



**FACULTAD DE FARMACIA  
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE**

**TRABAJO FIN DE GRADO**

**Nuevos sistemas de administración de  
fármacos en la superficie ocular:  
Microemulsiones**

Autora: Lidia Ybañez García

Tutora: Dra. Irene Bravo Osuna

Convocatoria: Junio 2017

## ÍNDICE:

|  | Página |
|--|--------|
| Resumen.....   | 3      |
| Abstract.....  | 3      |
| Introducción.....  | 4      |
| - Síndrome del ojo seco.....                                 | 6      |
| - Conjuntivitis.....   | 7      |
| - Glaucoma.....  | 7      |
| Objetivos.....   | 8      |
| Materiales y métodos.....                                    | 8      |
| Resultados y discusión.....                                  | 8      |
| - Microemulsiones y nanoemulsiones.....                      | 8      |
| - Formulación de las microemulsiones. El caso Novasorb®..... | 10     |
| ○ Desarrollo de la formulación.....                          | 11     |
| ○ Selección del agente catiónico.....                        | 11     |
| ○ Otros puntos importantes de la formulación.....            | 13     |
| Conclusiones.....  | 17     |
| Bibliografía.....  | 18     |

## **RESÚMEN:**

La vía de elección para tratar la mayor parte de patologías del segmento anterior del ojo es la administración tópica ocular, hasta el momento generalmente mediante colirios y gotas oftálmicas. Sin embargo este tipo de formulaciones presentan una serie de inconvenientes, principalmente la baja biodisponibilidad, de forma que la mayoría requieren varias administraciones a lo largo del día, lo que hace que el cumplimiento y la adherencia al tratamiento sean peores de lo que deberían<sup>1</sup>.

Es por esto que la búsqueda de nuevas formulaciones para la administración tópica oftálmica con mejores características ha sido uno de los campos que más ha despertado el interés de la industria farmacéutica en las últimas décadas. En este contexto han ido apareciendo nuevas alternativas terapéuticas, este trabajo se centrará en una de ellas, las microemulsiones y las nanoemulsiones, y profundizará en el desarrollo de Novasorb<sup>®</sup>, una nanoemulsión catiónica ya comercializada para tratar el síndrome del ojo seco.

## **ABSTRACT:**

Topical instillation is the most widely preferred route of drug administration to treat diseases affecting the anterior segment of the eye, the most commonly used dosage forms are eye drops. Nevertheless, the bioavailability is very low with traditional eye drops, and, as a result of it, the patient has to apply the eye drops several times per day, which makes really hard for them to follow the treatment.

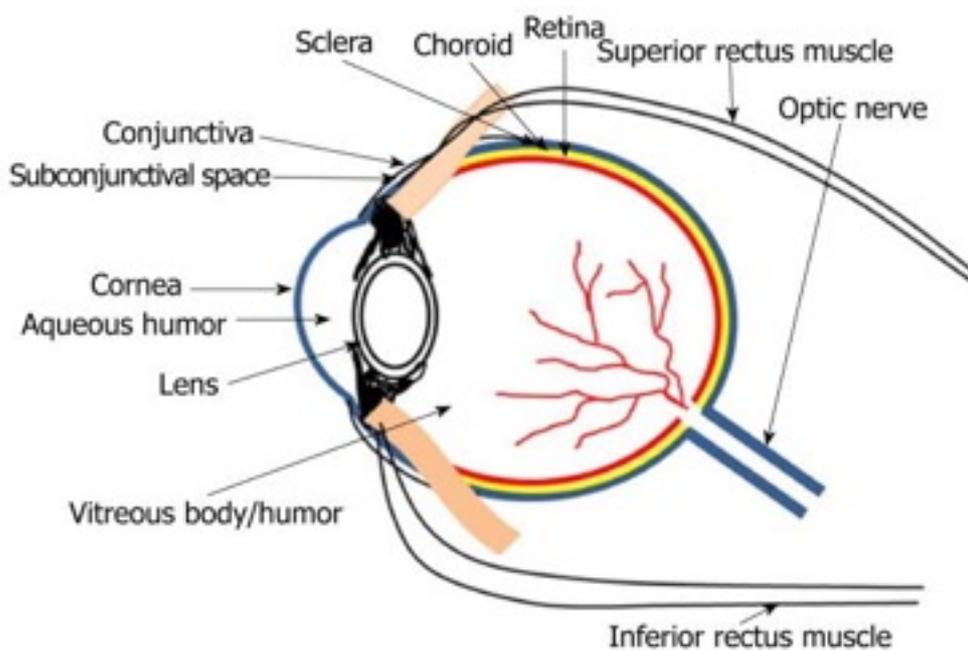
To overcome these barriers, pharmaceutical industries have been searching for new drug delivery systems, such as microemulsions. Novasorb<sup>®</sup>, a cationic microemulsion, will be used in this review as an example to study this new drug delivery system, as it is one of the few products already marketed (for the treatment of dry eye disease) using this technology.

## INTRODUCCIÓN:

El ojo humano es un órgano muy complejo, tanto desde el punto de vista fisiológico como anatómico.

Desde un punto de vista anatómico, el globo ocular se puede dividir en dos segmentos, el anterior y el posterior. El segmento anterior, constituido por el primer tercio del ojo, comprende la córnea, la conjuntiva, el humor acuoso, el iris, el cuerpo ciliar, la pupila, y el cristalino<sup>1</sup>. La superficie ocular se encuentra cubierta por la película lagrimal, que la lubrica y protege de posibles daños externos que pueda sufrir. Esta película lagrimal está formada por una capa exterior lipídica, una intermedia acuosa y una interna mucosa<sup>2</sup>.

El segmento posterior del ojo, comprende los dos tercios restantes del globo ocular, está constituido por la esclera, coroides, la retina, el nervio óptico y el humor vítreo<sup>1</sup>. Normalmente las patologías de este segmento, como son la retinopatía diabética o la degeneración macular asociada a la edad, suelen tratarse con formulaciones de administración mediante inyección intravítrea o periocular.



*Ilustración 1: Representación esquemática de la anatomía ocular<sup>1</sup>.*

Para tratar las patologías del segmento anterior del ojo la vía más utilizada es la administración tópica ocular, en torno al 90% de las formulaciones comercializadas para esta vía son colirios y gotas oftálmicas<sup>3</sup>.

Dado que el ojo posee una estructura formada por múltiples membranas, el paso de los principios activos a través de todas ellas es complicado, por eso, la vía tópica ocular suele utilizarse para tratar patologías del segmento anterior, que son principalmente el glaucoma, el ojo seco, la conjuntivitis y la keratitis, estas dos últimas muchas veces causadas por alergias.

Aún en el segmento anterior del ojo, esta vía presenta una serie de problemas ya que el ojo posee una serie de mecanismos, como las lágrimas, el parpadeo, y las distintas barreras anatómicas estáticas (la formulación debe atravesar distintas estructuras del ojo para llegar a su lugar de acción) y dinámicas (drenaje sanguíneo y linfático), que hacen que la biodisponibilidad de este tipo de medicamentos sea muy baja, se estima que a los 2 minutos el 80% de la formulación ha sido eliminada por vía lagrimal y nasolagrimal, y que solo ejercerá su efecto entre un 1 y un 5% de la dosis administrada<sup>1,4,5</sup>.

Una biodisponibilidad tan baja hace que el paciente tenga que aplicarse la formulación varias veces al día, lo que no resulta cómodo para el paciente y por lo tanto dificulta la adhesión al tratamiento y el cumplimiento terapéutico<sup>1</sup>.

Además, la mayoría de estas formulaciones son preparados de base acuosa, lo que dificulta la incorporación de principios activos de naturaleza lipídica.

Todo esto ha convertido la administración tópica ocular en un reto para la industria farmacéutica, que ha tratado de desarrollar nuevas formulaciones que sean compatibles con principios activos de base acuosa e hidrófoba, que no produzcan toxicidad ni irritación ocular, que sean más cómodos para el paciente (y así conseguir una mayor adhesión al tratamiento) ,y que mejoren la biodisponibilidad de las formulaciones tradicionales <sup>4</sup>.

En este contexto se han desarrollado nuevas formulaciones destinadas a la administración tópica ocular, entre ellas las nanoemulsiones y las microemulsiones.

Para poder estudiar convenientemente las propiedades de las nuevas formulaciones es necesario revisar previamente las patologías para las que pueden utilizarse, que principalmente son:

### 1. Síndrome del ojo seco:

El síndrome de ojo seco es una patología en la que la superficie ocular no se encuentra correctamente protegida por la película lagrimal, los cambios que se produzcan en cualquiera de sus capas alteran la composición de la película, pudiendo producir el síndrome del ojo seco.

Tradicionalmente se han diferenciado dos tipos de síndrome del ojo seco: el síndrome del ojo seco evaporativo y el síndrome del ojo seco por deficiencia en la producción acuosa y puede afectar tanto a las glándulas lagrimales como a la superficie ocular <sup>6</sup>.

Se trata de una patología crónica que afecta a cerca del 34% de la población, la prevalencia aumenta con la edad y es mayor en mujeres perimenopáusicas debido a los cambios hormonales.

El síndrome del ojo seco se manifiesta principalmente mediante los siguientes síntomas: irritación, ardor, sensación de sequedad, sensación de cuerpo extraño, ojo lloroso, aumento del lagrimeo (se produce cuando la lágrima es de mala calidad, se produce una hiperproducción refleja que da como resultado el lagrimeo, pero con una lágrima que no protege adecuadamente la superficie ocular). Estos síntomas pueden dificultar la visión, normalmente mejoran tras parpadear varias veces seguidas. La mayoría de pacientes refieren que aumentan a lo largo del día, siendo peores por la noche <sup>7</sup>.

El tratamiento convencional ha consistido en colirios de base acuosa y posteriormente lágrimas artificiales para conseguir el alivio sintomático<sup>6</sup>. Generalmente estas formulaciones, como el Liquifilm<sup>®</sup>, deben ser administradas entre 2 y 4 veces al día, según la gravedad de la patología <sup>8</sup>.

En los casos severos no suele ser suficiente.

Las microemulsiones han adquirido gran importancia en el tratamiento de esta patología, ya que al tener una fase acuosa y una oleosa, tienen una composición más

similar a la lágrima natural que las formulaciones tradicionales y permiten incorporar principios activos independientemente de que su naturaleza sea hidrófoba o hidrófila. Uno de estos principios activos es la ciclosporina A, un inmunomodulador que ha adquirido especial importancia en el tratamiento de la inflamación en el síndrome del ojo seco, y que se ha formulado en forma de nanoemulsión con la tecnología Novasorb<sup>®</sup>, que se tratará más adelante <sup>6</sup>.

## **2. Conjuntivitis:**

La conjuntivitis es una inflamación de la conjuntiva, la causa puede ser una infección (viral o bacteriana) o alergia, en ambos casos el tratamiento es sintomático, principalmente con lágrimas artificiales y sueros para lavados, aunque cuando se sospecha de una conjuntivitis bacteriana se añade además un colirio antibiótico.

Se han investigado microemulsiones con antibióticos, como el cloranfenicol destinadas a tratar esta patología<sup>9</sup>.

La aplicación tópica de ciclosporina también es común en la conjuntivitis alérgica, al igual que los colirios antihistamínicos <sup>8</sup>.

## **3. Glaucoma:**

Es una enfermedad crónica caracterizada por una pérdida gradual de visión periférica debido a la pérdida progresiva de fibras nerviosas de la retina. El tipo de glaucoma más frecuente es el glaucoma de ángulo abierto, en el que el daño se produce por la elevación de la presión intraocular, la causa más frecuente es un mal drenaje del humor acuoso.

El tratamiento del glaucoma es complejo, pero por lo general se utilizan fármacos que disminuyan la presión intraocular, normalmente en forma de colirios. Hay distintos grupos terapéuticos que pueden utilizarse, entre ellos los análogos de prostaglandinas, los beta-bloqueantes, los análogos de receptores alfa-adrenérgicos, o los inhibidores de la anhidrasa carbónica<sup>8</sup>.

Entre los fármacos que se han formulado en forma de microemulsión se encuentran el latanoprost, un análogo de prostaglandinas. Se ha formulado con la tecnología

Novasorb<sup>®</sup> y actualmente se encuentra en la “pipeline” de Santen para ser comercializado<sup>6,10</sup> o la pilocarpina (se ha ensayado en microemulsión y ha conseguido mantener concentraciones terapéuticas 8 horas frente a las 6 de los colirios tradicionales)<sup>5, 11</sup>.

### **OBJETIVOS:**

El principal objetivo de este trabajo bibliográfico es llevar a cabo un estudio de las nanoemulsiones y microemulsiones como formulaciones innovadoras en la administración tópica ocular, utilizando como ejemplo la microemulsión Novasorb<sup>®</sup>, desarrollada por Novagali Pharma<sup>®</sup>.

### **MATERIALES Y MÉTODOS:**

Para la elaboración y redacción de este trabajo se ha llevado a cabo una revisión de la información contenida en artículos de distintas publicaciones científicas de alta calidad, y que se encontraban en la base de datos Pubmed. Para llevar a cabo la búsqueda se han utilizado las siguientes palabras clave:

Microemulsion, nanoemulsion, ocular drug delivery, Novasorb, Cationorm.

### **RESULTADOS Y DISCUSIÓN:**

#### **1. Microemulsiones y nanoemulsiones:**

Microemulsiones y nanoemulsiones son dispersiones coloidales compuestas por una fase acuosa, una oleosa y uno o varios surfactantes, y con un tamaño de gotícula de la fase interna inferior a 100 nm.

Las microemulsiones son sistemas coloidales dispersos que consisten en mezclas de líquidos termodinámicamente estables (a diferencia de las emulsiones tradicionales) e isotropas formadas por una fase acuosa, una oleosa y uno o varios surfactantes.

Las nanoemulsiones en cambio se consideran emulsiones tradicionales con un tamaño de partícula más pequeño (según la mayoría de autores inferior a 50nm). Son por lo tanto dispersiones coloidales termodinámicamente inestables.

La clasificación y nomenclatura es la misma en los dos casos (nanoemulsiones y microemulsiones), similar a la de las emulsiones tradicionales:

- De fase externa acuosa (O/W).
- De fase externa oleosa (W/O), también llamadas microemulsiones discretas o “droplet microemulsion”.
- Microemulsión bicontinua: aquellas en las que las proporciones de agua y aceite son muy similares y las propiedades son intermedias entre las de las microemulsiones W/O y O/W.

Sin embargo, hay cierta controversia, ya que muchos autores han utilizado los términos indistintamente, y por lo tanto hay falta de claridad en la bibliografía, ya que, aunque las microemulsiones sean termodinámicamente estables y las nanoemulsiones no, gracias a las combinaciones de emulgentes se consigue dotar de la estabilidad suficiente a las nanoemulsiones para que se mantenga adecuadamente durante su vida útil.

En ambos casos los beneficios de sus aplicaciones sobre los sistemas convencionales son:

- Mayor estabilidad que las formulaciones tradicionales.
- El mayor tiempo de residencia en la superficie permite una mejor penetración, y por lo tanto mayor biodisponibilidad.
- Una pauta de administración más cómoda para el paciente.
- El tamaño de gotícula es muy pequeño en ambos casos (menor de 100nm), lo que facilita el transporte a través de membranas. Este tamaño de partícula tan pequeño hace que la superficie específica sea muy elevada, por lo que la difusión del principio activo desde las gotículas se ve facilitada<sup>12</sup>.

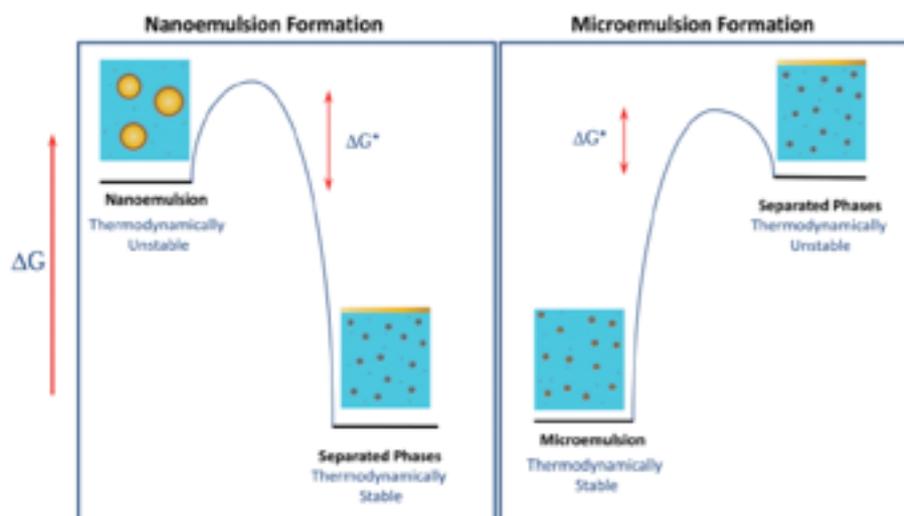


Ilustración 2: Diagramas de energía libre de las nanoemulsiones y microemulsiones con respecto a las fases separadas<sup>12</sup>.

Debido a la controversia ya explicada con respecto a la terminología, en este trabajo utilizaremos el término “microemulsión” para referirnos a ambos tipos de sistemas indistintamente.

Son formas farmacéuticas semisólidas compuestas por una fase acuosa, una fase oleosa y una combinación de tensoactivos y emulgentes. El hecho de que puedan ser de fase externa acuosa (o/w) o de fase externa oleosa (w/o), permite adaptarlas al fármaco en cuestión y al tipo de formulación final que deseemos obtener.

En general tienen aspecto transparente y un tamaño de gotícula de la fase interna menor de 150 nm. Además, como se ha comentado anteriormente, tienen una baja tensión superficial y viscosidad, y el comportamiento reológico es de tipo Newtoniano<sup>12</sup>.

Como consecuencia de estas propiedades, las microemulsiones al mezclarse con las lágrimas, adquieren una consistencia que garantiza la correcta dispersión de la formulación por toda la superficie ocular<sup>13</sup>.

## 2. Formulación de las microemulsiones. El caso de NOVASORB®:

Para explicar el desarrollo y formulación de las microemulsiones se utilizará como ejemplo Novasorb®, una nanoemulsión ya incorporada en algunos medicamentos comercializados que se basa en el llamado “efecto de carga”<sup>9</sup>.

Este efecto se fundamenta en las interacciones electrostáticas que se producen entre la superficie ocular (cargada negativamente gracias al ácido hialurónico, un glicosil amino glicanos que se encuentran en el humor vítreo, confiriéndole la carga negativa y la consistencia gelatinosa<sup>14</sup>) y una formulación catiónica. Esta interacción hace que aumente el tiempo de residencia de la formulación en la superficie ocular, de forma que mejora la biodisponibilidad <sup>4</sup>.

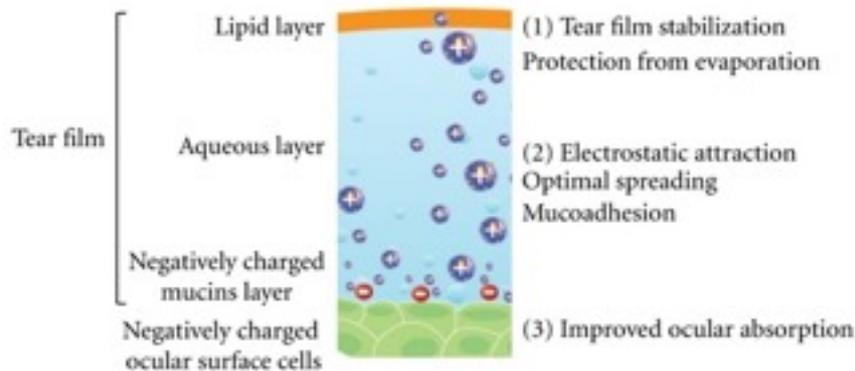


Ilustración 3: interacción entre la microemulsión catiónica y las células corneales<sup>4</sup>.

### Desarrollo de la formulación:

Novasorb<sup>®</sup> fue ideada en la Hebrew University of Jerusalem por el profesor Simon Benita y desarrollada y comercializada por la farmacéutica Novagali Pharma<sup>®</sup>. El desarrollo de esta formulación fue complejo y tuvo que hacer frente a numerosos problemas que llevaron a que el desarrollo durase 10 años.

### Selección del agente catiónico:

Uno de los principales retos fue la elección del agente catiónico, ya que además de ser el responsable de aumentar el tiempo de residencia en la superficie ocular debe contribuir a la estabilidad de la emulsión, ya que crea repulsión electrostática entre las gotículas de la formulación. Además, en un estudio previo de Calvo et al. (1997) se había demostrado que los perfiles de liberación de unas nanocápsulas catiónicas de indometacina eran totalmente distintos en función del agente catiónico utilizado. La elección del agente catiónico debe hacerse cuidadosamente, puesto que puede variar en gran medida las características finales de la formulación, y dan más problemas de toxicidad que los excipientes no iónicos y los aniónicos.

La mayor parte de agentes catiónicos son también surfactantes, lo que supone una ventaja a la hora de estabilizar la emulsión. Sin embargo, muy pocos agentes catiónicos aparecen en farmacopeas o han sido aceptados para vía oftálmica, ya sea por problemas de estabilidad o de toxicidad, ya que, en comparación con los surfactantes aniónicos o no iónicos, los catiónicos son en general más tóxicos<sup>4</sup>.

La mayor toxicidad de los excipientes catiónicos se debe a que emulsifican los lípidos de las paredes celulares, rompiendo así las uniones intercelulares. Además alteran la superficie corneconjuntival y la película lagrimal, aumentando su acción irritante<sup>15</sup>.

Por todo esto, encontrar el surfactante catiónico apropiado (con suficiente carga positiva, no tóxico para la vía ocular y que cumpla con los requisitos regulatorios para poder ser utilizado) fue todo un reto a la hora de desarrollar Novasorb<sup>®</sup>.

La búsqueda comenzó entre los excipientes catiónicos utilizados previamente, entre estos compuestos se encuentra la cetrimida, el cloruro de benzalconio, cetilpiridinio, cloruro de benzetonio o el bromuro de benzododecinio.

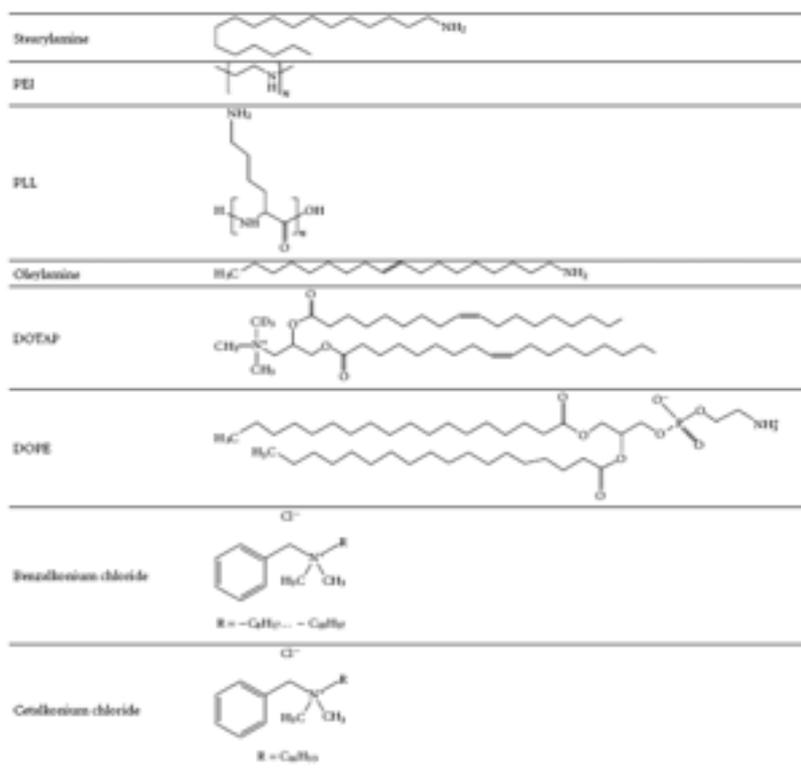


Tabla 2: Principales excipientes catiónicos<sup>4</sup>.

Estos compuestos, además de actuar como surfactantes, actúan como conservantes, ya que su carga positiva les permite unirse a la superficie negativamente cargada de bacterias y micoplasmas mediante interacciones electrostáticas, y alterar sus membranas, produciendo la muerte de estos microorganismos. El problema de estas sustancias es que por este mismo mecanismo son capaces de alterar las membranas celulares de la superficie ocular, pudiendo ocasionar efectos lesivos en el ojo humano.

En cambio, en una serie de estudios realizados en 2002, Sznitowska observó que la acción antimicrobiana de estos compuestos dentro de una emulsión es despreciable, ya que, dado que la mayor parte del agente catiónico se encuentra dentro de la emulsión, hay muy pocas moléculas libres, y por lo tanto no es capaz de ejercer la acción antimicrobiana. Se concluyó que tampoco debería poder ejercer la acción tóxica en el ojo.

Novagali Pharma® utilizó esta idea y desarrolló un nuevo agente catiónico a partir de cloruro de benzalconio y de cetalconio. Como estos compuestos se habían utilizado previamente en formulaciones de uso oftálmico ya se había demostrado su seguridad, y ya habían sido aceptadas por la EMA y la FDA, por lo que eran la mejor elección posible.

### **Otros puntos importantes de la etapa de formulación:**

Además del agente catiónico, fue fundamental elegir adecuadamente el resto de componentes de la formulación. De la misma forma que se hizo con el agente catiónico, se utilizaron excipientes ya aprobados para uso oftálmico por los organismos reguladores, y se determinaron las concentraciones en las que debía ir cada uno de ellos, especialmente del resto de surfactantes, ya que cuanto mayor sea la concentración, mayor será la estabilidad de la emulsión, que se mantendrá íntegra durante más tiempo, pero también será mayor la toxicidad sobre la superficie ocular, por lo que se deben mantener las proporciones adecuadas.

Los excipientes más comúnmente utilizados en preparaciones para uso oftálmico se encuentran en la siguiente tabla:

| Function                   | Excipients  |
|----------------------------|---|
| Osmotic agents             | Mannitol, glycerol, sorbitol, propylene glycol, dextrose                                      |
| Oils                       | Medium chain triglycerides, mineral oil, vegetal oil such a castor oil                        |
| Cationic agents            | Benzalkonium chloride, cetylpyridinium chloride, cetrimide, benzethonium chloride             |
| Surfactants                | Polysorbates, cremophors, poloxamers, tyloxapol, vitamin E-TPGS                               |
| Buffers, salts, and anions | To be avoided if possible   |
| Water                      | Water for injections  |
| Others                     | Viscosifying agents: preferably neutral<br>Preservatives: preferably nonionic and hydrophilic |

Tabla 3: excipientes más utilizados en formulaciones destinadas a vía tópica ocular<sup>4</sup>.

Hay que tener en cuenta que para que el producto final pueda ser aplicado sobre la superficie ocular, debe cumplir con una serie de especificaciones (recogidas en la tabla 4), de forma que las condiciones finales de la formulación sean similares a las fisiológicas, y la superficie ocular no se vea alterada.

Dentro de estas especificaciones, cabe destacar el pH, que debe ser similar al de la película precorneal para que afecte lo menos posible a la superficie ocular, y de esta manera no haya irritación, evitando así una posible superproducción refleja de las lágrimas y el aumento del parpadeo.

| Specifications        | Values                     |
|-----------------------|----------------------------|
| Aspect                | Milky white to translucent |
| pH                    | 5.5–7                      |
| Osmolality            | 180 to 300 mOsm/kg         |
| Zeta potential        | +20 to +40 mV              |
| Mean oil droplet size | 150 to 300 nm              |
| Sterility             | Sterile                    |
| Viscosity             | 1.1 m <sup>2</sup> /s      |
| Surface tension       | Similar to tears: 41 mN/m  |

Tabla 4: especificaciones nanoemulsiones de administración tópica ocular<sup>4</sup>.

Otra característica a tener en cuenta es el tamaño de gotícula, fundamental en esta formulación, ya que condiciona la estabilidad que tendrá el producto final, y también a la penetración, aunque todavía no ha habido estudios que hayan podido demostrar que el tamaño de partícula influya en la penetración con este tipo de vectores, ya que en este

caso, dado que las gotículas están positivamente cargadas y unidas a las cargas negativas de la superficie ocular, no penetrará la gotícula, sino que el principio activo se liberará desde ellas mediante difusión pasiva. Sin embargo, a menor tamaño de partícula, mayor superficie de intercambio.

Como ya vimos anteriormente, el cloruro de benzalconio y de cetalconio presentes en la formulación, no actúan como conservantes, ya que se encuentran en el interior de la nanoemulsión y las moléculas no se encuentran disponibles para actuar sobre las membranas de las bacterias y ejercer la acción conservante. Es por esto que esta nueva nanoemulsión catiónica se envasa en viales individuales de un solo uso, esterilizada previamente y sin conservantes.

La composición final de una formulación con Novasorb<sup>®</sup> como vehículo sería la siguiente:

|               | Excipients                | Function       | Concentration %<br>w/w |
|---------------|---------------------------|----------------|------------------------|
| Oily phase    | Medium chain triglyceride | Internal phase | 1 to 2                 |
|               | Cetalkonium chloride      | Cationic agent | 0.005                  |
|               | Tylopazol                 | Surfactant     | 0.2                    |
| Aqueous phase | Poloxamer 188             | Surfactant     | 0.01                   |
|               | Glycerol                  | Osmotic agent  | 1.5 to 2.5             |
|               | NaOH                      | pH adjuster    | Ad pH 6-7              |
|               | Water for injections      | External phase | Ad 100                 |

Tabla 5: composición de un vehículo con Novasorb<sup>®</sup>.<sup>4</sup>

Esta composición minimiza la evaporación de la película precorneal, lubrica y suaviza la superficie ocular. En conjunto hacen que aumente el grosor de la película lacrimal y protege la superficie ocular, por lo que resulta especialmente útil para el tratamiento del síndrome de ojo seco, sin necesidad de incorporar ningún principio activo. Con este objetivo se ha comercializado Cationorm<sup>®</sup>.

Novasorb<sup>®</sup> fue diseñado en un principio como vehículo de distintos principios activos, los más adecuados son aquellos cuyo log P se encuentra entre 2 y 3 (siendo P el coeficiente de reparto octanol/tampón pH 7,4), y preferiblemente no ionizables.

Los principios activos se añadirán sobre la fase oleosa si son de naturaleza lipídica y sobre la fase acuosa si la naturaleza del principio activo es acuosa.

Uno de los principales principios activos que se ha tratado de formular en una nanoemulsión con Novasorb<sup>®</sup> ha sido la ciclosporina A, un inmunomodulador muy utilizado por los oftalmólogos por sus aplicaciones en ojo seco, inflamaciones, y alergias, de hecho ya hay dos productos ensayándose en fase III con ciclosporina A: Cyclokát<sup>®</sup> para el síndrome de ojo seco y Vekacia<sup>®</sup> para la keratoconjuntivitis vernal activa grave en pacientes pediátricos.

Cyclokát<sup>®</sup> está ya comercializado en algunos países de Europa y Asia, mientras que Vekacia<sup>®</sup> está pendiente de aprobación para su comercialización en Europa.

Fue desarrollado por Novagali Pharma<sup>®</sup>, en una concentración de Ciclosporina A de 1mg/mL. Está indicado en el tratamiento de la keratoconjuntivitis vernal, una inflamación de la córnea y la conjuntiva cuya causa principal es la alergia, empeora por lo tanto en primavera y al principio del otoño. Se produce sobre todo en niños y tiende a desaparecer en la pubertad. La enfermedad cursa con síntomas estacionales como prurito, fotofobia, lagrimeo y escozor. A largo plazo puede conllevar una pérdida de visión.

Al aplicar Vekacia<sup>®</sup> el objetivo es que la ciclosporina, que tiene función inmunosupresora, inhiba las reacciones inmunitarias que se producen en la superficie ocular como consecuencia de la alergia y por lo tanto disminuya la inflamación.

Hasta el momento el tratamiento consistía en anticolinérgicos, que han demostrado su eficacia en la sintomatología en formas leves y moderadas de la enfermedad pero no en las graves, por lo que en caso de que la EMA lo apruebe será el primer medicamento comercializado que actúe sobre la inflamación, que es la causa de la propia enfermedad y no sobre la sintomatología.

El Latanoprost, un análogo de prostaglandinas utilizado en el tratamiento del glaucoma, también se ha formulado incorporado en Novasorb<sup>®</sup> en el medicamento Catioprost<sup>®</sup>. Este medicamento ha superado la segunda fase de ensayos clínicos con éxito<sup>4,10,16</sup>.

## **CONCLUSIONES:**

Las investigaciones desarrolladas en torno a las microemulsiones han demostrado su utilidad como nuevos sistemas de administración de fármacos en la vía tópica ocular, especialmente en el caso de las microemulsiones catiónicas, que gracias al efecto de carga, consiguen un mayor tiempo de residencia en la superficie ocular y con ello, una mayor biodisponibilidad.

Dado que se trata de un tipo de formulación relativamente reciente, aún no hay muchos productos en el mercado que permitan ver a gran escala su funcionamiento en la clínica. Sin embargo, los resultados son prometedores, y laboratorios de gran influencia como Santen se disponen a sacar nuevos medicamentos que incorporan la tecnología Novasorb®.

Todo esto parece indicar que próximamente veremos más formulaciones de este tipo formando parte de los nuevos medicamentos que se administran en la superficie ocular, y que mejoran las características de las formulaciones hasta ahora más utilizadas, con una mayor biodisponibilidad y permitiendo pautas posológicas más cómodas para el paciente.

## **BIBLIOGRAFÍA:**

1. Patel A, Cholkar K, Agrahari V, Mitra AK. Ocular drug delivery systems: An overview. *World journal of pharmacology*. 2013;2(2):47-64.
2. National eye institute: <https://nei.nih.gov/>
3. Gaudana R, Jwala J, Boddu SHS, Mitra AK. Recent Perspectives in Ocular Drug Delivery. *Pharmaceutical research*. 2009; 26(5):1197-1216.
4. Lallemand F, Daull P, Benita S, Buggage R, Garrigue J-S. Successfully Improving Ocular Drug Delivery Using the Cationic Nanoemulsion, Novasorb. *Journal of Drug Delivery*. 2012;2012:604204.
5. Ince I, Karasulu E, Ates H, Yavasoglu A, Kirilmaz L (2015) A Novel Pilocarpine Microemulsion as an Ocular Delivery System: In Vitro and In Vivo Studies. *J Clin Exp Ophthalmol* 6:408
6. Robert PY, Cochener B, Amrane M, Ismail D, Garrige J-S, Pisella PJ, Baudouin C. Efficacy and safety of a cationic emulsion in the treatment of moderate to severe dry eye disease: a randomized controlled study. *Eur J Ophthalmol*. 2016 Nov 4;26(6): 546-555.
7. Sociedad española de oftalmología <https://www.ofthalmoseo.com/>
8. Ficha técnica Liquifilm Lágrimas 14 mg/ml colirio en solución: [https://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/60226/FT\\_60226.pdf](https://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/60226/FT_60226.pdf)
9. Hegde RR, Verma A, Ghosh A. Microemulsion: New Insights into the Ocular Drug Delivery. *ISRN Pharmaceutics*. 2013;2013:826798. doi:10.1155/2013/826798.
10. Disponible en: <http://www.santen.com/en/rd/pdf/pipeline.pdf>
11. Ashim K. Mitra. *Treatise on Ocular Drug Delivery*, Division of Pharmaceutical Sciences, University of Missouri-Kansas City, USA.
12. McClements DJ, Nanoemulsions versus microemulsions: terminology, differences, and similarities. 2012. *Soft Matter*, vol. 8, issue 6, p. 1719.

13. Herrero-Vanrell R, Vicario de la Torre M, Andrés-Guerrero V, Barbosa-Alfaro D, MolinaMartínez I, Bravo-Osuna I. Nano and microtechnologies for ophthalmic administration, an overview. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*. 2013;23(2):75-102.
14. M M Le Goffl and P N Bishop, 2008: Adult vitreous structure and post natal changes. 2008. *Cambridge Ophthalmology Symposium*. *Eye* (2008) 22, 1214–1222; doi:10.1038/eye.2008.21.
15. Andrés S, Higuera MI, Mozaz T. Efectos adversos oculares asociados a medicamentos y productos oftálmicos. 2008. *Vocalía de óptica, Colegio Oficial de Farmacéuticos de Zaragoza*.
16. Disponible en: [ema.europa.eu](http://ema.europa.eu)