



**FACULTAD DE FARMACIA
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE**

TRABAJO FIN DE GRADO

TÍTULO:

**NUEVOS SISTEMAS PARA LA ADMINISTRACIÓN DE
FÁRMACOS EN LA SUPERFICIE OCULAR (I):
LENTES DE CONTACTO TERAPÉUTICAS**

Autor: Cristina Cano González-Barcia

Fecha: Junio 2019

Tutor: Irene Bravo Osuna

ÍNDICE

1.	RESUMEN.....	2
2.	INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES	2
a.	ADMINISTRACIÓN OCULAR.....	2
i.	FACTORES CONDICIONANTES	2
1.	DEL OJO: CARACTERÍSTICAS ANATOMOFISIOLÓGICAS	3
2.	DE LA FORMULACIÓN	4
ii.	COLIRIOS COMO FORMA DE ADMINISTRACIÓN TRADICIONAL.....	5
3.	OBJETIVOS.....	5
4.	METODOLOGÍA.....	5
5.	RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	6
a.	VENTAJAS	6
b.	LIMITACIONES.....	6
c.	ESTRATEGIAS	7
i.	LENTES EMBEBIDAS EN SOLUCIÓN DE FÁRMACO.....	7
ii.	BARRERAS DE VITAMINA E	8
iii.	IMPRESIÓN MOLECULAR.....	9
iv.	NANOSISTEMAS	10
d.	APLICACIONES.....	10
i.	INFECCIÓN	10
ii.	INFLAMACIÓN.....	11
iii.	CONJUNTIVITIS ALÉRGICA	13
iv.	HERIDA CORNEAL.....	14
v.	SÍNDROME DEL OJO SECO	14
vi.	GLAUCOMA	15
6.	CONCLUSIONES.....	17
7.	BIBLIOGRAFÍA.....	18

1. RESUMEN

La administración ocular de fármacos vía tópica es muy compleja debido a las particulares características del ojo. A pesar del amplio arsenal terapéutico de fármacos oculares disponible, las formulaciones utilizadas actualmente para tratar patologías del ojo, de las cuales el 90% son colirios, no son del todo eficaces debido a la baja biodisponibilidad ocular del principio activo, la frecuente dosificación y la posibilidad de efectos adversos sistémicos que presentan.

Las lentes de contacto terapéuticas surgen como alternativa para solventar estas limitaciones. Este sistema permite aumentar el tiempo de permanencia del fármaco sobre la superficie ocular y su biodisponibilidad, logrando así una administración más eficaz y segura.

Para la incorporación del fármaco a la lente se han desarrollado diferentes métodos como la inmersión de lentes de contacto convencionales en una solución de fármaco, barreras de vitamina E, impresión molecular o la inclusión de sistemas coloidales de nanopartículas. Independientemente de la técnica utilizada las lentes deben conservar sus propiedades como transparencia o permeabilidad a oxígeno y electrolitos y no contribuir al daño ocular. La liberación controlada del fármaco que permiten las lentes las hace potencialmente útiles para tratar patologías oculares como infección, inflamación, conjuntivitis alérgica, herida corneal, ojo seco o glaucoma y por ello han sido objeto de diversos estudios.

2. INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES

a. ADMINISTRACIÓN OCULAR

Las vías de administración en farmacoterapia ocular son diversas, desde la vía sistémica (oral y parenteral) a las vías tópicas. Si bien pueden utilizarse diferentes vías a nivel tópico, como la periocular (subconjuntival y retrobulbar) o la intraocular (intracamerular e intravítrea), la vía tópica ocular es la más habitual en procesos circunscritos a patologías de los tejidos oculares externos. En la mayoría de los casos, supone la instilación del fármaco en la superficie del ojo, disolviéndose previamente en las lágrimas antes de ejercer su acción terapéutica. Además, se trata de una vía cómoda, ya que, a diferencia de las vías peri o intraoculares, permite la administración del fármaco por el propio paciente (1,2).

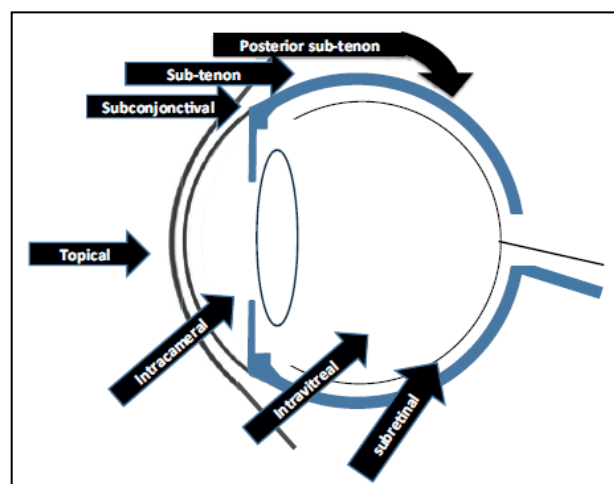


Figura 1. Vías de administración ocular.
Herrero-Vanrell et al 2013

i. FACTORES CONDICIONANTES

Para que un tratamiento sea eficaz el fármaco debe alcanzar el lugar de acción a concentraciones terapéuticas y mantenerse en el órgano diana el tiempo necesario para ejercer su acción. Ambos factores (concentración y tiempo) dependen tanto de la penetración como de la eliminación de dicho fármaco (1).

En farmacología ocular este “simple” objetivo se complica debido a la sensibilidad de los tejidos oculares y a la presencia de barreras que se oponen al paso del fármaco comprometiendo la biodisponibilidad del mismo (3). Estas restricciones, entre otras, hacen

que los continuos esfuerzos para optimizar la vía de administración tópica no resulten en un gran progreso y que la mayoría de los sistemas existentes no sean del todo efectivos (4).

1. DEL OJO: CARACTERÍSTICAS ANATOMOFISIOLÓGICAS

El ojo es un órgano más o menos esférico, de unos 7,5g de peso y 6,5cm³ de volumen. Desde un punto de vista histológico, está compuesto por tres capas de tejido, cada una de ellas diferenciada según consideremos el segmento anterior o posterior del globo ocular (5):

- **Túnica fibrosa:** es la capa más externa, hacia delante se diferencia la córnea transparente y en la parte anterior se encuentra la esclerótica, la parte de color blanco del ojo.
- **Capa vascular o media:** hacia adelante está compuesta por el iris (que divide al ojo en los dos segmentos mencionados) y hacia atrás por la coroides, encontrándose entre ellas el cuerpo ciliar.
- **Capa nerviosa:** formada por la retina.

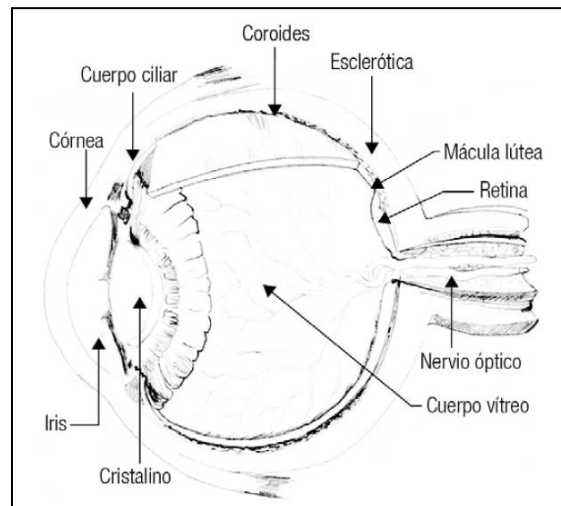


Figura 2. Anatomía ocular
Vercruysse et al 2012

La administración tópica citada anteriormente se lleva a cabo sobre el segmento anterior del ojo, que consiste en la córnea, la conjuntiva, el iris, el cuerpo ciliar, las lentes y el humor acuoso (6). Una vez que el fármaco entra en contacto con la superficie ocular se enfrenta a una serie de barreras y procesos antes de poder ejercer su acción.

La córnea es un tejido transparente, de unos 0,5mm de diámetro y sin irrigar, lo que hace que los medicamentos aplicados en esta zona busquen efecto fundamentalmente local (5). Se diferencian tres capas en función de su polaridad, suponiendo así una limitación para el paso de los fármacos en función de su coeficiente de reparto: epitelio lipofílico, estroma hidrofílico (que supone el 90% del grosor de la córnea) y endotelio lipofílico (7,8).

La película precorneal es la encargada de mantener la humedad de todo el globo ocular y a su vez desempeña un importante papel en la acción terapéutica de fármacos oculares tópicos, ya que el principio activo de estos se disolverá en el fluido lagrimal antes de ejercer su acción terapéutica. Diferenciamos dos tipos de lágrimas, las basales (producidas continuamente por el ojo) y las reflejas (como respuesta a estímulos) (1).

Las glándulas lagrimales son las responsables de su secreción, cuyo volumen normal es de 7-10µl. El fluido lagrimal es drenado a través de los conductos lacrimonasaes, localizados en una zona altamente vascularizada, por lo que la aplicación de medicamentos en esta zona puede hacer que el fármaco alcance la circulación sistémica produciendo efectos adversos (5). Al administrar un fármaco acuoso el volumen de la lágrima puede aumentar hasta 50-100µl, favoreciendo este proceso de drenaje (9).

Cabe destacar que la absorción sistémica también es posible a través de la conjuntiva, tejido transparente y permeable que se encuentra en contacto con el tejido epitelial que recubre la superficie interna de los párpados, el cual está muy vascularizado, luego también puede ser responsable de efectos secundarios a este nivel (5,10).

Además de las funciones mencionadas, las lágrimas determinan parámetros oculares como el pH, la osmolaridad y viscosidad de la superficie ocular, que influyen directamente en la actividad de los fármacos administrados.

- El pH ocular se determina a través de las lágrimas basales y su valor oscila entre 6,6 y 7,8. A pesar de ello, para fármacos administrados por esta vía se debe optar por valores comprendidos entre 7,2 y 7,6 para evitar malestar ocular. Situaciones como patologías oculares o el porte de lentes de contacto incrementan el pH lagrimal mientras que la contaminación lo disminuye (1).
- La osmolaridad de las lágrimas proporciona información sobre el equilibrio entre la producción, la evaporación, el drenaje y la absorción lagrimal. Los valores normales oscilan entre 270-315 mOsm/L (11). Es un parámetro fisicoquímico de importancia ya que refleja el grado de intercambio de agua y solutos entre la lágrima y la córnea. Las soluciones hipotónicas aumentan la permeabilidad del epitelio corneal induciendo un flujo de agua hacia el interior de la córnea. La osmolaridad de la formulación administrada determina en su mayoría la presión osmótica resultante al mezclarse con las lágrimas. Soluciones de osmolaridad fuera del rango producen irritación ocular (1). Patologías relacionadas con la sequedad como las derivadas de la falta de sueño o el ojo seco aumentan la osmolaridad (11).
- La lágrima posee una viscosidad superior a la del agua y al instilar un colirio sobre la misma, éste aumenta su viscosidad. Al hacerlo, aumenta el tiempo de permanencia en el área precorneal y favorece la penetración (1).

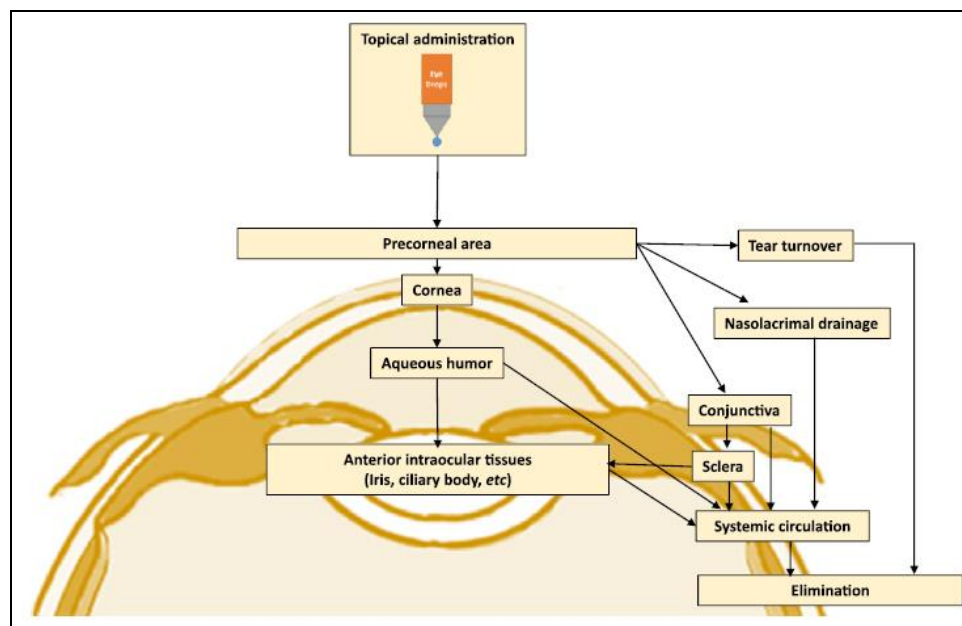


Figura 3. Vías de absorción y eliminación ocular
Janagam et al 2017

2. DE LA FORMULACIÓN

Los preparados aplicados por vía oftálmica han de favorecer la penetración ocular del fármaco y alcanzar niveles efectivos en el lugar de acción, todo esto sin administrar concentraciones excesivas para evitar sobredosis y efectos secundarios a nivel sistémico.

Como ya se ha mencionado en el apartado anterior, son las características del ojo las que en gran parte determinan la idoneidad del fármaco administrado. Así, el balance lipofilia-hidrofilia (coeficiente de reparto) es una de las características fisicoquímicas que junto con el pKa condicionan el grado de ionización y la permeabilidad corneal. El volumen molecular del

fármaco y otras propiedades de la formulación como tonicidad, viscosidad o esterilidad también van a condicionar el acceso del fármaco (8).

Cabe considerar también la forma farmacéutica, donde encontramos un amplio abanico de posibilidades, cuyas propiedades han de ser estudiadas con el fin de obtener los mejores resultados con el tratamiento (5).

ii. COLIRIOS COMO FORMA DE ADMINISTRACIÓN TRADICIONAL

Los colirios o gotas oftálmicas son la forma convencional de administración ocular, suponiendo el 90% de los medicamentos que hay comercializados para esta vía. A pesar de tener una excelente aceptación entre los pacientes dada la facilidad de aplicación y el bajo coste, no puede considerarse un sistema óptimo para tratar patologías oculares (12,13).

Tras la aplicación, el fármaco se diluye en la lágrima y tiene un tiempo de permanencia aproximado de 2 minutos durante el cual a penas el 5% del mismo llega al tejido diana, mientras que el resto sufre procesos de lavado (por lagrimación o parpadeo) o drenaje a través los conductos lacrimonasaes y/o absorción conjuntival pudiendo llegar a circulación sistémica y causar efectos adversos. Por ejemplo, los β -bloqueantes utilizados en el tratamiento del glaucoma tienen efectos sobre el corazón (13,14).

Esta baja biodisponibilidad lleva a la necesidad de administrar múltiples dosis durante largos periodos de tiempo para conseguir concentraciones terapéuticas, conllevando problemas de adherencia terapéutica por parte de los pacientes, así como la posibilidad de sobredosis al tener que recurrir a mayores concentraciones para conseguir el efecto deseado. Además, la dosis real administrada puede variar en función de la adherencia terapéutica, el tipo de gotas oftálmicas y la técnica de aplicación (15).

Para superar estas limitaciones se están desarrollando nuevos sistemas de administración que mejoren la biodisponibilidad aumentando el tiempo de permanencia del fármaco en el ojo y así mejorar su acción y disminuir los efectos adversos. Estos objetivos pueden lograrse con sistemas de liberación controlada, como las lentes de contacto terapéuticas.

3. OBJETIVOS

Exponer, de manera detallada, las lentes de contacto como sistema de administración de fármacos vía ocular explicando las ventajas que tienen sobre los métodos tradicionales como los colirios así como las limitaciones que presenta su desarrollo. También se analizarán diferentes estrategias para su elaboración y las aplicaciones terapéuticas que poseen.

4. METODOLOGÍA

Para la realización de este trabajo se ha llevado a cabo una revisión bibliográfica de artículos de investigación publicados en revistas científicas. Prácticamente toda la información utilizada en la elaboración de este trabajo se ha obtenido de las bases de datos como PubMed, Elsevier o GoogleAcadémico con la mayoría de los artículos acotados en los últimos diez años. También se ha recurrido a libros de la biblioteca de la facultad de Farmacia UCM.

Para facilitar la búsqueda se han empleado palabras clave, principalmente en inglés, como: *ocular drug delivery, contact lenses, eye drops, tear film, dry eye, glaucoma*.

Una vez consultada gran parte de la bibliografía relacionada con el tema, se procedió a organizarla en función de su contenido con la finalidad de cubrir adecuadamente los objetivos del trabajo. Posteriormente se ha ido añadiendo la información necesaria para completar correctamente cada uno de ellos.

5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

a. VENTAJAS

Las lentes de contacto terapéuticas suponen una excelente alternativa para la administración de fármacos vía ocular que supera gran parte de las limitaciones de los colirios.

La colocación de la lente de contacto sobre la córnea conlleva la división de la película lagrimal en compartimento pre-lente (en contacto con el ambiente) y post-lente (entre lente y córnea). A pesar de que la difusión tiene lugar por ambas caras, la película pre-lente se deshidrata con rapidez y el transporte del fármaco es muy reducido (16) mientras que espacio post-lente es de gran interés debido a que el fármaco liberado por la cara posterior de la lente queda atrapado en el mismo durante un tiempo superior a 30 minutos (comparado con los 2 minutos observados en las gotas).

Al aumentar el tiempo de permanencia en la córnea se mejora la biodisponibilidad, más del 50% del fármaco liberado por la lente difunde a la córnea, siendo al menos 35 veces más efectivo que las gotas oftálmicas en este aspecto. Este aumento de eficacia permite reducir las concentraciones, disminuyendo así los posibles efectos secundarios al evitar la sobredosis y la absorción sistémica (12,14).

Este sistema puede además mejorar la adherencia terapéutica por parte del paciente al evitar la necesidad de aplicarse múltiples dosis en un corto periodo de tiempo como pasaba con los colirios (13).

Dadas sus propiedades, estos sistemas podrían ser de elección para el tratamiento de patologías crónicas, que requieran dosificación frecuente o cuyos fármacos presenten elevada toxicidad (14). Además, posibilitan la corrección de la visión de manera simultánea en los pacientes en los que fuera necesario.

b. LIMITACIONES

A pesar de los innegables beneficios que ofrecen las lentes de contacto para la administración ocular hay todavía limitaciones que hacen que no haya sistemas comercializados.

Inicialmente el problema fue que los primeros hidrogeles usados, como los de polimetil metacrilato (PMMA), no permitían un adecuado paso de oxígeno a la córnea resultando en hipoxia y limitando su potencial uso a largo plazo. Esta cuestión se superó con la llegada del hidrogel de silicona permeable al oxígeno, que permitió crear unas lentes que no interfiriesen en la fisiología corneal (17).

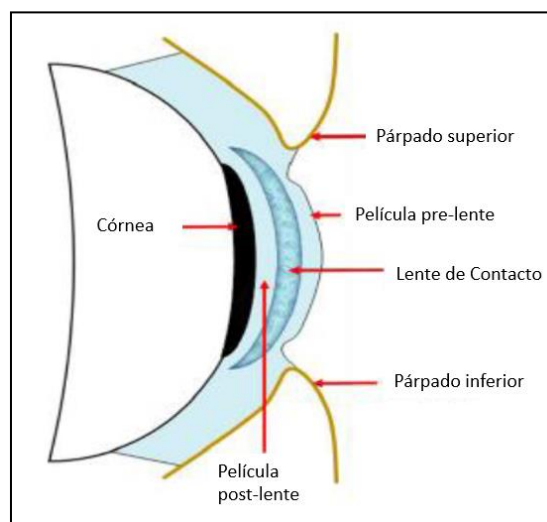


Figura 4. Lente sobre superficie ocular
Gause et al 2016

Además de la permeabilidad al oxígeno son varias las propiedades de las lentes que hay que preservar en su adaptación para uso como sistema de administración de fármacos. Cabe destacar algunas como la transparencia, la temperatura de transición vítrea, la humectabilidad o el contenido en agua. Los diferentes materiales empleados comprometen de distinta manera estas características (15).

El método de incorporación del fármaco a la lente supone también un punto crítico. La forma más convencional y simple de hacerlo consiste en embeber la lente en una solución del fármaco. Las lentes de contacto blandas de hidrogel tienen la capacidad de absorber el fármaco para liberarlo posteriormente en el espacio post-lente al depositar el sistema sobre la córnea. Sin embargo, este método no resulta del todo efectivo ya que aunque se aumenta el tiempo de permanencia con respecto a los colirios, la liberación sigue una cinética demasiado rápida, administrando casi todo el fármaco al inicio (12,13). Para hacer frente a este problema se han desarrollado nuevas técnicas que se comentarán en el próximo apartado.

En relación al uso de lentes para administrar antibióticos surge otro obstáculo ya que la larga duración del tratamiento y el contacto continuo con el fármaco puede suscitar la aparición de resistencias. También relacionado con la prolongación del tratamiento y aunque la seguridad de las lentes se considere mayor que la de las gotas oftálmicas, cabe destacar la posibilidad de toxicidad ocular de fármacos que queden atrapados en el espacio post-lente y tarden en ser retirados (12).

Por último, hay que tener en cuenta que el portar lentes de contacto conlleva efectos negativos por sí mismo, aumentando el riesgo de padecer patologías como erosión corneal, queratitis microbiana o síndrome del ojo seco, que pueden limitar su aplicabilidad (15).

La mayoría de estudios llevados a cabo en el desarrollo de estos sistemas han sido *in vitro* y la falta de estudios *in vivo* es una de las grandes limitaciones de los mismos aunque recientemente se han publicado algunos de ellos realizados en animales, demostrando el aumento de biodisponibilidad y la reducción de absorción sistémica comparado con los colirios (12).

c. ESTRATEGIAS

Se han desarrollado diferentes técnicas para elaborar estos sistemas de liberación controlada, haciendo que la lente actúe como reservorio del fármaco.

i. LENTES EMBEBIDAS EN SOLUCIÓN DE FÁRMACO

Como ya se ha mencionado, el método más simple, económico y tradicional para incorporar el fármaco a la lente consiste en sumergir las lentes preformadas en una solución del mismo. La lente precargada con el fármaco se deposita en la superficie ocular y lo libera al espacio post-lente. Otra alternativa consiste en instilar primero las gotas oftálmicas y después colocar la lente sobre el ojo, atrapando el fármaco en el espacio post-lente (18,19).

Se ha estudiado *in vitro* la administración de diversos fármacos oculares como pilocarpina, timolol, antibióticos o dexametasona a través de lentes hechas con poli 2-hidroxietil metacrilato (pHEMA) demostrando un aumento de biodisponibilidad con respecto a las gotas. A pesar de ello esta técnica presenta serias limitaciones (15).

Por un lado, la capacidad de absorción de la lente depende de distintos factores como el contenido en agua y el grosor de la lente, el peso molecular y la solubilidad del fármaco o el tiempo de absorción y liberación, que pueden limitar la carga y cesión del fármaco. Además,

tanto la absorción como la posterior liberación del fármaco dependen de la composición del gel, es decir de sus monómeros hidrófilos o hidrófobos. Mientras que lentes con mayor fase hidrófila muestran mayor capacidad de absorción, lentes con mayor fase hidrófoba contribuyen a la retención del fármaco en la liberación (18,19).

Para mejorar la incorporación se han desarrollado lentes de contacto con canales y cavidades internas que favorecen el acoplamiento de las moléculas de fármaco. Sin embargo, algunas de ellas han demostrado interferir en la permeabilidad al oxígeno y al dióxido de carbono (15,18,20).

Otra gran limitación ya mencionada es que la liberación del fármaco tiende a ocurrir rápidamente, agotando las reservas a las pocas horas. La baja afinidad de la mayoría de fármacos oculares por las lentes hacen que estos sean pobremente retenidos y se liberen con facilidad. Por otro lado, fármacos con alto peso molecular o polímeros como el ácido hialurónico no penetran en la lente y quedan en la superficie. Estas condiciones hacen de este un sistema poco efectivo para la administración prolongada de fármacos (15).

Por último, algunos estudios han destacado que los procesos de esterilización y embalaje afectan a la estabilidad de las lentes y pueden causar la liberación prematura del fármaco (14,15).

ii. BARRERAS DE VITAMINA E

Dadas estas limitaciones se ha propuesto la incorporación de nuevos materiales para enlentecer la liberación del fármaco. El uso de vitamina E ha sido extensamente investigado para su utilización como barrera a la difusión del fármaco a través de la matriz polimérica de la lente de contacto. Este proceso de difusión depende la capacidad del fármaco para difundir por el material, que es una propiedad constante, y la longitud del trayecto que éste debe seguir, la cual es susceptible a modificación (18,21).

La vitamina E es hidrófoba, tiene baja solubilidad en agua y es biocompatible con la superficie ocular. Se procede a la incorporación de la misma en las lentes comerciales (tanto de hidrogel como no) sumergiéndolas en una disolución vitamina E-etanol de concentración variable en función de la cantidad de vitamina E que se desea aplicar. La vitamina E queda incorporada en el interior de la lente y de este modo se logra prolongar la liberación de horas a semanas pues el fármaco hidrófilo debe incrementar su recorrido para llegar a la superficie ocular al no poder atravesar la vitamina E.

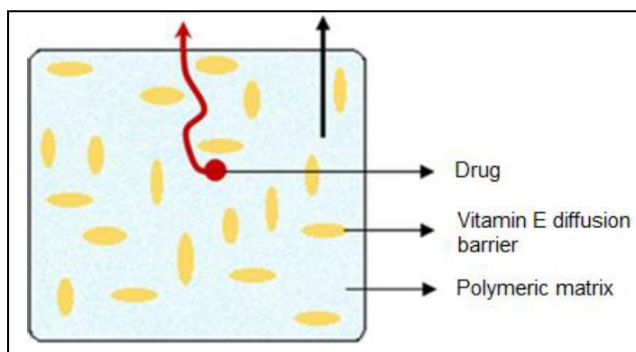


Figura 5. Difusión del fármaco a través de matriz polimérica con vitamina E
Carvalho et al 2015

Se han llevado a cabo estudios *in vitro* con fármacos como timolol, dexametasona o fluconazol en los que se ha observado un aumento sustancial en la duración de la liberación de los mismos. Además, es un potente antioxidante que previene la oxidación de fármacos susceptibles y protege a la córnea de las radiaciones UV y se ha demostrado en estudios *in vivo* que evita patologías oculares y retarda la aparición de cataratas.

No obstante, el uso de vitamina E también presenta limitaciones a tener en cuenta como la reducción de la permeabilidad a iones y al oxígeno. Por otro lado, hay falta de estudios en cuanto a su resistencia ante el uso normal de la lente y su manejo (18,21,22).

iii. IMPRESIÓN MOLECULAR

La impresión molecular es una de las tecnologías más novedosas y prometedoras para controlar la liberación de fármacos a través de lentes de contacto (23). En esta técnica, los componentes de la red de hidrogel se disponen de manera que crean sitios de alta afinidad para la unión con el fármaco (15).

El fármaco se añade antes de la polimerización y los monómeros se reorganizan e interaccionan con las moléculas del mismo durante el proceso de impresión (15,23). Tras la polimerización el fármaco es retirado lo que resulta en la formación de sitios activos a medida o “bolsillos” llamados sitios de memoria macromolecular (18). Posteriormente se añadirá el fármaco en las cantidades adecuadas que se dispondrá en estos sitios de unión específicos para ir liberándose de manera controlada (21,24).

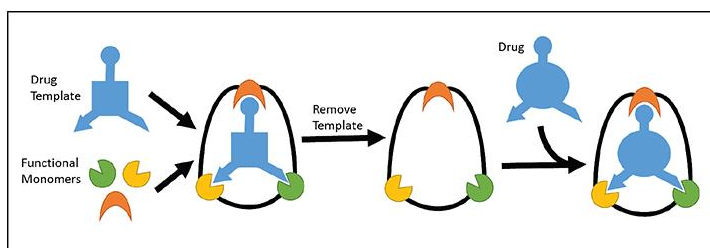


Figura 6. Proceso de impresión molecular
Cox et al 2015

Es crucial entender que en el polímero final todas las interacciones son no covalentes (fuerzas de Van der Waals, atracciones iónicas y puentes de hidrógeno) luego no hay uniones químicas que haya que romper para permitir la cesión del fármaco (21). Se prefieren estos a los enlaces covalentes debido a que presentan mayor rapidez en cuanto a la unión y liberación del fármaco (23).

Algunos de los materiales más utilizados son hidroximetacrilato (HEMA), ácido metaacrílico (MAA) o metilmetacrilato (MMA). Se incluye también un monómero reticulado como etilenglicol dimetacrilato (EGDMA) que une covalentemente los monómeros y dispone su colocación alrededor del fármaco usado como plantilla (21,23,25). La utilización de múltiples monómeros en combinación también ha sido probada mostrando una mejora en la capacidad de carga y liberación controlada (18).

Se ha estudiado la utilización de esta técnica para la administración de fármacos como el timolol o norfloxacin, entre otros, demostrando la capacidad de prolongar en el tiempo su cesión en comparación con otras estrategias (21,23).

La limitación principal de este método se asocia con el monómero reticulado usado para generar el polímero. Por un lado, si la concentración del mismo es demasiado baja la rigidez estructural será insuficiente para permitir que las moléculas de fármaco sean adecuadamente capturadas y retenidas y por otro, si es demasiado alta afectará a las propiedades ópticas y físicas de la lente. Por lo tanto este método puede comprometer propiedades como la flexibilidad o la claridad.

Se ha observado también que la capacidad de carga de la lente se ve a su vez limitada por las moléculas de fármaco, los monómeros funcionales y la deformación que sufre la lente tras la cesión del fármaco (18,21,24).

iv. NANOSISTEMAS

Esta técnica está basada en la capacidad de los nanosistemas coloidales (nanopartículas poliméricas, liposomas, microemulsiones, micelas...) para encapsular el fármaco y controlar su cesión desde las lentes. Las nanopartículas por sí solas también son un sistema de administración ocular pero al combinarlas con las lentes de hidrogel no solo prolonga el tiempo de liberación si no que además asegura de que no migren y actúen en el lugar de acción (18,26,27).

El método de preparación más común de estos sistemas consta de dos pasos: primero se preparan las nanopartículas cargadas con el fármaco y después se dispersan en una solución de monómeros de HEMA en la que quedan atrapadas tras la polimerización. Como alternativa también existe un método de preparación *in situ* en un solo paso con la adición de surfactantes a la mezcla durante el proceso de polimerización para formar agregados micelares en la matriz que incorporan fármacos hidrófobos. Existen otras técnicas menos usadas como la carga de nanopartículas en lentes prefabricadas mediante su inmersión en una solución de las mismas o la inmovilización de las nanopartículas sobre la superficie de la lente (13,18,26).

Las nanopartículas cargadas con el fármaco impiden la interacción del mismo con la mezcla polimerizada y además proporcionan una resistencia adicional a la cesión de fármaco. Al depositarse la lente sobre la superficie ocular, el fármaco difundirá primero de las partículas, viajará a través de la matriz y finalmente llegará a la película lagrimal post-lente donde quedará atrapado y listo para su absorción. Por lo tanto, las lentes elaboradas con nanopartículas pueden administrar fármacos de manera controlada y durante un periodo de tiempo prolongado (13,26,28).

Además, cabe mencionar que de forma adicional proporcionan protección al fármaco ante el metabolismo de enzimas de la superficie ocular (26).

A pesar de los claros beneficios, se ha observado que este método puede comprometer la transparencia, la permeabilidad al oxígeno y a iones o las propiedades mecánicas de las lentes (18).

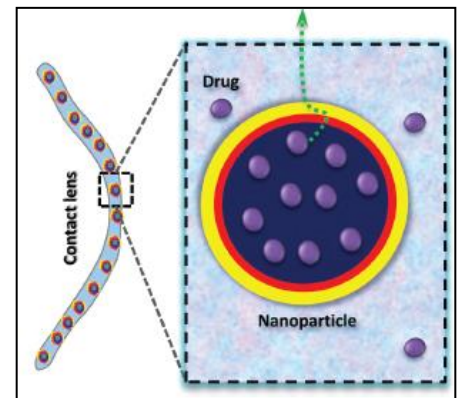


Figura 7. Difusión del fármaco desde las nanopartículas de la lente
Chauhan 2012

d. APLICACIONES

Actualmente las lentes de contacto se usan casi en exclusiva como correctoras de la visión, pero como ya se ha expuesto sus posibilidades de aplicación van más allá. Los nuevos materiales y técnicas han resultado en propuestas revolucionarias como la administración tópica de fármacos o la asistencia en patologías de la superficie ocular (29).

i. INFECCIÓN

Entre las infecciones oculares se encuentran conjuntivitis, queratitis, endoftalmitis y otras patologías, las cuales son responsables de un aumento de la incidencia de la morbilidad y ceguera en todo el mundo. Algunos de los síntomas generales incluyen dolor, irritación o fotosensibilidad. Entre los patógenos causantes encontramos Gram positivos como *Staphylococcus aureus* o *Staphylococcus epidermidis* y Gram negativos como *Pseudomonas aeruginosa* o *Haemophilus influenza* (30,31).

Los pacientes que desarrollan estas infecciones en la superficie ocular requieren una dosificación frecuente del antibiótico generalmente durante un periodo de tiempo prolongado. La frecuencia de aplicación de los colirios depende del tipo de patología (15,30).

El objetivo es conseguir una concentración alta en el tejido diana lo antes posible y mantenerla en el tiempo. Por ello, en el tratamiento es normal comenzar con una frecuencia de dosificación más alta que luego va descendiendo. El prototipo ideal de lentes de contacto para la liberación de antibióticos debe proporcionar primero una rápida y potente descarga del fármaco para alcanzar los niveles mínimos inhibitorios seguido de una liberación controlada durante un extenso periodo de tiempo para mantener la concentración en el tejido (21).

Por ejemplo, un tratamiento puede requerir la administración de 1-2 gotas de antibiótico cada 1 ó 2 horas los primeros dos días seguido de 1-2 gotas cada 4 horas los siguientes siete días (31). Por ello, la administración controlada de antibióticos utilizando lentes de contacto es una opción prometedora durante el tratamiento de infecciones oculares (15).

Consecuentemente, la administración de antibióticos usando lentes de contacto ha sido ampliamente estudiada. Uno de los más estudiados para esta aplicación es el ciprofloxacino. Se trata de un antibiótico perteneciente al grupo de las fluoroquinolonas de segunda generación, de amplio espectro, que es comúnmente prescrito para tratar queratitis microbiana, conjuntivitis o endoftalmitis (15,21).

Cronológicamente, los primeros estudios se realizaron sumergiendo la lente de hidrogel en una solución con el ciprofloxacino, siendo la captación adecuada y la cantidad de fármaco liberado suficiente para tratar el patógeno. Sin embargo, como ya se ha mencionado sobre esta técnica, el ciprofloxacino se liberaba demasiado rápido para ser clínicamente útil para liberación controlada de fármacos. Para alcanzar una liberación controlada se diseñó una lente de contacto integrando una fina película de ciprofloxacino-PLGA (poli ácido láctico-co-glicólico) en hidrogel pHEMA. Este sistema mostró una cinética de liberación de orden cero con una concentración terapéuticamente relevante a lo largo de un mes. El aumento de grosor de la lente puede complicar la aceptación por parte del paciente y reducir la permeabilidad al oxígeno y dióxido de carbono pero esta desventaja ha sido superada gracias a un nuevo diseño más fino y curvado que integra la película fármaco-polímero. Recientemente se han sintetizado lentes convencionales de hidrogel que incorporan nanopartículas que encapsulan al ciprofloxacino. En estas lentes se preserva la transparencia y se inhibe la proliferación bacteriana (15).

La natamicina, un agente antifúngico utilizado para tratar algunas de estas patologías, también ha sido ampliamente estudiado con resultados similares, analizando su liberación a través de lentes comerciales de hidrogel de silicona (21).

Se ha trabajado también con la técnica de elaboración de lentes de contacto con vitamina E con fármacos como el levofloxacino o la cicloheximida mostrando también resultados favorables.

Todos estos estudios demuestran el potencial de las lentes de contacto para la administración sostenida de antibióticos en el tratamiento de infecciones. A pesar de ello hay que tener en cuenta que en ocasiones es el propio uso de las lentes de contacto el que conduce a este tipo de patologías, por lo que hay que tener precaución en su uso (31).

ii. INFLAMACIÓN

El manejo de la inflamación ocular requiere el control de la supresión de la respuesta inmune para prevenir daño colateral a la vez que permite al organismo lidiar con la lesión. El

tratamiento de la inflamación aguda, moderada o severa se realiza fundamentalmente con corticoesteroides, los cuales tienen un potente efecto antiinflamatorio. Sin embargo, su uso es complicado debido a la posibilidad de ceguera, hipertensión ocular que puede conducir a glaucoma, desarrollo de cataratas o infecciones secundarias. Además cabe añadir que al igual que pasaba con los antibióticos, en caso de seleccionar las lentes como sistema de administración, su uso también es un factor de riesgo para la propia inflamación.

El uso de corticoesteroides también es complejo debido a la necesidad de ajustar finamente la dosis según la inflamación se va resolviendo pues debe permitir la vuelta a la homeostasis normal una vez haya remitido. En un escenario ideal de tratamiento, el nivel de corticoesteroides en el ojo alcanzaría rápidamente la concentración terapéutica y se mantendría en el tiempo. Una vez la inflamación se hubiera reducido las concentraciones disminuirían lentamente de manera controlada. Por lo tanto, el sistema ideal para la administración de estos fármacos presentaría una rápida liberación inicial hasta llegar a niveles terapéuticos seguido de una segunda fase mantenida haciendo frente a la eliminación del corticoesteroide. A diferencia del tratamiento con antibióticos, el tratamiento con antiinflamatorios requiere una tercera fase con un perfil de liberación menor que el de eliminación para que los niveles de fármaco disminuyan de manera controlada hasta el cese total.

La dexametasona es un corticoesteroide utilizado en el tratamiento de la inflamación ocular cuya administración a través de lentes de contacto se ha estudiado *in vitro*. De manera similar a los antibióticos, su cesión es generalmente descontrolada y rápida. Modificando lentes de contacto con vitamina E se ha demostrado una mejora en la duración, así como su encapsulación en nanopartículas. Ambas suponen barreras adicionales y prolongan el tiempo de liberación (21).

La betametasona es otro antiinflamatorio utilizado en el tratamiento de inflamaciones oculares de corta duración y en ocasiones para prevenir infecciones tras una cirugía ocular. Para optimizar su administración se ha recurrido a lentes de hidrogel de silicona con vitamina E y se ha demostrado una mejora sustancial tanto en la capacidad de carga como de cesión del fármaco. Adicionalmente y como ya se ha mencionado en este tipo de lentes, poseen un efecto protector y no comprometen sus propiedades (32).

Otro fármaco de interés en inflamación y cuidado post-quirúrgico es la pirfenidona que muestra reducida eficacia y baja biodisponibilidad vía oral para llegar al tejido afectado. Se han realizado estudios utilizando lentes de contacto con vitamina E *in vivo* mostrando el aumento de biodisponibilidad esperado con respecto a los colirios (50 veces mayor) y una mejora sustancial en quemaduras oculares (33).

La impresión molecular ha sido también investigada con fármacos antiinflamatorios como la prednisolona para su uso en inflamación moderada. Utilizando ácido metaacrílico (MAA) se ha observado una mejora en la capacidad de carga del fármaco para su posterior cesión en la superficie ocular.

Se emplean antiinflamatorios no esteroideos en el cuidado ocular para la prevención de miosis y el manejo del dolor, inflamación y alergia. Por ejemplo, el diclofenaco sódico ha sido estudiado con lentes por impresión molecular con perfiles de liberación prácticamente cero.

La ciclosporina A es un agente inmunomodulador indicado para tratar la inflamación, entre otros. Este fármaco se caracteriza por su escasa solubilidad acuosa, lo que dificulta su incorporación al hidrogel. Para hacer frente a este problema los investigadores han recurrido a la elaboración de microemulsiones o adición de surfactantes que mejora la solubilidad y permite una liberación lenta y controlada del fármaco (21).

Los mencionados estudios avalan la utilización de las lentes de contacto para la administración ocular de antiinflamatorios en este tipo de cuadros.

iii. CONJUNTIVITIS ALÉRGICA

La conjuntivitis alérgica afecta a aproximadamente un 40% de la población mundial, de los cuales el 90% está formado por conjuntivitis alérgicas estacionales. El manejo farmacológico de las alergias oculares implica un enfoque escalonado a través de varias clases de medicamentos, dependiendo de la gravedad y la respuesta al tratamiento.

Se utilizan antihistamínicos como el ketotifeno fumarato para aliviar signos y síntomas de esta patología. Este fármaco es un antagonista competitivo no selectivo de los receptores H1 de histamina y también puede inhibir la salida de ésta de los mastocitos. En condiciones normales, el receptor es activado por la histamina liberada por los mastocitos y es la responsable de las manifestaciones de la alergia a nivel ocular y también en el resto del organismo (15,21).

Actualmente, el ketotifeno fumarato se administra a través de gotas oftálmicas con una pauta de dosificación de 2 a 4 aplicaciones diarias para el tratamiento de la conjuntivitis alérgica. Desde un punto de vista farmacocinético, el perfil ideal de liberación de una lente de contacto sería aquel que alcanzase y mantuviera concentraciones terapéuticas en el lugar de acción durante un periodo de tiempo prolongado. De forma similar a lo que ocurriría con los antibióticos, se requiere un aumento rápido de la concentración para alcanzar niveles terapéuticos seguido por un periodo de liberación más lento, que tiene como objetivo mantener las concentraciones en el tejido diana.

Para mantener estas concentraciones de ketotifeno fumarato relativamente estables en el fluido lagrimal, se cargó el fármaco en las lentes mediante la técnica de inmersión de lentes de hidrogel silicona convencionales. En los ensayos *in vitro*, las lentes liberaron una cantidad de fármaco superior a la proporcionada por las gotas oftálmicas, con la mayor parte del mismo liberado en la primera hora. En estas condiciones de rápida liberación, se debe cargar menos cantidad de fármaco en la lente para prevenir una sobredosificación.

Sorprendentemente, cuando los experimentos se realizaron *in vivo* utilizando conejos, las lentes precargadas mantuvieron una liberación del ketotifeno fumarato con unas concentraciones efectivas durante 8 horas. Una posible explicación es que el volumen de la solución usada para medir la liberación del fármaco en los estudios *in vitro* es mayor que el de las lágrimas, por lo que la gran diferencia de concentraciones hace que el fármaco se libere con mayor rapidez. En cambio, al depositar la lente en un volumen menor como es el fluido lagrimal, el fármaco se cederá más lentamente. Además, la penetración del fármaco al ojo favorece su liberación paulatina (15).

Por otro lado, el empleo de la técnica de impresión molecular para la liberación controlada de este fármaco ha demostrado un aumento considerable del tiempo de permanencia en la córnea y la biodisponibilidad del mismo, suponiendo una mejora con respecto a la de inmersión o el uso de gotas. Estas lentes presentan una cesión controlada con una concentración lagrimal constante de ketotifeno fumarato durante 26 horas en estudios *in vivo* (34).

A pesar de que el uso de lentes de contacto está contraindicado en pacientes alérgicos con síntomas severos, como conjuntivitis primaveral, con monitorización regular y adherencia, el uso de lentes para tratar alergias de leves a moderadas proporciona una eficacia y seguridad adecuadas. Para estos pacientes, la cesión controlada del fármaco desde las lentes puede reducir el malestar y la inconveniencia del tratamiento de la alergia ocular (15,35). En 2011

en Estados Unidos, Vistakon Pharmaceuticals llevó a cabo un ensayo clínico de fase III, doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo, con 250 sujetos para evaluar la seguridad de lentes de contacto precargadas por inmersión como sistemas de liberación de ketotifeno fumarato en voluntarios sanos. Los diferentes indicadores analizados, como eritema o inflamación en el párpado, enrojecimiento conjuntival o erosión o edema corneal, cumplieron los criterios de seguridad, indicando la potencial aplicabilidad de estas lentes de contacto en pacientes (15,36).

iv. HERIDA CORNEAL

La aparición de defectos corneales con retraso en la reepitelización puede ser resultado de una amplia variedad de causas como distrofia corneal, erosión corneal recurrente, traumatismo ocular, cirugía corneal y disminución de la inervación corneal. En concreto, la erosión corneal recidivante es una patología frecuente de sintomatología compleja caracterizada por dolor, fotofobia, sensación de cuerpo extraño y lagrimeo que también puede ser secundaria a las causas mencionadas.

Para el tratamiento de estas patologías las lentes de contacto pueden actuar como venda para sellar el epitelio que se está curando y así evitar daño adicional protegiendo la zona, permitiendo que las nuevas células epiteliales tengan mejor recuperación sobre la superficie ocular. Además, alivian el malestar causado por las continuas erosiones y estabilizan el epitelio una vez reformado (37,38).

Por otro lado, la administración tópica de agentes como el factor de crecimiento epidérmico (EGF) presenta una mejora en la curación de estas heridas *in vivo*. Para ello se han diseñado lentes de contacto con EGF por inmersión cuya eficacia ha sido probada en conejos con traumatismo ocular. Las lentes de contacto cargadas con este factor demostraron una mejora significativa en la curación de los defectos epiteliales en comparación con aquellas solamente inmersas en suero salino.

Partiendo de esta base, un ensayo clínico piloto con pacientes reveló que el uso de lentes cargadas con EGF mejoraba el tiempo de curación de pacientes con retraso en la reepitelización corneal. Pacientes previamente tratados con otros métodos inefectivos presentaron una recuperación completa al aplicarles esta técnica (15).

Por lo tanto, las lentes de contacto pueden actuar de forma tradicional como venda y de forma innovadora como sistema de liberación de fármacos o sustancias efectivas que favorezcan la curación mejorando la situación en pacientes con heridas corneales.

v. SÍNDROME DEL OJO SECO

El síndrome del ojo seco es una enfermedad multifactorial de las lágrimas y la superficie ocular que resulta en síntomas de molestia, alteración visual e inestabilidad de la película lagrimal con daño potencial a la superficie ocular. Viene acompañado de un aumento de la osmolaridad de la película lagrimal e inflamación de la superficie ocular. La mayoría de los pacientes refiere a la presencia de irritación ocular y visión ocasionalmente borrosa que empeora según progresa la enfermedad. Si no es tratada, los síntomas persisten hasta poder desarrollar una lesión ocular. El tratamiento contribuye a paliar estos síntomas pero se trata de una enfermedad crónica, especialmente prevalente entre pacientes ancianos (39).

El objetivo principal del tratamiento es el alivio de los síntomas, la mejora de la agudeza visual y de la calidad de vida y restauración de la película lagrimal y la superficie ocular. Para ello se utilizan agentes lubricantes, humectantes, moléculas antiinflamatorias, sustitutos

biológicos de la lágrima o secretagogos que son generalmente aplicados en forma de gotas oftálmicas aunque se están estudiando nuevas terapias como la administración a través de lentes de contacto. Este sistema puede proporcionar un buen nivel de confort para pacientes con esta patología y puede ser particularmente útil para tratar el síndrome del ojo seco inducido por lentes de contacto (15,40,41).

Los humectantes constituyen una terapia adecuada para el alivio de las molestias ocasionadas por esta patología aumentando la viscosidad de la lágrima, enlenteciendo el drenaje y la evaporación y aumentando la humedad de la superficie ocular. La aplicación de estos a través de colirios proporciona un alivio temporal mientras que su administración a través de sistemas de liberación controlada facilita un tratamiento continuo asegurando concentraciones terapéuticas. Algunos agentes humectantes como el ácido hialurónico o la hidroxipropil metil celulosa han sido incluidos en lentes de contacto.

Como pasaba con otros fármacos la técnica de inmersión de lentes comerciales de hidrogel en solución de ácido hialurónico no cargaba suficiente y la liberación del mismo se completaba en la primera hora. Utilizando técnicas de impresión molecular sí se consigue un perfil de liberación controlada. Adicionalmente el ácido hialurónico tiene propiedades terapéuticas y contribuye a la curación de heridas corneales. La liberación de hidroxipropil metil celulosa también ha sido estudiado con este método mostrando igualmente buenos resultados de cesión controlada (41).

Otra forma de aliviar los síntomas consiste en cargar lentes de hidrogel de silicona con fosfolípidos mediante la técnica de inmersión ya que estas moléculas tienen un papel clave en el mantenimiento de la estabilidad de la película lagrimal.

Por otro lado, para el tratamiento de esta enfermedad también se recurre a la terapia antiinflamatoria. Reduciendo la inflamación se alivian signos y síntomas relacionados con la visión. Corticoides, ciclosporina A y antiinflamatorios antiesteroideos han sido objeto de estudio para su administración utilizando lentes de contacto, mostrando en general un buen perfil de liberación controlada y aumentando su tiempo de permanencia como ya se ha comentado con anterioridad (15).

Una alternativa interesante que cabe destacar en el tratamiento del síndrome del ojo seco son las lentes esclerales. Se trata de lentes de amplio diámetro, rígidas, permeables a los gases que se apoyan en la esclera y cubren la córnea y el limbo. De este modo, mantienen un reservorio fluido en el espacio post-lente proporcionando una lubricación constante a toda la superficie ocular. Se han realizado estudios demostrando una mejora de la comodidad y de la agudeza visual y una disminución de los síntomas, todo ello con un buen perfil de seguridad (40,42,43).

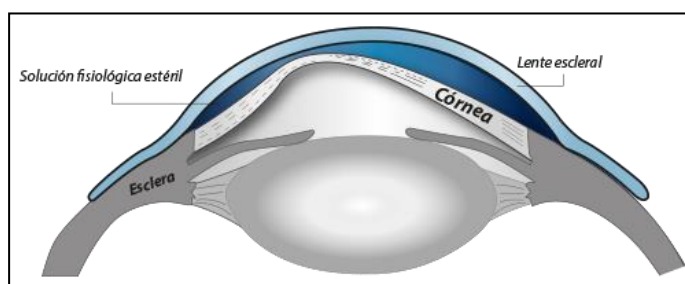


Figura 8. Lente escleral
Focault Laboratorio 2019

vi. GLAUCOMA

El glaucoma es un grupo heterogéneo de patologías ópticas caracterizadas por el daño causado al nervio óptico, túnica fibrosa y células ganglionares. Afecta a unas 66, 8 millones de personas y si no se trata resulta en una pérdida de campo visual siendo la segunda causa de ceguera a nivel mundial (44,45). La causa principal es la hipertensión ocular y entre otras se

incluyen traumatismo, inflamación, isquemia retinal o tumores intraoculares. También hay fármacos que pueden contribuir a esta patología en pacientes con predisposición anatómica. A pesar de que puede darse a cualquier edad, esta enfermedad es especialmente prevalente en la tercera edad (46).

Como se ha comentado, un importante factor de riesgo para el daño en el nervio es la elevada presión intraocular (PIO), y su restauración a niveles normales es el tratamiento más común del glaucoma. Como primera línea, se recurre a la administración tópica de diferentes clases de fármacos con este propósito, como análogos de prostaglandinas, antagonistas de receptores beta-adrenérgicos, inhibidores de la anhidrasa carbónica o agonistas alfa2-adrenérgicos (15,45). Estas terapias no revierten el daño causado al nervio óptico pero retrasan el avance de la enfermedad (46).

La administración de los fármacos mencionados utilizando gotas oftálmicas ha demostrado una eficacia limitada al instilarse incorrectamente o con una frecuencia errónea. Dado que una administración adecuada es esencial para mantener la PIO, en un número elevado de pacientes el tratamiento no es efectivo y la adherencia terapéutica al mismo es baja, sobre todo en pacientes de tercera edad. Se han realizado estudios que indican que menos de la mitad de los pacientes con tratamiento anti-glaucoma mantienen la PIO entre los rangos indicados. Por lo tanto, el uso de lentes de contacto terapéuticas es una alternativa prometedora para tratar esta patología (47).

Para desarrollar esta idea, se usaron lentes de silicona comercial cargadas con acetazolamida, un inhibidor de la anhidrasa carbónica, mediante inmersión en una solución del fármaco. Los estudios *in vitro* indicaron una liberación de concentración eficiente de acetazolamida durante 8 horas para inducir una disminución de la PIO. Estos estudios sugieren la posibilidad de uso como sistemas de administración para el tratamiento del glaucoma a la vez que dispositivos para la corrección de la visión, pues las lentes conservan sus propiedades.

Alternativamente, se diseñaron hidrogeles pHEMA impresos que mimetizan el sitio activo de la anhidrasa carbónica para generar lentes de contacto con alta afinidad por los inhibidores de esta enzima, como la mencionada acetazolamida o la etoxzolamida. Los hidrogeles mantuvieron la liberación de estos fármacos durante dos semanas, tras las cuales la cantidad del mismo liberado era aún inferior al 50%. Estos hidrogeles son citocompatibles y poseen permeabilidad adecuada al oxígeno, sin embargo, aspectos como la transparencia permanecen sin ser determinados.

La administración del antagonista de receptor beta-adrenérgico, timolol, ha sido ampliamente estudiado. En estudios *in vitro*, lentes elaboradas por impresión molecular demostraron una prolongación de la cesión del fármaco a más de 24 horas. Por otro lado, en estudios *in vivo* en conejos con este mismo tipo de lentes se observó un importante aumento de biodisponibilidad, de 8,7 veces con respecto las gotas y de 3,3 con respecto a las lentes no impresas.

Desde otro enfoque, se cargó timolol en lentes de hidrogel silicona con vitamina E como barrera de difusión y se estudió su eficacia disminuyendo la PIO en perros. El timolol liberado por las lentes mostró la misma eficacia que el liberado por colirios, pero con un tercio del fármaco cargado respecto a estos, indicando mayor biodisponibilidad. La reducción de la dosis terapéutica es particularmente interesante para disminuir los efectos adversos sistémicos cardiacos y respiratorios potencialmente causados por el timolol. Adicionalmente, la incorporación de vitamina E a las lentes puede reducir de manera significativa la PIO tras el uso continuado de estas. La liberación controlada de timolol por lentes de contacto puede aumentar la adherencia de los pacientes al tratamiento, especialmente de aquellos que además precisan corrección de la visión (15).

Los estudios con fármacos anti-glaucoma anteriormente mencionados han sido desarrollados *in vitro* o *in vivo* con animales pero también se ha llevado a cabo un estudio piloto en humanos para el tratamiento de esta patología utilizando lentes de contacto. El estudio implicó a tres pacientes de glaucoma portadores de lentes de contacto que habían tenido que interrumpir su uso por la incompatibilidad del tratamiento y el uso de estas. Las lentes fueron sumergidas en una solución con los fármacos prescritos, timolol y brimonidina tartrato, un agonista alfa2-adrenérgico. Los pacientes portadores de estas lentes durante 30 minutos al día durante dos semanas mostraron PIOs similares a los obtenidos con el tratamiento con colirios y no se observó toxicidad. Estos datos son prometedores y apoyan la aplicación de las lentes de contacto para la terapia anti-glaucoma pero aún son necesarios estudios más complejos con mayor número de pacientes (44).

A pesar de los resultados favorables comentados hay que tener en cuenta que el uso de lentes de contacto puede producir sequedad y malestar ocular e influir así en la adherencia al tratamiento. Partiendo de esta base se ha estudiado la administración simultánea de timolol y ácido hialurónico cargados en anillos semicirculares implantados en lentes de contacto. Como ya se ha comentado, el ácido hialurónico es un agente que mejora el confort, debido a su alta viscosidad y tiempo de permanencia, su poder de regeneración del epitelio corneal dañado y su buena distribución, además de mejorar la biodisponibilidad de algunos fármacos. Los resultados demostraron éxito en la utilización de este sistema para la administración de ambas sustancias de manera controlada y sin alterar las propiedades de la lente. Aunque se necesitan estudios más exhaustivos, esta tecnología puede aumentar la adherencia al tratamiento del glaucoma (1,48).

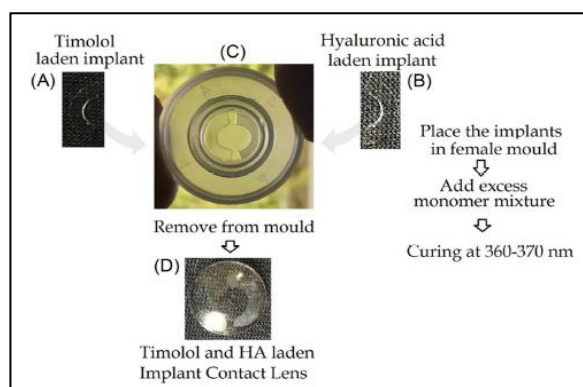


Figura 9. Fabricación de anillos semicirculares cargados con timolol y ácido hialurónico en lentes de contacto
Desai et al 2018

6. CONCLUSIONES

Dadas las limitaciones que presentan los sistemas tradicionales de administración ocular de fármacos vía tópica, las lentes de contacto se presentan como una alternativa prometedora. Su capacidad para liberar el fármaco de manera controlada durante un prolongado periodo de tiempo las convierte en una opción ideal para tratar patologías oculares pues mejoran la biodisponibilidad, siendo así un sistema más eficaz y seguro. Se han desarrollado diversas técnicas para mejorar la carga y cesión del fármaco y muchas siguen en desarrollo. Sin embargo, estos sistemas aún no están comercializados. Las investigaciones deben abordar el impacto de estas estrategias sobre las propiedades de las lentes (transparencia, permeabilidad o propiedades mecánicas), la falta de estabilidad del fármaco durante el proceso, la obtención de una verdadera cinética de orden cero o el análisis coste-beneficio. Por otro lado, la falta de estudios *in vivo*, especialmente con humanos, también limita considerablemente su aplicabilidad. Si se superan los mencionados obstáculos y se optimiza su uso, las lentes de contacto pueden llegar a cambiar el modo en que se tratan las patologías oculares.

7. BIBLIOGRAFÍA

1. Andrés Magallón S. Farmacoterapia ocular presente y futuro. Discurso leído en la solemne apertura del curso de la Academia de Farmacia Reino de Aragón. Zaragoza; 2014. p. 19–38.
2. Herrero-Vanrell R, Vicario De La Torre M, Andrés-Guerrero V, Barbosa-Alfaro D, Molina-Martínez IT, Bravo-Osuna I. Nano and microtechnologies for ophthalmic administration, an overview. *J Drug Deliv Sci Technol.* 2013;23(2):75–102.
3. Weiner AL, Gilger BC. Advancements in ocular drug delivery. *Vet Ophthalmol.* 2010;13(6):395–406.
4. Saettone MF. Progress and Problems in Ophthalmic Drug Delivery. *Futur Drug Deliv.* 1986;167–70.
5. Verduyck, Jurgen Córdoba Díaz D. Formas de administración ocular. En: *Manual de Tecnología Farmacéutica.* Barcelona: Elsevier; 2012. p. 393–7.
6. Awwad S, Mohamed Ahmed AHA, Sharma G, Heng JS, Khaw PT, Brocchini S, et al. Principles of pharmacology in the eye. *Br J Pharmacol.* 2017;174(23):4205–23.
7. Yellepeddi VK, Palakurthi S. Recent Advances in Topical Ocular Drug Delivery. *J Ocul Pharmacol Ther.* 2015;32(2):67–82.
8. García López ML. Nuevas estrategias en la administración ocular de fármacos. Discurso leído en el acto de recepción de la Academia. Barcelona; 2002.
9. Zielinski, Walter L Sullivan TR. Ophthalmic drug therapy - Challenges and advances in front-of-the-eye delivery. *Drug Delivery.* 2007.
10. Dauber W. *Feneis Nomenclatura anatómica ilustrada.* 5ª. Barcelona: Elsevier Masson; 2007. 446-447 p.
11. Willcox MDP, Argüeso P, Georgiev GA, Holopainen JM, Laurie GW, Millar TJ, et al. TFOS DEWS II Tear Film Report. Vol. 15, Ocular Surface. Elsevier Ltd; 2017.
12. Phan C-M. Insights to Using Contact Lenses for Drug Delivery. *Clin Exp Pharmacol.* 2014;04(01):1–4.
13. Kumar A, Jha G. Drug delivery through soft contact lenses: An introduction. *Chronicles Young Sci.* 2011;2(1):3.
14. Jung Jung, Hyun Chauhan A. Ophthalmic drug delivery by contact lenses. *Expert Rev Ophthalmol.* 2012;7(3):199–201.
15. Guzman-Aranguez A, Colligris B, Pintor J. Contact Lenses: Promising Devices for Ocular Drug Delivery. *J Ocul Pharmacol Ther.* 2012;29(2):189–99.
16. Gause S, Hsu KH, Shafor C, Dixon P, Powell KC, Chauhan A. Mechanistic modeling of ophthalmic drug delivery to the anterior chamber by eye drops and contact lenses. *Adv Colloid Interface Sci.* 2016;233:139–54.
17. Chauhan A. Ocular Drug Delivery Role of Contact Lenses. *Delhi J Ophthalmol.* 2015;26(2):131–5.
18. Maulvi FA, Soni TG, Shah DO. A review on therapeutic contact lenses for ocular drug delivery. *Drug Deliv.* 2016;23(8):3017–26.
19. Xinming L, Yingde C, Lloyd AW, Mikhalovsky S V., Sandeman SR, Howel CA, et al. Polymeric hydrogels for novel contact lens-based ophthalmic drug delivery systems: A

- review. *Contact Lens Anterior Eye*. 2008;31(2):57–64.
20. Kim J, Conway A, Chauhan A. Extended delivery of ophthalmic drugs by silicone hydrogel contact lenses. *Biomaterials*. 2008;29(14):2259–69.
 21. Hui A. Contact lenses for ophthalmic drug delivery. *Clin Exp Optom*. 2017;100(5):494–512.
 22. Peng CC, Kim J, Chauhan A. Extended delivery of hydrophilic drugs from silicone-hydrogel contact lenses containing Vitamin E diffusion barriers. *Biomaterials*. 2010;31(14):4032–47.
 23. Tashakori-Sabzevar F, Mohajeri SA. Development of ocular drug delivery systems using molecularly imprinted soft contact lenses. *Drug Dev Ind Pharm*. 2015;41(5):703–13.
 24. M. Cox, Stephanie J. Nichols J. Daily Disposables for the 21st Century. *Contact Lens Spectr*. 2015;30(June 2015):22–8.
 25. Alvarez-Lorenzo C, Concheiro A. Molecularly imprinted polymers for drug delivery. *J Chromatogr B Anal Technol Biomed Life Sci*. 2004;804(1):231–45.
 26. Janagam DR, Wu L, Lowe TL. Nanoparticles for drug delivery to the anterior segment of the eye. *Adv Drug Deliv Rev*. 2017;122:31–64.
 27. Chauhan A. Ophthalmic Drug Delivery Through Contact Lenses. *Contact Lens Spectr*. 2012;27(November 2012):23–9.
 28. Gulsen D, Chauhan A. Ophthalmic drug delivery through contact lenses. *Investig Ophthalmol Vis Sci*. 2004;45(7):2342–7.
 29. Di Girolamo N, Smith E, Chauhan A, Jones LW, Sheedy J. Expert Views on Innovative Future Uses for Contact Lenses. *Optom Vis Sci*. 2015;93(4):328–35.
 30. Maulvi FA, Singhanian SS, Desai AR, Shukla MR, Tannk AS, Ranch KM, et al. Contact lenses with dual drug delivery for the treatment of bacterial conjunctivitis. *Int J Pharm*. 2018;548(1):139–50.
 31. Paradiso P, Serro AP, Saramago B, Colaço R, Chauhan A. Controlled Release of Antibiotics from Vitamin E-Loaded Silicone-Hydrogel Contact Lenses. *J Pharm Sci*. 2016;105(3):1164–72.
 32. Rad MS, Sajadi Tabassi SA, Moghadam MH, Mohajeri SA. Controlled release of betamethasone from vitamin E-loaded silicone-based soft contact lenses. *Pharm Dev Technol*. 2016;21(7):894–9.
 33. Dixon P, Ghosh T, Mondal K, Konar A, Chauhan A, Hazra S. Controlled delivery of pirfenidone through vitamin E-loaded contact lens ameliorates corneal inflammation. *Drug Deliv Transl Res*. 2018;8(5):1114–26.
 34. Tieppo A, White CJ, Paine AC, Voyles ML, McBride MK, Byrne ME. Sustained in vivo release from imprinted therapeutic contact lenses. *J Control Release*. 2012;157(3):391–7.
 35. Wolffsohn JS, Emberlin JC. Role of contact lenses in relieving ocular allergy. *Contact Lens Anterior Eye*. 2011;34(4):169–72.
 36. Vistakon Pharmaceuticals. Safety Study of a Contact Lens With Ketotifen in Healthy, Normal Volunteers [Internet]. *Clinical Trials*. 2011. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00889252>

37. Mcdermott ML, Wisconsin M. Therapeutic Uses of Contact Lenses. *Surv Ophthalmol.* 1989;33(5):381–91.
38. Loscos Arenas, J Arjona Albañil M. Prevención y tratamiento de la erosión corneal recidivante de origen traumático. *Med del Trab.* 1998;7(7):395–8.
39. L. Marshall, Leisa Roach JM. Treatment of Dry Eye Disease. *Consult Pharm.* 2016;31(2):96–106.
40. Thulasi P, Djalilian AR. Update in Current Diagnostics and Therapeutics of Dry Eye Disease. *Am Acad Ophthalmol.* 2017;124(11):S27–33.
41. Martinez-Aguila A, Pintor J, Carracedo G, Guzman-Aranguez A, Fonseca B, Martin-Gil A. Dry Eye Treatment Based on Contact Lens Drug Delivery. *Eye Contact Lens Sci Clin Pract.* 2015;42(5):280–8.
42. La Porta Weber S, Becco De Souza R, Gomes JÁP, Hofling-Lima AL. The Use of the Esclera Scleral Contact Lens in the Treatment of Moderate to Severe Dry Eye Disease. *Am J Ophthalmol.* 2016;163:167–173.e1.
43. Foucault Laboratorio Óptico Acerbi. Lentes esclerales [Internet]. Lentes de contacto. 2019. Available from: <http://www.foucaultacerbi.com.ar/lentes-de-contacto/lentes-esclerales.html>
44. Schultz CL, Poling TR, Mint JO. A medical device/drug delivery system for treatment of glaucoma. *Clin Exp Optom.* 2009;92(4):343–8.
45. Conlon R, Saheb H, Ahmed IIK. Glaucoma treatment trends: a review. *Can J Ophthalmol.* 2017;52(1):114–24.
46. Cohen LP, Pasquale LR. Clinical characteristics and current treatment of glaucoma. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2014;4(6).
47. Carvalho IM, Marques CS, Oliveira RS, Coelho PB, Costa PC, Ferreira DC. Sustained drug release by contact lenses for glaucoma treatment - A review. *J Control Release.* 2015;202:76–82.
48. Desai AR, Maulvi FA, Pandya MM, Ranch KM, Vyas BA, Shah SA, et al. Co-delivery of timolol and hyaluronic acid from semi-circular ring-implanted contact lenses for the treatment of glaucoma:: In vitro and in vivo evaluation. *Biomater Sci.* 2018;6(6):1580–91.