



INVESTIGACIÓN DE NUEVAS FORMULACIONES DE RASAGILINA

Rocío de Toro Jiménez

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

Introducción

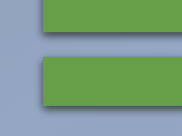
La **enfermedad de Parkinson (EP)** es un trastorno neurodegenerativo que se caracteriza por la pérdida de neuronas dopaminérgicas en la sustancia negra. La falta de dopamina hace que el control del movimiento se vea alterado ^{1,2}.

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

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

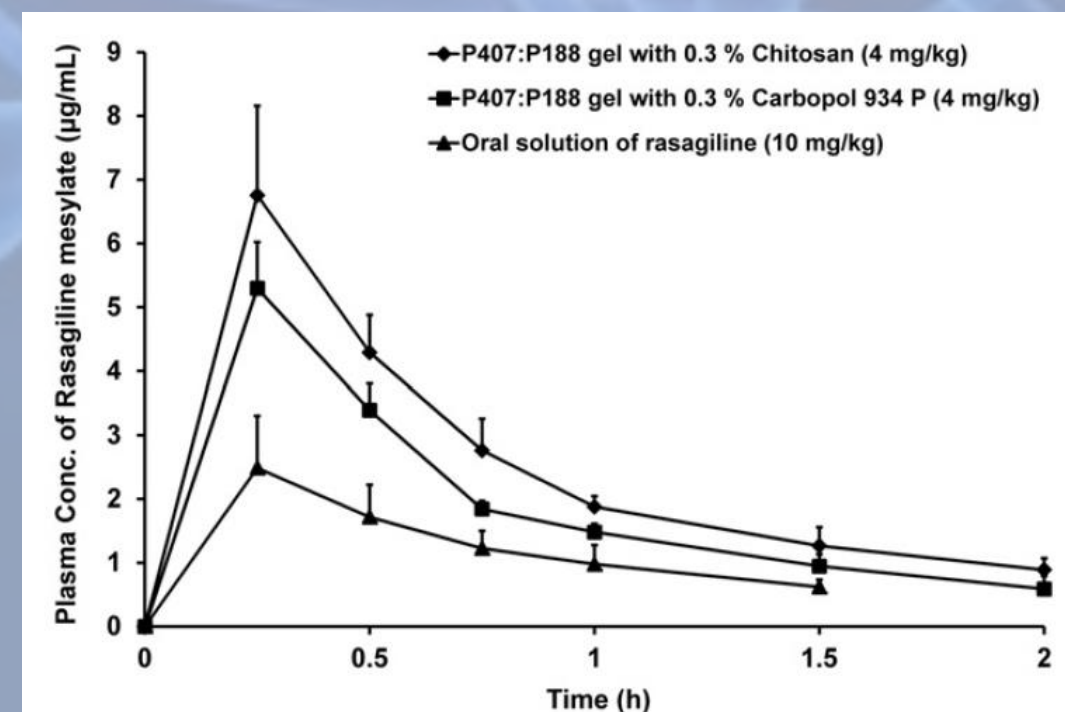
GELES MUCOADHESIVOS TERMOSENSIBLES

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 ⁶.

Estudios de liberación *in-vitro*

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

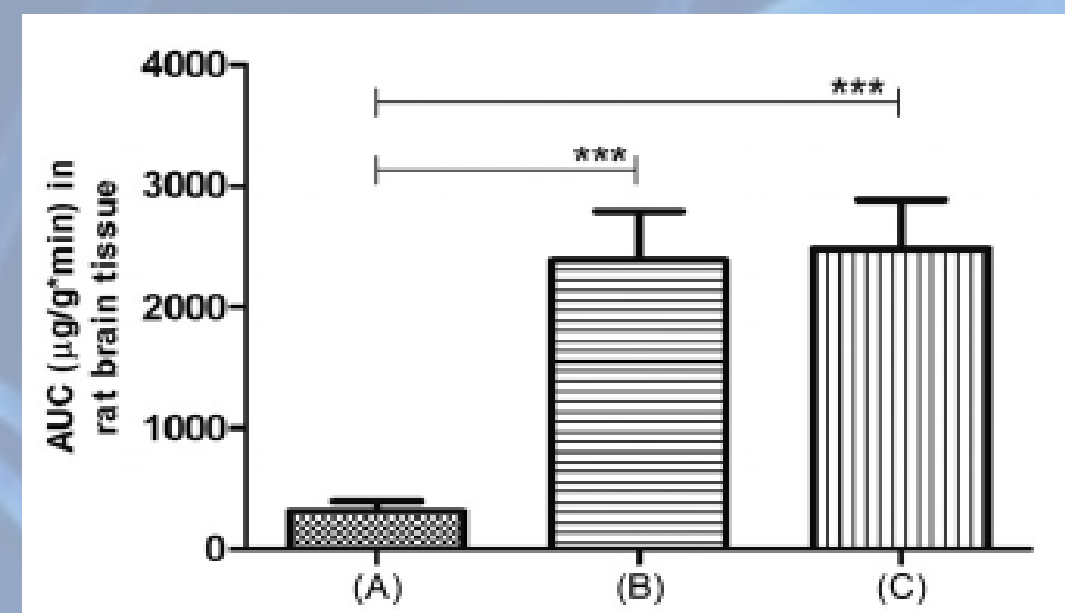


Estudios *in-vivo* en ratas Wistar

- 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

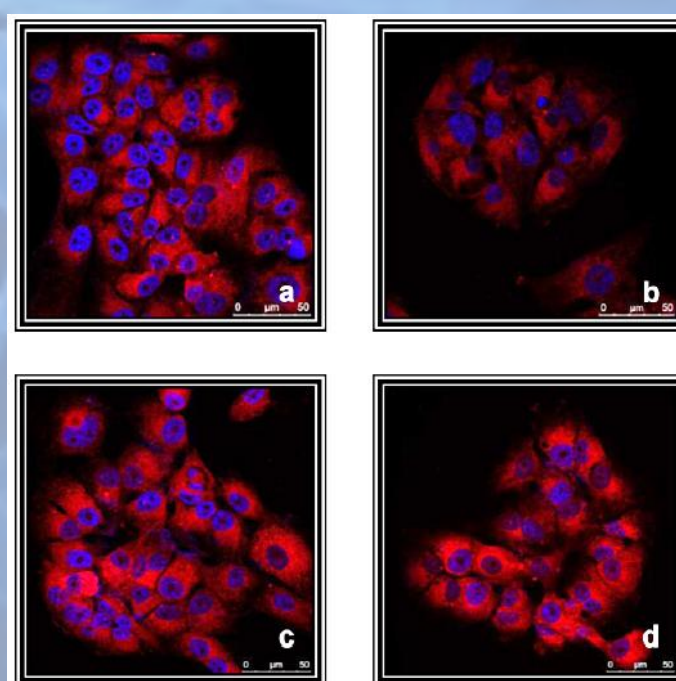
Vía de administración: intraperitoneal.

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.

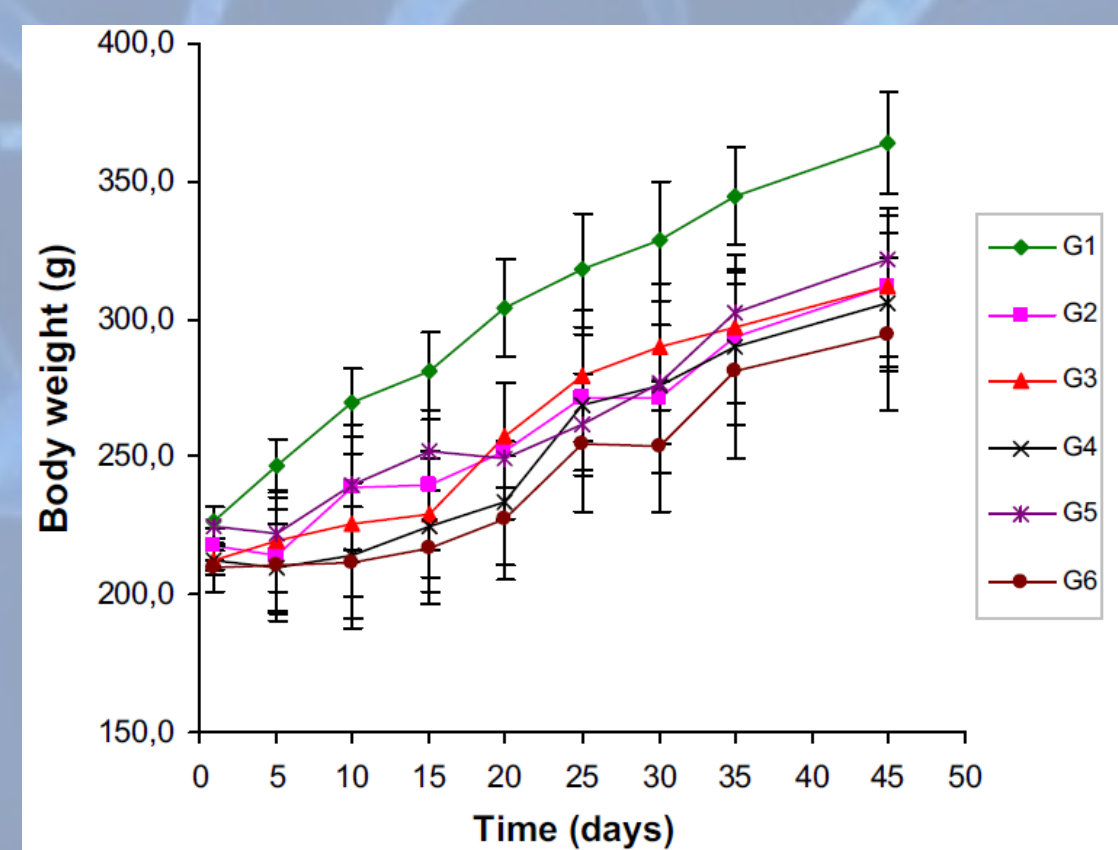
Determinación de la neuroprotección de MS de rasagilina ²

- Realizado en líneas celulares SKN-AS de neuroblastoma humano.
- Exposición de las células a neurotoxina (H₂O₂) → apoptosis y fragmentación de ADN.
- A mayor concentración de rasagilina, mayor disminución de los efectos neurotóxicos.



Estudio de un modelo animal de Parkinson incipiente ⁸

- 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 ²

- 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.

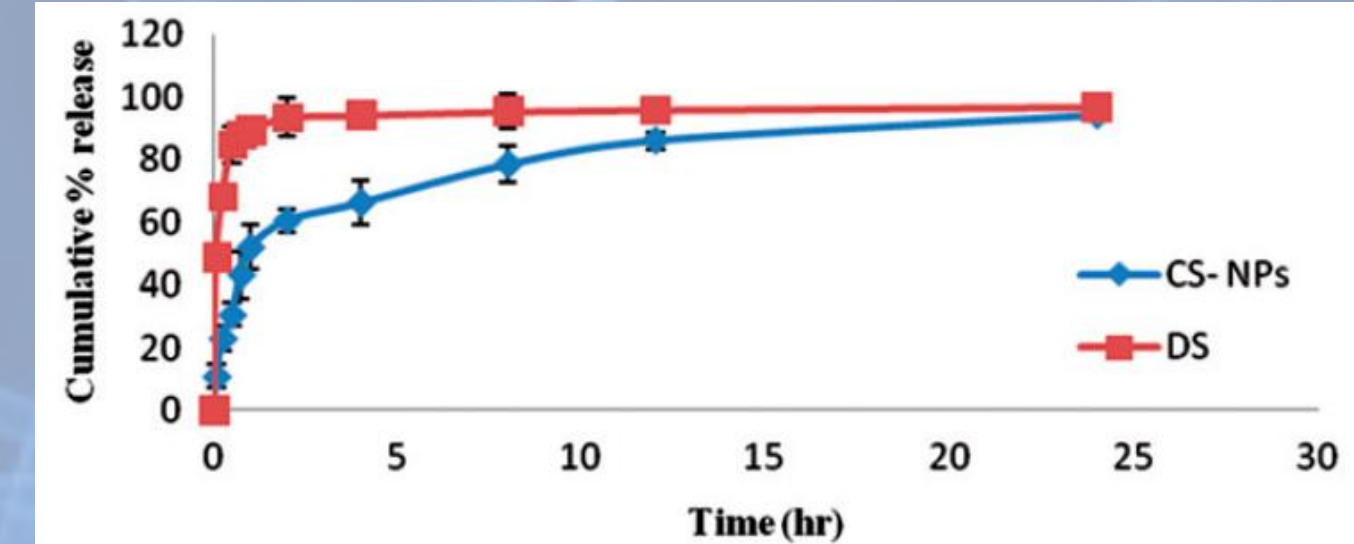
NANOPARTÍCULAS

Vía de administración: intranasal.

Formulación: nanopartículas (NP) de rasagilina elaboradas con quitosano y glutamato (CG-NP), obteniéndose por gelificación iónica ⁷. 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.

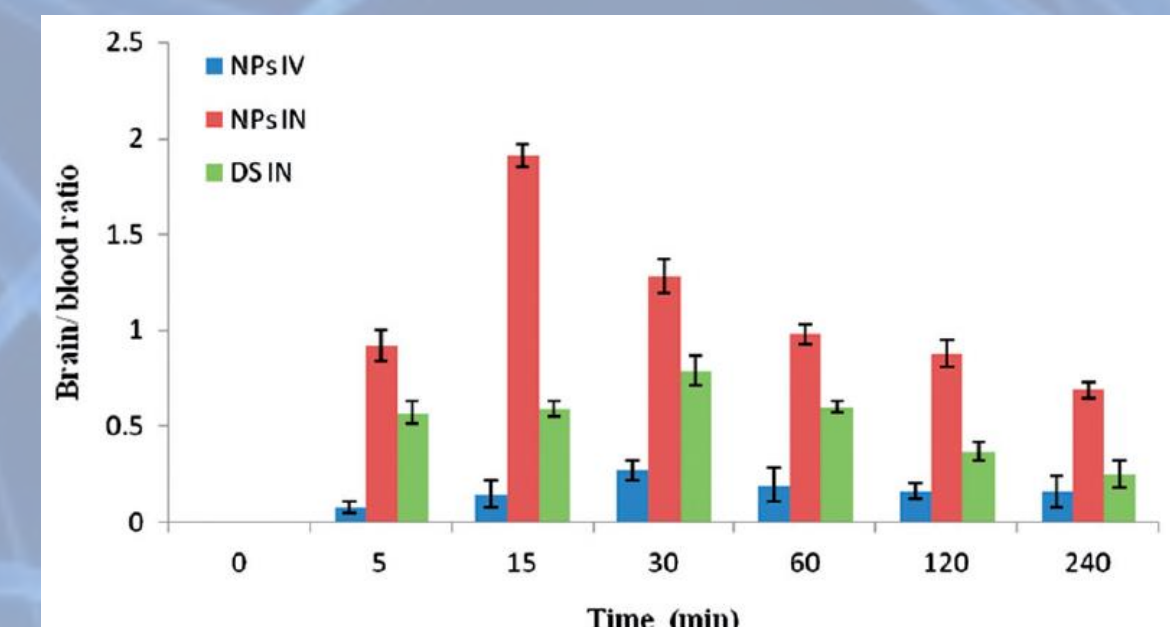


Estudios de permeación *ex-vivo*

- 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.



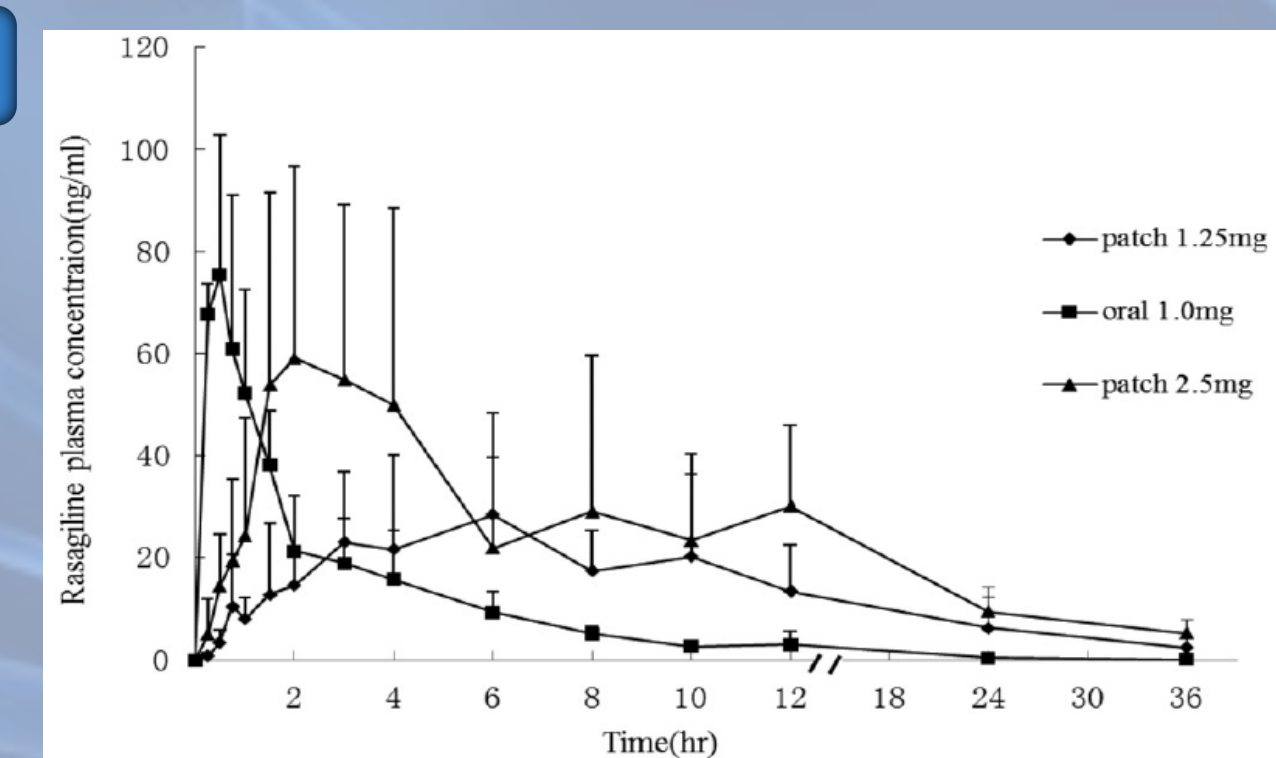
PARCHES TRANSDÉRMICOS

Vía de administración: transdérmica.

Formulación: sistemas transdérmicos que conteniendo rasagilina a 1,25 mg y 2,5 mg (2 cm² y 4 cm²). Se realizaron **dos estudios** de dosis única con la misma formulación.

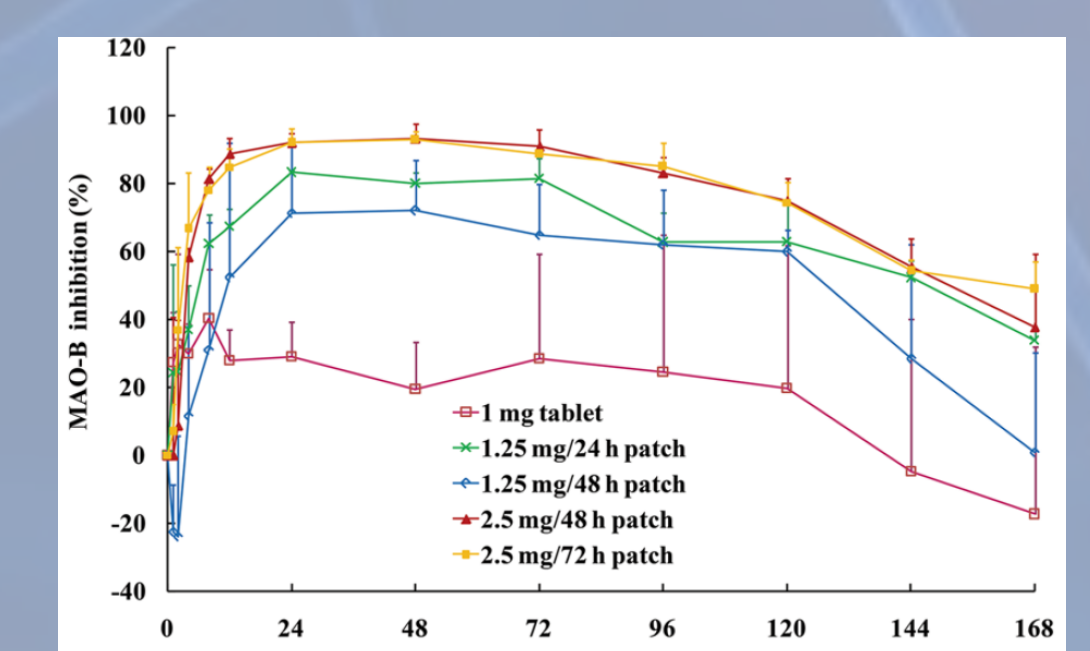
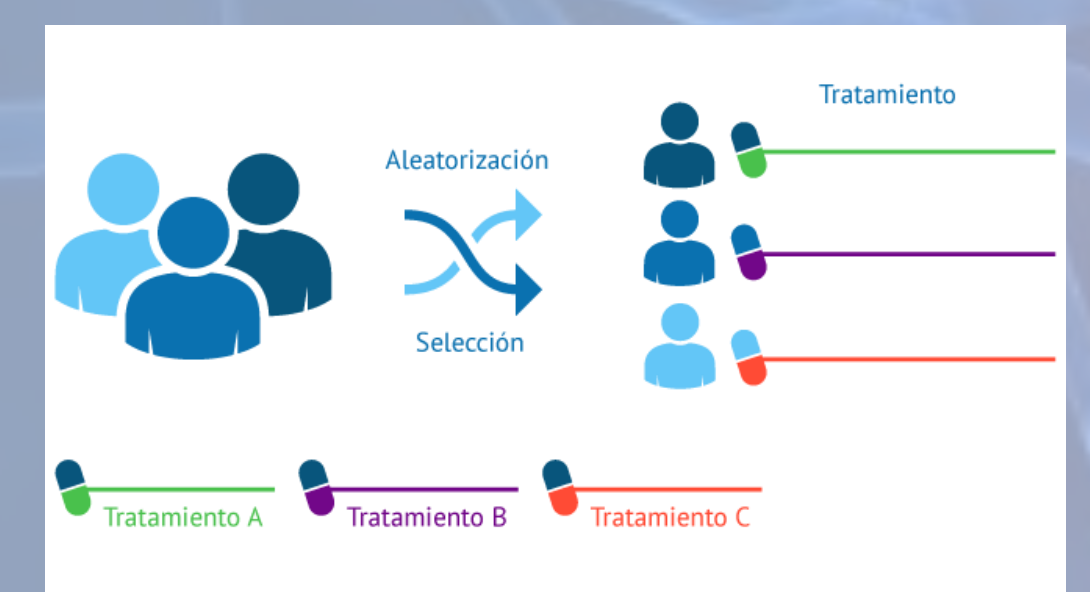
Estudio en modelo animal (cerdos) ⁹

- 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 ¹⁰

- (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 Neurobiol. 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