

ORGANIZA



LA INVESTIGACIÓN TRASLACIONAL EN LA OPTIMIZACIÓN TERAPÉUTICA CON TACROLIMUS OFTÁLMICO “OFTAC-VER”

Laura García Quintanilla

JORNADA
INVESTIGA *sefh*



Servicio de Farmacia
Área Sanitaria de Santiago de Compostela
e Barbanza



Unidade de investigación e innovación



Tacrolimus

Queratoconjuntivitis vernal

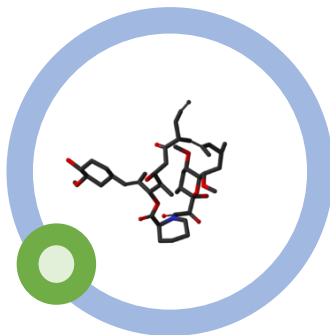
Enfermedad injerto contra huésped
(EICH)

Escleritis

Uveítis

Profilaxis rechazo en trasplante
de córnea

Síndrome ojo seco



Colirio de tacrolimus

Tacrolimus oftálmico fórmula magistral (FM)

Elaboración por reformulación del fármaco intravenoso Prograf® debido a la **escasa solubilidad** del principio activo en agua

Contiene
etanol



Irritante para la
superficie ocular



Evaluación clínica y
preclínica de **FM clásica**
de tacrolimus oftálmico



2018

2019

2020

2021

2022

Evaluación clínica y preclínica de la FM clásica de **tacrolimus oftálmico** elaborada con Prograf®

European Journal of Pharmaceutical Sciences 120 (2018) 152–161



Preclinical characterization and clinical evaluation of tacrolimus eye drops

Andrea Luaces-Rodríguez^{a,b,1}, Rosario Touriño-Peralba^{c,1}, Iria Alonso-Rodríguez^a, Xurxo García-Otero^a, Miguel González-Barcia^{a,b,d}, María Teresa Rodríguez-Ares^c, Laura Martínez-Pérez^c, Pablo Aguiar^c, Noemí Gómez-Lado^c, Jesús Silva-Rodríguez^c, Michel Herranz^c, Álvaro Ruibal-Morell^c, María Jesús Lamas^{b,d}, Francisco J. Otero-Espinar^{a,*}, Anxo Fernández-Ferreiro^{a,b,d,*,**}



No elimina excipientes irritantes

✓ Estudio de estabilidad

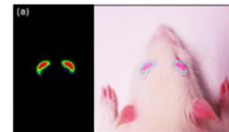


3 meses

- Tacrolimus (HPLC)
- Osmolaridad
- pH
- Microbiología

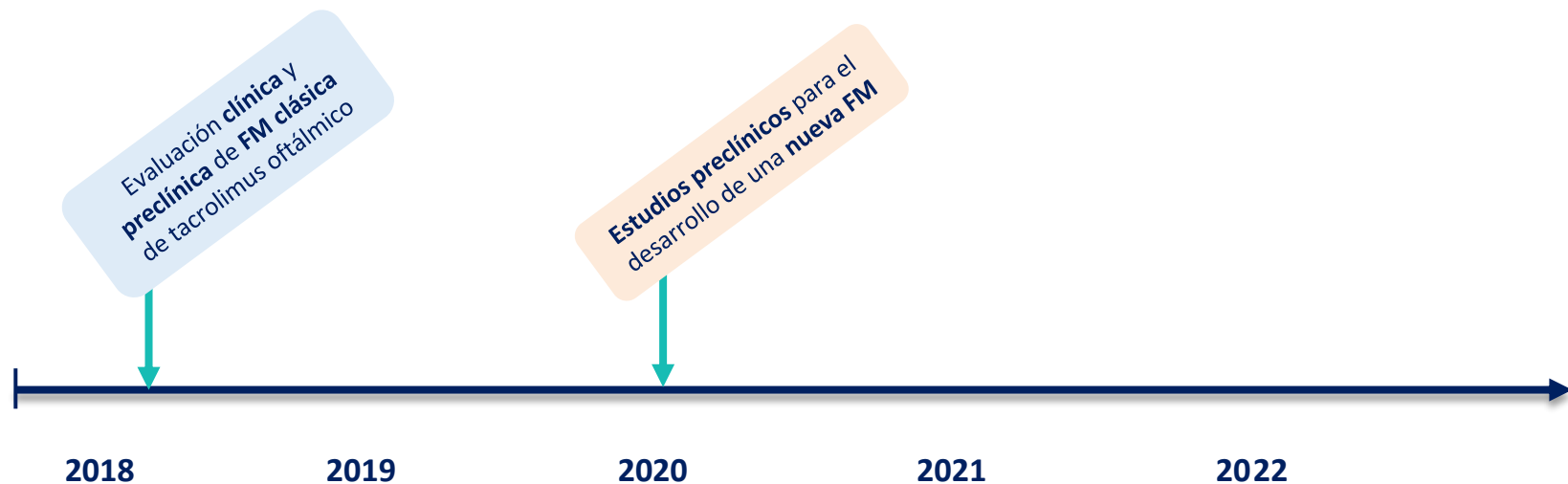


✓ Evaluación *in vivo* del tiempo de **permanencia** en superficie ocular



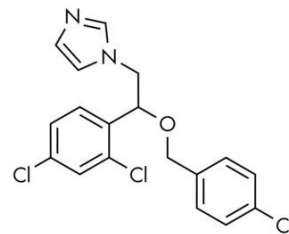
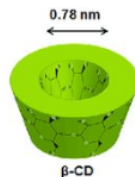
✓ Citotoxicidad

✓ Estudio piloto en **práctica clínica**

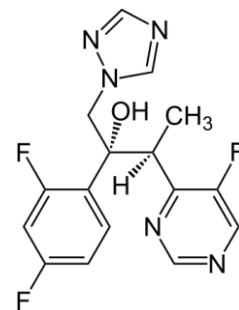


Ciclodextrinas

- ✓ Mejora **solubilidad** en agua del fármaco
- ✓ Mejora la **penetración** del fármaco en el ojo
- ✓ Reduce la **irritación** local
- ✓ Pocas **incompatibilidades**

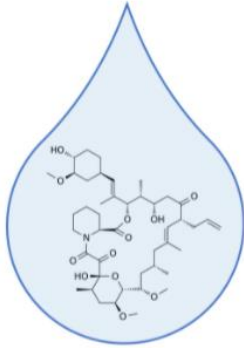


Econazol-αCD



Voriconazol-CD
(HPβCD/ HPγCD)

Ciclodextrinas



Tacrolimus en hidroxipropil- β -ciclodextrina (HP β CD)



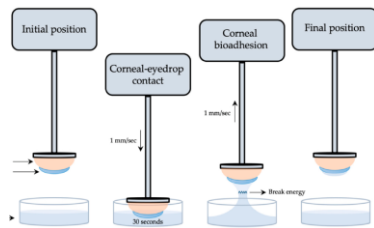
EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE · MEDICINES · HEALTH

HP β CD

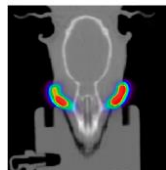
Mejor perfil seguridad
a nivel ocular



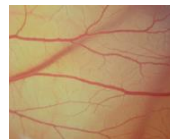
Estudios **preclínicos** para el desarrollo de una **nueva FM** de tacrolimus oftálmico



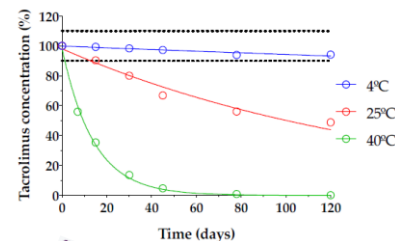
Evaluación **ex vivo**
mucoadhesión



Evaluación **in vivo**
permanencia en
superficie ocular



Citotoxicidad



Estabilidad 3 meses



pharmaceutics



Article

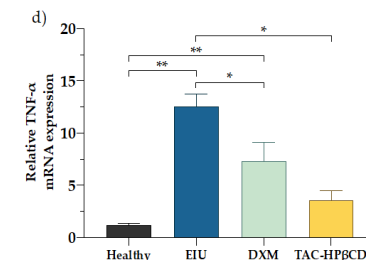
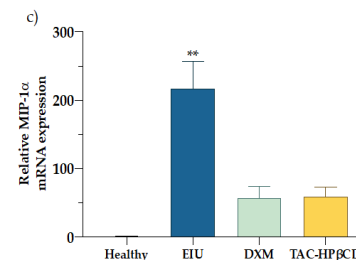
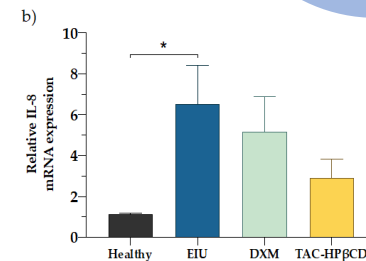
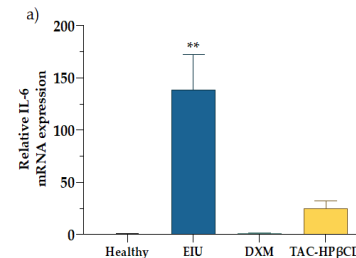
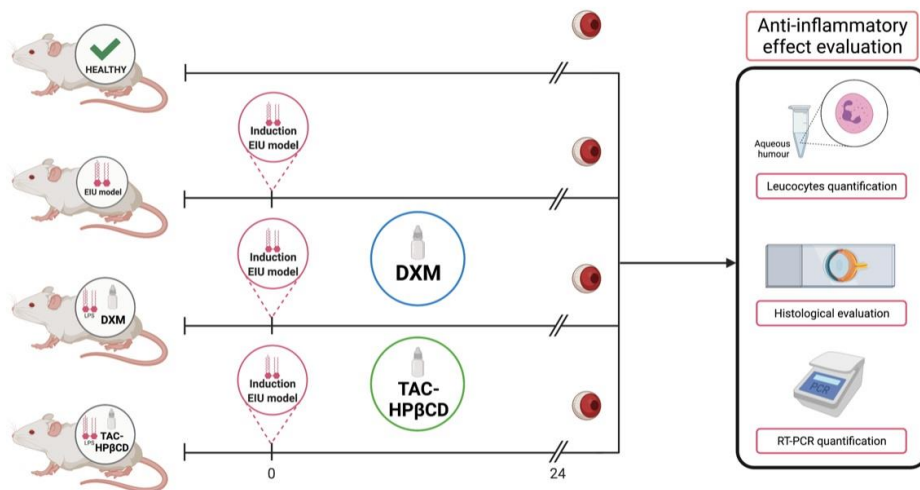
Development and Characterization of a Tacrolimus/ Hydroxypropyl- β -Cyclodextrin Eye Drop

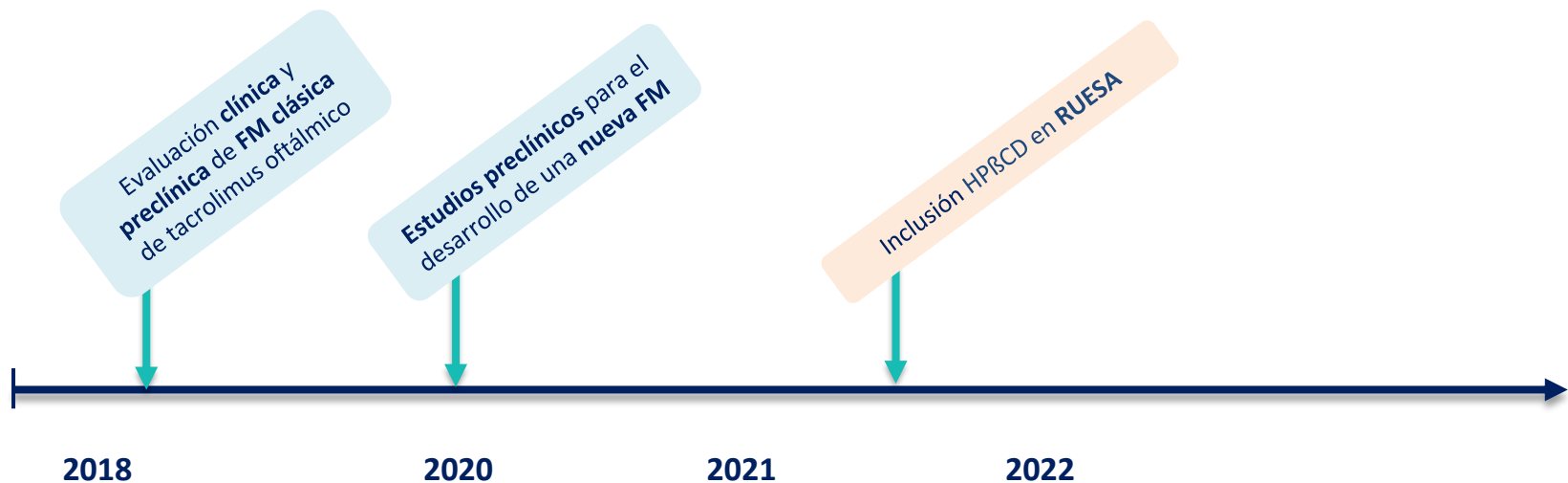


Xurxo García-Otero ^{1,2} , Victoria Díaz-Tomé ^{1,3} , Rubén Varela-Fernández ^{1,4}, Manuel Martín-Pastor ⁵,
Miguel González-Barcia ³, José Blanco-Méndez ^{1,6} , Cristina Mondelo-García ³ , María A. Bermúdez ⁷,
Francisco Gonzalez ⁸, Pablo Aguiar ^{2,*} , Anxo Fernández-Ferreiro ^{3,*} and Francisco J. Otero-Espinar ^{1,6,*}

Anti-Inflammatory Effect of Tacrolimus/Hydroxypropyl- β -Cyclodextrin Eye Drops in an Endotoxin-Induced Uveitis Model

Xurxo García-Otero ^{1,2,†}, Cristina Mondelo-García ^{3,4,†}, Francisco González ^{5,6,†}, Roman Perez-Fernandez ⁷, Leandro Avila ⁷, Jose Ramón Antúñez-López ⁸, Miguel González-Barcia ^{3,4}, Alfredo Adán ⁷, Pablo Aguiar ², Francisco J. Otero-Espinar ^{1,10,*}, María A. Bermúdez ^{7,*} and Anxo Fernández-Ferreiro ^{3,4,*}





Materiales de acondicionamiento primario



Multidosis vidrio



Multidosis plástico



Monodosis

¿Compatible?



AI-FEFH2022



JORNADA
INVESTIGA *sefh*



- Caracterización y estabilidad fisicoquímica **envases** de acondicionamiento
- Detección de la **migración** de componentes
- Estudios de liberación de sustancias en diferentes **condiciones**.
- Estudio de **elasticidad** de los envases monodosis



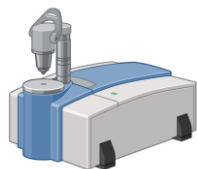
Multidosi vidrio



Multidosi plástico



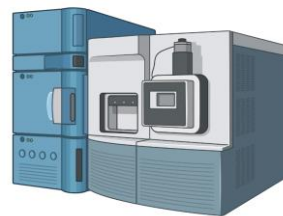
Monodosis



FT-IR

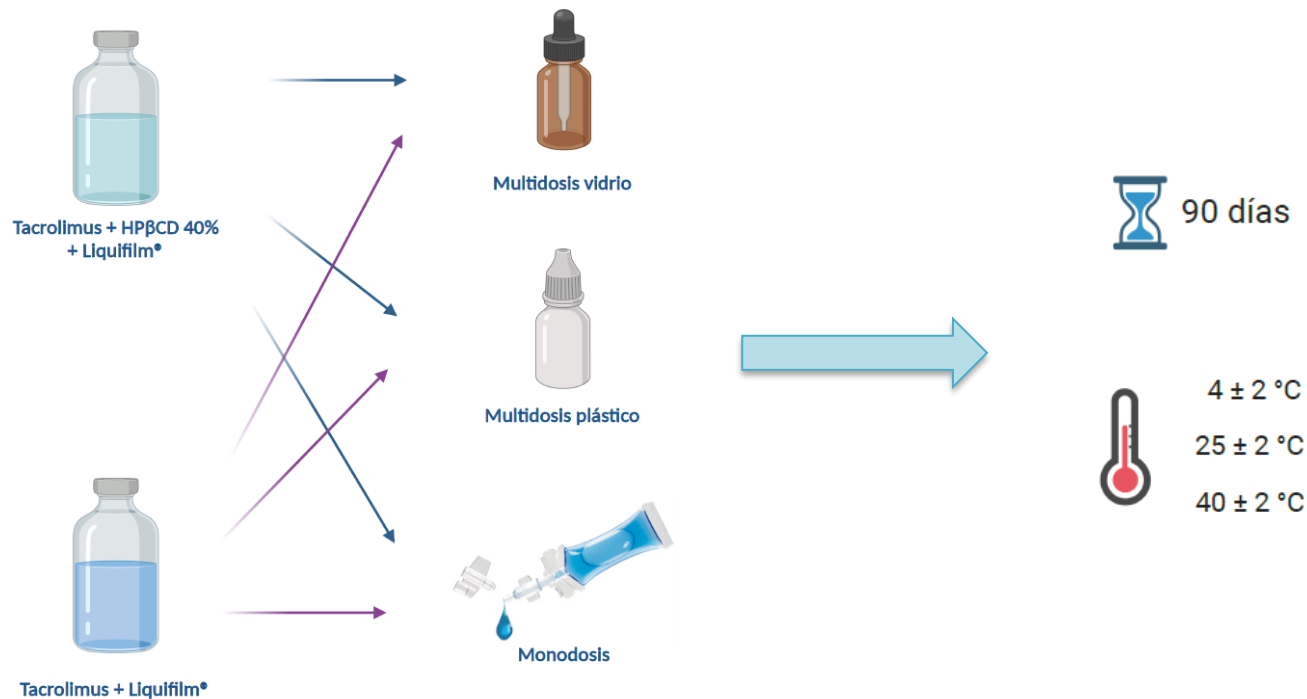


DSC

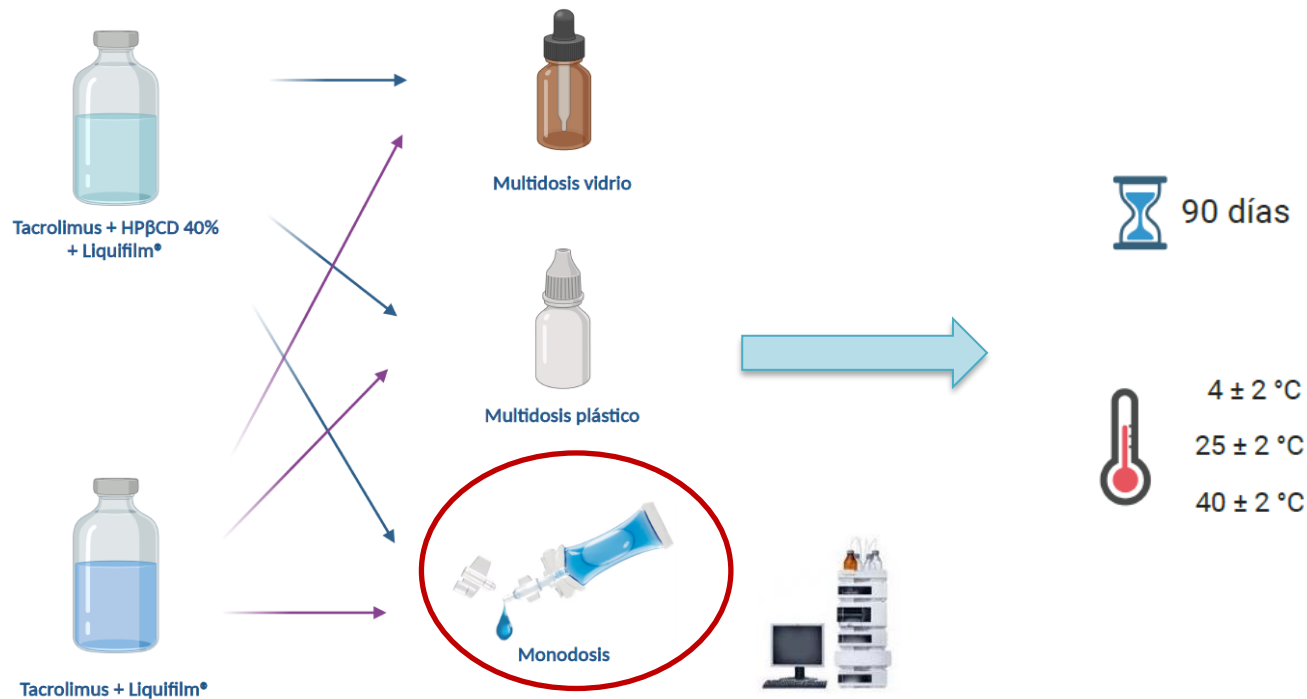


UHPLC-UV-FLD-MS/MS

Estudios de liberación de sustancias con las Formulaciones Magistrales



Estudios de liberación de sustancias con las Formulaciones Magistrales



Envases monodosis



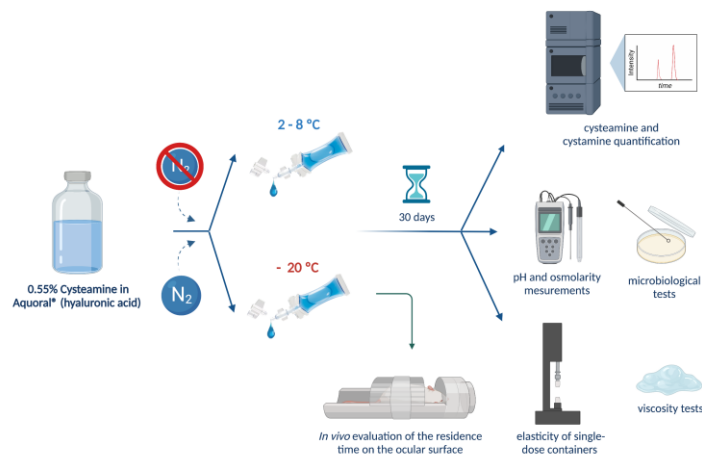
- ✓ Esterilidad
- ✓ Comodidad paciente
- ✓ Incrementar fecha de validez a FM
- ✓ Aplicabilidad a otras FM oftálmicas



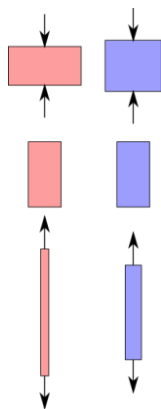
- × Coste
- × Complejidad llenado

Article

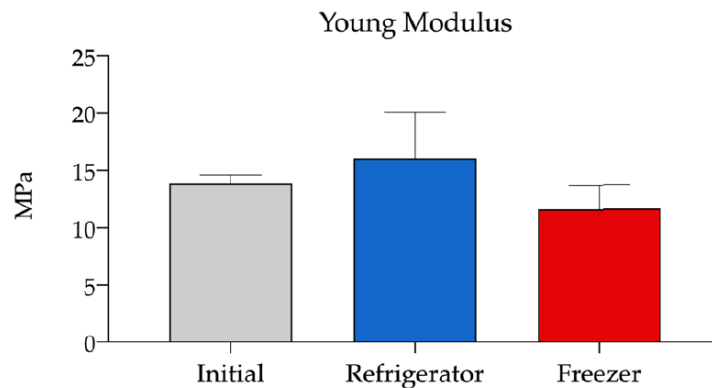
Cysteamine Eye Drops in Hyaluronic Acid Packaged in Innovative Single-Dose Systems: Stability and Ocular Biopermanence



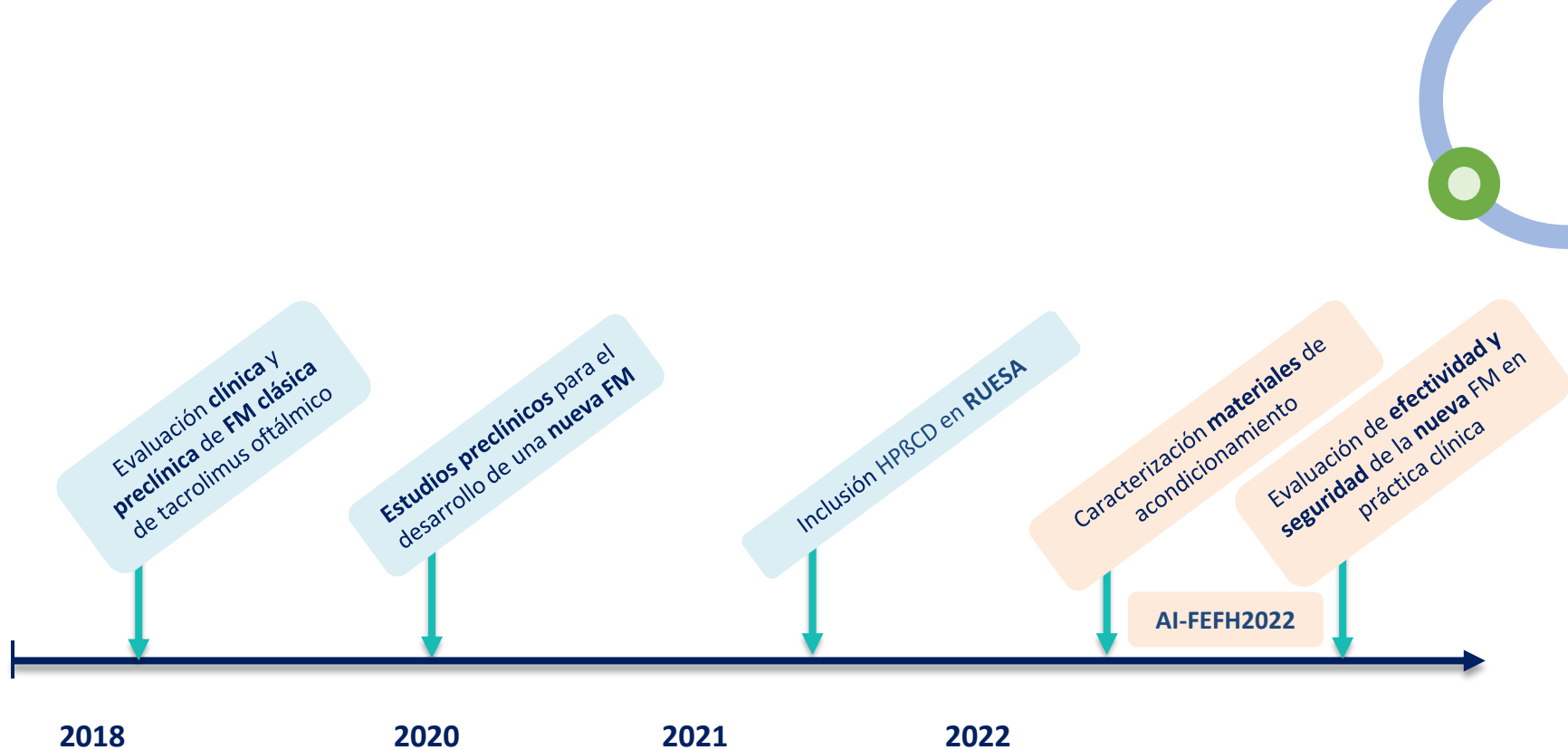
Elasticidad monodosis COL



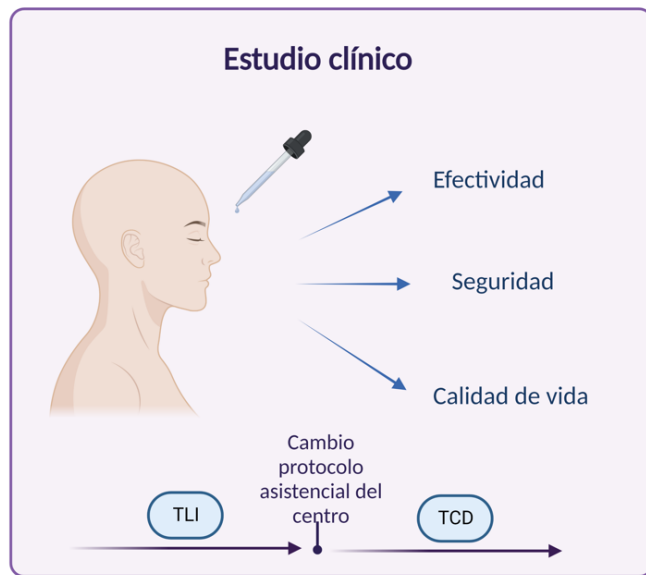
Módulo de Young



Elasticidad a 30 días



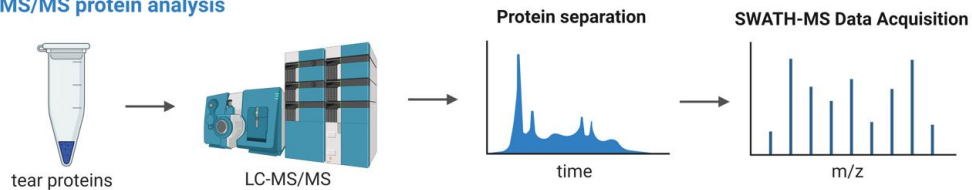
Evaluación de la **efectividad** y **seguridad** de la nueva FM en **práctica clínica**



- ✓ Valoración de **signos y síntomas**
- ✓ Cuestionario de **calidad de vida (EQ-5)**

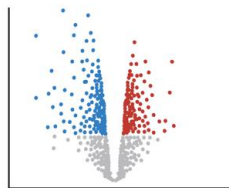
Estudio proteómico de lágrima de respuesta al tratamiento

1. LC-MS/MS protein analysis

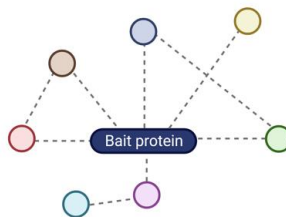


2. Computational analysis

Differentially Expressed Proteins (DEPs)



Protein interaction network





Traslación a
práctica clínica

Mejorar la
seguridad



Farmacotecnia:
pilar fundamental



Investigación e
innovación

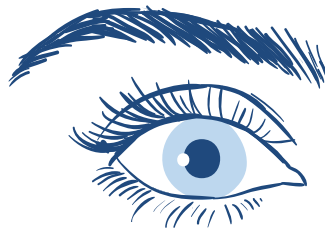


Vacíos
terapéuticos

Medicina
personalizada



¡Muchas gracias!



@laugq



laura.garcia.quintanilla@sergas.es



JORNADA
INVESTIGA *sefh*

