



**FACULTAD DE FARMACIA
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE**

**TRABAJO FIN DE GRADO
TÍTULO: NUEVOS AVANCES EN
TRATAMIENTOS TRANSDÉRMICOS**

Autor: María CASAS FOZ

Fecha: Convocatoria de Julio 2020

Tutor: Paloma Marina de la Torre Iglesias

ÍNDICE

1	RESUMEN.....	3
2	INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES	4
2.1	FISIOLOGÍA Y ESTRUCTURA DE LA PIEL.....	4
2.2	ABSORCIÓN PERCUTÁNEA.....	4
2.3	SISTEMAS TRANSDÉRMICOS	6
2.4	DIABETES	8
3	OBJETIVOS.....	8
4	METODOLOGÍA	9
5	RESULTADOS Y DISCUSIONES	9
5.1	SISTEMAS TRANSDÉRMICOS	9
5.2	SISTEMAS TRANSDÉRMICOS EN EL TRATAMIENTO DE LA DIABETES ..	13
5.3	NUEVAS ESTRATEGIAS	16
5.4	OTRAS APLICACIONES DE LOS PARCHES DE MICROAGUJAS EN EL CONTROL DE LAS COMPLICACIONES DE LA DIABETES	17
6	CONCLUSIÓN	18
7	BIBLIOGRAFÍA.....	18

1 RESUMEN

Tradicionalmente, las dos vías más comunes en el suministro de fármacos han sido la oral y parenteral. Sin embargo, en los últimos años, la administración percutánea se ha ido abriendo paso hasta convertirse en un mecanismo de aplicación de medicamentos consolidado. Y es que, la piel es una buena alternativa para la administración de fármacos tanto de acción sistémica como de acción local.

En este trabajo se ha realizado una revisión bibliográfica de artículos científicos comprendidos en el período del 2015 al 2020 con la finalidad de indagar los últimos avances en los sistemas terapéuticos transdérmicos, focalizando la atención en las nuevas estrategias llevadas a cabo para el tratamiento de la diabetes.

Consecuencia de esta revisión, se ha observado que el método más común para la administración de fármacos vía percutánea son las microagujas formuladas en parches, al tratarse de métodos fáciles de formular, indoloros y que ofrecen buenos resultados farmacocinéticos y farmacodinámicos. Estos sistemas están ofreciendo grandes ventajas en el tratamiento de la diabetes, frente a la vía subcutánea, que era la forma de administración tradicional, al favorecer una liberación de insulina más duradera en el tiempo y con menor riesgo de producir hipoglucemia. Las últimas investigaciones se centran en la formulación de parches que integren el control de la glucemia con una liberación en función a la concentración de glucosa en sangre lo que supondría tanto beneficios en el control de la diabetes como en la mejora de la calidad de vida del paciente.

Palabras clave: *Transdérmicos, microagujas, diabetes, insulina, normoglucemia*

ABSTRACT

Traditionally, oral and parenteral routes have been the most common ways of drug administration. However, percutaneous administration has increased in popularity over the last years, as the skin is a good alternative for drug delivery, both for systemic and local action.

In this work, we performed a bibliography review focused on the 2015 to 2020 period with the goal of assessing the last advances in transdermal systems, paying special attention to the state of the art in diabetes treatment.

One of the main observations is that microneedles patches are the most common percutaneous route for drug administration, due to the fact that they are easy, painless, and offer good pharmacokinetic and pharmacodynamic results. These methods offer great advantages in the treatment of diabetes, as opposed to subcutaneous routes, the traditional treatment, favouring a longer lasting insulin release and a lower risk of hypoglycaemic episodes.

Cutting edge research focuses on designing patches with an integrated glycemic control system, which release the adequate dose depending on the patient's glucose concentration. This would translate in a better diabetes control and an improved patient's life quality.

Key words: *Transdermal systems, microneedles, diabetes, insulin, normoglycemic*

2 INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES

2.1 FISIOLOGÍA Y ESTRUCTURA DE LA PIEL

La piel es un órgano que cubre la superficie externa del cuerpo. Estructuralmente está constituida por la epidermis, la dermis, la hipodermis y los anexos cutáneos. (Fig.1) (1)

- **Epidermis:** Es la capa más externa y por tanto, la primera barrera frente a las agresiones externas. Las células que integran la epidermis son los queratinocitos, las células de Merkel, las células de Langerhans y los melanocitos.
- **Dermis:** Es la capa media y da firmeza estructural y elasticidad a la piel. Abastece de sangre a la epidermis la cual es avascular y, en conjunto, forman una unidad morfológica y funcional que favorece la estructura y homeostasis del conjunto de la piel.
- **Hipodermis:** Integrada por un tejido graso y un tejido conjuntivo laxo de fibras. El tejido graso es un reservorio de energía y de protección mecánica de las estructuras vitales.
- **Anexos cutáneos:** Los anexos cutáneos incluyen a las glándulas apocrinas, glándulas sudoríparas ecrinas, aparato ilosebáceo y uñas.

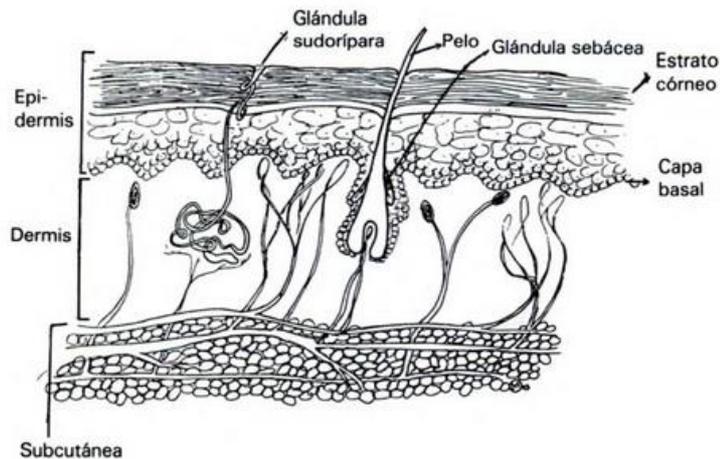


Figura 1. Esquema de la piel (2)

2.2 ABSORCIÓN PERCUTÁNEA

2.2.1 Barrera cutánea y estructura de la capa córnea

De todas las capas que conforman la piel, la epidermis es principalmente la encargada de regular la absorción percutánea por la presencia en su estructura de la capa córnea.

El estrato córneo es una estructura muy especializada y fundamentalmente lipídica integrada por queratinocitos diferenciados con la presencia de ceramidas, ácidos grasos y colesterol. A pesar de su alto contenido en lípidos, permite un flujo de agua encargado de su hidratación y flexibilidad. (Fig.2) Es importante el conocimiento de su estructura para la formulación de sistemas transdérmicos pues factores como el agua del estrato córneo, el grado de ionización o grado de partición pueden modificar la absorción percutánea. (3) (4)

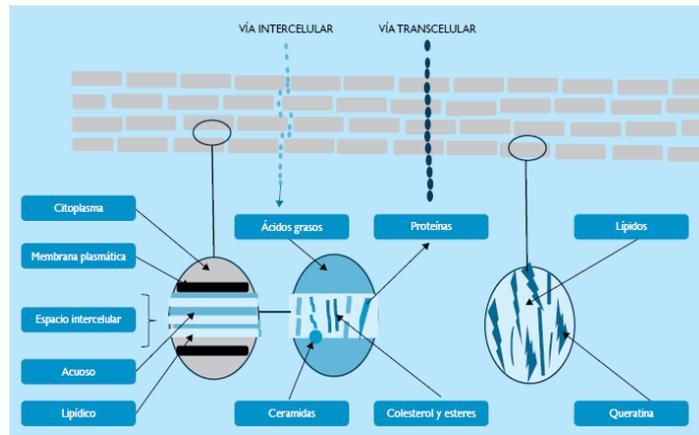


Figura 2. Estructura estrato córneo (3)

2.2.1 Vías de penetración a través de la piel

Los fármacos administrados a través de la piel pueden acceder al torrente circulatorio a través de dos vías: la transpendicular y la transepidérmica.

En la vía transpendicular el principio activo accede por medio de los anexos cutáneos, ya sea por las glándulas sudoríparas (ruta transudorípara) o por el sistema pilosebáceo (ruta transfolicular). Sin embargo, ninguna de las dos tiene un gran aporte a la penetración transdérmica global. Por otro lado, en la vía transepidérmica es habitualmente la seleccionada por el fármaco para penetrar y acceder a través de la capa córnea. Puede seguir la ruta transcelular a través de los corneocitos o la intercelular a través de los espacios entre las células.

(Fig.2) (3) (4)

2.2.2 Absorción transdérmica

Un principio activo formulado para una administración vía percutánea puede ejercer una acción local o una acción sistémica. Sea como sea, en primer lugar, el fármaco se disuelve, se libera de la formulación y llega al estrato córneo. Una vez aquí, puede difundir a través de este para acceder a los capilares sanguíneos (acción sistémica) o a los tejidos (acción local).

Un factor importante en la absorción transdérmica es la velocidad de difusión por la que un fármaco atraviesa una membrana. Esta velocidad puede ser calculada a partir de la ley de Fick que establece que la velocidad de difusión (V) con la que una sustancia atraviesa una membrana es proporcional al gradiente de concentración (C_1-C_2), a la superficie de absorción (A) y a una constante (K) pero inversamente proporcional al grosor de dicha membrana (D). (3)

$$V = K \frac{A(C_1-C_2)}{D} \quad (3)$$

La forma más común de absorción es la difusión pasiva, sin embargo, existen otras vías como la absorción convectiva, el transporte activo, la difusión facilitada, la absorción por ion pareado o pinocitosis que deben tenerse en cuenta. (3) (4)

2.2.3 Factores que intervienen en la absorción percutánea

Durante la preparación de una formulación transdérmica es necesario tener en cuenta la naturaleza del principio activo ya que condiciona su forma de elaboración. No obstante, existen otros factores capaces de modificar la absorción del principio activo. Dichos factores pueden ser biológicos o tecnológicos y deberán ser valorados a la hora de la preparación de formulaciones transdérmicas. Algunos de los más importantes vienen enumerados a continuación: (3)

- Factores biológicos:
 - Posible patología en la piel y situación de esta
 - El estado de hidratación en el que se encuentre la capa córnea y la oclusión sobre la piel
 - Sitio de aplicación
 - Variación anatómica como el grosor de la piel
 - Edad del paciente
 - pH

- Factores tecnológicos
 - Con relación a la forma de aplicación:
 - i. Extensión y espesor
 - ii. Tiempo de contacto

 - Con relación a los excipientes
 - i. Coeficiente de repartición vehículo
 - ii. Factores fisicoquímicos

2.3 SISTEMAS TRANSDÉRMICOS

La vía oral es la forma más común de administración de fármacos gracias a sus numerables ventajas como la comodidad de administración o bajo coste en su formulación. No obstante, presenta ciertas limitaciones como la degradación del primer paso hepático o la incapacidad de formulación de moléculas grandes como proteínas o péptidos. En muchas ocasiones, la alternativa a la vía oral es la parenteral, sin embargo, el dolor y la dificultad de administración provocan una baja aceptación por parte de los pacientes.

Con el fin de superar dichos obstáculos se han desarrollado alternativas a estas vías como la administración percutánea gracias a las ventajas que ofrece. Algunas de ellas son numeradas en el siguiente apartado. (5)

2.3.1 Ventajas e inconvenientes de los sistemas transdérmicos

Tabla 1. Ventajas e inconvenientes de sistemas transdérmicos. (6) (7) (8)

VENTAJAS	INCONVENIENTES
Las moléculas de principio activo se liberan de manera controlada	Número limitado de principios activos que pueden atravesar la piel
Obtención de niveles plasmáticos sostenidos y continuos	Reacciones alérgicas en la zona de administración
El efecto del primer paso hepático se ve disminuido	El grosor de la piel varía con la edad por lo que la permeabilidad del fármaco se podría ver afectada
Supresión inmediata del sistema de administración en caso de ser necesario	Mayor coste que la forma de dosificación convencional
La disminución de la dosis y la frecuencia de administración reduce la aparición de efectos secundarios	
Reducción de la variabilidad intra e interpacientes	
Mayor adherencia al tratamiento gracias a la facilidad de aplicación	

2.3.2 Parches transdérmicos

Los *Sistemas Terapéuticos Transdérmicos (STT)* o parches transdérmicos son formas farmacéuticas donde el medicamento puede ser almacenado en un reservorio (tipo reservorio), disuelto en un líquido o reservorio con una base gelatinosa (tipo matricial) o almacenado en micro reservorios (tipo mixto). (5) (6)

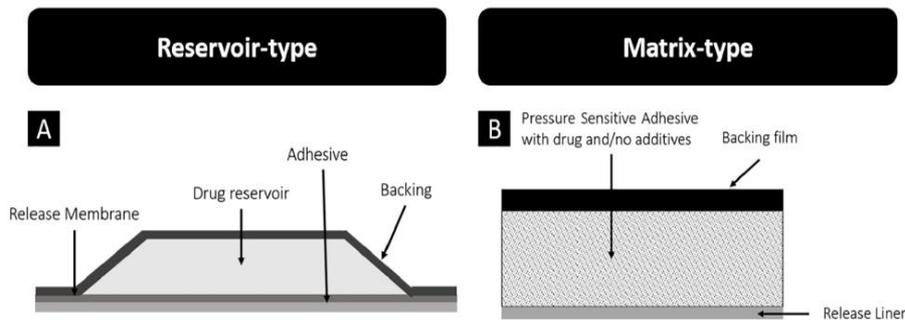


Figura 3. Representación esquemática de los diseños de parches transdérmicos (9)

- Parches transdérmicos tipo reservorio:** (Fig.3) El fármaco se dispone en un depósito o reservorio y se libera a través de la difusión de una membrana polimérica porosa. La permeabilidad selectiva de dicha membrana permite el control de la liberación del principio activo y es el carácter diferencial de los distintos modelos de estos parches. (7)
- Parches transdérmicos tipo matricial:** (Fig.3) El principio activo se dispone uniformemente en una matriz polimérica hidrofílica o hidrofóbica liberándose a través de un proceso de difusión. El control de la liberación, a diferencia de los parches tipo reservorio, se debe a los excipientes utilizados en la formulación de la matriz polimérica. (7)

- c. Parche de difusión controlada mediante micro reservorios: (Fig.4) La homogeneización en un polímero lipofílico del principio activo suspendido en una solución soluble en agua genera unas microesferas que se aplican bajo una lámina oclusiva impermeable. En este caso, la liberación del fármaco está regulada por los compartimentos del polímero y del fluido. (10)

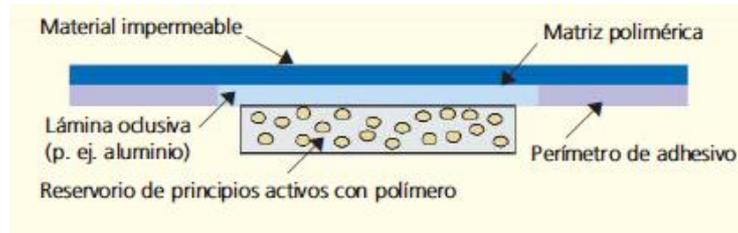


Figura 4. Parche de difusión controlada mediante micro reservorios (10)

En 1979 se aprobó el primer parche de liberación sistémica para el tratamiento sostenido de la cinetosis durante tres días. Este parche contenía 1.5 mg de escopolamina en 2.5 cm² y es hasta la fecha el parche más pequeño del mercado. (Transdermal Scop®; Novartis Consumer). (9)

2.4 DIABETES

La diabetes es una patología que afecta a más de 415 millones de personas en todo el mundo. Según la Organización Mundial de la Salud (OMS) en 2030 se convertirá en la séptima causa de mortalidad del mundo y en 2040 serán más de 642 millones de personas las que estén afectadas por esta patología.

La Federación Española de Diabetes (FEDE) define la Diabetes Mellitus (DM) como un complejo de patologías endocrino-metabólicas de carácter crónico que, debido a la falta de insulina o a un mal funcionamiento de esta, cursa con niveles altos de glucosa en sangre.

Las diabetes más conocidas son la Diabetes tipo 1, Diabetes tipo 2 y la Gestacional, aunque existen otros dos tipos que responden a la anterior definición conocidas como Diabetes tipo MODY y tipo LADA. Un total de cinco clases definidas por genéticas, edades de aparición y causas diferentes.

La finalidad primordial del tratamiento es controlar los niveles de glucosa a concentraciones adecuadas. Para ello, se utiliza una combinación de tratamientos farmacológicos con la modificación de la dieta y estilo de vida del paciente si lo precisa. El tratamiento farmacológico será elegido en función del tipo de diabetes y el estadio en el que se encuentre yendo desde antidiabéticos orales (ADO) en los estadios más precoces hasta la inyección de insulina. (11) (12)

3 OBJETIVOS

El objetivo principal de este *Trabajo Fin de Grado* es el estudio de los nuevos avances en los sistemas transdérmicos aplicados a la terapéutica de una patología tan extendida como la *Diabetes Mellitus* y a sus complicaciones. Se pretende observar si el tratamiento a través de esta vía es más eficaz y si el paciente adquiere una mayor adherencia al tratamiento, así como las nuevas líneas de investigación.

Adicionalmente, para una mejor comprensión global se realizó una síntesis sobre los distintos sistemas transdérmicos.

4 METODOLOGÍA

En el presente estudio se ha realizado una exhaustiva revisión bibliográfica de artículos científicos publicados en distintas bases de datos: ScienceDirect, PubMed y Google Scholar entre otros. Ha sido posible el acceso a la totalidad de los artículos gracias al catálogo Cisne que ofrece la Biblioteca de la Universidad Complutense de Madrid. También se ha obtenido información a través de la página web de la Federación Española de Diabetes y de la *American Diabetes Association*.

La revisión de dichos artículos se ha llevado a cabo en un periodo no superior a 5 años (2015-2020) y se han utilizado palabras clave como “*transdermal systems*”, “*transdermal drug delivery*”, “*insuline*” y “*diabetes*” entre otras.

Con toda la información recabada se ha realizado una síntesis con la información más relevante siguiendo las normas de Vancouver para referenciar los documentos científicos.

5 RESULTADOS Y DISCUSIONES

5.1 SISTEMAS TRANSDÉRMICOS

5.1.1 Desarrollo de los sistemas transdérmicos

El estrato córneo es una capa compleja que dificulta el paso de muchos principios activos impidiendo su formulación en estos sistemas. Para superar este obstáculo, se han desarrollado distintas técnicas que modifican las propiedades del estrato córneo y permiten al fármaco llegar a su destino final. Las metodologías utilizadas pueden clasificarse en pasivas/químicas o activas/físicas. (5)

a. Métodos pasivos

Se trata de sistemas transdérmicos no invasivos sencillos de incorporar en parches, aunque no son efectivos en principios activos de inicio rápido por el retraso entre la liberación y la acción de estos. Podemos diferenciarlos en: (13)

- Potenciadores químicos

Tienen varios mecanismos de acción como el incremento de la fluidez del estrato córneo, la interacción con proteínas intercelulares, alteración de lípidos intercelulares o aumento de la actividad termodinámica del fármaco entre otros. Generalmente se clasifican en función de su estructura química ya que muchos de ellos presentan varios métodos de acción. La limitación de estos sistemas se debe a la irritación de la piel que producen. (5)

- Emulsiones

Las emulsiones solubilizan un amplio rango de moléculas, tanto lipofílicas como hidrofílicas. Al ser formuladas en forma de *droplets* (gotitas) pueden penetrar fácilmente a través de las uniones estrechas de la piel. (13)

- Geles:
Han sido utilizados para el desarrollo de formulaciones transdérmicas y podemos diferenciar: ⁽¹⁴⁾
 - Gel transdérmico: Consigue una administración sostenida de grandes cantidades de fármacos y ofrece flexibilidad a la hora de la dosificación y una irritación menor en comparación con los parches.
 - Gel mucoadhesivo: El contacto entre gel y mucosa es alto gracias a la fuerte adhesión entre ambos que conlleva a una liberación controlada y a una mejora en la eficacia del tratamiento.
 - Gel de fase cúbica: Bicapas lipídicas curvadas bicontinuas que aumentan la permeabilidad y permiten la incorporación de fármacos con pesos moleculares variables.

La continua búsqueda de mejorar la penetración ha dado como resultado la modificación en los vehículos semisólidos con la aparición de los proniosomas y los geles con microemulsiones. Los proniosomas son vesículas que pueden necesitar hidratación previa a la liberación del fármaco. Se utilizan en STT para potenciar y mejorar la penetración del fármaco desde la piel. ⁽⁵⁾

b. Métodos activos

A pesar del desarrollo de los métodos pasivos siguen siendo muchos los principios activos carentes de la capacidad de atravesar la piel de manera eficiente. Con el fin de superar esta limitación se han desarrollado nuevas alternativas que además de superarla, permiten la liberación controlada o a demanda de los fármacos. ⁽¹⁰⁾

- Dispositivos de ultrasonidos (ultrasonidos, sonoforesis, fonoforesis)
Utilizan ultrasonidos a frecuencias de 20kHz-16MHz lo que produce una intensidad suficiente para reducir la resistencia de la piel y favorecer el paso de fármacos a través de esta.
Recientemente es común la aplicación ultrasonidos de doble frecuencia que permite aumentar la permeabilidad de la piel y reducir el tiempo de tratamiento en comparación con los ultrasonidos simples. ^{(5) (13)}
- Técnicas eléctricas
 - Iontoforesis: Utiliza una corriente eléctrica fisiológicamente aceptable que mejora y controla la penetración del fármaco a través de la barrera cutánea. La dosis se puede controlar fácilmente modificando la magnitud y duración del estímulo. Además del gradiente de concentración, esta técnica implica una segunda fuerza impulsora; el gradiente de potencial eléctrico lo que permite el paso de especies no cargadas. Phoresor[®], Lidosite[®] y E-trans[®] son algunos ejemplos de estos dispositivos.
La iontoforesis tiene tanto una aplicación terapéutica como de diagnóstico. La ventaja de la utilización de esta técnica para el diagnóstico de enfermedades es la ausencia de penetración mecánica de la piel. ^{(5) (13)}

- Electroporación: La exposición de las células a altas intensidades de pulsos eléctricos permite la formación de poros acuosos a través de la bicapa del estrato córneo, lo que facilita la difusión de fármacos a través de estos. Sin embargo, esta técnica presenta alguna limitación para su manejo ya que provoca la muerte celular o daño en medicamentos lábiles como los medicamentos de origen proteico. (5)

- Dispositivos basados en la velocidad (dispositivos en polvo o inyecciones de chorro líquido)
Emplean un chorro de alta velocidad (100 a 200 m/s) para perforar la piel y administrar medicamentos a través del empleo de una fuente de energía. Desde su origen a principios de 1930, se han desarrollado dos tipos de inyectoros de chorro líquido; de dosis única desechables o de boquilla multiuso, este último utilizado únicamente para la administración de medicamentos multidosis al mismo individuo. Estos dispositivos pueden administrar el medicamento en diferentes capas de la piel con una reducción del dolor gracias a la administración con control electrónico y sin agujas. Su aplicación va desde la administración parenteral de vacunas hasta anestésicos y antibióticos (5)

- Enfoques térmicos (ablación láser y radiofrecuencia)
Utilización de energía de alta potencia que aumenta el número de fármacos que pueden ser administrados a través de la piel. Sin embargo, estas técnicas cursan con la destrucción de la epidermis, por lo que se debe tener especial cuidado con la amplitud y el tiempo de exposición. A pesar de permitir el paso de muchos principios activos, el equipamiento que requieren es muy caro y voluminoso y sólo está disponible en clínicas. (13)

- Microagujas
Sistema de administración de fármacos mínimamente invasiva con capacidad de perforar el estrato córneo para la administración de los agentes terapéuticos sin estimular los nervios propioceptivos del dolor. Crean contactos acuosos transitorios a través de la piel para una mejora del flujo de las moléculas de diferentes tamaños. Son fáciles de incorporar en parches y generalmente están diseñados en matrices para un mayor contacto con la superficie de la piel. La eficiencia es relativamente alta en comparación con otras rutas transdérmicas y son una alternativa potencial a las agujas hipodérmicas y subcutáneas al presentar una absorción y biodisponibilidad equivalente. De manera general podemos clasificarlas en: (5) (15) (16)

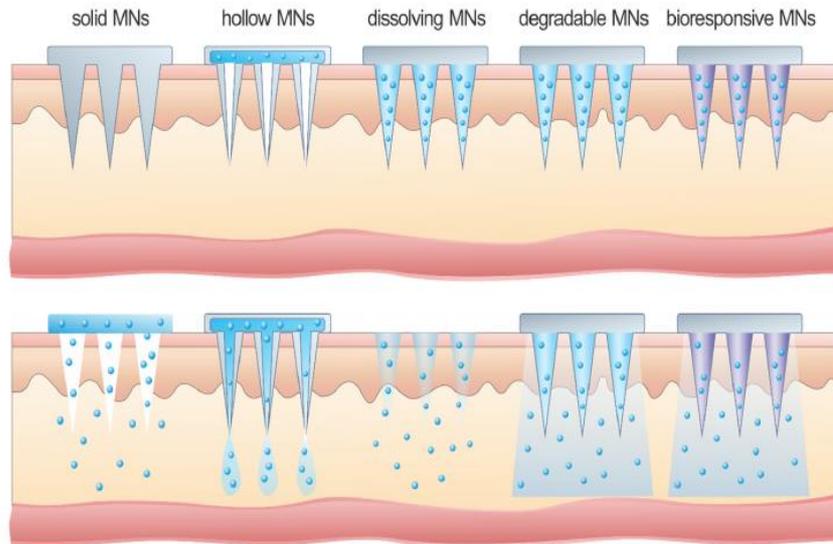


Figura 3. Esquema sobre los mecanismos de liberación a través de diferentes tipos de microagujas (17)

- **Microagujas sólidas:** Formadas principalmente a base de silicona, cerámica, titanio o níquel. Perforan la piel y forman micro canales a través de los cuales el principio activo puede ser transportado. Su combinación con la técnica de iontoforesis mejora la penetración de los fármacos. (16) (17)
- **Microagujas huecas:** Formuladas a base de silicona, cerámica, acero inoxidable o níquel, y ofrecen una rápida absorción de fármacos como la insulina. Permiten un control elevado sobre el tiempo y la cantidad de fármaco que se libera y los parámetros farmacocinéticos y farmacodinámicos muestran una velocidad mayor en comparación con otras vías como la subcutánea. (16) (17)
- **Microagujas disueltas:** Constituidas por alcohol de polivinilo (PVA), polivinilpirrolidona (PVP), ácido poli-gamma-glutámico (γ -PGA), gelatina, etc. Son polímeros solubles donde el principio activo está encapsulado en una matriz y, al insertarlo sobre la piel, se disuelve liberando por completo el principio activo. La duración depende de la velocidad de disolución del material polimérico. La dosis encapsulada es relativamente baja y la fuerza mecánica puede verse afectada por la humedad. (16) (17)
- **Microagujas degradables:** Permite un suministro continuo y, por tanto, un mantenimiento de la dosis a concentraciones adecuadas; útil en fármacos como la insulina. Durante la degradación se produce una difusión pasiva. (17)
- **Microagujas biosensibles:** Ofrecen un enfoque prometedor gracias a su capacidad de respuesta frente a señales fisiológicas. Muy útil en patologías como la diabetes pues la insulina puede ser regulada en función de los niveles sanguíneos de glucosa. Actualmente, existen limitaciones asociadas al largo uso con una liberación eficiente, así como el riesgo potencial de irradiación e inflamación. (17)

5.1.2 Nuevas estrategias

La creciente demanda de una terapia personalizada en función de las características del individuo genera una necesidad de evolución de las técnicas ya existentes. En referencia a los transdérmicos el foco de la investigación está en generar sistemas que contengan sensores precisos capaces de recoger señales electrofisiológicas y bioquímicas y las transfieran al parche cargado de medicamento para una liberación controlada y precisa en función de las necesidades del paciente. (13)

5.2 SISTEMAS TRANSDÉRMICOS EN EL TRATAMIENTO DE LA DIABETES

5.2.1 Parche de microagujas cargadas de insulina

a. Parche de microagujas en forma de bala de doble capa con puntas hinchables.

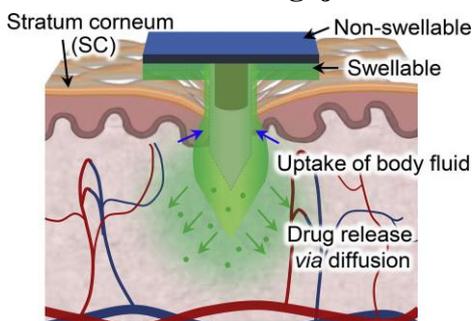


Figura 4. Parche de microagujas en forma de bala de doble capa con puntas hinchables (28)

La insulina está cargada en las puntas de las microagujas y difunde a través del hidrogel hinchado hacia la piel. Su formulación permite que la bala de doble capa libere la insulina de golpe y se mantenga en el tiempo de forma que las concentraciones de glucosa sean las adecuadas. La capa hinchable mejora la adhesión y asegura que las microagujas penetren debajo de la epidermis sin producir inflamación de la piel.

Por un lado, los experimentos “*in vivo*” mostraron un gran efecto al liberar más del 90% de insulina en 30 minutos a velocidad constante. Por otro lado, las pruebas “*ex vivo*” demostraron que la carga insulina se distribuyó de manera homogénea en toda la capa hinchable. Es decir, estos sistemas gracias a su formulación en forma de bala de doble capa permiten una liberación instantánea de insulina y prolongan su efecto en el tiempo. Y, gracias a su capa hinchable mejora la adhesión con una buena penetración sin inflamación. (12)

b. Microagujas fabricadas de alginato y maltosa

La insulina se encuentra encapsulada en las microagujas de forma piramidal y preparadas a partir de reticulados de alginato mezclado con maltosa. Los resultados mostraron una actividad farmacológica elevada con niveles adecuados de glucosa en sangre. Estudios “*in vitro*” mostraron una liberación de más del 80% de la insulina encapsulada se liberó en 8 minutos. “*In vivo*” reveló que el parche necesitó más tiempo que la inyección subcutánea para lograr el nivel más bajo de glucosa en sangre (119.1 mg/dl en 2 horas). De la misma manera, precisó más tiempo para volver a la concentración inicial de glucosa. Por lo tanto, estos sistemas presentan una gran actividad farmacológica en el suministro de insulina.

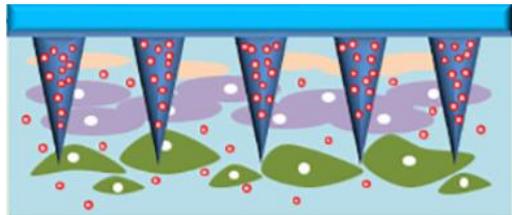


Figura 5. Microaguja fabricada de alginato y maltosa (18)

Adicionalmente, la administración es indolora, pero ofrecen una fuerte funcionalidad mecánica con excelentes propiedades de citocompatibilidad que hacen que estos sistemas tengan una potencial aplicación en el tratamiento transdérmico de la diabetes.

(12) (18)

c. Microagujas de ácido poli- γ -glutámico con estructura secundaria

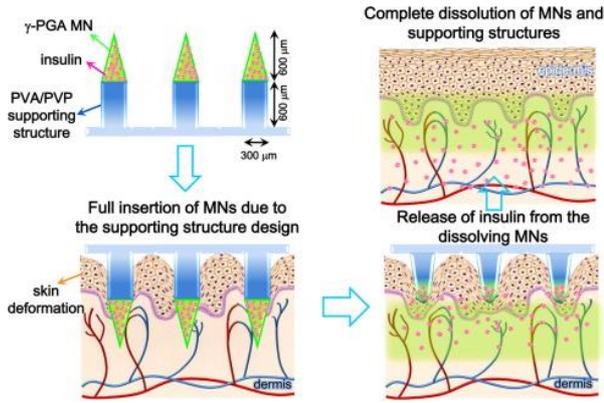


Figura 6. Microagujas de ácido poli- γ -glutámico (29)

Parque de γ -PGA con una estructura de PVA/PVP que funciona como soporte para mejorar la fuerza mecánica y así conseguir contrarrestar la deformación de la piel durante su inserción al mismo tiempo que ofrece la resistencia mecánica suficiente para una inserción completa.

El perfil de liberación “*in vitro*” reveló que todas las agujas se disolvieron completamente en la piel y la insulina encapsulada se liberó en los 4 minutos posteriores al contacto con el fluido

interno de la piel. Estos estudios mostraron que estas microagujas son capaces de la administración directa en la dermis para una absorción en circulación sistémica. El estudio en ratas diabéticas mostró como la concentración plasmática de insulina aumentó rápidamente alcanzando un valor máximo una hora después de su colocación antes de disminuir nuevamente al nivel basal después de 6 horas. Este estudio mostró la ausencia de diferencias entre una administración a través de la inyección subcutánea y las microagujas.

Las microagujas de γ -PGA presentan la ventaja de una longitud extendida de la aguja que contrarresta la deformación de la piel y favorece la inserción completa que garantiza la administración del medicamento. (12)

d. Microagujas basada en compuestos biocerámicos

Las microagujas compuestas por biocerámicos orgánicos/inorgánicos basadas en hidroxipatita (HAP) y gelatina (Gel) cuentan con la suficiente fuerza mecánica para penetrar en la piel humana. La HAP es un material biodegradable con una buena estabilidad, biodisponibilidad y biocompatibilidad con una composición química y estructura similar a la de los tejidos humanos que ofrece una excelente citocompatibilidad del sistema.

La administración en ratas diabéticas de estas microagujas expuso una liberación de insulina durante mayor tiempo en comparación con la inyección subcutánea lo que mostró un efecto hipoglucémico efectivo. Este trabajo sugirió que las microagujas a base de compuestos biocerámicos tienen una aplicación potencial en el tratamiento de la diabetes. (19)

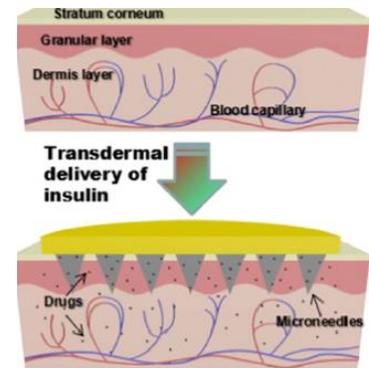


Figura 7. Microagujas basada en compuestos biocerámicos (19)

5.2.2 SISTEMAS DE ADMINISTRACIÓN TRANSDÉRMICA CON BIOSENSOR

a. Parches de microagujas hinchables con extracción de glucosa en el fluido intersticial

Parque constituido por microagujas hinchables con ácido hialurónico y metacrilato (MeHa) que presenta una alta afinidad por el agua en la extracción de fluidos intersticiales. El estudio observó como este sistema medía la concentración de glucosa

con una exactitud similar al glucómetro tradicional. Además, también consiguió medir otros parámetros fisiológicos como el colesterol con resultados reales de la concentración plasmática de este.

Actualmente, es un sistema formulado únicamente para fines de detección, aunque es un mecanismo potencial para el desarrollo de los microdispositivos basados en microagujas para el control de la diabetes y liberación de la insulina. (12)

b. Monitorización no invasiva de la glucosa en fluidos intersticiales

El sistema más desarrollado es un tatuaje no invasivo que monitoriza la glucosa a través de la integración de la iontoforesis reversa. La extracción del fluido intersticial se realiza a través de la detección del peróxido de hidrógeno (H_2O_2) generado por la Glucosa Oxidasa (GOx) en el traductor del electrodo azul de Pursia. Estudios “*in vitro*” mostraron una respuesta lineal del sensor con resultados de glucosa fisiológicamente relevantes con apenas interferencias. Los experimentos realizados en humanos validan la especificidad del sensor y ofrece una promesa considerable para el manejo de la diabetes. El desarrollo va orientado en la prueba de rendimiento a largo plazo con un grupo poblacional más elevado.

Para la calibración del sistema se sugirió una lectura simultánea de los niveles de sodio ya que no presentan grandes variaciones a lo largo del día. Esto supondría una proporción de glucosa y sodio en el líquido intersticial y sangre proporcionales a una constante de correlación determinable. Dicha constante se establecería con grandes pruebas de la población. (20) (21)

c. Compuesto nanoestructurado con una superficie electroquímica con sensor de glucosa

Sistema constituido por una superficie nanoestructurada cuya finalidad es monitorizar y medir los niveles de glucosa. Se imprimió grafeno en la superficie de un electrodo a través de la impresión por chorro de tinta (inkjet). Esta capa es la responsable de la detección de niveles de glucosa a concentraciones muy bajas.

Sobre esta capa se depositaron nanopartículas de oro que mejoran la sensibilidad del sensor y favorecen la transferencia de electrones entre las enzimas y el electrodo.

La detección de glucosa se logró al inmovilizar la GOx sobre la superficie nanoestructurada. El experimento se realizó en un fluido similar a la sangre en presencia de glucosa cuyo resultado mostró una detección de glucosa dentro del rango fisiológico con alta precisión. La respuesta se obtuvo en menos de un segundo tras el cambio de la concentración del metabolito. (12)

d. Detección glucosa a través del sudor

Se trata de un parche que utiliza el sudor para determinar la concentración de glucosa presente en el organismo. Es un parche de microagujas sensibles al calor que combina nanopartículas de oro y grafeno. Los experimentos mostraron una alta precisión en la medida de las concentraciones de glucosa incluso a concentraciones muy bajas. El funcionamiento de este fue confirmado gracias a las pruebas “*in vivo*” realizadas a pacientes sanos que fueron sometidos a realizar ejercicio para generar sudor. Investigaciones posteriores obtuvieron como resultado un parche ultrafino y elástico que proporciona un buen contacto con la piel y, por tanto, una mejor absorción del sudor. A pesar de los estudios realizados mostrando sus ventajas todavía deben superarse algunos obstáculos para obtener una operación comercial confiable. (20) (22)

5.3 NUEVAS ESTRATEGIAS

Hasta ahora hemos visto distintos mecanismos efectivos basados en microagujas para la liberación de insulina o biosensores para el control de los niveles de glucosa en sangre. Las vías de investigación actuales van encaminadas en juntar ambos puntos lo que permitiría una terapia individualizada.

No obstante, la unión de estos caminos no es novedosa, pues a principios de los 2000 la *Food and Drug Administration* aprobó el primer dispositivo capaz de medir las concentraciones de glucosa en la piel a través de medidas del líquido intersticial mediante la técnica de iontoforesis: el GlucoWatch®. Este dispositivo funcionaba gracias a la iontoforesis reversa, la cual aplicaba una corriente suave para inducir la migración de los iones a través de la piel. La piel está cargada negativamente lo que supone un flujo de iones de sodio (carga positiva) hacia el cátodo y resulta el movimiento de la glucosa neutra hacia el mismo electrodo. El GlucoWatch® detecta electroquímicamente los niveles de glucosa gracias a la detección de estas moléculas recolectadas en el sensor que contiene la GOx.

A pesar de ser retirado del mercado a causa de la irritación que provocaba y la baja precisión cuando el individuo hacía ejercicio, supuso una revolución y abrió una puerta para el desarrollo de estos dispositivos. (20) (23)

a. Nanopartículas de sílica mesoporosa sensible al H₂O₂ con carga de insulina

Parches de microagujas que integran insulina cargada y nanopartículas de sílica mesoporosa (MSNs) sensibles al H₂O₂. En presencia de glucosa, la GOx integrada en la MSNs convierte la glucosa en ácido glucónico y H₂O₂. Este último es captado por el sistema y como consecuencia la insulina se libera de manera inmediata.

Se realizaron dos estudios comparativos entre un grupo de ratas diabéticas a las que se les administró insulina vía subcutánea y otro en el que se les administraron parches de MSNs. Los resultados del primer estudio, donde no se incluyó GOx en la formulación del parche, no fueron satisfactorios pues la disminución la glucemia fue baja a pesar de las altas concentraciones de insulina en el parche. Cuando se repitió el estudio, esta vez con GOx en la formulación, se observó una rápida disminución en el nivel de glucosa y un patrón de recuperación lento demostrando así la importancia de que las formulaciones contengan GOx. En definitiva, estos sistemas suponen una administración indolora con una liberación rápida de insulina y un mantenimiento duradero del estado normoglucémico. (12)

b. Parche inteligente de insulina a base de polimerosomas sensibles a la hipoxia y al H₂O₂

Los polimerosomas están fabricados por polietilenglicol (PEG) y poliserina modificada. El núcleo acuoso es utilizado para encapsular la insulina recombinante humana y la GOx.

“*In vivo*” el experimento se realizó sobre ratas con diabetes tipo 1 y mostró una reducción rápida del nivel de glucosa en la primera hora y se mantuvo de la normoglucemia hasta después de seis horas sin estados hipoglucémicos.

En un estado hiperglucémico, la glucosa difundió a través de la membrana e interaccionó con la GOx y se produjo la oxidación de la glucosa. Esta oxidación tuvo como producto el H₂O₂ que fue secuestrado por la zona sensible del parche. Los polimerosomas se disociaron y liberaron la insulina encapsulada. El mismo proceso sin incluir GOx no redujo los niveles de glucosa de manera significativa. (12)

c. **MedicSen**

Se trata de la segunda fase de un proyecto liderado por dos médicos y dos ingenieros de telecomunicaciones españoles. Durante la primera fase del proyecto se desarrolló un páncreas artificial no invasivo (GlycSen) que aprovechaba los datos recogidos de sensores y los centralizaba en una aplicación en el móvil para ofrecer planes personalizados para los usuarios relacionados con las comidas y las actividades físicas. La segunda fase del proyecto consiste en que el software calcule la dosis de insulina que necesita el paciente en función de sus niveles plasmáticos de glucosa y se administre a través de un parche localizado en la piel. Las pruebas de laboratorio ya han validado el producto y sólo queda realizar pruebas en humanos y se espera el lanzamiento al mercado en 2023. (24) (25)

5.4 OTRAS APLICACIONES DE LOS PARCHES DE MICROAGUJAS EN EL CONTROL DE LAS COMPLICACIONES DE LA DIABETES

5.4.1 La Neuropatía Periférica y la úlcera de pie diabético

Tanto la *Neuropatía Periférica en Diabetes (DPN)* como la úlcera de pie diabético son complicaciones graves de la diabetes con mayor riesgo de padecerla aquellos pacientes que no tengan la glucemia controlada. Esta última afecta alrededor del 15% de los pacientes con DM y alrededor del 50% mueren en 5 años.

Los tratamientos actuales son limitados, se utilizan antiinflamatorios no esteroídicos o antidepresivos entre otros. En muchas ocasiones se procede a la cirugía para la eliminación del tejido muerto en la úlcera de pie diabético. (26)

5.4.2 Patogénesis

Observaciones llevadas a cabo en pacientes con DPN a través de un láser Doppler de iontoforesis mostraron como estos pacientes cursan con una disminución de la vasodilatación del endotelio medio lo que supone una disfunción en la microvasculatura de las extremidades periféricas, pero no necesariamente se produce una disfunción macrovascular sistémica. Este hecho podría confirmar que el pie distal y el tejido del tobillo que contienen la microvasculatura afectada podrían mejorar gracias a reemplazamientos transdérmicos de las moléculas de señalización deficiente. (26)

5.4.3 Tratamientos en estudio

a. Potencial del óxido nítrico en la terapia

En pacientes con DPN la cantidad de óxido nítrico (NO) sintetizado por la óxido nítrico sintasa endotelial (eNOS) está reducido. Se opina que un aumento del riego sanguíneo y la vasodilatación provocada por la administración de NO mejore la microvasculatura y en consecuencia mejore la perfusión con un desarrollo menor de la DPN. Esta hipótesis ha sido comprobada en spray de NO aunque con el desarrollo de parches con NO se espera una actuación directa sobre los tejidos afectados lo que ofrece grandes beneficios a los pacientes como una reducción del dolor y una mejora en la restauración del nervio al proporcionar el suministro adecuado de sangre en los tejidos afectados. (26)

b. Buprenorfina transdérmica

Se realizó un ensayo para evaluar la eficacia y la seguridad de la buprenorfina transdérmica en pacientes con dolor causado por DPN. Para ello, se realizó un doble ciego, control-placebo de pacientes con DM1 y DM2 con un estado glucémico estable. Los pacientes debían haber sido tratados con terapia convencional y aun así haber

desarrollado dolor, tanto moderado como suave, consecuencia de DPN durante un periodo de seis meses. Las dosis recibidas de buprenorfina eran de 5µg/h o parches de placebo.

La buprenorfina transdérmica produce vómitos y náuseas y este hecho provocó que muchos de los participantes abandonaran antes de la finalización del ensayo. Sin embargo, este modelo mostró una mayor reducción en la intensidad del dolor en aquellos pacientes tratados con parches de buprenorfina. Este estudio también reveló un alivio significativo del dolor nocturno desde la primera semana y, como consecuencia, dichos pacientes obtuvieron una mejoría en la calidad del sueño.

No existe una terapia efectiva para todos los pacientes, sin embargo, la buprenorfina transdérmica cuando es tolerada proporciona una terapia efectiva para paliar el dolor causado por la DPN y mejorar así la calidad de vida de los pacientes. (27)

6 CONCLUSIÓN

Las líneas de investigación de los últimos años van orientadas hacia terapias más personalizadas, centrando el tratamiento en las condiciones fisiopatológicas del paciente. En este sentido, la vía percutánea, gracias a las propiedades que ofrece, se ha convertido en una vía de administración que está mostrando resultados positivos.

La DM es una patología crónica que puede iniciarse a edad temprana (Diabetes tipo 1) o a edad más avanzada (Diabetes tipo 2). Sin embargo, en ambas situaciones, la probabilidad de acabar necesitando insulina subcutánea es elevada. Esta circunstancia implica la aparición de dolor, agujafobia o infección de la zona, lo que se traduce en una baja adherencia al tratamiento e implica un descontrol de la enfermedad, lo que aumenta el riesgo de aparición de complicaciones. Los sistemas transdérmicos han demostrado superar todas estas dificultades y consiguen mantener unas concentraciones de glucosa prolongadas en el tiempo. Además, el riesgo de sufrir hipoglucemia, una de las complicaciones más comunes con el tratamiento con sistemas convencionales, es menor. En definitiva, todos estos sistemas no solo presentan un mayor control de la glucosa en sangre, sino que mejoran la calidad de vida de los pacientes y reducen la frecuencia de administración.

Para conseguir una terapia personalizada todavía quedan desafíos que superar. El suministro basado en microagujas no permite por sí solo una liberación en función de las necesidades del paciente. Por ello, las nuevas líneas de investigación van destinadas en incluir biosensores en estos dispositivos. De esta manera, la liberación de fármaco se produciría en función de las concentraciones plasmáticas de glucosa que el sistema recibiera a través del líquido intersticial, sudor, plasma o sangre.

Estas nuevas técnicas todavía no pueden demostrar un perfil de seguridad a largo plazo en humanos. A pesar de ello, el sistema de administración transdérmica en diabetes y sus complicaciones abre una nueva vía de desarrollo para mejorar el control de una enfermedad crónica cada vez más común, al tiempo que mejora la calidad de vida de los pacientes.

7 BIBLIOGRAFÍA

1. Honeyman J. Fisiología de la Piel. Dermatología Ibero-Americana On Line. 2013.
2. Santos Ramos B, Guerrero Aznar MD. Administración de Medicamentos. Primera ed. Madrid: Díaz Santos; 1994.
3. Sánchez-Saldaña LA. Absorción percutánea. Dermatología peruana. 2018 Abril-Junio; 28(2): p. 92-103.
4. Della Mea LI, Pinto Vitorino G. La vía de absorción transdérmica. Fármacos y profármacos. Archivos Argentinos Dermatología. 2018 Enero-Diciembre; 68.
5. Allkilani Zaid A, McCrudden MTC, F. Donnelly R. Transdermal Drug Delivery: Innovative Pharmaceutical Developments Based on Disruption of the Barrier Properties of the stratum corneum. Pharmaceutics. 2015; 7(4): p. 438-470.
6. Suñe Negre JM. Nuevas aportaciones galénicas a las formas de administración. In Formación continuada para farmacéuticos del hospital. Facultad de Farmacia de la Universidad de Barcelona: Ferrergrupo.
7. Bonet R, Garrote A. Parches Medicamentosos. Farmacia Profesional. 2015 Septiembre-Octubre; 29(5).
8. Maruya VB, Kumar V, Kumar R. An Overview on Transdermal Drug Delivery System. Journal of Drug Delivery and Therapeutics. 2019 Agosto; 9(4-A): p. 773-778.
9. Santos LF, Correia IJ, Silva SA, Mano JF. Biomaterials for drug delivery patches. European Journal of Pharmaceutical Sciences. 2018; 118: p. 49-66.
10. Allevato M. Sistemas terapéuticos transdérmicos. Actualización Terapéuticas Dermatológicas. 2007; 30(154).
11. Federación Española de Diabetes. [Online]. [cited 2020 Marzo 16. Available from: <https://fedesp.es/>.
12. Ching Ng L, Gupta M. Transdermal drug delivery systems in diabetes management: A review. Asian Journal of Pharmaceutical Sciences. 2020; 15(1): p. 13-25.
13. Lee H, Song C, Baik S, Kim D, Hyeon T, Kim DH. Device-assisted transdermal drug delivery. Advanced Drug Delivery Reviews. 2018; 127: p. 35-45.
14. Ramírez Morales MA, Martínez Alcaraz ER, Zapata Morales JR, Deveze Álvarez MA, Riz Padilla AJ, Solorio Alvarado CR. Sistemas Transdérmicos de administración de fármacos. Naturaleza y Tecnología. 2019 Mayo;(1).
15. Lim DJ, Vines JBV, Park H, Lee SH. Microneedles: A versatile strategy for transdermal delivery of biological molecules. International Journal of Biological Macromolecules. 2018; 110: p. 30-38.
16. Jin X, Zhu DD, Chen BZ, Ashfaq M, Guo DX. Insulin delivery systems combined with microneedle technology. Advanced Drug Delivery Reviews. 2018; 127: p. 119-137.
17. Zhang Y, Yu J, Kahkoska AR, Wang J, Buse JB, Gu Z. Advances in transdermal insulin delivery. Advanced Drug Delivery Reviews. 2019 January; 139(51-70).
18. Zhang Y, Jiang G, Yu W, Liu D, Xu B. Microneedles fabricated from alginate and maltose for transdermal delivery of insulin on diabetic rats. Materials Science & Engineering C. 2018; 85: p. 18-26.
19. Yu W, Jiang G, Liu D, Li L, Tong Z, Yao J, et al. Transdermal delivery of insulin with bioceramic composite microneedles fabricated by gelatin and hydroxyapatite. Materials Science and Engineering C. 2017; 73: p. 425-425.

20. Kim J, Campbell AS, Joseph W. Wearable non-invasive epidermal glucose sensors: A review. *Talanta*. 2018; 177: p. 163-170.
21. Bhandarkar AJ, Jia W, Yardimci C, Xang X, Ramirez J, Wang J. Tattoo-Based Noninvasive Glucose Monitoring: A Proof-of-Concept Study. *Analytical chemistry*. 2015;(87): p. 394-398.
22. MedinePlus. Un parche para la piel podría ayudar a gestionar la diabetes sin dolor. *IntraMed*. 2016 Marzo.
23. Lim T, Gal A, Mayzel Y, Horman K, Bahartan K. Non-Invasive Glucose Monitoring: A Review of Challenges and Recent Advances. *Curr Trends Biomedical Eng & Biosci*. 2017 Julio; 6(5): p. 001-008.
24. infodiabético. infodiabético. [Online].; 2019 [cited 2020 Abril 13. Available from: <https://www.infodiabetico.com/index.php/investigacion/3564-un-joven-espanol-desarrolla-un-pancreas-artificial-inteligente-para-decir-adios-a-los-pinchazos>.
25. Ultrera R. ElReferente. [Online].; 2019 [cited 2020 Abril 13. Available from: <https://www.elreferente.es/innovadores/medicosen-dispositivo-no-invasivo-para-personas-con-diabetes-34222>.
26. Walton DM, Minton SD, Cook AD. The potential of transdermal nitric oxide treatment for peripheral neuropathy and diabetic foot ulcers. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*. 2019; 13: p. 3053-3056.
27. Simpson RW, Wlodarczyk JH. Transdermal Buprenorphine Relieves Neuropathic Pain: A Randomized, Double-Blind, Parallel-Group, Placebo-Controlled Trial in Diabetic Peripheral Neuropathic Pain. *Diabetes Care*. 2016 Septiembre; 39: p. 1493-1500.
28. Seong K, Seo MS, Hwang DY, O'Carbhaill ED, Sreenan S, Kar JM, et al. A self-adherent bullet-shaped microneedle patch for controlled transdermal delivery of insulin. *Journal of Controlled Release*. 2017;(265): p. 48-56.
29. Chen MC, Ling MH, Kusuma SJ. Poly- γ -glutamic acid microneedles with a supporting structure design as a potential tool for transdermal delivery of insulin. *Acta Biomaterialia*. 2015;(24): p. 106-116.