

Andreia Simões Padrão

## *Microneedles* e o seu papel na permeação cutânea

Monografia realizada no âmbito da unidade Estágio Curricular do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, orientada pela Professora Doutora Carla Sofia Pinheiro Vitorino e apresentada à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra

Julho 2014



UNIVERSIDADE DE COIMBRA

## **Declaração de Integridade**

Eu, Andreia Simões Padrão, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o nº 2009009716, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo da Monografia apresentada à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, no âmbito da unidade Estágio Curricular.

Mais declaro que este é um trabalho original e que toda e qualquer afirmação ou expressão, por mim utilizada, está referenciada na Bibliografia desta Monografia, segundo os critérios bibliográficos legalmente estabelecidos, salvaguardando sempre os Direitos de Autor, à exceção das minhas opiniões pessoais.

Coimbra, 11 de Julho de 2014

---

(Andreia Simões Padrão)

**A Tutora da Faculdade**

Carla Sofia Pinheiro Vitorino

(Professora Doutora Carla Sofia Pinheiro Vitorino)

**A Aluna**

Andreia Simões Padrão

(Andreia Simões Padrão)

Agora que concluo uma das etapas mais importantes da minha vida, não posso deixar de manifestar o meu agradecimento a todos os que tornaram possível este percurso.

Aos meus pais, pelos sacrifícios que fizeram durante todo o meu percurso para que eu pudesse aqui chegar.

Aos meus amigos, por estes cinco anos repletos de momentos inesquecíveis e, por toda a força, paciência, incentivo e amizade.

À Phartuna, pelas alegrias e dores de cabeça, por me mostrar que com trabalho e dedicação as dificuldades conseguem ser ultrapassadas e, acima de tudo, pelas pessoas fantásticas que me proporcionou conhecer.

A todos os professores da Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, pelo contributo fundamental para a minha formação profissional e pessoal.

À Dra. Carla Sofia Pinheiro Vitorino, minha tutora, por toda a ajuda, disponibilidade e conhecimentos transmitidos.

A Coimbra ...

## Abreviaturas

BD – Becton Dickinson

BSA – Albumina sérica bovina

DNA – Ácido desoxirribonucleico

hMTS – *Hollow Microstructured Transdermal System*

HPV – Papiloma vírus humano

log P – Coeficiente de partição octanol-água

MEMS – *Micro-electro-mechanical System*

MNs – *Microneedles*

MTS – *Microneedle Therapy System*

MTS – *Microstructured Transdermal System*

PTH – Hormona da paratiróide

SC – *Stratum corneum* ou camada córnea

siRNA – *Small Interfering Ribonucleic Acid*

sMTS – *Solid Microstructured Transdermal System*

TWEL – Perda de água transepidérmica

## Índice

Resumo .....	6
Introdução .....	7
Pele e função barreira.....	8
Limitações à administração de fármacos por via transdérmica.....	9
<i>Microneedles</i> .....	11
<i>Microneedles</i> como dispositivos para auxílio à permeação cutânea.....	11
Design das <i>Microneedles</i> .....	11
“ <i>Solid Microneedles</i> ”.....	12
“ <i>Coated Microneedles</i> ” .....	13
“ <i>Dissolving Microneedles</i> ” .....	14
“ <i>Hollow Microneedles</i> ” .....	15
“ <i>Hydrogel-forming Microneedles</i> ” .....	17
Aplicações .....	18
Imunologia.....	18
Terapia génica.....	19
Administração de insulina.....	20
Monitorização terapêutica.....	21
Cosmética .....	21
Combinação com outras metodologias para aumento da permeação cutânea.....	22
Segurança.....	22
Dor e irritação associadas à aplicação .....	23
Infeção cutânea.....	23
Avanços na comercialização de <i>Microneedles</i> .....	24
Conclusão.....	26
Referências Bibliográficas .....	27
Anexos .....	29

## Resumo

A via transdérmica é uma excelente opção para a administração de fármacos pelas inúmeras vantagens que apresenta em relação a outras vias de administração. No entanto, a pele possui na sua composição uma barreira protetora de permeabilidade seletiva muito eficaz, o *Stratum corneum* (SC), permeável apenas a moléculas com propriedades físico-químicas específicas (pequenas moléculas lipofílicas). Deste modo, ao longo dos anos têm vindo a ser desenvolvidas estratégias capazes de contornar a barreira cutânea e aumentar a permeação de fármacos através da pele.

A presente monografia foca-se numa estratégia de aumento da permeação cutânea, as *Microneedles* (MNs). Estas são agulhas de dimensões muito reduzidas, produzidas a partir de uma grande variedade de materiais e diferentes geometrias. São capazes de administrar uma grande variedade de fármacos de forma controlada, minimamente invasiva, sem dor e hemorragia associadas, através de microporos formados aquando da aplicação do dispositivo. Atualmente, vários dispositivos deste tipo encontram-se em desenvolvimento, em áreas como a terapia génica, tratamento da diabetes e imunização, demonstrando resultados promissores.

Palavras-chave: Administração de fármacos por via transdérmica, permeação cutânea, *microneedles*, segurança.

## Abstract

*The transdermal route is an excellent choice for drug delivery by the several advantages it presents over conventional administration routes. However, the skin provides a highly effective protective barrier with selective permeability, the Stratum corneum (SC), only permeable to molecules with specific physicochemical properties (small lipophilic molecules). Therefore, over the years, new strategies for permeation enhancement to increase drug delivery through the skin have been developed.*

*This review focuses on Microneedles (MNs) as a strategy that enables an enhanced transdermal drug delivery. These are very small needles, made from a wide variety of materials with different geometries. They are able to deliver a wide range of drugs in a controlled, minimally invasive, painless and bleeding free way through the microchannels formed when the device is applied. Currently, several MN devices are under development in different areas, such as gene delivery, diabetes treatment and immunization, demonstrating promising results.*

Keywords: Transdermal drug delivery, skin permeation, microneedles, safety.

## Introdução

A administração de fármacos através da pele tem-se mostrado uma área com bastante potencial e de elevado interesse por parte dos investigadores, devido ao seu fácil acesso, à possibilidade de autoadministração, às suas funções de defesa imunitária, importantes na administração de vacinas, pelo facto de evitar a degradação dos fármacos no trato gastrointestinal, eliminar a necessidade de administrações frequentes da medicação, entre outras vantagens.[2, 3]

No entanto, apesar das mais-valias associadas, o número de fármacos administrados por esta via continua a ser reduzido por estes não possuírem as propriedades físico-químicas ideais para atravessar a barreira cutânea.[4, 5] Deste modo, a administração de moléculas de elevado peso molecular é normalmente efetuada por injeção, através de agulhas hipodérmicas que estão associadas a uma série de limitações como dor, fobia, picadas acidentais por parte do operador, hematoma e hemorragia no local da injeção, administração errática, rápida degradação e pobre absorção do fármaco, que resultam na baixa biodisponibilidade deste, sendo necessárias doses mais elevadas da substância ativa para se verificar o efeito terapêutico desejado.[3, 4]

Estas limitações levaram os investigadores a procurar novas estratégias de administração cutânea capazes de aumentar a permeação de fármacos por via transdérmica. Estas estratégias podem ser divididas em passivas ou ativas. Os métodos passivos baseiam-se na otimização da formulação, enquanto que os ativos têm por base a remoção controlada da barreira protetora da pele e/ou a manipulação das propriedades desta, por aplicação de uma fonte externa de energia.[3, 6]

Embora estes métodos demonstrem ser capazes de melhorar a permeação de uma série de fármacos através da pele, a verdade é que, principalmente, quando se tratam de moléculas de elevado peso molecular o sucesso na administração é bastante limitado.[4] Deste modo, o desenvolvimento de tecnologias capazes de ultrapassar estes problemas torna-se fulcral.

A presente monografia irá focar-se num método ativo de aumento da permeação de fármacos, as *Microneedles*, uma tecnologia baseada na utilização de agulhas de dimensões muito reduzidas capazes de administrar, de forma controlada, minimamente invasiva e, sem dor e hemorragia associadas, uma grande variedade de substâncias ativas, desde pequenas moléculas hidrofílicas a macromoléculas e micropartículas.

## Pele e função barreira

A pele é o maior órgão do corpo humano, ocupando cerca de 15% de todo o peso corporal de um indivíduo adulto e possui uma área de superfície de cerca de 2m<sup>2</sup>. [7, 8] Constam entre as suas funções, a proteção contra agentes patogénicos, a receção de estímulos externos, a prevenção da desidratação através da redução da perda de água e a regulação da temperatura corporal. [8, 9]

Este órgão está organizado em duas camadas, a derme e a epiderme. [7] A derme encontra-se sob a epiderme, é bastante mais espessa que a segunda (1-4 mm) e está dividida em duas camadas, a camada reticular, mais profunda, e a camada papilar, mais superficial. [7, 9] É constituída por tecido conjuntivo com fibroblastos e macrófagos. No tecido conjuntivo é possível observar vários tipos de fibras, na sua maioria de colagénio, mas também fibras de elastina e reticulares. É ainda constituída por uma vasta rede de vasos sanguíneos e linfáticos, terminações nervosas, folículos pilosos, músculo liso e glândulas sebáceas e sudoríparas. [9] Comparando a sua composição com a da epiderme, existem muito menos células e um número bastante mais elevado de fibras. [7] A sua composição particular confere resistência mecânica à pele. [7, 9]

A epiderme, a camada mais externa, é constituída na sua maioria por queratinócitos que são células responsáveis pela resistência estrutural e, ainda, em quantidades *minor*, por melanócitos, células de Langerhans (funções imunológicas) e células de Merkel (perceção sensorial). [7] À medida que se formam novas células na camada mais profunda da epiderme, as camadas superficiais descamam sendo perdidas para o exterior. Os queratinócitos, à medida que se movem das camadas mais profundas para as mais superficiais mudam de forma e composição química, sofrendo queratinização. Estas ficam rodeadas por um invólucro proteico rígido e preenchidas com queratina. Durante este processo as células morrem, formando uma barreira exterior resistente à abrasão, de permeabilidade seletiva. [9] A queratinização é um processo contínuo. No entanto, verificam-se diferentes fases de transição à medida que este processo decorre, estando a epiderme, por isso, dividida em estratos ou camadas, do interior para o exterior, em camada basal, camada espinhosa, camada granulosa, camada translúcida e camada córnea, também conhecida por *Stratum corneum* (SC), uma membrana única, tanto a nível da composição como da morfologia. [5, 9]

Esta última, a mais superficial, representa a principal barreira à penetração percutânea de substâncias químicas e agentes patogénicos e tem a capacidade de resistir a forças mecânicas. Esta camada está, ainda, intrinsecamente envolvida no controlo da libertação de

água pelo organismo para o exterior, processo designado por perda de água transepidermica (TEWL).[10]

O SC é formado por uma camada contínua de células ricas em proteínas (maioritariamente queratina) designadas por corneócitos. Estes apresentam-se unidos por corneodesmosomas e estão incorporados numa matriz lipídica intercelular.[10] Esta matriz é bastante peculiar em diversos aspetos, pois fornece um domínio de difusão contínuo desde a superfície da pele até à base do SC. É composta por ceramidas, ácidos gordos livres e colesterol, fazendo dela uma biomembrana única. No entanto, e apesar da ausência de uma bicamada polar de lípidos (fosfolípidos), os lípidos apresentam-se no SC sob a forma de camadas multilamelares extremamente ordenadas.[5] É este arranjo entre os corneócitos e a matriz lipídica que confere uma via de difusão altamente sinuosa, tornando o SC bastante menos permeável à água e às substâncias em geral, em comparação com a maioria das outras biomembranas.[10]

## **Limitações à administração de fármacos por via transdérmica**

De facto e, como acima já referido, a pele funciona como uma barreira altamente eficaz contra a entrada de microrganismos e substâncias químicas.[3, 11] No entanto, a via transdérmica é facilmente acessível, o que se traduz numa melhor adesão à terapêutica; possibilita a manutenção de níveis de fármaco no sangue constantes, sendo particularmente útil no caso de fármacos com reduzido tempo de semivida; evita o metabolismo hepático de primeira passagem, melhorando assim a biodisponibilidade; evita a passagem pelo trato gastrointestinal, importante na administração de fármacos irritantes para a mucosa; possibilita a remoção dos sistemas transdérmicos aplicados, no caso de ocorrerem reações adversas e é adequada para doentes em que se verifique comprometimento da via oral (ex.: doentes em coma), o que a torna bastante apelativa para a administração de substâncias terapêuticas.[2, 3, 11]

Devido às características peculiares da pele, apenas algumas moléculas altamente lipofílicas e de baixo peso molecular podem ser administradas diretamente por difusão passiva, o que torna bastante desafiante a pesquisa de métodos que possam contornar este problema e que tornem viável a administração transdérmica de fármacos hidrofílicos e/ou de elevado peso molecular, como as proteínas.[3, 11] As moléculas ideais para administrar por esta via têm de obedecer a determinadas características específicas: possuírem baixo peso molecular (<500 Da), lipofilia adequada (log P: 1-3), serem potentes (dose diária tipicamente administrada

<10 mg) e apresentarem solubilidade aquosa adequada (>100 µg/ml).[6] Há ainda que ter em atenção que a velocidade de difusão através da pele depende, para além do peso molecular, do gradiente de concentração do fármaco, o que torna ainda mais complicada a administração controlada de macromoléculas.[3]

A maioria dos fármacos são mais hidrofílicos, polares e com pesos moleculares mais elevados, tornando-os muito diferentes daqueles que são considerados como ideais. É, por isso, de extrema importância desenvolver métodos e dispositivos que sejam capazes de administrar este tipo de fármacos de uma forma controlada e reprodutível.[6]

Para além das propriedades que as moléculas têm de apresentar para atravessar esta barreira é, ainda, necessário ter atenção a outros fatores relacionados com as características da pele, tais como a idade, local e área de aplicação do fármaco, estado de hidratação, temperatura da pele, tempo de contacto, pré-tratamentos que possa ter sofrido, etc.[7]

As metodologias utilizadas pelos sistemas transdérmicos podem ser divididas em passivas e ativas. Os métodos passivos incluem a utilização de promotores químicos, supersaturação, pró-fármacos e transportadores coloidais.[3, 7] Estes métodos químicos podem ser facilmente aplicados ao desenvolvimento de sistemas transdérmicos e usados para administração de fármacos. No entanto, pode existir um tempo de latência, de vários minutos a horas, desde a administração do fármaco até serem atingidas as concentrações mínimas eficazes no sangue, tornando-se assim, um problema de difícil solução quando é necessário que o fármaco atinja concentrações eficazes rapidamente, como é o caso da insulina.

Os métodos ativos de promoção da permeação cutânea incluem, entre outros, a iontoforese, eletroporação, sonoforese, microdermoabrasão, injetores sem auxílio de agulhas e *microneedles*. [3, 7] Estes métodos aumentam a permeação cutânea através do fornecimento de uma força motriz que força o fármaco a entrar na pele ou, através de ruptura física da barreira cutânea, facilitando a administração de fármacos hidrofílicos e macromoléculas. Comparando com os métodos passivos, nos ativos existe uma maior facilidade no controlo do perfil de libertação do fármaco, resultando assim, num menor tempo de latência, desde a administração até à obtenção de concentrações terapêuticas. Usando este tipo de metodologia é ainda possível ajustar o sistema e os parâmetros de aplicação para que estes se adaptem da melhor forma possível às características individuais da pele de cada indivíduo.[3]

A presente monografia irá focar-se num método ativo acima mencionado, as *microneedles* (MNs), que são estruturas formadas por agulhas com diâmetro na ordem dos micrómetros e um comprimento que pode ir desde os 25 µm até aos 2000 µm. São usadas para perfurar a camada mais superficial da pele de forma a permitir que o fármaco seja administrado por via transdérmica.[8]

## **Microneedles**

As MNs são dispositivos minimamente invasivos constituídos por agulhas de dimensões muito reduzidas, normalmente acopladas a uma camada de suporte que, de forma indolor e sem causar hemorragia, penetram nas camadas mais superficiais da epiderme, formando microporos que facilitam a permeação cutânea de fármacos que à partida não seriam capazes de atravessar de forma eficaz a barreira da pele.[2, 7, 12]

Foi em 1971, nos EUA, que surgiram os primeiros dados acerca do conceito de MNs tendo, na altura os seus inventores, *Gerstel* e *Place*, usado o termo “*puncturing projections*” – projeções perfurantes, para descrever a invenção.[6, 13] No entanto, só no final da década de 90 é que esta metodologia se tornou objeto de intensa pesquisa, visto ter sido nesta altura que os avanços nas tecnologias de microprodução tornaram viável o fabrico de MNs.[14] Desde então, tem surgindo um volume crescente de literatura focada na investigação de diferentes tipos de estratégias na produção de MNs, que utilizam diferentes tipos de materiais como silício, metais (ex.: aço inoxidável, paládio e titânio), hidratos de carbono (ex.: galactose, maltose e polissacáridos), vidro, cerâmica e vários polímeros.[6]

### **Microneedles como dispositivos para auxílio à permeação cutânea**

Tal como descrito anteriormente são poucas as moléculas que possuem as propriedades físico-químicas necessárias para atravessar a barreira cutânea e, mesmo que o consigam, a quantidade que chega à corrente sanguínea por via transdérmica é muito baixa.[11] Por serem capazes de atravessar o SC e formar microporos transitórios, com dimensões superiores às dos fármacos alvo, as MNs aumentam drasticamente o número de substâncias que podem ser administradas através da pele, tornando assim possível a administração não só de moléculas de baixo peso molecular, como também, macromoléculas e, possivelmente, complexos supramoleculares e micropartículas.[6, 14]

Nesta última década, foi levada a cabo uma extensa pesquisa acerca do *design* deste tipo de dispositivos, recorrendo a uma vasta gama de técnicas e métodos de fabrico, de forma a aperfeiçoar a administração de uma grande variedade de fármacos e biomoléculas.[6]

### **Design das Microneedles**

Os primeiros dispositivos fabricados com MNs utilizavam silício. No entanto, com o desenvolvimento das tecnologias de microprodução, outro tipo de materiais como o aço

inoxidável, dextrinas, vidro, cerâmica, maltose, galactose e vários polímeros vieram a ser também utilizados.[15]

São quatro os *designs* típicos utilizados no fabrico de MNs: “*solid*”, “*coated*”, “*dissolving*” e “*hollow*” *microneedles* (Fig. 1).[6]

Aquando do fabrico destes dispositivos há que ter em atenção determinados parâmetros, como a dureza dos materiais porque, quando introduzidos na pele, os dispositivos não devem ser suscetíveis à fratura. A utilização de metais elimina, à partida, este problema, o mesmo não acontecendo quando se utilizam polímeros que, por serem materiais mais frágeis, devem ser escolhidos minuciosamente. Outros parâmetros, como o comprimento, largura e forma das MNs também demonstram ter particular importância no fabrico destes dispositivos.[3]

### **“Solid Microneedles”**

Esta foi a primeira estratégia utilizada na produção de MNs para administração de fármacos por via transdérmica.[6] As “*solid microneedles*” aparecem muitas vezes associadas ao termo “*poke and patch*”, por serem aplicadas primeiro na pele, posteriormente removidas e, de seguida, ser aplicado um sistema transdérmico no mesmo local. O sistema encontra-se impregnado com o fármaco de interesse, que penetra por difusão passiva através dos microporos previamente formados pelas MNs (Fig. 2).[6, 8]

Na sua produção é necessário ter em especial atenção o tipo de material e geometria das MNs, para que seja obtida resistência mecânica adequada. A acuidade é também um parâmetro importante pois dita a força que é necessária para as aplicar. Quanto mais finas, menor será a força de aplicação necessária.[14] Alguns dos materiais frequentemente utilizados na produção de “*solid microneedles*” são o silício, vários tipos de polímeros e metais como o aço inoxidável, titânio e níquel.[14]

No leque de estudos efetuados acerca das alterações da permeabilidade cutânea da pele com o uso de MNs, é demonstrado que as “*solid microneedles*” conseguem aumentar a permeabilidade da pele até quatro ordens de grandeza.[8]

Um aspeto muito importante a ter em conta é o tempo durante o qual os microporos se mantêm abertos aquando da aplicação da formulação, visto serem estes os responsáveis pelo aumento da permeação cutânea e consequente difusão do fármaco através da pele. Estudos *in vivo*, realizados em pele de rato, demonstraram que os microporos permanecem abertos até 72h após a aplicação do sistema transdérmico. Caso o transdérmico não fosse colocado logo após aplicação das MNs, o tempo durante o qual os microporos permaneciam abertos era substancialmente reduzido. O mesmo acontecia a partir do momento em que os

transdérmicos eram retirados. Uma alternativa para aumentar o intervalo de tempo em que os poros se mantinham abertos era a adição de substâncias ao sistema transdérmico que aumentassem este intervalo, no entanto, o risco de infeção é mais elevado.[8]

As “*solid microneedles*”, quando combinadas com outros tipos de estratégias para aumento da permeação cutânea, como a iontoforese, são capazes de produzir efeitos sinérgicos facilitando, assim, a administração de inúmeras moléculas.[6] A combinação destas duas metodologias confere a um vasto número de fármacos carregados a capacidade de atravessarem mais facilmente a barreira cutânea, em comparação com o uso de qualquer uma das duas estratégias individualmente. No entanto, o uso da iontoforese pode causar irritação cutânea, devido à intensidade de corrente elétrica aplicada nos microporos que pode ser demasiado alta para o grau de resistência destes.[8]

### **“Coated Microneedles”**

Também associadas ao termo “*coat and poke*” – revestir e aplicar, este tipo de MNs apenas necessita de um passo na administração do fármaco, o que não acontece nas anteriormente descritas.[6, 8] Ao ser utilizada esta estratégia, as “*solid microneedles*” são revestidas com a formulação pretendida e, após a inserção na pele do dispositivo que as contém, o fármaco é libertado nos tecidos à medida que o material de revestimento se vai dissolvendo. Desta forma, a dose de fármaco pretendida é rapidamente libertada nos tecidos, o que torna a utilização deste tipo de dispositivos bastante atrativa na administração cutânea de macromoléculas, como vacinas, proteínas e DNA (Fig. 3).[6, 14]

No entanto, dadas as reduzidas dimensões das MNs, a quantidade de fármaco que pode ser revestida é bastante diminuta, rondando 1 mg em pequenos dispositivos.[6, 14] Assim, somente moléculas potentes podem ser administradas via “*coated microneedles*”, de forma a assegurar a administração de uma dose ótima de fármaco, que não comprometa a aplicação das MNs na pele. Para além deste, outros problemas podem surgir aquando do revestimento das MNs. Assim, assegurar a consistência, uniformidade, reprodutibilidade e estabilidade do material de revestimento, para além da necessidade de minimizar as perdas de fármaco durante este processo demonstram ser uma tarefa bastante crítica. As perdas de formulação durante o manuseamento dos dispositivos são, também, um fator a ter em conta e que deve ser minimizado.[6]

São várias as estratégias utilizadas no revestimento das “*coated microneedles*”. Os processos maioritariamente utilizados envolvem a imersão ou a pulverização das MNs por uma solução aquosa que contém o fármaco a incorporar. Para que se verifique um correto revestimento, a formulação deve possuir tensão superficial e viscosidade adequadas. A adição

de viscosificantes (ex.: metilcelulose e sacarose) e surfactantes (ex.: Tween 20 e Poloxâmero 188) conferem à solução maior viscosidade e menor tensão superficial respetivamente, resultando assim num revestimento com espessura e uniformidade adequadas. A utilização de surfactantes permite, ainda, a diminuição do tempo de formação do revestimento das MNs. Em alguns casos é também necessário a adição de um agente estabilizante (ex.: inulina e dextranos) para prevenir a degradação da substância ativa durante a secagem e/ou o armazenamento.[6, 14]

O revestimento pode ser efetuado por imersão única ou repetida das MNs num reservatório contendo a solução de revestimento, em micropoços individuais para cada MN ou através de um *roller*. As duas metodologias foram concebidas para uma melhor localização do revestimento nas MNs ou somente nas suas extremidades.[14]

O *design* das “*coated*” MNs também pode ser adaptado de forma a permitir uma administração mais eficaz da formulação, por exemplo, através do desenvolvimento de MNs tridimensionais com ranhuras incorporadas para aumentar a quantidade de fármaco que é revestida, ou de MNs contendo sulcos para facilitar o direcionamento do fármaco na pele e a administração de revestimentos líquidos.[14]

As técnicas de revestimento têm-se mostrado bastante versáteis. Tanto pequenas moléculas (ex.: calceína e vitamina B), como macromoléculas (ex: PTH e BSA), vacinas (ex.: partículas inativadas de HPV), diferentes tipos de DNA e micropartículas (ex.: latex - 10µm) conseguiram ser revestidas nas MNs.[14]

### **“*Dissolving Microneedles*”**

Este tipo de *microneedles* foi desenvolvido com o objetivo de, após a sua aplicação na pele, se dissolverem completamente.[14]

As “*dissolving microneedles*”, muitas vezes associadas aos termos “*poke and release*”, quando aplicadas na pele e, após contacto com o fluido intersticial, dissolvem-se e o fármaco é libertado ao longo do tempo de forma controlada.[6, 8]

Para que as MNs se dissolvam convenientemente é necessário utilizar na sua produção, materiais que demonstrem ser inertes, seguros e solúveis em água, tais como determinados polímeros biodegradáveis (ex.: ácido poliglicólico, hialuronato de sódio) e hidratos de carbono (ex.: amilopectina) (Fig. 4).[6, 14]

Conforme o fármaco que se pretende administrar, o perfil de libertação pode ser ajustado de forma adequada. Deste modo, é muito importante uma boa escolha do material a utilizar no fabrico das MNs, visto este ter influência na cinética de libertação do fármaco.[6, 8]

Quando são utilizados polímeros biodegradáveis, estes, depois de aplicados, degradam-se e o fármaco incorporado pode ser libertado de forma contínua até meses após a administração, conforme o polímero escolhido.[16] Além disso, através de simples alterações na composição dos polímeros ou modificando o processo de fabrico das MNs é possível controlar o perfil de libertação do fármaco.[6, 8]

Quando são utilizados hidratos de carbono, a libertação das moléculas é, normalmente, bastante rápida. No entanto, como em determinadas circunstâncias o fármaco tem de ser libertado de forma contínua e controlada, vários investigadores procuraram arranjar soluções que contornassem o problema. Deste modo, Lee et al. desenvolveram “*dissolving microneedles*”, nas quais o fármaco se encontra incorporado na camada de suporte destas, funcionando como um reservatório de libertação controlada do fármaco. Deste modo, as moléculas são libertadas por intumescimento da camada de suporte para o fluido intersticial, difundindo-se através da pele pelos microporos previamente formados pelas MNs.[16, 17] O baixo custo dos materiais aliado aos métodos de fabrico relativamente simples permite que as “*dissolving microneedles*” possam ser produzidas em grande escala. Além disso, os perfis de biocompatibilidade e degradação dos materiais tornam bastante atrativo o desenvolvimento destes sistemas de administração de fármacos.[6]

No entanto, a produção destes dispositivos também apresenta desvantagens. Normalmente, a metodologia utilizada inclui processos de *moulding*, preparação da matriz das MNs, fusão e secagem, sendo a metodologia específica a utilizar escolhida de acordo com as características desejadas para as MNs.[16] A grande desvantagem está no facto de determinados métodos utilizarem temperaturas muito elevadas e solventes orgânicos que podem degradar fármacos sensíveis, como as proteínas. É, por isso, necessário escolher métodos de produção que não exponham os fármacos a condições severas.[14, 16]

As “*dissolving microneedles*” têm demonstrado potencial na libertação de várias substâncias por via transdérmica como a insulina, a heparina de baixo peso molecular, o vetor do adenovírus e vários antigénios de vacinas.[6]

### **“Hollow Microneedles”**

Este tipo de MNs é normalmente produzido a partir de silício ou metais, utilizando técnicas de MEMS (*Micro-Electro-Mechanical System*).[6] MEMS é uma tecnologia de microprodução que inclui elementos mecânicos com sensores, um sistema de controlo associado a uma componente eletrónica numa base de silício, o que torna possível o desenvolvimento de um sistema completo baseado num *chip* (Fig. 5). [18]

As “*hollow microneedles*” permitem a administração de fármacos na pele através de orifícios presentes nas MNs. A administração da formulação pode ser efetuada por difusão passiva ou por difusão ativa, para a qual é necessária a aplicação de forças motoras através de pressão. Nesta última o fluxo pode ser controlado, por exemplo, pela combinação de um aplicador com uma seringa, uma bomba infusora ou gás pressurizado que direciona a formulação do reservatório para a pele. Outra possibilidade é acoplar ao reservatório uma fonte de calor, que injeta a solução por expansão ou por formação de bolhas devido à elevação da temperatura. Além disso, em alternativa, o reservatório onde está contida a solução com o fármaco pode ser constituído por um material flexível que ao ser pressionado manualmente liberta a formulação na pele.[6, 8]

A pressão exercida pode ser ajustada de modo a proporcionar diferentes perfis de libertação do fármaco, através da modulação da velocidade de administração da formulação. Deste modo, poderá haver uma libertação rápida, lenta ou, até mesmo, uma variação do fluxo ao longo do tempo.[14]

Uma importante vantagem deste tipo de dispositivos em relação às “*solid*” e às “*coated microneedles*” é a sua capacidade de, através da aplicação de uma fonte elétrica, facilitar o fluxo da formulação através da pele. Assim, a utilização desta estratégia torna possível a administração de maiores quantidades de fármaco.[8]

No entanto, também existem alguns problemas associados a estes dispositivos. Durante a inserção das MNs pode ocorrer obstrução dos seus orifícios com material biológico da pele. Contudo, é possível contornar este problema alterando o local de abertura do orifício para uma zona mais lateral da extremidade das MNs. Esta pequena alteração de *design* permite, ainda, aumentar a área de exposição do fármaco nos tecidos.[6] Outra limitação desta metodologia é a resistência que o tecido conjuntivo denso da derme apresenta, devido à compressão que as extremidades das MNs exercem quando aplicadas. No entanto, se depois de inseridas ocorrer a sua retração parcial ou, se for adicionada hialuronidase à formulação, capaz de despolimerizar o ácido hialurónico junto às fibras de colagénio, diminuindo a resistência dos tecidos e aumentando o fluxo da formulação através da pele, este problema pode ser ultrapassado.[6, 8]

Atualmente são utilizados, comumente, dois tipos de *design* de “*hollow microneedles*”. Num deles, o dispositivo é formado por uma única *microneedle* que mimetiza as agulhas hipodérmicas, enquanto que o outro tipo é formado por várias. Estes dispositivos com várias MNs permitem administrar a formulação numa área superior, de uma só vez e, em alguns casos, mais rapidamente que numa injeção subcutânea, aumentando a biodisponibilidade e com a possibilidade de direcionamento para os vasos linfáticos. Contudo, se alguma das MNs

possuir um local por onde a solução possa extravasar, a pressão exercida sobre cada uma delas deixa de ser igual e, deste modo, a formulação não é injetada de forma equivalente por todas.[14]

De modo a aumentar a eficiência da administração dos fármacos por via transdérmica, as “*hollow microneedles*” podem ser combinadas com outras estratégias para promover a permeação cutânea, como a iontoforese, que facilita a libertação controlada de fármacos ionizados através dos orifícios das MNs. Apesar das vantagens verificadas com a junção destas duas estratégias, também aqui a utilização de iontoforese pode provocar irritação cutânea, devido à intensidade da corrente elétrica aplicada em zonas mais sensíveis e com menor resistência, como são os locais onde se inserem as MNs.[8]

Para além da administração de fármacos, as “*hollow microneedles*” podem ainda ser produzidas com o objetivo de extrair amostras biológicas (ex.: fluidos biológicos e amostras de sangue).[14]

### **“Hydrogel-forming Microneedles”**

Recentemente, foi descrito um novo tipo de MNs, as “*hydrogel-forming microneedles*”. Estas formam sistemas integrados, em que as MNs estão acopladas a uma base sólida, à qual está anexado um reservatório onde se encontra o fármaco a administrar. Após a aplicação do dispositivo na pele, as MNs captam rapidamente o fluido intersticial e intumescem, obrigando o fármaco a difundir através das MNs, funcionando, desta forma, como uma membrana que controla o fluxo do fármaco (Fig. 6).[6, 12]

Depois de aplicadas, estas são retiradas intactas, sem deixar resíduos na pele, o que confere benefícios em relação às “*dissolving microneedles*”, nas quais, os polímeros que as constituem se degradam nos tecidos. Estes polímeros, apesar de possuírem perfis de segurança bem definidos, nunca foram utilizados intradermicamente, não se sabendo, por isso, nada acerca do seu metabolismo de degradação.[6]

Estudos *in vitro* e *in vivo* efetuados em animais, demonstraram que, utilizando esta tecnologia, é possível administrar de forma controlada tanto pequenas moléculas hidrofílicas (ex.: teofilina e metronidazol) como macromoléculas (ex.: insulina e BSA).[6, 19]

Estudos complementares demonstraram ainda que, se forem efetuadas pequenas alterações na densidade dos polímeros constituintes das “*hydrogel-forming microneedles*”, é possível controlar e adaptar a libertação de diferentes fármacos com janelas terapêuticas específicas.[6]

Esta tecnologia mostra ainda vantagens em relação a outros *designs*, como o facto de não haver o problema da obstrução das extremidades das MNs, como acontece com as “*hollow*

*microneedles*”, a possibilidade de incorporar maiores quantidades de fármaco no dispositivo e de controlar melhor a extensão e a velocidade de libertação deste do que nas “*coated microneedles*” e, ainda, de combinarem num único passo a microperfuração e a administração de fármacos, o que as torna mais vantajosas em relação às “*solid microneedles*”. [6]

Outra vantagem consiste no facto de suportarem processos de esterilização, aspeto bastante apelativo quando são necessárias condições estéreis na administração do fármaco. [6]

Tal como em outros *designs*, as “*hydrogel-forming microneedles*” podem ser combinadas com outras metodologias de aumento da permeação cutânea, como a iontoforese, de forma a apresentarem melhores resultados na administração dos fármacos. Quando são necessárias especificidades terapêuticas, como no caso da insulina para a qual, depois das refeições, é necessário uma administração em bólus, a utilização da iontoforese, em conjunto com esta metodologia, demonstrou ser bastante benéfica. [6, 19]

A utilização de “*hydrogel-forming microneedles*” poderá ter outras aplicações para além da administração de fármacos. Devido à sua capacidade para absorver o fluido intersticial, esta tecnologia demonstra ter potencial na recolha de moléculas de interesse do fluido intersticial para posterior análise. Como as concentrações de fármaco no fluido intersticial, normalmente, refletem as concentrações no plasma, estes dispositivos podem ser utilizados para monitorização, de forma minimamente invasiva, o que é bastante vantajoso em doentes mais vulneráveis como os idosos e os recém-nascidos. [6, 12]

## Aplicações

As MNs, pelas suas características, demonstram ser bastante apelativas para a administração de fármacos. Deste modo, são várias as áreas onde estas podem ser aplicadas, como doenças genéticas da pele, doenças infecciosas, diabetes, oncologia, imunização, entre outras. [11]

## Imunologia

Tradicionalmente, na administração de vacinas, a via utilizada é a injetável através de agulhas hipodérmicas. No entanto, os procedimentos convencionais de vacinação apresentam algumas desvantagens, como a dor associada à sua aplicação na pele e a fobia que algumas pessoas têm às agulhas. Posto isto, o desenvolvimento de metodologias que não utilizem as agulhas convencionais mostra-se bastante apelativo na administração de vacinas. [11]

Como anteriormente descrito, a pele, pelas suas características, é um órgão bastante apelativo para a administração de fármacos e, no caso específico da vacinação, por apresentar um elevado número de células do sistema imunológico demonstra ser ainda mais vantajoso. [8]

As MNs, pelas suas capacidades para aumentar a permeação cutânea das substâncias a administrar, tornam-se uma boa alternativa à via tradicional de administração de vacinas.[11]

São várias as substâncias imunogénicas que foram e estão atualmente a ser estudadas, utilizando os diferentes *designs* das MNs. Um bom exemplo disso são os estudos relacionados com vacinação contra o vírus *Influenza* que utilizam “*coated Microneedles*”. Estes demonstraram que esta tecnologia era capaz de conferir imunidade em ratos após vacinação com os vírus inativos das estirpes sazonais H1N1 e H3N2. As “*coated Microneedles*”, quando aplicadas com a vacina estabilizada, por agentes estabilizantes adicionados à formulação de revestimento, induziram uma resposta imunitária semelhante à obtida com a vacinação dita tradicional.[14]

Outros tipos de partículas imunogénicas, como os antígenos proteicos, também têm sido incorporados nas MNs. No entanto, poucos estudos focam, de forma adequada, a estabilidade destas proteínas quando administradas via MNs sendo, deste modo, necessário dar maior atenção a este parâmetro de maneira a tornar possível que esta estratégia chegue à prática clínica.[8]

### **Terapia génica**

O desenvolvimento de terapias génicas, como as que englobam o silenciamento de genes, é outra abordagem que apresenta potencial para aplicação das MNs.

A administração de siRNA (*small interfering RNA*), por via cutânea, no silenciamento de genes tem demonstrado ser bastante apelativa no tratamento de doenças da pele, associadas à expressão aberrante de genes, como as alergias cutâneas, a alopecia, a psoríase e a hiperpigmentação. Contudo, é necessário que estas substâncias sejam convenientemente difundidas através das membranas celulares, o que torna a pele um local desafiante, muito devido às características peculiares apresentadas pelo SC.[20]

Neste sentido, foram efetuados estudos com a ambição de desenvolver metodologias ou adaptar as já existentes, de modo a administrar estas substâncias com sucesso. A utilização de agulhas hipodérmicas consistiu numa das hipóteses., no entanto, como a injeção era feita diretamente no tecido lesado, a dor associada era bastante significativa, não tornando viável a passagem desta técnica à prática clínica.[20]

As MNs, como metodologia menos invasiva que são, tornam-se por isso, uma ótima alternativa à utilização das agulhas convencionais para injeção deste tipo de material genético. *Chong et al* investigaram a capacidade das “*coated microneedles*” de aço administrarem siRNA na pele, de forma funcional, através de ensaios *in vitro* efetuados em células de queratinócitos humanos imortalizadas, e estudos *in vivo* em ratos.[20] Os resultados dos estudos mostraram-se bastante prometedores, tendo sido detetado silenciamento de genes pelo siRNA. Por

serem dispositivos simples e com uma boa relação custo-benefício, as “*coated microneedles*” de aço, após otimização da formulação de revestimento e automatização do processo de produção, podem vir a tornar-se uma ótima solução, minimamente invasiva, sem dor associada e autoadministrável para a utilização na terapia génica.[20]

### **Administração de insulina**

Num estudo em doentes diabéticos que faziam insulino-terapia, aproximadamente um terço destes assumiu sentir receio em relação às injeções diárias de insulina. No mesmo estudo, metade dos indivíduos disseram que se lhes fosse apresentada uma metodologia alternativa, mais confortável e menos dolorosa, a adesão à terapêutica seria mais fácil.[21] Dados de outros estudos indicam ainda, que a maioria dos doentes diabéticos não consegue gerir a doença sozinho e que, uma em cada cinco crianças diabéticas não injetam a insulina convenientemente.[18]

Deste modo, e de forma a ir ao encontro das necessidades do doente, as MNs mostram ser uma ótima alternativa ao método tradicional de injeção com agulhas hipodérmicas ou, à utilização de cateteres subcutâneos acoplados a uma bomba infusora operada pelo doente, por permitirem a administração simples, confortável e sem dor associada.[18]

A possível administração de insulina através de MNs já tem vindo a ser estudada há alguns anos e os resultados observados são promissores, demonstrando uma eficiente infusão da insulina, bem como a redução das concentrações de glucose em ratos diabéticos. Além disso, esta tecnologia demonstra potencial para vir a ser superior à administração subcutânea no que diz respeito ao controlo da distribuição da insulina e à variabilidade da dose administrada, isto porque, na administração subcutânea, pode existir alguma variabilidade na dose administrada.[18]

A utilização de MNs também foi testada em humanos. Um estudo levado a cabo por *Gupta et al.* em cinco voluntários, dos dois sexos e de faixas etárias diferentes, demonstrou que utilizando “*hollow microneedles*” de vidro borossilicato, em alternativa aos cateteres subcutâneos na administração de insulina, esta apresentava uma melhor farmacocinética e um maior controlo das concentrações de glucose no sangue. A maior velocidade de absorção da insulina observada com a utilização de MNs foi, provavelmente, devida à sua localização muito próxima à região papilar da derme, rica em vasos sanguíneos e linfáticos. Este estudo foi efetuado num reduzido número de voluntários, não sendo, por isso, representativo da população. Deste modo, é necessário realizar estudos numa população mais representativa, de modo a fortalecer os resultados obtidos.[22]

## **Monitorização terapêutica**

Quando o assunto MNs surge, está, normalmente, associado à administração transdérmica de substâncias. No entanto, recentemente, uma outra abordagem tem surgido: a monitorização de doentes através desta técnica.[23]

A determinação das concentrações plasmáticas de fármacos ou de substâncias endógenas representa uma ferramenta bastante útil no diagnóstico de doenças e na otimização da terapêutica do doente.[23] Atualmente, a monitorização terapêutica depende, quase exclusivamente, da quantificação da substância de interesse numa ou mais amostras de sangue. No entanto, embora esta prática seja bastante precisa está associada a vários problemas, como o seu elevado custo, o tempo de análise por vezes demasiado longo e a utilização de agulhas na recolha da amostra.[23]

Deste modo, o desenvolvimento de novos métodos de monitorização terapêutica, para colmatar estas e outras desvantagens, mostra-se bastante atrativo.[23]

Partindo do pressuposto de que as substâncias administradas pelas MNs conseguem difundir-se através da pele após a aplicação do dispositivo então, também o fluido intersticial deverá ser capaz de fazer o mesmo no sentido contrário. Assim sendo, a capacidade das MNs para administrar e extrair moléculas através da pele, de uma forma minimamente invasiva, abre portas para o desenvolvimento de um dispositivo único, capaz de administrar o fármaco, em resposta à informação fornecida pelo fluido extraído pela componente de monitorização deste.[23]

Com o contínuo avanço tecnológico e depois de ultrapassadas uma série de barreiras, as MNs podem vir a tornar-se no futuro o dispositivo de excelência de administração e monitorização terapêutica.[23]

## **Cosmética**

Na generalidade dos casos, apenas pequenas quantidades do composto ativo de um creme, gel ou loção conseguem penetrar profundamente na pele, o que significa que a maioria é desperdiçada.[24, 25]

De maneira a contornar estes problemas, foi desenvolvido o MTS Roller™, um dispositivo constituído por um *roller* de MNs com um comprimento de 0,2 mm (MTS-Roller CR2) ou 0,3 mm (MTS-Roller CR2), conforme o modelo utilizado, que perfura a pele criando microporos pelos quais os cosméticos são depois aplicados e difundidos. Estes dispositivos podem ser utilizados em conjunto com cosméticos especialmente concebidos para este dispositivo ou, com os tradicionais. No entanto, é necessário ter especial atenção com estes últimos pois, normalmente, são inofensivos para a pele, mas podem reagir de forma diferente

quanto administrados desta forma. Existem ainda outros modelos, com MNs de maior comprimento, embora a sua utilização seja restrita a pessoas especializadas.[24, 25]

Este tipo de dispositivos pode ainda ser uma mais-valia em tratamentos de pele associados a envelhecimento, cicatrizes, hiperpigmentação, entre outros, evitando que o doente recorra à cirurgia ou a tratamentos abrasivos.[24, 25]

## **Combinação com outras metodologias para aumento da permeação cutânea**

Com o intuito de melhorar a administração de fármacos através da pele, outras estratégias para aumento da permeação cutânea têm vindo a ser testadas em conjunto com as MNs. Para além da iontoforese, anteriormente referida, a sonoforese e a eletroporação são, também, metodologias que demonstram efeito sinérgico quando utilizadas em conjunto com as MNs. A sua combinação com as MNs confere, a um vasto número de fármacos, a capacidade de atravessar mais facilmente a barreira cutânea, o que não acontece quando utilizada qualquer uma destas estratégias isoladamente.[8, 14]

Estas estratégias provocam alterações na estrutura das camadas superiores da pele através da aplicação de uma corrente elétrica de baixa intensidade ( $\leq 0.5 \text{ mA/cm}^2$ ) pulsátil ou contínua, no caso da iontoforese; de energia de ultrassons que provoca cavitação e aumento da temperatura, no caso da sonoforese; e da aplicação de corrente elétrica de alta voltagem, de forma pulsátil com duração na ordem dos microssegundos aos milissegundos, capaz de formar poros aquosos por onde as moléculas permeiam no caso da eletroporação.[7, 11]

## **Segurança**

O desenvolvimento de MNs pressupõe, desde logo, a administração de fármacos de forma segura e eficaz.[11] Estas duas premissas são fulcrais no desenvolvimento de qualquer estratégia de administração de fármacos, pois sem a garantia de segurança e eficácia, o produto não garante as condições necessárias para ser lançado no mercado, podendo mesmo colocar em risco a saúde da população.

## **Dor e irritação associadas à aplicação**

Uma das grandes vantagens associadas à utilização de MNs é a sua capacidade de administrar fármacos através da pele sem que haja dor associada. Não se verificando esta premissa a sua utilidade fica limitada.[6]

Desta forma, foram conduzidos vários estudos, de modo a avaliar o nível da dor associada, a natureza transitória das alterações na função barreira da pele e a ocorrência de outras reações adversas que surgem com a aplicação das MNs.[6]

A partir destes estudos foi possível concluir acerca da importância do *design* destas nos níveis de dor e nas alterações da pele.[6] Por exemplo, em estudos realizados por *Bal et al.* em 2008, foram aplicadas, em voluntários, “*solid microneedles*” com diferentes comprimentos e formas. Aplicando MNs de maior comprimento (400  $\mu\text{m}$ ), os níveis de TEWL, que refletem o grau de permeabilidade da pele, e o eritema foram superiores comparativamente às de menor comprimento (200  $\mu\text{m}$ ). No entanto, em ambas, o estado de irritação da pele apresentava uma duração inferior a 2h e a aplicação das MNs não estava associada a dor.[6, 26] Outros estudos demonstraram que aumentando o comprimento das MNs três vezes, de 500  $\mu\text{m}$  para 1500  $\mu\text{m}$ , os níveis de dor associada aumentavam sete vezes, o que se traduzia em 5% a 35% da dor causada por uma agulha hipodérmica. Além disso, foi verificado que o aumento do número de MNs que os dispositivos contêm, também eleva os níveis de dor associada à sua aplicação.[3]

Outro fator importante e que pode estar relacionado com os níveis de dor e com as alterações na pele é a formulação administrada. A formulação incorporada nas MNs ou no sistema transdérmico a ser aplicado após a aplicação do dispositivo, pode ser, de alguma forma, irritante para a pele, o que resulta num aumento da gravidade das reações adversas observadas na pele.[6, 27]

A velocidade de infusão através das “*hollow microneedles*” também pode condicionar os níveis de alteração da pele e a dor associada. De modo geral, a injeção de grandes volumes de fluido ( $\geq 1\text{ml}$ ) requer elevadas pressões de infusão, o que resulta em níveis de dor associada mais elevados.[6, 27]

Deste modo, facilmente se percebe, mais uma vez, a importância que a formulação e o *design* representam na utilização segura e eficiente dos dispositivos.

## **Infeção cutânea**

Apesar de minimamente invasivas, a verdade é que, efetivamente, as MNs quando aplicadas na pele criam uma porta de entrada para os microrganismos, mesmo que muito

pequena. O risco de passagem de microrganismos e consequente infecção tem vindo a ser calculado por vários grupos de investigadores através de estudos efetuados em humanos e animais que demonstram que o risco de infecção, após aplicação das MNs, é muito reduzido. Inclusivé, em muitos deles não existe qualquer relato de infecção causada pela aplicação dos dispositivos.[6, 14]

Mesmo não causando infecção, como pequenas quantidades de microrganismos conseguem atravessar o SC através dos microporos, foi recentemente levado a cabo um estudo onde foi investigada a possibilidade da introdução de um copolímero biodegradável de anidrido ácido (Gantrez® AN-169 BF) na composição das MNs. Este apresentou propriedades antimicrobianas contra uma série de microrganismos demonstrando, por isso, grande potencial no aumento da segurança na utilização das MNs.[6]

## Avanços na comercialização de *Microneedles*

Devido às limitações de outros sistemas transdérmicos, a procura de novos sistemas de administração de substâncias terapêuticas, mais eficientes, mostrou ser uma área de elevado interesse. Posto isto, devido às suas mais-valias, as MNs demonstram grande potencial para comercialização pelas suas capacidades de colmatar as limitações dos outros sistemas.[4]

Atualmente, uma série de dispositivos que utilizam MNs, estão a ser desenvolvidos por várias empresas com o intuito de virem a ser comercializados como o *Microstructured Transdermal System* – Sistema transdérmico microesturado (MTS) da 3M, o *Microinfusor* da BD, o *Macroflux*® da Alza, *Microneedle Therapy System (MTS Roller™)* da Clinical Resolution Lab. E e, o *Micro-trans™* e o *h-patch™* da Valeritas, em fase de ensaios clínicos (Fig. 7).[4]

O *MicronJet*®, desenvolvido pela NanoPass Technologies, é o dispositivo formado por “*hollow microneedles*” mais avançado atualmente disponível.[4] Estudos efetuados com esta tecnologia para administração da vacina da gripe mostraram que, com apenas 20% da dose normalmente administrada pelos dispositivos tradicionais de administração de vacinas, é possível obterem-se, iguais níveis de imunização.[4, 28] O *MicronJet*® é um dispositivo de utilização única, acoplado a uma seringa tradicional, capaz de administrar formulações líquidas diretamente na pele. As substâncias utilizadas por este dispositivo têm de estar aprovadas para esta via de administração.[29]

*Intanza*®, desenvolvida pela Sanofi Pasteur MSD, SNC., foi a primeira vacina, produzida a partir de MNs contra o vírus *Influenza*. Este dispositivo é formado por uma única *microneedle* com um comprimento de cerca de 1,5 mm acoplado a uma seringa onde se encontra a

formulação a administrar em concentrações menores do que as utilizadas na vacinação intramuscular, demonstrando, no entanto, o mesmo nível de indução da imunização.[4, 30]

Indo ao encontro das necessidades do mercado, a 3M *Drug delivery systems* desenvolveu dois MTS, os “*solid*” MTS (sMTS), onde as MNs estão revestidas com a substância a incorporar, e os “*hollow*” MTS (hMTS), que permitem administrar substâncias potentes num curto espaço de tempo e volumes relativamente elevados de formulação injetável, respetivamente. Em vários estudos pré-clínicos efetuados com estes dispositivos os resultados obtidos foram bastante promissores.[4, 31]

O *Microinfusor*, *BD Libertas™ Patch Injector* desenvolvido pela Becton Dickinson (BD) Technologies, é um dispositivo inovador de autoadministração e *hands-free*, constituído por uma *microneedle* capaz de administrar fármacos biotecnológicos em elevados volumes e/ou altamente viscosos. Este é um sistema de administração subcutânea com capacidade de difundir cerca de 0,2 a 15 ml de formulação em intervalos de tempo, que podem variar desde poucos segundos até vários minutos. Atualmente, o dispositivo encontra-se em fase de desenvolvimento.[4, 32]

O *ZP Patch*, comumente designado por *Macroflux*, é um sistema capaz de administrar biofármacos de forma controlada e reprodutível. É constituído por um pequeno sistema transdérmico, no qual estão incorporadas “*coated microneedles*” de titânio, e um aplicador.[4, 33] Atualmente, a Zosano Pharma, empresa detentora desta tecnologia, encontra-se pronta a iniciar um ensaio clínico de fase III com estes dispositivos para a administração da hormona da paratiróide na osteoporose, com o intuito de estimular a formação óssea e reduzir o risco de fratura. Baseados nos ensaios clínicos de fase II, os resultados obtidos nesta próxima fase apresentam-se promissores.[6, 34]

O *h-Patch™* da Valeritas é um sistema simples e descartável de administração controlada de substâncias terapêuticas. Este combina as vantagens dos sistemas transdérmicos com a precisão e flexibilidade das bombas infusoras de ambulatório. Atualmente encontra-se em fase de ensaios clínicos.[4, 35]

Outro sistema atualmente comercializado é o *MTS Roller™* da Clinical Resolution Lab., já anteriormente mencionado.[4]

## Conclusão

O desenvolvimento de novas metodologias para administração de substâncias terapêuticas, para colmatar as desvantagens das vias de administração convencionais, como a oral e a injetável, demonstram ser, cada vez mais, uma necessidade.

Deste modo, a via transdérmica, pelas vantagens que apresenta em relação a outras, surge como uma alternativa viável na administração de fármacos que, à partida, teriam a sua biodisponibilidade comprometida utilizando as vias comuns. No entanto, como o SC constitui uma barreira protetora muito eficaz e seletivamente permeável, se não forem utilizadas estratégias para aumento da permeação cutânea, a administração de fármacos por via transdérmica fica limitada a pequenas moléculas lipofílicas.

Com o intuito de diminuir a função barreira do SC, de modo a aumentar a permeação de fármacos, várias estratégias têm vindo a ser desenvolvidas ao longo dos anos.

As *Microneedles* são uma delas. Desde a sua conceção no final da década de 90 até aos dias de hoje, estas têm melhorado e evoluído em termos de métodos de produção, materiais utilizados e *design*. Atualmente existem cinco tipos de MNs, as “*solid microneedles*”, as “*coated microneedles*”, as “*dissolving microneedles*”, as “*hollow microneedles*” e as “*hydrogel-forming microneedles*”. Têm metodologias de ação diferentes umas das outras, mas o objetivo final é comum: aumentar a permeação de substâncias que, à partida, seriam incapazes de atravessar o SC, desde pequenas moléculas hidrofílicas a macromoléculas e micropartículas, de uma forma simples, sem hemorragia ou dor associada. Por serem minimamente invasivas, não induzem dor nem hemorragia e evitam o uso de agulhas hipodérmicas associadas, muitas vezes, a algum medo ou, em casos mais extremos, fobia, as MNs têm capacidade para melhorar a adesão do doente à terapêutica, tão importante nos dias de hoje, principalmente em tratamentos continuados em que a toma correta da medicação é essencial para o sucesso da terapêutica e melhoria da qualidade de vida.

Atualmente encontram-se no mercado alguns dispositivos que utilizam esta tecnologia. No entanto, a maioria dos dispositivos desenvolvidos pelas empresas ainda se encontram em fase de ensaios clínicos e pré-clínicos, com boas perspetivas de futuro.

Pelas suas inconfundíveis vantagens, estes podem vir a tornar-se os dispositivos de administração de fármacos de excelência do futuro. No entanto, algumas barreiras, relacionadas com a segurança e eficácia têm de ser ultrapassadas, havendo ainda um longo caminho a percorrer.

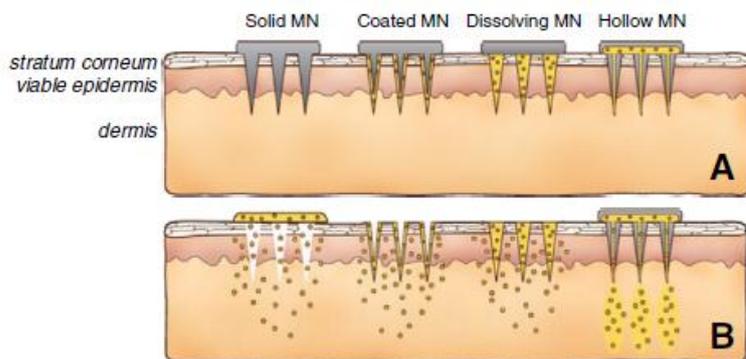
## Referências Bibliográficas

1. (Imagem da capa) *Formation of polymer microneedle arrays using soft lithography*, SPIE Digital Library. Available from: <http://nanolithography.spiedigitallibrary.org/article.aspx?articleid=1166660#Abstract>, acessado em 27/06/2014.
2. Paudel, K.S., et al., *Challenges and opportunities in dermal/transdermal delivery*. Ther Deliv, 2010. **1**(1): p. 109-31.
3. Arora, A., M.R. Prausnitz, and S. Mitragotri, *Micro-scale devices for transdermal drug delivery*. Int J Pharm, 2008. **364**(2): p. 227-36.
4. Indermun, S., et al., *Current advances in the fabrication of microneedles for transdermal delivery*. J Control Release, 2014. **185C**: p. 130-138.
5. Naik, A., Y.N. Kalia, and R.H. Guy, *Transdermal drug delivery: overcoming the skin's barrier function*. Pharm Sci Technol Today, 2000. **3**(9): p. 318-326.
6. Tuan-Mahmood, T.M., et al., *Microneedles for intradermal and transdermal drug delivery*. Eur J Pharm Sci, 2013. **50**(5): p. 623-37.
7. Alexander, A., et al., *Approaches for breaking the barriers of drug permeation through transdermal drug delivery*. J Control Release, 2012. **164**(1): p. 26-40.
8. van der Maaden, K., W. Jiskoot, and J. Bouwstra, *Microneedle technologies for (trans)dermal drug and vaccine delivery*. J Control Release, 2012. **161**(2): p. 645-55.
9. Seeley, R.R., T.D. Stephens, and P. Tate, *Anatomia e Fisiologia*. 2003: LUSOCIÊNCIA - Edições Técnicas e Científicas, Lda
10. Proksch, E., J.M. Brandner, and J.M. Jensen, *The skin: an indispensable barrier*. Exp Dermatol, 2008. **17**(12): p. 1063-72.
11. Bariya, S.H., et al., *Microneedles: an emerging transdermal drug delivery system*. J Pharm Pharmacol, 2012. **64**(1): p. 11-29.
12. Donnelly, R.F., et al., *Hydrogel-forming microneedles increase in volume during swelling in skin, but skin barrier function recovery is unaffected*. J Pharm Sci, 2014. **103**(5): p. 1478-86.
13. Gerstel, M.S. and V.A. Place, *Drug delivery device*. 1976, Alza Corporation: United States Patent, 3,964,482.
14. Kim, Y.C., J.H. Park, and M.R. Prausnitz, *Microneedles for drug and vaccine delivery*. Adv Drug Deliv Rev, 2012. **64**(14): p. 1547-68.
15. Donnelly, R.F., T.R. Raj Singh, and A.D. Woolfson, *Microneedle-based drug delivery systems: microfabrication, drug delivery, and safety*. Drug Deliv, 2010. **17**(4): p. 187-207.
16. Hong, X., et al., *Dissolving and biodegradable microneedle technologies for transdermal sustained delivery of drug and vaccine*. Drug Des Devel Ther, 2013. **7**: p. 945-52.
17. Lee, J.W., J.H. Park, and M.R. Prausnitz, *Dissolving microneedles for transdermal drug delivery*. Biomaterials, 2008. **29**(13): p. 2113-24.
18. Hultström, M., N. Roxhed, and L. Nordquist, *Intradermal Insulin Delivery: A Promising Future for Diabetes Management*. J Diabetes Sci Technol, 2014. **8**(3): p. 453-457.
19. Donnelly, R.F., et al., *Hydrogel-Forming Microneedle Arrays for Enhanced Transdermal Drug Delivery*. Adv Funct Mater, 2012. **22**(23): p. 4879-4890.
20. Chong, R.H., et al., *Gene silencing following siRNA delivery to skin via coated steel microneedles: In vitro and in vivo proof-of-concept*. J Control Release, 2013. **166**(3): p. 211-9.
21. Norman, J.J. and M.R. Prausnitz, *Improving patient acceptance of insulin therapy by improving needle design*. J Diabetes Sci Technol, 2012. **6**(2): p. 336-8.
22. Gupta, J., E.I. Felner, and M.R. Prausnitz, *Rapid pharmacokinetics of intradermal insulin administered using microneedles in type 1 diabetes subjects*. Diabetes Technol Ther, 2011. **13**(4): p. 451-6.
23. Donnelly, R.F., et al., *Microneedle-mediated minimally invasive patient monitoring*. Ther Drug Monit, 2014. **36**(1): p. 10-7.

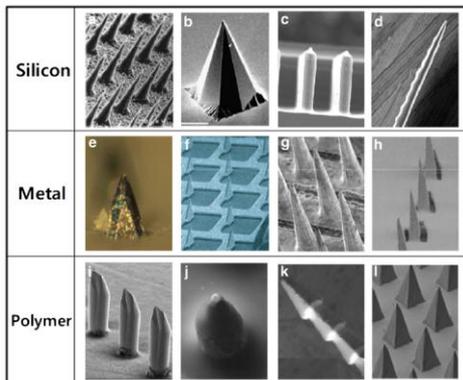
24. *How does "Microneedle Therapy System" work?*, Clinical Resolution Laboratory Inc.; Available from: <http://www.myendnoteweb.com/EndNoteWeb.html?func=new&>, acedido em 20/06/2014.
25. *MTS Roller™ - Personal Use*, Clinical Resolution Laboratory Inc.; Available from: <http://www.microneedle.com/main/mts-personal.html>, acedido em 20/06/2014.
26. Bal, S.M., et al., *In vivo assessment of safety of microneedle arrays in human skin*. Eur J Pharm Sci, 2008. **35**(3): p. 193-202.
27. Gupta, J., et al., *Infusion pressure and pain during microneedle injection into skin of human subjects*. Biomaterials, 2011. **32**(28): p. 6823-31.
28. *About NanoPass*, NanoPass Technologies, LTD.; Available from: <http://www.nanopass.com/content-b.asp?cid=6>, acedido em 24/06/2014.
29. *Nearly Painless Intradermal Injections*, NanoPass Technologies, LTD.; Available from: <http://www.nanopass.com/content-e.asp?cid=19>, acedido em 24/06/2014.
30. *Intanza®, the first microneedle vaccine against influenza*, Sanofi Pasteur MSD, SNC. 2013; Available from: <http://www.sanofipasteur.com/Documents/PDF/Fact Sheet Intanza EN 2013-09.pdf>, acedido em 24/06/2014.
31. *The 3M Microstructured Transdermal System (MTS)*, 3M Drug Delivery Systems. 2009 Available from: [http://solutions.3m.com/3MContentRetrievalAPI/BlobServlet?lmd=1320085245000&locale=en\\_WW&assetType=MMM\\_Image&assetId=1319208531599&blobAttribute=ImageFile](http://solutions.3m.com/3MContentRetrievalAPI/BlobServlet?lmd=1320085245000&locale=en_WW&assetType=MMM_Image&assetId=1319208531599&blobAttribute=ImageFile), acedido em 24/06/2014.
32. *Self-injection Systems*, Becton Dickinson and Company. Available from: <http://www.bd.com/pharmaceuticals/products/self-injection/patch-injectors.asp>, acedido em 24/06/2014.
33. *Launch of Macroflux Corporation*, Zosano Pharma, Inc.; Available from: <http://www.zosanopharma.com/index.php/200407076/News/News/Launch-of-Macroflux-Corporation.html>, acedido em 24/06/2014.
34. *ZP PTH - Lead product*, Zosano Pharma, Inc.; Available from: <http://www.zosanopharma.com/index.php/20091106127/Research/Research-General/ZP-PTH.html>, acedido em 24/06/2014.
35. *Technologies - h-Patch*, Valeritas. Available from: [https://www.valeritas.com/technologies/h\\_patch](https://www.valeritas.com/technologies/h_patch), acedido em 24/06/2014.

## Anexos

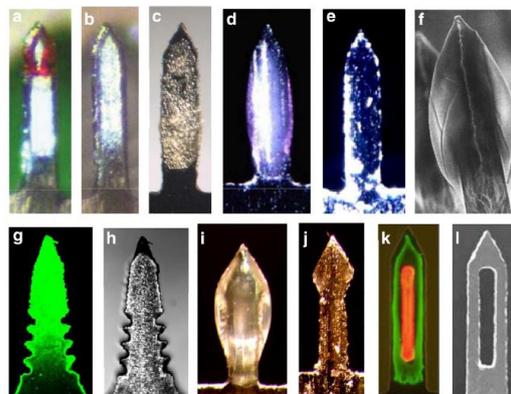
**Fig. 1.** Métodos de administração de fármacos recorrendo à utilização de MNs. Aplicação das MNs na pele (A) e consequente forma de permeação do fármaco (B). As “solid microneedles” ao serem aplicadas, criam microporos na pele e depois de removidas, é aplicado no local um sistema transdérmico com a formulação tópica a administrar; Nas “coated microneedles”, o fármaco dissolve-se no fluido intersticial e liberta-se das MNs; As “dissolving microneedles” possuem o fármaco incorporado nestas que, é libertado aquando da biodegradação das MNs. Finalmente, as “hollow microneedles” são utilizadas para aplicar formulações líquidas na pele através das suas perfurações.[14]



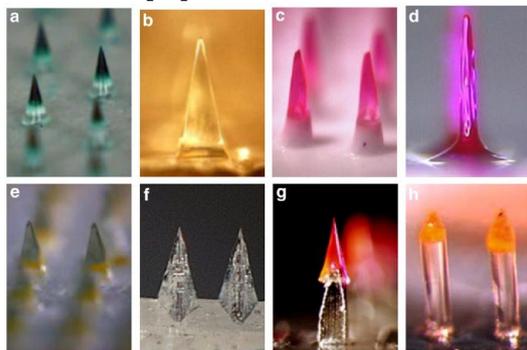
**Fig. 2.** Exemplos de diferentes materiais utilizados na produção de “solid microneedles”. a, b, c e d: silício; e, f, g e h: metais; i, j, k e l: polímeros.[14]



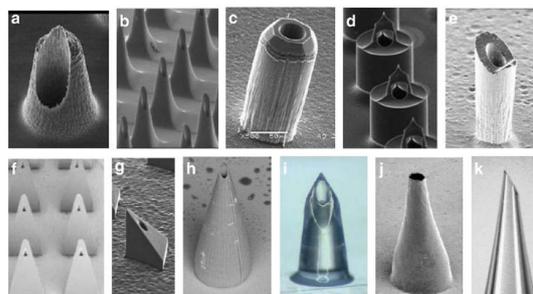
**Fig. 3.** Exemplos de diferentes “coated microneedles” antes (a-f) e após (g-l) o revestimento.[14]



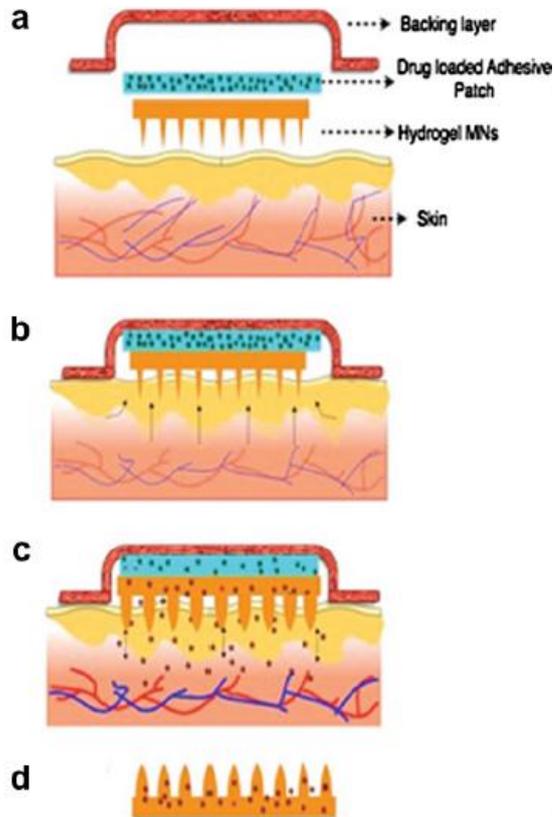
**Fig. 4.** Exemplos de diferentes “dissolving microneedles”.[14]



**Fig. 5.** Exemplos de “hollow microneedles” produzidas a partir de silício e vários polímeros.[14]



**Fig. 6.** “Hydrogel-forming microneedles”. a) Visão geral do dispositivo; b) Aplicação do dispositivo na pele; c) as MNs captam rapidamente o fluido intersticial e intumescem, obrigando o fármaco a difundir pelas MNs; d) MNs intactas depois de removidas.[6]



**Fig. 7.** Dispositivos atualmente desenvolvidos. A) *Microstructured Transdermal System (MTS)*; B) *Microinfusor*; C) *Macroflux®*; D) *Microneedle Therapy System (MTS Roller™)*; E) *Microtrans™*; F) *h-patch™*; G) *Micronjet*; H) *Intanza®*. [4]

