



**FACULTAD DE FARMACIA
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID**

TRABAJO FIN DE GRADO

**INVESTIGACIÓN DE NUEVAS
FORMULACIONES DE RASAGILINA**

Autor: Rocío de Toro Jiménez

Tutor: M^a Sofía Elisa Negro Álvarez

Convocatoria: Febrero 2018

Índice

1. Resumen	3
2. Introducción	3
3. Objetivo.....	6
4. Materiales y métodos	6
5. Resultados y discusión	6
5.1. Geles mucoadhesivos termosensibles	6
5.2. Nanopartículas	9
5.3. Microesferas.....	11
5.4. Parches transdérmicos.....	16
6. Conclusión.....	19
7. Referencias	19

1. Resumen

La enfermedad de Parkinson es un trastorno neurodegenerativo cuyo tratamiento actual es sintomático, mejorando así la calidad de vida de los pacientes. El problema es que estos fármacos no evitan la neurodegeneración de las neuronas dopaminérgicas ni proporcionan una adecuada neuroprotección.

Actualmente se están desarrollando nuevas formas farmacéuticas para poder mejorar la distribución al Sistema Nervioso Central a la vez que reducir los efectos adversos y aumentar la biodisponibilidad.

En este trabajo se describen las nuevas formulaciones de rasagilina que se están desarrollando en los últimos años.

2. Introducción

La enfermedad de Parkinson (EP) es un trastorno neurodegenerativo que afecta al sistema nervioso de manera crónica y progresiva (www.esparkinson.es, 2017). Es el segundo trastorno neurodegenerativo más prevalente a nivel mundial, afectando al 1,5% de la población mundial de más de 65 años (Garbayo et al., 2013).

Se conoce comúnmente como enfermedad de Parkinson en referencia a James Parkinson, el doctor que la describió por primera vez en 1817 en su monografía *Un ensayo sobre la parálisis agitante (An essay on the shaking palsy)* (www.esparkinson.es, 2017).

La EP se caracteriza por la pérdida de neuronas dopaminérgicas en la sustancia negra (Figura 1a) (Fernández et al., 2012), una estructura situada en la parte media del cerebro. La falta de dopamina hace que el control del movimiento se vea alterado (Figura 1b) (www.esparkinson.es, 2017).

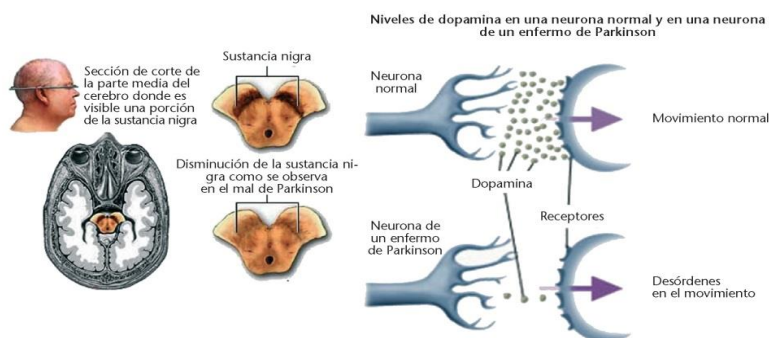


Figura 1: a. Sustancia negra. b. Dopamina. Comparación entre sujeto sano y enfermedad de Parkinson. (Tomado de Gómez, Offarm. Vol. 26. 5: 70-78, 2007).

La EP se presenta a través de una serie de síntomas motores y no motores. Se suelen asociar principalmente a las dificultades motoras como rigidez, temblor, acinesia, bradicinesia, cara enmascarada, y alteraciones de la marcha y la postura. Por otro lado, hay muchos otros síntomas no relacionados con el movimiento, tales como los trastornos del sueño, el olfato o la pérdida de peso, la cual suele empezar antes del diagnóstico y continúa con la progresión de la enfermedad (www.esparkinson.es, 2017; Fernández et al., 2011).

La monoaminoxidasa (MAO) es una enzima que metaboliza aminas biogénicas tanto endógenas como derivadas de la dieta a través de la desaminación oxidativa. Existen dos isoformas de MAO: MAO-A muestra una mayor afinidad por las aminas hidroxiladas como la noradrenalina y la serotonina, mientras que la MAO-B muestra una mayor afinidad por las aminas no hidroxiladas como la bencilamina y la beta-feniletilamina (PEA). Estos sustratos son subyacentes en la patología bioquímica de la depresión y la enfermedad de Parkinson.

Los fármacos más usados para el tratamiento de esta enfermedad son los inhibidores de la MAO (IMAO), que inhiben la descomposición de los neurotransmisores aumentando así su concentración en la hendidura sináptica y en los respectivos sitios receptores postsinápticos (Finberg et al., 2016; Riederer et al., 2011).

Los IMAO se pueden clasificar en 3 tipos:

- Agentes no selectivos e irreversibles, como fenelzina y tranilcipromina. Estos fármacos son los que se usan desde hace más tiempo.
- Medicamentos irreversibles y selectivos de la monoaminoxidasa tipo B (IMAO-B) como selegilina y rasagilina.
- Inhibidores reversibles de la monoaminoxidasa tipo A (IMAO-A), como moclobemida.

Los inhibidores de la enzima MAO-B, tanto la selegilina como la rasagilina, son beneficiosas para el tratamiento de los síntomas motores, tanto en monoterapia de pacientes con Parkinson temprano como en terapia adyuvante de pacientes tratados con levodopa, siendo la rasagilina la más efectiva, como se muestra al comparar las dosis diarias necesarias de ambos fármacos para un efecto sintomático: 5 ~ 10 mg/día de selegilina, 1 mg/día de rasagilina.

Resultados de estudios experimentales sugieren que estos inhibidores pueden tener un efecto neuroprotector. La muerte celular es inducida por estrés oxidativo debido al incremento en la producción de especies reactivas de oxígeno (ROS). Estudios que han usado modelos celulares muestran que los IMAO-B pueden proteger las neuronas, previniendo la permeabilidad mitocondrial, la cual puede ser inducida por la activación de cascadas apoptóticas, así como la condensación y fragmentación del ADN. La rasagilina muestra efectos modificadores de la enfermedad en modelos experimentales (Riederer et al., 2011; Fernández et al., 2012).

La rasagilina (N-propargil-1-R-aminoindano) (figura 2) se encuentra comercializada bajo el nombre de Azilet® en comprimidos orales en dosis de 1 mg. Los comprimidos contienen la rasagilina como mesilato. La dosis máxima recomendada es de 1mg una vez al día, debido a los riesgos asociados a la inhibición no selectiva de MAO si las dosis diarias exceden la dosis máxima recomendada (www.aemps.es; Fernández et al., 2011).

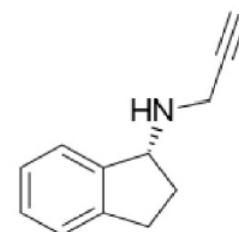


Figura 2: Estructura química de la rasagilina.

La rasagilina se absorbe rápidamente en el tracto gastrointestinal y alcanza la concentración plasmática máxima en 30 min. Sin embargo, tiene una baja biodisponibilidad oral (36%), ya que sufre un intenso efecto de primer paso hepático y tiene una vida media de eliminación muy corta (0,6-2h). Debido a esto y a su incapacidad de alcanzar altas concentraciones en el tejido cerebral, la rasagilina es un candidato óptimo para el desarrollo de sistemas de liberación controlada. Estos sistemas son capaces de alcanzar efectos farmacológicos prolongados disminuyendo a la vez los efectos adversos (Fernández et al., 2012; Ravi et al., 2013).

Cruzar la barrera hematoencefálica (BHE) sigue siendo un obstáculo clave en el desarrollo de tratamientos eficaces de la EP, ya que solo las moléculas pequeñas con lipofilidad, peso molecular y carga adecuados pueden difundirse desde la sangre al Sistema Nervioso Central (SNC). Algunas estrategias para aumentar el transporte de agentes terapéuticos desde la sangre al cerebro son la manipulación de los medicamentos o la búsqueda de rutas alternativas para la administración.

Con el fin de resolver problemas de distribución selectiva al cerebro, ha habido un interés creciente en el desarrollo de micro y nanosistemas capaces de mejorar la administración de medicamentos en el cerebro. Los sistemas de liberación modificada

pueden usarse para el tratamiento local administrado directamente en cerebro o administrándolos de forma sistémica para una acción selectiva dirigida al SNC (Garbayo et al., 2013).

3. Objetivo

El objetivo de este trabajo es llevar a cabo una revisión bibliográfica sobre el descubrimiento de nuevas formas farmacéuticas que se están desarrollando para el tratamiento del Parkinson a base de rasagilina.

4. Materiales y métodos

Se realizó una revisión bibliográfica de trabajos publicados sobre el tema. Para la consulta de los artículos se utilizaron bases de datos como Pubmed o Google Académico, analizando las publicaciones de los últimos 10 años. Se buscaron los siguientes términos en inglés: *Rasagiline + liposome*, *Rasagiline + microparticles*, *Rasagiline + new delivery system*, *Rasagiline + transdermal*, *Rasagiline + pharmaceutical form*, *Rasagiline + microspheres*, *Parkinson disease*.

5. Resultados y discusión

5.1. Geles mucoadhesivos termosensibles

Los geles son sistemas de consistencia sólida o semisólida que resultan de la agregación de partículas o macromoléculas de tamaño coloidal, que se encuentran dispersas en un líquido. Las partículas se asocian para formar una estructura de red tridimensional, que dota al sistema de cierta rigidez y que engloba la fase líquida y limita su movimiento (Martínez-Pacheco, 2016).

En un estudio realizado en la India por Ravi, P. R. et al. (Ravi et al., 2013), se desarrollaron sistemas mucoadhesivos de administración intranasal, que se obtienen por gelificación in-situ.

La vía intranasal se ha establecido como una importante alternativa a la vía parenteral ya que proporciona un alto grado de adherencia al tratamiento, es más manejable y los fármacos pueden ser administrados por los pacientes sin causar dolor.

Los fármacos administrados por esta vía se absorben rápidamente y alcanzan niveles plasmáticos terapéuticamente efectivos en poco tiempo debido a la rica vascularización y a la alta permeabilidad de las membranas de la cavidad nasal. Además, ofrece ventajas adicionales sobre la vía oral para los fármacos que tienen escasa biodisponibilidad oral.

Uno de los problemas que presentan los fármacos administrados por vía intranasal es el poco tiempo de permanencia en el lugar de administración y un rápido aclaramiento mucociliar, lo que limita el tiempo disponible para la absorción del fármaco. Una posible estrategia para aumentar el tiempo de residencia en el lugar donde se produce la absorción sería utilizar formulaciones con una viscosidad más alta y que tengan características mucoadhesivas. Por ello se desarrollaron geles mucoadhesivos que pudiesen mantenerse líquidos a temperatura ambiente para una mejor administración, pero que rápidamente formasen un gel al entrar en contacto con la mucosa nasal (Ravi et al., 2013).

Se desarrollaron dos tipos de geles utilizando dos polímeros mucoadhesivos diferentes, carbopol P934 y quitosano. El polímero mucoadhesivo se mezcló con rasagilina y se formó el gel con dos tipos de polímeros (poloxámero 407 y poloxámero 188). Los geles fueron formulados por reticulación física, de tal forma que se encuentren en estado líquido en el momento de su aplicación pero que gelifiquen a la temperatura de la cavidad nasal, obteniendo por tanto un sistema de gelificación in situ.

En los estudios in-vitro realizados en el trabajo previamente indicado, se evaluó la liberación del fármaco a partir de los diferentes geles elaborados. Los mecanismos de liberación del fármaco desde un gel se muestran en la figura 3. En este caso, se debería a un hinchamiento y posterior difusión a través del gel. Se observó un descenso de la liberación de rasagilina a medida que aumentaba la concentración del polímero mucoadhesivo ya que aumenta la viscosidad del gel.

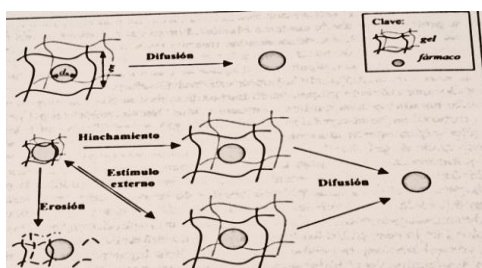


Figura 3: Principales mecanismos de control de la cesión a partir de hidrogeles (Tomado de Martínez-Pacheco, Tratado de Tecnología Farmacéutica. Volumen I: Sistemas farmacéuticos. Capítulo 6. Editorial Síntesis. 2016).

Posteriormente, se realizó un estudio in-vivo en ratas Wistar para determinar el comportamiento de los geles y su efecto sobre la mucosa nasal. Se vio que la adición de polímero mucoadhesivo al gel ayudó a mantener la formulación en la cavidad nasal por un periodo prolongado de tiempo. Para diseminarse por las mucosas, la formulación debe ser lo suficientemente móvil, si bien una movilidad excesiva favorecería su eliminación del lugar de aplicación. Además, la mucosa nasal no se vio dañada incluso tras una administración reiterada del gel.

También se realizaron estudios farmacocinéticos en conejos, donde los geles intranasales mostraron un incremento significativo de la biodisponibilidad de rasagilina, como se observa en la figura 4. La administración intranasal evita que se produzca el efecto de primer paso y, además, aumenta la absorción al permanecer más tiempo en el lugar y tener un contacto más íntimo con el epitelio nasal. En el estudio se obtuvieron valores de concentración máxima plasmática ($C_{m\acute{a}x}$) elevados, que se podrían atribuir a una rápida absorción del fármaco, y altos valores del área bajo la curva ($AUC_{0\rightarrow\infty}$) que indicarían una absorción casi completa del fármaco desde los geles.

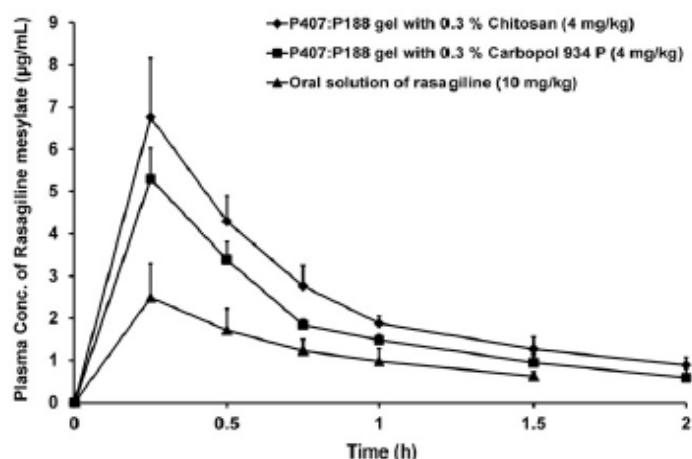


Figura 4: Concentraciones plasmáticas medias frente a tiempo contenidos en conejos después de la administración de los geles de quitosano y carbopol y la solución oral de rasagilina (Tomado de Ravi et al., Drug Deliv. 22: 903–910, 2013).

Por último, la distribución del fármaco en el cerebro fue estudiada en ratas. Los resultados mostrados en la figura 5 indican la distribución de la rasagilina desde los geles y desde la solución nasal, siendo significativamente más alta en el primer caso. Se piensa que el fármaco alcanza los tejidos cerebrales por vía olfatoria así que, si el tiempo de retención del fármaco en la cavidad nasal es adecuado, las probabilidades de que el fármaco acceda a la vía olfatoria incrementarían.

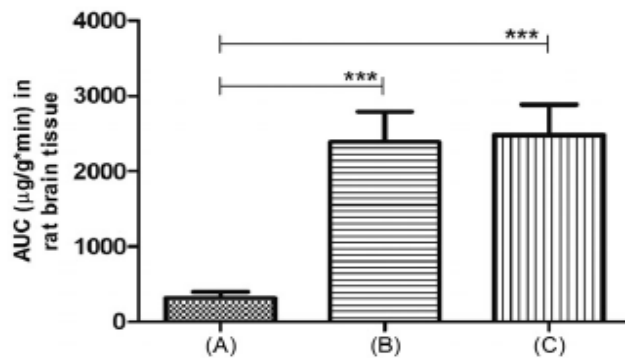


Figura 5: Localización de la rasagilina en el tejido cerebral tras la administración intranasal en ratas. (A) solución de rasagilina. (B) gel de rasagilina con carbopol. (C) gel de rasagilina con quitosano. Dosis administrada: 4 mg/kg.

***Indica diferencias extremadamente significativas ($P < 0.01$). (Tomado de Ravi et al., Drug Deliv. 22: 903–910, 2013).

A la vista de los resultados obtenidos, los geles mucoadhesivos intranasales termosensibles se podrían considerar como una alternativa útil frente a las formulaciones orales. (Ravi P. R. et al., 2013).

5.2. Nanopartículas

Las nanopartículas (NP) son partículas sólidas de naturaleza polimérica y de tamaño inferior a 1 μm , en las que el fármaco se encuentra disuelto, atrapado y/o adsorbido (Martínez-Pacheco, 2016).

En un estudio realizado por Mittal D., et al., (Mittal et al., 2014). se desarrolló un sistema de liberación de rasagilina consistente en NP destinadas a ser administradas por vía intranasal para conseguir una distribución selectiva al cerebro. Las NP se prepararon con quitosano y glutamato (CG-NP) que se mezcló con una solución de rasagilina, obteniéndose las NP por gelificación iónica con aniones de sodio. De esta forma la rasagilina quedaría encapsulada.

Se realizaron tres experimentos: estudios de liberación in-vitro, estudios de permeación a través de la mucosa nasal ex-vivo y estudios in-vivo en ratones. En ellos se comparan las NP cargadas con rasagilina con una solución de rasagilina.

En los estudios de liberación in-vitro se observó una rápida liberación inicial o “burst”, que podría ser debido a la rasagilina adsorbida en la superficie de las NP, las

cual se libera fácilmente por difusión. Después, se libera el fármaco de forma lenta, controlada y sostenida. Estos resultados se compararon con la solución de rasagilina, la cual tuvo una liberación de golpe o “burst release” en una hora, y después el porcentaje acumulativo de fármaco liberado permanece constante; como se muestra en la figura 6.

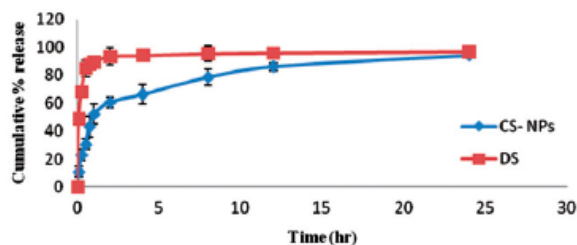


Figura 6: Liberación porcentual acumulativa in vitro de la rasagilina, desde NP o solución. (Tomado de Mittal et al., Drug Deliv. 23: 130–139, 2014).

Los autores afirman que estos estudios indicaron mejores perfiles de liberación con NP comparado con los resultados de liberación de geles mucoadhesivos intranasales de Ravi P.R. et al. (Ravi et al., 2013).

Tras esto, los autores realizaron estudios de permeación a través de la mucosa nasal de cabras. Las NP triplicaron la cantidad de fármaco que atravesó la membrana en comparación con la solución. Este incremento se podría atribuir a una interacción del quitosano con las membranas de las células epiteliales de la mucosa que permitirían la apertura de uniones estrechas. Por otro lado, la solución de rasagilina podría ser menos permeable por su naturaleza hidrofílica.

En los estudios in-vivo realizados en ratones se compararon las NP de rasagilina y la solución de rasagilina, administrándose ambas formulaciones por vía intranasal e intravenosa.

Los resultados que se obtuvieron en los estudios in-vivo determinaron la superioridad de las NP frente a la solución de rasagilina. La concentración alcanzada en el cerebro fue mayor cuando se administraba por vía intranasal, mientras que la concentración plasmática era superior por vía intravenosa.

Como se puede observar en la figura 7, las NP de rasagilina por vía intranasal mostraron una relación cerebro/sangre significativamente más alta. Esto podría indicar que se produce un transporte directo de la nariz al cerebro.

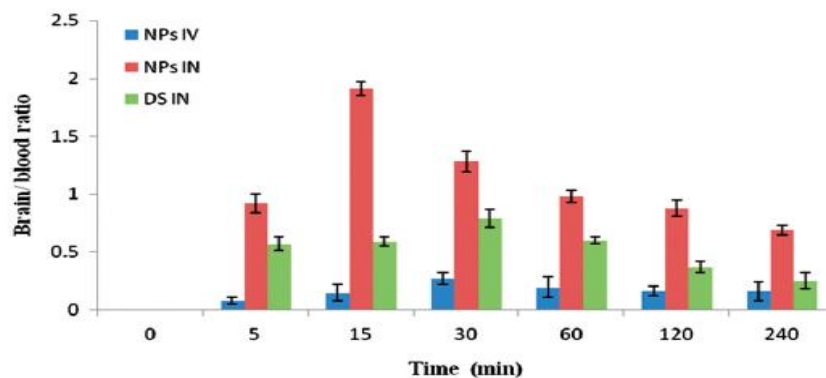


Figura 7: Relación cerebro/sangre de rasagilina a los diferentes tiempos, después de la administración de las NP por vía intravenosa e intranasal y de la solución rasagilina por vía intranasal (Tomado de Mittal et al., Drug Deliv. 23: 130–139, 2014).

Se obtuvieron valores bajos de $t_{m\acute{a}x}$ en el cerebro cuando se administraron las NP por vía intranasal, que podría deberse al transporte preferencial desde la nariz al cerebro de las NP. Además, se mostró un incremento de los niveles de rasagilina en el cerebro tras la administración de las NP.

Tras estos resultados, concluyeron que las NP podrían ser un sistema de liberación prometedor para el tratamiento del Parkinson cuando se administran por vía intranasal, ya que aumentan la biodisponibilidad y mejoran la absorción y distribución del fármaco al cerebro (Mittal et al., 2014).

5.3. Microesferas

Las micropartículas son partículas esféricas de base polimérica cuyo tamaño habitualmente se sitúa entre 1 y 250 μm . El principio activo se encuentra disuelto, atrapado o encapsulado en el interior de la partícula o adsorbido en su superficie.

Un tipo de micropartículas son las microesferas. Están constituidas por una matriz continuada de un material soporte, que es el polímero, en el cual la sustancia que se va a encapsular está dispersada. Estas microesferas actúan como sistemas matriciales (Martínez-Pacheco, 2017).

Fernández et al., (Fernández et al., 2011; Fernández et al., 2012) han desarrollado dos estudios a base de microesferas de rasagilina. El objetivo sería la elaboración de microesferas biodegradables y biocompatibles para la liberación controlada de rasagilina, lo que podría representar una alternativa a la administración oral. Gracias a

las características que presenta este sistema, las microesferas no han de ser retiradas del organismo una vez haya finalizado el tratamiento. Además, la liberación controlada del fármaco permitiría un descenso en el número de administraciones, consiguiendo por tanto una mayor adherencia del paciente y una posible reducción de los efectos adversos.

El poli (d, l-láctido-co-glicólido) (PLGA) es uno de los polímeros más utilizados en dispositivos de administración controlada de medicamentos destinados a la administración parenteral debido a su probada biocompatibilidad y biodegradabilidad, a su velocidad de degradación controlable, disponibilidad comercial y la aprobación por la FDA.

Ambos estudios fueron realizados in-vivo con ratas Wistar, donde se utilizó rotenona para inducir el Parkinson. La rotenona (RT) es un compuesto derivado de raíces de especies de plantas tropicales que se utilizan en todo el mundo como plaguicida e insecticida natural. La exposición a rotenona reproduce algunas de las características neuroquímicas, histopatológicas y conductuales de la EP, con degeneración preferente de la zona nigroestriada, inclusión de cuerpos de Lewy y deficiencias motoras como hipocinesia, rigidez con postura encorvada y temblores en uno o más miembros (Alarcón et al., 2010).

En el primer estudio (Fernández et al., 2011) se prepararon microesferas de rasagilina por el método de evaporación del solvente (emulsión O/W) empleando PLGA como material de encapsulación.

Las ratas se dividieron en los siguientes grupos:

- Grupo 1 (G1): les administraron el vehículo utilizado para la administración de RT; aceite de girasol o solución salina.
- Grupo 2 (G2): RT a una dosis de 2 mg/kg/día.
- Grupo 3 (G3): RT + microesferas de PLGA sin ningún fármaco.
- Grupo 4 (G4): RT + microesferas de PLGA cargadas con rasagilina a una dosis de 15mg/kg cada 15 días (dosis alta).
- Grupo 5 (G5): RT + microesferas de PLGA cargadas con rasagilina a una dosis de 7,5mg/kg cada 15 días (dosis baja).
- Grupo 6 (G6): RT + rasagilina 1 mg/kg/día en solución salina.

Se realizaron los siguientes estudios: evolución del peso corporal y pruebas de comportamiento (catalepsia, aquinesia y natación).

La EP se caracteriza por una pérdida de peso progresiva de los pacientes con disfunciones gastrointestinales, debido a la degeneración del sistema nervioso entérico. En la figura 8 se observa que los grupos tratados con rasagilina tienen diferencias estadísticamente significativas en el peso corporal, comparados con el grupo G1.

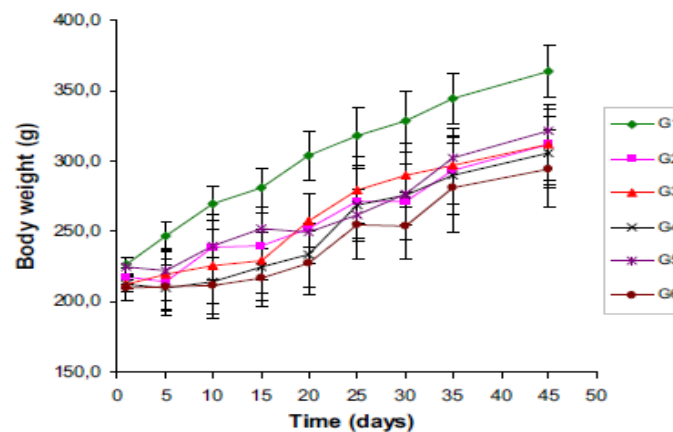


Figura 8: Evolución del peso corporal de las ratas en el tiempo del estudio (45 días) (Tomado de Fernández et al., Int J Pharm. 419: 271–280, 2011).

En la prueba de catalepsia, la administración crónica de rotenona produce un descenso de la latencia. Todos los animales que reciben rasagilina (G4, G5 y G6) muestran una marcada reversión en el descenso de la latencia cuando se comparan con G2. Esta reversión fue especialmente destacada en G4, donde el descenso de la latencia se redujo aproximadamente un 80% al final del estudio, en comparación con G2. Los valores que se obtuvieron en la evolución de la latencia en la prueba de catalepsia se muestran en la figura 9.

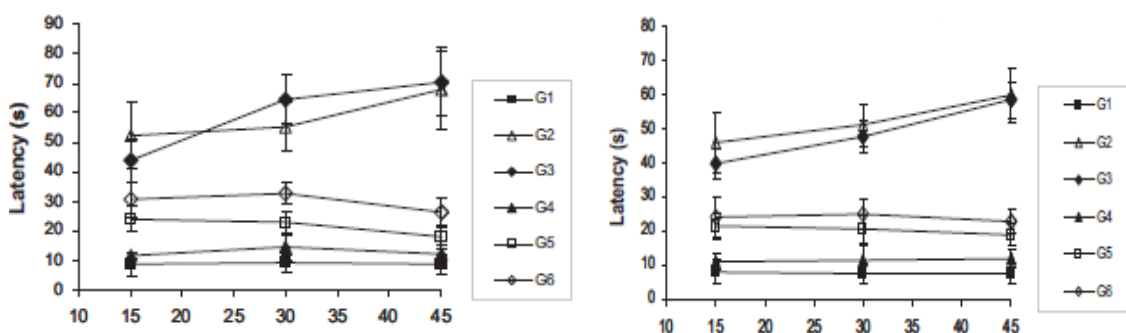


Figura 9: Evolución del test de catalepsia en reja (a) y en barra (b) (Tomado de Fernández et al., Int J Pharm. 419: 271–280, 2011).

En la prueba de aquiesia, la administración de rasagilina (G4, G5 y G6) produjo una reversión significativa en el descenso de la latencia comparado con G2, que resultó especialmente marcada en el grupo G4 (Figura 10).

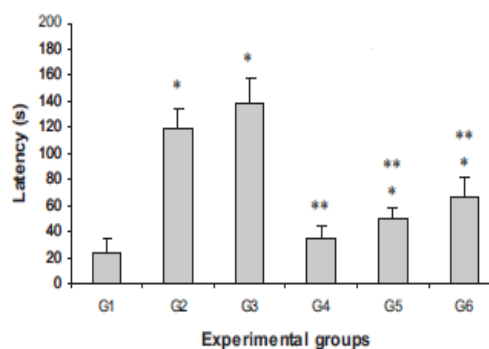


Figura 10: Test de aquiesia al final del estudio (día 45) (Tomado de Fernández et al., Int J Pharm. 419: 271–280, 2011).

En la prueba de natación, en los animales tratados con rotenona (G2) la habilidad de nadar fue marcadamente inferior comparada con G1. Los animales que recibieron el tratamiento con rasagilina mostraron una mejora en la natación.

Cuando se comparó el grupo G3 con G1 en las distintas pruebas se obtuvieron unos resultados muy similares, confirmando la falta de efecto del polímero usado (PLGA).

Además, los cambios fisiopatológicos producidos a lo largo del estudio se pudieron monitorizar por tomografía por emisión de positrones (PET). En la figura 11 se muestran las imágenes PET de los grupos G1, G2, G4 y G6; donde se observa una marcada modificación de la distribución de la radioactividad en G2. En cambio, en G4 y G6 se observa radioactividad en la corteza frontal, pero disminuye en el córtex parietal. Esto podría estar directamente relacionado con la mejoría del comportamiento motor en las pruebas realizadas.

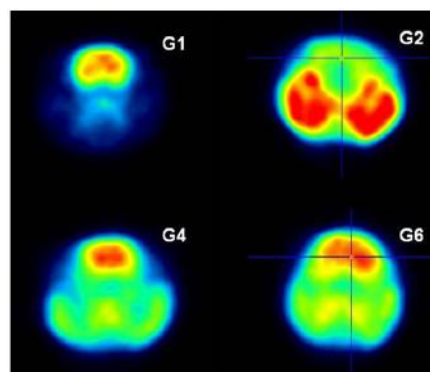


Figura 11: Imagen PET de G1, G2, G4 y G6. (Tomado de Fernández et al., Int J Pharm. 419: 271–280, 2011).

En este estudio se pretenden mostrar los efectos neuroprotectores dosis-dependientes de las microesferas de rasagilina, obteniendo mejores resultados que la rasagilina en solución.

Los valores obtenidos de latencia en G4 no fueron significativos en comparación con el grupo control (G1) en las diferentes pruebas realizadas, lo que podría demostrar la eficacia de los nuevos sistemas de liberación controlada desarrollados para la rasagilina (Fernández et al., 2011).

Se realizó un segundo estudio (Fernández et al, 2012) con microesferas de rasagilina, en continuación al anterior.

En dichos estudios se elaboraron microesferas de PLGA cargadas rasagilina mediante dos métodos diferente utilizando la técnica de evaporación del solvente:

- Método A: emulsión O/W.
- Método B: doble emulsión W/O/W.

En la optimización de ambos métodos se consideraron distintas variables tales como; la concentración necesaria de alcohol polivinílico (PVA), la influencia de la adición de NaCl, el pH de la fase acuosa, velocidad de agitación empleada en la obtención de las emulsiones, entre otras. Los valores obtenidos de eficacia de encapsulación y los resultados de la liberación del fármaco para las distintas formulaciones desarrolladas, permitieron seleccionar el método A como el más adecuado para continuar los estudios.

La formulación seleccionada se preparó por el método A, a partir de una emulsión O/W. En la fase orgánica (diclorometano) se incorporaron 400 mg de PLGA y 40 mg de rasagilina. La fase acuosa consistió en 5 ml de PVA (0.1%, w/v pH 10). Una vez obtenida la emulsión, se agitó para permitir la evaporación completa del solvente orgánico. Luego, las microesferas se filtraron al vacío y se liofilizaron.

Se realizó un experimento para determinar la actividad neuroprotectora de la rasagilina liberada de las microesferas usando líneas celulares SKN-AS de neuroblastoma humano. La exposición de las células a una neurotoxina (H_2O_2) indicaba apoptosis celular. Cuando las células eran tratadas además con rasagilina liberada de las microesferas, los valores de apoptosis disminuían a medida que aumentaba la concentración del fármaco. La exposición de las células a la neurotoxina produjo un marcado incremento de la fragmentación de ADN, lo cual se redujo con rasagilina, sobre todo con las concentraciones más altas administradas en el ensayo. Por lo tanto, los autores confirmaron el efecto protector de la rasagilina liberada a partir de microesferas.

En este estudio, a diferencia del anterior, el Parkinson de las ratas era avanzado. Las ratas fueron divididas en los mismos seis grupos. Se realizaron también pruebas de

catalepsia, aquinesia y natación. Tras estas pruebas no se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas en la eficacia de la rasagilina en solución o encapsulada en micropartículas de PLGA.

Aun así, el sistema de liberación controlada desarrollada supondría la ventaja de que la administración podría ser llevada a cabo cada dos semanas, haciendo de este nuevo sistema terapéutico una prometedora estrategia para el tratamiento del Parkinson (Fernández et al., 2012).

5.4. Parches transdérmicos

Los parches transdérmicos son sistemas destinados a su aplicación sobre una zona determinada de la piel que sirven de soporte o vehículo para uno o varios principios activos destinados a ejercer un efecto sistémico tras su liberación y absorción a través de las estructuras cutáneas.

Están formados por unas capas consecutivas, cada una con una función específica. Estas capas se pueden agrupar en: elementos protectores, capa adhesiva y módulo de liberación (Martínez-Pacheco, 2017).

Se realizaron dos estudios (Lin et al., 2012; Zhou et al., 2017) de sistemas de liberación transdérmica de rasagilina. Para llevar a cabo la formulación, se disolvió rasagilina y se mezcló con un adhesivo sensible a la presión. Además, se utilizó miristato de isopropilo para mejorar la absorción de rasagilina y la plasticidad del sistema adhesivo. Los parches utilizados fueron de dos tamaños, 2 cm² y 4 cm², los cuales contenían 1,25 mg y 2,5 mg de rasagilina respectivamente.

En un primer estudio (Lin et al., 2012), se evaluó la absorción transdérmica de rasagilina utilizando mincerdos Bama. Los animales se dividieron en tres grupos y cada grupo recibió los siguientes tratamientos; al primer grupo se les puso los parches a la baja dosis; al segundo, parches a la alta dosis y al último grupo se les administró un comprimido de rasagilina 1 mg por vía oral.

El estudio pretende demostrar que la administración transdérmica permite obtener niveles más sostenidos que la administración oral. La evolución de las concentraciones plasmáticas de rasagilina con el tiempo se muestra en la figura 12. Los valores de semi vida ($t_{1/2}$) y del tiempo medio de residencia (MRT) fueron significativamente más altos

en el grupo tratado con los parches transdérmicos de rasagilina, a la dosis más alta. Los valores de $AUC_{(0-t)}$ normalizados por la dosis fueron significativamente mayores cuando la rasagilina se administró en parches en comparación a su administración oral, sugiriendo que con los parches se logra aumentar biodisponibilidad de la rasagilina.

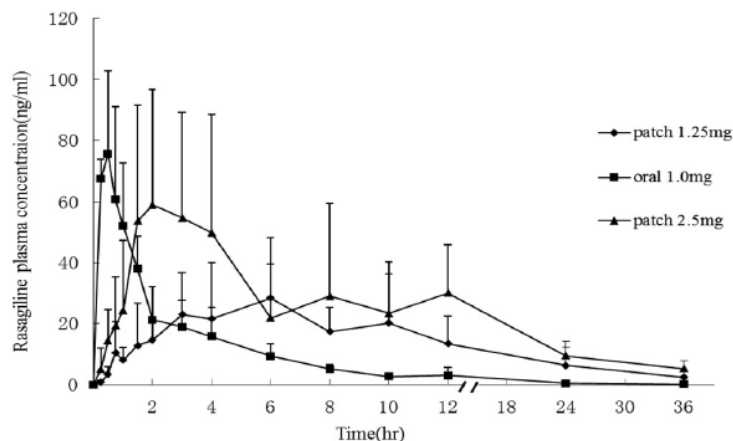


Figura 12: Perfiles de concentración plasmática de rasagilina frente al tiempo en cerdos tras la administración de rasagilina en comprimidos por vía oral y parches transdérmicos (Tomado de Lin, Y. et al., Xenobiotica. 43: 705–710, 2012).

Se observó que la diferencia del área de piel y el grosor, la densidad de los folículos y la estructura podrían afectar a la absorción del fármaco (Lin et al., 2012).

Posteriormente, en 2017; se realizó un segundo estudio (Zhou et al., 2017) de los parches transdérmicos de rasagilina en voluntarios sanos (n=15). Los parches utilizados fueron los mismos del anterior estudio, que fueron desarrollados por Chongqing Pharmaceutical Co. para este estudio. Los participantes fueron divididos en 5 grupos de forma aleatoria. Los distintos grupos recibieron una única dosis de los siguientes tratamientos:

- 1- Comprimido de rasagilina 1 mg.
- 2- Parche de 1.25 mg durante 24 horas.
- 3- Parche de 1.25 mg durante 48 horas.
- 4- Parche de 2.5 mg durante 48 horas.
- 5- Parche de 2.5 mg durante 72 horas.

Las concentraciones plasmáticas de rasagilina a lo largo del tiempo fueron más estables en la administración transdérmica en comparación con la administración oral.

Los valores medios del $AUC_{(0-96h)}$ obtenidos en los grupos tratados con los parches de rasagilina a las dosis de 1,25 y 2,5 mg fueron cuatro y siete veces más altos, respectivamente, que los obtenidos en el grupo tratado con los comprimidos. Esto indicaría que la absorción de rasagilina a partir de los parches transdérmicos fue significativamente mayor, lo cual podría deberse a que se evita el efecto de primer paso hepático. El grosor de la piel, la densidad de folículos y la estructura pueden afectar la absorción del fármaco.

La actividad de MAO-B plaquetaria puede utilizarse como marcador de la actividad de la MAO-B cerebral. En este estudio, en todos los grupos se observó una inhibición significativamente la actividad de MAO-B plaquetaria.

El tiempo necesario para alcanzar la inhibición máxima decrece a medida que aumenta la dosis de rasagilina administrada (figura 13). A todas las dosis, la máxima inhibición se mantuvo, al menos, 48h después de iniciado el tratamiento.

El tiempo para alcanzar la inhibición máxima decrece a medida que aumenta la dosis de rasagilina, como se puede observar en la figura 13. En todas las dosis, la máxima inhibición fue mantenida por, al menos, 48h después de la dosificación.

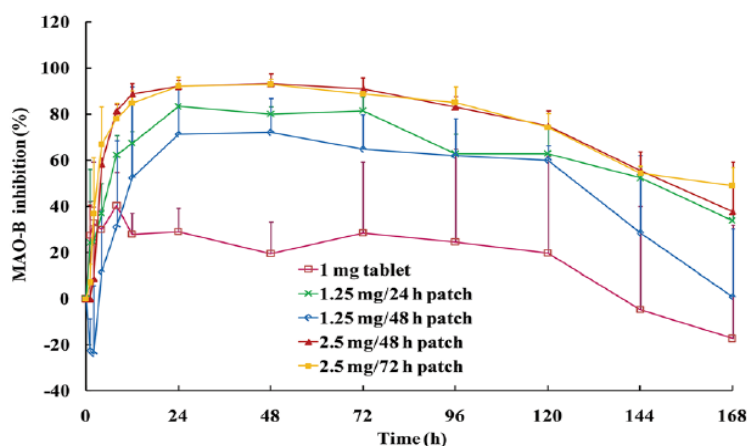


Figura 13: Porcentaje de inhibición de MAO-B con respecto al tiempo tras administración oral de 1 mg de rasagilina y parches de 1.25 mg/24 h, 1.25 mg/48 h, 2.5 mg/48 h y 2.5 mg/72 h. (Tomado de Zhou et al., Clin Drug Investig. 20: 1–9, 2017).

La evaluación de la seguridad demostró que los parches transdérmicos de rasagilina eran bien tolerados en los sujetos chinos sanos del estudio en el rango de dosis estudiada. El único efecto adverso probable sería dolor de cabeza, que se observó en un sujeto tras la administración de parches de 1,25 mg/24 h (Zhou et al., 2017).

Tras los resultados obtenidos en ambos estudios, se concluyó que los parches de rasagilina permitirían obtener concentraciones plasmáticas más estables a lo largo del tiempo comparado con la liberación por vía oral, prolongar la semi-vida e incrementar la biodisponibilidad de la rasagilina. Podría aumentarse el intervalo de dosificación, ya que el estado de equilibrio de rasagilina podría alcanzarse en un intervalo de 2 o 3 días con los parches transdérmicos. Pero serían necesarios más estudios acerca de las características farmacocinéticas y farmacodinámicas de los parches de rasagilina en sujetos sanos y en pacientes (Lin et al., 2012; Zhou et al., 2017).

6. Conclusión

La rasagilina actualmente comercializada en comprimidos orales para el tratamiento del Parkinson, presenta una baja biodisponibilidad oral. El desarrollo de sistemas de liberación modificada y de formulaciones administradas por otras vías diferentes a la oral podrían ser alternativas terapéuticas prometedoras, al aumentar la eficacia terapéutica, disminuir los efectos adversos y/o dirigir de forma selectiva el fármaco al lugar de acción.

7. Referencias

- **Agencia Española del Medicamento** <https://www.aemps.gob.es/>
- **Alarcón A., Santamaría A., Königsberg M.** Modelos neurotóxicos de la enfermedad de Parkinson y disfunción mitocondrial. Revista de Educación Bioquímica. 29: 92-100, 2010.
- **Martínez-Pacheco R. (editor).** Tratado de Tecnología Farmacéutica. Volumen II: Operaciones básicas. Capítulo 4. Editorial Síntesis. 2016.
- **Martínez-Pacheco R. (editor).** Tratado de Tecnología Farmacéutica. Volumen III: Formas de dosificación. Capítulos 5, 6, 9. Editorial Síntesis. 2017.
- **Martínez-Pacheco R. (editor).** Tratado de Tecnología Farmacéutica. Volumen I: Sistemas farmacéuticos. Capítulo 6. Editorial Síntesis. 2016.
- **Federación Española de Parkinson.** <http://www.esparkinson.es/>, 2017
- **Fernández M., Barcia E., Fernández-Carballido A., Garcia L., Slowing K., Negro S.** Controlled release of rasagiline mesylate promotes neuroprotection in a rotenone-induced advanced model of Parkinson's disease. Int J Pharm. 438: 266–278, 2012.

- **Fernández M., Negro S., Slowing K., Fernández-Carballido A., Barcia E.** An effective novel delivery strategy of rasagiline for Parkinson's disease. *Int J Pharm.* 419: 271–280, 2011.
- **Finberg J. P. M., Rabey J. M.** Inhibitors of MAO-A and MAO-B in Psychiatry and Neurology. *Front Pharmacol.* 7: 340, 2016.
- **Garbayo E., Ansorena E., Blanco-Prieto M.J.** Drug development in Parkinson's disease: From emerging molecules to innovative drug delivery systems. *Maturitas.* 76: 272–278, 2013.
- **Gómez, A.** Enfermedad de Parkinson. Abordaje terapéutico y farmacológico. *Offarm.* Vol. 26. 5: 70-78, 2007.
- **Lin Y., Zou Y., Lin J., Zhang T., Deng J.** Comparative single-dose pharmacokinetics of rasagiline in minipigs after oral dosing or transdermal administration via a newly developed patch. *Xenobiotica.* 43: 705–710, 2013.
- **Mittal D., Md S., Hasan Q., Fazil M., Ali A., Baboota S., Ali A.** Brain targeted nanoparticulate drug delivery system of rasagiline via intranasal route. *Drug Deliv.* 23: 130–139, 2014.
- **Ravi P. R., Aditya N., Patil S., Cherian L.** Nasal in-situ gels for delivery of rasagiline mesylate: improvement in bioavailability and brain localization. *Drug Deliv.* 22: 903–910, 2013.
- **Riederer P., Laux G.** MAO-inhibitors in Parkinson's Disease. *Exp Neurobiol.* 20: 1–17, 2011.
- **Zhou W., Lv C., Zhang Q., Zong S., Wang M.** Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, and Safety of Rasagiline Transdermal Patch: A Preliminary Study in Healthy Chinese Subjects. *Clin Drug Investig.* 20: 1–9, 2017.