



Dispositivos de administración transdérmica por ultrasonidos

José Sánchez Morcillo y
Esperanza Jiménez Caballero

Los Sistemas Terapéuticos Transdérmicos son de aplicación tópica pero actúan de soporte de principios activos de acción sistémica, proporcionando una liberación programada, constante y sostenida. Presentan numerosas ventajas frente a otras formas de dosificación, aunque su utilización está limitada a la capacidad del agente activo para atravesar la piel. En la actualidad se están desarrollando los denominados sistemas activos, basados en el empleo de diferentes técnicas, mecánicas, físicas o químicas, para incrementar la permeabilidad de la piel y facilitar la penetración del fármaco.

Los Productos Sanitarios desempeñan un papel importantísimo en todos los sistemas de administración. Están totalmente integrados en el medicamento, y además de incorporar al principio activo, actúan de vectores y hacen posible su administración, pero en esta modalidad de sistemas activos su intervención es aun mayor al incluir equipos de tecnología específica para los fines perseguidos.

Entre los procedimientos físicos, la utilización de diferentes tipos de corriente eléctrica ha proporcionado excelentes, destacando la Iontoforesis, Ultrasonidos, Electroporación y Magnetoforesis. En una anterior comunicación exponíamos los dispositivos de Iontoforesis¹, y siguiendo esta línea, se presentan los basados en la utilización de Ultrasonidos.

ULTRASONIDOS

Los ultrasonidos son vibraciones mecánicas no audibles de frecuencia comprendida entre 20 KHz y 16 MHz. Se ha demostrado que su aplicación sobre la piel incrementa la permeabilidad, siendo las de baja frecuencia, 20-100 KHz, más efectivas que las de alta frecuencia, 1-16 MHz.

Tradicionalmente se han venido utilizando en medicina física y en tratamientos estéticos, celulitis y flaccidez, depósitos de grasas, estrías e imperfecciones cutáneas. Favorecen la tonificación de la

piel, y reducen los edemas y trastornos circulatorios. Se emplean en la Hidrolipoclasia, consistente en la infiltración de soluciones de fofatidilcolina en suero fisiológico a través de la piel mediante aplicación de ultrasonidos. Las ondas provocan simultáneamente una ruptura celular y salida de los adipocitos lipídicos a los espacios intercelulares, originándose una emulsión estable con los líquidos intersticiales y soluciones administradas. También se utilizan, junto a otras técnicas, como iontoforesis, en la denominada Mesoterapia sin agujas para tratamientos faciales y corporales.

A nivel farmacológico, se ha demostrado que su aplicación aumenta más de 1.000 veces la penetración de ciertos fármacos de peso molecular elevado, como Insulina, Eritropoyetina, Interferon y Heparinas.

MECANISMO DE ACCIÓN

El estrato córneo es la principal barrera de la piel y está constituido, principalmente, por células con queratina rodeadas de bicapas lipídicas. Los principios activos de peso molecular inferior a 500 D pueden atravesarlo siguiendo diferentes vías, principalmente la intracelular, pero si tienen mayor peso molecular son repelidos. Los Ultrasonidos incrementan la permeabilidad de la piel para estos agentes, mediante los siguientes mecanismos:

- **CAVITACIÓN:** Es el mecanismo principal. Las ondas ultrasónicas originan unas burbujas cavitarias en las capas lipídicas, las desorganizan y crean microporos o canales temporales de 25-125 micrómetros de diámetro, incrementando su permeabilidad (Fig. 1). Cuando cesa la acción, y después de un determinado tiempo, la piel recobra su impermeabilidad normal².
- **EFEECTO TÉRMICO:** Las ondas producen una fricción, aumento de la temperatura y disminución de la densidad de los lípidos intercelulares de la bicapa, facilitando el transporte intercelular.
- **EFEECTO MECÁNICO:** Es debido a los cambios de presión, vibraciones y micromasaje producidos.



DISPOSITIVOS

La mayoría de los dispositivos utilizados en la actualidad para administración transdérmica de medicamentos por ultrasonidos han sido desarrollados por dos Compañías, Echo Therapeutics, Inc (Antigua Sontra Medical Corp.) y Dermisonics.

En 1996 Sontra Med. investiga la tecnología de los ultrasonidos y, posteriormente, diseña el equipo **SonoPrep®**. Consta de una consola o sistema de control portátil con una batería recargable de 12 voltios, un electrodo de referencia y un cilindro para aplicar las ondas ultrasónicas en una superficie cutánea de 1 cm de diámetro. La frecuencia de las ondas es de 55 KHz, el tiempo de aplicación oscila de 5 a 30 segundos, dependiendo de las condiciones y localización de la piel, y el incremento de la permeabilidad se mantiene durante 24 horas (Fig. 2). La FDA lo aprueba en el 2004, y en ese mismo año se autorizan dos ensa-



Fig. 2. SonoPrep®.

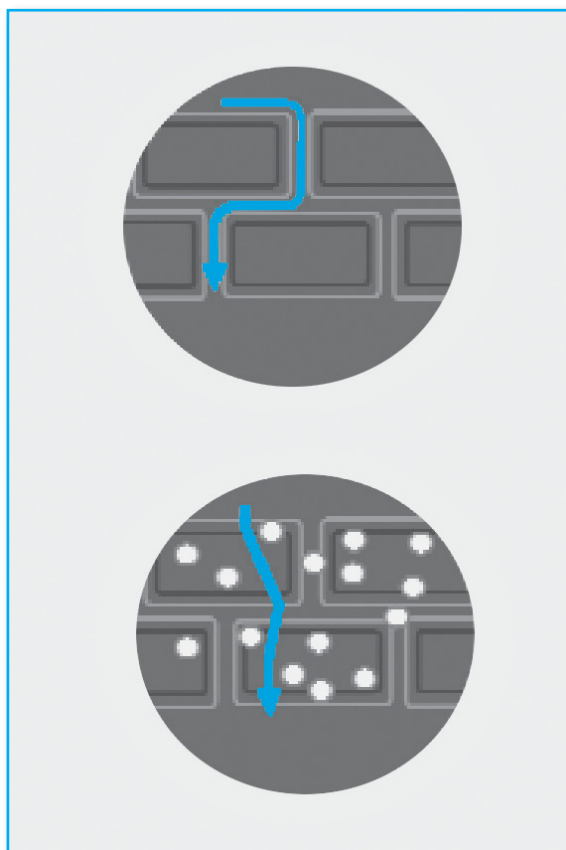


Fig 1. Penetración de fármacos a través de la piel por acción de los Ultrasonidos.

ayos clínicos con Lidocaina. En el primero realizado en 45 voluntarios, se aplica EMLA® (Mezcla de Lidocaina y Prilocaina) en piel intacta y en piel pretratada con ultrasonidos durante 9 segundos. El tiempo necesario para producirse la anestesia local se reduce de 60 minutos a 5 minutos. El segundo es un estudio controlado, randomizado en 104 pacientes sometidos a canulación intravenosa. El tiempo de inducción de la anestesia y reducción de dolor disminuye de 30 minutos a 5 minutos en los sujetos tratados con ultrasonidos. Posteriormente se realizan otros ensayos preclínicos con Insulina y Heparina.

Un año después, investigan una nueva aplicación del anterior equipo para la administración de diferentes vacunas por vía tópica, entre ellas una HIV y otras DNA, en colaboración con EpiVax Inc. También, en los últimos años se ha desarrollado una vacuna de la fiebre de Dengue para las fuerzas armadas americanas utilizando el SonoPrep®.

Otra aplicación de este equipo ha sido la monitorización de glucosa en diabéticos. Los ultrasonidos, al permeabilizar la piel, permiten la toma de muestras continua del fluido intersticial

El dispositivo diseñado lleva un biosensor colocado en la piel permeabilizada, mide las concentraciones de glucosa de estos fluidos y los transforma en niveles sanguíneos. Este equipo ha sido desarrollado en colaboración con Bayer Diagnostics y se denomina **Symphony®t CGMS** (Transdermal Continus Glucosa Monitoring System) Fig. 3.



Actualidad en productos sanitarios



Fig. 3. *Symphony® tCGMS*

También, en el año 2006 se introduce una segunda generación del SonoPrep, denominado **SonoPrep 1.75®**, que se caracteriza por llevar una batería reemplazable, monitor digital, y un aplicador más ergonómico y adaptable a la piel del paciente. Tuvo una excelente acogida por el personal de enfermería y se está utilizando en los ensayos para administrar vacunas y en la monitorización de glucosa.

Dermisonic Inc. ha desarrollado simultáneamente varios sistemas transdérmicos por ultrasonidos. El más interesante es el **U-Strip®**, diseñado exclusivamente para la administración de insulina. Emplea ondas ultrasónicas de intensidad y frecuencia variable y se caracteriza por llevar inte-

grado el emisor ultrasónico en el parche, formando una unidad de reducidas dimensiones fácilmente adaptable al paciente. Básicamente está constituido por estas dos unidades, el sistema transdérmico o parche, denominado **Medi-Cap®** y el aplicador sónico, unido a un sistema de control y programación. El **Medi-Cap®** a su vez consta de un parche absorbible donde va incluida la insulina, **Patch-Cap®**, y un sistema liberador **Transducer Coupler®**, que transmite una señal para que se libere la dosis de principio activo. El aplicador sónico es un dispositivo piezoeléctrico productor de ondas ultrasónicas, impulsado por una batería de reducidas dimensiones. En la Fig. 4 se expone un esquema del parche y en la Fig. 5 los dos componentes⁴.

El sistema **U-Strip®** fue patentado en junio de 2006 (US Patent 6,908,448) y está en fase investigación en diferentes ensayos clínicos aprobados por la FDA. Los resultados previos superan a los obtenidos con la bomba de insulina.

También, Dermisonic Inc. ha investigado varios aplicadores ultrasónicos. El **U-Wand®** está dirigido a facilitar la penetración de formulaciones semisólidas de uso cosmético, colágeno, Toxina botulínica, y preparados de uso medicinal, como los usados en el tratamiento del acné. El **UW-101** es un modelo

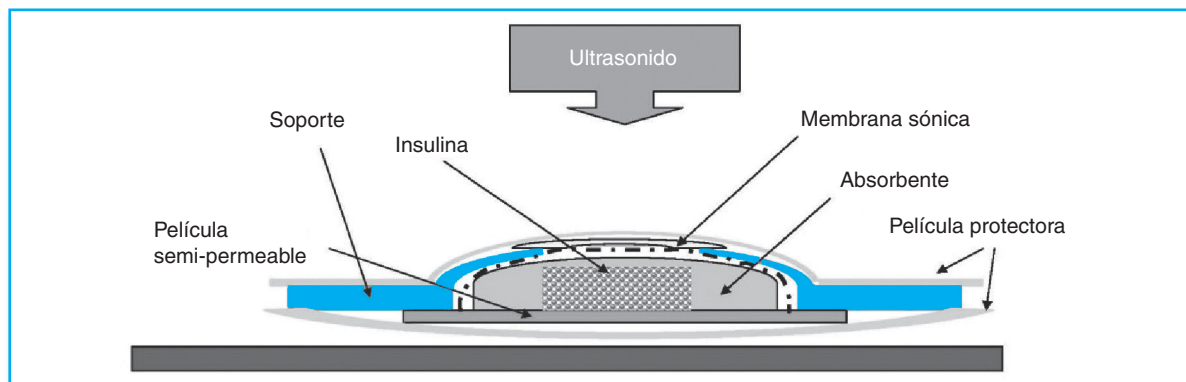


Fig. 4. *Esquema de los componentes del sistema U-Strip®*



Fig. 5. *Componentes e integración de los elementos del sistema U-Strip®*



parecido al anterior de dimensiones más reducidas, 4 pulgadas de longitud, y una pequeña batería de 9 voltios. Otro de ellos es el denominado **A-Wand**, similar a los anteriores, y diseñado para la administración de antisépticos y antibióticos. Está en fase de experimentación clínica (Fig. 6).

Finalmente, otros dispositivos de ultrasonidos existentes son **SonoDerm® Technology**, de ImaRx Therapeutics Inc., diseñado para la administración de macromoléculas, como insulina, no absorbibles por vía oral y de administración parenteral. El **SONODERM** (Ultrasonoderm) de Biomedical Electronics, que utiliza ondas de 30 KHz de frecuencia, y el sistema ultrasónico WO/2007/144801, recientemente patentado, con emisión de ondas de 20 KHz.

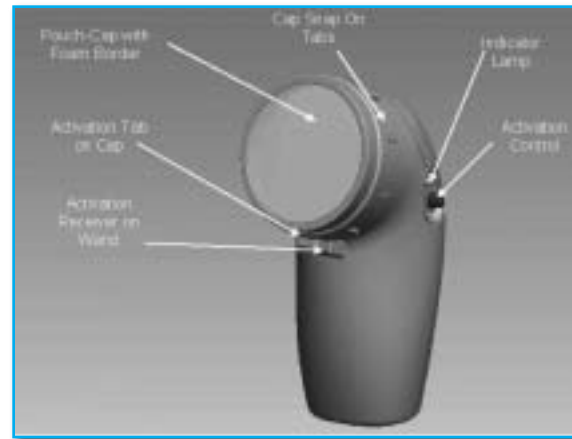


Fig. 6. Aplicador ultrasónico **A-Wand**.

Bibliografía

1. SÁNCHEZ M., J. Y JIMENEZ C., E.: «Dispositivos de administración transdérmica por iontoforesis». *Panorama Actual Med* 2008; 32 (311): 243-246.
2. DAVISON T. W.: «SonoPrep® Ultrasonic Skin Permeation and Drug Delivery Applications». *Drug Delivery* 2005, 25-28.
3. KARABIYIKOGLU M.: «New Frontier in Transdermal Drug Delivery Systems». *Drug Delivery Report Spring* 2007, 28-30.
4. REDDING B. K.: «Comparison of a New Two-Part Transdermal Drug Delivery System, the Patch-Cap®, to Conventional Passive Transdermal Patches». *Drug Delivery* 2005, 55-57.
5. SING S.: «An Overview of Transdermal Drug Delivery». *Drug Delivery* 2005, 35-40.

SIGUIENTE