



# INVESTIGACIÓN DE NUEVAS FORMULACIONES DE RASAGILINA

Rocío de Toro Jiménez

Facultad de Farmacia. Universidad Complutense de Madrid  
Trabajo Fin de Grado. Febrero 2018

## Introducción

La **enfermedad de Parkinson (EP)** es un trastorno neurodegenerativo que se caracteriza por la pérdida de neuronas dopaminérgicas en la sustancia negra. La falta de dopamina hace que el control del movimiento se vea alterado <sup>1,2</sup>.

La **rasagilina** (N-propargil-1-R-aminoindano) es un IMAO-B y se encuentra comercializada en comprimidos orales de 1 mg <sup>3,4,5</sup>.

Baja biodisponibilidad oral (36%)



Semivida muy corta



Candidato óptimo para el desarrollo de sistemas de liberación controlada

## Objetivo

Descripción de las nuevas formas farmacéuticas en investigación de rasagilina para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson.

## Materiales y métodos

Revisión bibliográfica de publicaciones de revistas científicas en bases de datos como Pubmed o Google Académico. Algunas palabras clave utilizadas:

## Resultados y discusión

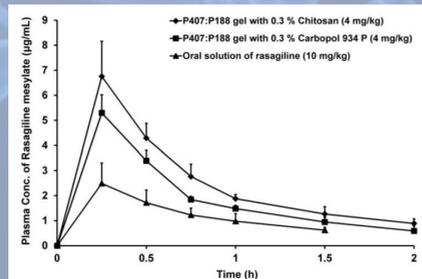
### GELES MUCOADHESIVOS TERMOSENSIBLES

Vía de administración: intranasal.

**Formulación:** se preparan dos tipos de geles, utilizando dos polímeros mucoadhesivos diferentes: carbopol P934 y quitosano. Se trata de un sistema de gelificación *in-situ* a la temperatura de la cavidad nasal <sup>6</sup>.

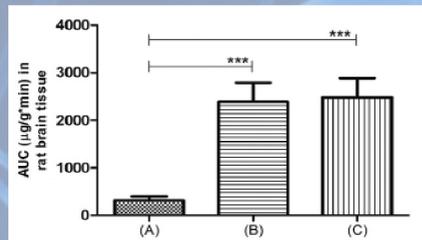
#### Estudios de liberación *in-vitro*

- Se observa un descenso de la liberación de rasagilina a medida que aumenta la concentración del polímero mucoadhesivo.



#### Estudios *in-vivo* en ratas Wistar

- El polímero mucoadhesivo aumenta el tiempo de permanencia en la cavidad nasal.
- La distribución al cerebro de la rasagilina desde los geles fue significativamente mayor que desde una solución nasal del mismo fármaco.



#### Estudios *in-vivo* con conejos

- Los geles mostraron un incremento significativo de la biodisponibilidad de rasagilina, en comparación con una solución oral de rasagilina.

### MICROESFERAS

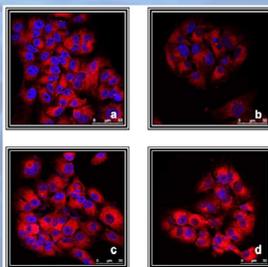
Vía de administración: intraperitoneal.

**Formulación:** microesferas (MS) de PLGA cargadas con rasagilina obtenidas por el método de evaporación del solvente (O/W).

Se utilizó un modelo animal de Parkinson inducido por rotenona en ratas Wistar.

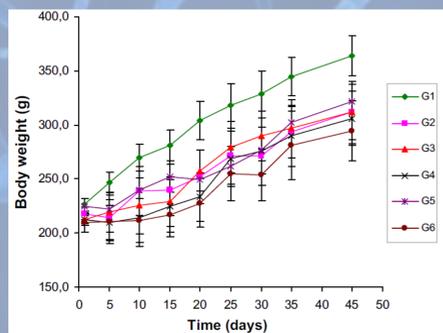
#### Determinación de la neuroprotección de MS de rasagilina <sup>2</sup>

- Realizado en líneas celulares SKN-AS de neuroblastoma humano.
- Exposición de las células a neurotoxina (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) → apoptosis y fragmentación de ADN.
- A mayor concentración de rasagilina, mayor disminución de los efectos neurotóxicos.



#### Estudio de un modelo animal de Parkinson incipiente <sup>8</sup>

- 6 grupos de ratas: control (G1), control de EP (G2), MS blanco (G3), MS dosis alta (15mg/kg cada 15 días) (G4), MS dosis baja (7,5mg/kg cada 15 días) (G5), solución de rasagilina (1 mg/kg/día) (G6).
- Ensayos realizados: control de peso, test de comportamiento (catalepsia, aquinesia y natación), cortes histológicos.
- Se observó una mejoría estadísticamente significativa en el grupo G4 en comparación con el grupo G2. No se mostraron diferencias estadísticamente significativas del grupo G4 en comparación con el grupo G1.



#### Estudio de un modelo animal de Parkinson avanzado <sup>2</sup>

- Mismos 6 grupos de ratas que en el estudio anterior, pero con EP avanzada.
- No se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas en la eficacia de la rasagilina en solución o encapsulada.

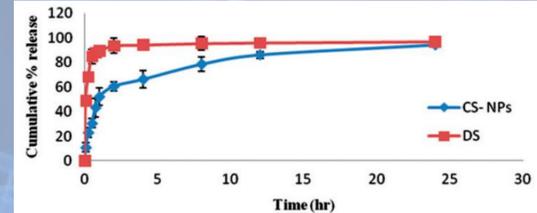
### NANOPARTÍCULAS

Vía de administración: intranasal.

**Formulación:** nanopartículas (NP) de rasagilina elaboradas con quitosano y glutamato (CG-NP), obteniéndose por gelificación iónica <sup>7</sup>. se realiza un estudio comparativo de la formulación desarrollada con una solución de rasagilina.

#### Estudios de liberación *in-vitro*

- Liberación inicial del 40% aproximadamente en la primera hora de rasagilina desde las NP. Después, se libera de forma lenta, controlada y sostenida.

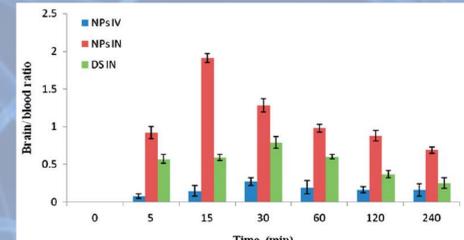


#### Estudios de permeación *ex-vivo*

- Realizado sobre la mucosa nasal extraída de cabras.
- Se mejora el paso a través de la membrana nasal cuando se utilizan las NP.

#### Estudios *in-vivo* con ratones

- Ambas formulaciones a comparar se administraron por vía intranasal e intravenosa.
- La relación de concentración cerebro/sangre de rasagilina resultó ser significativamente mayor a todos los tiempos ensayados.
- La concentración fue mayor en el cerebro administrando las NP por vía intranasal, mientras que la concentración plasmática era superior por vía intravenosa.



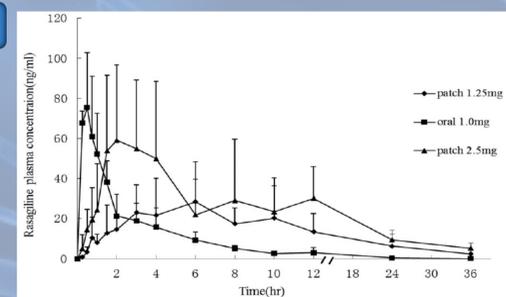
### PARCHES TRANSDÉRMICOS

Vía de administración: transdérmica.

**Formulación:** sistemas transdérmicos que conteniendo rasagilina a 1,25 mg y 2,5 mg (2 cm<sup>2</sup> y 4 cm<sup>2</sup>). Se realizaron **dos estudios** de dosis única con la misma formulación.

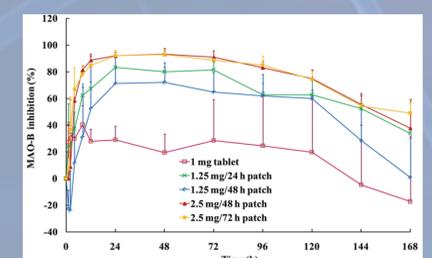
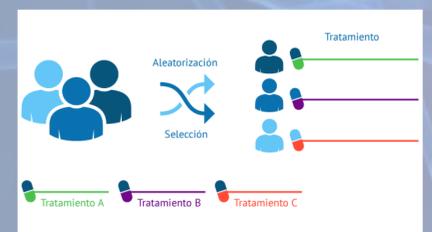
#### Estudio en modelo animal (cerdos) <sup>9</sup>

- Se dividieron en 3 grupos. Tratamiento administrado: sistemas transdérmicos a la baja dosis, sistemas transdérmicos a la alta dosis y un comprimido de rasagilina 1 mg por vía oral.
- La administración de rasagilina por vía transdérmica permitió conseguir concentraciones plasmáticas del fármaco más estables.



#### Estudio en voluntarios sanos <sup>10</sup>

- (n=15) Divididos en 5 grupos: comprimido rasagilina 1 mg; parche 1,25 mg durante 24 h; parche 1,25 mg durante 48 h; parche 2,5 mg durante 48 h; parche 2,5 mg durante 72 h.
- Las concentraciones plasmáticas de rasagilina a lo largo del tiempo fueron más estables tras la administración transdérmica en comparación con la administración oral.
- La absorción de rasagilina en sistemas transdérmicos fue significativamente mejor.
- Todas las dosis de rasagilina inhibieron significativamente la actividad de MAO-B, aunque cabe destacar la superioridad de los sistemas transdérmicos.
- La evaluación de la seguridad fue positiva → bien tolerados.



## Conclusión

El desarrollo de nuevas formulaciones podría ser una alternativa terapéutica prometedora, consiguiendo aumentar la eficacia terapéutica, disminuir los efectos adversos y dirigir el fármaco al lugar de acción. Sin embargo, son necesarios más estudios, principalmente en humanos.

## Bibliografía

- www.esparkinson.es. Último acceso en diciembre 2017
- Fernández M., Barcia E., Fernández-Carballido A., et al. Int J Pharm. 438: 266–278, 2012.
- www.aemps.gob.es. Último acceso en diciembre 2017
- Finberg J. P. M., Rabey J. M. Front Pharmacol. 7: 340, 2016.
- Riederer P., Laux G. Exp Neurol. 20: 1–17, 2011
- Ravi P. R., Aditya N., Patil S., et al. Drug Deliv. 22: 903–910, 2013.
- Mittal D., Md S., Hasan Q., et al. Drug Deliv. 23: 130–139, 2014.
- Fernández M., Negro S., Slowing K., et al. Int J Pharm. 419: 271–280, 2011.
- Lin Y., Zou Y., Lin J., et al. Xenobiotica. 43: 705–710, 2013.
- Zhou W., Lv C., Zhang Q., et al. Clin Drug Investig. 20: 1–9, 2017