



**FACULTAD DE FARMACIA  
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE**

**TRABAJO FIN DE GRADO**

**SUSPENSIÓN ORAL DE RILUZOL PARA EL TRATAMIENTO DE  
LA ESCLEROSIS LATERAL AMIOTRÓFICA: DESARROLLO DE  
LA FORMULACIÓN**

Autor: Marta Casalengua Domínguez

Tutor: Covadonga Álvarez Álvarez

Convocatoria: Junio 2017

## **RESUMEN**

La esclerosis lateral amiotrófica (ELA) es una enfermedad de pronóstico mortal, que se caracteriza por la degeneración y pérdida de las neuronas motoras. A pesar de la creciente investigación sobre la enfermedad, su etiología sigue sin estar completamente aclarada, no existiendo tratamiento curativo. El único fármaco comercializado en Europa capaz de reducir la progresión de la enfermedad y ampliar la supervivencia unos meses es el riluzol. El principal mecanismo por el que este fármaco actúa es inhibiendo la liberación de glutamato, neurotransmisor implicado en el desarrollo de la ELA. Las dos presentaciones actualmente disponibles de riluzol son los comprimidos y la suspensión, ambas de administración oral. La suspensión oral de riluzol ha sido formulada empleando una novedosa tecnología de floculación controlada. Esta suspensión supone numerosas ventajas frente a la presentación en forma de comprimidos, siendo la principal la facilidad de administración en pacientes con ELA que desarrollan disfagia, evitando así los riesgos derivados de la trituración de comprimidos.

Palabras clave: Esclerosis lateral amiotrófica, riluzol, disfagia, suspensión oral, Teglutik®

## **INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES**

### **La Esclerosis Lateral Amiotrófica**

La esclerosis lateral amiotrófica (ELA) es una enfermedad neurodegenerativa caracterizada por una pérdida progresiva de las motoneuronas que lleva a la parálisis y a la muerte tras 2-5 años desde el momento del diagnóstico. Generalmente la muerte se produce por fallo respiratorio, neumonía por aspiración, malnutrición y deshidratación. <sup>(1)</sup>

La ELA se caracteriza por una afectación conjunta de la motoneurona (MN) superior e inferior. Actualmente existen muchas evidencias que respaldan la teoría de que la ELA no es una enfermedad, sino que se trata de un síndrome clínico caracterizado por una degeneración de ambas motoneuronas y que presenta una sintomatología clínica característica. <sup>(2,3)</sup>

Se plantean muchas cuestiones éticas en el cuidado de los pacientes con ELA, dado el carácter neurodegenerativo progresivo de la enfermedad y la ausencia de un tratamiento curativo. Por ello es de vital importancia aumentar la concienciación sobre la diversidad y complejidad de estas cuestiones éticas para poder así manejarlas correctamente en cada etapa de la enfermedad. <sup>(4)</sup>

### ❖ **Incidencia y prevalencia**

La esclerosis lateral amiotrófica es la enfermedad degenerativa de las motoneuronas más frecuente y grave. La incidencia de la ELA es de 1-3 casos por cada 100.000 habitantes y año, situándose su mayor pico de incidencia en el rango de edades de 60-70 años, a pesar de que existen casos descritos en pacientes de entre 20-30 años <sup>(2,5)</sup>. La ELA es la tercera enfermedad neurodegenerativa en incidencia tras la demencia y el Parkinson. La incidencia varía en función de la raza, siendo la población blanca la más afectada <sup>(6)</sup>. Se estima que la mortalidad es de 30.000 pacientes al año a nivel mundial. <sup>(7)</sup>

La prevalencia es baja ya que se encuentra condicionada por la incidencia de la enfermedad y la supervivencia de los pacientes. La prevalencia de la ELA varía dependiendo de los distintos estudios entre 3,3-7,9 por cada 100.000 personas. <sup>(6,8)</sup>

### ❖ **Patogenia**

Aunque recientemente se han desarrollado distintos estudios que han contribuido a aumentar el conocimiento sobre la patogenia de la enfermedad, ésta se encuentra aún lejos de ser aclarada. No obstante, se postula que existen unos desencadenantes iniciales que varían de unos sujetos a otros, y unas vías finales de degeneración de las motoneuronas que están implicadas en la mayoría de casos de la enfermedad <sup>(2)</sup>. Aunque se han propuesto muchos factores ambientales relacionados con la ELA, los únicos factores de riesgo demostrados hasta la fecha son la edad avanzada, el género masculino y la historia familiar de ELA. <sup>(5)</sup>

Dentro de los casos de ELA se distinguen dos grandes grupos: las formas de ELA familiar (ELAf) que representan el 5-10% de los casos, presentan habitualmente un patrón de transmisión mendeliana autosómica dominante, y son secundarias a mutaciones en genes directamente relacionados con la degeneración de las MN (siendo las más frecuentes aquellas mutaciones en el gen de la superóxido dismutasa 1 (SOD1) y en el cromosoma 9 (gen C9ORF72); y las formas de ELA esporádica (ELAe) en las que no se encuentra una clara historia familiar y a las que se les presupone un origen multifactorial. La etiopatogenia de estas formas esporádicas no ha sido totalmente aclarada, aunque se están estudiando distintas rutas celulares que parecen implicadas en dicha patogenia. Las alteraciones estudiadas son a nivel de los siguientes procesos celulares: el procesamiento génico (por el cual aparecen ARN aberrantes y/o ARN tóxicos; siendo las mutaciones en los genes que codifican para las proteínas TDP43 y FUS unas de las principales identificadas), el metabolismo de proteínas (existencia de agregación proteica, y desórdenes en la proteostasis por disfunción del SUP y

por hiperactivación de la autofagia; destacándose el papel de las mutaciones en la ubiquilina-2), el estrés oxidativo (dificultad en la eliminación de los radicales libres), el transporte axonal (mutaciones en los genes que codifican proteínas como la profilina 1, la cadena pesada de los neurofilamentos, la dinactina y la alsina) y las alteraciones en el microambiente neuronal (a nivel de las células gliales y en relación a la excitotoxicidad derivada del glutamato). En estas formas de ELAe, es muy posible que el desarrollo de la enfermedad sea debido a la interacción de agentes ambientales en sujetos genéticamente predispuestos. <sup>(2)</sup>

### ❖ Sintomatología

En esta enfermedad se ve afectado el sistema motor, se observa un deterioro en la capacidad del paciente para moverse y relacionarse con el entorno (andar, hablar, comer, vestirse, escribir, etc.), las cuales son funciones relacionadas con la musculatura esquelética. En cambio, no se ven afectados los movimientos oculares, los músculos esfinterianos (relacionados con la función genital y urinaria), el sistema sensorial, el estado de conciencia ni el funcionamiento de la musculatura lisa. <sup>(9,10)</sup>

Normalmente la clínica se inicia de forma localizada en las extremidades o en la región cefálica, y puede producirse parálisis progresiva de toda la musculatura esquelética. La característica clínica más significativa es la asociación en un mismo territorio muscular de signos y síntomas, que reflejan la afectación de la neurona motora superior e inferior. <sup>(9)</sup>

Los principales signos y síntomas son los siguientes: debilidad muscular, torpeza y pérdida de la destreza, atrofia muscular, fasciculaciones, calambres musculares, hipotonía, alteración en los reflejos, espasticidad y labilidad emocional <sup>(9,2)</sup>. Además el deterioro cognitivo se da en el 20-50% de los pacientes con ELA. <sup>(11)</sup>

### ❖ Diagnóstico y pronóstico

El diagnóstico de la ELA es de tipo clínico, y ha sido clasificado, en base a los criterios de El Escorial, en distintos niveles de certeza en función de la presencia y extensión progresiva de los síntomas relacionados con las MN superiores e inferiores <sup>(5)</sup>. Para el diagnóstico se suele emplear el examen neurológico y la electroneuromiografía. <sup>(8,12)</sup>

En cuanto al pronóstico, la tasa de progresión de la enfermedad varía considerablemente entre los distintos pacientes <sup>(13)</sup>. De hecho, la mayor parte de los pacientes fallecen a los 30 meses del comienzo de los síntomas, pero aproximadamente un 20% de los pacientes puede llegar a vivir entre 5 y 10 años <sup>(5)</sup>. La identificación de los factores que determinan el pronóstico es muy importante para la elección del momento más adecuado en el que realizar

las intervenciones médicas, y para la estratificación en los ensayos clínicos. Algunos indicadores de pronóstico negativo de la ELA son: inicio bulbar y respiratorio de la enfermedad y el deterioro cognitivo (en especial la disfunción ejecutiva) <sup>(13,8)</sup>. Los factores ambientales también pueden influir en el pronóstico de la ELA. <sup>(13)</sup>

### ❖ Tratamiento

El riluzol, un inhibidor de la liberación de glutamato, es el único tratamiento medianamente efectivo (neuroprotector) para la ELA comercializado en Europa, el cual aumenta la supervivencia de los pacientes en aproximadamente 3-6 meses <sup>(5)</sup>. Este fármaco será tratado en profundidad más adelante.

A día de hoy no existen terapias curativas para la ELA. Las claves en el manejo de la ELA siguen siendo los cuidados sintomáticos y paliativos ofrecidos de forma multidisciplinar <sup>(5)</sup>. En España, ya están disponibles estas unidades multidisciplinarias. <sup>(6)</sup>

Estos tratamientos además de aliviar los síntomas, ayudan a mantener la calidad de vida y a mejorar la supervivencia. El tratamiento sintomático en pacientes de ELA incluye un amplio abanico de intervenciones personalizadas que cubren distintos aspectos como: la disfagia, los problemas respiratorios, el dolor, la labilidad emocional, la ansiedad, depresión, trastornos del sueño, estreñimiento, y problemas que requieren fisioterapia. Las opciones terapéuticas abarcan: sulfato de quinina, tetrahidrocannabinol, complejos de vitamina B, diltiazem, oxalato de natriodofurilo, mexiletina, carbamazepina, levetiracetam y otras terapias no farmacológicas como el estiramiento muscular. Además, existen estudios recientes que han demostrado que la radioterapia es un tratamiento efectivo para la sialorrea, la cual afecta a más del 25% de los pacientes. <sup>(5,14)</sup>

### ❖ Perspectiva de la investigación terapéutica

Desde 1996, año en que se aprobó el riluzol en Europa, se han investigado más de 60 moléculas como posibles tratamientos para la ELA. Sin embargo, la mayor parte de las moléculas que llegaron a la fase de desarrollo clínico no consiguieron demostrar eficacia en los pacientes. De forma resumida y clasificadas por su mecanismo de acción estas moléculas son las siguientes: ceftriaxona y talampanel (anti-glutamatergicas) celecoxib, eritropoyetina, acetato de glatiramero, minociclina, NP001, pioglitazona y ácido valproico (antiinflamatorias), creatina y coenzima Q10 (antioxidantes), olesoxime, TCH346, dextramipexole y xaliproden (neuroprotectoras), BDNF, CNTF e IGF-1 (factores neurotróficos). Otros compuestos, como el litio, tampoco demostraron la eficacia clínica

esperada <sup>(7)</sup>. El tirasemtiv es un activador del complejo troponina de la fibra muscular rápida, que actúa mejorando la fuerza muscular, actualmente se encuentra en fase III, esperándose resultados para mediados de 2017. <sup>(15)</sup>

El edaravone y el masitinib son nuevas terapias que han demostrado recientemente eficacia clínica en ensayos a gran escala en pacientes con ELA. El edaravone es un antioxidante que actúa eliminando radicales libres. El tratamiento con edaravone consiste en su administración diaria durante 2 semanas mediante infusión intravenosa continua (30 min), con un periodo de descanso de otras 2 semanas. Este es un factor que debe tenerse en cuenta cuando se valora la calidad de vida. Recientemente, su uso ha sido aprobado por la FDA. El masitinib es un inhibidor selectivo de la tirosina quinasa de administración oral. En los modelos de ELA preclínicos (ratas SOD1<sup>G93A</sup>) se ha observado que el masitinib prolonga significativamente la supervivencia, controla la microgliosis, la neuroinflamación, y el desarrollo de células gliales aberrantes. Actualmente el masitinib, el cual se está ensayando en combinación con el riluzol, se encuentra en fase 3. Por ahora los resultados que se están obteniendo son alentadores, pero hasta finales de 2017 no se esperan los resultados definitivos. Los ensayos clínicos de masitinib reclutaron una población de pacientes más amplia, representativa y menos restrictiva, en comparación con el único ensayo exitoso de edaravone, cuyos criterios de inclusión representan solo el 18% de los pacientes en los que se ensaya el masitinib. Dado que ambos fármacos presentan distintos mecanismos de acción sería interesante estudiar su posible sinergismo. <sup>(7, 16)</sup>

También se están estudiando otro tipo de terapias como las células madre, pues se hipotetiza que reducen la inflamación, proporcionan factores protectores, y reemplazan a las células dañadas <sup>(15)</sup>. Asimismo, los compuestos cannabinoides están siendo estudiados con el objetivo de retrasar la progresión de la ELA y prolongar la supervivencia, según se ha observado en modelos animales, aunque ya se emplean actualmente para el control de los síntomas <sup>(17)</sup>. Actualmente se están investigando otros muchos compuestos con la esperanza de conseguir un tratamiento efectivo para la ELA. <sup>(16)</sup>

## **OBJETIVOS**

Con este trabajo se pretende conocer los aspectos más relevantes de la esclerosis lateral amiotrófica, para comprender el razonamiento científico que ha llevado al desarrollo de fármacos como el riluzol en sus distintas presentaciones. Así, el principal objetivo es el

estudio de la formulación de la suspensión oral de riluzol, analizando si presenta ventajas frente a la anterior forma farmacéutica, los comprimidos.

## **METODOLOGÍA**

Para la elaboración de este trabajo se ha realizado una revisión bibliográfica tanto en soporte papel como digital. Principalmente se han empleado recursos electrónicos, destacándose el uso de bases de datos especializadas, motores de búsqueda y publicaciones de revistas científicas (Medline, Scopus, CIMA, Pubmed, Google Scholar, Bucea, etc.). También se han consultado libros de referencia en la materia, con el fin de aclarar algunos conceptos de especial relevancia. Dicha búsqueda bibliográfica se ha efectuado en tres idiomas: inglés, castellano y francés; empleándose ciertas palabras clave (“esclerosis lateral amiotrófica”, “ELA”, “ALS”, “riluzol”, “suspensión”, etc.) y diversas combinaciones de estas; así como distintas herramientas de búsqueda como los términos MeSH. La bibliografía consultada ha sido la más actualizada posible, incluyéndose alguna publicación del mes de mayo del presente año 2017.

## **RESULTADOS Y DISCUSIÓN**

### **Riluzol**

El riluzol (2-amino-6-[trifluorometoxi]benzotiazol) es el único fármaco que ha demostrado retardar el curso de la ELA <sup>(11)</sup>, siendo un tratamiento modificador de la enfermedad <sup>(18)</sup>. La guía de la Federación Europea de Sociedades Neurológicas (EFNS) recomienda iniciar el tratamiento con riluzol tan pronto como sea posible tras ser diagnosticada la enfermedad. <sup>(11)</sup>

La terapia con riluzol ha demostrado el enlentecimiento de la progresión de la enfermedad en pacientes con ELA probable o definitiva con síntomas de menos de 5 años, prolongando la supervivencia. Este fármaco se autorizó a principios de este siglo tanto por la Unión Europea como por la FDA. <sup>(18,12)</sup>

### **❖ Mecanismo de acción**

El glutamato (neurotransmisor excitatorio del SNC) está relacionado con la pérdida de las motoneuronas que caracteriza a la ELA. A pesar de que el mecanismo de acción del riluzol no está completamente dilucidado, se piensa que actúa inhibiendo los procesos del glutamato <sup>(11)</sup>. Se postula que éste además de inhibir la liberación de glutamato, también

bloquea los receptores de glutamato post-sinápticos tipo NMDA y kainato e inhibe los canales de Na<sup>+</sup> voltaje dependientes. <sup>(19)</sup>

### ❖ Eficacia clínica

En un estudio en el que se comparaban los efectos del riluzol a distintas dosis (50, 100, 200 mg/día y placebo) se concluyó que la posología de riluzol 100 mg/día tiene el mejor ratio beneficio/riesgo. Asimismo un meta-análisis de varios ensayos clínicos reveló que los pacientes de ELA que recibían 100 mg/día de riluzol eran significativamente menos propensos a morir o a recibir una traqueostomía que los pacientes que recibían placebo (p=0,046) <sup>(11)</sup>

Un estudio poblacional llevado a cabo durante 10 años en pacientes con ELA (n=193) concluyó que el tiempo medio desde el diagnóstico hasta que se requiere la ventilación no invasiva (627.8 vs 253.3 días; p<0.01) o la nutrición enteral (586.6 vs 354.4 días; p=0.04) era significativamente mayor en pacientes que tomaron riluzol frente a aquellos que no lo recibieron. <sup>(20)</sup>

En un ensayo realizado con 145 pacientes de ELA se observaron las siguientes tasas de mortalidad: 48% en los pacientes no tratados con riluzol; 45% en aquellos tratados con comprimidos enteros de riluzol; 35% con comprimidos triturados; y 22% con la suspensión oral de riluzol. En otro estudio se ha observado una diferencia significativa en la tasa de mortalidad entre pacientes no tratados con riluzol y pacientes tratados con la suspensión oral de riluzol (p<0.05). <sup>(1)</sup>

### ❖ Perfil de tolerabilidad

El riluzol es generalmente bien tolerado en pacientes de ELA. Las reacciones adversas más frecuentes son: náuseas, astenia y análisis de la función hepática alterados (niveles séricos aumentados de alanina aminotransferasa, que tras un tiempo tienden a normalizarse). <sup>(21)</sup>

### ❖ Propiedades farmacocinéticas

Aproximadamente se absorbe el 90% de la dosis de riluzol, siendo su biodisponibilidad absoluta del 60±18%. La velocidad y el grado de absorción se reducen cuando el riluzol se administra con comidas ricas en grasas (disminución de C<sub>max</sub> del 44%, disminución de AUC del 17%). El riluzol se distribuye ampliamente por el organismo, atravesando la barrera hematoencefálica y uniéndose en un 97% a las proteínas plasmáticas; se metaboliza



hepáticamente a través del citocromo P-450 por oxidación, y posterior glucuronidación; y se elimina principalmente por orina. <sup>(21,22)</sup>

Actualmente se siguen investigando nuevos sistemas de liberación del riluzol, destacándose el desarrollo de profármacos. <sup>(3)</sup> Además se están investigando nuevas vías de administración del riluzol. Se ha desarrollado una nanoemulsión oleoacuosa de riluzol de administración intranasal, ensayada en ratas wistar, que mejora la biodisponibilidad cerebral, con el fin de minimizar la dosis de riluzol necesaria y así evitar los efectos adversos dosis-dependientes <sup>(23)</sup>. Asimismo, hay estudios en modelos animales que demuestran que la administración intratecal de riluzol mejora la eficacia del fármaco por el aumento de la concentración en la médula espinal, mientras que se mantienen niveles plasmáticos bajos, evitándose así efectos secundarios periféricos. <sup>(24)</sup>

Los dos tipos de presentaciones actualmente comercializadas del riluzol son los comprimidos y la suspensión, ambas de administración vía oral. En este contexto, cabe comentar brevemente las propiedades, ventajas e inconvenientes de la vía oral y de las formas de dosificación.

### **Vía de administración oral y formas farmacéuticas**

Las propiedades de una forma de dosificación ideal son las siguientes: reproducibilidad, facilidad de retirada, biocompatibilidad y ausencia de efectos adversos, extensa área de contacto efectiva, tiempo de contacto prolongado, y aceptabilidad y adherencia por parte del paciente <sup>(25)</sup>. Precisamente en esta última propiedad se diferencian ambas presentaciones, ya que a pesar de que en ambas generalmente es alta dadas las comodidades que ofrece la vía oral, en el caso concreto de pacientes de ELA con disfagia la forma farmacéutica de suspensión es mucho más fácil de manejar que los comprimidos.

Así, la vía oral es la ruta de administración preferida, siempre que el fármaco en cuestión lo permita. Se estima que el 90% de los medicamentos empleados son de vía oral. <sup>(25)</sup>

Las principales ventajas de la vía oral son: aceptación y cumplimiento por parte del paciente (método de administración más común y conveniente), gran área superficial (el área superficial total del intestino delgado humano es de 200 m<sup>2</sup>), alta irrigación sanguínea (superficie de la mucosa gastrointestinal altamente vascularizada que asegura una rápida absorción e inicio de la acción), retención prolongada, liberación controlada de orden cero y ventajas comerciales ( el coste de la terapia oral generalmente es mucho más bajo). Las desventajas de vía de administración son: variabilidad (originada por muchos factores, como

por ejemplo la presencia o ausencia de comida), reacciones adversas y efectos ambientales adversos (alta actividad metabólica, pH extremo, motilidad intestinal, barrera mucosa, bomba de eflujo de la glicoproteína P y epitelio impermeable).<sup>(25)</sup>

Las formas de dosificación convencionales disponibles por vía oral son: líquidas (como las suspensiones) y sólidas (como los comprimidos). Los fármacos en suspensión son fácilmente absorbidos dado que la extensa área superficial disponible del sólido disperso facilita una rápida disolución y absorción. Las suspensiones además son deseables para niños pequeños y pacientes con dificultades para tragar comprimidos y cápsulas. Con respecto a las formas sólidas, los comprimidos dominan el mercado. El tipo de comprimido más común es aquel diseñado para ser tragado entero, ya que se desintegra y libera sus componentes en el tracto gastrointestinal. La absorción oral derivada de formas de dosificación convencionales se ve afectada por varios factores de la formulación, entre los que destacan el tamaño de partícula y la presencia de aditivos.<sup>(25)</sup>

Por otra parte, la gran mayoría de los pacientes con ELA desarrollan disfagia, haciendo que la administración oral de comprimidos de riluzol sea imposible<sup>(18)</sup>. A continuación se tratará en profundidad el problema de la disfagia y su repercusión en los enfermos de ELA.

### **Disfagia**

La disfagia es la dificultad para el paso del alimento desde la boca hasta el estómago. Se puede originar por alteraciones estructurales que dificulten la progresión del bolo, o por trastornos funcionales que obstaculicen la propulsión de éste, apertura del esfínter esofágico superior o la reconfiguración orofaríngea durante la deglución. Habitualmente estas alteraciones funcionales se relacionan con algunas enfermedades neurológicas y con el envejecimiento.<sup>(26)</sup>

La disfagia orofaríngea complica la alimentación, se asocia con broncoaspiraciones y dificulta la administración de la medicación oral, pudiendo generar errores de medicación, tales como falta de adherencia o manipulación errónea de la forma farmacéutica (fragmentación, trituración, vaciamiento de cápsulas no adecuados), afectando la eficacia terapéutica, la farmacocinética, o el perfil de efectos adversos.<sup>(26)</sup>

Los pacientes diagnosticados de ELA presentan dificultades para consumir de forma oral alimentos secos, de textura dura o que se desmenuzan, y líquidos poco espesos, de esta forma a medida que progresa la enfermedad, se adapta la consistencia de los alimentos de

acuerdo con el empeoramiento de la disfagia (purés, espesantes); y aumentan las gastrostomías endoscópicas percutáneas (GEP) prescritas, a pesar de ser rechazadas por un alto porcentaje de los pacientes. <sup>(1,18)</sup>

Aproximadamente un tercio de los pacientes de ELA muestran un inicio bulbar con disfagia y disartria. Sin embargo, independientemente del inicio crónico, la disfagia surge en más del 80% de los pacientes durante las fases avanzadas de la enfermedad. La disfagia es un síntoma muy común en los pacientes de ELA. La duración de la enfermedad influye en la aparición de disfagia especialmente en pacientes con inicio espinal, por otro lado, aparece muy temprano en pacientes con inicio bulbar. <sup>(1)</sup>

En la ELA, la disfagia está relacionada con: la atrofia de la lengua; la disfunción del diafragma; y la disfunción en el cierre del paladar blando y de la laringe debida a una lesión nuclear o supranuclear de los nervios craneales IX, X y XII. Se debe realizar una valoración rápida de la función de la deglución con el fin de organizar las intervenciones apropiadas y prevenir un rápido deterioro clínico. Independientemente del pronóstico desfavorable de la ELA, un ajuste de la dieta adecuado y la adopción de maniobras de cambio postural compensatorio ayudan a preservar la alimentación por vía oral y a posponer así la necesidad de una gastrostomía endoscópica percutánea (GEP). Las dos pruebas de referencia para evaluar la disfagia son la evaluación endoscópica de la deglución con fibra óptica y la videofluoroscopia. Sin embargo, la evaluación endoscópica permite el examen directo del reflejo aductor laríngeo y puede repetirse con la frecuencia que sea necesaria debido a la ausencia de exposición a la radiación. <sup>(1)</sup>

Las guías de práctica habitual recomiendan la alimentación por gastrostomía para pacientes con disfagia severa ya que la malnutrición es un factor de pronóstico negativo y la neumonía por aspiración una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en la ELA <sup>(5)</sup>. Estas guías en concreto recomiendan la GEP cuando la pérdida de peso es superior al 10% del valor basal y la capacidad vital forzada (CVF) disminuye por debajo del 50% del valor previsto. <sup>(1)</sup>

Los problemas de deglución suelen estar infraestimados en pacientes de ELA debido a la adaptación progresiva para enlentecer el deterioro de la función bulbar, y por tanto el paciente no siempre se da cuenta del trastorno, lo cual acarrea serias consecuencias y una disminución de la supervivencia. Es necesario tratar la disfagia de forma temprana y

regularmente, para poder prevenir complicaciones, particularmente en pacientes que no perciben el problema desde un primer momento. <sup>(1)</sup>

Dadas las dificultades que los pacientes con ELA y disfagia pueden experimentar a la hora de tragar las formulaciones sólidas del fármaco, los pacientes y los cuidadores pueden machacar los comprimidos y administrarlos con la comida para ayudar a la ingestión. Sin embargo la alteración de las formulaciones sólidas queda fuera de la autorización del fármaco y puede ser peligrosa ya que no hay disponible ningún dato sobre la eficacia y seguridad de los comprimidos de riluzol machacados, y potencialmente se puede producir inestabilidad y errores de medicación (dosificación incorrecta). Asimismo, el riluzol presenta efecto anestésico, ya que bloquea parcialmente los canales de sodio, por lo que suele administrarse en forma de comprimidos recubiertos para evitar la parestesia oral. Considerando el posible déficit sensorial de la laringe en los pacientes de ELA, la práctica de triturar comprimidos de riluzol puede afectar la capacidad de deglución, incrementando de esta forma el riesgo de aspiración. Además, este efecto anestésico potencial puede prolongarse si el riluzol es dispersado en la comida dada la gran cantidad de tiempo requerida por los pacientes de ELA para terminar de comer. <sup>(1,11)</sup>

En relación a los problemas que acarrea el triturado de comprimidos, cabe mencionar que desde un punto de vista de seguridad, los comprimidos machacados pueden exponer a los cuidadores o profesionales sanitarios a riesgos para su salud debido a la inhalación de polvo, ingestión o absorción no oral. La irritación también puede aparecer como consecuencia del potente principio activo, al entrar en contacto con la piel, los ojos u otras membranas mucosas. <sup>(18, 27)</sup>

La guía del Servicio Nacional de Salud de Reino Unido para el riluzol en comprimidos establece que los comprimidos pueden ser machacados y dados en una cuchara llena de azúcar, puré o yogurt, sin embargo estos comprimidos triturados pueden tener un efecto anestésico en la lengua. Este efecto secundario tan indeseable puede provocar el rechazo del paciente o la incapacidad para tomar la medicación prescrita. <sup>(18)</sup>

La trituración de comprimidos con el propósito de la administración mediante un tubo de nutrición enteral normalmente no está avalada por una autorización de comercialización. El profesional sanitario acepta la responsabilidad por cualquier reacción adversa que surja tras esta administración. Algunos de los posibles problemas de la administración del fármaco mediante un tubo de nutrición enteral incluyen la incorrecta higiene, el bloqueo del tubo (cuando el tubo se bloquea, los pacientes pueden verse privados de fluidos esenciales,

nutrición y tratamiento farmacológico), la dosificación incorrecta o incompleta, y concretamente en un entorno comunitario la seguridad del cuidador <sup>(18)</sup>. Por lo tanto, la alteración de las formulaciones sólidas de fármaco debe realizarse únicamente como último recurso <sup>(11)</sup>. Además, la administración de comprimidos triturados a pacientes de ELA que manifiestan disfunción en la deglución o disfagia puede producir neumonía por aspiración y mayor riesgo de aspiración silenciosa. <sup>(18)</sup>

De hecho, la disfunción en la deglución constituye un reto para la terapia farmacológica por vía oral. Hasta hace poco, el riluzol solo estaba disponible en forma de comprimido, sin embargo la primera forma líquida de administración oral de riluzol (Teglutik®, innovadora suspensión oral de riluzol 5mg/mL) ya se encuentra disponible en el mercado. <sup>(18)</sup>

### **Ventajas y posibles desafíos de la suspensión oral de riluzol**

La disponibilidad de una suspensión oral de riluzol excluye la necesidad de manipular los comprimidos para facilitar la administración. La suspensión oral de riluzol se presenta como una formulación líquida de 5mg/mL de sabor agradable, la cual se compone de partículas de fármaco (p.a.) finamente divididas suspendidas en un vehículo tixotrópico. La suspensión oral emplea la tecnología de floculación controlada y muestra un comportamiento pseudoplástico, lo que quiere decir que la viscosidad aparente del vehículo es relativamente alta cuando el esfuerzo de cizalladura aplicado es bajo, (en reposo) pero esta viscosidad aparente decrece cuando el esfuerzo de cizalladura aumenta (cuando se agita). La innovadora composición del vehículo acuoso está diseñada para minimizar el efecto anestésico local del fármaco en la boca y el desagradable sabor metálico. <sup>(18)</sup>

La suspensión oral de riluzol se suministra con una jeringa de dosificación oral de plástico graduada para que a los pacientes de ELA se les pueda administrar fácilmente una dosis precisa y reproducible. La jeringa está graduada en milímetros hasta llegar a 10 ml, para proporcionar una flexibilidad suficiente a la hora de la dosificación. Cada 1 ml de suspensión oral de riluzol contiene 5 mg de principio activo, permitiendo una dosificación precisa ya que con los 10 ml de dosis obtenemos los 50 mg de riluzol necesarios. La suspensión oral de riluzol está indicada para administrarse 2 veces al día, con una dosis de 10 ml; con lo que la concentración es coherente con un volumen que es fácil de medir y no es molesto para el paciente <sup>(18,22)</sup>. Otra ventaja es que no se requiere la manipulación del producto ni una premezcla, y además no es necesario que se diluya con otros líquidos <sup>(21)</sup>. Además ésta presenta una viscosidad de 300-700 cP, por lo que es similar al néctar y a la miel, minimizándose así el riesgo de aspiración en los pacientes con ELA <sup>(1)</sup>, ya que como se ha

mencionado anteriormente estos pueden experimentar dificultades a la hora de tragar líquidos poco consistentes. En cambio, los comprimidos recubiertos de riluzol solo están disponibles como dosis única de 50 mg. <sup>(18)</sup>

Algunos de los posibles retos de la suspensión oral de riluzol pueden ser la percepción de que los líquidos orales se destinan a niños y que algunos pacientes pueden inicialmente no esperar que les ofrezcan un líquido oral. Además, a algunos pacientes puede no agradales tener que manejar 2 botellas de cristal de 300 mL, las cuales contienen su medicación para un mes. En cambio, estas posibles desventajas se compensan con creces por el hecho de tener el riluzol en una forma de dosificación que los pacientes pueden tomar fácilmente y que sus cuidadores pueden administrarles cómodamente y sin comprometer la efectividad del fármaco. <sup>(18)</sup>

### **¿Por qué suspensión y no solución?**

El riluzol es un fármaco lipófilo con una baja solubilidad acuosa. El fármaco es muy poco soluble en agua a un pH neutro (aproximadamente 0.3 mg/ml a pH 7), y aunque la solubilidad del principio activo aumenta con la bajada del pH (aproximadamente 12 mg/ml a pH 1.2), la estabilidad química disminuye significativamente en condiciones ácidas. Por lo tanto, una formulación de riluzol como solución acuosa no es factible. <sup>(18,11)</sup>

La solubilidad del riluzol puede incrementarse mediante la adición de cosolventes o agentes solubilizantes que produzcan una solución del fármaco estable física y químicamente. Sin embargo, la palatabilidad se encuentra muy comprometida, y el prolongado efecto anestésico local en la boca (>20-30 min) se ve exacerbado como consecuencia de las propiedades intrínsecas de esta solución de riluzol. <sup>(18,11)</sup>

### **Suspensiones como sistemas de liberación de fármaco**

Una suspensión farmacéutica es un sistema disperso heterogéneo relativamente complejo, en el cual las partículas insolubles, de tamaño generalmente  $>1\mu\text{m}$ , se encuentran dispersas en un medio líquido, normalmente acuoso. El pequeño tamaño de partícula y el gran área superficial de las partículas de fármaco dispersadas aseguran una elevada disponibilidad para su disolución y por consiguiente para la absorción. <sup>(28)</sup>

Una suspensión adecuada debería presentar normalmente las siguientes propiedades: el material en suspensión no debería sedimentar demasiado rápido; las partículas sedimentadas no deberían formar una masa compacta y deberían poder ser fácilmente resuspendidas

mediante agitación; y la suspensión debe presentar una viscosidad equilibrada que dificulte la sedimentación y permita verterla sin problemas y asegurar así una dosificación uniforme. <sup>(28)</sup>

Muchos sólidos insolubles no se humectan fácilmente por el agua y presentan distintos grados de hidrofobicidad. Las partículas pueden formar masas porosas grandes dentro del líquido, mientras que otras permanecen en la superficie y pueden llegar a fijarse al envase. La espuma que se produce al agitar desaparecerá de forma lenta debido al efecto estabilizador de las partículas de pequeño tamaño que se hallan en la superficie de contacto líquido/aire. Con el fin de garantizar una correcta humectación, la tensión interfacial entre el sólido y el líquido debe reducirse, de manera que el líquido desplace al aire en contacto con el sólido y se pueda situar a su alrededor. Así después las partículas se dispersarán fácilmente por el líquido, en especial si se aplica un cizallamiento intenso durante la mezcla. <sup>(18,28)</sup>

De este modo, los componentes claves de las suspensiones son los tensioactivos, que son agentes que actúan como humectantes provocando un descenso de la tensión interfacial sólido-líquido y en menor medida un descenso de la tensión superficial líquido-aire. Asimismo, estos agentes humectantes reducen el ángulo de contacto entre las partículas de sólido y el vehículo líquido. La concentración que se incorpora a la suspensión es la mínima eficaz y generalmente se emplea un máximo del 0,1%. <sup>(28)</sup>

Todos los tensioactivos se caracterizan por poseer dos regiones en su estructura molecular: un grupo hidrofóbico, como una cadena hidrocarbonada que no tiene afinidad por los disolventes acuosos (se adsorben a las superficies de las partículas hidrofóbicas); y un grupo hidrofílico que tiene afinidad por el agua. Para tener tanta afinidad, el grupo debe poseer un carácter polar apreciable, como por ejemplo, un ion o un grupo con un gran dipolo permanente. Una molécula que posee este tipo de estructura se denomina anfipática. Se suelen seleccionar tensioactivos de un HLB entre 7 y 9. <sup>(18,28)</sup>

### **Suspensión oral de riluzol 5mg/mL: Desarrollo de la formulación**

Para desarrollar con éxito una formulación de tipo suspensión es muy importante que el fármaco se componga de partículas finamente divididas, de un tamaño de partícula adecuado, con el fin de producir una dispersión homogénea. Esto se ha logrado gracias al uso de partículas de fármaco micronizadas en el producto de la suspensión. El riluzol es un material altamente hidrofóbico, en especial cuando se presenta como un polvo finamente dividido. La selección de los excipientes entonces resulta clave para asegurar la estabilidad física y química de la suspensión oral de riluzol. <sup>(18)</sup>

Composición cualitativa de la suspensión oral de riluzol 5mg/mL:

COMPONENTE	FUNCIÓN
Riluzol	Principio activo
Sorbitol líquido (E-420)	Vehículo, agente edulcorante
Silicato de aluminio y magnesio	Agente viscosizante
Goma Xanthan	Agente viscosizante
Sacarina sódica	Agente edulcorante
Emulsión de simeticona al 30%	Agente antiespumante
Lauril sulfato sódico	Agente humectante, tensioactivo aniónico
Éter cetoestearílico de macrogol	Agente humectante, tensioactivo no iónico
Agua purificada	Vehículo acuoso

Componentes como alcohol, glicerol y glicoles que son solventes miscibles en agua reducirán la tensión superficial líquido/aire <sup>(28)</sup>. La formulación en forma de suspensión de riluzol contiene sorbitol (D-glucitol), que es un alcohol hexahídrico. El sorbitol penetrará en los aglomerados dispersos de las partículas de fármaco desplazando el aire de los poros de las partículas individuales de éste, permitiendo de esta forma que el medio acuoso humecte.

Para facilitar la humectación del fármaco en profundidad y para reducir la tensión interfacial entre el sólido hidrófobo y el vehículo hidrófilo, se ha empleado una combinación de tensioactivos aniónicos y no iónicos.

Los siguientes tensioactivos son empleados como agentes humectantes en las concentraciones adecuadas en la suspensión oral de riluzol. Estos tensioactivos se clasifican de acuerdo a la naturaleza del tipo iónico del grupo hidrofílico. <sup>(18)</sup>

	Grupo hidrofóbico	Grupo hidrofílico
Tensioactivo aniónico Lauril sulfato sódico	C <sub>12</sub> H <sub>25</sub> -	SO <sub>4</sub> <sup>-</sup> Na <sup>+</sup>
Tensioactivo no iónico Éter cetoestearílico de macrogol	C <sub>16</sub> H <sub>33</sub> -	(OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> OH

Como las suspensiones son inestables termodinámicamente, las partículas dispersadas tienden a agregarse y/o a sedimentar con el paso del tiempo; con el objetivo de minimizar la sedimentación y prevenir el caking (formación de un sedimento no redispersable) de las partículas dispersas de riluzol, se ha implementado el sistema de floculación controlada (obtención de sistemas de suspensión en los que un mínimo secundario adecuado lleva a la aparición de flóculos fácilmente redispersables) utilizando excipientes funcionales para producir una suspensión estable que pueda ser fácilmente resuspendida por agitación. La



floculación es el proceso por el que las partículas suspendidas se aglomeran para formar flóculos de estructura expandida, generándose un sedimento poco compacto que se resuspende con facilidad, evitándose así el caking. El líquido sobrenadante normalmente es claro dado que las partículas coloidales quedan atrapadas dentro de los flóculos y sedimentan con ellos. <sup>(18,28)</sup>

La floculación se puede conseguir adicionando: electrolitos para controlar el potencial z, polímeros para permitir la unión entre partículas y tensioactivos. Los tensioactivos iónicos causan floculación por la neutralización de la carga de cada partícula, mientras que los tensioactivos no iónicos lo hacen por efecto estérico o mediante formación de puentes (pueden adsorber a más de una partícula para promover una estructura floculada). La suspensión oral de riluzol de este modo permanece en un estado de floculación controlado, por la innovadora combinación de tensioactivos aniónicos y no iónicos y polímeros hidrofílicos. <sup>(18,28)</sup>

La goma xanthan, que es un polímero que favorece la suspensión, también contribuye al control del grado de floculación. Las moléculas del polímero promueven una red tipo gel dentro del sistema y son adsorbidas en la superficie de las partículas dispersadas, manteniéndolas de esta forma en un estado floculado. Aunque es probable algo de sedimentación, el volumen de sedimentación permanece alto y puede persistir durante un tiempo prolongado. La goma xanthan también ha sido empleada en esta formulación patentada como un coloide hidrofílico protector, el cual recubre las partículas del fármaco hidrofóbico con una capa multimolecular. Esta capa les confiere a las partículas del fármaco un carácter hidrofílico, y promueve tanto la humectación como la suspensión. <sup>(18)</sup>

Una suspensión farmacéutica ideal exhibirá una viscosidad aparente alta a una velocidad de cizalla baja para que durante su almacenamiento, las partículas sedimenten muy lentamente o permanezcan suspendidas. A altas velocidades de cizalla, como aquellas causadas por agitación moderada, la viscosidad aparente debería descender lo suficiente para que el producto sea fácil y correctamente administrado. <sup>(18,28)</sup>

Un sistema floculado, en parte, cumple estos criterios, ya que en un sistema de este tipo se exhibe un flujo pseudoplástico, dado que la estructura se rompe progresivamente cuando es sometida a un esfuerzo de cizallamiento. El producto también muestra reversibilidad de la pérdida de la estructura tiempo-dependiente, o tixotropía. Los creadores aseguran que la combinación de excipientes elegida confiere un alto grado de floculación.

Los agentes suspensores son empleados en la suspensión oral de riluzol para conferirle viscosidad al vehículo y facilitar una dispersión estable mediante la minimización de la sedimentación y la aglomeración de las partículas de fármaco. Algo muy importante, es el hecho de que la viscosidad de la suspensión debe ser optimizada para minimizar la sedimentación de las partículas de fármaco bajo las condiciones estáticas del almacenamiento, manteniendo al mismo tiempo propiedades de flujo aceptables tras la aplicación de cizallamiento en forma de agitación moderada. Tales propiedades facilitan una resuspensión y administración cómoda del producto por parte del paciente y también facilitan la ausencia de caking tras el almacenamiento prolongado. Sin embargo, la floculación controlada debe mantenerse, y es crucial la combinación de agentes de suspensión para mejorar y preservar la estabilidad física y la floculación. La suspensión oral de riluzol también contiene edulcorantes, antiespumantes y otro agente viscosizante adicional, el silicato de magnesio y aluminio, el cual también puede ser adecuado, por su asociación con el fármaco disperso, reduciendo de esta manera el efecto anestésico. <sup>(18)</sup>

La suspensión oral de riluzol es una formulación líquida acuosa innovadora, física y químicamente estable, la cual ha sido desarrollada empleando la experiencia en la tecnología de las suspensiones farmacéuticas orales y en el diseño de sistemas de liberación optimizados para su administración, siendo un producto con un periodo de caducidad de 3 años o de 15 días una vez abierto. <sup>(18)</sup>

### **Eficacia clínica y bioequivalencia de la suspensión oral**

La suspensión oral de riluzol está indicada para prolongar la vida o el tiempo hasta la instauración de la ventilación mecánica para pacientes con ELA. Los ensayos clínicos han demostrado que el riluzol prolonga la supervivencia en pacientes con ELA, entendiéndose por supervivencia a los pacientes que estaban vivos, no intubados para la ventilación mecánica y sin traqueotomía. <sup>(21)</sup>

Los comprimidos de riluzol se absorben rápidamente tras la administración oral llegando a alcanzar las concentraciones máximas en plasma a los 60-90 minutos ( $C_{max} = 173 \pm 72$  (desviación estándar) ng/mL). <sup>(21)</sup>

En un estudio de bioequivalencia entre la innovadora suspensión de riluzol oral y Rilutek® (comprimidos), se observó que la exposición total entre los comprimidos de riluzol de 50 mg y la suspensión oral de riluzol 5mg/mL era equivalente (ratio: 106.84%; intervalo de confianza del 90%, [IC]:96.98%-117.71%). Comprensiblemente, el riluzol se absorbe más

rápidamente cuando se administra en forma de suspensión oral ( $T_{max}=30$  min aproximadamente), con una  $C_{max}$  un 20% superior que tras la administración de riluzol en comprimidos. (ratio 122.32%; 90% IC: 103.28%-144.88%).<sup>(21)</sup>

Una vez demostrada la bioequivalencia de la suspensión oral de riluzol cabe resaltar alguna de sus características más reseñables como su perfil de palatabilidad sorprendentemente favorable comparado con la solución de riluzol, que favorece un alto grado de cumplimiento y aceptabilidad por parte del paciente; y el hecho de que parece minimizar el efecto anestésico local de las partículas de fármaco en la boca, proporcionando una barrera protectora entre las partículas de fármaco y la mucosa oral y la lengua, en comparación con los comprimidos.<sup>(18,22)</sup>

## **CONCLUSIONES**

Tras el estudio detallado de la suspensión oral de riluzol, se puede llegar a la conclusión de que esta suspensión con comportamiento pseudoplástico en la que se ha empleado la floculación controlada se sitúa en el panorama farmacológico como una formulación innovadora. El riluzol es un fármaco que ha demostrado enlentecer el curso de la enfermedad, por lo que la suspensión oral, la cual ha demostrado bioequivalencia respecto a los comprimidos, supone un gran avance para el tratamiento de los enfermos de ELA, presentando numerosas ventajas con respecto a la anterior forma farmacéutica. La principal ventaja radica en que se facilita la administración de riluzol en los pacientes de ELA que han desarrollado disfagia, mejorándose la adherencia al tratamiento y su calidad de vida. De esta forma se evitan los riesgos asociados a la trituración de comprimidos; como posible pérdida de seguridad, eficacia y estabilidad del fármaco, errores de medicación, probabilidad de aspiración o de bloqueo del tubo de nutrición enteral y riesgo para el personal sanitario. Otro punto a favor de la suspensión es el hecho de que reduce el efecto anestésico en la boca observado tras la administración de los comprimidos triturados.

En el transcurso de la preparación del trabajo, la FDA ha aprobado el edaravone, por lo que actualmente hay 2 tratamientos disponibles para esta patología minoritaria, lo cual es muy positivo para estos pacientes. Además se continúa investigando sobre esta enfermedad con el objetivo de aumentar el conocimiento disponible sobre ésta y poder desarrollar de esta forma nuevas terapias, con la esperanza de que en un futuro puedan ser curativas.

## **BIBLIOGRAFÍA**

1. Onesti E, Schettino I, Gori MC, Frasca V, Ceccanti M, Cambieri C, et al. Dysphagia in Amyotrophic Lateral Sclerosis: Impact on Patient Behavior, Diet Adaptation, and Riluzole Management. *Front Neurol.* 2017;8(94):1-8
2. Riancho J, Gonzalo I, Ruiz-Soto M, Berciano J. ¿Por qué degeneran las motoneuronas? Actualización en la patogenia de la esclerosis lateral amiotrófica. *Neurología.* 2015:1-11.
3. Lu H, Le WD, Xie YY, Wang XP. Current Therapy of Drugs in Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Curr Neuropharmacol.* 2016;14(4):314-21.
4. Seitzer F, Kahrass H, Neitzke G, Strech D. The full spectrum of ethical issues in the care of patients with ALS: a systematic qualitative review. *J Neurol.* 2016;263(2):201-9.
5. Riva N, Agosta F, Lunetta C, Filippi M, Quattrini A. Recent advances in amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol.* 2016;263(6):1241-54.
6. Camacho A, Esteban J, Paradas C. Informe de la Fundación Del Cerebro sobre el impacto social de la esclerosis lateral amiotrófica y las enfermedades neuromusculares. *Neurología.* 2015:1-12.
7. Petrov D, Mansfield C, Moussy A, Hermine O. ALS Clinical Trials Review: 20 Years of Failure. Are We Any Closer to Registering a New Treatment?. *Front Aging Neurosci.* 2017;9(68):1-11.
8. Couratier P, Marin B, Lautrette G, Nicol M, Preux PM. Épidémiologie, spectre clinique de la SLA et diagnostics différentiels. *Presse Med.* 2014;43(5):538-48.
9. Arpa J, Enseñat A, García A, Gastón I, Guerreo A, Juan FJ, et al. Guía para la atención de la esclerosis lateral amiotrófica (ELA) en España. Madrid: Ministerio de Sanidad y Política Social; 2009.
10. Mathis S, Couratier P, Julian A, Vallat JM, Corcia P, Le Masson G. Management and therapeutic perspectives in amyotrophic lateral sclerosis. *Expert Rev Neurother.* 2017;17(3):263-76.
11. Keating GM. Riluzole oral suspension in amyotrophic lateral sclerosis: a guide to its use. *Drugs Ther Perspect.* 2016;32:282-6.
12. Zapata- Zapata CH, Franco-Dáger E, Solano-Atehortúa JM, Ahunca-Velásquez LF. Esclerosis lateral amiotrófica: actualización. *Iatreia.* 2016;29(2):194-205.
13. Elamin M, Bede P, Montuschi A, Pender N, Chio A, Hardiman O. Predicting prognosis in amyotrophic lateral sclerosis: a simple algorithm. *J Neurol.* 2015;262(6):1447-54.
14. Pradat PF, Dupuis L. Traitements de la SLA: actualités en 2014 et perspectives. *Presse Med.* 2014;43(5):595-602.
15. Martinez A, Palomo Ruiz MD, Perez DI, Gil C. Drugs in clinical development for the treatment of amyotrophic lateral sclerosis. *Expert Opin Investig Drugs.* 2017;26(4):403-14.
16. Edaravone (MCI-186) ALS 19 Study Group. Safety and efficacy of edaravone in well defined patients with amyotrophic lateral sclerosis: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol.* 2017:1-8.
17. Giacoppo S, Mazzone E. Can cannabinoids be a potential therapeutic tool in amyotrophic lateral sclerosis?. *Neural Regen Res.* 2016;11(12):1896-9.
18. Dyer AM, Smith A. Riluzole 5 mg/mL oral suspension: for optimized drug delivery in amyotrophic lateral sclerosis. *Drug Des Devel Ther.* 2016;11:59-64.
19. Goodman LS, Gilman A. Las bases farmacológicas de la terapéutica. 12ª ed. México D.F: McGraw-Hill; 2012.
20. Georgouloupoulou E, Fini N, Vinceti M, Monelli M, Vacondio P, Bianconi G, et al. The impact of clinical factors, riluzole and therapeutic interventions on ALS survival: a population based study in Modena, Italy. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener.* 2013;14(5-6):338-45.
21. Ficha técnica Teglutik® 5mg/mL suspensión oral. AEMPS. 2016.
22. Viswanad V, Anand P, Shammika P. Advancement of Riluzole in Neurodegenerative Disease. *International Journal of Pharmaceutical and Clinical Research.* 2017;9(3):214-7.
23. Parikh RH, Patel RJ. Nanoemulsions for Intranasal Delivery of Riluzole to Improve Brain Bioavailability: Formulation Development and Pharmacokinetic Studies. *Curr Drug Deliv.* 2016;13(7):1130-43.
24. Gutierrez J, Federici T, Peterson B, Bartus R, Betourne A, Boulis NM. Development of Intrathecal Riluzole: A New Route of Administration for The Treatment of Amyotrophic Lateral Sclerosis Patients. *Clin Neurosurg.* 2016;63(1):193.
25. Hillery AM, Lloyd AW, Swarbrick J, editors. Drug delivery and targeting for pharmacists and pharmaceutical scientists. London: Taylor & Francis; 2001.
26. Hernandez J, Correa M, Vial R, Forcano M, Gómez R, González P. Adaptación de la guía farmacoterapéutica de un hospital sociosanitario a pacientes con disfagia. *Farm Hosp.* 2013;37(3):198-208.
27. Salmon D, Pont E, Chevillard H, Diouf E, Tall ML, Pivot C et al. Pharmaceutical and safety considerations of tablet crushing in patients undergoing enteral intubation. *Int J Pharm.* 2013;443(1-2):146-53.
28. Delgado Charro MB, Otero Espinar FJ, Blanco Méndez J. Sistemas dispersos heterogéneos. En: Vila Jato JL, editor. Tecnología farmacéutica. Vol 1. Madrid: Síntesis; 2001. p. 299-316.