



**FACULTAD DE FARMACIA
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE**

**TRABAJO FIN DE GRADO
TÍTULO: Formulaciones tópicas y
transdérmicas.**

Autor: M^a del Mar Pizarro Pizarroso

Fecha: Junio 2019

Tutor: Susana Torrado Duran

ÍNDICE:

Resumen:	2
Introducción y antecedentes:	2
1. La piel	2
2. Los sistemas transdérmicos	2
3. La absorción de fármacos a través de la piel	3
Objetivo:	4
Material y métodos:	4
Resultado y discusión:	4
1. Parches transdérmicos convencionales.....	4
1.1 Sistema reservorio o de membrana:	5
1.2 Sistema matricial o monolítico:	6
2. Iontoforesis:.....	8
3. Sonoforesis:	12
4. Parches micro-agujas.....	15
Conclusiones:	17
Bibliografía:	19

Resumen:

La piel constituye la barrera de protección principal del organismo, evitando la entrada de agentes externos. Los parches transdérmicos son la forma farmacéutica de elección para la administración de gran cantidad de fármacos por esta vía, pero estos deben reunir una serie de propiedades para poder absorberse a través de la piel y llegar a vía sistémica. Por esto, con los nuevos conocimientos y tecnologías se han desarrollado otras formas farmacéuticas que favorecen la administración de fármacos cuya concentración plasmática no sería eficaz mediante los parches convencionales. Las nuevas formas farmacéuticas desarrolladas en este trabajo son la iontoforesis, la sonoforesis y los parches de microagujas. Son sistemas innovadores que presentan algunas fórmulas comercializadas recientemente, pero sobre todo hay una gran cantidad de ensayos para demostrar su eficacia, seguridad y su ventaja sobre otras vías de administración.

Introducción y antecedentes:

1. La piel.

La piel es el órgano más extenso del cuerpo humano y su función principal consiste en proteger el organismo de agentes externos y evitar la pérdida de humedad y nutrientes. Asimismo, la piel presenta un papel fundamental en la homeostasis regulando la temperatura corporal y la presión sanguínea (Barry, B., 2004).

Su estructura está formada por una serie de capas bien caracterizadas, con funciones diferentes: la hipodermis (zona de separación entre la dermis y los tejidos subyacentes), la dermis (es el tejido de sostén y presenta gran cantidad de vasos sanguíneos y terminaciones nerviosas específicas (sensibles al dolor, al tacto y a la temperatura)) y la epidermis (formada por el estrato córneo y la epidermis visible). La piel no es uniforme, ya que presenta glándulas sudoríparas y el sistema pilosebáceo (López Castello, A., 2017).

El estrato córneo es la capa más impermeable, flexible y más externa de la piel. El estrato córneo lo forman unas 10-15 capas de células queratinizadas y desprovistas de núcleos, denominadas corneocitos; y en menor medida, por melanocitos (pigmento), células de Langerhans y células de Merkel. Estas capas de células queratinizadas se encuentran muy compactas, con una posición semejante a una pared de ladrillos, dando lugar a una barrera de protección ante microorganismos, sustancias químicas y radiaciones (Barry, B., 2004).

2. Los sistemas transdérmicos (López Castello, A., 2017).

Según la Real Farmacopea Española, los parches transdérmicos se definen como los sistemas destinados a su aplicación sobre una zona concreta de la piel (intacta, limpia y seca) que sirve de soporte o vehículo para uno o varios principios activos destinados a ejercer un efecto sistémico tras su liberación y absorción, a través de las estructuras cutáneas.

La principal ventaja de estos sistemas es que permiten controlar la liberación del principio activo manteniendo sus concentraciones plasmáticas eficaces en el organismo, de forma prolongada y constante. Al mantener constantes las concentraciones plasmáticas del fármaco, también se minimiza el riesgo de efectos adversos relacionados con la oscilación de estas concentraciones que tienen lugar en otros tipos en

administraciones, como la oral. Además, se eliminan variables que influyen en la absorción, como las producidas por los cambios del pH a lo largo del tugo digestivo, la acción de enzimas humanas y bacterianas, el tiempo de vaciamiento gástrico, etc. El principio activo va directamente al torrente sanguíneo y por tanto se evita el primer paso intestinal y hepático. Por otro lado, permiten reducir la frecuencia en la administración de la dosis.

Otra de sus ventajas es que permite modificar la dosis del fármaco cambiando el tamaño del sistema farmacoterapéutico. Simplemente separando el sistema transdérmico de la piel, se interrumpe la administración de forma inmediata.

Los sistemas transdérmicos aumentan el nivel de cumplimiento terapéutico sobre todo en administraciones crónicas o de tiempo prolongado, gracias a su facilidad de aplicación y mantenimiento.

3. La absorción de fármacos a través de la piel.

El principio activo contenido en un parche transdérmico debe reunir una serie de propiedades para poder absorberse a través de la piel, llegando a los capilares sanguíneos de la dermis y así ejercer su efecto terapéutico a nivel sistémico (López Castello, A., 2017).

Las propiedades fisicoquímicas más importantes para su absorción derivan de la primera ley de Fick de la difusión:

$$J = \frac{D P C}{h}$$

La transferencia de la cantidad de sustancia que fluye a través de la superficie de la piel durante un tiempo determinado (J: flujo difusivo) es directamente proporcional al coeficiente de difusión del principio activo (D), al coeficiente de reparto de membrana (P) y a la concentración del principio activo en la formulación (C); e inversamente proporcional al espesor de la membrana de difusión (h) (López Castello, A., 2017).

La difusión del fármaco a través de la membrana viene dada por la resistencia del medio. A mayor masa y tamaño molecular de la sustancia, el coeficiente de difusión disminuirá porque la difusión tendrá mayor dificultad; los fármacos de masa molecular < 600 Da difunden fácilmente (Barry, B., 2004). En cuanto a su solubilidad, si se aumenta la lipofilia de un fármaco, aumenta su flujo a través de la piel, es decir se facilita su difusión; pero fármacos muy lipófilos pueden acumularse en el estrato córneo. Los valores de coeficiente de reparto n-octanol/agua (log P) para que se produzca una buena difusión, deberán estar comprendidos entre -1 y 4 (López Castello, A., 2017). Respecto a la concentración, se suelen utilizar concentraciones de saturación del fármaco para que el gradiente de concentración sea el máximo.

Otro parámetro que hay que considerar es el pH del fármaco, la mayoría de los fármacos son bases o ácidos débiles y en función a esto se elige el vehículo adecuado. La fracción no ionizante del fármaco presenta mayor lipofilia y atraviesa mejor las membranas lipídicas de la piel, por tanto, se absorben mejor (Barry, B., 2004).

En relación a las propiedades farmacológicas, el fármaco debe tener una acción farmacológica intrínseca elevada para que la dosis diaria no supere los 20 mg. Además, al aplicarse sobre la piel no debe ser ni irritativo, ni fotosensible y ni producir dermatitis atópica (López Castello, A., 2017).

Por último, respecto a propiedades farmacocinéticas y biofarmacéuticas: el fármaco debe tener un reducido efecto de primer paso cutáneo y una semivida de eliminación corta para conseguir concentraciones plasmáticas constantes y mantenidas del fármaco (López Castello, A., 2017).

Objetivo:

El objetivo de este Trabajo de Fin de Grado consiste en realizar un análisis sobre los actuales parches transdérmicos, y sobre todo de las últimas innovaciones y mejoras en la absorción de los fármacos a través de la piel, es decir, sobre las formas farmacéuticas transdérmicas.

La principal función de la piel es la protección del organismo, por lo que evita que sustancias extrañas como los fármacos puedan atravesarla. Son pocos los fármacos que por sí solos pueden llegar a alcanzar una respuesta terapéutica eficaz a nivel sistémico ya que no suelen absorberse en cantidades suficientes para que esto se produzca. Por esto, en los últimos años se han intentado abordar distintas estrategias para mejorar la absorción y en consecuencia, mejorar la eficacia farmacológica de este tipo de forma farmacéutica.

Material y métodos:

Las búsquedas bibliográficas se realizaron en MEDLINE y en PubMed, donde podemos destacar artículos de revistas como International Journal of Nanomedicine, British Journal of Anaesthesia, Scientia Pharmaceutica y Expert Opin Drug Delivery, entre otras. Otras fuentes de información utilizadas han sido la Agencia Española del Medicamento (AEMPS), Agencia Europea del Medicamento (EMA) y la FDA (Food and Drugs Administration).

Resultado y discusión:

1. Parches transdérmicos convencionales (López Castello, A., 2017).

Como hemos dicho anteriormente, los parches transdérmicos son sistemas destinados a su aplicación sobre la piel que sirve de soporte o vehículo para uno o varios principios activos destinados a ejercer un efecto sistémico tras su liberación y absorción, a través de las estructuras cutáneas. Los sistemas transdérmicos están constituidos por una serie de capas consecutivas, diferenciadas y cada una de ellas tiene una función concreta.

Estos sistemas constan de dos elementos protectores: la cubierta externa y la lámina interna. La cubierta externa es la capa opuesta a la zona de aplicación y la lámina interna es la capa que se retira antes de la administración sobre la piel. Ambas son láminas flexibles, impermeables y herméticamente selladas, que rodean todo el sistema y cuya función es la de protegerlo e impedir pérdidas del principio activo. Pueden estar compuestas de distintos materiales: plástico (poliéster o polietileno), metal (aluminio) o mixta (aluminio plastificado).

Tras la lámina interna hay una capa adhesiva que permite la fijación de sistema a la piel cuando se aplica presión, sin dejar residuos. La capa adhesiva puede tener dos disposiciones: frontal (por todo el parche) o periférica (solo por los bordes). En algunos sistemas, el principio activo está incorporado en esta capa. En esta capa se utilizan polímeros adhesivos como: poliisobutileno, poliacrilatos o siliconas.

Por último, en la zona central se encuentra el módulo de liberación. Este módulo consta de un depósito con el principio activo y un sistema que controla su liberación. Si el principio activo se libera a una velocidad menor que la de absorción, es el parche quien controla su absorción; mientras que, si se libera con velocidad mayor, su absorción estará controlada por el estrato córneo. Además, el módulo de liberación permite clasificar en dos tipos de parches: reservorio o matricial.

En cuanto a la clasificación, se pueden diferenciar dos diseños convencionales de parches transdérmicos según el módulo de liberación:

1.1 Sistema reservorio o de membrana:

El módulo de liberación está formado por el reservorio, en el cual se encuentra el fármaco y la membrana que controla su liberación. La velocidad de liberación del principio activo es de orden 0 mientras que la concentración del fármaco en el reservorio permanezca constante. (López Castello, A., 2017)

Presenta estructura diferente según el estado físico del fármaco que contienen en el reservorio, líquido, semisólido o sólido. En el caso del principio activo semisólido, el reservorio es alcohol gelificado con hidroxipropilcelulosa. La membrana es un copolímero de etileno-acetato de vinilo (EVAc). El sistema afianzador es una capa adherida de silicona con principio activo incorporado. (López Castello, A., 2017)

En cuanto a los estados líquido y sólido del principio activo, estos son algunos ejemplos de sistemas de membrana que hay comercializados actualmente:

Nitroderm TTS® (CIMA, nitroderm TTS) es un parche de nitroglicerina indicado en la angina de pecho, insuficiencia cardíaca congestiva e infarto agudo de miocardio. Para la angina de pecho se puede utilizar como monoterapia o en combinación con otros fármacos antianginosos tales como betabloqueantes y/o antagonistas de calcio.



Figura 1: Parche Nitroderm TTS® (CIMA, nitroderm TTS).

Este parche es un ejemplo de parche con reservorio líquido en el cual el principio activo (nitroglicerina) está disperso junto a lactosa y sílice coloidal anhidra, en silicona fluida. Está diseñado para controlar la liberación del principio activo de forma continua a través

de la membrana etileno-acetato de vinilo (EVAc). Así, el principio activo se absorbe a través de la piel permitiendo tener concentraciones constantes biodisponibles en la circulación durante toda su administración. En el siguiente diagrama se muestra una sección del parche y sus correspondientes capas:

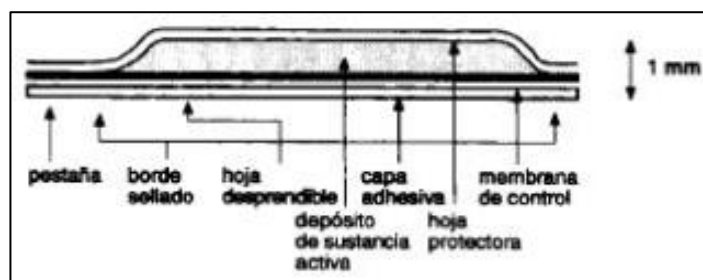


Figura 2: Diagrama de las diferentes capas de Nitroderm TTS® (CIMA, nitroderm TTS).

Scopoderm TTS® (CIMA, Scopoderm TTS) es un medicamento antiemético cuyo principio activo es la escopolamina y está indicado en la prevención de síntomas como mareos, náuseas, vómitos y vértigos provocado por viajes. Además, puede controlar los efectos emetizantes de fármacos antineoplásicos, controlar el vértigo y mareos de la radiación.

Se trata de un ejemplo de parche transdérmico con reservorio sólido. Es un parche plano y redondo que presenta unas dimensiones muy pequeñas para colocarse detrás de la oreja. El reservorio está compuesto por aceite mineral y polisobutileno, en el cual se encuentra disperso el principio activo. Además, presenta una capa exterior de poliéster, una membrana de polietileno y una capa adhesiva con una pequeña cantidad de escopolamina que actúa como dosis de ataque. La membrana de polietileno controla la liberación del principio activo, libera 0,5 mg/día durante 3 días consecutivos.

Una de las ventajas de que este medicamento se administre como parche, es que reduce efectos adversos como excitación, confusión y alucinaciones gracias a la liberación controlada del principio activo.

1.2 Sistema matricial o monolítico:

El módulo de liberación está constituido por la matriz (capa polimérica), que está formada por una suspensión del fármaco en equilibrio con una solución saturada. La liberación del principio activo se produce por difusión molecular a través de la matriz, pero no de forma constante (López Castello, A., 2017).

Dentro de los sistemas matriciales, también tenemos la siguiente clasificación: (López Castello, A., 2017)

- **Matriz polimérica no adhesiva:** presenta matrices poliméricas hidrófilas como alcohol polivinílico, polivinilpirrolidona, derivados de celulosa, polímeros del ácido acrílico, polisacáridos naturales de alto peso molecular (gomas y arginatos), etc.
Una de las ventajas de utilizar estos polímeros es su alta compatibilidad y adaptación a la piel, evitando que produzca irritaciones. También, se favorece la permeabilidad a los principios activos.

- **Matriz provista de microdepósitos:** está formado por multitud de microcompartimentos hidrófilos de pequeño tamaño (10- 40 μm) dispersos en un polímero hidrófilo. En este caso, la liberación del principio activo es más compleja, ya que el fármaco difunde primero desde microcompartimento a la matriz y después de esta a la piel. Habitualmente, se observa una cinética de difusión de pseudo orden 0.
- **Matriz polimérica adhesiva:** la matriz forma parte del sistema adhesivo, es decir, el principio activo estará disperso en este sistema. Por esto necesita un adhesivo que pueda incorporar grandes cantidades del fármaco, sin perder sus propiedades.

Fentanilo Matrix Sandoz® es un analgésico y sedante, indicado en el dolor crónico e intenso, tanto en adultos como en niños mayores de 2 años (CIMA, Fentanilo Matrix Sandoz).



Figura 3: Parche Fentanilo Matrix Sandoz® (CIMA, Fentanilo Matrix Sandoz).

Este medicamento es un parche de tipo matricial o monolítico en el que la matriz forma parte del sistema adhesivo (matriz polimérica adhesiva). Está formado por tres capas: dos capas protectoras y una capa matricial adhesiva. La capa adhesiva está formada por un copolímero de poli(2-etilhexil acrilato-co-vinil acetato), en la que se encuentra disperso el fentanilo. La cubierta externa está formada por una película de poli etileno tereftalado, que evita que la pérdida del principio activo y es impermeable al agua. Por último, una capa protectora de tereftalano de polietileno siliconizado, que debe retirarse antes de aplicarse en la piel (Mejía Terrazas, G.E., 2007).

La capa adhesiva, una vez entra en contacto con la piel, libera el fármaco de forma constante y sin la necesidad de una membrana que controle la velocidad de liberación. El gradiente de concentración existente entre el sistema y la piel conduce a la liberación de la sustancia activa y la difusión hasta alcanzar los capilares sanguíneos. La biodisponibilidad media del fentanilo tras la aplicación del parche transdérmico es del 92% (CIMA, Fentanilo Matrix Sandoz).

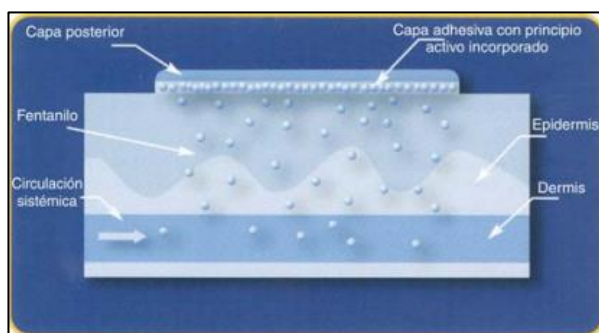


Figura 4: Esquema de la liberación de fentanilo transdérmico (Mejía Terrazas, G.E., 2007).

2. Iontoforesis:

La iontoforesis es una técnica no invasiva que favorece un incremento de la absorción de moléculas ionizadas a nivel transdérmico. Este procedimiento implica aplicar una corriente eléctrica de baja intensidad a través de un electrodo, que contiene el fármaco, a la piel durante unos minutos (Roustit, M., 2014). La intensidad de las corrientes varía entre 0,1 a 1,0 mA/cm², pero generalmente son menores de 0,5 mA/cm² (Barry, B., 2004).

Además, existe otro método que también aplica una corriente eléctrica para facilitar el paso de medicamentos, la electroporación. A diferencia de la iontoforesis, este método aplica un impulso de más de 100 Voltios, que interrumpen las membranas celulares, formando poros acuosos en las bicapas lipídicas, e interrumpen las membranas celulares de forma irreversible, por tanto, favorecen la absorción transdérmica. Como la intensidad del impulso eléctrico es elevada provoca daños significantes en la arquitectura de la piel. Ambos métodos han sido de interés para facilitar el transporte de moléculas hidrófilas, ionizadas y de gran tamaño (Alkilani, A.Z., 2015).

El dispositivo iontoforético está formado por dos reservorios, un reservorio activo que contiene el fármaco y un reservorio de retorno que contiene electrolitos. Ambos están conectados a una fuente de energía de corriente eléctrica que hace que se complete el circuito electrónico. También, este dispositivo presenta un sistema de control del proceso (Dhote, V., 2012).

Cuando el dispositivo se coloca en la piel, la fuente de energía hace que la corriente eléctrica fluya hacia el reservorio activo donde se transforma en corriente iónica. La corriente iónica fluye a través del reservorio activo debajo de la piel hacia el reservorio de retorno, y de vuelta a través de la piel. En el reservorio de retorno, se transforma nuevamente en corriente eléctrica, completando el circuito en el polo opuesto de la fuente de corriente (Dhote V., 2012).

Mecanismo de acción:

Su mecanismo de acción se basa en la electromigración y en la electroósmosis. La electromigración consiste en el movimiento de los iones a través de la piel bajo la influencia del campo eléctrico, es decir los fármacos con carga negativa se repelen y sufren un impulso de repulsión electroestática en la piel por debajo del cátodo y los de carga positiva por debajo del ánodo. La electroósmosis se refiere a la cantidad de volumen de muestra capaz de atravesar las capas de la piel al ser inducida por el flujo de la corriente. La piel tiene un punto isoeléctrico (pI) de 4-4,5 y un pH de 7, por lo que presenta una carga neta negativa que se comporta como una membrana de intercambio catiónico selectivo. Por tanto, la aplicación del sistema de iontoforesis favorece el movimiento de las moléculas cargadas positivamente porque se produce un flujo del disolvente del ánodo al cátodo y se favorece la difusión de moléculas neutras (Roustit, M., 2014).

Ambos procesos dependen de las propiedades fisicoquímicas de las moléculas y de la polaridad de la corriente aplicada.

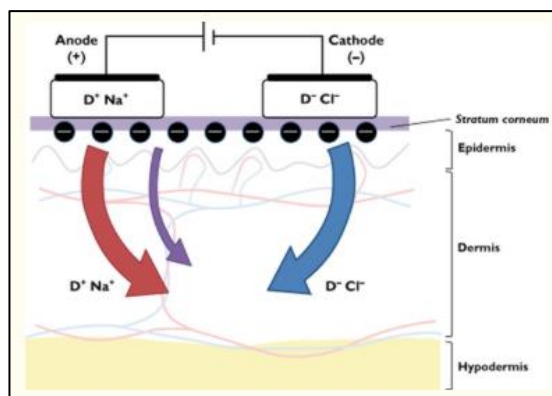


Figura 5: Esquema representativo del transporte iontoforético: las flechas azul y roja representan la migración por electromigración, mientras que la morada la electroósmosis (Roustit, M., 2014).

Factores que influyen en la iontoforesis (Roustit, M., 2014):

La piel presenta numerosas diferencias entre los pacientes, ya sea por edad u origen étnicos, y entre las diferentes áreas del cuerpo. Por esto debemos tener en cuenta algunos factores que influyen en los resultados obtenidos por la iontoforesis. Los factores que se indican podrían mejorar la cinética de liberación del fármaco:

- Factores biológicos:
 - Variedad intra e interindividual.
 - Factores anatómicos específicos de cada paciente.
 - El flujo sanguíneo local podría modificar la absorción del fármaco (a mayor flujo sanguíneo mayor absorción) pero tras el estudio realizado por Cross y Roberts no parece afectar a la absorción de los fármacos a través de la epidermis durante la iontoforesis (Dhote, V., 2012).
 - pH de la piel.
 - Condición de la piel: debe administrarse siempre en una piel limpia, sana e hidratada. Además, según la zona de la piel en la que se administre la absorción del fármaco puede variar.
- Factores operativos:
 - Composición de la formulación:
 - Concentración del PA.
 - pH del vehículo.
 - Fuerza iónica.
 - Presencia de iones competitivos en la solución del electrodo activo.
 - Propiedades fisicoquímicas del principio activo:
 - Tamaño y peso molecular.
 - Carga de la molécula.
 - Polaridad.
 - La forma iónica del principio activo.
 - Condiciones experimentales:
 - Intensidad y duración de la corriente eléctrica, que depende de la sensibilidad del paciente. Lo ideal es comenzar aumentando la corriente de forma lenta y progresiva hasta un umbral determinado, mantenerlo durante un tiempo y posteriormente ir disminuyendo este nivel. El

tiempo ideal sería de un minuto para la fase de aumento y 30 segundos para la decreciente (Dhote, V., 2012).

- Estabilidad del fármaco.
- Tipo de matriz.
- Densidad de la corriente suministrada.

Actualmente, existen dispositivos iontoforéticos para la administración de lidocaína, epinefrina, fentanilo o sumatriptán.

El **sumatriptán** (Vikelis, M., 2015) es un fármaco de la familia de los triptanes, es decir, es un agonista selectivo del receptor de serotonina. Principalmente, está indicado en el tratamiento agudo de los ataques de migraña. Se presenta en distintas formas farmacéuticas, aunque la más utilizada sigue siendo la forma oral. El problema está en que la mayoría de los ataques de migraña vienen acompañados con náuseas y vómitos, que hacen posponer o evitar el uso de medicamentos orales, teniendo como alternativa las formulaciones parenterales (inyección subcutánea) o bien aerosoles o supositorios. En cuanto a las inyecciones o los supositorios son fórmulas farmacéuticas incómodas y que pueden causar efectos adversos. Por otro lado, los aerosoles en principio son absorbidos por la mucosa nasal pero hay cierta cantidad que puede llegar a ingerirse y verse así afectada su velocidad de absorción en el intestino grueso. Para evitar estas limitaciones, se ha aprobado recientemente un sistema transdérmico iontoferético (Zecuity).

Esta forma farmacéutica presenta el dispositivo iontoforético y una lámina con el reservorio que contiene el medicamento, consta de dos almohadillas y dos formulaciones en forma de gel en cada polo: uno con succinato de sumatriptán activo y el otro con cloruro de sodio. El dispositivo, como cualquier parche transdérmico, debe aplicarse con la piel seca, limpia e intacta; y en este caso las zonas más adecuadas son: la parte superior del muslo y del brazo. Una vez aplicado en la piel, el paciente debe presionar un botón hasta que aparezca una luz roja que nos indique que el dispositivo está activo. Cuando el dispositivo está conectado, la corriente eléctrica aplicada sobre el polo positivo, ánodo, hace que el sumatriptán atraviese las diferentes capas cutáneas hasta alcanzar los vasos sanguíneos, absorbiéndose. El sistema apaga de forma automática la luz roja para indicar la finalización de la dosis. Sumatriptán ITS está diseñado para administrar 6,5 mg de sumatriptán durante 4 horas.

En cuanto al perfil farmacocinético, se realizó un estudio comparativo con la inyección subcutánea de 6 mg y con sumatriptán oral de 50 mg. En este estudio se demostró que la relación entre la cantidad del potencial eléctrico y la cantidad del fármaco administrado era lineal, y por tanto era un método eficaz para controlar la administración de sumatriptán. Además, se realizaron otros estudios que indicaron que la concentración sérica máxima era más baja en los parches que en las formulaciones subcutánea y oral, y más alta que los aerosoles, pero en estos sistemas nasales las concentraciones plasmáticas no se mantenían en el tiempo.

Tras su comercialización, se han realizado algunas mejoras a este dispositivo como una batería nueva o el botón con la luz roja que indica que está activado.

Respecto a la parte clínica, también se estudió la eficacia y las posibles reacciones adversas del parche. En primer lugar, la eficacia del fármaco se comprobó al lograr que un alto porcentaje de pacientes mejorarán los síntomas típicos de la migraña. Tras una o

dos horas de su administración estos pacientes no presentaban dolor de cabeza, fotofobia, fonofobia ni náuseas; lo que disminuye el consumo de medicación de rescate. En segundo lugar, se detectaron reacciones adversas en el lugar de aplicación, tanto en el grupo de pacientes con el tratamiento, como en aquellos a los que se les administraba placebo.

En cuanto a sus contraindicaciones destacamos que debe suspenderse el tratamiento durante la lactación para reducir la exposición al lactante; además, en pacientes con factores de riesgo cardiovasculares conocidos está contraindicado. En niños y personas mayores de 65 años no se han realizado los estudios clínicos suficientes para determinar su seguridad. Por último, se considera un fármaco de Categoría C en el embarazo, es decir, que debe utilizarse con precaución.

Otro de los ejemplos de sistema iontoforético transdérmico comercializado actualmente, son los parches de **fentanilo HCl (E-Trans®)** (Power, I., 2007). Como se ha citado anteriormente, el fentanilo es un analgésico indicado en dolor intenso, ya sea un dolor crónico o un dolor postoperatorio. Hoy en día, el manejo del dolor postoperatorio no es totalmente efectivo por lo que se siguen buscando estrategias para mejorar la calidad de vida de estos pacientes.

La absorción transdérmica de analgésicos presenta algunas ventajas frente a la administración intravenosa, es menos invasiva y más sencilla. El fentanilo presenta unas características adecuadas para administrarse de forma transdérmica: peso molecular bajo (286 g mol^{-1}), alta lipofilia y flujo tópico óptimo. Los parches de fentanilo convencionales, como el Fentanilo Matrix Sandoz®, presentan una absorción por difusión pasiva de forma gradual, por lo que están indicados en el dolor crónico, pero no en el dolor postoperatorio. Esta contraindicación se debe a que, tras retirar el parche convencional del fentanilo hay una acumulación del principio activo sobre la piel que provoca que se siga absorbiendo y que pueda originar una depresión respiratoria en el paciente. Por todo esto, uno de los avances tecnológicos con respecto al dolor postoperatorio es la utilización de la técnica de iontoforesis en la administración del fentanilo; ya que se observó mayor rapidez en la velocidad de absorción del fármaco a través de la piel y un control más preciso en la administración debido a que disminuía la concentración plasmática del fármaco más rápidamente, similar a una infusión intravenosa.

La administración de opiáceos mediante iontoforesis es limitada. Los estudios realizados sobre la administración iontoforética de morfina no tuvieron los resultados esperados, no se alcanzaron los niveles séricos necesarios porque la morfina presenta baja lipofilia. Pero si se demostró que era factible la administración de analgésicos por esta técnica y que sus efectos adversos eran mínimos.

El Fentanilo ITS es un sistema aprobado recientemente en Estados Unidos y Europa, que se aplica en el pecho o en la parte superior del brazo del paciente. Al igual que el anterior sistema iontoforético, presenta un dispositivo que produce el flujo de corriente electrónica ($170 \mu\text{A}$) y los dos polos, el cátodo y el ánodo. El ánodo presenta el fentanilo HCl contenido en el hidrogel, mientras que el cátodo no presenta el principio activo. Al igual que otros dispositivos, al activar el sistema se enciende una luz de aviso y se produce la corriente eléctrica que hace que las moléculas del ánodo se repelen, atravesando la piel y llegando así al flujo sanguíneo.

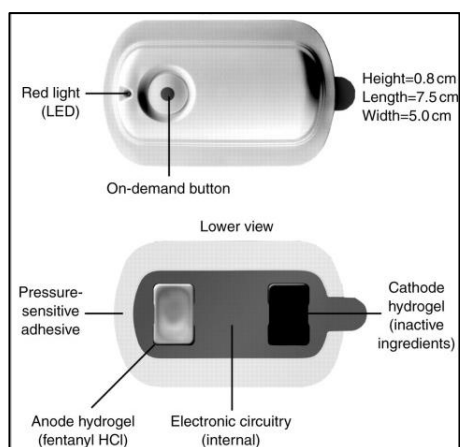


Figura 7: Sistema transdérmico iontoforético de fentanilo (Power, I., 2007).

Este sistema administra una dosis de 40 μg de fentanilo durante 10 minutos y el paciente puede auto medicarse un máximo de 6 dosis en una hora. El sistema tiene una capacidad de administrar 80 μg de dosis o funcionar durante 24 horas y posteriormente se desecha sin problema. 40 μg de fentanilo se considera una dosis óptica para la analgesia porque una dosis inferior no tendría el efecto terapéutico y una dosis superior aumentaría el riesgo de depresión respiratoria. En estos sistemas se ha comprobado que la concentración absorbida es proporcional a la corriente eléctrica que se administra, en este caso sería necesario 170 μA . También, la absorción depende de otros factores como el tiempo de aplicación o las características de la piel de los pacientes.

Respecto a los estudios clínicos realizados para su comercialización podemos destacar aquellos que comparan su actividad con los parches de difusión pasiva de fentanilo. En ellos se confirmó que este sistema de administración mejora la tasa de absorción del fentanilo. Existe una gran diferencia en la $t_{\text{máx}}$ obtenida por la aplican de ambos parches, la $t_{\text{máx}}$ del ITS era de tan solo de 39 minutos, con respecto a las 12 o 28 horas del parche tradicional. De la misma manera, se produce una disminución más rápida de los niveles séricos al eliminar el ITS porque se evita la acumulación del fentanilo en el estrato corneo; el ITS presenta una semivida ($t_{1/2}$) de 11 horas, similar a una infusión intravenosa. Esto hace que el parche convencional no pueda administrar una dosis a demanda.

Por otro lado, se estudió su eficacia y seguridad. Se realizaron tres ensayos clínicos aleatorizados controlados con placebo y se confirmó que el ITS de fentanilo producía una disminución de la intensidad del dolor, respecto al placebo. Pero no hubo una diferencia significativa en la respuesta producida por la morfina intravenosa. Por último, las reacciones adversas detectadas fueron de intensidad leve o moderada: náuseas, vómitos, cefaleas, prurito; pero no se produjo depresión respiratoria. En cuanto a las reacciones cutáneas, las más comunes fueron eritema, vesículas y picor (menos 13%); y se resolvieron sin necesitar tratamiento farmacológico.

3. Sonoforesis:

Otra de las estrategias para aumentar la permeabilidad de la piel es la sonoforesis, que se utiliza sobre todo en medicina deportiva y fisioterapia. Es un método localizado, no invasivo, conveniente y rápido para administrar medicamentos de bajo peso molecular, así como macromoléculas en la piel. Consiste en aplicar una formulación tópica sobre la piel y

posteriormente masajear la zona con el dispositivo de ultrasonidos. Esta técnica se basa en la utilización de la energía mecánica proporcionada por ultrasonidos para aumentar la fluidez de la bicapa lipídica. Los ultrasonidos son ondas de baja frecuencia, menor a 20 KHz (Rao, R., 2009).

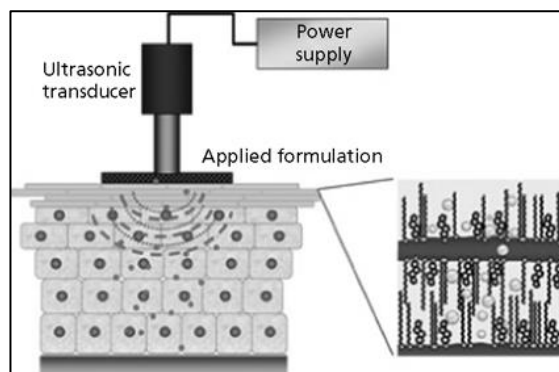


Figura 8: Esquema de administración mediante ultrasonidos (Rao, R., 2009).

La manipulación de la energía mecánica se produce por el transductor, el cuál convierte la corriente eléctrica en vibraciones mecánicas, generando así las ondas de ultrasonidos que se transmiten sobre la piel del paciente. Esta onda va a presentar una frecuencia concreta, que viene dada por la siguiente ecuación:

$$\lambda = \frac{c}{f}$$

La frecuencia de la onda viene dada por la longitud de onda (λ) y por la velocidad del sonido. En la piel esta velocidad es de 1,540 m/s. La sonoforesis se divide en sonoforesis de baja frecuencia (<1 MHz), terapéutica (1-3 MHz) y de alta frecuencia (3-15 MHz) (Brenden, C.S.,2018).

A medida que la energía mecánica pasa a través del tejido se transforma en calor, gracias a que su absorción provoca la fricción entre las partículas del tejido. Otros factores que influyen en este aumento de temperatura son: la convección, la conducción, los parámetros de exposición al ultrasonido y la duración de la exposición. Por otro lado, cuando las ondas de ultrasonidos atraviesan la piel, se va a producir la expansión y contracción de las burbujas de gas. Este proceso se denomina cavitación acústica y puede ser estable o inestable. La cavitación inestable suele producirse con frecuencias de ondas de mayor intensidad y provoca que las burbujas se colapsen, dando lugar a poros microscópicos en la bicapa lipídica del estrato córneo. Todos estos efectos en la piel provocan un aumento en la permeabilidad de los fármacos (Brenden, C.S.,2018).

Se han realizado estudios comprobando que los ultrasonidos de baja frecuencia (0,02-2 MHz) aumentan la penetración transdérmica profunda de fármacos, respecto a una frecuencia terapéutica. Hay que tener en cuenta que esta administración depende de tres factores principales: propiedades fisicoquímicas del fármaco, los parámetros del ultrasonido (intensidad, duración) y las características de la piel (Rao, R., 2009).

En cuanto al dispositivo, consta de un generador de energía eléctrica que se transforma en energía mecánica a través del material piezoeléctrico del transductor. Las ondas de ultrasonidos serán transmitidas mediante oscilaciones al tejido. El material piezoeléctrico puede estar formado por titanato de zirconato de plomo, fluoruro de polivinilo, óxido de

zinc de película fina, titanato de plomo, cerámica/polímeros, metaniobato de plomo, titanato de bario o titanato de plomo modificado. Los dispositivos comercializados actualmente presentan un rango de frecuencias de 20KHz a 3 MHz (Rao, R., 2009).

Por otro lado, se han realizado estudios con distintas fórmulas farmacéuticas para su aplicación tópica mediante la sonoforesis, como: soluciones, geles, pomadas, cremas, liposomas, micropartículas de lípidos sólidos, microesferas, matrices y apósitos oclusivos (Rao, R., 2009).

En los últimos años se han estado realizando estudios para desarrollar un transductor de cerámica ultrasónico de aire para la administración de **insulina** (Jabbari, N.,2015), un dispositivo portátil, más barato y menos invasivo. El tratamiento de la diabetes consiste en mantener los niveles de glucemia constante y para ello, generalmente, se necesitan inyecciones dolorosas y repetitivas de insulina cuatro veces al día. Por esto, la investigación se basa en una administración segura de insulina de forma no invasiva, y recientemente se han realizado estudios sobre los efectos del suministro transdérmico de insulina con ultrasonidos en ratas hiperglucémicas.

El dispositivo está formado por un transductor cerámico ultrasónico de aire (SQ-40-T-10B) con un disco piezocerámico que convierte la energía eléctrica en mecánica, en forma de ondas de ultrasonidos. El diámetro de cada transmisor ultrasónico fue de 9.8 mm, para que fuera un dispositivo portátil. La frecuencia de resonancia de este transmisor ultrasónico fue de 40 ± 1.0 kHz y su sensibilidad de transmisión fue de 110 dB.

Esta investigación se encuentra aún en fase 2, en la que se han realizado experimentos en ratas de laboratorio siguiendo los protocolos del Comité Ético. Este estudio se realizó en 24 ratas hiperglucemiantes, divididas en 4 grupos en el cual un grupo era el grupo control y no recibiría la administración de insulina. En grupo 2 recibió insulina subcutánea (Humulin®) (T₁), el tercer grupo insulina tópica (T₂) y el cuarto insulina tópica mediante ultrasonidos (T₃). Para la administración transdérmica con ultrasonidos, se afeitó la zona abdominal a las ratas, y se colocó un reservorio con 1 ml de insulina y un separador de 1 mm entre la piel y el transductor. El ultrasonido se administró con una frecuencia de 40 kHz durante 60 minutos de forma pulsátil.

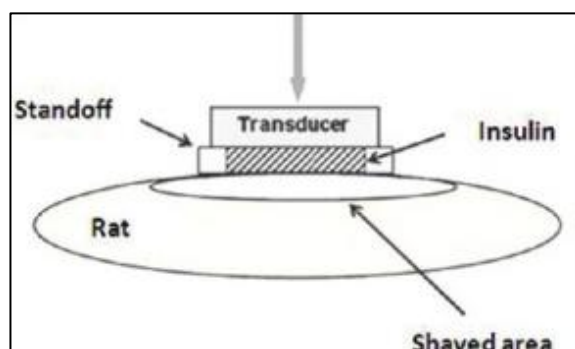


Figura 9: Esquema de administración de insulina transdérmica por ultrasonidos (Jabbari, ,2015).

Tras la administración a todos los grupos de experimentación, se le tomaron muestras de sangre cada 15 minutos durante 90 minutos para confirmar el mantenimiento de la glucemia. Se realizó un estudio estadístico con estos datos, donde se encontraron diferencias significativas entre la administración subcutánea y la tópica de insulina, y

entre la tópica y la transdérmica de ultrasonido. Mientras que no hubo diferencias significativas entre la administración subcutánea y la transdérmica de ultrasonidos. El grupo 3 mostró un comportamiento cercano al grupo 1, con un nivel elevado de glucemia durante los primeros 15 minutos, después disminuyó gradualmente hasta alcanzar un nivel más bajo que el inicial (a los 30 minutos), y posteriormente continuó disminuyendo. Por tanto, en este estudio se obtuvo resultados preclínicos de la viabilidad de utilizar este dispositivo sonoforético para la administración transdérmica de insulina. Sin embargo, se necesitan más estudios para evaluar diferentes frecuencias ultrasónicas y desarrollar un dispositivo clínicamente aprobado en humanos.

Actualmente, existen algunos dispositivos sonoforético comercializados como **Sonoderm® de 1MHz o 3MHz**, o **SonoPrep®**. El Sonoderm es dispositivo que combina la sonoforesis con la terapia con frío para tratar distintas indicaciones fisioterapéuticas o estéticas, como: osteoartritis, insuficiencia venosa, esquinces, fracturas, celulitis, adiposidad localizada... El dispositivo Sonoprep se utilizó para mejorar el efecto de la crema EMLA aplicada tópicamente para aliviar el dolor (Kim, D.K., 2012) (Sánchez Morcillo, J., 2009).

4. Parches micro-agujas:

Los parches de micro-agujas consisten en agujas sólidas o huecas de tamaño microscópico que están dispuestas en un parche. Estas agujas presentan una longitud aproximada de 50–900 μm y un diámetro menor a 300 μm ; y suelen fabricarse con silicio, metales (acero inoxidable, titanio), albumina, vidrio de sílice, carbohidratos o polímeros, entre otros materiales. Las micro-agujas se han diseñado para atravesar la epidermis a una profundidad de 70 a 200 μm , sin llegar a los nervios, lo que permite que su administración sea indolora (Bariya, S.H., 2012).

Al igual que las anteriores técnicas indicadas, las micro-agujas mejoran la absorción de fármacos por vía transdérmica. En este caso permiten que compuestos hidrófilos de alto peso molecular atraviesen el estrato córneo. Mejora así el cumplimiento terapéutico del paciente, la autoadministración, la eficacia terapéutica y la permeabilidad de la piel (Waghule, T.,2019).

Según la manera de administrar el fármaco en la epidermis hay distintos tipos de micro-agujas (Waghule, T.,2019):

- Las micro-agujas sólidas se utilizan para el tratamiento de la piel previo a la administración de la crema tópica o el parche. Las micro-agujas penetran en la piel, formando canales microscópicos por donde el medicamento pasa a capas más profundas.
- Las micro-agujas recubiertas están rodeadas por una capa de solución o dispersión del fármaco, mediante el método de recubrimiento por inmersión. Al aplicarlo, la piel es perforada por las micro-agujas y posteriormente el fármaco se irá liberando y absorción a través de la piel. Presenta una limitación en la cantidad de fármaco administrada (1 mg).
- Las micro-agujas de disolución están fabricadas por polímeros biodegradas o carbohidratos en los que se encapsula el fármaco. Tras insertar la aguja en la piel, el polímero se va disolviendo y de esta manera que se produce la liberación del fármaco. El paso crítico para fabricar estas agujas es la mezcla del polímero y el fármaco.

- Las micro-agujas huecas presentan un espacio vacío a través del cual pasa la solución o dispersión del fármaco desde el parche. Estas agujas se utilizan para la infusión en la piel de fármacos de elevado peso molecular o de grandes dosis; generalmente se administran proteínas, vacunas y oligonucleótidos. El aumento en el orificio de la micro-aguja puede aumentar la velocidad de flujo, pero reduce la resistencia y la nitidez.
- Las micro-agujas de hidrogel, son las que se han desarrollado recientemente. Están formadas por polímeros que, en contacto con agua se hincha y forma una red polimérica tridimensional. Al aplicarse, las agujas rompen la barrera cutánea y posteriormente el polímero se hincha debido al contacto con el líquido intersticial. Así se produce la formación de un canal que conecta la circulación capilar con el parche, por donde se absorbe el fármaco.

Es una técnica emergente para la administración transdérmica de medicamentos y se refleja en el número de patentes presentadas, sobre todo de micro-agujas huecas. Hay aprobados algunos productos transdérmicos basados en las micro-agujas como: **MicroHyalá**[®] (parche de micro-aguja con ácido hialurónico para tratar arrugas), **Soluvia**[®] (micro-aguja hueca unido a una jeringa), **Dermaroller**[®] (cilíndrico con microagujas sólidas o metálica que mejora la textura de la piel, para tratar cicatrices y la hiperpigmentación) (Waghule, T.,2019).

Las **vacunas** (Hyemee, S., 2014) son cualquier preparación destinada a generar inmunidad contra una enfermedad estimulando la producción de anticuerpos. Puede tratarse de una suspensión de microorganismos muertos o atenuados, o de productos o derivados de microorganismos. Estas son uno de los grandes descubrimientos médico ya que reducen la mortalidad y movilidad provocada por este tipo de enfermedades. Actualmente, la mayoría se administran por vía intramuscular o subcutánea, por lo que pueden causar dolor al paciente. Además, las agujas son una fuente de propagación de enfermedades como la hepatitis B o el SIDA. Por todos estos inconvenientes, la investigación ha centrado en sistemas de administración transdérmica de vacunas.

Los sistemas de micro-aguja serían una buena alternativa para reemplazar las vías convencionales, ya que por su menor tamaño no atraviesan la dermis hasta los nervios y por tanto son indoloras; además facilita su administración por los profesionales sanitarios. Por debajo del estrato córneo hay una gran cantidad de células presentadoras de antígeno que modulan la respuesta inmune (células de Langerhans y células dendríticas), lo que facilita la disminución de la dosis eficaz respecto a la administración intramuscular o subcutánea convencional.

Hay distintos tipos de vacunas en los que se ha estudiado este sistema. Dentro de las vacunas víricas, se estudió la utilización de micro-agujas BD Soluvia de 1 a 3 mm con tan solo un cuarto de la dosis de la vacuna de rabia inactivada; o micro-agujas huecas con el antígeno de superficie de Hepatitis B lograron tasas comparables o incluso más altas de inmunización con respecto a la inyección intramuscular, conservando su seguridad. Otro de los ejemplos de estudios con vacunas víricas, son los diferentes sistemas de micro-agujas diseñados para el virus H1N1 (gripe). Los sistemas de micro-agujas metálicas recubiertas y los sistemas micro-agujas de disolución con el antígeno de la gripe inactivado, proporcionan una mayor respuesta inmune frente al virus y un mayor número de linfocitos B de memoria que la inyección intravenosa. Por otro lado, hay menor número

de estudios de sistemas de micro-agujas para vacunas bacterias, pero se incluyen el ántrax, la difteria, el tétanos, la tuberculosis y el botulismo.

Conclusiones:

En este apartado, podemos concluir las ventajas y desventajas de los sistemas transdérmicos tratados en este trabajo:

	Ventajas	Desventajas
Parches convencionales	<ul style="list-style-type: none"> • Controlar la liberación del P.A., manteniendo sus concentraciones plasmáticas eficaces de forma prolongada y constante. • Minimiza el riesgo de efectos adversos relacionados con la oscilación de concentración que tienen lugar en otros tipos en administraciones, como la oral. Evita la infradosificación o sobredosificación. • Se eliminan variables que influyen en la absorción (pH, enzimas, ect.). Se evita el primer paso intestinal y hepático. • Reduce la frecuencia en la administración de la dosis. • Al separar el parche de la piel, se interrumpe de forma inmediata la administración. • Aumentan el nivel de cumplimiento terapéutico gracias a su facilidad de aplicación y mantenimiento. 	<ul style="list-style-type: none"> • Aún no existe un parche comercializado que controle de forma completa la liberación del fármaco. • Puede presentar problemas de irritación y sensibilidad de la piel. • No permiten la administración de ciertos fármacos, que por su tamaño u otras características presentan una mala difusión pasiva a través de la piel. Como son los electrolitos de alto peso molecular, proteínas, péptidos y oligonucleótidos, entre otros.
Iontoforesis	<ul style="list-style-type: none"> • Al igual que los parches, presentan las ventajas anteriores típicas de la vía transdérmica. • Es un método no invasivo e indoloro, mejorando el cumplimiento terapéutico. Mejora la autoadministración al disminuir la frecuencia de dosificación y favorece su administración en personas con vómitos o inconscientes. Al igual que la sonoforesis y los parches microagujas. 	<ul style="list-style-type: none"> • Las reacciones adversas más comunes de este sistema son irritación de la piel, quemaduras, alergias cutáneas e incluso se producen espasmos o contracciones musculares. Por ejemplo, el Sumatriptán ITS (Zecuity ®) ha sido retirado del mercado por las quemaduras producidas en la zona de administración. • No presenta una buena administración transdérmica de péptidos como la insulina.

	<ul style="list-style-type: none"> • Requiere menor dosis de principio activo para conseguir el efecto terapéutico, por lo que disminuyen los efectos adversos. • Liberación más rápida del fármaco a la piel. • No provoca daños permanentes en la piel. 	<ul style="list-style-type: none"> • No puede ser empleada en pacientes con válvulas cardiacas eléctricas al poder interferir con ellas.
Sonoforesis	<ul style="list-style-type: none"> • Al igual que los parches, presentan las ventajas anteriores típicas de la vía transdérmica. • Produce una administración rápida del fármaco. • En este caso, si es posible administrar péptidos como la insulina, obteniendo concentraciones plasmáticas eficaces. 	<ul style="list-style-type: none"> • Provoca daños en la piel como quemaduras superficiales, desprendimiento epidérmico y en casos extremos necrosis coagulativa de los tejidos. También, puede producir daños en tejidos subyacente por hemorragias o trombos. • Aún no hay dispositivos de uso domiciliario. Se debe reducir el coste.
Microagujas	<ul style="list-style-type: none"> • Al igual que los parches, presentan las ventajas anteriores típicas de la vía transdérmica. • Presentan una administración indolora ya que no se produce ningún daño en las neuronas, ni en los vasos sanguíneos. Esto también produce una recuperación más rápida de la zona de la inyección. • Se trata de una administración más rápida y controlada del fármaco. • Presenta buena tolerancia, sin producir edemas o eritemas como en la administración de vacunas. 	<ul style="list-style-type: none"> • La precisión de la dosis puede ser menor que en las agujas convencionales. Además, el dispositivo tiene que permanecer vertical para evitar pérdidas de dosis. • La biodisponibilidad del fármaco depende del grosor de la piel del paciente. • Las microaguja de metal pueden romperse y permanecer en la piel al retirar el parche, provocando irritación, eritema, hinchazón...

Bibliografía:

1. López Castello A., Merino Sanjuán V, 2017. Formas de administración sobre la piel, in: Martínez Pacheco R. (Ed). Tratado de tecnología Farmacéutica, Volumen III: Formas de dosificación. Editorial Síntesis S.A., Madrid, pp. 197-224.
2. Barry B., 2004. Administración de fármacos por vía transdérmica in: Aulton M.E. (Segunda Ed.), Farmacia. La ciencia del diseño de las formas farmacéuticas. Elsevier España S.A., Génova, pp. 499-527.
3. Loyd V. Allen Jr., Popovich N.G., Ansel H.C., 2005. Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems (eighth edition). Lippincott William and Wilkins. Philadelphia.
4. CIMA, 2019. Ficha técnica de Nitroderm TTS 10 parches transdermicos, disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/57359/FT_57359.html#1-nombre-del-medicamento
5. CIMA, 2019. Ficha técnica de Scopoderm 1.5 mg Patch disponible en: <https://www.medicines.org.uk/emc/product/3276/smhc>
6. CIMA, 2019. Ficha técnica de Fentanilo Matrix Sandoz ®, disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/69733/FT_69733.html#4-1-indicaciones-terap-uticas
7. Mejía Terrazas, G.E., 2007. Fentanilo transdérmico matricial, un cambio en la tecnología transdérmica. Madigraphic. 5, 97-99. <http://www.medigraphic.com/pdfs/actmed/am-2007/am072g.pdf>
8. Roustit, M., Blaise, S., Cracowski, J., 2014. Trials and tribulations of skin iontophoresis in therapeutics. British Journal of Clinical Pharmacology. 77, 63-71. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23590287>
9. Dhote, V., Bhatnagar, P., Mishra, P.K., Mahajan, S.C., Mishra, D.K., 2012. Iontophoresis: A Potential Emergence of a Transdermal Drug Delivery. Scientia Pharmaceutica. 80, 1-28. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3293348/>
10. Schoellhammer, C.M., Blankschtein, D., Skin, R., 2014. Skin Permeabilization for Transdermal Drug Delivery: Recent Advances and Future Prospects. Expert Opinion Drug Delivery. 11, 393-407. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3980659/>
11. Pierce, M.W., 2010. Transdermal Delivery of Sumatriptan for the Treatment of Acute Migraine. The Journal of the American Society for Experimental NeuroTherapeutic. 7, 159-163. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5084096/pdf/13311_2011_Article_70200159.pdf
12. Alkilani, A.Z., McCrudden, M.T.C., Donnelly, R.F., 2015. Transdermal Drug Delivery: Innovative Pharmaceutical Developments Based on Disruption of the Barrier Properties of the stratum corneum. Pharmaceutics. 7, 438-470. <https://www.mdpi.com/1999-4923/7/4/438/htm>

13. Vikelis, M., Spingos, K.C., Rapoport, A.M., 2015. The iontophoretic transdermal system formulation of sumatriptan as a new option in the acute treatment of migraine: a perspective. *Therapeutic Advances in Neurological Disorders*. 8, 339.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26136843>
14. Power, I., 2007. Fentanyl HCl iontophoretic transdermal system (ITS): clinical application of iontophoretic technology in the management of acute postoperative pain. *British Journal of Anaesthesia*. 98, 4-11.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17158126>
15. Rao, R., Nanda, S., 2009. Sonophoresis: recent advancements and future trends. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*. 61, 689-705.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19505359>
16. Brenden, C.S., Boon, M.T., 2018. Recent advances in ultrasound-based transdermal drug delivery. *International Journal of Nanomedicine*. 13, 7749-7763.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6251463/#!po=16.3793>
17. Jabbari, N., Asghari, M.H., Ahmadian, H., Mikaili, P., 2015. Developing a Commercial Air Ultrasonic Ceramic Transducer to Transdermal Insulin Delivery. *Journal of Medical Signals and Sensors*. 5: 117-22.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4460666/#!po=32.3529>
18. Kim, D.K., Choi, S.W., Kwak, Y.H., 2012. The effect of SonoPrep® on EMLA® cream application for pain relief prior to intravenous cannulation. *European Journal of Pediatrics*. 171, 985- 988. <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs00431-012-1696-6>
19. Sánchez Morcillo, J., Jiménez Caballero, E., 2009. Dispositivos de administración transdérmica por ultrasonidos. 33, 111-114.
https://gruposedetrabajo.sefh.es/gps/images/stories/publicaciones/PAM_2009_320_11_1-114.pdf
20. Bariya, S.H., Gohel, M.C., Mehta, T.A., Sharma, O.P., 2012. Microneedles: an emerging transdermal drug delivery system. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*. 64, 11-29.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22150668>
21. Waghule, T., Singhvi, G., Dubey, SK., Pandey, MM., Gupta, G., Singh, M., Dua, K., 2019. Microneedles: A smart approach and increasing potential for transdermal drug delivery system. *Biomedicine Pharmacotherapy*. 109, 1249-1258.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30551375>
22. Hyemee, S., Juhyung, S., Yeu-Chun, K., 2014. Microneedle patches for vaccine delivery. *Clinical and experimental vaccine research*. 3, 42-49.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3890449/>