



Facultade de Óptica e Optometría

Traballo de  
**Fin de Grao**

Presentado na  
Facultade de Óptica e Optometría da  
Universidade de Santiago de Compostela para  
a obtención do Grao en Óptica e Optometría

Lentes de contacto  
brandas como  
sistemas de  
administración de  
fármacos

Tamara Pereiro Vidal

**Grao en Óptica e Optometría**  
Curso Académico: 2023-2024

Titor: Hugo Pena Verdeal  
Cotitora: Verónica Noya Padín

## Resumo

Neste traballo preséntanse as lentes de contacto brandas (SCL, do seu termo en inglés *Soft Contact Lenses*) como sistemas liberadores de fármacos, propoñéndoas unha alternativa á administración de gotas oftálmicas para o tratamento de enfermidades oculares.

A pesar de que as gotas oftálmicas representan o 95% do mercado de fármacos oculares, sofren diversas limitacións, destacando principalmente a baixa dispoñibilidade causada polo reducido tempo de residencia ocular. Para superar estas limitacións e manter niveis terapéuticos adecuados durante un período de tempo máis longo propuxéronse as lentes de contacto brandas de administración de fármacos (DDSCL, do seu termo en inglés *Drug Delivery Soft Contact Lenses*). As vantaxes do uso de SCL fronte ó emprego de gotas oftálmicas son notorias: ofrecen a posibilidade de personalizar a dose de fármaco, a dosificación é máis precisa e permiten a redución da dose que atenúa a absorción sistémica, o que provoca unha redución do risco de efectos adversos colaterais, entre outros.

O atractivo das DDSCL deu lugar a numerosos estudos de investigación que desenvolveron sistemas cunha alta capacidade de carga de fármacos e unha liberación equilibrada e controlada destes. Realizarase unha revisión de diversos destes estudos, destacando as posibles variacións das características químicas e físicas que poden presentar as DDSCL e a súa relevancia no tratamento de diversas enfermidades oculares, como glaucoma ou diabetes. Ademais, expoñerase unha tendencia máis recente como son as Lentes de Contacto (LC) intelixentes, unha versión máis innovadora das DDSCL que permiten axustar a dose do fármaco liberado en función dos cambios fisiolóxicos detectados por elas mesmas.

Este traballo consta de 6710 palabras.

# Índice de Contidos

1. <u>Introdución</u>	9
2. <u>Caracterización de lentes de contacto brandas cargadas de produtos farmacéuticos:</u>	16
2.1. <u>Caracterización química de lentes de contacto brandas cargadas de produtos farmacéuticos</u>	16
2.1.1. <u>Transparencia óptica</u>	17
2.1.2. <u>Contido de auga en equilibrio</u>	18
2.1.3. <u>Índice de refracción</u>	18
2.1.4. <u>Permeabilidade ó osíxeno</u>	19
2.1.5. <u>Permeabilidade fluída e iónica</u>	19
2.1.6. <u>Temperatura de transición vítrea</u>	20
2.2. <u>Caracterización física de lentes de contacto brandas cargadas de produtos farmacéuticos</u>	20
2.2.1. <u>Humectabilidade</u>	20
2.2.2. <u>Caracterización morfolóxica</u>	21
2.2.3. <u>Resistencia á tracción</u>	22
2.2.4. <u>Propiedades tribolóxicas</u>	23

3. <u>Lentes de contacto brandas como sistemas de liberación controlada de fármacos no tratamento oftálmico</u>	24
3.1. <u>Glaucoma</u>	25
3.2. <u>Alerxias oculares</u>	27
3.3. <u>Infeccións bacterianas na córnea</u>	28
3.4. <u>Enfermidades fúnxicas</u>	28
3.5. <u>Enfermidades víricas</u>	28
3.6. <u>Enfermidades inflamatorias e autoinmunes</u>	29
3.7. <u>Diabetes</u>	30
4. <u>Lentes de contacto intelixentes para o tratamento de enfermidades oculares</u>	32
5. <u>Conclusións</u>	35

## Glosario de acrónimos

- AC: Ángulo de Contacto
- ACV: Aciclovir
- AFM: Microscopía de Forza Atómica (do termo en inglés *Atomic Force Microscope*)
- ALA: Ácido  $\alpha$ -lipoico
- $\beta$ -CD:  $\beta$ -ciclodextrina
- CoF: Coeficiente de Fricción
- CyA: Ciclosporina A
- DDS: Sistema Administración de Fármacos (do termo en inglés *Drug Delivery System*)
- DDSCL: Lentes de Contacto Brandas de Administración de Fármacos (do termo en inglés *Drug Delivery Soft Contact Lenses*)
- DK: Permeabilidade ó Osíxeno
- DMAE: Dexeneración Macular Asociada á Idade (do termo en castelán *Degeneración Macular asociada a la Edad*)
- EWC: Contido de Auga en Equilibrio (do termo en inglés *Equilibrium Water Content*)
- HPMC: Hidroxipropilmetilcelulosa

- IR: Índice de Refracción
- LC: Lentes de Contacto
- MAA: Ácido Metacrílico (do termo en inglés *Methacrylic Acid*)
- OMS: Organización Mundial da Saúde
- PIO: Presión Intraocular
- SCL: Lentes de Contacto Brandas (do termo en inglés *Soft Contact Lenses*)
- SEM: Microscopía Electrónica de Barrido (do termo en inglés *Scanning Electron Microscope*)
- TEM: Microscopía Electrónica de Transmisión (do termo en inglés *Transmission Electron Microscope*)
- Tg: Transición Vítreo
- VACV: Valaciclovir
- VHS: Virus de Herpes Simple

# Índice de táboas

<u>Táboa 1</u>	12
<u>Táboa 2</u>	14
<u>Táboa 3</u>	15
<u>Táboa 4</u>	15
<u>Táboa 5</u>	17
<u>Táboa 6</u>	35

# Índice de imaxes

<u>Imaxe 1</u>	10
<u>Imaxe 2</u>	12
<u>Imaxe 3</u>	20
<u>Imaxe 4</u>	22
<u>Imaxe 5</u>	22
<u>Imaxe 6</u>	26
<u>Imaxe 7</u>	26
<u>Imaxe 8</u>	27
<u>Imaxe 9</u>	29
<u>Imaxe 10</u>	30
<u>Imaxe 11</u>	31
<u>Imaxe 12</u>	33

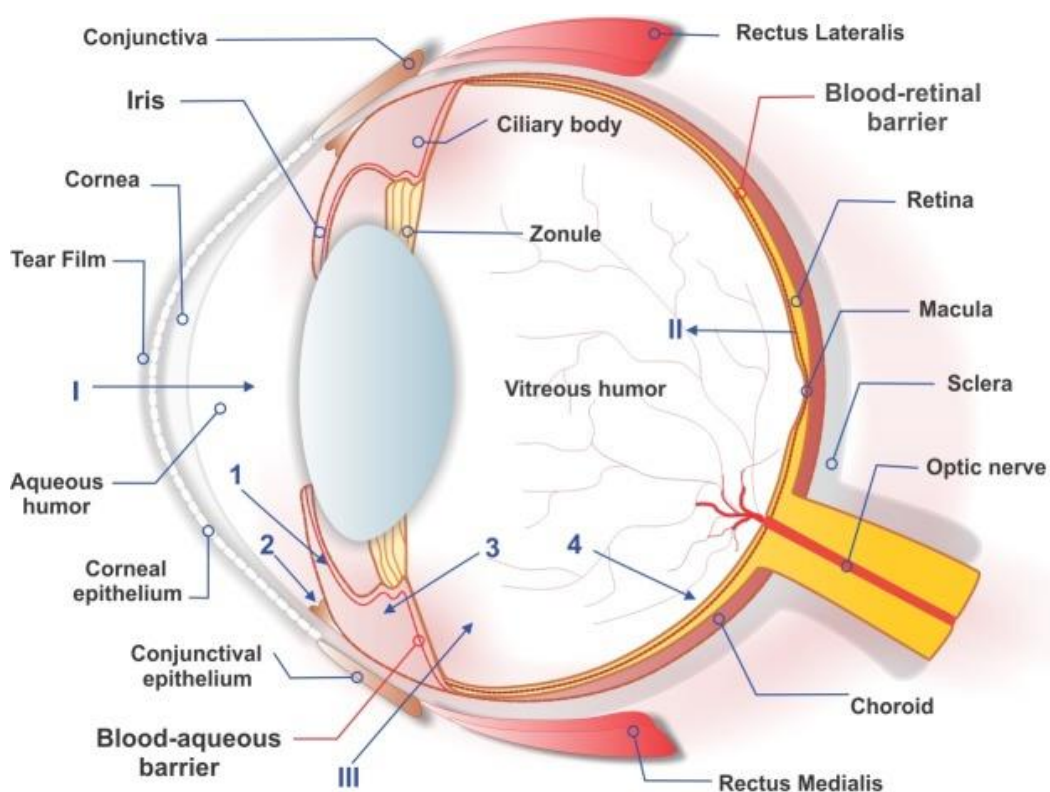
# 1. Introducción

O olho humano é un órgano complexo con intrincadas barreiras anatómicas e fisiolóxicas. O segmento anterior do olho está formado pola córnea, a conxuntiva, o humor acuoso, o iris, o corpo ciliar e o cristalino (1). O segmento posterior está formado principalmente polo humor vítreo, a retina, a coroides e o nervio óptico (1). As enfermidades máis comúns que afectan ó segmento anterior do olho son o síndrome do olho seco, o glaucoma, a conxuntivite alérxica, a uveíte anterior e as cataratas. As enfermidades máis destacadas que afectan ó segmento posterior do olho son a Dexeneración Macular Asociada á Idade (DMAE), a retinopatía diabética, o edema macular, a vitreorretinopatía proliferativa, a uveíte posterior e o citomegalovirus (2).

Segundo a Organización Mundial da Saúde (OMS), hai aproximadamente 2200 millóns de persoas con deterioro da visión. Polo menos 1000 millóns destes casos poderíanse evitar. As principais afeccións que causan o deterioro da visión distante son: cataratas (94 millóns), erros de refracción (88,4 millóns), DMAE (8 millóns), glaucoma (7,7 millóns) e retinopatía diabética (3,9 millóns) (Cegueira y discapacidad visual (who.int)). Estas preocupantes estatísticas mostran a necesidade de explorar mellores estratexias de administración de fármacos para terapias oculares (1).

A administración de fármacos pódese realizar de diversas formas: gotas oftálmicas, pomadas oftálmicas, polvos oftálmicos, suspensións oftálmicas, emulsións oftálmicas, xeles oftálmicos, solucións de formación en xel, enxertos oculares e Lentes de Contacto (LC) cargadas de fármacos (3). As gotas oftálmicas representan o 95% do mercado de fármacos oculares. Empréganse para administrar fármacos no segmento anterior do olho (4). Non obstante, a súa principal limitación é a súa baixa biodisponibilidade; < 1-3% do fármaco retense no olho cun tempo de residencia de 1-5 minutos (3). Polo tanto, a miúdo prescríbense gotas oftálmicas de administración frecuente e de alta potencia. Isto pode provocar efectos secundarios, o que á súa vez conduce a un cumprimento deficiente por parte do paciente (5).

Ademais, as numerosas limitacións anatómicas, como o epitelio corneal e as barreiras hemato-acuosa e hemato-retiniana, dificultan a correcta e profunda permeabilidade ocular do fármaco (6) (Imaxe 1). Tamén se deben ter en conta os factores fisiolóxicos, como a drenaxe nasolacrimon e o pestanexo, xa que só un máximo do 5% da dose de fármaco contida nas gotas oftálmicas chega ós tecidos oculares máis profundos, mentres que a dose residual pérdese debido á drenaxe lacrimal e á absorción a través da conxuntiva do ollo (7). En consecuencia, o tempo de residencia da concentración necesaria do fármaco na córnea é ineficiente, o que provoca efectos secundarios graves (8).



Imaxe 1. Ilustración esquemática de estruturas e barreiras oculares. O principal obstáculo fisiolóxico contra os fármacos instilados topicamente é a película lacrimal (9). I) A córnea é a principal vía de transporte do fármaco cara á cámara anterior. II) O epitelio pigmentario da retina e o endotelio capilar da retina son as principais barreiras contra os fármacos administrados sistemicamente. III) A inxección vítrea é unha estratexia invasora para chegar ó vítreo. Os fármacos administrados poden ser conducidos fóra da cámara anterior por fluxo sanguíneo venoso despois da difusión a través da superficie do iris (1) ou por saída de humor acuoso (2). Os fármacos poden ser eliminados da cavidade vítrea a través da difusión na cámara anterior (3), ou pola barreira hematorretiniana (4)

Co fin de manter niveis terapéuticos adecuados durante un período de tempo máis longo, recentemente propuxéronse sistemas innovadores de administración de fármacos oftálmicos para superar as limitacións asociadas coas formulacións convencionais (8). Actualmente, a ferramenta máis prometedora é a incorporación de principios activos nas Lentes de Contacto Brandas (SCL, do seu termo en inglés *Soft Contact Lenses*) (5, 10).

As LC poden ser ríxidas ou brandas segundo o seu módulo de elasticidade. As LC ríxidas non son adecuadas para a administración prolongada de fármacos xa que son pouco permeables á humidade e debido á súa rixidez son incómodas para os usuarios, ata o punto de requirir un período de adaptación. Pola contra, as SCL son sinxelas de empregar e ben toleradas, o que as fai adecuadas como portadoras de fármacos (11).

Os principais obxectivos para o desenvolvemento de SCL como sistemas de liberación controlada de fármacos son:

- Aumentar a eficiencia da administración de fármacos.
- Mellorar o cumprimento do paciente e reducir os efectos secundarios sistémicos indesezables, especialmente en enfermidades crónicas como o glaucoma e o ollo seco.
- Mellorar a tolerancia ás SCL, especialmente en pacientes afectados polo síndrome do ollo seco e alerxias oculares.
- Diseñar “LC de vendaxe” modificadas con axentes antimicrobianos e antiinflamatorios para o tratamento da cicatrización de feridas corneais (12).

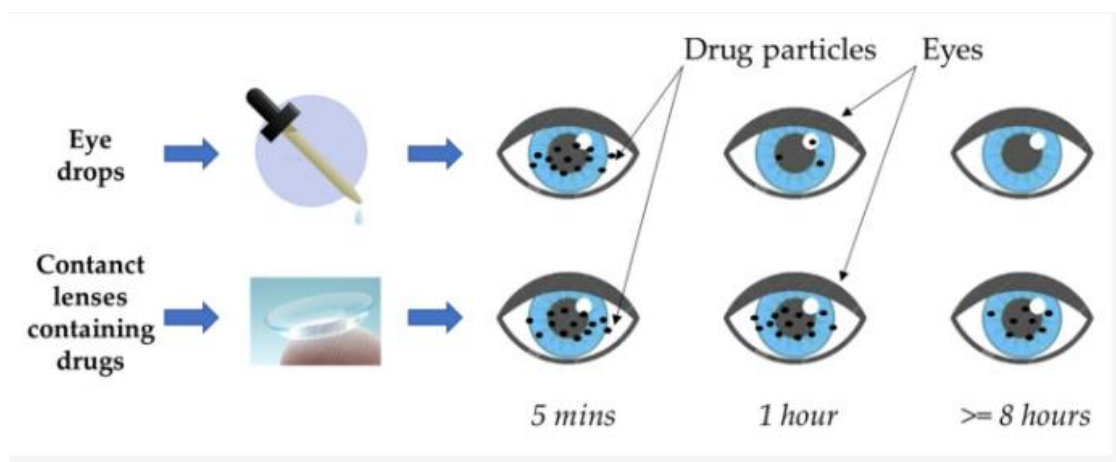
As vantaxes do uso de SCL fronte ó emprego de gotas oftálmicas son notarias. Non obstante tamén debemos destacar algunha desvantaxe (Táboa 1).

Vantaxes	Corrección simultánea de erros refractivos e liberación de fármacos
	Mellora do cumprimento por parte do paciente de réximes de dosificación frecuente e complexos
	Posibilidade de personalizar a dose de fármaco
	Dosificación precisa
	Liberación sostida
	Non se producen flutuacións bruscas nos niveis do fármaco
	Aumento da penetración na córnea
	Mellora notable da resposta farmacolóxica
	Redución da dose do fármaco
	Doses máis baixas atenúan a absorción sistémica a través do sistema conxuntivo ou nasolacrimal
	Redución do risco de efectos adversos colaterais
	Viabilidade da incorporación de varias substancias activas

Desvantaxes	Risco de síntomas de olho seco
	Posibilidade de infección cando se aplica incorrectamente
	Posibles dificultades do paciente para a súa manipulación
	Formación de biopelículas de bacterias comúns nas SCL pode cambiar a taxa de liberación do fármaco
	Preocupación sobre cambios puntuais nas propiedades de SCL
	Incerteza do custo

Táboa 1. Vantaxes e desvantaxes do uso de SCL fronte gotas oftálmicas (2). SCL = Lentes de contacto brandas

As SCL están separadas da córnea por unha fina capa de líquido, a película lacrimal posterior á lente. Este líquido non se encontra totalmente mesturado co resto da película lacrimal ocular. O tempo de mestura co líquido lacrimal externo que recobre a superficie externa da SCL estímase en aproximadamente 30 minutos (12). Por este motivo, os fármacos oftálmicos liberados polas SCL poden permanecer na superficie corneal durante polo menos 30 minutos. Isto é aproximadamente 15 veces máis longo en comparación cas gotas oftálmicas (13) (*Imaxe 2*). O tempo de contacto prolongado do fármaco coa córnea pode aumentar a súa biodispoñibilidade ata un 50% en comparación coa eficacia do 1-5% das gotas oftálmicas. Ademais, a mellora da biodispoñibilidade implica unha menor cantidade de fármaco na circulación sistémica, o que reduce o risco de posibles efectos secundarios (12).



Imaxe 2. Representación esquemática do tempo de liberación do fármaco para SCL e formulación tópica convencional (12)

O atractivo das lentes de contacto brandas de administración de fármacos (DDSCL, do seu termo en inglés *Drug Delivery Soft Contact Lenses*) como reservorios de fármacos oftálmicos deu lugar a numerosos estudos que desenvolveron sistemas cunha alta capacidade de carga de fármacos e unha liberación equilibrada e controlada de fármacos (14-16).

Este traballo ten como principal obxectivo realizar unha revisión sobre o estado actual das DDSCL. Para isto, os obxectivos secundarios son: enumerar as principais variacións das características químicas e físicas que poden presentar as DDSCL e revisar os principais estudos e a súa relevancia no tratamento de diversas enfermidades oculares, como glaucoma ou diabetes. Ademais, expoñerase unha tendencia máis recente como son as LC intelixentes, unha versión máis innovadora das DDSCL que permiten axustar a dose do fármaco liberado en función dos cambios fisiolóxicos detectados por elas mesmas.

## Planificación

Este traballo realizarase no período comprendido entre o 1 de outubro de 2023 e o 25 de xaneiro de 2024, manténdose unha reunión cos titores ao comezo do dito período, e establecéndose posteriormente contactos continuos a través do correo electrónico. A continuación, axúntase unha táboa coa planificación temporal do traballo. Foi escollido mediante asignación directa debido ao interese persoal no tema (Táboa 2).

Tarefa	Setembro	Outubro	Novembro	Decembro	Xaneiro
Elección tema					
Definición do obxectivo xeral TFG					
Recompilación de información: Primeira parte					
Definición obxectivos secundarios					
Elaboración esquema inicial do traballo					
Recompilación de información: Segunda parte					
Redacción					
Envío de partes para corrección e orientación					
Envío borrador final					
Presentación: deseño e preparación					

Táboa 2. Planificación temporal do traballo

Entre os criterios de inclusión e exclusión empregados no desenvolvemento do traballo destacan: (Táboa 3)

<b>Criterios de inclusión</b>	<i>Artigos actuais (dos últimos 15 anos)</i>
	<i>Disponibles en inglés, español ou galego</i>
<b>Criterios de exclusión</b>	<i>Non cumprir os criterios de inclusión</i>
	<i>Abstract ou texto completo non dispoñible</i>

Táboa 3. Criterios de inclusión e exclusión empregados no desenvolvemento do traballo

As bases de datos empregadas foron Google Scholar e Pubmed, principalmente esta última. Ademais, tamén predominan referencias cruzadas. Os criterios de busca utilizados foron os seguintes: (Táboa 4).

<b>PubMed</b>		
<b>Busca</b>	<b>Resultados totais (seleccionados)</b>	<b>Anos</b>
<i>Ophthalmic drug delivery systems</i>	1.151 (1)	2014-2024
<i>Ocular drug delivery systems</i>	990 (1)	2014-2024
<i>Drug Contact lenses delivery systems</i>	92 (8)	2014-2024
<i>[Contact lenses] AND [transparency]</i>	57 (2)	2014-2024
<i>[Eye diseases] AND [drug contact lenses delivery systems]</i>	43 (4)	2014-2024
<i>[Chemical characterization] AND [drug contact lenses delivery systems]</i>	39 (3)	2014-2024
<i>[Drug administration] AND [soft contact lenses]</i>	26 (2)	2014-2024
<i>[Ocular barriers] AND [drug contact lenses delivery systems]</i>	20 (1)	2014-2024
<i>[Physical properties] AND [drug delivery lenses delivery systems]</i>	14 (2)	2014-2024
<i>[Ocular disorders] AND [drug contact lenses delivery systems]</i>	13 (2)	2014-2024
<i>[ISO standars] AND [soft contact lenses]</i>	7 (1)	2014-2024
<i>[QOL] AND [glaucoma] AND [eye drops]</i>	4 (1)	2014-2024

Táboa 4. Criterios de busca empregados no traballo

## 2. Caracterización de lentes de contacto brandas cargadas de produtos farmacéuticos

As SCL son produtos médicos que deben cumprir unha serie de requisitos establecidos. Ademais, é fundamental que posúan propiedades específicas tanto físicas como químicas, xa que estas características xogan un papel fundamental no seu deseño e no seu uso para a administración de produtos farmacéuticos (4).

### 2.1. Caracterización química de lentes de contacto brandas cargadas de produtos farmacéuticos

A caracterización química é fundamental para garantir a calidade, seguridade e compatibilidade das SCL cos ollos, así como para cumprir os requisitos normativos e sanitarios (17).

<b>Propiedade da lente</b>	<b>Tolerancia</b>
<i>Transmitancia espectral na zona visible</i>	$\pm 5\%$ absoluto (valor control)
<i>Índice de refracción</i>	$\pm 0,005$ absoluto (valor control)
<i>Contido de auga en equilibrio</i>	$\pm 2\%$ absoluto (valor control)
<i>Permeabilidade ó osíxeno</i>	$\pm 20\%$ absoluto (valor control)

---

Táboa 5. Tolerancias para algunhas das propiedades críticas das SCL segundo a norma ISO 18369-2:2017 (18)

---

### 2.1.1. Transparencia óptica

Un dos parámetros esenciais nas SCL é a súa transparencia óptica (18). Esta propiedade de transmitancia espectral é especialmente importante para o rendemento visual e exprésase como a porcentaxe de transmisión do espectro electromagnético visible (17). De acordo cun estudo realizado por Efron *et al.* (19), para que un material de hidroxel sexa útil como material para SCL, debe poder transmitir máis do 90% da luz no espectro visible.

Demostrouse que as DDSCL poden liberar o fármaco a un ritmo prolongado adaptando a concentración deste xa que o fármaco ao superar o límite de solubilidade forma partículas. Sen embargo, estas partículas poderían reducir potencialmente o comportamento transparente, o que a postula como unha das principais limitacións das DDSCL (20). Para determinar a transparencia óptica das DDSCL médronse espectros de transmitancia en diversos estudos (20-23). Estes estudos demostraron que a transparencia óptica vese afectada tanto pola concentración do fármaco e o tamaño dos liposomas como pola técnica coa que foron preparadas (20-23). Kapoor *et al.* (20) investigaron o efecto da concentración do fármaco sobre a transparencia de hidroxéis de pHEMA espesos. Os resultados indicaron que a transparencia óptica mantense (>95%) se a carga do fármaco é inferior a 0,4%, próximo ao límite de solubilidade do fármaco en pHEMA. A medida que aumenta a concentración do fármaco, obsérvase que os hidroxéis tórnanse turbios e case opacos, o que resulta nunha redución na transmisión da luz da lente. Paradiso *et al.* (21) realizaron un estudo no que mostrou que unha capa de recubrimento de liposomas sobre un hidroxel non altera substancialmente a súa transparencia óptica (todos os valores obtidos superaron o 90%). Estes resultados obtivéronse debido ao pequeno tamaño dos liposomas, cun tamaño medio de  $103 \pm 8$  nm. A incorporación de nanopartículas podería influír na capacidade da lente para transmitir luz porque as partículas nanométricas poderían difractar e dispersar a luz incidente. A transparencia das DDSCL non estaría afectada se o tamaño das nanopartículas é inferior a 180 nm. Pola contra, demostrouse que as nanopartículas dun tamaño aproximado de 300 nm reduce a transparencia óptica das DDSCL (17).

Como se comentou anteriormente, a técnica coa que foron formuladas as DDSCL tamén determina a transparencia. Nun estudo, Braga *et al.* (22) determinaron que as DDSCL desenvoltas mediante impregnación con disolvente súper crítico mostran uns valores de transmitancia superiores ao 92%. Mentres que Ribeiro *et al.* (23) determinaron que en DDSCL de impresión molecular nas que se incluíu metacrilato de zinc como monómero, a transmitancia era menor. Nesta técnica os monómeros empregados son relevantes, xa que noutros estudos nos que se utilizou a mesma técnica pero distintos monómeros, os valores de transmitancia eran comparables ós das LC convencionais (24).

### 2.1.2. Contido de auga en equilibrio

O Contido de Auga en Equilibrio (EWC, do seu termo en inglés *Equilibrium Water Content*) defínese na norma ISO 18369-4:2017 coma a fracción de masa presente nun material hidratado (%EWC), que se equilibrou completamente a temperatura ambiente (25). Este valor indica a comodidade das SCL e está especialmente relacionado coa deshidratación. A deshidratación das SCL pode provocar diversas complicacións como: cambios nos parámetros do cristalino e cambios na permeabilidade ó osíxeno e na permeabilidade iónica. A cantidade de deshidratación e o tempo para alcanzar o equilibrio están influenciados por varios elementos: o contido máximo de auga do polímero, o espesor da SCL, a temperatura e a humidade relativa e o volume das lágrimas do usuario.

O método estándar para a determinación de EWC na administración ocular de fármacos co uso de SCL é o método gravimétrico. Esta técnica basease na diferenza de peso entre a lente seca despois de retirala do molde e a lente despois de hidratala nunha solución acuosa específica durante un tempo determinado (25).

Autores como Maulvi *et al.* (26) realizaron un estudo no que se examinou o efecto da lonxitude da cadea de surfactante (caprilato de sodio, Tween 20 e Tween 80) e o peso molecular dos copolímeros en bloque (Pluronic F68 e Pluronic F127) sobre a cinética de liberación de DDSCL cargadas de ciclosporina. Ao realizar a carga directa de ciclosporina na DDSCL, observouse que a %EWC diminuíu de forma considerable, dun 88,9% a un 72,9% (estaría fóra da tolerancia ISO para o contido de auga SCL) (Táboa 5). Estes resultados débense á natureza hidrofóbica do fármaco. Ademais, as DDSCL tamén perderon transparencia óptica e apareceron opacas debido á precipitación do fármaco. Non se observaron efectos significativos na %EWC das DDSCL cargadas con fármacos hidrófilos (17).

### 2.1.3. Índice de refracción

A norma ISO 18369-1:2017 determina que “O Índice de refracción (IR) é unha relación entre a velocidade da luz no baleiro e a velocidade desa mesma luz nun material”. Os materiais de hidroxel ideais para o seu emprego na fabricación de SCL deben proporcionar un IR similar ó da córnea (un IR de ~ 1,37). O material de IR máis alto pode permitir unha redución no grosor da SCL e, polo tanto, mellora a comodidade do seu uso. O IR é relevante dende o punto de vista óptico, pero tamén dende o punto de vista fisiolóxico, xa que é un valor medible que evidencia as alteracións no EWC dos polímeros (17). Silva *et al.* (27) investigaron o IR de LC de hidroxel silicona (TRIS/NVP/HEMA) en branco comparándoas co mesmo tipo de LC pero cargadas con sal de diclofenaco sódico. Os valores de IR dos non cargados ( $1,417 \pm 0,020$ ) e os das mostras cargadas ( $1,411 \pm 0,003 - 1,418 \pm 0,001$ ) non mostraron diferenzas estatísticas significativas e os valores encóntranse dentro do rango de tolerancia ISO (Táboa 5).

A pesar de que o IR é unha das propiedades esenciais para avaliar as SCL, non se realizaron estudos intensivos desta propiedade en DDSCL (17).

#### 2.1.4. Permeabilidade ó osíxeno

A maioría do osíxeno da córnea procede da atmosfera. Por este motivo, para manter a integridade corneal e proporcionar unha defensa suficiente contra as infeccións, os materiais das SCL son permeables ao osíxeno debido ao seu alto contido de auga. Como se indica na norma ISO 18369-1:2017, a Permeabilidade ó Osíxeno (Dk) defínese como “o fluxo de osíxeno en condicións específicas a través dun material de LC de espesor unitario cando se somete a unha diferenza de presión unitaria” (17).

Estudouse a Dk dos hidroxéis acrílicos biomiméticos cargados con olopatadina. En comparación cos materiais de hidroxel de control, os hidroxéis cargados con olopatadina non mostraron diferenzas significativas coas outras SCL (17).

En traballos como o de Nasr *et al.* (28) realizáronse medicións da Dk de hidroxéis con e sen carga de fármaco. O hidroxel cargado de fármaco unha Dk de  $28,3 \pm 1,3$  Dk en comparación con  $27,4 \pm 2,2$  para a SCL de control. Como se describe na táboa 5, a tolerancia ISO para a permeabilidade ó osíxeno está dentro do 20% do valor de control, polo que, o valor Dk do hidroxel cargado neste estudo está nun rango aceptable.

#### 2.1.5. Permeabilidade fluída e iónica

Para asegurar a formación dunha capa límite hidrodinámica fluída en SCL é necesario obter unha permeabilidade iónica axeitada. Esta capa diminúe a abrasión directa entre a SCL e o ollo. Só se pode manter un movemento adecuado da SCL cando existe un nivel mínimo de permeabilidade iónica. Esta propiedade é vital xa que permite que a película lacrimal posterior da lente se reforme entre pestanexos e para a eliminación dos desfeitos metabólicos (17).

Investigacións de Maulvi *et al.* (29) demostraron que con un implante de anel cargado de nanopartículas en SCL a permeabilidade iónica diminuía notablemente. Ademais, indicouse que os coeficientes de difusión do fluxo de ións diminuían en presenza de nanopartículas.

A permeabilidade iónica é un parámetro relevante que se relaciona directamente coa comodidade e foi citado en diversos estudos no desenvolvemento de DDSCL. Malia isto, actualmente non existen normas ISO sobre o método de medición e tolerancia desta propiedade (17).

### 2.1.6. Temperatura de transición vítrea

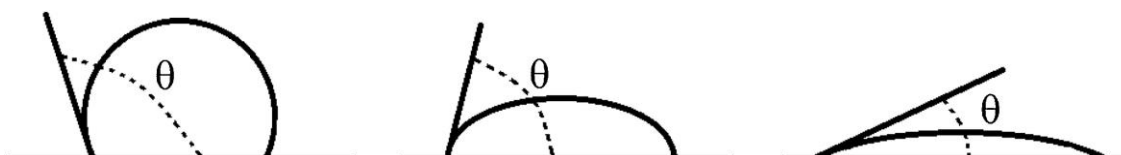
A Transición Vítrea ( $T_g$ ), propiedade inherente dos materiais poliméricos amorfos, é a evidencia macroscópica da transformación do movemento do polímero, que afecta directamente ó rendemento dos materiais. Este fenómeno está relacionado co movemento molecular, polo que, a flexibilidade da cadea molecular, a forza intermolecular, a copolimerización, a mestura e a plastificación son factores internos relevantes que afectan á  $T_g$  dos polímeros de alto peso molecular (30). Diversos estudos demostraron que os materiais e métodos de administración de fármacos non inflúen na  $T_g$ . Por exemplo, a variación de  $T_g$  despois da adición de  $\beta$ -ciclodextrina ( $\beta$ -CD) non foi relevante, o que indica que a adición de  $\beta$ -CD non afectou significativamente ó grao de reticulación do hidroxel ou á rixidez da rede (31). Xiang *et al.* (32) non observaron ningún cambio na  $T_g$  debido á introdución de fármacos cando se empregaron DDSCL para administrar indometacina. Non obstante, a  $T_g$  do hidroxel aumentou ca dose e a concentración do reticulante.

## 2.2. Caracterización física de lentes de contacto brandas cargadas de produtos farmacéuticos

A caracterización física das SCL implica a avaliación e descrición de diversas propiedades que inflúen no seu rendemento e confort.

### 2.2.1. Humectabilidade

O método máis empregado para medir a humectabilidade dunha superficie sólida é determinar o Ángulo de Contacto (AC) (33) (Imaxe 3). Ao avaliar o AC, pódese predicir o comportamento *in vivo* da SCL: canto menor sexa o AC, mellor será a capacidade de humectación do material sobre o substrato e, en consecuencia, maior a estabilidade da película lacrimal estendida sobre a superficie da lente (34). A norma ISO 18369-2:2017 define: “Ángulo de Contacto (AC) está formado pola intersección das tanxentes da interface sólido-líquido-gas comprendidas entre unha LC, un líquido coñecido e aire baixo unhas condicións específicas” (17).



Imaxe 3. Diagrama que mostra o AC ( $\theta$ ) dun líquido nas superficies: os AC máis altos corresponden a unha menor humectabilidade e viceversa (33)

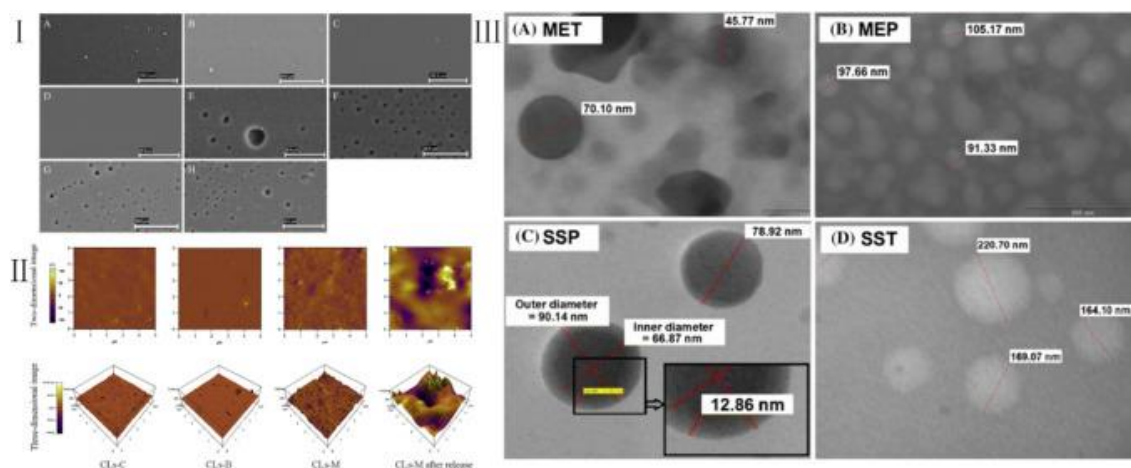
A humectabilidade é un característica de gran relevancia xa que interfere na capacidade de propagación da película lagrimal ao longo da superficie do material, o que pode afectar a propiedade tribolóxica das SCL (17). Nun estudo realizado por Hui *et al.* (35), investigouse o ángulo de contacto de LC de hidroxel silicona liberadores de ciprofloxacino. Observouse unha redución nos valores de AC das SCL impresas en comparación coas SCL de control. Isto indicaría unha maior humectabilidade nas DDSCL cargadas con ciprofloxacino.

Traballos previos de Mehta *et al.* (36) estudaron novos deseños de recubrimento para SCL. Adaptaron unha formulación para modular a liberación de maleato de timolol empregando quitosano. Observaron que ó incorporar partículas sólidas de quitosano, o AC dos materiais probados aumentou.

Esta propiedade está fundamentalmente ligada ca comodidade das SCL. Ademais, a humectabilidade tamén ten un impacto na deposición da SCL. Polo tanto, é esencial determinar con precisión o AC da SCL para poder estudar máis a fondo o impacto dos materiais cargados nas propiedades das DDSCL. A pesar disto, actualmente non existe ningunha norma ISO aceptada para esta característica. Isto pode deberse a que non hai un método estándar para medir a humectabilidade das SCL (gota sésil, burbulla cautiva, placa Wilhelmy e con variacións das anteriores) (17).

### 2.2.2. Caracterización morfolóxica

Estudos previos mostran que aproximadamente o 50% dos usuarios de SCL sentiranse incómodos nalgún momento, o que se asocia coa natureza das SCL empregadas. Non obstante, a razón principal está relacionada coa morfoloxía superficial das SCL (37). As SCL deben ter boas propiedades superficiais, e o tamaño e a suavidade da superficie inflúen na súa comodidade. A morfoloxía e a rugosidade da superficie das DDSCL estudiáronse mediante microscopía electrónica de barrido (SEM, do termo en inglés *Scanning Electron Microscope*), microscopía de forza atómica (AFM, do termo en inglés *Atomic Force Microscope*) ou microscopía electrónica de transmisión (TEM, do termo en inglés *Transmission Electron Microscope*). Non obstante, de acordo coas normas ISO, as SCL tamén se poden estudar utilizando contornos de borde e comparadores. Os estudos relacionados son escasos (30) (Imaxe 4).

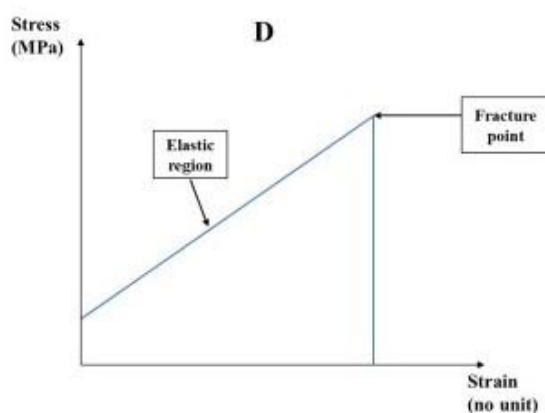


Imaxe 4. (I) Empregouse SEM para observar os cambios superficiais da mestura de monómeros cando se incorporaron diferentes proporcións de auga. (II) Utilizouse AFM para analizar a rugosidade da superficie de SCL en branco, cargadas e liberadas. (III) TEM empregouse para medir diferentes nanopartículas co obxectivo de determinar a súa idoneidade para unirse á SCL (30)

### 2.2.3. Resistencia á tracción

As tensións nos materiais das SCL poden ser causadas por varios factores, como a aplicación repetida, extracción da lente ou movemento ocular. Isto pode afectar o rendemento clínico, como o movemento ocular, a humectabilidade e a adaptación, polo tanto, á comodidade dos pacientes e potencialmente provocar lesións oculares (17).

A tensión, tamén coñecida como resistencia á tracción, é unha das propiedades mecánicas en SCL máis avaliadas. Unha proba de resistencia á tracción típica debe dar tres resultados: módulo de tracción (módulo de Young), resistencia á tracción e alargamento ata rotura (17) (Imaxe 5).



Imaxe 5. Diagrama de tensión de tracción fronte a deformación dun material cun comportamento elástico ideal (por exemplo, SCL) (17)

Autores como Galante *et al.* (38) investigaron o impacto sobre a resistencia á tracción en mostras antes e despois de ser cargadas con fármaco. Púidose observar que a carga de fármacos causou unha influencia significativa nos valores do módulo de Young dos materiais. As DDSCL en todos os casos proporcionaron un valor de módulo de Young máis alto en comparación coa lente de control. Esta tendencia ilustrou a presenza de interaccións entre fármacos e polímeros.

Traballos previos de Lee *et al.* (39) engadiron nanopartículas de óxido de neodimio a unha lente de hidroxel para mellorar a súa resistencia á tracción. A resistencia á tracción aumentou en aproximadamente un 77,5% coa adición das nanopartículas.

Investigacións de Elshaer *et al.* (40) examinaron o módulo de Young e a resistencia á tracción das SCL antes e despois de ser cargadas con fármaco (prednisolona). En comparación cas lentes de control, nas lentes cargadas con fármaco a elasticidade dada polo módulo de Young non cambiou significativamente.

#### 2.2.4. Propiedades tribolóxicas

Os estudos demostraron que a incomodidade debida ó uso de SCL está relacionada con varios factores, como a sequidade e a absorción de proteínas. As SCL insírense entre a córnea e a pálpebra, o que provoca a alteración da función natural da película lacrimal. Isto provoca cambios na taxa de intercambio de lágrimas e na estabilidade e actividade dos lípidos e proteínas no lubricante en contacto coa superficie do cristalino. Para entender o comportamento tribolóxico do material, determínase o seu Coeficiente de Fricción (CoF), que é a relación das forzas de fricción e normais entre dúas superficies. Polo tanto, a comodidade da SCL pódese predicir en base a datos tribolóxicos *in vitro* (30). O CoF da SCL é relevante para o desenvolvemento e a detección de novos materiais de lentes. A pesar da importancia de determinar as propiedades tribolóxicas das SCL, non existen estudos sobre DDSCL que investigaran o comportamento tribolóxico. Ademais, actualmente non existe unha norma ISO sobre a medición da propiedade tribolóxica (17).

### 3. Lentes de contacto brandas como sistemas de liberación controlada de fármacos no tratamento oftálmico

As enfermidades oculares afectan a unha parte importante da poboación, creando a necesidade dunha ampla variedade de fármacos oftálmicos no mercado. Como se mencionou ó comezo do presente traballo, o seu uso pode ser problemático, polo que estase realizando unha extensa investigación sobre unha formulación que estenda o tempo de residencia e a biodisponibilidade dos fármacos na superficie ocular (14, 41).

As DDSCL son unha opción de tratamento eficaz para unha variedade de disfuncións oculares (14-16, 41), ó proporcionar a liberación oportuna e efectiva de fármacos. O obxectivo destes sistemas é mellorar a biodisponibilidade e a administración local eficiente de fármacos. Así, mellórase o cumprimento dos pacientes e redúcense as doses de fármacos. A posibilidade de cubrir as SCL con axentes humectantes tamén garante unha maior seguridade e comodidade do seu uso. Estes dispositivos poden desempeñar un papel relevante no tratamento de trastornos oftalmolóxicos como: glaucoma, alerxia ocular, infeccións bacterianas, víricas ou fúnxicas, reaccións inflamatorias ou autoinmunes e complicacións oculares derivadas da diabetes (12).

### 3.1. Glaucoma

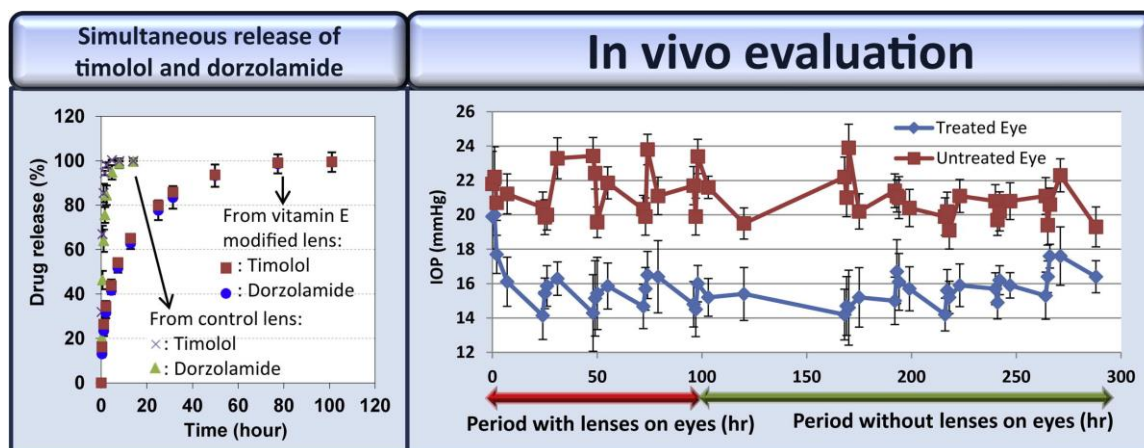
O glaucoma é unha enfermidade crónica que adoita tratarse mediante a administración de gotas oftálmicas de xeito regular. Esta patoloxía afecta principalmente ás persoas maiores, que a miúdo presentan unha capacidade manual reducida, dificultando a administración do tratamento (42). Estes factores aumentan a probabilidade de incumprimento, o que conduce a fracaso terapéutico (12).

Autores como Schultz *et al.* (41) investigaron a liberación de timolol e brimonidina nestes sistemas e observouse un control da Presión Intraocular (PIO) empregando DDSCL solo 30 minutos por día durante 14 días. Os datos obtidos dun número limitado de pacientes suxiren que este sistema de administración de fármacos pode ser un medio factible para controlar a PIO. Ademais, o uso de DDSCL reduce a probabilidade de efectos sistémicos indesexables.

Este sistema tamén se aplicou a novos tratamentos para o glaucoma, como a melatonina e a súa aplicación de análogos para cargalos nas SCL. Logrouse unha liberación equilibrada do fármaco nos primeiros 30 minutos. Comprobouse que as SCL modificadas poden usarse durante tres días consecutivos con unha liberación similar se a SCL se pon a remollo nunha solución do medicamento durante a noite. Isto proporciona novas posibilidades de utilizar solucións como portadoras de fármacos, recargando as SCL cada noite co fármaco seleccionado (43). Recálcase que o emprego de SCL durante só 30 minutos ao día proporciona un control da PIO equivalente ó uso regular de gotas oftálmicas. Pola contra, ningún estudo demostrou unha liberación sostida de fármaco significativa superior a 3 horas, o que implica a necesidade de desenvolver SCL modificadas con mellores parámetros (12).

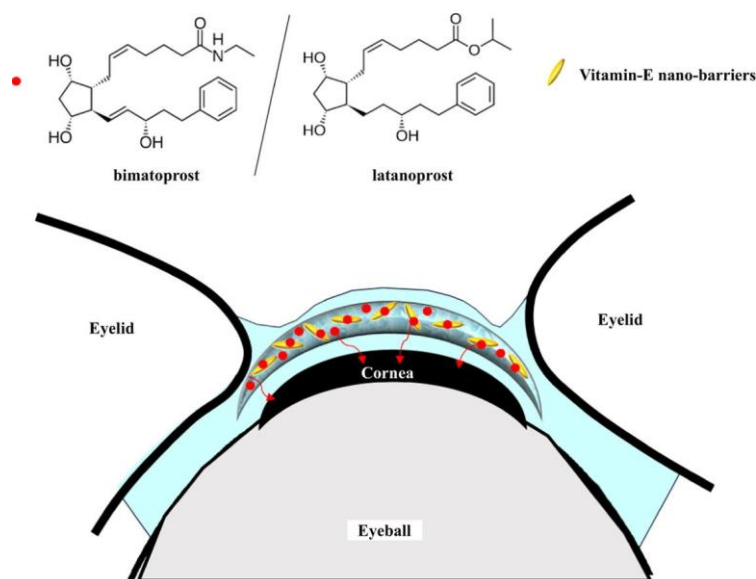
Estudos previos demostraron que a adición de vitamina E á matriz de hidroxel crea unha barreira de difusión biocompatible que prolonga a liberación do fármaco ao longo do tempo (44). Deste xeito, as DDSCL cargadas con timolol e modificadas con vitamina E mostraron un control da PIO, requirindo só o 20% da dose aplicada en gotas e durou 4 días (45).

Resultados semellantes obtivéronos Hsu *et al.* (46) utilizando timolol, dorzolamida ou unha combinación de ambos. A adición de vitamina E aumentou a liberación de timolol de 1 a 25 horas e de dorzolamida de 2,5 a 36 horas. O control equivalente de PIO foi seis veces superior que o das gotas e durou ata días despois da interrupción do tratamento (Imaxe 6).



Imaxe 6. Resumo gráfico do estudo realizado por Hsu *et al.* (46). Obsérvanse os perfís de liberación de timolol e dorzolamida liberados simultaneamente dende a mesma lente con e sen carga de vitamina E (esquerda) e a comparación dos valores de PIO co tratamento de uso de SCL modificadas con 20% de vitamina E cargadas con timolol e dorzolamida e sen tratamento (dereita)

O mesmo enfoque tamén se empregou con bimatoprost, mostrando unha liberación controlada a doses terapéuticas superiores a dez días (47) (Imaxe 7).



Imaxe 7. Resumo gráfico do estudo realizado por Sekar *et al.* (47). O estudo piloto suxire que as lentes ACUVUE® OASYS® e ACUVUE® TruEye™ cargadas de vitamina E prolongan efectivamente a dinámica do bimatoprost sen afectar o transporte de latanoprost

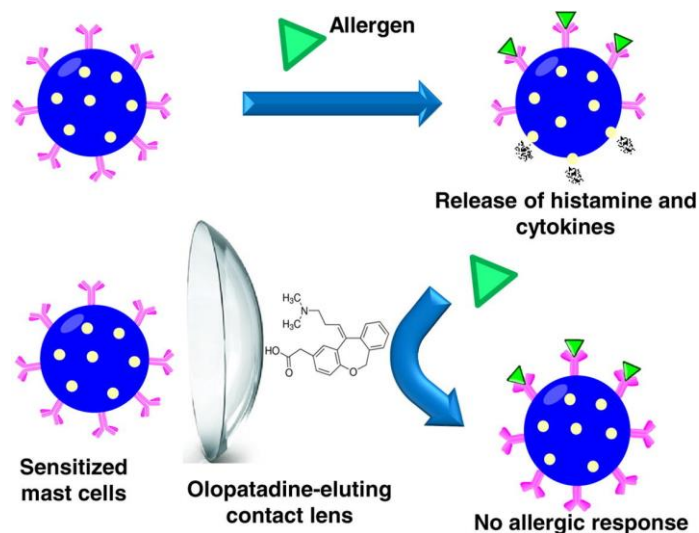
Pola contra, demostráronse algunhas limitacións desta modificación. Mentres que a adición dun antioxidante a un hidroxel de silicona mostrou unha mellora nos parámetros de liberación do fármaco, as lentes pHEMA non mostraron ningunha mellora para timolol ou brimonidina despois de agregar vitamina E (48).

Outros estudos mostraron que a vitamina E pode causar cambios indesexables nas propiedades físicas das SCL e afectar negativamente a difusión de osíxeno e a permeabilidade dos ións. Aínda que hai reducións significativas nas propiedades, non son o suficientemente relevantes para excluír o uso das lentes cargadas de vitamina E para un uso prolongado (44).

## 3.2. Alerxias oculares

A combinación da capacidade das SCL para actuar como unha barrera física contra o antíxeno transportado polo aire e servir como un depósito permanente de antihistamínicos pode mellorar a eficacia do tratamento dalgunhas enfermidades alérxicas oculares (14).

Investigacións de González-Chomón *et al.* (14) desenvolveron DDSCL de afinidade pola olopatadina imitando a composición do receptor H1 natural, para o cal a olopatadina actúa como un antagonista selectivo. Os monómeros funcionais que coinciden cos grupos químicos do receptor e a aplicación da tecnoloxía de impronta molecular deron lugar a hidroxéis capaces de cargar altas cantidades de olopatadina e manter a liberación unha vez en contacto co líquido lacrimal. Estes hidroxéis proporcionan en poucas horas concentracións de olopatadina similares ás dos colirios, pero os niveis poden manterse durante todo un día, demostrando a súa eficacia. As DDSCL cargadas con olopatadina foron capaces de inhibir a liberación de histamina e TNF- $\alpha$  de mastocitos sensibilizados, demostrando a súa potencial aplicación na prevención e tratamento en alerxias oculares (Imaxe 8).



Imaxe 8. Resumo gráfico do estudo realizado por González-Chomón *et al.* (14). As

SCL con afinidade coa olopatadina (imitando a composición do receptor H1) e cargadas coa mesma, mostraron concentracións efectivas comparables aos colirios comerciais nas probas de irritación ocular inhibindo a liberación de histamina e TNF- $\alpha$  dos mastocitos sensibilizados (tratamento da conxuntivite alérxica)

### 3.3. Infeccións bacterianas na córnea

Traballos previos de Malakooti *et al.* (49) propuxeron desenvolver DDSCL para a liberación controlada de péptidos antimicrobianos na superficie ocular. Exploraron a incorporación de monómeros funcionais e a aplicación de técnicas de impronta molecular para dotar a hidroxéis HEMA da capacidade de cargar e manter a liberación de polimixina B e vancomicina. Os hidroxéis cargados con polimixina B mostraron unha boa compatibilidade.

Investigacións de Hui *et al.* (35) desenvolveron un sistema de lentes de liberación lenta de ciprofloxacino utilizando a estratexia de impronta molecular. As avaliacións *in vitro* mostran o potencial destes materiais para liberar cantidades clinicamente relevantes de antibiótico.

### 3.4. Enfermidades fúnxicas

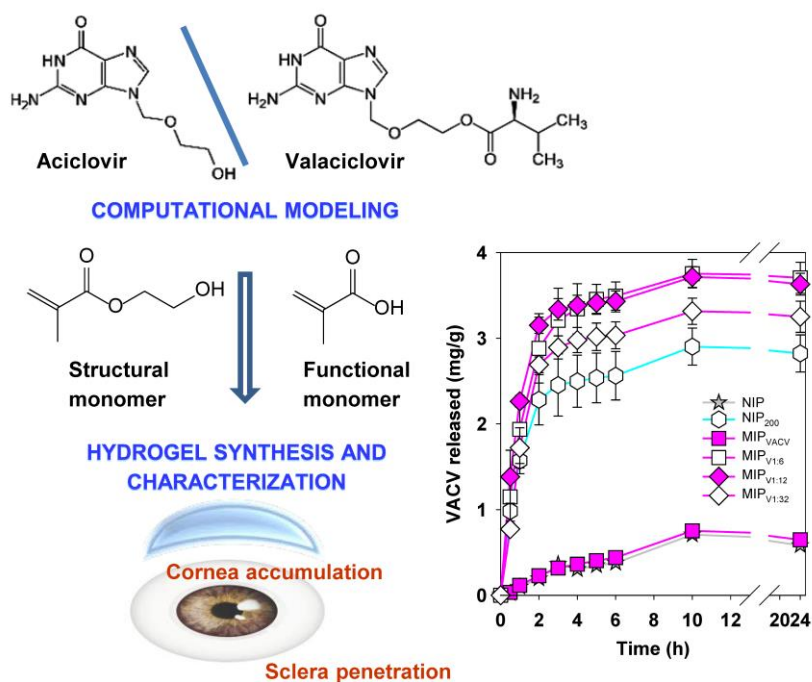
A queratite fúnxica é unha enfermidade que pode conducir a cegueira, é de difícil tratamento debido ó número limitado de medicamentos antifúnxicos aprobados e a esixencia do réxime de dosificación. Polo tanto, o desenvolvemento dunha SCL como plataforma de administración de fármacos antifúnxicos ten o potencial de mellorar o tratamento da queratite fúnxica. Unha SCL pode servir como un reservorio de fármacos para liberar continuamente fármacos á córnea, o tempo que limita a perda de fármacos a través das bágoas, pestanexos, drenaxe e absorción inespecífica.

Desenvolvéronse varios materiais novidosos de SCL, capaces de ampliar os perfís de liberación de fármacos con unha ampla gama de fármacos antifúnxicos que duran dende 8 horas ata 21 días. Pero hai varios factores, como a cinética de liberación de primeiro orde, a eficacia da liberación continua do fármaco, a resistencia microbiana, a toxicidade ocular e as posibles complicacións da inserción dunha SCL nun ollo infectado, que aínda deben abordarse antes de que se poidan realizar aplicacións comerciais (13).

### 3.5. Enfermidades víricas

Unha variedade de enfermidades oculares son causadas por virus, a maioría dos tratamentos baséanse no uso de formulacións sistémicas e gotas oftálmicas. Varela-García *et al.* (50) realizaron un estudo cuxo obxectivo era deseñar LC de hidroxel dotadas de afinidade polo aciclovir (ACV) e o seu profármaco valaciclovir (VACV), fármacos de primeira elección contra a queratite ocular provocada polo Virus do Herpes Simple (VHS), e que poden soste a liberación de doses terapéuticas durante o uso diario. Preparáronse hidroxéis impresos e non impresos con diversos contidos no monómero funcional Ácido Metacrílico (MAA, das súas siglas en inglés *Methacrylic Acid*). En comparación con ACV, a capacidade de cargar VACV foi notablemente

maior debido ás interaccións electrostáticas máis fortes co MAA. As vantaxes da tecnoloxía de impresión evidenciáronse para VACV. Os estudos de permeabilidade a través da córnea e a esclerótica bovina e porcina do fármaco liberado dos hidroxéis revelaron que o VACV acumúlase na córnea e pode atravesar facilmente a esclerótica, o que facilita o tratamento de enfermidades dos segmentos ocular anterior e posterior (Imaxe 9).

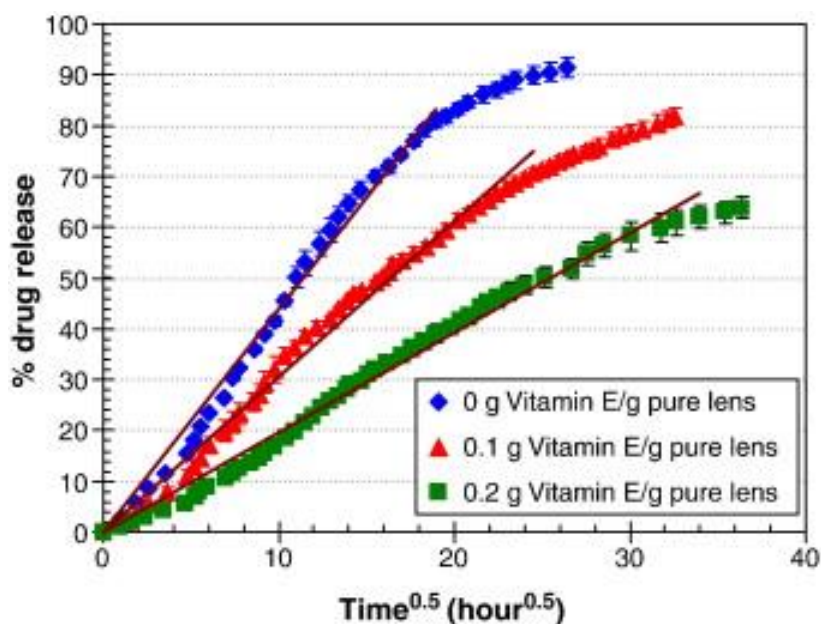


Imaxe 9. Resumo gráfico do estudo realizado por Varela-García *et al.* (50). Este estudo buscou mellorar o tratamento das enfermidades virais dos ollos mediante lentes de contacto de hidroxel con afinidade polo aciclovir (ACV) e o seu profármaco valaciclovir (VACV). Os hidroxéis impresos e non impresos demostraron a capacidade de cargar VACV significativamente máis alto que ACV

### 3.6. Enfermidades inflamatorias e autoinmunes

Autores como White *et al.* (15) deseñaron LC de hidroxel de silicona con impresión molecular para liberar simultaneamente ata catro moléculas da matriz, incluídas a hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), a trehalosa, o ibuprofeno e a prednisolona. Ao axustar a relación entre o monómero funcional e a molécula de confort, demostrouse un alto nivel de control sobre a velocidade de liberación. A HPMC, a trehalosa, o ibuprofeno e a prednisolona liberáronse en concentracións terapéuticamente relevantes. Espérase que as DDSCL conduzan a unha maior eficacia para os pacientes en comparación coas gotas tóxicas, mellorando o cumprimento e mitigando os picos de concentración asociados coas gotas oftálmicas.

Estudios previos de Peng *et al.* (51) probaron LC de hidroxel silicona impregnadas con Ciclosporina A (CyA) para garantir unha administración controlada e sostida do fármaco cunha maior biodisponibilidade. As LC de hidroxel de silicona impregnadas con CyA comparáronse coas LC ACUVUE® de 1 día cargadas con CyA. Demostrouse que as LC de hidroxel teñen un tempo de retención do fármaco máis longo (ata 15 días) debido á maior afinidade de CyA polo xel, o alto peso molecular e o coeficiente de partición moi alto. O tamaño máis grande e a unión máis forte do fármaco ó polímero da LC reducen a difusividade efectiva, o que resulta nun tempo de liberación máis longo. Tamén se probou a incorporación de vitamina E como factor que prolonga o tempo de liberación de CyA a partir de LC de hidroxel. Resultou que a cantidade de CyA absorbida aumentou significativamente. As LC sen vitamina E liberaron o fármaco durante 16 e 46 días e conservaron suficiente permeabilidade ó osíxeno para o seu uso a longo prazo. O tempo de liberación aumenta máis dun mes si se utiliza un suplemento de vitamina E ó 10%. Tamén se demostrou que a inclusión de vitamina E mellora o coeficiente de partición efectivo de CyA (Imaxe 10).



Imaxe 10. Gráfico do % de liberación de CyA por ACUVUE® cargado de vitamina E fronte a raíz cadrada do tempo (51)

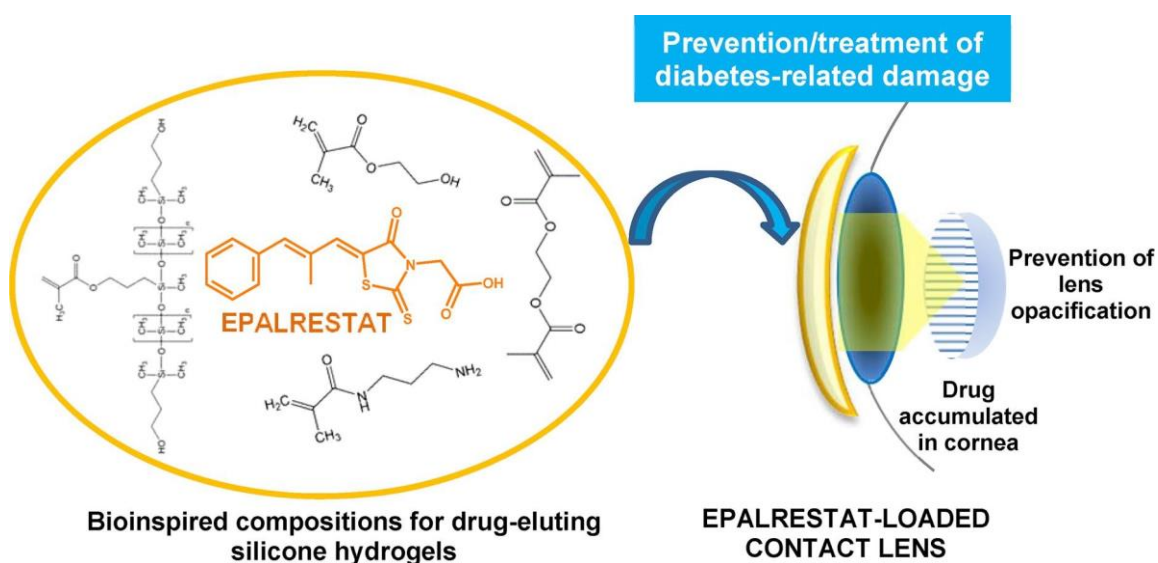
### 3.7. Diabetes

A diabetes é unha enfermidade altamente prevalente e unha das causas relevantes de cegueira (<https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/diabetes>). A afectación das estruturas oculares pode conducir a retinopatía, papilopatía, glaucoma, cataratas e dano corneal, cun maior risco de perda de visión (52).

Investigacións de Álvarez-Rivera *et al.* (52) desenvolveron formulacións baseadas en micelas que poidan mellorar a solubilidade, estabilidade e permeabilidade corneal

do ácido  $\alpha$ -lipoico (ALA). O ALA é un poderoso antioxidante valioso para a prevención e o tratamento de complicacións oftálmicas como a queratopatía diabética e a retinopatía. No estudo observouse que, en comparación con un tensioactivo convencional, Soluplus (copolímero de polivinil caprolactama-acetato de polivinilolietilenglicol) deu lugar a micelas máis pequenas cunha capacidade mellor para solubilizar o ALA. As nanomicelas Soluplus melloraron máis de 10 veces a solubilidade do ALA en comparación coas gotas oftálmicas comúns. A permeabilidade corneal bovina revelou que as nanomicelas de Soluplus aumentaron notablemente a acumulación de ALA na córnea, así como o fluxo de fármaco. Estes resultados sinalan as nanomicelas Soluplus como portadores adecuados de ALA que poidan exhibir un mellor rendemento en comparación coas solucións de gotas oftálmicas dispoñibles.

Noutro estudo, Álvarez-Rivera *et al.* (16) deseñaron DDSCL adecuadas para o tratamento local de patoloxías oculares relacionadas ca diabetes mediante a incorporación de grupos bioinspirados que poidan actuar de forma reversible co epalrestat. As probas de permeabilidade corneal bovina demostraron que o epalrestat liberado polos hidroxéis pode acumularse eficientemente na córnea a pesar de que as concentracións proporcionadas na superficie da córnea foron inferiores ás alcanzadas despois da instilación de gotas oftálmicas concentradas. Os hidroxéis cargados con epalrestat tamén demostraron actividade anticatarata nun modelo *in vitro* de ollo diabético (Imaxe 11).



Imaxe 11. Resumo gráfico do estudo realizado por Álvarez-Rivera *et al.* (16). As DDSCL demostraron propiedades adecuadas para o seu uso, cunha afinidade polo epalrestat dependente do contido de aminopropil metacrilamida, permitindo unha liberación prolongada. As probas de permeabilidade corneal mostraron eficacia na acumulación de epalrestat na córnea, cunha actividade anti-catarata demostrada

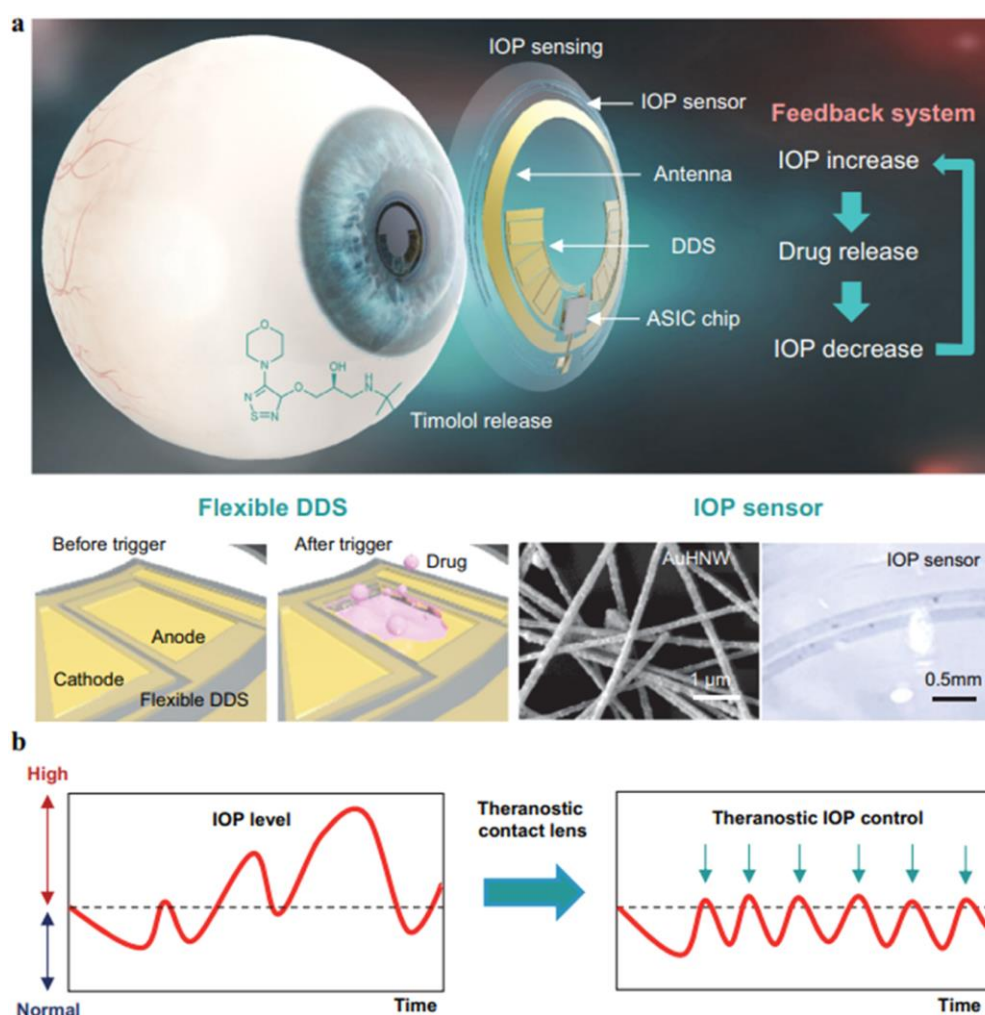
## 4. Lentes de contacto intelixentes para o tratamento de enfermidades oculares

Outra forma de tratamento de enfermidades oculares son as LC intelixentes. As LC intelixentes empregáronse inicialmente para o control de enfermidades, xa que o ollo contén diversos marcadores físicos e químicos que reflexan a condición do corpo e son indicadores de enfermidades. Por exemplo, as LC intelixentes utilizáronse para controlar os niveis de glucosa e PIO (53-55). En comparación cos monitores de glucosa en sangue tradicionais, as LC intelixentes permiten un maior cumprimento por parte do paciente, menos angustia do paciente e unha monitoraxe en tempo real que pode guiar ós pacientes con respecto ós seus medicamentos. O uso da monitoraxe da PIO é beneficioso para pacientes con glaucoma, xa que a PIO é un indicador do glaucoma; polo tanto, os pacientes poden axustar a dose do seu medicamento en función dos cambios na PIO (30). Na actualidade, os datos pódense transferir ós teléfonos intelixentes e as persoas poden velos facilmente (56).

Existe unha ampla investigación sobre LC intelixentes, que se centran no tratamento de enfermidades oculares e a administración de medicamentos:

- Keum *et al.* (53) desenvolveron unha LC intelixente que combina a administración controlada electronicamente de metformina coa monitoraxe da glucosa en tempo real para o tratamento da retinopatía diabética. O sensor da LC intelixente permite a monitoraxe en tempo real da glucosa en sangue, mentres que o fármaco pode liberarse a partir do pulso autorregulado na lente a través da comunicación remota. Esta LC intelixente pode cargarse de forma inalámbrica, descubriuse que é biocompatible e non irritante para o ollo en experimentos de seguridade.

- Kim *et al.* (54) deseñaron unha LC intelixente que integra a monitoraxe e a liberación de fármacos para o tratamento do glaucoma. Esta lente emprega nanocables de ouro ocos como sensor de PIO, o que as fai máis sensibles que as LC intelixentes convencionais. Descubriuse que este dispositivo ten unha boa compatibilidade e alta estabilidade química. Os experimentos *in vivo* demostraron que o seu efecto terapéutico é relevante e que a administración de fármacos a demanda pode maximizar o efecto terapéutico e minimizar os efectos secundarios, proporcionando unha nova opción para o tratamento do glaucoma (Imaxe 12).



Imaxe 12. Ilustración esquemática dunha LC intelixente teranóstica para o tratamento do glaucoma. a) Estrutura da LC intelixente teranóstica con un sensor de PIO integrado, un sistema flexible de administración de fármacos (DDS, das siglas en inglés *Drug Delivery System*) e circuitos inalámbricos para tratamentos de glaucoma con un sistema de retroalimentación para a detección de PIO e a liberación de timolol. B) Representación esquemática da monitoraxe continua convencional da PIO e a monitoraxe da PIO coa administración de fármacos a demanda para o tratamento do glaucoma

- Jang *et al.* (57) desenvolveron unha LC intelixente en combinación cun dispositivo terapéutico adxunto para a monitoraxe e o tratamento da inflamación crónica da superficie ocular. A LC intelixente monitora a concentración de metaloproteinasa-9 (un biomarcador da inflamación na superficie ocular) en tempo real, e os datos pódense ver e almacenar nun teléfono intelixente que controla o parche térmico adxunto.
- Lee *et al.* (55) deseñaron un novo método para a monitoraxe integrada da PIO e a liberación do fármaco activada por temperatura. Esta LC é unha combinación de LC intelixentes e lentes de liberación de fármacos. Os resultados experimentais demostraron a viabilidade desta idea. Isto proporciona unha nova opción no desenvolvemento de LC intelixentes.

## 5. Conclusións

Neste traballo preséntanse as DDSCL como unha alternativa á administración de gotas oftálmicas para o tratamento de enfermidades oculares. As DDSCL ofrecen diversas vantaxes fronte ás gotas oftálmicas, principalmente unha mellor biodisponibilidade xa que o tempo de contacto do fármaco coa película lacrimal precorneal é maior. Ademais, poden mellorar o cumprimento dos réximes de dosificación do paciente e espérase unha toxicidade sistémica inferior ó poder reducir a dose do fármaco.

Transparencia óptica	Ao engadir partículas pódese reducir o comportamento transparente
Contido de auga en equilibrio	Depende da natureza do fármaco: en hidrofóbicos a %EWC diminúe e en hidrófilos non se observaron efectos significativos
Índice de refracción, permeabilidade ó osíxeno e temperatura de transición vítrea	Non se mostraron diferenzas significativas
Permeabilidade iónica	Ao engadir partículas diminúe notablemente
Humectabilidade	Pode aumentar ou diminuír (non hai un método estándar para medir a humectabilidade das lentes)
Resistencia á tracción	Ao engadir partículas aumenta
Caracterización morfolóxica e propiedades tribolóxicas	Os estudos relacionados son escasos

Táboa 6. Diferenzas das DDSCL con respecto ás lentes comerciais. EWC = Contido de auga en equilibrio

Durante o desenvolvemento do traballo, realízase unha revisión de estudos centrados principalmente nas posibles variacións das características químicas e físicas de DDSCL e o seu emprego no tratamento de disfuncións oculares como glaucoma, alerxias oculares, infeccións bacterianas na córnea ou diabetes, entre outros. No relacionado ás características de DDSCL, observáronse diferenzas con respecto ás lentes comerciais sen fármaco (Táboa 6).

Tras os resultados obtidos, contéplanse algunhas limitacións nas DDSCL. Ó revisar estudos onde se empregan DDSCL no tratamento de enfermidades, como no glaucoma, obsérvase que ningún estudo demostrou unha liberación sostida de fármacos significativa superior a 3 horas, o que implica a necesidade de desenvolver DDSCL con mellores parámetros.

Outros aspectos que se deben valorar, ademais das características, son: a estabilidade do fármaco durante a fabricación, a cinética de liberación, a adherencia proteica, o estudo de durabilidade e a análise custo-beneficio.

Outro problema son as regulacións legais relacionadas co rexistro de LC como dispositivo médico. Aínda non se estableceu se as DDSCL son dispositivos médicos, medicamentos ou unha combinación de ambos. Existe unha gran fenda entre as cuestións xurídicas neste ámbito.

No referente ós obxectivos do traballo propostos anteriormente, intentáronse expoñer de forma concisa. Os estudos relacionados con DDSCL son numerosos e diversos, xa que o desenvolvemento deste tema é extenso e débense ter en conta unha gran variedade de aspectos. De ser posible, sería interesante investigar os distintos materiais empregados para a súa fabricación, así como as diversas técnicas de carga de fármacos. Ambas influen relevantemente na súa eficacia.

## Bibliografía

1. Bachu RD, Chowdhury P, Al-Saedi ZHF, Karla PK, Boddu SHS. Ocular Drug Delivery Barriers-Role of Nanocarriers in the Treatment of Anterior Segment Ocular Diseases. *Pharmaceutics*. 2018;10(1).
2. Patel A, Cholkar K, Agrahari V, Mitra AK. Ocular drug delivery systems: An overview. *World journal of pharmacology*. 2013;2(2):47-64.
3. Maulvi FA, Shetty KH, Desai DT, Shah DO, Willcox MDP. Recent advances in ophthalmic preparations: Ocular barriers, dosage forms and routes of administration. *International Journal of Pharmaceutics*. 2021;608:121105.
4. Jumelle C, Gholizadeh S, Annabi N, Dana R. Advances and limitations of drug delivery systems formulated as eye drops. *Journal of Controlled Release*. 2020;321:1-22.
5. Maulvi FA, Soni TG, Shah DOJDD. A review on therapeutic contact lenses for ocular drug delivery. 2016;23(8):3017-26.
6. Carvalho IM, Marques CS, Oliveira RS, Coelho PB, Costa PC, Ferreira DC. Sustained drug release by contact lenses for glaucoma treatment-a review. *Journal of controlled release : official journal of the Controlled Release Society*. 2015;202:76-82.
7. Morrison PW, Khutoryanskiy VVJTd. Advances in ophthalmic drug delivery. 2014;5(12):1297-315.
8. Franco P, De Marco I. Contact Lenses as Ophthalmic Drug Delivery Systems: A Review. 2021;13(7):1102.
9. Barar J, Asadi M, Mortazavi-Tabatabaei SA, Omid Y. Ocular Drug Delivery; Impact of in vitro Cell Culture Models. *Journal of ophthalmic & vision research*. 2009;4(4):238-52.
10. Alvarez-Lorenzo C, Hiratani H, Concheiro AJAJoDD. Contact lenses for drug delivery: achieving sustained release with novel systems. 2006;4:131-51.
11. Holgado MA, Anguiano-Domínguez A, Martín-Banderas L. Lentes de contacto para vehiculizar principios activos: una prometedora herramienta terapéutica. *Archivos de la Sociedad Española de Oftalmología*. 2020;95(1):24-33.
12. Rykowska I, Nowak I, Nowak R. Soft Contact Lenses as Drug Delivery Systems: A Review. *Molecules [Internet]*. 2021; 26(18).
13. Phan CM, Subbaraman L, Jones L. Contact lenses for antifungal ocular drug delivery: a review. *Expert opinion on drug delivery*. 2014;11(4):537-46.

14. González-Chomón C, Silva M, Concheiro A, Alvarez-Lorenzo C. Biomimetic contact lenses eluting olopatadine for allergic conjunctivitis. *Acta Biomaterialia*. 2016;41:302-11.
15. White CJ, DiPasquale SA, Byrne ME. Controlled Release of Multiple Therapeutics from Silicone Hydrogel Contact Lenses. *Optometry and vision science : official publication of the American Academy of Optometry*. 2016;93(4):377-86.
16. Alvarez-Rivera F, Concheiro A, Alvarez-Lorenzo C. Epalrestat-loaded silicone hydrogels as contact lenses to address diabetic-eye complications. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. 2018;122:126-36.
17. Nguyen DCT, Dowling J, Ryan R, McLoughlin P, Fitzhenry L. Pharmaceutical-loaded contact lenses as an ocular drug delivery system: A review of critical lens characterization methodologies with reference to ISO standards. *Contact lens & anterior eye : the journal of the British Contact Lens Association*. 2021;44(6):101487.
18. Ioniță M, Vlăsceanu GM, Toader AG, Manole M. Advances in Therapeutic Contact Lenses for the Management of Different Ocular Conditions. *Journal of personalized medicine*. 2023;13(11).
19. Efron N, Maldonado-Codina C. 6.633 - Development of Contact Lenses from a Biomaterial Point of View – Materials, Manufacture, and Clinical Application. In: Ducheyne P, editor. *Comprehensive Biomaterials*. Oxford: Elsevier; 2011. p. 517-41.
20. Kapoor Y, Dixon P, Sekar P, Chauhan A. Incorporation of drug particles for extended release of Cyclosporine A from poly-hydroxyethyl methacrylate hydrogels. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. 2017;120:73-9.
21. Paradiso P, Colaço R, Mata JLG, Krastev R, Saramago B, Serro AP. Drug release from liposome coated hydrogels for soft contact lenses: the blinking and temperature effect. 2017;105(7):1799-807.
22. Braga ME, Costa VP, Pereira MJ, Fiadeiro PT, Gomes AP, Duarte CM, et al. Effects of operational conditions on the supercritical solvent impregnation of acetazolamide in Balafilcon A commercial contact lenses. *Int J Pharm*. 2011;420(2):231-43.
23. Ribeiro A, Veiga F, Santos D, Torres-Labandeira JJ, Concheiro A, Alvarez-Lorenzo C. Bioinspired imprinted PHEMA-hydrogels for ocular delivery of carbonic anhydrase inhibitor drugs. *Biomacromolecules*. 2011;12(3):701-9.
24. Guzman-Aranguéz A, Colligris B, Pintor J. Contact lenses: promising devices for ocular drug delivery. *Journal of ocular pharmacology and therapeutics : the official journal of the Association for Ocular Pharmacology and Therapeutics*. 2013;29(2):189-99.
25. Dupre TE, Benjamin WJ. Relationship of Water Content With Silicon and Fluorine Contents of Silicone-Hydrogel Contact Lens Materials. *Eye & contact lens*. 2019;45(1):23-7.
26. Maulvi FA, Desai AR, Choksi HH, Patil RJ, Ranch KM, Vyas BA, et al. Effect of surfactant chain length on drug release kinetics from microemulsion-laden contact lenses. *International Journal of Pharmaceutics*. 2017;524(1):193-204.
27. Silva D, Sousa HCd, Gil MH, Santos LF, Moutinho GM, Serro AP, et al. Antibacterial layer-by-layer coatings to control drug release from soft contact lenses material. *International Journal of Pharmaceutics*. 2018;553(1):186-200.
28. Nasr FH, Khoei S, Dehghan MM, Chaleshtori SS, Shafiee A. Preparation and Evaluation of Contact Lenses Embedded with Polycaprolactone-Based Nanoparticles for Ocular Drug Delivery. *Biomacromolecules*. 2016;17(2):485-95.
29. Maulvi FA, Lakdawala DH, Shaikh AA, Desai AR, Choksi HH, Vaidya RJ, et al. In vitro and in vivo evaluation of novel implantation technology in hydrogel contact lenses for controlled drug delivery. *Journal of Controlled Release*. 2016;226:47-56.

30. Yang H, Zhao M, Xing D, Zhang J, Fang T, Zhang F, et al. Contact lens as an emerging platform for ophthalmic drug delivery: A systematic review. *Asian Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2023;18(5):100847.
31. Sharma RK, Yassin AEB. Nanostructure-based platforms-current prospective in ophthalmic drug delivery. 2014;62(7):768-72.
32. Xiang Y, Zou M, Zhang Y, Jin R, Nie YJPN. Drug-loaded and blue-ray filtered hydrogel as a potential intraocular lens for cataract treatment. 2020;8(4):302-12.
33. Willcox M, Keir N, Maseedupally V, Masoudi S, McDermott A, Mobeen R, et al. BCLA CLEAR - Contact lens wettability, cleaning, disinfection and interactions with tears. *Contact Lens and Anterior Eye*. 2021;44(2):157-91.
34. Lin MC, Svitova TF. Contact lenses wettability in vitro: effect of surface-active ingredients. *Optometry and vision science : official publication of the American Academy of Optometry*. 2010;87(6):440-7.
35. Hui A, Willcox M, Jones L. In Vitro and In Vivo Evaluation of Novel Ciprofloxacin-Releasing Silicone Hydrogel Contact Lenses. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 2014;55(8):4896-904.
36. Mehta P, Al-Kinani AA, Arshad MS, Singh N, van der Merwe SM, Chang MW, et al. Engineering and Development of Chitosan-Based Nanocoatings for Ocular Contact Lenses. *J Pharm Sci*. 2019;108(4):1540-51.
37. Dumbleton K, Caffery B, Dogru M, Hickson-Curran S, Kern J, Kojima T, et al. The TFOS International Workshop on Contact Lens Discomfort: Report of the Subcommittee on Epidemiology. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 2013;54(11):TFOS20-TFOS36.
38. Galante R, Oliveira AS, Topete A, Ghisleni D, Braga M, Pinto TJA, et al. Drug-eluting silicone hydrogel for therapeutic contact lenses: Impact of sterilization methods on the system performance. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*. 2018;161:537-46.
39. Lee M-J, Park S-Y, Sung AY. Characterization of Biocompatible Hydrogel Lenses Using Methacrylic Acid with Neodymium Oxide Nanoparticles. *Polymers [Internet]*. 2021; 13(10).
40. ElShaer A, Mustafa S, Kasar M, Thapa S, Ghatora B, Alany RGJP. Nanoparticle-laden contact lens for controlled ocular delivery of prednisolone: Formulation optimization using statistical experimental design. 2016;8(2):14.
41. Schultz CL, Poling TR, Mint JO. A medical device/drug delivery system for treatment of glaucoma. *Clinical and Experimental Optometry*. 2009;92(4):343-8.
42. Arora V, Bali SJ, Gupta SK, Vashisht P, Agarwal T, Sreenivas V, et al. Impact of initial topical medical therapy on short-term quality of life in newly diagnosed patients with primary glaucoma. *Indian journal of ophthalmology*. 2015;63(6):511-5.
43. Peral A, Martinez-Aguila A, Pastrana C, Huete-Toral F, Carpena-Torres C, Carracedo G. Contact Lenses as Drug Delivery System for Glaucoma: A Review. *Applied Sciences [Internet]*. 2020; 10(15).
44. Peng C-C, Kim J, Chauhan A. Extended delivery of hydrophilic drugs from silicone-hydrogel contact lenses containing Vitamin E diffusion barriers. *Biomaterials*. 2010;31(14):4032-47.
45. Peng C-C, Burke MT, Carbia BE, Plummer C, Chauhan A. Extended drug delivery by contact lenses for glaucoma therapy. *Journal of Controlled Release*. 2012;162(1):152-8.
46. Hsu K-H, Carbia BE, Plummer C, Chauhan A. Dual drug delivery from vitamin E loaded contact lenses for glaucoma therapy. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. 2015;94:312-21.
47. Sekar P, Chauhan A. Effect of vitamin-E integration on delivery of prostaglandin analogs from therapeutic lenses. *Journal of Colloid and Interface Science*. 2019;539:457-67.

48. Lee D, Cho S, Park HS, Kwon I. Ocular Drug Delivery through pHEMA-Hydrogel Contact Lenses Co-Loaded with Lipophilic Vitamins. *Scientific reports*. 2016;6:34194.
49. Malakooti N, Alexander C, Alvarez-Lorenzo C. Imprinted Contact Lenses for Sustained Release of Polymyxin B and Related Antimicrobial Peptides. *Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2015;104(10):3386-94.
50. Varela-Garcia A, Gomez-Amoza JL, Concheiro A, Alvarez-Lorenzo C. Imprinted Contact Lenses for Ocular Administration of Antiviral Drugs. 2020;12(9):2026.
51. Peng C-C, Chauhan A. Extended cyclosporine delivery by silicone-hydrogel contact lenses. *Journal of Controlled Release*. 2011;154(3):267-74.
52. Alvarez-Rivera F, Fernández-Villanueva D, Concheiro A, Alvarez-Lorenzo C.  $\alpha$ -Lipoic Acid in Soluplus® Polymeric Nanomicelles for Ocular Treatment of Diabetes-Associated Corneal Diseases. *Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2016;105(9):2855-63.
53. Keum DH, Kim S-K, Koo J, Lee G-H, Jeon C, Mok JW, et al. Wireless smart contact lens for diabetic diagnosis and therapy. 2020;6(17):eaba3252.
54. Kim TY, Mok JW, Hong SH, Jeong SH, Choi H, Shin S, et al. Wireless theranostic smart contact lens for monitoring and control of intraocular pressure in glaucoma. *Nature Communications*. 2022;13(1):6801.
55. Lee S-H, Shin K-S, Kim J-W, Kang J-Y, Kim J-K. Stimulus-Responsive Contact Lens for IOP Measurement or Temperature-Triggered Drug Release. *Translational Vision Science & Technology*. 2020;9(4):1-.
56. Deng M, Song G, Zhong K, Wang Z, Xia X, Tian Y. Wearable fluorescent contact lenses for monitoring glucose via a smartphone. *Sensors and Actuators B: Chemical*. 2022;352:131067.
57. Jang J, Kim J, Shin H, Park Y-G, Joo BJ, Seo H, et al. Smart contact lens and transparent heat patch for remote monitoring and therapy of chronic ocular surface inflammation using mobiles. 2021;7(14):eabf7194.