

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA



**DIPARTIMENTO DI FISICA ED ASTRONOMIA
"GALILEO GALILEI"**

**TESI DI LAUREA
IN OTTICA E OPTOMETRIA**

**LENTI A CONTATTO E
DRUG DELIVERY**

CANDIDATA: ZILIO REBECCA

RELATORE: PROF. CHINELLATO MIRKO

ANNO ACCADEMICO 2021/2022

SOMMARIO

SOMMARIO	VI
ABSTRACT	VIII
INTRODUZIONE	X
1. CENNI STORICI	1
2. CENNI DI ANATOMIA OCULARE	5
2.1. Barriere anatomiche	7
3. DRUG DELIVERY	9
3.1. Metodi di costruzione delle lac	11
3.1.1. Tornitura	12
3.1.2. Centrifugazione	12
3.1.3. Stampaggio ad iniezione	12
3.2. Metodi di trasporto del medicinale con lac	13
3.2.1. Immersione	13
3.2.2. Immersione con vitamina	14
3.2.3. Imprinting molecolare	15
3.2.4. Impregnazione con solvente supercritico	18
3.2.5. Imprinting assistito con fluido supercritico	19
3.2.6. Incorporazione di nanovettori nelle lenti a contatto	20
1.1.1.1 Nanoparticelle polimeriche	21
1.1.1.2 Liposomi	22
1.1.1.3 Nanomicelle	23
1.1.1.4 Nanoemulsioni	23
3.2.7. Lenti con inglobato un film polimerico di farmaco	24
3.3. Sterilizzazione	29
4. REGOLAMENTAZIONE	31
5. CONCLUSIONI	35
6. BIBLIOGRAFIA	37

ABSTRACT

Ad oggi per la somministrazione di farmaci, a livello oftalmico, si utilizzano principalmente colliri. Questa metodologia di dispensazione è la prima scelta sia per il trattamento di patologie croniche, come il glaucoma, che di fenomeni avversi acuti, come le infiammazioni. In questo elaborato si vuole porre l'attenzione su alcuni aspetti negativi di questo metodo di somministrazione e, nel contempo, si vogliono proporre le lenti a contatto morbide come strumenti alternativi per il rilascio di medicinali. Si riportano diversi studi scientifici, sia *in vivo* che *in vitro*, e diverse *review* a dimostrazione della maggior efficienza delle lenti rispetto ai colliri. Tale efficienza si riferisce ad un migliore profilo di rilascio del farmaco, una maggiore biodisponibilità e una maggiore persistenza dello stesso. Ad essere messe a confronto con i colliri vi sono lenti caricate mediante differenti metodi: ad immersione, ad immersione con vitamina E, con *imprinting* molecolare, con utilizzo di fluido supercritico, con nanovettori e con film polimerici. Dagli studi si evincono migliori prestazioni delle lenti rispetto ai colliri. Fra quelle sopra citate, l'unica metodologia approvata e utilizzata sporadicamente nella clinica è quella ad immersione. Secondariamente si vuole riflettere anche sui vantaggi e sulle potenzialità delle altre procedure rispetto a quest'ultima. Tra gli aspetti da valutare per una commercializzazione vi sono le problematiche relative alla sterilizzazione e allo stoccaggio. La perdita e la degradazione del farmaco sono delle sfide che devono ancora essere superate appieno. Inoltre la legislazione riguardante queste lenti non è ancora stata definita, sono necessari ulteriori studi *in vivo*.

INTRODUZIONE

Il senso principale a cui l'uomo fa riferimento è la vista. Mediante la visione ci relazioniamo col mondo e apprendiamo una quantità impressionante di informazioni. Se è vero che essa non è condizione necessaria per vivere è tuttavia indubbio che si tratti di una capacità estremamente utile e che vada salvaguardata il più possibile. La funzione visiva incide infatti sulla qualità della vita e vi sono diversi fattori che possono comprometterla. Tralasciando anomalie congenite ed eventi traumatici, si vuole porre l'attenzione su alcune patologie comuni che interessano l'occhio: ad esempio il glaucoma. Oltre a quest'ultima vi sono altre condizioni oculari per le quali è necessaria la somministrazione topica di medicinali. Si stima che circa il 90% di questi siano somministrati sotto forma di colliri [1]. Questa metodologia presenta numerosi svantaggi. Si vuole sottolineare la possibilità di metodologie alternative di rilascio, in particolare l'utilizzo di lenti a contatto (LAC) come *"drug delivery"*. Un fattore a favore di questo strumento di trasporto è la quantità di persone che ne fa già uso: il numero di portatori di LAC si aggirerebbe, solo negli Stati Uniti, intorno ai 100 milioni, e sembrerebbe essere in aumento. [1]. La funzione principale delle lenti a contatto è quella di correzione delle ametropie o di uso per fini estetici. Tuttavia esse mostrano diverse potenzialità nel trasporto di medicinali attraverso i vari tessuti oculari, fino alla parte posteriore del bulbo. Verranno trattate le varie tipologie di lenti con cui è possibile trasportare sostanze e i materiali di fabbricazione. In questo elaborato si utilizzeranno i termini "medicinale" e "principio attivo" come sinonimi nonostante con il primo si intenda l'insieme del secondo con altri eccipienti. [1]

1. CENNI STORICI

È stato stimato che nel 2020, nel mondo, vi siano all'incirca 1,3 miliardi di persone che abbiano una forma di deficit visivo;[2] intendendo una limitazione nella funzionalità visiva, sia essa a livello oculare o del sistema visivo. Queste disfunzioni rendono complesse o impossibili anche le attività giornaliere più basilari. All'incirca l'80% di questi casi possono essere risolti con correzioni refrattive adeguate, in quanto si tratta di ametropie.[2]

Le ametropie sono delle anomalie dell'occhio per cui il secondo fuoco non cade sulla retina ma, ad accomodazione rilassata, cade anteriormente (miopia) o posteriormente (ipermetropia) rispetto a quest'ultima. (Fig.1) [1] L'immagine del mondo esterno è data dall'insieme di raggi luminosi che hanno attraversato la pupilla, nel caso di occhi non emmetropi essa non è nitida. Un'altra ametropia ampiamente diffusa è l'astigmatismo: una condizione per la quale il sistema ottico non è in grado di formare un'immagine puntiforme di un oggetto puntiforme, accade quando i meridiani dei diottri di uno stesso occhio differiscono nel raggio di curvatura. [3] È infine da menzionare la presbiopia, la quale non è un'ametropia ma un errore refrattivo: si tratta infatti di un fenomeno fisiologico che riguarda "l'invecchiamento" del cristallino. Questo, insieme al muscolo ciliare ad esso collegato, permette l'accomodazione rendendo possibile la visione nitida a distanza ravvicinata. Con il tempo il cristallino perde elasticità a causa della sua fisiologia ed i soggetti non riescono più ad accomodare.

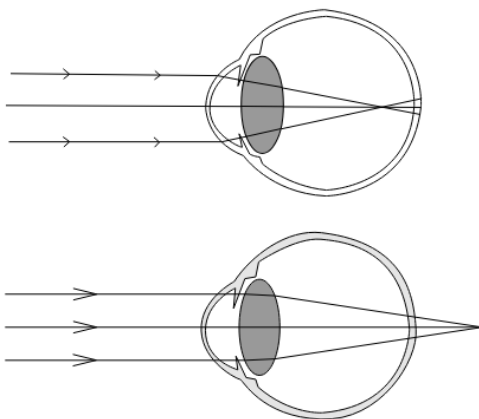


Figura 1 - Rappresentazione schematica del punto focale di un occhio miope, in alto, e di uno ipermetrope, in basso. Entrambi con accomodazione rilassata.[2]

Le ametropie possono essere corrette sia con l'ausilio di lenti oftalmiche (occhiali) sia con lenti a contatto, con le dovute valutazioni ed eccezioni. I primi strumenti ad essere utilizzati per cercare un miglioramento a livello visivo sono state le lenti oftalmiche, con montature rudimentali. Vi sono tracce che rimandano al decimo secolo AD e ad alcuni monaci: sembrerebbe che usassero dei frammenti di vetro denominandoli "pietre della lettura". L'invenzione dell'occhiale sembrerebbe essere avvenuta tra il 1280 e il 1300 a Firenze, si trattava di lenti di quarzo convesse. Nel sedicesimo secolo la manifattura delle lenti oftalmiche si differenziò da quella del vetro, tuttavia la scelta delle lenti da indossare avveniva per prove ed errori. Grazie all'invenzione dell'oftalmoscopio nel 1850 e dell'oftalmometro nel 1855 si iniziò ad osservare meglio l'occhio e le sue caratteristiche: in particolare si misurarono i raggi di curvatura dei meridiani corneali. Nel 1862 venne introdotto l'ottotipo di Snellen. Infine, una decina di anni più tardi venne definita l'unità di misura dell'errore refrattivo, la diottria. Nel 1873 mediante l'oftalmometro si ebbe la prima misurazione oggettiva di un errore refrattivo. Le lenti oftalmiche venivano costruite esclusivamente in vetro fino alla scoperta di nuovi materiali plastici, detti anche polimerici, durante la prima guerra mondiale. È proprio grazie ad essi che si riuscì finalmente a produrre, poi su larga scala, un nuovo strumento per la correzione visiva: le lenti a contatto.

Le lenti a contatto sono dei dispositivi medici, delle lenti concave o convesse che si applicano davanti alla cornea per correggere delle ametropie, per fini estetici o per scopi terapeutici [2]. Ad oggi con lenti terapeutiche si intendono principalmente lenti morbide commerciali utilizzate per lo più a scopo di "bendaggio". [4] L'ideazione della lente a contatto viene attribuita a Leonardo Da Vinci nel 1508 circa, mentre per la prima descrizione di una lente a contatto su una cornea, irregolare, si dovrà aspettare il 1823, grazie a John Herschel. Negli anni '30 del Novecento, vi fu una svolta grazie alla sopracitata scoperta di nuovi materiali: si crearono infatti le prime lenti a contatto in PMMA (Polimetilmetacrilato). Polimero leggero, più confortevole e più sicuro del vetro, molto facile da lavorare, facilitò la produzione su larga scala delle LAC; non permetteva purtroppo un adeguato scambio di ossigeno tra la cornea e l'atmosfera, causando

ipossia e successivamente edema corneale. Intorno al 1970 si introdusse del silicone insieme al PMMA, il quale aumenta proprio il passaggio dell'ossigeno nel polimero: nacquero così le lenti rigide gas permeabili (RGP) che, nonostante la forte innovazione, presentavano ancora dei problemi relativi al comfort e alla bagnabilità della lente. Vennero quindi sviluppati nuovi materiali e trattamenti per migliorarne le caratteristiche. Nel 1972 si produssero e diffusero per la prima volta a livello globale, delle lenti a contatto morbide (CLs). Queste lenti erano costituite da un materiale sviluppato vent'anni prima: l'HEMA (Idrossietilmetacrilato), biologicamente inerte e compatibile con i tessuti del corpo. Nel 1988 vennero rilasciate le prime lenti ad uso settimanale mentre nel 1994 le prime monouso. Nacquero poi le lenti in silicone idrogel (SiHy), combinando il silicone ai monomeri di idrogel. Si ottenne, grazie alla presenza del silicone, una permeabilità all'ossigeno molto elevata e, grazie all'idrogel, un maggiore movimento sia dei fluidi all'interno della lente che della stessa sull'occhio.[2]

Da qui in avanti si tratterà esclusivamente di lenti a contatto morbide: quando si parlerà di lenti a contatto o LAC si intenderanno queste ultime. Negli anni, tutte le migliorie nei materiali e nei processi di costruzione sono state volte a rendere le lenti a contatto simili a lenti "ideali". La lente a contatto ideale, a cui si voleva e si vuole arrivare, deve essere sicura, inerte, biocompatibile, atossica e confortevole per l'occhio. Deve permettere il 100% di trasmittanza della luce, eguagliare o eccedere il fabbisogno di ossigeno corneale, essere meccanicamente e chimicamente stabile con un'ottima bagnabilità e permeabilità agli ioni. Deve inoltre essere resistente ai depositi.[2]

2. CENNI DI ANATOMIA OCULARE

È possibile, per semplicità, suddividere l'occhio in due sezioni: una anteriore e una posteriore. Il segmento anteriore comprende la cornea, la congiuntiva, la camera anteriore, la camera posteriore, il cristallino, il corpo ciliare e l'umor acqueo. Il segmento posteriore comprende la camera vitrea, l'umor vitreo e la retina. [3]

Anteriormente la cornea è ricoperta da un film, detto "lacrimale", che verrà brevemente descritto in quanto le sue caratteristiche influenzano la farmacocinetica oculare ed è in esso che risiede la lente una volta indossata. La produzione del film lacrimale avviene grazie ad un arco riflesso, dipendente dalla branca oftalmica del trigemino. Quando il film diventa instabile, attraverso questa, viene stimolato il VII nervo cranico, attivando l'ammicciamento e la produzione del film. Ad ogni ammicciamento avviene una redistribuzione del film sulla superficie oculare ed un parziale rinnovo delle sue componenti. Si tratta di un ambiente complesso e si possono identificare tre strati che lo compongono, i quali non presentano una divisione netta ma un certo gradiente; per semplificare verranno trattati singolarmente.

Lo strato più superficiale e a contatto con l'atmosfera è quello lipidico. Oltre a ricoprire lo strato acquoso, si deposita sulle rime palpebrali rendendole idrorepellenti, con il risultato di impedire la fuoriuscita delle lacrime. È prodotto principalmente dalle ghiandole di Meibomio. Questo strato non viene rinnovato ad ogni ammicciamento ma bensì compresso e redistribuito. [4] Successivamente si trova lo strato acquoso, prodotto dalla ghiandola lacrimale principale e dalle ghiandole accessorie di Krause e Wolfring; è costituito principalmente da acqua ma al suo interno vi sono numerosi elettroliti e sostanze organiche come le proteine, che sono fondamentali in quanto svolgono diverse funzioni: alcune stabilizzano il film, agendo sulla viscosità e sulla tensione superficiale, altre hanno funzione enzimatica o inibitoria per altri enzimi; alcune proteine possiedono inoltre funzioni antibatteriche. Un'altra caratteristica

fondamentale di questo strato è legata alla sua componente acquosa che permette la trasmissione dell'ossigeno, oltre all'eliminazione dell'anidride carbonica in eccesso, uno scambio gassoso imprescindibile per la respirazione corneale. [4]

A contatto con la cornea vi è lo strato mucinico o mucoso. A produrre la mucina sono le cellule caliciformi della congiuntiva, in seguito all'ammiccamento le mucine vengono distribuite sulla superficie oculare. Le funzioni principali di questo strato sono: la visione nitida, la lubrificazione e la protezione. [4] La prima riguarda la necessità di una superficie oculare liscia e regolare per permettere la corretta trasmissione dei raggi luminosi, il primo passo per la formazione di un'immagine chiara. La seconda funzione è data dalla capacità di questo strato di permettere a margini e congiuntiva palpebrali di scivolare con attrito minimo durante l'ammiccamento. Infine, grazie alla sua struttura, intrappola e ricopre ogni corpo estraneo o impurità evitando fenomeni di abrasione. Tali agglomerati, sempre durante l'ammiccamento, verranno portati verso il canto interno ed eliminati. Oltre a quelle sopracitate vi è un'altra sua funzione fondamentale, ovvero rendere bagnabile la superficie corneale altrimenti idrofoba. [5]

La LAC, una volta applicata, dividerà il film in due porzioni: il film pre-lente ed il film post-lente. Il primo è anteriore alla lente ed è a contatto con l'esterno, mentre il secondo è a contatto con la faccia posteriore della lente e con la cornea. È nota la via di drenaggio delle lacrime, tuttavia non sono chiare le dinamiche che avvengono durante questo processo, quando il film è in movimento sulla superficie oculare. Le lacrime vengono versate dai condotti escretori della ghiandola lacrimale, e di quelle accessorie, nella porzione supero-laterale del fornice congiuntivale. Si stendono poi uniformemente sulla superficie esterna del bulbo grazie all'ammiccamento. Si dirigono medialmente, verso il canto interno, dove vanno a formare il lago lacrimale per poi essere risucchiate dai puntini lacrimali, e defluire verso i canalini lacrimali. [3] Più internamente rispetto al film, ed in contatto con il suo strato mucinico vi è la cornea. Si tratta di una struttura a forma di calotta asferica, semitrasparente e avascolare. Presenta 5 strati, partendo da quello più esterno è composta da: epitelio, strato di Bowman, stroma, strato di Descemet ed endotelio. [6]

L'occhio non è un sistema statico. È necessario apprendere a fondo i meccanismi di dinamica lacrimale per poter comprendere come delle sostanze immesse nel film si comporteranno e ne verranno influenzate. L'importanza nel conoscere l'occhio nelle sue componenti e nella sua dinamicità è dunque fondamentale.

2.1. BARRIERE ANATOMICHE

Le vie topiche percorribili dai medicinali instillati all'occhio sono la “via congiuntivo-sclerale” e la “via corneale”, il mezzo di trasporto è l'umor acqueo.

Nella via congiuntivo-sclerale, o sclerale, il farmaco passa prima attraverso la congiuntiva, poi attraverso la sclera e arriva infine a diffondersi a livello dell'epitelio pigmentato retinico e della coroide, nel segmento posteriore dell'occhio; parte delle molecole che attraversano la via congiuntivo-sclerale percorrono un tragitto differente: attraversando la congiuntiva entrano nella circolazione congiuntivale e vengono successivamente riversate in quella sistemica. [7] Nella via corneale il principio attivo passa attraverso la cornea, si diffonde in camera anteriore, poi in camera posteriore, raggiungendo infine il segmento posteriore. La diffusione delle molecole attraverso queste vie avviene principalmente per gradienti di concentrazione ma viene influenzata anche dal peso molecolare del medicinale: la cornea e la sclera sono maggiormente permeabili alle molecole con peso inferiore a 500 Da, mentre la congiuntiva alle molecole con un peso tra 5000 e 10000 Da. [7], [8]

Per via delle strutture che compongono l'occhio si creano delle “barriere” fisiche che agiscono negativamente sulla farmacocinetica. l'epitelio corneale ostacola il passaggio di medicinali idrofili; nel caso delle molecole lipofile, invece, a bloccarne il passaggio è lo stroma corneale che è idrofilo. [8] Mentre lo strato di Bowman non è di particolare ostacolo, quello di Descemet è altamente resistente alla permeazione di medicinali. L'endotelio ha invece giunzioni deboli e non rappresenta un particolare impedimento per le molecole di principio attivo. La cornea, per queste caratteristiche, ostacola sia i farmaci idrofobi che idrofili. [7]

Vi sono altre due importanti barriere anatomiche: la “*blood-aqueous barrier*” e la “*blood-retina barrier*”. La prima comprende le cellule endoteliali del sistema vascolare

ciliare e l'epitelio ciliare non pigmentato, tessuti che presentano delle *tight junctions*, limitando il passaggio delle molecole dalla circolazione sistemica al segmento anteriore. La seconda barriera è formata dall'epitelio pigmentato della retina e dall'endotelio dei capillari retinici (Fig.2). Anche in questo caso i tessuti presentano *tight junctions* limitando il trasporto di sostanze dalla circolazione sistemica al segmento posteriore. [9]

J. Xu et al.

Journal of Controlled Release 281 (2018) 97–118

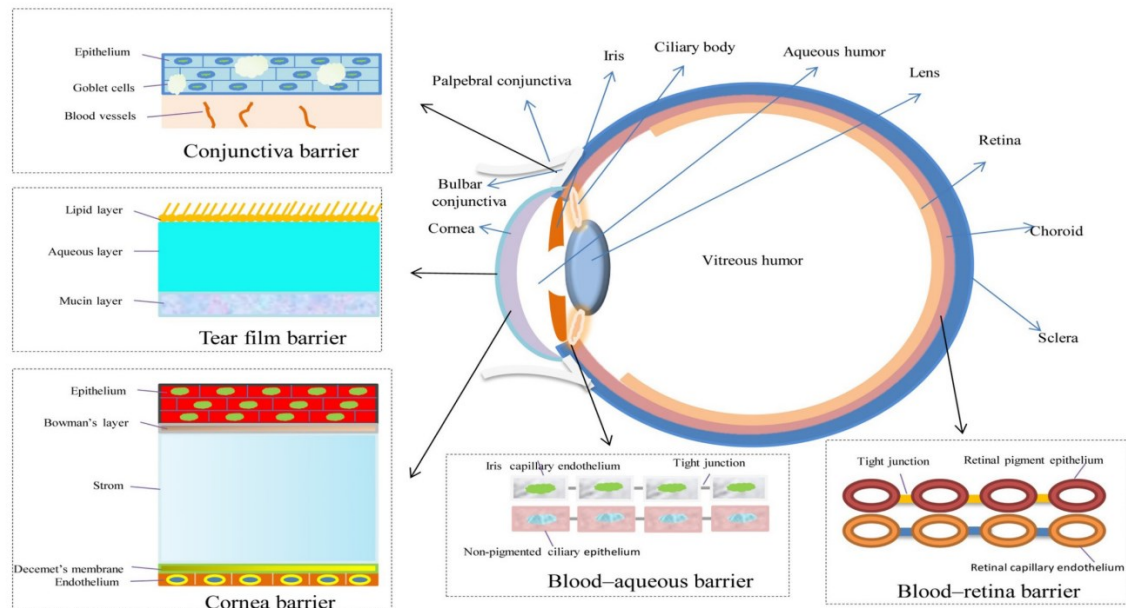


Figura 3 - Rappresentazioni schematiche delle barriere anatomiche presenti nell'occhio. [4]

3. DRUG DELIVERY

Ad oggi, il trasporto di farmaci oftalmici per via topica avviene principalmente mediante colliri. Questo tipo di somministrazione è ampiamente praticata in quanto il soggetto può facilmente autosomministrarsi le gocce di soluzione, ha costi di produzione ridotti, e non è invasiva. Tuttavia, proprio a causa del fatto che sono i soggetti stessi ad instillarsi il collirio non c'è la possibilità di verificarne l'operato.

In uno studio di Gupta e colleghi, si è scoperto che tra l'11.3% e il 60.6% di persone non si somministrano l'intera goccia di soluzione quando utilizzano i colliri; tale dato sembrerebbe essere spiegato dalla natura dell'operazione, non sempre agevole, che unita alle frequenti somministrazioni farebbe venir meno anche la *compliance* dei soggetti. Un ridotto dosaggio del farmaco, sia esso causato da un minor volume della soluzione instillata o da un tasso di somministrazione inadeguato, può influire sugli esiti terapeutici del trattamento. I colliri non sempre si presentano in formato monodose e quindi i soggetti riutilizzano più volte lo stesso flacone. Un errato metodo di instillazione può portare un contatto fisico tra le lacrime, la pelle del viso o le mani ed il collirio, contaminandolo. Lo stesso studio sopracitato ha riscontrato che tra il 18.2% e l'80% dei casi avviene tale contaminazione.

L'uso di LAC contenenti farmaco eviterebbe le somministrazioni frequenti e comporterebbe un dosaggio controllato, evitando anche la contaminazione da un occhio al controlaterale. [10] Le lenti a contatto possono essere un metodo di trasporto farmacologico efficace: presentano rispetto ai colliri un vantaggio non indifferente in termini di "*biodisponibilità*", ovvero la quantità di principio attivo che raggiunge effettivamente il sito, o i siti, di interesse. [1] Una biodisponibilità alta è auspicabile, significa che una grande quantità della soluzione arriva nei siti d'azione dove il medicinale agisce, uno dei fattori da cui dipende il successo della terapia.

In uno studio di S. Gause e colleghi è stato creato un modello matematico per calcolare la biodisponibilità che possono offrire lenti a contatto e colliri; I fattori su cui si basa sono: il tasso di diffusione radiale della soluzione, il tasso di gradiente del medicinale fra

lente e film e la proporzione fra il totale somministrato e la quantità a livello corneale. [7] Dallo studio si è evinta per le LAC, una biodisponibilità corneale che può arrivare al 50%, [7] [8] [10], mentre il dato riguardante i colliri si aggira intorno al 5%. [1] [8] [10] [11] Lo studio tratta una previsione in condizioni ideali, quindi in vivo le percentuali subiranno inevitabilmente delle variazioni.

Le gocce di soluzione in collirio dimostrano un tempo di persistenza basso sulla superficie corneale per via del loro miscelamento con il film, che subisce un ricambio frequente. Secondo il modello sopracitato, fino al 95% della soluzione finisce nella via di drenaggio o assorbito dalla via sclero-congiuntivale. Questo assorbimento comporta che una parte di esso finisca, come già accennato, nella circolazione sistemica. I principi attivi presenti nei medicinali oftalmici agiscono su particolari recettori esibiti da diversi tessuti oculari ed in altri tessuti del corpo, collegati inevitabilmente alla circolazione sistemica. Un farmaco ad uso oftalmico presente nella medesima circolazione può portare ad effetti collaterali, è quindi preferibile uno strumento di somministrazione che abbia alta biodisponibilità per ridurre la quantità di principio attivo nell'organismo e, implicitamente, tali effetti. Un altro fattore che concorre alla biodisponibilità è l'intervallo di tempo in cui il medicinale resta a contatto con i tessuti. Per natura applicativa le LAC consentono di allungare questo intervallo. Il medicinale viene infatti rilasciato nel film post-lente, a contatto con la cornea, il quale subisce un ricambio esiguo; nel caso di porto di lenti morbide, rispetto al ricambio senza LAC, è stato valutato inferiore al 3%. [12] Il principio attivo persiste mescolato nel film per circa 30 minuti, mentre utilizzando colliri non ve ne sono più tracce già dopo 3 minuti. [13]

Le caratteristiche di questi nuovi strumenti di rilascio permetterebbero una gestione facilitata di differenti patologie, una in particolare è il glaucoma: una neuropatia ottica associata a degenerazione progressiva delle cellule gangliari retiniche. L'eziologia non è ancora chiara, si tratta di una malattia complessa e multifattoriale anche se vi è una caratteristica, spesso presente, ritenuta importante: una pressione intraoculare (IOP) superiore alla norma, unico fattore di rischio provato su cui si può intervenire mediante terapia farmacologica [14] che perdura solitamente per tutta la vita del soggetto

costringendolo a diverse instillazioni al giorno. L'aumento di pressione intraoculare causa dello stress meccanico sulle cellule gangliari retiniche, danneggiandole e impedendo il trasporto di informazioni tra retina e corteccia visiva; si ha una riduzione progressiva del campo visivo fino a perderne la funzionalità. [13] Si tratta di una delle maggiori cause di cecità irreversibile nel mondo, nel 2020 sono stati riscontrati circa 79,6 milioni di casi, e sono in aumento. [13] Vi sono altre condizioni che potrebbero beneficiare dell'uso di LAC, come ad esempio alcuni casi di infiammazioni croniche o acute, iter pre- e post-operatori in cui verrebbero somministrati medicinali antibiotici o antivirali, bendaggi e patologie retiniche, con la somministrazione di fattori di crescita.

In commercio sono già presenti delle alternative ai colliri: polimeri mucoadesivi o che divengono gel *in situ* possono infatti essere utili per il trattamento notturno, durante il giorno però possono rendere complesso l'ammiccamento e riducono la nitidezza visiva. Vi sono anche alternative che consentono di superare le barriere anatomiche del segmento anteriore: impianti, microaghi e iniezioni intravitreali. Se è vero che la biodisponibilità fornita da questi è elevata, è altresì vero che si tratta di metodi di trasporto invasivi; possono presentare anch'essi effetti collaterali quali l'edema e l'infiammazione. [7] Nel caso delle iniezioni intravitreali tra il 22 % ed il 25% dei soggetti non si presenta per il secondo appuntamento, sospendendo la cura a causa della sua invasività. [15] Un'altra problematica è la difficoltà nella rimozione del farmaco in caso di effetti collaterali correlati al principio attivo. [15] Tra i possibili effetti indesiderati, inoltre, vi sono: infezione, distacco di retina e aumento della pressione intraoculare. [16]

3.1. METODI DI COSTRUZIONE DELLE LAC

In generale le lenti a contatto, non solo quelle utilizzate per la *drug delivery*, possono essere costruite tramite "*lathe-cut*", "*spin casting*" e "*injection molding*". [16] La metodologia di costruzione influenza la qualità e la funzionalità delle lenti morbide prodotte.

3.1.1. Tornitura

Detto *"lathe-cut"*, si tratta del metodo più comune sia per le lenti rigide che per le morbide. Il procedimento implica che il polimero di base allo stato liquido venga iniettato in un lungo tubo di vetro. Successivamente verrà fatto solidificare mediante alte temperature per formare un'asta di polimero anidro (privo d'acqua). Tagliando quest'ultima si otterranno bottoni che in seguito verranno modellati a formare la lente a contatto tramite un tornio di elevatissima precisione. La lente così creata andrà incontro ad ulteriori trattamenti per levigarne le superfici ed infine verrà idratata. [7]

3.1.2. Centrifugazione

Questo metodo viene applicato per ottenere dei bordi più definiti e precisi. Il polimero liquido viene iniettato al centro di uno stampo rotante dove viene fatto indurire tramite alte temperature o polimerizzazione con raggi ultravioletti. Come per il metodo precedente poi si prosegue con molatura e lucidatura per finire con l'idratazione in soluzione salina. Non è una procedura particolarmente costosa e si può utilizzare per la produzione massiva. È necessario un computer che regoli la quantità di polimero versata nello stampo, la velocità di rotazione e la direzione della rotazione dello stampo, dato che da esse dipendono le caratteristiche finali della lente. Queste lenti sono più sottili e hanno una superficie più liscia, tendono però ad essere meno performanti nella correzione visiva. [7]

3.1.3. Stampaggio ad iniezione

Si tratta del metodo dominante nella produzione di massa. Vengono utilizzati degli stampi complementari, maschio e femmina, fatti in polipropilene. Il polimero viene iniettato nello stampo femmina, concavo, e sagomato quando lo stampo maschio, convesso, viene accoppiato al primo. Si forma così la LAC che verrà indurita grazie a luce ultravioletta, alta temperatura oppure alta pressione, a seconda del macchinario e del materiale di partenza. Seguono poi gli stessi processi di lucidatura e idratazione. Si tratta di un metodo efficace e che riduce i costi di produzione. Solitamente questo è il metodo utilizzato in laboratorio per creare le lenti per il rilascio di farmaci, in quanto implica operazioni e strumentazioni relativamente semplici. [7]

3.2. METODI DI TRASPORTO DEL MEDICINALE CON LAC

Oltre a diverse metodologie di creazione per le lenti a contatto vi sono differenti strategie per inserirvi dei medicinali.

3.2.1. Immersione

Dall'inglese "*soaking*", è stato il primo procedimento considerato ed applicato. Consiste nell'utilizzo di una lente a contatto, solitamente già in commercio, e nella sua immersione in una soluzione contenente il principio attivo d'interesse. [17]

Due sono i fenomeni alla base di questa operazione: la ripartizione chimica e la diffusione molecolare. La prima è una legge secondo la quale il componente di un sistema eterogeneo costituito da due, o più fasi a contatto, si distribuisce tra le fasi secondo un rapporto costante di concentrazioni; [2] il medicinale penetra in tal modo all'interno della LAC. La diffusione molecolare invece è il processo per cui molecole, elementi o composti chimici passano da una zona ad elevata concentrazione in un'altra dove la loro concentrazione è minore; [2] questo permette la fuoriuscita del farmaco dalla lente verso la superficie oculare.

Tra i fattori da cui dipende la quantità di farmaco assorbita e rilasciata vi sono: la concentrazione del farmaco nella soluzione, il tempo di immersione, il peso molecolare del medicinale, lo spessore della lente, la natura dell'interazione tra farmaco e polimero, la tipologia ed il contenuto idrico della stessa. [7]

Le condizioni a cui viene sottoposta la LAC durante fabbricazione, sterilizzazione, stoccaggio e vendita non influiscono sul medicinale, in quanto esso viene inserito poco prima dell'applicazione. [17] Si tratta di un metodo semplice, rapido e dal costo contenuto anche se implica uno spreco del farmaco rimanente nella soluzione; comporta scarsa capacità di assorbimento oltre ad un forte rilascio iniziale e rapido rilascio in generale: la lente lascia fuoriuscire dal 90% al 95% del medicinale nelle prime ore, non è quindi ottimale per il trattamento di patologie croniche come il glaucoma. [1] Tra gli studi effettuati *in vitro* e quelli *in vivo* vi è una discrepanza relativa al controllo del rilascio del medicinale. Questa differenza nei dati è dovuta ai modelli *in vitro*: spesso si

tratta di piccole quantità di liquido sottoposte a condizioni pressoché statiche, senza considerare la fluidodinamica oculare. L'equilibrio di concentrazioni tra LAC e "occhio modello" viene raggiunto in breve tempo causando un rallentamento del rilascio e, di conseguenza, una sovrastima nei dati. [17] Per queste motivazioni ci si sta concentrando maggiormente sulle altre metodologie di trasporto con LAC.

3.2.2. Immersione con vitamina E

Si è cercato un modo per formare una barriera nella matrice polimerica allo scopo di prolungarne il profilo di rilascio utilizzando la vitamina E, un liquido idrofobo, potente antiossidante, con elevata biocompatibilità. Una volta immersa la LAC in soluzione con medicinale, vitamina E, ed etanolo, questa aumenta il suo volume del 40%, aumentando quindi il diametro dei pori nella sua struttura e favorendo l'assorbimento di ulteriore soluzione; l'etanolo viene successivamente estratto. [16]

Il principale vantaggio dell'uso della vitamina E è legato al profilo di rilascio ed assorbimento del farmaco. All'interno della matrice della lente si formano degli aggregati di questa vitamina che vanno a creare un ostacolo fisico per le molecole di principio attivo. Questa sostanza ha interazioni differenti in base alla natura del medicinale: per le sostanze idrofile funge da barriera di diffusione, rallentando le molecole che si trovano a dover aggirare i vari aggregati. Nel caso delle sostanze idrofobe, invece, le molecole devono entrare all'interno degli aggregati stessi e attraversarli. [16]

Gli altri vantaggi sono dovuti alla natura della vitamina stessa: è un antiossidante e provoca una riduzione della penetrazione dei raggi UV.

I punti deboli dell'uso di questo metodo riguardano la modifica di alcune caratteristiche delle LAC: vi è un aumento del volume, una diminuzione della quantità idrica ed una concentrazione della soluzione superiore al 20% influisce sulla permeabilità all'ossigeno. [16] Un assorbimento superiore al 70% comporta una riduzione di trasmittanza; [7] vi è una proporzionalità fra la quantità di vitamina all'interno della LAC e il rallentamento del rilascio del medicinale: in base alle necessità può non essere sufficiente un assorbimento del 70% per garantire la copertura terapeutica necessaria. [1] Gli aggregati di vitamina E, infine, si sono dimostrati una barriera molto efficace per la diffusione dei farmaci

idrofilo ma non altrettanto performante con quelli idrofobi. [1] I dati sopra citati riguardano lenti in silicone-idrogel.

In uno studio di Dasom Lee e colleghi, si è verificato se l'utilizzo della vitamina E comportasse le stesse modificazioni anche nelle lenti idrogel pHEMA, prive di silicone. [18] Esse sono state caricate con vitamina E, combinata in certi casi ad una tintura oppure a farmaci idrofili utilizzati per il trattamento del glaucoma: Timololo (un beta-bloccante) e Brimonidina (un alfa-2 antagonista). La presenza della vitamina ha comportato un aumento fino al 37.5% della quantità di farmaco assorbita dalla lente. Al contrario delle lenti con silicone, non sono state notate variazioni nel volume e nel contenuto idrico in seguito all'incorporazione della vitamina; le tempistiche di rilascio dei medicinali delle lenti idrogel non si discostano da quelle relative al metodo ad immersione senza l'ausilio di vitamina E. Il differente comportamento dei due materiali è probabilmente dovuto alla loro natura, idrofila (pHEMA) o idrofoba (silicone-idrogel). [18]

La metodologia ad immersione con vitamina E migliora l'assorbimento dei medicinali; [19] Per quanto riguarda il profilo di rilascio, è stato dimostrato un miglioramento solo per lenti in silicone-idrogel. Anche questo metodo dipende fortemente dall'interazione tra farmaco e vitamina, oltre che tra vitamina e polimero. La sterilizzazione e lo stoccaggio non intaccano il farmaco, come descritto nel precedente metodo.

3.2.3. Imprinting molecolare

Il metodo dell'*imprinting* molecolare consiste nell'aggiungere delle molecole stampo, in questo caso uno o più medicinali, alla soluzione formata dai monomeri funzionali e di struttura. Lo scopo è la creazione di spazi all'interno della lente, la riuscita di queste nicchie e la loro specificità dipendono dalla capacità di legame dei due componenti. I passi successivi sono la polimerizzazione ed il *cross-linking*. Nelle prime esecuzioni di queste lenti si rimuovevano le molecole stampo con l'ausilio di solventi, i cui residui davano tossicità, per poi reinserire il farmaco tramite immersione. Di recente questo passaggio tende a non essere eseguito in quanto si utilizzano, quando possibile, solventi

atossici che non necessitano la rimozione. [20] Le cavità specifiche, oltre a favorire i legami con i medicinali e il loro assorbimento, possono aiutare nel proteggere il principio attivo durante lo stoccaggio oppure dalla degradazione enzimatica (una volta applicata la LAC), aumentandone la biodisponibilità. [20]

L'intero processo di *imprinting* dipende da molteplici fattori, fra i quali la forza ed il numero delle interazioni fra il medicinale stampo e il polimero. I legami possono essere non covalenti, portando ad un rapido legame ma anche ad un rapido rilascio, o covalenti, legami più forti e preferibili per la *drug delivery*. Il loro controllo permette di regolare il profilo di rilascio del medicinale. [20] Anche il *cross-linking* del polimero influenza il rilascio: le catene polimeriche subiscono una reazione che comporta la formazione di legami fra loro, rendendo più fitta la struttura della LAC offre maggiore resistenza meccanica alla fuoriuscita delle molecole. [7]

Numerosi principi attivi sono stati utilizzati negli anni come molecole stampo, alcuni esempi sono: timololo e brimonidina per il glaucoma, ibuprofene come agente antinfiammatorio, ciprofloxacina come antibiotico, voriconazolo come antifungino e aciclovir con valaciclovir come farmaci antivirali. Un altro esempio è l'acido ialuronico per il trattamento dell'occhio secco e di altre patologie. [20]

Il metodo ad imprinting può essere applicato sia su lenti in idrogel sia su lenti in silicone-idrogel. In uno studio di Valera-Garcia e colleghi è stato utilizzato con delle lenti in idrogel. [21] Si sono confrontati i profili di rilascio, parte di esse erano state sottoposte ad imprinting molecolare. I medicinali utilizzati come stampo sono stati aciclovir (ACV) e il suo profarmaco valaciclovir (VACV): si tratta dei farmaci di prima scelta per la terapia del virus herpes simplex, la cui somministrazione per via orale o sistemica non è efficace per il trattamento oculare.

È stato usato come monomero di struttura l'HEMA e come monomero funzionale l'acido metacrilico (MAA). Quest'ultimo ha causato un assorbimento maggiore del profarmaco rispetto all'aciclovir da parte delle lenti: vi è infatti una forte interazione elettrostatica tra l'MAA e il valaciclovir. Il profarmaco si lega, inoltre, ai trasportatori di oligopeptidi

espressi a livello dell'epitelio corneale godendo di una permeabilità di tre volte maggiore rispetto all'ACV. All'interno dell'occhio viene poi trasformato in quest'ultimo tramite idrolisi enzimatica. [21]

I valori di trasmissione della luce, il rigonfiamento e le proprietà meccaniche valutati non si sono scostati significativamente dai valori delle LAC standard, inoltre non vi è stata irritazione della superficie oculare. Il trattamento ad imprinting molecolare ha portato ad un assorbimento e ad un rilascio maggiore di VACV rispetto alle LAC ad immersione. Le lenti idrogel caricate con VACV hanno rilasciato il medicinale per 10 ore mantenendo un quantitativo terapeuticamente utile in cornea, la permeabilità sclerale al farmaco con tali lenti è di interesse per la somministrazione al segmento posteriore. [21] Questa metodologia può risentire dei processi di sterilizzazione: impone infatti che il medicinale mantenga la sua stabilità durante tali processi. Nello studio sopra citato è stata utilizzata la sterilizzazione a caldo umido, che ha degradato parte del principio attivo. Tuttavia si può ovviare a tale problematica sterilizzando prima le lenti idrogel e, successivamente, inserendole nella soluzione trattata mediante filtrazione sterilizzante.

Sono necessari ulteriori studi per valutare come e quanto differenti processi di sterilizzazione degradino varie tipologie di principi attivi.

In un altro studio di Stephen A. Di Pasquale e colleghi sono state utilizzate delle lenti ad imprinting in silicone-idrogel per il trattamento post chirurgico di cataratta, correzione refrattiva ed uveite. [22] Si tratta di lenti caricate con differenti tipologie di medicinali: diclofenac sodico (DS) un antinfiammatorio non steroideo, desametasone sodio fosfato (DMSP) un antinfiammatorio steroideo e la moxifloxacin (MOX) un antibiotico.

Tali lenti hanno dimostrato la capacità di trasportare e rilasciare diverse molecole con differenti dimensioni e funzionalità per una settimana. Si tratta di un esperimento *in vitro* dove è stato utilizzato uno strumento microfluidico, munito di pompa, per simulare il flusso lacrimale. In particolare si è evinto che le lenti caricate mediante DS e DMSP mostravano un rilascio prolungato per più di una settimana, in contrasto rispetto alle lenti controllo che rilasciavano più dell'85% del contenuto nel primo giorno. Queste lenti presentavano la stessa quantità di monomero funzionale senza tuttavia essere state sottoposte ad imprinting, venivano immerse nella medesima soluzione. La quantità di

molecole caricate era significativamente minore nelle lenti di controllo rispetto a quelle ad imprinting. Queste ultime hanno mostrato un rilascio terapeuticamente significativo sia di DS che di DMSP.

Questi dati sono di interesse clinico in quanto aprono alla possibilità di un trattamento settimanale tramite lenti a porto continuo, alleggerendo il portatore dalla responsabilità dell'applicazione e dalle frequenti somministrazioni. Inoltre è possibile trasportare e rilasciare più principi attivi in contemporanea. Si tratta di un metodo di trasporto avente le potenzialità per essere un'alternativa sia ai colliri che al metodo ad immersione. [22]

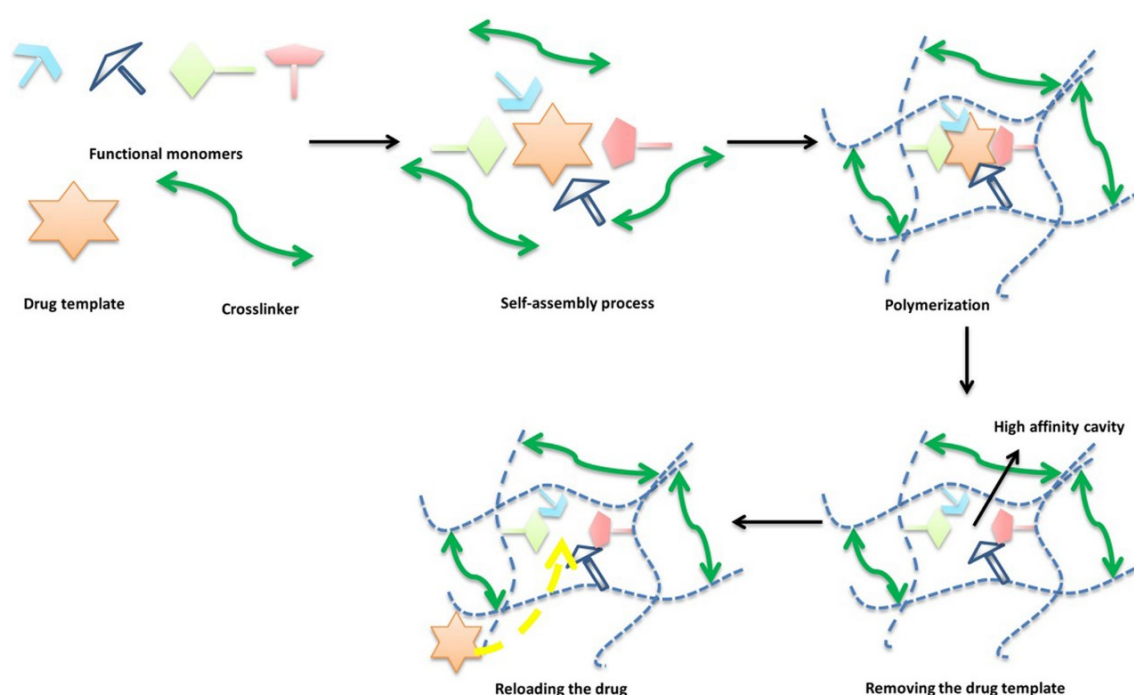


Figura 4 - Rappresentazione schematica del processo di imprinting molecolare. [7]

3.2.4. Impregnazione con solvente supercritico

Ulteriori implementazioni dei metodi descritti finora riguardano l'uso di fluidi supercritici (SCF, *super critical fluid*), sostanze in condizioni di temperatura e pressione superiori a quelle critiche, le cui proprietà sono in parte analoghe a quelle dei liquidi ed in parte a quelle dei gas. Uno dei SCF più utilizzati è il diossido di carbonio (scCO_2).

Come per il caso dell'imprinting, anche le metodologie con SCF sono di forte interesse: permettono un maggiore assorbimento rispetto al metodo ad immersione mantenendo però la bagnabilità e le proprietà ottiche della lente. [7]

L'impregnazione di solvente supercritico (SSI) implica la dispersione di un farmaco, sia esso idrofobo o idrofilo, in un fluido supercritico e, in seguito, la sua interazione con una lente a contatto. [7] Il medicinale viene disciolto nel fluido formando una soluzione dove viene immersa la lente, si deposita sui pori pre-esistenti e diffonde nella sua struttura. (vedi Fig.4) Questo meccanismo è più efficiente nell'assorbimento del principio attivo rispetto al metodo ad immersione, ma il profilo di rilascio è simile: il 90% del farmaco viene rilasciato entro l'ora. [7] La processazione è complessa e più costosa rispetto ad altre metodologie, i profili di rilascio e assorbimento del farmaco possono essere modificati andando a variare i parametri come la pressione, la temperatura, il tempo del processo e le condizioni del tasso di depressurizzazione. Questa possibilità di agire su alcuni elementi della curva di rilascio lo rendono un metodo più flessibile rispetto alla sola immersione.

3.2.5. Imprinting assistito con fluido supercritico

A sviluppare questo innovativo metodo sono stati Yanez e colleghi. Secondo gli autori, questa procedura permette di ottenere LAC terapeutiche in tempi minori rispetto all'imprinting e con un miglior profilo di rilascio rispetto alle lenti ad impregnazione di solvente supercritico, utilizzando LAC preformate [1]. È più efficace rispetto ai due precedenti e consiste nell'impregnazione del fluido supercritico (SSI) e dell'estrazione del fluido supercritico (SFE). Il processo di SFE implica la separazione di un componente, nel nostro caso il farmaco modello, da un altro, ovvero la matrice della lente, tramite un fluido supercritico usato come solvente di estrazione. [7]

Quando la mistura di farmaco e SCF penetra nella matrice della lente già formata può indurre delle modificazioni strutturali interne; avviene la creazione di cavità per i medicinali. Dopo il processo di SSI vengono rimosse più molecole di farmaco modello possibile, ottenendo cavità affini alle quali potranno legarsi nuovamente altre molecole di medicinale. La ripetizione di questi processi di impregnazione ed estrazione ottimizza il caricamento dei principi attivi da parte della lente. [7] (vedi Fig.4)

Questo metodo ha dimostrato un'alta capacità di assorbimento del farmaco, un rilascio prolungato dello stesso e la preservazione della struttura polimerica della LAC. [1], [7] Tuttavia si deve monitorare il possibile peggioramento delle proprietà ottiche della lente causate da un possibile fenomeno di schiumatura. [1] Come per il precedente, si possono manipolare i profili di rilascio e assorbimento modificando i medesimi parametri e data la necessità di condizioni ad alta pressione, ha un costo operativo elevato. Per quanto riguarda la sterilizzazione la problematica è analoga al metodo ad imprinting, sono necessari ulteriori studi.

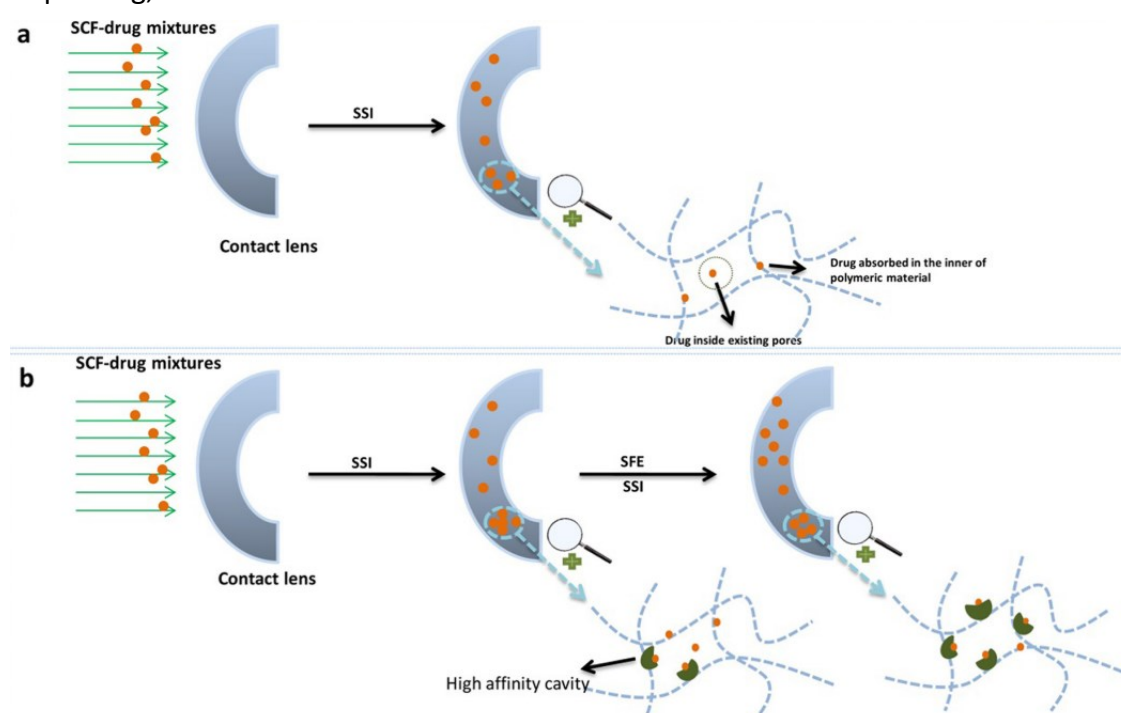


Figura 5 – (a) Medicinale caricato all'interno di LAC utilizzando l'impregnazione con solvente supercritico; (b) Medicinale caricato all'interno di LAC utilizzando l'imprinting assistito con fluido supercritico. [7]

3.2.6. Incorporazione di nanovettori nelle lenti a contatto

L'incorporazione di vari nanovettori, caricati con farmaci idrofili o idrofobi, nella struttura della lente è stata valutata come valida alternativa sia al metodo ad immersione che ai colliri, sempre allo scopo di migliorare il profilo di rilascio e la biodisponibilità. [7], [9]

Sono strutture con dimensioni tra 1 e 1000 nanometri incorporate nelle LAC; [9] Il farmaco diffonde prima attraverso esse, raggiungendo la matrice della lente a contatto, successivamente attraverso la matrice idrogel della stessa finendo nel film lacrimale.

Grazie ad esse si può utilizzare un dosaggio del medicinale minore, evitare somministrazioni frequenti e mantenere un comfort elevato per i soggetti. [9] Vi è inoltre una riduzione importante del rilascio e degradazione del farmaco durante la sterilizzazione e la conservazione delle LAC terapeutiche. [7]

Tuttavia il loro utilizzo presenta delle problematiche come la propensione di questi vettori ad aggregarsi fra loro con conseguente diminuzione della trasparenza della lente. Inoltre la fuoriuscita del farmaco durante lo stoccaggio è trascurabile se le LAC vengono tenute in celle frigorifere, [7] aumentando il costo di trasporto e stoccaggio.

Le metodologie per inglobare il farmaco tramite nanovettori all'interno della lente sono quattro: nella prima questi vengono dispersi nelle misture di pre-monomero prima della polimerizzazione per formare la lente. La seconda implica l'uso di un particolare tipo di nanovettore, le micelle che sono aggregati colloidali di molecole. Si aggiungono i tensioattivi e il farmaco nelle misture di pre-monomero. Lo scopo è di formare le micelle durante la polimerizzazione. La terza metodologia implica l'immersione di una lente già formata in una soluzione contenente i vettori in sospensione, utile per i medicinali che si degraderebbero nelle condizioni di polimerizzazione. [10] Nella quarta ed ultima i nanovettori si immobilizzano invece sulla superficie della lente attraverso dei legami chimici.

Come si vede in fig. 5 vi sono diversi tipi di nanoparticelle, si porrà l'attenzione su alcune di esse.

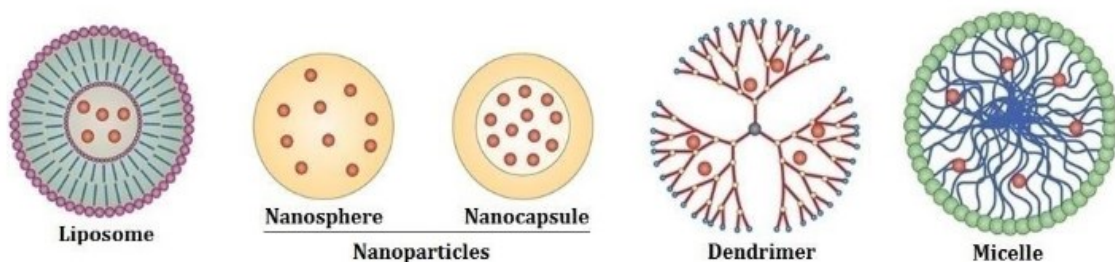


Figura 6 - Rappresentazione schematica dei principali nanovettori di farmaci. [23]

1.1.1.1 Nanoparticelle polimeriche

Fanno parte di questo gruppo di nanoparticelle le nanosfere e le nanocapsule: le prime sono costituite da una matrice polimerica dove vi si disperdono i medicinali, le seconde sono serbatoi circondati da una membrana polimerica. [13]

Sono state utilizzate per il trasporto di vari principi attivi, ad esempio in uno studio si è introdotto del desametasone in delle nanoparticelle di chitosano; successivamente le si sono unite ai monomeri HEMA e mediante polimerizzazione si sono ottenute delle LAC. Lo studio in vitro ha mostrato che rilasciavano in maniera sostenuta per 22 giorni. [13] Intrappolano i principi attivi e possono facilmente essere incorporate nella matrice della LAC, sia HEMA che in silicone-idrogel; molto spesso sono biodegradabili. [24]

Jung e colleghi utilizzarono nanoparticelle in PGT anche in lenti in silicone-idrogel. [7] Queste rilasciarono timololo per più di un mese, tuttavia le nanoparticelle influivano sulla quantità idrica, la trasmissibilità all'ossigeno e la permeabilità ionica. Si scoprì essere sufficiente un contenuto del 5% di nanoparticelle per mantenere una concentrazione terapeutica di timololo e non intaccare le altre proprietà fisiche della LAC.

1.1.1.2 Liposomi

Si tratta di nanoparticelle organiche. Sono delle vescicole con dimensioni tra i 100 e i 400 nanometri, [10] strutture a doppio strato fosfolipidico con all'interno una cavità contenente, di solito, soluzione acquosa; biocompatibili e biodegradabili, la loro particolare struttura consente il trasporto sito-specifico sia di farmaci idrofili che lipofili. [1] Sono dei nanovettori versatili, in particolare quando posti sulla superficie delle lenti per aumentare lo spessore dello strato lipidico e la stabilità del film lacrimale. Non influiscono negativamente sulla visione né incrementano la formazione di depositi di tipo lipidico sulla superficie della lente; vi si possono infatti applicare diversi strati di liposomi. [7]

Gli studiosi hanno applicato sulla superficie della LAC diversi strati di liposomi contenenti un antibiotico, la levofloxacina. Un approccio che si è dimostrato migliore del metodo ad immersione. Anche *in vivo* si è evinto che le LAC con strati di liposomi superficiali hanno dimostrato un rilascio di levofloxacina, e quindi un'attività topica antibatterica, per un tempo esteso. [1] L'intervallo temporale di rilascio è correlato al numero di strati: dai 5 ai 10 strati con delle lenti idrogel si è rilasciata levofloxacina per oltre 120 ore, con 2 strati per oltre 30. [7] Al contrario dei liposomi "impregnati" nella matrice, quelli sulla superficie non intaccano la trasparenza della lente, e non mostrano significative

differenze nella trasmissione della luce rispetto alle comuni lenti commerciali di prova. Un numero di strati superiore o uguale a 10 tuttavia, comporta una riduzione della permeabilità all'ossigeno. [7]

I liposomi immobilizzati sulla superficie sono stati mantenuti a 4 gradi Celsius per un mese con minimo rilascio di medicinale, provando la possibilità di stoccaggio nel tempo ma a condizioni controllate. [7]

1.1.1.3 Nanomicelle

I polimeri di micelle sono degli agglomerati di nanoparticelle a forma di guscio che si formano per “*self-assembly*”, generate dalla dispersione di molecole anfifiliche. [1] Si tratta di molecole formate da gruppi di atomi con caratteristiche sia idrofile che idrofobe delle dimensioni che vanno dai 10 ai 100 nanometri. [10] Hanno un'alta stabilità e una maggiore capacità di incapsulamento rispetto ai liposomi. [10] Alcuni studi hanno cercato di utilizzarle all'interno di LAC per prolungare il rilascio di farmaco nel tempo.

Lu e colleghi hanno utilizzato delle micelle per trattenere del desametasone acetato ed una tintura idrofoba fluorescente, prima di incorporarle nella struttura della lente. Si è notato un rilascio prolungato sia della tintura che del farmaco antinfiammatorio dai 14 ai 30 giorni. Si è inoltre evinto che la bagnabilità superficiale e la trasparenza delle lenti idrogel non venivano ridotte dalla presenza delle micelle. [1] Vengono utilizzate per il trasporto di farmaci idrofobi.

1.1.1.4 Nanoemulsioni

Sono emulsioni dal diametro di circa 200 nanometri, sono vantaggiose in quanto di semplice preparazione e sterilizzazione. Tuttavia presentano un rilascio veloce del farmaco, specie nelle prime ore. [10] Vengono anche utilizzate con il medicinale in quanto incrementano l'assorbimento della soluzione così formata da parte della lente, durante l'immersione. [24]

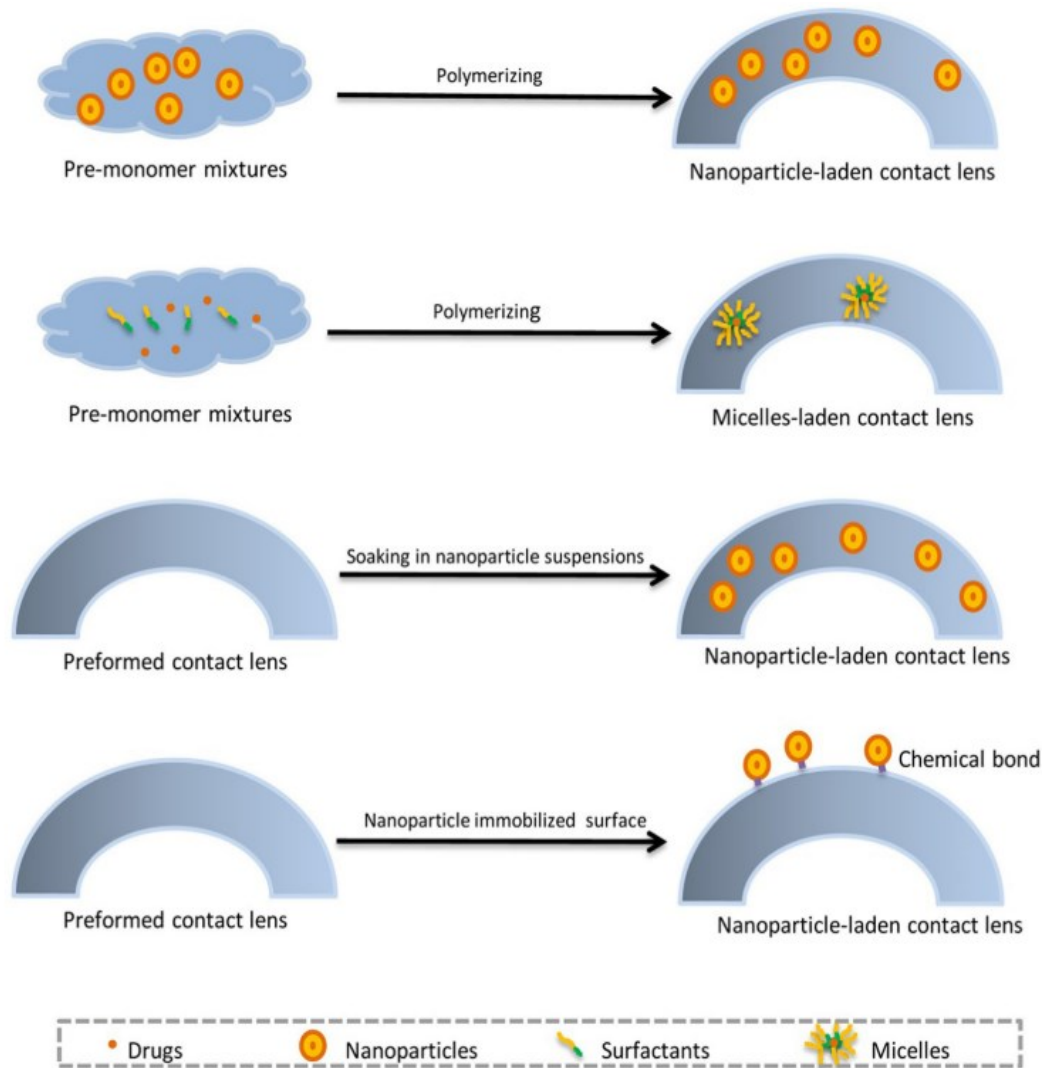


Figura 7 - Metodi differenti di preparazione di LAC contenenti nanoparticelle) [7]

3.2.7. Lenti con inglobato un film polimerico di farmaco

Applicazioni all'interno di LAC, idrogel o silicone-idrogel, di pellicole di HEMA e di acido poli (lattico-co-glicolitico o PLGA) hanno destato dell'interesse nell'ambito oftalmico per il trasporto di farmaco. Si è subito messa in luce la problematica della ridotta trasparenza di questi film, ovviata tramite un foro centrale che consenta il passaggio dei raggi luminosi verso la pupilla, senza ostacoli. Per la creazione di queste LAC il film viene prodotto generalmente mediante il metodo del *solvent casting* direttamente nella matrice della lente. [1]

In uno studio, Maulvi e colleghi prepararono delle lenti a contatto contenenti degli impianti ad anello fabbricati tramite polimerizzazione UV, usando la mistura pre-

monomero della lente. In uno studio farmacocinetico *in vivo* il farmaco venne rilasciato per 15 giorni, mantenendo la dose terapeutica per 9 giorni. [7]

In uno studio *in vivo* su dei conigli si vide una riduzione della pressione intraoculare significativa e un rilascio a dose terapeutica per 8 giorni, con una quantità di farmaco caricata (150 microgrammi) minore rispetto al trattamento di controllo con collirio (250 microgrammi). Le lenti in idrogel (HEMA) vennero sterilizzate con successo mediante radiazione, tuttavia si misurò una perdita rilevante del farmaco, circa del 41%. La fuoriuscita del medicinale si riduceva all'aumentare dello spessore delle nanoparticelle. Fu valutata anche la perdita di principio attivo dovuta alla conservazione nella soluzione di stoccaggio, con le LAC allo stato idratato, dopo 30 e dopo 90 giorni; rispettivamente dell'8% e del 11,6%. Per superare questo ostacolo è necessario conservare le LAC allo stato disidratato e reidratarle prima dell'uso, o eventualmente aggiungere del farmaco alla soluzione di stoccaggio. Resta una problematica che richiede ulteriore studio. [25]

In uno studio di Ciolino e colleghi sono state valutate lenti idrogel per abbassare l'IOP in alcune scimmie, presentano un film polimerico tornito al loro interno che è stato caricato con del latanoprost, successivamente rilasciato una volta indossate. Il film costituito da polimero e farmaco viene inserito nella LAC tramite fotopolimerizzazione ad ultravioletti, successivamente il tutto viene sterilizzato tramite irradiazione. Non ci sono dati sulla perdita di farmaco, ma è implicita la necessità che il medicinale non si degradi a seguito dei processi sopra citati. In studi precedenti si era dimostrato un rilascio significativamente terapeutico, sostenuto, di latanoprost in dei conigli per un mese. Il latanoprost è un profarmaco che agisce come agonista selettivo del recettore F delle prostaglandine, aumentando il deflusso del liquido intraoculare e quindi riducendo la pressione all'interno dell'occhio. Nei conigli non agisce sulla IOP, al contrario che in altri animali come l'uomo e le scimmie. Le LAC si sono dimostrate efficaci almeno quanto il collirio, con la necessità di ulteriori studi per valutarne le potenzialità e per migliorarne l'efficienza. [26]

Le lenti con del film inglobato sono state utilizzate anche per il rilascio di Desametasone (antinfiammatorio steroideo); la loro preparazione avviene incapsulando un film di desametasone e acido poli (PLGA) nella periferia di una lente idrogel composta da metafilcon: un co-polimero composto da 2-idrossietil metacrilato e da acido metacrilico. [15] PLGA è un copolimero approvato dalla FDA che ha diverse applicazioni nell'ambito terapeutico, viene spesso utilizzato per il trasporto di farmaci in quanto è completamente biodegradato dal corpo e non dà alcuna tossicità. È inoltre possibile controllarne il tempo di degradazione in base allo scopo e infatti viene usato come polimero per la fabbricazione di suture ed impianti, oltre che per la creazione di micro e nanoparticelle per il trasporto di farmaci. [27]

La lente Dex-DS (*contact lens based dexamethasone delivery system*) ha un diametro interno di 15,4 mm, il film polimerico di farmaco contenutovi possiede un diametro interno di 7,4 mm e un diametro esterno di 11,7 mm, forma un anello nella zona periferica della lente. L'apertura centrale dell'anello corrisponde alla zona centrale della LAC che è quindi libera per la visione, come mostrato in figura 7.

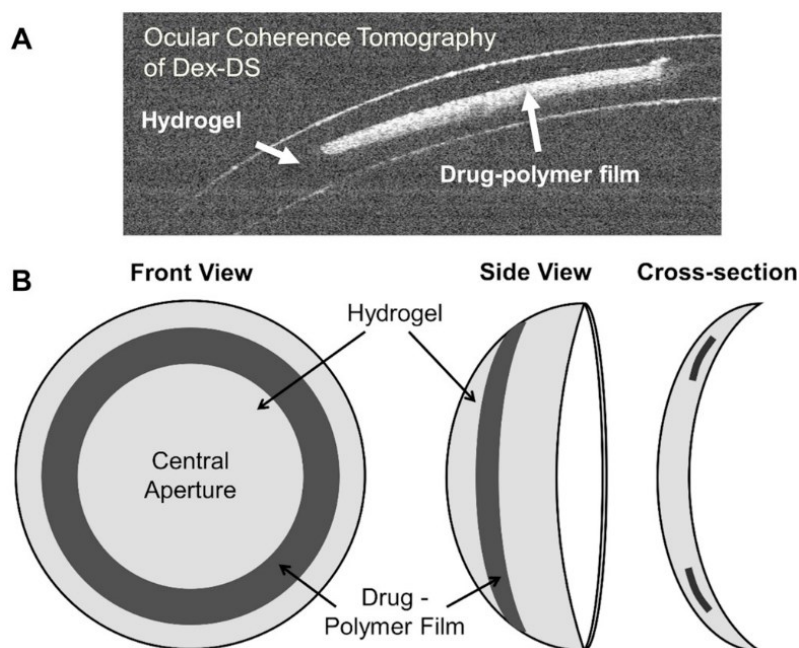


Figura 8 - A: Immagine OCT (tomografia a coerenza ottica) di una sezione di Dex-DS.
B: Dex-DS) [15]

Lo scopo era di incapsulare e rilasciare un ammontare terapeuticamente significativo di farmaco, in maniera controllata, per una settimana. Il desametasone in soluzione oftalmica, viene di solito utilizzato allo 0,1% somministrando 4-8 gocce al giorno.

Assumendo che una goccia consista in circa 30 microlitri, il collirio somministra all'incirca 128-257 microgrammi di desametasone al giorno, quindi 900-1800 microgrammi a settimana: la stessa quantità è stata incorporata nelle *Dex-DS*. Le lenti hanno mantenuto un tasso di rilascio tra 170 e 290 microgrammi, al giorno, per quattro giorni. Il rilascio del farmaco è durato una settimana, i primi quattro giorni si è mantenuta una dose terapeutica. Il meccanismo di rilascio è dato dalla diffusione del farmaco, prima attraverso la matrice in PLGA e successivamente dal metafilcon idrogel.

Con dei test *in vitro* sono state confrontate diverse lenti caricate di desametasone, alcune erano lenti commerciali sottoposte a *soaking method* mentre le altre erano *Dex-DS*. Le lenti standard sono state immerse per 24 ore in una soluzione di desametasone fosfato allo 0,1%. Il 71 % (92 microgrammi) del farmaco è stato rilasciato nella prima ora, il 93% (121 microgrammi) nelle prime due ore e non è stata rilevata fuoriuscita del farmaco dopo le prime quattro ore. Le *Dex-DS* invece dimostrano un profilo di rilascio più controllato, rilasciano più medicinale e più a lungo nel tempo (90% in 5 giorni).

Si è cercato di valutare le LAC anche *in vivo*, è stato studiato il flusso di farmaco all'interno dell'occhio di alcuni conigli della Nuova Zelanda ai quali sono state fatte indossare delle *Dex-DS* caricate con desametasone. Si è svolto il monitoraggio in momenti differenti durante la settimana di porto continuo.

Sono stati utilizzati dei colliri (1-2 gocce di soluzione di desametasone fosfato allo 0,1%) somministrati ogni ora, per otto ore; successivamente se ne sono comparati i risultati, a livello di concentrazione tissutale, con i dati ottenuti dalle lenti *Dex-DS*. Queste ultime hanno mantenuto una concentrazione di farmaco significativamente più elevata a livello retinico, dell'umore acqueo, dell'iride e corneale, rispetto alle gocce, per cinque giorni. La cornea ha avuto il maggior picco di concentrazione dopo quarantotto ore, e la maggior concentrazione in generale, ciò è dovuto alla vicinanza alla lente oltre che alla mancanza di vasi sanguigni, è infatti da tenere in considerazione la vascolarizzazione dei diversi tessuti, la quale permette un drenaggio più rapido del medicinale.

Nello stesso studio si è cercato di capire se le lenti *Dex-DS* potessero inibire il “*retinal vascular leakage*” (emorragie retiniche) nel segmento posteriore. Si è utilizzato un modello di vascolarizzazione retinica animale (conigli della Nuova Zelanda pigmentati) che presentasse emorragie retiniche indotte mediante iniezioni intravitreali di VEGF (*vascular endothelial growth factor*) per verificare gli effetti delle *Dex-DS*.

Si è registrata una perdita emorragica significativamente minore negli occhi trattati mediante iniezione intravitreale o *Dex-DS* rispetto ai colliri. Sia nel segmento posteriore che anteriore è presente una maggior concentrazione di desametasone per i soggetti che portano le *Dex-DS* (di 1 o 2 ordini di grandezza). Con queste lenti vi è più principio attivo nei siti d’interesse e minor rischio di effetto collaterale in quanto è stata misurata una minor concentrazione a livello sanguigno. Inoltre sono biocompatibili *in vivo* e non causano incrementi di IOP anche dopo utilizzi ripetuti per quattro settimane. [15] In alcuni dei trattamenti attuali, in cui si fa ritornare il paziente dopo una settimana a seguito di un intervento o dopo la diagnosi di eventuali infezioni, si potrebbe quindi ricorrere a questa tipologia di lenti; verrebbero applicate e rimosse dall’operatore nei casi che lo richiedessero. [15]

È stato analizzato il desametasone rilasciato dal *Dex-DS* dopo la sterilizzazione (gamma) e comparato con il medesimo farmaco non sottoposto al trattamento. Non si sono notati effetti o modificazioni. La sterilizzazione della lente non ha degradato il film o il farmaco, non ci sono dati relativi alla fuoriuscita del medicinale né durante la sterilizzazione né durante l’immersione nei liquidi di conservazione, sono necessari ulteriori studi.

Questo approccio ha un profilo di rilascio migliore rispetto ai colliri ed è una valida alternativa al metodo ad immersione. Sembra possa essere tuttavia meno efficace rispetto alla dispersione di nanoparticelle nella matrice della lente. Sono necessari ulteriori studi di confronto fra le varie metodologie [1]

3.3. STERILIZZAZIONE

Vi sono passaggi implicati nella produzione e commercializzazione delle LAC terapeutiche che devono essere presi in considerazione e migliorati, in particolare la sterilizzazione, l'impacchettamento e l'immagazzinamento delle lenti.

Medicinali differenti subiranno modificazioni diverse allo stesso trattamento, non è quindi possibile eleggere un processo di sterilizzazione univocamente preferibile, è necessario considerare le differenti caratteristiche dei principi attivi.

In uno studio di tesi presso l'università pubblica di Lisbona si sono valutati due metodi di sterilizzazione, sia di lenti per trasporto di farmaco che dei relativi medicinali mediante caldo umido e mediante radiazione gamma. [28]

I farmaci studiati sono stati quattro: clorexidrina, levofloxacina, diclofenac e ketorolac. sono stati valutati gli effetti su lenti in silicone idrogel commerciali (*Acuvue Oasys* e *1-Day Acuvue TruEye*, J&J).

Il metodo caldo umido implica l'uso di vapore saturo (liquido in equilibrio con la sua fase vapore) sotto condizioni di pressione e temperatura alte e definite per un certo intervallo di tempo, mediante autoclave. Questo è uno tra i metodi più utilizzati in quanto è atossico, economico, veloce e semplice; le condizioni nell'autoclave, nel tempo, causano la denaturazione irreversibile e la coagulazione delle proteine strutturali e degli enzimi dei microrganismi.

La sterilizzazione per raggi gamma consiste nell'uso di una determinata dose di radiazione per un certo periodo, il quale dipende anche dallo spessore e dal volume dell'oggetto da sterilizzare. è un trattamento ampiamente usato per l'attrezzatura medica. I raggi gamma vengono emessi dall'auto disintegrazione del Cesium-137 o del Cobalt-60. Sono una forma di radiazione elettromagnetica ad alta energia, una radiazione ionizzante con una lunghezza d'onda ridotta che non porta ad un incremento significativo della temperatura quando irradia un oggetto: per questo è la prima scelta per i medicinali e i materiali che non sopportano temperature elevate. Le radiazioni ionizzanti causano la distruzione del materiale genetico (DNA) negli esseri viventi. Per le lenti *Acuvue Oasys* si è notato rigonfiamento per tutte le dosi di radiazione. Entrambe le lenti, se sterilizzate con autoclave, hanno mostrato una diminuzione nella bagnabilità,

se tramite radiazione pari o superiore a 25 kGy hanno invece sviluppato irregolarità superficiali. Le lenti si presentavano sterili dopo l'autoclave e dopo radiazione pari o superiore a 5 kGy.

Confrontando i dati sull'effetto dei due metodi su farmaci e lenti è possibile scegliere il processo corretto in base alle necessità. Anche l'alterazione dei profili di rilascio, quando presente, è variabile in base al farmaco ed alla LAC usata. Sono necessari ulteriori studi su altri metodi di sterilizzazione come quella UV, mediante gas ozono e mediante CO₂ supercritico. Una breve menzione va fatta riguardo la sterilizzazione UV già citata precedentemente; molto frequente, consiste nella radiazione di onde UV-C che hanno lunghezza d'onda tra i 100 e i 280 nanometri, comportano modificazioni di DNA o RNA impedendo ai microrganismi di riprodursi e di essere dannosi. In uno studio di Desai e colleghi si è evinto che la sterilizzazione UV della lente silicone-idrogel in stato disidratato e la sua idratazione successiva in ambiente sterile e controllato portava ad una minor perdita del medicinale (timololo) rispetto alla sterilizzazione finale mediante autoclave. [29]

È fondamentale valutare gli effetti dei vari processi sulle lenti in commercio e sui vari farmaci. Sono necessari ulteriori studi sia sui profili di rilascio delle LAC, a seguito di diversi metodi di sterilizzazione, sia sull'eventuale perdita di medicinale durante lo stoccaggio.

4. REGOLAMENTAZIONE

La LAC è riconosciuta come dispositivo medico: ogni strumento, apparato, apparecchio, materiale o altro articolo, sia esso usato da solo o in combinazione, includendo i software necessari per un'applicazione corretta e pensato dal costruttore per essere ad uso umano. Lo scopo condiviso dall'UE e dagli USA per tali dispositivi è per la diagnosi, trattamento, cura o mitigazione dell'insorgere di una certa malattia o condizione che influenzano la struttura o qualsiasi funzione del corpo, in uomini o animali. [30]

La regolamentazione di questi enti è diversa, quindi alcuni dispositivi risultano approvati solamente da una delle due parti. Per entrambi però la classificazione si divide in base al rischio: basso, moderato o alto; la classificazione a sua volta consente ai costruttori di determinare la necessità per uno studio clinico regolamentato o una valutazione dei dati pre-clinici e della letteratura scientifica.

Per quanto riguarda la FDA, le lenti ad uso giornaliero sono classificate come dispositivi a rischio moderato, facendo quindi parte dei dispositivi di classe II, così come i liquidi di conservazione e pulizia delle lenti. Le lenti a porto continuo invece, sono classificate come alto rischio e rientrano nei dispositivi di classe III e necessitano della PMA (*pre-marketing approval*).

In UE la classificazione è leggermente differente: le lenti a porto diurno (breve) appartengono alla classe IIa mentre quelle a porto notturno (continuo) alla IIb così come i liquidi per la disinfezione, pulizia e il risciacquo delle LAC.

Negli Stati Uniti sono il “FDA Centre for Devices” e il “Radiological Health (CDRH)” che sovrintendono i regolamenti dei dispositivi medici, in Europa questo spetta alla Commissione EU. Ogni fase è strettamente monitorata, dal concetto iniziale alle investigazioni cliniche al prodotto finito, imponendo strette condizioni relative all'approvazione per la commercializzazione, tra le quali il monitoraggio post-vendita. La difficoltà è riuscire ad ottenere una legislazione standardizzata ma al contempo flessibile, per permettere alle tecnologie nascenti di raggiungere i soggetti nel più breve e sicuro tempo possibile. [30] L'obiettivo per l'Unione Europea è riuscire a fornire una

legislazione unica da applicare mantenendo il più possibile i requisiti dati dalle normative dei singoli stati membri, difatti vi sono delle differenze nella regolamentazione della vendita e della prescrizione delle LAC nei vari stati.

Quando si introduce un concetto di un nuovo dispositivo, viene creato un fascicolo tecnico in base a cui si valutano la gestione del rischio e gli studi pre-clinici.

Per le LAC e i liquidi, si prevedono rigorosi test sulla biocompatibilità, la compatibilità tra loro, la stabilità e la sterilizzazione. Le procedure e i criteri sono riferiti alle normative ISO riconosciute sia dalla FDA che a livello Europeo. Se, in base alle valutazioni, viene approvato dall'organismo notificato di approvazione e dal comitato etico, lo strumento può passare ai test clinici, ovvero "*trials*" e indagini cliniche su esseri umani. Sono monitorati diversi aspetti come: acuità visiva, analisi in lampada a fessura, topografia e cheratometria, pachimetria, ore di porto e sintomi del soggetto. Si verifica l'efficacia dello strumento e se sia idoneo all'uso. Se sono già stati svolti studi su un dispositivo equivalente, si può svolgere una valutazione clinica, o "*clinical evaluation*", sui dati così raccolti, integrandoli con nuovi studi ma con la possibilità di evitare lo svolgimento di indagini cliniche complete da zero; queste valutazioni aiutano nel notare eventuali discrepanze con dati di studi precedenti e il loro scopo è quello di stilare un rapporto rischio-beneficio per lo strumento in considerazione.

In base ai dati raccolti viene concessa o negata la commercializzazione; se il prodotto viene ritenuto sicuro e utile allo scopo viene commercializzato con l'obbligo per il produttore di sottoporlo a PMS (*post-marketing surveillance*), una raccolta di dati su larga scala per valutarne le caratteristiche e gli eventuali difetti. Si tratta solitamente di un procedimento richiesto annualmente, se i rischi non sono del tutto conosciuti, oppure ogni 2-5 anni.

Tra le problematiche per i costruttori vi sono le tempistiche ed i costi, dato che dalla presentazione del progetto alla sua approvazione per il mercato passano in media 7 mesi in Europa e 31 negli Stati Uniti. Inoltre i costi per le sperimentazioni sono alti facendo sì che alcuni progetti non arrivino ad essere indagati.

Il mercato emergente in Cina ha fatto sì che nascesse un ulteriore organo di regolamentazione, CFDA (*China Food and Drug Administration*), che presenta alcuni aspetti simili alla FDA. Generalmente, i dispositivi per essere approvati da quest'ultima devono essere stati precedentemente approvati nei paesi di origine; i *trials* pre-clinici devono essere svolti dai laboratori di indagine autorizzati in Cina.

Negli ultimi anni è cresciuto l'interesse nelle LAC come *drug delivery*. È necessario definire se a livello legislativo tali strumenti siano da considerarsi medicinali, dispositivi medici o una combinazione di entrambi. Se la lente viene considerata solo il trasportatore del farmaco sarà considerata come tale, se invece si trattasse di uno strumento che ha anche un'utilità a sé stante verrebbe considerata un prodotto combinato. Questo è un caso plausibile per le LAC in quanto svolgono anche funzione di correzione visiva.

Il ruolo dell'optometrista, in Italia, rientrerebbe in ogni caso esclusivamente nell'ambito della contattologia: i parametri delle lenti andrebbero infatti valutati per i singoli casi, come per le LAC commerciali. Sfortunatamente la ricerca in questo campo è più rapida della legislazione facendo sì che manchi chiarezza. [30]

5. CONCLUSIONI

Negli ultimi anni sono stati fatti numerosi studi per utilizzare le lenti a contatto morbide come metodologia per il trasporto dei medicinali, i dati ricavati sono incoraggianti e pongono l'attenzione sulle potenzialità di questi strumenti. Le lenti caricate con il metodo ad immersione sono una valida alternativa ai colliri, tuttavia presentano delle limitazioni nel profilo di rilascio che portano a valutare e studiare altre metodologie. Tra queste sono di particolare interesse l'*imprinting*, con o senza fluido supercritico, l'utilizzo di nanoparticelle e di film polimerici. È chiara l'importanza nella scelta dei materiali delle LAC e dei principi attivi, deve essere svolta una selezione oculata in base alle necessità d'uso in quanto la funzionalità dello strumento finale ottenuto dipende anche da questi fattori. Le applicazioni cliniche di questi strumenti sono ampie in quanto hanno la possibilità di trasportare non solo una varietà importante di principi attivi ma anche più medicinali contemporaneamente. Come già detto, il portatore ne beneficerebbe per la riduzione degli effetti collaterali ed un iter semplificato che non preveda numerose somministrazioni giornaliere. Nonostante siano stati fatti diversi studi e passi in avanti dal punto di vista tecnologico restano degli ostacoli da valutare e superare, in particolare la sterilizzazione e lo stoccaggio. Sono necessari ulteriori studi per valutare quali metodi e sostanze siano preferibilmente applicabili alle varie metodologie e con differenti principi attivi. Oltre ai materiali delle LAC si deve tenere in considerazione la natura dei medicinali inseriti in esse e le necessità di lavorazione e commercializzazione. Un altro ostacolo è la mancanza di una legislazione univoca e chiara che non permette di avere protocolli a cui fare riferimento per una tutela completa dell'operatore e del portatore. Resta implicita ma fondamentale la necessità, in un'ipotetica applicazione, di una valutazione ad hoc per ogni caso e di un lavoro svolto in *équipe* fra oftalmologo e optometrista.

6. BIBLIOGRAFIA

- [1] P. Franco and I. de Marco, "Contact lenses as ophthalmic drug delivery systems: A review," *Polymers (Basel)*, vol. 13, no. 7, 2021, doi: 10.3390/polym13071102.
- [2] R. Pillay, R. Hansraj, and N. Rampersad, "Historical development, applications and advances in materials used in spectacle lenses and contact lenses," *Clinical Optometry*, vol. 12, pp. 157–167, 2020. doi: 10.2147/OPTO.S257081.
- [3] "Eye Anatomy & Function".
- [4] J. Iveson-Iveson, "Anatomy and physiology of the eye," *Xianggang Hu Li Za Zhi*, no. 35, pp. 47–50, 1983, doi: 10.1016/b978-0-323-91811-4.00005-5.
- [5] S. C. Pflugfelder and M. E. Stern, "Biological functions of tear film," *Experimental Eye Research*, vol. 197, pp. 1–16, 2020, doi: 10.1016/j.exer.2020.108115.
- [6] D. K, "Anatomy and Physiology of Cornea," *Essentials of Ophthalmology*, vol. 4, no. 5, pp. 175–175, 2015, doi: 10.5005/jp/books/12696_26.
- [7] J. Xu *et al.*, "A comprehensive review on contact lens for ophthalmic drug delivery," *Journal of Controlled Release*, vol. 281, pp. 97–118, 2018. doi: 10.1016/j.jconrel.2018.05.020.
- [8] P. Chaudhari, V. M. Ghate, and S. A. Lewis, "Next-generation contact lenses: Towards bioresponsive drug delivery and smart technologies in ocular therapeutics," *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, vol. 161, no. December 2020, pp. 80–99, 2021, doi: 10.1016/j.ejpb.2021.02.007.
- [9] C. H. Tsai, P. Y. Wang, I. C. Lin, H. Huang, G. S. Liu, and C. L. Tseng, "Ocular drug delivery: Role of degradable polymeric nanocarriers for ophthalmic application," *International Journal of Molecular Sciences*, vol. 19, no. 9. MDPI AG, Sep. 19, 2018. doi: 10.3390/ijms19092830.
- [10] S. W. Choi and J. Kim, "Therapeutic contact lenses with polymeric vehicles for ocular drug delivery: A review," *Materials*, vol. 11, no. 7. 2018. doi: 10.3390/ma11071125.
- [11] I. Rykowska, I. Nowak, and R. Nowak, "Soft contact lenses as drug delivery systems: A review," *Molecules*, vol. 26, no. 18, pp. 1–31, 2021, doi: 10.3390/molecules26185577.
- [12] K. L. Maki and D. S. Ross, "Exchange of tears under a contact lens is driven by distortions of the contact lens," *Integrative and Comparative Biology*, vol. 54, no. 6, pp. 1043–1050, 2014, doi: 10.1093/icb/icu092.
- [13] A. Peral, A. Martinez-Aguila, C. Pastrana, F. Huete-Toral, C. Carpena-Torres, and G. Carracedo, "Contact lenses as drug delivery system for glaucoma: A review," *Applied Sciences (Switzerland)*, vol. 10, no. 15. 2020. doi: 10.3390/app10155151.
- [14] G. Fang, X. Yang, Q. Wang, A. Zhang, and B. Tang, "Hydrogels-based ophthalmic drug delivery systems for treatment of ocular diseases," *Materials Science and Engineering C*, vol. 127, no. April, p. 112212, 2021, doi: 10.1016/j.msec.2021.112212.
- [15] A. E. Ross *et al.*, "Topical sustained drug delivery to the retina with a drug-eluting contact lens," *Biomaterials*, vol. 217, 2019, doi: 10.1016/j.biomaterials.2019.119285.
- [16] X. Fan *et al.*, "Evaluation of commercial soft contact lenses for ocular drug delivery: A review," *Acta Biomaterialia*, vol. 115, pp. 60–74, 2020. doi: 10.1016/j.actbio.2020.08.025.

- [17] L. D. Wuchte, S. A. DiPasquale, and M. E. Byrne, "In vivo drug delivery via contact lenses: The current state of the field from origins to present," *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, vol. 63, no. December 2020, p. 102413, 2021, doi: 10.1016/j.jddst.2021.102413.
- [18] D. Lee, S. Cho, H. S. Park, and I. Kwon, "Ocular drug delivery through pHEMA-Hydrogel contact lenses Co-loaded with lipophilic vitamins," *Scientific Reports*, vol. 6, no. July, pp. 1–8, 2016, doi: 10.1038/srep34194.
- [19] F. Sartini, M. Menchini, C. Posarelli, G. Casini, and M. Figus, "In vivo efficacy of contact lens drug-delivery systems in glaucoma management. A systematic review," *Applied Sciences (Switzerland)*, vol. 11, no. 2, pp. 1–15, 2021, doi: 10.3390/app11020724.
- [20] A. E. Bodoki, B. C. Iacob, E. Dinte, O. Vostinaru, O. Samoila, and E. Bodoki, "Perspectives of molecularly imprinted polymer-based drug delivery systems in ocular therapy," *Polymers (Basel)*, vol. 13, no. 21, 2021, doi: 10.3390/polym13213649.
- [21] A. Varela-Garcia, J. L. Gomez-Amoza, A. Concheiro, and C. Alvarez-Lorenzo, "Imprinted contact lenses for ocular administration of antiviral drugs," *Polymers (Basel)*, vol. 12, no. 9, 2020, doi: 10.3390/POLYM12092026.
- [22] C. J. White, S. A. di Pasquale, and M. E. Byrne, "Controlled release of multiple therapeutics from silicone hydrogel contact lenses," *Optometry and Vision Science*, vol. 93, no. 4, pp. 377–386, 2016, doi: 10.1097/OPX.0000000000000849.
- [23] D. Biologia, G. Batoni, F. Chiellini, A. Maria, and L. Grassi, "Corso di Laurea Magistrale in Tesi di Laurea ' Preparazione e caratterizzazione di nanoparticelle polimeriche per il rilascio di peptidi ad attività antimicrobica ' Relatori," 2014.
- [24] N. Toffoletto, B. Saramago, and A. P. Serro, "Therapeutic ophthalmic lenses: A review," *Pharmaceutics*, vol. 13, no. 1, pp. 1–33, 2021, doi: 10.3390/pharmaceutics13010036.
- [25] F. A. Maulvi *et al.*, "In vitro and in vivo evaluation of novel implantation technology in hydrogel contact lenses for controlled drug delivery," *Journal of Controlled Release*, vol. 226, pp. 47–56, 2016, doi: 10.1016/j.jconrel.2016.02.012.
- [26] J. B. Ciolino *et al.*, "Latanoprost-Eluting Contact Lenses in Glaucomatous Monkeys," *Ophthalmology*, vol. 123, no. 10, pp. 2085–2092, 2016, doi: 10.1016/j.opthta.2016.06.038.
- [27] L. Magistrale and C. Industriale, "Polimeriche Basate Su Per Applicazioni in Nanomedicina," 2011.
- [28] S. Doctor, B. de Jesus, V. Saramago, S. Doctor, B. de Jesus, and V. Saramago, "Effects of sterilization on drug loaded soft contact lenses Ana Lúcia Carreira Topete Thesis to obtain the Master of Science Degree in Bioengineering and Nanosystems Supervisor : Doctor Ana Paula Valagão Amadeu do Serro Examination Committee Members of th," no. December, 2015.
- [29] A. R. Desai *et al.*, "Multiple drug delivery from the drug-implants-laden silicone contact lens: Addressing the issue of burst drug release," *Materials Science and Engineering C*, vol. 112, p. 110885, 2020, doi: 10.1016/j.msec.2020.110885.
- [30] M. Zaki, J. Pardo, and G. Carracedo, "A review of international medical device regulations: Contact lenses and lens care solutions," *Contact Lens and Anterior Eye*, vol. 42, no. 2. pp. 136–146, 2019. doi: 10.1016/j.clae.2018.11.001.