیبروئین به صورت محلول یا استفاده از آن به عنوان فیلم، هیچ گونه فعال سازی نشان نمی دهد. بررسی سینتیک چسبندگی فیبروبلاست های L9۲۹ نشان دهنده ی کارایی بالاتر در چسبندگی و تکثیر سلول ها بر روی فیبروئین ابریشم است. این ویژگی ممکن است در پانسمان های پوستی که نیاز به تکثیر



شکل ۹. نمودار زندهمانی سلولی MTT.

Figure 9. MTT cell viability chart.

سلول سریع دارند، عامل مهمی باشد. در نهایت مشخص شد فیبروئین ابریشم برای فیبروبلاست های پوستی غیرسمی بوده و به عنوان یک زمینه پلیمری مناسب برای تکثیر سلول ها عمل می کند. پس با توجه به نتایج تست زندهمانی سلولی و مقایسه آن با مطالعات پیشین می توان نتیجه

## ۵- مراجع

- [1] R. Langer, "Transdermal drug delivery: pas progress, current status, and future prospects," *Adv Drug Deliv Rev*, vol. 56, no. 5, pp. 557–558, Mar. 2004, doi: 10.1016/j.addr.2003.10.021.
- [2] M. R. Prausnitz, S. Mitragotri, and R. Langer, "Current status and future potential of transdermal drug delivery," *Nat Rev Drug Discov*, vol. 3, no. 2, pp. 115–124, Feb. 2004, doi: 10.1038/nrd1304.
- [3] Ajazuddin et al., "Recent expansions in an emergent novel drug delivery technology: Emulgel," *Journal of Controlled Release*, vol. 171, no. 2, pp. 122–132, Oct. 2013, doi: 10.1016/j.jconrel.2013.06.030.
- [4] D. I. J. Morrow, P. A. McCarron, A. D. Woolfson, and R. F. Donnelly, "Innovative Strategies for Enhancing Topical and Transdermal Drug Delivery," *The Open Drug Delivery Journal*, vol. 1, no. 1, pp. 36–59, Dec. 2007, doi: 10.2174/1874126600701010036.
- [5] K. Ahmed Saeed AL-Japairai et al., "Current trends in polymer microneedle for transdermal drug delivery," *Int J Pharm*, vol. 587, p. 119673, Sep. 2020, doi: 10.1016/j.ijpharm.2020.119673.
- [6] R. J. Pettis and A. J. Harvey, "Microneedle Delivery: Clinical Studies and Emerging Medical Applications," *Ther Deliv*, vol. 3, no. 3, pp. 357–371, Mar. 2012, doi: 10.4155/tde.12.13.
- [7] A. S. Lammel, X. Hu, S.-H. Park, D. L. Kaplan, and T. R. Scheibel, "Controlling silk fibroin particle features for drug delivery," *Biomaterials*, vol. 31, no. 16, pp. 4583–4591, Jun. 2010, doi: 10.1016/j.biomaterials.2010.02.024.
- [8] X. Wang, X. Hu, A. Daley, O. Rabotyagova, P. Cebe, and D. L. Kaplan, "Nanolayer biomaterial coatings of silk fibroin for controlled release," *Journal of Controlled Release*, vol. 121, no. 3, pp. 190–199, Aug. 2007, doi: 10.1016/j.jconrel.2007.06.006.
- [9] B. B. Mandal, S. Kapoor, and S. C. Kundu, "Silk fibroin/polyacrylamide semi-interpenetrating network hydrogels for controlled drug release," *Biomaterials*, vol. 30, no. 14, pp. 2826–2836, May 2009, doi: 10.1016/j.biomaterials.2009.01.040.
- [10] L.-D. Koh et al., "Structures, mechanical prop-

- erties and applications of silk fibroin materials," *Prog Polym Sci*, vol. 46, pp. 86–110, Jul. 2015, doi: 10.1016/j.progpolymsci.2015.02.001.
- [11] J. A. Stinson et al., "Enhancing influenza vaccine immunogenicity and efficacy through infection mimicry using silk microneedles," *Vaccine*, vol. 39, no. 38, pp. 5410–5421, Sep. 2021, doi: 10.1016/j.vaccine.2021.07.064.
- [12] H. H. Tam et al., "Sustained antigen availability during germinal center initiation enhances antibody responses to vaccination," *Proceedings of the National Academy of Sciences*, vol. 113, no. 43, Oct. 2016, doi: 10.1073/pnas.1606050113.
- [13] K. Tsioris, W. K. Raja, E. M. Pritchard, B. Panilaitis, D. L. Kaplan, and F. G. Omenetto, "Fabrication of Silk Microneedles for Controlled-Release Drug Delivery," *Adv Funct Mater*, vol. 22, no. 2, pp. 330–335, Jan. 2012, doi: 10.1002/adfm.201102012.
- [14] S. Lu et al., "Insoluble and Flexible Silk Films Containing Glycerol," *Biomacromolecules*, vol. 11, no. 1, pp. 143–150, Jan. 2010, doi: 10.1021/bm900993n.
- [15] S. Wang, M. Zhu, L. Zhao, D. Kuang, S. C. Kundu, and S. Lu, "Insulin-Loaded Silk Fibroin Microneedles as Sustained Release System," *ACS Biomater Sci Eng*, vol. 5, no. 4, pp. 1887–1894, Apr. 2019, doi: 10.1021/acsbiomaterials.9b00229.
- [16] Z. Yin, D. Kuang, S. Wang, Z. Zheng, V. K. Yadavalli, and S. Lu, "Swellable silk fibroin microneedles for transdermal drug delivery," *Int J Biol Macromol*, vol. 106, pp. 48–56, Jan. 2018, doi: 10.1016/j.ijbiomac.2017.07.178.
- [17] X. Liu, Q. Xia, J. Zhou, Y. Zhang, H. Ju, and Z. Deng, "Chemical Modification of Silk Fibroin through Serine Amino Acid Residues," *Materials*, vol. 15, no. 13, p. 4399, Jun. 2022, doi: 10.3390/ma15134399.
- [18] P. Oltulu, B. Ince, N. Kokbudak, S. Findik, and F. Kilinc, "Measurement of epidermis, dermis, and total skin thicknesses from six different body regions with a new ethical histometric technique," *Turkish Journal of Plastic Surgery*, vol. 26, no. 2, p. 56, 2018,

doi: 10.4103/tjps.TJPS\_2\_17.

[19] M. Zhu, Y. Liu, F. Jiang, J. Cao, S. C. Kundu, and S. Lu, "Combined Silk Fibroin Microneedles for Insulin Delivery," *ACS Biomater Sci Eng*, vol. 6, no. 6, pp. 3422–3429, Jun. 2020, doi: 10.1021/acsbiomaterials.0c00273.

[20] S. Khosravimelal, M. Chizari, B. Farhadhosseinabadi, M. Moosazadeh Moghaddam, and M. Gholipourmalekabadi, "Fabrication and characterization of an antibacterial chitosan/silk fibroin electrospun nanofiber loaded with a cationic peptide for wound-dressing application," *J Mater Sci Mater Med*, vol. 32, no. 9, p. 114, Sep. 2021, doi: 10.1007/s10856-021-06542-6.

[21] S. Lau, J. Fei, H. Liu, W. Chen, and R. Liu, "Multilayered pyramidal dissolving microneedle patches with flexible pedestals for improving effective drug delivery," *Journal of Controlled Release*, vol. 265, pp. 113–119, Nov. 2017, doi: 10.1016/j.jconrel.2016.08.031.

[22] Y. Zhang, G. Jiang, W. Yu, D. Liu, and B. Xu, "Microneedles fabricated from alginate and maltose for transdermal delivery of insulin on diabetic rats," *Materials Science and Engineering: C*, vol. 85, pp. 18–26, Apr. 2018, doi: 10.1016/j.msec.2017.12.006.

[23] E. Larrañeta et al., "A proposed model membrane and test method for microneedle insertion studies," *Int J Pharm*, vol. 472, no. 1–2, pp. 65–73, Sep. 2014, doi: 10.1016/j.ijpharm.2014.05.042.

[24] B. Harieth Alrimawi, J. Y. Lee, K. W. Ng, and C. F. Goh, "In vitro evaluation of microneedle strength: a comparison of test configurations and experimental insights," *RSC Pharmaceutics*, vol. 1, no. 2, pp. 227–233, 2024, doi: 10.1039/D4PM00024B.

[25] E. Larrañeta et al., "A facile system to evaluate in vitro drug release from dissolving microneedle arrays," *Int J Pharm*, vol. 497, no. 1–2, pp. 62–69, Jan. 2016, doi: 10.1016/j.ijpharm.2015.11.038.

[26] Y. Yang, Z. Shao, X. Chen, and P. Zhou, "Optical Spectroscopy To Investigate the Structure of Regenerated Bombyx mori Silk Fibroin in Solution," *Biomacromolecules*, vol. 5, no. 3, pp. 773–779, May

2004, doi: 10.1021/bm0343848.

[27] M. Li, W. Tao, S. Kuga, and Y. Nishiyama, "Controlling molecular conformation of regenerated wild silk fibroin by aqueous ethanol treatment," *Polym Adv Technol*, vol. 14, no. 10, pp. 694–698, Oct. 2003, doi: 10.1002/pat.409.

[28] C. Acharya, S. K. Ghosh, and S. C. Kundu, "Silk fibroin protein from mulberry and non-mulberry silkworms: cytotoxicity, biocompatibility and kinetics of L929 murine fibroblast adhesion," *J Mater Sci Mater Med*, vol. 19, no. 8, pp. 2827–2836, Aug. 2008, doi: 10.1007/s10856-008-3408-3.