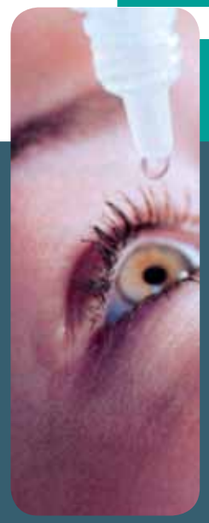
Javier Adrián Calles, Santiago Daniel Palma y Enrique Marcelo Vallés

El ácido hialurónico es un biopolisacárido de alto peso molecular, descubierto en 1934 por Karl Meyer y su asistente John Palmer en el humor vítreo de ojos bovinos. Es un biopolímero de origen natural, que tiene importantes funciones biológicas en bacterias y animales superiores, incluyendo seres humanos. Se encuentra en la mayoría de los tejidos conectivos y está particularmente concentrado en el líquido sinovial, el fluido vítreo del ojo, cordón umbilical y crestas de gallo. Se sintetiza naturalmente por una clase de proteínas integrales de membrana denominadas hialuronato sintasa, y es degradado por una familia de enzimas llamadas hialuronidasas. En el ámbito de la oftalmología el ácido hialurónico ha jugado un importante papel desde sus inicios y hoy en día sigue demostrando su utilidad en diferentes campos de las ciencias de la visión.



# Aplicaciones oftalmológicas del ácido hialurónico

Javier Adrián Calles*,†, Santiago Daniel Palma‡ y Enrique Marcelo Vallés*
*Planta Piloto de Ingeniería Química. Universidad Nacional del Sur. Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas
†Departamento de Biología, Bioquímica y Farmacia. Universidad Nacional del Sur.
‡Unidad de Investigación y Desarrollo en Ciencia y Tecnología Farmacéutica. Universidad Nacional de Córdoba.
Email: jcalles@plapiqui.edu.ar

El ácido hialurónico o, en su forma de sal sódica, hialuronato de sodio (AH), es un polímero lineal, de alto peso molecular y origen natural; cuya unidad monomérica se constituye de un disacárido compuesto por N-acetil-β-D-glucosamina y ácido β-D-glucurónico. Este polisacárido está ampliamente distribuido en el cuerpo humano formando parte de la piel, matriz extracelular, cordón umbilical, fluido sinovial y humor vítreo, en una cantidad estimada de 11 a 17 g para adultos (1,2). El AH es un material biocompatible, biodegradable, con propiedades viscoelásticas e interacción con el agua únicas, que lo hacen extremadamente adaptable a las necesidades de los productos médicos y oftálmológicos. Numerosas aplicaciones médicas del AH se han reportado en la literatura científica, entre ellas el uso en ortopedia (3), osteoartritis (4,5), cirugía ocular y soluciones oftálmicas (6). Varios productos oftalmológicos que contienen AH se han utilizado en el reemplazo del humor vítreo y la protección de la córnea en cirugías oculares. También se lo utiliza como agregado en lentes de contacto para mejorar la mojabilidad y el confort de las mismas (7).

## Producción de AH

La concentración de AH en cresta de gallo y cordón umbilical humano es muy alta, alcanzando 7500 mg/L y 4100 mg/L, respectivamente (8). En la década del 70, Balazs y colaboradores desarrollaron un procedimiento para aislar, purificar e identificar el ácido hialurónico a partir de crestas de gallo y cordón umbilical humano (9). Desde entonces, el AH ha sido producido a partir de crestas de gallo a escala industrial. Sin embargo, los procesos de extracción de cresta de gallo se enfrentan a una preocupación creciente debida al uso de productos derivados de animales para aplicaciones técnicas y especialmente biomédicas y farmacéuticas debido, en gran parte, a la presencia de impurezas proteicas.

La reducción de las impurezas de proteínicas es importante debido a que algunos pacientes manifiestan sensibilidad a las impurezas en el producto de extracto de animales (2). Aislar AH de alto peso molecular a tasas industrialmente viables a partir de estas fuentes es un proceso difícil y costoso, debido a que forma un complejo con los proteoglicanos presentes en el tejido animal (10). Actualmente no es práctico controlar el peso molecular del biopo-

ISO 9001 BUREAU VERITAS Certification

INGENIERÍA Y FABRICACIÓN
Sistemas de Climatización - Áreas Limpias

frioar

SISTEMAS DE **CLIMATIZACIÓN** INTEGRADOS

Equipo de climatización Farmaceútico Autocontenido Modelo "PHASE"

Esta unidad especialmente diseñada por FRIOAR, incluye una manejadora de aire " PHA" y un sistema de enfriamiento "SE" en una misma unidad. Permite así reducir la superficie de la sala de máquinas y las cañerías de interconexión debido a que gran parte de sus componentes y controles ya se encuentran montados en el equipo. Sólo requiere, en caso de que no estuviera integrado, la conexión al condensador remoto.

Manejadoras de aire Farmaceúticas / Sanitarias Modelo "PHA"

Estructura realizada en perfilería de aluminio de gran estanqueidad. Panelería construida con doble chapa galvanizada con recubrimiento epoxi blanco e inyectada con poliuretano expandido. Puertas de acceso de apertura rápida para cambio de prefiltros y con tornillos para puertas de baja frecuencia de apertura. Incluye visores de doble pared. Serpentines de enfriamiento y calefacción de alta eficiencia. Forzador de aire con auto compensación de potencia. Cumple con ensayo de hermeticidad según norma SMACNA (Certificado por el INTI).

Sistema de enfriamiento y control Modelo "SE"

Enfriadores de Líquidos Modelo "ELI"

Ingeniería y obras de Áreas Limpias

Frioar Ingeniería S.R.L.
Av. Manuel Belgrano 1937 (1872) Sarandí, Provincia de Buenos Aires
(+54 11) 4205-7266 / 4265-2434 - comercialización@frioar.com.ar - www.frioar.com.ar

límero cuando se sintetiza en el tejido animal. Además, el uso de productos bioquímicos derivados de animales para terapia en humanos posee problemas éticos mayores, y se enfrenta a una resistencia creciente. Por lo tanto, la fermentación microbiana surgió como una nueva técnica para la producción de AH. La producción bacteriana de AH a partir de una cepa de *Streptococcus zooepidemicus* fue descrita por primera vez en 1989 (11), dando lugar a la comercialización del primer AH fermentado en cantidades más grandes y a través de un proceso más rentable. También se produce AH por otra bacteria (*Streptococcus equi*) dando lugar a cadenas de menor peso molecular que el producido por *S. zooepidemicus.*

El AH producido por las bacterias tiene un mayor grado de pureza que el obtenido de fuentes animales. No obstante, los estreptococos son patógenos por naturaleza y poseen requisitos muy exigentes como medios que contengan levaduras o extractos de origen animal, peptona y sueros durante la fermentación. Finalmente, en ambos métodos de producción se hace purificaciones mediante disolventes orgánicos.

## Propiedades físico-químicas del AH

El AH pertenece al grupo de polisacáridos conocidos como polisacáridos del tejido conectivo, mucopolisacáridos o glicosaminoglicanos (2,12,13). Se sabe que estos polisacáridos influyen en la distribución de agua en los tejidos conectivos, incluyendo el estroma corneal (14). El AH es el mayor de los glicosaminoglicanos y está menos altamente cargado, dando como resultado cambios reversibles en su morfología bajo diferentes condiciones fisiológicas (15).

En solución, las cadenas de AH tienen una estructura espiral aleatoria, cuyo tamaño varía con propiedades físico-químicas, tales como la acidez o basicidad, concentración de sales, y velocidad de cizallamiento. El aumento de la temperatura y de la velocidad de cizallamiento provocan el adelgazamiento de la solución o la disminución de la viscosidad. Del mismo modo, el pH alcalino conduce a una estructura molecular más flexible (16).

Las cadenas de AH se contraen con el incremento de la fuerza iónica y disminución del pH, indicativos del comportamiento polielectrolítico del mismo. Estas características de polielectrolito débil del AH hacen del mismo un material muy adecuado para aplicaciones oftálmicas.

Además de las propiedades viscoelásticas, AH posee también buena retención de agua. Debido a su fuerte naturaleza aniónica, la estructura de las cadenas de AH actúa atrapando el agua entre las cadenas en espiral, lo que supone una fuerte capacidad de retención del agua. Esta propiedad también puede ser atribuida al alto número de grupos hidroxilo que le proporcionan la capacidad de formación de enlaces de hidrógeno (13,17,18). El contenido de agua aumenta con el aumento de la humedad relativa (2), y los parámetros de hidratación son independientes del peso molecular del AH (14).

DALFILM

Empresa líder en soluciones de materiales para empaques, dirigidos a las industrias farmacéuticas y alimenticia con más de 20 años de presencia en el mercado y certificada bajo norma ISO 9001 desde el año 1996.
Somos proveedores habituales de los principales productores de medicamentos y alimentos en todo el país, teniendo como objetivo establecer fuertes alianzas estratégicas con clientes y proveedores.

Productos y Servicios:

- **Únicos productores en la región de BOPA/ALU/PVC para blisters formados en frío (CFB) con especificaciones internacionales.**
- También producimos PVC/PCTFE, PVC/PP, PVC/PE y PVC HSLQ.
- Entrega Just in Time en todo el país de films de BOPP y PVC transparentes, coloreados, UV, PVC/PVDC, PVC/PE/PVDC.
- Gran experiencia en el desarrollo de laminados especiales.
- Contamos con uno de los mejores laboratorios de control de calidad y R&D.

Pte. Frondizi 2501, Parque Industrial Pilar, Pilar, Pcia. Buenos Aires, Argentina.
Tel.: 0230-4496088 / E-mail: pedidos@dalfilm.com.ar / www.dalfilm.com.ar




Se estima que el AH puede retener hasta 1.000 veces su propio peso en agua (13).

## Propiedades del AH aprovechadas en aplicaciones biomédicas

El AH presenta una amplia gama de aplicaciones biomédicas debido a una combinación única de propiedades tales como: • 1) alta higroscopicidad • 2) naturaleza viscoelástica • 3) magnífica biocompatibilidad • 4) no inmunogenicidad • 5) capacidad para degradarse en productos seguros.

**1)** La gran capacidad del polímero para retener el agua está relacionada a la naturaleza químicas hidrofílica debida a la presencia de grupos carboxílicos en las cadenas; se comporta como un polielectrolito a pH fisiológico ($pKa_{AH}$=2,9); en presencia de agua las moléculas de AH pueden expandirse su volumen hasta 1000 veces formando matrices hidratadas (19).

**2)** La naturaleza viscoelástica se refiere al comportamiento reológico de las soluciones acuosas de AH que presentan la elasticidad de un gel en combinación con la viscosidad de un fluido. Las mediciones reológicas de soluciones de AH revelan un comportamiento pseudo-plástico en el cual disminuye la viscosidad al incrementar la velocidad de cizallamiento.

Muchos de los usos médicos de AH se justifican sobre la base de este comportamiento pseudo-plástico. Las propiedades reológicas son funciones del peso molecular del polímero (es decir, longitud de la cadena), la concentración y las condiciones ambientales como el pH.

**3)** Siendo un componente natural de muchos tejidos humanos, el AH es altamente biocompatible, una propiedad que es esencial para la aplicación en la biomedicina.

**4)** Las moléculas de AH presentan la misma estructura en todas las especies y todos los tejidos, por lo tanto nunca "alertan" al sistema inmune (20).

**5)** El AH es degradado in vivo principalmente a través de la hidrólisis catalizada por hialuronidasas dando productos de degradación seguros. Se ha estimado que la vida media de la AH en la piel es de aproximadamente 24 horas, en el ojo de 24-36h, en cartílago de 1-3 semanas y 70 días en el humor vítreo (1,21,22).

Debido a las propiedades anteriormente señaladas, el desarrollo y la comercialización de productos a base de AH están en continua intensificación (23). El AH es principalmente usado en el tratamiento de la osteoartritis, cosméticos, oftalmología, medicina estética, cirugía y cicatrización de heridas, administración de fármacos tópicos y en la ingeniería de tejidos (19,24).

## Funciones biológicas

El AH se encuentra en el cuerpo humano en la matriz extracelular del tejido conectivo de la piel, el cordón umbilical, y el fluido sinovial (2,12). En el ojo, AH se encuentra en el humor vítreo, glándula lacrimal, epitelio corneal y la conjuntiva (2,12,25,26). También se ha encontrado en el fluido lagrimal (27,28). Se cree que el AH posee propiedades antiinflamatorias y que juega un rol importante en las funciones celulares, tales como proliferación, diferenciación, migración, que participan en las enfermedades inflamatorias, tales como la osteoartritis y reparación de heridas (29,30). Más específicamente, se ha demostrado que el AH estimula la migración de

células epiteliales corneales, las cuales desempeñan un papel en la cicatrización de heridas en la córnea (31-33).

Además, se cree que tiene un efecto protector contra el daño oxidativo sobre las células mediante la inhibición de radicales libres (15,30), el cual parece aumentar con el incremento de la concentración de AH (30). Se plantea la hipótesis de que el AH también aumenta humectabilidad corneal a causa de la retención de agua mejorada sobre la superficie de la córnea, lo que resulta de gran utilidad en el tratamiento del ojo seco (34).

## AH en el ojo

Se encuentran varios reportes en la literatura científica en los que se evidencia la presencia de AH en lágrima humana. Se encontró que la concentración de AH en lágrimas humanas varía de 12 a 1.900 ng/ml. Observándose además que el AH es secretado por las células epiteliales conjuntivales, lo que sugiere que puede ser la fuente de AH en el líquido preocular (28). Un estudio similar recogiendo lágrimas de pacientes normales y muestras de lágrima de pacientes con enfermedad de la córnea se llevó a cabo. Encontrando AH con una concentración de 273 ± 266 ng/ml para las lágrimas de los ojos normales. Las lágrimas recogidas de los pacientes con enfermedad corneal tenían una concentración de AH media de 205 ± 134 ng/ml (35). Otro estudio, en el que se recolectaron muestras de lágrima a voluntarios normales como control, usuarios de lentes contacto y los pacientes de ojo seco para determinar las concentraciones de AH reveló, al igual que en el estudio anterior, una amplia variación en las concentraciones de AH en ojos normales, que iban desde cantidades indetectables hasta 840,6 mg/l. Las concentraciones en usuarios de lentes de contacto varió de 1,4 a 40 mg/l. Un intervalo de concentraciones también se detectó en las muestras recogidas de los pacientes de ojo seco (0 a 100 mg/l) (27).

## Uso del AH en el tratamiento de problemas del segmento anterior

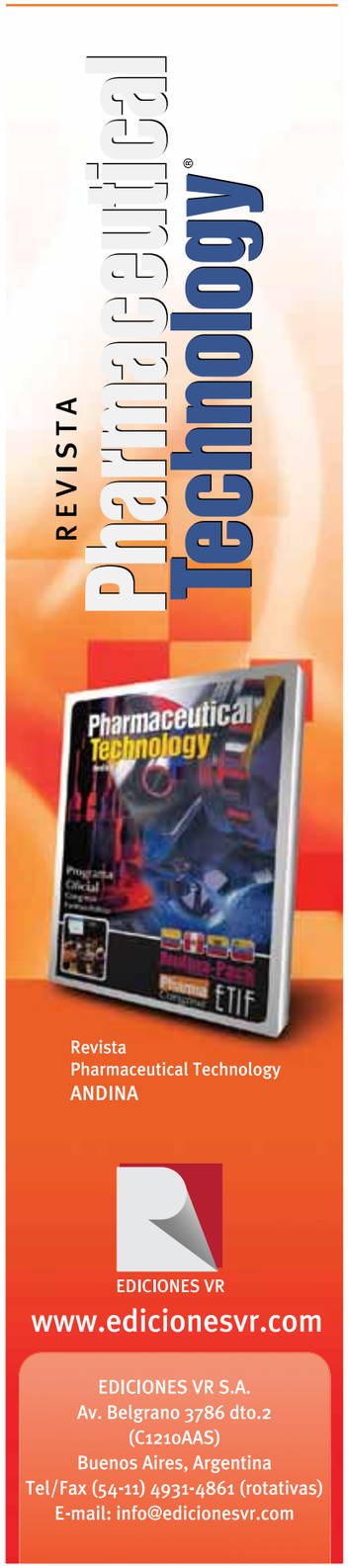
Se han realizado muchos estudios para evaluar la seguridad y eficacia del AH en el segmento anterior del ojo (27,36-40).

Un estudio realizado para evaluar los efectos de la AH en conejos blancos japoneses no encontró cambios significativos en la apariencia general, comportamiento, peso corporal, mortalidad, o consumo de alimentos cuando se administró gotas de 0,125%, 0,25%, o 0,50% de hialuronato de sodio o placebo 3 veces al día durante un período de 26 semanas. Las observaciones de la conjuntiva, la córnea, el iris, el cristalino y reflejo corneal, junto con la actividad de lisozima en lágrima, tampoco mostraron diferencias significativas independientemente del tratamiento recibido. Se encontró que el uso de AH es seguro como un tratamiento oftálmico en modelos animales (38). Los beneficios observados del AH en aplicaciones oftálmicas están asociados con la concentración específica del mismo.

La combinación de las propiedades higroscópicas y viscoelásticas del AH lo convierten en un material muy adecuado para aplicaciones biomédicas. Un hialuronato de sodio al 1% comercial Healon® (Abbott Medical Optics, Abbott Park, Illinois), ha sido utilizado ampliamente en cirugía ocular. Aunque fue desarrollado para reemplazar el humor vítreo, también se ha utilizado para proteger el endotelio corneal de un trauma mecánico durante la cirugía de cataratas y se extiende sobre la superficie del cristalino y el iris antes de suturar el injerto durante la queratoplastia, proporcionando una mejor transparencia del injerto. También se puede utilizar para el desenrollamiento y reposicionamiento de la retina después de una separación, lisis de sinequias anteriores, y como un dispositivo mecánico para la separación de tejido y adherencias (17). En comparación con otros dispositivos viscoquirúrgicos utilizados para esta aplicación como hidroxipropilmetilcelulosa y glutamato de quitosano, el AH tiene la ventaja de ser un componente natural del cuerpo vítreo. Su capacidad de retención de agua y las interacciones con los receptores CD44 y RHAMM celulares le permiten al AH unirse a las membranas celulares y proporcionar una interacción biológica adhesiva con los tejidos naturales, conduciendo a una mejor capacidad para mantener el espacio de la cámara anterior (41).

El AH se ha utilizado también en las lágrimas artificiales para el tratamiento del síndrome del ojo seco (12,36-40). Stuart y Linn utilizaron Healon® en un ensayo (ciego simple) para evaluar su eficacia como tratamiento para el ojo seco. Catorce pacientes con queratitis sicca y 10 pacientes con otros trastornos de la córnea (distrofia del epitelio corneal, irritación inducida por lentes de contacto, penfigoide ocular, queratitis filamentosa y queratitis neurotrófica) se les pidió a usar gotas de hialuronato de sodio 4 veces al día. De los 14 pacientes con queratitis sicca, 13 reportaron un alivio definitivo de síntomas de ojo seco en unos pocos días de la iniciación de tratamiento. Nueve de los 13 mostraron una mejora objetiva en la tinción de la córnea, sin embargo, la tinción corneal no se eliminó y fluctuaron los patrones de tinción. Los síntomas mejoraron en el grupo de 10 pacientes con otros trastornos de la córnea pero en menor medida que el grupo con queratitis sicca. Es de destacar que 3 pacientes con irritación inducida por lentes de contacto, que colocaron 1 gota de la solución de AH en sus lentes de contacto antes de la inserción, reportaron una mayor comodidad y mayor tiempo de uso. Muchos de los pacientes en el estudio tenían un historial de uso del tratamiento de gotas de AH de 6 meses o mayor. El único efecto secundario reportado fue el de un paciente que suspendió el uso de la gota por una sensación de ardor (12).

Veinte pacientes con queratitis sicca grave participaron en un estudio cruzado adoble ciego, en la que usaron gotas de hialuronato de sodio 0,1%, 0,2% o un placebo dosificado 6 veces al día durante 14 días. El propósito del estudio era no sólo para evaluar el efecto del hialuronato de sodio sobre la enfermedad de ojo seco severo, sino también determinar la concentración más eficaz. Con respecto a la mejoría en las pruebas de Schirmer, el tiempo de ruptura lagrimal, y la tinción con rosa de bengala, no se detectaron diferencias significativas entre hialuronato de sodio 0,1% y el placebo. Sin embargo, al comparar la mayor concentración de AH (hialuronato de sodio 0,2%) con el del placebo, se detectó una diferencia significativa en la tinción con menos




rosa de bengala en el grupo AH (P < 0,005). El hialuronato de sodio 0,2% mostró una mejora en el tiempo de ruptura lagrimal con respecto al placebo (P < 0,005). Cuando se le preguntó a los pacientes sobre que tratamiento mejoraron la sintomatología, la mayoría de los pacientes prefirieron el tratamiento con AH (40).

Se evaluaó el film lagrimal en 12 pacientes femeninos que recibieron aleatoriamente hialuronato de sodio 0,05%, 0,1%, 0,3% o el vehículo sin AH para determinar el efecto el tiempo de ruptura lagrimal no invasivo. Las mediciones fueron tomadas a *t* 0, 5, 15, 30, 60, 120 y 180 minutos después de la instilación de la gota en el ojo. No se observó retraso significativo en tiempo de ruptura lagrimal para el vehículo o la concentración de 0,05% de hialuronato de sodio, sin embargo, fue significativamente retrasado para 0,1% y 0,3% de hialuronato sódico en todos los tiempos de medición hasta 3 horas (36).

En un estudio similar, los síntomas subjetivos y el tiempo de ruptura no invasivo se midieron a 5, 15, 30, 45, y 60 minutos y cada hora hasta 6 horas después de la instilación de hialuronato de sodio 0,1% y 0,3% y solución salina 0,9%. Los 3 tratamientos evidenciaron una disminución de los síntomas y mayor tiempo de ruptura de hasta 1 hora después de la instilación gota. Aunque la eficacia de todos los tratamientos disminuyó con el tiempo, un retraso significativo en el tiempo de ruptura persistió hasta 6 horas para las concentraciones 0,1% y 0,3% de hialuronato de sodio, pero no para la solución salina. Al comparar la 2 concentraciones de hialuronato de sodio, 0,3% demostró un mayor efecto sobre la mejoría de los síntomas considerados a través de las 6 horas que duró del estudio (P = 0,04) (37).

Más recientemente se realizó un ensayo clínico prospectivo aleatorio para comparar el efecto de Blink Gel Tears® (Abbott Medical Optics, Santa Ana, California), el cual contiene hialuronato de sodio 0,38%, y Refresh Liquigel® (Allergan, Irvine, California), compuesto por carboximetilcelulosa sódica 1,0%, en los signos y síntomas de pacientes con ojo seco de moderado a grave que no usan lentes de contacto. Se entregaron varios cuestionarios sobre ojo seco a 110 pacientes, además de hacer mediciones objetivas para el ojo seco (prueba del hilo con rojo fenol [Zona-Quick, Menicon Co., Ltd., Nagoya, Japón], altura del menisco lagrimal, tiempo de ruptura lagrimal no invasivo, hiperemia bulbar y tinción con fluoresceína y lisamina verde de la superficie ocular).

Después de 30 días, no se observaron diferencias significativas en los signos objetivos de los 2 grupos (p > 0,05). Las respuestas a los cuestionarios sobre la evaluación subjetiva de los síntomas arrojó una sequedad significativamente menor para el grupo AH en comparación con el grupo control en el día 15 y el día 30 (P = 0,01 y P = 0,042, respectivamente).

Ambos grupos tuvieron significativamente menos sequedad en el día 30, en con respecto a la línea de base (P < 0,001). Los puntajes del Cuestionario Índice de Enfermedades de la Superficie Ocular no fueron significativamente diferentes entre los dos grupos después de 7 y 15 días, sin embargo, fueron significativamente inferiores en el grupo AH al día 30 (P = 0,015). En ambos grupos fueron significativamente menores en comparación con el valor inicial (P < 0,001) (42).

## Aplicaciones en lentes de contacto y su cuidado

El número de reportes en la bibliografía que evalúan el uso de AH con lentes de contacto es relativamente escaso en comparación con los que se estudia su uso como tratamiento para el ojo seco. Unos pocos estudios informaron sobre el uso de AH con lentes de contacto en varios tipos de aplicaciones (7,43-47).

Un estudio para determinar si el AH se podría utilizar para inhibir la adhesión bacteriana sobre la superficie de lentes de contacto fue llevado a cabo. Preparados de ácido hialurónico 2% se probaron contra 14 cepas bacterianas aisladas de lentes de contacto blandas desechables usadas por pacientes. Las lentes desechables estériles se colocaron en tubos de ensayo inoculados con las cepas bacterianas y soluciones al 2% de ácido hialurónico.

Bajo estas condiciones, el AH no actuó como inhibidor o promotor de la adhesión bacteriana en las superficies de lentes de contacto (44). Blink Contacts® (Abbott Medical Optics), compuestas por AH 0,15%, demostraron estabilizar la película lagrimal, aumentar el tiempo de ruptura lagrimal y mejorar el confort y la tolerancia a las lentes de contacto en los pacientes (7,12,36).

Se han desarrollado otras formulaciones como Aquify® (CibaVision, Duluth, Georgia) con hialuronato de sodio 0,1% con el mismo objetivo de mejorar la comodidad de las lentes de contacto. El mecanismo por el cual el AH resulta un exitoso agente humectante es probablemente debido a sus altas propiedades de retención de agua y a la naturaleza viscoelástica del mismo. El AH disminuye su viscosidad con el aumento de las fuerzas de cizallamiento debido a la elongación de las cadenas del disacárido, permitiendo que se extienda uniformemente sobre la superficie de la córnea, permaneciendo más tiempo sin visión borrosa. Entre parpadeos, cuando el ojo está abierto, la molécula vuelve a la conformación de espiral aleatorio con un aumento de viscosidad (16).

Se evaluó el uso de AH en lentes de contacto de hidrogel para determinar su efecto en la adsorción de proteínas. La deposición de proteínas sobre la superficie de la lente de contacto puede dar lugar a disminución de la visión, reducción de la humectabilidad de la lente, complicaciones inflamatorias, y comodidad reducida (45,47). En el trabajo se incorporó AH libre y químicamente entrecruzado de diferentes pesos moleculares como un agente humectante en lentes de contacto blandas. La adición de AH no tuvo efecto sobre el módulo de resistencia a la tracción de la lente independientemente de su peso molecular y tuvo poco o ningún efecto sobre la transparencia óptica de la lente. El AH no entrecruzado no afectó significativamente la adsorción de proteínas sobre la lente con cualquiera de los pesos moleculares, sin embargo en las lentes con AH entrecruzado disminuyó significativamente la adsorción de las proteínas lisozima, albúmina, y las grandes proteínas IgG. No se detectaron diferencias de efecto entre los 2 pesos moleculares ensayados (45). Los autores realizaron un estudio similar de seguimiento con lentes de hidrogel de silicona y encontraron que mediante la incorporación de AH entrecruzado en materiales de hidrogel de silicona, la adsorción y absorción de lisozima se redujo significativamente. También se detectó un pequeño aumento en la absorción de agua y la hidrofilia en las lentes de contacto de silicona con AH entrecruzado (46).

Recientemente, se han sintetizado lentes de contacto de hidrogel capaces de liberar ácido hialurónico a una velocidad controlada. La velocidad y la cantidad de AH liberado puede ser modulada al variar las cantidades de monómeros funcionales incorporados en las lentes. Estas fueron diseñadas para la liberación de AH con fines terapéuticos en el ojo, para mejorar la humectabilidad de las lentes de contacto, y para tratar los síntomas de ojo seco (48).

## Conclusiones

El AH es un componente vital de la fisiología ocular que proporciona la viscosidad requerida por el humor vítreo y mantiene hidratado el epitelio corneal. La capacidad del AH de ser uno de los lubricantes naturales del ojo se ha utilizado para desarrollar aplicaciones oftálmológicas, como reemplazo del humor vítreo natural, protección del endotelio corneal contra el trauma mecánico durante cirugía y para imitar lágrimas naturales en el tratamiento del ojo seco. Las posibles aplicaciones del AH en productos oftálmicos ha aumentado y sigue en crecimiento con su introducción en el campo de lente de contacto.

El constante aumento en el interés por el AH se ha traducido en un incremento de las publicaciones anuales sobre el tema, el cual se ha cuadruplicado en las últimas dos décadas. Dada las numerosas aplicaciones que ofrece, el AH es un producto atractivo para el mercado y hoy en día existe un creciente interés en el desarrollo de nuevos productos a base de ácido hialurónico para nuevas aplicaciones y mejora de la eficacia de productos existentes ■

## Bibliografía

1. *Laurent UBG, Reed RK. Turnover of hyaluronan in the tissues. Advanced Drug Delivery Reviews. 1991;7(2):237–256. Available at:*

http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/0169409X9190004V.

2. Milas M, Rinaudo M. Characterization and Properties of Hyaluronic Acid (Hyaluronan). In: Severian Dumitriu, eds. Polysaccharides Structural Diversity and Functional Versatility. Second Edi. New York: CRC Press; 2004:535-549.
3. Witteveen AGH, Sierevelt IN, Blankevoort L, Kerkhoffs GMMJ, Dijk CN van. Intra-articular sodium hyaluronate injections in the osteoarthritic ankle joint: Effects, safety and dose dependency. Foot and Ankle Surgery. 2010;16(4):159–163. Available at: http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1268773109001234.
4. Salk RS, Chang TJ, D.Costa WF, Soomekh DJ, Grogan KA. Sodium Hyaluronate in the Treatment of Osteoarthritis of the Ankle: A Controlled, Randomized, Double-Blind Pilot Study. The Journal of Bone & Joint Surgery. 2006;88(2):295-302. Available at: http://jbjs.org/article.aspx?volume=88&page=295.
5. Strand V, Conaghan PG, Lohmander LS, et al. An integrated analysis of five double-blind, randomized controlled trials evaluating the safety and efficacy of a hyaluronan product for intra-articular injection in osteoarthritis of the knee. Osteoarthritis and Cartilage. 2006;14(9):859-866. Available at: http://www.oarsijournal.com/article/S1063-4584(06)00042-2/abstract.
6. Nakamura M, Sato N, Chikama T-I, Hasegawa Y, Nishida T. Hyaluronan Facilitates Corneal Epithelial Wound Healing in Diabetic Rats. Experimental Eye Research. 1997;64(6):1043–1050. Available at: http://dx.doi.org/10.1016/j.bbr.2011.03.031.
7. Fonn D. Targeting Contact Lens Induced Dryness and Discomfort : What Properties Will Make Lenses. Optometry and Vision Science. 2007;84(4):279-285.
8. Lee JY, Spicer AP. Hyaluronan: a multifunctional, megaDalton, stealth molecule. Current Opinion in Cell Biology. 2000;12(5):581–586.
9. Balazs EA, Gibbs DA. The rheological properties and biological function of hyaluronic acid. In: Chemistry and Molecular Biology of the Intercellular Matrix. New York: Academic Press; 1970:1241-1253.
10. O. Regan M, Martini I, Crescenzi F, De Luca C, Lansing M. Molecular mechanisms and genetics of hyaluronan biosynthesis. International journal of biological macromolecules. 1994;16(6):283–286.
11. Akasaka H, Komasaki H, Arai T. Fermentation method for producing hyaluronic acid. U.S. Patent 4801539. 1989.
12. Stuart JC, Linn JG. Dilute sodium hyaluronate (Healon) in the treatment of ocular surface disorders. Annals of Ophthalmology. 1985;17(3):190-192.
13. Hargittai I, Hargittai M. Molecular structure of hyaluronan : an introduction. Structural Chemistry. 2008;19(5):697-717.
14. Davies A, Gormally J, Wyn-Jones E. A study of hydration of sodium hyaluronate from compressibility and high precision densitometric measurements. International journal of biological macromolecules. 1982;4(7):436–438.
15. Scott JE. Extracellular matrix, supramolecular organisation and shape. Journal of Anatomy. 1995;187(Pt 2):259-269.
16. Scott JE, Cummings C, Brasst A, Chen Y. Secondary and tertiary structures of hyaluronan in aqueous solution , investigated by rotary shadowing-electron microscopy and computer simulation. Biochemical Journal. 1991;274(Pt 3):699-705.
17. Polack FM. Healon(R) (Na Hyaluronate): A Review of the Literature. Cornea. 1986;5(2):81-94.
18. Cantor JO, Nadkarni PP. Hyaluronan: The Jekyll and Hyde Molecule. Inflammation & Allergy-Drug Targets. 2006;5(4):257-260.
19. Brown MB, Jones SA. Hyaluronic acid : a unique topical vehicle for the localized delivery of drugs to the skin. Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology. 2005;19(3):308-318. Available at: http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1468-3083.2004.01180.x/abstract;jsessionid=5522F5F58AAC6816925AEB4C6CB1DD66.d02t04.
20. Matarasso SL. Understanding and using hyaluronic acid. Aesthetic Surgery Journal. 2004;24(4):361–364.
21. Stern R, Kogan G, Jedrzejas MJ, Soltés L. The many ways to cleave hyaluronan. Biotechnology advances. 2007;25(6):537-57. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17716848 [Accessed October 26, 2010].
22. Murray C, Zloty D, Warshawski L. The evolution of soft tissue fillers in clinical practice. Dermatologic Clinics. 2005;23(2):343-363.
23. Widner B, Behr R, Von Dollen S, et al. Hyaluronic Acid Production in Bacillus subtilis. Applied and Environmental Microbiology. 2005;71(7):3747–3752.
24. Girish KS, Kemparaju K. The magic glue hyaluronan and its eraser hyaluronidase : A biological overview. Life Sciences. 2007;80(21):1921 - 1943.
25. Lerner LE, Schwartz DM, Hwang DG, Howes EL, Stern R. Hyaluronan and CD44 in the Human Cornea and Limbal Conjunctiva. Experimental Eye Research. 1998;67(4):481–484.
26. Yoshida K, Nitatori Y, Uchiyama Y. Localization of glycosaminoglycans and CD44 in the human lacrimal gland. Archives of Histology and Cytology. 1996;59(5):505-513.
27. Berry M, Pastis W, Ellingham R, et al. Hyaluronan in dry eye and contact lens wearers. Advances in Experimental Medicine and Biology. 1998;438:785-790.
28. Frescura M, Berry M, Corfield A, Carrington S, Easty D. Evidence of hyaluronan in human tears and secretions of conjunctival cultures. Biochemical Society Transactions. 1994;22(2):228S.
29. Chen WYJ, Abatangelo Gi. Functions of hyaluronan in wound repair. Wound Repair and Regeneration. 1999;7(2):79–89. Available at: http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1046/j.1524-475X.1999.00079.x/abstract.
30. Presti D, Scott J. Hyaluronan-mediated protective effect against cell damage caused by enzymatically produced hydroxyl (OH.) radicals is dependent on hyaluronan molecular mass. Cell Biochemistry and Function. 1994;12(4):281-288.
31. Gomes JAP, Amankwah R, Powell-Richards A, Dua HS. Sodium hyaluronate (hyaluronic acid) promotes migration of human corneal epithelial cells in vitro. British Journal of Ophthalmology. 2004;88(6):821-825.
32. Inoue M, Katakami C. The effect of hyaluronic acid on corneal epithelial cell proliferation. Investigative Ophthalmology & Visual Science. 1993;34(7):2313-2315.
33. Nishida T, Nakamura M, Mishima H, Otori T. Hyaluronan stimulates corneal epithelial migration. Experimental Eye Research. 1991;53(6):753–758.
34. Nakamura M, Hikida M, Nakano T, et al. Characterization of water retentive properties of hyaluronan. Cornea. 1993;12(5):433-436.
35. Fukuda M, Miyamoto Y, Miyara Y, Mishima H, Otori T. Hyaluronic acid concentration in human tear fluids. Investigative Ophthalmology and Visual Science. 1996;37(5):S848.
36. Hamano T, Horimoto K, Lee M, Komemushi S. Sodium hyaluronate eyedrops enhance tear film stability. Japanese Journal of Ophthalmology. 1996;40(1):62-65.
37. Johnson ME, Murphy PJ. Effectiveness of sodium hyaluronate eyedrops in the treatment of dry eye. Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology. 2006;244(1):109-112.
38. Miyauchi S, Sugiyama T, Machida A. A 26-week ophthalmic instillation test of sodium hyaluronate in rabbits. Pharmacometrics. 1993;46(5):317-328.
39. Prabhasawat P, Tesavibul N, Kasetsuwan N. Performance profile of sodium hyaluronate in patients with lipid tear deficiency: randomised, double-blind, controlled, exploratory study. British Journal of Ophthalmology. 2007;91(1):47-50.
40. Sand BB, Marner K, Norn MS. Sodium hyaluronate in the treatment of keratoconjunctivitis sicca. Acta Ophthalmologica. 1989;67(2):181-183.
41. Maltese A, Borzacchiello A, Mayol L, et al. Novel polysaccharides-based viscoelastic formulations for ophthalmic surgery : Rheological characterization. Biomaterials. 2006;27(29):5134-5142.
42. Dumbleton K, Woods C, Fonn D. An Investigation of the Efficacy of a Novel Ocular Lubricant. Eye & Contact Lens: Science & Clinical Practice. 2009;35(3):149-155.
43. Itoi M, Kim O, Kimura T, et al. Effect of sodium hyaluronate ophthalmic solution on peripheral staining of rigid contact lens wearers. CLAO Journal. 1995;21(4):261-264.
44. Pustorino R, Nicosia R, Sessa R, et al. Effect of bovine serum, hyaluronic acid and netilmicine on the in vitro adhesion of bacteria isolated from human-worn disposable soft contact lenses. Annali di Igiene: Medicina Preventiva e di Comunita. 1996;8(4):469-475.
45. Van Beek M, Jones L, Sheardown H. Hyaluronic acid containing hydrogels for the reduction of protein adsorption. Biomaterials. 2008;29(7):780-789.
46. Van Beek M, Weeks A, Jones L, Sheardown H. Immobilized hyaluronic acid containing model silicone hydrogels reduce protein adsorption. Journal of Biomaterials Science, Polymer Edition. 2008;19(11):1425–1436.
47. Jones L, Mann A, Evans K, Franklin V, Tighe B. An in vivo comparison of the kinetics of protein and lipid deposition on group II and group IV frequent-replacement contact lenses. Optometry & Vision Science. 2000;77(10):503-510.
48. Ali M, Byrne ME. Controlled Release of High Molecular Weight Hyaluronic Acid from Molecularly Imprinted Hydrogel Contact Lenses. Pharmaceutical research. 2009;26(3):714-726.





ETIF 2014

8º CONGRESO Y EXPOSICIÓN
PARA LA PRODUCCIÓN FARMACÉUTICA, BIOTECNOLÓGICA Y VETERINARIA

14 al 17 de Octubre de 2014

Pabellones **1 al 4** | Costa Salguero
Buenos Aires | Argentina

Revista Oficial:
Pharmaceutical Technology

**Organización general ETIF SA:**
Av. Belgrano 3786 Of. 2
(C1210AAS) CABA
Buenos Aires, Argentina
Tel/Fax: (54-11) 4931-4861
info@etif.com.ar
congreso@etif.com.ar

www.etif.com.ar