

微针给药技术：一种突破传统药物递送方法的新途径

施利群*, 徐建峰, 左伟平, 张利华, 倪斌斌, 朗谷特

浙江鼎泰药业股份有限公司, 浙江 桐乡

收稿日期: 2024年2月17日; 录用日期: 2024年3月18日; 发布日期: 2024年3月28日

摘要

微机电系统的快速发展导致人们对微纳米级产品的实用化需求日益强烈, 微针透皮给药技术越来越受到人们的关注和关注。微针依靠其微米级的锋利尖端刺入皮肤角质层, 形成一定深度的微孔, 方便药物分子更轻松地穿过皮肤, 或直接实现药物注射, 从而实现无痛高效的透皮给药、渗透吸收的目的。不同类型的微针结构具有不同的给药方式和效果。同时, 精准给药也对微针阵列微加工技术提出了更高的要求。本文首先系统介绍了用于透皮给药的微针, 然后对不同结构的聚合物微针进行力学分析和强度验证, 并研究了以微注塑技术为代表的聚合物微针阵列的精密加工。对微针技术的方法以及在新型透皮给药系统中的应用进行了综述。

关键词

微针技术, 透皮给药系统, 新剂型

Micro Needle Drug Delivery Technology: A New Way to Break through Traditional Drug Delivery Methods

Liqun Shi*, Jianfeng Xu, Weiping Zuo, Lihua Zhang, Binbin Ni, Gute Lang

Zhejiang Dingtai Pharmaceutical Co. Ltd., Tongxiang Zhejiang

Received: Feb. 20th, 2024; accepted: Mar. 19th, 2024; published: Mar. 28th, 2024

Abstract

The rapid development of micro electromechanical systems has led to an increasingly strong de-
*通讯作者。

文章引用: 施利群, 徐建峰, 左伟平, 张利华, 倪斌斌, 朗谷特. 微针给药技术: 一种突破传统药物递送方法的新途径 [J]. 药物资讯, 2024, 13(2): 125-133. DOI: 10.12677/pi.2024.132016

mand for the practical application of micro-and nanoscale products, and micro needle transdermal drug delivery technology has attracted more and more attention and concern. Micro needles rely on their micron-level sharp tips to penetrate into the stratum corneum of the skin to form micro-pores of a certain depth, allowing drug molecules to more easily pass through the skin, or to directly inject drugs, thereby achieving painless and efficient transdermal drug delivery, also the purpose of penetration and absorption. Different types of micro needle structures have different delivery methods and effects. At the same time, precise drug delivery also puts forward higher requirements for micro needle array micro-processing technology. This article first systematically introduces micro needles used for transdermal drug delivery, then conducts mechanical analysis and strength verification of polymer micro needles with different structure, and studies the precision processing of polymer micro needle arrays represented by microinjection molding technology. Methods of micro needle technology and their application in novel transdermal drug delivery systems are reviewed.

Keywords

Micro Needle Technology, Transdermal Drug Delivery System, Innovative Dosage Forms

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 简介

透皮给药已成为传统给药途径(例如口服或肠胃外途径)的一种有前途的替代方法。这种方法涉及通过皮肤递送药物, 绕过胃肠道和肝脏代谢, 同时提供药物的受控和持续释放。透皮给药具有多种优势, 包括提高患者依从性、避免首过代谢、减少副作用和提高生物利用度[1]。尽管有这些优点, 但透皮药物递送的功效受到皮肤屏障低渗透性的限制, 阻碍了许多药物的有效递送。多年来, 研究人员已经开发出各种方法来克服这一障碍, 包括使用化学增强剂、离子电渗疗法和超声波[2]。

使用化学增强剂是一种常见的方法, 它可以改变皮肤的结构和性质, 增加药物的渗透性。化学增强剂常见的包括溶剂、表面活性剂和聚合物。这些增强剂可以改变角质层的结构, 使药物更容易渗透进皮肤。然而, 化学增强剂也存在一些缺点。首先, 某些增强剂可能引起皮肤刺激和过敏反应。其次, 长期使用化学增强剂可能导致皮肤破损和损伤。另外, 化学增强剂的使用对环境也可能带来一定的影响。

离子电渗疗法是通过应用电场来增加药物渗透性的一种技术。这种方法可以增加皮肤上的离子通道的开放, 促进药物的输送。离子电渗疗法可以提高药物的穿透性, 提高递送效果。然而, 离子电渗疗法也存在一些局限。首先, 应用电流可能引起皮肤刺激、灼伤和不适感。其次, 电疗治疗需要专业操作和设备, 不适合自我应用。此外, 电疗治疗对药物的稳定性也可能产生影响。

超声波是另一种常用的提高药物透皮渗透性的方法。超声波可以通过振动作用增加皮肤的通透性, 促进药物的渗透。它可以改变角质层的结构, 并提高药物的渗透效果。然而, 超声波递送也具有一些缺点。首先, 超声波递送需要专业设备和操作人员。其次, 长时间、高强度的超声波暴露可能会对皮肤组织产生不可逆的损伤。此外, 对于某些药物来说, 超声波递送可能会导致药物的不稳定性和活性损失。

总的来说, 这些方法能够一定程度上克服皮肤屏障的限制, 提高药物递送效果。然而, 它们仍然存在一些缺点, 包括皮肤刺激、不适感、药物稳定性的问题和专业操作的需求等。因此, 在实际应用中需要仔细考虑不同方法的优缺点, 选择适合的递送方式。

近年来，微针给药技术，作为一种很有前途的透皮给药技术引起了大量关注。该技术通过创建微小的微通道来克服皮肤屏障，使药物能够渗透到皮肤的更深层。微针的长度通常小于 1 毫米，可以由多种材料制成，包括金属、聚合物和陶瓷。它们可以设计为可溶解或不可溶解的，可用于输送各种药物，包括小分子、蛋白质和疫苗[3] [4]。

本研究的目的是评估用于透皮给药的微针技术的最新技术水平。具体来说，我们旨在审查不同类型的微针，它们在药物输送方面的性能以及它们在临床应用中的潜力。我们还讨论了微针技术的挑战和局限性，并为该领域的未来研究提供了建议。总的来说，这篇综述概述了用于透皮药物输送的微针技术的现状及其在未来彻底改变药物输送的潜力。

2. 研究方法

我们进行了系统性回顾，以评估用于透皮给药的微针技术的现状。在以下数据库中进行了全面的文献检索: PubMed、Scopus 和 Cochrane Library。搜索策略包括以下关键词: “Micro needles”、“Trans dermal Drug Delivery”、“Drug Delivery Systems”和“Needle Arrays”。搜索仅限于 2000 年 1 月至 2023 年 3 月发表的文章。

审查的纳入标准是: (1) 评估使用微针进行透皮给药的研究; (2) 使用体外、离体或体内模型的研究; (3) 报告药物递送效率、药物释放动力学或皮肤渗透深度的定量数据的研究; (4) 在同行评审期刊上发表的研究。排除标准是: (1) 没有使用微针进行药物输送的研究; (2) 仅将微针用于诊断或监测目的的研究; (3) 未在同行评审期刊上发表的研究。

数据提取包括以下信息: 研究设计、微针类型、药物配方、药物释放动力学、皮肤穿透深度、微针材料、制备工艺和报告的任何不良反应。使用叙述性综合方法分析数据，包括总结纳入研究的结果并确定共同主题和趋势。

3. 研究结果

文献检索确定了 252 篇文章，其中 43 篇被选择进行全文审查。共有 34 项研究符合纳入标准并被纳入系统评价。

研究结果表明，微针有可能彻底改变传统的透皮给药方式。与传统的透皮给药方法相比，微针可以提高给药效率和皮肤穿透深度。微针还可以随着时间的推移提供持续的药物释放，并可以输送一系列药物分子，包括小分子、肽和蛋白质。微针主要分为两大类: 实心微针和空心微针。固体微针进一步分为三个子类: 涂层、溶解和固体。中空微针也分为三个子类: 微针阵列、中空金属微针和多孔微针。两种类型的微针都有其优点和局限性，微针类型的选择取决于药物制剂的具体要求和所需的药物输送特性。

3.1. 实心微针

实心微针是没有中空通道的微针，设计用于穿透角质层而不损坏下面的组织。实心微针可以由多种材料制成，包括金属、聚合物和陶瓷。实心微针，特别是溶解性实心微针，是最常研究的药物输送微针类型，在药物输送效率和皮肤穿透深度方面显示出令人鼓舞的结果，并且它们对皮肤的耐受性也很好[5] [6]。根据特定药物分子和皮肤类型定制微针的能力表明，该技术可用于输送具有不同理化特性的多种药物。可以输送多种剂型的药物，包括半固体和固体，并且可以实现药物随时间的控释[7] [8]。

3.1.1. 实心微针的优点

制造简单: 实心微针比空心微针更容易制造，因为它们不需要创建空心通道[6] [7]。

降低堵塞风险: 实心微针没有中空通道，降低了堵塞风险，提高了药物输送的可靠性[6] [7] [8]。

成本更低：实心微针的制造成本通常低于空心微针，因为它们需要的材料和专用设备更少[6] [7]。

3.1.2. 实心微针的局限

载药量有限：与空心微针相比，实心微针的载药量有限，这可能会限制它们在某些药物制剂中的使用[4]。

有限的药物释放曲线：固体微针通常更适合递送具有较短释放曲线的药物，因为它们没有用于储存药物的储液器[4]。

3.2. 空心微针

空心微针是具有中空通道的微针，设计用于通过皮肤输送液体或半固体制剂的药物。空心微针可以由多种材料制成，包括金属、聚合物和陶瓷。空心微针，尤其是微针阵列，由于能够精确控制注射深度和体积，显示出输送更大药物分子(如蛋白质和疫苗)的潜力。这项技术可能对新型疫苗接种策略的开发产生重大影响，特别是对于需要强烈免疫反应的疫苗的递送。可以随着时间的推移实现药物的受控释放，并已被证明可有效递送多种药物制剂，包括大分子、疫苗和基因治疗载体[9] [10] [11] [12]。

3.2.1. 空心微针的优点

提高载药能力：与实心微针相比，空心微针可以储存更多的药物，这使得它们适合输送更大剂量的药物[10] [12]。

灵活的药物释放曲线：空心微针可设计为实现灵活的药物释放曲线，这使其适用于输送具有较长释放曲线的药物[9] [10]。

3.2.2. 空心微针的局限

更高的堵塞风险：空心微针由于其空心通道而具有更高的堵塞风险，这可能会降低药物输送的可靠性[9] [10]。

成本更高：空心微针的制造成本通常高于实心微针，因为它们需要更专业的设备和材料[9] [10] [11]。

3.3. 用于微针制造的材料

用于微针制造的材料在决定基于微针的药物输送系统的性能、稳定性和生物相容性方面起着至关重要的作用。一般来说，用于微针制造的材料应该是生物相容的、机械坚固的并且能够控制药物释放。

3.3.1. 聚合物基材料

聚合物基材料是微针制造最常用的材料。聚乙烯吡咯烷酮(PVP)、聚乙二醇(PEG)、聚乳酸-乙醇酸共聚物(PLGA)和聚甲基丙烯酸甲酯(PMMA)等聚合物已用于制造可溶解和可生物降解的微针。基于聚合物的微针可以使用多种技术制造，包括微成型、光刻和静电纺丝[13] [14] [15]。这些聚合物在微针制备方面有以下区别和优缺点：

1) 聚乙烯吡咯烷酮(PVP)：PVP 是一种可溶性聚合物，易于制备成微针形状。它具有良好的生物相容性，可在体内迅速溶解和排除，不会留下任何残留物。但 PVP 微针的机械强度较低，容易断裂。

2) 聚乙二醇(PEG)：PEG 也是可溶性聚合物，与 PVP 类似，易于制备成微针形状。PEG 具有优秀的生物相容性，可在体内迅速降解，并且对生物系统没有毒性。然而，PEG 微针的机械强度也相对较低。

3) 聚乳酸-乙醇酸共聚物(PLGA)：PLGA 是一种可生物降解聚合物，常用于缓释药物。PLGA 微针可在体内降解并释放药物，无需手术或取出。PLGA 具有较好的生物相容性和机械强度，但制备过程相对复杂，需要控制降解速率等参数。

4) 聚甲基丙烯酸甲酯(PMMA)：PMMA 是一种无溶性聚合物，与前面提到的聚合物不同，它在水中

不溶解，并且不被体内酶解。PMMA 微针具有很高的机械强度和稳定性，但在体内不能被降解，因此需要手术或取出。

综上，这些聚合物在微针制备方面具有不同的特点。选择合适的聚合物取决于所需的应用，如溶解性、生物降解性、机械性能和稳定性等方面的需求。

3.3.2. 金属基材料

金属基材料，如不锈钢、钛和镍，已被用于制造实心微针。这些材料的机械强度很高，可以使用微加工和激光烧蚀等技术轻松制成微针[16] [17]。金属基微针可以涂上各种生物相容性材料，例如聚合物或硅，以提高其生物相容性。

3.3.3. 陶瓷基材料

陶瓷基材料，例如硅和氧化铝，已被用于制造微针阵列。这些材料机械坚固、具有生物相容性，并且可以使用光刻技术轻松制造。陶瓷基微针已被证明可以精确控制注射深度和体积，使其适用于输送特定剂量的药物[18] [19]。

3.3.4. 其他材料

其他材料，如玻璃和水凝胶，也已被研究用于微针制造。基于玻璃的微针已被证明具有出色的机械性能和生物相容性，但它们的制造需要复杂的程序，例如蚀刻或激光烧蚀[16] [20]。

3.4. 制造技术

多年来，微针制造技术在改进性能、易于制造和成本效益的需求的推动下不断发展。已经开发了多种用于制造微针的技术，每种技术都有其自身的优点和缺点。制造技术的选择取决于所需的微针几何形状、材料特性和生产规模等因素。

3.4.1. 微成型

微成型是一种广泛使用的制造聚合物微针的技术。在该技术中，将聚合物溶液倒入微针模具中，然后固化和脱模。微成型允许精确控制微针的几何形状，并且可以很容易地放大以进行大规模生产[21] [22] [23]。然而，这种技术需要为每个微针几何形状使用专用模具，并且成型过程可能非常耗时。

3.4.2. 光刻

光刻技术，例如光刻和软光刻，已被用于制造具有高精度和可再现性的微针阵列。在光刻中，使用光掩模对聚合物薄膜进行图案化，然后对其进行蚀刻以创建微针阵列。软光刻技术，例如复制成型和微接触印刷，使用软印模将微针图案转移到聚合物薄膜上。光刻技术提供了对微针几何形状的出色控制，可用于制造复杂的微针阵列[24] [25]。然而，该过程可能很耗时并且需要昂贵的设备。

3.4.3. 激光烧蚀

激光烧蚀是一种可用于制造金属和陶瓷微针的技术。在这种技术中，激光束聚焦在材料表面，导致局部熔化和汽化。蒸发的材料被移除，留下微针结构。激光烧蚀允许精确控制微针的几何形状，并可用于制造具有高纵横比的微针[6]。和光刻类似，这种技术也很昂贵并且需要专门的设备。

3.4.4. 3D 打印

3D 打印是一种相对较新的技术，可用于制造具有复杂几何形状的微针。在这种技术中，3D 打印机用于按照预先设计的图案逐层沉积聚合物或陶瓷材料。3D 打印允许定制微针的几何形状，并可用于制造具有药物储存器或药物输送通道等特征的微针[27] [28]。要注意的是，这项技术目前受到分辨率和速度的

限制, 而且用于 3D 打印的材料可能不适合生物医学应用[29]。

3.5. 安全方面

与基于微针的透皮给药相关的主要问题之一是患者的安全。尽管微针已被证明可以有效地通过皮肤输送药物, 但它们也可能带来一些风险, 例如皮肤刺激、感染和组织损伤。因此, 重要的是要考虑基于微针的药物输送系统的安全性。

3.5.1. 皮肤过敏

皮肤刺激是与基于微针的药物输送系统相关的常见问题。由于皮肤屏障的机械破坏, 微针的使用可能会引起皮肤刺激, 例如发红、发痒和肿胀。为尽量减少皮肤刺激的风险, 重要的是使用尖头直径小于皮肤孔径的锋利光滑的微针, 并避免在同一部位重复使用微针[30] [31] [32]。

3.5.2. 感染

与基于微针的药物输送系统相关的另一个问题是感染的风险。使用微针可能会将细菌和其他微生物引入皮肤, 导致感染[33]。为了最大限度地降低感染风险, 使用无菌微针并遵循正确的灭菌程序非常重要, 此外重要的是要避免使用太长的微针, 因为它们可能会刺入皮肤的更深层, 增加感染的风险[33] [34]。

3.5.3. 软组织挫伤

如果未以正确的深度或角度将微针插入皮肤, 微针还可能导致组织损伤, 例如瘀伤和出血[32] [35] [36]。为了尽量减少组织损伤的风险, 重要的是使用长度和角度合适的微针, 并避免在插入过程中用力过大。此外, 重要的是要监测患者是否有任何组织损伤或出血的迹象, 并在必要时提供适当的医疗护理。

4. 讨论

本篇综述表明, 根据特定药物和皮肤类型, 微针技术可用于输送具有不同理化特性的多种药物。然而, 人们需要进一步研究来解决与该技术相关的挑战和局限性, 并且需要对人体进行临床研究, 以评估基于微针的药物输送系统的安全性和有效性。

实心 and 空心微针都有其优点和局限性, 微针类型的选择取决于药物制剂的具体要求和所需的药物输送曲线。实心微针通常制造起来更简单且成本更低, 并且适用于递送具有较短释放曲线的药物。空心微针具有更大的载药量, 可以实现灵活的药物释放曲线, 但更容易堵塞, 制造成本通常更高。

对于微针材料, 微针制造材料的选择取决于基于微针的药物输送系统的所需特性。聚合物基材料由于其生物相容性和易于制造而成为最常用的材料。金属基和陶瓷基材料分别适用于制造实心和空心微针, 可以精确控制注射深度和体积。其他材料, 如玻璃、水凝胶和自组装肽, 具有独特的药物输送特性, 可能对未来基于微针的药物输送系统产生重大影响。

对于制造技术, 有几种技术可用于微针制造, 每种技术都有其自身的优点和局限性。制造技术的选择取决于所需的微针几何形状、材料特性和生产规模。微成型和光刻等技术可以很好地控制微针的几何形状, 非常适合大规模生产, 而激光烧蚀和绘图等技术可以精确控制微针的几何形状, 更适合小批量生产。

同时, 我们也要考虑与使用微针相关的安全方面, 例如皮肤刺激、感染、组织损伤和过敏反应。正确选择微针、灭菌程序和监测患者有助于最大限度地降低与基于微针的药物输送系统相关的风险。需要进一步研究以更好地了解基于微针的药物输送的安全性, 并制定策略以尽量减少相关风险。

值得注意的是, 本系统评价纳入的研究主要使用体外或离体模型, 只有少数研究报告了体内结果, 主要是动物模型。虽然这些研究为微针技术在药物输送方面的潜在优势提供了宝贵的见解, 但将该技术

转化为临床环境还需要进一步的研究和开发。

5. 结语

微针已显示出作为用于透皮给药的微创给药系统的巨大潜力。与传统的药物输送方法相比，它们具有多项优势，包括提高患者的依从性、降低针刺伤的风险以及改善药代动力学[37]。本次综述概述了微针技术的最新技术水平，包括微针材料、制造技术和安全方面。它还强调了与使用微针相关的一些挑战，例如需要专门的制造设备。实心 and 空心微针是两种类型的微针，已被广泛研究用于透皮药物输送。虽然这两种类型都有其优点和局限性，但微针类型的选择取决于药物配方的具体要求和所需的药物输送曲线。总体而言，使用微针进行透皮给药显示出巨大的前景，该领域正在进行的研究有望进一步改进微针技术并增加临床应用。

基金项目

“创新嘉兴·精英引领计划”领军型创新团队项目(嘉委人才(2021)2号);“浙江省新产品试制计划”创新团队项目(2021D60SA408459)。

参考文献

- [1] Prausnitz, M.R. and Langer, R. (2008) Transdermal Drug Delivery. *Nature Biotechnology*, **26**, 1261-1268. <https://doi.org/10.1038/nbt.1504>
- [2] Prausnitz, M.R., Mitragotri, S. and Langer, R. (2004) Current Status and Future Potential of Transdermal Drug Delivery. *Nature Reviews Drug Discovery*, **3**, 115-124. <https://doi.org/10.1038/nrd1304>
- [3] Al-Japairai, K.A.S., Hamed, A.S., Reddy, V.J., Rebhi, H.A., Motia, A. and Subashini, R. (2020) Current Trends in Polymer Microneedle for Transdermal Drug Delivery. *International Journal of Pharmaceutics*, **587**, Article ID: 119673. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2020.119673>
- [4] Bariya, S.H., Gohel, M.C., Mehta, T.A. and Sharma, O.P. (2012) Microneedles: An Emerging Transdermal Drug Delivery System. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, **64**, 11-29. <https://doi.org/10.1111/j.2042-7158.2011.01369.x>
- [5] Tariq, N., Ashraf, M.W. and Tayyaba, S. (2022) A Review on Solid Microneedles for Biomedical Applications. *Journal of Pharmaceutical Innovation*, **17**, 1464-1483. <https://doi.org/10.1007/s12247-021-09586-x>
- [6] Nagarkar, R., Singh, M., Nguyen, H.X. and Jonnalagadda, K. (2020) A Review of Recent Advances in Microneedle Technology for Transdermal Drug Delivery. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, **59**, Article ID: 101923. <https://doi.org/10.1016/j.jddst.2020.101923>
- [7] Witting, M., Obst, K., Pietzsch, M., Friess, W. and Hedtrich, S. (2015) Feasibility Study for Intraepidermal Delivery of Proteins Using a Solid Microneedle Array. *International Journal of Pharmaceutics*, **486**, 52-58. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2015.03.046>
- [8] Kanakaraj, U. and Lhaden, T. (2015) Analysis of Structural Mechanics of Solid Microneedle Using COMSOL Software. 2015 *International Conference on Innovations in Information, Embedded and Communication Systems*, Coimbatore, 19-20 March 2015, 1-5. <https://doi.org/10.1109/ICIIECS.2015.7193243>
- [9] Li, C.G., Lee, C.Y., Lee, K. and Jung, H. (2013) An Optimized Hollow Microneedle for Minimally Invasive Blood Extraction. *Biomedical Microdevices*, **15**, 17-25. <https://doi.org/10.1007/s10544-012-9683-2>
- [10] Cárcamo-Martínez, Á., Mallon, B., Domínguez-Robles, J., Vora, L.K., Anjani, Q.K. and Donnelly, R.F. (2021) Hollow Microneedles: A Perspective in Biomedical Applications. *International Journal of Pharmaceutics*, **599**, Article ID: 120455. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2021.120455>
- [11] Martanto, W., Moore, J.S., Kashlan, O., Kamath, R., Wang, P.M., O'Neal, J.M. and Prausnitz, M.R. (2006) Microinfusion Using Hollow Microneedles. *Pharmaceutical Research*, **23**, 104-113. <https://doi.org/10.1007/s11095-005-8498-8>
- [12] Daugimont, L., Baron, N., Vandermeulen, G., Pavselj, N., Miklavcic, D., Jullien, M.-C., et al. (2010) Hollow Microneedle Arrays for Intradermal Drug Delivery and DNA Electroporation. *The Journal of Membrane Biology*, **236**, 117-125. <https://doi.org/10.1007/s00232-010-9283-0>
- [13] Juster, H., Van Der Aar, B. and De Brouwer, H. (2019) A Review on Microfabrication of Thermoplastic Polymer-Based Microneedle Arrays. *Polymer Engineering & Science*, **59**, 877-890. <https://doi.org/10.1002/pen.25078>
- [14] Babity, S., Laszlo, E. and Brambilla, D. (2021) Polymer-Based Microneedles for Decentralized Diagnostics and Moni-

- toring: Concepts, Potentials, and Challenges. *Chemistry of Materials*, **33**, 7148-7159. <https://doi.org/10.1021/acs.chemmater.1c01866>
- [15] Zhuang, J., Wu, D.-M., Xu, H., Huang, Y., Liu, Y. and Sun, J.-Y. (2019) Edge Effect in Hot Embossing and Its Influence on Global Pattern Replication of Polymer-Based Microneedles. *International Polymer Processing*, **34**, 231-238. <https://doi.org/10.3139/217.3726>
- [16] Bhatnagar, S., Gadeela, P.R., Thathireddy, P. and Venuganti, V.V.K. (2019) Micro-Needle-Based Drug Delivery: Materials of Construction. *Journal of Chemical Sciences*, **131**, 1-28. <https://doi.org/10.1007/s12039-019-1666-x>
- [17] Bhatnagar, S., Kumari, P., Pattarabhiran, S.P. and Venuganti, V.V.K. (2018) Zein Microneedles for Localized Delivery of Chemotherapeutic Agents to Treat Breast Cancer: Drug Loading, Release Behavior, and Skin Permeation Studies. *Aaps Pharmscitech*, **19**, 1818-1826. <https://doi.org/10.1208/s12249-018-1004-5>
- [18] Teymourian, H., Tehrani, F., Mahato, K. and Wang, J. (2021) Lab under the Skin: Microneedle Based Wearable Devices. *Advanced Healthcare Materials*, **10**, Article ID: 2002255. <https://doi.org/10.1002/adhm.202002255>
- [19] Hassanin, H., Essa, K., Elshaer, A., Imbaby, M., El-Mongy, H.H. and El-Sayed, T.A. (2021) Micro-Fabrication of Ceramics: Additive Manufacturing and Conventional Technologies. *Journal of Advanced Ceramics*, **10**, 1-27. <https://doi.org/10.1007/s40145-020-0422-5>
- [20] Zhang, X.P., He, Y.T., Li, W.X., Chen, B.Z., Zhang, C.Y., Cui, Y. and Guo, X.D. (2022) An Update on Biomaterials as the Microneedle Matrixes for Biomedical Applications. *Journal of Materials Chemistry B*, **10**, 6059-6077. <https://doi.org/10.1039/D2TB00905F>
- [21] Bystrova, S. and Lutge, R. (2011) Micromolding for Ceramic Microneedle Arrays. *Microelectronic Engineering*, **88**, 1681-1684. <https://doi.org/10.1016/j.mee.2010.12.067>
- [22] Kuo, S.-C. and Chou, Y. (2004) A Novel Polymer Microneedle Arrays and PDMS Micromolding Technique. *Journal of Applied Science and Engineering*, **7**, 95-98.
- [23] Donnelly, R.F., Majithiya, R., Singh, T.R.R., Morrow, D.I.J., Garland, M.J., Demir, Y.K., *et al.* (2011) Design, Optimization and Characterisation of Polymeric Microneedle Arrays Prepared by a Novel Laser-Based Micromoulding Technique. *Pharmaceutical Research*, **28**, 41-57. <https://doi.org/10.1007/s11095-010-0169-8>
- [24] Dardano, P., Caliò, A., Di Palma, V., Bevilacqua, M.F., Di Matteo, A. and De Stefano, L. (2015) A Photolithographic Approach to Polymeric Microneedles Array Fabrication. *Materials*, **8**, 8661-8673. <https://doi.org/10.3390/ma8125484>
- [25] Kathuria, H., Kochhar, J.S., Fong, M.H.M., Hashimoto, M., Iliescu, C., Yu, H. and Kang, L.F. (2015) Polymeric Microneedle Array Fabrication by Photolithography. *JoVE (Journal of Visualized Experiments)*, **105**, E52914. <https://doi.org/10.3791/52914-v>
- [26] Yuan, W., Chen, D.F., Sarabia-Estrada, R., Guerrero-Cázares, H., Li, D.W., Quiñones-Hinojosa, A. and Li, X.D. (2020) Theranostic OCT Microneedle for Fast Ultrahigh-Resolution Deep-Brain Imaging and Efficient Laser Ablation *in Vivo*. *Science Advances*, **6**, Eaaz9664. <https://doi.org/10.1126/sciadv.aaz9664>
- [27] Krieger, K.J., Bertollo, N., Dangol, M., Sheridan, J.T., Lowery, M.M. and O’Cearbhaill, E.D. (2019) Simple and Customizable Method for Fabrication of High-Aspect Ratio Microneedle Molds Using Low-Cost 3D Printing. *Microsystems & Nanoengineering*, **5**, Article No. 42. <https://doi.org/10.1038/s41378-019-0088-8>
- [28] Wu, M.X., Zhang, Y.J., Huang, H., Li, J.W., Liu, H.Y., Guo, Z.Y., Xue, L.J., Liu, S. and Lei, Y.F. (2020) Assisted 3D Printing of Microneedle Patches for Minimally Invasive Glucose Control in Diabetes. *Materials Science and Engineering: C*, **117**, Article ID: 111299. <https://doi.org/10.1016/j.msec.2020.111299>
- [29] Detamornrat, U., McAlister, E., Hutton, A.R.J., Larrañeta, E. and Donnelly, R.F. (2022) The Role of 3D Printing Technology in Microengineering of Microneedles. *Small*, **18**, Article ID: 2106392. <https://doi.org/10.1002/smll.202106392>
- [30] Soltani-Arabshahi, R., Wong, J.W., Duffy, K.L. and Powell, D.L. (2014) Facial Allergic Granulomatous Reaction and Systemic Hypersensitivity Associated with Microneedle Therapy for Skin Rejuvenation. *JAMA Dermatology*, **150**, 68-72. <https://doi.org/10.1001/jamadermatol.2013.6955>
- [31] Trautmann, A., Heuck, F., Denfeld, R., Ruther, P. and Paul, O. (2006) Detachable Silicon Microneedle Stamps for Allergy Skin Prick Testing. *19th IEEE International Conference on Micro Electro Mechanical Systems*, Istanbul, 22-26 January 2006, 434-437. <https://doi.org/10.1097/01.DSS.0000790428.70373.f6>
- [32] Chu, S., Foulad, D.P. and AtanaskovaMesinkovska, N. (2021) Safety Profile for Microneedling: A Systematic Review. *Dermatologic Surgery*, **47**, 1249-1254. <https://doi.org/10.1002/adtp.201900064>
- [33] Zan, P., Than, A., Duong, P.K., Song, J., Xu, C.H. and Chen, P. (2019) Antimicrobial Microneedle Patch for Treating Deep Cutaneous Fungal Infection. *Advanced Therapeutics*, **2**, Article ID: 1900064.
- [34] Xiang, Y.M., Lu, J.L., Mao, C.Y., Zhu, Y.Z., Wang, C.F., Wu, J., Liu, X.M., Wu, S.L., Kwan, K.Y.H., Cheung, K.M.C. and Yeung, K.W.K. (2023) Ultrasound-Triggered Interfacial Engineering-Based Microneedle for Bacterial Infection

-
- Acne Treatment. *Science Advances*, **9**, Eadf0854. <https://doi.org/10.1126/sciadv.adf0854>
- [35] Gill, H.S., Denson, D.D., Burris, B.A. and Prausnitz, M.R. (2008) Effect of Microneedle Design on Pain in Human Subjects. *The Clinical Journal of Pain*, **24**, 585-594. <https://doi.org/10.1097/AJP.0b013e31816778f9>
- [36] Xie, X., Pascual, C., Lieu, C., Oh, S., Wang, J., Zou, B.D., Xie, J.L., Li, Z.H., Xie, J., Yeomans, D.C., Wu, M.X. and Xie, X.M.S. (2017) Analgesic Microneedle Patch for Neuropathic Pain Therapy. *ACS Nano*, **11**, 395-406. <https://doi.org/10.1021/acs.nano.6b06104>
- [37] Gulati, P., Pannu, S., Kumar, M., Bhatia, A., Mandal, U.K. and Chopra, S. (2022) Microneedles Based Drug Delivery Systems: An Updated Review. *International Journal of Health Sciences*, **6**, 209-242. <https://doi.org/10.53730/ijhs.v6n7.10813>