



**FACULTAD DE FARMACIA
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE**

**TRABAJO FIN DE GRADO
AVANCES EN TECNOLOGÍA
FARMACÉUTICA: PARCHES
TRANSDÉRMICOS DE MICROAGUJAS.**

Autor: Aramis Adriana Rojas Mena

Tutor: Emilia María Barcia Hernández

Convocatoria: junio 2017.

Contenido

Página

Resumen	3
Introducción	3
La piel: histología, estrato córneo y su importancia.....	3
Breve revisión del desarrollo de los parches como formas farmacéuticas. Ventajas de la administración percutánea con los parches clásicos.....	6
¿Qué son las microagujas? ¿Cuál es su utilidad teórica? Los nuevos fármacos que podría admitir esta tecnología. Superación de los límites actuales.	7
Objetivos	8
Metodología	9
Resultados	
Fabricación.....	9
Clasificación.....	11
- Microagujas sólidas.....	11
- Microagujas recubiertas	11
- Microagujas que se disuelven	11
Usos.....	12
Fármacos prometedores que ya están siendo investigados para esta tecnología.....	13
- Oligonucleótidos:	14
- Insulina:.....	14
- Proteínas de vacunas:	14
- Vacunas de ADN (DNA):	15
- Otros fármacos:	15
Eficacia de liberación y terapéutica con estos nuevos sistemas. Comparativa de las diferentes vías de administración. Intradérmica (microagujas) vs IM, IV, tópica.....	15
Previsión de su aceptación en pacientes y personal sanitario.....	17
Discusión	18
Conclusión	18
Bibliografía	19

RESUMEN

El transporte y la liberación de fármacos a través de la piel, es decir, la administración transdérmica, se ha considerado siempre como alternativa eficaz a la vía oral y a aquellas que requerían de la inyección de una aguja hipodérmica por cualquiera de las vías disponibles (intravenosa, intraarterial, intramuscular, subcutánea...etc.), por sus conocidas desventajas (problemas de deglución y efectos de primer paso metabólico para la oral; rechazo a la punción con la aguja hipodérmica para las parenterales).

De todas las formas farmacéuticas transdérmicas diseñadas para que el fármaco alcance la circulación sistémica, una de las más empleadas son los parches transdérmicos. Sin embargo, existen muchas limitaciones, fundamentalmente en cuanto a los fármacos que pueden ser incorporados en parches transdérmicos, y cuando se busca con los mismos un efecto sistémico.

En este sentido, una de las alternativas más novedosas la constituye la tecnología de las microagujas, con tamaños del orden de unos cientos de μm , pensadas para usarse tanto solas (como sustitutas indoloras de la aguja hipodérmica) como dispuestas en un parche, que tras su colocación sobre la piel, crean microporos que aumenten la permeabilidad y, en consecuencia, faciliten la penetración del compuesto activo en ellas formulado.

La tecnología actual de las microagujas permite clasificarlas en diferentes tipos y materiales, en función del uso que se les vaya a dar, de manera que en este trabajo se hace una revisión de las mismas, de su clasificación, así como una exposición de los estudios más avanzados, que hacen entrever que esta tecnología puede ser prometedora en un futuro no lejano.

INTRODUCCIÓN

La piel: histología, estrato córneo y su importancia.

La piel es el órgano encargado de proteger a la circulación y los órganos del exterior. Sirve como barrera frente a ataques físicos y químicos, y protege de la invasión de microorganismos desde el exterior, entre otras funciones. Es elástica, robusta, con un grosor de pocos milímetros ($\sim 3 \text{ mm}$) y se regenera de forma autónoma. Es un órgano accesible, con una superficie de 2 m^2 aproximadamente para un adulto tipo (1).

Su anatomía es la de un órgano multicapa, compuesto a su vez por diferentes capas histológicas, lo que va a determinar la posibilidad de difusión del fármaco tras su administración por la vía aquí estudiada. Es importante conocerlas, pues la inserción de las microagujas puede alterar la respuesta de las mismas (2). De forma general, la piel está estructurada en tres capas: epidermis (que incluye el estrato córneo), dermis y tejido graso subcutáneo (1).

- **Epidermis:** es la capa más externa, compuesta de células escamosas estratificadas. Las células epiteliales se mantienen unidas por puentes conectores muy enrevesados. Hay dos partes esenciales dentro de esta capa: el estrato córneo (más externo) y el estrato germinativo (más interno). El *estrato córneo* son células queratinizadas, en capas estratificadas, sin núcleo y fisiológicamente inactivas. Se forma de la lenta migración de células del estrato germinativo, renovándose cada dos semanas, con un contenido en agua bajo, del 20%; es la primera barrera para la absorción percutánea. Contiene folículos pilosos y glándulas sudoríparas, apéndices por los cuales puede permear sustancias hidrosolubles (con baja proporción de contribución al total). Las sustancias neutras permean por difusión pasiva a través del estrato córneo en la región interfolicular.

Las capas de tejido viable y los capilares son relativamente permeables, así como la circulación periférica. La difusión por el estrato córneo constituye es la etapa limitante para la penetración del fármaco; es un medio pasivo pero no inerte.

Entre el estrato córneo y el germinativo hay otras tres capas (estrato espinoso, granuloso y lúcido) en las que se produce el cambio de los gránulos de queratohialina que contienen las células de queratina.

- **Dermis:** red de fibras de colágeno estriadas y cruzadas, como una capa de grosor uniforme, con aspecto de gel. Es la capa responsable de las propiedades elásticas de la piel. Su parte superior contiene vasos sanguíneos, linfáticos y terminaciones nerviosas, las cuales llegan a alcanzar la zona germinativa de la epidermis. Debajo de esta, el tejido fibroso se abre y emerge el tejido subcutáneo.
- **Tejido subcutáneo:** es una capa de tejido areolar que contiene grasa; y que une la dermis a las estructuras que se disponen por debajo.

Fundamentos de la permeabilidad de la piel. Factores que le afectan.

La absorción percutánea es muy compleja; se basa en que las moléculas difundan desde donde se encuentran, en este caso el parche, en su matriz o reservorio, hacia la superficie de contacto vehículo/estrato córneo (epidermis). Siempre que sea posible, las moléculas de fármaco difundirán a través del estrato córneo; se depositan y una fracción pasa a la epidermis viable, donde se metaboliza por enzimas propias o encuentra receptores de acción; llega a la dermis difundiendo de forma similar, y finalmente el fármaco alcanza los capilares, pasando a circulación sistémica.

Si lo que se pretende por tanto, es conseguir un efecto sistémico con la administración del medicamento por esta vía, el acceso a los capilares sanguíneos está condicionado por numerosos factores que pueden modificar la liberación y absorción de un fármaco por la piel. Un solo cambio de estos factores puede producir efectos diversos sobre el flujo del fármaco; para facilitar la comprensión teórica, se suelen dividir en biológicos y químicos (3).

- Factores biológicos:

- Estado de la piel: si está inflamada, ha perdido estrato córneo o su queratinización está alterada, la permeabilidad del fármaco aumenta. Si está engrosada, con callos, durezas o verrugas; la permeabilidad se reduce. La epidermis, en procesos de regeneración forma células queratinizadas normales, y ya la primera capa del nuevo estrato córneo reduce significativamente la permeabilidad.
- Edad de la piel: la permeabilidad de la piel y mucosas está modificada en niños y ancianos con respecto a los adultos.
- Flujo sanguíneo: los cambios de la circulación periférica pueden afectar la absorción; un mayor flujo sanguíneo reduce el tiempo que un fármaco permanece en la dermis y aumenta el gradiente de concentración a través de la piel.
- Regiones cutáneas: la permeabilidad de la piel varía en cierta medida en función de las zonas del organismo, dependiendo del espesor y naturaleza del estrato córneo y de la densidad de anejos y glándulas de la zona concreta. Así, la piel de la cara es más permeable que la de las extremidades o el tórax, y presenta un menor espesor en espalda,

abdomen, brazos y piernas. Esto es importante considerarlo para la elección de la zona donde colocar el sistema transdérmico.

- **Metabolismo cutáneo:** la piel presenta capacidad de metabolización de fármacos, pudiendo metabolizar hasta un 5%.
- **Factores fisicoquímicos:** hidratación de la piel, temperatura, pH, coeficiente de difusión del fármaco, concentración del fármaco, coeficiente de reparto, tamaño de partícula y forma.

Breve revisión del desarrollo de los parches como formas farmacéuticas. Ventajas de la administración percutánea con los parches clásicos.

La utilización de la piel intacta como zona para la administración de fármacos se conoce desde hace décadas, con el uso de los emplastes medicinales, que se consideran el primer sistema de liberación transdérmica, aunque ya se había indicado su uso en la Antigua China. También se les conocía como cataplasmas, y suelen contener múltiples agentes, purificados y activos terapéuticamente. El paso de la medicina tradicional al desarrollo de los sistemas de liberación transdérmicos se produce a lo largo de la segunda mitad del siglo XX, cuando una serie de accidentes en laboratorios con manejo de fármacos activos sugieren que la piel no es tal barrera impermeable como se pensaba. Es así que surgen los parches transdérmicos, con los que se pretende lograr, en el caso de buscar un efecto sistémico, la cesión del fármaco a velocidad constante; es decir, de acuerdo a una cinética de orden cero (1). De esta manera se trata de evitar las fluctuaciones de las concentraciones plasmáticas al administrar formas farmacéuticas convencionales, que podrían resultar en toxicidad, absorción impredecible o escasa eficacia.

La administración percutánea (es decir, a través de la piel, transdérmica, TD) con los parches clásicos trata por tanto de superar barreras que se presentaban con otros sistemas de liberación o vías de administración. Los parches transdérmicos habitualmente se clasifican en (4):

- **Sistemas controlados por difusión a través de matriz:** el fármaco está en una matriz polimérica que controla la difusión. La cesión está controlada por la concentración del agente terapéutico en la matriz y la naturaleza química de la matriz, así como por la geometría del dispositivo. Normalmente no hay

membrana de control, siendo la matriz polimérica la que controla la liberación del fármaco.

- **Sistemas matriz adhesivos:** similares a los anteriores, pero en los que generalmente se presentan distintas capas, en las que una es de liberación rápida del fármaco y las otras controlan la velocidad de difusión del fármaco.
- **Sistemas reservorio:** tienen un depósito o reservorio en el que se incorpora el principio activo, ya sea al estado líquido, semisólido o sólido. El fármaco se libera a través de una membrana polimérica que puede ser porosa o no porosa, permeable al fármaco que controla la cesión. La velocidad de cesión se puede adecuar variando la composición del reservorio o el espesor de la membrana, para una liberación de orden cero.

Entre las ventajas que presenta la administración transdérmica se evitan las molestias al paciente y los efectos adversos de la *vía intravenosa*; se evita el metabolismo de primer paso hepático o intestinal posibles por otras vías, por ejemplo la oral; se logran concentraciones plasmáticas más constantes y con menos fluctuaciones, el sistema es bien tolerado por el paciente y es posible cesar la administración del fármaco de inmediato, con solo retirar el sistema transdérmico (5).

Sin embargo, estos sistemas presentan una serie de condicionantes importantes: los fármacos que se pueden formular en los mismos deben tener un tamaño molecular pequeño ($PM < 1000$ Da), afinidad por fases hidrófila y lipófila, bajo punto de fusión, elevada actividad intrínseca, que se administren a dosis bajas, corta semivida plasmática de eliminación, no inducir respuesta alérgicas y poder ser administrados por largos periodos de tiempo (6). Algunos de estos compuestos, que se presentan en forma de parches transdérmicos, son: *clonidina*, *estradiol*, *fentanilo*, *nicotina*, *nitroglicerina*, *testosterona* o *acetato de etisterona* (7).

¿Qué son las microagujas? ¿Cuál es su utilidad teórica? Los nuevos fármacos que podría admitir esta tecnología. Superación de los límites actuales.

Las microagujas son un recurso tecnológico conocido dentro de la tecnología farmacéutica como *mínimamente invasivo* (Figura 1, izquierda) (8). Son agujas que, adjuntas mediante diferentes formas a un polímero flexible, penetran en las capas superficiales de la piel, usando una *vía intradérmica*. Suelen tener una longitud de 100-1000 μm y un diámetro de 200-300 μm , siendo adecuadas para penetrar el estrato córneo, que es la capa más responsable de la acción barrera de la piel. Deben de ser

robustas, rígidas y puntiagudas, mientras que el sustrato que las sostiene (el *parche*) debe ser flexible para adaptarse a la piel y reducir el riesgo de desprendimiento (Figura 1, derecha) (9). La velocidad de liberación del fármaco variará según la composición del parche de microagujas, es decir, de cómo esté fabricado y su mecanismo de acción, que expondremos más adelante.

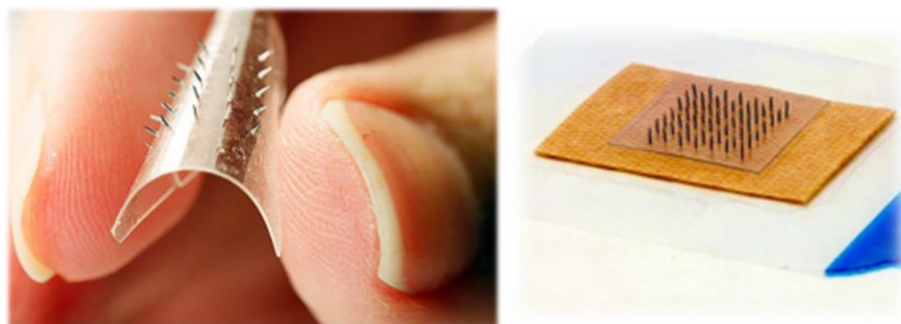


Figura 1.- Microagujas sobre soportes.

La utilidad teórica de esta nueva tecnología, como un tipo de parche más desarrollado, es superar las actuales limitaciones de los parches clásicos, y que son: poder administrar fármacos que requieran altas concentraciones plasmáticas (> 30 mg cada 24 horas), que produzcan dermatitis o irritación, con elevado peso molecular o que sufran metabolismo en la piel (además de hepático o intestinal) (10) Así, algunos de los nuevos fármacos que se podrían formular, como se describe más adelante, serían vacunas, proteínas, péptidos o material genético ADN (2).

OBJETIVOS

En este trabajo se realiza una revisión global y actualizada de los sistemas de liberación transdérmica de fármacos, en la forma farmacéutica de parches de microagujas. Se quiere poner de manifiesto las ventajas que pueden aportar esta nueva tecnología frente a los parches transdérmicos clásicos, en cuanto a superar las barreras anatómicas de la piel y los fármacos que se podrían formular en los mismos. Además, se revisan las diferentes variedades de esta nueva tecnología, y se analiza su posible interés terapéutico.

METODOLOGÍA

Se realiza una revisión bibliográfica sobre publicaciones científicas dedicadas a los sistemas de liberación controlada de fármacos por vía transdérmica, en forma farmacéutica de parches de microagujas. Las fuentes bibliográficas son diversas, mayoritariamente artículos y revisiones científicas, con revisión por palabras clave de publicaciones impresas y bases de datos de libre acceso en Internet, principalmente PubMed. En menor medida, se han consultado algunos libros de texto, para complementar los fundamentos teóricos del tema.

RESULTADOS

Fabricación

La fabricación de este tipo de parches de microagujas no tiene aún un proceso patrón establecido, aunque los más comunes son los siguientes, en cuanto a la naturaleza final (11) (Figura 2):

1. *Microagujas de silicona.*

1.1. Microagujas sólidas:

1.1.1. Desde un sustrato de silicona: luego se esparce cromo acorde a una estructura modelada y se somete a reacciones químicas con SF₆ y O₂ bajo presión, hasta que caen las puntas de las microagujas, de tamaño corto.

1.1.2. Métodos combinados de unión isótropa en seco y unión húmeda anisótropa: con silicona cristalina y una solución alcalina (12).

1.2. Microagujas huecas:

1.2.1. Formación mediante polímero que se reviste por centrifugación y se modela según un patrón de agujas deseado. Por una reacción con iones reactivos de plasma acoplado inductivamente, se producen huecos de paredes rectas a través de toda la plancha del polímero. Con un paso de alineación litográfica se unen alrededor de los huecos, como es el caso de las agujas sólidas.

1.2.2. Formación mediante una mezcla acuosa de polietilenglicol y un copolímero de ácido maleico con derivado del éter, que se aplica sobre moldes de silicona.

A continuación se les aplica presión de 3-4 bar y se forman las microagujas, que después se montan sobre los moldes definitivos para el parche.

2. Microagujas de polímero:

2.1. Preparación con molde de polidimetilsiloxano (PDMS, polímero de silicona) lo que da lugar a la formación del patrón de las microagujas, que después se vierte fundido dentro del molde ácido poliglicólico, ácido poliláctico o derivados del ácido glicólico; se hace el vacío y finalmente se retira el molde.

2.2. Con el polímero tratable SU-8, al que se puede moldear en forma de aguja con luz ultravioleta.

3. Microagujas de cristal: se preparan por técnicas de micropipeteado de vidrio estirado. Son capilares de cristal que se estiran mediante dispositivos específicos a escala micrométrica, y a los que luego se les da forma.

4. Microagujas de cerámica:

4.1. Con una mezcla semilíquida de alúmina, a partir de un molde de PDMS y coalescencia cerámica. Se crea una masa sólida o porosa por calentamiento.

4.2. Método por láser y polimerización: con una resina polimérica-cerámica fotosensible que al contacto con el láser, se va polimerizando localmente con la forma de las microagujas.

5. Microagujas de metal:

5.1. Fabricación por *electrodeposición* sobre micromoldes de polímero o silicona, cubiertos por una capa de titanio/cobre.

5.1.1. Para las microagujas huecas, la superficie del molde adyacente a la punta de la aguja se recubre en polvo para evitar el electrochapado. Se utiliza un baño de níquel o hierro y níquel, que forma la capa de metal de las agujas.

5.1.2. Para las microagujas sólidas, el enchapado se realiza sin ninguna clase de protección en la punta, hasta que todo el molde está cubierto.

5.2. Fabricación a partir de *planchas de acero inoxidable*, con láser infrarrojo, que ablaiona la hoja de metal como se desea y crea las microagujas en el plano del metal, pudiéndose doblar 90° fuera del plano de la plancha de metal. (13)

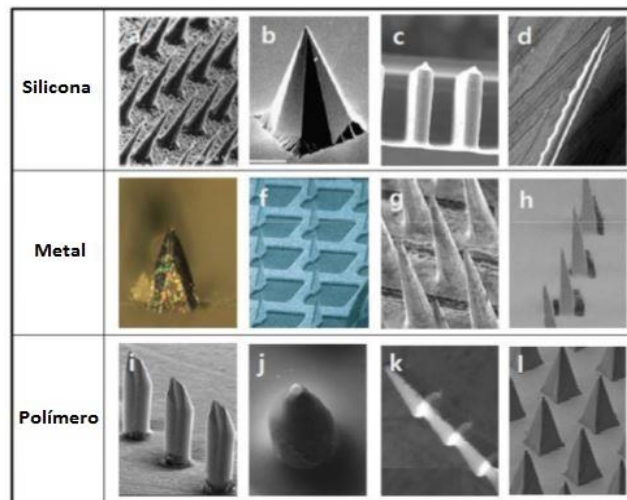


Figura 2.- Principales microagujas por su material.

Clasificación

Dada la variedad de fabricación y materiales de los que se pueden hacer las microagujas, se pueden clasificar en diversos grupos y subgrupos. La forma más sencilla es por la estructura de las agujas (según la que tengan va a determinar su funcionamiento) (2, 12, 14):

- **Microagujas sólidas** (*poke and patch*): penetran en la piel para **crear huecos por los que difunda el fármaco**, buscando tanto efecto local como sistémico. Se pueden encontrar montadas en un parche con el fármaco cargado como en cualquier parche convencional o para formulaciones tópicas (crema, gel, loción...etc.).
- **Microagujas recubiertas** (*coat and poke*): agujas sólidas que se usan como vehículos para **depositar el fármaco dentro de la piel**, además de presentar una función perforadora. La formulación del fármaco recubre la aguja, y posteriormente difunde a través de las capas de la piel (no la aguja). La administración es rápida pero limitada en cuanto a dosis, que suele ser de 1 mg de fármaco. El fármaco se puede añadir por inmersión de la aguja en la solución del fármaco y otros componentes, así como por pulverización.
- **Microagujas que se disuelven** (*poke and release*): agujas de polímero o azúcares desarrolladas para **disolverse en la piel** sin dejar rastro de componentes después de su uso. Se suelen usar como pre-tratamiento de la piel para aumentar su permeabilidad o para transportar un fármaco estando este encapsulado en el interior de las agujas.

- **Microagujas huecas** (*poke and flow*): son agujas que proveen un **conducto definido para la liberación del fármaco** a través de la piel o cualquier otro tejido. El flujo de liberación se produce por presión, que puede ser modulado a través de esta para provocar una liberación en bolo, una infusión lenta o liberación variable a lo largo del tiempo. Con formulaciones líquidas podría sustituirse el uso de formulaciones inyectables, aunque también se pierde la probabilidad de administrar fármacos que sean estables en estado seco y no tienen requerimiento de la reconstitución. También se usan como conducto para la difusión del fármaco desde un reservorio sin presión.

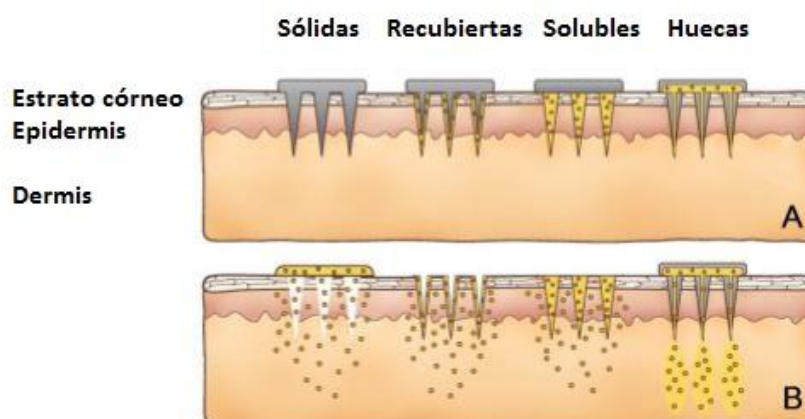


Figura 3.- Principales microagujas por su mecanismo de acción.

Usos

El uso que inicialmente se le presupuso fue el de incrementar la permeabilidad a través de la piel, bien como pre-tratamiento de la piel o como agujas hipodérmica hueca más avanzadas. Actualmente ha avanzado hasta el uso en la vía transdérmica, ocular e intracelular, siendo la primera la predominante.

Se pueden estudiar en función de cómo se vaya a producir la liberación (12):

- **Liberación a la piel:**
 - o **Moléculas de bajo peso molecular (PM):** con el pre-tratamiento de la piel se ha comprobado una buena y rápida liberación para moléculas de bajo PM. De esta forma se han probado compuestos como calceína, galantamina, naltrexona, docetaxel, ácido aminolevulínico, fenilefrina o lidocaína.
 - o **Moléculas de elevado peso molecular:** moléculas con problemas de biodisponibilidad por vía oral, que en forma de parches de microagujas pueda ser una alternativa a la vía oral. Como las dosis de estos fármacos

suelen ser bajas (del orden de mcg o mg), se pueden formular en microagujas recubiertas o que se disuelvan teniendo el fármaco en su interior. Como ejemplo de este tipo de fármacos está la insulina (13) y oligonucleótidos.

- **Vacunas:** las microagujas podrían facilitar la administración de vacunas, aumentar la confianza del paciente y permitir la orientación hacia la piel, lo que supone una mejora, porque la piel presenta ventajas a nivel inmunológico, pues tiene en su estructura más células presentadoras de antígenos. Dentro de los sistemas de microagujas investigados para su aplicación en vacunas, las que mejor resultados ha dado son las microagujas recubiertas.
- **Extracción de fluidos intersticiales y sangre:** las microagujas podrían servir como herramientas de diagnóstico para facilitar la toma de muestras. También podrían fabricarse con un sensor incorporado a la microaguja para detectar in situ en la piel, del tipo de los biomarcadores o tecnológicos. La cantidad de muestra a tomar del fluido intersticial o sangre, sería del orden de microlitros. Ya se han probado sistemas para medir, por ejemplo, los niveles de glucosa en sangre, aunque otros posibles analitos podrían ser el peróxido de hidrógeno, lactato, oxígeno disuelto o glutamato.

Fármacos prometedores que ya están siendo investigados para esta tecnología

Como es de esperar, cuando se desarrolla un nuevo sistema de liberación para fármacos, se busca resolver todos los problemas que generan los sistemas y vías clásicas (oral, tópica, intravenosa...etc.), y entre los que se pueden destacar el rechazo de los pacientes a las inyecciones, la escasa absorción o la degradación de algunos fármacos en la vía oral o la falta de efectividad de otras vías prometedoras, como la nasal (12).

Se busca llevar el funcionamiento de la aguja hipodérmica a una escala micrométrica, lo suficientemente larga para liberar cualquier fármaco en la piel, pero lo suficientemente pequeña para evitar producir dolor en el paciente.

Así, hay una serie de fármacos/sustancias que han demostrado resultados prometedores para este tipo de sistemas terapéuticos. La mayoría son moléculas de elevado peso molecular, y entre los que se encuentran los siguientes:

- **Oligonucleótidos:** Lin y col. (14) han realizado ensayos con microagujas solas o conjuntamente con la técnica de iontoforesis (7) (fuerza electromotriz que transporta moléculas cargadas a través de una barrera). Las microagujas ensayadas eran sólidas, del tipo “*poke with patch*”, de aluminio y titanio, insertadas en la piel, y con un gel de oligonucleótidos en su superficie. La comparación se realizó con un parche iontoforético encima. En ambos casos, la liberación del fármaco con respecto al parche convencional era mayor en concentración y a capas más profundas en la piel. El equipo de Cormier y cols. (15) también ha probado con éxito la liberación de desmopresina y la hormona del crecimiento humana a partir de este tipo de sistemas.
- **Insulina:** es el fármaco que más expectativas alberga debido a la incidencia de la diabetes mellitus tipo II, y a su imposibilidad para ser administrado por vía oral. Ha sido estudiada por varios equipos de investigación, siendo pionero el de Martanto y col. (13), que mediante microagujas sólidas de acero montadas como un parche, demostraron una eficacia comparable a la administración subcutánea clásica y a una concentración de insulina que podía llegar a hacer descender los niveles de glucosa plasmática incluso más que la vía administración s.c. Recientemente, Yu y col. (16) han diseñado un sistema para liberar insulina desde microagujas de silicona que se disuelven (*poke and release*). Estas microagujas encierran unas vesículas de ácido hialurónico con la insulina dentro, y que en condiciones de acidez e hipoxia (producidas fisiológicamente por el exceso de glucosa en sangre) se rompen y liberan la insulina cuando es estrictamente necesario.
- **Proteínas de vacunas:** Matriano y col. (17) y Pamornpathomkul y col. (18) han estudiado la liberación de ovoalbúmina como antígeno proteico modelo. Martanto y cols. utilizaron microagujas recubiertas de titanio, “*coat and poke*”, que se insertaban en la piel. El ajuste de la dosis se realizó en función de la concentración de la solución de antígeno (Ag). Se obtuvo una liberación rápida y una respuesta al Ag equiparable a la inyección intradérmica y superior a las vías subcutánea o intramuscular a dosis iguales. Mikszta y col. (19) también han probado la liberación de uno de los antígenos del *Bacillus anthracis* (ántrax) con microagujas de acero huecas y aisladas, obteniendo respuestas inmunitarias tan efectivas como la administración intramuscular y superiores a la administración tópica o epidérmica.

- **Vacunas de ADN:** Mikszta y col. (20) han estudiado la liberación de plásmidos desnudos de ADN usando microagujas con la técnica del “*dip and scrape*”, una variante de las microagujas recubiertas, en este caso con una solución del ADN. Las microagujas se utilizan para raspar la piel y crear unas microabrasiones, que hacen más sencilla la liberación del agente activo.
- **Otros fármacos:** existen en la actualidad fármacos que no se engloban en ninguno de los grupos anteriormente mencionados, pero de los que existen buenas expectativas para su desarrollo en sistemas de microagujas. Uno de ellos, bajo estudio clínico en fase 1 es el zolmitriptán, que es un agente antimigrañoso. Las microagujas, de naturaleza variable, han conducido en otros estudios a una rápida absorción del fármaco y buena tolerancia (21, 22)

Eficacia de liberación y terapéutica con estos nuevos sistemas. Comparativa de las diferentes vías de administración. Intradérmica (microagujas) vs IM, IV, tópica.

Respecto a esta nueva tecnología, son muy importantes los estudios en los que se compara la administración intradérmica de las microagujas (MN) con otras formas farmacéuticas y vías de administración conocidas para los fármacos siguientes:

Zolmitriptán: el estudio realizado por Kellerman y col. (21) compara un dispositivo de microagujas de este fármaco frente a la administración del mismo fármaco por vía oral a animales de experimentación (cerdos pequeños). En el estudio se obtuvieron mejores resultados, con un rápido inicio de acción y escaso efecto de primer paso que los correspondientes a la administración oral.

Insulina: el estudio realizado por Martanto y col. (13) compara un dispositivo con un *array* de microagujas de acero inoxidable dentro una cámara de cristal, en el que se introduce una solución de 100 UI (unidades internacionales) de insulina humulina, con controles positivos (solución de insulina humulina diluida con PBS o tampón fosfato salino administrada por vía subcutánea) y controles negativos (disposición de la solución de insulina humulina sobre la piel con la cámara sin microagujas). Para comprobar su eficacia terapéutica, se determinan los niveles de glucosa en sangre en animales de experimentación, demostrándose que en el brazo del estudio con microagujas se reducía la glucemia en comparación con la aplicación tópica de insulina, durante y momentáneamente después de la liberación de insulina. Los *array* de microagujas comparados con la inyección SC solo demostraron mejores resultados

terapéuticos a concentraciones bajas de insulina (0,05 UI), aunque a concentraciones elevadas (0,5 o 1,5 UI) seguía siendo más efectiva la inyección SC clásica.

El estudio realizado por Lee y col. (22) utiliza un dispositivo de microagujas poliméricas de gelatina, solubles en la piel una vez se han introducido. La insulina va encapsulada dentro de las microagujas; los test in vivo se realizaron sobre ratones, y comparaban los parches de microagujas con 0,25 UI de insulina, una inyección SC 0,25 UI y un grupo control sin tratar. Para medir la liberación de la insulina, y la eficacia terapéutica, se determinó la disponibilidad farmacológica (con el valor mínimo de glucosa) y la concentración máxima de insulina en plasma. Los resultados obtenidos fueron buenos con el parche de microagujas, en comparación con la inyección SC, reduciendo la glucemia casi tanto como la inyección SC, y mejor que el grupo control sin tratar. Respecto a los niveles alcanzados de insulina en plasma, con las microagujas fueron tan elevados y estables como con la vía SC, aunque a partir de las 2 horas disminuían de forma más rápida con las microagujas.

Vacunas (ovoalbúmina, ántrax): el estudio de Pamornpathomkul y col. (18) evalúa la ovoalbúmina como vacuna administrando plásmidos de ADN. En el estudio se comparan los parches de microagujas de acero con la administración SC. Se evaluó la capacidad inmunógena tras dos administraciones de la vacuna, con las respuestas obtenidas en ratones midiendo la concentración del anticuerpo IgG específico para ovoalbúmina en plasma. Los niveles de IgG en los ratones inmunizados con las microagujas fueron mayores que los obtenidos con la vía subcutánea. En el estudio se puso además de relieve la importancia de ligar al plásmido que codifica para ovoalbúmina un adyuvante, porque dicho plásmido, desnudo, se degrada por endonucleasas en la piel.

El estudio de Mikszta y cols. (19), evalúa una forma recombinada del antígeno protector (rPA) de la toxina del ántrax, para proteger frente al ántrax inhalacional. Este rPA solo no es tóxico, necesita de otros dos factores de la toxina para serlo. Es de una cepa de *Bacillus anthracis* toxigénica y no encapsulada, adsorbida en coadyuvantes como el hidróxido de aluminio o CpG (C fosfato G ADN, aumenta la respuesta inmunitaria). Investigaron la liberación intradérmica (ID) con microagujas huecas MN de acero inoxidable con jeringa frente a la administración clásica intramuscular en ratones y conejos, y el efecto terapéutico midiendo los niveles de los títulos de anticuerpos

formados en los animales por ELISA (examen de laboratorio utilizado para detectar anticuerpos en la sangre). Los resultados indican que un 90% de ratones inmunizados cuando se usaban las microagujas ID con el antígeno + coadyuvantes (cualquiera de los dos) frente a un 20% de inmunizados por IM; una única dosis con las 3 dosis reglamentarias, los títulos de ELISA inducidos por microagujas ID eran 4 veces mayores que para vía IM y que una única dosis intradérmica con microagujas del rPA con hidróxido de aluminio daba títulos de ELISA 20 veces mayores que rPA solo o con el coadyuvante CpG. La liberación ID provee protección completa contra el ántrax inhalado.

Previsión de su aceptación en pacientes y personal sanitario.

Cuando se está desarrollando una nueva forma farmacéutica, es importante considerar la posible aceptación o rechazo que pueda tener. Respecto a la aceptación en pacientes, los ensayos de Birchall y col. (23) percibieron por las opiniones de pacientes características positivas, como un menor dolor con la inyección de microagujas respecto a la inyección intramuscular, probablemente por el menor tamaño de las agujas. También el personal sanitario mostró una opinión positiva en relación a la pregunta de si con este sistema de microagujas se incrementarían los ratios de vacunación en la población. Por ejemplo, Kaushik y col. (24) en estudios con ciego enfrentando microagujas con una inyección con aguja hipodérmica también obtuvo resultados menos dolorosos para las microagujas. Los estudios de Gill y col. (25) demostraron que el dolor que produce una microaguja está correlacionado con su longitud y con el número de microagujas del dispositivo (o array), mientras que el grosor y el ángulo de la punta de la aguja tienen menor influencia. Bal y col. (26) y Haq y col. (27) llegaron a la misma conclusión, siempre que la longitud de la microaguja sea inferior a 400 μm , siendo el dolor prácticamente inconcebible. Además hay que considerar el posible dolor causado por la infusión de la solución o suspensión durante la inyección mediante microagujas huecas unidas a jeringa, pues se puede apreciar un dolor leve con volúmenes mayores a 1 ml y rápidas velocidades de infusión.

También se ha valorado el hecho de que estos dispositivos, cuando vayan dispuestos como un parche, se puedan administrar autónomamente por los pacientes. En los estudios de Ripolin y col. (28) se desarrolló un parche de microagujas que contenía una capa de un polímero reactivo a la presión, que cambiaba a mayor intensidad de color según se aplicaba más presión. Las profundidades de inserción que se alcanzaban

oscilaron entre 200 μm y 500 μm , que sobrepasaban notablemente el estrato córneo, lo que da buena previsión para su autoadministración, pudiendo identificar si se lo han colocado correctamente por la tonalidad que tome el parche. Esto equivale a fuerzas de inserción comprendidas entre 0,08-3,04 N, asequibles de realizar, considerando siempre que las mayores son para agujas huecas y las pequeñas para agujas sólidas (29). Si los parches son pequeños ($<5\text{ cm}^2$) se podrán aplicar con los dedos o un aplicador; si son grandes ($>5\text{ cm}^2$) la aplicación se realizará con varios dedos o con la palma de la mano.

DISCUSIÓN

Con los resultados expuestos, se puede comprobar que las microagujas pueden ser en un futuro cercano una tecnología prometedora, en tanto que su fabricación, aunque sea con métodos muy específicos, sea viable. La intención con la que se diseñaron preferentemente; superar la capa del estrato córneo de la epidermis como capa limitante de la penetración del compuesto activo por vía transdérmica, se consigue con facilidad. Además, en estos sistemas de microagujas se pueden formular fármacos que, con los parches transdérmicos clásicos, no eran viables; algunos de ellos son prometedores para las patologías que ya tratan, como la insulina, antígenos o plásmidos de ADN para vacunas, y otros fármacos para enfermedades crónicas. Los primeros resultados de ensayos in vivo realizados en animales de experimentación y en humanos son esperanzadores, pues muestran que esta técnica intradérmica es equiparable a las vías intravenosas o intramusculares de referencia para dichos fármacos. La aceptación por parte de los pacientes también es importante, pues el mínimo dolor y facilidad de autoadministración es una razón más de relieve para proseguir en su investigación.

CONCLUSIÓN

Las microagujas tienen muy buenas previsiones de cara al futuro; a pesar de que aún queda mucha investigación por realizar, además de lograr que su fabricación a escala industrial sea viable y económica. Es necesario proseguir en su investigación, y fundamentalmente en la realización de ensayos clínicos en humanos, con el fin de detectar posibles reacciones adversas a su empleo, y solucionarlas. De lograrse los objetivos perseguidos con estos sistemas de microagujas, podrían convertirse en una alternativa viable y eficaz a la inyección hipodérmica de referencia actual para algunos fármacos y patologías.

BIBLIOGRAFÍA

1. Chien YW. Novel Drug Delivery Systems. Segunda edición. Vol. número 50. Informa Healthcare; 2007. 301-206 p.
2. Cheung K, Das DB. Microneedles for drug delivery, trends and progress. *Drug Delivery*. 2016;23:7:2338-54.
3. Aulton ME. Farmacia. La ciencia del diseño de las formas farmacéuticas. 2º. Madrid: Elsevier; 2004.
4. Lozano Estevan MC, Córdoba Díaz M, Córdoba Díaz D. Manual de tecnología farmacéutica. 1º. Barcelona: Elsevier; 2014.
5. Vila Jato JL. Tecnología farmacéutica. Vol. 2. Formas farmacéuticas. Síntesis; 1999.
6. Bhowmick M, Sengodan T, Thangavel S. Anatomy of transdermal therapeutic systems: a detailed and updated perspective. *International Journal of Pharma Sciences*. 2013;3(4):277-82.
7. Bracht S. Transdermal therapeutic systems: a review. *Innovations in Pharmaceutical Technology*. :92-8.
8. Pastore MN, Kalia YN, Horstmann M, Roberts MS. Transdermal patches: history, development and pharmacology. *British Journal of Pharmacology*. 2015;172:2179-209.
9. Rajabi M, Roxhed N, Shafagh RZ, Haraldson T, Fischer A, van der Wijngaart W. Flexible and stretchable microneedle patches with integrated rigid stainless steel microneedles for transdermal biointerfacing. *PLoS ONE*. 2016;11(12):1-13.
10. Prabhakar D, Sreekanth J, Jayaveera KN. Transdermal drug delivery patches: a review. *Journal of Drug Delivery & Therapeutics*. 2013;3(4):213-21.
11. McAllister D, Wang P, Davis S, Park J-H, Canatella P, Allen M, et al. Microfabricated needles for transdermal delivery of macromolecules and nanoparticles: fabrication methods and transport studies. *PNAS*. 2003; 100(24):13755-60.
12. Kim Y-C, Park J-H, Prausnitz MR. Microneedles for drug and vaccine delivery. *Advanced Drug Delivery Reviews*. 2012; 64(14):1547-68.
13. Martanto W, Davis S, Holiday NR, Wang J, Gill HS, Prausnitz MR. Transdermal delivery of insulin using microneedles in vivo. *Pharmaceutical Research*. 2004;21(6):947-52.
14. Lin W, Cormier M, Samiee A, Griffin A, Johnson B, Teng CL, et al. Transdermal delivery of antisense oligonucleotides with microprojection patch (Macroflux) technology. *Pharm Res*. 2001;18(12):1789-93.
15. Prausnitz MR. Microneedles for transdermal drug delivery. *Advanced Drug Delivery Reviews*. 2004; 56:581-7.
16. Yu J, Zhang Y, Ye Y, Sun W, Ranson D, Ligler FS, et al. Microneedle-array patches loaded with hypoxia-sensitive vesicles provide fast glucose-responsive insulin delivery. *PNAS*. 2015; 112(27):8260-5.

17. Matriano JA, Cormier M, Johnson J, Young WA, Buttery M, Nyam K, et al. Macroflux microprojection array patch technology: a new and efficient approach for intracutaneous immunization. *Pharm Res.* 2002;19(1):63-70.
18. Pamornpathomkul B, Wongkajornsilp A, Laiwattanapaisal W, Rojanarata T, Opanasopit P, Ngawhirunpat T. A combined approach of hollow microneedles and nanocarriers for skin immunization with plasmid DNA encoding ovoalbumin. *International Journal of Nanomedicine.* 2017; 12:885-98.
19. Mikszta JA, Sullivan VJ, Dean C, Waterstone AM, Alarcon JB, Dekker JP, et al. Protective Immunization against Inhalational Anthrax: A Comparison of Minimally Invasive Delivery Platforms. *JID.* 2005;191:278-88.
20. Mikszta JA, Alarcon JB, Brittingham JM, Sutter DE, Pettis RJ, Harvey NG. Improved genetic immunization via micromechanical disruption of skin-barrier function and targeted epidermal delivery. *Nat Med.* 2002;8(4):415-9.
21. Kellerman D, Lickliter J, Mardell J, von Stein T. Pharmacokinetics and Tolerability of a New Intracutaneous Microneedle System of Zolmitriptan. [Internet]. Poster presentado en; 2016 [citado 22 de abril de 2017]; Freemont (CA, USA), Melbourne (Australia). Disponible en: <http://www.zosanopharma.com/technology/publications/>
22. Lee I-C, Lin W-M, Shu J-C, Tsai S-W, Chen C-H, Tsai M-T. Formulation of two-layer dissolving polymeric microneedle patches for inslin transdermal delivery in diabetic mice. *Journal of Biomedical Materials Research A.* 2017; 105A(1):84-93.
23. Birchall JC, Clemo R, Anstey A, John DN. Microneedles in clinical practice--an exploratory study into the opinions of healthcare professionals and the public. *Pharm Res.* 2011; 28(1):95-106.
24. Kaushik S, Hord AH, Denson DD, McAllister DV, Smitra S, Allen MG, et al. Lack of pain associated with microfabricated microneedles. *Anesth Analg.* 2001; 92(2):502-4.
25. Gill HS, Denson DD, Burris BA, Prausnitz MR. Effect of microneedle design on pain in human volunteers. *Clin J Pain.* 2008; 24(7):585-94.
26. Bal SM, Caussin J, Pavel S, Bouwstra JA. In vivo assessment of safety of microneedle arrays in human skin. *Eur J Pharm Sci.* 2008; 35(3):193-202.
27. Haq MI, Smith E, John DN, Kalavala M, Edwards C, Anstey A, et al. Clinical administration of microneedles: skin puncture, pain and sensation. *Biomed Microdevices.* 2009; 11(1):35-47.
28. Ripolin A, Quinn J, Larrañeta E, Vicente-Pérez EM, Barry J, Donnelly RF. Successful application of large microneedle patches by human volunteers. *International Journal of Pharma Sciences.* 2017; 521:92-101.
29. Davis S, Landis BJ, Adams Z, Allen MG, Prausnitz MR. Insertion of microneedles into skin: measurement and prediction of insertion force and needle fracture force. *Journal of Biomechanics.* 2004; 37:1155-63.