



FACULTAD DE FARMACIA

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE

TRABAJO FIN DE GRADO

**LENTES DE CONTACTO COMO
DISPOSITIVO DE LIBERACIÓN CONTROLADA
DE PRINCIPIOS ACTIVOS**

Autora: Violeta Durán Laforet

D.N.I.: 05467730D

Tutora: Dra. Irene Bravo Osuna

Convocatoria: Junio de 2016

ÍNDICE

Resumen	3
Abstract	3
Introducción y antecedentes	4
Objetivos	7
Metodología	7
Resultados y Discusión	8
Propiedades físicas de las lentes de contacto	8
Estrategias para generar sistemas de liberación de principios activos basados en lentes de contacto	9
Tratamiento de patologías oculares basado en la administración de fármacos mediante lentes de contacto	14
Conclusiones	18
Referencias bibliográficas	19

RESUMEN

La vía tópica ocular es una de las vías de administración de principios activos más compleja. En la actualidad, hay una gran demanda en el mercado oftalmológico farmacéutico de nuevas y más eficaces formas de administración de fármacos. La mayoría de ellos se administran actualmente mediante gotas oftálmicas, con las que solo entre el 1 y el 7% del principio activo es absorbido. Además, representan un problema para la adherencia al tratamiento ya que requieren una pauta de administración constante. En este contexto, las lentes de contacto como sistema de liberación de fármacos se esgrimen como un sistema alternativo de administración de fármacos por vía tópica ocular, ya que son capaces de aumentar la biodisponibilidad del fármaco y de simplificar la pauta de administración. Diferentes estrategias y sus respectivos requerimientos físicos para la incorporación del fármaco en la lente, como lentes embebidas en principio activo, barreras de vitamina E, impresión molecular e incorporación de nanopartículas están siendo desarrolladas por numerosos grupos de investigación en la actualidad. En este trabajo se lleva a cabo una revisión de las diferentes técnicas utilizadas para la liberación de principios activos a través de las lentes de contacto y de su potencial aplicación en el tratamiento de distintas patologías oculares.

Palabras clave: biodisponibilidad, lentes de contacto, liberación de fármacos, vía tópica ocular

ABSTRACT

Ocular drug delivery is an extremely complex process. Nowadays, there is a noteworthy demand for new and more efficient delivery of ocular drugs. Most ophthalmic drugs are delivered through eye drops, however only about 1 - 7% of the drug is absorbed. In addition, they represent a problem for the patient compliance since they require a constant administration. In this context, contact lenses as a platform for ocular drug delivery rise as an alternative delivery system due to their higher bioavailability and simpler administration rates. Different strategies (with their own physical requirements) such as vitamin E barriers, molecular imprinting and nanoparticles are being developed by numerous research groups. This essay includes a review of the different techniques used to release drugs through contact lenses and its potential application in different ocular therapies.

Key words: bioavailability, contact lenses, drug delivery, topical ocular administration

INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES

El ojo es una estructura anatómica extremadamente compleja y con una alta resistencia al paso de sustancias extrañas, incluyendo fármacos. Esto hace que la administración de fármacos por vía ocular sea un gran reto farmacotécnico. El globo ocular se encuentra protegido por los párpados, la grasa y la estructura ósea de la órbita y su superficie es continuamente lavada por la película lagrimal. Desde el punto de vista anatómico (fig. 1), en el ojo se distinguen dos grandes compartimentos: el segmento anterior, que constituye el tercio anterior del globo ocular, formado por la córnea, el humor acuoso, el iris, la pupila, el cuerpo ciliar y el cristalino; y el segmento posterior, que constituye los dos tercios posteriores del ojo, y que incluye el humor vítreo, la retina, la esclera, la coroides y el nervio óptico¹.

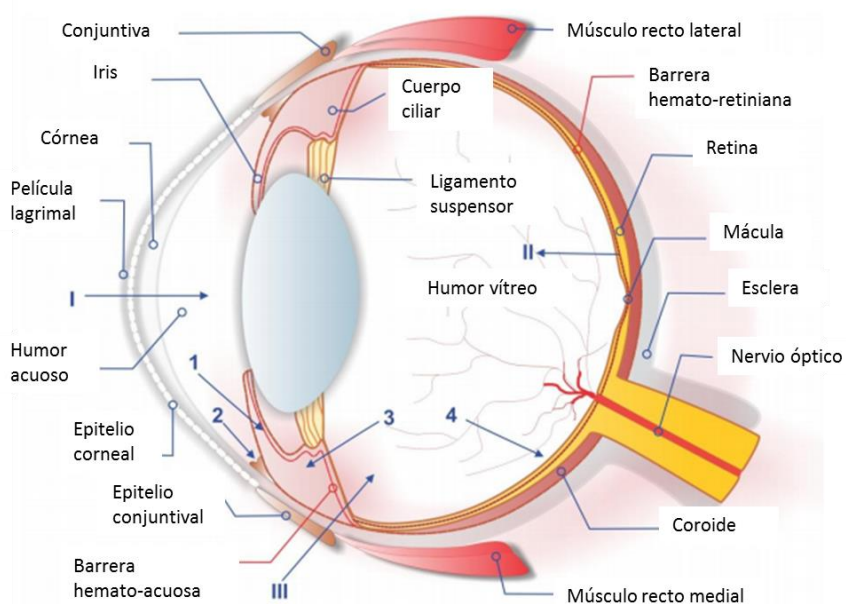


Fig. 1. Representación esquemática de la anatomía ocular y de las distintas barreras oculares (modificado de Nakhband. et al., 2011)

Las distintas barreras fisiológicas existentes en el ojo representan un reto para la administración de fármacos. La primera barrera que bloquea el paso de los fármacos es la película lagrimal. Se sitúa protegiendo a la córnea, que es la ruta principal de transporte de fármacos hacia el segmento anterior del ojo (fig. 1.I). La córnea es una biomembrana transparente constituida por cinco capas: epitelio, membrana de Bowman, estroma (que representa aproximadamente el 90% del grosor de la córnea), membrana de Descemet y endotelio. Constituye una importante

barrera para la penetración de fármacos dentro del ojo, dada su alta permeabilidad selectiva. El epitelio y el endotelio capilar de la retina son las principales barreras para el paso de fármacos administrados por vía sistémica (fig. 1.II). Un método más invasivo de administración de fármacos por vía ocular es la inyección intravítrea (fig. 1.III), que permite la administración del fármaco directamente al segmento posterior. Las vías de salida de los fármacos hacia otras zonas anatómicas mediante el torrente sanguíneo son a través de la superficie del iris (fig. 1.1), mediante la salida de humor acuoso (fig. 1.2) o difundiendo por la barrera hemato-retiniana (fig. 1.3)².

Actualmente, más del 90% de los fármacos oftálmicos se administran en forma de soluciones o suspensiones. Estas formulaciones tienen la ventaja de que su administración es sencilla y no necesita la intervención de personal sanitario cualificado; sin embargo, normalmente tienen baja biodisponibilidad, debido a diversos factores como el reflejo de lagrimeo o parpadeo, el drenaje nasolacrimal, la degradación metabólica *in situ* y la poca permeabilidad de la membrana epitelial de la córnea. Como consecuencia, sólo entre el 1 y el 7% de la dosis administrada es absorbida. Además, el problema se incrementa debido al bajo tiempo de residencia de las lágrimas, que es sólo de 2-3 minutos. Esto hace que sea necesaria una administración frecuente del fármaco, lo que lleva a una falta de adherencia terapéutica, sobre todo en pacientes geriátricos. A esto hay que añadir la posible variación de la dosis administrada, dependiendo de la técnica de aplicación utilizada, el tipo de cuentagotas o el cumplimiento terapéutico. De esta forma, el ojo puede estar expuesto a picos de dosis potencialmente tóxicas, seguidos de concentraciones inadecuadas del fármaco hasta la dosis siguiente, lo que puede generar serias complicaciones dependiendo de la ventana terapéutica y de otras posibles enfermedades concomitantes³. Por ello, es fundamental el desarrollo tecnológico de sistemas de administración controlada de fármacos en la vía tópica ocular.

Estas limitaciones han hecho que se considere otro enfoque en la administración tópica ocular, como formulaciones de alta viscosidad, geles poliméricos, geles mucoadhesivos formados *in situ*, polímeros bioadhesivos, entre otros. Un sistema adecuado de administración tópica ocular debe superar las deficiencias de las soluciones y las suspensiones a la vez que ha de mantener los requisitos físicos, farmacocinéticos y farmacodinámicos que esta vía requiere. Debe ser altamente biocompatible, fácil de administrar, cómodo y no debe tener ningún efecto secundario sobre la visión o el funcionamiento normal del ojo (por ejemplo, sobre el parpadeo)³.

Para que un sistema de administración aumente significativamente la biodisponibilidad del fármaco, debe estar más cerca de la córnea que de la conjuntiva, lo que hace de las lentes de contacto la elección más racional. La mayoría de las sustancias activas que se emplean por vía tópica se absorben empleando la ruta transcorneal³.

En el ojo, las lentes de contacto están separadas de la córnea por una fina capa de fluido denominada capa lacrimal postlente (fig. 2). Este fluido no se mezcla fácilmente con el resto, sino que tarda aproximadamente 30 minutos en diluirse. Esto se traduce en un tiempo de residencia del fármaco liberado por la lente de 30 minutos, frente a los 2 minutos que otorgaban las gotas oftálmicas. El aumento del tiempo de residencia podría conllevar un aumento de la biodisponibilidad hasta del 50%. Este aumento de la biodisponibilidad en la córnea conlleva también una disminución de la cantidad de fármaco que entra en la circulación sistémica, disminuyendo potencialmente los posibles efectos secundarios³.

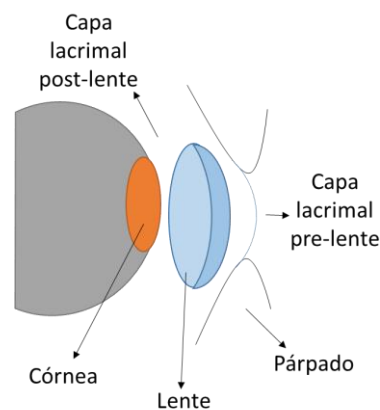


Fig. 2. Representación esquemática de la lente de contacto en el ojo

La idea de utilizar las lentes de contacto como recurso tecnológico para la administración de fármacos fue introducida por O. Wichterle y D. Lim, que patentaron en 1965 unas lentes de contacto compuestas por poli (2-hidroxietil metacrilato). Los autores describieron la capacidad del ácido bórico (antibacteriano) de difundir a través de las lentes y su subsecuente liberación al organismo. Esta idea motivó una gran cantidad de estudios que se centraron en intentos de embeber las lentes en soluciones de distintos fármacos. Estas fórmulas demostraron ofrecer una mayor biodisponibilidad que las gotas oftálmicas, aunque producían una liberación muy alta en el momento de aplicación de la lente en el ojo. Dicha circunstancia llevó a una pérdida temporal de interés por esta tecnología, hasta que hace unos años se retomó la investigación, centrándola

esta vez en diseñar lentes específicas para incorporar fármacos en ellas, en lugar de intentar embeber lentes comerciales en soluciones de fármacos⁴.

Parece, por lo tanto, que las lentes de contacto son un sistema realmente interesante y viable para la administración oftálmica de fármacos y por ello se están llevando a cabo numerosos estudios en este momento con la intención de poner a punto la tecnología necesaria para comercializarlas. En el presente trabajo se desarrollan las distintas aproximaciones que se están estudiando actualmente, así como la aplicabilidad terapéutica de las mismas en el tratamiento de diferentes desórdenes oculares.

OBJETIVOS

Los objetivos de este trabajo de fin de grado son:

- 1) Llevar a cabo un estudio de los requerimientos físicos que dichas lentes deben satisfacer para ser utilizadas como sistemas de liberación controlada de fármacos.
- 2) Realizar una revisión de las diferentes estrategias para generar sistemas de liberación de fármacos basados en lentes de contacto.
- 3) Efectuar una descripción de las terapias en las que la liberación controlada de fármacos a través de lentes de contacto está siendo estudiada y/o utilizada.

METODOLOGÍA

Para la elaboración de este trabajo de revisión bibliográfica se ha realizado un estudio de la información contenida en un serie de artículos de investigación publicados en revistas científicas de alta calidad. Estos han sido obtenidos a partir de una búsqueda específica en la base de artículos PubMed. Las palabras clave utilizadas para llevar a cabo la búsqueda han sido: administración de fármacos, biodisponibilidad, nanopartículas, lentes de contacto y vía tópica ocular.

Todos los artículos utilizados han sido descargados a través de la red wi-fi de la Universidad Complutense de Madrid, que permite el acceso y la descarga de artículos científicos desde la página web www.sciencedirect.com. Los artículos de los que se ha obtenido la información han sido publicados todos a partir del año 2010 (exceptuando las reseñas de los

antecedentes). Sólo se han tenido en cuenta estos con el objetivo de centrar la investigación en los descubrimientos y avances más recientes y novedosos.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

PROPIEDADES FÍSICAS DE LAS LENTES DE CONTACTO

Las lentes de contacto son productos sanitarios y como tal deben cumplir una serie de requisitos. Además, deben tener unas determinadas propiedades físicas, que serán un aspecto clave en el diseño y el control de calidad de las lentes de contacto para la administración de fármacos.

TRANSPARENCIA

La claridad óptica de la lente debe mantenerse tras la incorporación del fármaco a la lente. Las estrategias de fabricación de estas lentes permiten obtener un grado de transparencia aceptable. Dependiendo del tipo de estrategia, la transparencia se verá afectada en mayor o menor medida³.

La transparencia se expresa como transmitancia, que es la cantidad de luz que atraviesa un cuerpo, a una determinada longitud de onda expresada en porcentaje. Cuando un haz de luz incide sobre un cuerpo traslúcido, una parte de esa luz es absorbida por el mismo y otra fracción de ese haz de luz atravesará el cuerpo³.

PERMEABILIDAD AL OXÍGENO

Las lentes deben permitir el paso del oxígeno al ojo, ya que una disminución de la permeabilidad podría causar graves efectos adversos, como un posible edema corneal. La transmisibilidad del oxígeno es la medida de la cantidad de oxígeno que puede ser transmitida a través del material de una lente de contacto de espesor determinado. Para evitar la hipoxia se ha sugerido que el valor mínimo de transmisibilidad de oxígeno debe situarse alrededor de 125³.

TEMPERATURA DE TRANSICIÓN VÍTREA

Las características termomecánicas son muy importantes en las lentes de contacto ya que condicionan muchos de los aspectos funcionales de las mismas, como el confort. Las

propiedades de los polímeros dependen en gran medida de la temperatura. La temperatura de transición vítrea es aquella por encima de la cual el polímero presenta un comportamiento viscoso (gomoso, elástico), y por debajo un comportamiento de vidrio quebradizo. Análisis realizados con calorimetría diferencial de barrido han mostrado una diferencia significativa de esta temperatura en las distintas lentes. Esto indica que es un punto clave en el desarrollo tecnológico de las lentes y que debe estudiarse siempre que se proponga un nuevo diseño³.

HUMECTABILIDAD

La humectabilidad de la lente es una variable crítica que condiciona la compatibilidad fisiológica de la lente y la estabilidad de la película lagrimal. Se determina mediante la medición del ángulo de contacto. En cada tipo de lente los valores de humectabilidad son variables por lo que debe ser un aspecto a tener en cuenta y debe cuantificarse en todos los posibles diseños³.

CONTENIDO EN AGUA

El contenido en agua de las lentes de contacto es un aspecto crucial, ya que condiciona el confort y la permeabilidad del oxígeno. En general, la cantidad de agua que deben contener las lentes es del 20% para adecuarse a las exigencias de este producto sanitario³.

ESTRATEGIAS PARA GENERAR SISTEMAS DE LIBERACIÓN DE PRINCIPIOS ACTIVOS BASADOS EN LENTES DE CONTACTO

Existen numerosas estrategias para generar sistemas de liberación de fármacos basados en lentes de contacto. A continuación, se describen las más destacables, tanto por su avanzado estadio de desarrollo, como por su potencial aplicación clínica.

LENTES EMBEBIDAS EN UN PRINCIPIO ACTIVO EN SOLUCIÓN

La forma más simple de incorporar un principio activo en una lente de contacto blanda, las más utilizadas hoy en día para tratar los problemas de visión más frecuentes, es embeberla en una solución del fármaco que se pretende administrar. Este sistema ha sido estudiado en lentes constituidas por hidrogeles de poli 2 (hidroxietil metacrilato) ó pHEMA. Estos geles tienen un gran contenido en agua, lo que facilita la difusión de los solutos. Tras embeber las lentes en la solución se ha monitorizado la liberación del fármaco *in vitro*. Además, también se ha hecho lo

propio con lentes compuestas de hidrogeles de silicona o hidrogeles de polivinil alcohol. En la mayoría de los casos, se observó que la biodisponibilidad era mayor que en la de las gotas oftálmicas^{5,6}.

Sin embargo, la técnica de embeber las lentes presenta algunas limitaciones. En primer lugar, la cantidad de fármaco incorporado depende de un gran número de factores, como el contenido de agua, el grosor de la lente o el peso molecular del fármaco. Todo ello puede resultar en una insuficiente incorporación del fármaco a la lente. Otra limitación notable es que la liberación del fármaco tiende a ocurrir muy rápidamente, difundiéndose por completo al cabo de unas cuantas horas. Para aumentar el tiempo de liberación del fármaco se están desarrollando actualmente nuevos hidrogeles de silicona, que presentan tiempos de liberación de entre 2 semanas y 3 meses. De momento, las lentes fabricadas con estos materiales no se comercializan, ya que todavía se están realizando los estudios tanto *in vitro* como *in vivo* que garanticen su inocuidad y aplicabilidad^{5,6}.

IMPRESIÓN MOLECULAR

Esta aproximación tecnológica se basa en la creación de estructuras químicas tridimensionales en la lente que tengan una elevada afinidad por el fármaco. Estas estructuras proporcionan sitios de unión para el fármaco y por consiguiente, aumentan el coeficiente de partición (fig. 3)^{5,7}.

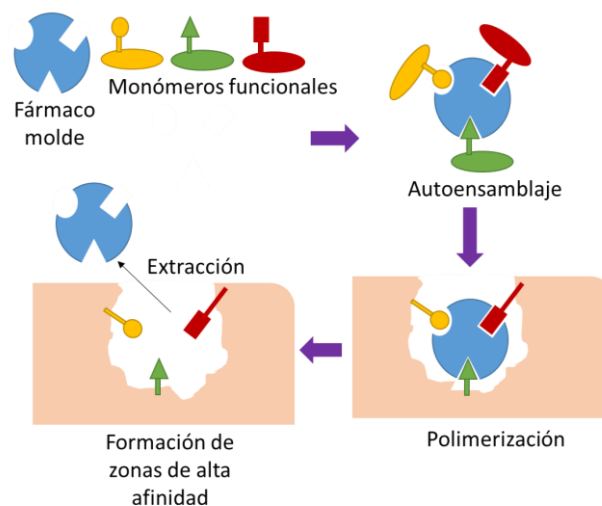


Fig. 3. Representación esquemática del proceso de impresión molecular

Cuando una lente impresa molecularmente y cargada de fármaco se pone en contacto con un medio de liberación, las moléculas de fármaco que no están unidas difunden hacia él, creando un gradiente para las moléculas que sí están unidas haciendo que estas se desorban y difundan. El efecto neto es una disminución en la difusión del fármaco, lo que resulta en un aumento del tiempo de liberación del mismo^{5,7}.

La formación de bolsillos de alta afinidad requiere la inclusión en la formulación de la lente de uno o más monómeros en la mezcla de polimerización, junto con las moléculas de fármaco que sirven como moldes. Los monómeros con grupos funcionales afines al fármaco se ensamblan alrededor del fármaco para crear el bolsillo que se fijará durante la polimerización. A continuación, las moléculas de fármaco son extraídas, dejando los bolsillos de alta afinidad libres. Las moléculas de fármaco pueden ser posteriormente cargadas en la lente, mediante la inmersión de la misma en una solución del fármaco^{5,7}.

La clave de esta estrategia es la identificación del monómero que contenga los grupos funcionales adecuados que otorguen la alta afinidad frente al fármaco. Ejemplos de estos monómeros son el ácido acrílico, la acrilamida, el ácido metacrílico, el metilmetacrilato y la N-vinil 2-pirrolidona. Estos monómeros son compatibles con los materiales típicos de las lentes de contacto y son capaces de interactuar con el fármaco mediante puentes de hidrógeno o interacciones hidrófobas e iónicas. En general, los fármacos que se administran por vía oral suelen unirse a receptores específicos, por lo que la mejor aproximación sería reproducir la conformación del receptor en el bolsillo molecular de alta afinidad^{5,7}.

Las lentes de contacto impresas son transparentes y han demostrado ser seguras en estudios *in vivo*. Una potencial limitación podría ser la necesidad de una gran cantidad de monómeros, lo que haría que se redujera el contenido en agua y podría influir en el transporte de oxígeno y el confort^{5,7}.

BARRERAS DE VITAMINA E

Uno de los principales problemas de las lentes embebidas es la liberación instantánea del fármaco. Para soslayar este fenómeno se han explorado otras estrategias tecnológicas, como la incorporación de barreras de vitamina E en el interior de la lente.

Estas barreras pueden ser creadas *in situ* durante la polimerización de la lente de contacto. La lente se introduce en una solución de vitamina E en etanol (ya que ésta es soluble en un disolvente orgánico) seguida de una extracción del etanol mediante la introducción de la lente en agua. Como la vitamina E es insoluble en agua, el etanol difunde y la vitamina E queda atrapada en el interior de la lente. La vitamina E forma agregados en forma de disco que son más pequeños que la longitud de onda del espectro visible, por lo tanto la lente permanece transparente. De esta forma, las moléculas del fármaco se ven forzadas a seguir un camino tortuoso para difundir hacia el medio externo y, por lo tanto, el tiempo de retención del fármaco en la lente es mayor (fig. 4)⁵.

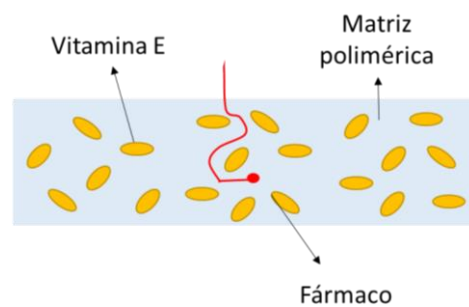


Fig. 4. Efecto de la presencia de la barrera de vitamina E en la liberación del fármaco

Esta estrategia es especialmente efectiva en la administración controlada de fármacos hidrófilos (como, por ejemplo, el timolol), que están ionizados en condiciones fisiológicas, lo que impide que difunda a través de la vitamina E y, por lo tanto, ejerce de barrera de forma eficiente. En el caso de los fármacos anfifílicos no es una estrategia adecuada ya que pueden difundir a través de los agregados⁸. Esta estrategia ha sido ampliamente caracterizada. Se ha determinado que mejora algunas propiedades, como el bloqueo de los rayos UV, frente a las lentes de contacto sin vitamina E. Sin embargo, también tiene algunas limitaciones, como la reducción de la permeabilidad del oxígeno y de algunos iones⁵.

NANOPARTÍCULAS

Una alternativa adicional es la dispersión o la movilización en la superficie de la lente de partículas cargadas de fármaco⁹. Estas partículas pueden ser (fig. 5):

- Nanopartículas: definidas como transportadores de fármacos sólidos con un rango de diámetro entre 1 y 1.000 nm.
- Liposomas: definidas como vesículas esféricas compuestas por un núcleo acuoso rodeado por una bicapa lipídica de fosfolípidos. Su tamaño puede oscilar entre 10 nm y 10µm. Se consideran unas partículas muy interesantes en la vía oftálmica, ya que son biocompatibles, biodegradables y relativamente no tóxicas.

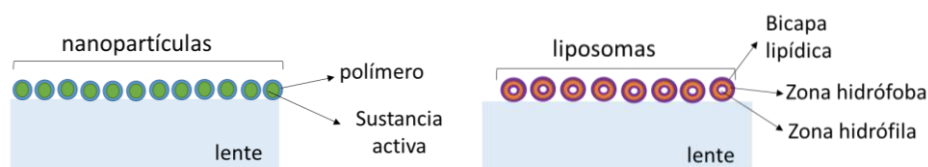


Fig. 5. Tipos de nanosistemas para la administración tópica ocular de fármacos

Aunque estos recursos tecnológicos no son los únicos disponibles, sí son los más relevantes actualmente. Durante la síntesis de las partículas se introduce una gran cantidad de fármaco en las mismas y, posteriormente, estas son dispersadas en la lente durante la polimerización. Al estar el fármaco en el interior de una partícula se impide la interacción del mismo con los componentes de la lente durante la polimerización. Además, este sistema proporciona una mayor resistencia a la liberación del fármaco. La molécula de interés debe, en primer lugar, difundir a través de la partícula y atravesar la superficie de la misma para así alcanzar la matriz de la lente. En consecuencia, el tiempo de liberación del fármaco es mayor que si estuviera directamente en la matriz⁹.

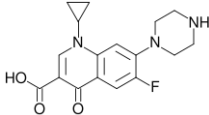
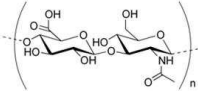
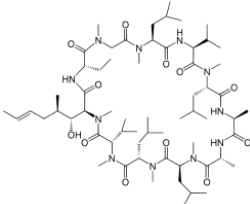
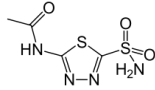
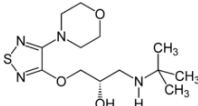
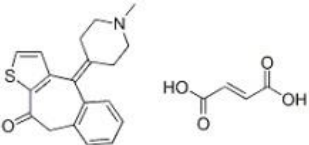
Las lentes cargadas con nanopartículas o liposomas requieren de dos pasos para su fabricación: la preparación de las partículas, seguida del atrapamiento en la matriz de la lente. De forma alternativa, las nanopartículas pueden generarse *in situ* en un solo paso, mediante la adición de surfactantes a la mezcla de polimerización que formará la lente. Los surfactantes interactúan con la matriz polimérica y forman agregados micelares. Estos constituyen sitios hidrofóbicos en el interior de la misma donde se incorporaran preferentemente los fármacos hidrofóbicos. Además de ser dispersadas, las partículas pueden ser inmovilizadas en la superficie de la lente, si bien este recurso requiere de una funcionalización previa de la lente⁹.

Sin embargo, esta técnica también tiene sus desventajas ya que durante la fabricación pueden darse procesos de desestabilización, agregación o segregación en el curso de la polimerización, esterilización o almacenaje que podrían alterar el perfil de liberación del fármaco o la transparencia de la lente⁹.

TRATAMIENTO DE PATOLOGÍAS OCULARES BASADO EN LA ADMINISTRACIÓN DE FÁRMACOS MEDIANTE LENTES DE CONTACTO

La utilización de lentes de contacto como forma de liberación de fármacos se ha orientado desde un principio a las patologías de la superficie ocular y del segmento anterior. Sin embargo, su potencial aplicación en el tratamiento de enfermedades del segmento posterior ha sido recientemente puesta en valor y se ha comenzado a desarrollar una nueva línea investigadora en ese sentido. A continuación se exponen los resultados más relevantes obtenidos hasta el momento (Tabla 1).

Tabla 1: Fármacos administrados a través de lentes de contacto para el tratamiento de diversas patologías

<i>Alteración ocular</i>	<i>Fármaco</i>	<i>Estructura química</i>
Infeción ocular	Ciprofloxacino	
Lesión corneal	EGF	Poliaminoácido
Síndrome del ojo seco	Ácido hialurónico	
	Ciclosporina A	
Glaucoma	Acetazolamida	
	Timolol	
Conjuntivitis alérgica	Fumarato de ketotifeno	

ANTIBIÓTICOS PARA LA INFECCIÓN OCULAR

Una infección ocular puede cursar en forma de conjuntivitis, queratitis, endoftalmitis, u otras patologías. Estas son responsables de una gran parte de la incidencia de ceguera en el mundo y pueden llegar a requerir una pauta de administración muy compleja, llegando a necesitar una dosis cada 15 minutos. Por lo tanto, la administración de fármacos a través de lentes de contacto cobra una gran importancia en esta patología⁵.

Un ejemplo de ello son las lentes de contacto con nanopartículas incorporadas que contienen ciprofloxacino. Se ha demostrado que la transparencia de estas lentes es la adecuada y la proliferación bacteriana se encuentra inhibida durante 3 días *in vitro* (lo que mejora ampliamente el tiempo de administración de las gotas oftálmicas). Estos resultados demuestran el potencial de estas lentes para procurar una actividad bactericida sostenida y efectiva¹⁰.

LESIÓN CORNEAL

Las lesiones de la córnea se pueden producir por multitud de causas, por ejemplo la cirugía de córnea. La aplicación tópica de distintos agentes, como el factor de crecimiento epidérmico, ha demostrado acelerar la cicatrización. Además, en este caso, la lente actúa como vendaje protector frente a posibles elementos dañinos, como el parpadeo. De esta forma, se favorece que las nuevas células permanezcan en la superficie corneal⁵.

En este caso se ha probado la liberación del factor de crecimiento epitelial a partir de lentes embebidas en el fármaco en un modelo de conejo para el trauma ocular. Los animales a los que se les administró el fármaco embebido en la lente mostraron una mayor tasa de curación. A la vista de estos resultados, se ha realizado un ensayo clínico piloto cuyos resultados han sido consistentes con los obtenidos en los ensayos con animales¹¹.

CONJUNTIVITIS ALÉRGICA

La conjuntivitis alérgica afecta al 40% de la población, siendo la conjuntivitis alérgica estacional la que acumula la mayor cantidad de casos (hasta el 90%). Los antihistamínicos como el fumarato de ketotifeno, administrado de 2 a 4 veces al día mediante gotas oftálmicas, son utilizados muy frecuentemente para aliviar los signos y síntomas de la conjuntivitis⁵.

Para este estudio se escogió la estrategia de las lentes embebidas en fármaco. En los ensayos *in vitro* se observó una rápida liberación del fármaco (en 1 hora aproximadamente) en una dosis mucho mayor que la de las gotas oftálmicas. Esto, en un principio, resultó totalmente inaceptable, ya que el objetivo era mantener una liberación sostenida. Sin embargo, cuando los experimentos se desarrollaron *in vivo*, se vio que el fármaco se liberaba a una dosis adecuada durante 8 horas. Esta diferencia se debe a que el volumen utilizado en los ensayos *in vitro* (6 ml) es mucho mayor al volumen real que se da en la película lagrimal (7-30 ml). En esa situación, es mucho más probable que la diferencia de concentración sea mayor, provocando una liberación del fármaco continua y rápida. En cambio, en un volumen más pequeño se alcanza el equilibrio más rápido y conforme el volumen de lágrima va cambiando el fármaco se va liberando. También se ha estudiado la estrategia de la impresión molecular, siendo el fumarato de ketotifeno el fármaco elegido. Estas lentes han demostrado una liberación continua durante 26 horas en experimentos *in vivo*¹².

Por norma general, las lentes de contacto están contraindicadas en personas que sufren de procesos alérgicos (sobre todo si los síntomas son graves). Por ello, este tipo de estrategia estaría centrada en los pacientes que sufren alergia media o moderada. En este caso, se acaba de finalizar un ensayo clínico de fase III, del que se han obtenido resultados prometedores que auguran una comercialización muy próxima para esta patología¹².

SÍNDROME DEL OJO SECO

El síndrome del ojo seco es una enfermedad multifactorial de las lágrimas y la superficie ocular, asociada con síntomas de falta de comodidad, alteraciones visuales e inestabilidad de la película lagrimal. Los síntomas más comunes que presentan estos pacientes son inflamación, aumento de osmolaridad y daño epitelial de la superficie ocular. El tratamiento habitual de esta patología es la administración de lágrimas artificiales en forma de gotas oftálmicas⁵.

Dentro de este tipo de formulaciones hay diversas moléculas que tienen actividad terapéutica para esta patología, como por ejemplo el ácido hialurónico. El ácido hialurónico ha sido incorporado en lentes, mediante impresión molecular, consiguiendo una liberación constante del fármaco durante 24 horas¹³. Así mismo, otra estrategia que se ha desarrollado es la de la incorporación como principio activo de fosfolípidos como el 1,2-dimiristol-sn-glicero-3-

fosfocolina (DMPC) ya que esta molécula juega un papel activo en el mantenimiento de la estabilidad de la película lagrimal¹⁴.

En los últimos años, el desarrollo del conocimiento sobre esta patología ha llevado a centrar el tratamiento en fármacos antiinflamatorios. Se cree que reduciendo la inflamación, disminuye de forma sustancial los síntomas del ojo seco y se reducen los problemas de visión. Por ello, se ha planteado la incorporación de ciclosporina A, mediante su unión a la superficie de la lente. De esta forma se han conseguido tiempos de liberación de 14 días y de 1 mes (si se incluye en la lente un 20% de vitamina E)¹⁵.

Estos fármacos no sólo podrían utilizarse en esta patología, sino que serían útiles en el ojo seco inducido por el uso de lentes de contacto y tras la cirugía corneal (ya que el ácido hialurónico ha demostrado tener propiedades cicatrizantes).

GLAUCOMA

El glaucoma es un grupo de neuropatías progresivas ópticas caracterizadas por el daño al nervio óptico. Si no es tratada puede causar pérdida de visión. El factor de riesgo más importante en el desarrollo de esta enfermedad es la presión intraocular (PIO) elevada. Por ello, el tratamiento más común es la administración de fármacos que la mantengan en niveles adecuados. Para ello se utilizan distintas clases de fármacos, como análogos de prostaglandina, antagonistas beta-adrenérgicos, inhibidores de la anhidrasa carbónica y agonistas alfa2-adrenérgicos⁵.

Se han realizado estudios sobre impresión molecular de inhibidores de anhidrasa carbónica, como la acetazolamida o etoxolamida. Estudios *in vivo* han demostrado que estas lentes pueden liberar el fármaco de forma constante durante 2 semanas¹⁶.

También ha sido estudiada la posibilidad de administrar timolol (antagonista beta-adrenérgico) mediante lentes de contacto. En este caso, la estrategia más exitosa ha sido la de incluir el fármaco en lentes con barrera de vitamina E. Los resultados indicaron que la eficacia era la misma que la de las gotas oftálmicas pero con un tercio de la dosis, lo que indicaba una mayor biodisponibilidad. Esta disminución de la dosis terapéutica es muy importante en este caso, ya que permite disminuir los efectos secundarios sistémicos causados por el fármaco¹⁷.

Estos estudios se llevaron a cabo utilizando modelos animales de perro o de conejo. Sólo se ha realizado un estudio con humanos y con un reducido número de participantes (3 pacientes con glaucoma)¹⁷. Aunque los resultados del mismo fueron positivos, ya que igualaban la eficacia de las gotas oftálmicas, es necesario continuar los estudios con un número mayor de pacientes para que las lentes puedan comenzar a comercializarse.

CONCLUSIONES

Las principales conclusiones a las que se han llegado con el presente trabajo de fin de grado son:

- 1) El uso de las lentes de contacto como sistema de liberación controlada de fármacos ha sido probado con éxito como potencialmente útil, principalmente por el aumento de la biodisponibilidad de los fármacos cuando se administran de esta manera (aproximadamente un 50% en comparación con el 1-2% correspondiente a las gotas oftálmicas).
- 2) El desarrollo de nuevos materiales, en paralelo a la profundización en el estudio de los materiales ya utilizados en las lentes de contacto comerciales, ha permitido una mejora de las características de estos productos y una mayor facilidad para la experimentación con ellos.
- 3) En los últimos 10 años, se han llevado a cabo numerosos estudios que han contribuido al impulso del desarrollo farmacotécnico en el campo de la administración tópica ocular. Entre otros, los más destacados han sido los impulsores de las estrategias de impresión molecular, la dispersión de fármacos a través de barreras de vitamina E o la utilización de nanopartículas.
- 4) Sin embargo, todas las estrategias desarrolladas tienen desventajas, por lo que es absolutamente necesaria una optimización de las diferentes aproximaciones, así como una continuación de la investigación en esta parcela del conocimiento para conseguir implementar el tratamiento en el mayor número de patologías posible con la máxima seguridad, calidad y eficacia.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Urtti A. Challenges and obstacles of ocular pharmacokinetics and drug delivery. *Advanced Drug Delivery Reviews*. 2006;58(11):1131-1135.
2. Nakhband A, Barar J. Impacts of nanomedicines in ocular pharmacotherapy. *Bioimpacts*. 2011;1 (1):7-22.
3. Guzman-Aranguez A, Colligris B, Pintor J. Contact Lenses: Promising Devices for Ocular Drug Delivery. *Journal of Ocular Pharmacology and Therapeutics*. 2013;29(2):189-199.
4. Dixon P, Shafor C, Gause S, Hsu K, Powell K, Chauhan A. Therapeutic contact lenses: a patent review. *Expert Opinion on Therapeutic Patents*. 2015;25(10):1117-1129.
5. Bengani L, Hsu K, Gause S, Chauhan A. Contact lenses as a platform for ocular drug delivery. *Expert Opinion on Drug Delivery*. 2013;10(11):1483-1496.
6. Li C, Chauhan A. Modeling Ophthalmic Drug Delivery by Soaked Contact Lenses. *Industrial & Engineering Chemistry Research*. 2006;45(10):3718-3734.
8. Sellergren B, Allender C. Molecularly imprinted polymers: A bridge to advanced drug delivery. *Advanced Drug Delivery Reviews*. 2005;57(12):1733-1741.
7. Peng C, Kim J, Chauhan A. Extended delivery of hydrophilic drugs from silicone-hydrogel contact lenses containing Vitamin E diffusion barriers. *Biomaterials*. 2010;31(14):4032-4047.
9. Herrero-Vanrell R, Vicario de la Torre M, Andrés-Guerrero V, Barbosa-Alfaro D, Molina-Martínez I, Bravo-Osuna I. Nano and microtechnologies for ophthalmic administration, an overview. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*. 2013;23(2):75-102.
10. Garhwal R, Shady S, Ellis E, Ellis J, Leahy C, McCarthy S et al. Sustained Ocular Delivery of Ciprofloxacin Using Nanospheres and Conventional Contact Lens Materials. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 2012;53(3):1341.
11. Schultz C, Morck D. Contact lenses as a drug delivery device for epidermal growth factor in the treatment of ocular wounds. *Clinical and Experimental Optometry*. 2010;93(2):61-65.

12. Soluri A, Hui A, Jones L. Delivery of Ketotifen Fumarate by Commercial Contact Lens Materials. *Optometry and Vision Science*. 2012;89(8):1140-1149.
13. Scheuer C, Fridman K, Barniak V, Burke S, Venkatesh S. Retention of conditioning agent hyaluronan on hydrogel contact lenses. *Contact Lens and Anterior Eye*. 2010;33:S2-S6.
14. Pitt W, Jack D, Zhao Y, Nelson J, Pruitt J. Loading and Release of a Phospholipid From Contact Lenses. *Optometry and Vision Science*. 2011;88(4):502-506.
15. Peng C, Chauhan A. Extended cyclosporine delivery by silicone–hydrogel contact lenses. *Journal of Controlled Release*. 2011;154(3):267-274.
16. Ribeiro A, Veiga F, Santos D, Torres-Labandeira J, Concheiro A, Alvarez-Lorenzo C. Bioinspired Imprinted PHEMA-Hydrogels for Ocular Delivery of Carbonic Anhydrase Inhibitor Drugs. *Biomacromolecules*. 2011;12(3):701-709.
17. Hsu K, Carbia B, Plummer C, Chauhan A. Dual drug delivery from vitamin E loaded contact lenses for glaucoma therapy. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. 2015;94:312-321.