

STRATEGI BERBASIS *MICRONEEDLE* UNTUK MENINGKATKAN EFEKTIFITAS PEMBERIAN OBAT TRANSDERMAL: *LITERATURE REVIEW*

*Benni Iskandar**, Ariyana Najwa Nabila Suzarman, Bulan, Mutiara Putri Amri, Rinda Aryudhini, Rivaldo Andy Tanzil, Rizky Fadli Putra, Shelvy Nurhaliza Harianda, Siti Nuraida Harahap, Siti Rahmah, Thoriq El Haque, Neni Frimayanti

Sekolah Tinggi Ilmu Farmasi Riau, Indonesia

Email*: benniiskandar@stifar-riau.ac.id

ABSTRAK

Teknologi *microneedle* muncul sebagai inovasi transdermal yang menjanjikan dalam mengatasi keterbatasan metode penghantaran obat konvensional. *Microneedles* memungkinkan pemberian obat secara efisien dan minim rasa sakit, serta meningkatkan bioavailabilitas obat yang sulit diserap. Meskipun memiliki keunggulan, tantangan terkait desain dan material masih menjadi hambatan untuk penerimaan klinis yang lebih luas. Formulasi *microneedle* umumnya menggunakan lipid cair dan padat sebagai eksipien guna meningkatkan stabilitas dan fleksibilitas sistem. Evaluasi terhadap parameter kritis seperti ukuran partikel (PS), indeks polidispersitas (PDI), dan efisiensi enkapsulasi (EE) diperlukan untuk menjamin kualitas produk. Studi ini diawali dengan pencarian literatur menggunakan kata kunci relevan yang menghasilkan 189 jurnal. Setelah proses penyaringan dan eliminasi, 20 jurnal dipilih untuk dianalisis lebih lanjut. Hasil tinjauan pustaka menunjukkan bahwa teknologi *microneedle* memberikan peningkatan signifikan dalam bioavailabilitas, respons imun, serta kenyamanan pasien dibandingkan metode injeksi tradisional. Selain itu, teknologi ini berpotensi mengurangi efek samping dan memungkinkan pengiriman obat yang lebih terkontrol. Penelitian ini memberikan gambaran potensi *microneedle* sebagai paradigma baru dalam sistem penghantaran obat dan vaksin yang lebih aman dan efektif.

Kata kunci: Bioavailabilitas, Sistem Penghantaran Obat, *microneedle*, Penghantaran obat transdermal

ABSTRACT

Microneedle technology has emerged as a promising innovation in transdermal drug delivery, addressing limitations found in conventional methods. Microneedles enable efficient, minimally painful drug administration and enhance the bioavailability of poorly absorbed drugs. Despite their advantages, challenges in design and material selection remain barriers to broader clinical acceptance. Microneedle formulations commonly incorporate liquid and solid lipids as excipients to improve system stability and delivery flexibility. Key parameters such as particle size (PS), polydispersity index (PDI), and encapsulation efficiency (EE) are evaluated to ensure product quality. This study began with a keyword-based literature search, yielding 189 articles. After screening and elimination, 20 journals were selected for in-depth analysis. The literature review indicates that microneedle technology significantly improves drug bioavailability, immune response, and patient comfort compared to traditional injection methods. Moreover, it shows potential in minimizing side effects and enabling more controlled drug release. This research provides insight into microneedles as a new paradigm in drug

and vaccine delivery, highlighting their potential for safer and more effective clinical applications.

Keywords: *Bioavailability, Drug Delivery System, Microneedle, Transdermal drug delivery.*

PENDAHULUAN

Teknologi microneedle berkembang sebagai solusi utama dalam penghantaran obat transdermal karena mampu mengatasi rendahnya permeabilitas kulit dan ketidaknyamanan dari metode seperti suntikan (1). Microneedles dapat menembus stratum korneum tanpa merusak jaringan dalam sehingga obat dapat dihantarkan secara efisien dan minim rasa sakit (2).

Keunggulan pentingnya adalah peningkatan bioavailabilitas, karena obat langsung mencapai dermis dan terhindar dari first-pass metabolisme pada rute oral (3, 4). Meski demikian, tantangan masih ada terutama dalam hal desain dan pemilihan material agar jarum cukup kuat, fleksibel, dan kompatibel secara biologis. Berbagai jenis microneedles—logam, polimer, biodegradable—dikembangkan dengan kelebihan masing-masing (5, 6).

Perkembangan terbaru mencakup microneedles yang mampu

melepas obat secara terkontrol serta integrasi dengan nanomedicine untuk meningkatkan efisiensi penghantaran (7, 8). Penggunaan microneedle semakin relevan karena rute oral sering menyebabkan degradasi obat oleh asam dan enzim gastrointestinal serta metabolisme lintas pertama (7, 8, 9, 10).

Microneedles secara signifikan meningkatkan permeabilitas kulit, termasuk untuk makromolekul, dan dapat dibuat dalam berbagai ukuran dengan teknologi mikroelektronika. Banyak studi fokus pada microneedle padat yang terbukti meningkatkan penetrasi obat pada uji in vitro (11, 12). Studi in vivo menunjukkan keberhasilan penghantaran oligonukleotida, insulin, serta vaksin protein dan DNA. Microneedle berongga juga digunakan untuk menyuntikkan insulin pada model tikus diabetes (11, 13).

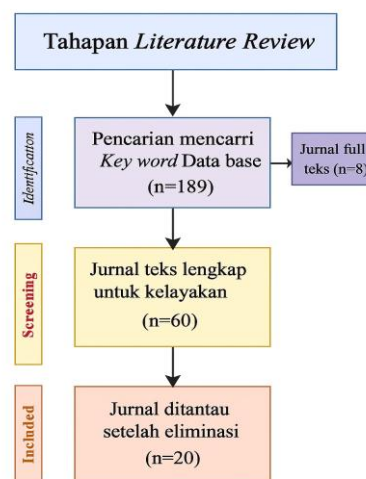
Evaluasi efektivitas penghantaran obat transdermal memerlukan pengukuran kecepatan permeabilitas kulit, yaitu waktu obat

mencapai dermis dan konsentrasi terapeutik dalam plasma. Parameter ini penting untuk membandingkan kinerja berbagai desain microneedle dengan metode transdermal konvensional seperti patch (14, 15).

METODOLOGI

Studi literatur dalam tinjauan “Strategi Berbasis *Microneedle* untuk Meningkatkan Pemberian Obat Transdermal: Sebuah Tinjauan Komprehensif” dilakukan dengan menggunakan basis data yang berasal dari sumber ScienceDirect dan PubMed. Beberapa kata kunci yang digunakan dalam pencarian termasuk “*microneedle technology*”, “*transdermal drug delivery*”, dan “*advancements in microneedles*”. Kriteria eksklusi dalam tinjauan ini mencakup artikel yang dipublikasikan sebelum tahun 2015, akses “*full article*” nya tertutup (*closed access*), tinjauan artikel, serta artikel yang tidak membahas detail sistem microneedle dalam penghantaran obat transdermal. Kriteria inklusi mencakup artikel penelitian yang diterbitkan sejak tahun 2015-2025, berbahasa Inggris, tersedia dalam akses terbuka, berupa artikel lengkap, merupakan hasil

penelitian, dan membahas topik mendalam mengenai teknologi *microneedle* dalam penghantaran obat transdermal.



Gambar 1. Design study tentang Formulasi *Microneedle* dan Efektivitasnya

Dalam melakukan kajian literatur ini, penelusuran dilakukan terhadap berbagai jurnal yang membahas penggunaan teknologi *microneedle* dalam system penghantaran obat. Proses seleksi jurnal dilakukan secara sistematis dengan tahapan meliputi penyaringan awal berdasarkan judul dan abstrak, penilaian kelayakan teks lengkap, serta eliminasi jurnal yang tidak relevan dengan tujuan penelitian. Setelah melakukan screening, didapatkan 7 sumber literatur yang kemudian dilakukan analisis dengan

meninjau sumber, jenis, metode, berupa lipid, cair, atau padat, eksipien yang digunakan, *Particle size*, *Polydispersity index*, *Encapsulation efficiency*, serta hasil.

Desain studi dalam tahapan *Literature Review* dimulai dengan tahap Identifikasi, di mana dilakukan pencarian literatur dengan menggunakan kata kunci terkait topik yang diteliti melalui database yang relevan, menghasilkan 189 artikel yang ditemukan. Pada tahap berikutnya, yaitu Screening, dilakukan penyaringan terhadap jurnal teks lengkap untuk memastikan kelayakan dan relevansinya, yang mengurangi jumlah menjadi 60 artikel. Kemudian, pada tahap Included, setelah proses eliminasi, jumlah 20 artikel yang terpilih untuk dimasukkan dalam studi lebih lanjut karena relevansi dan kualitasnya yang sesuai dengan kriteria penelitian. Desain penelitian ini menunjukkan proses sistematis dalam memilih dan mengevaluasi literatur yang relevan untuk menyusun tinjauan pustaka yang komprehensif.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Kemajuan teknologi microneedle telah memberikan perubahan signifikan dalam

pengiriman obat transdermal, terutama untuk biopharmaceuticals dan vaksin. Penelitian oleh Ren (2013) menunjukkan bahwa microneedles solid dan dissolving mampu meningkatkan bioavailabilitas serta respons imun, khususnya pada vaksin dan obat anti-diabetes. Penggunaan solid lipid nanoparticles (SLNs) memberi stabilitas formulasi, sedangkan bahan pengikat dan pengemulsi mendukung pelepasan obat yang optimal.

Tinjauan oleh Li dan Y. Zhang (2019) melaporkan bahwa microneedle hollow lebih efektif dalam pengiriman obat onkologis dan vaksin dibandingkan injeksi tradisional. Dengan penggunaan lipid cair, ukuran partikel 50–200 μm , PDI 0.15, dan efisiensi enkapsulasi (EE) 90%, teknologi ini mampu meningkatkan kenyamanan pasien serta mengurangi efek samping.

Penelitian Tuan-Mahmud (2013) menekankan pengembangan microneedles solid untuk pengiriman biopharmaceuticals (13, 14, 19, 20). Dengan ukuran partikel 20–100 μm , PDI 0.1, dan EE 80%, sistem menunjukkan peningkatan kenyamanan dan penurunan

efek samping. Dalam konteks vaksin, studi Singh (2013) menunjukkan bahwa microneedles dissolving dapat meningkatkan efisiensi vaksinasi, dengan ukuran partikel 30–150 μm , PDI 0.25, dan respons imun yang lebih baik dibandingkan metode injeksi konvensional.

Strategi formulasi yang dikembangkan oleh Yang (2019) menunjukkan bahwa microneedles hollow berbasis lipid cair mampu meningkatkan penetrasi obat anti-diabetes (21, 22). Dengan ukuran partikel 10–50 μm , PDI 0.2, dan EE 88%, sistem ini dinilai sangat potensial untuk pengiriman obat transdermal.

Studi Stillhart (2021) menyoroti pentingnya lipid padat untuk meningkatkan stabilitas penyimpanan microneedle. Ukuran partikel 15–100 μm dengan PDI 0.18 menunjukkan stabilitas formulasi yang baik untuk aplikasi klinis. Sementara itu, penelitian oleh Shen (2019) memperkenalkan paradigma baru berupa kombinasi microneedles solid dan dissolving, dengan lipid cair untuk fleksibilitas formulasi. Dengan ukuran partikel 25–75 μm , PDI 0.12, sistem ini menunjukkan peningkatan daya tahan

kekebalan dan efisiensi dosis vaksin (23–25).

Kemajuan berikutnya ditunjukkan oleh penelitian Jian (2019), yang membuktikan bahwa microneedles dapat digunakan untuk menghantarkan obat kompleks seperti protein dan peptida. Microneedles terbukti meningkatkan bioavailabilitas obat-obatan ini secara signifikan, sesuai temuan Mitchell (2001). Desain microneedle juga menjadi faktor kunci; Thomas (2004) menunjukkan bahwa desain lebih tajam dan berukuran kecil meningkatkan penetrasi stratum korneum serta efisiensi penghantaran obat.

Dalam vaksinasi, penelitian Hegde (2011) menunjukkan bahwa microneedles mampu meningkatkan respons imun (26, 27). Waghule (2019) menegaskan bahwa pengiriman vaksin langsung ke sel imun kulit dapat mengurangi kebutuhan dosis dan meningkatkan efektivitas. Studi Larraneta (2016) juga menyoroti kemampuan microneedle untuk penghantaran obat berkelanjutan,

memungkinkan pelepasan obat perlahan untuk terapi jangka panjang.

Dari sisi material, Donnelly (2024) menekankan pentingnya biokompatibilitas, di mana bahan yang lebih kompatibel dapat meningkatkan kenyamanan pasien dan mengurangi efek samping. Stabilitas formulasi juga semakin diperkuat oleh studi Bora (2008) yang menunjukkan bahwa penggunaan lipid padat mampu meningkatkan stabilitas obat selama penyimpanan (25

Keamanan dan Keterbatasan *Microneedle*

Keamanan merupakan aspek yang sangat penting dalam pengembangan dan aplikasi teknologi *microneedle*. Salah satu parameter yang harus dievaluasi adalah iritasi kulit, yang mengukur reaksi kulit terhadap penggunaan *microneedle*, seperti kemerahan, pembengkakan, atau rasa gatal setelah penggunaan. Dalam studi ini, penting untuk melakukan pengujian terhadap berbagai ukuran dan desain *microneedle* untuk mengetahui apakah ukuran atau panjang jarum tertentu dapat menyebabkan cedera pada kulit atau respons alergi. Sebuah uji klinis dengan

pengawasan dermatologis yang ketat perlu dilakukan untuk memantau efek samping jangka pendek, seperti peradangan kulit, serta efek jangka panjang pada ketahanan kulit (29, 30).

Pada beberapa studi sebelumnya juga dinyatakan tentang pentingnya untuk memperhatikan potensi infeksi kulit yang mungkin timbul setelah penggunaan *microneedle*. Infeksi dapat terjadi jika *microneedle* menyebabkan kerusakan pada lapisan kulit atau jika tidak ada kebersihan yang memadai selama prosedur aplikasi. Oleh karena itu, studi ini perlu mencakup parameter evaluasi yang mengukur tingkat infeksi setelah penggunaan *microneedle*. Penggunaan bahan antimikroba atau teknik sterilisasi yang tepat harus diuji untuk mengurangi risiko infeksi, dan penelitian lebih lanjut diperlukan untuk menentukan apakah ada risiko infeksi yang signifikan pada aplikasi *microneedle* jangka panjang, terutama jika digunakan secara berulang pada pasien (28, 31).

Efektivitas Pengantaran Obat Makromolekul

Microneedle menawarkan potensi besar dalam pengantaran obat

makromolekul seperti vaksin, protein terapeutik, dan oligonukleotida. Salah satu parameter penilaian yang sangat penting adalah konsentrasi obat dalam plasma, yang mengukur seberapa efektif obat yang diberikan melalui microneedle dapat masuk ke dalam aliran darah dan mencapai konsentrasi terapeutik. Penilaian ini penting karena obat makromolekul seringkali memiliki kesulitan dalam penyerapan melalui kulit karena ukuran molekulnya yang besar. Oleh karena itu, studi ini harus menyertakan pengukuran konsentrasi obat dalam plasma untuk membuktikan bahwa *microneedle* cukup efektif dalam mengirimkan dosis yang cukup untuk menghasilkan respons terapeutik (18, 22).

Selain itu, respons imunologi terhadap vaksin atau obat biologis yang diberikan melalui microneedle harus dievaluasi. Penilaian ini penting untuk memverifikasi apakah pengantaran obat dengan microneedle dapat menghasilkan respons imun yang diinginkan, seperti produksi antibodi terhadap vaksin atau pengurangan peradangan dalam terapi protein. Untuk vaksin, misalnya, pengukuran tingkat antibodi setelah

aplikasi vaksin melalui microneedle akan membantu menilai apakah *microneedle* efektif dalam menginduksi respon imun yang diperlukan untuk perlindungan jangka panjang terhadap infeksi. Pengujian ini harus dilakukan dalam model *in vivo* untuk memastikan bahwa microneedle tidak hanya mengantarkan obat dengan baik, tetapi juga menghasilkan respons biologis yang relevan (8, 11, 14).

Pengembangan dan Diversifikasi Desain *Microneedle*

Salah satu tantangan utama dalam pengembangan *microneedle* adalah diversifikasi desain microneedle untuk berbagai aplikasi medis. Dalam studi ini, penting untuk melakukan evaluasi terhadap berbagai jenis desain *microneedle*, termasuk panjang, bentuk, dan bahan yang digunakan. Desain *microneedle* yang lebih panjang atau lebih tipis mungkin lebih efektif dalam menembus lapisan kulit yang lebih dalam, sementara desain dengan bentuk tertentu dapat meningkatkan luas area kontak dengan kulit. Parameter ini harus mencakup evaluasi berbagai desain microneedle dalam konteks efisiensi dan kenyamanan bagi pasien, serta

ketahanan material selama aplikasi (1, 2, 16).

Selain itu, material *microneedle* juga memainkan peran penting dalam efektivitas dan keamanan pengantaran obat. Penelitian lebih lanjut diperlukan untuk menguji berbagai material *microneedle*, seperti logam, polimer biodegradabel, atau komposit lainnya, yang dapat memberikan keuntungan dalam hal fleksibilitas, ketahanan terhadap pembengkokan, atau kemampuan untuk mengurangi reaksi imunologi. Evaluasi bahan yang digunakan juga harus memperhatikan kemampuannya untuk mengurangi rasa sakit atau ketidaknyamanan pasien selama dan setelah aplikasi, serta kemampuannya untuk mengeliminasi potensi efek samping seperti iritasi atau peradangan (4, 6, 7).

Parameter Fungsionalitas dan Skalabilitas Produksi

Ketika teknologi *microneedle* berkembang, skalabilitas produksi menjadi faktor yang sangat penting untuk diterapkan dalam pengobatan massal. Dalam hal ini, studi ini perlu mencakup parameter yang mengukur kemampuan untuk memproduksi

microneedle dalam skala besar dengan biaya yang efisien. Ini mencakup evaluasi proses manufaktur, yang harus mempertimbangkan biaya bahan baku, waktu produksi, dan tingkat otomatisasi yang dapat diterapkan pada proses pembuatan *microneedle*. Pengujian ini penting untuk memastikan bahwa teknologi *microneedle* dapat diproduksi secara massal dengan biaya yang dapat diterima dan dipasarkan ke masyarakat luas, terutama untuk aplikasi pengantaran obat pada penyakit kronis.

Selain itu, ketahanan dan stabilitas produk selama penyimpanan dan pengiriman juga merupakan parameter kunci dalam pengembangan *microneedle*. Penelitian lebih lanjut diperlukan untuk menilai seberapa baik *microneedle* dapat bertahan pada suhu atau kondisi lingkungan yang bervariasi, serta bagaimana produk tersebut dapat dikemas untuk menghindari kerusakan atau kontaminasi (9, 10). Evaluasi ini akan memberikan gambaran yang lebih lengkap tentang potensi penggunaan *microneedle* untuk pengantaran obat yang praktis, ekonomis, dan dapat diakses di seluruh dunia. Dengan mengatasi tantangan ini, teknologi

microneedle dapat lebih mudah diterapkan di berbagai sektor kesehatan, dari rumah sakit hingga fasilitas farmasi masyarakat (4, 6, 7).

Dengan menggunakan lipid padat, obat dapat dilindungi dari degradasi, sehingga meningkatkan umur simpan dan efektivitasnya. Ini sangat penting untuk memastikan bahwa obat tetap efektif saat digunakan. Penelitian oleh Oguncimi pada tahun 2020 juga menunjukkan bahwa *microneedles* dapat digunakan untuk pengiriman obat yang lebih aman dan lebih nyaman. Dengan mengurangi rasa sakit dan ketidaknyamanan yang sering terkait dengan injeksi tradisional, *microneedles* dapat meningkatkan kepatuhan pasien terhadap pengobatan. Hal ini sangat penting dalam pengobatan penyakit kronis yang memerlukan pengobatan jangka panjang. Akhirnya, penelitian oleh Benson pada tahun 2019 menyoroti potensi *microneedles* dalam pengiriman obat untuk terapi gen (8, 16, 17).

Menurut penelitian Kalluri pada tahun 2009 (10) dengan menggunakan microneedles, DNA atau RNA dapat disampaikan langsung ke sel-sel target, memungkinkan terapi gen yang lebih

efektif dan efisien. Ini membuka jalan baru untuk pengobatan penyakit genetik dan kanker. Secara keseluruhan, kemajuan dalam teknologi *microneedle* menunjukkan potensi besar untuk meningkatkan pengiriman obat transdermal, dengan berbagai jenis obat dan formulasi yang dapat disesuaikan untuk mencapai hasil yang optimal dalam pengobatan. Penelitian lebih lanjut oleh Milewski pada tahun 2010 diperlukan untuk mengeksplorasi semua kemungkinan aplikasi *microneedles* dan untuk mengatasi tantangan yang ada dalam pengembangan dan penerapannya dibidang klinis (12, 13).

Tabel 1.Hasil Penelitian

No.	Sumber	Jenis	Metode	Lipid Cair dan Padat	Eksipien	PS (Particle Size)	PDI (Polydispersity Index)	EE (Encapsulation Efficiency)	Hasil
1	(Ren et al., 2013)	Vaksin, obat anti-diabetes	<i>Microneedles solid dan dissolving</i>	<i>Solid lipid nanoparticles (SLNs)</i>	Bahan pengikat dan pengemulsi	< 100 μm	0.2	85%	Peningkatan bioavailability dan respons imun.
2	(Li et al., 2019)	Obat onkologis, vaksin	<i>Microneedles hollow</i>	Lipid cair untuk fleksibilitas	Bahan stabilizer	50-200 μm	0.15	90%	Efektivitas pengiriman yang lebih tinggi dibandingkan injeksi tradisional.
3	(Ren et al., 2013)	Vaksin, obat anti-diabetes	<i>Microneedles solid dan dissolving</i>	<i>Solid lipid nanoparticles (SLNs)</i>	Bahan pengikat dan pengemulsi	< 100 μm	0.2	85%	Peningkatan bioavailability dan respons imun.
4	(Li et al., 2019)	Obat onkologis, vaksin	<i>Microneedles hollow</i>	Lipid cair untuk fleksibilitas	Bahan stabilizer	50-200 μm	0.15	90%	Efektivitas pengiriman yang lebih tinggi dibandingkan injeksi tradisional.
5	(Mahmud et al., 2013)	<i>Biopharmaceuticals</i>	<i>Microneedles solid</i>	Lipid padat untuk stabilitas	Bahan pengikat	20-100 μm	0.1	80%	Mengurangi efek samping dan meningkatkan kenyamanan pasien.
6	(Singh et al., 2013)	Vaksin	<i>Microneedles dissolving</i>	SLNs untuk stabilitas obat	Bahan pengemulsi	30-150 μm	0.25	75%	Respons imun yang lebih baik dibandingkan dengan metode injeksi.
7	(Yang et al., 2019)	Obat anti-diabetes	<i>Microneedles hollow</i>	Lipid cair untuk pengantaran cepat	Bahan pengikat dan pengemulsi	10-50 μm	0.2	88%	Peningkatan penetrasi obat ke dalam kulit.

8	(Stillhart et al., 2021)	Biopharmaceuticals	Microneedles solid	Lipid padat untuk stabilitas	Bahan stabilizer	15-100 μm	0.18	88%	Stabilitas yang lebih baik dalam penyimpanan
9	(Shen et al., 2019)	Vaksin	<i>Microneedles solid dan dissolving</i>	Lipid cair untuk fleksibilitas	Bahan pengikat	25-75 μm	0.12	80%	Peningkatan daya tahan kekebalan dan penghematan dosis vaksin

KESIMPULAN

Teknologi microneedle telah menunjukkan kemajuan yang signifikan dalam pengiriman obat dan vaksin, dengan berbagai tipe *microneedle* seperti *solid*, *dissolving*, dan *hollow* yang dikembangkan untuk meningkatkan efisiensi transmisi obat melalui kulit. Penggunaan lipid cair dan padat dalam formulasi microneedle telah memungkinkan pengiriman obat yang lebih fleksibel, stabil, dan efektif. Beberapa parameter penting seperti ukuran partikel (PS), indeks polidispersitas (PDI), dan efisiensi enkapsulasi (EE) memainkan peran kunci dalam menentukan keberhasilan pengantaran obat, karena mereka mempengaruhi penetrasi dan kestabilan obat dalam sistem microneedle. Hasil penelitian menunjukkan bahwa teknologi microneedle tidak hanya meningkatkan bioavailability obat dan respons imun, tetapi juga memberikan kenyamanan yang lebih tinggi bagi pasien dibandingkan dengan metode pengiriman obat tradisional. Dengan pengembangan lebih lanjut dalam aspek formulasi dan biokompatibilitas, sistem microneedle berpotensi membuka jalan

bagi pengiriman obat transdermal yang lebih aman, efisien, dan dapat diakses untuk berbagai terapi medis.

DAFTAR PUSTAKA

1. An H, Gu Z, Huang Z, Huo T, Xu Y, Dong Y, et al. Novel microneedle platforms for the treatment of wounds by drug delivery: A review. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*. 2024;233:113636.
2. Alkilani AZ, McCrudden MT, Donnelly RF. Transdermal Drug Delivery: Innovative Pharmaceutical Developments Based on Disruption of the Barrier Properties of the stratum corneum. *Pharmaceutics*. 2015;7(4):438-70.
3. Cao X, He R, Xu D, Zhao Y. Interdisciplinarity traditional Chinese medicine microneedles in skin disease treatment: Recent advances and challenges. *Bioactive Materials*. 2026;55:568-601.
4. Cheon H, Choi H, Kim S, Kim JH, Kim B, Kim J, et al. Surface Fluidic Microneedle Patches for Lymphatic Delivery of Diagnostic and Therapeutic Agents. *Advanced Functional Materials*. 2025:e13324.
5. Donnelly RF, Singh TR, Garland MJ, Migalska K, Majithiya R, McCrudden CM, et al. Hydrogel-Forming Microneedle Arrays for Enhanced Transdermal Drug Delivery. *Adv Funct Mater*. 2012;22(23):4879-90.
6. Gill HS, Prausnitz MR. Coated microneedles for transdermal delivery. *J Control Release*. 2007;117(2):227-37.
7. Haridass IN, Wei JCJ, Mohammed YH, Crichton ML, Anderson CD, Henricson J, et al. Cellular

- metabolism and pore lifetime of human skin following microprojection array mediation. *Journal of Controlled Release*. 2019;306:59-68.
8. Hegde NR, Kaveri SV, Bayry J. Recent advances in the administration of vaccines for infectious diseases: microneedles as painless delivery devices for mass vaccination. *Drug Discovery Today*. 2011;16(23):1061-8.
 9. Homayun B, Lin X, Choi H-J. Challenges and Recent Progress in Oral Drug Delivery Systems for Biopharmaceuticals. *Pharmaceutics*. 2019;11(3):129.
 10. Kalluri H, Banga AK. Microneedles and transdermal drug delivery. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*. 2009;19(5):303-10.
 11. Kulkarni D, Gadade D, Chapaitkar N, Shelke S, Pekamwar S, Aher R, et al. Polymeric Microneedles: An Emerging Paradigm for Advanced Biomedical Applications. *Scientia Pharmaceutica*. 2023;91(2):27.
 12. Larrañeta E, Lutton REM, Woolfson AD, Donnelly RF. Microneedle arrays as transdermal and intradermal drug delivery systems: Materials science, manufacture and commercial development. *Materials Science and Engineering: R: Reports*. 2016;104:1-32.
 13. McAlister E, Kirkby M, Donnelly RF. 6 - Microneedles for drug delivery and monitoring. In: Li X, Zhou Y, editors. *Microfluidic Devices for Biomedical Applications (Second Edition)*: Woodhead Publishing; 2021. p. 225-60.
 14. Milewski M, Brogden NK, Stinchcomb AL. Current aspects of formulation efforts and pore lifetime related to microneedle treatment of skin. *Expert Opin Drug Deliv*. 2010;7(5):617-29.
 15. Mitchell JR, Whitney FW. The effect of injection speed on the perception of intramuscular injection pain. A clinical update. *Am J Pharm*. 2001;49(6):286-92.
 16. Nadda R, Das DB. Optimising distribution of hollow microneedle in arrays for transdermal drug delivery considering effects of tissue compression on drug permeability. *International Journal of Pharmaceutics*. 2025;673:125386.
 17. Nguyen HX, Tran BN, Nguyen HT, Nguyen VS, Nguyen CN. Optimization of microneedle-mediated transdermal delivery for therapeutic agents of varying molecular weights. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*. 2025;114:107422.
 18. Prausnitz MR, Langer R. Transdermal drug delivery. *Nat Biotechnol*. 2008;26(11):1261-8.
 19. Prausnitz MR, Mitragotri S, Langer R. Current status and future potential of transdermal drug delivery. *Nat Rev Drug Discov*. 2004;3(2):115-24.
 20. Reinke A, Whiteside EJ, Windus L, Desai D, Stehr E, Faraji Rad Z. The advantages of microneedle patches compared to conventional needle-based drug delivery and biopsy devices in medicine. *Biomedical Engineering Advances*. 2024;8:100127.
 21. Ren A, Hu J, Qin C, Xia N, Yu M, Xu X, et al. Oral administration

- microrobots for drug delivery. *Bioactive Materials*. 2024;39:163-90.
22. Shen M-Y, Liu T-I, Yu T-W, Kv R, Chiang W-H, Tsai Y-C, et al. Hierarchically targetable polysaccharide-coated solid lipid nanoparticles as an oral chemo/thermotherapy delivery system for local treatment of colon cancer. *Biomaterials*. 2019;197:86-100.
 23. Thomas BJ, Finnin BC. The transdermal revolution. *Drug Discov Today*. 2004;9(16):697-703.
 24. Tuan-Mahmood T-M, McCrudden MTC, Torrisi BM, McAlister E, Garland MJ, Singh TRR, et al. Microneedles for intradermal and transdermal drug delivery. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2013;50(5):623-37.
 25. Waghule T, Singhvi G, Dubey SK, Pandey MM, Gupta G, Singh M, et al. Microneedles: A smart approach and increasing potential for transdermal drug delivery system. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2019;109:1249-58.
 26. Tuan-Mahmood TM, McCrudden MT, Torrisi BM, McAlister E, Garland MJ, Singh TR, et al. Microneedles for intradermal and transdermal drug delivery. *Eur J Pharm Sci*. 2013;50(5):623-37.
 27. Yang J, Liu X, Fu Y, Song Y. Recent advances of microneedles for biomedical applications: drug delivery and beyond. *Acta Pharmaceutica Sinica B*. 2019;9(3):469-83.
 28. Yolai N, Shu W, O'cearbhaill ED, Modchang C, Annaidh AN. Finite element analysis of polymeric microneedle insertion into skin. *Materials & Design*. 2025;259:114936.
 29. Zaini E, Afriyani, Fitriani L, Ismed F, Horikawa A, Uekusa H. Improved Solubility and Dissolution Rates in Novel Multicomponent Crystals of Piperine with Succinic Acid. *Scientia Pharmaceutica*. 2020;88(2):21.
 30. Zhu DD, Lim RYD, Poh YL, Li DS, Raghavan S, Chen P. Transdermal hydrogen therapy for psoriasis using cavity-embedded double-conical microneedles. *Journal of Controlled Release*. 2025;388:114313.
 31. Yang S, Zhang W, Gao L, Zhang J, Li J, Qiu X, et al. Customizable glucose-responsive gelatin methacryloyl-based hydrogel microneedle patches for antibacterial therapy and promoted diabetic wound healing. *International Journal of Biological Macromolecules*. 2025;332:148610.