

Dispositivos mecánicos utilizados en sistemas transdérmicos activos

José Sánchez Morcillo y
Esperanza Jiménez Caballero

Existen numerosos fármacos que por sus características físico-químicas no pueden atravesar la piel. Para evitar este inconveniente y poder utilizar la vía transdérmica, se han incorporado diferentes métodos, Mecánicos, Químicos o Físicos, que incrementan la permeabilidad y favorecen la penetración. Estos modernos sistemas transdérmicos, denominados activos, han experimentado un gran desarrollo a nivel de investigación, y presentan unas perspectivas de futuro inmejorables¹.

Todos incluyen tecnologías y equipos que actúan por métodos no farmacológicos, y son los ejemplos más significativos de la incorporación de los Productos sanitarios en estas formas de administración.

Los mecánicos se basan en alterar parcialmente la piel, principalmente el estrato córneo, mediante microagujas o agentes microperforantes. Se aplican en la zona de administración, y producen microporos, permitiendo la penetración del principio activo. Tienen formas variables, cilíndricas, cónicas, lancetas, micropiramidales, etc., y dimensiones que oscilan entre 50 y 900 micrómetros. La longitud depende de la zona en la que pretende depositar el principio activo. En general debe ser suficiente para atravesar el estrato córneo y acceder a la epidermis o dermis. Estas capas tienen un grosor de 30 a 120 micrómetros, y se encuentran a 10 a 20 micrómetros por debajo de la piel. En función de este grosor, una longitud de 65 micrómetros sería suficiente, pero teniendo en cuenta que una parte de la microaguja queda fuera y no penetra, se ha estimado la longitud adecuada entre 80 a 150 micrómetros, llegando incluso a 200 micrómetros. En el caso de vacunas y otros agentes es necesario alcancen tejidos más profundos, y de ahí deban tener hasta 500 micrómetros. El diámetro es muy pequeño, variando en los sistemas cónicos. La base oscila entre 30 a 80 micrómetros, y el extremo puntiagudo es de 1 micrómetro. Están fabricados con diversos agentes, titanio, acero inoxidable u otros metales, silicona, vidrio, plásticos, y materiales biodegradables tipo polisacáridos, en algunos modelos especiales².

Los microporos producidos son indoloros, y no suelen producirse ningún tipo de reacción alérgica. En general, permiten la administración de fármacos

durante 24 horas, aunque permanecen en la piel hasta 72 horas³.

Presentan numerosas aplicaciones terapéuticas para administración péptidos (Insulina y Desmopresina), material genético (Plásmidos DNA, Oligonucleótidos) vacunas (Anthrax, Hepatitis B) y tratamientos del HIV y cáncer.

Se presentan en cuatro modalidades, microagujas huecas, sistemas de microperforación, agentes de microperforación recubiertos de principio activo, y sistemas biodegradables.

MICROAGUJAS HUECAS

La liberación de fármaco se realiza a través del orificio interno de la aguja, y se utilizan preferentemente para la administración de vacunas y fármacos líquidos. Los agentes activos pueden ir incluidos en parches, jeringas, inyectores especiales o incluso en bombas de infusión.

Existen diversos modelos patentados basados en esta tecnología. El **Micro-Trans**[®] (Valeritas) es un sistema, de reducidas dimensiones, provisto de un parche con un depósito o reservorio del principio activo (Fig. 1). Actualmente se está ensayando en la administración de diferentes vacunas, encontrándose en fase de experimentación clínica. También el **MicroCor**[®], investigado por Corium, es de características y aplicaciones similares. Utiliza microagujas de 200 micrómetros y tiene forma circular.

Otros sistemas de este grupo son el **h-Patch**[®] y **m-Patch**[®] (Valeritas), portadores de insulina y utilizados para tratamiento de la diabetes. Ambos utilizan la tecnología **NanoPass**, y los sistemas **MEMS (Micro Electro Mechanical Systems)**, microchip



Fig. 1.
Sistema
Micro-
Trans[®].

que actúan programando la liberación, y que en el caso de la insulina se denomina **NanoSet**. El primero es de forma rectangular, pequeñas dimensiones, e incorpora, además de los componentes anteriores, un depósito de insulina. Se aplica sobre sobre la piel presionando para insertar la microagujas, y después se pulsa un botón, y en función de la glucemia basal, administra la dosis de insulina. Tiene una duración de 24 horas (Fig. 2). El segundo se encuentra conectado a una microbomba, y permite una microinfusión subcutánea y continua de insulina⁴.

3M ha desarrollado el **Microstructure Transdermal System (hMTS)**[®], consistente en un aplicador, un depósito de fármaco, y un sistema de liberación, integrados en un dispositivo compacto. El sistema de liberación está formado por 18 agujas minihipodérmicas, de 900 micrómetros de longitud, fabricadas con agentes poliméricos, distribuidas en un área de 1 cm cuadrado (Fig. 3). Permite administrar volúmenes elevados de formulaciones inyectables líquidas. Se ha ensayado en tratamientos del dolor moderado. También se está estudiando su asociación a otras tecnologías, como la iontoforesis⁵.

El dispositivo **Micronjet**[®] (NanoPass Technologies Ltd), utiliza una jeringa especial y en su extremo lleva insertado, mediante un adaptador, un porta-

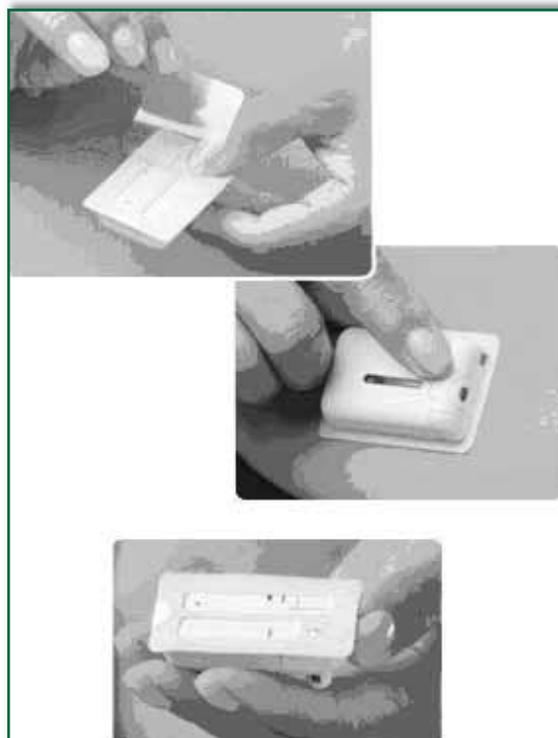


Fig. 2. Sistema h-Pacht[®].

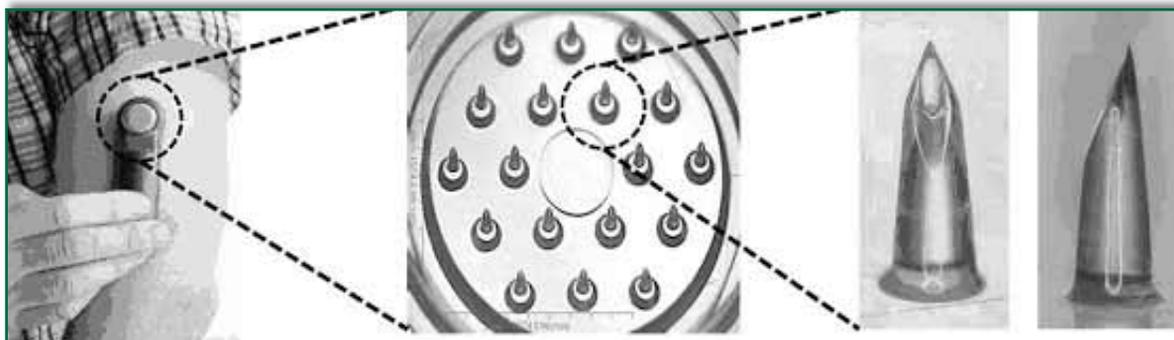


Fig. 3. Microstructure Transdermal System (hMTS)[®].

dor de microagujas de silicona, de 450 micrómetros de longitud. Ha sido aprobado en la Comunidad Europea, y se están realizando ensayos clínicos para la vacuna de la rabia.

Recientemente se ha desarrollado en la Universidad de Purdue (USA) un sistema muy novedoso. Es un pequeño parche con microagujas de 20 micrómetros de diámetro, y contiene el principio activo mezclado con líquidos que hierven a la temperatura corporal. Después de su aplicación, se presiona con el dedo durante 20 segundos, y el calor transmitido

por el dedo transforma el líquido en vapor y ejerce una presión sobre el fármaco obligándolo a pasar a través de las microagujas.

SISTEMAS DE MICROPERFORACIÓN

Estos dispositivos preparan la piel produciendo microporos, y posteriormente se aplica un sistema transdérmico que libera su contenido y penetra a través de ellos por difusión. En muchos casos se

asocian a otras técnicas, iontoforesis o aplicación de corrientes eléctricas. Se ha utilizado en la administración de vacunas, y su principal inconveniente es el control de la dosis liberada.

Hay un sistema patentado, **Onvax**[®], BD. Utiliza un aplicador con elementos punzantes de silicona o plástico, y prepara la piel para la administración tópicamente de vacunas líquidas. Se han realizado ensayos preclínicos que han demostrado una respuesta inmune similar a la conseguida con administración I.M.

También existe el **D-TRANS Macroflux**[®], modalidad de este sistema, que se describe en los sistemas recubiertos, pero con la tecnología D-TRANS, de parches transdérmicos. Los elementos punzantes del Macroflux no están recubiertos, sólo originan microporos, y el fármaco va incluido en los parches⁶.

ELEMENTOS RECUBIERTOS

Los sistemas recubiertos se caracterizan por tener los elementos punzantes rodeados de una cubierta formada por el principio activo y los coadyuvantes. Después de su administración, estos agentes quedan dentro de los microporos, y pasan directamente a los tejidos por difusión.

Se han desarrollado diversas formulaciones en la fabricación de la cubierta. La FDA ha aprobado la utilización de proteínas hidrofílicas e hidrofóbicas, como excipientes. Asimismo se ha realizado

estudios con diferentes vacunas, como influenza, hepatitis B, malaria, y BCG.

El prototipo es el sistema de **Macroflux**[®], uno de los primeros descritos, patentado por Alza Co. Tiene 10 cm cuadrados de superficie, e incorpora un soporte de 8 cm cuadrados con microproyectores o microlancetas triangulares de titanio, de 200 micrómetros de longitud, en un número de 300 unidades por cm cuadrado. Van recubiertas de principio activo y al aplicarlas atraviesan el estrato córneo, depositando el fármaco directamente en la epidermis (7). Está provisto de un aplicador para facilitar la administración, mediante una ligera presión durante un tiempo muy corto de milisegundos. Es totalmente indoloro, bien tolerado y no produce eritemas ni otro tipo de reacciones alérgicas. Diferentes estudios demuestran que el 85% de su contenido es liberado antes de cinco minutos, y la biodisponibilidad del fármaco es comparable a la alcanzada por administración subcutánea⁸.

Posteriormente Zosano Pharma Inc., incorpora este sistema y lo desarrolla con la denominación de **ZP Pacht Technology**[®]. Modifican el aplicador aunque mantienen la estructura del parche (Fig. 4, 5 y 6).

En la actualidad están realizando 26 ensayos preclínicos y 6 clínicos con diferentes fármacos y vacunas.

También existe una modalidad de **Microstructured Transdermal System (MST)** recubierto,

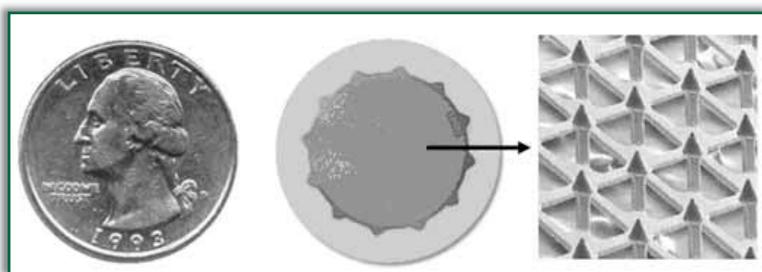
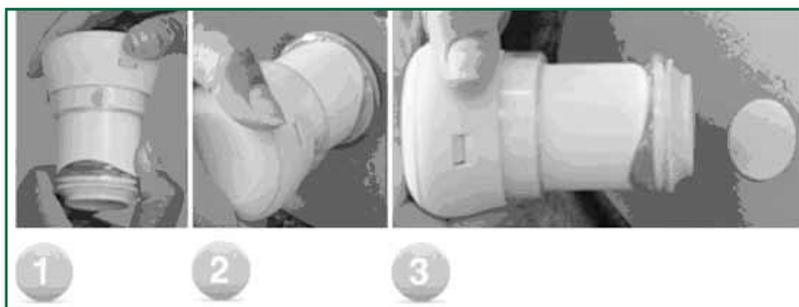


Fig. 4. ZP Pacht[®]. Parche y microlancetas.

Fig. 5. ZP Pacht Technology[®].
(1: Sistema,
2: Administración, y
3: Parche aplicado y retirada del aplicador).



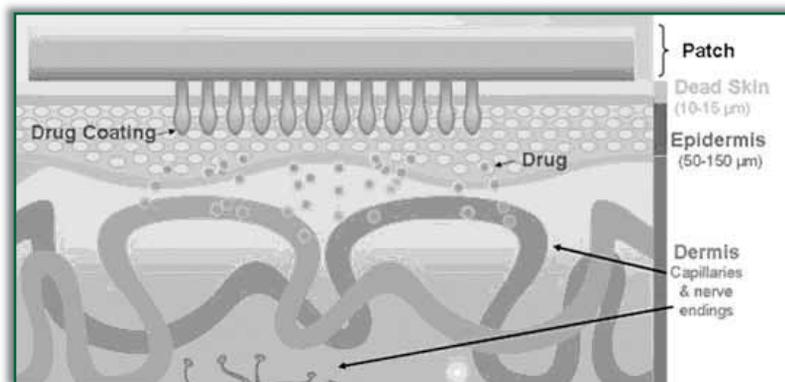


Fig. 6. Aplicación y liberación del fármaco.

denominado **sMTS**[®], de 3M, similar al de microagujas huecas, diseñado para la administración de vacunas.

Otro sistema de este grupo es el **Nanopatch**[®], de Nanowark Sportlinght, Australia. Se presenta en parches cuadrados de 5x5 mm, con 3.364 elementos de perforación geométricos incluidos en una zona central de 4x4 mm. Estos agentes están fabricados con silicona y tienen un diámetro basal de 65 micrómetros, 30 micrómetro en el extremo y 110 micrómetros de longitud. Están recubiertos de antígenos y coadyuvantes, no se encuentra comercializado en humanos y se han realizado ensayos para diversas vacunas, como la del virus del Nilo.

SISTEMAS BIODEGRADABLES

Las microagujas o elementos de perforación de estos sistemas, están fabricadas con agentes poliméricos biodegradables. El fármaco se incluye en estos materiales y se va liberando progresivamente durante la degradación, permitiendo con-

trolar la velocidad de penetración y posterior absorción.

El sistema **MAT**[®] está constituido por parches normales con adhesivo, provistos de microagujas biodegradables y vacunas. Después de su aplicación, se disuelven en los fluidos intersticiales de la epidermis y liberan su contenido. TheraJect Inc. ha registrado dos modalidades con microagujas de 0,5 mm de longitud, **DrugMAT**[®] y **VaxMAT**[®], para administración de vacunas.

Estos sistemas también se designan como micropelos, **Micropile**[®] o **SDMPs (Self-dissolving micropile)**, y en su elaboración se emplean excipientes de elevada solubilidad. Se han descrito micropelos de maltosa portadores de diversas vacunas, y Temax Inc. y Nanode han desarrollado otras modalidades de uso farmacéutico y cosmético.

Recientemente se han presentado SDMP portadores de ácido ascórbico, fabricados con condroitin sulfato sódico, dextrano y albumina. El primer agente se encuentra en la piel y cartílagos, y los otros dos son polímeros activos. El sistema tiene 1 cm cuadrado de superficie, e incorpora micropelos de 500 micrometros de longitud, con un contenido de 638 microgramos de ácido ascórbico⁹.

Bibliografía

1. **Singh S.**: «An Overview of Transdermal Drug Delivery». *Drug Delivery Report Autumn/Winter 2005*, 35-40.
2. **Bora P, Kumar L, Bansal AK.** **Microneedle technology** for advanced drug delivery: Evolving vistas. *CRIPS 2008*; 9(1): 7-10.
3. **Banga AK.** Microneedle-Mediated Transdermal Delivery: How to Contribute to Meaningful Research to Advance this Growing Field". *Transdermal*, 2009, 8-13
4. **h-Patch**[®]. http://www.valeritas.com/h_patch.shtml
5. **Microstructured Transdermal System(MTS)**[®]. <http://www.3m.com/us/healthcare/manufacturers/dds>
6. **Kumar R, Philip A.** Modified Transdermal Technologies: Breaking the Barriers of Drug Permeation via the Skin. *Trop J Pharm Res.* 2007; 6(1): 633-44.
7. **Macroflux**[®] **Transdermal delivery.** www.alza.com/alza/macroflux
8. **addona P.** Macroflux[®] Transdermal Technology Development for the Delivery of Therapeutic Peptides & Proteins. <http://www.drugdeliverytech.com/cgi-bin/article>
9. **Ito Y, Maesa T, Fukushima K, Sugioka N, Takada K.** Permeation Enhancement of Ascorbic Acid by Self-Dissolving Micropile Array Tip through Rat Skin. *Chem Pharm Bull.* 2010; 58(4): 458-63.