



**FACULTAD DE FARMACIA**

**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID**

**TRABAJO FIN DE GRADO**

**TÍTULO: Desarrollo de sistemas  
microparticulados para el tratamiento de  
enfermedades neurodegenerativas: Parkinson.**

Autor: Miguel Checa Román

Tutora: Emilia María Barcia Hernández

Convocatoria: Febrero 2016

<b>Índice</b>	<b>Página</b>
Resumen .....	3
Introducción y antecedentes.....	3
Enfermedad de Parkinson: características generales .....	3
Tratamiento farmacológico .....	7
Tratamiento con agonistas dopaminérgicos.....	9
Objetivos .....	10
Metodología .....	10
Resultados y discusión .....	10
Sistemas de liberación controlada: micropartículas.....	10
Métodos de microencapsulación .....	12
Composición de las micropartículas .....	13
Uso en trastornos neurológicos: enfermedad de Parkinson.....	14
Tratamiento del Parkinson mediante microesferas cargadas con rotigotina.....	14
Microesferas con ropinirol.....	16
Micropartículas de apomorfina y de LD-LA .....	17
Conclusiones.....	18
Bibliografía.....	18

## Resumen

El uso de micropartículas para el tratamiento del Parkinson; enfermedad neurodegenerativa y de carácter crónico, en la que la deficiencia de estimulación dopaminérgica conduce a alteraciones en la coordinación, rigidez muscular y aparición de temblores, presenta gran utilidad ya que nos permite utilizar agonistas dopaminérgicos. La acción de estos, contrarrestando las deficiencias dopaminérgicas que caracterizan la enfermedad, se ve potenciada gracias al empleo sistemas de liberación controlada, que protegen estos fármacos de la degradación y permiten su llegada precisa y controlada al lugar de acción, gracias a sus propiedades fisico-químicas y características, que permite al fármaco atravesar la barrera hematoencefálica para acceder al sistema nervioso central y lograr el efecto deseado en el tratamiento de estos pacientes, facilitando el alcance de los objetivos terapéuticos, aunque aún hoy en día sin lograr la curación de los pacientes, ya que solamente poseemos tratamientos paliativos.

## Introducción y antecedentes

### Enfermedad de Parkinson: características generales

La enfermedad de Parkinson fue descrita por primera vez por el médico inglés James Parkinson, en el año 1817, tras observar a una serie de pacientes con la enfermedad, a la que puso el nombre de “parálisis agitante”. Más tarde el francés Carcot, un reputado neurólogo, le puso el nombre por el que ahora la conocemos.

Consiste en un deterioro y destrucción neuronal progresivos y de carácter crónico, concretamente en la sustancia nigra, lo que da lugar a una disminución de los niveles de dopamina, ya que en la parte compacta de la sustancia nigra hay neuronas dopaminérgicas, cuyo neurotransmisor primario es la dopamina. Además de la sustancia nigra, se sabe que el locus coeruleus, núcleos del rafe y las vías mesolímbica y mesocortical se encuentran también afectados.

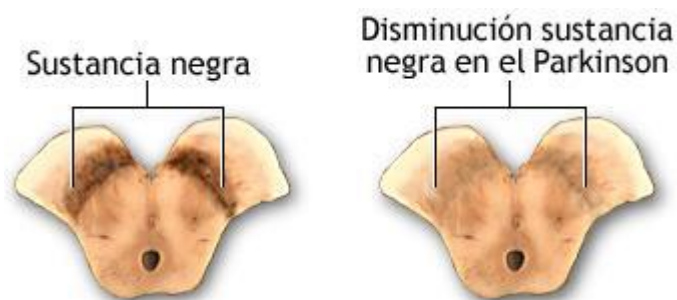


Figura 1. Sección de corte en parte media del cerebro. Visible porción sustancia nigra.

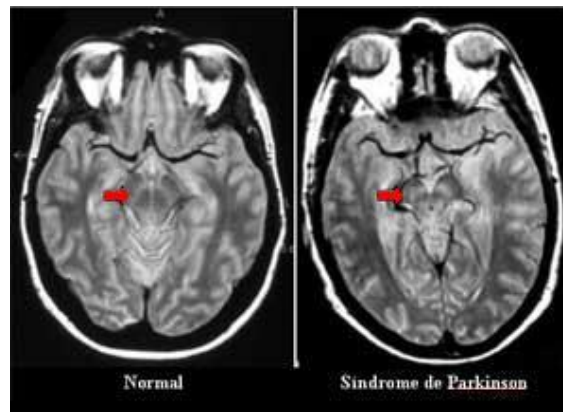
La dopamina es un neurotransmisor que, entre otras funciones juega un papel importante en el comportamiento, los circuitos de recompensa y el aprendizaje, y está involucrada en la actividad motora, de forma que ante su disminución y/o carencia, se dificulta enormemente el envío de señales a los músculos a la hora de realizar movimientos. Esto se debe a que la dopamina transmite señales entre la sustancia nigra y el cuerpo estriado para posibilitar la realización de movimientos, por lo que la ausencia de la misma en estos circuitos neuronales afecta a la capacidad de movimiento de las personas afectadas. Los mensajes necesarios, como la información para el movimiento, no son transmitidos correctamente, y debido a esto se produce de forma progresiva la aparición de los síntomas de carácter motor que aparecen en esta enfermedad.

Las alteraciones neuropatológicas fundamentales de la enfermedad de Parkinson están relacionadas por tanto con la pérdida de neuronas dopaminérgicas, concretamente en núcleos pigmentados del tallo cerebral, que afecta principalmente a la sustancia nigra pars compacta, y en menor grado al locus coeruleus, área tegmental ventral y al núcleo dorsal del vago. Se estima que cuando aparecen los primeros síntomas de la enfermedad, la pérdida neuronal (pérdida de dopamina) en la sustancia nigra pars compacta es ya de aproximadamente un 80%, encontrándose en las neuronas supervivientes los denominados cuerpos de Lewy, que son depósitos de la proteína alfa1-sinucleína, los cuales también se encuentran en hipotálamo, astas intermedias laterales de la médula dorsal, ganglios simpáticos y parasimpáticos, plexos de Auerbach y Meissner, hipocampo, amígdala y córtex cerebral (1, 2).

El comienzo más frecuente de la enfermedad de Parkinson es en edades avanzadas, alrededor de los 60 años, aumentando su incidencia con la edad, y dándose el doble de casos en hombres que en mujeres. Por tanto, la edad es un factor de riesgo a tener en cuenta para la enfermedad, a pesar de que en los últimos tiempos se están describiendo procesos que aparecen en edades más tempranas. Se estima que la enfermedad de Parkinson afecta a alrededor de un 1% de las personas de más de 55 años, constituyendo el segundo trastorno neurodegenerativo por su frecuencia, por detrás de la enfermedad de Alzheimer (3).

En cuanto a su etiología, es desconocida, pero se piensa que la propensión genética del individuo (no sólo hereditaria, sino mediante mutaciones genéticas) y su exposición a factores de su entorno, como determinadas toxinas y factores desconocidos, pueden ser muy importantes en la aparición de la enfermedad. Por otra parte, hay líneas de investigación que

han detectado una influencia del estrés oxidativo ocasionado por los radicales libres y la aparición de esta enfermedad (4).



*Figura 2. Resonancia magnética craneal. Diferencia en la sustancia nigra mesencefálica en un cerebro normal y otro con Parkinson.*

La enfermedad está definida por los cuatro síntomas cardinales: temblor en las extremidades y en la cabeza; rigidez de extremidades y tronco; bradicinesia o lentitud en los movimientos; e inestabilidad postural o deterioro del equilibrio. Se trata de un proceso crónico en el que la neurodegeneración progresa paulatinamente, y del que no existe cura en la actualidad, de manera que a día de hoy el tratamiento es paliativo de los síntomas, tratándose además con el mismo de retrasar el progreso de la enfermedad (5, 6).

Los síntomas varían y evolucionan de distinta manera dependiendo del individuo, siendo muy variables entre pacientes. Los síntomas cardinales y que sirven de referencia para diagnosticar la enfermedad son:

- Temblor: se trata del síntoma más característico, y no suele incapacitar. Este aparece en reposo, cuando no se está haciendo ningún esfuerzo. Se suele dar en las extremidades o en la cara, comenzando normalmente en la mano, aunque es posible que comience en un pie o en la mandíbula. En el inicio de la enfermedad puede darse sólo en un lado del cuerpo, generalizándose más tarde a todo el cuerpo.

No suele aparecer durante el sueño y, pese a ser el síntoma más común, es posible que no aparezca, lo que dificulta el diagnóstico de la enfermedad. Por ello, es muy importante estar alerta ante otros síntomas de la misma.

- Bradicinesia: consiste en la lentitud a la hora de realizar movimientos. Por tanto, el paciente requerirá un tiempo mayor para realizar tareas. En esta, se dará también una

reducción de la amplitud de los movimientos, y cambios en la escritura, con la aparición de micrografía (reducción del tamaño de la letra). Otra manifestación, al andar, será una marcha a pasos pequeños, en la que se arrastran los pies y hay una reducción del balanceo de los brazos.

- **Rigidez:** esta es debida a un aumento del tono muscular. Esta puede ocasionar calambres en las extremidades, dolores musculares y alteración de la expresión facial. Generalmente, la gravedad y el dolor ocasionado aumentan con el tiempo, limitándose los rangos de movimiento y dificultando así la realización de labores diarias.

Las alteraciones de la expresión facial, conforme avanza el tiempo, vienen acompañadas de dificultad en el uso de los músculos de boca y garganta. Por otra parte los de la base de la pelvis también se ven afectados, lo que dará lugar a una dificultad a la hora de mantener la continencia.

- **Inestabilidad postural:** suele aparecer de forma tardía, cuando ya se ha dado una evolución de la enfermedad. En esta se dará típicamente un encorvamiento de la postura, ya sea frontalmente o incluso hacia un lateral. Esto dará lugar a una dificultad en el equilibrio, lo que aumenta la propensión a sufrir un accidente como una caída en un momento dado. Si aparece este síntoma, es posible que la respuesta del individuo al tratamiento con L-DOPA esté disminuida.

Se ha identificado que una causa de esta inestabilidad postural puede estar en el temblor ortostático, un temblor de alta frecuencia que afecta a las extremidades inferiores y que suele pasar desapercibido, detectándose en el examen clínico mediante palpación.

Si a la hora de diagnosticar a un paciente se observan 3 de estos síntomas motores, es muy probable que el paciente tenga la enfermedad.

Entre los síntomas no motores, destacan los trastornos del sueño (muy frecuentes), lentitud en el pensamiento y afectación de la memoria, cambios de ánimo (aparición de depresión) y alucinaciones, además de otros más generales como estreñimiento, hipotensión ortostática, alteraciones de los sentidos, y dificultad en la deglución y el habla.

La aparición de síntomas no motores se debe a que no están afectadas únicamente las neuronas dopaminérgicas, sino que también se verán dañadas neuronas cuyo funcionamiento

ocurre principalmente con los neurotransmisores noradrenalina, acetilcolina y serotonina. Como consecuencia, otras vías se verán afectadas a consecuencia de estas afectaciones neuronales. Además, cuando hablamos de vías neuronales hablamos de un sistema complejo en el que estas vías están interconectadas entre sí, estando sus regulaciones y actividades relacionadas, por lo que la afectación de una vía dará lugar a alteraciones en las demás.

### Tratamiento farmacológico

Los medicamentos disponibles por el momento van dirigidos a aliviar los síntomas que se dan en la enfermedad, y debido a la variabilidad tanto en la progresión como en la aparición de síntomas, cada paciente requerirá un tratamiento personalizado.

En estados iniciales, lo prioritario sería realizar un tratamiento neuroprotector. Sin embargo, no tenemos antiparkinsonianos que hayan demostrado efectos neuroprotectores. Este tratamiento debe comenzar cuanto antes para contrarrestar el avance de la enfermedad, siendo de monoterapia si los síntomas son leves, analizándose más tarde alternativas en función de la evolución.

La mayoría de estos fármacos se utilizan con el objetivo de reemplazar a la dopamina o imitar los efectos de esta. De esta manera, tenemos:

- Precusores de la dopamina: L-DOPA o levodopa. Se trata de un precursor que alcanzar las neuronas, donde se transforma en dopamina. La levodopa, precursor metabólico de la dopamina, es el fármaco de elección en el tratamiento de la enfermedad desde hace más de 40 años, ya que interviene en la restauración de los niveles de dopamina a nivel central. Para ello, y como consecuencia de su descarboxilación a nivel periférico, se administra conjuntamente con inhibidores periféricos del enzima, tales como carbidopa o benserazida (7). Alrededor del 80% de los pacientes tratados con L-dopa manifiesta una mejoría inicial, sobre todo en lo referido a rigidez e hipocinesia, aunque la eficacia de la levodopa se ve reducida con el paso de los años. Así se calcula que a los 5 años de haberse iniciado el tratamiento con levodopa, en un 20-50% de los pacientes se inician las llamadas fluctuaciones motoras, caracterizadas por la existencia de períodos de tiempo en los que hay efecto (períodos on), con otros durante los que no se manifiesta el efecto (períodos off) (8).

- Agonistas dopaminérgicos: estos pueden ser ergóticos o no ergóticos. La instauración del tratamiento con agonistas dopaminérgicos permite retrasar la introducción de la levodopa. Su asociación con levodopa permite, en algunos casos, reducir sus efectos secundarios, sin que se pierda potencia o efectividad terapéutica (6, 9). Los desarrollaremos en el siguiente punto al ser de nuestro interés en el tratamiento del Parkinson dentro de sistemas de liberación controlada, que serán micropartículas que facilitarán su llegada al lugar de acción y por tanto promoverán que se produzca el efecto terapéutico.
- Inhibidores del metabolismo de dopamina y L-DOPA: Disminuyen la degradación de la levodopa al bloquear unos la enzima COMT (catecol-orto-metiltransferasa), y así, al disminuir el catabolismo periférico de la levodopa y mejorar su llegada al cerebro, aumentan la eficacia de esta, y otros la MAO (monoamino-oxidasa) aumentando así la disponibilidad de la dopamina en el cerebro.

Se pueden administrar en la fase inicial en monoterapia, y/o a medida que avanza la enfermedad en combinación con la levodopa.

Dentro de este grupo se utilizan fundamentalmente los inhibidores selectivos de la MAO-B, como son selegilina y rasagilina (10), las cuales han demostrado una eficacia comparable en la mejoría de los síntomas en etapas tempranas de la enfermedad (11).

Por lo que se refiere a los ICOMT, se utilizan entacapona y tolcapona, especialmente esta última, que tiene una mayor efectividad que la entacapona, con mayores tiempos registrados de respuesta positiva a la medicación, y menores tiempos en que esta no controla los síntomas. Sin embargo, ambas tienen utilidad. (12)

- Anticolinérgicos: buscan restaurar el equilibrio entre acetilcolina y dopamina, ya que reducirán o anularán las acciones de la acetil colina en los sistemas nerviosos central y periférico, inteterándonos especialmente esta acción central. Generalmente inhiben de ofrma competitiva e irreversible receptores de acetilcolina. Se trata de compuestos que por sus efectos secundarios son indicados en casos más concretos y en pacientes de menos de 70 años. Su principal beneficio estará en la reducción de temblores y estado de rigidez en el paciente. Se utilizan así fármacos como el biperideno o la prociclidina y trihexifenidilo. No son de primera elección, ya que su eficacia es limitada, y puede causar efectos adversos en forma de alteraciones neuropsiquiátricas. (13)



### Tratamiento con agonistas dopaminérgicos

Los agonistas dopaminérgicos se unen y estimulan a receptores dopaminérgicos, por lo que aliviarán los síntomas parkinsonianos descritos debidos a la ausencia de acción de la dopamina, al imitar la acción de esta.

A este grupo pertenecen derivados ergóticos, como la Bromocriptina o la Pergolida, (14) de entre los cuales se ha observado más eficacia en esta última. Sin embargo, nunca son de primera elección, ya que existe la posibilidad de que se den efectos adversos cardiacos, tales como fibrosis valvular cardiaca. Son utilizados cuando no se responde al tratamiento con agonistas no ergóticos y se valore adecuadamente que sus beneficios puedan superar los riesgos asociados.

Dentro de los agonistas dopaminérgicos no ergóticos se encuentran fármacos como Rotigotina, Pramipexol o Ropinirol (15, 16), que se pueden utilizar de forma individual al comienzo de la enfermedad, como tratamiento para paliar los síntomas y retrasar la introducción de la L-DOPA, o en terapia combinada con esta última, en estadios más avanzados del proceso neurodegenerativo. Son los fármacos de elección, siendo utilizados en monoterapia como tratamiento inicial, ya que dan lugar a una menor cantidad de complicaciones motoras que la L-DOPA. Además, presentan una mayor semivida plasmática de eliminación, lo que podría explicar la disminución de fluctuaciones a nivel motor que ocasionan.

Aunque para el tratamiento sintomático la L-DOPA continúa siendo el fármaco que presenta mayor eficacia, estas complicaciones motoras, como fluctuaciones y discinesias, limitan su utilización, principalmente en pacientes de edad no avanzada que presentan unos síntomas de la enfermedad de carácter leve. En estos casos los agonistas dopaminérgicos constituyen una buena alternativa, que será tomada en cuenta especialmente en pacientes más jóvenes, ya que en estos pacientes se evitarán en mayor medida las complicaciones motoras a medio plazo, más perjudiciales para los mismos.

Por otra parte, en pacientes jóvenes con este tratamiento puede ocurrir que se dé el trastorno de control de impulsos, lo que obligaría a interrumpirlo y valorar otras alternativas.

En cuanto al trastorno psiquiátrico de mayor prevalencia en pacientes con la enfermedad de Parkinson; la depresión, los agonistas dopaminérgicos también son útiles para tratarla, lo que supone un aspecto de importancia a tener en cuenta en pacientes en que se observe esta asociación. (17)

## **Objetivos**

En este trabajo se analiza la posibilidad del uso de micropartículas como sistema de liberación controlada de fármacos, concretamente con agonistas dopaminérgicos, como forma farmacéutica que facilite el tratamiento en pacientes con enfermedad de Parkinson, al posibilitar reducir el número de administraciones y mantener niveles estables en biofase durante tiempos prolongados. Se analizará la base científica que existe en cuanto a las micropartículas y su funcionamiento, las ventajas de su utilización y su aplicación concreta en el tratamiento de esta enfermedad, comentándose también sus posibles aplicaciones en otras patologías o con otro tipo de fármacos.

## **Metodología**

Se trata de una revisión bibliográfica realizada sobre publicaciones científicas modernas relacionados con los sistemas de liberación controlada de fármacos, con el desarrollo y utilización de micropartículas en concreto, y con la propia enfermedad en la que nos centramos, el Parkinson.

También se han revisado distintas fuentes bibliográficas, basándose el trabajo principalmente en artículos y publicaciones científicas, cuya accesibilidad a través de internet y su exactitud y rigor en los temas tratados permiten a los estudiantes/investigadores encontrar información científica de relevancia.

## **Resultados y discusión**

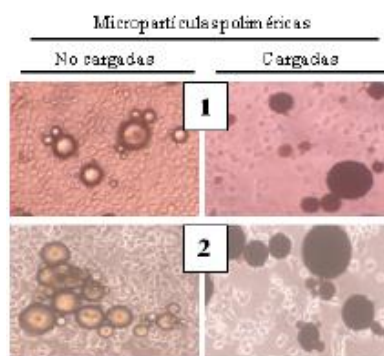
### Sistemas de liberación controlada: micropartículas

En los campos de la tecnología farmacéutica y la terapéutica, el desarrollo y empleo de sistemas de liberación controlada de fármacos es hoy en día un aspecto de gran importancia en la investigación de nuevas formas farmacéuticas. En este campo destaca el uso de materiales poliméricos, que contendrán el fármaco dándole soporte y aportándole unas características de liberación determinadas que podemos adaptar a nuestros objetivos terapéuticos.

Así, la incorporación de fármacos en sistemas de liberación controlada presenta diversas ventajas, entre las que se pueden citar su dosificación, y darán lugar a una disminución en la

aparición de efectos secundarios no deseados, ya que actuarán de manera más localizada en el lugar donde deben ejercer su acción para producir el efecto deseado y a un perfil farmacocinético adecuado. Además, permiten el control de la duración del efecto al controlar la liberación del fármaco durante periodos de tiempo que pueden oscilar entre horas, meses e incluso años. Contamos asimismo con otras ventajas, como la superación de mecanismos fisiológicos como un pH ácido o ataque enzimático en determinados lugares del organismo, como en lugares del tracto gastrointestinal, que pongan en peligro la integridad del fármaco antes de que ejerza su acción, y un incremento en la facilidad de administración cuando se usan estas formas farmacéuticas. (18, 19)

Con este fin, se utilizan polímeros que harán de vehículo para el fármaco aportando a su aplicación las características deseadas. Nos interesan especialmente las **micropartículas**, que son partículas poliméricas esféricas con tamaños del orden de micrómetros. Estas presentan las ventajas mencionadas que poseen los sistemas de liberación controlada, permitiendo una liberación extendida y controlada del fármaco mientras se degradan.



*Figura 4. Comparación micropartículas cargadas y no cargadas. Microfotografía.*

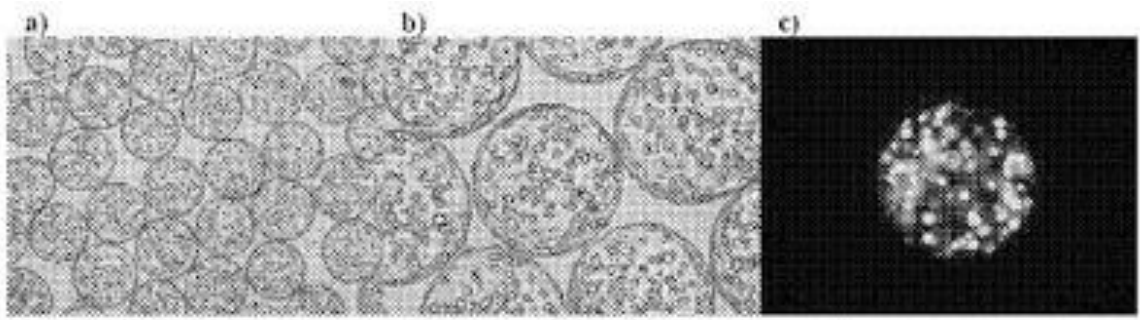
Dentro de las micropartículas, hay variantes como las microcápsulas, en las que el fármaco se encuentra en un reservorio del polímero, y las microesferas, en las que el fármaco está disperso en la partícula, dispuesta como un sistema matricial (20). Su elaboración hoy en día ya no es compleja. En los métodos tradicionales se han empleado disolventes orgánicos en gran cantidad, lo que choca con la legislación medioambiental y sanitaria vigente, por lo que se prima su elaboración mediante métodos en los que disminuya su utilización lo más posible.

## Métodos de microencapsulación

Estos se clasifican en tres grandes grupos: químicos (técnica de policondensación interfacial), mecánicos (atomización y lecho fluido) y físico-químicos (coacervación en medio acuoso o no acuoso, y técnica de extracción- evaporación del solvente).

Los más destacados son:

- **Recubrimiento en lecho fluido:** es un método físico o mecánico, en el cual se recubren partículas sólidas del compuesto con un material determinado. El aparato más usado para esto es el sistema Wurster, que consiste en una malla metálica donde se situarán las partículas a recubrir, que se mantendrán en suspensión por una corriente de aire ascendente. Este sistema tiene la ventaja de permitir gran versatilidad en la utilización de diversos materiales de recubrimiento, y permitiendo el recubrimiento de cualquier compuesto independientemente de sus características físico-químicas.
- **Método de extracción- evaporación del disolvente:** incluye todos los procesos en los que se elimina, por evaporación o extracción, el solvente en el que está disuelto el polímero. Básicamente tiene tres etapas: disolución/dispersión del fármaco en el polímero formados de la cubierta, emulsificación de la mezcla en una fase inmiscible que será la fase continua de la disolución, y por último formación de las micropartículas sólidas tras la evaporación del solvente mediante calor o en condiciones de vacío.
- **Método de separación de fases:** en este, se provocará la precipitación del polímero en forma de partículas, gracias a la adición de un segundo polímero y precipitante del que finalmente deberán ser aisladas. Existen variantes de este método, dependiendo del resultado deseado y de las variaciones introducidas que van a condicionar el proceso como son: la densidad de los componentes, la velocidad de mezclado, la concentración y la temperatura de trabajo.
- **Método de secado por atomización mediante spray (Spray Dryer):** este sistema permite un buen nivel de mantenimiento de las propiedades fisicoquímicas. Se dispersa el fármaco en una disolución de polímero. Después, mediante el secado en spray, que posee un atomizador de aire caliente, las partículas se secarán y se aislarán. Este método permite evitar el uso de solventes orgánicos.



*Figura 5. Imágenes de micropartículas, obtenidas mediante microscopía óptica (a, b) y microscopía de fluorescencia (c).*

### Composición de las micropartículas

En la elaboración se pueden utilizar numerosas sustancias, entre las que encontramos proteínas (colágeno, albúmina y gelatina), polisacáridos (almidón, celulosa, alginatos y carragenanos), poliésteres como ácidos láctico y glicólico así como sus copolímeros, derivados polivinílicos, y poliacrilatos, entre otros. (23)

- Material de recubrimiento, es posible utilizar polímeros inertes y resistentes al pH, como los carboxilato y amino derivados. Este material de recubrimiento dependerá de los requerimientos del fármaco, método de elaboración de las micropartículas, propiedades fisicoquímicas requeridas en el sistema resultante, estabilidad y características tanto de liberación como del entorno con el que interactuarán estos sistemas. Generalmente, para este fin se utilizan polímeros hidrofílicos, hidrofóbicos o una combinación de ambos. También se emplean gelatina, alcohol polivinílico, y derivados de celulosa (etilcelulosa y ftalato acetato de celulosa, entre otros).
- Materiales del núcleo: sobre estos se aplicará el recubrimiento. Los materiales aquí utilizados son partículas sólidas o gotas de líquido (solución, suspensión o emulsión), que variarán para aportar distintas características y permitir unas propiedades que nos interesen por nuestro fin. Puede ser que se requieran coadyuvantes como estabilizantes, antioxidantes, o diluyentes. (22)

### Uso en trastornos neurológicos: enfermedad de Parkinson

Tanto en la investigación neurológica como en la práctica clínica, realizar tratamientos sobre el Sistema Nervioso Central (SNC) siempre ha supuesto un reto, en gran parte debido a la acción protectora que ejerce la barrera hematoencefálica (BHE), que presenta una muy baja permeabilidad, para proteger al cerebro y SNC en general del paso de sustancias que puedan suponer un daño, restringiendo el paso de xenobióticos en función de las propiedades que tengan. En este contexto, se ha explorado el uso de micropartículas como sistemas de vectorización y liberación controlada del fármaco de interés para utilizar en el tratamiento de patologías neurológicas como las enfermedades de **Parkinson**, Alzheimer o Huntington, entre otras. (23)

Esto ha supuesto un avance destacable, ya que estos sistemas pueden estar dirigidos a un lugar concreto del organismo, lo que como hemos comentado mejora la efectividad del tratamiento y, además, debido a la mayor especificidad de acción del fármaco en su lugar de actuación, reduce los efectos secundarios no deseados que puedan poner en peligro el éxito del tratamiento o la salud del paciente, por lo que optimizamos en tratamiento.

### Tratamiento del Parkinson mediante microesferas cargadas con rotigotina

La rotigotina es un agonista dopaminérgico no ergótico, con estructura similar a la dopamina, que actúa sobre los receptores D1, D2 y D3. Su biodisponibilidad por vía oral es muy limitada debido a un acusado efecto de primer paso hepático. Presenta además una corta semivida plasmática de eliminación, lo que condiciona su duración de efectos. Fue aprobada en forma de parche transdérmico por la EMA (Agencia Europea del Medicamento) para su uso en Europa en el año 2006, y en el año 2007 por la FDA norteamericana (Food and Drug Administration), por lo que constituye el primer tratamiento transdérmico para la enfermedad de Parkinson bajo la denominación de Neupro®. Se presenta en parches que liberan 1, 2, 3, 4, 6 u 8 mg del compuesto activo durante 24 horas. El parche se ha utilizado también en el tratamiento del síndrome de piernas inquietas, un trastorno neurológico en que, en reposo, aparecen sensaciones molestar en las extremidades, principalmente piernas, junto con una necesidad de moverlas. (24)

Sin embargo, estos parches fueron retirados en el año 2008 al verse comprometida la eficacia debido a problemas de estabilidad del fármaco, al formarse cristales en los parches,

disminuyendo así la cantidad efectiva de fármaco que atraviesa la piel. Más tarde, en el año 2012, se reformuló y fue reintroducido en terapéutica.

Debido a estas complicaciones por vía oral y transdérmica, se ha desarrollado un sistema de liberación controlada para lograr una acción prolongada de la rotigotina en estos pacientes gracias a su vehiculización en microesferas diseñadas para tal efecto (25), lo que además de evitar los problemas que daba el uso del parche transdérmico, permite reducir los intervalos de dosificación, por lo que se facilita el tratamiento además de ser más efectivo. La administración de estas microesferas es por inyección y, el tratamiento, aunque probada su efectividad, no sería totalmente sustitutivo de la L-DOPA, pero sí permite utilizar dosis menores de esta última, además de que la combinación da lugar a una reducción mayor de disquinesias que con respecto al tratamiento con L-DOPA en monoterapia. También, en etapas tempranas, la administración de rotigodina puede permitirnos retrasar la de L-DOPA, reduciendo las complicaciones como las mencionadas disquinesias. Estas disquinesias son un objetivo importante a tener en cuenta en el tratamiento a largo plazo de la enfermedad de Parkinson.

Estas micropartículas, o microesferas, están elaboradas con el polímero biodegradable PLGA (copolímero de los ácidos láctico y glicólico), mediante el método de evaporación-extracción del disolvente tras la elaboración de una emulsión oleoacuosa O/A, en la que se utiliza cloruro de metileno como disolvente orgánico que solubiliza fácilmente tanto la rotigotina como el PLGA. Las características de la rotigotina, como su liposolubilidad y bajo peso molecular, permiten su fácil encapsulación en las microesferas durante la elaboración de las mismas.

En estudios realizados en animales de experimentación (ratas) se demuestra que se alcanzan niveles estables de fármaco en sangre y, más importante, en el cerebro, en igual medida que en sangre, y siendo constantes los niveles en el cuerpo estriado. Por tanto, es un hecho que mediante las micropartículas logramos que el fármaco atraviese la BHE. (25)

Por otra parte, hay estudios en los que se ha demostrado que la adición de ácido palmítico provoca un cambio en la superficie de las microesferas, que pasarían a ser menos lisas y regulares, en mayor medida cuanto mayor sea la adición de ácido palmítico, viéndose que adiciones del 5-8% de este retrasaría la liberación de rotigotina de las microesferas. De

esta manera, el perfil de liberación sería distinto, lo que dependiendo de las necesidades y estrategia terapéuticas puede ser beneficioso para el tratamiento. (26)

### Microesferas con ropinirol

El ropinirol es otro agonista dopaminérgico no ergótico con gran afinidad por receptores D2/D3, y con una estructura muy parecida a la rotigotina. Del mismo se ha demostrado también su eficacia en la monoterapia de la enfermedad de Parkinson, en fase temprana, y también ha sido aprobado por la FDA para el síndrome de piernas inquietas. La elaboración de microesferas de PLGA (Poly lactic co-glycolic acid) cargadas con ropinirol se puede llevar a cabo mediante la técnica de evaporación-extracción del disolvente tras haber realizado una emulsión oleoacuosa (O/A). (27). En esta trabajo además se pone a punto y valida un método de cuantificación del ropinirol, simple, rápido y poco costoso, mediante HPLC (cromatografía líquida de alta resolución) con detección ultravioleta (UV).

Tendremos el ropinirol en dos formas según cuál sea el perfil de liberación que nos interese. Para una cesión más lenta del fármaco durante los primeros días tras su administración, estas microesferas de PLGA se prepararán con ropinirol libre, que es la forma menos soluble del mismo, en vez de cómo clorhidrato. Sin embargo, si lo que interesa es una mayor cesión al inicio, se optaría por utilizar ropinirol clorhidrato. Esto nos permite utilizar ambas formas si la estrategia del tratamiento lo requiere, administrando primero la forma de cesión más lenta para después administrar la de cesión rápida (cesión inmediata) para lograr el efecto con rapidez.

En cuanto a la eficacia de encapsulación de estas microesferas, se ha calculado (27) disolviendo 10 mg de las partículas en 1 mL de diclorometano ( $\text{Cl}_2\text{CH}_2$ ), realizándose una extracción con diferentes volúmenes de etanol. Con 15 mL de etanol se logra una extracción del 99% de ropinirol.



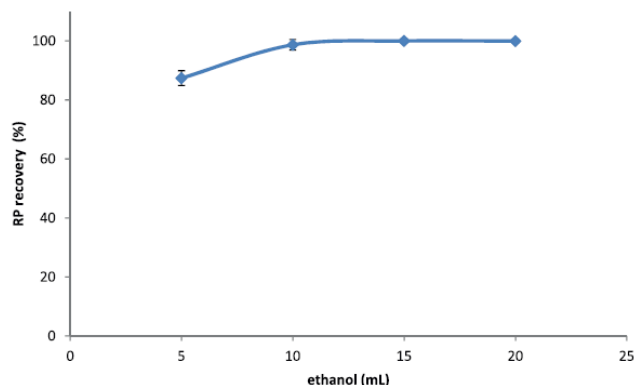


Figura 6. Porcentajes recuperados de ropinirol mediante extracción con etanol.

Las muestras se centrifugan durante 5 minutos a 5000 rpm, se filtran con filtros de 0,45  $\mu\text{m}$ , y finalmente el contenido exacto en ropinirol se determina mediante HPLC. Los datos obtenidos de eficacia de encapsulación de estas micropartículas son del  $85,03 \pm 3,77\%$ .

Por tanto, a la vista de estos datos, estamos ante una alternativa terapéutica más, en forma de un sistema de liberación controlada, consistente en microesferas biodegradables de ropinirol, que presentan una elevada eficacia de encapsulación, y para las cuales se ha desarrollado un método de cuantificación de ropinirol por HPLC.

#### Micropartículas de apomorfina y de LD-LA

La apomorfina, derivado no narcótico de la morfina, es capaz de atravesar la barrera hematoencefálica, y está reconocida para el tratamiento de estadios avanzados de la enfermedad de Parkinson. Esta produce la activación de receptores de dopamina en el estriado, por lo que su actuación es como agonista dopaminérgico.

En el trabajo se preparan en micropartículas de PLGA (28), en concreto con apomorfina HCl, que presenta un perfil de mantenimiento de su concentración superior a la de la apomorfina ascorbato. Así se logra una liberación controlada de la misma tras su administración parenteral, aportando protección necesaria frente a la degradación, lo que tiene especial importancia ya que la apomorfina, mediante oxidación, se degrada rápidamente en solución acuosa, y también sufre procesos de degradación en contacto con la luz y el oxígeno, por lo que la preparación de estas micropartículas debe ser meticulosa.

De esta forma se logra un buen perfil de liberación, de orden cero, que de manera controlada permite prolongar la acción de la apomorfina.

Por último, a grandes rasgos, otro tipo de micropartículas empleadas en la enfermedad de Parkinson son las que contienen LD-LA (L-dopa- $\alpha$ -lipoic acid) (29), un profármaco de la L-DOPA que permite poner solución a las fluctuaciones de niveles plasmáticos de ésta, logrando así una continua estimulación dopaminérgica, ya que además presenta menor susceptibilidad a la degradación por los enzimas COMT y MAO, de manera que se prolonga su semivida, y atraviesa fácilmente la BHE gracias a su elevada liposolubilidad.

## **Conclusiones**

Como hemos visto, el empleo de micropartículas para el tratamiento del Parkinson, además de otras enfermedades neurológicas, ha demostrado su utilidad y viabilidad, ofreciendo gran cantidad de ventajas. La liberación controlada, prolongando la duración de efectos de los agonistas dopaminérgicos, su adecuada vehiculización y la protección frente a la degradación o liberación inmediata, suponen ventajas que pueden marcar la diferencia en un punto concreto del tratamiento de un paciente con unas necesidades concretas, habiendo diferentes alternativas para distintos estadios de la enfermedad.

## **Bibliografía**

1.- Dickson DW. Neuropathology of Parkinsonian Disorders. En: Jankovic J, Tolosa E. Parkinson's Disease & Movement Disorders. 5th Ed. Texas: Editorial Lippincott Williams & Wilkins; 2007.

2.- Kordower JH, Chu Y, Hauser RA. Lewy body-like pathology in long-term embryonic nigral transplants in Parkinson's disease. Nature Medicine, 14: 504-6, 2008.

3.- Dorsey ER, Constantinescu R, Thompson JP, Biglan KM, Holloway RG, Kieburtz K, Marshall FJ, Ravina BM, Schifitto G, Siderowf A, Tanner CM. Projected number of people with Parkinson disease in the most populous nations, 2005 through 2030. Neurology, 68: 384-386, 2007.

4.- Schapira AH. Etiology of Parkinson's disease. Neurology, 66: 10-23, 2006.

5.- Hayes MW, Fung VS, Kimber TE, O'Sullivan JD. Current concepts in the management of Parkinson disease. Medical Journal of Australia, 192: 144-149, 2010.

6.- Brichta L, Greengard P, Flajolet M. Advances in the pharmacological treatment of Parkinson's disease: targeting neurotransmitter systems. Trends in Neurosciences, 36: 543-554, 2013.

7.-Brooks DJ. Optimizing levodopa therapy for Parkinson's disease with levodopa/carbidopa/entacapone: implications from a clinical and patient perspective. *Journal of Neuropsychiatric Disease and Treatment*, 4(1): 39-47, 2008.

8.- Zigmond M, Burke R. Pathophysiology of Parkinson's disease. En: Davis, et al, editors. *Neuropsychopharmacology: The Fifth Generation of Progress*. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins, 2002.

9.- Lange KW. Clinical pharmacology of dopamine agonists in Parkinson's disease. *Drugs Aging*. 13(5): 381-389, 1998.

10.- Weinreb O, Amit T, Bar-Am O, Youdim MBH. Rasagiline: A novel anti-Parkinsonian monoamine oxidase-B inhibitor with neuroprotective activity. *Progress in Neurobiology*, 96(3): 330-344, 2010.

11.- Marconi S, Zwingers T. Comparative efficacy of selegiline versus rasagiline in the treatment of early Parkinson's disease. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*. 18: 1879-1882, 2014.

12.- Lees AJ. Evidence-based efficacy comparison of tolcapone and entacapone as adjunctive therapy in Parkinson's Disease. *CNS Neuroscience Therapeutics*, 14: 83-93, 2008.

13.- Pagano G, Rengo G, Pasqualetti G et al. Cholinesterase inhibitors for Parkinson's disease: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*. 86(7): 767-773, 2015.

14.- Ohta K, Kuno S, Mizuta I, Fujiyami A, Matsui H, Ohta M. Effects of dopamine agonists bromocriptine, pergolide, cabergoline, and SKF-38393 on GDNF, NGF, and BDNF synthesis in cultures mouse astrocytes. *Life Sciences*. 73(5): 617-626, 2003.

15.- Frampton JE. Pramipexole extended-release: a review of its use in patients with Parkinson's disease. *Drugs: Adid Drug Evaluation*. 74(18): 2175-2190, 2014.

16.- Zesiewicz TA, Martinez-Martin P. Effects of rotigotine transdermal system on non-motor symptoms in Parkinson's disease: an overview. *Expert Review of Neurotherapeutics*. 13(12): 1329-1342, 2013.

17.- Lemke M. Dopamine agonists in the treatment of non-motor symptoms of Parkinson's disease: Depression. *European Journal of Neurology*. 15(2): 9-14, 2008.

18.- Yun YH, Lee BK, Park K. Controlled drug delivery: Historical perspective for the next generation. *Journal of Controlled Release*. 219: 2-7, 2015.

19.- Tiwari G, Tiwari R, Sriwastawa B, Bhati L, Pandey S, Pandey P, Bannerjee SK. Drug delivery systems: An updated review. *International Journal of Pharmaceutical Investigation*. 2(1): 2-11, 2012.

20.- Sáez V, Hernáez E, Sanz Angulo L, Katime I. Liberación controlada de fármacos. Micropartículas. Facultad de Ciencia y Tecnología, Universidad del País Vasco. *Revista Iberoamericana de Polímeros*. 5(2): 87-101, 2004.

21.- Sato T, Kanke M, Schroeder HG, DeLuca PP. Assessment of processing conditions and solvent removal technique. *Pharmaceutical Research*. 5(1): 21-30, 1988.

22.- Singh MN, Hemant KSY, Ram M. Microencapsulation: a promising technique for controlled drug delivery. *Research in Pharmaceutical Sciences*. 5(2): 65-77, 2010.

23.- Hdez Herrero G. *Tratado de Medicina Farmacéutica*. Panamericana. 135-136, 2010.

24.- Boroojerdi B, Wolff HM, Braun M. Rotigotine transdermal patch for the treatment of Parkinson's disease and restless legs syndrome. *Drugs Today*. 46(7): 483-505, 2010.

25.- Wang A, Wang L, Sun K, Liu W, Sha C, Li Y. Preparation of rotigotine-loaded microspheres and their combination use with L-DOPA to modify dyskinesias in 6-OHDA-lesioned rats. *Pharmaceutical Research*. 29: 2367-2376, 2012.

26.- Wang A, Liang R, Liu W, Sha C, Li Y, Su K. Effect of palmitic acid on the characteristics and release profiles of rotigotine-loaded microspheres. *Pharmaceutical Development Technology*. 20: 1-5, 2010.

27.- Fuster J, Negro S, Salama A, Fernández-Carballido A, Marcianes P, Boeva L, Barcia E. HPLC-UV method development and validation for the quantification of ropinirole in new PLGA multiparticulate systems: Microspheres and nanoparticles. *International Journal of Pharmaceutics*. 491(1-2): 310-7, 2015.

28.- C. Regnier-Delplace, O. Thillaye et al. PLGA microparticles with zero-order release of the labile anti-Parkinson drug apomorphine. *IJP*. 443: 68-79, 2013.

29.- E. D'Aurizio, P. Sozio et al. Biodegradable microspheres loaded with an anti-Parkinson prodrug: An in vivo pharmacokinetic study. *Molecular Pharmaceutics*. 8: 2408-2415, 2011.