



Universidad
Zaragoza

Trabajo Fin de Grado

Utilidad de lentes de contacto como sistemas de
liberación controlada de fármacos

Use of contact lenses as controlled drug delivery systems

Autor

Raúl de Brugada Villanueva

Directores

Francisco Javier Sayago

María Isabel Calaza

Grado en Óptica y Optometría

Facultad de Ciencias

2020

Índice

1. Introducción	2
2. Objetivos	5
3. Lentes de contacto frente a otros sistemas de administración de fármacos	5
4. Estrategias para la obtención de sistemas de liberación controlada de fármacos basados en lentes de contacto	6
4.1. Inmersión de lentes de contacto en disoluciones que contienen el fármaco	7
4.2. Absorción conjunta del fármaco con vitamina E	9
4.3. Lentes cargadas con microemulsiones y/o nanopartículas transportadoras de fármacos	11
4.3.1. Micelas y microemulsiones estabilizadas por tensioactivos	12
4.3.2. Liposomas	13
4.3.3. Ciclodextrinas	14
4.3.4. Otras nanopartículas	16
4.4. Impresión molecular	17
Conclusiones	19
Bibliografía	20

1. Introducción

El ojo es el órgano visual del ser humano por el que se recibe más del 95% de la información diaria. Posee una barrera y estructura fisiológica únicas, lo que dificulta la administración de fármacos, así como el tratamiento de las enfermedades oculares, que a menudo no es efectivo.¹

Las enfermedades oculares pueden distinguirse en función de los tejidos o de la parte del ojo afectada. Con el fin de administrar medicamentos, el ojo puede dividirse en el segmento anterior, que representa aproximadamente un tercio del volumen del ojo, y el segmento posterior, que representa los otros dos tercios.²

En cuanto al el segmento posterior, nos podemos encontrar patologías como la degeneración macular asociada a la edad (DMAE), el edema macular diabético (EMD), la retinopatía diabética (RD) o el glaucoma. El estándar actual de atención para el tratamiento se basa en la administración mediante inyección intravítrea que, aunque es efectivo, no está exento de complicaciones.²⁻⁴ El glaucoma, por su parte, es tratado mediante vía tópica.⁵

Si nos fijamos en el segmento anterior, las patologías más comunes son las que afectan a los párpados (blefaritis, edema, orzuelo), inflamación de la conjuntiva (conjuntivitis, queratoconjuntivitis seca, queratitis), inflamación de alguna de las partes de la úvea (uveítis) así como cataratas o síndrome del ojo seco.^{6,7}

En lo que respecta al resto de afecciones, existen muchas estrategias diferentes para la administración de fármacos a los ojos, con un tipo de molécula y una vía de administración que dependen principalmente del sitio y del mecanismo de acción y/o del efecto terapéutico deseado. Pero, en definitiva, la estrategia más común para tratar las enfermedades oculares del segmento anterior es la administración tópica, típicamente en forma de gotas para los ojos,⁸ mientras que en el caso de las enfermedades del segmento posterior, la aplicación del fármaco mediante la administración tópica está muy limitada por el drenaje precorneal, la naturaleza lipídica del epitelio corneal y la absorción sistémica del fármaco en la conjuntiva.⁴ Por ello, la inyección intravítrea (ITV) usando una aguja hipodérmica convencional es el tratamiento estándar de enfermedades oculares del segmento posterior.²⁻⁴

Cuando se considera la forma de suministrar el fármaco, además de las barreras anteriormente mencionadas, hay que considerar factores físico-químicos, como el pH de las lágrimas, el drenaje del volumen instilado, la producción y rotación de lágrimas o la lipofilia del medicamento, y la posible desactivación del medicamento por la interacción con las proteínas del medio (unión del fármaco a proteínas y/o degradación enzimática).⁹ En definitiva, existen diversas estrategias que posibilitan la llegada del fármaco al punto donde debe actuar, de modo que la metodología dependerá de la localización de dicho punto y de la naturaleza del fármaco.¹

La solución más habitual a la problemática anteriormente citada es la instilación frecuente de soluciones concentradas del medicamento. Esta estrategia dificulta la adherencia del paciente al tratamiento y conlleva una fluctuación muy importante de la concentración del medicamento, que puede llegar a producir efectos tóxicos.¹ Consecuentemente, en la actualidad se están desarrollando sistemas de administración del fármaco que superen estas deficiencias.

Dentro de los sistemas que están en desarrollo o usándose actualmente, podemos citar a aquellos que se basan en fuerzas físicas para llevar al medicamento al lugar adecuado. Dentro de estos, se distingue entre aquellos que se basan en dispositivos que transmiten una energía a las diferentes barreras fisiológicas del ojo para forzar el transporte del fármaco (iontoforesis, electroporación y sonoforesis), y aquellas que se basan en la penetración de dichas barreras (microagujas).¹⁰ Sin embargo, estos procedimientos requieren el uso de equipos sofisticados y la intervención de personal sanitario para aplicarlos, lo que crea una dependencia al paciente.

Un sistema ideal de administración de fármacos oculares sería el que permitiese una facilidad de fabricación, la capacidad de autoadministración del paciente, que alcanzase la zona ocular específica requerida con la concentración deseada y durante los periodos de tiempo requeridos y, por último, los mínimos efectos secundarios sistémicos que permitan la comodidad, seguridad y cumplimiento del paciente.⁴

Una manera de conseguir un sistema de administración de fármacos de estas características es mediante una formulación adecuada del fármaco, que en última instancia pretende mejorar la biodisponibilidad ocular del mismo.^{11,12}

Los esfuerzos para mejorar la biodisponibilidad ocular se han centrado principalmente en prolongar la permanencia del fármaco en la superficie ocular. Una de las estrategias para conseguirlo consiste en el uso de agentes espesantes, polímeros mucoadhesivos y componentes gelificantes *in situ*, aunque en proporciones relativamente bajas para evitar una sensación pegajosa durante el parpadeo y la visión borrosa.^{11,13}

Por otro lado, las nanosuspensiones de un fármaco, a nivel molecular o de nanocristales, pueden comportarse de un modo muy parecido a las formulaciones mucoadhesivas. Las nanosuspensiones son partículas formadas por moléculas hidrófobas en dispersión, sin un material que actúe como matriz. Esta técnica permite la alteración de la cinética del fármaco con el fin de conseguir una liberación prolongada en la superficie ocular, aumentando la eficacia y seguridad del tratamiento. Hasta ahora, varios estudios han demostrado la eficacia de la nanosuspensión en el transporte de corticosteroides, que son la primera opción para el tratamiento de la inflamación del segmento anterior, y también se ha demostrado que el pranoprofeno en las nanosuspensiones exhibe un perfil de liberación prolongada del fármaco.¹²

Además de lo anterior, la formulación del fármaco con nanotransportadores (micelas poliméricas, ciclodextrinas, dendrímeros y nanopartículas lipídicas) puede proporcionar un mayor gradiente de concentración del fármaco y facilitar la difusión a través de la película lagrimal y el epitelio de la córnea. Los micro y nanoagregados de ciclodextrina pueden ser incluso útiles para la selección efectiva de los segmentos oculares anteriores y posteriores.^{8,12}

Es importante mencionar también los liposomas, que proporcionan gran comodidad al paciente y son interesantes por su capacidad para reducir la frecuencia de administración. Su desventaja es que tienen poca estabilidad y la posibilidad de absorción conjuntival aumenta. Los liposomas integrados con Hyalugel™ fueron diseñados como nuevos sistemas de administración ocular que integran el ácido hialurónico (HA) dentro y alrededor de las vesículas para administrar Fluconazol en el tratamiento de las infecciones por hongos oculares.¹²

Otra estrategia en la que se está trabajando es el uso de los profármacos. El enfoque del profármaco dirigido a los transportadores de membrana es un avance reciente en la administración tópica de fármacos.⁹

El descubrimiento de diversos transportadores de membrana en varios tejidos oculares como la córnea, la conjuntiva y la retina fue una de las principales fuerzas impulsoras detrás del éxito de este enfoque. Se desarrollaron muchas moléculas capaces de dar lugar a un fármaco activo, que se dirigían a los transportadores de membrana de la cavidad ocular. Tales profármacos dirigidos a estos transportadores han mostrado una mejora significativa en la permeabilidad de los fármacos con características de absorción ocular deficientes. El profármaco seleccionado debe ser reconocido por los transportadores de membrana, de modo que supere la falta de solubilidad y la capacidad para atravesar la membrana celular del fármaco original.^{8,9}

Como se puede observar, han tenido lugar grandes avances en el campo de la formulación de fármacos oculares. Sin embargo, pocos de ellos permiten un uso generalizado. Las sustancias mucoadhesivas suelen provocar molestias y sensación pegajosa en los pacientes. Las nanopartículas, por su parte, no siempre proporcionarán el tiempo de liberación deseado. Finalmente, el uso de profármacos está limitado a aquellas moléculas que son capaces de llegar al sitio de acción y después dar lugar al fármaco, lo que es posible sólo para un reducido número de casos.

Es por todo esto que actualmente se sigue buscando un método lo más general posible que permita la liberación prolongada del fármaco. En este contexto, resulta especialmente atractivo explorar las lentes de contacto como sistemas de administración de fármacos.

En este trabajo, se analizarán las ventajas y desventajas de las lentes de contacto cargadas con fármacos, así como su desempeño como sistemas de liberación controlada

de fármacos. También se estudiarán las diferentes estrategias usadas para mejorar el perfil de liberación y la carga del medicamento. Estas estrategias van desde la absorción conjunta del medicamento con vitamina E, hasta las técnicas de impresión molecular, pasando por el uso de nanopartículas y de monómeros con características especiales.

2. Objetivos

- Realizar una búsqueda bibliográfica acerca de los sistemas de liberación controlada de fármacos basados en lentes de contacto.
- Clasificar y racionalizar la información disponible, de modo que se distingan las diferentes estrategias utilizadas en la construcción de estos sistemas y se resalten los puntos clave para su adecuado desempeño.

3. Lentes de contacto frente a otros sistemas de administración de fármacos

Como se ha comentado anteriormente, tanto las estrategias basadas en fuerzas físicas como aquellas basadas en la formulación del fármaco, dificultan la independencia del paciente y el seguimiento del tratamiento u ocasionan múltiples molestias en su aplicación.

En este contexto, la búsqueda de plataformas físicas que puedan combinar un desempeño adecuado en la administración del fármaco con el confort del paciente y el mantenimiento de la capacidad visual es esencial. Es aquí donde las lentes de contacto, tanto las de hidrogeles convencionales como las de silicona, pueden jugar un papel fundamental.¹

Actualmente, más de 125 millones de personas en el mundo usan las lentes de contacto para la corrección de errores refractivos, y estas cifras aumentarían si se acoplaran prestaciones adicionales innovadoras como la administración de fármacos.¹⁴ De hecho, el número de patentes publicadas que implican el uso de lentes de contacto, tanto para la corrección visual como para diversos usos médicos (biosensores, sistemas de liberación de fármacos) y tecnológicos (realidad aumentada), se han multiplicado en los últimos años.¹⁵

En cuanto a la aceptación que tendrían las lentes de contacto por parte del paciente, diversas encuestas muestran que los pacientes con enfermedades oculares crónicas las aceptarían mejor que otros sistemas de administración de fármacos, como podrían ser las inyecciones subconjuntivales. Además, más de la mitad de los usuarios de gotas para los ojos indicaron que aceptarían el uso de lentes de contacto como un sistema para reducir la frecuencia de aplicación del medicamento.¹⁶

En definitiva, el uso de las lentes de contacto como sistemas para la administración de fármacos puede llegar a ofrecer grandes ventajas frente a los sistemas usados actualmente. Así, se puede conseguir una liberación controlada del fármaco y, con ello, una dosificación más exacta, siendo viable la incorporación de más de una sustancia activa a la lente de contacto en cantidades relativamente elevadas. Además, el uso de la lente como un soporte físico permite prolongar el tiempo de permanencia en la superficie ocular y retrasar la renovación ocular, lo que minimiza la absorción sistémica indeseada del fármaco. Por último, la propia estructura de hidrogel de la lente preserva la integridad del epitelio y la precisión visual, pudiendo ofrecer además la corrección simultánea de los errores refractivos.¹

4. Estrategias para la obtención de sistemas de liberación controlada de fármacos basados en lentes de contacto

El uso de lentes de contacto como vía para la administración de fármacos se empezó a fomentar hace ya 50 años. En un principio, se usaron lentes de contacto y disoluciones de fármacos convencionales. Una primera aproximación fue añadir la disolución del fármaco a la concavidad de la lente de contacto antes de su colocación o bien la instilación al paciente una vez la lente de contacto estaba colocada. Finalmente, cuando la lente de contacto se cargó con el fármaco mediante su inmersión en una disolución concentrada del mismo, se obtuvo el primer sistema de liberación controlada de fármacos basados en lentes de contacto.¹⁴

A pesar del potencial de las lentes de contacto como sistemas para la administración de fármacos oculares, su uso no se ha generalizado por diversas razones.

Por un lado, la falta de una regulación clara sobre la clasificación y evaluación de este tipo de sistemas ha supuesto un freno a su desarrollo,¹⁷ que no ha comenzado a solucionarse hasta su clasificación como de uso terapéutico, junto con otros tipos de lentes de contacto destinadas a la protección o hidratación del ojo.¹⁸

Por otro lado, la ausencia de pruebas estandarizadas de liberación de fármacos *in vitro* y las dificultades para recrear la dinámica del líquido lagrimal detrás de la lente dificultan la comparación de los resultados obtenidos en diferentes laboratorios,¹ lo que ha hecho necesario el desarrollo de modelos animales para evaluar el desempeño de las lentes de contacto.¹⁹

Finalmente, el uso de las lentes de contacto como sistemas de liberación controlada de fármacos conlleva en muchas ocasiones serias limitaciones, como son la capacidad de carga del fármaco por parte de la lente, que está determinada por las interacciones entre las moléculas del fármaco y la estructura del hidrogel, y el perfil de liberación del fármaco, que en muchas ocasiones es muy abrupto y supone la liberación del fármaco en pocas horas.¹⁴

Para solucionar estos inconvenientes, se han desarrollado diversas estrategias que mejoran el comportamiento de las lentes como sistemas de liberación controlada del fármaco. Estas estrategias incluyen la absorción conjunta del fármaco con vitamina E, el uso de partículas coloidales para cargar el fármaco, el uso de monómeros que permitan aumentar la afinidad por el fármaco y las técnicas de impresión molecular.²⁰⁻²³

4.1. Inmersión de lentes de contacto en disoluciones que contienen el fármaco

La estrategia más antigua, sencilla, rentable y convencional de cargar el medicamento en las lentes de contacto es mediante la inmersión de éstas en disoluciones que contengan el fármaco deseado.

En un primer momento, esta técnica se aplicó a las lentes de contacto blandas convencionales, que mostraron la capacidad de absorber una serie de fármacos cuando las lentes se remojan previamente en una disolución de los mismos, liberándolos posteriormente en el líquido lagrimal posterior al cristalino. La capacidad de las lentes como reservorio de medicamentos depende en gran medida del contenido de agua, el grosor de las lentes, el peso molecular del medicamento, la concentración del medicamento en la solución y el período de tiempo de remojo,^{20,22} ya que el fármaco requiere un tiempo para difundirse a través de la red y llegar a las capas profundas de la lente de contacto.¹

En la tabla 1 se recogen algunos de los fármacos que han logrado absorberse en lentes de contacto convencionales. El primer estudio para comprobar la validez de las lentes de contacto como sistemas para la liberación prolongada de fármacos se llevó a cabo con la pilocarpina,²⁴ pero después se ensayaron la dexametasona y la acetildexametasona,²⁵ el ácido hialurónico,²⁶ el tartrato de brimonidina,²⁷ el timolol,^{27,28} y el ketotifeno.²⁹

Ref.	Fármaco	Lente de contacto
24	Pilocarpina	pHEMA
25	Dexametasona y acetato de dexametasona	pHEMA
26	Ácido hialurónico	(HEMA + MAA)
27	Tartrato de brimonidina	Vasurfilcon A (NVP + MMA)
27, 28	Timolol	pHEMA/(HEMA + MMA)/(HEMA + MAA)/Vasurfilcon A
29	Fumarato de ketotifeno	Omafilcon A/Ocufilcon B/Etafilcon A/Polymacon/Alphafilcon A

Tabla 1. Algunos de los fármacos que han sido absorbidos en lentes de contacto convencionales.

Cuando se analizan los resultados obtenidos por los diversos autores, se observa que en todos los casos el medicamento se libera de forma abrupta en las primeras horas,

aplanándose después el perfil de liberación del fármaco. Para hidrogeles de composiciones muy similares, existen grandes diferencias en función de la naturaleza del fármaco. Así, el 90% de la pilocarpina es liberada en las primeras 3 horas,²⁴ mientras que la mayoría del timolol absorbido en un gel pHEMA se libera en las primeras 10 horas,²⁸ llegándose a las 20 horas en el caso del acetato de dexametasona²⁵ y a las 48 horas de liberación con concentraciones terapéuticas para el ácido hialurónico.²⁶

Otro aspecto importante es que para un mismo medicamento se han observado comportamientos muy diferentes en función de la naturaleza del hidrogel. Así, el timolol se retiene hasta 12 horas cuando se utiliza un hidrogel HEMA + MMA, mientras que en los geles de HEMA + MAA el tiempo de liberación se reduce a las 8 horas,²⁸ y en las lentes de Vasurfilcon A el medicamento se libera en tan sólo una hora.²⁷ En el caso del fumarato de ketotifeno, también se observaron grandes diferencias en función de la composición del hidrogel, en este caso basados en el HEMA, observándose los tiempos de liberación más prolongados (hasta 4 horas) en los hidrogeles con mayor carácter iónico.²⁹

El método de inmersión también se ha utilizado en lentes de contacto de silicona, ya que son más permeables al oxígeno que las convencionales y, por tanto, más adecuada para su uso prolongado.¹⁴

El uso de lentes de contacto de hidrogeles de silicona convencionales para la absorción y liberación prolongada del fumarato de ketotifeno, dio resultados muy similares a los de las lentes de hidrogel convencionales, de modo que se obtuvo un tiempo de liberación máximo de 4 horas en función del carácter iónico de la lente.²⁹ En otros estudios, el tiempo de liberación del ketotifeno llegó hasta las 24 horas, pero en este caso no se usaron lentes de contacto convencionales, sino que se ajustó adecuadamente la proporción de las fases hidrofílicas e hidrofóbicas de la lente.³⁰ Sin embargo, los mayores cambios se observaron en el uso de lentes blandas de silicona para la liberación de timolol, dexametasona y acetato de dexametasona. En estos casos, la liberación del fármaco se prolongó de 20 días a 3 meses.³¹

Como conclusión, este método para obtener sistemas de liberación controlada de fármacos ofrece ciertas ventajas, como su simplicidad y la seguridad que supone usar lentes de contacto ya disponibles cuyo rendimiento óptico se conoce, aunque estas características se deben verificar tras la carga del fármaco.¹

No obstante, este sistema también presenta serias limitaciones. Por un lado, las lentes de contacto presentan afinidad por un número reducido de medicamentos. Como se ha comentado, se observan comportamientos muy diferentes en función de la naturaleza de la molécula del medicamento y la lente de contacto. Así, en la mayoría de los casos se observa una descarga inicial del fármaco muy abrupta y la liberación del mismo en el espacio de unas horas. Además, el paso final de la esterilización puede desencadenar la descarga prematura de una parte de la dosis o comprometer la estabilidad del fármaco.²²

Para superar las limitaciones que presenta la estrategia de inmersión, se han desarrollado otros muchos procedimientos para la obtención de sistemas de liberación controlados por fármacos, los cuales se verán a continuación.

4.2. Absorción conjunta del fármaco con vitamina E

Una estrategia sencilla para mejorar los tiempos de liberación de los fármacos absorbidos en lentes de contacto es la absorción conjunta con vitamina E. Debido a su hidrofobicidad, la vitamina E actúa como barrera de difusión²³ y, en muchos casos, también aumenta la capacidad de carga del fármaco de la lente de contacto.¹

Experimentalmente, esta estrategia se ha ejecutado indistintamente mediante la absorción simultánea del fármaco y la vitamina E, o mediante la absorción del fármaco en una lente de contacto previamente cargada con vitamina E.¹⁴

Cabe señalar que se han utilizado otras sustancias para mejorar tanto la capacidad de carga en las lentes de contacto como el perfil de liberación del fármaco.³² Sin embargo, la biocompatibilidad y los posibles beneficios terapéuticos de la vitamina E han hecho que su uso se haya extendido. Así, diversos estudios con animales demuestran que la vitamina E puede inhibir la apoptosis de queratinocitos posterior a una cirugía, la apoptosis del epitelio corneal inducida por el alcohol o el desarrollo de cataratas, actuando en este último caso como filtro frente al ultravioleta.³³

Como se verá a continuación, la inmensa mayoría de los estudios relativos a la absorción conjunta de fármacos con vitamina E se han llevado a cabo con lentes blandas de silicona, debido a que la mayor permeabilidad de éstas al oxígeno permite su uso durante un periodo de tiempo más prolongado.¹⁴ Recientes estudios con lentes de hidrogeles convencionales basados en HEMA muestran además que la absorción conjunta con vitamina E en este tipo de lentes mejora la capacidad de carga del fármaco, pero no su perfil de liberación.³⁴

Como puede verse en la tabla 2, se han realizado estudios con una gran variedad de fármacos de diferente naturaleza. Por un lado, se ha estudiado efecto de la absorción conjunta con vitamina E en fármacos hidrofílicos con una masa molecular intermedia, como son el timolol, el fluconazol y la dexametasona fosfato,³³ la dexametasona,³⁵ y la lidocaína, la tetracaína y la bupivacaína.³⁶ Dentro de este tipo de sustancias, también se ha estudiado la liberación conjunta de dos fármacos con actividades complementarias, el timolol y la dorzolamida.³⁷ Por otro lado, también se han estudiado la absorción con vitamina E de moléculas hidrófilas y pequeñas, como la cisteamina,^{38,39} y de moléculas hidrofóbicas, como la pirfenidona.⁴⁰

Ref.	Fármaco	Lente de contacto
33	Timolol	ACUVUE® OASYS™; NIGHT&DAY™; O ₂ OPTIX™; PURE VISION™
33	Fluconazol	ACUVUE® OASYS™; NIGHT&DAY™; O ₂ OPTIX™
33	Dexametasona fosfato	ACUVUE® OASYS™; NIGHT&DAY™; O ₂ OPTIX™; PURE VISION™
35	Dexametasona	ACUVUE® OASYS™; NIGHT&DAY™; O ₂ OPTIX™; PURE VISION™
36	Lidocaína	O ₂ OPTIX™
36	Tetracaína	O ₂ OPTIX™
36	Bupivacaína	O ₂ OPTIX™
37	Timolol + dorzolamida	ACUVUE® OASYS™
38, 39	Cisteamina	ACUVUE® OASYS™; ACUVUE® TRUEYE™
40	Pirfenidona	ACUVUE® OASYS™

Tabla 2. Fármacos que han sido absorbidos con vitamina E en lentes de contacto de silicona

En el caso de los medicamentos hidrofílicos con una masa molecular intermedia, la carga del fármaco con vitamina E mejora ostensiblemente el perfil de liberación del mismo. En todos los casos, la descarga del fármaco en la lente sin vitamina E se produce en varias horas,^{33,36} y sólo en el caso de la dexametasona este tiempo supera el día,³⁵ mientras que cuando se produce la absorción con vitamina E, la liberación del fármaco se prolonga durante varios días. El mayor incremento relativo en el tiempo de liberación se produce en el caso del timolol, que pasa de 1 hora a 200 horas.³³ Por otro lado, los periodos de liberación más prolongados se dan para la dexametasona³⁵ y la dexametasona fosfato,³³ que pueden llegar a las 800 y las 1000 horas respectivamente.

Además, también se ha estudiado la absorción conjunta de la vitamina E con una combinación de dos fármacos, el timolol y la dorzolamida, usada para el tratamiento del glaucoma.³⁷ En este caso, la liberación de ambos fármacos en ausencia de vitamina E se produce en tan sólo dos horas, mientras que cuando la lente de contacto se carga también con vitamina E, la liberación se puede prolongar hasta las 80 horas. Además, este sistema también se probó *in vivo* con perro Beagle, observándose una bajada de la presión intraocular que se prolongó hasta las 300 horas.

En el caso de los medicamentos polares y con baja masa molecular, la mejora en el perfil de liberación del fármaco debida a la absorción con vitamina E es mucho más modesta. Así, en el caso de la cisteamina, la liberación en ausencia de vitamina E se produce en tan sólo 10 minutos, mientras que en presencia de la vitamina E este tiempo de liberación se prolonga hasta las 8 horas,^{38,39} en cualquier caso muy inferior a los comentados anteriormente.

Un efecto similar se observa en el caso de fármacos hidrófobos como la pirfenidona, que en ausencia de vitamina E se libera en 50 minutos, mientras que en lentes cargadas con vitamina E el tiempo de liberación se prolonga hasta los 450 minutos.⁴⁰

En definitiva, esta metodología logra excelentes resultados en el caso de medicamentos hidrofílicos con una masa molecular intermedia, lo que unido a las propiedades de la vitamina E y al uso de lentes comerciales la convierten en un firme candidato para la fabricación de sistemas de liberación controlada para este tipo de fármacos. Sin embargo, los resultados obtenidos para fármacos polares y de baja masa molecular o hidrofóbicos son muchos más pobres.

En lo que respecta al comportamiento de la vitamina E en el interior de la lente de contacto, se propone la formación de agregados de vitamina E en los canales hidrofílicos de la lente.³³ Esta propuesta se basa en el hecho de que la carga con vitamina E afecta ligeramente al transporte de oxígeno a través de la lente, mientras que el transporte de iones se ve seriamente afectado. Además, se ha llegado a estimar las dimensiones de estos agregados, que en cualquier caso deben ser inferiores a los 400 nm.³⁶ No obstante, la posibilidad de que la vitamina E quede adsorbida sobre la superficie del hidrogel, impidiendo de este modo la difusión del fármaco, no ha podido descartarse por completo.

4.3. Lentes cargadas con microemulsiones y/o nanopartículas transportadoras de fármacos

Esta técnica combina la capacidad de liberación controlada de las formulaciones de fármacos basadas en nanosuspensiones y nanotransportadores^{8,12} con el soporte físico de las lentes de contacto.

En la bibliografía existe un número muy limitado de estudios sobre lentes de contacto cargadas con nanosuspensiones del fármaco puro, como es el caso de la ciclosporina A,⁴¹ ya que esta técnica está limitada a fármacos con una muy baja solubilidad en agua. Sin embargo, existen numerosos casos en los que el medicamento se encapsula en una partícula coloidal que actúa como nanotransportador.^{22,42}

En la mayoría de los casos, estos sistemas se fabrican dispersando la formulación del medicamento con las partículas coloidales en la mezcla de monómeros y llevando a cabo la polimerización para formar el correspondiente hidrogel.^{22,42} Sin embargo, también existen casos en los que la lente de contacto se carga con el medicamento ya encapsulado. Esta técnica es especialmente útil cuando se trabaja con lentes de contacto comerciales, si bien el perfil de liberación del fármaco es mejor cuando se prepara la lente de contacto a partir de la mezcla de monómeros y el medicamento ya formulado.⁴³

Cabe destacar que mediante esta técnica no sólo se consigue una liberación prolongada del fármaco,^{22,42} sino que también mejora la capacidad del fármaco para llegar a su diana terapéutica⁴⁴ y previene la degradación del mismo por las enzimas presentes en el ojo,⁴⁵ aumentando así su biodisponibilidad.

En general, las lentes de contacto obtenidas mediante este procedimiento permiten una liberación prolongada del fármaco. Además, en muchos casos se ha logrado que la transparencia, la permeabilidad al oxígeno, la permeabilidad iónica, la proporción de agua y las propiedades mecánicas sean las adecuadas.²²

4.3.1. Micelas y microemulsiones estabilizadas por tensioactivos

Dentro de esta estrategia se distingue entre la formación de micelas en un medio acuoso y la formación de microemulsiones de un disolvente orgánico hidrofóbico en un medio acuoso. En ambos casos se precisa de la presencia de tensioactivos y se genera un espacio hidrofóbico en el que se estabilizan preferentemente fármacos lipofílicos.^{22,42}

En general, estos sistemas son fáciles de preparar y permiten una alta capacidad de carga del fármaco. Además, suelen mejorar la humectabilidad de la lente de contacto, disminuyendo así la adhesión de proteínas. Finalmente, cabe señalar que son sistemas termodinámicamente estables,²² lo que permite la esterilización del sistema mediante el uso de autoclave.¹⁴

Los surfactantes utilizados en esta estrategia pueden ser no iónicos, aniónicos y catiónicos.

Uno de los surfactantes no iónicos más utilizados es el Brij, cuya estructura se basa en el polioxietileno.¹⁴ Este surfactante se ha utilizado para generar micelas que permitan la carga del fármaco ciclosporina A en lentes de contacto tipo HEMA.⁴⁶ La liberación del fármaco se prolongó durante más de 50 días, y se evitó al mismo tiempo que la concentración del mismo fuera muy elevada durante las primeras horas del experimento. Este sistema también se probó con la dexametasona y la dexametasona acetato, pero en estos dos casos la diferencia entre el sistema cargado con el surfactante y el medicamento, y la lente cargada sólo con el fármaco era mínima, lo que indicaba que éste no se estabilizaba de modo eficiente en el interior de la micela.⁴⁷

El Brij también se ha utilizado para incluir el fármaco lidocaína en microemulsiones de hexadecano en agua. En la preparación de dichas microemulsiones también se añadió el reactivo octadeciltrimetoxisilano, que genera una capa de sílice alrededor de las nanopartículas resultantes. Dichas microemulsiones se incluyeron en el interior de lentes de contacto de tipo HEMA, constituyéndose un sistema que permite la liberación prolongada de la lidocaína durante 8 días.⁴⁸ Estudios posteriores demostraron que la

cubierta de sílice no sólo sirve para estabilizar las nanopartículas, sino que también mejoraron la transmitancia de la lente.⁴⁹

En lo que respecta a los surfactantes aniónicos, está descrito el uso conjunto del caprilato de sodio y el Pluronic F127, un surfactante no iónico consistente en un copolímero de polietilenglicol y polipropilenglicol, para incluir al fármaco timolol en una microemulsión de agua y butirato de etilo, que a su vez se introdujo en una lente de contacto de tipo HEMA. En este caso, se logró aumentar notablemente la capacidad de carga del timolol en la lente, pero el perfil de liberación del fármaco no mejoró con respecto a los sistemas obtenidos mediante el método de inmersión.⁵⁰

Finalmente, también se ha descrito el uso de un surfactante catiónico, el cloruro de cetalconio, para mejorar la capacidad de carga y el perfil de liberación de la dexametasona fosfato, un fármaco de naturaleza aniónica.³² En este caso, en vez de formar la lente a partir de la mezcla que contiene el fármaco con el surfactante y los correspondientes monómeros, se utiliza una lente cargada con el surfactante (a su vez, la lente cargada con el surfactante se puede obtener mediante la técnica de inmersión o mediante la polimerización del HEMA en presencia del surfactante) para introducir el fármaco mediante la inmersión en una disolución del mismo. Los resultados obtenidos fueron satisfactorios, ya que la liberación de la dexametasona fosfato se prolongó hasta las 50 horas. Además, el sistema obtenido disminuye notablemente la adhesión de lisozimas. Sin embargo, estos resultados fueron inferiores a los que ofrece la absorción conjunta de la dexametasona fosfato con vitamina E en lentes de silicona.³³

4.3.2. Liposomas

Los liposomas son vesículas esféricas constituidas por bicapas de moléculas de fosfolípidos.⁵¹ Estas nanopartículas son biocompatibles y biodegradables, ya que su composición es similar a la de las membranas celulares.²² Además, la naturaleza anfifílica de las bicapas de los liposomas permite que estas partículas interactúen tanto con fármacos de naturaleza hidrofílica como con aquellos de naturaleza hidrofóbica.⁵²

Los liposomas pueden clasificarse como monolaminares, cuando están constituidos por una única bicapa lipídica, y multilaminares, cuando están formados por varias bicapas lipídicas.⁵¹ Como se verá a continuación, ambos tipos de liposomas han sido utilizados como nanotransportadores de fármacos en lentes de contacto modificadas, y se ha constatado que el comportamiento en la liberación prolongada del fármaco es diferente.⁵³

Uno de los fármacos que han sido incluidos en el interior de liposomas para su liberación controlada con lentes de contacto es la lidocaína. En este caso, el fármaco se incluye dentro de liposomas monolaminares y, posteriormente, la lente de contacto de tipo HEMA se construye a partir de la mezcla de los liposomas y los correspondientes

monómeros.⁵² Las lentes de contacto obtenidas presentaron una transmitancia del 80%, ligeramente superior al de las lentes cargadas con microemulsiones,⁴⁸ y consiguieron unos tiempos de liberación del fármaco similares, llegándose hasta los 8 días.

En un estudio más reciente, se estudió la liberación del ciprofloxacino utilizando liposomas monolaminares y multilaminares. En este caso, la carga del fármaco incluido en los liposomas se llevó a cabo mediante la inmersión de las lentes de contacto comerciales en la suspensión del medicamento ya formulado con los liposomas. Este método de fabricación del sistema conlleva tiempos de liberación del fármaco más cortos, ya que los liposomas no pueden penetrar por completo en la matriz del hidrogel. No obstante, se pudo observar que los resultados eran mejores para los liposomas multilaminares, llegándose hasta las 24 horas de liberación prolongada del ciprofloxacino.⁵³

4.3.3. Ciclodextrinas

Las ciclodextrinas son una familia de oligosacáridos cíclicos que generan una cavidad hidrofóbica. Estas partículas pueden actuar como nanotransportadores de fármacos, ya que pueden incluir en su interior moléculas pequeñas e hidrofóbicas, de modo que aumenta su solubilización en agua y se logra una liberación controlada del fármaco.⁵⁴

Al contrario de lo descrito para las lentes de contacto cargadas con micelas o liposomas, las unidades de ciclodextrina no se encuentran dispersas en la fase acuosa de la lente, sino que se encuentran unidas covalentemente a la matriz de la misma.⁵⁵ Este cambio de estrategia trata de evitar la salida prematura del fármaco de la cavidad de la ciclodextrina, lo cual ocurre habitualmente cuando el complejo de la ciclodextrina con el fármaco se diluye en los fluidos fisiológicos.⁵⁶

La unión covalente de las unidades de ciclodextrina a la matriz polimérica de la lente puede llevarse a cabo mediante dos procedimientos diferentes: la copolimerización del HEMA con unidades de ciclodextrina metacrilatadas, y la copolimerización del HEMA con metacrilato de glicidilo (GMA), que da lugar a una lente de contacto a la que posteriormente se le une covalentemente las unidades de ciclodextrina mediante reacción con los monómeros GMA. En cualquiera de los dos casos, el medicamento se carga en la lente mediante la inmersión de la misma en una disolución del fármaco, de modo que sus moléculas se alojan en las cavidades de las unidades de ciclodextrina unidas al polímero.⁵⁵

Las primeras lentes de contacto que incluían unidades de ciclodextrina en su estructura se fabricaron mediante la copolimerización del HEMA con la β -ciclodextrina metacrilatada. La lente resultante conservaba una transparencia adecuada, pero el resto de sus propiedades físicas se vieron severamente afectadas. Así, la proporción de agua en el hidrogel disminuía progresivamente conforme aumentaba la proporción de β -

ciclodextrina metacrilatada en la mezcla de monómeros. Lógicamente, esta disminución del contenido de agua conllevaría una menor transmisibilidad de oxígeno, y se observó también un aumento en el módulo del material, lo que se traduciría en una incomodidad para el paciente. Este comportamiento debía a que la β -ciclodextrina metacrilatada actuaba también como agente reticulante, lo que también afectó a la capacidad de la lente para cargar y liberar el fármaco. Así, cuando estas lentes se probaron como sistemas de liberación de los fármacos hidrocortisona y acetazolamida, se observó que para el primero, de mayor masa molecular, la capacidad de carga de la lente disminuía conforme aumentaba la proporción de ciclodextrina en la mezcla, no siendo por tanto un sistema de administración adecuado para la hidrocortisona. En el caso de la acetazolamida, de menor tamaño, la capacidad de carga del fármaco aumentaba al aumentar la proporción de ciclodextrina en la lente, siempre que la reticulación del polímero no fuera excesiva. Además, se obtuvo un perfil de liberación del fármaco en el que el 80% del medicamento se liberaba durante los tres primeros días, mientras que la liberación del resto se prolongaba durante 24 días.⁵⁷

Estudios posteriores mejoraron estos resultados utilizando β -ciclodextrinas monometacrilatadas en lugar de las metacrilatadas, de modo que el monómero que introduce el resto de ciclodextrina ya no actúa como agente reticulante. En este caso, se observó una mejora notable del contenido en agua de la lente, que previsiblemente también se traduciría en una mayor transmisibilidad de oxígeno. Sin embargo, también se observó un aumento del módulo de la lente, lo que disminuiría el confort. El fármaco utilizado en este estudio fue la puerarina, y se observó un aumento considerable en la capacidad de carga de la lente. Además, el tiempo de liberación del fármaco aumentó hasta las 15 horas, frente a las dos horas observadas en la lente de contacto sin ciclodextrinas en su estructura.⁵⁸

Sin embargo, los mejores resultados se obtuvieron cuando las unidades de β -ciclodextrinas se unían covalentemente a lentes de contacto constituidas por HEMA y GMA. En este caso, las propiedades físicas de la lente no se vieron afectadas negativamente, y se mantuvieron la transmitancia de la luz, la proporción de agua del hidrogel, la permeabilidad al oxígeno, la humectabilidad de la lente y sus propiedades mecánicas, e incluso se observó una disminución en el coeficiente de fricción. Todos estos factores indicaban que la lente podría resultar adecuada para un uso prolongado. Este sistema se probó con el fármaco diclofenaco, y se observó un aumento de la capacidad de carga del 1300% y una liberación prolongada del fármaco durante dos semanas.⁵⁹

Este procedimiento demostró además ser muy versátil, ya que las unidades de ciclodextrinas se añadían en el último paso de la fabricación de la lente, lo que permitió utilizar otros tipos de ciclodextrinas. Estudios con lentes que incluían unidades de α -, β - y γ -ciclodextrinas en su estructura demostraron que estas últimas impedían la adsorción de las proteínas del ojo sobre la lente. Además, se demostró que la γ -ciclodextrinas

permitían doblar la capacidad de carga del fármaco miconazol, cuya liberación se prolongó durante 8 días.⁶⁰

4.3.4. Otras nanopartículas

Además de las nanopartículas anteriormente citadas, también se han estudiado otras menos convencionales y adaptadas a un fármaco y una situación concretas.

Un ejemplo de ellos es el uso de nanopartículas filiformes, formadas por polímeros de polietilenglicol y policaprolactona entrecruzados por una capa de sílice, para ocluir al fármaco dexametasona fosfato. La gran ventaja de este sistema es que los polímeros que lo componen son biocompatibles y biodegradables. Estas nanopartículas se dispersan en gales de HEMA-MA, de modo que las lentes de contacto obtenidas mantuvieron la transparencia y la humectabilidad del material original. Además, presentaron una mayor proporción de agua, lo que conlleva una mayor transmisibilidad de oxígeno, y las hacen adecuadas para un uso prolongado. En lo que respecta a la administración del fármaco, se observó una liberación gradual que se extendió hasta 30 días.⁶¹

Otras nanopartículas que han dado resultados prometedores son los polímeros altamente reticulados preparados a partir del triacrilato de propoxiglicerato (PGT). Estos sistemas son específicos del fármaco timolol, ya que éste se une covalentemente a la estructura de la nanopartícula y, una vez en medio acuoso, se separa de ella lentamente, dando lugar así a su liberación prolongada.^{43,62}

Cuando estas nanopartículas se cargan en lentes de contacto de tipo HEMA, se observa que la transparencia de la lente no disminuye. No obstante, el módulo de la lente aumenta considerablemente conforme aumenta el porcentaje de partículas usado en la fabricación de la lente, y también se observa que la proporción de agua disminuye progresivamente. Sin embargo, para una carga de nanopartículas del 4,6% los parámetros anteriormente citados se mantienen dentro de los valores habituales en las lentes de contacto convencionales. Además, se consigue que el timolol se libere progresivamente a niveles terapéuticos durante un periodo de hasta 4 semanas.⁶²

Las nanopartículas de PGT también se probaron en lentes de contacto de silicona. Al igual que antes, porcentajes excesivamente elevados de partículas dispersas en el hidrogel afectan negativamente a la permeabilidad al oxígeno, la permeabilidad a los iones y el valor del módulo. No obstante, una carga del 5% permite que estos parámetros conserven los valores típicos de las lentes de silicona, y ofrecen una liberación prolongada del timolol a dosis terapéuticas por un periodo de un mes.⁴³

4.4. Impresión molecular

Existen monómeros que poseen ciertos grupos funcionales capaces de interactuar de un modo efectivo con un determinado fármaco. Cuando estos monómeros se incluyen en la estructura de una lente de contacto, ésta ve aumentada su capacidad de carga del fármaco, y la liberación del mismo se produce durante un periodo de tiempo prolongado.²¹ De hecho, en el apartado 4.1 de este trabajo, dedicado a la preparación de sistemas de liberación controlada de fármacos mediante la inmersión de lentes de contacto en una disolución del medicamento, se discutió que la velocidad de liberación de ciertos fármacos, como el timolol y el ketotifeno, dependía de la composición de las lentes de contacto.²⁷⁻²⁹ A este tipo de monómeros se les denomina monómeros funcionales, y existen numerosos ejemplos de su uso en la bibliografía.

Algunos monómeros funcionales tienen naturaleza iónica, como es el caso del cloruro de metacrilamidilpropiltrimetilamonio (MAPTAC), de carácter catiónico, y el fosfato de 2-metacriloxietilo (MOEP), de carácter aniónico. La introducción de estos monómeros en lentes de contacto conduce a una mayor capacidad de carga y a un perfil de liberación más adecuado de fármacos que poseen la carga contraria. Ejemplos de ello son el azuleno, que interacciona con el MAPTAC,⁶³ y la nafazolina, que lo haría con el MOEP.⁶⁴ En ambos casos, los autores demuestran que dichos fármacos se retienen y liberan en virtud de equilibrios de intercambio iónico.

Por otro lado, los monómeros ionizables basados en ácidos carboxílicos, como el ácido metacrílico (MAA) y el succinato de metacriloxietilo (MOESA), son capaces de aumentar la capacidad de carga de fármacos anfóteros como el ofloxacino. Además, la presencia de monómeros que contienen silicio, concretamente el metacriloxipropiltris(trimetilsililoxi)silano (MPTS), mejora el perfil de liberación del fármaco, que se aproxima a una línea recta.⁶⁵

A pesar de que las lentes con monómeros funcionales ofrecen resultados prometedores, existen diversos factores que limitan su uso. En primer lugar, aun suponiendo un avance notable, los tiempos de liberación del fármaco no superan las 24 horas en la mayoría de los casos expuestos. Además, la proporción de monómeros funcionales en la lente de contacto no debe ser muy elevada, ya que de lo contrario las dimensiones de la misma se verán notablemente afectadas por cambios en el pH y/o la presión osmótica del medio, o bien durante el propio proceso de liberación del fármaco.^{1,21} Finalmente, hay que tener en cuenta que los monómeros permitidos para la fabricación de lentes de contacto son limitados, lo que reduce las posibilidades de usar los monómeros más adecuados en cada caso.²¹

La técnica de la impresión molecular nace con el fin de superar estos problemas, siendo el principal objetivo de la misma la optimización de la disposición espacial de los monómeros funcionales, de modo que la interacción entre la molécula del fármaco y la matriz polimérica sea lo más eficiente posible.

De acuerdo con lo anterior, la idea central de la impresión molecular es condicionar la conformación del polímero para crear una serie de sitios adaptados a la molécula del medicamento en lo que se refiere al tamaño y a los grupos funcionales que interactúan con ella.²¹

Para conseguirlo, la propia molécula del medicamento se utiliza como plantilla, y se añade a la mezcla que contiene los monómeros funcionales, los monómeros que generan la estructura del hidrogel y el agente de entrecruzamiento. En dicha mezcla, los monómeros que van a formar el hidrogel interactúan con la molécula del medicamento y se adapta a su forma, de modo que cuando se lleva a cabo el proceso de polimerización se genera un polímero que se adapta a la estructura de la molécula del medicamento. Posteriormente, la lente resultante se lava para retirar las moléculas del medicamento utilizadas para la impresión, ya que estas pueden haber sufrido en parte modificaciones debido al proceso de polimerización radicalaria. Finalmente, el medicamento se vuelve a cargar en la lente de contacto mediante la inmersión de ésta en una disolución del fármaco, de modo que las moléculas del mismo se colocan en los sitios generados durante el proceso de impresión molecular. Una vez en el medio adecuado, la lente comienza a liberar de forma progresiva las moléculas del fármaco.⁴²

A lo largo de los estudios llevados a cabo sobre esta técnica, los factores que se revelaron como especialmente importantes en el resultado final fueron la elección de los monómeros funcionales, los monómeros que constituyen la base de la estructura del polímero, el grado de entrecruzamiento del hidrogel, que no debe ser muy elevado, y la relación entre las cantidades de fármaco y monómero funcional durante el proceso de fabricación de la lente.^{1,55}

Estos factores, deben controlarse de un modo muy estricto para evitar que las lentes fabricadas presenten una capacidad de carga y un perfil de liberación del fármaco inadecuados, que se produzca la deformación de la lente durante el proceso de liberación prolongada del fármaco, que el material se encuentre excesivamente reticulado, lo que afecta negativamente a las propiedades físicas y ópticas de la lente, y que las proporciones de agua del hidrogel sean excesivamente bajas, lo que disminuye la permeabilidad al oxígeno y los iones.²²

Los estudios sobre lentes de contacto obtenidas mediante impresión molecular se han centrado fundamentalmente en medicamentos β -bloqueantes, como el timolol, sustancias antimicrobianas, como el norfloxacino, y fármacos antihistamínicos, como el ketotifeno.²¹

En el caso del timolol, el monómero funcional seleccionado es el ácido metacrílico (MAA), que se puede introducir en un hidrogel cuya estructura principal se debe al HEMA²⁸ o a la *N,N*-dietilacetamida (DEAA).⁶⁶ En el caso de las lentes fabricadas mediante impresión molecular, se observó una capacidad de carga muy superior a la de las lentes de contacto con la misma composición obtenidas mediante inmersión. Además, la

liberación del timolol se prolongó durante 12 horas, pudiéndose recargar la lente con timolol durante la noche. Los estudios *in vivo* realizados en conejos con lentes de contacto DEAA-MAA obtenidas mediante impresión molecular, demostraron que la retención del timolol en el área precorneal se prolongaba 3,3 veces más que con lentes de contacto normales, y 9,7 veces más que con la instilación de lentes oftálmicas.⁶⁷

Por otro lado, para el norfloxacino se estudiaron lentes de contacto obtenidas mediante impresión molecular en las que el monómero funcional era el ácido acrílico (AA) y la estructura del hidrogel era de tipo HEMA. Dicho sistema mostró una liberación prolongada del fármaco por un periodo de tiempo cercano al día.⁶⁸

Finalmente, los resultados obtenidos mediante la impresión molecular se pueden mejorar notablemente cuando se utiliza más de un monómero funcional. Este es el caso de las lentes de contacto fabricadas para la administración progresiva del ketotifeno. En este caso, la base estructural del hidrogel la constituían el HEMA y el dimetacrilato de etilenglicol(200) (PEG200DMA), mientras que los monómeros funcionales utilizados fueron el ácido acrílico (AA), la acrilamida (AM) y la *N*-vinil-2-pirrolidinona (NVP). Las lentes de contacto obtenidas presentaron una elevada capacidad de carga del medicamento, y se consiguió la liberación prolongada de dosis terapéuticas del ketotifeno durante 5 días. Además, las propiedades mecánicas y ópticas del hidrogel estaban dentro de los valores típicos de las lentes convencionales.⁶⁹

Conclusiones

Tras la realización del trabajo podemos concluir afirmando que el uso de las LCs como sistemas de liberación controlada de fármacos ha sido probado en numerosas ocasiones con éxito, obteniendo un aumento en la biodisponibilidad de los fármacos al ser administrados mediante el uso de estas LCs, mejorando notablemente la efectividad en comparación con el uso de las gotas oftálmicas.

Se han utilizado materiales ya conocidos de LCs, pero también se han desarrollado otros nuevos buscando una mejoría en sus características.

Gracias a diversos estudios en los últimos años se ha conseguido impulsar el desarrollo de diferentes técnicas, entre las cuales hemos tratado las que mayores avances han obtenido, como han sido la impresión molecular, la dispersión del fármaco a través de barreras de Vitamina E o el uso de nanopartículas, entre otras.

Para concluir hay que mencionar las múltiples desventajas con las que también nos hemos encontrado al estudiar cada una de las técnicas. Es evidente que todavía hace falta una optimización de las metodologías, así como continuar con las investigaciones hasta conseguir una estrategia y un producto de calidad que un día sea capaz de salir al mercado, útil para tratar diferentes patologías con la máxima seguridad y eficacia.

Bibliografía:

1. Alvarez-Lorenzo C, Anguiano-Igea S, Varela-García A, Vivero-Lopez M, Concheiro A. Bioinspired hydrogels for drug-eluting contact lenses. *Acta Biomater.* 2019;84:49–62. 10.1016/j.actbio.2018.11.020
2. Shatz W, Aaronson J, Yohe S, Kelley RF, Kalia YN. Strategies for modifying drug residence time and ocular bioavailability to decrease treatment frequency for back of the eye diseases. *Expert Opin. Drug Deliv.* 2019;16(1):43–57. 10.1080/17425247.2019.1553953
3. Hughes PM, Olejnik O, Chang-Lin JE, Wilson CG. Topical and systemic drug delivery to the posterior segments. *Adv. Drug Deliv. Rev.* 2005;57(14):2010–32. 10.1016/j.addr.2005.09.004
4. Delplace V, Payne S, Shoichet M. Delivery strategies for treatment of age-related ocular diseases: From a biological understanding to biomaterial solutions. *J. Control. Release.* 2015;219:652–68. 10.1016/j.jconrel.2015.09.065
5. Tatham AJ, Sarodia U, Gatrad F, Awan A. Eye drop instillation technique in patients with glaucoma. *Eye.* 2013;27(11):1293–8. 10.1038/eye.2013.187
6. Bielory BP, Shah SP, O'Brien TP, Perez VL, Bielory L. Emerging therapeutics for ocular surface disease. *Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol.* 2016;16(5):477–86. 10.1097/ACI.0000000000000309
7. Liu XF, Hao JL, Xie T, Mukhtar NJ, Zhang W, Malik TH, et al. Curcumin, a potential therapeutic candidate for anterior segment eye diseases: A review. *Front. Pharmacol.* 2017;8:66. 10.3389/fphar.2017.00066
8. Gaudana R, Ananthula HK, Parenky A, Mitra AK. Ocular drug delivery. *AAPS J.* 2010;12(3):348–60. 10.1208/s12248-010-9183-3
9. Yellepeddi VK, Palakurthi S. Recent Advances in Topical Ocular Drug Delivery. *J. Ocul. Pharmacol. Ther.* 2016;32(2):67–82. 10.1089/jop.2015.0047
10. Huang D, Chen YS, Rupenthal ID. Overcoming ocular drug delivery barriers through the use of physical forces. *Adv. Drug Deliv. Rev.* 2018;126:96–112. 10.1016/j.addr.2017.09.008
11. Ding S. Recent developments in ophthalmic drug delivery. *Pharm. Sci. Technol. Today.* 1998;1(8):328–35. 10.1016/S1461-5347(98)00087-X
12. Chen H, Jin Y, Sun L, Li X, Nan K, Liu H, et al. Recent Developments in Ophthalmic Drug Delivery Systems for Therapy of Both Anterior and Posterior Segment Diseases. *Colloids Interface Sci. Commun.* 2018;24:54–61. 10.1016/j.colcom.2018.03.008
13. Al-Kinani AA, Zidan G, Elsaid N, Seyfoddin A, Alani AWG, Alany RG. Ophthalmic gels: Past, present and future. *Adv. Drug Deliv. Rev.* 2018;126:113–26. 10.1016/j.addr.2017.12.017
14. González-Chomón C, Concheiro A, Alvarez-Lorenzo C. Soft contact lenses for controlled ocular delivery: 50 years in the making. *Ther. Deliv.* 2013;4(9):1141–

61. 10.4155/tde.13.81
15. Papas EB. Contact lens technology to 2020 and beyond: a review of recent patent literature. *Clin. Exp. Optom.* 2017;100(5):529–36. 10.1111/cxo.12596
 16. Ghazal H, Ahmadouk J, Dhanji S, El-bushra A, Kayyali R, ElShaer A. Patients' and prescribers' perception of contact lenses as a potential ocular drug delivery system. *Contact Lens Anterior Eye.* 2019;42(2):190–5. 10.1016/j.clae.2018.10.023
 17. Novack GD. Ophthalmic Drug Delivery: Development and Regulatory Considerations. *Clin. Pharmacol. Ther.* 2009;85(5):539–43. 10.1038/clpt.2008.297
 18. Shah C, Sundar Raj C V., Foulks GN. The evolution in therapeutic contact lenses. *Ophthalmol. Clin. North Am.* 2003;16(1):95–101. 10.1016/S0896-1549(02)00066-4
 19. Hui A, Willcox M. In vivo studies evaluating the use of contact lenses for drug delivery. *Optom. Vis. Sci.* 2016;93(4):367–76. 10.1097/OPX.0000000000000809
 20. Xinming L, Yingde C, Lloyd AW, Mikhalovsky S V., Sandeman SR, Howel CA, et al. Polymeric hydrogels for novel contact lens-based ophthalmic drug delivery systems: A review. *Contact Lens Anterior Eye.* 2008;31(2):57–64. 10.1016/j.clae.2007.09.002
 21. Alvarez-Lorenzo C, Yañez F, Concheiro A. Ocular drug delivery from molecularly-imprinted contact lenses. *J. Drug Deliv. Sci. Technol.* 2010;20(4):237–48. 10.1016/S1773-2247(10)50041-8
 22. Maulvi FA, Soni TG, Shah DO. A review on therapeutic contact lenses for ocular drug delivery. *Drug Deliv.* 2016;23(8):3017–26. 10.3109/10717544.2016.1138342
 23. Musgrave CSA, Fang F. Contact lens materials: A materials science perspective. *Materials (Basel).* 2019;12(2):261. 10.3390/ma12020261
 24. Ruben M, Watkins R. Pilocarpine dispensation for the soft hydrophilic contact lens. *Br. J. Ophthalmol.* 1975;59(8):455–8. 10.1136/bjo.59.8.455
 25. Kim J, Chauhan A. Dexamethasone transport and ocular delivery from poly(hydroxyethyl methacrylate) gels. *Int. J. Pharm.* 2008;353(1–2):205–22. 10.1016/j.ijpharm.2007.11.049
 26. Maulvi FA, Soni TG, Shah DO. Extended release of hyaluronic acid from hydrogel contact lenses for dry eye syndrome. *J. Biomater. Sci. Polym. Ed.* 2015;26(15):1035–50. 10.1080/09205063.2015.1072902
 27. Schultz CL, Poling TR, Mint JO. A medical device/drug delivery system for treatment of glaucoma. *Clin. Exp. Optom.* 2009;92(4):343–8. 10.1111/j.1444-0938.2009.00370.x
 28. Alvarez-Lorenzo C, Hiratani H, Gómez-Amoza JL, Martínez-Pacheco R, Souto C, Concheiro A, et al. Soft Contact Lenses Capable of Sustained Delivery of Timolol.

- J. Pharm. Sci.* 2002;91(10):2182–92. 10.1002/jps.10209
29. Soluri A, Hui A, Jones L. Delivery of ketotifen fumarate by commercial contact lens materials. *Optom. Vis. Sci.* 2012;89(8):1140–9. 10.1097/OPX.0b013e3182639dc8
 30. Xu J, Li X, Sun F. In vitro and in vivo evaluation of ketotifen fumarate-loaded silicone hydrogel contact lenses for ocular drug delivery. *Drug Deliv.* 2011;18(2):150–8. 10.3109/10717544.2010.522612
 31. Kim J, Conway A, Chauhan A. Extended delivery of ophthalmic drugs by silicone hydrogel contact lenses. *Biomaterials.* 2008;29(14):2259–69. 10.1016/j.biomaterials.2008.01.030
 32. Bengani LC, Chauhan A. Extended delivery of an anionic drug by contact lens loaded with a cationic surfactant. *Biomaterials.* 2013;34(11):2814–21. 10.1016/j.biomaterials.2012.12.027
 33. Peng CC, Kim J, Chauhan A. Extended delivery of hydrophilic drugs from silicone-hydrogel contact lenses containing Vitamin E diffusion barriers. *Biomaterials.* 2010;31(14):4032–47. 10.1016/j.biomaterials.2010.01.113
 34. Lee D, Cho S, Park HS, Kwon I. Ocular drug delivery through pHEMA-Hydrogel contact lenses Co-loaded with lipophilic vitamins. *Sci. Rep.* 2016;6:34194. 10.1038/srep34194
 35. Kim J, Peng CC, Chauhan A. Extended release of dexamethasone from silicone-hydrogel contact lenses containing vitamin E. *J. Control. Release.* 2010;148(1):110–6. 10.1016/j.jconrel.2010.07.119
 36. Peng CC, Burke MT, Chauhan A. Transport of topical anesthetics in vitamin e loaded silicone hydrogel contact lenses. *Langmuir.* 2012;28(2):1478–87. 10.1021/la203606z
 37. Hsu KH, Carbia BE, Plummer C, Chauhan A. Dual drug delivery from vitamin e loaded contact lenses for glaucoma therapy. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 2015;94:312–21. 10.1016/j.ejpb.2015.06.001
 38. Hsu KH, Fentzke RC, Chauhan A. Feasibility of corneal drug delivery of cysteamine using vitamin e modified silicone hydrogel contact lenses. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 2013;85(3):531–40. 10.1016/j.ejpb.2013.04.017
 39. Dixon P, Fentzke RC, Bhattacharya A, Konar A, Hazra S, Chauhan A. In vitro drug release and in vivo safety of vitamin E and cysteamine loaded contact lenses. *Int. J. Pharm.* 2018;544(2):380–91. 10.1016/j.ijpharm.2017.11.059
 40. Dixon P, Ghosh T, Mondal K, Konar A, Chauhan A, Hazra S. Controlled delivery of pifrenidone through vitamin E-loaded contact lens ameliorates corneal inflammation. *Drug Deliv. Transl. Res.* 2018;8(5):1114–26. 10.1007/s13346-018-0541-5
 41. Kapoor Y, Dixon P, Sekar P, Chauhan A. Incorporation of drug particles for extended release of Cyclosporine A from poly-hydroxyethyl methacrylate

- hydrogels. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 2017;120:73–9. 10.1016/j.ejpb.2017.08.007
42. Hu X, Hao L, Wang H, Yang X, Zhang G, Wang G, et al. Hydrogel contact lens for extended delivery of ophthalmic drugs. *Int. J. Polym. Sci.* 2011;2011:1–9. 10.1155/2011/814163
 43. Jung HJ, Abou-Jaoude M, Carbia BE, Plummer C, Chauhan A. Glaucoma therapy by extended release of timolol from nanoparticle loaded silicone-hydrogel contact lenses. *J. Control. Release.* 2013;165(1):82–9. 10.1016/j.jconrel.2012.10.010
 44. SAHOO S, DILNAWAZ F, KRISHNAKUMAR S. Nanotechnology in ocular drug delivery. *Drug Discov. Today.* 2008;13(3–4):144–51. 10.1016/j.drudis.2007.10.021
 45. Vandervoort J, Ludwig A. Ocular drug delivery: nanomedicine applications. *Nanomedicine.* 2007;2(1):11–21. 10.2217/17435889.2.1.11
 46. Kapoor Y, Chauhan A. Drug and surfactant transport in Cyclosporine A and Brij 98 laden p-HEMA hydrogels. *J. Colloid Interface Sci.* 2008;322(2):624–33. 10.1016/j.jcis.2008.02.028
 47. Kapoor Y, Thomas JC, Tan G, John VT, Chauhan A. Surfactant-laden soft contact lenses for extended delivery of ophthalmic drugs. *Biomaterials.* 2009;30(5):867–78. 10.1016/j.biomaterials.2008.10.032
 48. Gulsen D, Chauhan A. Ophthalmic Drug Delivery through Contact Lenses. *Investig. Ophthalmology Vis. Sci.* 2004;45(7):2342–7. 10.1167/iovs.03-0959
 49. Gulsen D, Chauhan A. Dispersion of microemulsion drops in HEMA hydrogel: a potential ophthalmic drug delivery vehicle. *Int. J. Pharm.* 2005;292(1–2):95–117. 10.1016/j.ijpharm.2004.11.033
 50. Li C-C, Abrahamson M, Kapoor Y, Chauhan A. Timolol transport from microemulsions trapped in HEMA gels. *J. Colloid Interface Sci.* 2007;315(1):297–306. 10.1016/j.jcis.2007.06.054
 51. Gurunathan S, Kang M-H, Qasim M, Kim J-H. Nanoparticle-Mediated Combination Therapy: Two-in-One Approach for Cancer. *Int. J. Mol. Sci.* 2018;19(10):3264. 10.3390/ijms19103264
 52. Gulsen D, Li C-C, Chauhan A. Dispersion of DMPC Liposomes in Contact Lenses for Ophthalmic Drug Delivery. *Curr. Eye Res.* 2005;30(12):1071–80. 10.1080/02713680500346633
 53. Jain R, Shastri J. Study of ocular drug delivery system using drug-loaded liposomes. *Int. J. Pharm. Investig.* 2011;1(1):35–41. 10.4103/2230-973X.76727
 54. Loftsson T, Stefansson E. Cyclodextrins in eye drop formulations: enhanced topical delivery of corticosteroids to the eye. *Acta Ophthalmol. Scand.* 2002;80(2):144–50. 10.1034/j.1600-0420.2002.800205.x
 55. Xu J, Xue Y, Hu G, Lin T, Gou J, Yin T, et al. A comprehensive review on contact lens for ophthalmic drug delivery. *J. Control. Release.* 2018;281:97–118.

10.1016/j.jconrel.2018.05.020

56. Uekama K. Design and Evaluation of Cyclodextrin-Based Drug Formulation. *Chem. Pharm. Bull. (Tokyo)*. 2004;52(8):900–15. 10.1248/cpb.52.900
57. dos Santos J-FR, Couceiro R, Concheiro A, Torres-Labandeira J-J, Alvarez-Lorenzo C. Poly(hydroxyethyl methacrylate-co-methacrylated- β -cyclodextrin) hydrogels: Synthesis, cytocompatibility, mechanical properties and drug loading/release properties. *Acta Biomater.* 2008;4(3):745–55. 10.1016/j.actbio.2007.12.008
58. Xu J, Li X, Sun F. Cyclodextrin-containing hydrogels for contact lenses as a platform for drug incorporation and release. *Acta Biomater.* 2010;6(2):486–93. 10.1016/j.actbio.2009.07.021
59. Rosa dos Santos J-F, Alvarez-Lorenzo C, Silva M, Balsa L, Couceiro J, Torres-Labandeira J-J, et al. Soft contact lenses functionalized with pendant cyclodextrins for controlled drug delivery. *Biomaterials*. 2009;30(7):1348–55. 10.1016/j.biomaterials.2008.11.016
60. dos Santos J-FR, Torres-Labandeira J-J, Matthijs N, Coenye T, Concheiro A, Alvarez-Lorenzo C. Functionalization of acrylic hydrogels with α -, β - or γ -cyclodextrin modulates protein adsorption and antifungal delivery. *Acta Biomater.* 2010;6(10):3919–26. 10.1016/j.actbio.2010.04.013
61. Lu C, Yoganathan RB, Kociolek M, Allen C. Hydrogel Containing Silica Shell Cross-Linked Micelles for Ocular Drug Delivery. *J. Pharm. Sci.* 2013;102(2):627–37. 10.1002/jps.23390
62. Jung HJ, Chauhan A. Temperature sensitive contact lenses for triggered ophthalmic drug delivery. *Biomaterials*. 2012;33(7):2289–300. 10.1016/j.biomaterials.2011.10.076
63. Uchida R, Sato T, Tanigawa H, Uno K. Azulene incorporation and release by hydrogel containing methacrylamide propyltrimethylammonium chloride, and its application to soft contact lens. *J. Control. Release*. 2003;92(3):259–64. 10.1016/S0168-3659(03)00368-7
64. Sato T, Uchida R, Tanigawa H, Uno K, Murakami A. Application of polymer gels containing side-chain phosphate groups to drug-delivery contact lenses. *J. Appl. Polym. Sci.* 2005;98(2):731–5. 10.1002/app.22080
65. Yamazaki Y, Matsunaga T, Syohji K, Arakawa T, Sato T. Effect of anionic/siloxy groups on the release of ofloxacin from soft contact lenses. *J. Appl. Polym. Sci.* 2013;127(6):5022–7. 10.1002/app.38114
66. Hiratani H, Alvarez-Lorenzo C. Timolol uptake and release by imprinted soft contact lenses made of N,N-diethylacrylamide and methacrylic acid. *J. Control. Release*. 2002;83(2):223–30. 10.1016/S0168-3659(02)00213-4
67. Hiratani H, Fujiwara A, Tamiya Y, Mizutani Y, Alvarez-Lorenzo C. Ocular release of timolol from molecularly imprinted soft contact lenses. *Biomaterials*. 2005;26(11):1293–8. 10.1016/j.biomaterials.2004.04.030

68. Alvarez-Lorenzo C, Yañez F, Barreiro-Iglesias R, Concheiro A. Imprinted soft contact lenses as norfloxacin delivery systems. *J. Control. Release.* 2006;113(3):236–44. 10.1016/j.jconrel.2006.05.003
69. Venkatesh S, Sizemore SP, Byrne ME. Biomimetic hydrogels for enhanced loading and extended release of ocular therapeutics. *Biomaterials.* 2007;28(4):717–24. 10.1016/j.biomaterials.2006.09.007