



FACULTAD DE FARMACIA
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE

TRABAJO FIN DE GRADO
Administración transdérmica de fármacos en
microagujas

Autor/a: Sara El Berdai Jiménez

Fecha: 20 junio de 2020

Tutor/a: María Elvira Franco Gil

ÍNDICE

RESUMEN	2
1. INTRODUCCIÓN	2
1.1 Estructura y función de la piel	2
1.2 Ventajas y desventajas de la administración transdérmica	3
2. OBJETIVOS	4
3. MATERIALES Y MÉTODOS.....	4
4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN	5
4.1 Microagujas: generalidades y tipos	5
4.2 Ventajas y desventajas según el tipo de microaguja	7
4.3 Materiales y métodos de fabricación	7
4.3.1 Métodos basados en moldes	7
4.3.2 Métodos sin moldes	8
4.4 Ensayos de microagujas	9
4.5 Aplicaciones de las microagujas	10
4.5.1 Aplicaciones terapéuticas	10
4.5.2 Aplicaciones diagnósticas	15
4.5.3 Otras aplicaciones	16
CONCLUSIONES	16
BIBLIOGRAFÍA	17

RESUMEN

La administración transdérmica se lleva utilizando varias décadas como ruta viable para la administración de fármacos con el fin de conseguir tanto un efecto local como sistémico, debido a las ventajas que presenta en comparación con otras rutas de administración como la oral, pues muchos pacientes tienen problemas de deglución y dificultad en ocasiones el cumplimiento terapéutico, u otras vías parenterales que por lo general requieren personal cualificado, pueden causar dolor y los pacientes son más reticentes a su administración.

Es por ello que las microagujas se han posicionado durante los últimos años como una alternativa a estas administraciones convencionales por su facilidad de administración, la ausencia de dolor y la buena aceptación por parte de los enfermos.

En la actualidad, se ha conseguido formular en estos dispositivos vacunas, moléculas pequeñas, proteínas y hormonas, y algunos medicamentos biológicos para el tratamiento de enfermedades autoinmunes y en la terapia del cáncer.

Aunque se han conseguido numerosos avances en la última década, aún quedan algunos obstáculos que superar, como conseguir formular un mayor número de principios activos en estos dispositivos y mejorar las cualidades mecánicas y tecnológicas de estos sistemas para poder generalizar el uso de estas terapias.

Palabras clave: Microagujas, vía transdérmica, huecas, biodegradables, vacunas, insulina, proteínas.

1. INTRODUCCIÓN

1.1. Estructura y función de la piel

La piel es el órgano de mayor tamaño de nuestro organismo ocupando 2m² de extensión. Su grosor se encuentra entre 0,3 a 4 mm, variando según la localización corporal, la edad y la raza entre otros. Entre sus funciones están la termorregulación, el efecto protector al constituir una barrera natural frente a patógenos y diversos agentes mecánicos y químicos y la función excretora regulando el balance hídrico.⁽¹⁾

La piel está estructurada en diversas capas:

- **EPIDERMIS:** es la capa más superficial. Consiste en un epitelio plano estratificado, con un espesor variable. Es una capa avascular y su nutrición se lleva a cabo por difusión desde las capas más profundas. Posee una alta tasa de renovación y proliferación y a su vez, se pueden distinguir diversos estratos:
 - Estrato córneo (*stratum corneum*): formada por 25 a 30 capas de queratinocitos aplanados y muertos. Constituye la barrera más difícil de rebasar al administrar fármacos por esta vía.
 - Estrato lúcido (*stratum lucidum*)
 - Estrato granuloso (*stratum granulosum*)

- Estrato de células espinosas (*stratum spinosum*)
 - Estrato basal o germinal (*stratum basale*): posee melanocitos, queratinocitos y terminaciones nerviosas. En ésta se lleva a cabo la reproducción celular y las nuevas células irán ascendiendo y ocupando los diversos estratos.
- **DERMIS:** se encuentra por debajo de la epidermis y unida a ella por la membrana basal. Sirve de soporte nutricional a la epidermis. Está compuesta por tejido conectivo, fibras de colágeno y elastina y la sustancia fundamental que constituye una reserva hídrica para la piel. Está altamente irrigada por vasos sanguíneos y linfáticos así como por terminaciones nerviosas. Se encuentran las glándulas sudoríparas, sebáceas y los folículos pilosos. A su vez, se diferencian el estrato papilar y el estrato reticular.
- **HIPODERMIS O TEJIDO SUBCUTÁNEO:** formada por células adiposas y fibroblastos, constituye una reserva adiposa y su principal función es la de protección frente al frío junto con la protección mecánica frente a golpes.

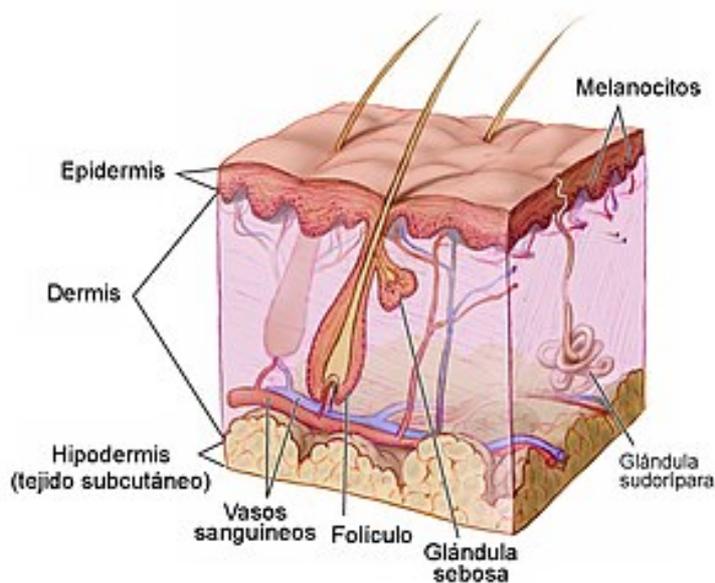


Figura 1: La estructura de la piel. Fuente: Google.

1.2 Ventajas y desventajas de la administración transdérmica

La administración transdérmica de fármacos para conseguir un efecto sistémico es una práctica relativamente reciente.

Esta ruta presenta diversas ventajas con respecto a otras vías de administración⁽²⁾ tales como:

- Evita el metabolismo presistémico
- Es indolora y mínimamente o no invasiva

- Se evitan los riesgos asociados a la vía parenteral y la irritación gástrica que puede ocasionar la vía oral
- Se obtienen concentraciones sostenidas en sangre durante un largo periodo de tiempo
- Permite la administración de fármacos termolábiles y proteínas
- Los efectos tóxicos derivados del uso de esta vía son raros y muy poco frecuentes
- Posibilita la autoadministración por parte de los pacientes y favorece el cumplimiento terapéutico.

Sin embargo, la complejidad estructural de la piel, la dificultad que presentan los principios activos de traspasar el estrato córneo, junto con las limitaciones físico-químicas que presentan las sustancias capaces de absorberse por la piel, ya que:

- Han de ser moléculas de pequeño tamaño: $PM < 500g/mol$
- Deben ser lipófilas con un coeficiente de reparto $P_{octanol/agua}$ entre 1 y 3
- Tienen que ser sustancias con alta potencia farmacológica (dosis $< 50mg/día$)
- No pueden ser moléculas iónicas
- La absorción puede verse alterada en función del grado de integridad y de hidratación de la piel del paciente,

suponen serios inconvenientes a la hora de formular fármacos por esta vía.

Las microagujas surgieron como alternativa capaz de solventar estos inconvenientes y apuntan a convertirse en una herramienta eficaz para la administración de sustancias proteicas, vacunas y oligonucleótidos como terapia para diversas patologías. ^(2,3)

2. OBJETIVOS

El objetivo principal de este trabajo bibliográfico es realizar un estudio sistemático y profundo de las microagujas, sus características y tipos, sus ventajas e inconvenientes respecto a diferentes vías de administración como la intramuscular o la vía tópica, así como sus aplicaciones clínicas y terapéuticas y hacer una breve mención sobre los últimos avances y novedades de este tipo de dispositivos en otras aplicaciones no transdérmicas.

3. MATERIALES Y MÉTODOS

En la realización de este trabajo se ha llevado a cabo una revisión bibliográfica de diversos y numerosos artículos científicos y estudios médicos con la intención de exponer las características de las microagujas y su uso en la terapéutica, que principalmente han sido obtenidos de grandes bases de datos tales como PubMed, Scielo, Science Direct, Research Gate y Google Academics entre otros. Para la consulta de las generalidades de la vía transdérmica y la fisiología cutánea se han consultado libros de texto y manuales de tecnología farmacéutica de reputados autores.

4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

4.1 Microagujas: generalidades y tipos

Las microagujas se comenzaron a desarrollar como alternativa para intentar rebasar las limitaciones en la absorción que presentaba la piel a la hora de administrar fármacos.

Son estructuras microscópicas de entre 50 y 1500 micras⁽⁴⁾ que se adhieren sobre un soporte, que generalmente es un parche, con la finalidad de crear microporos sobre la piel que sirvan de canales para mejorar la absorción de fármacos, administrados posteriormente del tratamiento con microagujas o directamente formulados en ellas.

Las ventajas que presentan estas estructuras son el aumento de la penetración de los principios activos a través de la piel, la mínima invasividad que presentan, además de que son indoloras al no llegar a la profundidad de la dermis donde se encuentran las terminaciones nerviosas.

Por tanto, la absorción de fármacos tras la aplicación de microagujas es mayor que tras la aplicación de formulaciones tópicas o parches transdérmicos, además al ser indoloras representan una ventaja añadida a las inyecciones hipodérmicas.

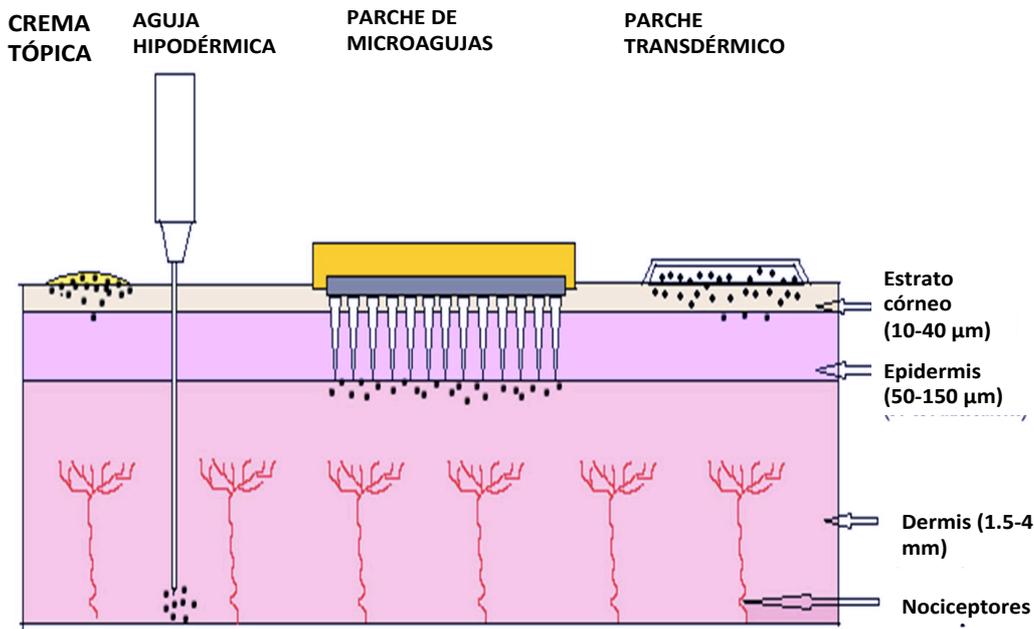


Figura 2: Diferencias entre distintas formas farmacéuticas ⁽⁴⁾

En la actualidad, existen varios tipos de microagujas ^(5,6) con aplicaciones y finalidades diferentes:

- Sólidas: son microagujas que no presentan orificio central. No se formulan con fármacos ni excipientes y se utilizan principalmente como pre-tratamiento de la piel para posteriormente, aplicar un fármaco vía tópica sobre los poros abiertos

por las microagujas, aumentando así la penetración del fármaco a través del estrato córneo y su posterior absorción a través de los capilares de la dermis.

- **Huecas:** son cánulas que tienen un hueco en el centro y un orificio en la punta de la misma, por el cuál se introduce desde el parche que hace de soporte, la solución o suspensión de fármaco y se consigue que éste fluya hasta la epidermis o la zona más superficial de la dermis. Son capaces de administrar grandes dosis de fármaco de forma mantenida. Son las más recomendables para formular grandes moléculas como proteínas, vacunas u oligonucleótidos.
- **Recubiertas:** las microagujas se recubren con la dispersión de fármaco y luego son introducidas en la piel. La cantidad de fármaco liberado es proporcional al grosor de la capa que recubre la aguja.
- **Biodegradables:** están formadas por la dispersión de un fármaco en un polímero biodegradable que se irá disolviendo en el interior de la epidermis a la vez que se va liberando el fármaco. Son las más indicadas para tratamientos prolongados al ser las que menos irritación cutánea provocan.
- **Formadas por hidrogel:** son las de desarrollo más reciente. Se utilizan polímeros capaces de absorber gran cantidad de agua en su estructura tridimensional cuando se ponen en contacto con el fluido intersticial de la piel. Debido a que se hinchan en contacto con agua, este gel se comporta como una membrana de liberación controlada.

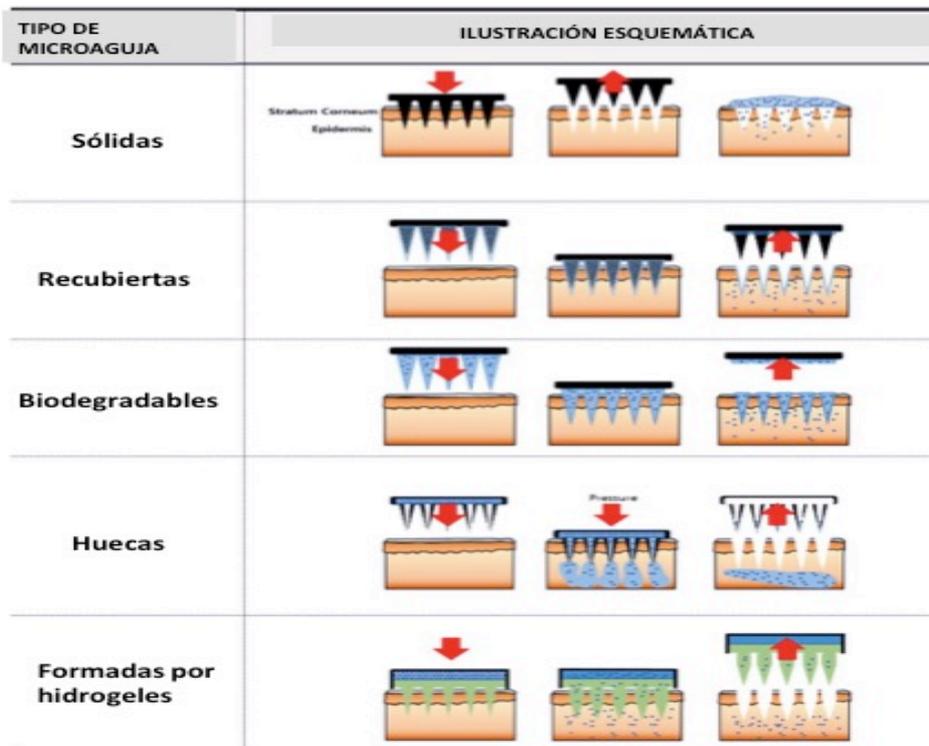


Figura 3: Diferentes tipos de microagujas. ⁽⁵⁾

4.2 Ventajas y desventajas según el tipo de microaguja ^(5,6)

Cada uno de los distintos tipos previamente mencionados poseen sus características y beneficios con respecto a otros. Las **sólidas** se diferencian del resto por sus excelentes propiedades mecánicas y su estabilidad física, sin embargo, su baja biocompatibilidad puede ser desaconsejable en algunas terapias. Además, no serían adecuadas si se pretende administrar una cantidad de fármaco con exactitud y un perfil de liberación concreto. De la misma forma presentan el riesgo añadido de infección bacteriana si son reutilizadas y requieren una rápida cicatrización. Las **huecas** ofrecen la posibilidad de administrar una cantidad exacta de fármaco con un flujo constante. En contraposición, su oquedad puede hacer que entren hacia la microaguja fluidos intersticiales y por ese motivo obstruir el canal de liberación. Análogamente a las sólidas, poseen baja biocompatibilidad. Las **recubiertas** pueden producir descamación cutánea al poner directamente en contacto el principio activo con la piel, la dosis administrada es limitada y las sustancias medicamentosas contenidas pueden migrar y generar un patrón heterogéneo de distribución durante los procesos de fabricación y almacenamiento. De igual forma a las anteriores, no son biocompatibles aunque muestran buenas propiedades mecánicas. Tanto las **biodegradables** como las **formadas por hidrogel** son las más fáciles y baratas de fabricar, ofrecen un perfil de liberación controlado y son más biocompatibles que las demás. A pesar de ello, ambas tienen deficiente fuerza mecánica para atravesar la piel, baja estabilidad física y solo pueden administrarse pequeñas cantidades de fármaco en cada aplicación.

4.3 Materiales y métodos de fabricación

Se han desarrollado numerosos procesos de fabricación de microagujas, desde los procedimientos más sencillos hasta los más sofisticados y complejos que requieren maquinaria costosa y tecnología puntera. El proceso elegido va a depender del tipo de microaguja que se quiera generar y del material de la misma.

Los principales materiales ⁽⁴⁾ que se emplean en su fabricación son **metales**, acero inoxidable, titanio y paladio principalmente, **cerámicas** como alúmina (Al_2O_3), **crystal**, **silicio** aunque son algo frágiles y pueden causar granulomas si queda algún residuo dentro de la piel, **hidratos de carbono simples** como maltosa o sacarosa y diversos **polímeros** tanto naturales (ácido hialurónico, condroitín sulfato) como sintéticos (polivinilpirrolidona, PVP; polivinilalcohol, PVA; ácido poliláctico, PLA; polimetilviniléter junto con anhídrido maleico, PMVE/MA).

Los procesos de fabricación ^(6,7,8) más habituales son los siguientes:

4.3.1. Métodos basados en moldes: lo más común es la creación de un molde que sirva como patrón para generar sucesivas microagujas con características idénticas. La generación del molde se puede llevar a cabo con diversas técnicas como la fotolitografía usando rayos X o radiación ultravioleta, corte por láser o por grabado profundo de iones reactivos DRIE por sus siglas en inglés (Deep Reactive Ion Etching). Esta modalidad basada en moldes, se emplea más frecuentemente para la fabricación de microagujas sólidas, recubiertas, biodegradables formadas por polímeros y las formadas por hidrogel. Una vez obtenido el molde, que puede ser de PVA, aluminio o PDMS (polidimetilsiloxano) entre otros, se debe calentar por

encima de la temperatura de transición vítrea del **polímero** que se desea utilizar para las microagujas, para que de esta forma el polímero fluya de manera adecuada sin dejar huecos o se formen burbujas. Luego se enfría el molde y se consigue la solidificación del polímero. Con esta técnica se consigue una alta reproducibilidad ya que todas las microagujas son iguales, pero no es adecuada si se quiere encapsular en ellas sustancias termosensibles como proteínas o antígenos, por las altas temperaturas que se alcanzan en el proceso. Los materiales que pueden usarse en esta técnica son la alúmina, polímeros biodegradables y no biodegradables y polímeros solubles en agua.

Tras la obtención de las microagujas, puede aplicarse un método de recubrimiento para obtener microagujas **recubiertas** con el fármaco o la vacuna deseada. Se puede llevar a cabo por varios procedimientos: recubrimiento por inmersión, recubrimiento capa a capa o recubrimiento con spray con un atomizador. La más empleada es la inmersión por resultar barata y coste-efectiva. La solución con la que se recubren las microagujas pueden contener excipientes con el objetivo de facilitar el proceso como surfactantes (Tween 20, Poloxamer 188), estabilizadores (glucosa, inulina) o espesantes (carboximetilcelulosa, glicerol, PVP). Todas las sustancias que se empleen deben ser compatibles con el fármaco que se quiera recubrir y no ser tóxicos para el organismo. El reparto homogéneo de la solución sobre la superficie de las microagujas, la rápida y completa disolución del fármaco en la piel debiendo ser hidrosoluble y la capacidad de no desprenderse el recubrimiento de la microaguja durante la inserción en la piel son los parámetros más críticos del procedimiento.

4.3.2 Métodos sin moldes: dentro de esta categoría se encuentran numerosas variantes y modalidades.

El corte o ablación con láser de la plancha de metal es un método de fabricación muy habitual en la creación de microagujas de **metal**.

Otras técnicas que emplean **polímeros** y no utilizan moldes son la denominada *drawing lithography* en la cuál se funde el polímero, se dispone sobre una superficie plana y una plataforma móvil superior se pone en contacto con el polímero elongándolo hasta la longitud deseada. Con este procedimiento de pueden obtener microagujas huecas y biodegradables. Una variante de este método es el *droplet air blowing*, se disponen gotas del polímero entre dos planchas móviles y cuando se obtienen las medidas deseadas, se aplica un flujo de aire para solidificarlo.

Otros métodos más sofisticados son los basados en la tecnología MEMS (microstructure and micro-electro mechanical systems) que combinan la electrónica con la nanotecnología, dentro de los cuales se incluyen la **fotolitografía** en el que se expone un material fotosensible a radiación y se graba en él el patrón deseado, el **grabado húmedo y seco**, consistentes en introducir un material, principalmente silicio, en una solución de KOH (húmedo) o en una cámara con plasma (seco) que irán disolviendo y grabando el material con la forma que se quiera obtener. El grabado húmedo se restringe únicamente a sólidos cristalinos ya que son anisótropos y el grabado se realiza únicamente en una dirección, y el seco se emplea cuando el material es isotrópico. El **electrochapado** y la **deposición** tanto química como física **de vapor** son otros procedimientos empleados en la creación de agujas sólidas y huecas.

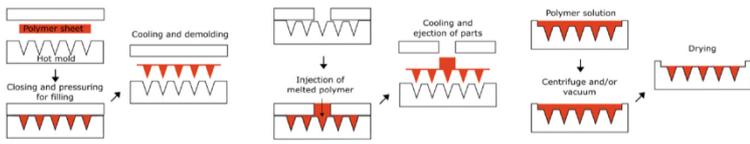
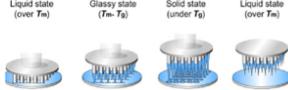
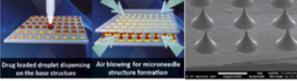
<p>Métodos con moldes</p>	<p>1. Creación del molde → Rayos X, UV, DRIE → relleno con polímero a Tg → <u>Sólidas, biodegradables, formadas por hidrogel y recubiertas</u></p>  <p>2. Métodos de recubrimiento: - por inmersión - capa a capa - spray atomizador</p>
<p>Métodos sin moldes</p>	<p>1. Corte por láser → <u>Metal</u> 2. <u>Drawing lithography</u> → <u>Huecas y biodegradables</u></p>  <p>3. <u>Droplet air blowing</u> → <u>Huecas y biodegradables</u></p>  <p>4. MEMS: - fotolitografía - grabado húmedo y seco - electrochapado - deposición de vapor</p>

Tabla 1: Elaboración propia. Imágenes extraídas de Jamaledin et al. ⁽⁷⁾

4.4 Ensayos de microagujas

Para evaluar la idoneidad de las microagujas antes de ser aplicadas al paciente se llevan a cabo una serie de ensayos que aunque no estén estandarizados ni existan protocolos, son los más comunes ^(4,8):

- Evaluación visual y microscópica de la forma: las microagujas deben ser capaces de penetrar el estrato córneo sin fracturarse, para lo cual deben tener unas propiedades mecánicas y de dureza adecuadas, así como ser lo suficientemente afiladas y poseer un radio de curvatura idóneo en sus puntas. Para evaluarlo, se llevan a cabo ensayos con microscopios ópticos y electrónicos que ofrecen una imagen tridimensional de la estructura que permite analizar la morfología y la homogeneidad obtenida en el proceso de fabricación que determinarán la eficacia de penetración de la piel.
- Test de fractura: el ensayo más utilizado se lleva a cabo ofreciendo una fuerza vertical con una velocidad determinada sobre el parche de microagujas que se coloca sobre una superficie metálica y plana, generalmente de aluminio. De esta forma se determina la fuerza de fractura, que es la fuerza máxima que es capaz de quebrar las microagujas.
- Estudios de inserción: se puede analizar la profundidad real o la profundidad estimada a la que llega la microaguja. Para estudiar la primera se utilizan técnicas como la tomografía de coherencia óptica, tomografía computarizada o

microscopía confocal. Estas técnicas de imagen ofrecen una medida real de la profundidad a la que llegan las microagujas, sin embargo son técnicas caras y que requieren personal cualificado por lo que se puede emplear otra modalidad de ensayo que ofrece una profundidad estimada. Se lleva a cabo sobre secciones histológicas de piel animal o humana con el estrato córneo hacia arriba y superpuesto sobre una lámina de corcho o parafilm que intenta imitar el tejido blando subcutáneo. Tras la punción de la piel, se añade algún colorante como el azul de metileno o cristal violeta que irán ocupando los canales previamente formados por las agujas y que además tienen la característica de teñir únicamente células nucleadas, no así las células del estrato córneo anucleadas. De esta forma se puede estimar a que profundidad llegan las microagujas.

- Ensayos de irritación cutánea: uno de los efectos secundarios del uso de microagujas es el enrojecimiento e inflamación de la piel en la zona en que se aplican, conocido como eritema, que suele ser leve y transitorio pero que cerca del 97% de los pacientes presentan. La capacidad irritante depende en gran medida del material del que estén fabricadas, la dimensión de la aguja y del principio activo que se esté administrando. El grado de irritación se cuantifica a través de escalas que puntúan entre 0 y 4 la gravedad del eritema y el edema que pueden causar.
- Ensayos de permeabilidad cutánea usando celdas de difusión de Franz: es vital para la actividad terapéutica que el principio activo sea capaz de atravesar las distintas capas de la piel para llegar a su receptor y ejercer su acción ya sea local o sistémica. Para analizar la efectividad de permeabilización cutánea se utilizan celdas de Franz que consisten en dos compartimentos estancos, uno que contiene la sustancia activa a estudiar y el otro el fluido receptor del que se toman muestras para evaluar la cantidad de fármaco que ha traspasado dicha barrera, separados por una membrana, que puede ser piel humana o membranas sintéticas poliméricas. El método analítico de medida de la concentración se lleva a cabo por cromatografía líquida de alta eficacia (HPLC)

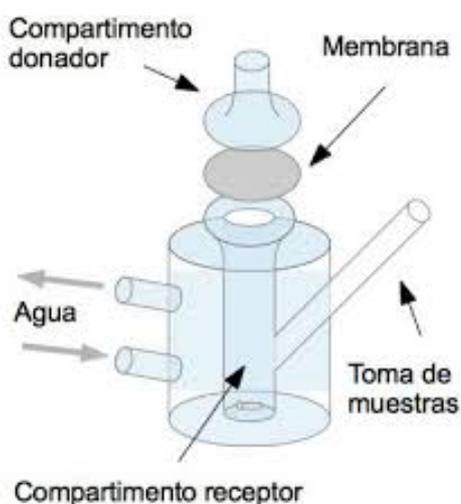


Figura 4: Celda de Franz. Fuente: Google

- Modelos in vivo para evaluar la actuación de las microagujas: la piel posee actividad metabólica capaz de metabolizar o en algunos casos, inactivar el

principio activo a administrar, por tanto es importante estudiar qué sustancias son adecuadas para su administración transdérmica y qué lugares de la piel son más apropiados. Generalmente, el ensayo se lleva a cabo en un modelo porcino por su semejanza con el cuerpo humano. Estos estudios reflejan que el grosor de la piel en que se apliquen los dispositivos con microagujas determinan la actividad óptima del fármaco. Las zonas de administración más indicadas son aquellas sin lesiones y con poco vello corporal como son el antebrazo, el deltoides, la cara interior del muslo o el tórax entre otros.

4.5 Aplicaciones de las microagujas

Las microagujas han sido ampliamente estudiadas como vehículos de moléculas como proteínas que pueden aplicarse en la terapia del cáncer o de la diabetes, hormonas para el tratamiento de la osteoporosis, plásmidos y moléculas de ADN o ARN, sustancias en el tratamiento del Virus de la Inmunodeficiencia Adquirida (VIH), vacunas o incluso han sido empleadas con fines diagnósticos. A continuación se detallarán dichas aplicaciones y los sistemas tanto comercializados como en estudio para tales propósitos.

4.5.1 Aplicaciones terapéuticas

- **Vacunas:** la administración transdérmica de vacunas con microagujas presenta numerosas ventajas respecto a la administración convencional intramuscular y subcutánea. Como se ha mencionado anteriormente, es una vía indolora pero además, la piel contiene numerosas células inmunitarias como las células de Langerhans, situadas en la epidermis, que son células presentadoras de antígenos, y células dendríticas en la dermis. Por tanto, la administración de las vacunas a través de la piel permite una mayor respuesta inmunitaria con menos dosis de vacuna en comparación con otras vías al poner directamente en contacto o mucho más cerca, el antígeno con las células inmunitarias. Otra ventaja es que no requiere personal entrenado y cualificado para su administración ni necesita ser reconstituida como ocurre con las vacunas convencionales, ya que la vacuna se puede encontrar recubriendo las puntas de las microagujas en estado sólido, que se disuelve en contacto con el fluido intersticial de la epidermis, o dispersa en una matriz polimérica facilitando de esta manera los procesos de almacenamiento y manipulación. ^(5,10,11)

Estas características, junto con el bajo costo que supone su fabricación, han hecho que la industria farmacéutica y los laboratorios se interesen por formular vacunas en estos dispositivos y las han hecho posicionarse como una de las estrategias más prometedoras para facilitar el acceso a las vacunas en los países en vías de desarrollo. ⁽¹²⁾

Algunos sistemas aprobados por la FDA (*Food and Drug Administration*) ^(8,13) son **SoluviaTM Microinjection** y **MicronJetTM**, este último aprobado también por la Comunidad Europea y actualmente se encuentra en fase de estudio para la vacuna de la rabia, que son dispositivos formados por microagujas huecas para la vacunación contra la gripe común ⁽¹⁴⁾ (influenzavirus). Ambos han demostrado en ensayos clínicos llevados a cabo en pacientes geriátricos e inmunodeprimidos mayor inmunogenicidad que la vacuna intramuscular con efectos secundarios menos graves. El sistema **Soluvia** se encuentra comercializado con este fin con diversos

nombres comerciales: **Intanza**, **IDFlu** y **Fluzone Intradermal**. El sistema Intanza fue aprobado por la Agencia Europea del Medicamento pero recientemente su autorización fue anulada. Consiste en una única aguja de 1.5 mm de longitud destinada a su administración transdérmica que contiene virus inactivos fraccionados de distintas cepas del virus de la gripe A y B.

El dispositivo **MicronJet** ⁽¹⁵⁾ tiene dos variantes: la primera está formada por una jeringa que en su extremo lleva un adaptador que porta 4 microagujas de silicona de 450 μm y otra versión mejorada denominada **MicronJet 600** con 3 microagujas de 600 μm con forma piramidal que ha de aplicarse en la piel con un ángulo de 45°.

Con este sistema MicronJet 600, se está ensayando una vacuna contra el virus de la varicela-zóster en pacientes con trasplante de células hematopoyéticas que se encuentra en fase I de desarrollo. ⁽¹⁶⁾



Figura 5: MicronJet 600. Fuente: NanoPass Technologies Ltd.

Los resultados del estudio llevado a cabo por Poirier y col. ⁽¹⁷⁾ en animales, en el que han creado un parche de microagujas biodegradables formadas por almidón y condroitín sulfato, junto con antígenos de superficie del virus de la hepatitis B y saponina como adyuvante, han demostrado que se pueden obtener niveles semejantes de anticuerpos contra el VHB e igual protección que con la actual vacuna disponible en el mercado, con los beneficios que aporta la administración transdérmica.

De igual forma, varios estudios apuntan a los parches de microagujas como una alternativa segura y eficiente contra la tuberculosis. Hasta el momento, la única vacuna disponible se administra vía transdérmica generando en muchos casos, cicatrices y una gran respuesta inflamatoria cutánea. El equipo de investigación de Chen y col. ⁽¹⁸⁾ han desarrollado un parche con microagujas de ácido hialurónico y un pequeño agujero en su punta por el cual se administra el bacilo de Calmette-Guerin liofilizado en forma de polvo, que en contacto con los fluidos intersticiales se disuelve rápidamente y se genera una respuesta inmune, tanto humoral como celular, comparable a la opción actual. Además, se simplifica el proceso de almacenamiento, ya que es estable a temperatura ambiente y no se necesita guardar la cadena frío como ocurre con la vacuna viva que se emplea a día de hoy. Por esta razón, resulta una opción interesante como medida profiláctica antituberculosa en aquellos países que carecen de infraestructuras sanitarias óptimas, que también suelen ser las zonas con mayor prevalencia de esta enfermedad. ⁽¹⁹⁾

Otro sistema patentado es el dispositivo **Onvax**, que contiene microagujas sólidas de plástico o silicona con una longitud de aproximadamente 200 μm y que ha sido diseñado para preparar la piel, perforándola, antes de administrar vacunas tópicas. Ha sido empleado en estudios para la administración tópica de la vacuna de la rabia. ⁽²⁰⁾

Macroflux es un parche de microlancetas de titanio que permite inocular en la dermis diversas proteínas y que ha sido utilizado en estudios como opción

terapéutica en alérgicos al huevo al recubrir sus agujas con ovoalbúmina. Los resultados arrojan niveles de anticuerpos comparables a la administración intramuscular.⁽²¹⁾

El desarrollo de vacunas con esta técnica es una alternativa atractiva a las vacunas convencionales intramusculares o subcutáneas ya que resultan igual o más efectivas que éstas, proporcionando una respuesta inmune adecuada con mayor aceptación por parte de los pacientes y que se está convirtiendo en una tendencia al alza por parte de los laboratorios y empresas biotecnológicas.⁽²²⁾

- **Diabetes:** la administración transdérmica de insulina ha sido ampliamente estudiada en estudios in vitro e in vivo en animales utilizando microagujas.⁽²³⁾ La compañía biotecnológica Valeritas ha patentado varios instrumentos para este fin. Son los denominados **m-Patch** y **h-Patch**, éste último aprobado por la FDA para el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 y que se comercializa bajo el nombre V-Go. Consiste en un parche de microagujas acoplado a un microchip que administra la insulina desde el depósito en función de la glucemia basal durante 24 horas.^(4,5,11,13) El depósito ha de rellenarse con el tipo de insulina prescrita por el médico. También se ha ensayado la aplicación de otro sistema, el **ZP-patch** para la administración de glucagón en hipoglucemias severas en enfermos de diabetes mellitus tipo 1, pero que finalmente se paralizaron los estudios en fase 2.⁽²⁴⁾ Sin embargo, como apuntan múltiples estudios, las microagujas pueden ser utilizadas como sistema de administración de hormonas y fármacos antidiabéticos con una mayor aceptación por parte de los pacientes. Norman y col.⁽²⁵⁾ compararon la acción de la insulina subcutánea frente a la transdérmica administrada por medio de una microaguja hueca en pacientes pediátricos y adolescentes que padecían de diabetes tipo 1, y concluyeron que la acción de la insulina administrada por vía transdérmica era 22 minutos más rápida que la subcutánea y menos dolorosa, lo que facilitaría el cumplimiento terapéutico.

En cuanto a los antidiabéticos tradicionalmente orales como la metformina, se ha formulado en microagujas de hidrogel como liofilizado,⁽²⁶⁾ con el objetivo de evitar uno de los efectos secundarios más habituales de la metformina vía oral que es la intolerancia y la diarrea. Se llevó a cabo en ratones y se analizó la concentración que se alcanzaba de fármaco en sangre por HPLC. Se consiguieron concentraciones mantenidas de metformina en sangre administradas por vía transdérmica aunque en cantidad inferior a la observada por vía oral, pero estos resultados hacen plantearse esta vía de administración como una alternativa a la oral en este tipo de fármacos, ya que de esta forma se evitan los efectos secundarios que en muchos casos, son los causantes de la baja adherencia terapéutica en tratamientos crónicos.

Las terapias más novedosas en el tratamiento de la diabetes tipo 1 se están enfocando en la administración de inmunoterapia antígeno-específica con el objetivo de disminuir la destrucción de las células beta hepáticas. La gran cantidad de células inmunitarias de la piel la hacen una buena opción para la administración de inmunoterapias, y en esta línea de investigación se ha basado el estudio de Arikat y col.⁽²⁷⁾ en el que han estudiado el efecto de la administración de microagujas recubiertas de proinsulina, precursor de la insulina, que actúa como autoantígeno en estos pacientes y que se ha visto que tiene la capacidad de unirse a las células B

que median la respuesta de destrucción de las células beta, disminuyendo de igual manera los receptores que expresan estas células y causando una desensibilización de los mismos disminuyendo la destrucción de las células pancreáticas por medio de un proceso de tolerancia, aumentando o manteniendo la capacidad de producción de insulina de estos pacientes al conservar la masa de células productoras de insulina. Se comprobó que la administración a través de la piel incrementaba la proliferación de anticuerpos al encontrarse el antígeno más cerca de las células inmunes cutáneas, generando tolerancia en ratones pero con un ancho rango de variabilidad, por lo que es posible que en el futuro se pueda administrar este tipo de terapia vía transdérmica si se continúan los ensayos y se mejoran ciertos parámetros como la dosis óptima y el intervalo de administración.

- **Cáncer:** la aplicación de microagujas en la terapia del cáncer ha llamado la atención de numerosos investigadores ya que ven en ellas una ventaja fundamental respecto al tratamiento actual debido a la minimización de los efectos secundarios derivados de la quimioterapia, que afecta igualmente a los tejidos sanos y que en muchos casos supone un deterioro significativo del bienestar del paciente. También el uso de esta tecnología ofrece la posibilidad de formular varios principios activos en ellas, aumentando de esta forma la efectividad farmacológica mediante el uso de terapia combinada y maximizando la dosis administrada al evitar el efecto de primer paso hepático.

Los parches de microagujas han sido formulados con quimioterapéuticos, nanopartículas, material genético y diversas proteínas capaces de aumentar la respuesta del sistema inmune y fagocitar las células cancerígenas. ⁽²⁸⁾

La inmunoterapia contra el cáncer es a día de hoy, uno de los tratamientos de elección en ciertos tipos de neoplasias. La gran cantidad de células inmunes presentes en la piel, como las células presentadoras de antígenos (CPA) capaces de estimular a los linfocitos T y B cuando se activan ha ocasionado que muchos investigadores hayan estudiado el efecto de la inmunoterapia aplicada en microagujas. En el estudio llevado a cabo por Ye y col. ⁽²⁹⁾ han creado un parche con agujas formadas por ácido hialurónico, de una longitud de 200 μm , junto con dos fármacos, un anticuerpo anti-PD1, inhibidor de los puntos de control inmunitarios que favorece la acción linfocítica y la destrucción tumoral, y una sustancia en estudio denominada 1-MT (1-metil-D-triptófano) que actúa como inhibidor enzimático disminuyendo la degradación del triptófano necesario para la acción de la células T, para el tratamiento de un tipo de melanoma (B16F10). Los resultados en ratones arrojan una mayor supervivencia y una menor progresión junto con una mayor retención de los fármacos en el tumor en aquellos a los que se les administró ambos fármacos en microagujas que en aquellos en los que se les administró vía intravenosa.

En cuanto a la quimioterapia, también representan una opción eficaz que se debe investigar como pone de manifiesto Bhatnagar y col. ⁽³⁰⁾ en su ensayo de microagujas de PVP/PVA con docetaxel y doxorrubicina en el tratamiento de cáncer de mama. Los efectos secundarios observados en ratones fueron mucho menores que en la administración intratumoral de estos mismos fármacos y la supervivencia mucho mayor llegando a alcanzar el 100% a los 16 días.

En el tratamiento de ciertos tipos de cáncer se puede emplear quimioterapia junto con fototerapia. Zhao y col. ⁽³¹⁾ han investigado su efectividad utilizando parches de ácido hialurónico con ácido 5-aminolevulínico (5-ALA), fármaco que se metaboliza a protoporfirina IX que es un agente fotosensibilizante que bajo luz con una determinada longitud de onda, es capaz de generar especies reactivas de oxígeno (ROS) que dañan las células tumorales y provocan su apoptosis. Los resultados que obtuvieron son alentadores ya que la eficacia de inhibición tumoral en aquellos ratones a los que se les administró una inyección intravenosa de 5-ALA junto con fototerapia fue del 66% frente al 97% del grupo de microagujas. Esto es debido a que la aplicación del fármaco en el lugar del tumor por medio de estos dispositivos aumenta la eficacia terapéutica.

La terapia génica también supone una herramienta terapéutica contra el cáncer con posibilidad de ser administrada en microagujas como demuestra el equipo de Pan y col. ⁽³²⁾ que han conseguido formular agujas de ácido hialurónico, dextrano y PVP con ARN pequeño de interferencia o de silenciamiento dirigido contra el factor de transcripción STAT3 codificado por el gen del mismo nombre, que se ha visto implicado en procesos antiapoptóticos y proliferativos en diferentes tipos de cáncer como el melanoma.

- **Osteoporosis:** una línea de tratamiento de la osteoporosis consiste en la administración subcutánea de teripartida, análogo a la parathormona. Naito y col. ⁽³³⁾ han realizado un estudio en el que desarrollaron un parche de ácido hialurónico con una longitud de las agujas de 800 μm y que obtuvieron la misma concentración máxima y valores similares de AUC en animales de ensayo que el tratamiento de referencia actual, con la ventaja de ser indoloro, no producía irritación cutánea y era mucho más estable a temperatura ambiente que la solución subcutánea. Es por ello que la ruta transdérmica podría resultar una alternativa segura y eficaz para la administración de terapias consistentes en pequeñas moléculas proteicas.
- **Migraña:** la compañía Zosano Pharma recientemente ha presentado a la FDA los resultados del ensayo de fase 3 de su nuevo fármaco **Qtrypta**, el cual es un parche de microagujas con 3,8 mg de zolmitriptán que espera la aprobación para el tratamiento de la migraña tanto con aura como sin ella, y que en los ensayos clínicos ha demostrado una eficacia superior frente a placebo y sugiere una mayor eficacia que otros triptanes por vía oral sobre todo en aquellos pacientes que presentaban náuseas, migrañas refractarias y de difícil manejo terapéutico. ⁽³⁴⁾ Si obtiene la aprobación, se espera que se pueda comercializar para 2021.
- **Tratamiento del VIH:** es conocido que el tratamiento del VIH es un tratamiento crónico en el que se combinan, en muchas ocasiones, diferentes clases de antirretrovirales con el objetivo de mantener a los pacientes con niveles indetectables de virus en sangre y evitar el desarrollo de la enfermedad. Por tanto, el cumplimiento terapéutico en este caso es de vital importancia, por ello que los investigadores se han interesado en estudiar otras rutas de administración que eviten problemas de incumplimiento, efectos secundarios derivados de la terapia oral y las interacciones con otros fármacos orales. Rajoli y col. ⁽³⁵⁾ llevaron a cabo un

estudio con un parche biodegradable formulado con cabotegravir y rilpivirina dos fármacos de acción prolongada para el tratamiento del VIH. Los resultados fueron obtenidos y analizados por medio del modelo matemático PBPK (physiologically based pharmacokinetic modelling) e indicaban concentraciones en plasma mantenidas y clínicamente óptimas en su administración transdérmica. Aunque los resultados no pueden ser extrapolables al no haberse realizado estudios en animales y en humanos, marcan el comienzo de una nueva vía de investigación para la obtención de formas farmacéuticas novedosas en tratamientos crónicos.

4.5.2 Aplicaciones diagnósticas

Al ser mínimamente invasivas se han estado empleando en ensayos como herramientas para la detección de metabolitos presentes en el fluido intersticial y como mecanismo diagnóstico de ciertas patologías.

Se pueden utilizar microagujas huecas que tienen la capacidad de extraer fluidos para su posterior análisis o formadas por hidrogel que absorben el líquido intersticial. Se han desarrollado microagujas acopladas a sistemas electroquímicos que pueden medir la concentración de ciertos analitos como glucosa, colesterol, potasio o lactato.⁽³⁶⁾

Diversos grupos de estudio han funcionalizado la superficie de las microagujas acoplándolas a biosensores e incluyendo en ellas electrodos de carbono o platino, capaces de medir la concentración de lactato⁽³⁷⁾ que se ve incrementado en ciertas patologías como embolismo pulmonar, diabetes, cardiopatías y en algunos tipos de cáncer.

Muchas investigaciones se han centrado en conseguir dispositivos de microagujas, tanto huecas como sólidas, para la monitorización de los niveles de glucosa en pacientes diabéticos así como otros indicadores del control de la enfermedad como los cuerpos cetónicos.

Otros estudios han intentado desarrollar microagujas que sirvan como cribado para el diagnóstico de ciertos tipos de cáncer como el melanoma, cuya incidencia ha aumentado en los últimos años y posee altas tasas de mortalidad, a través de la medida de enzimas como la tirosinasa epidérmica, cuyos niveles se ven incrementados en esta neoplasia. Las microagujas de hidrogel desarrolladas llevan incorporadas el sustrato de esta enzima, el o-difenol que es oxidado a o-benzoquinona. La cantidad de benzoquinona se mide por medio de técnicas amperométricas y es proporcional a la cantidad de enzima presente en la epidermis.⁽³⁸⁾

Aunque a día de hoy, el diagnóstico por microagujas es sólo una técnica en investigación, los resultados son esperanzadores y hay indicios de que en el futuro pueda convertirse en una herramienta útil, eficaz y sencilla para el diagnóstico y el cribado de múltiples patologías.

4.5.3 Otras aplicaciones

Debido a que las microagujas traspasan fuertes barreras fisiológicas de forma poco invasiva, pueden ser empleadas en la administración de fármacos por vías distintas a la transdérmica. Principalmente, estos avances se han basado en la administración a través de dispositivos de microagujas implantables por vía ocular, vascular, cardíaca, dirigidos al tracto gastrointestinal y vaginal entre otras.

Los métodos de fabricación son por lo general, iguales a los de las microagujas transdérmicas, sin embargo al ser dispositivos destinados a la implantación en un tejido interno, la biocompatibilidad del material es crucial en el desarrollo de este tipo de microagujas siendo las formadas por hidratos de carbono las más utilizadas en este tipo de administración.

Entre las vías no transdérmicas de administración la más estudiada ha sido la vía ocular para la cual se han ensayado diferentes microagujas con anticuerpos monoclonales en el tratamiento de la neovascularización corneal y algunos fármacos antimicrobianos en la queratitis.⁽³⁹⁾

CONCLUSIONES

1. Las microagujas representan sin duda una alternativa que debe ser investigada y desarrollada por los beneficios que aportan a la hora de administrar fármacos por vías no convencionales siendo una opción indolora, no invasiva y sencilla de emplear con oportunidades en tratamientos crónicos.

2. El desarrollo de vacunas en microagujas debería ser sin duda objeto de investigación ya que podría aportar múltiples ventajas a la hora de vacunar a personas en países poco industrializados o en vías de desarrollo que carecen de personal médico suficiente e infraestructuras sanitarias óptimas, por lo que estas vacunas podrían suponer un cambio radical en la prevención de enfermedades transmisibles en estos países, en los que generalmente suponen la primera causa de muerte.

3. Su potencial como herramienta diagnóstica también supone un campo a explorar, sobre todo para aquellas patologías que requieren de un diagnóstico precoz o para realizar el seguimiento de ciertas enfermedades crónicas como la diabetes, que requiere de múltiples análisis para controlar los niveles de glucosa en sangre.

BIBLIOGRAFÍA

(1) Tovar- Pozo M, Gallego- Úbeda M, Campos-Fernández de Sevilla MA, Delgado-Téllez de Cepeda L, Tutau-Gómez F. Dermatología. Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria.

(2) Elorza-Barroeta B, Elorza-Barroeta MA. Formas de administración cutánea. En: Lozano MC, Córdoba D, Córdoba M. Manual de Tecnología Farmacéutica. Madrid: Elsevier España; 2012. p. 489- 516.

(3) Allevato MA. Sistemas terapéuticos transdérmicos. Act Terap Dermatol. 2007; 30:154.

(4) Waghule T, Singhvi G, Dubey SK, Monohar-Pandey M, Gupta G, Singh M et al. Microneedles: a smart approach and increasing potential for transdermal drug delivery sistem. Biomedicine and Pharmacotherapy. 2019; 109: 1249-1258.

- (5) Lee K, Jeong S, Roh D, Kim D, Choi HK, Lee E. A practical guide to the development of microneedles systems- In clinical trials or on the market. *International Journal of Pharmaceutics*. 2020; 573: 118778.
- (6) Sharma S, Hatwari K, Bhadane P, Sindhikar S, Mishra DK. Recent advances in microneedle composites for biomedical applications: Advanced drug delivery technologies. *Materials science and Engineering C*. 2019; 103: 109717.
- (7) Jamaledin R, Di Natale C, Onesto V, Taraghdari Z, Zare E, Makvandi P, et al. Progress in microneedle-mediated protein delivery. *Journal of Clinical Medicine*. 2020; 9, 542.
- (8) Sabri A, Kim Y, Marlow M, Scurr D, Segal J, Banga A, et al. Intradermal and transdermal drug delivery using microneedles- Fabrication, performance evaluation and application to lymphatic delivery. *Advanced Drug Delivery Reviews*. 2019. [internet]. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.addr.2019.10.004>
- (9) McAllister DV, Wang PM, Davis SP, Park JH, Canatella PJ, Allen MG, et al. Microfabricated needles for transdermal delivery of macromolecules and nanoparticles: Fabrication methods and transport studies. *PNAS*, 2003; 100 (24): 13755-60.
- (10) Kim YC, Park JH, Prausnitz M. Microneedles for drug and vaccine delivery. *Advanced Drug Delivery Reviews*. 2012; 64: 1547-1568.
- (11) Bhatnagar S, Dave K, Venuganti V. Microneedles in the clinic. *Journal of Controlled Release*. 2017; 260: 164-182.
- (12) Arya J, Prausnitz M. Microneedle patches for vaccination in developing countries. *Journal of Controlled Release*. 2016; 240: 135-141
- (13) Sánchez-Morcillo J, Jiménez-Caballero E. Dispositivos mecánicos utilizados en sistemas transdérmicos activos. *Panorama actual Med*. 2010; 34 (338): 929-932.
- (14) Hung IFN, Yuen KY. Immunogenicity, safety and tolerability of intradermal influenza vaccine. *Human vaccines and immunotherapeutics*. 2018; 14-3: 565-570
- (15) Levin Y, Kochba E, Hung I, Kenney R. Intradermal vaccination using the novel microneedle device MicronJet600: past, present and future. *Human vaccines and immunotherapeutics*. 2015; 11-4: 991-997.
- (16) VZV Vaccine for Hematopoietic Stem Cell transplantation. [internet]. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02329457>
- (17) Poirier D, Renaud F, Dewar V, Strodiot L, Wauters F, Janimak J et al. Hepatitis B surface antigen incorporated in dissolvable microneedle array patch is antigenic and thermostable. *Biomaterials*. 2017; 145: 256-265.

- (18) Chen F, Yan Q, Yu Y, Wu M. BCG vaccine powder-laden and dissolvable microneedle arrays for lesion-free vaccination. *Journal of Controlled Release*. 2017; 255: 36-44.
- (19) Hiraishi Y, Nandakumar S, Choi S, Le JW, Kim YC, Posey JE. Bacillus Calmette-Guérin vaccination using a microneedle patch. *Vaccine*. 2011; 29: 2626-2636.
- (20) Laurent P, Bourhy H, Fantino M, Alchas P, Mikszta J. Safety and efficacy of novel dermal and epidermal microneedle delivery systems for rabies vaccination in healthy adults. *Vaccine*. 2010; 28: 5850-5856.
- (21) Matriano J, Cormier M, Johnson J, Young W, Buttery M et al. Macroflux Microprojection array patch technology: a new and efficient approach for intracutaneous immunization. *Pharmaceutical Research*. 2002; 19(1): 63-70.
- (22) Niu L, Chu L, Burton S, Hansen K, Panyman J. Intradermal delivery of vaccine nanoparticles using hollow microneedle array generates enhanced and balanced immune response. *Journal of Controlled Release*. 2019; 294: 268-278.
- (23) Xie S, Li Z, Yu Z. Microneedles for transdermal delivery of insulin. *Journal of Drug delivery science and Technology*. 2015; 28: 11-17.
- (24) Palylyk-Colwell E, Ford C. A transdermal glucagon patch for severe hypoglycemia. *CADTH issues in emerging health technologies*. 2017; 159: 1488-6324.
- (25) Norman J, Brown M, Raviele N, Praustriz M, Felner I. Faster pharmacokinetics and increased patient acceptance of intradermal insulin delivery using a single hollow microneedle in children and adolescents with type 1 diabetes. *Pediatr. Diabetes*. 2013;14: 459-465.
- (26) Migdadi EM, Courtenay AJ, Tekko IA, McCrudden MTC, Kearney MC, McAlister E. Hydrogel-forming microneedle enhance transdermal delivery of metformin hydrochloride. *Journal of Controlled Release*. 2018; 285: 142-151.
- (27) Arikat F, Hanna SJ, Singh RK, Vilela L, Wong FS, Dayan CM et al. Targeting proinsulin to local immune cells using an intradermal microneedle delivery system; a potential antigen-specific immunotherapy for type 1 diabetes. *Journal of Controlled Release*. 2020; 322: 593-601.
- (28) Moreira AF, Rodrigues CF, Jacinto TA, Miguel SP, Costa EC, Correira IJ. Microneedle-based delivery devices for cancer therapy: A review. *Pharmacological Research*. 2019; 148: 104438.
- (29) Ye Y, Wang J, Hu Q, Hochu GM, Xin H, Wang G, et al. Synergistic transcutaneous immunotherapy enhances antitumor immune responses through delivery of checkpoint inhibitors. *American Chemical Society*. 2016; 10: 8956-8963.

(30) Bhatnagar S, Bankar NG, Kulkarni MV, Venuganti VVK. Dissolvable microneedle patch containing doxorubicin and docetaxel is effective in 4T1 xenografted breast cancer mouse model. *International Journal of Pharmaceutics*. 2019; 556: 263-275.

(31) Zhao X, Li X, Zhang P, Du J, Wang Y. Tip-loaded fast-dissolving microneedle patches for photodynamic therapy of subcutaneous tumor. *Journal of Controlled Release*. 2018; 286: 201-209.

(32) Pan J, Ruan W, Qin M, Long Y, Wan T, Yu K, et al. Intradermal delivery of STAT3 siRNA to treat melanoma via dissolving microneedles. *Scientific Reports*. 2018; 8:1117.

(33) Naito C, Katsumi H, Suzuki T, Quan YS, Kamiyama F, Sakane T et al. Self-dissolving microneedle arrays for transdermal absorption enhancement of human parathyroid hormone (1-34). *Pharmaceutics*. 2018; 10: 215.

(34) Tepper S, Dodick D, Schmidt P, Kellerman D. Efficacy of ADAM Zolmitriptan for the acute treatment of difficult-to-treat migraine headaches. *Headache: the Journal of Head and Face Pain*. 2019; 59: 509-517.

(35) Rajoli RKR, Flexner C, Chiong J, Owen A, Donnelly RF, Larrañeta E, et al. Modelling the intradermal delivery of microneedle array patches for long-acting antiretrovirals using PBPK. *Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. 2019; 144: 101-109.

(36) Liu GS, Kong Y, Wang Y, Luo Y, Fan X, Xie X, et al. Microneedles for transdermal diagnostics: recent advances and new horizons. *Biomaterials*. 2020; 232: 119740.

(37) Bollella P, Sharma S, Cass AEG, Antiochia R. Microneedle-based biosensor for minimally-invasive lactate detection. *Biosensors and Bioelectronics*. 2019; 123: 152-159.

(38) Eftekhari A, Ahmadian E, Salatin S, Sharifi S, Dizaj SM, Khalilov R et al. Current analytical approaches in diagnosis of melanoma. *Trends in Analytical Chemistry*. 2019; 116: 122-135.

(39) Lee K, Goudie MJ, Tebon P, Sun W, Luo Z, Lee J et al. Non-transdermal microneedles for advanced drug delivery. *Advanced Drug Delivery Reviews*. 2019. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.addr.2019.11.010>