

MICROAGULHAS POLIMÉRICAS COMO SISTEMA PARA VETORIZAÇÃO DE FÁRMACOS

Data de aceite: 01/11/2023

Francisco Mayron de Sousa e Silva

Programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas (PPGCF), Universidade Federal do Piauí (UFPI), Teresina - PI

Ezequiel da Silva Ferreira

Curso de Farmácia da Universidade Federal do Piauí (UFPI), Teresina - PI

Sara da Silva Lima

Curso de Farmácia da Universidade Federal do Piauí (UFPI), Teresina - PI

Júlio César Viana de Carvalho Júnior

Curso de Farmácia da Universidade Federal do Piauí (UFPI), Teresina - PI

Giovanna Carvalho Sousa Silva

Programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas (PPGCF), Universidade Federal do Piauí (UFPI), Teresina - PI

Antonia Amanda Cardoso de Almeida

Universidade Federal do Piauí (UFPI), Teresina - PI

Lívio Cesar Cunha Nunes

Docente curso de graduação em Farmácia e do Programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas (PPGCF) da Universidade Federal do Piauí (UFPI), Teresina - PI

RESUMO: O avanço das terapias medicamentosas eficazes enfrenta desafios significativos, especialmente na busca por doses reduzidas e administração precisa para minimizar efeitos indesejados. As terapias convencionais, notadamente orais e parenterais, muitas vezes exigem doses elevadas para garantir concentrações terapêuticas nos tecidos-alvo. Nesse cenário, a entrega transdérmica de medicamentos surge como uma alternativa promissora. A barreira da pele, especialmente o estrato córneo (EC), representa um desafio, mas as Microagulhas (MNs) oferecem uma solução inovadora. Essas estruturas microscópicas penetram no EC, criando canais para transportar medicamentos, minimizando desconforto e danos aos tecidos. Elas variam de aço inoxidável a polímeros, permitindo a penetração de moléculas diversas. As MNs, ao superar as barreiras cutâneas, possibilitam a administração de fármacos com controle, eficácia e conforto aos pacientes. Seu potencial é notável para revolucionar a administração de medicamentos, oferecendo terapias mais eficazes e versáteis. Com o avanço contínuo na pesquisa e tecnologia, espera-se que essas microestruturas desempenhem um papel crucial na entrega de terapias farmacológicas e vacinas, impulsionando a medicina e melhorando a qualidade de

vida dos pacientes. Este estudo aprofundado sobre os sistemas transdérmicos e as MNs é uma referência vital para pesquisadores e profissionais, fornecendo insights valiosos para o progresso da farmacoterapia e ciência farmacêutica.

PALAVRAS-CHAVE: Microagulhas. Administração Transdérmica. Estrato Córneo. Barreira Cutânea. Farmacoterapia.

POLYMERIC MICRO NEEDLES AS A DRUG DELIVERY SYSTEM

ABSTRACT: The advancement of effective drug therapies faces significant challenges, especially in the pursuit of reduced doses and precise administration to minimize undesirable effects. Conventional therapies, notably oral and parenteral ones, often require high doses to ensure therapeutic concentrations in target tissues. In this scenario, transdermal drug delivery emerges as a promising alternative. The skin barrier, especially the stratum corneum (SC), poses a challenge, but Micro Needles (MNs) offer an innovative solution. These microscopic structures penetrate the SC, creating channels to transport drugs, minimizing discomfort, and tissue damage. They range from stainless steel to polymers, allowing the penetration of various molecules. MNs, by overcoming skin barriers, enable drug administration with control, efficacy, and comfort for patients. Their potential is remarkable in revolutionizing drug administration, offering more effective and versatile therapies. With continuous advancements in research and technology, these microstructures are expected to play a crucial role in delivering pharmacological therapies and vaccines, driving medicine forward, and enhancing patients' quality of life. This in-depth study on transdermal systems and MNs serves as a vital reference for researchers and professionals, providing valuable insights for the progress of pharmacotherapy and pharmaceutical science.

KEYWORDS: Microneedles. Transdermal Administration. Stratum Corneum. Skin Barrier. Pharmacotherapy.

1 | INTRODUÇÃO

Os pesquisadores, sobretudo aqueles da área de tecnologia farmacêutica, encaram desafios substanciais na busca por terapias medicamentosas mais eficazes. Um dos principais objetivos é encontrar alternativas que possibilitem aos pacientes o uso de doses reduzidas de medicamentos, ao mesmo tempo em que direcionam essas substâncias precisamente para os locais de ação desejados, minimizando assim os efeitos indesejados em outros tecidos. Além disso, há o desafio de reduzir a frequência de administrações diárias do medicamento, mantendo níveis eficazes e seguros da substância ativa em seu local de ação ao longo de todo o período (Prausnitz, 2012; Dias, 2013; Kim; Park; Lima; Lima; Takano, 2013; Reis *et al.*, 2014; Moraes, 2018; Uribe-Wandurraga *et al.*, 2020).

Essa busca ocorre em um cenário no qual as terapias medicamentosas convencionais, especialmente aquelas que usam as vias de administração oral e parenteral, requerem doses elevadas dos medicamentos. Isso é necessário para garantir que, após a absorção e a distribuição pelo organismo, a substância ativa alcance o tecido-alvo com concentrações

terapêuticas adequadas (Alexis *et al.*, 2008; Gelfuso *et al.*, 2015). Além disso, pode-se citar, a fim de exemplo, a entrega de peptídeos terapêuticos, como a insulina, que é administrada por via subcutânea e está relacionada com a necessidade de injeções diárias, o estresse fisiológico, a dor, a inconveniência, o custo, os riscos, a infecção, a incapacidade de lidar com a insulina e a deposição localizada de insulina, levando à hipertrofia local e à deposição de gordura nos locais de injeção necessitando (Kennedy, 1991; Dias, 2013).

Isso pode ser exemplificado através do metotrexato, que é um componente essencial no tratamento convencional da artrite reumatoide. Quando administrado por via oral, a biodisponibilidade desse fármaco é substancialmente limitada, resultando em quase 70% dos pacientes experienciando efeitos adversos gastrointestinais, tais como náuseas, vômitos e diarreia. A administração por meio de injeção, por sua vez, leva a uma rápida eliminação do metotrexato do organismo, sendo ainda prejudicada pela adesão reduzida dos pacientes, o que dificulta a autoadministração. Essa complexa situação culmina em um cenário em que aproximadamente 30% dos pacientes se veem obrigados a interromper o tratamento com metotrexato devido a tais efeitos colaterais (Xu *et al.*, 2023).

Nesse contexto, a entrega de medicamentos através da via transdérmica (VT) emerge como uma opção para a administração de moléculas terapêuticas, tanto para ação local quanto sistêmica. Isso se deve à capacidade dessa via de contornar o metabolismo de primeira passagem associado à administração oral (Khafagy *et al.*, 2007). Entretanto, é importante destacar que há limitações relacionadas à administração por VT, como o tamanho da molécula e a necessidade de que ela seja moderadamente hidrofóbica. Isso ocorre devido à presença da camada córnea, que representa a principal barreira para a absorção sistêmica de medicamentos aplicados topicamente (Martins; Veiga, 2002).

Diversos métodos têm sido estudados para superar as limitações impostas pela camada córnea. Entre esses métodos, a utilização de MNs (com tamanhos variando de 10 μm a 900 μm) surge como uma abordagem consideravelmente mais promissora. Essas agulhas são pequenas, minimamente invasivas e indolores. Quando aplicadas na pele, elas criam microcanais porosos que conseguem penetrar o EC, permitindo uma entrega transdérmica rápida ou controlada de um maior número de moléculas terapêuticas (Reis *et al.*, 2014; Hirobe *et al.*, 2015; Kearney *et al.*, 2016).

O objetivo deste capítulo é proporcionar uma análise abrangente e aprofundada sobre os sistemas de administração transdérmicos, com foco especial nos tipos de MNs utilizadas nesses sistemas. Além disso, este capítulo visa explorar a significância da vetorização de fármacos por meio de MNs, examinando como a massa molar (MM) dos fármacos influencia na eficácia da vetorização. Por meio de uma análise crítica e exemplos práticos, busca-se fornecer aos leitores uma compreensão aprofundada dos avanços mais recentes na administração transdérmica de fármacos, destacando a importância da vetorização eficaz e a relação intrincada entre a MM dos fármacos e sua capacidade de serem vetorizados por MNs.

Este capítulo visa ser uma referência essencial para pesquisadores, profissionais da

saúde e estudiosos interessados no desenvolvimento e na aplicação prática de sistemas inovadores de administração de fármacos, proporcionando insights valiosos para o progresso contínuo da farmacoterapia e da ciência farmacêutica.

2 | A PELE E OS SISTEMAS DE ADMINISTRAÇÃO TRANSDÉRMICOS

A pele desempenha um papel fundamental no organismo, cobrindo uma vasta superfície e funcionando como uma barreira vital contra diversos fatores externos, como produtos químicos, desidratação, radiação ultravioleta (UV) e agentes biológicos. Além disso, ela serve como uma rota significativa para a administração de medicamentos, possibilitando a entrega de substâncias com impacto local ou sistêmico. Sua permeabilidade pode ser influenciada por diversos fatores fisiológicos, como a integridade da pele, nível de hidratação, localização anatômica, gênero e certas condições médicas que podem causar irritação ou sensibilização da pele quando administradas por essa via (Badran; Kuntsche; Fahr, 2009; Tibbitt; Dahlman; Langer, 2016).

A pele pode ser estratificada em três camadas primordiais: a epiderme, que inclui o EC, a derme (uma camada intermediária) e a hipoderme (a camada mais interna) (Cheung; Das, 2014; Waghule *et al.*, 2019). É relevante enfatizar a significância do EC, a camada inicial da epiderme, no contexto dermatológico. Composto por células queratinizadas em estado não-vivo e envolto por uma matriz lipídica, o EC exibe uma espessura variável entre 5 e 15 μm , desempenhando um papel crucial como uma barreira altamente especializada no âmbito do transporte de agentes farmacológicos (Dias, 2013).

Ao serem aplicados topicamente, os agentes farmacêuticos enfrentam a transposição sequencial das camadas cutâneas. Após a penetração do EC, procede-se à travessia das camadas subsequentes, a saber: o estrato lúcido, o estrato granuloso, o estrato espinhoso e, por fim, o estrato germinativo. As últimas duas camadas mencionadas desempenham um papel preponderante na regeneração contínua da epiderme, confirmando assim sua responsabilidade vital na homeostase cutânea (Pezzini; Silva; Ferraz, 2007).

Este entendimento detalhado da estratificação epidérmica e da complexidade inerente à permeação de fármacos é fundamental para a formulação e otimização de abordagens terapêuticas tópicas, além de contribuir substancialmente para a compreensão global dos processos bioquímicos subjacentes à renovação epidérmica (Dias, 2013).

Os sistemas de administração de fármacos através da VT destacam-se de forma notável em comparação com outras abordagens. Essa modalidade oferece uma série de vantagens intrínsecas. Ao adotar a VT, é possível sustentar os níveis plasmáticos dos fármacos por um intervalo de tempo substancialmente prolongado. Essa característica se traduz em uma liberação dos princípios ativos que é não apenas controlada, mas também estendida, apresentando vantagens terapêuticas significativas (Naik; Kalia; Guy, 2000; Keleb *et al.*, 2010).

Entretanto, é importante reconhecer que a aplicação transdérmica enfrenta uma

limitação intrínseca. A pele, sendo a interface primordial entre o ambiente externo e o organismo, exerce a função de barreira, filtrando a entrada de substâncias. Como resultado, nem todos os fármacos possuem propriedades intrínsecas que favorecem a sua absorção através da pele. Essa realidade tem representado um desafio substancial no progresso da pesquisa e desenvolvimento de sistemas transdérmicos inovadores (Naik; Kalia; Guy, 2000).

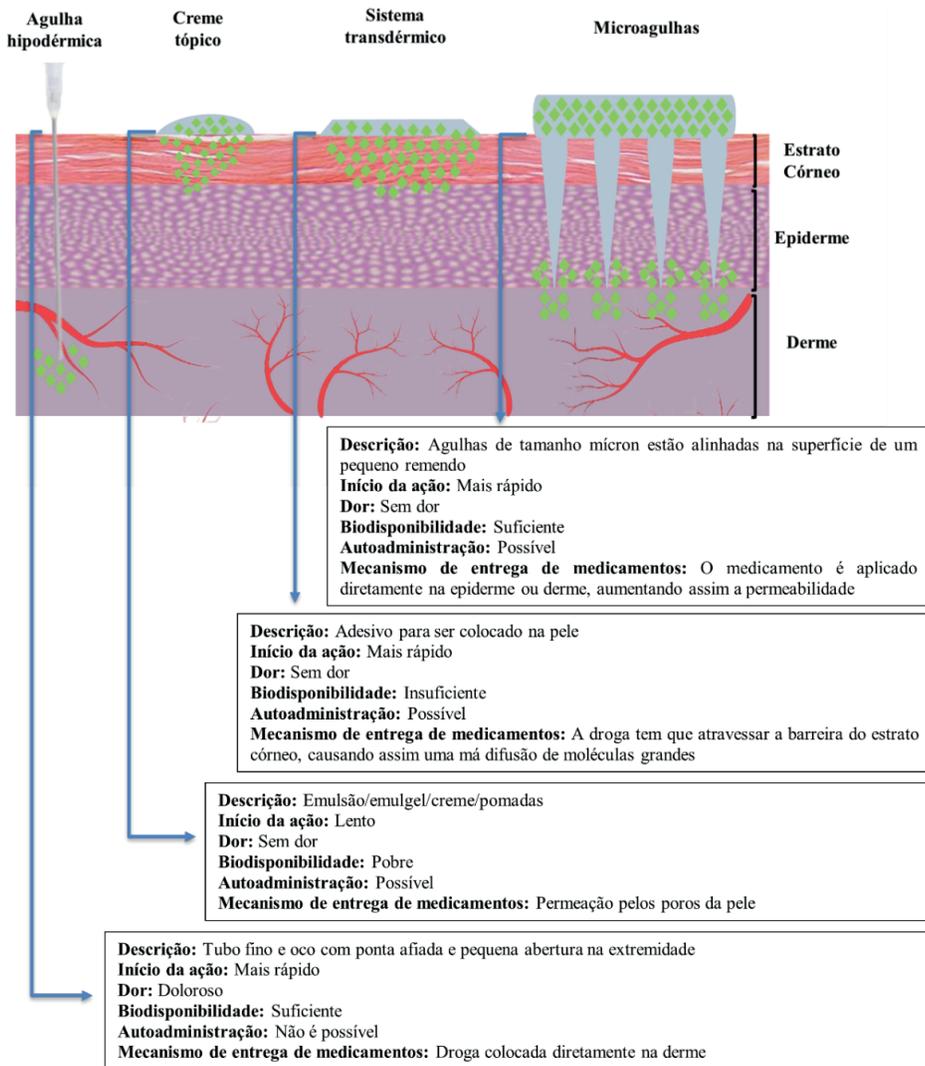
A superação dessas limitações demanda uma compreensão profunda da interação entre os fármacos e a barreira cutânea, além de uma abordagem perspicaz no desenho de sistemas que potencializem a permeação cutânea. A busca incessante por novas formulações e estratégias de entrega tem sido a força motriz por trás dos avanços contínuos na área dos sistemas transdérmicos. Ao elucidar os mecanismos subjacentes à absorção cutânea e explorar abordagens criativas, é possível vislumbrar um futuro promissor para a superação das atuais limitações e a materialização de sistemas transdérmicos mais eficazes e versáteis (Keleb *et al.*, 2010).

Além da influência da pele, é imperativo reconhecer que a permeação de fármacos é intrinsecamente moldada pelas suas propriedades físico-químicas e pela maneira como interagem quando integrados a um sistema farmacêutico adequado. Nesse sentido, a abordagem individualizada é crucial, com cada par fármaco/sistema terapêutico sendo meticulosamente avaliado desde os estágios iniciais de pré-formulação. Somente por meio dessa abordagem fundamentada e criteriosa é possível estabelecer as bases para o subsequente estudo de permeação cutânea e eficácia (Silva *et al.*, 2010).

A permeação da tecnologia MNs na circulação sistêmica através da microcirculação presente na região dérmica permite a injeção precisa de medicamentos terapêuticos em locais especificados abaixo da pele. Isso significa que a tecnologia MNs pode mudar os cuidados de saúde (Queiroz *et al.*, 2020). Este sistema pode penetrar o EC, mas não a uma profundidade suficiente para estimular as terminações nervosas na derme. Isso permite uma administração quase indolor de medicamentos (Kim; Park; Prausnitz, 2012).

Na Figura 1 pode-se observar a comparação entre creme tópico, adesivo transdérmico, agulha hipodérmica e sistemas de administração de medicamentos com MNs a fim de ilustrar as o avanço tecnológico e as características de cada sistema.

Figura 1 – Comparação entre creme tópico, adesivo transdérmico, agulha hipodérmica e sistemas de administração de medicamentos com MNs.



Fonte: Adaptado de Waghule *et al.*, 2019.

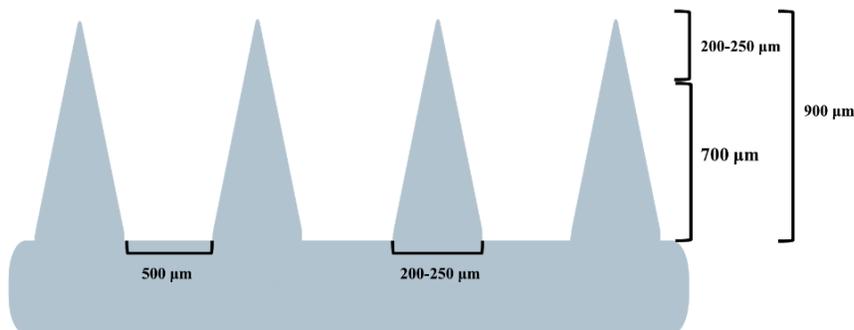
3 | ESTUDO DAS MNS

MNs consistem em estruturas diminutas que se assemelham a agulhas em escala reduzida. Seu propósito é atravessar da epiderme, visando transportar medicamentos, substâncias terapêuticas ou outros compostos bioativos diretamente para a pele ou para as camadas subjacentes, com o intuito de minimizar desconforto, dor e danos aos tecidos (Gill *et al.*, 2008; Lima; Lima; Takano, 2013; Waghule *et al.*, 2019).

É importante destacar que a formulação da extremidade das MNs, a qual contém o princípio ativo farmacêutico, deve ser compatível com as características físico-químicas do medicamento, mantendo também uma resistência mecânica adequada e uma viscosidade suficientemente baixa para preencher completamente o espaço da microescala do molde, sem a formação de bolhas de ar. O substrato de base, que não contém qualquer substância ativa, pode ter uma viscosidade maior do que a da extremidade da MNs, pode ser menos resistente mecanicamente ou pode ser feito de um material insolúvel em água, excluindo assim as MNs sólidas (Raphael *et al.*, 2016).

Suas dimensões características normalmente abrangem uma altura de 900 μm (com 700 μm correspondendo à altura da coluna e 200 μm à altura da ponta em formato de pirâmide), enquanto a largura da base da agulha é de 250 μm . O espaçamento entre as MNs na base é de aproximadamente 500 μm , e o diâmetro da base das próprias MNs é de 250 μm (Figura 2) (Khafagy *et al.*, 2007; Zhang; Dalton; Jullien, 2009; Kim; Park; Prausnitz, 2012; Reis *et al.*, 2014).

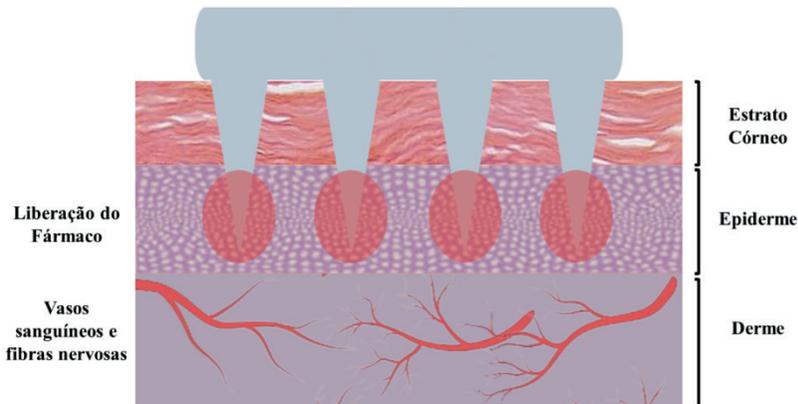
Figura 2 - Dimensões das MNs.



Fonte: Elaborado pelos autores.

As dimensões mencionadas são apropriadas para penetrar nas camadas do EC e da epiderme, criando aberturas microscópicas, sem afetar as terminações nervosas localizadas na derme, resultando na ausência de desconforto durante o procedimento. O EC, uma camada da epiderme, é composto por células queratinizadas sem vida envolvidas por uma matriz lipídica. Sua espessura pode variar de 5 a 15 μm , desempenhando um papel fundamental como uma barreira na absorção e transporte de fármacos através da pele (Figura 3) (Reis *et al.*, 2014). Devido às várias camadas do EC, um fármaco administrado topicamente deve atravessar sucessivamente o estrato lúcido, o estrato granuloso, o estrato espinhoso e, por fim, o estrato germinativo. Estas duas últimas camadas são responsáveis pela renovação contínua da epiderme (Dias, 2013).

Figura 3 - Ação das MNs na pele.



Fonte: Elaborado pelos autores.

As MNs têm ganhado destaque crescente como uma abordagem inovadora para melhorar a administração de medicamentos. Elas oferecem a capacidade de fornecer moléculas de forma rápida e concentrada, utilizando MNs de dissolução rápida, bem como possibilitam a entrega controlada de longo prazo por meio do encapsulamento prévio de medicamentos antes da formulação das MNs ou por meio do carregamento direto em MNs biodegradáveis. No entanto, para aplicações que exigem entrega sustentada, é necessário que os adesivos de MNs permaneçam na pele por um período prolongado, que pode se estender por horas ou até mesmo dias. Esses longos tempos de inserção podem apresentar desafios ainda não completamente compreendidos (Hirobe *et al.*, 2015; Vora *et al.*, 2017).

Pequenas agulhas individuais têm sido feitas à mão para fins de pesquisa há décadas e já na década de 1970 foram produzidas matrizes de MNs com baixo custo para administração de medicamentos. No entanto, foi somente na década de 1990 que a indústria microeletrônica forneceu as ferramentas de microfabricação necessárias para tornar as MNs adequadas para aplicações farmacêuticas (Wilke *et al.*, 2005; Handy; Yao; Wollman, 2016; Madou, 2018).

As primeiras agulhas produzidas com as ferramentas da microeletrônica foram fabricadas em silício e ao longo do tempo apresentaram diversas apresentações com formatos e tamanhos, conforme necessário para diferentes aplicações e métodos de fabricação baseados nas técnicas microfabricação de adição, remoção e cópia de microestruturas utilizando processos fotolitográficos, gravação em silício, corte a laser, galvanoplastia de metal, eletropolimento de metal e micromoldagem (Kim; Park; Prausnitz, 2012). Atualmente, existem basicamente cinco diferentes tipos de MNs utilizadas para a entrega do fármaco: sólidas, revestidas, dissolúveis, ocas e de hidrogel (Kim; Park; Prausnitz, 2012).

As MNs apresentam uma gama de possibilidade de aplicações nas áreas da medicina. Estudos demonstram suas aplicações associada a nanopartículas (Vora *et al.*, 2017), como dispositivos para administração de vacinas (Kim; Park; Prausnitz, 2012), como dispositivo responsivo a enzimas para infecção bacteriana e cicatrização acelerada de feridas diabéticas (Wu *et al.*, 2023), para administração de albumina sérica bovina (Demir; Akan; Kerimoglu, 2013) e insulina (Zhang *et al.*, 2018), como dispositivo de vetorização de fármacos no tratamento da malária (Volpe Zanutto *et al.*, 2019), da artrite reumatoide (JIANG *et al.*, 2023), para cicatrização de úlceras orais (Zeng *et al.*, 2023) e no tratamento sustentado da espasticidade relacionada à esclerose múltipla (Verana; Tijani; Puri, 2023a).

Além disso, podem ser aplicadas na área da dermatologia e estética com o intuito de estimular a produção de colágeno no tratamento de cicatrizes deprimidas e rugas (microagulhamento) (Lima; Lima; Takano, 2013) e na administração de medicamentos ao olho, especialmente através do espaço supracoroidal (Patel; Edelhauser; Prausnitz, 2011).

Nesse contexto, as MNs demonstram uma aplicação promissora ao manterem a concentração do medicamento na corrente sanguínea constante, proporcionando um maior controle e segurança na dosagem. Além disso, podem ser facilmente autoadministradas, o que facilita a adesão ao tratamento, uma vez que o adesivo pode permanecer na pele por um longo período. Elas são indolores, bem aceitas, especialmente por crianças e idosos, e oferecem uma alternativa para pacientes com disfagia, evitando as inconveniências e os riscos associados à administração intravenosa (Choi *et al.*, 2017)

Além disso, eliminam a variabilidade na biodisponibilidade observada com a terapia oral, reduzem os efeitos colaterais e a frequência de doses necessárias. O cumprimento do regime terapêutico por parte do paciente é melhorado quando seguido corretamente (Li *et al.*, 2019). Além disso, as MNs proporcionam uma rápida cicatrização devido aos pequenos orifícios na camada superficial da pele, o que ajuda a prevenir infecções (Choi *et al.*, 2017).

No entanto, é importante destacar que as MNs, assim como qualquer outro sistema de entrega de medicamentos, apresentam potenciais desvantagens em relação a outras formas de administração. Por exemplo, o ingrediente farmacêutico ativo e os excipientes podem induzir reações adversas na pele, especialmente quando a forma de administração entra em contato prolongado com a pele. A reação mais comum associada ao uso do adesivo é a dermatite irritante, um efeito adverso cutâneo. Para mitigar a irritação, é recomendado alternar o local de aplicação (Garg; Baveja, 2014).

Uma perspectiva de grande relevância reside no potencial do processo de administração transdérmica de medicamentos para o tratamento e prevenção de doenças crônicas (Lei *et al.*, 2022; Abd-El-Azim *et al.*, 2023; Lin *et al.*, 2023; Shukla *et al.*, 2023; Verana; Tijani; Puri, 2023). Isso se deve à capacidade das MNs de serem associadas a medicamentos encapsulados em nanoestruturas, que se dissolvem e liberam as nanopartículas contendo os princípios ativos quando aplicadas. O objetivo é aprimorar ainda mais esse método, que se assemelha a um adesivo colocado sobre a pele. Nesse

processo, as MNs penetram a epiderme, dissolvendo-se nos fluidos cutâneos, possibilitando que as substâncias alcancem as células do sistema imunológico e desencadeiem uma resposta imunológica (Garg; Baveja, 2014).

4 | TIPOS DE MNS

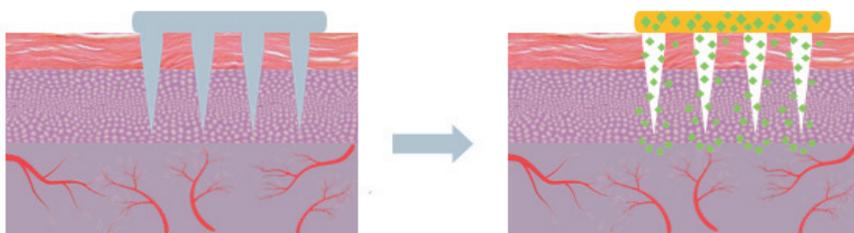
As MNs podem ser classificadas como ocas que são consideradas como agulhas hiperdêrmicas comuns, mas que possuem comprimento reduzido. A do tipo sólida que é utilizada para formar canais na pele. As MNs revestidas que são formadas por aço inoxidável e permitem a dispersão de nano e micropartículas farmacológicas e as que são constituídas por polímeros que podem ser solúveis, insolúveis ou formadores de hidrogel que são essenciais na penetração de moléculas de diversos tamanhos e formatos (Jacoby *et al.*, 2015).

4.1 MNs sólidas

As MNs sólidas são utilizadas principalmente para pré-tratar a pele. Apresentam-se como as mais importantes em tratamentos que requerem uma alta biodisponibilidade do fármaco, são responsáveis pela formação de poros que auxiliam na penetração das partículas. Elas possuem pontas pontiagudas que serão responsáveis pela criação de canais de tamanhos micrométricos, que tornam possível o contato direto entre o medicamento e a camada da pele o que garante a maior permeabilidade da substância (Figura 4) (Waghule *et al.*, 2019b).

São utilizadas para administração de drogas por difusão passiva e possuem em média altura de 158 μm e largura de 110,5 μm . Entretanto, posteriormente foi realizado um teste com MNs de silício sólido nas quais as dimensões apropriadas obtidas foram 250 μm de altura por 52,8 μm de largura, apresentando como aspecto imprescindível ângulo de ponta de aproximadamente 24,5° e diâmetro de 45 μm . Elas possuem uma ponta retangular em forma de copo o que permitiu a deposição do medicamento (Reis *et al.*, 2014).

Figura 4 – MNs Sólidas



Fonte: Elaborado pelos autores.

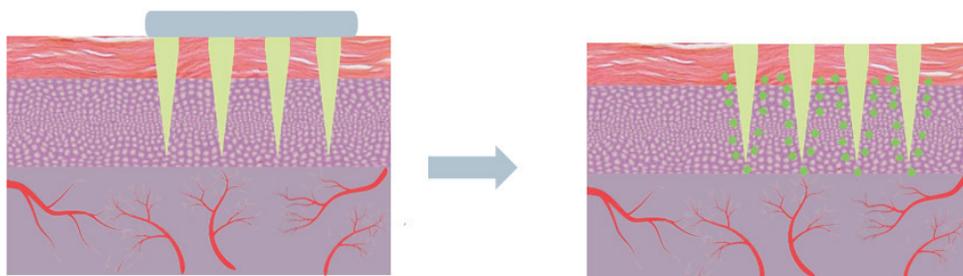
Dentre os possíveis problemas do uso dessas MNs, temos o fechamento tardio desses microcanais que podem permitir a passagem de substâncias tóxicas ou a entrada de microrganismos nocivos ao paciente. Essa permeabilidade de substâncias estranhas gera a fragilização do sistema imune o que desencadeia respostas imunes inesperadas (Sharma *et al.*, 2017).

No entanto, entre os benefícios apresentados por esse meio de administração de medicamentos é importante salientar a redução do vazamento de medicamentos, o que aumenta a distribuição da droga para o tecido-alvo e permite uma resposta rápida e eficiente. Ademais, essas MNs possuem um baixo custo o que permite de maneira geral um acesso mais diversificado e facilitado por parte da população (Bora *et al.*, 2008).

4.2 MNs Dissolúveis

As MNs Dissolúveis (Figura 5) são aquelas produzidas por polímeros biodegradáveis encapsulando o medicamento no polímero. Possui grande vantagem pois apresenta apenas uma etapa de aplicação do medicamento. A distribuição de fármacos é rápida e eficaz, e possui grande importância evitando irritação da pele (Waghule *et al.*, 2019).

Figura 5 – Representação ilustrativa de MNs dissolúveis.



Fonte: Elaborado pelos autores.

Por serem constituídas por polímeros de cadeias longas e repetidas quando introduzidas na pele apresentam-se resistentes. Desse modo, não se curvam e não se quebram até que o medicamento seja disperso na pele (Prausnitz, 2017).

Trata-se de uma forma de administração sustentável já que quando aplicada dissolve-se e libera nanopartículas na pele. Dessa forma, evita que haja risco de resíduo biológico. Quando comparada com as sólidas e as revestidas apresentam-se mais eficientes, isso se deve a quantidade superior de dose de fármaco que pode ser retida nessas MNs (Reis *et al.*, 2014).

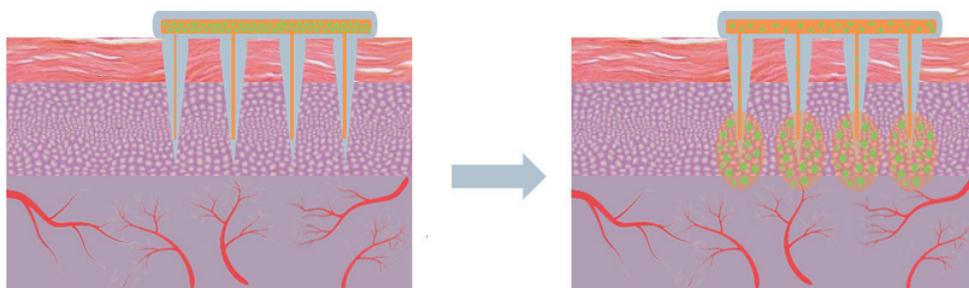
Entretanto, comportamentos inesperados podem acontecer devido a interação entre o fármaco e o polímero (PVA), que altera a velocidade de liberação das partículas e diminui

a interação entre o PVA e água. Dessa forma, a eficácia deste tratamento é reduzida de forma significativa (Moraes, 2018).

4.3 MNs com Canais

As MNs ocas ou com canais são semelhantes as agulhas hipodérmicas (Figura 6). No entanto possuem uma grande vantagem, são indolores e apresentam maior precisão na dosagem. Permitem a administração de medicamento através da injeção de fluido. Podem ser formadas por matérias como silício, metais, vidro, polímeros e cerâmica (Moraes, 2018).

Figura 6 – MNs com Canais.



Fonte: Elaborado pelos autores.

Essas MNs se utilizam de formulações líquidas já existentes, mas perde-se a capacidade de utilizar formulações sólidas, que são formas mais estáveis e convenientes para entrega por via dos adesivos. Os fármacos podem ser injetados através do orifício das MNs, garantindo-lhe como vantagem principal fluxo modulável, infusão lenta e entrega gradativa e variável (Pezzini; Silva; Ferraz, 2007).

São compostas principalmente por substâncias de elevada massa molecular, como proteínas e vacinas. Como possuem buracos nas pontas quando inseridas na pele depositam o medicamento na epiderme ou na camada superior da derme. Nessas MNs a manutenção do fluxo constante é imprescindível. Dessa forma, o diâmetro ideal é de grande importância para o tratamento (Waghule *et al.*, 2019).

A utilização desta técnica é empregada na colheita de sangue para exames laboratoriais de forma indolor e liberação de medicamentos em áreas mais complexas como a esclera ocular, proporcionando um tratamento simples e menos invasivo e evitando possíveis complicações posteriores. O estudo conduzido por Reis e colaboradores (2014) tem como objetivo a utilização desse método para administrar insulina em pacientes diabéticos.

Ensaios clínicos realizados por Gupta, Felner e Prausnitz (2009), demonstram que a utilização de MNs ocas na pele à uma profundidade de 1 mm constitui uma absorção rápida e eficiente da insulina o que resulta na diminuição dos níveis de glicose. Ademais, relatou-se que os pacientes não apresentaram reações adversas o que corroborou para indicar que o procedimento é seguro e indolor (Reis *et al.*, 2014).

4.4 MNs em Matriz

Matrizes MNs permitem que substâncias, principalmente medicamentos de uso tópico, sejam aplicadas na camada mais externa da pele, o EC. Essa é uma abordagem menos invasiva e eficaz que não apresenta riscos suscetíveis e é fácil de usar (Anis *et al.*, 2023).

A avaliação das propriedades mecânicas dos arranjos das MNs é imprescindível para o desenvolvimento e eficácia dessa metodologia. A compreensão de matrizes em substrato como a pele, avalia de forma sistêmica a força de penetração necessária para cada matriz. Além disso, parâmetros físico-químicos como a propriedade do material de suporte, resistência da matriz e rigidez são determinantes na escolha e produção dessas MNs (Larrañeta *et al.*, 2016; Li *et al.*, 2023).

Em um pesquisas desenvolvidas por cientistas da Universidade de Greenwich foram realizadas arranjos de MNs poliméricas impressas em 3D com objetivo central de proporcionar a entrega eficaz de cisplatina para tratamento de câncer. A partir de estudos tomográficos de coerência óptica (OCT) tornou-se possível avaliar a penetração de protótipos cruzados impressos na pele suína. A OCT fornece um amplo espectro de dados acerca da penetração de MNs na pele. Dessa forma, foi possível observar a produção de um conjunto de perfurações uniformes e reprodutíveis. A partir dessa ferramenta observou-se uma penetração de aproximadamente 80% na pele suína (Uddin *et al.*, 2020).

5 | MNS PARA VETORIZAÇÃO DE FÁRMACOS

A Tabela 1 a seguir condensa os resultados de estudos que descrevem a aplicação das MNs na vetorização de fármacos. Os resultados apresentados abrangem uma ampla gama de fármacos, demonstrando a versatilidade das MNs como uma ferramenta promissora para otimizar a administração de terapias farmacológicas. As MNs têm emergido como uma tecnologia promissora no campo da vetorização de fármacos, representando uma abordagem inovadora para melhorar a eficácia e a precisão na entrega de medicamentos. A literatura científica tem documentado uma série de benefícios associados ao uso de MNs na vetorização de fármacos (Pere *et al.*, 2018; Roy *et al.*, 2019; Economidou *et al.*, 2019; Ananda *et al.*, 2021; Anjani *et al.*, 2021; Volpe-Zanutto *et al.*, 2021).

As MNs permitem uma administração precisa de doses terapêuticas minimizando os efeitos colaterais indesejados. Além disso, a vetorização de fármacos por meio de

MNs pode ser especialmente benéfica em populações sensíveis, como crianças e idosos, tornando a administração de medicamentos menos invasiva e mais aceitável (Roy *et al.*, 2019; Economidou *et al.*, 2019; Ananda *et al.*, 2021).

A eficácia no uso destas MNs permite a passagem de substâncias que apresentam baixa massa molecular, como a calcéina, e macromoléculas como a insulina e albumina sérica bovina. Dessa forma, o uso deste tratamento permite uma alta disponibilidade do medicamento e uma facilidade de aplicabilidade (Van Der Maaden; Jiskoot; Bouwstra, 2012; Tuan-Mahmood *et al.*, 2013).

Tabela 1 - Fármacos Vetorizados por MNs em Diferentes Contextos Clínicos.

Local	Fármaco	Autor/ano
Transdérmica	Aciclovir	(Al-Badry; Al-Mayahy; Scurr, 2023)
Transdérmica	Ácido hialurônico carregado de minoxidil	(Kim <i>et al.</i> , 2022)
Transdérmica	Albumina sérica bovina	(Demir; Akan; Kerimoglu, 2013)
Ocular	Anfotericina B	(Roy <i>et al.</i> , 2019)
Transdérmica	Arteméter	(Volpe-Zanutto <i>et al.</i> , 2019)
Transdérmica	Arteméter e lumefantrina	(Volpe-Zanutto <i>et al.</i> , 2021)
Intradérmica	Aspirina	(Wang <i>et al.</i> , 2023)
Transdérmica	Carboplatina	(Chen <i>et al.</i> , 2022)
Ocular	Ciclosporina	(Datta <i>et al.</i> , 2022)
Intravítrea	Dexametasona	(Matadh <i>et al.</i> , 2023)
Transeccleral	Dexametasona	(Alimardani <i>et al.</i> , 2023)
Transdérmica	Doxorrubicina	(Nguyen <i>et al.</i> , 2018)
Transdérmica	Doxorrubicina e docetaxel	(Bhatnagar <i>et al.</i> , 2019)
Intranasal	Ergotamina e cafeína	(Dali; Shende, 2023)
Intradérmica	Etravirina	(Rojekar <i>et al.</i> , 2021)
Transdérmica	Hidroquinona	(He <i>et al.</i> , 2023)
Transepidérmica	Iloperidona complexada	(Bhadale; Londhe, 2022)
Intradérmica	Imiquimod	(Sabri <i>et al.</i> , 2020)
Transdérmica	Imiquimod	(Liang <i>et al.</i> , 2021)
Transdérmica	Insulina	(Chen <i>et al.</i> , 2020)
Transdérmica	Insulina	(Zhang <i>et al.</i> , 2018)
Transdérmica	Insulina	(Pere <i>et al.</i> , 2018)
intradérmica	Insulina	(Economidou <i>et al.</i> , 2019)
Transdérmica	Levonorgestrel	(Li <i>et al.</i> , 2022)
Transdérmica	Melitina	(Du <i>et al.</i> , 2021)
Transdérmica	Primaquina	(Ananda <i>et al.</i> , 2021)
Transdérmica	Resveratrol	(Liu <i>et al.</i> , 2023)
Transdérmica	Rifampicina, isoniazida, pirazinamida e etambutol,	(Anjani <i>et al.</i> , 2021)

Fonte: Elaborado pelos autores.

A análise dos dados apresentados na tabela revela uma ampla variedade de fármacos que foram vetorizados por meio de MNs em diferentes contextos clínicos. Observa-se que a administração transdérmica é a rota predominante para muitos fármacos, incluindo Aciclovir, Arteméter, Carboplatina, Doxorubicina, Insulina, Levonorgestrel e outros. Isso destaca a eficácia e versatilidade das MNs como um método de administração transdérmica, permitindo a entrega controlada e sistemática de uma variedade de substâncias medicamentosas. Além disso, nota-se que alguns fármacos, como Anfotericina B e Ciclosporina, foram vetorizados especificamente para aplicações oculares, indicando o potencial das MNs no tratamento de condições oftalmológicas.

A presença de fármacos como Insulina em várias formas de vetorização (transdérmica e intradérmica) ressalta a importância contínua da pesquisa nesse campo, visando aprimorar a administração de medicamentos para pacientes com diabetes. Além disso, a combinação de fármacos, como Rifampicina, Isoniazida, Pirazinamida e Etambutol, vetorizados por MNs, sugere avanços significativos na terapia antimicrobiana. Esses dados destacam não apenas a diversidade de fármacos que podem ser vetorizados por MNs, mas também indicam o potencial dessa tecnologia em diversas áreas clínicas, desde tratamentos transdérmicos convencionais até terapias oculares e intradérmicas, promovendo assim a inovação e aprimoramento contínuo no campo da administração de medicamentos.

6 | MASSA MOLECULAR DE FÁRMACOS VETORIZADOS POR MNS

A administração de medicamentos por meio de MNs poliméricas é uma área fascinante e em rápido desenvolvimento na ciência farmacêutica e biomédica. No entanto, aspectos como a natureza do fármaco e o tipo de formulação farmacêutica precisam ser considerados, pois interferem na absorção percutânea (Swart et al., 2005).

Uma baixa massa molecular e solubilidade adequada em meios hidrofílicos e hidrofóbicos são propriedades ideais para facilitar a absorção percutânea. No entanto, a quantidade que penetra na pele é frequentemente influenciada pelo tipo específico de medicamento utilizado (Brain et al., 2007).

Portanto, ao projetar sistemas de entrega de medicamentos baseados em MNs poliméricas, é importante considerar a massa molecular do fármaco-alvo. Em alguns casos, podem ser necessárias estratégias de formulação específicas, como o uso de tecnologias de nanotransporte ou modificação química do fármaco, para melhorar a capacidade de entrega com massas moleculares mais elevadas. Cada fármaco e sistema de entrega de MNs precisa ser avaliado caso a caso para determinar sua eficácia e segurança.

Nesse sentido, foi realizada uma busca na plataforma Pubchem (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>) para avaliar a massa molecular em gramas por mol (g/mol) visto que fármacos com menor massa molecular são mais promissores para vetorização através de MNs poliméricas (Tabela 2).

Tabela 2 - Massa molecular de fármacos Vetorizados por MNs descritos na literatura segundo a Pubchem.

Fármaco	Nome IUPAC	Forma molecular	Massa Molecular
Aciclovir	2-Amino-1,9-dihidro-9-[(2-hidroxi-etoxi)metil]-6H-purin-6-ona	$C_8H_{11}N_5O_3$	225,2 g/mol
Ácido hialurônico carregado de Minoxidil	Ácido (2S,3R,4R,5S,6R)-3-[(2S,3R,4R,5S,6R)-3-acetamido-5-(carbamoiloxi)-2,4,6-trihidroxi-6-(hidroximetil)oxanoiloxi]oxano-2,4,6-triole 6-(1-Piperidinil)-2,4-pirimidinediamina	$(C_{14}H_{21}NO_{11})_n$ $C_9H_{15}N_5O$	765.62g/mol e 209.25g/mol
Albumina sérica bovina	Não possui IUPAC	Não especificado	Não especificado
Anfotericina B	(1R,3S,5R,6R,9R,11R,15S,16R,17R,18S,19E,21E,23E,25E,27E,29E,31E,33R,35S,36R,37S)-33-[(3-Amino-3,6-didesoxi-beta-D-mannopiranosil)oxi]-1,3,5,6,9,11,17,37octahydroxy-15,16,18-trimethyl-13-oxo-14,39dioxabicyclo[33.3.1]nonatriaconta-19,21,23,25,27,29,31-heptaen-36-carboxylic acid	$C_{47}H_{73}NO_{17}$	924,1 g/mol
Arteméter	(3R,5aS,6R,8aS,9R,10S,12R,12aR)-10-metilamino-3,5a,6,9,12,12a-hexahidro-2,6-metano-5H-pirano[2,3-b] [1,4] dioxepin-5-ona	$C_{16}H_{26}O_5$	298,37 g/mol
Arteméter e lumefantrina	(3R,5aS,6R,8aS,9R,10S,12R,12aR)-10-metilamino-3,5a,6,9,12,12a-hexahidro-2,6-metano-5H-pirano[2,3-b] [1,4] dioxepin-5-ona e (R,9R,10R,13S,14S,17R)-17-acetil-13-((2R,4S,5S)-5-(dibutilamino)tetraidro-2H-piran-2-il)-10,11-dimetil-2,3,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-tetradecaidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-3,11-diona	$C_{16}H_{26}O_5$ $C_{30}H_{32}Cl_3NO_2(C_{14}H_{19}NO)$	298,37 g/mol e 528.9g/mol
Aspirina	Ácido 2-(acetiloxi)benzoico	$C_9H_8O_4$	180,16 g/mol
Carboplatina	cis-Diaminodicloroplatinum(II)	$C_6H_{12}Cl_2N_2Pt$	371,25 g/mol
Ciclosporina	(3S,6S,9S,12R,15S,18S,21S,25aS)-15-[(2R,4R,5S,6R)-5-[(E,3S)-3,5-dihidroxi-2-[(1R,3R,4aS,7S,8S,10R,12S,14aR)-1,3,8-trihidroxi-10-metil-11,12-dioxo-1,2,3,4,6,7,8,11-octahidrotetraceno-4a-yl]ciclopent-2-en-1-yl]-4-metilhexan-2-yl]-1,3,6,9,12,18-hexaóxio-11-(2-propenil)-1,4,7,10,13,16,19-heptazaciclotricos-21-iloxi]heptadecan-25-iloxi)-3-metil-2,5,8,11,14,17,20-heptaóxio-1,4,7,10,13,16,19-heptazaciclohenicosan-21-oato	$C_{62}H_{111}N_{11}O_{12}$	1202,6 g/mol
Dexametasona	(8S,9R,10S,11S,13S,14S,16R,17R)-9-fluor-11,17-dihidroxi-10,13,16-trimetil-6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-dodecahidro-3H-ciclopenta[a]fenantren-3,17-diona	$C_{22}H_{29}FO_5$	392,5 g/mol

Doxorrubicina	(8S,10S)-10-[(3-amino-2,3,6-tridesoxi- alpha-L-arabino-hexopiranosil) oxi]-7,8,9,10-tetrahidro-6,8,11- trihidroxi-8-(hidroxyacetyl)-1-metil-5,12- naphthacenedione	$C_{27}H_{29}NO_{11}$	543,5 g/mol
Doxorrubicina e docetaxel	(8S,10S)-10-[(3-amino-2,3,6-tridesoxi- alpha-L-arabino-hexopiranosil) oxi]-7,8,9,10-tetrahidro-6,8,11- trihidroxi-8-(hidroxyacetyl)-1-metil-5,12- naphthacenedione e (2aR,4S,4aS,6R,9S,11S,12S,12aR,12 bS)-12b-(acetyloxy)-12-(benzoyloxy)- 2a,3,4,4a,5,6,9,10,11,12,12a,12b- dodecahidro-4,6,9,11,12a-pentahidroxi- 4a,8,13,13-tetrametil-5-oxo-7,11-metano- 1H-ciclopenta[a]naphthaceno[2,3,4-bcd] indeno[1,2-f]quinoxaline-1,10,13-trione	$C_{27}H_{29}NO_{11}$ e $C_{43}H_{53}NO_{14}$	543,5 g/mol e 807,9g/mol
Ergotamina e caféina	Não possui IUPAC e 1,3,7-Trimetilxantina	$C_{33}H_{35}N_5O_5$ e $C_8H_{10}N_4O_2$	581,7 g/mol e 194,19g/mol
Etravirina	4-[[6-Amino-5-bromo-2-(4-ciclopropil- benzenossulfonilamino)-pirimidin-4-il] amino]-fenoxi]-benzenossulfonamida	$C_{20}H_{15}BrN_6O_3S_2$	435,3g/mol
Hidroquinona	1,4-Benzenodiol	$C_6H_6O_2$	110,11g/mol
lloperidona	1-[4-[3-[4-(6-fluorobenzo[d]isoxazol-3- il)-1-piperidil]propil]piperazinil]-1H-indol- 2-ona	$C_{24}H_{27}FN_4O_3$	426,5g/mol
Imiquimod	1-(2-Metilpropil)-1H-imidazo[4,5-c] quinolin-4-amina	$C_{14}H_{16}N_4$	240,3g/mol
Insulina Humana	Não possui IUPAC	Não especificado	5808 g/mol
Levonorgestrel	(8R,9S,10R,13S,14S,17R)-13-ethyl-17- ethynyl-11-methylidene-18,19-dinor-17- pregna-4,15-dien-20-yn-3-one	$C_{21}H_{28}O_2$	312,4g/mol
Melitina	Não possui IUPAC	Não especificado	Não especificado
Primaquina	6-Metoxi-8-[(4-amino-1-metilbutil)amino]- 4-quinolinol	$C_{15}H_{21}N_3O$	259,35g/mol
Resveratrol	5-[(1E)-2-(4-Hidroxyfenil)etenil]-1,3- benzenodiol	$C_{14}H_{12}O_3$	228,24g/mol
Rifampicina, isoniazida, pirazinamida e etambutol	(7S,9E,11S,12R,13S,14R,15R,16R,1 7S,18S,19E,21E,23Z,25E,27E,29E, 31E,33R,35S,36R,37S)-11,17,32,33- tetraidro-10,12,18,30-tetraidroxi-6- metil-3,11,14,23,27-pentoxi-23,25-epoxi- 9,15,18,26-tetrametoxi-13,17,19,21,25- pentametil-5,7,11,13,17,23,25,27- tetracosanona-36-carboxílico e Isonicotinohidrazida e Pirazina-2- carboxamida e (2S,2'S)-2,2'- Ethylenebis(iminocarbonyloxy)) bis(ethylamine)	$C_{43}H_{58}N_4O_{12}$ e $C_6H_7N_{30}$ e $C_5H_5N_3O_2$ e $C_{14}H_{24}N_4O_2$	822,9g/mol e 137,14g/mol e 123,11g/mol e 204,31g/mol

Fonte: Elaborada pelos autores.

A análise da tabela que descreve a massa molecular dos fármacos vetorizados por MNs, conforme dados da Pubchem, oferece insights valiosos sobre a relação entre a massa molecular e a vetorização eficaz dessas substâncias. Conforme sugerido na literatura, observa-se uma tendência clara de que substâncias com menor massa molecular tendem a ser mais propensas a uma vetorização bem-sucedida através das MNs. Fármacos como Aciclovir (225,2 g/mol), Aspirina (180,16 g/mol) e Imiquimod (240,3 g/mol) apresentam massas moleculares relativamente baixas e são exemplos de substâncias que estão dentro dessa faixa, o que reforça a correlação entre menor massa molecular e facilidade de vetorização.

Por outro ângulo, fármacos com massas moleculares significativamente mais elevadas, como a Insulina Humana (5808 g/mol) e a Ciclosporina (1202,6 g/mol), mostram-se mais desafiadores para a vetorização eficiente por meio de MNs. A exceção notável é a Anfotericina B (924,1 g/mol), que possui uma massa molecular relativamente alta, mas ainda é vetorizada eficazmente. Isso sugere que, embora a massa molecular seja um fator importante, outros atributos moleculares e propriedades físico-químicas podem influenciar a capacidade de vetorização.

Além disso, a presença de combinações de fármacos, como Rifampicina, Isoniazida, Pirazinamida e Etambutol, com diferentes massas moleculares, indica a complexidade da vetorização de formulações multifármacos. Esse cenário reforça a necessidade de uma abordagem personalizada ao considerar diferentes fármacos e suas combinações para a administração por MNs.

Em suma, os dados destacam a importância da massa molecular como um fator relevante na vetorização de fármacos por MNs, embora a eficácia da vetorização seja influenciada por uma interação complexa de várias características moleculares. Essa compreensão é fundamental para orientar o desenvolvimento futuro de sistemas de administração transdérmica, permitindo a criação de terapias mais eficazes e personalizadas para uma variedade de condições clínicas.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

As MNs emergem como uma promissora revolução na administração de medicamentos, oferecendo vantagens notáveis. Elas garantem a administração precisa de doses terapêuticas, minimizando efeitos colaterais, especialmente em grupos sensíveis como crianças e idosos. Além disso, as MNs demonstram versatilidade ao vetorizar um amplo número de fármacos em diferentes contextos clínicos. No entanto, é imperativo abordar desafios, como considerar o peso molecular e solubilidade dos fármacos, demandando estratégias formulatórias específicas. A atenção aos efeitos adversos na pele, como a dermatite irritante, e a rotação dos pontos de aplicação são fundamentais para mitigar esses efeitos. Em síntese, as MNs têm o potencial de redefinir a administração de medicamentos,

proporcionando maior controle, eficácia e conforto aos pacientes. Com o avanço contínuo da pesquisa e tecnologia, antecipa-se que essas microestruturas desempenhem um papel crucial na entrega de terapias farmacológicas e vacinas, impulsionando assim a medicina e elevando a qualidade de vida dos pacientes.

AGRADECIMENTOS

Ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas (PPGCF) da Universidade Federal do Piauí (UFPI) e à Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) pelo apoio por meio de financiamento de bolsas, possibilitando o avanço desta pesquisa.

REFERÊNCIAS

ABD-EL-AZIM, H.; ABBAS, H.; EL SAYED, N. S.; FAYEZ, A. M.; ZEWAİL, M. Non-invasive management of rheumatoid arthritis using hollow microneedles as a tool for transdermal delivery of teriflunomide loaded solid lipid nanoparticles. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 644, p. 123334, 25 set. 2023.

AL-BADRY, A. S.; AL-MAYAHY, M. H.; SCURR, D. J. Enhanced Transdermal Delivery of Acyclovir via Hydrogel Microneedle Arrays. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 112, n. 4, p. 1011–1019, 1 abr. 2023.

ALEXIS, F.; PRIDGEN, E.; MOLNAR, L. K.; FAROKHZAD, O. C. Factors Affecting the Clearance and Biodistribution of Polymeric Nanoparticles. **Molecular Pharmaceutics**, v. 5, n. 4, p. 505, 8 ago. 2008.

ALIMARDANI, V.; SADAT ABOLMAALI, S.; YOUSEFI, G.; HOSSEIN NOWROOZZADEH, M.; MOHAMMAD TAMADDON, A. In-situ nanomicelle forming microneedles of poly NIPAAm-b-poly glutamic acid for trans-scleral delivery of dexamethasone. **Journal of Industrial and Engineering Chemistry**, v. 119, p. 485–498, 25 mar. 2023.

ANANDA, P. W. R.; ELIM, D.; ZAMAN, H. S.; MUSLIMIN, W.; TUNGGENG, M. G. R.; PERMANA, A. D. Combination of transdermal patches and solid microneedles for improved transdermal delivery of primaquine. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 609, p. 121204, 20 nov. 2021.

ANIS, S. N. S.; MUHAMAD, I. I.; KADIMAN, S.; MARSIN, A. M.; LIEW, W. C. Microneedle systems for enhanced transdermal drug delivery. **Advanced and Modern Approaches for Drug Delivery**, p. 547–575, 1 jan. 2023.

ANJANI, Q. K.; PERMANA, A. D.; CÁRCAMO-MARTÍNEZ, Á.; DOMÍNGUEZ-ROBLES, J.; TEKKO, I. A.; LARRAÑETA, E.; VORA, L. K.; RAMADON, D.; DONNELLY, R. F. Versatility of hydrogel-forming microneedles in in vitro transdermal delivery of tuberculosis drugs. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 158, p. 294–312, 1 jan. 2021.

BADRAN, M. M.; KUNTSCHE, J.; FAHR, A. Skin penetration enhancement by a microneedle device (Dermaroller®) in vitro: Dependency on needle size and applied formulation. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 36, n. 4–5, p. 511–523, 2 mar. 2009.

- BHADALE, R. S.; LONDHE, V. Y. Inclusion complexed iloperidone loaded dissolving microneedles: Characterization, in-vitro study, and dermatopharmacokinetics. **Journal of Drug Delivery Science and Technology**, v. 68, 1 fev. 2022.
- BHATNAGAR, S.; BANKAR, N. G.; KULKARNI, M. V.; VENUGANTI, V. V. K. Dissolvable microneedle patch containing doxorubicin and docetaxel is effective in 4T1 xenografted breast cancer mouse model. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 556, p. 263–275, 10 fev. 2019.
- BORA P., KUMAR L., BANSAL A.K. Microneedle technology for advanced drug delivery: Evolving vistas. **Rev. Artic. Department Pharm. Technol. NIPER CRIPS**. 2008;9:7–10.
- BRAIN, K. R.; GREEN, D. M.; LALKO, J.; API, A. M. In-vitro human skin penetration of the fragrance material geranyl nitrile. **Toxicology in Vitro**, v. 21, n. 1, p. 133–138, fev. 2007.
- CHEN, M. H.; LEE, C. H.; LIANG, H. K.; HUANG, S. C.; LI, J. P.; LIN, C. A. J.; CHEN, J. K. Integrating the microneedles with carboplatin to facilitate the therapeutic effect of radiotherapy for skin cancers. **Biomaterials Advances**, v. 141, 1 out. 2022.
- CHEN, S.; WU, D.; LIU, Y.; HUANG, Y.; XU, H.; GAO, W.; ZHANG, J.; SUN, J.; ZHUANG, J. Optimal scaling analysis of polymeric microneedle length and its effect on transdermal insulin delivery. **Journal of Drug Delivery Science and Technology**, v. 56, 1 abr. 2020.
- CHEUNG, K.; DAS, D. B. Microneedles for drug delivery: trends and progress. **Drug Delivery**, v. 23, n. 7, p. 2338–2354, 1 set. 2014.
- CHOI, S. Y.; KWON, H. J.; AHN, G. R.; KO, E. J.; YOO, K. H.; KIM, B. J.; LEE, C.; KIM, D. Hyaluronic acid microneedle patch for the improvement of crow's feet wrinkles. **Dermatologic Therapy**, v. 30, n. 6, p. e12546, 1 nov. 2017.
- DALI, P.; SHENDE, P. Use of 3D applicator for intranasal microneedle arrays for combinational therapy in migraine. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 635, 25 mar. 2023.
- DATTA, D.; ROY, G.; GARG, P.; VENUGANTI, V. V. K. Ocular delivery of cyclosporine A using dissolvable microneedle contact lens. **Journal of Drug Delivery Science and Technology**, v. 70, 1 abr. 2022.
- DEMIR, Y. K.; AKAN, Z.; KERIMOGLU, O. Sodium Alginate Microneedle Arrays Mediate the Transdermal Delivery of Bovine Serum Albumin. **PLoS ONE**, v. 8, n. 5, 10 maio 2013.
- DIAS, A. R. P. **Sistemas Transdérmicos**. 2013. Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologias, Lisboa, 2013.
- DU, G.; HE, P.; ZHAO, J.; HE, C.; JIANG, M.; ZHANG, Z.; ZHANG, Z.; SUN, X. Polymeric microneedle-mediated transdermal delivery of melittin for rheumatoid arthritis treatment. **Journal of Controlled Release**, v. 336, p. 537–548, 10 ago. 2021.
- ECONOMIDOU, S. N.; PERE, C. P. P.; REID, A.; UDDIN, M. J.; WINDMILL, J. F. C.; LAMPROU, D. A.; DOUROUMIS, D. 3D printed microneedle patches using stereolithography (SLA) for intradermal insulin delivery. **Materials Science and Engineering C**, v. 102, p. 743–755, 1 set. 2019.
- GARG, S.; BAVEJA, S. Combination therapy in the management of atrophic acne scars. **Journal of cutaneous and aesthetic surgery**, v. 7, n. 1, p. 18, 2014.

- GELFUSO, G. M.; MATOS, B. N.; AREDA, C. A.; CUNHA-FILHO, M. S.; OLIVEIRA, P. M.; GRATIERI, T. Preparações farmacêuticas e cosméticas com uso de nanotecnologia. **Revista Brasília Médica**, v. 52, n. 1, p. 8–20, 1 jan. 2015.
- GILL, H. S.; DENSON, D. D.; BURRIS, B. A.; PRAUSNITZ, M. R. Effect of microneedle design on pain in human subjects. **The Clinical journal of pain**, v. 24, n. 7, p. 585, 2008.
- GUPTA, J.; FELNER, E. I.; PRAUSNITZ, M. R. Minimally Invasive Insulin Delivery in Subjects with Type 1 Diabetes Using Hollow Microneedles. **Diabetes Technology & Therapeutics**, v. 11, n. 6, p. 329–337, 2009.
- HANDLY, L. N.; YAO, J.; WOLLMAN, R. Signal Transduction at the Single-Cell Level: Approaches to Study the Dynamic Nature of Signaling Networks. **Journal of Molecular Biology**, v. 428, n. 19, p. 3669–3682, 25 set. 2016.
- HE, Y. T.; HAO, Y. Y.; YU, R. X.; ZHANG, C.; CHEN, B. Z.; CUI, Y.; GUO, X. D. Hydroquinone cream-based polymer microneedle roller for the combined treatment of large-area chloasma. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 185, p. 5–12, 1 abr. 2023.
- HIROBE, S.; AZUKIZAWA, H.; HANAFUSA, T.; MATSUO, K.; QUAN, Y. S.; KAMIYAMA, F.; KATAYAMA, I.; OKADA, N.; NAKAGAWA, S. Clinical study and stability assessment of a novel transcutaneous influenza vaccination using a dissolving microneedle patch. **Biomaterials**, v. 57, p. 50–58, 1 jul. 2015.
- JACOBY, E.; JARRAHIAN, C.; HULL, H. F.; ZEHRUNG, D. Opportunities and challenges in delivering influenza vaccine by microneedle patch. **Vaccine**, v. 33, n. 37, p. 4699–4704, 8 set. 2015.
- JIANG, X.; CHEN, P.; NIU, W.; FANG, R.; CHEN, H.; AN, Y.; WANG, W.; JIANG, C.; YE, J. Preparation and evaluation of dissolving tofacitinib microneedles for effective management of rheumatoid arthritis. **European Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 188, p. 106518, 1 set. 2023.
- KEARNEY, M. C.; CAFFAREL-SALVADOR, E.; FALLOWS, S. J.; MCCARTHY, H. O.; DONNELLY, R. F. Microneedle-mediated delivery of donepezil: Potential for improved treatment options in Alzheimer's disease. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics** e.V, v. 103, p. 43–50, 1 jun. 2016.
- KELEB, E.; SHARMA, R. K.; B MOSA, E.; Z ALJAHWI, A. alkadar. Transdermal Drug Delivery System-Design and EvaluationInternational. **Journal of Advances in Pharmaceutical Sciences**, v. 33, n. 37, p. 4699–4704, 2010.
- KENNEDY, F. P. Recent developments in insulin delivery techniques. Current status and future potential. **Drugs**, v. 42, n. 2, p. 213–227, 1991.
- KHAFAGY, E. S.; MORISHITA, M.; ONUKI, Y.; TAKAYAMA, K. Current challenges in non-invasive insulin delivery systems: A comparative review. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v. 59, n. 15, p. 1521–1546, 22 dez. 2007.
- KIM, M. J.; SEONG, K. Y.; KIM, D. S.; JEONG, J. S.; KIM, S. Y.; LEE, S.; YANG, S. Y.; AN, B. S. Minoxidil-loaded hyaluronic acid dissolving microneedles to alleviate hair loss in an alopecia animal model. **Acta Biomaterialia**, v. 143, p. 189–202, 15 abr. 2022.
- KIM, Y. C.; PARK, J. H.; PRAUSNITZ, M. R. Microneedles for drug and vaccine delivery. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v. 64, n. 14, p. 1547–1568, 1 nov. 2012.

LARRAÑETA, E.; LUTTON, R. E. M.; WOOLFSON, A. D.; DONNELLY, R. F. Microneedle arrays as transdermal and intradermal drug delivery systems: Materials science, manufacture and commercial development. **Materials Science and Engineering**, 1 jun. 2016.

LEI, X.; LI, M.; WANG, C.; CUI, P.; QIU, L.; ZHOU, S.; JIANG, P.; LI, H.; ZHAO, D.; NI, X.; WANG, J.; XIA, J. Degradable microneedle patches loaded with antibacterial gelatin nanoparticles to treat staphylococcal infection-induced chronic wounds. **International Journal of Biological Macromolecules**, v. 217, p. 55–65, 30 set. 2022.

LI, W.; CHEN, J. Y.; TERRY, R. N.; TANG, J.; ROMANYUK, A.; SCHWENDEMAN, S. P.; PRAUSNITZ, M. R. Core-shell microneedle patch for six-month controlled-release contraceptive delivery. **Journal of Controlled Release**, v. 347, p. 489–499, 1 jul. 2022.

LI, W.; TERRY, R. N.; TANG, J.; FENG, M. R.; SCHWENDEMAN, S. P.; PRAUSNITZ, M. R. Rapidly separable microneedle patch for the sustained release of a contraceptive. **Nature Biomedical Engineering** 2019 3:3, v. 3, n. 3, p. 220–229, 14 jan. 2019.

LI, Y.; BI, D.; HU, Z.; YANG, Y.; LIU, Y.; LEUNG, W. K. Hydrogel-Forming Microneedles with Applications in Oral Diseases Management. **Materials Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI)**, 1 jul. 2023.

LIANG, L.; FEI, W. M.; ZHAO, Z. Q.; HAO, Y. Y.; ZHANG, C.; CUI, Y.; GUO, X. D. Improved imiquimod-induced psoriasis like dermatitis using microneedles in mice. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 164, p. 20–27, 1 jul. 2021.

LIMA, E. de A.; LIMA, M. de A.; TAKANO, D. Microagulhamento: estudo experimental e classificação da injúria provocada. **Surg. cosmet. dermatol. (Impr.)**, p. 110–114, 2013.

LIN, Y.; CHEN, Y.; DENG, R.; QIN, H.; LI, N.; QIN, Y.; CHEN, H.; WEI, Y.; WANG, Z.; SUN, Q.; QIU, W.; SHI, J.; CHEN, L.; WANG, Y.; NIE, G.; ZHAO, R. Delivery of neutrophil membrane encapsulated non-steroidal anti-inflammatory drugs by degradable biopolymer microneedle patch for rheumatoid arthritis therapy. **Nano Today**, v. 49, p. 101791, 1 abr. 2023.

LIU, Y.; ZHANG, Z.; WANG, C.; XIE, X.; MA, Y.; WANG, Y. Biodegradable and dissolvable resveratrol nanocrystals non-silicon microneedles for transdermal drug delivery. **Journal of Drug Delivery Science and Technology**, v. 86, p. 104653, set. 2023.

MADOU, M. **Fundamentals of microfabrication and nanotechnology**, three-volume set. 2018.

MARTINS, M. R. F. M.; VEIGA, F. Promotores de permeação para a liberação transdérmica de fármacos: uma nova aplicação para as ciclodextrinas. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, v. 38, n. 1, p. 33–54, 2002.

MATADH, A. V.; JAKKA, D.; PRAGATHI, S. G.; POORNIMA, K.; SHIVAKUMAR, H. N.; MURTHY, R. N.; RANGAPPA, S.; SHIVANNA, M.; MURTHY, S. N. Polymer coated polymeric microneedles for intravitreal delivery of dexamethasone. **Experimental Eye Research**, v. 231, 1 jun. 2023.

MORAES, C. N. **Desenvolvimento de microagulhas poliméricas dissolúveis contendo anti-inflamatório não-esteroidal para aplicação na tendinite**. 2018. Universidade do Sul de Santa Catarina, Tubarão, 2018.

- NAIK, A.; KALIA, Y. N.; GUY, R. H. Transdermal drug delivery: Overcoming the skin's barrier function. **Pharmaceutical Science and Technology Today**, v. 3, n. 9, p. 318–326, 1 set. 2000.
- NGUYEN, H. X.; BOZORG, B. D.; KIM, Y.; WIEBER, A.; BIRK, G.; LUBDA, D.; BANGA, A. K. Poly (vinyl alcohol) microneedles: Fabrication, characterization, and application for transdermal drug delivery of doxorubicin. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 129, p. 88–103, 1 ago. 2018.
- PATEL, S. R.; EDELHAUSER, H. F.; PRAUSNITZ, M. R. **Targeted Drug Delivery to the Eye Enabled by Microneedles**. p. 331–360, 2011.
- PERE, C. P. P.; ECONOMIDOU, S. N.; LALL, G.; ZIRAUD, C.; BOATENG, J. S.; ALEXANDER, B. D.; LAMPROU, D. A.; DOUROUMIS, D. 3D printed microneedles for insulin skin delivery. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 544, n. 2, p. 425–432, 15 jun. 2018.
- PEZZINI, B. R.; SILVA, M. A. S.; FERRAZ, H. G. Formas farmacêuticas sólidas orais de liberação prolongada: sistemas monolíticos e multiparticulados. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, v. 43, n. 4, p. 491–502, out. 2007.
- PRAUSNITZ, M. R. Engineering Microneedle Patches for Vaccination and Drug Delivery to Skin MNP: microneedle patch. Annu. **Rev. Chem. Biomol. Eng.**, v. 8, p. 177–200, 2017.
- QUEIROZ, M. L. B.; SHANMUGAM, S.; SANTOS, L. N. S.; CAMPOS, C. de A.; SANTOS, A. M.; BATISTA, M. S.; ARAÚJO, A. A. de S.; SERAFINI, M. R. Microneedles as an alternative technology for transdermal drug delivery systems: a patent review Expert Opinion on Therapeutic Patents. **Taylor and Francis Ltd**, 2 jun. 2020.
- RAPHAEL, A. P.; CRICHTON, M. L.; FALCONER, R. J.; MELIGA, S.; CHEN, X.; FERNANDO, G. J. P.; HUANG, H.; KENDALL, M. A. F. Formulations for micro projection/microneedle vaccine delivery: Structure, strength and release profiles. **Journal of Controlled Release**, v. 225, p. 40–52, 10 mar. 2016.
- REIS, T. A.; BARRETO, L. C. L. de S.; CUNHA-FILHO, M. S. S. da; GRATIERI, T.; GELFUSO, G. M. Microagulhas: estado da arte e aplicações médicas. **Revista Brasília Médica**, v. 51, n. 2, p. 159–168, 2014.
- ROJEKAR, S.; VORA, L. K.; TEKKO, I. A.; VOLPE-ZANUTTO, F.; MCCARTHY, H. O.; VAVIA, P. R.; RYAN, R. F. Etravirine-loaded dissolving microneedle arrays for long-acting delivery. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 165, p. 41–51, 1 ago. 2021.
- ROY, G.; GALIGAMA, R. D.; THORAT, V. S.; MALLELA, L. S.; ROY, S.; GARG, P.; VENUGANTI, V. V. K. Amphotericin B containing microneedle ocular patch for effective treatment of fungal keratitis. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 572, p. 118808, 15 dez. 2019.
- SABRI, A. H.; CATER, Z.; GURNANI, P.; OGILVIE, J.; SEGAL, J.; SCURR, D. J.; MARLOW, M. Intradermal delivery of imiquimod using polymeric microneedles for basal cell carcinoma. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 589, 15 nov. 2020.
- SHARMA, S.; SAEED, A.; JOHNSON, C.; GADEGAARD, N.; CASS, A. E. Rapid, low-cost prototyping of transdermal devices for personal healthcare monitoring. **Sensing and Bio-Sensing Research**, v. 13, p. 104, 1 abr. 2017.

SHUKLA, S.; MAMALE, K. B.; ARYA, R. K. K.; KAUNDAL, R. K.; SHUKLA, R. Therapeutic potential of microneedles-based delivery systems for the management of atopic dermatitis. **Journal of Drug Delivery Science and Technology**, v. 84, p. 104493, 1 jun. 2023.

SILVA, J. A.; APOLINÁRIO, A. C.; SOUZA, M. S. R.; DAMASCENO, B. P. G. L.; MEDEIROS, A. C. D. Administração cutânea de fármacos: desafios e estratégias para o desenvolvimento de formulações transdérmicas. **Journal of Basic and Applied Pharmaceutical Sciences**, v. 31, n. 3, p. 125–131, 2010.

SWART, H.; BREYTENBACH, J. C.; HADGRAFT, J.; DU PLESSIS, J. Synthesis and transdermal penetration of NSAID glycoside esters. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 301, n. 1–2, p. 71–79, 14 set. 2005.

TIBBITT, M. W.; DAHLMAN, J. E.; LANGER, R. Emerging Frontiers in Drug Delivery. **Journal of the American Chemical Society**, v. 138, n. 3, p. 704–717, 27 jan. 2016.

TUAN-MAHMOOD, T. M.; MCCRUDDEN, M. T. C.; TORRISI, B. M.; MCALISTER, E.; GARLAND, M. J.; SINGH, T. R. R.; DONNELLY, R. F. Microneedles for intradermal and transdermal drug delivery. **European Journal of Pharmaceutical Sciences**, v.1, n.1, 2013.

UDDIN, M. J.; SCOUTARIS, N.; ECONOMIDOU, S. N.; GIRAUD, C.; CHOWDHRY, B. Z.; DONNELLY, R. F.; DOUROUMIS, D. 3D printed microneedles for anticancer therapy of skin tumors. **Materials Science and Engineering C**, v. 107, 1 fev. 2020.

URIBE-WANDURRAGA, Z. N.; ZHANG, L.; NOORT, M. W. J.; SCHUTYSER, M. A. I.; GARCÍA-SEGOVIA, P.; MARTÍNEZ-MONZÓ, J. Printability and Physicochemical Properties of Microalgae-Enriched 3D-Printed Snacks. **Food and Bioprocess Technology**, v. 13, n. 1, p. 2029–2042, 2020.

VAN DER MAADEN, K.; JISKOOT, W.; BOUWSTRA, J. Microneedle technologies for (trans)dermal drug and vaccine delivery. **Journal of Controlled Release**, v.1, n.1, 20 Jul. 2012.

VERANA, G.; TIJANI, A. O.; PURI, A. Nanosuspension-based microneedle skin patch of baclofen for sustained management of multiple sclerosis-related spasticity. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 644, p. 123352, 25 set. 2023.

VOLPE ZANUTTO, F.; MCALISTER, E.; MARUCCI PEREIRA TANGERINA, M.; FONSECA-SANTOS, B.; COSTA SALLES, T. H.; OLIVEIRA SOUZA, I. M.; BRISIBE, A.; VILEGAS, W.; CHORILLI, M.; AKIRA D'ÁVILA, M.; DONNELLY, R. F.; FOGGIO, M. A. Semisynthetic Derivative of Artemisia annua-Loaded Transdermal Bio adhesive for the Treatment of Uncomplicated Malaria Caused by Plasmodium falciparum in Children. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 108, n. 3, p. 1177–1188, 1 mar. 2019.

VOLPE-ZANUTTO, F.; FERREIRA, L. T.; PERMANA, A. D.; KIRKBY, M.; PAREDES, A. J.; VORA, L. K.; P. BONFANTI, A.; CHARLIE-SILVA, I.; RAPOSO, C.; FIGUEIREDO, M. C.; SOUSA, I. M. O.; BRISIBE, A.; COSTA, F. T. M.; DONNELLY, R. F.; FOGGIO, M. A. Artemether and lumefantrine dissolving microneedle patches with improved pharmacokinetic performance and antimalarial efficacy in mice infected with Plasmodium yoelii. **Journal of Controlled Release**, v. 333, p. 298–315, 10 Maio 2021.

VORA, L. K.; DONNELLY, R. F.; LARRAÑETA, E.; GONZÁLEZ-VÁZQUEZ, P.; THAKUR, R. R. S.; VAVIA, P. R. Novel bilayer dissolving microneedle arrays with concentrated PLGA nano-microparticles for targeted intradermal delivery: Proof of concept. **Journal of Controlled Release**, v. 265, p. 93–101, 10 Nov. 2017.

WAGHULE, T.; SINGHVI, G.; DUBEY, S. K.; PANDEY, M. M.; GUPTA, G.; SINGH, M.; DUA, K. Microneedles: A smart approach and increasing potential for transdermal drug delivery system. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, v. 109, p. 1249–1258, 1 jan. 2019.

WANG, B.; ZHANG, S.; YANG, G.; ZHOU, Z.; XING, M.; LIU, H.; CHENG, A.; GAO, Y. Dissolvable polymeric microneedles loaded with aspirin for antiplatelet aggregation. **Asian Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 18, n. 1, 1 Jan. 2023.

WILKE, N.; MULCAHY, A.; YE, S. R.; MORRISSEY, A. Process optimization and characterization of silicon microneedles fabricated by wet etch technology. **Microelectronics Journal**, v. 36, n. 7, p. 650–656, Jul. 2005.

WU, S.; QIN, B.; TANG, X.; CUI, T.; YIN, S.; DONG, H.; LIU, Y.; DENG, S.; ZHANG, H.; FENG, G.; XIE, H.; LEI, L. Enzyme-responsive microneedle patch for bacterial infection and accelerated healing of diabetic wounds. **Chemical Engineering Journal**, v. 466, p. 143126, 15 jun. 2023.

XU, Y.; ZHAO, M.; CAO, J.; FANG, T.; ZHANG, J.; ZHEN, Y.; WU, F.; YU, X.; LIU, Y.; LI, J.; WANG, D. Applications and recent advances in transdermal drug delivery systems for the treatment of rheumatoid arthritis. **Acta Pharmaceutica Sinica B**, 26 Maio 2023.

ZENG, Y.; GAO, Y.; HE, L.; GE, W.; LIU, J.; YU, Y.; XIE, X. Multifunctional polysaccharide composited microneedle for oral ulcers healing. **Materials Today Bio**, v. 22, p. 100782, 1 out. 2023.

ZHANG, P.; DALTON, C.; JULLIEN, G. A. Design and fabrication of MEMS-based microneedle arrays for medical applications. **Microsystem Technologies**, v. 15, n. 7, p. 1073–1082, jul. 2009.

ZHANG, Y.; JIANG, G.; YU, W.; LIU, D.; XU, B. Microneedles fabricated from alginate and maltose for transdermal delivery of insulin on diabetic rats. **Materials Science and Engineering C**, v. 85, p. 18–26, 1 abr. 2018.