



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE QUÍMICA

TRABAJO MONOGRAFICO DE ACTUALIZACION

**“RETOS EN EL DESARROLLO Y EVALUACION DE LAS
MICROAGUJAS COMO FORMAS FARMACEUTICAS DE
LIBERACION MODIFICADA”**

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

QUÍMICO FARMACÉUTICO BIÓLOGO

PRESENTA

Winston Gabriel Rosales Medina

CIUDAD UNIVERSITARIA, CD. MX., 2022





Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

JURADO ASIGNADO:

PRESIDENTE: Profesora: Bernad Bernad Maria Josefa

VOCAL: Profesora: Llera Rojas Viridiana Gisela

SECRETARIO: Profesora: Majluf Trejo Andrea Saori

1er. SUPLENTE: Profesora: Novelo Torres Alma Miriam

2° SUPLENTE: Profesora: Borja Calderon Luz Antonia

**SITIO DONDE SE DESARROLLÓ EL TEMA: SISTEMA
BIBLIOHEMEROGRAFICO DE LA UNAM**

ASESOR DEL TEMA: LLERA ROJAS VIRIDIANA GISELA

SUSTENTANTE: ROSALES MEDINA WINSTON GABRIEL

Agradecimiento

Agradezco a todos los docentes que estuvieron para compartir sus conocimientos conmigo, tanto enseñanzas de la educación como de la vida, agradezco a los compañeros que estuvieron para apoyarme y seguir adelante en mis estudios, agradezco a los autores de trabajos previos por brindarme información para complementar este trabajo.

Agradecimientos especiales a mis amigos de primer semestre y a mi familia por ser los principales pilares de mi formación académica y siempre estar para apoyarme y concluir esta meta.

Agradezco a los sinodales por tomarse el tiempo de leer este trabajo y a la Dra. Llera Rojas Viridiana Gisela por ser mi tutora en este trabajo.

Dedicatoria

A mi familia que siempre ha sido un ejemplo de perseverancia, dedicación, trabajo por brindarme su apoyo incondicional ya que este logro no es solo mío, sino también de ustedes.

Del mismo modo agradezco a docentes me han dejado grandes enseñanzas y han sido parte de mi formación profesional y personal.

Agradezco a cada uno de mis amigos, los cuales me ayudaron a crecer académicamente siempre brindando su apoyo.

A todos ustedes gracias.

1.	Índice	
2.	Introducción	1
3.	Objetivos.....	3
4.	Metodología.....	3
5.	Principales retos que presentan los fármacos para la absorción por vía transdérmica.....	4
6.	La importancia de las microagujas como forma farmacéutica.....	5
6.1	Diferentes tipos de microagujas en función a su composición química.....	7
7	Métodos más comunes para la fabricación de microagujas.....	9
7.1	Métodos más utilizados para la caracterización fisicoquímica de microagujas farmacéuticas y la importancia de estos.....	12
8	La absorción transdérmica.....	14
8.1	Fisiología de la piel y principales características.....	15
8.2	Epidermis.....	15
8.3	Queratinización.....	16
8.4	Citoqueratina.....	17
8.5	Queratohialina.....	18
8.6	Dermis.....	18
8.7	Células.....	19
8.8	Fibras.....	19
8.9	Hipodermis.....	20
9.	Retos de la absorción transdérmica.....	21
9.1	Estrategias para la absorción transdérmica.....	22
9.2	Promotores de la permeación químicos.....	23
9.3	Promotores de la permeación físicos.....	27

10.	Reseña histórica.....	33
10.1	Las microagujas como forma farmacéutica.....	34
10.2	Definiciones.....	35
10.3	Antecedentes del desarrollo de las microagujas.....	36
10.4	Primeras formulaciones.....	36
10.5	Ventajas y desventajas como forma farmacéutica.....	37
11.	Tipos de microagujas	39
11.1	Clasificación en función a su biodegradabilidad.....	40
11.2	Clasificación en función al tipo de carga del fármaco.....	41
12.	Métodos de fabricación.....	47
12.1	Grabado en húmedo.....	48
12.2	Grabado con iones reactivos profundos.....	50
12.3	Moldeo por microinyección.....	51
12.4	Grabado isotrópico.....	52
12.5	Grabado en seco, isotrópico y anisotrópico.....	53
12.6	Fotolitografía.....	55
12.7	Deposición de película delgada.....	57
12.8	Corte con láser.....	58
12.9	Proceso LIGA inclinado.....	59
13.	Métodos de caracterización.....	60
13.1	Homogeneidad de contenido.....	61
13.2	Estudio de liberación del fármaco.....	62
13.3	Estudios de absorción percutánea <i>in vitro</i>	63
13.4	Dimensiones.....	64
13.5	Bioadhesión	65
13.6	Bioadhesión poshumectación	66

13.7	pH superficial.....	67
13.8	Porcentaje de constricción.....	67
13.9	Resistencia a la ruptura.....	68
13.10	Microscopía.....	69
14.	Conclusiones.....	70
15.	Perspectivas.....	70
16.	Anexo (Microagujas en fases clínicas)	72
17.	Bibliografía.....	78

2. Introducción

La administración transdérmica ha recobrado un interés trascendente debido a que ofrece ventajas únicas sobre la administración de fármacos a través de las vías tradicionales. La piel proporciona una gran área de superficie accesible, además de evitar el primer paso hepático y el efecto de degradación química en el tracto gastrointestinal.

La piel es el órgano encargado de proteger a la circulación y los órganos del exterior. Sirve como barrera frente a ataques físicos y químicos, y protege de la invasión de microorganismos (Aramis., 2017) ^a desde el exterior, entre otras funciones. Es elástica, robusta, con un grosor de pocos milímetros (~ 3 mm) y se regenera de forma autónoma.

Los fármacos administrados por vía oral presentan desventajas como lo son; el efecto de primer paso y la irritabilidad gastrointestinal entre otras, en comparación con la vía transdérmica, que posee ventajas tales como: liberación controlada, se evita el efecto metabólico de primer paso, duración de acción prolongada, aumento del intervalo de actividad, y una mayor comodidad de administración. Además, los sistemas transdérmicos resultan de gran interés en aquellos fármacos con una corta semivida de eliminación.

La piel es una de las principales barreras de permeación que tenemos. A pesar de ser una barrera casi impermeable para la mayoría de sustancias, se han buscado maneras para mejorar su permeabilidad utilizando nuevas tecnologías, como es el

uso de promotores, electroporación, sonoforesis y las microagujas. (Serrano et., 2013)

Las microagujas presentan las ventajas de ser indoloras y no producen sangrado en los pacientes, estas pueden estar adheridas en la dermis del paciente y de esta manera mejorar la adhesión al tratamiento, el fármaco puede estar incluido en las microagujas y de esta forma funcionar como una matriz de liberación que permite cargar macromoléculas, péptidos y DNA lo cual hace que las microagujas sean consideradas como una alternativa interesante para el tratamiento de enfermedades genéticas.

Las microagujas cuentan con varias alternativas para su fabricación, por este motivo, en este trabajo se presentarán los métodos de fabricación más comunes indicando las ventajas y desventajas asociadas a cada uno de ellos.

La administración transdérmica, se ha considerado siempre como una alternativa importante para la vía enteral y el uso de inyectables en sus diferentes formas (intravenosa, intraarterial, intramuscular, subcutánea...etc.), por sus conocidas desventajas (problemas de deglución y efectos de primer paso metabólico para la oral; rechazo a la punción con la aguja hipodérmica para las parenterales). De todas las formas farmacéuticas transdérmicas diseñadas para que el fármaco alcance la circulación sistémica, una de las más empleadas son los parches transdérmicos. Sin embargo, existen muchas limitaciones fundamentalmente en cuanto al tipo de fármacos que pueden ser incorporados en este tipo de sistemas

3. Objetivos

- **Establecer los retos que presenta la absorción de fármacos por la vía transdèrmica.**
- **Detallar la importancia de las microagujas como forma farmacéutica.**
- **Describir los métodos más importantes para la fabricación de microagujas como formas farmacéuticas.**
- **Describir la fisiología de la piel.**
- **Enlistar los retos y las estrategias para promover la absorción transdèrmica.**
- **Presentar las estrategias de clasificación de las microagujas.**
- **Enlistar los métodos de fabricación de microagujas.**
- **Indicar la importancia de los métodos más utilizados para la caracterización fisicoquímica de microagujas farmacéuticas.**

4. Metodología

El propósito de este trabajo de actualización monográfica, es presentar una revisión de publicaciones científicas dedicadas a los sistemas de liberación controlada de fármacos por vía transdèrmica, en particular microagujas. Las fuentes consultadas son diversas, mayoritariamente artículos y revisiones científicas, utilizando como criterio de búsqueda palabras clave en publicaciones impresas y bases de datos de libre acceso en Internet, principalmente PubMed. En

menor medida, se han consultado algunos libros de texto, para complementar los fundamentos teóricos del tema.

5. Principales retos que presentan los fármacos para la absorción por vía transdérmica.

El estrato córneo (la capa más externa y más delgada de la piel), brinda protección contra la entrada de agentes externos (radiaciones UV, agentes químicos, microorganismos, etc.), lo que limita el transporte de fármacos.

Tiene una baja permeabilidad para las moléculas de alto peso molecular (> 500 Da) e hidrofílicas (e.g., péptidos y proteínas), por lo que hasta ahora el número de fármacos incluidos en formulaciones transdérmicas se ha limitado a moléculas de peso molecular bajo (< 500 Da), potencia elevada (< 50 mg/día) y lipofilia intermedia. Con la finalidad de mejorar la absorción, estos fármacos a veces se mezclan con una sustancia química que intensifica la absorción, haciéndolos capaces de llegar al torrente sanguíneo sin necesidad de recurrir a una inyección. Con un parche, por ejemplo, el fármaco puede suministrarse de forma paulatina y constante durante muchas horas, días e incluso más tiempo. Como resultado los niveles plasmáticos del fármaco pueden mantenerse relativamente constantes. Los parches, son en especial útiles para los fármacos que el organismo elimina con rapidez y que, por tanto, administrados en otras formas se tendrían que tomar con mucha frecuencia. No obstante, los parches pueden irritar la piel de algunas personas. Además, están limitados por la rapidez con que el fármaco atraviesa la

piel, por lo que, solo se administran por vía transdérmica principios activos que se utilizan en dosis diarias relativamente bajas. (Jiménez., 2018) ^a

6. La importancia de las microagujas como forma farmacéutica

De todas las formas farmacéuticas transdérmicas existentes, una de las más empleadas son los parches transdérmicos. Sin embargo, como se mencionó anteriormente, tienen varias limitaciones. En este sentido, una de las alternativas más novedosas la constituye la tecnología de las microagujas, con tamaños del orden de unos cientos de μm , pensadas para usarse tanto solas (como sustitutas indoloras de la aguja hipodérmica) como dispuestas en un parche, que, tras su colocación sobre la piel, crean microporos que aumenten la permeabilidad y, en consecuencia, faciliten la penetración del principio activo. (Aramis., 2017) ^c

Las microagujas son un recurso conocido dentro de la tecnología farmacéutica como mínimamente invasivo (**Figura 1**). Son agujas que, adjuntas mediante diferentes formas a un polímero flexible, penetran en las capas superficiales de la piel, usando una vía intradérmica. Suelen tener una longitud de 100- 1000 μm y un diámetro de 200-300 μm , siendo adecuadas para penetrar el estrato córneo, que es la capa responsable de la acción de barrera de la piel. Para cumplir con su función, las microagujas deben de ser robustas, rígidas y puntiagudas, mientras que el sustrato que las sostiene (por ejemplo, el parche) debe ser flexible para adaptarse a la piel y reducir el riesgo de desprendimiento. La velocidad de

liberación del fármaco variará según la composición de las microagujas, es decir, de cómo están fabricadas y su mecanismo de acción.



Figura 1. Microagujas sobre un soporte polimérico ¹

Las ventajas que presenta la administración transdérmica son: se evitan las molestias al paciente y los efectos adversos de la vía intravenosa; se evita el metabolismo de primer paso hepático o intestinal; se logran concentraciones plasmáticas más constantes y con menos fluctuaciones, se crean microporos que aumenten la permeabilidad y, en consecuencia, faciliten la penetración del compuesto activo en ellas formulado, el sistema es bien tolerado por el paciente y es posible cesar la administración del fármaco de inmediato, con solo retirar el sistema transdérmico. (Aramis 2017) ^d

6.1 Clasificación de microagujas en función a su composición química.

Dada la variedad de métodos de fabricación y materiales de los que se componen las microagujas, se pueden clasificar en diversos grupos y subgrupos. La forma más sencilla de clasificarlas es en función a su estructura.

- **Microagujas sólidas (poke and patch):** penetran en la piel para crear huecos por los que difunde el fármaco, buscando tanto efecto local como sistémico. Se pueden encontrar montadas en un parche con el fármaco cargado como en cualquier parche convencional o para formulaciones tópicas (crema, gel, loción...etc.) (Bonet., 2015) ^a
- **Microagujas recubiertas (coat and poke):** son agujas sólidas que se usan como vehículos para depositar el fármaco dentro de la piel, además de presentar una función perforadora. La formulación del fármaco recubre la aguja, y posteriormente difunde a través de las capas de la piel. La administración es rápida pero limitada en cuanto a dosis, que suele ser de 1 mg de fármaco. El fármaco se puede añadir por inmersión de la aguja en la solución del fármaco y otros componentes.
- **Microagujas que se disuelven (poke and release):** estas agujas fabricadas con polímeros o azúcares, están diseñadas para disolverse en la piel sin dejar rastro de componentes después de su uso. Se suelen aplicar como pre-tratamiento de la piel para aumentar su permeabilidad o para transportar un fármaco estando este encapsulado en el interior de las agujas.

- **Microagujas huecas (poke and flow):** son agujas que proveen un conducto definido para la liberación del fármaco a través de la piel o cualquier otro tejido. El flujo de liberación se produce por presión, que puede ser modulada para provocar una liberación en bolo, una infusión lenta o liberación variable a lo largo del tiempo. Con formulaciones líquidas podría sustituirse el uso de formulaciones inyectables, aunque también se pierde la probabilidad de administrar fármacos que sean estables en estado seco y no requieren de reconstitución. También se usan como conducto para la difusión del fármaco desde un reservorio sin presión. (Bonet., 2015)

b

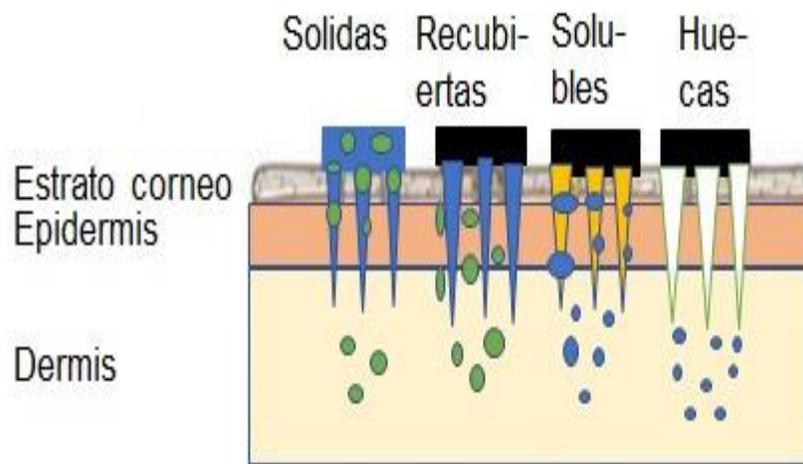


Figura 2. Tipos de microagujas de acuerdo con su mecanismo de acción²

7. Métodos para la fabricación de microagujas.

No existe un método definido en la industria para la fabricación de estas, sin embargo, estos son algunos de los métodos más comunes para su producción:

- **Microagujas sólidas:**

Se utiliza un sustrato de silicona, este se esparce de acuerdo a una estructura modelada y se somete a reacciones químicas con SF_6 y O_2 bajo presión, hasta que se forman las puntas de las microagujas, de tamaño corto.

Métodos combinados de unión isotrópica en seco y unión húmeda anisotrópica: con silicona cristalina y una solución alcalina.

- **Microagujas huecas:**

Se Forman mediante un polímero que se forma por centrifugación y se modela según el patrón de agujas deseado. Por una reacción con iones reactivos de plasma acoplado inductivamente, se producen huecos en paredes rectas a través de toda la plancha del polímero. Con un paso de alineación litográfica se unen alrededor de los huecos, como es el caso de las agujas sólidas.

Formación mediante una mezcla acuosa de polietilenglicol y un copolímero de ácido maleico con derivado del éter, que se aplica sobre moldes de silicona. A

continuación, se les aplica presión de 3-4 bar y se forman las microagujas, que después se montan sobre los moldes definitivos para el parche. (Bonet., 2015) ^o

- **Microagujas de polímero:**

Preparación con molde de polidimetilsiloxano (PDMS, polímero de silicona) lo que da lugar a la formación del patrón de las microagujas, que después se vierte fundido dentro del molde ácido poliglicólico, ácido poliláctico o derivados del ácido glicólico; se hace el vacío y finalmente se retira el molde.

Con el polímero tratable SU-8, al que se puede moldear en forma de aguja con luz ultravioleta.

- **Microagujas de cristal:**

Se preparan por técnicas de micropipeteado de vidrio estirado. Son capilares de cristal que se estiran mediante dispositivos específicos a escala micrométrica, y a los que luego se les da forma.

- **Microagujas de cerámica:**

Se fabrican con una mezcla semilíquida de alúmina, a partir de un molde de PDMS y coalescencia cerámica. Se crea una masa sólida o porosa por calentamiento.

Método por láser y polimerización: con una resina polimérica-cerámica fotosensible que al contacto con el láser, se va polimerizando localmente con la forma de las microagujas.

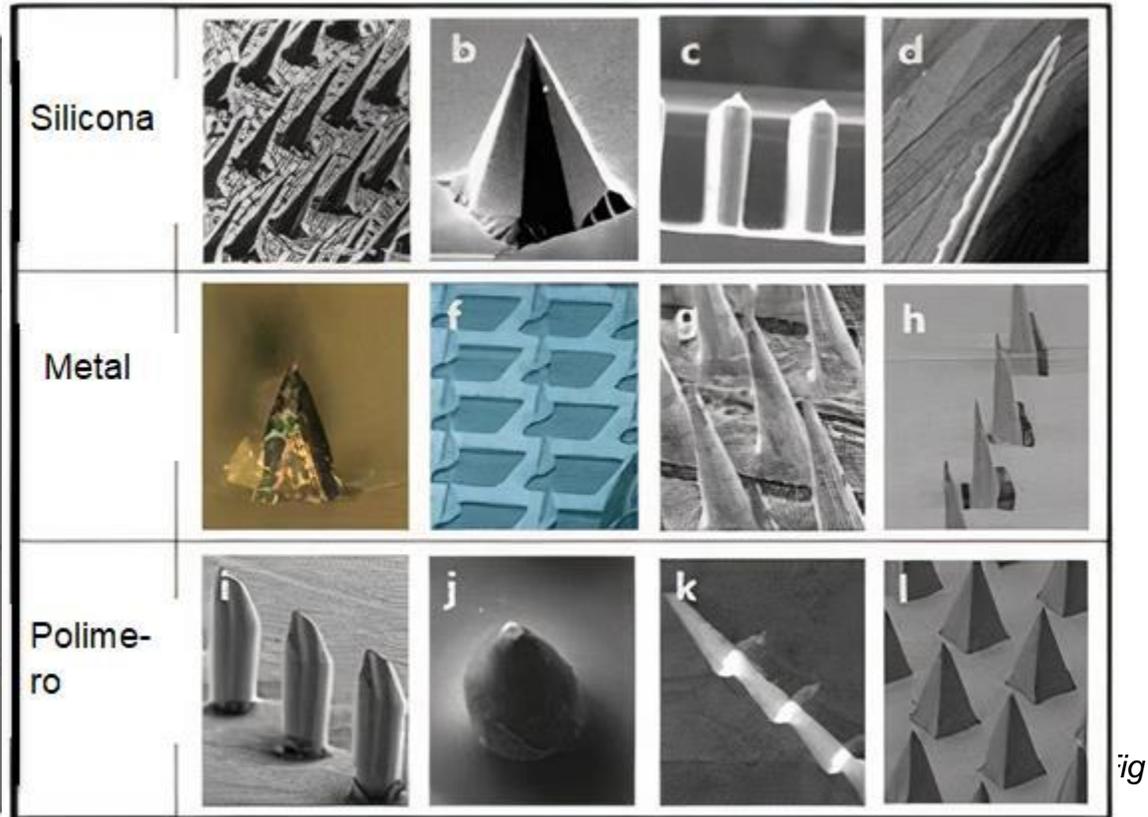
- **Microagujas de metal:**

Fabricación por electrodeposición sobre micromoldes de polímero o silicona, cubiertos por una capa de titanio/cobre.

Para las microagujas huecas, la superficie del molde adyacente a la punta de la aguja se recubre en polvo para evitar el electrochapado. Se utiliza un baño de níquel o hierro y níquel, que forma la capa de metal de las agujas.

Para las microagujas sólidas, el enchapado se realiza sin ninguna clase de protección en la punta, hasta que todo el molde está cubierto.

Fabricación a partir de planchas de acero inoxidable, con láser infrarrojo, que moldea la hoja de metal como se desea y crea las microagujas en el plano del metal, con la capacidad de doblarse 90° fuera del plano de la plancha de metal.



Polimero

ig
ura

3. Tipos de microagujas de acuerdo al material de fabricación³

7.1 Métodos más utilizados para la caracterización fisicoquímica de microagujas farmacéuticas y la importancia de estos.

Una de las técnicas más utilizadas para la caracterización de estos sistemas es la Microscopía Electrónica de Barrido (MEB o SEM, por Scanning Electron Microscope), esta técnica ofrece imágenes de gran resolución y profundidad de campo con una calidad tridimensional.

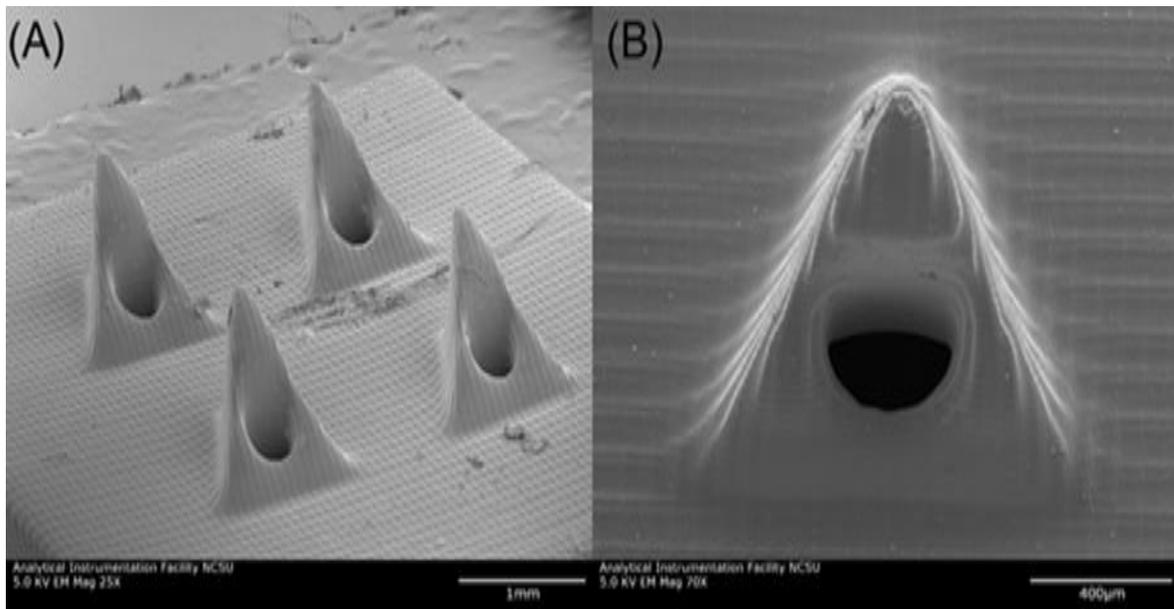


Figura 4. Microagujas observadas por MEB ⁴

Los requerimientos principales para usar este método son: que las microagujas deben ser compatibles con temperaturas bajo cero y estar fabricadas con materiales conductores eléctricos, en el caso que no sean conductores se les puede aplicar una capa de oro mediante la técnica de “sputtering” o espolvoreado catódico (Almaza., 2017) ^a hasta lograr una capa conductora fina. La finalidad de este método es lograr observar la morfología de las microagujas.

8. La absorción transdérmica

Como ya se mencionó, la piel es el órgano más grande del cuerpo. La piel y sus derivados (cabello, uñas y glándulas sebáceas y sudoríparas), conforman el sistema tegumentario. Entre las principales funciones de la piel está la protección contra factores externos tales como bacterias, sustancias químicas, radiación y temperatura. La piel también es capaz de sintetizar una gran cantidad de sustancias químicas, algunas de ellas pueden destruir bacterias, otras como la melanina, sirven como defensa contra los rayos ultravioleta que pueden dañar las células de la piel. Otra función importante de la piel es la regulación de la temperatura corporal. (Anónimo., 2012) ^a Cuando se expone la piel a una temperatura fría, los vasos sanguíneos de la dermis se contraen, lo cual hace que la sangre, que es caliente, no entre a la piel, por lo que ésta adquiere la temperatura del medio frío al que está expuesta. El calor se conserva debido a que los vasos sanguíneos no continúan enviando calor hacia el cuerpo. La piel es un órgano sorprendente porque siempre protege al organismo de agentes externos.

8.1 Fisiología de la piel y principales características

La piel está constituida por tres capas superpuestas, que de la superficie a la profundidad son: 1) la epidermis; 2) la dermis; y, 3) la hipodermis o tejido graso subcutáneo. Se agrega los siguientes anexos cutáneos: 1) aparato pilosebáceo; 2) glándulas sudoríparas ecrinas; 3) glándulas apocrinas; y, 4) uñas.

8.2 Epidermis

La epidermis es un epitelio plano poliestratificado queratinizado con cuatro capas, que con excepción de la capa basal comprenden cada vez más capas de células (**Figura 5**). El orden de los estratos desde el interior hacia la superficie es el siguiente: 1) estrato basal; 2) estrato espinoso; 3) estrato granuloso; y, 4) estrato córneo (capa córnea).

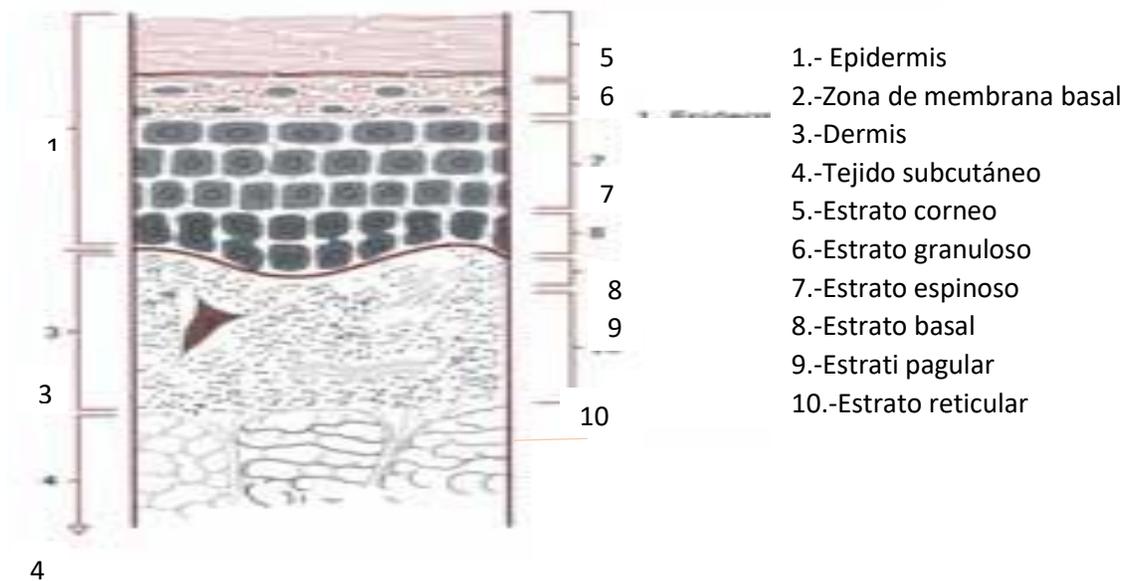
El espesor de la epidermis (incluida la capa córnea) varía según la región cutánea entre 0,04 y 0,4 mm.

La epidermis está constituida en aproximadamente un 90% por las células epidérmicas (queratinocitos), pero además contiene células de Langerhans (sistema inmune), melanocitos (sistema pigmentario) y células de Merkel (sistema nervioso).

A nivel funcional se pueden distinguir tres regiones en la epidermis que se renuevan desde la base de modo permanente:

1. Zona proliferativa (estrato basal): renovación celular (denominada epidermopoyesis).

2. Zona de diferenciación (estrato espinoso y granuloso): diferenciación y maduración celular.
3. Zona funcional (capa córnea): formación de una capa córnea protectora, eliminación celular.



*Figura 5. Estructura de la piel*⁵

8.3 Queratinización

La organización en estratos de la epidermis (**Figura 6**) es el reflejo morfológico del proceso de diferenciación y maduración de las células que tiene como objetivo conseguir su queratinización ("diferenciación terminal"). En los estratos espinoso y granuloso (zona de diferenciación) se producen los procesos intracelulares que culminan con la aparición del estrato córneo (zona funcional). (Anónimo 2012)^b

8.4 Citoqueratina

La citoqueratina epidérmica pasa de filamentos o tonofilamentos delgados de queratina a tonofibrillas gruesas en el interior de la célula. Se unen a los desmosomas/hemidesmosomas y constituyen una red tridimensional sólida y elástica (citoesqueleto).

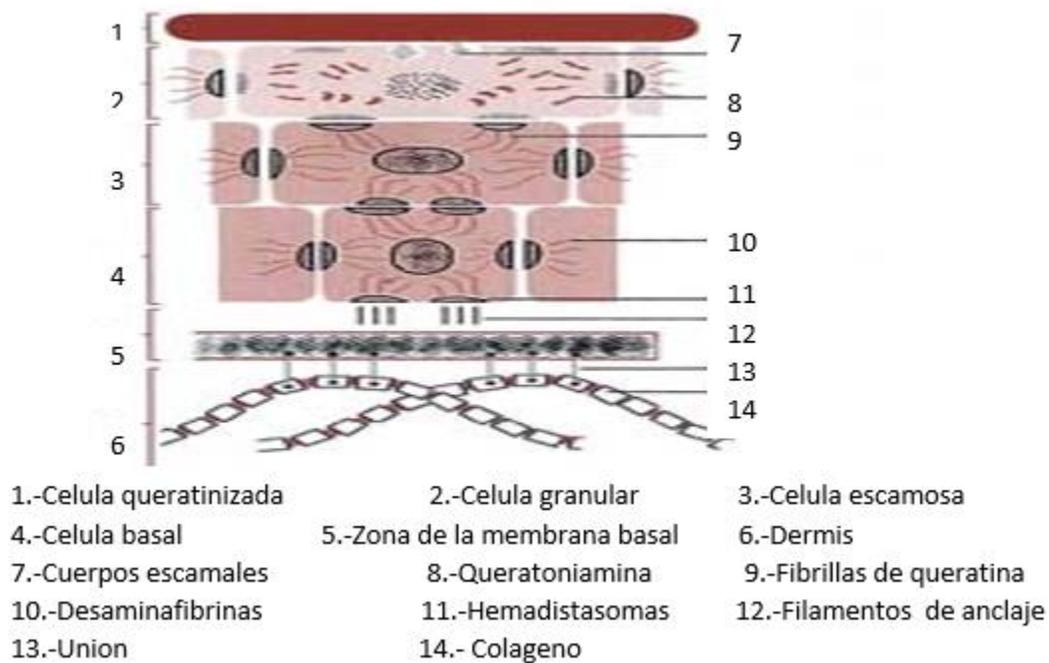


Figura 6. Queratinización de las células epidérmicas y zona de la membrana basal

8.5 Queratohialina

Los gránulos de queratohialina visibles en el estrato granuloso se componen de filamentos y de una sustancia de unión amorfa. Contiene las bases de una proteína agregante de filamentos (profilagrinal).

Proteínas de refuerzo de membrana que se acumula en la cara interna de la membrana.

8.6 Dermis

La dermis conjuntiva se divide en dos estratos:

El estrato papilar, que es un tejido conjuntivo superficial, delgado y rico en células y vasos. Su superficie forma papilas y contiene numerosos capilares. Éste "solapamiento" e incremento de la superficie de contacto explica la unión mecánica entre la epidermis y la dermis, así como también la nutrición de la epidermis carente de vasos y la cooperación en las reacciones defensivas.

Y el estrato reticular, que es la capa más profunda y gruesa, rica en fibras, aporta firmeza del tejido conjuntivo cutáneo y se confunde en profundidad con el tejido subcutáneo. Contiene los anexos cutáneos, los vasos sanguíneos y linfáticos y los nervios.

La dermis contiene (como todos los tejidos conjuntivos) células fundamentales, fibras y sustancias fundamentales. (matriz extracelular).

8.7 Células

Las células propias del tejido conjuntivo son los fibroblastos locales, que sintetizan las fibras y la sustancia fundamental. Las células móviles con importantes propiedades y funciones en el sistema defensivo son los mastocitos (células secretoras cutáneas correspondientes a los basófilos circulantes, que contienen numerosos [\(Anónimo., 2012\)](#)^d mediadores de la inflamación como histamina, histiocitos/macrófagos (correspondientes a los monocitos sanguíneos responsables de la fagocitosis y la presentación de antígeno en las reacciones inmunes), las células dendríticas dérmicas (fagocitosis y presentación de antígenos) y linfocitos (reacciones inmunes).

8.8 Fibras

Las fibras de colágeno representan el elemento más importante de la dermis y le aportan su firmeza mecánica. La síntesis de colágeno se realiza a nivel intracelular y su organización (fibrillas, fibras), a nivel extracelular igual que su destrucción (colagenasas, proteasas). En la piel destacan los colágenos tipo I, III, V y VI a nivel intersticial y los de tipo IV y VII en la membrana basal. Las fibras elásticas se componen de proteínas microfibrilares con una matriz de elastina y forman en la dermis una red que aporta a la piel su elasticidad.

8.9 Hipodermis

La grasa subcutánea, derivada embriológicamente de la mesénquima, es otro importante componente de la piel, pues sirve como almohadilla absorbente de golpes, protegiendo estructuras vitales; manteniendo el calor corporal, al actuar de aislante y de (Anónimo., 2012) ° reservorio de energía en caso de ayuno. Además, permite el desplazamiento y movilidad de la piel sobre los pianos profundos. Es el soporte de vasos sanguíneos y nervios que pasan desde los tejidos subyacentes hacia la dermis. Los folículos pilosos y glándulas sudoríparas se originan en este nivel.

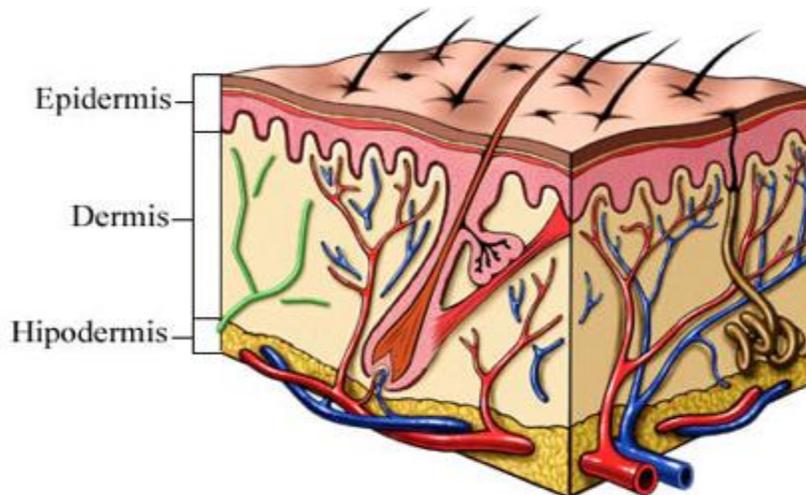


Figura 7. Estructuras de la piel⁷

9. Retos de la absorción transdérmica

La barrera cutánea es el primer obstáculo que tiene que superar una sustancia aplicada en la piel para poder acceder a los tejidos vitales. Por lo general, la piel no permite que ninguna sustancia difunda con facilidad, sin embargo, casi todas las moléculas se absorben en cierta medida. Con la aplicación de una sustancia en la piel se pretende obtener un efecto o bien estético o bien terapéutico. Si se considera la segunda alternativa, la respuesta a la aplicación tópica de un fármaco surge de acontecimientos que dependen de las propiedades (Allevato., 2007)^a del fármaco y del organismo. En la actualidad, la piel ya no se considera una barrera inaccesible al paso de fármacos, sino una membrana con permeabilidad selectiva, concepto que ha influido en la preparación de formulaciones dermatológicas y ha establecido las bases para el empleo de la piel como una vía de administración de preparaciones con efectos sistémicos, dando lugar al desarrollo de nuevas formas farmacéuticas que presentan importantes ventajas, entre las que se pueden destacar los Sistemas Terapéuticos Transdérmicos. La absorción percutánea está relacionada con la transferencia de principio activo desde la superficie de la piel a través del estrato córneo, bajo la influencia de un gradiente de concentración y su consecuente difusión por todas las capas de la piel hasta llegar a la microcirculación. La penetración molecular a través de las diferentes regiones de la piel está limitada por la resistencia difusional que ofrecen estas capas. Existen otros factores que controlan la penetración o velocidad de permeación, entre ellos está la densidad del medio de difusión, que es inversamente proporcional al coeficiente de distribución. La estructura molecular y el orden en que se encuentra

dispuesto al medio de difusión también influyen de manera significativa. El paso limitante en la absorción percutánea tiende a ser la difusión a través del estrato córneo, según varios autores, esto esta originado, por la geometría de la estructura interna de los corneocitos y en parte por la resistencia a la difusión de la estructura lipídica extracelular. En cualquier superficie cutánea la penetración cumple la Ley de Fick, que establece que el flujo es inversamente proporcional al espesor según la siguiente expresión:

$$\text{Flujo} = \frac{(D)(K)(A)(C_r)}{h}$$

D: Difusividad del principio activo en la piel
 K: Coeficiente de reparto entre la piel y vehículo
 h: Grosor de la piel
 A: Superficie de absorción
 C: Concentración en el vehículo y en la piel.

Con respecto al fármaco se tiene en cuenta la masa molecular de este (inferior a 500 Da); coeficiente de reparto octanol: agua de Log P comprendido entre -1 y 4 para una difusión facilitada; el grado de ionización ya que condiciona las características de hidrosolubilidad de moléculas ionizables en función del pKa y el pH y finalmente condicionantes farmacológicos como son la elevada potencia farmacológica (dosis <50mg7día; 5-20 es apropiado). (Allevato., 2007) ^b

9.1 Estrategias para la absorción transdérmica

Estas innovadoras formas farmacéuticas permiten una liberación controlada y constante de los activos incorporados y facilitan enormemente el control posológico del medicamento por el paciente o personal a su cargo.

Aun cuando existe un gran número de sustancias con características apropiadas para mejorar la penetración de principios activos, también conocidas como “potenciadores de la permeación”, son muy pocas las que inducen un mejoramiento significativo *in vivo* de la penetración transepitelial, el cual se refleje en las concentraciones sistémicas y/o locales del principio activo. Otra característica que reduce el número de potenciadores aptos para uso *in vivo* es la irritación cutánea que estos compuestos provocan a las dosis efectivas para incrementar la difusibilidad de fármacos a través del estrato córneo

9.2 Promotores de la permeación químicos

Son sustancias químicas de diversa naturaleza que actúan reversiblemente a nivel del estrato córneo, desestructurando y facilitando que el fármaco permee más rápidamente hacia los tejidos viables y pase a [\(Allevato., 2007\)](#) ^c circulación sistémica. Por tanto pueden actuar como promotores de la absorción transdérmica. Un promotor de la penetración cutánea debe presentar las siguientes características:

- **Ser inerte y estable desde el punto de vista farmacológico, físico y químico.**
- **Ser potente, con actividad específica y producir efectos reversibles en la piel (cuando se elimina de la piel, las propiedades de barrera deberían regresar rápidamente y por completo a la normalidad).**

- **Ser compatible con el fármaco y el resto de excipientes de la formulación.**
- **No debe ser irritante, alergénico ni fototóxico.**
- **Poseer buenas características organolépticas.**
- **Producir su efecto rápidamente y con una duración predecible y reproducible.**
- **Ser unidireccional: permitir que el fármaco se introduzca en el torrente sanguíneo, evitando la pérdida de materiales endógenos del cuerpo.**

Sin embargo, la principal limitación para los potenciadores de la penetración es que su eficacia a menudo está estrechamente correlacionada con la aparición de irritación de la piel.

Actualmente no se conocen por completo los mecanismos de acción de estas sustancias promotoras de la permeabilidad transdérmica. Existe una teoría general Lipid-Protein Partitioning que clasifica a los promotores de la penetración en función de su efecto.

Sin embargo, se reconoce como efecto principal la desorganización de los lípidos del estrato córneo, la interacción con las proteínas intracelulares y la mejora en el reparto de un compuesto, combinando estos tres mecanismos algunos de ellos; por ejemplo, el dimetilsulfóxido (DMSO) al 60% aproximadamente.

A continuación, se describen a mayor profundidad los posibles mecanismos de acción de los potenciadores de la permeación químicos:

- **Acción sobre los lípidos:** El promotor interacciona con la estructura lipídica que rodea a los corneocitos, aumentando la difusión del principio activo vía intercelular. Esta acción puede producirse por la interacción del promotor con los grupos polares de los lípidos, por la inserción de estos entre las estructuras lipídicas o por incrementos de la polaridad en determinadas zonas.
- **Acción sobre las proteínas:** Los promotores interaccionan con la queratina en los corneocitos abriendo la densa estructura proteica, haciéndola más permeable y aumentando el coeficiente de difusión de los principios activos. Aunque la ruta intracelular no es normalmente muy importante en la penetración de las sustancias en piel, reducciones drásticas a la resistencia de esta ruta podrían abrir un camino alternativo. [\(Allevato., 2007\)](#)^d
- **Acción sobre el coeficiente de reparto:** Muchos disolventes penetran en el estrato córneo cambiando sus propiedades de solubilidad, por lo cual aumenta el reparto de una segunda molécula dentro de la capa córnea (un principio activo, un copromotor o un cosolvente).

En la siguiente tabla se presentan una clasificación de los promotores de absorción transdérmica más estudiados en función de su estructura química.

Tabla 1. Promotores químicos de la absorción transdérmica.

Promotores químicos	
Clase química	Componente
Agua	Agua
Sulfóxidos y similares	Dimetilsufóxido(DMSO) Dodecimetilsufoxido
Ureas	Urea
Pirrolidonas y derivados	N-metil-2-pirrolidona, 2-pirrolidona
Azone y derivados	1-dodecilazacicloheptan-2-ona)
Derivados del dixolano	SEPA (Soft Enhancement of percutaneous absorption)
Tensioactivos Catiónicos Aniónicos No iónicos Zwiteriónicos	Lauril sulfato sódico Bromuro de cetiltrimetil amonio Polisorbato 80 Sulfato de dodecildimetilamoniopropano
Terpenos	Mentol, Limoneno
Alcoholes Alcanoles Alcoholes grasos Glicoles	Etanol Alcohol caprilico Propilenglicol

Ácidos grasos	Ácido oleico, Ácido decenoico, Ácido undecanoico
---------------	--

9.3 Promotores de la permeación físicos

Para la administración transdérmica, se encuentran una serie de estrategias:

- **Encapsulación:** nanopartículas, micropartículas, vesículas. Las más utilizadas son las nanopartículas, que pueden ser metálicas, poliméricas, a base de lípidos, nanovesículas (liposomas, etosomas, transferosomas, niosomas), dendrímeros y nanotubos de carbono. Rompen la barrera de la piel y liberan el medicamento de la dermis para llevar a cabo la absorción sistémica. Tienen que ser biocompatibles y biomiméticos. (Jiménez., 2018)^b
- **Los liposomas:** son esferas microscópicas con un núcleo acuoso rodeado por una o más envolturas externas consistentes en una bicapa, y tienen la capacidad de encapsular drogas hidrofílicas y lipofílicas. Para mejorarlos se encuentran los Transfersomas (o nanotransfersomas): formados por fosfolípidos, 10% de etanol, y un tensoactivo de cadena única que desestabiliza las bicapas lipídicas dando una mayor flexibilidad que el liposoma. O Etosomas (o nanoetosomas): nuevos potenciadores de lípidos que presentan fosfolípidos y una alta concentración de etanol (20-40%), la cual, hace que sean mucho más pequeños que los liposomas y con una mayor solubilidad de fármacos lipofílicos. (Jiménez., 2018)^c

- **Nanosuspensiones:** son dispersiones coloidales submicrónicas de partículas de drogas puras estabilizadas por surfactantes, polímeros, o su mezcla. Presentan mayor solubilidad y carga de fármaco, menos efectos secundarios, una producción sencilla, escalado fácil, y adaptabilidad universal para formular poco solubles o Nanoemulsiones: tienen excelente solubilidad y posible mejora de la permeabilidad, debido a que las pequeñas gotas provocan una gran relación superficie/volumen favoreciendo el contacto cercano con la piel. Además, la baja tensión superficial da una mayor adherencia y la fase de dispersión actúa como reservorio transportando fármacos con un mayor control. (Jiménez., 2018) ^d
- **Nanogeles:** son hidrogeles a nanoescala basados en redes poliméricas hidrofílicas o anfifílicas. Tienen una gran capacidad de carga, volumen interno ajustable, alta estabilidad, y se pueden conjugar en su superficie.
- **Parches:** se encuentran los comerciales o Transdermal Therapeutic Systems (TTS), y los asistidos. Los TTS evitan metabolismo primer paso, permiten dosis diarias más bajas, reducen frecuencia de dosificación, mantienen niveles sanguíneos o plasmáticos del fármaco dentro de la ventana terapéutica durante periodos prolongados de tiempo, prolongan la acción del fármaco, y reducen la dosis intra e inter paciente. Y entre los asistidos se observan los parches de microagujas que causan mucho menos dolor y daño tisular que una aguja hipodérmica por sus dimensiones micrométricas, además de no plantear problemas de seguridad porque si se

rompen en la piel se disuelven o degradan dentro de forma completa y segura. (Jiménez., 2018) ^e

- **Otros:** hidrogeles transdérmicos; muestran un patrón de liberación más sostenido y una mayor duración de la circulación con comportamiento pulsátil en la sangre además de niveles cerebrales más altos que la dispersión oral. Otro que se puede encontrar también es el gel de microemulsión.

Para mejorar la absorción en la administración dérmica, se utilizan casi las mismas estrategias que en el caso de la absorción transdérmica, entre las que se encuentran: nanogeles, hidrogeles, encapsulaciones (nanopartículas lipídicas sólidas, liposomas, ciclodextrinas, transfersomas...), parches, microemulsiones, y peel-forming. Las formas de dosificación de parches dérmicos (incluidos los transdérmicos) están disponibles en diferentes tipos: parche matricial (el principio activo se mezcla con un adhesivo y se recubre con una película de respaldo. La capa adhesiva de fármaco es aplicada directamente sobre la piel y sirve como medio para fijar este parche y como disolvente); y parche reservorio líquido (el fármaco se incorpora en un sistema de disolvente que se sostiene por una bolsa delgada la cual puede incluir una membrana permeable o semipermeable. La superficie está recubierta con un adhesivo para fijar la membrana a la piel a menudo llamada limitadora de la velocidad porque transfiere el fármaco hasta la piel).

Los métodos físicos favorecen la absorción de fármacos al modificar la permeabilidad de la piel temporalmente con la incorporación de corriente eléctrica, voltaje, calor, radiofrecuencia, campos magnéticos, vibración inducida por láser y ultrasonido. Se logra así incrementar el flujo de fármacos a través de la piel, a la vez que se permite mejorar más de 1000 veces la penetración de ciertos fármacos, entre ellos insulina, eritropoyetina e interferón.

Con la aplicación de las nuevas tecnologías de potenciación de la permeación, los fármacos administrados actualmente por la vía transdérmica pueden quedar fuera de los límites tradicionalmente conocidos, al modificarse la permeabilidad de la piel temporalmente. Por ejemplo, fármacos que exceden las propiedades límites fisicoquímicos para una adecuada absorción, con un peso molecular mayor de 500 Da. (Jiménez., 2018) ^f

Básicamente, los métodos físicos se aplican con el objetivo de:

- a) Promover la absorción de fármacos que normalmente no atraviesan la barrera cutánea (fármacos de alto peso molecular como pueden ser hormonas).
- b) Aumentar la permeación de aquellos fármacos que atraviesan en concentraciones subterapéuticas.
- c) Reducir los períodos de latencia de aquellos productos aplicados tópicamente.

Algunos de estos métodos son:

Ultrasonido: el principal cambio estructural observado en la piel tras la aplicación de ondas de sonido de baja frecuencia es la aparición de cavidades (cavitación) alterando la estructura del estrato córneo. Se ha demostrado que la aplicación de ondas de baja frecuencia (16- 20 kHz) mejora más de 1000 veces la penetración de ciertos fármacos, entre ellos insulina, eritropoyetina e Interferón.

Vibración inducida por láser: puede actuar generando lagunas en el estrato córneo.

Iontoforesis: consiste en la aplicación de pequeñas corrientes eléctricas (~ 0.5 mA/cm²) a través de electrodos. La corriente eléctrica actuaría como un transportador de los fármacos a través de las estructuras de la piel. Los mecanismos principales que conducen al incremento de la penetración son: repleción de iones, disminución de la resistencia de la piel aumentando la permeabilidad y electroósmosis. La eficiencia de la iontoforesis depende, básicamente, de las propiedades fisicoquímicas de las moléculas (polaridad, valencia) y de la interacción principio activo/formulación. (Diaz., 2017) ^a

Esta técnica relativamente nueva mejora la absorción percutánea, específicamente favorece la penetración de fármacos polares. La efectividad clínica de la iontoforesis ha sido reportada especialmente para formulaciones de anestésicos locales y fármacos antiinflamatorios. Existe la posibilidad, por lo tanto, para el desarrollo de una estrategia de diseño de profármacos, de sintetizar un transportador de un fármaco activo cargado para ser entregado por iontoforesis.

Considerando lo anterior, para asegurar una buena absorción transdérmica los principios activos deben de tener las siguientes características:

- Bajo peso molecular, de menos de 400 Dalton
- No iónicas
- Solubilidad en lípidos y agua
- Coeficiente de partición 1-3
- Elevada potencia farmacológica, dosis menores a 50 mg/día, 5 a 20 mg es lo apropiado
- Ausencia de propiedades irritantes para la piel
- Estable a temperatura ambiente

La primera etapa del proceso de penetración está representada por la liberación del principio activo, la cual es controlada por la formulación, siendo esta la primera etapa limitante del proceso. Una vez liberado de la formulación, el principio activo difunde hasta alcanzar la interfase de la piel, sitio en donde alcanza una fase estacionaria. La penetración del principio activo hasta la circulación sistémica involucra varios pasos, los cuales son:

- 1.-Disolución y liberación dentro y desde la formulación
- 2.-Partición en el estrato córneo
- 3.-Difusión a través del estrato córneo
- 4.-Partición desde el estrato córneo hacia la fase acuosa de la epidermis
- 5.-Difusión a través de la dermis

6.-Acceso a la circulación sistémica o tejidos circundantes

10. Reseña histórica

La aplicación de medicamentos a través de la piel mediante emplastos, ungüentos y linimentos se conoce desde la Grecia antigua, y fue Galeno quien desarrolló las formulaciones de crema fría (agua, cera de abejas, aceite de oliva) como vehículo para tratamientos tópicos. Hacia fines del siglo XIX surgió la idea de la impenetrabilidad de la piel a partir de observaciones de que medicamentos cuyos efectos tóxicos eran severos por vía oral, resultaban inefectivos si se los aplicaba sobre la piel. Por lo que se abandonaron los intentos de administrar tratamientos a través de la piel, excepto la aplicación de mercurio para tratar la sífilis. Esta teoría demoró hasta el siglo XX la concepción de la piel como un portal de penetración de fármacos. Más tarde Monash demostró que la capa córnea es la principal barrera para la penetración de fármacos y el dermatólogo inglés Vicker describió la capacidad de reservorio del estrato córneo, lo cual es un ejemplo de liberación controlada. El desarrollo de los sistemas transdérmicos ha incursionado en las áreas de la terapéutica, cosmeceútica, productos de venta libre y cuidado personal. Ahora no sólo se emplean para terapias sistémicas sino también para liberar productos en la piel o justo por debajo de ella, extraer fluidos para

diagnóstico, realizar tratamientos cosméticos odontológicos y aplicarse en superficies mucosas. (Diaz., 2017)^b

10.1 Las microagujas como forma farmacéutica

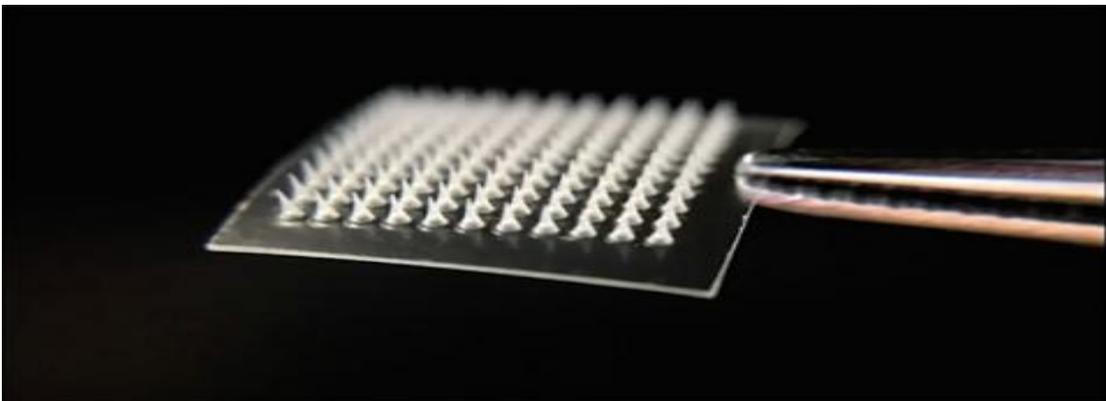
El primer Sistema Terapéutico Transdérmico fue ideado para la administración de escopolamina para controlar el mareo en los viajes. En la actualidad se aplica esta vía de administración a numerosos fármacos cuyo peso molecular y propiedades físico-químicas lo permiten.

De todas las formas farmacéuticas transdérmicas diseñadas para que el fármaco alcance la circulación sistémica, una de las más empleadas son los parches transdérmicos. Sin embargo, existen muchas limitaciones, fundamentalmente en cuanto al tipo de fármacos que pueden ser incorporados en este tipo de sistemas, y cuando se busca con los mismos un efecto sistémico. En este sentido, una de las alternativas más novedosas la constituye la tecnología de las microagujas, con tamaños del orden de unos cientos de μm , pensadas para usarse tanto solas (como sustitutas indoloras de la aguja hipodérmica) como dispuestas en un parche, que tras su colocación sobre la piel, son capaces de crear microporos que aumenten la permeabilidad y, en consecuencia, faciliten la penetración del compuesto activo en ellas formulado. La tecnología actual de las microagujas permite clasificarlas en diferentes tipos y materiales, en función del uso que se les

vaya a dar, de manera que en este trabajo se presentará una revisión de las mismas, su clasificación, así como una exposición de los estudios más avanzados, que hacen entrever que esta tecnología puede ser prometedora en un futuro no muy lejano. (Diaz., 2017) °

10.2 Definiciones

Las microagujas son un recurso conocido dentro del área de la tecnología farmacéutica como mínimamente invasivo (Figura 9). Son agujas que, adjuntas mediante diferentes formas a un polímero flexible, penetran en las capas superficiales de la piel, usando una vía intradérmica. Suelen tener una longitud de 100- 1000 μm y un diámetro de 200-300 μm , siendo adecuadas para penetrar el estrato córneo, que es la capa responsable de la acción de barrera de la piel. Deben de ser robustas, rígidas y puntiagudas, mientras que el sustrato que las sostiene (el parche) debe ser flexible para adaptarse a la piel y reducir el riesgo de



desprendimiento. (Bonet., 2015) ^d

Figura 8. Microagujas en soporte⁸

10.3 Antecedentes del desarrollo de las microagujas

El inicio de este tipo de sistemas se atribuye a Orentreich, que en 1995 utilizó una aguja tribiselada para el tratamiento de cicatrices deprimidas de la piel. Posteriormente, Fernandes utilizó un dispositivo en forma de sello redondo con pequeñas agujas incrustadas para rejuvenecimiento facial. En el 2000 Horst y Liebl desarrollaron un rodillo con microagujas para lograr la dermoabrasión; éste fue el antecedente directo de un dispositivo electrónico que utiliza microagujas dispuestas verticalmente para perforar la piel, permitiendo la formación de múltiples microperforaciones a una profundidad específica de la piel, reduciendo al mínimo el daño a la epidermis. Al ajustar la profundidad de penetración de la aguja es posible tratar diferentes áreas de la piel como contornos faciales y algunas zonas delicadas como el contorno de los ojos, nariz y región peribucal. El dolor que se ocasiona (Bonet., 2015) ^e es mínimo, por lo que se considera un tratamiento bien tolerado, requiriéndose en algunas ocasiones únicamente la aplicación de una crema anestésica.

10.4 Primeras formulaciones

La utilización de la piel intacta como zona para la administración de fármacos se conoce desde hace décadas, con el uso de los emplastes medicinales, que se

consideran el primer sistema de liberación transdérmica, aunque ya se había indicado su uso en la Antigua China. También se les conocía como cataplasmas, y suelen contener múltiples agentes, purificados y activos terapéuticamente. El paso de la medicina tradicional al desarrollo de los sistemas de liberación transdérmicos se produce a lo largo de la segunda mitad del siglo XX, cuando una serie de accidentes en laboratorios con manejo de fármacos activos sugieren que la piel no es constituye barrera impermeable como se pensaba.

De esta forma surgen los parches transdérmicos, con los que se pretende lograr la cesión del fármaco a velocidad constante; es decir, de acuerdo a una cinética de orden cero. De esta manera se trata de evitar las fluctuaciones de las concentraciones plasmáticas al administrar formas farmacéuticas convencionales, que podrían resultar en toxicidad, absorción impredecible o escasa eficacia.

10.5 Ventajas y desventajas como forma farmacéutica

Entre las ventajas que presenta la administración transdérmica se evitan las molestias al paciente y los efectos adversos de la vía intravenosa; se evita el metabolismo de primer paso hepático o intestinal posibles por otras vías, por ejemplo, la oral; se logran concentraciones plasmáticas más constantes y con menos fluctuaciones, el sistema es bien tolerado por el paciente y es posible cesar la administración del fármaco de inmediato, con solo retirar el sistema transdérmico. A continuación, se enlistan otras siguientes ventajas:

- **Administración cómoda y mejora del cumplimiento posológico:** son especialmente útiles en pacientes que presentan alguna dificultad en la toma de medicamentos por vía oral (problemas en la deglución, náuseas) o tienen dificultad en seguir/recordar la pauta posológica del medicamento de administración oral.
- **Reducción de la frecuencia y magnitud de la dosis y de los efectos secundarios.**
- **Utilizable para la administración de sustancias activas de vida media muy corta o con bajo índice terapéutico (concentración plasmática tóxica próxima a los niveles clínicos)**

Sin embargo, estos sistemas presentan una serie de condicionantes importantes: los fármacos que se pueden formular en los mismos deben tener un tamaño molecular pequeño ($PM < 1000 \text{ Da}$), afinidad por fases hidrófila y lipófila, bajo punto de fusión, elevada actividad intrínseca, que se administren a dosis bajas, corta semivida plasmática de eliminación, no inducir respuestas alérgicas y poder ser administrados por largos periodos de tiempo. Se enlistan las siguientes desventajas:

- **Reducido número de principios activos con posibilidad de atravesar la piel.**
- **Imposibilidad de incluir activos que requieran altos niveles plasmáticos, debido a la limitada absorción transdérmica.**
- **Aparición de reacciones alérgicas en la zona de administración provocada tanto por el material del cual está formulado el parche**

(irritación, eritema, dermatitis) o provocadas por el principio activo que incorpora, en cuyo caso podrán ser también localizadas en la zona de aplicación o incluso sistémicas. (Bonet., 2015) ^f

- Pueden resultar poco estéticos o incómodos en determinadas circunstancias o incómodos en situaciones (actividades que implican una alta sudoración, playa, piscina, etc.).

11. Tipos de microagujas

Algunos de los fármacos que se utilizan en este tipo de formas farmacéuticas son:

- **Nicotina para la deshabituación tabáquica.**
- **Anticonceptivos.**
- **Fármacos para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer (Rivastigmina por ejemplo).**
- **Fármacos para el tratamiento del Parkinson.**
- **Tratamiento hormonal durante la menopausia: la terapia hormonal sustitutiva utiliza, entre otros medicamentos, parches de estrógenos.**
- **Fármacos para el tratamiento de los trastornos producidos por la menopausia quirúrgica.**
- **Anestésicos (lidocaína) destinados a conseguir una anestesia cutánea tópica en procedimientos superficiales.**
- **Cinetosis, los ya clásicos parches de escopolamina.**

11.1 Clasificación en función a su biodegradabilidad

Las microagujas o elementos de perforación de estos sistemas, pueden estar fabricados con agentes poliméricos biodegradables. El fármaco se incluye en estos materiales y se va liberando progresivamente durante la degradación, permitiendo controlar la velocidad de penetración y posterior absorción.

Un ejemplo de este tipo de microagujas es el sistema MAT®, el cual está constituido por parches normales con adhesivo, provistos de microagujas biodegradables y vacunas. Después de su aplicación, las microagujas se disuelven en los fluidos intersticiales de la epidermis y liberan su contenido. TheraJect Inc. ha registrado dos modalidades con microagujas de 0,5 mm de longitud, DrugMAT® y VaxMAT®, para administración de vacunas.

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

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



Figura 9. Parche biodegradable⁹

11.2 Clasificación en función al tipo de carga del fármaco

En la siguiente tabla se resumen el diseño de las microagujas con su mecanismo de penetración, las ventajas y desventajas de estos.

Tabla 2. Diseño de microagujas

Diseño de microagujas	Características	Mecanismo de administración	Ventajas	Desventajas
Microagujas solidas	-Hechas de metal, silicón, titanio, vidrio o polímero.	Difusión percutánea del fármaco a través de los	-Fabricación de bajo costo para microagujas	-Las microagujas de silicio o metal implica

	-Estas se usan como pretratamiento, es decir, se aplican y retiran, posteriormente se aplica un parche transdérmico que contiene el fármaco.	microcanales creados en la piel. El suministro depende de la difusión del fármaco (vertical o lateral).	de polímero en material médico aprobado por la FDA. -Mejora la resistencia mecánica y proporciona inserción efectiva.	un proceso de fabricación complicado. -Riesgo de rotura dentro de la piel por silicio. -Proceso de aplicación en dos pasos -Residuos médicos después del uso
Microagujas recubiertas	Las microagujas recubiertas se insertan en la piel en un tiempo corto (aproximadamente 1 minuto), durante este	Administración intradérmica por recubrimiento directo con fármaco sobre microagujas sólidas, por lo	-Sin reservorio de fármacos adicional -Simple y fácil de usar	-La formulación y la técnica de recubrimiento es la clave del éxito. -Limitada capacidad de

	<p>tiempo el fármaco se disuelve en las capas de piel y después se retira.</p>	<p>tanto, la liberación es independiente de la difusión.</p>	<p>carga de fármacos (adecuada sólo para moléculas y vacunas altamente potentes) - Se debe asegurar que el fármaco recubierto se administra ya que la capa de este es fácil de caer cuando se inserta en la piel. - Residuos médicos después del uso</p>
--	--	--	--

Microagujas biodegradables	Las microagujas poliméricas son cargadas con fármaco durante el proceso de fabricación, posteriormente al insertarse se Biodegradan.	Después de la inserción, las puntas de la microagujas se biodegradan en las capas de la piel y libera el fármaco, el cual posteriormente se difunde fácilmente en la piel.	-Liberación de fármaco controlado -Sin desperdicios médicos después del uso -Los polímeros Biocompatible sy biodegradable s se pueden aplicar con seguridad. -Técnica de fabricación de micromoldeo simple y Económico.	-Capacidad limitada de carga de fármacos. -Solo para fármacos hidrófobos -Selección cuidadosa del material necesario para garantizar una liberación adecuada.
Microagujas hinchables	Los materiales de las matrices de microagujas	Difusión intradérmica del fármaco a	-Hecho de polímeros reticulados	-Residuos médicos después de

	<p>son polímeros reticulados. Las microagujas hinchables no contienen ningún fármaco, pero rápidamente absorben el líquido intersticial de la piel durante su inserción y así formar vías continuas de hidrogel. Tales microagujas resisten el cierre de los microcanales hasta que se eliminan totalmente, y la</p>	<p>través de los conductos de hidrogel de las microagujas hinchadas sólidas poliméricas, desde un depósito cargado con fármaco.</p>	<p>que no contienen ningún fármaco. -Fabricación adecuada en una amplia gama de tamaños de parches y geometrías de microagujas -Mayor entrega de carga útil que la microaguja recubierta y biodegradable -Liberación del fármaco controlada por la densidad de reticulación del</p>	<p>su uso.</p>
--	--	---	---	----------------

	<p>liberación controlada de fármaco se da a partir de la densidad de reticulación del sistema de hidrogel en lugar del estrato córneo.</p>		<p>sistema de hidrogel.</p>	
<p>Microagujas huecas</p>	<p>Para la inyección de fármacos en solución.</p>	<p>Microinyección intradérmica suministrando el fármaco en solución a través de microagujas huecas.</p>	<p>-Microaguja con un conducto central para el suministro de formulaciones líquidas. -Efecto inmediato -Más flexible</p>	<p>-Complicada y costosa técnica de fabricación -Resistencia mecánica reducida en comparación con microagujas sólidas, especialmente</p>

				<p>e cuando se fabrican con silicio</p> <ul style="list-style-type: none"> -Bloqueo de la aguja durante la inserción en el tejido cutáneo -Necesidad de regular el Caudal requerido (componente microfluídico) -Residuos médicos después del uso
--	--	--	--	---

12. Métodos de fabricación

Los métodos que se han adoptado para la fabricación de microagujas incluyen: grabado en húmedo, grabado con iones reactivos profundos, moldeo por

microinyección, grabado isotrópico, grabado isotrópico en combinación con grabado profundo y grabado húmedo respectivamente, grabado en seco, isotrópico y anisotrópico, fotolitografía, deposición de película delgada, corte con láser y proceso LIGA inclinado.

12.1 Grabado en húmedo

El grabado húmedo consiste en el empleo de soluciones que contienen gravantes en forma líquida, por lo común mezcla de ácidos, en concentración y temperatura controladas. Este proceso se caracteriza por ser altamente selectivo e isotrópico y los materiales a grabar pueden ser semiconductores, conductores o aislantes (Lopez., 2016) ^c.

El mecanismo de grabado húmedo consiste de tres pasos secuenciales a) los reactantes son transportados por difusión a la superficie de la oblea, b) las reacciones químicas ocurren en dicha superficie y c) los productos son removidos de la superficie por difusión. Por tal motivo este es un proceso completamente químico.

Existen dos métodos para realizar grabado húmedo

- a) **Por inmersión**, donde las obleas se introducen en las soluciones grabantes y mediante agitación mecánica se realiza la uniformidad del grabado y una velocidad de grabado constante.
- b) **Por rocío**, este método ha remplazado al de inmersión, ya que incrementa la velocidad de grabado por la incorporación constante de soluciones grabantes frescas a la superficie de la oblea.

Existen dos tipos de grabado húmedo:

a) Grabado húmedo anisotrópico.

En este tipo de grabado, los materiales se atacan mucho más rápido en una dirección que en otra. Se disminuye acusadamente la velocidad en los planos cristalográficos del silicio, en comparación con las velocidades de ataque en otros planos, algunos de los atacantes húmedos anisotrópicos típicos son: álcali-OH, EDP (etilen diamina) Cuando se ataca con KOH las velocidades relativas estimadas en los distintos planos cristalográficos son: 1 para (111), 400 para (100).

La velocidad de ataque de los materiales también es función de la composición química, la concentración y la temperatura de la solución atacante usada. No existe una ecuación que module la velocidad de ataque en función de estos parámetros, si se desea saber la velocidad de ataque hay que acudir a la experimentación. Los resultados son reproducibles una vez definidos los parámetros y tiempos de aplicación de las mezclas de ataque.

Grabado húmedo isotrópico.

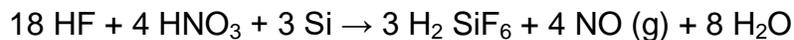
Este tipo de grabado es muy sensible a la agitación, lo cual hace de la repetitividad un problema. Usualmente se utiliza un atacante húmedo isotrópico típico es HNA (HF + HNO₃ + ácido acético).

Cada uno de los ácidos participantes en la mezcla HNA tiene una misión específica:

- HF Los F⁻ forman H₂SiF₆, es un compuesto soluble de silicio

- HNO₃. Oxida el silicio.
- Ácido acético. Menos polar que el agua (constante dieléctrica más pequeña en estado líquido), ayuda a prevenir la disociación de HNO₃. De este modo permite la formación de las especies directamente responsables de la formación de SiO₂.

A pesar de esto, la misma mezcla sin ácido acético es casi tan eficaz hasta que el NO₂ es reducido, para tiempos cortos de ataque. El ataque químico es complejo (debido a la oxidación catalítica del HNO₃), y la velocidad de ataque depende de la mezcla química y el dopado del silicio.



12.2 Grabado con iones reactivos profundos

El grabado profundo de iones reactivos (DRIE) es un proceso de grabado altamente anisotrópico que se utiliza para crear agujeros profundos con lados inclinados en obleas / sustratos, generalmente con relaciones de aspecto altas. Fue desarrollado para sistemas microelectromecánicos (MEMS), que requieren estas características, pero también se utiliza para crear poros para condensadores de alta densidad. En DRIE, el sustrato se coloca dentro de un reactor y se introducen varios gases. Los iones se aceleran y reaccionan con la superficie del material que se está grabando, formando otro elemento gaseoso. Esto se conoce como la parte química del grabado con hierro reactivo. También hay una parte física, si los iones tienen suficiente energía, pueden eliminar átomos del material para grabarlos sin reacción química. DRIE es una subclase especial de RIE. Hay

dos tecnologías principales para DRIE de alta velocidad: criogénica y Bosch, aunque el proceso de Bosch es la única técnica de producción reconocida.

(Murillo., 2015) ^a



Figura 11. Equipo para grabado por ion reactivo¹¹

12.3 Moldeo por microinyección

Las matrices de microagujas pueden fabricarse por micromoldeo, proporcionando un molde que tiene una microdepresión que define la superficie de la microaguja, posteriormente se llena la microdepresión con el material de moldeo y de esta forma se obtiene la microaguja. El principio o principios activos pueden incluirse en la composición de las microagujas moldeadas.

Los capilares utilizados habitualmente en esta técnica son capilares con un diámetro interior de, por ejemplo, 100-300 μm y diámetros exteriores de 200-500 μm . Además, deben ser adecuados para la entrega de la formulación en forma de gotas individuales cuyo diámetro puede ser menor, igual o mayor que la abertura de la cavidad de la aguja. (Murillo., 2015) ^b

12.4 Grabado Isotrópico

Existen dos variantes principales de esta técnica, el grabado isotrópico en combinación con grabado profundo y el grabado húmedo. En ambas técnicas el fondo de la oblea es atacado y grabado mediante un proceso de ion reactivo profundo para definir la geometría de la aguja; posteriormente una capa de óxido se deposita en el fondo y en partes de la superficie del molde de silicio, después ambas porciones son unidas por presión.

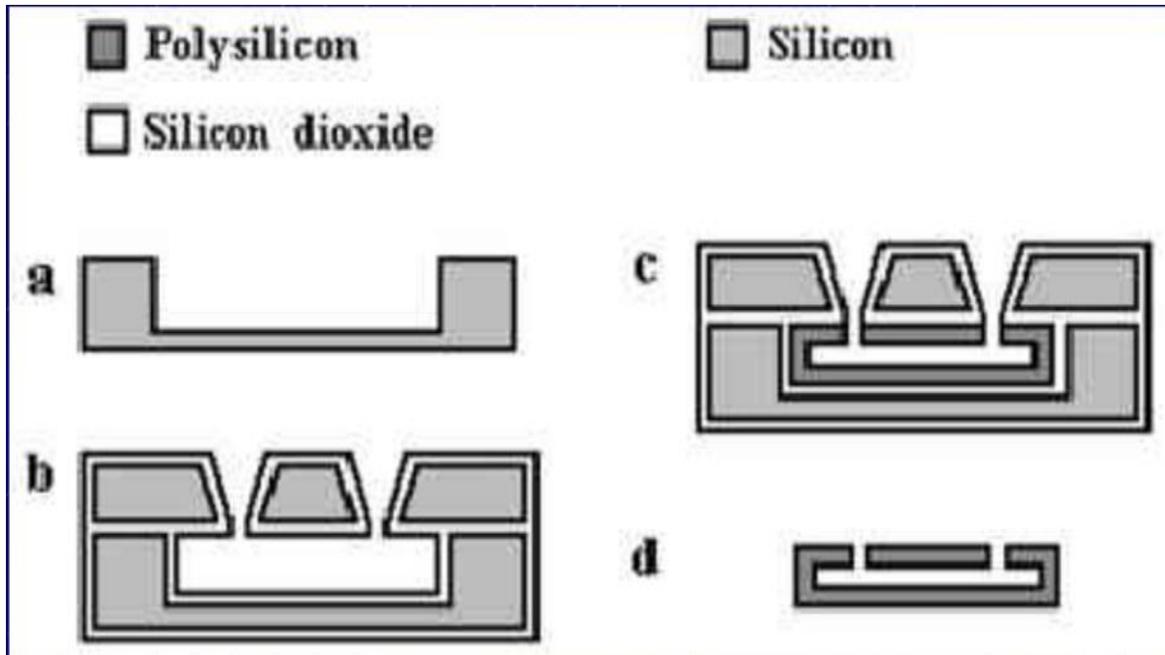


Figura 12. Fabricación de microagujas con iones reactivos¹²

12.5 Grabado en seco, isotrópico y anisotrópico

Para grabar microagujas se requiere de técnicas de grabado con alta resolución. La técnica de grabado seco cumple con esta y otras características que permiten el desarrollo y avance de la tecnología, ya que, además de realizar una transferencia fiel de los patrones definidos, realiza un grabado direccional independiente de la orientación cristalográfica del sustrato. Esta técnica proporciona además un excelente control en el perfil de grabado, alta velocidad de proceso y superficies suaves después del grabado.

El grabado seco, además, incluye diferentes mecanismos para que una superficie sólida sea grabada; físicamente mediante el bombardeo de iones, químicamente

por las reacciones de especies reactivas en la superficie, o por la combinación de ambos mecanismos.

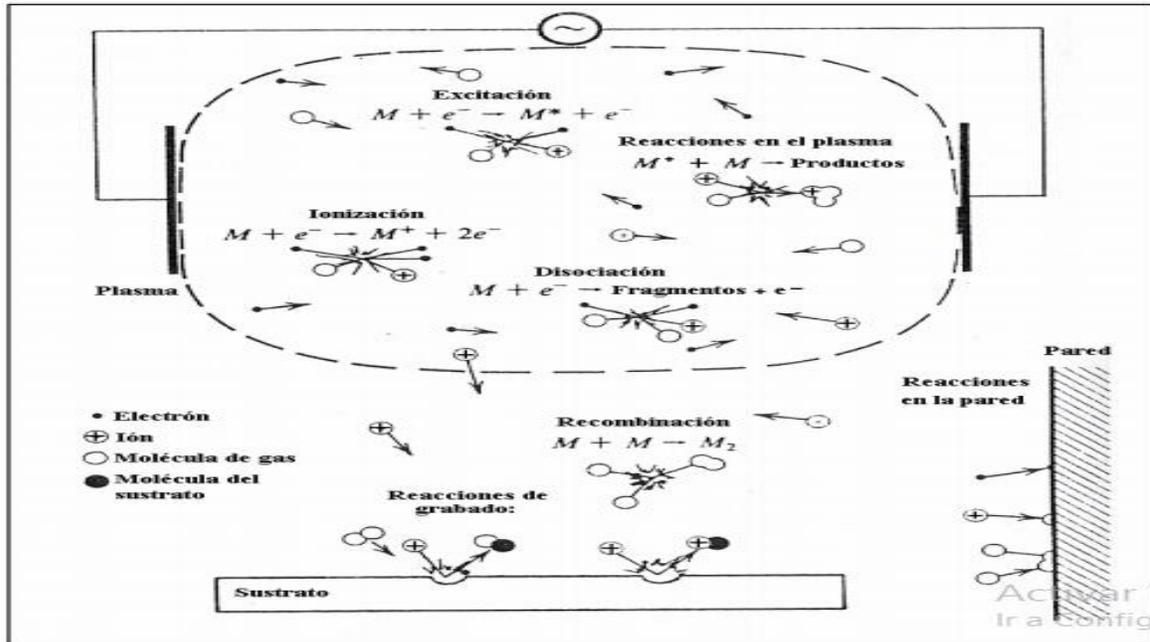
El grabado en seco, también se conoce como grabado asistido por plasma, ya que para grabar un material es posible el uso de la energía contenida en algún tipo de partículas energéticas, tales como: especies neutras, radicales, iones, electrones, fonones y fotones.

Actualmente existen dos tipos de grabado con plasma: grabado anisotrópico y grabado isotrópico. Las diferencias entre el grabado anisotrópico y el isotrópico tienen que ver con la forma en la que realizan el grabado por debajo de la máscara de grabado. En el grabado anisotrópico el grabado con plasma es perpendicular a la superficie y se lleva a cabo en una dirección, mientras que en el grabado isotrópico el grabado con plasma ocurre en todas las direcciones. Tanto el grabado anisotrópico como el grabado isotrópico se pueden realizar con los sistemas de plasma a baja presión de Thierry.

Al colocar electrodos en ambos lados del objeto que se va a grabar, los iones rebotan de un electrodo a otro bombardeando la superficie del material en un ángulo perpendicular. Esto evita el redondeamiento del grabado que ocurre en el grabado isotrópico.

El grabado anisotrópico es favorecido por la componente física, más que por la química del proceso, esto se debe a que es posible dirigir verticalmente partículas altamente energéticas hacia la superficie del sustrato, colisionando con ella para realizar grabado direccional. (Murillo., 2015) °

Los plasmas están llenos de portadores móviles, lo que lo hace ser un conductor.



Siendo un conductor, el interior del plasma está a un potencial eléctrico uniforme.

Figura 13. Grabado asistido por plasma¹³

12.6 Fotolitografía

La fotolitografía es un método para fabricar estructuras de microagujas usando litografía por nanoimpresión y fotolitografía. El invento está específicamente descrito como un método de fabricación de microagujas creando estructuras de micromolde hechas de un material fotorresistente o PDMS, y (Murillo., 2015)^d en algunos casos usando una capa de sacrificio o protección para facilitar la separación de la capa de sustrato. En resumen, la técnica consiste en los siguientes pasos:

- Primero se proporciona un sustrato que incluye una gran variedad de microestructuras;
- Se reviste el sustrato con una capa de un primer material moldeable que toma la forma negativa de las microestructuras, y lo endurece.
- Después se separa el primer material moldeable endurecido del sustrato creando un micromolde.
- Enseguida se aplica un segundo material moldeable sobre el micromolde, permitiendo que se endurezca usando un procedimiento de litografía por nanoimpresión, para después separarlo del micromolde, creando con ello una estructura de microagujas.

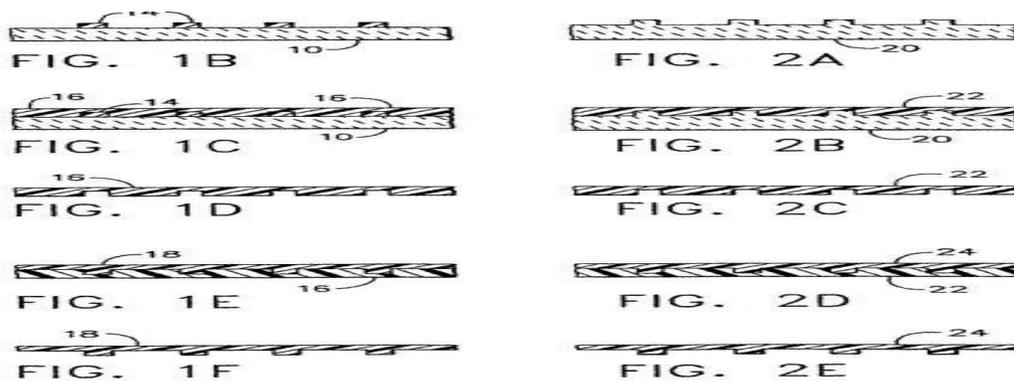


Figura 14. Método de fabricación de microagujas por fotolitografía¹⁴

En la fotolitografía, un polímero se expone a luz ultravioleta a través de una máscara binaria, consiguiendo modificar químicamente ciertas regiones del polímero, modificación que es aprovechada para una remoción selectiva del material.

12.7 Deposición de película delgada

Las técnicas de preparación de capas utilizadas en el laboratorio están basadas en la deposición física o química de películas delgadas a partir de una fase de vapor ('physical vapour deposition' o PVD y 'chemical vapour deposition' o CVD, respectivamente).

En ambos casos, las técnicas están basadas en la formación de un vapor del material a depositar, con objeto de que el vapor se condense sobre la superficie del sustrato formando una capa delgada. (Murillo., 2015) ^e Generalmente el proceso ha de realizarse en vacío o en atmósfera controlada con objeto de evitar la interacción del vapor con la atmósfera del aire.

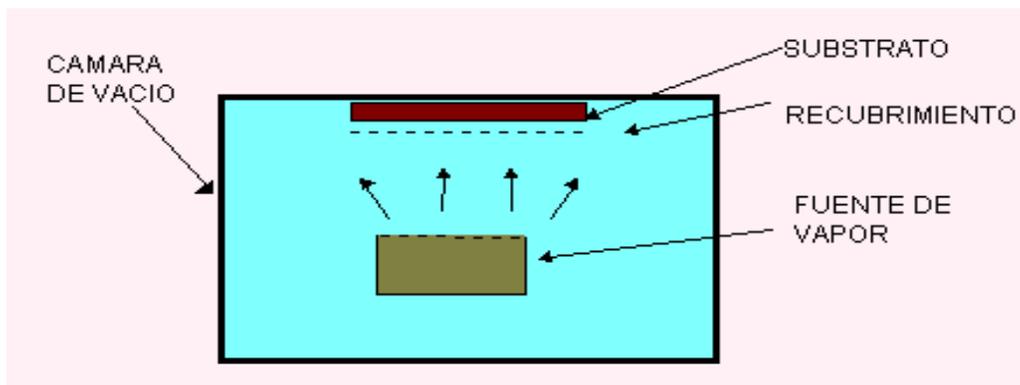


Figura 15. Esquema del proceso deposición en capa delgada¹⁵

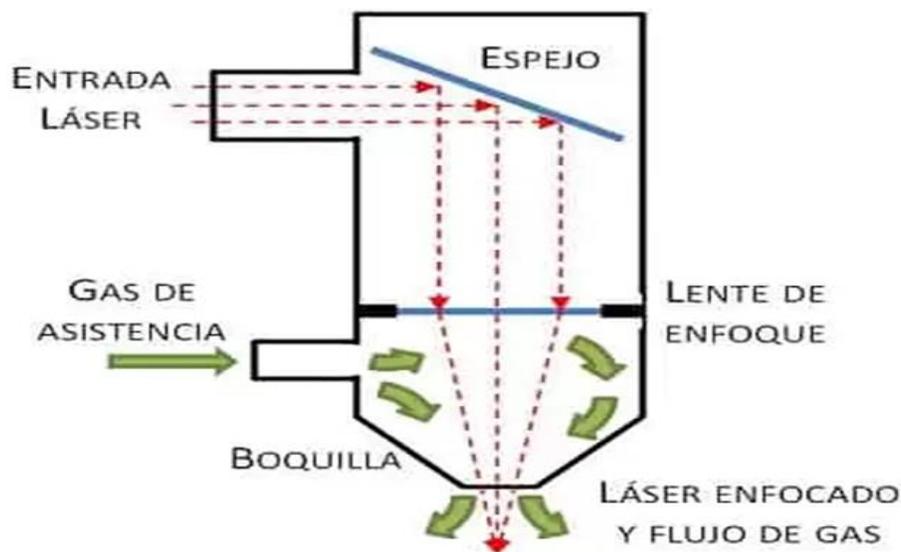
En las técnicas físicas (PVD), se parte de un material sólido que se convierte en vapor mediante calentamiento (evaporación) o bombardeo con iones energéticos. El material en forma de vapor termina condensándose sobre la superficie del sustrato en forma de capa delgada.

En las técnicas químicas (CVD), se parte directamente de gases (a veces en forma líquida que pasan a estado de vapor) los cuales mediante reacción dan un producto nuevo que se condensa en forma de película delgada sobre el sustrato.

Una diferencia esencial entre las técnicas de PVD y de CVD es que en las primeras el material a depositar ya existe (en forma de sólido) mientras que en las segundas el material no existe previamente: se sintetiza mediante una reacción en fase vapor.

12.8 Corte con láser

El uso de la tecnología Laser se ha incrementado en los últimos años debido a su versatilidad. La tecnología láser muestra importantes ventajas en aquellos campos en los que se requieren cortes precisos, con los mínimos residuos químicos o



metalúrgicos en los productos finales,

Figura 16. Boquilla de cortadora laser¹⁶

12.9 Proceso LIGA inclinado

En la década de 1980 un equipo del Centro de Investigación Nuclear de Karlsruhe en Alemania, desarrolló un nuevo proceso llamado LIGA, acrónimo de Lithographie, Galvanoformung, Abformung (Litografía, electroformación y moldeado). Consiste en fabricar un molde grueso de fotorresina con rayos X y rellenarlo con metal. Este proceso es importante en la fabricación de microsistemas, ya que permite la obtención de diseños con una alta relación de aspecto, grandes profundidades, precisiones laterales elevadas y rugosidades muy pequeñas.

Finalmente es importante mencionar que actualmente se utilizan impresoras en 4D para fabricar microagujas, aunque esta tecnología aún se encuentra en desarrollo y se están realizando estudios para asegurar su eficiencia y seguridad.

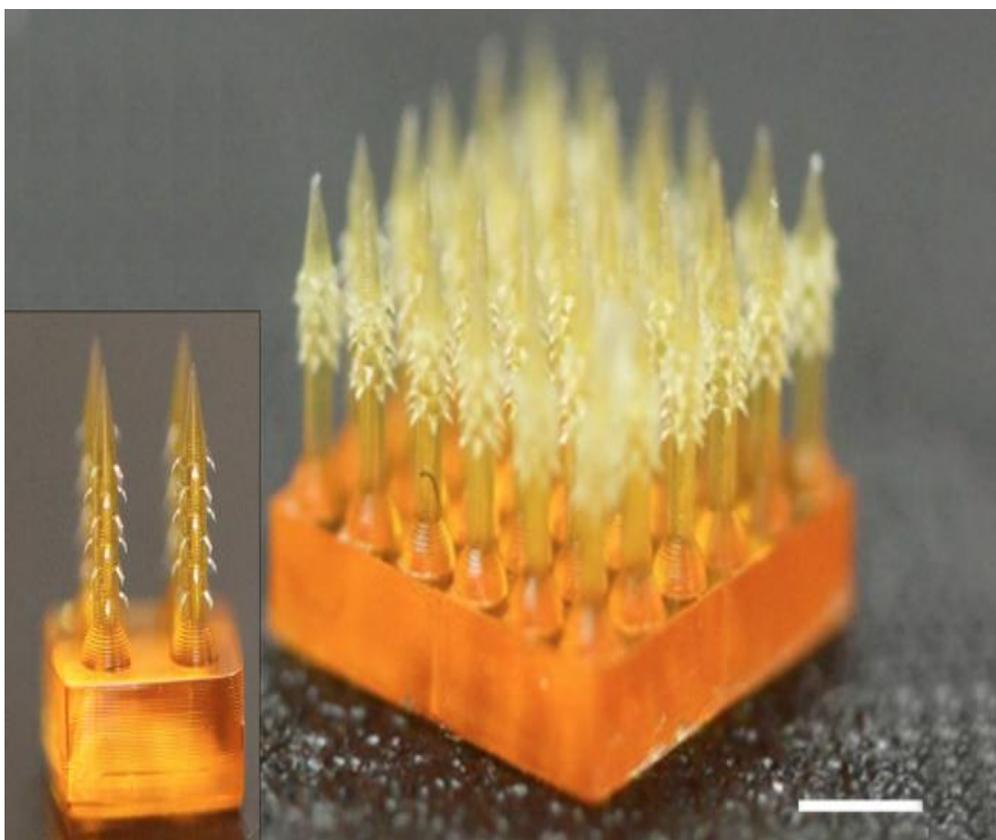


Figura 17. Microagujas impresas en 4D¹⁷

13. Métodos de caracterización

Los métodos de caracterización son esenciales para la aprobación de los lotes producidos, muchas de estas pruebas se encuentran descritas en las farmacopeas, y permiten demostrar que los procesos de fabricación fueron

adecuados para cumplir los estándares necesarios, obteniéndose así productos seguros para los pacientes.

13.1 Homogeneidad de contenido

La uniformidad de contenido se define como el grado de homogeneidad en la cantidad de principio activo de las unidades de dosificación. La unidad de dosificación está constituida por una forma farmacéutica monodosis o la fracción a administrar de una forma farmacéutica multidosis provista de un sistema dosificador.

Esta prueba se fundamenta en que la forma farmacéutica a utilizar contiene la cantidad de principio activa indicada en el empaque, esto es para asegurarse que no existe un exceso de principio activo o en su contrario una deficiencia que no permita alcanzar los efectos terapéuticos deseados. (Almaza., 2017) ^b

La forma en que se realiza esta prueba depende del principio activo y sus propiedades, ya que puede realizarse por espectroscopia U.V o por HPLC, en general se haría lo siguiente:

- Se pesan 10 parches con microagujas y se calcula la cantidad teórica del principio activo que deben de contener.
- Cada una de estas muestras debe de disolverse en un solvente afín al principio activo hasta que se obtenga una mezcla homogénea.
- De cada una de estas muestras se deben de preparar alícuotas más pequeñas debido a la sensibilidad del método y que estos datos se

encuentren dentro de la curva de calibración que se prepara previamente con un estándar del principio activo.

- Cada muestra debe de ser medida en el espectrofotómetro a una Lambda adecuada, donde el principio activo absorba y realizar una interpolización a la curva patrón, obteniendo el resultado y mediante el cálculo de valor de aceptación se aprueba o rechaza el lote.

13.2 Estudio de liberación del fármaco

Esta prueba se fundamenta en que el principio activo debe de liberarse en un cierto periodo de tiempo establecido por la Farmacopea local.

Para este estudio se toman 6 parches con microagujas y se pesan, estos parches se adaptan a un aditamento cubierto (Almaza., 2017) ° de teflón que deja expuesta una cara del parche expuesta al medio de disolución, en el fondo del vaso.

Como medio de disolución se pueden utilizar 500 mL de buffer de fosfatos con un pH de 5.5, (es el pH que comprende la piel), a una temperatura de 37 ± 0.5 C° y



Figura 18. Aparato 5 USP¹⁸

13.3 Estudios de absorción percutánea *in vitro*

Esta prueba se fundamenta en que el principio activo debe ser capaz de atravesar la piel para asegurar su absorción,

Los estudios de permeación *in vitro* se realizan usando celdas de difusión de Franz con su respectivo compartimento receptor. Puede utilizarse como membrana entre ambos compartimentos piel abdominal humana obtenida de lipectomías, tratada previamente. Las microagujas se colocan sobre la piel, el compartimento receptor se llena con una solución amortiguadora HEPES de pH 7.4 o algún otro medio biorrelevante. Todo el montaje de las celdas se coloca en un agitador magnético multiplaza con control de temperatura para mantener esta lo más similar a la temperatura corporal. La solución del compartimento receptor se mantiene en agitación continua usando una barra magnética; la temperatura se fija a 37°C. La toma de muestras puede realizarse a diferentes tiempos y posteriormente se lleva a cabo la cuantificación del principio activo en cada muestra mediante espectrofotometría UV-Vis a una λ adecuada. Las

cantidades acumuladas de fármaco por centímetro cuadrado de los parches se grafican en función del tiempo para obtener los perfiles y los parámetros correspondientes de los estudios de difusión. (Almaza., 2017) ^d

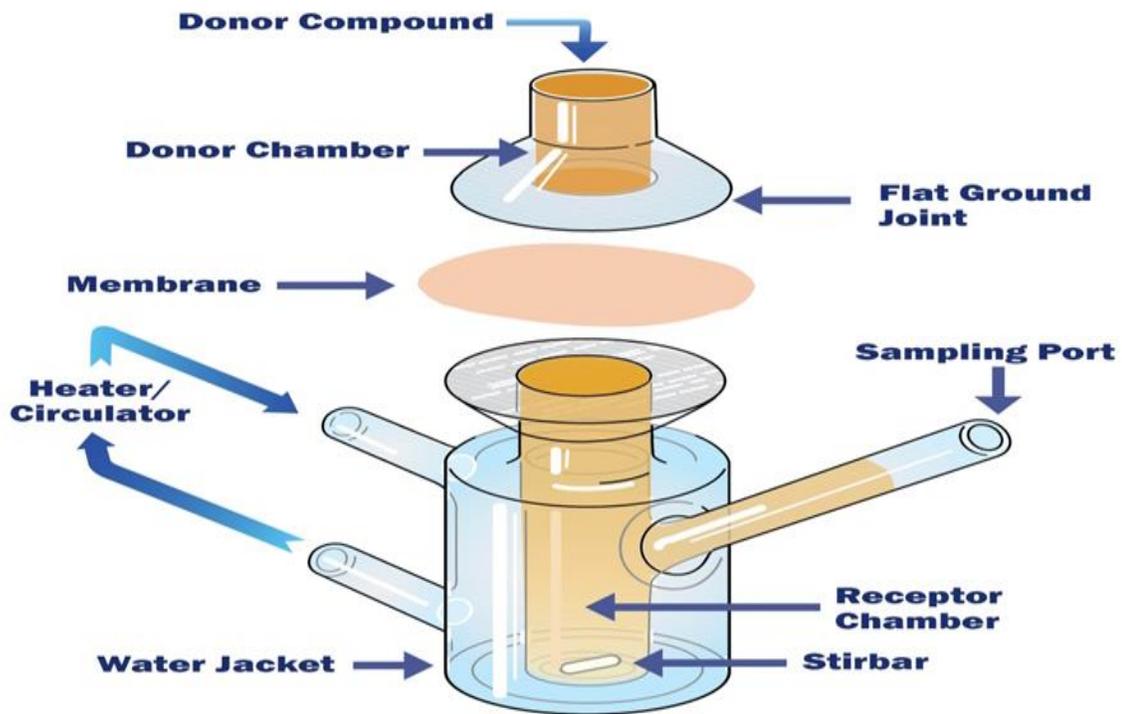


Figura 19. Esquema de una celda de Franz¹⁹

13.4 Dimensiones

Esta prueba se fundamenta en que el soporte de las microagujas debe cumplir con las dimensiones adecuadas para la zona del cuerpo en la que se colocará, así como para su correcto acondicionamiento. Es importante mencionar que los



sistemas pueden ser de diferentes formas geométricas, (circulares o cuadradas), y que también se debe de medir el grosor del parche, ya que si este tiene un grosor elevado el principio activo no se podrá liberar a la velocidad deseada o en casos extremos no liberarse. Para esta prueba se suelen tomar 10 piezas al azar del lote y medirlas con un calibrador digital. (Almaza., 2017)

Figura 20. Calibrador digital²⁰

13.5 Bioadhesión

Esta prueba se fundamenta en que el parche con microagujas debe de adherirse a la zona de aplicación, y resistir los movimientos de fricción con la ropa sin despegarse de la zona, considerando la aplicación del sistema con una fuerza mínima establecida por el fabricante.

La prueba se realiza en el antebrazo de voluntarios sanos, sin tratamiento farmacológico o cosmético previo de por las menos 12 horas.

Los voluntarios se colocan el parche con microagujas y después apoyan el antebrazo en la parte baja de un texturómetro, en ese momento se inicia el descenso de la sonda cilíndrica del texturómetro (cilindro perplex) a una velocidad fija, por ejemplo, de 2 mm/s, hasta entrar en contacto con el parche. Finalmente, el parche se remueve a una velocidad definida, midiéndose la fuerza necesaria para retirarlo de la piel. (Almaza., 2017) ^e



Figura 21. Evaluación de la bioadhesión de los parches transdérmicos realizada en un texturómetro Brookfield CTB Texture Analyzer²¹

13.6 Bioadhesión poshumectación

Se fundamenta en que la adhesión del parche no debe cambiar, aunque este se humedezca con el sudor del paciente.

El procedimiento es similar a los estudios de bioadhesión, la diferencia consiste en hidratar el parche transdérmico con un atomizador a una distancia de 30 cm con agua desionizada 10 minutos antes de realizar la prueba.

9gM9&BExNC

13.7 pH superficial

Esta prueba se fundamenta en que el pH debe de ser adecuado para la piel para evitar su irritación, además de que no debe de cambiar con el sudor humano o la humedad, ya que esto podría causar la inestabilidad química de los componentes de la formulación.

Para ejecutar la prueba, se coloca un volumen pequeño de agua destilada, por lo regular uno 500 μ L sobre cada unidad de prueba, 10 unidades en total. Posteriormente se deja transcurrir un tiempo de 2 minutos y finalmente se determina el pH de las muestras con ayuda de una tira reactiva.

13.8 Porcentaje de constricción

Esta prueba se fundamenta en que el parche no debe de cambiar sus dimensiones conforme pasa el tiempo ya que esto puede hacer que el área de aplicación se modifique y con ello el régimen de dosificación.

Para esta prueba se toman 10 unidades, se mide su longitud a tiempo inicial, a los 30 minutos de haberlos cortado y a los 7 días. Los parches deben de mantenerse expuestos al medio ambiente, posteriormente se calcula el porcentaje correspondiente a la disminución en el diámetro de los parches, empleando la siguiente fórmula:

$$\% \text{Constricción} = (D1 - D2 / D2) * 100$$

Donde, D1 es la medición inicial y D2 la medición final. El resultado obtenido corresponde al porcentaje de constricción. (Almaza., 2017) ^f

13.9 Resistencia a la ruptura

Esta prueba se realiza empleando un texturómetro, por ejemplo, el modelo (Brookfield CTB Texture Analyzer) que cuenta con una celda de carga de 4500g. Para ello, se cortan 10 tiras de película de 2 x 6 cm, cada una de estas se sujeta a un par de pinzas en la parte inferior y superior del texturómetro. La velocidad del ensayo es variable, pero comúnmente se utilizan velocidades de pre ensayo de entre 2 mm/s, a 0.5 mm/s. Se usan una fuerza de tensión desde los 6.0 g y distancias máximas de separación de 100 mm, determinándose la fuerza a la cual el sistema se rompe.

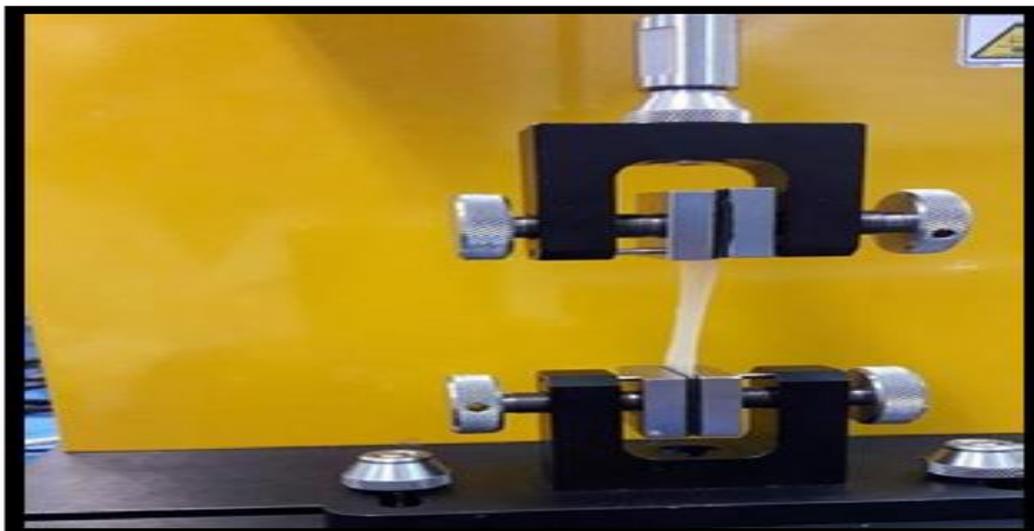


Figura 22. Evaluación de la resistencia a la ruptura de los parches transdérmicos realizada en el texturómetro Brookfield CTB Texture Analyzer²²

13.10 Microscopía

Esta técnica permite observar la estructura de las microagujas y revisar que se encuentren con la forma adecuada.

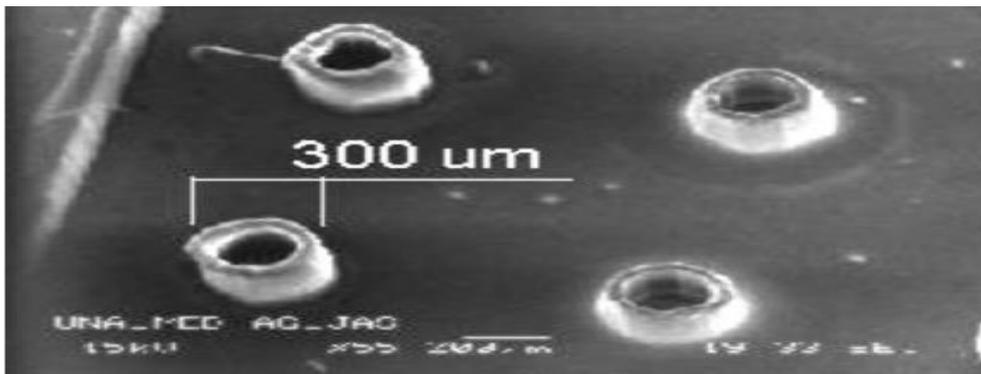


Figura 23. Microagujas observadas bajo microscopio²³

14. Conclusiones

- **Se establecieron los retos que representa la absorción de fármacos por la vía transdérmica.**
- **Se detalló la importancia de las microagujas como forma farmacéutica.**
- **Se describieron los métodos más importantes para la fabricación de microagujas como formas farmacéuticas.**
- **Se describió la fisiología de la piel.**
- **Se enlistaron los retos y las estrategias para promover la absorción transdérmica.**
- **Se presentaron las estrategias de clasificación de las microagujas.**
- **Se enlistaron los principales métodos de fabricación de microagujas.**
- **Se indicó la importancia de los métodos más utilizados para la caracterización fisicoquímica de microagujas farmacéuticas.**

15. Perspectivas

Actualmente las microagujas una opción sumamente interesante para dosificar moléculas de origen biotecnológico, los cuales presentan un crecimiento en el

mercado pronunciado, siendo esto una señal de que estos medicamentos cobrarán una relevancia aún mayor a corto plazo.

Es por este motivo que resulta fundamental investigar formas de fabricación más rápidas para las microagujas, que permitan a su vez, realizar estudios más rápidos y más seguros para crear nuevos tratamientos en el futuro para los pacientes, haciendo que estos tengan una mayor adhesión a los tratamientos médicos.

16. Anexo (Microagujas que se encuentran en estudios de fases clínicas)

- **Micro Needle Array-Doxorrubicin (MNA-D) en pacientes con linfoma cutáneo de células T (CTCL).**

La hipótesis del estudio es que la quimioinmunoterapia dirigida por MNA *in situ* con doxorrubicina es capaz de matar las células tumorales localmente y alterar el microambiente tumoral para inducir una respuesta sistémica duradera que proporcione inmunidad específica hacia el tumor. Por lo que el principal propósito de este estudio es probar un nuevo método de tratamiento experimental para CTCL, utilizando pequeños parches adhesivos (un aplicador de microagujas o MNA para abreviar), que tienen docenas de microagujas muy pequeñas cargadas con dosis extremadamente bajas de doxorrubicina. Por lo que otro objetivo de este estudio es probar la seguridad y eficacia de estos parches. ([University Of Pittsburgh., 2016](#))

Este estudio inició en enero del 2016 y se espera que termine en diciembre del 2022, los resultados finales no han sido publicados todavía.

- **Microagujas de pilocarpina para la inducción del sudor (PMN-SI).**

Una forma de diagnosticar fibrosis quística, es a través de pruebas realizadas en el sudor del paciente. El procedimiento para la recolección de muestras de sudor se llama prueba de sudor y la concentración de cloruro de sodio es el estándar de oro para el diagnóstico de fibrosis quística. Cuando la prueba del sudor se realiza

a pacientes en el laboratorio de un hospital, el método estándar utiliza una pequeña corriente eléctrica para facilitar la permeación de una pequeña dosis de pilocarpina hacia la piel del antebrazo, después de que el sudor se recoge para la prueba. Sin embargo, muchas personas no sudan lo suficiente durante la prueba utilizando el método estándar y es necesario realizar pruebas repetidas. Considerando lo anterior, un grupo de investigadores desea probar un nuevo método, que no utiliza ninguna corriente eléctrica, para aplicar el medicamento pilocarpina en la piel durante la prueba. ([Emory University., 2021](#))

Cada parche de microagujas (MN) contiene una serie de agujas sólidas, solubles en agua, de escala micrométrica que encapsulan el medicamento (pilocarpina). La forma de parche se puede colocar directamente sobre la piel. Este estudio se encuentra en fase de arranque, con fecha de inicio del marzo de 2021 y se espera terminar en febrero del 2022.

- **Trasplante de suspensión de la capa de células basales mediante el sistema Derma-rolling en el tratamiento de vitíligo.**

Para esta evaluación se buscaron pacientes adultos que presentaran una lesión estable de vitíligo segmentario y no segmentario.

Antecedentes: el mejor método para administrar por vía transepidérmica células aisladas (melanocitos) no ha sido definido. Como parte de los posibles tratamientos, se han realizado numerosos estudios con microagujas aplicadas en piel humana "ex vivo". Esta técnica provocó muchas fisuras verticales finas en la

zona epidermodermal con una profundidad variable con respecto a la longitud de las agujas. De esta forma se planteó la hipótesis de que el uso de microagujas sobre un soporte con forma de rodillo “dermoroller” con una longitud de aguja de 0,2 mm podría ofrecer un método simple, mínimamente invasivo e indoloro para el trasplante de melanocitos.

Así, el objetivo principal del estudio es demostrar la eficacia del uso del dermaroller con una longitud de aguja de 0,2 mm, en el trasplante de una suspensión de células basales en la epidermis con vitíligo despigmentada.

Actualmente este estudio está en proceso y ha planteado como objetivos secundarios:

1. Evaluar el efecto del uso del dermaroller solo sobre la lesión de vitíligo.
2. Si el trasplante tiene éxito, evaluar la duración necesaria para obtener una buena coalescencia y repigmentación completa de la lesión de vitíligo.

- **Evaluación de la eficacia de las microagujas en el tratamiento de la alopecia androgénica.**

La alopecia androgénica es la alopecia no cicatrizante más común en todo el mundo. Su tratamiento está limitado a pocas opciones terapéuticas y quirúrgicas. Regularmente el costo de este último resulta prohibitivo para muchos. Por esta razón se han propuesto varias modalidades nuevas como tratamiento, a saber, microagujas y plasma rico en plaquetas.

Se ha demostrado que el tratamiento con microagujas es capaz de promover la expresión de factores de crecimiento del cabello que pueden mejorar o estimular el crecimiento de los pelos miniaturizados. También se ha demostrado que aumenta la absorción de productos tópicos de manera significativa. El mecanismo exacto de acción todavía se está investigando. ([Endymed., 2015](#))

En este estudio se evalúan las lesiones causadas por la alopecia utilizando fotografías globales y recuentos de cabello, entre las semanas cuatro y doce después de iniciado el tratamiento. Los pacientes recibirían agujas una vez a la semana tras la aplicación de un anestésico tópico (5% EMLA). Si en la sexta semana hay un recrecimiento significativo (> 30%), se realizará la punción total de la lesión.

Este estudio inicio en 2015 y tiene fecha de término en el 2017, actualmente su estado es desconocido.

- **Eliminación de líquido transdérmico**

El estudio propuesto busca explorar la posibilidad de incrementar significativamente la tasa de éxito (actualmente del 28%) en la eliminación de líquido transdérmico clínicamente significativo (TFR) en pacientes con insuficiencia cardíaca.

La sobrecarga de líquidos resulta angustiada y es particularmente frecuente en pacientes con enfermedades renales y cardíacas. Debido a la incapacidad del paciente para extraer el exceso de desechos y agua, estos se acumulan. Tal

exceso de líquido y las toxinas deben eliminarse con diuréticos en dosis altas (comprimidos o inyecciones) o mediante diálisis frecuente. El tratamiento con diuréticos es eficaz inicialmente en algunos pacientes, pero está plagado de riesgos y efectos secundarios. El líquido retenido y los desechos se alojan principalmente en el compartimento extracelular (líquido intersticial o tisular) y ejercen efectos deletéreos sobre funciones celulares. Gran parte de este exceso de líquido se acumula de forma relativamente superficial dentro de la piel, especialmente en las extremidades inferiores u otras partes dependientes del cuerpo generando edema. El objetivo principal de la investigación es determinar si el dispositivo TFR puede eliminar clínicamente volúmenes viables o relevantes de líquido por vía transdérmica en insuficiencia cardíaca avanzada y otras pacientes con edema significativo. El volumen "clínicamente viable" se define como la eliminación de 200 ml o más de líquido en una sesión de hasta 10 horas (o 0,43 ml / h por 1 cm² de área de piel tratado con microagujas). ([Cardiff University., 2016](#))

Este estudio se encuentra reclutando pacientes, iniciando en 2020 y terminando en 2022.

- **Seguridad, inmunogenicidad y aceptación de una vacuna contra la influenza, administrada a través de un parche de microagujas (TIV-MNP 2015). Un estudio de fase clínica 1, aleatorio, parcialmente ciego y controlado por placebo**

Este estudio, realizado en la Universidad de Emory incluyó a adultos inmunocompetentes de Atlanta, GA, EE. UU. Con una edad de entre 18 a 49 años, sin experiencia en la vacuna contra la influenza 2014-15 y sin trastornos

dermatológico significativos. Los participantes fueron asignados al azar (1: 1: 1: 1) a cuatro grupos y recibieron una dosis única de vacuna antigripal inactivada: (fluvirina: 18 µg de hemaglutinina por cepa de vacuna H1N1, 17 µg de hemaglutinina por cepa de vacuna H3N2 y 15 µg de hemaglutinina por cepa de vacuna B) (1) por parche de microagujas o (2) por inyección intramuscular, o recibió (3) placebo por parche de microaguja, o recibió una dosis única de (4) vacuna antigripal inactivada mediante un parche de microagujas autoadministrado por los participantes del estudio ([Manchester University Nhs Foundation Trust., 2020](#)).

Debido a la naturaleza del estudio, los participantes no estaban cegados al tipo de método de vacunación (es decir, parche de microagujas versus inyección intramuscular). Como resultado preliminar de este estudio, se obtuvo que la producción de anticuerpos es robusta y los anticuerpos generados responden adecuadamente.

- **Dermoabrasión con microagujas**

La dermoabrasión con microagujas o microdermoabrasión es un procedimiento que permite la formación de miles de canales microscópicos a través de la epidermis con el objeto de estimular la neoformación de colágena, o bien, permitir el uso de diferentes elementos terapéuticos que pueden administrarse a través de estos microcanales. ([Assiut University., 2020](#)).

La microdermoabrasión se ha utilizado en diversos problemas dermatológicos como diferentes tipos de cicatrices, entre ellas, las cicatrices ocasionadas por el

acné, y además en otras afecciones como las estrías cutáneas, melasma, lesiones pigmentarias, rosácea, alopecia y fotoenvejecimiento.

17. Bibliografía

a.-Rojas Mena A.A, (2017).*Avances en tecnología farmacéutica: Parches transdermicos de microagujas*. Trabajo fin de grado. Universidad Complutense. pp (3-6)

b.- -Rojas Mena A.A, (2017).*Avances en tecnología farmacéutica: Parches transdermicos de microagujas*. Trabajo fin de grado. Universidad Complutense. pp (9-13)

c.- -Rojas Mena A.A, (2017).*Avances en tecnología farmacéutica: Parches transdermicos de microagujas*. Trabajo fin de grado. Universidad Complutense. pp (9-13)

d.- -Rojas Mena A.A, (2017).*Avances en tecnología farmacéutica: Parches transdermicos de microagujas*. Trabajo fin de grado. Universidad Complutense. pp (9-13)

Ganem Rondero A, (2011). *¿Qué sabe Ud. acerca de la vía de administración transdérmica?*. Laboratorio de Posgrado en Tecnología Farmacéutica Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán, UNAM. pp (3-7)

a.-Anguino Almaza E, (2017). *Desarrollo, Caracterizacion fisicoquímica y estudios de penetración in vitro a través de piel humana de Losartan Potasico formulado en*

parche transdermico usando microagujas como promotor físico. Trabajo fin de grado. Facultad de Estudios Superiores Cuatitlan. pp (13-19)

b.- Anguino Almaza E, (2017). Desarrollo, Caracterizacion fisicoquímica y estudios de penetración in vitro a través de piel humana de Losartan Potasico formulado en parche transdermico usando microagujas como promotor físico. Trabajo fin de grado. Facultad de Estudios Superiores Cuatitlan. pp (13-19)

c.- Anguino Almaza E, (2017). Desarrollo, Caracterizacion fisicoquímica y estudios de penetración in vitro a través de piel humana de Losartan Potasico formulado en parche transdermico usando microagujas como promotor físico. Trabajo fin de grado. Facultad de Estudios Superiores Cuatitlan. pp 72

d.- Anguino Almaza E, (2017). Desarrollo, Caracterizacion fisicoquímica y estudios de penetración in vitro a través de piel humana de Losartan Potasico formulado en parche transdermico usando microagujas como promotor físico. Trabajo fin de grado. Facultad de Estudios Superiores Cuatitlan. pp (75-77)

e.- Anguino Almaza E, (2017). Desarrollo, Caracterizacion fisicoquímica y estudios de penetración in vitro a través de piel humana de Losartan Potasico formulado en parche transdermico usando microagujas como promotor físico. Trabajo fin de grado. Facultad de Estudios Superiores Cuatitlan. pp (79-81)

f.- Anguino Almaza E, (2017). Desarrollo, Caracterizacion fisicoquímica y estudios de penetración in vitro a través de piel humana de Losartan Potasico formulado en parche transdermico usando microagujas como promotor físico. Trabajo fin de grado. Facultad de Estudios Superiores Cuatitlan. pp (81-83)

a.-Lopez Olvera S, (2016). *DESARROLLO DE FORMULACIONES TRANSDÉRMICAS II*. Trabajo de fin de grado. FACULTAD DE FARMACIA UNIVERSIDAD COMPLUTENSE. pp 4

b.- Lopez Olvera S, (2016). *DESARROLLO DE FORMULACIONES TRANSDÉRMICAS II*. Trabajo de fin de grado. FACULTAD DE FARMACIA UNIVERSIDAD COMPLUTENSE. pp (5-6)

c.- Lopez Olvera S, (2016). *DESARROLLO DE FORMULACIONES TRANSDÉRMICAS II*. Trabajo de fin de grado. FACULTAD DE FARMACIA UNIVERSIDAD COMPLUTENSE. pp 7

a.-Fernandez Jimenez D, (2018). *ÚLTIMOS AVANCES EN ABSORSIÓN DÉRMICA Y TRANSDÉRMICA*. Trabajo de fin de grado. FACULTAD DE FARMACIA UNIVERSIDAD COMPLUTENSE. pp 3

b.- Fernandez Jimenez D, (2018). *ÚLTIMOS AVANCES EN ABSORSIÓN DÉRMICA Y TRANSDÉRMICA*. Trabajo de fin de grado. FACULTAD DE FARMACIA UNIVERSIDAD COMPLUTENSE pp 4

c.- Fernandez Jimenez D, (2018). *ÚLTIMOS AVANCES EN ABSORSIÓN DÉRMICA Y TRANSDÉRMICA*. Trabajo de fin de grado. FACULTAD DE FARMACIA UNIVERSIDAD COMPLUTENSE. pp 5

d.- Fernandez Jimenez D, (2018). ÚLTIMOS AVANCES EN ABSORSIÓN DÉRMICA Y TRANSDÉRMICA.Trabajo de fin de grado. FACULTAD DE FARMACIA UNIVERSIDAD COMPLUTENSE. pp 5

e.- Fernandez Jimenez D, (2018). ÚLTIMOS AVANCES EN ABSORSIÓN DÉRMICA Y TRANSDÉRMICA.Trabajo de fin de grado. FACULTAD DE FARMACIA UNIVERSIDAD COMPLUTENSE. pp (6-7)

f.- Fernandez Jimenez D, (2018). ÚLTIMOS AVANCES EN ABSORSIÓN DÉRMICA Y TRANSDÉRMICA.Trabajo de fin de grado. FACULTAD DE FARMACIA UNIVERSIDAD COMPLUTENSE. pp (9-10)

a.-Cordoba Diaz M, (2017). *Desarrollo de Formulaciones Transdérmicas III*.Trabajo de fin de grado. . FACULTAD DE FARMACIA UNIVERSIDAD COMPLUTENSE. pp (3-5)

b.-Cordoba Diaz M, (2017). *Desarrollo de Formulaciones Transdérmicas III*.Trabajo de fin de grado. . FACULTAD DE FARMACIA UNIVERSIDAD COMPLUTENSE. pp (6)

c.-Cordoba Diaz M, (2017). *Desarrollo de Formulaciones Transdérmicas III*.Trabajo de fin de grado. . FACULTAD DE FARMACIA UNIVERSIDAD COMPLUTENSE. pp (7)

a.-Medina Murillo R, (2015) *Dermoabrasión con microagujas*. Articulo de revisión dermatológica. pp (26)

b.- Medina Murillo R, (2015) Dermoabrasión con microagujas. Artículo de revisión dermatológica. pp (27)

c.- Medina Murillo R, (2015) Dermoabrasión con microagujas. Artículo de revisión dermatológica. pp (27)

d.- Medina Murillo R, (2015) Dermoabrasión con microagujas. Artículo de revisión dermatológica. pp (28)

e.- Medina Murillo R, (2015) Dermoabrasión con microagujas. Artículo de revisión dermatológica. pp (28)

f.- Medina Murillo R, (2015) Dermoabrasión con microagujas. Artículo de revisión dermatológica. pp (29)

a.-Angel Allevato M, (2007) *Sistemas terapéuticos transdermicos*. pp (154-155)

b.- Angel Allevato M, (2007) *Sistemas terapéuticos transdermicos*. pp 156

c.- Angel Allevato M, (2007) *Sistemas terapéuticos transdermicos*. pp 157

d.- Angel Allevato M, (2007) *Sistemas terapéuticos transdermicos*. pp 158

a.-Bonet R, (2015) *Parches medicamentosos*. Artículo. pp (3-5)

b.- Bonet R, (2015) *Parches medicamentosos*. Artículo. pp (8-9)

c.- Bonet R, (2015) *Parches medicamentosos*. Artículo. pp (9-16)

d.- Bonet R, (2015) *Parches medicamentosos*. Artículo. pp (11-18)

e.- Bonet R, (2015) *Parches medicamentosos*. Artículo. pp 19

f.- Bonet R, (2015) *Parches medicamentosos*. Artículo. pp (22-25)

Sánchez Morsillo J, (2010) *DISPOSITIVOS MECÁNICOS UTILIZADOS EN SISTEMAS TRANSDÉRMICOS ACTIVOS.*

Ito Y, Maesa T, Fukushima K, Sugioka N, Takada K. *Permeation Enhancement of Ascorbic Acid by Self-Dissolving Micropile Array Tip through Rat Skin.* Chem Pharm Bull. 2010; 58(4): 458-63.

Bonet R, Garrote A, (2015) *Parches Medicamentosos.* Farmaci abierta. Vol 29 Num 5

NF Villarino, MF Landoni, (2006) *ADMINISTRACIÓN TRANSDÉRMICA DE FÁRMACOS: UNA ALTERNATIVA TERAPÉUTICA.* Cátedra de Farmacología. Facultad de Ciencias Veterinarias. Universidad Nacional de La Plata. CONICET.

a.-Anónimo. (2012). *Comprendiendo La Piel Estructura Y Función De La Piel.* Hamburgo: Eucerin. Disponible en: <https://www.eucerin.com.mx/acerca-de-la-piel/conocimientos-basicos-sobre-la-piel/estructura-y-funcion-de-la-piel#:~:text=sobre%20nuestra%20autoestima.,Estructura%20de%20la%20piel,est%C3%A1%20formada%20por%20varias%20subcapas.> [Consultado el 12-04-2021]."

b.-Anónimo. (2012). *Comprendiendo La Piel Estructura Y Función De La Piel.* Hamburgo: Eucerin. Disponible en: <https://www.eucerin.com.mx/acerca-de-la-piel/conocimientos-basicos-sobre-la-piel/estructura-y-funcion-de-la-piel#:~:text=sobre%20nuestra%20autoestima.,Estructura%20de%20la%20piel,est%C3%A1%20formada%20por%20varias%20subcapas.> [Consultado el 12-04-2021]."

c.-Anónimo. (2012). Comprendiendo La Piel Estructura Y Función De La Piel. Hamburgo: Eucerin. Disponible en: <https://www.eucerin.com.mx/acerca-de-la-piel/conocimientos-basicos-sobre-la-piel/estructura-y-funcion-de-la-piel#:~:text=sobre%20nuestra%20autoestima.,Estructura%20de%20la%20piel,est%C3%A1%20formada%20por%20varias%20subcapas.> [Consultado el 12-04-2021]."

d.-Anónimo. (2012). Comprendiendo La Piel Estructura Y Función De La Piel. Hamburgo: Eucerin. Disponible en: <https://www.eucerin.com.mx/acerca-de-la-piel/conocimientos-basicos-sobre-la-piel/estructura-y-funcion-de-la-piel#:~:text=sobre%20nuestra%20autoestima.,Estructura%20de%20la%20piel,est%C3%A1%20formada%20por%20varias%20subcapas.> [Consultado el 12-04-2021]."

e.-Anónimo. (2012). Comprendiendo La Piel Estructura Y Función De La Piel. Hamburgo: Eucerin. Disponible en: <https://www.eucerin.com.mx/acerca-de-la-piel/conocimientos-basicos-sobre-la-piel/estructura-y-funcion-de-la-piel#:~:text=sobre%20nuestra%20autoestima.,Estructura%20de%20la%20piel,est%C3%A1%20formada%20por%20varias%20subcapas.> [Consultado el 12-04-2021]."

Lucia I, Pinto G. (2017). *La Vía De Absorción Transdérmica Fármacos Y Profármacos. Argentina: Archivos argentinos de dermatología.* Disponible en: <http://www.archivosdermato.org.ar/wp-content/uploads/2019/12/La-vi%CC%81a-de-absorcio%CC%81n-transde%CC%81mica-2-17-2018.pdf> [Consultado el 12-04-2021]."

Arias, Francisco; Sherman, Faiz, Feisal y Owens, Grover, David. (2009). *Método para fabricar estructuras de microagujas usando litografía por nanoimpresión y fotolitografía España: OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS ESPAÑA*. Disponible en: <http://www.archivosdermato.org.ar/wp-content/uploads/2019/12/La-vi%CC%81a-de-absorcio%CC%81n-transde%CC%81mica-2-17-2018.pdf> [Consultado el 12-04-2021]."

Carlos Álvarez Macías. (2007). *Micromaquinado De Silicio Monocristalino Mediante Grabado Seco*. Trabajo de maestría Instituto Nacional de Astrofísica, Óptica y Electrónica. INAOE.

University Of Pittsburgh (2016). "*Micro Needle Array-Doxorrubicin (Mna-D) En Pacientes Con Linfoma Cutáneo De Células T (Ctcl)*". Guía Armonizada De Ich Anexo Integrado A Ich E6 (R1): Guía Para La Buena Práctica Clínica Ich E6 (R2) Pauta De Consenso De Ich:. pp.

Emory University (2021). "*Microagujas De Pilocarpina Para La Inducción Del Sudor (Pmn-Si)*". Guía Armonizada De Ich Anexo Integrado A Ich E6 (R1): Guía Para La Buena Práctica Clínica Ich E6 (R2) Pauta De Consenso De Ich: pp. .

Panion & Bf Biotech Inc. (2020). "*Evaluar La Eficacia Y Seguridad Del Parche De Microagujas Iluminador En Lentigos Solares Faciales*". Guía Armonizada De Ich Anexo Integrado A Ich E6 (R1): Guía Para La Buena Práctica Clínica Ich E6 (R2) Pauta De Consenso De Ich:. pp.

Endymed (2015). "*Safety And Efficacy Of The Endymed Pro System Using Rf Micro-Needles Fractional Skin Remodeling*". Guía Armonizada De Ich Anexo

Integrado A Ich E6 (R1): Guía Para La Buena Práctica Clínica Ich E6 (R2) Pauta De Consenso De Ich:.. pp.

Cardiff University (2016). *"Ensayo De Inmunoterapia Específica De Antígeno Epidérmico Mejorado -1"*. Guía Armonizada De Ich Anexo Integrado A Ich E6 (R1): Guía Para La Buena Práctica Clínica Ich E6 (R2) Pauta De Consenso De Ich: pp.

Cairo University (2020). *"Rf De Microagujas Fraccional Frente A Esteroides Intralesionales Con Y Sin Microagujas En Cicatrices Hipertróficas"*. Guía Armonizada De Ich Anexo Integrado A Ich E6 (R1): Guía Para La Buena Práctica Clínica Ich E6 (R2) Pauta De Consenso De Ich:.. pp. .

Mohammed V Souissi University (2016). *"Trasplante De Suspensión De La Capa De Células Basales Mediante El Sistema Derma-Rolling En El Vitiligo"*. Guía Armonizada De Ich Anexo Integrado A Ich E6 (R1): Guía Para La Buena Práctica Clínica Ich E6 (R2) Pauta De Consenso De Ich:.. pp.

Vancouver General Hospital (2014). *"Evaluación De La Eficacia De Las Microagujas En El Tratamiento De La Alopecia Androgenética"*. Guía Armonizada De Ich Anexo Integrado A Ich E6 (R1): Guía Para La Buena Práctica Clínica Ich E6 (R2) Pauta De Consenso De Ich:.. pp..

Manchester University Nhs Foundation Trust (2020). *"Eliminación De Líquido Transdérmico En Caso De Sobrecarga De Líquido"*. Guía Armonizada De Ich Anexo Integrado A Ich E6 (R1): Guía Para La Buena Práctica Clínica Ich E6 (R2) Pauta De Consenso De Ich: pp..

Assiut University (2020). *"Diferentes Enfoques Dermatológicos En El Tratamiento Del Melasma"*. Guía Armonizada De Ich Anexo Integrado A Ich E6 (R1): Guía Para La Buena Práctica Clínica Ich E6 (R2) Pauta De Consenso De Ich:. pp. .

Lutronic Corporation (2018). *"Evaluación Histológica Del Tejido Después De La Exposición Al Sistema Lutrónico"*. Guía Armonizada De Ich Anexo Integrado A Ich E6 (R1): Guía Para La Buena Práctica Clínica Ich E6 (R2) Pauta De Consenso De Ich:. pp. .

Massachusetts General Hospital (2018). *"Comparación De La Microaguja De Radiofrecuencia Fraccionada Y Láser De 1.550 Nm Para El Tratamiento De Las Cicatrices Del Acné En Pielés Étnicas"*. Guía Armonizada De Ich Anexo Integrado A Ich E6 (R1): Guía Para La Buena Práctica Clínica Ich E6 (R2) Pauta De Consenso De Ich:. pp. .

"Mónica M. Lopera Aristizábal, Sergio Lopera Aristizábal, Juan Manuel Vélez Restrepo (2007). *"Fabricación De Microagujas En Fotorresina Su-8 Mediante Fotolitografía Para Aplicaciones Biomédicas"*. Revista Ingeniería Biomédica. pp. 69-73."

Dr Nadine G Roupel (2017). *"The Safety, Immunogenicity, And Acceptability Of Inactivated Influenza Vaccine Delivered By Microneedle Patch (Tiv-Mnp 2015): A Randomised, Partly Blinded, Placebo-Controlled, Phase 1 Trial"*. The Lancet. pp.

- 1.-Roja, A. (2017). *AVANCES EN TECNOLOGÍA FARMACÉUTICA: PARCHES TRANSDÉRMICOS DE MICROAGUJAS*. Facultad de farmacia
- 2.-Roja, A. (2017). *AVANCES EN TECNOLOGÍA FARMACÉUTICA: PARCHES TRANSDÉRMICOS DE MICROAGUJAS*. Facultad de farmacia
- 3.-Roja, A. (2017). *AVANCES EN TECNOLOGÍA FARMACÉUTICA: PARCHES TRANSDÉRMICOS DE MICROAGUJAS*. Facultad de farmacia
- 4.-Miller, P (2012). *Hollow Microneedle-based Sensor for Multiplexed Transdermal Electrochemical Sensing*. Jove
- 5.-Madeoterapia profesional recuperado de <https://www.pinterest.dk/pin/299207968975096871/?autologin=true> el 08 de mayo del 2021
- 6.-Ramirez, A (2018). *LA PIEL COMO TARJETA DE VISITA: ESPEJO DE LAS EMOCIONES Y DE LA IDENTIDAD*. Real academia de medicina y cirugía de la región de murca
- 7.-Marieb, E. (2008). *Anatomía y fisiología humana*. Madrid: Pearson Educación
- 8.-Recuperado de <https://laverdadnoticias.com/tecnologia/Crean-parche-para-eliminar-los-depositos-de-grasa-20180728-0107.html> el 08 de mayo del 2021
- 9.-Leyva, G. (2019) *Crean parche biodegradable para cicatrizar quemaduras*. Gaceta UNAM
- 10.-Ortigosa, E. *Tratamiento del dolor crónico intenso*. Arydol

11.-Recuperado de <https://www.outermost-tech.com/technology/rie> el 08 de mayo del 2021

12.-Recuperado de <https://woody.us.es/ASIGN/SEA/2002-2003/microagujas.pdf> el 08 de mayo del 2021

13.-Alvarez, C.(2007). *Micromaquinado de silicio monocristalino mediante grabado seco*.INAOE

14.-Gemma G. (2011). *Patente*. Organización mundial de la propiedad intelectual

15.-Recuperado de https://www.icmm.csic.es/fis/espa/preparacion_introduccion.html el 08 de mayo del 2021

16.-Recuperado de <https://www.interempresas.net/SectorAutomocion/Articulos/162698-Corte-por-laser-y-estampacion-en-caliente-La-combinacion-perfecta.html> el 08 de mayo del 2021

17.-Recuperado de <https://www.crear4d.com/desarrollan-microagujas-impresas-en-4d-para-sustituir-a-las-inyecciones-convencionales/> el 08 de mayo del 2021

18.-Agilent technologies.(2018) Libro de consulta sobre sistemas de disolución. Agilent technologies

19.-Perma gear. Franz cell the original.Perma Gear

20.-Recuperado de <https://www.grainger.com.mx/producto/SURTEK-Calibrador-Digital%2C-Rango-0-6%22-0-150mm%2C-Resoluci%C3%B3n-0-0005%22-0->

[01mm%2C-Acero-Inoxidable/p/28D565?analytics=recommendedProducts](#) el 08 de mayo del 2021

21.-Anguiano, E. (2017) Desarrollo. *Caracterizacion fisicoquímica y estudios de penetración in vitro a través de piel humana de Losartan Potasico formulado en parche transdermico usando microagujas como promotor físico*. UNAM

22.-Anguiano, E. (2017) Desarrollo. *Caracterizacion fisicoquímica y estudios de penetración in vitro a través de piel humana de Losartan Potasico formulado en parche transdermico usando microagujas como promotor físico*. UNAM

23.-Lopera, M. (2007). *Fabricación de microagujas en fotorresina SU-8 mediante fotolitografía para aplicaciones biomédicas*. Ingenieria biomédica