



# NANOPARTÍCULAS POLIMÉRICAS EN EL TRATAMIENTO DEL PARKINSON

Ángela Martínez Rico  
Facultad de Farmacia. UCM  
TFG Julio 2020

## INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Parkinson (PK) es una enfermedad neurodegenerativa del sistema nervioso central (SNC) producida por una degeneración de los ganglios basales en donde hay una pérdida de actividad dopaminérgica<sup>1</sup>

SÍNTOMAS MOTORES	SÍNTOMAS NO MOTORES
TEMBLOR EN REPOSO	ALTERACIONES NEUROPSIQUIÁTRICAS
RIGIDEZ MUSCULAR	TRASTORNOS COGNITIVOS
HIPOCINESIA	TRASTORNOS EN EL SUEÑO
TRASTORNO EN LA MARCHA	DEPRESIÓN

## ESTRATEGIAS TERAPÉUTICAS

- L-Dopa
- L-Dopa + carbidopa
- Agonista dopaminérgico (AD)
  - Derivados ergóticos (bromocriptina)
  - Derivados no ergóticos (pramipexol)
- IMAO-B (rasagilina)
- ICOMT (entacapona)

## NANOPARTÍCULAS POLIMÉRICAS (NPs)

- **Tamaño: 10-500 nm**
- **Estructura: nanoesferas o nanocápsulas**
- **Polímeros: sintético o natural**
- **Pueden recubrirse y llevar ligando (fig.1)**

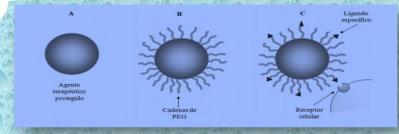


Figura 1. Recubrimiento de las NPs. (A): NPs cargadas de fármaco. (B): NPs recubiertas de PEG. (C): NPs con PEG y ligando (tomado de Gómez, 2014).

## OBJETIVOS

Conocer la situación de la investigación sobre las nanopartículas poliméricas en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Fuentes bibliográficas:



Palabras clave: "Enfermedad de Parkinson" "Nanopartículas poliméricas" "Nanosistemas poliméricos" "Parkinson's disease", "Polymeric nanoparticles and Parkinson", "Nanoparticles and Parkinson"

## RESULTADOS Y DISCUSIÓN

### NANOPARTÍCULAS CON POLÍMEROS DE ORIGEN NATURAL

#### ALGINATO

##### NPs de curcumina<sup>2</sup>

Curcumina: neuroprotector

Posee baja BD oral

- Animal transgénico con PK
- Estudios in vivo (fig. 2)
- Aumenta su biodisponibilidad
- Aumenta su tiempo de permanencia

##### NPs de bromocriptina<sup>3</sup>

Bromocriptina: AD ergótico

Efecto de primer paso intenso vía oral

- *Drosophila melanogaster* con PK
- Estudios histológicos (fig. 3)
- Disminuye la peroxidación lipídica
- Aumenta la cantidad de glutatión

### NANOPARTÍCULAS CON POLÍMEROS DE ORIGEN SINTÉTICO

#### PLGA

##### NPs de rotigotina<sup>6</sup>

Rotigotina: AD no ergótico

NPs de PLGA y PEG con lactoferrina

- Lactoferrina: dirige la NP de Rotigotina
- Estudios *in vitro* en líneas celulares (SH-SY5Y y 16HBE) e *in vivo* (fig. 6)
- Liberación del fármaco más selectiva

##### NPs de L-Dopa<sup>7</sup>

L-Dopa: precursor de dopamina

- 6-OHDA para inducir PK
- Estudios in vivo (fig. 7)
- Aumenta su acción terapéutica
- Aumenta su permanencia en el torrente sanguíneo

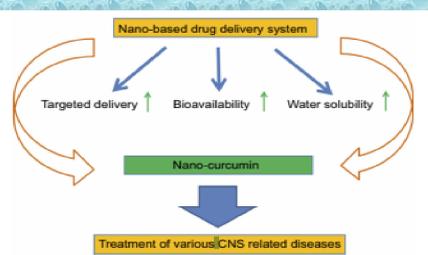


Figura 2. Sistema de administración de fármacos basada en nanosistemas para una mayor solubilidad y biodisponibilidad de curcumina (tomado de Yavarpour-Bali y col., 2019).

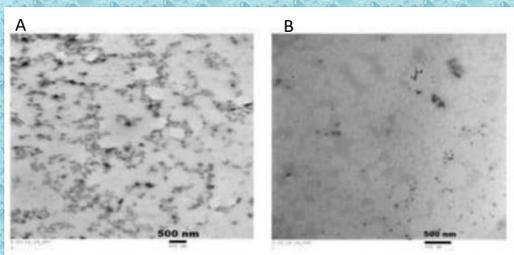


Figura 3. Microfotografía electrónica de transmisión del cerebro después de la administración de bromocriptina (A) y NPs de bromocriptina (B) (tomado de Sidique y col., 2016).

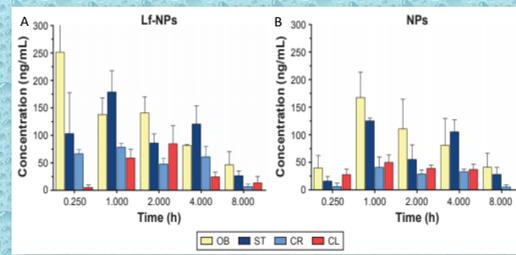


Figura 6. Concentraciones de rotigotina en el bulbo olfatorio (OB), cuerpo estriado (ST), cerebro sin núcleo estriado (CR) y cerebelo (CL) después de la administración intranasal de NPs con ligando de lactoferrina (A) y sin ligando (B) (tomado de Bi y col., 2016).

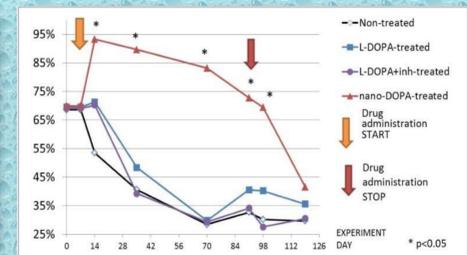


Figura 7. Porcentaje de dopamina en el cerebro obtenido después de la administración de distintas formulaciones de L-DOPA (tomado de Gambaryan y col., 2014).

#### QUITOSANO

##### NPs de bromocriptina<sup>4</sup>

Bromocriptina: AD ergótico

- Haloperidol para inducir PK
- Estudios de biodistribución (fig. 4)
- Aumenta las Cp por i.n versus i.v
- Aumenta la distribución del fármaco

##### NPs de diclorohidrato de pramipexol<sup>5</sup>

Pramipexol: AD no ergótico

- Rotenona para inducir PK
- Estudio in vivo (fig. 5)
- La vía intranasal permite un mayor acceso del fármaco al cerebro

##### NPs de cafeína<sup>8</sup>

Cafeína: neuroprotectora

- MPTP para inducir PK
- Estudios in vivo (tabla 1)
- Aumenta su biodisponibilidad oral
- Aumenta las neuronas dopaminérgicas

##### NPs de ropinirol<sup>9</sup>

Ropinirol: AD no ergótico

- Rotenona para inducir PK
- Estudios in vivo (test de comportamiento) (fig. 8)
- Mejores resultados con G3

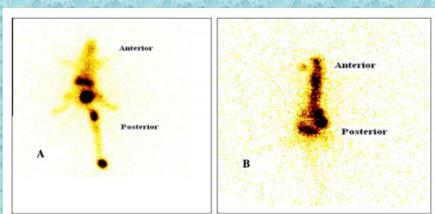


Figura 4. Gammagrafía de un ratón después de la administración de NPs de bromocriptina por vía intravenosa (A) y por vía intranasal (B) (tomado de Shadab y col., 2013).

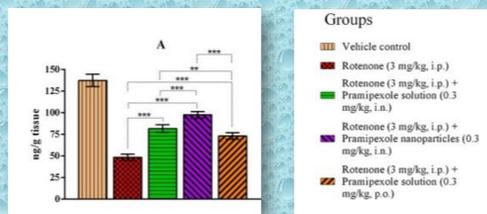


Figura 5. Cantidad de dopamina/g de tejido cerebral tras la administración de las distintas condiciones experimentales (Groups) (tomado de Raj y col., 2017).

Cell number (percentage of controls)	Control	MPTP	PLGA	PLGA + MPTP	Bulk caffeine	Caffeine + MPTP	Caffeine-encapsulated PLGA nanoparticles	Caffeine-encapsulated PLGA nanoparticles + MPTP
TH+ positive cells	100.00 ± 0.00	48.25 ± 5.63**	102.50 ± 5.22	48.98 ± 3.35**	107.87 ± 2.69	67.52 ± 2.34**	108.48 ± 4.59	80.90 ± 4.54**

Tabla 1. Cantidad de neuronas dopaminérgicas de la sustancia negra en el control, con MPTP, con PLGA, con PLGA + MPTP, con cafeína, con cafeína + MPTP, con NPs de PLGA cargadas de cafeína, con NPs de PLGA cargadas de cafeína + MPTP (tomado de Singhal y col., 2015).

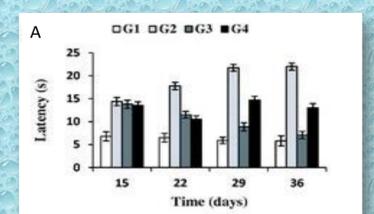


Figura 8. Resultado de la prueba de agnesia en el G1: control, G2: rotenona, G3: rotenona con NPs de ropinirol y G4: rotenona con solución salina de ropinirol (tomado de Barcia y col., 2017).

## CONCLUSIÓN

El uso de nanosistemas poliméricos puede ser una terapia muy eficaz para los enfermos de Parkinson ya que permiten aumentar la biodisponibilidad de los antiparkinsonianos en el SNC, su permanencia en el torrente sanguíneo y disminuir sus efectos secundarios. La vía intranasal resulta muy prometedora al permitir el acceso de los fármacos de forma directa al cerebro, lo que supondría una mejora en los tratamientos de la enfermedad de Parkinson.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Mhyre, T. R., Boyd, J. T., Hamill, R. W., Maguire-Zeiss, K. A. (2012). Parkinson's disease. *Sub Biochem*, 65, 389-455. [http://dx.doi.org/10.1007/978-94-007-5416-4\\_16](http://dx.doi.org/10.1007/978-94-007-5416-4_16)
2. Yavarpour-Bali, H., Pirzadeh, M., Ghasemi-Kasman, M. (2019). Curcumin-loaded nanoparticles: A novel therapeutic strategy in treatment of central nervous system disorders. *Int J Nanomed*, 14, 4149-4160. <http://dx.doi.org/10.2147/ijn.s189332>
3. Siddiqui, Y. H., Khan, W., Fatima, A., Jyoti, S., Khanam, S., Rahul, F. N., et al. (2016). Effect of bromocriptine alginate nanocomposite (BANC) on a transgenic *Drosophila* model of Parkinson's disease. *Dis Model Mech*, 9 (1), 63-68. <http://dx.doi.org/10.1242/dmm.022145>
4. Shadab, M. D., Khan, R. A., Mustafa, G., Chuttani, K., Baboota, S., Sahni, J. K., et al. (2013). Bromocriptine loaded chitosan nanoparticles intended for direct nose to brain delivery: Pharmacodynamic, Pharmacokinetic and Scintigraphy study in mice model. *Eur J Pharm Sci*, 48 (3), 393-405. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejps.2012.12.007>
5. Raj, R., Wairkar, S., Sridhar, V., Gaud, R. (2017). Pramipexole dihydrochloride loaded chitosan nanoparticles for nose to brain delivery: Development, characterization and in vivo anti-Parkinson activity. *Int J Biol Macromol*, 109, 27-35. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2017.12.058>
6. Bi, C., Wang, A., Chu, Y., Liu, S., Mu, H., Liu, W., et al. (2016). Intranasal delivery of rotigotine to the brain with lactoferrin-modified PEG-PLGA nanoparticles for Parkinson's disease treatment. *Int J Nanomed*, 11, 6547-6559. <http://dx.doi.org/10.2147/ijn.s120232>
7. Gambaryan, P. Y., Kondrasheva, I. G., Severin, E. S., Guseva, A. A., Kamensky, A. A. (2014). Increasing the Efficiency of Parkinson's Disease Treatment Using a poly(lactico-co-glycolic acid) (PLGA) Based L-DOPA Delivery System. *Exp Neurol*, 23 (3), 246-252. <http://dx.doi.org/10.1016/j.expneurol.2014.03.016>
8. Singhal, N. K., Agarwal, S., Bhatnagar, P., Tiwari, M. N., Tiwari, S. K., Srivastava, G., et al. (2015). Mechanism of Nanotization-Mediated Improvement in the Efficacy of Caffeine Against 1-Methyl-4-Phenyl-1,2,3,6-Tetrahydropyridine-Induced Parkinsonism. *J Biomed Nanotech*, 11, 2211-2222. <http://dx.doi.org/10.1166/jbnn.2015.2107>
9. Barcia, E., Boeva, L., Garcia-Garcia, L., Slowing, K., Fernandez-Carballido, A., Casanova, Y., et al. (2017). Nanotechnology-based drug delivery of ropinirole for parkinson's disease. *Drug Deliv*, 24(1), 1112-1123. <https://doi.org/10.1080/10717544.2017.1335982>