



Dispositivos de administración transdérmica por radiofrecuencia

José Sánchez Morcillo
y Esperanza Jiménez Caballero

Los Productos Sanitarios desempeñan, en general, un papel importantísimo en todos los Sistemas de Administración de Medicamentos. En algunos de ellos, como los transdérmicos, son imprescindibles al incorporar al principio activo y hacer posible su administración, pero su intervención es aun mayor en los denominados activos, al emplear técnicas y dispositivos especiales para facilitar la penetración del fármaco a través de la piel.

Los métodos físicos, basados en la utilización de diferentes tipos de corrientes eléctricas, han proporcionado excelentes resultados, destacando la lontoforesis¹ y Ultrasonidos², objeto de anteriores comunicaciones. En la presente, y completando esta línea de sistemas transdérmicos, se exponen los activados por Radiofrecuencia (RF).

RADIOFRECUENCIAS

Las Radiofrecuencias son radiaciones electromagnéticas no ionizantes, de longitud de onda comprendida entre 1 y 3 m y frecuencia entre 1 KHz y 300 GHz. En Medicina se han utilizado habitualmente para la ablación de células o tejidos tumorales como alternativa a la cirugía. Es una técnica poco invasiva basada en la aplicación de corrientes alternas de alta frecuencia, 450-500 KHz, y 150-200 W de potencia. Un electrodo se coloca directamente en el tumor o tejido a extirpar y se produce un movimiento de los iones celulares debido al cambio de dirección de la corriente alterna, fricción molecular, calor, desnaturalización de las proteínas, desintegración de la membrana celular, y ablación. La temperatura varía en función del tiempo de aplicación y sistema de refrigeración del equipo, oscilando entre 40° C y 100° C Normalmente se trabaja a temperaturas próximas a 40°, pero en determinadas intervenciones se superan. En bloqueos nerviosos se alcanzan 60° C-82° C y en la interrupción de la conducción nerviosa 42° C

– 60° C. A 55° C durante 4-6 minutos se produce daño tisular irreversible, y a 100° C se origina carbonización del tejido, vaporización tisular y producción de gas que dificulta la transmisión de la energía.

El primer generador de radiofrecuencias fue comercializado en el año 1931 por ARANOX y COSMAN, y posteriormente, en el 1974 fue perfeccionado por SWEET y WEPSIC, consiguiendo una técnica más avanzada. Se ha utilizado en la extirpación de tumores no tratables por radioterapia o cirugía, hepáticos primarios o metastáticos, pulmonares primarios y renales³. DUPUY inició el tratamiento de las metástasis óseas, para tratamiento del dolor, empleando temperaturas de 100° durante un tiempo de 5 a 15 minutos. También se está utilizando en la ablación de tejido auricular en arritmias cardíacas mediante el sistema Cardio-plate® (Medtronic, Ind.). Su energía máxima es de 25 W, va irrigado para no superar los 40° y funciona avanzando en el tejido de aurícula a razón de 1 cm cada 10 segundos. Actualmente han introducido un electrodo con el extremo recubierto de oro para mejorar su rendimiento.

SISTEMAS TRANSDÉRMICOS POR RADIOFRECUENCIA

La ablación por radiofrecuencia ha sido recientemente adaptada para facilitar el transporte de fármacos a través de la piel. El sistema está registrado con el nombre de **ViaDerm®** (Transfarma Med.), y consta de un equipo con microelectrodos, que se aplican sobre la piel donde se va a colocar el sistema transdérmico. A través de ellos se transmiten radiofrecuencias de 100 KHz, durante un tiempo muy corto, de milisegundos, originando la evaporación de agua y la formación de microcanales por ablación de las células cercanas, sin destrucción tisular. El proceso es indoloro y no ocasiona ningún tipo de traumatismo en la piel. Los microcanales se llenan posteriormente de fluidos intersticiales hidrofílicos, permitiendo el paso de sustancias activas que en condiciones normales



Actualidad en productos sanitarios

quedarían retenidas. Los poros acuosos creados permanecen hasta 24 horas, y a las 36 horas desaparecen, quedando la piel intacta y en su estado normal (Fig. 1).

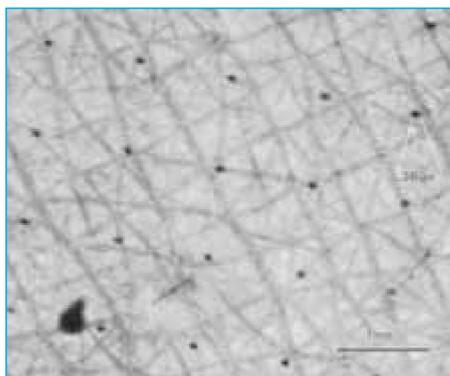


Fig. 1. Microcanales originados por RF.

Los microelectrodos, fabricados con sustancias biocompatibles, son de reducidas dimensiones, 100 micrómetros de largo y 40 micrómetros de diámetro, y están situados en unas placas en número de 150 unidades por cm cuadrado, a una distancia de separación de 1 mm. Son de un solo uso, desechables después de su aplicación, pero su precio es reducido (Fig. 2).

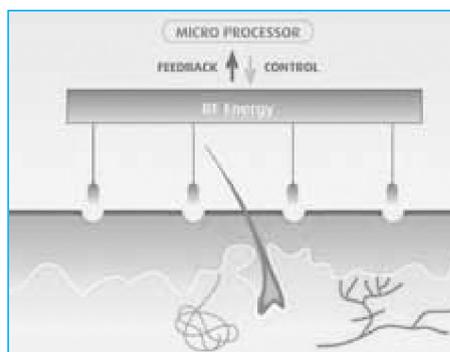


Fig. 2. Microelectrodos.

El sistema lleva un control electrónico de emisión de radiofrecuencias, un microprocesador y una batería recargable, y está diseñado para utilizarlo hasta 1.000 aplicaciones, equivalente a los tratamientos de tres años. Se presenta en tres tamaños de placa, 1, 2,5 y 5 cm cuadrados, dependiendo de la superficie de piel a tratar, en función

a su vez de la dosis de principio activo contenido en el sistema transdérmico (Figs. 3, 4 y 5).



Fig. 3
(1 cm cuadrado).



Fig. 4
(2,5 cm cuadrado).



Fig. 5
(5 cm cuadrado).

La utilización de este equipo es muy fácil. El sistema transdérmico o parche consta de dos componentes. Una lámina inferior sin principio activo y un adhesivo, para aplicar en zona de la piel que se desea tratar, y una segunda con el fármaco, generalmente, en estado de hidrogel. En una primera fase se despliega el sistema y se sitúa sobre la piel lámina externa. A continuación se administran las radiofrecuencias durante un corto intervalo de tiempo, milisegundos, se retira el dispositivo y se aplica el verdadero sistema transdérmico⁴ (Figs. 6 y 7).



Fig. 6. Emisión de Radiofrecuencia.



Fig. 7. Aplicación del sistema.

Existen varias patentes del dispositivo para administración de fármacos diversos, así como distintos Ensayos Clínicos.

En el año 2005 se registra el equipo para la administración de antieméticos (Pat. US 2005/0260252 A1), en 2006 para péptidos liofilizados (Pat. US 2007/0082040A1), y en 2007 se patentan tres modificaciones del sistema original, para agentes cosméticos, utilización junto a iontoforesis e inmunización transdérmica, respectivamente. El primero utiliza placas de 100 microelectrodos/cm cuadrado, corriente de 330 V y 100KHz, y produce 200 microcanales/cm cuadrado (Pat. US 2007/0270732 A1). El sistema diseñado para combinar con Iontoforesis



consta de placas de 1.4 cm cuadrados, 75 microelectrodos/cm cuadrado, corriente de 290 V, tiempo de aplicación de 9 milisegundo y origina 150 microcanales/cm cuadrado (Pat. US 2007/0260270 A1). Para la inmunización transdérmica la corriente empleada es de 330 V, 100 KHz, tiempo de aplicación de 700 microsegundos, y 200 microcanales/cm cuadrado (Pat. US 2007/0292445 A1).

El dispositivo se ha ensayado con diversos fármacos, Granisetron, Calcitonina, Testoterona, Diclofenaco, hPTH, hGH⁵, e incluso Insulina.

El primer ensayo clínico se realizó en 47 voluntarios sanos para evaluar su tolerabilidad, posibles

efectos adversos, irritación, edema y eritema, dolor (VAS), y realizar un estudio microscópico de los canales.

Recientes Ensayos en Fase II con hGH y hTPH⁶ han puesto de manifiesto la eficacia del equipo, consiguiendo en 2008 una mención especial a la innovación. Con este último fármaco se han realizado 14 Ensayos Clínicos en 350 sujetos, para tratamiento de la Osteoporosis. Los resultados han permitido su aprobación por la Comunidad Europea, y recientemente la Compañía se ha fusionado con Eli Lilly Co. para su comercialización.

Bibliografía

1. **Sánchez M., Jiménez C.** Dispositivos de administración transdérmica por iontoforesis. *Panorama Actual Med.* 2008; **32(311)**: 243-6.
2. **Sánchez M, Jiménez C.** Dispositivos de administración transdérmica por ultrasonidos. *Panorama Actual Med.* 2009; **33(320)**: 111-4.
3. **Silva MA, Almiz-Echevarría B, Lamelo F, Vidan L.** Guías Clínicas H.U. Sergas, A. Coruña, 2009, 9 (22).
4. **Levin G, Kornfeld J.** Crossing the Barrier: «RF Transdermal Drug Delivery». *www.ondrugdelivery.com*, 2007, 3-6.
5. **Levin G, Gershonowitz A, Saks H, Stern M, Sherman M, Sherman A, Rudaev S, Zivin I, Phillip G.** Transdermal Delivery of Human Growth Hormone Through RF-Microchannels. *Pharmaceutical Research.* 2005; **22(4)**: 550-5.
6. **Dubin CH.** Transdermal Delivery Becoming More Active. *Drug Delivery Technology.* 2008; **8(7)**: 37-43.