Wykorzystanie soczewek kontaktowych jako nośników leków okulistycznych

Contact lenses as ophthalmic drug carriers

Hanna Ciebiera

Pracownia Fizyki Widzenia i Optometrii, Wydział Fizyki, Uniwersytet im. Adama Mickiewicza w Poznaniu
Kierownik Pracowni: prof. dr hab. Ryszard Naskręcki

For non-commercial use only

NAJWAŻNIEJSZE

Soczewki kontaktowe jako nośniki leków okulistycznych stanowią doskonałą alternatywę dla preparatów w formie kropli – wydłużają obecność leku w filmie łzowym, zwiększając jego biodostępność.

HIGHLIGHTS

Contact lenses as drug carriers are a perfect alternative for eye drops – they enhance the presence of the drug in the tear film, and its bioavailability.

STRESZCZENIE

Użycie soczewek kontaktowych jako nośników leków okulistycznych stwarza obiecującą alternatywę dla ich podawania w formie kropli. Jednak zamaczanie soczewek w roztworze leku jest mało wydajne, gdyż większość preparatu uwalnia się w ciągu kilku godzin. Dotychczas zaproponowano kilka metod mających zwiększyć możliwości soczewek kontaktowych w zakresie załadowania jak największej ilości leku i wydłużenia czasu jego uwalniania z macierzy soczewki, np. nadrukowywanie molekularne, zaopatrywanie w bariery dyfuzyjne w postaci witaminy E, wzbogacanie podstawowego polimeru funkcjonalnymi monomerami, wbudowywanie leku zamkniętego w nanokapsułkach w macierz soczewki lub tworzenie nanodomen zawierających lek wewnątrz soczewki.

Słowa kluczowe: soczewki kontaktowe, leki okulistyczne, choroby narządu wzroku, bariery dyfuzyjne, nośnik leku

ABSTRACT

Contact lenses as drug carriers are an alternative for eye drops. Soaking lenses in drug solutions is ineffective, though, with most of the drug released form the lens within a few hours. There is a number of methods in use that increase the drug carrying capacity of contact lenses and prolong the drug's release over time, including molecular imprinting, vitamin E diffusion barrier, co-polymerization with functional monomers, encapsulating nanoparticles in contact lenses, and generating drug nanodomains within the polymer matrix.

Key words: contact lenses, ocular drugs, eye diseases, diffusion barriers, drug carrier

© Medical Education. For private and non-commercial use only. Downloaded from https://www.journalsmededu.pl/index.php/ophthatherapy/index: 05.08.2025; 17:39,03

WPROWADZENIE

Według danych z 2015 r. 82% ludności po 50. r.ż. cierpi na schorzenia narządu wzroku: zaćmę, jaskrę, zwyrodnienie plamki żółtej, retinopatię cukrzycową i nadciśnieniową, zespół suchego oka i inne [1].

90% preparatów okulistycznych podawanych jest miejscowo [2–7]. Po zaaplikowaniu kropli do worka spojówkowego lek miesza się z filmem łzowym i pozostaje w nim ok. 2–5 min [2, 4, 8], a następnie zostaje usunięty za pośrednictwem naczyń krwionośnych spojówki i przez kanaliki łzowe. Tylko 1–7% podanego w ten sposób preparatu osiąga tkanki docelowe, pozostała część zaś może się przedostać do krwiobiegu i wywołać ogólnoustrojowe działania uboczne (np. β-bloker timolol może doprowadzić do bradykardii) [3].

Ze względu na małą biodostępność preparatów podawanych miejscowo konieczne jest stworzenie nowoczesnego, efektywnego, prostego w produkcji i użyciu systemu dostarczania leków okulistycznych (SDLO) [2–4, 7–9]. Zastosowanie soczewek kontaktowych do stworzenia takiego systemu wydaje się obiecującą koncepcją. Soczewki są bowiem łatwe w aplikacji, mogą przez dłuższy czas pozostawać na powierzchni rogówki, nie wpływając znacząco na jej prawidłowe funkcjonowanie, w niektórych schorzeniach mogą spełniać funkcję opatrunkową, przyspieszając regenerację uszkodzonych lub zmienionych chorobowo tkanek, a u pacjentów z ametropią – dodatkowo korygować wadę wzroku.

Niniejszy artykuł stanowi przegląd literatury na temat wykorzystania soczewek kontaktowych do zwiększenia biodostępności powszechnie stosowanych leków oftalmologicznych.

SOCZEWKI KONTAKTOWE JAKO NOŚNIKI LEKÓW OKULISTYCZNYCH

Pierwsze próby użycia soczewek kontaktowych jako nośników leków prowadzono już w latach 60. Początkowo skupiano się na zamaczaniu hydrożelu w roztworze leku i jego aplikowaniu pacjentowi natychmiast po przygotowaniu [2, 4]. Metoda ta okazała się tylko niewiele skuteczniejsza niż podawanie preparatów w formie kropli, gdyż soczewki uwalniały cały pochłonięty lek w ciągu kilku godzin [2, 4, 8].

Jednakże wykorzystanie soczewek silikonowo-hydrożelowych nasączanych roztworem ketotifenu dało na tyle zadowalające efekty, że przeprowadzono badania *in vivo*. Nośniki polimerowe do pełnego wysycenia wspomnianym wyżej lekiem przeciwhistaminowym potrzebowały co najmniej 3-dniowego moczenia w roztworze, a po aplikacji uwalniały terapeutyczne dawki leku przez ponad 24 h. Aplikacja soczewki na cały dzień dała takie rezultaty jak czterokrotne podanie kropli do worka spojówkowego, jednak stężenie preparatu w filmie łzowym po zastosowaniu nośnika było bardziej stabilne niż po użyciu kropli, co zwiększa skuteczność i minimalizuje ewentualne działania uboczne terapii alergicznego zapalenia spojówki [10].

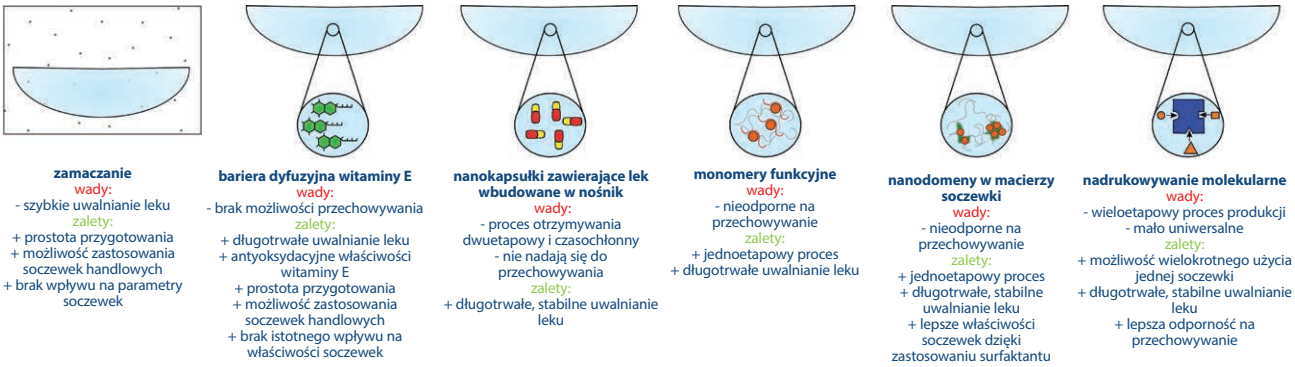
Dotychczas uzyskane efekty aplikacji soczewek silikonowo-hydrożelowych zamaczanych w roztworze leku już pozwoliłyby na wykorzystanie ich jako nośników [10], mają one jednak większy potencjał, dlatego zaproponowano kilka interesujących metod zwiększania nasycenia hydrożelu lub silikonu-hydrożelu lekiem oraz wydłużenia jego uwalniania do kilku albo nawet kilkudziesięciu dni (ryc. 1).

ZAOPATRYWANIE SOCZEWEK W BARIERĘ DYFUZYJNĄ W POSTACI WITAMINY E

Witamina E nie wpływa negatywnie na tkanki gałki ocznej, ponadto ze względu na właściwości antyoksydacyjne hamuje pooperacyjną apoptozę keratocytów i postęp zmian zaćmowych [9]. Umieszczenie soczewek w roztworze α-tokoferolu przed zamaczaniem w roztworze leku powoduje utworzenie w nich hydrofobowej bariery dyfuzyjnej, dzięki której terapeutyczne dawki preparatu uwalniane są stabilnie i dłużej niż w przypadku tradycyjnego zamaczania [2, 3, 9]. Soczewki załadowane w 20% witaminą E cechują się dobrą

RYCINA 1

Metody zwiększania wydajności soczewek kontaktowych jako nośników leków okulistycznych.



© Medical Education. For private and non-commercial use only. Downloaded from https://www.journalsmededu.pl/index.php/ophthatherapy/index: 05.08.2025; 17:39,03

przejrzystością – transmitancja spada tylko o blisko 5% w zakresie światła widzialnego, a w zakresie promieniowania ultrafioletowego odnotowano brak przepuszczalności, co jest dodatkową korzyścią [2, 9]. Zastosowanie witaminy E powoduje obniżenie tlenotransmisyjności, jednak do akceptowalnego poziomu, i nie ma wpływu na zwilżalność powierzchni soczewki [9].

Badania przeprowadzone dla chlorheksydyny pokazują, że dzięki wysyceniu witaminą E soczewek wykonanych z Senofilconu A zredukowany zostaje początkowy, szybki wyrzut leku, a wydzielanie trwa 170 h (prawie 10-krotnie dłużej niż bez użycia bariery dyfuzyjnej). Zastosowanie nośnika z witaminą E ułatwiłoby przeprowadzenie leczenia grzybiczego zapalenia rogówki, w konwencjonalnej formie wymagającego bardzo częstej aplikacji chlorheksydyny w postaci kropli (w początkowej fazie nawet co pół godziny) [9].

Skorzystanie z nośnika zaopatrzonego w hydrofobową barierę dyfuzyjną ułatwiłoby także terapię bakteryjnego zapalenia rogówki wymagającego w początkowej fazie bardzo częstej aplikacji kropli zawierających lewofloksacynę. Zastosowanie soczewek kontaktowych z α-tokoferolem zapewniłoby dostarczanie terapeutycznych dawek leku do tkanek zmienionych patologicznie przez ponad 2 dni [9].

Metoda ta dała świetne efekty także w badaniach z użyciem cyklosporyny A. Lek jest uwalniany z soczewki nawet przez 30 dni. Nośnik silikonowo-hydrożelowy, który po jednokrotnej aplikacji zapewni terapeutyczną dawkę leku immunosupresyjnego przez cały miesiąc, byłby doskonałym rozwiązaniem u pacjentów po przeszczepieniach rogówki i z przewlekłym zespołem suchego oka [2, 5].

Również badania *in vivo* dotyczące uwalniania timololu z soczewek zaopatrzonych w hydrofobową barierę dyfuzyjną dały obiecujące rezultaty. Lek był uwalniany z jednodniowych soczewek z Narafilconu A przez 22 h w przypadku 9-procentowego wysycenia witaminą E i 84 h przy wysyceniu 23-procentowym. Codzienna aplikacja soczewek zawierających timolol tak samo redukowała ciśnienie wewnątrzgałkowe jak podanie go w postaci kropli, ale dawki leku uwalnianego z soczewek były o 80% mniejsze [11].

WBUDOWYWANIE DODATKOWYCH MONOMERÓW DO SOCZEWEK KONTAKTOWYCH

Następną metodą mającą wydłużyć uwalnianie leku z soczewki kontaktowej jest użycie w procesie polimeryzacji dodatkowych monomerów zdolnych do interakcji z cząsteczkami określonego leku [3, 4]. Dzięki swoim właściwościom mogą one tworzyć wiązania jonowe z lekami anionowymi lub kationowymi. Po aplikacji jony znajdujące się w filmie łzowym konkurują z cząsteczkami leku o grupy jonowe soczewki, co powoduje jego stopniowe uwalnianie [3]. Przykładowo wzbogacenie hydrożelu o N-(3-aminopropylo)metakrylamid pozwoliło 10-krotnie zwiększyć nasycenie soczewki ibuprofenem i 20-krotnie – diklofenakiem oraz wydłużyć jego uwalnianie (odpowiednio do 24 h i 7 dni) [4].

Wzbogacenie struktury nośnika o cyklodekstrynę (CD) umożliwia z kolei tworzenie kompleksów gość–gospodarz. CD odgrywa w nich rolę gospodarza i tworzy w soczewce przestrzenie o właściwościach hydrofobowych zdolnych do niekowalencyjnego wiązania molekuł określonego leku. Zastosowanie β-CD nie wpływa na optyczne i fizykochemiczne właściwości soczewki kontaktowej, umożliwia zaś zwiększenie załadowania diklofenakiem (o 1300%) i wydłużenie czasu uwalniania nawet do 2 tygodni [4, 12].

WBUDOWYWANIE W MACIERZ SOCZEWKI NANOKAPSUŁEK ZAWIERAJĄCYCH LEK

Kolejną zaproponowaną przez naukowców strategią zwiększenia wydajności nośników hydrożelowych jest wbudowywanie leku zamkniętego w nanokapsułkach w macierz soczewki już na etapie polimeryzacji. Ma to zapobiec zarówno wchodzeniu cząsteczek leku w interakcje z polimerem, jak i stanowić dla nich barierę dyfuzyjną. Jednak metoda ta składa się z dwóch etapów, więc jest czasochłonna [3, 7, 8]. Ponadto na soczewki z nanokapsułkami źle wpływa przechowywanie – lek wydostaje się z soczewki i gromadzi w płynie, w którym jest zanurzona [4].

Badania nad wydzielaniem lidokainy zamkniętej w liposomach wbudowanych w soczewki hydrożelowe pokazują, że profil uwalniania leku ma dwie fazy: szybką i wolną. W pierwszej, trwającej kilka godzin, następuje intensywny wyrzut nawet 30% leku, a w drugiej wydzielanie się stabilizuje i lek jest uwalniany mniej więcej przez 7 dni. Metoda ma jednak istotną wadę – wbudowanie liposomów zmniejsza przejrzystość soczewki do 80% (minimalna transmitancja materiałów stosowanych do korekcji wzroku nie powinna być mniejsza niż 92%) [3].

Hydrofobowy lek glikokortykosteroidowy – deksametazon – zamknięty w micelach krzemionkowych wydostawał się z soczewki przez ponad 30 dni, podczas gdy micele niezawierające krzemionki uwalniały całość preparatu w ciągu 6 dni. Zastosowanie miceli nie wpływa na przejrzystość hydrożelu ani na zwilżalność jego powierzchni [8].

Badania *in vivo* przeprowadzone dla ketotifenu wbudowanego w nanokapsułkach w macierz soczewki również dały zadowalające wyniki. Lek był uwalniany przez mniej więcej 9 dni i miał stabilne stężenie w filmie łzowym królików [6].

TWORZENIE PODCZAS POLIMERYZACJI NANODOMEN ZAWIERAJĄCYCH CZĄSTECZKI LEKU

Alternatywne dla dwuetapowego wbudowywania nanokapsułek w macierz hydrożelu jest tworzenie nanodomen za-

© Medical Education. For private and non-commercial use only. Downloaded from
https://www.journalsmededu.pl/index.php/ophthatherapy/index: 05.08.2025; 17:39,03

wierających lek *in situ* przez dodanie do polimeryzującej mieszaniny odpowiedniego surfaktantu. Substancja powierzchniowo czynna tworzy w macierzy przestrzenie hydrofobowe zdolne do przechowywania preparatów o takich właściwościach.

Zastosowanie surfaktantu umożliwia uwalnianie cyklosporyny A nawet przez 20 dni [3, 4, 7]. Dodanie środka powierzchniowo czynnego do hydrożelu daje dodatkowe korzyści: zwiększa przejrzystość soczewki, stopień uwodnienia i zwilżalność jej powierzchni, a co za tym idzie – poprawia komfort użytkowania [12].

NADRUKOWYWANIE MOLEKULARNE POLIMERU, Z KTÓREGO ZBUDOWANE SĄ SOCZEWKI

Jedną z najnowszych metod zwiększania wydajności SDLO wykorzystujących soczewki kontaktowe jest ich nadrukowywanie molekularne. Ślady molekularne w macierzy soczewki tworzy się w trzech etapach. W pierwszym uzyskuje się stabilną strukturę prepolimeryzacyjną monomeru funkcyjnego w obecności cząsteczek wzorcowych leku. Następnie zostaje przeprowadzona polimeryzacja w obecności czynnika sieciującego i inicjatora pod wpływem promieniowania UV lub ciepła. Ostatnim etapem jest usunięcie cząsteczek wzorcowych [4, 13, 14]. Profil uwalniania cząsteczek leku z tak przygotowanych nośników zależy od tego, jak silne są oddziaływania między macierzą a preparatem [3, 13].

Nadrukowywanie molekularne zastosowano do stworzenia nośnika timololu [4, 13, 14]. Hydrożele na bazie metakrylanu 2-hydroksyetylu (HEMA) z 3 dodatkowymi monomerami funkcyjnymi dzięki utworzeniu z β-blokerem nietrwałych wiązań jonowych i wodorowych są w stanie dostarczać terapeutyczną dawkę leku do tkanek zmienionych chorobowo przez ponad 12 h. Niewątpliwą zaletą tej metody jest możliwość wielokrotnego użycia soczewki; po usunięciu z oka może ona ponownie zostać wysycona lekiem [4].

Tworzenie śladów molekularnych w nośniku okazało się skuteczne również dla ketotifenu. Soczewki w badaniach *in vivo* były w stanie zapewnić stałe stężenie leku w filmie łzowym na poziomie 170 μg/ml przez 26 h [14].

Udało się także stworzyć matrycę silikonowo-hydrożelową ze śladem molekularnym wielkocząsteczkowego kwasu hialuronowego [2, 4, 14]. Nośnik uwalniał preparat przez 24 h [2].

Najbardziej spektakularny efekt nadrukowania molekularnego soczewek silikonowo-hydrożelowych zaobserwowano dla hipromelozy, która była uwalniania przez 60 dni (w dawkach 16 mg/24 h). Nośniki zawierające ten preparat mogą być bardzo pomocne w łagodzeniu zespołu suchego oka związanego ze stosowaniem soczewek kontaktowych [14].

Imprinting molekularny możliwy jest także w gotowych soczewkach kontaktowych, dzięki użyciu substancji w stanie nadkrytycznym (w tym przypadku CO_2). Poddanie hydrożelu działaniu nadkrytycznego dwutlenku węgla ($ssCO_2$) powoduje rozszerzanie jego struktury, co umożliwia głębszą penetrację leku do macierzy soczewki. Po usunięciu czynnika uplastyczniającego, gdy hydrożel wraca do formy wyjściowej, dochodzi do utworzenia się odcisków molekularnych. Kilkukrotne przepuszczenie przez soczewkę $ssCO_2$ z rozpuszczonym w nim lekiem utrwala ślady molekularne w nośniku. Dzięki tej metodzie można uzyskać nośnik intensywniej pochłaniający lek i stabilniej go uwalniający [15].

Soczewki kontaktowe ze śladem molekularnym flurbiprofenu otrzymanym dzięki trzykrotnemu zastosowaniu $ssCO_2$ były w stanie zmagazynować taką ilość leku, jaka znajduje się w 160 kroplach preparatu o stężeniu 0,03%. Uwalnianie flurbiprofenu z nośnika ma dwie fazy: fazę szybką trwającą 2 h i następującą po niej fazę stabilnego uwalniania [15].

PODSUMOWANIE

Soczewki kontaktowe stosuje ponad 125 mln osób [2, 4, 11]. Obecnie wykorzystywane są one przede wszystkim do korekcji ametropii, jednak mają ogromny potencjał jako nośniki leków okulistycznych. Samo zamaczanie ogólnodostępnych soczewek kontaktowych w roztworze leku dało niewystarczające rezultaty, dlatego zaproponowano różnego rodzaju sposoby zwiększania ich wydajności jako nośników.

Najbardziej wydajny SDLO powinien się odznaczać zdolnością do magazynowania dużej dawki preparatu, możliwością długiego i stabilnego uwalniania dawek terapeutycznych, odpornością na przechowywanie i łatwością aplikacji. Ponadto powinien ograniczać wchłanianie leku przez tkanki inne niż docelowe, a co za tym idzie – redukować działania niepożądane. Odpowiednie zmodyfikowanie soczewek kontaktowych umożliwi stworzenie idealnego nośnika. Dotychczas zaproponowano kilka takich modyfikacji:

- bariery dyfuzyjne w postaci witaminy E lub nanocząsteczek, nanodomen, liposomów, miceli zawierających lek i wbudowanych w macierz soczewki
- nadrukowywanie molekularne zwiększające powinowactwo soczewki do leku wzorcowego
- wbudowywanie monomerów funkcjonalnych
- modyfikacje powierzchni soczewki.

W zależności od właściwości leku zastosowanie znajdują różne metody. Witamina E stanowi doskonałą barierę dla hydrofobowej cyklosporyny A i lek uwalniany jest z soczewek silikonowo-hydrożelowych nawet przez 30 dni. Z kolei nadrukowywanie molekularne daje świetne rezultaty w przypadku hypromelozy, gdyż wydłuża jej wyrzut do 60 dni. Jednak praktycznie każda z zaproponowanych przez naukowców metod wymaga dalszego dopracowywa-

© Medical Education. For private and non-commercial use only. Downloaded from https://www.journalsmededu.pl/index.php/ophthatherapy/index: 05.08.2025; 17:39,03

nia. SDLO wykorzystujące soczewki kontaktowe są mało odporne na przechowywanie, niektóre zaś mają niestabilne profile uwalniania. Ponadto konieczne jest przeprowadzenie większej liczby testów *in vivo*, żeby można było określić rzeczywistą wydajność soczewek kontaktowych jako nośników preparatów okulistycznych.

ADRES DO KORESPONDENCJI
mgr Hanna Ciebiera
Pracownia Fizyki Widzenia i Optometrii, Wydział Fizyki,
Uniwersytet im. Adama Mickiewicza w Poznaniu
61-614 Poznań, ul. Umultowska 85
e-mail: optyczna@gmail.com

Piśmiennictwo

1. Partyka O, Wysocki M. Epidemiologia chorób narządu wzroku oraz infrastruktura okulistyki w Polsce. Przegląd Epidemiologiczny 2015; 69: 905-908.
2. Filipe HP, Henriques J, Reis P, et al. Contact lenses as drug controlled release systems: narrative review. Revista Brasileira de Oftalmologia 2016; 75(3): 241-247.
3. Guzman-Aranguez A, Colligris B, Pintor J. Contact Lenses: Promising Devices for Ocular Drug Delivery. J. Ocul. Pharmacol. Ther. 2013; 29: 189-199.
4. Hu X, Hao L, Wang H, et al. Hydrogel Contact Lens for Extended Delivery of Ophthalmic Drugs. Int. J. Polym. Sci. 2011; ID: 814163 [doi: 10.1155/2011/814163].
5. Peng C, Burke MT, Carbia BE, et al. Extended drug delivery by contact lenses for glaucoma therapy. J. Control. Release 2012; 162: 152--158.
6. Maulvi FA, Mangukiya MA, Patel PA, et al. Extended release of ketotifen from silica shell nanoparticle-laden hydrogel contact lenses: in vitro and in vivo evaluation. J. Mater. Sci. 2016; 27: 113.
7. Kapoor Y, Thomas JC, Tan G, et al. Surfactant-laden soft contact lenses for extended delivery of ophthalmic drugs. Biomaterials 2009; 30: 867-878.
8. Changhai LU, Roshan B, Kociolek M, et al. Hydrogel Containing Silica Shell Cross-Linked Micelles for Ocular Drug Delivery. J. Pharm. Sci. 2013; 105(2): 627-637.
9. Paradiso P, Serro AP, Saramago B, et al. Controlled Release of Antibiotics From Vitamin E-Loaded Silicone-Hydrogel Contact Lenses. J. Pharm. Sci. 2016; 105(3): 1164-1172.
10. 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): 150-158.
11. Peng C, Chauhan A. Extended cyclosporine delivery by silicone-hydrogel contact lenses. J. Control. Release 2011; 154: 267--274.
12. dos Santos JF, Alvarez-Lorenzo C, Silva M, et al. Soft contact lenses functionalized with pendant cyclodextrins for controlled drug delivery. Biomaterials 2016; 30(7): 1348-1355.
13. Luliński P. Polimery ze śladem molekularnym w naukach farmaceutycznych. Polimery 2010; 11-12: 797-805.
14. Tashakori-Sabzevar F, Mohajeri SA. Development of ocular drug delivery systems using molecularly imprinted soft contact lenses. Drug Dev. Ind. Pharm. 2015; 41(5): 703-713.
15. Yañez F, Martikainen L, Braga MEM, et al. Supercritical fluid-assisted preparation of imprinted contact lenses for drug delivery. Acta Biomaterialia 2011; 7: 1019-1030.

For non-commercial use only

© Medical Education. For private and non-commercial use only. Downloaded from
https://www.journalsmededu.pl/index.php/ophthatherapy/index: 05.08.2025; 17:39,03