



FORMAS FARMACÉUTICAS PARA LA ADMINISTRACIÓN DE RILUZOL Y EDARAVONE EN EL TRATAMIENTO DE LA ELA

Alba López Salvador

Introducción

Enfermedad neurodegenerativa progresiva: Neuronas motoras superiores y/o Neuronas motoras inferiores

No se conoce el mecanismo por el que se produce → Excitotoxicidad y Estrés oxidativo


Debilidad muscular asimétrica progresiva → parálisis total
Fallecimiento a los 3-5 años del inicio de la enfermedad

Formas: ELA esporádica y ELA familiar

Esclerosis Lateral Amiotrófica

Enfermedad rara
➢ Incidencia población blanca > mestiza y afroamericana
➢ Hombres > mujeres
➢ Edad media de aparición: 60-69 años

No existe un tratamiento curativo → riluzol y edaravone



Objetivos

Realizar una revisión bibliográfica sobre los tratamientos para la ELA, incluyendo medicamentos autorizados, medicamentos huérfanos que contienen como principios activos riluzol o edaravone y los nuevos sistemas de administración de estos activos que se encuentran en investigación. En la revisión se discuten y comparan las ventajas, inconvenientes y eficacia terapéutica de todos ellos.

Material y métodos

➢ Búsqueda bibliográfica en diferentes bases de datos como:

Google Scholar PubMed MedlinePlus aemps cima

➢ Se llevó a cabo una revisión general de la ELA. A continuación, una búsqueda bibliográfica sobre los tratamientos autorizados para esta enfermedad, los cuales contienen riluzol o edaravone, y finalmente, se ha realizado una búsqueda sobre los nuevos avances de administración de dichos principios activos.

➢ **Palabras clave:** "Esclerosis Lateral Amiotrófica", "riluzol", "edaravone", "eficacia", "biodisponibilidad oral".

Resultados y discusión

Mecanismo de acción: inhibición procesos relacionados con el glutamato.

Medicamentos aprobados en España: comprimidos recubiertos y suspensión. Vía oral

↑ supervivencia 2-3 meses
↓ eficacia a partir de los 21 meses

Características farmacocinéticas RILUZOL

- Biodisponibilidad = 60 %
- ↑ unión a proteínas plasmáticas
- Atraviesa BHE con dificultad: P-gp
- Metabolismo: citocromo P-450 + glucuronidación

Mecanismo de acción: antioxidante

Comercializado en varios países en forma de infusión intravenosa. La EMA ha autorizado su uso como medicamento huérfano para la ELA

Características farmacocinéticas EDARAVONE

- ↑ unión a proteínas plasmáticas
- Metabolismo: UGT
- Baja biodisponibilidad por vía oral

Reacciones adversas: náuseas, astenia y ↑ ALT

Reacciones adversas: hematomas y trastornos de la marcha

Infusión intravenosa:

- ☑ Estancias en el hospital
- ☑ > Gastos sanitarios
- ☑ Incomodidad de administración

Estudio: formulación oral patentada de la formulación intravenosa de edaravone (TW001) en población europea

NUEVOS SISTEMAS DE ADMINISTRACIÓN DE RILUZOL Y EDARAVONE

Liposomas cargados con riluzol y verapamilo → Antiarrítmico, inhibidor de P-gP

DSPC, colesterol y fosfoetanolamina y DSPE-PEG 2000.

Mayor entrada de riluzol → Mayor eficacia

Estudios in vitro:

- Inhibición de P-gp en células bEND.3 en condiciones normales
- Inhibición de P-gp en células bEND.3 y en astrocitos C8D1A sometidos a TNF-α y a peróxido de hidrógeno
- Paso a través de la BHE usando rodamina 123
- Captación de riluzol en las células bEND.3

Comprimidos sublinguales de edaravone

Absorción en la mucosa bucal → Comparar su biodisponibilidad con la infusión i.v. de edaravone

✓ Disfagia

No pérdidas por efecto de primer paso

➢ Biodisponibilidad: buenos resultados pero las diferencias obtenidas podrían conducir a cambios significativos en el resultado clínico

➢ Tolerabilidad: buena

Formulación oral líquida de edaravone → Administración y cumplimiento

Estudio preformulación:

- Perfil solubilidad
- Estabilidad
- Coeficiente de reparto

Estudios:

- Inhibición de la glucuronidación de edaravone por LBS
- Solubilidad, estabilidad, farmacocinética
- Liberación in vitro
- Permeación y metabolismo del edaravone ex vivo

Preparación acuosa con pH=4

Co-solvente: labrasol (LBS)

✓ Modula bomba de eflujo P-gp

✓ Inhibe UGT

Biodisponibilidad ↑

Nanosistemas lipídicos de edaravone → Rapidez disolución y absorción

✓ Protección frente degradación GI

Líquido → Adsorbente: Aerosil 200 → Sólido

✓ Estabilidad

✓ Portabilidad

Aceite: Capryol PGMC

Tensoactivo: Cremophor RH40, Labrasol y TPGS 1000 (1:0'8:0'2)

Co-tensoactivo: Transcutol P

Estudios:

- Liberación del edaravone
- Neuroprotección: SH-SY5YAPP695
- Farmacocinética: Sprague-Dawley

Conclusiones

➢ Es importante la **elección de los excipientes** para elaborar una formulación eficaz de riluzol o edaravone para el tratamiento de la ELA

➢ Los **liposomas de riluzol con verapamilo** podrían ser una interesante estrategia para favorecer el paso de riluzol a través de la BHE y mejorar la eficacia de este fármaco

➢ El desarrollo de formulaciones que permitan la **administración oral de edaravone** resulta un importante avance para mejorar los tratamientos. Los **nanosistemas lipídicos sólidos**, que se encuentran en investigación, han conseguido resultados de neuroprotección prometedores, aunque se requieren estudios más profundos

Bibliografía

➢ Parikh A., Kathawala K., Tan C., Garg S., Zhou X. Development of a novel oral delivery system of edaravone for enhancing bioavailability. International Journal of Pharmaceutics. 515: 490-500. 2016

➢ Parikh A., Kathawala K., Tan C., Garg S., Zhou X. Lipid-based nanosystem of edaravone: development, optimization, characterization and in vitro/in vivo evaluation. Drug Delivery. 24: 962-978. 2017

➢ Wang J., Chen X., Yuan B., Wang W., Xu C., Zhao W., Zhao P., Wang Y., Zhao X., Wang Y. Bioavailability of Edaravone Sublingual Tablet Versus Intravenous Infusion in Healthy Male Volunteers. Clinical Therapeutics. 40: 1683-1691. 2018

