

การสร้างเข็มฉีดยาขนาดไมครอนประเภทย่อยสลายได้
สำหรับระบบส่งยาผ่านทางผิวหนัง
Fabrication of Biodegradable Microneedles
for Transdermal Drug Delivery System

ศุภเศรษฐ์ จิตรี, วัชราล เหลืองวีระ, อลงกรณ์ พิมพ์พิณ, วีระยุทธ ศรีสุวรรณิช*

¹ ภาควิชาวิศวกรรมเครื่องกล คณะวิศวกรรมศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย เขตปทุมวัน กรุงเทพฯ 10330

*ติดต่อ: E-mail werayut.s@chula.ac.th, เบอร์โทรศัพท์ 02-218-6586, เบอร์โทรสาร 02-218-2889

บทคัดย่อ

การฉีดยาเป็นวิธีในการนำยาหรือวัคซีนเข้าสู่ร่างกายที่มีต้นทุนต่ำ รวดเร็วและสามารถใช้ได้กับยาทุกชนิด แต่มีข้อเสียที่ทำให้คนไข้รู้สึกเจ็บ และยังมีประเด็นที่เกี่ยวข้องกับการกำจัดเข็มฉีดยาที่ใช้แล้ว เข็มฉีดยาขนาดไมครอน (Microneedles) จึงได้รับความสนใจเป็นอันมากเพราะสามารถที่จะแก้ไขปัญหาดังกล่าวได้ โดยเฉพาะเข็มฉีดยาขนาดไมครอน ประเภทที่ย่อยสลายได้เป็นเข็มที่ทำจากวัสดุย่อยสลายได้ผสมกับยา เมื่อติดตั้งบนผิวหนังเข็มฉีดยาดังกล่าวจะเจาะทะลุชั้นผิวหนังแต่ไม่ถึงชั้นประสาทจึงทำให้คนไข้ไม่รู้สึกเจ็บ โดยตัวยาก็จะถูกปล่อยออกมาพร้อมกับตัวเข็มที่ย่อยสลายทำให้ไม่ก่อให้เกิดขยะติดเชื้อ งานวิจัยนี้มีวัตถุประสงค์ในการศึกษากระบวนการในการสร้างเข็มฉีดยาขนาดไมครอนประเภทย่อยสลายได้โดยได้ศึกษาวัสดุ 2 ชนิด คือ maltose และ silk fibroin โดยเป็นการพัฒนาเข็มฉีดยาขนาดไมครอนจากสารละลาย maltose ขึ้นเป็นครั้งแรก ทั้งนี้เข็มฉีดยาขนาดไมครอนประเภทดังกล่าวไม่จำเป็นต้องใช้อุณหภูมิสูงในการขึ้นรูปและมีต้นทุนที่ต่ำมากเมื่อเทียบกับเข็มประเภทอื่นๆ

คำหลัก: เข็มฉีดยาขนาดไมครอน, ระบบส่งยา, ย่อยสลายทางชีวภาพ

Abstract

Injection is the method to deliver drugs or vaccines into the body. It is low cost, rapid and compatible with almost any type of drugs. However, the disadvantages of injection are the pain experienced by patients, as well as the issue of disposing the used needles. Therefore, there is increasing interest in microneedles since such devices can overcome these problems. Especially, dissolving microneedles are the needles that are made of biodegradable materials mixed with drugs. Upon insertion into skin, microneedles penetrate through skin (epidermis/dermis) but do not reach nerves, hence there is no pain involved. This study aims to study on 2 biodegradable materials; maltose and silk fibroin. This work demonstrated a fabrication of microneedles from maltose solution for the first time. Such microneedles do not require high temperature in the fabrication process and they are very low-cost in comparison with other types of microneedles.

Keywords: microneedles, drug delivery, biodegradable

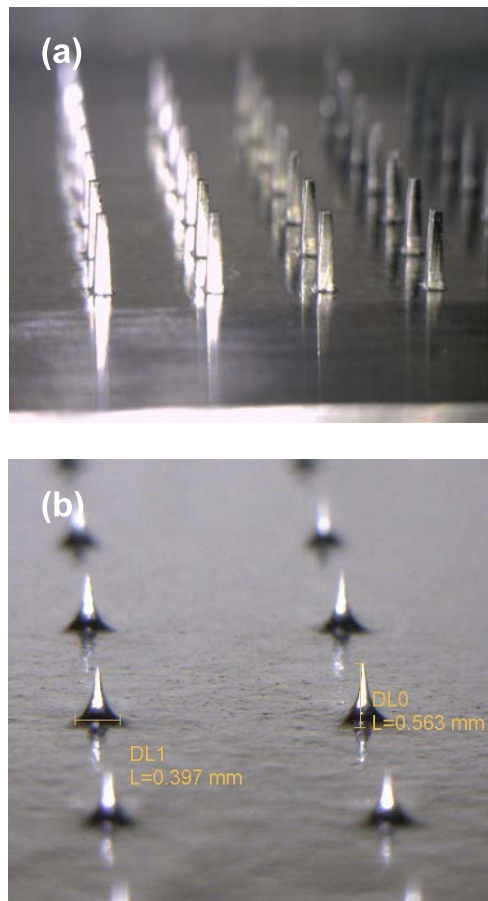
BME-178

1. บทนำ

การฉีดยาเป็นวิธีการในการนำยาหรือวัคซีนเข้าสู่ร่างกายได้อย่างมีประสิทธิภาพและเป็นที่ยอมรับแพร่หลาย โดยเฉพาะอย่างยิ่งยาหรือวัคซีนบางประเภทจำเป็นต้องให้ด้วยการฉีดได้เพียงอย่างเดียว การฉีดยานั้นทำให้คนไข้รู้สึกเจ็บ นอกจากนี้ เข็มฉีดยาที่ใช้แล้วก่อให้เกิดขยะติดเชื้อจำนวนมาก ในช่วงทศวรรษที่ผ่านมาได้มีการพัฒนาเข็มฉีดยาขนาดไมครอนเพื่อลดปัญหาต่างๆของเข็มฉีดยาที่ใช้ในปัจจุบัน โดยไม่ทำให้คนไข้รู้สึกเจ็บ และคนไข้ยังสามารถฉีดได้ด้วยตัวเอง นอกจากนี้เข็มฉีดยาขนาดไมครอนบางประเภทยังไม่ก่อให้เกิดขยะติดเชื้ออีกด้วย ดังนั้นโครงการนี้จึงมีวัตถุประสงค์ในการพัฒนาเข็มฉีดยาขนาดไมครอนประเภทย่อยสลายได้เพื่อทดแทนการใช้เข็มฉีดยาทั่วไป

เข็มฉีดยาขนาดไมครอนมีลักษณะเป็นเข็มขนาดเล็กเรียงเป็นแถวบนแผ่น ใช้ในการลำเลียงยาหรือวัคซีนผ่านชั้นผิวหนังเข้าสู่ร่างกาย เนื่องด้วยตัวเข็มที่มีขนาดระดับไมครอนจึงทำให้เข็มไม่แทงทะลุถึงชั้นประสาททำให้ผู้ป่วยไม่รู้สึกเจ็บปวด เข็มฉีดยาขนาดไมครอนนั้นอาจจะแบ่งได้ 4 ประเภทใหญ่ๆ [1] คือ เข็มที่ใช้สำหรับพรีทรีตเมนต์ เข็มประเภทที่เคลือบด้วยยา เข็มประเภทที่ย่อยสลายได้ และ เข็มประเภทที่มีรูกลวง โดยเข็มประเภทที่ย่อยสลายได้นั้นตัวเข็มจะย่อยสลายเมื่อเข้าสู่ร่างกายไม่ก่อให้เกิดขยะติดเชื้อ

ที่ผ่านมาได้มีงานวิจัยที่ศึกษาและพัฒนาเข็มฉีดยาขนาดไมครอน ประเภทที่ย่อยสลายได้ โดยใช้วัสดุประเภทต่าง เช่น trehalose anhydrous (TRA) [1], maltose [2] และ silk fibroin [3] เป็นต้น งานวิจัยนี้มีวัตถุประสงค์ในการศึกษากระบวนการในการสร้างเข็มฉีดยาขนาดไมครอนประเภทย่อยสลายได้โดยได้ทำการศึกษาวัสดุ 2 ชนิด คือ silk fibroin และ สารละลาย maltose ซึ่งเท่าที่สืบค้นงานวิจัยนี้ได้ศึกษาและพัฒนาเข็มฉีดยาขนาดไมครอนโดยใช้สารละลาย maltose เป็นครั้งแรก ซึ่งแตกต่างจากที่ผ่านมาที่ใช้การหลอมเหลว maltose ซึ่งต้องใช้อุณหภูมิสูงในการขึ้นรูปซึ่งอาจจะทำให้ยาเสื่อมคุณภาพ



รูปที่ 1 ขั้นตอนการสร้างตัวต้นแบบของเข็มฉีดยาขนาดไมครอน (a) ชิ้นงานอลูมิเนียมภายหลังจากการกัดด้วยเครื่อง CNC (b) เข็มภายหลังการกัดในกรด Al Etchant Type A

2. การสร้างแม่พิมพ์เข็มฉีดยาขนาดไมครอน

ในการสร้างแม่พิมพ์เข็มฉีดยาขนาดไมครอนนั้นแบ่งได้เป็น 2 ขั้นตอน คือ การสร้างตัวต้นแบบของเข็มฉีดยาขนาดไมครอน (microneedle master) และการสร้างแม่พิมพ์ polydimethylsiloxane (PDMS) จากต้นแบบ เข็มฉีดยาขนาดไมครอน ทั้งนี้ในการออกแบบขนาดของเข็มฉีดยาขนาดไมครอนต้องให้ขนาดที่เหมาะสม หากเข็มยาวเกินไปจะทำให้เวลาเจาะเข้าผิวหนังแล้วโดนเส้นประสาทและทำให้รู้สึกเจ็บ แต่หากสั้นเกินไปจะไม่สามารถเจาะผ่านชั้นผิวหนังได้ ทั้งนี้ควรมีความยาวในช่วง 0.5 – 2 mm และขนาดด้านกว้างไม่ควรจะใหญ่เกินไปเพราะจะทำให้เกิดเป็นรูขนาดใหญ่ แต่หากเล็กเกินไปจะทำให้เข็มไม่แข็งแรง

BME-178

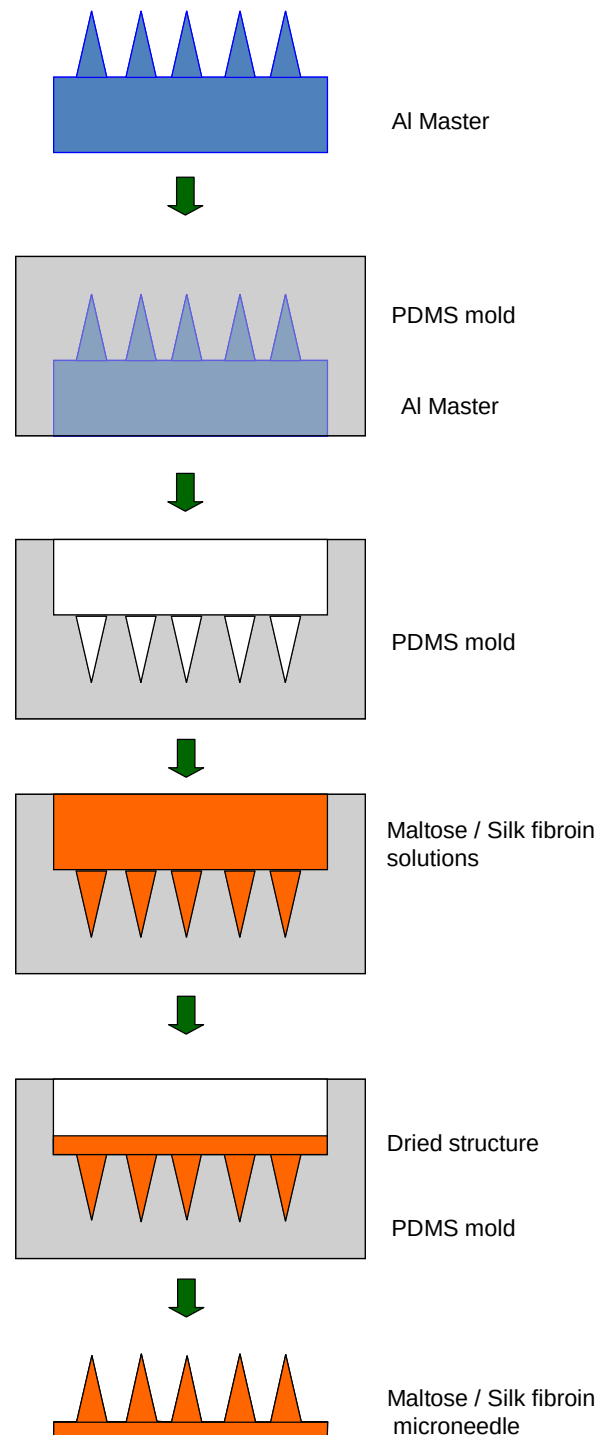
2.1 การสร้าง ตัวต้นแบบ ของเข็มฉีดยาขนาด ไมครอน

การสร้างตัวต้นแบบเข็มฉีดยาขนาดไมครอน นั้น เริ่มจากการ กัดแผ่นอลูมิเนียมให้ได้โครงร่างของเข็ม ฉีดยาขนาดไมครอน ในเครื่อง CNC ซึ่งกำหนดขนาด ของเข็มแต่ละอันให้มี ความสูง 1.2 mm ฐานกว้าง 0.4 mm ยอดกว้าง 0.2 mm โดยมีจำนวน 7 x 7 ดังแสดง ใน รูปที่ 1 (a) จากนั้นจึงนำชิ้นงานที่ได้มากัด แบบ เปียก (wet etching) ด้วยกรด Al Etchant Type A โดยกรดนี้มีส่วนผสมของ (กรดฟอสฟอริก 80%, กรด ไนตริก 5%, กรดอะซิติก 5%, และน้ำ 10%), เพื่อให้ ปลายเข็มแหลม โดยใช้ระยะเวลาในการกัด 4 ชั่วโมง ซึ่งจะได้ ตัวต้นแบบเข็มฉีดยาขนาดไมครอนที่มีฐาน กว้าง 0.35 – 0.40 mm และยอดสูง 0.50 – 0.60 mm ดังแสดงใน รูปที่ 1 (b) ซึ่งเป็นขนาดที่อยู่ในช่วงที่ เหมาะสม

2.2 การหล่อแม่พิมพ์ PDMS ของเข็มฉีดยาขนาด ไมครอน

ในขั้นตอนถัดไปเป็นการหล่อ แม่พิมพ์ที่ทำจากโพลีเมอร์ polydimethylsiloxane (PDMS) ซึ่งมีลักษณะ โปร่งใส ยืดหยุ่นและทนต่ออุณหภูมิสูงๆได้ดี และได้ดี ขั้นตอนในการสร้างแม่พิมพ์ PDMS เริ่มจากการสร้าง กล่องที่จะใช้ในการหล่อแม่พิมพ์ PDMS โดยนำแผ่น ออคริลิคมาตัดในเครื่องตัดเลเซอร์ (laser cutting machine) ให้ได้ตามขนาด แล้วจึงนำแผ่นออคริลิคที่ ได้มาประกอบเป็นกล่องของแม่พิมพ์ โดยการใช้กาว ยึดแผ่นออคริลิคเป็นตัวประสาน ก็จะได้กล่อง ในการทำ แม่พิมพ์ หลังจากนั้นทำการผสม silicone elastomer base และ silicone elastomer curing agent ที่ อัตราส่วน 10 : 1 โดยมวลคนให้เข้ากัน แล้ว นำ ตัวต้นแบบเข็มฉีดยาขนาดไมครอนที่เตรียมไว้ วางลงใน กล่องที่ได้ออกแบบไว้ จากนั้นทำการเติม PDMS ที่ ผสมแล้วเท ลงในกล่อง จากนั้นนำไปเข้าในเครื่อง vacuum เพื่อทำเป็นสุญญากาศรอบละ 30 วินาที เป็น

จำนวน 2 รอบ เพื่อทำการไล่ฟองอากาศที่เกิดขึ้น ใน PDMS หลังจากนั้นวางบนเตาความร้อน (hotplate)



รูปที่ 2 รูปแสดงกระบวนการสร้าง เข็มฉีดยาขนาด ไมครอน โดยเริ่มด้วยการสร้างต้นแบบเข็มฉีดยาขนาด ไมครอน แล้วหล่อแม่พิมพ์ PDMS บนตัวต้นแบบ เข็ม ฉีดยาขนาดไมครอน เมื่อได้แม่พิมพ์จึงเทสารละลาย maltose หรือ silk fibroin ลงในแม่พิมพ์ทิ้งไว้จน

BME-178

แข็งตัวแล้วทอดออกจากแม่พิมพ์ ก็จะได้ เข็มฉีดยา ขนาดไมครอนประเภทที่ย่อยสลายได้ ที่อุณหภูมิ 70°C เป็นเวลา 1 ชั่วโมง จึงจะสามารถนำ แม่พิมพ์ PDMS ไปใช้ ซึ่งจะทำให้ได้แม่พิมพ์ตาม ขนาดของต้นแบบเข็มฉีดยาขนาดไมครอน ที่มีฐาน กว้าง 0.35 – 0.40 mm และยอดสูง 0.50 – 0.60 mm

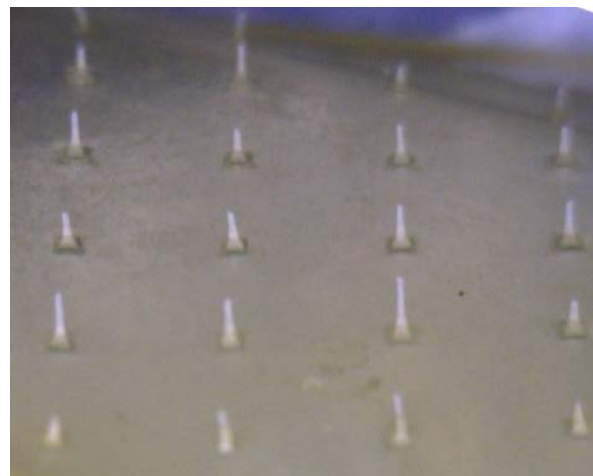
3. การขึ้นรูปเข็มฉีดยาขนาดไมครอนบนแม่พิมพ์ PDMS

3.1 การขึ้นรูปเข็มฉีดยาขนาดไมครอนโดย สารละลายประเภท Silk Fibroin

ไหมเป็นแมลงที่มีการเจริญเติบโตแบบวงจรชีวิต สมบูรณ์ และมีเส้นใยโปรตีนธรรมชาติผลิตจากต่อม ไหมของหนอนไหม เพื่อใช้ในการห่อหุ้มตัวช่วงระยะที่ มีการเปลี่ยนแปลงกลายเป็นดักแด้ ไหมมีส่วนประกอบหลัก คือ ไฟโบรอิน (fibroin) และเซรีซิน (sericin) และส่วนประกอบอื่นๆเพียงเล็กน้อย เช่น ไขมัน ขี้ผึ้ง คาร์โบไฮเดรต และสารอินทรีย์ เป็นต้นไฟโบรอิน (fibroin) เป็นเส้นใยโปรตีนที่มีขนาดขนาด 10 – 25 ไมโครเมตร มีคุณสมบัติทางกลที่ดี มีความแข็งแรงสูง มีความเหนียวและยืดหยุ่นสูง มีความเข้ากันได้ดีทางชีวภาพ ย่อยสลายได้เองตามธรรมชาตินอกจากนี้ ยังไม่มีความเป็นพิษต่อเซลล์ เนื่องจากเส้นใยไหมส่วนใหญ่ประมาณ 90 เปอร์เซ็นต์ เป็นโปรตีนที่พบในร่างกายมนุษย์

การขึ้นรูปเข็มฉีดยาขนาดไมครอนโดยสารละลายประเภท Silk Fibroin โดยการนำรังไหมที่ได้จากศูนย์เพาะพันธุ์ไหมไปทำการต้มใน สารละลาย Na_2CO_3 ใน น้ำ DI (deionize water) ที่อัตราส่วน ($\text{Na}_2\text{CO}_3 : \text{H}_2\text{O} = 2.2 \text{ กรัม} : 1 \text{ ลิตร}$) จากนั้นผสมกับไหมหนัก 40 กรัม หลังจากนั้นนำไหมที่ได้จากต้ม Na_2CO_3 ไปทำละลายใน LiBr เป็นเวลา 1 ชั่วโมง เพื่อทำให้ไหมเป็น สารละลาย หลังจากนั้นนำสารละลายที่ได้มา ผ่านกระบวนการ osmosis ในน้ำ DI พร้อมกับเปลี่ยนน้ำ DI ทุกๆ 4 ชั่วโมง เป็นระยะเวลา 2 วัน จึงจะสามารถนำ สารละลายไหมไปใช้ในการสร้างเข็มฉีดยาขนาดไมครอนได้ จากนั้นทำการนำแม่พิมพ์ PDMS ไปผ่าน

กระบวนการ Oxygen Plasma บนเครื่อง Plasma Cleaner เป็นเวลา 10 นาที แล้วจึงทำการเติมสารละลาย



รูปที่ 3 เข็มฉีดยาขนาดไมครอนที่สร้างจาก silk fibroin

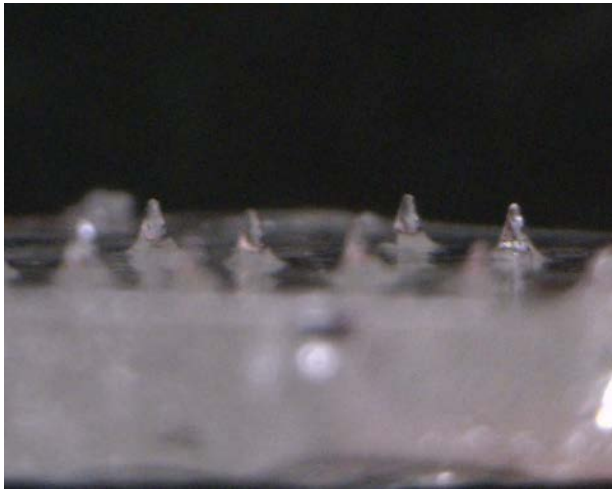
Silk Fibroin ลงบนแม่พิมพ์ PDMS ที่ได้ผ่านการทำ Oxygen Plasma วางไว้ Fume Hood เป็นระยะเวลา 24 ชั่วโมง ก็จะได้ จะได้เข็มฉีดยาขนาดไมครอน สารละลายประเภท Silk Fibroin ดังรูปที่ 3

3.2 การขึ้นรูปเข็มฉีดยาขนาดไมครอนโดย สารละลายประเภท Maltose

น้ำตาลเป็นสารที่ประโยชน์ต่อร่างกายมนุษย์ เพราะเป็นสารที่ให้พลังงานที่สำคัญแก่เซลล์ และยังเป็นสารตั้งต้นที่เหมาะสมสำหรับการสังเคราะห์ชีวโมเลกุลต่างๆภายในเซลล์ของร่างกายมนุษย์ น้ำตาลจึงเหมาะที่จะใช้เป็นวัสดุในการสร้างเข็มฉีดยาขนาดไมครอนได้ นอกจากนี้น้ำตาลยังสามารถละลายในน้ำ การขึ้นรูปเข็มฉีดยาขนาดไมครอนโดยสารละลายประเภท maltose เริ่มด้วยการผสมสารละลาย maltose กับ น้ำ DI ที่อัตราส่วน 1:10 จากนั้นนำแม่พิมพ์ PDMS ไปผ่านกระบวนการ Oxygen Plasma บนเครื่อง Plasma Cleaner เป็นเวลา 10 นาที แล้วจึงทำการเติมสารละลายที่ได้ผสมไว้ก่อนแล้วลงบนแม่พิมพ์ PDMS จากนั้นนำเข้าเตาอบที่อุณหภูมิ 55°C เป็นระยะเวลา 36 ชั่วโมง ก็จะได้เข็มฉีดยาขนาดไมครอนที่ทำจากสารละลายประเภท Maltose ได้

BME-178

อย่างรวดเร็วจึงเหมาะสำหรับการสร้างเข็มที่ต้องการ
ส่งยาอย่างรวดเร็วภายหลังจากที่ติดตั้งบนผิวหนัง



รูปที่ 4 เข็มฉีดยาขนาดไมครอนที่สร้างจาก maltose

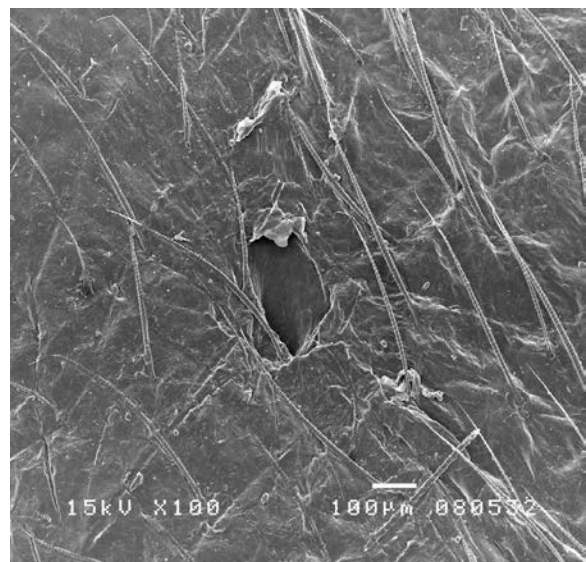
4. การทดสอบการเจาะหนังหนูลองด้วยเข็มฉีดยาขนาดไมครอน [7]

การทำการทดสอบประสิทธิภาพของเข็มฉีดยาขนาดไมครอนบนหนังหนู ในงานวิจัยนี้จะใช้หนูที่เสียชีวิตแล้วเนื่องจากสามารถทำการทดลองได้สะดวกกว่าหนูลองที่มีชีวิตอยู่ ทำการกำจัดขนบนผิวหนังของหนูลองออกก่อน และจึงทำการลอกหนังหนูลองออก แล้วนำหนังหนูลองมาวางบนกระดาษทิชชูที่มีการรองไว้ประมาณ 10-12 แผ่น [8] พร้อมทำการดึงหนังหนูลองให้ตึงเพื่อเตรียมพร้อมสำหรับการทดสอบ เริ่มทำการทดสอบบนผิวหนังหนูลอง



รูปที่ 5 การทดสอบการเจาะหนังหนูลองด้วยเข็มฉีดยาขนาดไมครอนที่สร้างจาก silk fibroin

โดยนำเข็มฉีดยาขนาดไมครอนที่ทำจาก silk fibroin กดลงบนผิวหนังของหนูลองเป็นเวลา 5 นาที เมื่อเวลาผ่านไป 5 นาทีให้นำผิวหนังของหนูลองที่ทำการทดสอบแล้วนั้นไปแช่ไว้ในสาร formaldehyde (10%) เพื่อเป็นการรักษาผิวหนังไม่ให้เน่าเปื่อย ภายหลังการทดลองได้ทำการตรวจสอบผลการทดลองที่ด้วยกล้องจุลทรรศน์อิเล็กตรอนแบบส่องกราด เพื่อดูว่าเข็มมีประสิทธิภาพในการเจาะทะลุชั้นผิวหนังหรือไม่ จากผลการทดลองพบว่าเข็มฉีดยาขนาดไมครอนสามารถเจาะทะลุผิวหนังของหนูลองได้ ดังแสดงในรูปที่ 6



รูปที่ 6 ภาพจากกล้องจุลทรรศน์อิเล็กตรอนแบบส่องกราดแสดงให้เห็นรูที่เข็มฉีดยาขนาดไมครอนเจาะทะลุหนังหนูลอง

5. สรุปผลการทดลอง

งานวิจัยนี้ได้ทำการศึกษากระบวนการในการสร้างเข็มฉีดยาขนาดไมครอนประเภทย่อยสลายได้ที่สร้างจากวัสดุ 2 ชนิด คือ สารละลาย maltose และ silk fibroin ซึ่งเป็นการพัฒนาเข็มฉีดยาขนาดไมครอนจากสารละลาย maltose ขึ้นเป็นครั้งแรก จุดเด่น คือ

BME-178

ไม่จำเป็นต้องใช้อุณหภูมิสูงในการขึ้นรูปและมีต้นทุนที่ต่ำมากเมื่อเทียบกับเข็มประเภทอื่นๆ จากผลการทดลองในการสร้างเข็มฉีดยาขนาดไมครอนประเภทย่อยสลาย พบว่าสามารถสร้างเข็มฉีดยาขนาดไมครอนได้จากสารทั้ง 2 ประเภทโดยเข็มที่ทำจากสารละลาย maltose ใช้ระยะเวลาในการสร้างที่ยาวนานกว่าการสร้างเข็มฉีดยาที่ทำจาก silk fibroin และพบว่าการสร้างเข็มฉีดยาขนาดไมครอนประเภท silk fibroin มีประสิทธิภาพในการเจาะทะลุชั้นผิวหนังของหนูทดลองได้ ซึ่งเข็มทั้ง 2 ประเภทสามารถนำไปใช้ในการส่งยาผ่านทางผิวหนังได้

6. กิตติกรรมประกาศ

ขอขอบคุณ นางสาวปิยะรัตน์ สังขพันธุ์ และ รศ. ดร. ศิริพร ดำรงค์ศักดิ์กุล สำหรับคำแนะนำ และความช่วยเหลือในการสังเคราะห์ silk fibroin

งานวิจัยนี้ได้รับทุนสนับสนุนจากโครงการขับเคลื่อนการวิจัยกองทุนรัชดาภิเษกสมโภช (Special Task Force for Activating Research (STAR) ภายใต้กลุ่มการวิจัยเทคโนโลยีการสร้างระดับจุลภาค และนาโน (GSTAR 56-005-21-002))

7. เอกสารอ้างอิง

[1] Martinez, C. J., C. J. Allender, K. R. Brain, A. Morrissey and J. C. Birchall, (2012) Low temperature fabrication of biodegradable sugar glass microneedles for transdermal drug delivery application, *Journal of Controlled Release* 158, 93-101.

[2] Miyano, T., Y. Tobinaga, T. Kanno, Y. Matsuzaki, H. Takeda M. Wakui and K. Hanada, (2005) Sugar Micro Needles as Transdermic Drug Delivery System, *Biomedical Microdevices* 7:3, 185-188.

[3] Tsioris, K., Raja, W.K., Pritchard, E.M., Panilaitis, B., Kaplan, D.L. and Omenetto, F.G., (2012) Fabrication of Silk Microneedles for Controlled-Release Drug Delivery, *Advanced Functional Materials* 22, 330-335.

[4] Park, J.H., Allen, M.G., Prausnitz, M.R. (2005) Biodegradable polymer microneedles: Fabrication, mechanics and transdermal drug delivery, *Journal of Controlled Release* 104 51-66.

[5] You, X., Pak, J.J., Chang J. H. (2010) Rapidly dissolving silk protein microneedles for transdermal drug delivery, *Proceedings of the 2010 IEEE 4th International Conference on Nano/Molecular Medicine and Engineering*, 144 – 147.

[6] Park, J.H., Yoon, Y.K., Choi, S.O., Prausnitz, M.R. and Allen, M. G. (2007) Tapered Conical Polymer Microneedles Fabricated Using an Integrated Lens Technique for Transdermal Drug Delivery, *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, 54, 5, 903-913.

[7] Sullivan, S.P., et al. (2010) Dissolving Polymer Microneedles Patches for Influenza Vaccination, *Nature Medicine* 16, 915–920.

[8] Donnelly, R.F., et al. (2011) Design, Optimization and Characterisation of Polymeric Microneedles Arrays Prepared by a Novel Laser-Based Micromoulding Technique, *Pharm Res.* 28, 1, 41-57.