

RESEARCH

3D 프린팅 기술 기반 콘 타입의 신축성 경피약물전달 마이크로니들 패치 개발

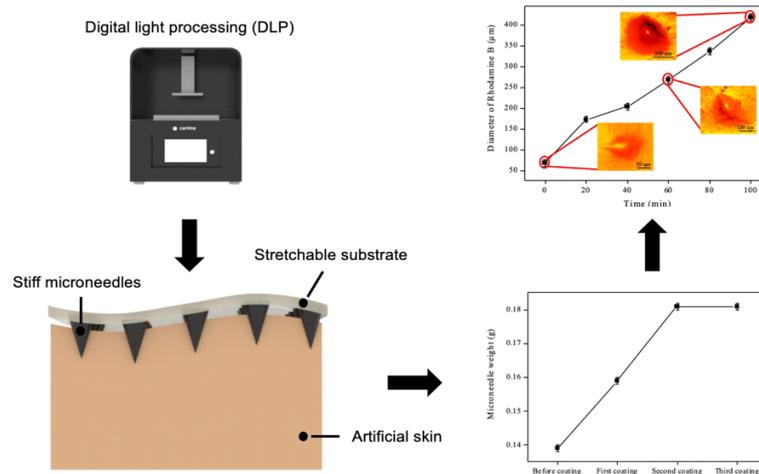
체 압 라만 아킬라, 임수만*

전북대학교 유연인쇄전자 전문대학원 및 LANL-JBNU 한국 공학연구소

Development of Cone-Type Stretchable Transdermal Drug Delivery Microneedle Patch Based on 3D Printing Technology

Aqila Che Ab Rahman, Sooman Lim*

Department of Flexible and Printable Electronics, LANL-JBNU Engineering Institute-Korea, Jeonbuk National University, Jeonju, Korea



ABSTRACT

This study explored the potential of microneedle technology in transdermal drug delivery application based on a one-step fabrication process using digital light-processing (DLP) printing. To fabricate high-resolution microneedles, DLP printing parameters which include the printing angle were optimized from 0°, 40° and 60° in x-axes. The microneedle substrate was optimized to maintain high stretchability and durability to adapt to dynamic deformations resulting from human movement. The fabricated microneedle demonstrated good ability to effectively penetrate the artificial skin, releasing Rhodamine B as the therapeutic drug molecule in this study. This one-step DLP fabrication process is efficient and versatile, enabling the rapid development of wearable devices for transdermal Drug Deliv. These results emphasize the potential of microneedle technology for creating wearable devices that facilitate convenient, pain-free, and effective delivery of various bioactive molecules for both self-administration and clinical applications.

Key Words: Microneedle, Transdermal drug delivery, Stretchable substrate, Digital light-processing

*Correspondence: smlim@jbnu.ac.kr



1. 서론

약물의 효과는 단순히 활성 성분의 특성에만 의존하는 것이 아니라, 그 전달 방식에도 크게 좌우된다. 전통적인 약물 전달 방식들—예를 들어, 경구 투여나 주사—은 장에서의 흡수가 불충분하거나[1,2], 환자의 두려움을 유발하며[3,4], 전문적인 관리를 필요로 하는 등의 한계를 가지고 있다[5,6]. 이러한 문제들을 해결하기 위해, 마이크로니들 패치 같은 환자 친화적인 장치가 개발되었다. 이 장치는 미세한 바늘을 사용하여 피부의 투과성 조직에 도달해 혈류를 통한 전신 전달을 가능하게 함으로써[7-13], 특히 어린이들이 근육 주사의 공포를 극복하고 약물 자가 투여를 용이하게 할 수 있을 것으로 기대된다[14,15].

고체형 마이크로니들은 그동안 실리콘, 티타늄, 스테인리스 스틸 등의 다양한 재료로 제작되어 왔으며, 폴리머를 포함한 다양한 형태로 확장되어 왔다[16-20]. 실리콘 기반 마이크로니들은 특히 포토리소그래피 공정을 통해 제작되었으며, 이 과정은 마스크 제작, UV 노출, 그리고 XeF_2 를 사용한 건식 식각을 포함한다[21]. 또한, 건식 및 습식 식각 방법을 결합한 실리콘 기반 마이크로니들이 높은 페이로드 용량과 기계적 안정성을 가지는 것으로 연구되었다[22]. 폴리디메틸실록산(polydimethylsiloxane, PDMS) 기반 마이크로니들은 상업용 CO_2 레이저를 활용하여 아크릴 시트에 주조 후 마이크로니들 금형을 생성하고, 이 금형에 용액을 경화시켜 제작된 경우도 있다[23]. 하지만 이러한 마이크로니들 어레이는 강성 기판 위에 제작되어 평평한 표면에만 적용 가능한 한계를 지니고 있다[24-26], 굴곡진 피부 표면에서의 효과적인 약물 전달을 제한하며, 완전한 피부 관통이 이루어지지 않아 약물 낭비를 초래할 수 있다[27].

최근 웨어러블 및 유연 전자기기의 발전에 힘입어, 유연한 마이크로니들 패치용 기판의 개발이 진행되고

있다[28-31]. 이러한 유연한 마이크로니들 패치는 피부의 형태에 따라 구부러지고 변형될 수 있어, 피부와의 접촉을 최적화하고 약물 전달 효율을 높일 수 있음에도 불구하고, 신축성이 부족하여 피부의 상당한 움직임이나 변형을 겪는 신체 부위에서는 최적의 성능을 발휘하기 어려운 한계가 있었다[32-34]. 이는 관절이나 다른 움직임이 많은 부위에 마이크로니들 패치를 적용할 때 효과적인 약물 전달에 장애가 될 수 있다. 신축성 있는 기판을 가진 마이크로니들 패치는 이러한 문제를 해결할 수 있는 잠재력을 가지고 있으나, 상용화에 앞서 기술적, 규제적, 임상적 도전과제들을 극복해야 한다[35]. 그럼에도 불구하고, 이러한 유형의 마이크로니들 패치를 효율적으로 제작할 수 있는 사례는 드물며, 이는 관련 연구가 계속해서 중요함을 시사한다[36].

본 연구는 디지털 라이트 프로세싱(digital light processing, DLP) 기술을 활용하여 신축성 있는 마이크로니들 기판을 제작하는 새로운 방법을 제안함으로써, 기존에 몰딩을 통해 제작된 마이크로니들 패치의 제한을 극복하고 실시간 생산 공정을 가능하게 하였다. 이 방법은 생산성 향상뿐만 아니라, 개발된 마이크로니들 패치가 인간의 다양한 활동으로 인한 다중 규모 및 동적 변형에 탁월하게 적응할 수 있음을 보여주었다. 더욱이, 이 신축성 있는 마이크로니들 패치는 굴곡진 피부 표면에 효과적으로 부합하며, 인공 피부를 관통하는 능력을 입증하여, 피부를 통한 약물 전달의 효율성을 극대화할 수 있음을 보여주었다.

2. 재료 및 방법

2.1. 재료

삼차원(3D) 프린팅된 마이크로니들 어레이는 IM2 DLP 3D 프린터(Carima Co., Korea), UV 경화성 레진(industrial HTR 3DKH01 및 urethane CFY063W,



Carima Co., Korea), 그리고 UV 챔버(Carima CL-50, Carima Co.)를 사용하여 제작되었다. D-(+)-글루코닉 애시드 δ -락톤($C_6H_{10}O_6 \geq 99\%$), 로다민 B($C_{28}H_{31}ClN_2O_3 \geq 95\%$ (HLPC)), 칼슘 카보네이트($CaCO_3$, ACS reagent $\geq 99\%$), 그리고 저점도 나트륨 알지네이트는 Sigma-Aldrich(Seoul, Korea)에서 구매하였다. 본 연구에서 사용된 모든 용액은 탈이온수로 준비되었다.

2.2. 마이크로니들 패치의 설계 및 제작

신축성 있는 마이크로니들 어레이는 DLP 프린터를 사용하여 제작되었다(Fig. 1(A)). 3D 프린팅된 마이크로니들 어레이는 컴퓨터 지원 설계(Computer-Aided Design, CAD) 소프트웨어(3DS MAX 2023, USA)를 사용하여 설계되었다. 이 마이크로니들은 높이 1 mm, 반지름 0.25 mm의 원추형 디자인을 가지고 있으며 15 mm×15 mm×0.5 mm 크기의 신축성 있는 패치는 1

mm 간격으로 14×14 어레이의 마이크로니들을 수용하며, 어레이는 x축에서 0°, 40°, 60°로 정렬되었다 (Fig. 1(B)). 모든 설계는 STL 파일로 변환되어 슬라이싱 소프트웨어(Carima Slicer, Carima Co., Korea)에 업로드되었다. 레이어 두께는 해상도를 향상시키기 위해 25 μ m로 설정되었다. 제작 과정은 기판과 마이크로니들 어레이의 두 부분으로 구성되는데 기판과 마이크로니들 어레이는 각각 우레탄(CFY063W, Carima Co., Korea)과 산업용 HTR(3DKH01, Carima Co., Korea) 레진을 사용하여 제작되었다. 3D 프린팅된 마이크로니들 어레이는 에탄올로 30초 동안 세척한 후 건조시키고 UV 챔버에서 60°C에서 1시간 동안 경화되었으며, 프린팅된 신축성 있는 고체 마이크로니들의 형태는 광학 현미경(Nikon Eclipse LV1000NVD)을 사용하여 검사되었다.

2.3. 기판의 Strain과 Durability 테스트

이 테스트는 모터 구동 x축 스테이지에 마이크로니들 패치를 부착하여 수행되었다. 이 스테이지에는 힘 측정기(FG-5005, Lutron)가 고정되어 있으며, 모터 구동 선형 스테이지는 기판에 지속적인 장력을 유지하도록 설정하고 내구성 평가를 위해 장기 장력-압축 사이클로 프로그래밍되었다.

2.4. 인공 피부의 준비

Alginate hydrogel은 침투 테스트를 위한 인공 피부로 사용되었다. Alginate hydrogel은 100 mL의 탈이온수에 4%(w/v) sodium alginate를 분산시켜 준비되었다. 이 용액은 70°C에서 24시간 동안 1,500 rpm으로 지속적으로 교반되어, 투명하고 완전히 용해된 용액을 얻었다. 90 mL의 4% w/v sodium alginate 용액을 50°C, 18시간 동안 sonicator에서 냉각한 후, 1 M calcium carbonate(5 mL)와 1 M D-(+)-gluconic acid δ -lactone

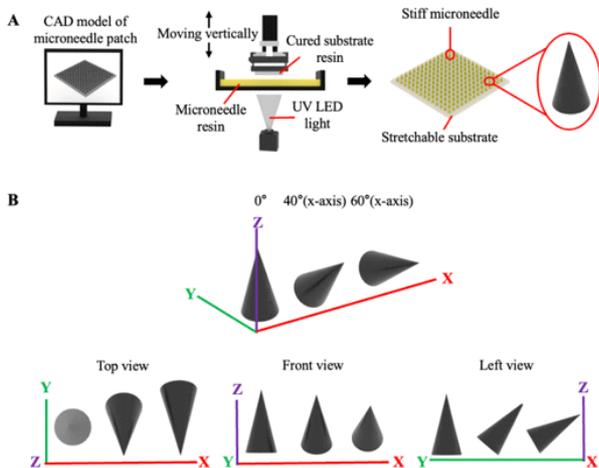


Fig. 1. (A) Schematic diagram of microneedle fabrication using DLP printing with two different resins; the base substrate (15 mm×15 mm) is made from urethane resin (CFY063W) while the microneedle is from industrial HTR resin (3DKH01). (B) Top, front, and left view of the rotated microneedle at 0°, 40° and 60° in x-axes.



(10 mL)을 혼합물에 추가하였다. 최종 용액은 25°C에서 5시간 동안 지속적으로 교반되었다. 이 혼합물은 젤화를 시작하기 위해 Petri dish에 부어져 하루 동안 냉장 보관되었다.

2.5. 체외 피부 삽입 능력

로다민B(Rhodamine B)로 코팅된 마이크로니들 패치는 제작된 인공 피부에 엄지 손가락 힘으로 눌러 삽입 능력을 조사하였다. 염색된 피부 샘플과 피부의 단면은 stereomicroscope(Nikon Eclipse LV1000NVD)을 사용하여 침투 후 피부에 생성된 공동의 존재를 입증하기 위해 시각화되었다.

3. 결과 및 고찰

3.1. 신축성 있는 기판 마이크로니들 패치의 제작

DLP 프린팅을 이용한 고품질 레진 마이크로니들의 제작 과정에서, 노출 시간 및 인쇄 각도와 같은 인쇄 매개변수의 최적화는 성공적인 결과를 위해 필수적인 요소이다. 본 연구에서 수행된 실험은 UV 조사 시간이 광경화성 레진을 이용한 고체 마이크로니들 제작 시 레진의 크기 변화에 미치는 영향을 조사하였다. 노출 시간은 UV 광원으로부터 방출된 빛이 레진을 경화시키는 기간으로 정의되며, 이는 인쇄된 마이크로니들의 최종 크기와 형태에 결정적인 영향을 미친다.

실험 결과, 0.8초의 노출 시간에서는 의도한 길이보다 짧은 평균 0.49 mm의 마이크로니들이 생성되었다는 것이 관찰되었다(Fig. 2(A)). 반면, 1초의 노출 시간에서는 평균 0.5 mm의 길이를 가진 마이크로니들이 제작되었으며, 이는 과도한 노출 없이도 디자인된 목표 길이에 도달할 수 있음을 시사한다. 그러나 1.2초 동안의 노출은 0.5 mm를 초과하는 길이의 마이크로니들을 생성함으로써, 중합 과정에서 발생한 과경화 현상을 나타낸다. 이는 UV 빛에 대한 장기 노출이 열을

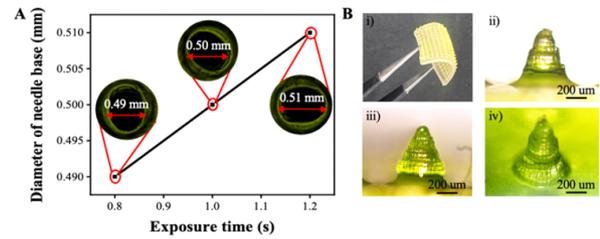


Fig. 2. (A) Diameter base of the needle as a function of exposure time. The CAD model of the microneedle has a circle base with dimensions of 0.5 mm. The microneedle is fabricated using industrial HTR resin (3DKH01). (B) (i) Stretchable substrate with rigid microneedle and microscope images of the microneedles with varying printing angle in x-axes (ii) 0°, (iii) 40° and (iv) 60°.

발생시키고 이로 인해 발생하는 열팽창이 인쇄된 객체의 크기와 형태에 영향을 미칠 수 있음을 보여준다.

본 연구에서 또한 신축성 있는 기판을 사용하여 강성 원추형 바늘을 성공적으로 제작하였으며, 이는 Fig. 2(B)(i)에서 확인할 수 있다. 인쇄 과정 중 마이크로니들은 빌드 플레이트에 대해 다양한 각도(0°, 40°, 60°)로 설정되어 인쇄되었고, 이는 바늘의 기하학적 형태에 대한 인쇄 각도의 영향을 평가하기 위함이었다. 특히, 40° 및 60°의 인쇄 각도에서는 추가적인 지지 구조가 필요하게 되었으며, 이는 인쇄 시간의 증가를 초래하였다. 인쇄 각도에 따른 시간 변화는 각각 16분, 30분, 1시간 10분이 소요되었으며, 이는 마이크로니들 어레이 제작의 효율성에 중대한 영향을 미친다. 그럼에도 불구하고, 각각의 인쇄 각도에 따른 시간 및 복제품 수를 고려한 인쇄 전략은 성공적인 마이크로니들 어레이의 제작을 가능하게 하였다(Table 1).

마이크로니들이 인쇄되는 각도는 피부에 효과적으로 침투하는 능력에 상당한 영향을 미칠 수 있다. 최적의 인쇄 각도로 매끄러운 표면을 얻으면 삽입 시 저항이 줄어들어 마이크로니들이 피부를 더 쉽게, 그리고 불편함 없이 침투할 수 있다. 더욱이 인쇄 각도는 마이



Table 1. Dimensions of the printed microneedle at different angles (0°, 40° and 60° in x-axes)

Printing angle	Design	0°	40° (x-axis)	60° (x-axis)
Tip diameter (μm)	0	142.1	92.8	43.7

크로니들 팁의 예리함에 영향을 미치며, 이는 효과적인 피부 침투에 중요하다. x축의 인쇄 각도를 조정하여 얻은 다양한 팁 크기는 인쇄 기술의 정밀도를 높이는 것으로 나타났다. 예를 들어, x축이 40°와 60°로 기울어졌을 때 팁 직경은 각각 92.8 μm와 43.7 μm였다. 이는 0°로 설정된 경우의 팁 직경인 142.1 μm보다 훨씬 작아 더 섬세하고 정밀한 마이크로니들 팁을 제조할 수 있게 한다. 작은 팁은 삽입 시 필요한 힘을 줄여 환자의 통증을 최소화하고, 마이크로니들이 치료 약제를 효과적으로 전달하기 위해 원하는 깊이까지 피부에 도달할 수 있도록 한다. 이 결과는 DLP 프린팅 기술에서 인쇄 각도의 조정이 마이크로니들 팁의 해상도 및 세부 정밀도를 개선하는 데 매우 중요하다는 것을 강조한다. 다양한 인쇄 각도에서 제작된 마이크로니들의 현미경 이미지(Fig. 2(B)(ii)-Fig. 2(B)(iv))를 통해, 인쇄 각도가 마이크로니들의 형태에 미치는 영향을 더욱 명확하게 확인할 수 있다. 이러한 조사는 인쇄 각도를 최적화함으로써 더욱 정밀하고 기능적인 마이크로니들을 제작할 수 있는 가능성을 제시한다.

3.2. 신축성 있는 기판에서의 신축성 테스트

피부에 삽입될 때 마이크로니들의 일부가 피부 외부에 남아 있는 현상은 피부의 점탄성 특성과 어레이 내 마이크로니들의 높은 밀도 때문이라고 참고문헌 [37]에서 언급되었다. 이 현상은 피부 침투 효율을 제한하는 주요 요소 중 하나로 추정된다. 더욱이, 참고문헌 [38] 및 참고문헌 [39]에서는 마이크로니들 간의 좁은 간격이 '침대의 뭉' 효과를 일으켜 피부 관통에 실패할 수 있다고 우려하고 있다. 이러한 문제를 해결하기 위

해서는 마이크로니들 기판을 인간 피부의 곡선면에 적합하게 설계하는 것이 중요하다. 이를 위해, 신축성 있는 마이크로니들 기판이 제안되었으며, 이는 마이크로니들 간격의 큰 변화 없이도 각질층 침투를 향상시키는 데 기여할 수 있다[40-42].

본 연구에서 사용된 신축성 우레탄 재료는 98.67 N의 장력에 견딜 수 있는 능력을 보여주었으며, 최대 21 mm까지 늘어나면서도 변형 전 상태로 돌아올 수 있음을 입증하였다(Fig. 3(A)). 이러한 신축성은 마이크로니들 패치가 곡선진 피부 표면에 효과적으로 부착되고, 일상적인 활동 중에도 물리적 무결성을 유지할 수 있게 해준다. 제조된 마이크로니들 기판은 20% 변형률에서 2,000번의 신장 및 방출 시험을 거친 후에도 원래의 길이를 유지하였으며, 이는 곡면에서의 일일 착용에 적합함을 시사하며 약물 부하 최적화에 유용함

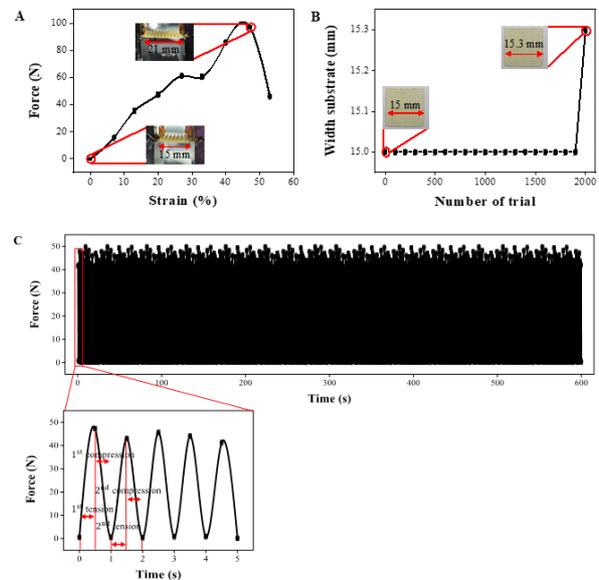


Fig. 3. (A) Tension force of the microneedle patch with base substrates, urethane (CFY063W) resin. (B) Ability of the stretchable substrate to regain its original size after multiple stretches. (C) Tension-compression cycle test on the durability of the stretchable microneedle patch.



을 나타낸다(Fig. 3(B)).

마이크로니들 패치의 신축성은 단순히 피부 침투 효율을 높이는 데만 중요한 것이 아니라, 실용적인 웨어러블 응용에서의 내구성과 신뢰성을 보장하는 데도 필수적이다. 동적 내구성 평가 결과, 마이크로니들 패치는 20% 변형률에서 최대 1,000 사이클의 장력-압축 사이클을 견딜 수 있었으며, 각 사이클 간 힘의 변화가 3% 미만으로 매우 안정적인 성능을 보였다(Fig. 3(C)). 이는 마이크로니들 패치가 장기간 사용에도 물리적 성질을 유지할 수 있음을 의미하며, 피부 침투와 약물 전달이라는 주요 목표를 달성하기 위해 필요한 신뢰성과 견고성을 제공한다.

3.3. 체외 피부 침투

체외에서 마이크로니들을 이용한 피부 침투 효과를 입증하기 위해 로다민 B로 코팅된 마이크로니들 어레이를 사용하여 인공 피부에 삽입하는 실험을 수행하였다. 실험 결과는 마이크로니들의 효과적인 침투와 관련된 천공의 성공을 확인하였으며, 이는 Fig. 4(A)에 잘 나타나 있다. 사용된 저분자량 모델 약물인 로다민 B를 통해 마이크로니들 기술이 약물의 로딩과 방출을 효과적으로 조절할 수 있음을 보여주었다. 마이크로니들의 성공적인 삽입으로 인해 인공 피부에는 마이크로 크기의 천공이 형성되었으며, 이는 Fig. 4(B)(i) 및 Fig. 4(B)(ii)를 통해 관찰되었다.

약물 로딩 최적화를 위한 실험 과정에서, 마이크로니들 패치는 여러 차례 코팅되었으며, 각 코팅 후 무게 측정을 통해 로다민 B의 증가 무게를 확인하였다(Fig. 4(C)). 그래프는 로다민 B가 마이크로니들에 코팅된 결과, 무게가 0.02 g(첫 번째 코팅)에서 0.04 g(두 번째 코팅)까지 증가하는 경향을 보여주었으며, 이는 두 번째 코팅 후에도 지속되었다. 그러나 세 번째 코팅 후에는 무게 증가가 관찰되지 않아 최대 로딩 용량에 도달했음을 나타냈다. 이러한 결과는 로다민 B의 흡수도

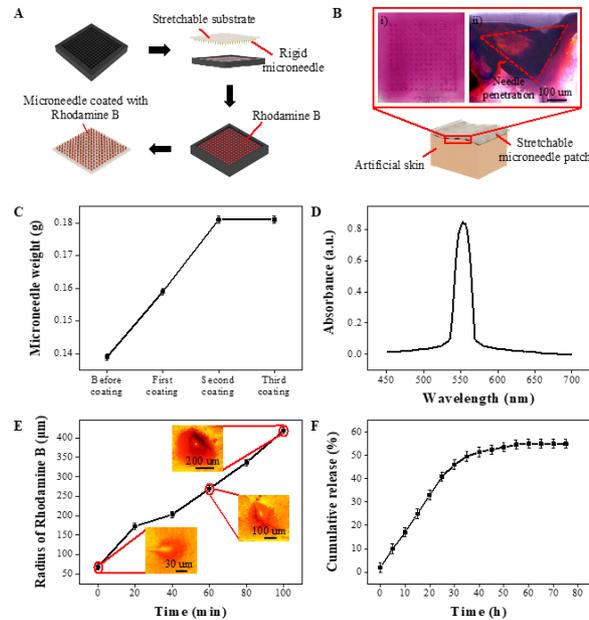


Fig. 4. (A) Schematic illustration of the coating process of Rhodamine B onto the microneedles. (B) (i) Top and (ii) cross-sectional view of artificial skin post-penetration. (C) Comparison of microneedle weight pre- and post-multiple coatings. (D) Measurement of absorbance values for the coated microneedle patch. Following coating, the microneedle patch undergoes a penetration test where (E) Rhodamine B release is observed and measured from the top view, and (F) cumulative release is documented.

측정을 통해 더욱 명확해졌으며, 550 nm에서 두드러진 흡수 스펙트럼 피크를 통해 인공 피부 매트릭스 내로의 성공적인 로다민 B의 로딩과 방출을 확인할 수 있었다(Fig. 4(D)).

마이크로니들에서 방출된 로다민 B의 피부 통과 능력은 정적 확산을 통해 평가되었다. 100분 동안의 방출 특성을 조사한 결과, 로다민 B의 직경이 초기 20분 동안 빠르게 증가한 후, 20분에서 100분 사이에 안정적인 증가를 보였다. 이러한 결과는 Fig. 4(E)에서 보여준 바와 같이, 마이크로니들로부터 방출된 로다민 B가 인공 피부를 효과적으로 통과할 수 있음을 보여준다.



또한, 본 연구에서는 75시간 동안 지속적인 약물 방출 시험을 수행하여 마이크로니들 기술이 장기간 동안 약물을 피부로 효과적으로 전달할 수 있는 능력을 검증하였다. 이 시험의 결과, 약물 방출량이 점진적으로 증가하는 초기 단계 후에는 대략 50시간 후부터 누적 방출 비율이 안정화되었다. 이는 마이크로니들 시스템이 지속적이며 장기간에 걸쳐 약물을 방출하는 데 효과적임을 시사한다. 이 지속 방출 단계에서는 전체 약물 함량의 약 51%가 방출되었으며, 이후 50시간에서 75시간 사이에는 누적 방출 비율에 거의 변화가 없음이 관찰되어, 방출 동력학이 안정 상태에 도달했음을 나타낸다. 이러한 결과는 Fig. 4(F)에서 누적 방출 그래프를 통해 명확하게 나타나며, 마이크로니들 시스템의 지속적인 약물 방출 능력 및 전달 동력학에 대한 중요한 통찰력을 제공한다.

4. 결론

본 연구는 3D DLP 프린팅 기술을 활용하여 약물 부하 능력이 우수한 웨어러블 마이크로니들 패치의 제작에 주안점을 두었다. 마이크로니들 패치는 인간의 복잡한 피부 표면에 부드럽게 부착될 수 있도록 유연성과 신축성을 고려하여 설계되었으며, 상업적으로 사용 가능한 재료를 이용해 DLP 프린터로 효과적으로 제작되었다. 이 과정은 비용 효율적이며 시간 효율적인 제작 방법을 가능하게 하여, 단 16분 만에 마이크로니들 패치를 제작할 수 있었다는 점에서 주목할 만하다. 제작된 마이크로니들 패치는 반복적인 신장과 방출 실험을 견뎌내는 우수한 내구성과 신축성을 보였으며, 환자가 위험한 날카로운 폐기물 없이도 자가 투여할 수 있는 편의성을 제공한다. 또한, 인공 피부를 효과적으로 관통하여 약물을 방출하는 능력은 이 기술의 잠재적인 의료 응용 가능성을 시사한다.

향후, 본 연구에서 개발된 마이크로니들 패치 기술은 다양한 생체활성 분자를 통증 없이, 신속하고 신뢰

할 수 있으며, 사용자에게 편리한 방식으로 자가 투여하는 데 있어 유망한 해결책으로 자리잡을 것으로 기대된다. 이는 임상 환경은 물론 일상적인 건강 관리에 있어서도 중대한 진전을 의미할 수 있다. 본 연구의 성과는 마이크로니들 패치의 효율적인 제작 방법과 약물 전달 시스템의 혁신적인 개선을 통해, 미래의 의료 분야에 중요한 기여를 할 것으로 예상된다

기호설명

DLP: Digital light-processing

ACKNOWLEDGEMENTS

Author Contributions

Aqila Che Ab Rahman: Conceptualization, Methodology, Investigation, Writing-Original draft preparation, Visualization, Formal analysis.

Sooman Lim: Conceptualization, Supervision, Resources, Writing-Review & Editing, Funding acquisition, Visualization.

Funding

This work was supported by the National Research Foundation of Korea (NRF) grant funded by the Government of Korea (NRF-RS-2024-00336593).

Declarations of Competing Interests

The authors declare that they have no competing interests.

REFERENCES

- [1] Mohammed, A.; Elshaer, A.; Sareh, P.; Elsayed, M.; Hassanin, H. Additive Manufacturing Techno-



- logies for Drug Delivery Applications. *Int. J. Pharm.* 2020, 580, 119245.
- [2] Sullivan, S. P.; Murthy, N.; Prausnitz, M. R. Minimally Invasive Protein Delivery with Rapidly Dissolving Polymer Microneedles. *Adv. Mater.* 2008, 20 (5), 933-938.
- [3] Kim, Y. C.; Prausnitz, M. R. Enabling Skin Vaccination using New Delivery Technologies. *Drug Deliv. Transl. Res.* 2011, 1 (1), 7-12.
- [4] Qi, Z. Silk Fibroin Microneedles for Transdermal Drug Delivery: Where Do We Stand and How Far Can We Proceed? *Pharm.* 2023, 15 (2), 355.
- [5] Kumar, R.; Philip, A. Modified Transdermal Technologies: Breaking The Barriers of Drug Permeation via The Skin. *Trop. J. Pharm. Res.* 2007, 6 (1), 633.
- [6] Escobar-Chávez, J. J.; Bonilla-Martínez, D.; Villegas-González, M. A.; Molina-Trinidad, E.; Casas-Alancaster, N.; Revilla-Vázquez, A. L. Microneedles: A Valuable Physical Enhancer to Increase Transdermal Drug Delivery. *J. Clin. Pharmacol.* 2011, 51 (7), 964-977.
- [7] Bhatnagar, S.; Dave, K.; Venuganti, V. V. K. Microneedles in The Clinic. *J. Control. Release.* 2017, 260, 164-182.
- [8] Van Der Maaden, K.; Jiskoot, W.; Bouwstra, J. Microneedle Technologies for (Trans) Dermal Drug and Vaccine Delivery. *J. Control. Release.* 2012, 161 (2), 645-655.
- [9] Chu, L. Y.; Choi, S. O.; Prausnitz, M. R. Fabrication of Dissolving Polymer Microneedles for Controlled Drug Encapsulation and Delivery: Bubble and Pedestal Microneedle Designs. *J. Pharm. Sci.* 2010, 99 (10), 4228-4238.
- [10] Kochhar, J. S.; Anbalagan, P.; Shelar, S. B.; Neo, J. K.; Iliescu, C.; Kang, L. Direct Microneedle Array Fabrication off a Photomask to Deliver Collagen Through Skin. *Pharm. Res.* 2014, 31 (7), 1724-1734.
- [11] Kochhar, J. S.; Lim, W. X. S.; Zou, S.; Foo, W. Y.; Pan, J.; Kang, L. Microneedle Integrated Transdermal Patch for Fast Onset and Sustained Delivery of Lidocaine. *Mol. Pharm.* 2013, 10 (11), 4272-4280.
- [12] Ita, K. Transdermal Delivery of Drugs with Microneedles—Potential and Challenges. *Pharm.* 2015, 7 (3), 90-105.
- [13] Bagde, A. Biphasic Burst and Sustained Transdermal Delivery *In Vivo* Using an AI-Optimized 3D-Printed MN Patch. *Inter. J. Pharm.* 2023, 122647.
- [14] Larrañeta, E.; McCrudden, M. T. C.; Courtenay, A. J.; Donnelly, R. F. Microneedles: A New Frontier in Nanomedicine Delivery. *Pharm. Res.* 2016, 33 (5), 1055-1073.
- [15] Lim, S. H. High Resolution Photopolymer for 3D Printing of Personalised Microneedle for Transdermal Delivery of Anti-Wrinkle Small Peptide. *J. Control. Release.* 2008, 329, 907-918.
- [16] Tuan-Mahmood, T. M. Microneedles for Intradermal and Transdermal Drug Delivery. *Eur. J. Pharm. Sci.* 2013, 50 (5), 623-637.
- [17] Cheung, K.; Das, D. B. Microneedles for Drug Delivery: Trends and progress. *Drug Deliv.* 2016, 23 (7), 2338-2354.
- [18] Wang, P. M.; Cornwell, M.; Hill, J.; Prausnitz, M. R. Precise Microinjection into Skin Using Hollow Microneedles. *J. Invest. Dermatol.* 2006,



- 126 (5), 1080-1087.
- [19] Norman, J. J. Hollow Microneedles for Intradermal Injection Fabricated by Sacrificial Micro-molding and Selective Electrodeposition. *Biomed. Microdevices*. 2013, 15 (2), 203-210.
- [20] Mansoor, I. A Microneedle-Based Method for The Characterization of Diffusion in Skin Tissue using Doxorubicin As A Model Drug. *Biomed. Microdevices*. 2015, 17 (3), 1-10.
- [21] Eş, I.; Kafadenk, A.; Gormus, M. B.; Inci, F. Xenon Difluoride Dry Etching for The Microfabrication of Solid Microneedles As a Potential Strategy in Transdermal Drug Delivery. *Small*. 2023, 2206510.
- [22] Tabassum, N.; Alba, M.; Yan, L.; Voelcker, N. H. Porous Silicon Microneedles for Enhanced Transdermal Drug Delivery. *Adv. Ther. (Weinh)*. 2023, 6 (1), 2200156.
- [23] Sadeqi, A.; Nejad, H. R.; Kiaee, G.; Sonkusale, S. Cost-Effective Fabrication of Chitosan Microneedles for Transdermal Drug Delivery *IEEE Xplore*. 2018, 5737-5740.
- [24] Waghule, T. Microneedles: A Smart Approach and Increasing Potential for Transdermal Drug Delivery System. *Biomed. Pharmacother*. 2019, 109, 1249-1258.
- [25] Dalvi, M.; Kharat, P.; Thakor, P.; Bhavana, V.; Singh, S. B.; Mehra, N. K. Panorama of Dissolving Microneedles for Transdermal Drug Delivery. *Life Sci*. 2021, 284.
- [26] Lee, J. W.; Park, J. H.; Prausnitz, M. R. Dissolving Microneedles for Transdermal Drug Delivery. *Biomaterials*. 2008, 29 (13), 2113-2124.
- [27] Lahiji, S. F.; Dangol, M.; Jung, H. A Patchless Dissolving Microneedle Delivery System Enabling Rapid and Efficient Transdermal Drug Delivery. *Sci. Rep*. 2015, 5 (1), 7914.
- [28] Yoon, S. J.; Min, J.; Ko, S. H. Fabrication of Flexible Printed Electronic Using Selective Laser Sintering. *J. Flex.Print. Electron*. 2022, 1 (2), 189-199.
- [29] Han, D. J.; Park, D. W. Flexible Neural Electrodes Using Novel Materials. *J. Flex. Print. Electron*. 2023, 2 (1), 47-60.
- [30] Kim, W.; Kwon, J.; Jung, S. 3D Integration of Flexible and Printed Electronics: Integrated Circuits, Memories, and Sensors. *J. Flex.Print. Electron*. 2023, 2 (2), 199-210.
- [31] Jung, H.; Lee, W.; Kang, J. Recent Progress in Printing Conductive Materials for Stretchable Electronics. *J. Flex. Print. Electron*. 2022, 1 (2), 137-153.
- [32] Sadeqi, A.; Kiaee, G.; Zeng, W.; Rezaei Nejad, H.; Sonkusale, S. Hard Polymeric Porous Microneedles on Stretchable Substrate for Transdermal Drug Deliv. *Sci. Rep*. 2022, 12 (1), 1853.
- [33] Huang, D.; Li, J.; Li, T.; Wang, Z.; Wang, Q.; Li, Z. Recent Advances on Fabrication of Microneedles on the Flexible Substrate. *J. Micromech. Microeng*. 2021, 31 (7), 0730001.
- [34] Rajabi, M. Flexible and Stretchable Microneedle Patches with Integrated Rigid Stainless Steel Microneedles for Transdermal Biointerfacing. *PLoS One*. 2016, 11 (12), e0166330.
- [35] Economidou, S. N.; Douroumis, D. 3D Printing As a Transformative Tool for Microneedle Systems: Recent Advances, Manufacturing Considerations



- and Market Potential. *Adv. Drug Deliv. Rev.* 2021, 173, 60-69.
- [36] Economidou, S. N.; Lamprou, D. A.; Douroumis, D. 3D Printing Applications for Transdermal Drug Delivery. *Inter. J. Pharm.* 2018, 544 (2), 415-424.
- [37] Moga, K. A. Rapidly-Dissolvable Microneedle Patches via a Highly Scalable and Reproducible Soft Lithography Approach. *Adv. Mater.* 2013, 25 (36), 5060-5066.
- [38] Davis, S. P.; Landis, B. J.; Adams, Z. H.; Allen, M. G.; Prausnitz, M. R. Insertion of Microneedles Into Skin: Measurement and Prediction of Insertion Force and Needle Fracture Force. *J. Biomechanics.* 2004, 37 (8), 1155-1163.
- [39] Krieger, K. J.; Bertollo, N.; Dangol, M.; Sheridan, J. T.; Lowery, M. M.; O’Cearbhaill, E. D. Simple and Customizable Method for Fabrication of High-Aspect Ratio Microneedle Molds using Low-Cost 3D Printing. *Microsyst. Nanoeng.* 2019, 5 (1), 42.
- [40] Erkus, H. Innovative Transdermal Drug Delivery System Based on Amoxicillin-Loaded Gelatin Methacryloyl Microneedles Obtained by 3D Printing. *Materialia (Oxf).* 2023, 101700.
- [41] Ren, L. Flexible Microneedle Array Electrode using Magnetorheological Drawing Lithography for Bio-Signal Monitoring. *Sensors and Actuators, A: Physical.* 2017, 268, 38-45.
- [42] Zhao, Y.; Kim, A.; Wan, G.; Tee, B. C. K. Design and Applications of Stretchable and Self-Healable Conductors for Soft Electronics. *Nano Conver.* 2019. 6 (1), 25.