



FACULTAD DE FARMACIA
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE

TRABAJO FIN DE GRADO
ADMINISTRACIÓN TRANSDÉRMICA DE FÁRMACOS EN
MICROAGUJAS

Autor: Adrián Asensio Fraile

Fecha: Julio 2020

Tutora: María Elvira Franco Gil

ÍNDICE

	Pag
1. Resumen.....	3
2. Introducción.....	3
2.1. Vía transdérmica de administración de fármacos.....	5
2.2. Microagujas.....	6
3. Objetivos.....	6
4. Metodología.....	6
5. Resultados y discusión.....	6
5.1. Tipos de sistemas de liberación de p.a. en microagujas.....	6
a) Microagujas sólidas.....	8
b) Microagujas recubiertas.....	8
c) Microagujas solubles.....	9
d) Microagujas huecas.....	11
e) Microagujas hinchables.....	12
f) Rodillo de microagujas.....	12
5.2. Materiales empleados en la fabricación de microagujas.....	13
a) Microagujas sólidas.....	13
b) Microagujas recubiertas.....	15
c) Microagujas solubles.....	15
d) Microagujas huecas.....	17
6. Conclusiones.....	17
7. Bibliografía.....	17

1. Resumen

La piel es una de las principales vías de administración de fármacos del organismo. En los últimos tiempos, debido a sus múltiples ventajas y posibilidades la opción transdérmica en forma de microagujas está en continuo auge y evolución tanto en la administración farmacológica como en técnicas de detección.

Dentro de esta revisión bibliográfica vamos a observar los múltiples sistemas de administración transdérmica conocidos en la actualidad. Dentro de ello observaremos los diferentes mecanismos en función del tipo de microaguja, así como las diferentes posibilidades que nos ofrece cada uno. También se explican los diversos materiales y técnicas que las conforman así como las propiedades que les confieren sustentando todo ello en ejemplos prácticos de usos actuales de las microagujas.

2. Introducción y antecedentes

Como se sugiere ya en el título del TFG, hay dos palabras clave alrededor de las cuales se va a estructurar esta investigación, como son las siguientes: transdérmico y microagujas, por eso se dedican los siguientes apartados a estos dos conceptos.

2.1. Vía transdérmica de administración de fármacos:

Es la vía de administración en la cual el fármaco se administra a través de la piel ejerciendo una acción local en la zona de administración o bien pasando al torrente sanguíneo, desde donde se transportará a tejidos o áreas distantes a la zona de administración. Esto permitirá una acción sistémica que en el caso de las administraciones vía tópica no es lo que se persigue (Rodríguez, 2020).

El primer sistema transdérmico de finalidad sistémica (un parche de tres días de escopolamina) fue aprobado para su uso en los EE. UU. en 1979. Una década después, los parches de nicotina para el uso público general se convirtiéndose en el mayor éxito comercial de dicha vía. A fecha del año 2007, existían ya 19 sistemas transdérmicos para principios activos tales como estradiol, fentanilo, lidocainadía, testosterona, combinaciones de fármacos anticonceptivos, terapias hormonales y sistemas de analgesia aprobados por la FDA (Prausnitz, 2008).

Como bien se sabe, nuestra piel es la barrera externa de protección más inmediata con el exterior y el tejido a través del cual se efectúa la administración transdérmica de fármacos. Consta de una serie de secciones, como se observa en el siguiente esquema de un corte transversal, así como de una serie de tejidos y partes muy diferenciadas, tanto estructural como funcionalmente.

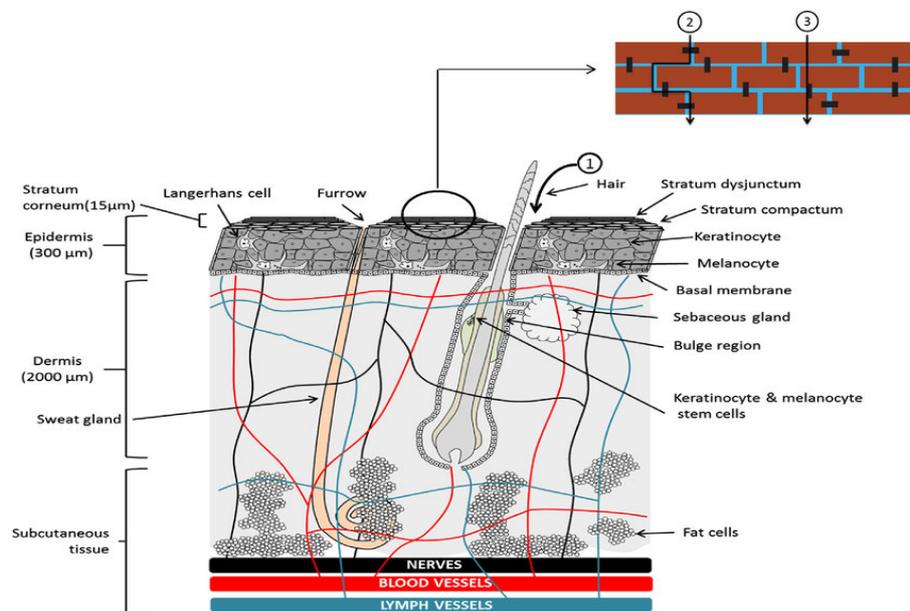


Figura 1. Esquema de corte histológico de la piel (Machado, 2020)

Como se puede apreciar en la imagen, la capa más externa sería la epidermis. En ella se encuentra el estrato córneo. Ésta es la capa que determina principalmente qué sustancias pueden pasar por difusión pasiva a través de la piel, en función de factores propios del individuo (zona de la piel, edad, sexo, procedencia étnica, metabolismo de la zona de la piel...) y de formulación (peso molecular, carácter lipófilo o hidrófilo de la formulación, coeficiente de difusión, pH...) y que explican la ineficacia de la vía tópica para ciertos tipos de formulaciones farmacéuticas. Para salvar dicha capa y limitaciones de la difusión pasiva de fármacos a través de la piel, surge la vía transdérmica que nos permite salvar el estrato córneo de manera directa (Young Bing, 2010; Prausnitz, 2008; Rodríguez, 2020).

La capa más interna sería la dermis, donde se encuentran los diferentes sistemas nervioso, linfático y circulatorio de nuestro organismo. De estos tres, nos interesa principalmente este último que es al que pretendemos acceder con los principios activos para que el fármaco sea distribuido por el organismo. Es además el que nos da/ dará las pistas de las diferentes ventajas que supone esta vía de administración frente a la oral y las inyecciones hipodérmicas, que son las siguientes (Ganem Rondero, 2020; Rodríguez, 2020):

- Evita el efecto de primer paso hepático y con ello la metabolización en el hígado de ciertos tipos de fármacos.
- Se obtiene una gran superficie de absorción
- Posibilita la administración sostenida o controlada.
- Permite disminuir dosis y frecuencia de administración.
- Evita efectos irritativos y lesivos sobre el tracto gastrointestinal.

- Ahorra el dolor de las inyecciones hipodérmicas.
 - Impide la pérdida de fármaco, disminuyendo con ello el gasto farmacéutico y aumentando la eficiencia.
 - Se disminuye la posibilidad de transmisión de enfermedades por reutilización de agujas, problema presente sobre todo en países en vías de desarrollo.
 - No es un método invasivo y permite la autoadministración.
 - Es útil para fármacos con tiempos de vida media cortos.
 - Aumenta la facilidad de empleo por parte del paciente.
- La administración transdérmica se hace mediante microagujas, a las que se dedica el siguiente apartado.

2.2. Microagujas:

Son un tipo de sistema de administración consistente en agujas de pequeño tamaño, comprendido entre los 25 y 2000 μm de altura, empleadas para la detección transdérmica de indicadores clínicos (ej: glucosa), la toma de muestras de líquido intersticial y la administración de moléculas medicamentosas.

En un inicio, por vía transdérmica, se administraban únicamente fármacos de carácter lipófilo y bajo peso molecular (<600Da). Dicha administración se debía realizar además a bajas dosis (<10mg/día). Es aquí donde se reveló la importancia de las microagujas, pues permitieron, por un lado, extender la administración transdérmica a moléculas hidrófilas, de mayor peso molecular e incluso vacunas y, por otra parte, también hicieron posible aumentar las dosis administradas a niveles superiores (Young Bing 2010; Xie, 2020; Guojun, 2017).

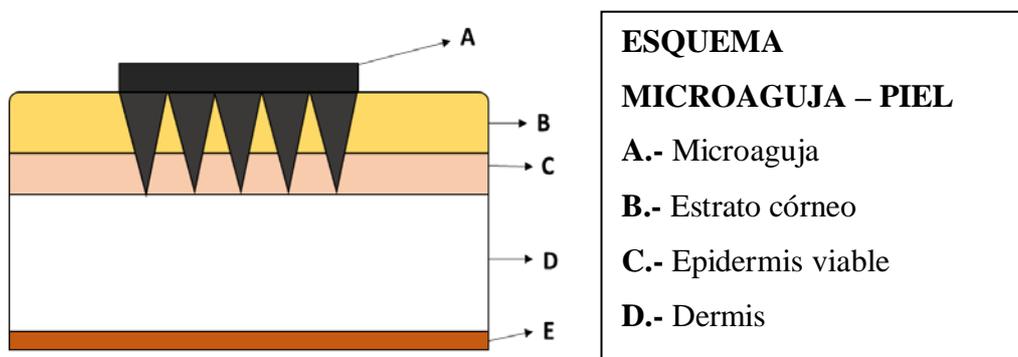


Figura 2. Esquema base de la penetración de una microaguja a través de la piel (Elaboración propia)

Dichas agujas han de ser capaces de atravesar el estrato córneo de la piel (figura 2), pero sin profundizar en exceso. De ahí la importancia del tamaño (altura de la aguja) evitando contactar y activar terminaciones nerviosas que provocarían sensación de dolor. Todo ello, unido a otras especificaciones de las microagujas, va a conllevar grandes ventajas frente a otros mecanismos de administración como pueden ser:

- Los daños superficiales son mínimos (microperforaciones) y se reparan rápidamente (hasta en 30 minutos).
- Menor dolor y por lo tanto mayor aceptación por parte del paciente.
- Autoadministración sin necesidad de depender de personal especializado.
- Los dispositivos de microagujas son portátiles y con ello permiten la monitorización durante el día a día del individuo.

- Permiten su empleo en la vía transdérmica con todas las ventajas descritas anteriormente referentes a dicha vía.

Los primeros estudios de este sistema de administración datan del año 1976, pero no se explotó ampliamente hasta finales del decenio de 1990 (Xie, 2020). Esto es debido al avance en tecnologías de microfabricación, necesarias para desarrollar estos modelos. En la actualidad, el tipo de mecanismo de liberación del fármaco desde la propia aguja, así como los materiales empleados y las moléculas compatibles con la técnica, han aumentado mucho, encaminándose los últimos avances hacia técnicas de diagnóstico.

Tras esta pequeña introducción, delineamos los objetivos principales y secundarios del presente trabajo.

3. Objetivos:

El objetivo principal de este trabajo es estudiar los diferentes desarrollos experimentados por los sistemas de microagujas en el tratamiento transdérmico. Esto se va a enfocar desde un punto de vista eminentemente tecnológico.

Para conseguirlo, se perseguirán también los siguientes objetivos secundarios. Por un lado, se revisarán los diversos materiales, así como tipos con los que se emplean y las relaciones entre ambos. También se estudiarán los diferentes mecanismos mediante los cuales la droga pasa de la microaguja (forma de dosificación) al organismo humano. Además, y para relacionarlo con sus aplicaciones se comentarán diversos ejemplos en los que se emplean.

4. Metodología:

Para la realización de este trabajo bibliográfico, se han empleado principalmente una serie de recursos web. Nos referimos en concreto a sitios web, así como libros electrónicos. Esta circunstancia se debe a la situación sanitaria en los meses de realización del trabajo que impidió el acceso a soportes gráficos físicos tales como libros. Dentro de ellos, se encuentran recursos web como Science Direct, Pub Med, así como Google Academic.

Para ello, se comenzó con búsquedas en el navegador de las palabras claves *microneedles* y *transdermal*, tanto combinadas como por separado. Posteriormente, se realizaron búsquedas más específicas, añadiendo palabras como *human*, *materials*... Y finalmente, se llevaron a cabo cribados por medio de filtros, tales como la antigüedad de la publicación o el hecho de poder acceder al texto de manera íntegra.

5. Resultados y discusión:

5.1. Tipos de sistemas de liberación de p.a en microagujas

Desde el punto de vista del tipo de liberación del principio activo, la gama de microagujas para el tratamiento y detección de enfermedades es muy amplia. Esto va a atender a criterios propios de la estructura de la microaguja.

En efecto, la estructura de la microaguja es muy importante, pues en función de cómo esté diseñada, podrá estar compuesta o no de un tipo u otro de materiales y principio activo y, ese principio activo sufrirá un determinado sistema de liberación al organismo u otro. Ahora se pasará a comentar los diversos tipos de microagujas existentes en el presente, la manera en que se produce dicha liberación y los usos para los que serían más adecuadas en la actualidad (Xie, 2020).

Microaguja	Mecanismo ¹	Ventajas ²	Desventajas ²
Sólidas	Pinchar y remendar	Administración farmacológica y análisis. Facilidad de incisión.	Aumenta tiempo oclusión (infección m.o.). Tiempo de muestreo. Aplicación parche posteriormente.
Recubiertas	Abrigo y empuje	Incluye el fármaco. Administración en bolus. Versatilidad farmacológica. Terapias simples y combinadas.	Imprescindible solubilidad de la formulación Complejidad en diseño y producción
Solubles	Pinchar y liberar	No deja residuo. Versatilidad. Diversas cinéticas.	Complejidad de diseño y fabricación. Variabilidad en función de zona e individuo.
Huecas	Pinchar y fluir	Administración y análisis. Tiempo reducido análisis. Formulaciones líquidas. Tiempo de fabricación. Control de liberación (cinética).	Complejidad en diseño y fabricación. No en formulaciones sólidas. Sufren colmatación
Hinchables	Pinchar y absorber	Análisis y administración. Tiempo reducido de toma de muestra.	Modelo en desarrollo. Complejidad de diseño y fabricación.

Tabla 1. Tabla resumen de la clasificación de las microagujas en función de su estructura. (Elaboración propia).

¹ (Maaden, 2012)

² (Xie 2020; Kim 2012; Hill, 2006; Li, 2018; Lee 2008; Au, 2018; Wonglertnirant, 2010)

a) Microagujas sólidas:

Como su propio nombre indica, la microaguja sería en este caso una estructura compacta, que mantendrá su estructura en todo el proceso, desde el contacto con el organismo hasta su retirada, pasando por la liberación del principio activo. En este tipo, la propia microaguja va a ser la encargada de abrir un canal de tamaño mínimo en la piel, cuya función va a ser facilitar la entrada del fármaco al organismo salvando las resistencias que ofrece la piel. Es una buena opción, tanto para la administración de fármacos, como para el análisis de líquido intersticial. A nosotros nos interesa más la primera opción, ya que el desarrollo del trabajo va a centrarse más en procesos de administración farmacológica y no de análisis, sin embargo, puede ser interesante reseñar también otros usos.

El fármaco se aplicará posteriormente a la incisión con la microaguja, en forma de parches que contienen el fármaco. La función de la microaguja consistiría en facilitar la penetración del fármaco presente en el parche por medio de difusión pasiva al organismo, al haber facilitado el acceso creando el microcanal. Este tipo de sistemas son compatibles con materiales tales como el silicio, la cerámica, el vidrio, los metales y los polímeros no degradables. Este tipo de administración es conocido como “pinchar y remendar” (Maaden, 2012) y favorece mucho la eficiencia de la entrada del fármaco, lo cual depende de la forma, tamaño y densidad de los poros. La principal desventaja es el tiempo de contacto microaguja-piel, que aumenta el tiempo de oclusión, y por tanto la posibilidad de infección por microorganismos, sobre todo en el caso de la extracción de líquido intersticial para su análisis, el cual requiere un importante tiempo de muestreo (Xie, 2020, Kim, 2012).

b) Microagujas recubiertas:

En este caso, nos referimos a una microaguja que, al contrario del ejemplo anterior, lleva en su superficie el compuesto farmacológico. De este modo, no necesitamos la posterior aplicación de un parche como en las sólidas. En las microagujas recubiertas, se produce la incisión en el organismo y el principio activo presente en el recubrimiento se disuelve en la piel, para finalmente extraer la microaguja. Dicho recubrimiento se compone, además del principio activo, de una serie de excipientes con funciones tales como: favorecer la estabilidad y composición de la formulación, sustentar la adhesión de la formulación a la microaguja, disminuir la resistencia mecánica de la microaguja, favorecer la disolución del principio activo en el organismo... Un ejemplo sería el tratamiento de la superficie con plasma de oxígeno para crear un mayor ambiente hidrofílico. Las técnicas más habituales a la hora de añadir el recubrimiento a la microaguja serán la de inmersión en baños que contengan la formulación y la de pulverización mediante el empleo de atomizadores.

Es el modelo que suele elegirse para la administración de muchos fármacos consistentes en biomoléculas (proteínas, vacunas y ADN) y técnicas de detección. Acepta recubrimientos de materiales hidrosolubles tan diversos como sacarosa, carboximetilcelulosa y polivinilpirrolidona (PVP). Va ser el tipo de microaguja elegido en los casos que se pretenda la administración de fármacos de alto peso molecular, cuando nos interese una rápida administración siguiendo una incorporación en forma de bolus.

Es interesante comentar además las dos opciones terapéuticas que presenta este método y que el anterior no permitía. En función de cómo fabriquemos el recubrimiento de las diferentes microagujas de una misma matriz, tendremos: tratamientos con un único fármaco

(todas las microagujas iguales) o tratamientos combinados con varios fármacos (cada microaguja de la matriz llevaría un recubrimiento individualizado (Li, 2018).

La principal desventaja de este modelo sería la propia fabricación de la microaguja, pues la formulación ha de tener unas características mucho más específicas para que la liberación del fármaco al organismo sea la adecuada. Dicha desventaja aumenta además en el caso de las terapias combinadas (microagujas individualizadas), ya que es más difícil la fabricación al tener que focalizar diferentes formulaciones en una misma matriz. Esto se pretende suplir por medio de trabajos en serie para generar un mayor número de matrices en un menor espacio de tiempo. Por otro lado, las propiedades que han de poseer las formulaciones (solubilidad) impiden que todos los fármacos sean aptos para este modelo (Xie, 2020; Hill, 2006; Kim, 2012).

c) Microagujas solubles:

Como su propio nombre indica, este tipo va a consistir en una matriz que inserte las microagujas, las cuales en contacto con el ambiente del organismo se disolverán, liberando el principio activo al organismo sin dejar ningún tipo de residuo. Esta técnica también recibe el nombre de “pinchar y liberar” (Maaden, 2012). En la mayoría de los casos, el disolvente que permita la disolución o degradación de la microaguja será el propio líquido intersticial de la piel. Esto es debido a que los componentes de la formulación, principalmente los polímeros, tienen que ser biodegradables.

Este método es uno de los más empleados en la administración de fármacos y, en sus inicios, se encontró con un inconveniente, que solo se podían administrar aquellas formulaciones que tuvieran carácter hidrófilo por dos motivos: los fármacos hidrófilos son los que mejor se disuelven en la administración transdérmica y los polímeros empleados en la fabricación, que son también hidrófilos. Por ello, los polímeros más empleados, eran aquellos hidrosolubles como la sacarosa Sin embargo, se desarrolló una técnica para permitir su funcionamiento también con fármacos hidrófobos. Esta técnica consiste en crear una microaguja con carácter anfipático, es decir, con componentes tanto hidrófilos como lipófilos. Es muy importante, pues además de permitir la administración de fármacos hidrófobos, permitirá la administración conjunta de fármacos con ambos caracteres en la misma microaguja. Para ello, se emplearon polímeros biocompatibles, tanto anfipáticos como hidrófilos, y se añadió un coadyuvante hidrofóbico que permitía añadir el fármaco hidrófobo. Esto se ha probado en ensayos clínicos, por ejemplo, en fármacos antitumorales.

La forma de fabricarlas puede ser o bien por micro-moldeo o también por enfriamiento. En el caso del micro-moldeo, se están explorando métodos que emplea la soldadura ultrasónica y, en el caso del enfriamiento, la técnica que consiste en elaborar la formulación en forma de un fluido líquido para su posterior solidificación al enfriar dicho fluido.

La liberación del fármaco se puede producir de la siguiente manera:

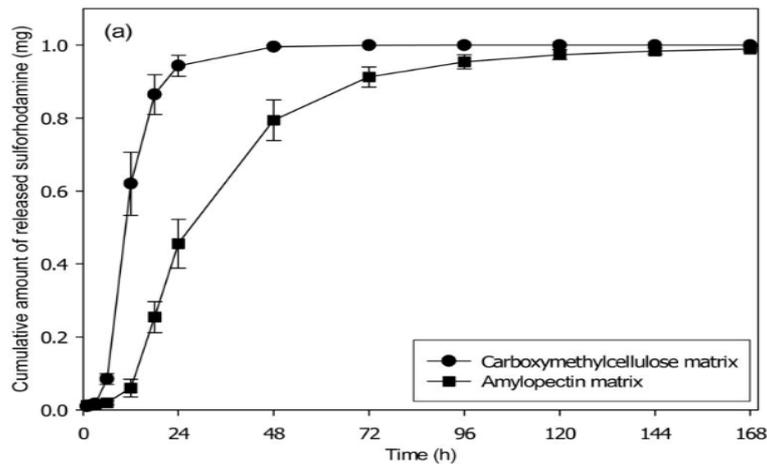


Figura 3. Liberación acumulada de sulfurodamina encapsulada al 10% de microagujas de tipo piramidal en matrices de carboximetilcelulosa y amilopectina (Lee, 2008).

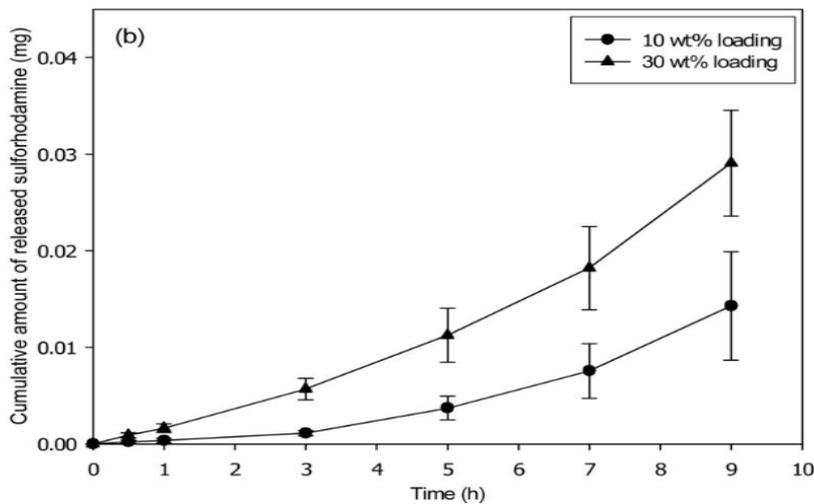


Figura 4. Liberación acumulada durante el periodo inicial de sulfurodamina encapsulada al 10% y el 30% en microagujas piramidales.. Se emplearon epidermis de cadáveres humanos. Los valores medios muestran unas barras de error estándar basado en la toma de tres medidas replicativas (Lee, 2008).

Como se puede observar en ambos gráficos, la cinética y el tipo de liberación del principio activo a lo largo del tiempo va a depender del tipo de polímero y del encapsulamiento de la microaguja. En el primero de los casos, se puede observar cómo la naturaleza del polímero va a provocar una liberación más sostenida a lo largo del tiempo, alcanzando la misma cantidad (mg) de sulfurodamina liberada en un periodo menor o mayor de tiempo, llegándose a observar un lapso de tiempo de hasta 48 h entre la matriz de carboximetilcelulosa y la de amilopectina. En el segundo caso, se observa cómo un encapsulamiento mayor en la microaguja va a aumentar también el tiempo necesario para alcanzar la misma cantidad liberada, con un lapso de varias horas, si comparamos la del 30% con la del 10% de encapsulamiento. De ahí destacamos que, en función de la elección del tipo de polímero, así

como del proceso de fabricación, vamos a poder obtener diferentes tipos de liberación del fármaco según lo que nos interese como opción terapéutica en ese momento.

Por ello, este modelo tiene una serie de ventajas respecto a los demás como serían la versatilidad en cuanto al tipo de fármacos que admite, así como los tipos de liberación que podemos obtener. Y por otro lado, también la inexistencia de residuos biopeligrosos que pudieran permanecer en la piel tras la administración. Por el contrario, las mayores desventajas serían la complicación en el proceso de formulación así como de la variabilidad interpersonal y de la zona de aplicación pues influye el ambiente de contacto de la droga con el organismo, algo que varía según la zona de administración y las características individuales de la persona (Xie, 2020; Au, 2018; Lee, 2008; Kim, 2012).

d) Microagujas huecas:

Podríamos decir que son la evolución más reciente de lo que se conoce como una aguja convencional. Consta de la propia microaguja que se introduce en la piel y de un canal hueco en su interior a través del cual pasa el fármaco en forma líquida. La técnica se denomina comúnmente también como “incidir y fluir” (Maaden, 2012). Es un método muy útil, además de para la administración de drogas, para la extracción de líquido intersticial para su posterior análisis, lo cual se hace de forma mucho más inmediata que en los casos anteriores.

En este caso, tenemos una particularidad muy interesante como es la posibilidad de administrar formulaciones en estado líquido directamente a la piel. Esto abre un amplio abanico de posibilidades a una serie de fármacos que en los casos anteriores no se podían administrar, además de ahorrar tiempo y etapas de elaboración, pues no necesitamos que los fármacos solidifiquen, como si ocurría, por ejemplo, en las microagujas solubles. Por el contrario, no permite la aplicación de drogas “secas” (estado sólido).

Podemos observar dos tipos de matrices. Por un lado, aquellas con una única cánula que se asemejan a las agujas más convencionales y, por otro lado, un mayor número de cánulas que se inyectan a la vez. Esto último es interesante, pues nos permite liberar cantidades de fármaco importantes en un pequeño espacio de tiempo. El inconveniente es que, si una sola de ellas se colmata, todo el sistema deja de funcionar al no poder repartirse la presión de manera homogénea.

La administración del fármaco puede producirse de diversas maneras según lo deseemos, desde en forma de bolus a una administración más sostenida en el tiempo. En este modelo, interesa más esta última forma de administración, ya que es muy sencilla de generar por medio de unas bombas de flujo, suministro constante y controlado de fármaco que se almacena en un reservorio externo. Además, por medio de estas bombas, podremos ir regulando dicho flujo en función de la concentración de fármaco que queramos alcanzar en el organismo.

Como ventajas de este modelo, ya hemos ido comentando las principales, pero también tiene algunos inconvenientes como sería el hecho de que las microagujas pueden sufrir fenómenos de colmatación y, por lo tanto, el fármaco dejaría de fluir. Por otro lado, los procesos y técnicas de fabricación son más complejos y costosos, además de que no se pueden administrar fármacos que no puedan elaborarse en forma de fluido (Xie, 2020; Wonglertnirant, 2010; Kim, 2012).

e) Microagujas hinchables:

Finalmente, comentaremos brevemente este modelo, debido a que se centra más en el análisis que en el uso terapéutico de la microaguja. En este último caso, lo que vamos a tener es una microaguja que, una vez introducida, sufre un proceso de hinchamiento. Esto es posible debido a que la microaguja se introduce de forma seca y, por tanto, puede captar elementos del nuevo ambiente exterior con el que entra en contacto (organismo), como puede ser líquido intersticial. Es un modelo aun en desarrollo, debido a que las decisiones en tecnología farmacéutica a la hora de la fabricación y empleo de materiales son cruciales. En este sentido, existe una relación inversa entre la capacidad de hinchamiento de la microaguja y su fortaleza mecánica, lo cual desemboca en la necesidad de encontrar un equilibrio entre ambas, pues nos interesa que ambas características sean lo más elevadas posibles. En el caso de la capacidad de hinchamiento, para que la microaguja tenga un máximo de eficacia y, en el caso de la fortaleza mecánica, para alcanzar un máximo de efectividad (Xie, 2020).

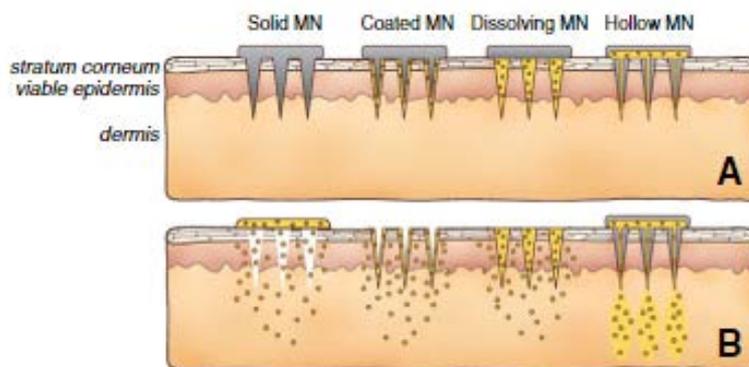


Figura 3. Esquema de los diferentes tipos de microagujas existentes en la actualidad según su estructura. (Prausnitz, 2008)³

f) Rodillos de microagujas:

Este último tipo no es un tipo de microaguja si no una evolución de los anteriores. En este caso vamos a observar una composición consistente en un rodillo que a su vez sería la matriz con una serie de microagujas insertadas en él. La diferencia con los anteriores radica en su forma de inserción, lo cual hace muy interesante su comentario aparte. Podría verse incluido también como un tipo diferente de material dentro de la clasificación que se verá a continuación, pero también descuadraría un poco dentro de los criterios que se siguen en ella, ya que las microagujas en sí pueden incluirse dentro de los subgrupos descritos⁴ y a su vez pueden estar compuestas de diversos materiales tales como cerámica y metales.

En este caso la presión se ejercerá en forma de rodillo, es decir, progresivamente en la superficie y con varios recorridos sobre ella, al contrario que en otras ocasiones donde la presión se realiza con todas las agujas de la matriz de forma simultánea (Kim, 2012).

Es un método adecuado en el tratamiento de extensas áreas de la piel como es el caso de las cicatrices sufridas en pacientes con acné. En este caso se realiza un repaso del área en tres

³ En el esquema no aparecen las hinchables ya que aunque están recogidas en la investigación lo hacen desde un punto de vista más anecdótico y nos vamos a centrar en el resto.

⁴ Sólidas, recubiertas, solubles, huecas, hinchables descritos en el punto 5.1

direcciones (vertical, oblicua, horizontal) en el periodo de varias sesiones (Doddaballapur, 2009) y los resultados observados en diversos estudios concluirían (Majid, 2009; Aust, 2008):

- Mejoras hasta en un 60-80 por ciento de los casos, observando un aumento de la producción de colágeno y elastina por parte de la piel en los 6 meses posteriores al procedimiento.
- Alto grado de aceptación por parte de los pacientes con una valoración de excelente en el 80 por ciento de los casos.
- Mejora en el tipo de la piel de los pacientes detectada por los profesionales, observando una disminución en la escala de daños piel acneica en la mayoría de los casos.

Además de todo el campo de la estética, este tipo de microagujas se han empleado también para la administración de fármacos tales como el ácido acetil salicílico y el ketoprofeno debido al aumento en la permeabilidad que se observa en la piel si aplicamos el fármaco con este método. La explicación radica en que al desplazar el rodillo se crea un aumento en el número de microagujas insertadas respecto a si se produjera la presión con una matriz plana. Esto nos lleva a un aumento de la permeabilidad, pues dicho aumento está directamente relacionado con el incremento en el número de incisiones provocadas en la piel. (Parj, 2010; So, 2009). Además se ha observado que va a influir también en la farmacocinética de los fármacos si lo comparamos con la aplicación de las microagujas anteriores, variando una serie de parámetros como (So, 2009):

- AUC y Cmax se verán incrementadas un alto porcentaje cada una respectivamente.
- El aclaramiento plasmático desciende bajando mucho la cantidad de fármaco presente en el organismo tras la administración.
- Tmax disminuye considerablemente.

5.2 Materiales empleados en la fabricación de microagujas

A continuación, pasaremos a comentar los diferentes materiales de que se componen los diversos tipos de microagujas observados anteriormente, con el fin de observar una clasificación en función de otra característica.

a) Microagujas sólidas:

La elección de materiales, así como la geometría de las agujas van a ir encaminadas a reducir la fuerza necesaria para su inserción en la piel, para lo cual la fabricación buscará en muchos casos agudizar el extremo (la punta) de la misma.

Los principales materiales que se emplean en la fabricación de este tipo de microagujas de las microagujas sólidas son estos (Kim 2012):

Silicona:

Es un material muy empleado, gracias a la dureza que facilita la inserción. Además, es un material muy biocompatible y de los más empleados, por lo que se conocen muy bien sus técnicas de moldeado y producción. Sin embargo, su coste es elevado y es relativamente frágil, lo cual puede provocar que queden restos en la piel que desencadenen procesos inflamatorios. Estas microagujas se fabrican mediante técnicas de grabado en seco

(anisotrópicas o isotrópicas en un grabador de plasma acoplado inductivamente) y en húmedo. En función de la elección de la técnica, variará el tiempo de fabricación, el coste y las dimensiones que se pueden aportar a la microaguja. Por ello, se están desarrollando técnicas de fabricación que combinan los materiales anteriores, para dotar de mayor versatilidad a la hora de diseñar la aguja (Jing, 2006; Kim, 2012; Xie 2020).

Metálicas:

Al igual que los materiales, anteriores, la dureza y biocompatibilidad son muy buenas, sobre todo en el caso del acero inoxidable y el titanio. Por otro lado, también se emplean metales nobles como el oro y la plata, debido a su capacidad de detección y sensibilidad. Como desventajas, citaremos el alto coste de producción, así como la difícil eliminación de residuos (biopeligrosos) y las posibles reacciones de hipersensibilidad. Concretamente entre un 15-20 % de la población occidental es alérgica al menos a un metal, por lo que no todos los modelos servirían para todas las personas y, a la hora de prescribir un tratamiento o prueba de diagnóstico, este porcentaje debería ser muy tenido en cuenta. Las microagujas metálicas se producen por técnicas como la ablación laser tridimensional, el corte por láser, el grabado en húmedo y métodos de galvanoplastia en metal. En las bidimensionales, se emplea también el electrochapado en moldes (Kim, 2012; Schmidt, 2010; Xie, 2020).

Polímeros:

Es uno de los materiales más empleados debido a su versatilidad. A su vez pueden ser clasificados en dos categorías (Xie, 2020):

- Degradables: gelatina, fibra de seda, PVP, PEG, PLA, ácido hialurónico, carboximetilcelulosa, alcohol polivinílico, PGA, PLGA.
- No degradables: ácido poliacrílico, PDMS y PMVE

La desventaja inicial de este material es su debilidad a la hora de utilizarlo. En un principio la resistencia a la ruptura era menor así como mayor la fuerza necesaria para realizar la incisión en la piel. Sin embargo, estudios demuestran como esto puede solventarse disminuyendo la altura de la aguja y aumentando su diámetro logrando además un aumento muy interesante en la permeabilidad de la piel (Park, 2005; Lee 2013). Es además uno de los materiales más deseados ya que a partir de ellos podemos diseñar todos los modelos que se presentaron en la clasificación anterior. El abanico de técnicas para su fabricación es sumamente extenso. El más habitual es la fotolitografía a partir de la cual conseguiremos una microaguja base que por moldeo será replicada para fabricar a escala industrial, aunque se puede mantener hasta el final la técnica de la fotolitografía (Lee 2013; Kim 2012). Dentro de las técnicas de moldeo más habituales está el moldeo por fusión del polímero para posteriormente aplicar un moldeo por inyección o moldeo de silicona. Es un material muy empleado cuando se desea administrar fármacos tales como (Lee, 2013):

- Cosméticos: ácido ascórbico
- Vacunas: influenza, tétanos, difteria
- Proteínas y enzimas: Ovoalbúmina, interferón alfa, heparina, beta-galactosidasa, lisozima...
- Material genético: siRNA
- Hidrofílicas y de bajo peso molecular: sumatriptán, alendronato...

Cerámica:

Es un material que permite su uso en administración de fármacos y también como método analítico debido a una propiedad muy interesante en ellas como es la porosidad. Pueden estar formadas bien por un único compuesto o bien por más de uno (híbridas). Es muy importante en este caso introducir las microagujas en materiales que eliminen las fuerzas de corte, ya que en caso contrario podrían sufrir la ruptura al ser insertadas. En caso de no realizar dicho paso, habría que diseñar la microaguja con una geometría que al ser introducida no sufriera daño alguno. Las principales técnicas empleadas en su producción van a consistir en el micromoldeo y la sinterización de la cerámica. En los últimos avances se están estudiando técnicas como la litografía y en el caso de que el polímero sea fotosensible, el micromoldeo empleando fotones. (Lee, 2013; Ovsianikov, 2007; Bystrova, 2010).

b) Microagujas recubiertas:

En ellas vamos a tener que observar dos cosas por separado. Por un lado la microaguja en sí, cuya composición resulta de los materiales enumerados en el caso anterior. Por otro lado tenemos el recubrimiento.

Como se ha visto en la clasificación anterior lo que se pretende es modificar características tales como: solubilidad, adherencia, ángulo de contacto con el estrato córneo, humedad... Todo ello sin que la formulación se vea afectada, así como tampoco la seguridad del paciente. A continuación aparecerá una tabla con los diferentes componentes que pueden tener este tipo de microagujas:

RECUBRIMIENTO	
MATERIAL	FUNCIÓN
Principio activo	Realizar la acción farmacológica
Surfactantes: Lutrol F-68 NF, Tween 20, Poloxamer 188, Quil-A	Aumentar la humectación de la superficie de las microagujas con el recubrimiento
Espesantes: CMC, metilcelulosa, sacarosa, alginato sódico, ac. Hialurónico, PVP, glicerol, PLGA, ácido alginico, goma xantana, goma ghatti, goma karaya	Aumentar la consistencia y con ello la adherencia de la formulación.

Estabilizantes: Threalosa, sacarosa, glucosa, inulina, dextranos.	Reducir la degradación de fármacos principalmente bioactivos en el proceso de producción.
--	--

Tabla 2. Conjunto de diferentes sustancias que forman la cobertura de las agujas recubiertas. Elaboración propia a partir de ref (Kim, 2012).

En la tabla 2 se observan los principales ejemplos de sustancias que pueden componer los recubrimientos así como la función que se pretende conseguir con ellos. Dentro de los fármacos el abanico es sumamente amplio incluyendo (Kim, 2012):

- Moléculas pequeñas: fluorescina, sulfurohodamina, vitamina B, pilocarpina, lidocaína...
- Macromoléculas: insulina, desmopresina, ribonucleasa bovina pancreática, hormona paratiroidea, ovoalbúmina...
- Vacunas: antígeno de la hepatitis B, influenza virus inactivo, virus inactivo papiloma, virus inactivo chikun-gunya...
- Plásmidos de DNA codificantes para proteína verde fluorescente, vacunas proteicas de DNA contra la hepatitis C, virus herpes simple...

c) Microagujas solubles:

En su diseño contemplaremos dos posibilidades como son que la aguja se introduzca por completo en la piel o que solo lo haga parcialmente. En el segundo de los casos, lo que nos interesará para ahorrar fármaco y gastos será implementar el fármaco únicamente en la punta de la microaguja.

Dentro de este grupo vamos a observar tres subgrupos con una serie de particularidades (Kim, 2009):

- La mayoría: la inserción permanecerá alrededor de 5 minutos antes de la disolución.
- Biopolímeros degradables de liberación modificada: deberán pasar varios días hasta que se produzca la cinética de liberación deseada.
- Hidrogel encapsulado: en este caso tardará una hora y la liberación se producirá al captar líquido el hidrogel.

En muchos de los casos la microaguja se empleará para incrementar la permeabilidad y en los casos que empleemos un fármaco este irá encapsulado dentro de la microaguja. Esto se tendrá que realizar sobre todo con aquellos p.a. que sean termosensibles. Por ello la fabricación y solidificación se deberá realizar de acuerdo a normas que impidan la degradación del fármaco, la aparición de porosidad (disminuiría la resistencia de la aguja)... Dentro de este grupo vamos a encontrar fármacos tales como:

- Proteínas y antígenos.
- Hormona crecimiento, insulina, EPO...

d) Microagujas huecas:

Los materiales serán similares a las sólidas pero en este caso deberán ser compatibles con la formulación en estado líquido y favorecer su paso a través de ella retrasando la colmatación el máximo posible sin perder las propiedades (dureza, resistencia a rotura...) que nos interesan.

6. Conclusiones:

- Como se puede observar a lo largo del trabajo, a día de hoy el abanico de tipos de microagujas es sumamente amplio.
- El tipo de aguja en base a su estructura determinará:
 - o Los usos de la microaguja (análisis, administración farmacológica).
 - o La cinética farmacológica que vamos a conseguir.
 - o El tipo de fármacos que vamos a poder administrar
 - o El estado de agregación de la formulación.
 - o Complejidad de producción, seguridad, coste...
- Con toda esa información se elegirá entre las microagujas sólidas, recubiertas, huecas, solubles, hinchables o la evolución en rodillo con las especificaciones que se deseen.
- Una vez se han observado los tipos de microagujas igual de variado va a ser el abanico de materiales que pueden constituirlos. Esto posibilita que un mismo tipo de microaguja pueda transportar diferentes fármacos o poseer unas propiedades u otras.

7. Bibliografía:

A.C.H.R. Machado, P.S. Lopes, C.P. Raffier, I.N. Haridass, M. Roberts, J. Grice, V.R. Leite-Silva Skin Penetration [Internet]. 2020 [cited 10 April 2020]. Available from: https://www.researchgate.net/figure/Skin-structure-and-pathways-that-can-be-involved-in-the-transdermal-permeation-of_fig2_314667558

Au S. Dissolving microneedle vaccination—No magic needed [Internet]. Stm-sciencemag-org.bucm.idm.oclc.org. 2018 [cited 17 May 2020]. Available from: <https://stm-sciencemag-org.bucm.idm.oclc.org/content/10/460/eaav0343.full>

Aust, Matthias C. M.D.; Fernandes, Des M.D.; Kolokythas, Perikles M.D.; Kaplan, Hilton M. M.D.; Vogt, Peter M. M.D. Percutaneous Collagen Induction Therapy: An Alternative Treatment for Scars, Wrinkles, and Skin Laxity [Internet]. Journals.lww.com. 2008 [cited 1 June 2020]. Available from: https://journals.lww.com/plasreconsurg/Abstract/2008/04000/Percutaneous_Collagen_Induction_Therapy_An.46.aspx

Bystrova S, Luttge R. Micromolding for ceramic microneedle arrays [Internet]. Enschede: MESA+ Institute of Nanotechnology, University of Twente; 2010 [cited 1 June 2020]. Available from: <https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S0167931710005551?token=016DEC4110E39E33>

[BE4E725F2B3EF54A652804CBA99E0520B144A1AC4E5DF1DA20A486972ACB1C309F35428C7C0800E7](https://doi.org/10.1016/j.jcas.2009.06.007)

Doddaballapur S. Microneedling with dermaroller, Journal of Cutaneous and Aesthetic Surgery (JCAS) [Internet]. Jcasonline.com. 2009 [cited 1 June 2020]. Available from: <http://www.jcasonline.com/printarticle.asp?issn=0974-2077;year=2009;volume=2;issue=2;spage=110;epage=111;aulast=Doddaballapur>

Ganem Rondero A. ¿Qué sabe Ud. acerca de... la vía de administración transdérmica? Laboratorio de Posgrado en Tecnología Farmacéutica, Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán, UNAM.; 2020. [cited 12 April 2020]. Available from: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1870-01952011000100008

Guojun M, Chengweij W. Microneedle, bio-microneedle and bio-inspired microneedle: A review [Internet]. ScienceDirect. 2017 [cited 15 May 2020]. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0168365917300627#bb0030>

Hill H, Prausnitz M. Coated microneedles for transdermal delivery [Internet]. Wwww-ncbi-nlm-nih-gov.bucm.idm.oclc.org. 2006 [cited 16 May 2020]. Available from: <https://www-ncbi-nlm-nih-gov.bucm.idm.oclc.org/pmc/articles/PMC1853346/>

Jing J. Microfabricated Silicon Microneedle Array for Transdermal Drug Delivery [Internet]. Journal of Physics: Conference Series; 2006 [cited 21 May 2020]. Available from: <https://iopscience.iop.org/article/10.1088/1742-6596/34/1/186>

Kim Y, Hwan Park J, Prausnitz M. Microneedles for drug and vaccine delivery [Internet]. Elsevier B.V.; 2012 [cited 16 May 2020]. Available from: <https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S0169409X12001251?token=3692829C2D64E208FFB258736543302041627E31BA7F4465C37C6D30A5809679A6A889E99E4A69CF9D68041DFB26F593>

Lee J, Hang M, Park J. Polymer microneedles for transdermal drug delivery [Internet]. Informa UK, Ltd; 2013 [cited 25 May 2020]. Available from: <http://web.a.ebscohost.com/bucm.idm.oclc.org/ehost/pdfviewer/pdfviewer?vid=1&sid=737438b7-365d-42d8-8580-cddab15682f2%40sdc-v-sessmgr01>

Lee J, Park J, Prausnitz M. Dissolving Microneedles for Transdermal Drug Delivery [Internet]. Wwww-ncbi-nlm-nih-gov.bucm.idm.oclc.org. 2008 [cited 17 May 2020]. Available from: <https://www-ncbi-nlm-nih-gov.bucm.idm.oclc.org/pmc/articles/PMC2293299/>

Li S, Li W, Prusnitz M. NCBI [Internet]. Individually coated microneedles for co-delivery of multiple compounds with different properties. 2018 [cited 16 May 2020]. Available from: <https://www-ncbi-nlm-nih-gov.bucm.idm.oclc.org/pmc/articles/PMC6113086/>

Maaden K, Jiskoot W, Bowstra J. Microneedle technologies for (trans)dermal drug and vaccine delivery [Internet]. ELSEVIER; 2012 [cited 15 June 2020]. Available from: <https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S0168365912000740?token=111D01478DD90EEAD6B0456C50B608123A0A30EC6111EA6801127FE69236AE76C3EA0221DBF4F7F929DA7CD188618838>

Majid I. Microneedling therapy in atrophic facial scars: An objective assessment [Internet]. Jcasonline.com. 2009 [cited 1 June 2020]. Available from:

<http://www.jcasonline.com/article.asp?issn=0974-2077;year=2009;volume=2;issue=1;spage=26;epage=30;aulast=Majid>

Ovsianikov A, Chichkov B, Mente P, Monteiro-Riviere N, Doraiswamy A, Narayan R. Two Photon Polymerization of Polymer–Ceramic Hybrid Materials for Transdermal Drug Delivery [Internet]. International Journal of Applied Ceramic Technology; 2007 [cited 1 June 2020]. Available from: <http://file:///C:/Users/pc/Downloads/344bOvsianikov2trnsderml2007-Copy.pdf>

Parj J, Choi S, Seo S, Choy Y, Prausnitz M. A microneedle roller for transdermal drug delivery [Internet]. Science Direct. 2010 [cited 1 June 2020]. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0939641110001840>

Park J, Allen M, Prausnitz M. Biodegradable polymer microneedles: Fabrication, mechanics and transdermal drug delivery [Internet]. Elsevier; 2005 [cited 25 May 2020]. Available from: <https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S0168365905000568?token=E17B033002658265237AB4A174061BC9CA171305653248506D4A5368FCE7B6DBF0289FD4141A2E3FE8DF8FB61BF472AB>

Prausnitz M, Langer R. Transdermal drug delivery [Internet]. 2008 [cited 12 April 2020]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2700785/>

Rodríguez A.M. Sistemas transdérmicos: influencia del tipo de membrana en la transferencia del ácido salicílico a través de la piel. Universidad Complutense de Madrid, Facultad de Farmacia, Departamento de Farmacia y tecnología farmacéutica; 2020. [cited 12 April 2020] Available from: <https://eprints.ucm.es/7235/1/T28212.pdf>

Schmidt M, Goebeler M. Immunology of metal allergies. JDDG: Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft. 2015;13(7):653-659. [cited May 2020] Available from: <https://onlinelibrary-wiley-com.bucm.idm.oclc.org/doi/epdf/10.1111/ddg.12673>

So J, Park H, Lee S, Kim D, Shin S, Cho C. Effect of microneedle on the pharmacokinetics of ketoprofen from its transdermal formulations [Internet]. Taylor & Francis. 2009 [cited 1 June 2020]. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/10717540802518082>

Wonglertnirant N, Todo H, Opanasopit P, Ngawhirunpait T, Sugibayashi K. Macromolecular Delivery into Skin Using a Hollow Microneedle [Internet]. 2010 [cited 18 May 2020]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21139238>

Xie L, Zeng H, Sun J, Qian W. Engineering Microneedles for Therapy and Diagnosis: A Survey [Internet]. Www-ncbi-nlm-nih-gov.bucm.idm.oclc.org. 2020 [cited 5 May 2020]. Available from: <https://www-ncbi-nlm-nih-gov.bucm.idm.oclc.org/pmc/articles/PMC7143426/>

Young Bing C, Prausnitz M. The Rule of Five for Non-Oral Routes of Drug Delivery: Ophthalmic, Inhalation and Transdermal [Internet]. Springer Science+Business Media; 2010 [cited 15 May 2020]. Available from: <https://link-springer-com.bucm.idm.oclc.org/content/pdf/10.1007%2Fs11095-010-0292-6.pdf>