

## Preparações oftálmicas – novas estratégias para a promoção da biodisponibilidade

*Ophthalmic preparations - new strategies to promote the bioavailability*

Almeida H.<sup>1</sup>, Silva A.C.<sup>1,2</sup>, Amaral M.H.<sup>1</sup>, Lobão P.<sup>1</sup>, Sousa Lobo J.M.<sup>1</sup>

ARTIGO ORIGINAL | ORIGINAL ARTICLE

### RESUMO

As preparações oftálmicas apresentam como principal vantagem o facto de poderem ser facilmente administradas pelo paciente. No entanto, estas preparações apresentam várias desvantagens, entre as quais se destaca o tempo de residência diminuído da formulação na superfície do globo ocular, o que condiciona a eficácia do fármaco veiculado. Desta forma, existem diversas estratégias que podem ser adotadas para aumentar o tempo de residência da formulação na superfície ocular, aumentando, de forma exponencial, a biodisponibilidade e a eficácia terapêutica do fármaco. Entre estas estratégias destacam-se a inclusão na formulação de agentes viscosificantes, polímeros com propriedades mucoadesivas, polímeros sensíveis a estímulos e ou/a utilização de nanossistemas coloidais, tais como as nanopartículas lipídicas ou poliméricas, os lipossomas, os nanocristais de fármaco, e as nanoemulsões. A utilização destes transportadores coloidais, não só promove a libertação prolongada do fármaco, como também potencia as propriedades mucoadesivas e a capacidade de penetração da formulação nos tecidos oculares. O aumento da biodisponibilidade e da eficácia terapêutica das preparações oftálmicas faz com que estas tenham menos efeitos secundários e sejam necessárias menos administrações, proporcionando, desta forma, uma maior adesão à terapêutica.

**Palavras-chave:** Preparações oftálmicas, nanossistemas, polímeros, nanopartículas.

### ABSTRACT

The main advantage of ophthalmic preparations is that patient can easily perform self-administration. However, these preparations have several disadvantages, being the short residence time of the formulation on the surface of the eyeball the main one, which reduces the efficacy of the drugs. There are many strategies that can be adopted to increase the residence time of the formulation on the ocular surface, exponentially increasing the bioavailability and the therapeutic efficacy of the drugs. Among these strategies are the inclusion in the formulation of viscosifying agents, polymers with mucoadhesive properties, polymers sensitive to stimuli, and/or the use of colloidal nanosystems, such as lipid or polymeric nanoparticles, liposomes, drug nanocrystals and nanoemulsions. The use of these colloidal carriers promotes a modified drug release and enhances the mucoadhesive properties and the penetration capacity of the formulation in the ocular tissues. The increase in bioavailability and therapeutic efficacy of ophthalmic preparations results in fewer side effects, requiring fewer administrations to obtain the therapeutic effect and, therefore, provide greater adherence to therapy.

**Keywords:** Ophthalmic formulations, topical administration, polymers, colloidal dispersions, nanoparticles.

<sup>1</sup> UCIBIO, REQUIMTE, MEDTECH, Laboratory of Pharmaceutical Technology, Department of Drug Sciences, Faculty of Pharmacy, University of Porto, Porto, Portugal.

<sup>2</sup> FP-ENAS (UFP Energy, Environment and Health Research Unit), CEBIMED (Biomedical Research Centre), Faculty of Health Sciences, Fernando Pessoa University, Porto, Portugal.

**Autor para correspondência:** Hugo Almeida, hperas5@hotmail.com, UCIBIO, REQUIMTE, MEDTECH, Laboratory of Pharmaceutical Technology, Department of Drug Sciences, Faculty of Pharmacy, University of Porto, Porto, Portugal; Tel.: +351 220 428 500

Submetido/Submitted: 9 de abril 2021 | Aceite/Accepted: 27 de abril 2021

## INTRODUÇÃO

As preparações oftálmicas convencionais ou tradicionais representam cerca de 90% das formulações para uso ocular, apresentando um tempo de residência na superfície dos tecidos oculares bastante reduzido (entre 5 a 25 minutos), sendo que somente 1 a 10% da totalidade do fármaco administrado penetra através destes tecidos<sup>1-6</sup>. Desta forma, facilmente se depreende que este tipo de formulações apresenta uma baixa eficácia terapêutica, sendo necessária a administração repetida da formulação para que a mesma exerça o efeito desejado, acarretando com isso a possibilidade da existência de efeitos secundários<sup>2,4,7-24</sup>. Salienta-se que a concentração do fármaco neste tipo de formulações é normalmente elevada, podendo provocar desta forma efeitos secundários locais e sistémicos<sup>2</sup>. Todos estes fenómenos ocorrem devido ao facto de o globo ocular ser composto por um conjunto de estruturas com propriedades muito específicas, além de possuir mecanismos de defesa próprios que fazem com que ocorra um movimento reflexo tentando, desta forma, eliminar tudo o que é administrado de forma tópica, protegendo-o de todo o tipo de agressões externas<sup>28,9,10,25-28</sup>. Contribuem em simultâneo vários fatores para a rápida eliminação das preparações oftálmicas da superfície ocular, entre os quais se destacam: o lacrimejar, o pestanejar, a diluição no fluido lacrimal, a capacidade limitada do saco conjuntival, a renovação constante do fluido lacrimal, a drenagem nasolacrimal, o metabolismo enzimático, a presença de inúmeras barreiras fisiológicas (córnea, conjuntiva, esclera, etc.) e as formulações sem propriedades mucoadesivas ou que não promovem a libertação prolongada do fármaco veiculado<sup>21-3,9-20,23,24,27-38</sup>. Assim, e para que este tipo de preparações exerça de forma adequada o efeito terapêutico desejado, têm de ser usadas elevadas concentrações de fármaco,

além de se ter que recorrer a administrações sucessivas, o que se torna desagradável para o paciente, colocando em causa a eficácia do tratamento<sup>8,17,24,38</sup>.

De forma a aumentar a biodisponibilidade e a eficácia terapêutica das preparações oftálmicas e com isso potenciar a adesão à terapêutica é necessário aumentar o tempo de residência da formulação na superfície dos tecidos oculares, o que pode ser conseguido pelo aumento da viscosidade ou das propriedades mucoadesivas da formulação, o que potencia a capacidade de penetração do fármaco nos tecidos oculares<sup>2,9,23,26,27</sup>. Para conferir este tipo de propriedades e características às preparações oftálmicas pode-se recorrer a diferentes estratégias, nomeadamente, o uso de agentes viscosificantes, de polímeros sensíveis a estímulos e de transportadores coloidais (por exemplo, micelas, lipossomas, nanoemulsões, e nanopartículas poliméricas e lipídicas)<sup>1,3,5,9,11,22,23,29,33,35,39-49</sup>. Além destas características, durante o desenvolvimento de uma formulação oftálmica terá de se ter em conta que esta deverá ter um comportamento reológico adequado, do tipo não Newtoniano pseudoplástico ou reofluidificante, não colocando em causa o normal pestanejar ou o normal movimento do globo ocular, não causar visão turva ou irritação ocular, ser estéril, isotónica e com valores de pH próximos do fisiológico<sup>2,9</sup>.

## ANATOMIA E FISIOLOGIA DO GLOBO OCULAR

O globo ocular é uma estrutura bastante complexa, sendo composto por diferentes estruturas e tecidos que lhe conferem características e propriedades muito particulares, sendo que a sua principal função é a recolha da luz, convertendo-a em imagens, transmitindo-as ao cérebro. A figura 1 ilustra as principais estruturas do globo ocular.

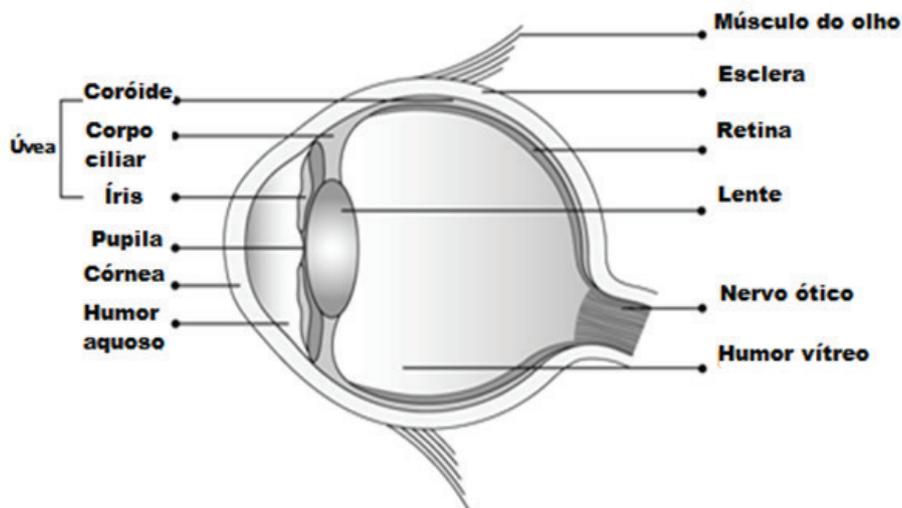


Figura 1. Estrutura do globo ocular (adaptado com a permissão da Sociedade Canadiana do Cancro)

Na tabela 1 estão resumidas as características e respectivas funções das principais estruturas do globo ocular.

Com um volume total entre os 7-10  $\mu\text{L}$ , o fluido lacrimal segregado pelas glândulas lacrimal e conjuntival, cobre a su-

Tabela 1. Resumo das características e funções das principais estruturas do globo ocular

Estrutura	Características/funções	Referências
Córnea	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Camada externa do olho com uma espessura situada entre 0,5 a 1 mm;</li> <li>- Composta por 5 camadas:                             <ul style="list-style-type: none"> <li>• Epitélio (função barreira hidrofílica);</li> <li>• Membrana de <i>Bowman</i>;</li> <li>• Estroma (função barreira lipofílica);</li> <li>• Membrana de <i>Descemet</i>;</li> <li>• Endotélio (função barreira lipofílica, responsável por manter a hidratação desta estrutura);</li> </ul> </li> </ul>	2, 8,11, 25-27, 50-56
Conjuntiva	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Estrutura transparente;</li> <li>- Não vascularizada;</li> <li>- Função de proteção e barreira limitando a absorção/difusão de fármacos;</li> </ul>	
	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Estrutura transparente e fina;</li> <li>- Constituída pelas células <i>goblet</i> que produzem cerca de 2-3 <math>\mu\text{L}</math> de muco por dia com funções de lubrificação e a defesa contra agentes externos;</li> <li>- Estrutura vascularizada;</li> <li>- Permite a absorção de fármacos;</li> </ul>	2, 8,25-27, 36, 52, 55, 56

**Tabela 1.** Resumo das características e funções das principais estruturas do globo ocular (cont.)

Estrutura	Características/funções	Referências
Esclera	- Camada exterior do globo ocular; - Estrutura opaca e fibrosa com função de suporte do globo ocular; - Função de proteção;	2, 50, 51, 54, 55
Úvea	- Camada intermédia do globo ocular; - Constituída por tecido pigmentado fazendo parte a coróide, o corpo ciliar e a íris; - Função vascular e nutritiva;	2, 50, 51
Retina	- Camada interior do globo ocular - Função sensorial;	2, 8,25-27

perfície do globo ocular, apresentando como principais funções a proteção, a limpeza, a lubrificação e o transporte de produtos metabólicos<sup>2,29,36,53,55,57,58</sup>. Como se refere na tabela 2, o fluido lacrimal é constituído pela camada lipídica superficial, camada aquosa intermédia e camada mucosa profunda.

volume normal entre 7 a 10  $\mu\text{L}$ ) e a consequente drenagem do excesso no ducto nasolacrimal, a drenagem por gravidade, a produção constante e a consequente diluição da formulação farmacêutica no fluido lacrimal (produzido em permanência 0,5-2,2  $\mu\text{L}/\text{min}$  com uma taxa de renovação de 1  $\mu\text{L}/\text{min}$ ), a composição

**Tabela 2.** Composição do fluido lacrimal

	Composição	Referências
Camada lipídica superficial	- Segregada pelas glândulas <i>Meibomian</i> (ésteres, triacilgliceróis, esteróis livres e ácidos gordos livres) e pelas células <i>goblet</i> da conjuntiva (mucina); - Lubrifica a superfície da conjuntiva e da córnea;	11,53,55,57-59
Camada aquosa intermédia	- Segregada pelas glândulas lacrimais acessórias (solução salina);	
Camada mucosa profunda	-Segregada pelas células caliciformes conjuntivais (mucina)	

## LIMITAÇÕES DA ADMINISTRAÇÃO OCULAR

A administração de preparações oftálmicas apresenta um conjunto de limitações que condicionam a biodisponibilidade e, consequentemente, a eficácia terapêutica do fármaco veiculado. O lacrimejar, o pestanejar (a cada 12 segundos), o volume limitado do saco conjuntival (volume máximo de 30  $\mu\text{L}$ , sendo o seu

muito específica do fluido lacrimal, o metabolismo enzimático, as características físico-químicas muito específicas dos diferentes tecidos e estruturas oculares, a absorção sistémica da formulação pelos capilares existentes nos tecidos oculares, limitam drasticamente a absorção de formulações oftálmicas de aplicação tópica ditas convencionais<sup>2,11,30-32,34,60,61</sup>. Além das limitações impostas por to-

dos os mecanismos de defesa do globo ocular, as características e propriedades físico-químicas da forma farmacêutica e do fármaco (por exemplo: a solubilidade, o tamanho, a estrutura molecular e o grau de ionização) vão desempenhar um papel fundamental na absorção das formulações oftálmicas, condicionando também a biodisponibilidade da fármaco veiculado no alvo terapêutico intraocular<sup>2,11,32,33,56,63</sup>. Conclui-se facilmente que para assegurar um efeito terapêutico desejado recorrendo a preparações oftálmicas convencionais é necessário recorrer a várias administrações, o que pode provocar o aparecimento de efeitos secundários indesejados devido ao facto do fármaco nestas formulações estar em concentrações elevadas<sup>8,17,24,38</sup>. Saliênta-se, ainda que outra consequência da necessidade de administrações repetidas da formulação oftálmica é a fraca adesão à terapêutica por parte do doente<sup>8,17,24,38</sup>.

#### ESTRATÉGIAS PARA AUMENTAR A BIODISPONIBILIDADE DAS PREPARAÇÕES OFTÁLMICAS

Para aumentar a biodisponibilidade e a eficácia terapêutica das preparações oftálmicas convencionais pode-se recorrer ao aumento do tempo de residência da formulação nos tecidos oculares, potenciando desta forma a absorção do fármaco, ou através do aumento da capacidade de penetração do fármaco nos diferentes tecidos oculares, aumentando a eficácia terapêutica<sup>1-4,8-11,23,25-28,31,47,63-65</sup>. Para aumentar o tempo de residência, permanência ou retenção das preparações oftálmicas na superfície dos tecidos oculares pode-se recorrer ao aumento da viscosidade ou da mucoadesão

da formulação (recorrendo à adição de agentes viscosificantes, agentes com propriedades mucoadesivas ou polímeros sensíveis a estímulos), ou através da utilização de transportadores coloidais (micelas, lipossomas, nanoemulsões, nanopartículas lipídicas e nanopartículas poliméricas)<sup>1-4,8-11,23,25-28,31,47,63-65</sup>. Por sua vez, para aumentar a capacidade de penetração dos fármacos presentes nas preparações farmacêuticas pode recorrer-se à utilização de pro-fármacos com o objetivo de alterar a solubilidade do fármaco, permitindo desta forma a sua penetração nos tecidos oculares com características físico-químicas muito específicas. Da mesma forma, pode-se conseguir potenciar a penetração da preparação farmacêutica pelos tecidos oculares recorrendo à adição de promotores de penetração, sendo disso exemplo substâncias como o Tween<sup>®</sup> 20 (polissorbato 20), o EDTA (ácido etilenodiamino tetra-acético), os sais biliares, o cloreto de benzalcónio, o clorobutanol, o decilmetilsulfóxido, etc<sup>1-4,8-11,23,25-28,31,47,63-65</sup>.

#### PREPARAÇÕES OFTÁLMICAS SEMISÓLIDAS

##### *Hidrogéis poliméricos*

Como foi referido, uma das estratégias para aumentar a biodisponibilidade e a eficácia terapêutica das preparações oftálmicas é através do aumento do tempo de residência na superfície dos tecidos oculares, concretamente na superfície do epitélio corneal e conjuntival, utilizando para tal hidrogéis preparados recorrendo a agentes gelificantes, como polímeros com propriedades mucoadesivas ou polímeros sensíveis a estímu-

los. Os hidrogéis são estruturas tridimensionais em forma de rede, com uma elevadíssima quantidade de água na sua constituição, com a capacidade de reter o fármaco veiculado nas suas estruturas, apresentando uma libertação modificada do fármaco veiculado, sendo também consideradas formulações biocompatíveis e biodegradáveis<sup>66</sup>. A presença de mucina na superfície dos tecidos oculares faz com que a utilização de preparações farmacêuticas com polímeros mucoadesivos tenha como consequência o aumento do tempo de residência da formulação, devido ao facto de se estabelecerem ligações não covalentes entre a mucina e os polímeros mucoadesivos e também devido ao facto da taxa de renovação da mucina ser de 15 a 20 horas<sup>2,3,53,67</sup>. Da mesma forma, estes polímeros mucoadesivos estabelecem pontes de hidrogénio com os tecidos oculares que apresentam cargas eléctricas negativas, nomeadamente, a córnea e a conjuntiva<sup>2,3,8,68</sup>. Os polímeros mais utilizados na preparação de hidrogéis oftálmicos são o quitosano, os alginatos, o ácido hialurónico, o ácido plurónico, a goma xantana, o álcool polivinílico, o ácido poliacrílico, a polivinilpirrolidona e os derivados da celulose<sup>1,3,10,11,18,52,69,70-73</sup>.

#### *Hidrogéis formados por polímeros sensíveis a estímulos*

Os polímeros sensíveis a estímulos apresentam uma resposta ativa a alterações do meio ambiente circundante, sofrendo modificações rápidas e reversíveis nas propriedades físico-químicas da sua rede polimérica, podendo estas promover a libertação modificada de fármacos veicu-

lados<sup>11,74-96</sup>. Desta forma, estes polímeros têm como principal vantagem o facto de, quando utilizados em formas farmacêuticas, promoverem a libertação do fármaco veiculado, especificamente num determinado local alvo terapêutico, que apresenta propriedades físico-químicas específicas e diferenciadas<sup>86-96</sup>. O globo ocular apresenta características físico-químicas muito peculiares em termos de temperatura, pH e força iónica do fluido lacrimal. Desta forma, após a administração de preparações oftálmicas preparadas com um deste tipo de polímeros ou por uma combinação de polímeros que respondem a estímulos distintos, ocorre uma transição sol-gel da formulação, aumentando assim a viscosidade da mesma e, por consequência, o tempo de residência da formulação na superfície ocular. Assim, está assegurada a vectorização da forma farmacêutica para um determinado alvo terapêutico, aumentando drasticamente a biodisponibilidade e a eficácia terapêutica e do fármaco veiculado, diminuindo os possíveis efeitos secundários, e aumentando, por outro lado, a adesão à terapêutica<sup>86-96</sup>. Estes polímeros além de serem biocompatíveis, são facilmente formulados, criando preparações farmacêuticas estáveis, conferindo por sua vez estabilidade ao fármaco veiculado, podendo ser facilmente modificados com ligandos de adesão celular<sup>66,76,83,91,94</sup>. Assim sendo, as preparações oftálmicas preparadas com estes polímeros promovem também uma libertação prolongada do fármaco veiculado. Os estímulos que promovem alterações nas propriedades físico-químicas destes polímeros podem ser categorizados em três tipos: estímu-

los físicos (temperatura, ultrassons, luz e stress mecânico), estímulos químicos (pH e força iónica) e estímulos biológicos (enzimas e biomoléculas)<sup>76-79,82,85-89,95-97</sup>. De ressaltar que existem polímeros que podem responder a mais do que um estímulo, podendo, por outro lado, ser preparados sistemas poliméricos com diferentes polímeros que respondem a estímulos distintos. Este tipo de polímeros ou sistemas poliméricos têm como principal vantagem o facto de potenciarem a vetorização da forma farmacêutica, aumentando assim a eficácia terapêutica<sup>78,81,85,88</sup>.

#### *Polímeros termossensíveis*

Os polímeros termossensíveis apresentam uma resposta ativa a variações da temperatura alterando assim as suas

propriedades físico-químicas. Este tipo de polímeros podem ser utilizados em forma farmacêuticas, tirando partido desta particularidade, para vetorizar os fármacos veiculados para zonas específicas do corpo que apresentam temperaturas distintas da temperatura média corporal, como sendo, por exemplo, a temperatura da superfície ocular (34-35°C) e a temperatura da pele (28-32°C)<sup>53,82,83,87,98</sup>. De realçar que estes polímeros respondem não só a variações de temperatura decorrentes de estímulos fisiológicos de origem natural, como também respondem a estímulos fornecidos e controlados externamente ao corpo humano<sup>82</sup>. Na tabela 3 encontram-se enumerados polímeros termossensíveis de origem natural e de origem sintética.

**Tabela 3.** Exemplos de polímeros termossensíveis de origem natural e de origem sintética

	Exemplos	Referências
Polímeros termossensíveis de origem natural	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Celulose e seus derivados (etil(hidroxietilcelulose), metilcelulose, hidroxipropilmetilcelulose)</li> <li>- Gelatina</li> <li>- Xiloglucano</li> <li>- Amilopectina</li> <li>- Carragenina,</li> <li>- Amilose</li> <li>- Agarose</li> </ul>	82, 96, 98-101
Polímeros termossensíveis de origem sintética	<ul style="list-style-type: none"> <li>- <i>poly(N-isopropylacrilamide)</i> (PNIPAAm)</li> <li>- polioxietileno-polioxipropileno-polioxietileno (PEO-PPO-PEO) (destacando-se os Poloxâmeros)</li> <li>- <i>poly(N,N-diethylacrylamide)</i> (PDEAAm)</li> <li>- <i>poly(dimethylaminoethyl methacrylate)</i> (PDMAEMA)</li> <li>- <i>poly(N-(L)-(1-hydroxymethyl)propylmethacrylamide)</i> (P(L-HM-PMA))</li> <li>- polietilenoglicol-ácido polilático-polietilenoglicol (PEG-PLA-PEG)</li> <li>- polietilenoglicol/ácido polilático-co-glicólico (PEG/PLGA, Regal<sup>®</sup>)</li> <li>- polioxietileno/polioxipropileno (PEO/PPO)</li> </ul>	83,84,85,94,96,105

Cada polímero sensível à temperatura apresenta uma característica muito importante, sendo específica de cada polímero e que determina a sua importância e utilização na vetorização de fármacos, a temperatura crítica de solução. Esta corresponde à temperatura a que o polímero sofre separação de fases, podendo o polímero apresentar uma temperatura crítica de solução inferior (do inglês *lower critical solution temperature* - LCST) sendo que a uma temperatura acima desta o polímero sofre separação de fases, formando-se um gel<sup>100</sup>. Assim sendo, quando este tipo de polímeros está acima da sua LCST específica, ocorre a desidratação da rede polimérica por quebra das pontes de hidrogénio existentes entre o meio aquoso e as cadeias poliméricas, promovendo uma conseqüente agregação das cadeias poliméricas, tornando assim a rede polimérica<sup>69,70,99,74,77,82,84,91,95,96,100,102,103</sup>. Quando estamos na presença de polímeros com uma temperatura crítica de solução superior (do inglês *upper critical solution temperature* - USCT) ocorre a separação de fases abaixo dessa temperatura específica, existindo em solução acima dessa temperatura<sup>91</sup>. Desta forma, os polímeros termossensíveis mais utilizados em formas farmacêuticas de libertação prolongada apresentam uma temperatura crítica de solução próxima da temperatura corporal, sendo polímeros com uma LCST. Estas duas premissas são fundamentais para a correta e adequada formulação do fármaco na solução polimérica, permitindo a sua injeção no corpo humano e a conseqüente gelificação a uma temperatura superior à temperatura crítica de solução, permitindo a libertação modificada do fármaco veiculado<sup>74,78,84,91,95,99,100,104</sup>. Em

consequência disto, o polímero sintético derivado do ácido acrílico poli (N-isopropilacrilamida - PNIPAAm é o polímero termossensível mais utilizado em sistemas de libertação modificada de fármacos, sendo um polímero LCST com uma temperatura crítica de solução de 32°C, ocorrendo a transição sol-gel acima desta temperatura<sup>1,78,84-86,96,99,100,105</sup>. Os poloxâmeros (triblocos co-poliméricos anfifílicos não iónicos baseados em sequências polioxietileno-polioxipropileno-polioxietileno (PEO<sub>n</sub>-PPO<sub>n</sub>-PEO<sub>n</sub>)) são também polímeros sensíveis à temperatura muito utilizados, podendo existir em diferentes formas físicas e massas moleculares, sendo o Poloxâmero® 407 (Pluronic® F127) o mais utilizado em formulações oftálmicas<sup>2,58,59,96,115-122</sup>. Este facto acontece, uma vez que o Pluronic® F127 em concentrações entre 20 e 30% sofre uma transição sol-gel, quando em contacto com a temperatura da superfície do globo ocular<sup>2,58,59,96,115-122</sup>.

#### *Polímeros sensíveis ao pH*

Os polímeros sensíveis ao pH apresentam, por sua vez, uma resposta ativa a variações dos valores do pH do meio ambiente, alterando em consequência disso as suas propriedades físico-químicas, sofrendo por exemplo, transições sol-gel, que podem ser utilizadas para a vetorização de fármacos para alvos que apresentam valores de pH específicos. Existem no corpo humano órgãos, tecidos e compartimentos celulares com valores de pH específicos, sendo que esta condição pode ser aproveitada para vetorizar fármacos para determinados alvos específicos, utilizando para isso polímeros sensíveis ao pH. A título de exemplo, o valor do pH dos tecidos do corpo humano situa-se nos 7,4, já o

va-lor do pH no estômago situa-se entre 1-3, o intestino apresenta um valor de pH de 7,0, por sua vez, os lisossomas apresentam um valor de pH de 5 e o valor de pH extracelular dos tumores sólidos varia entre os 6,2 e os 7,2<sup>104,106,107</sup>. Estes tipos de polímeros apresentam como característica fundamental o facto de possuírem grupos ácidos (carboxilo ou sulfonato) ou grupos básicos (grupos amina) capazes de aceitar ou libertar protões em resposta a alterações nos valores de pH do meio circundante<sup>74,76,79,81,82,84,86,88,95,96</sup>.

Na tabela 4 estão descritos os dois grandes grupos de polímeros sensíveis ao pH, os poliácidos ou polianiões e as polibases ou policatiões. Nesta tabela são também descritos os mecanismos de libertação ou retenção do fármaco veiculado na presença de diferentes valores de pH.

No caso das formulações oftálmicas, são os polímeros ditos de poliácidos ou polianiões que são os mais utilizados, sofrendo transição sol-gel quando se regista um aumento do pH ambiente para valores de pH neutro ou básico. Com base neste facto, ocorre um aumento do tempo de retenção dos hidrogéis preparados com estes polímeros na superfície do globo ocular. No entanto, este aumento do tempo de retenção é potenciado pelo facto deste tipo de polímeros estabelecer interações eletrostáticas entre os grupos carboxilo do polímero e os grupos carboxilo do ácido siálico da mucina presente na superfície do globo ocular através de pontes de hidrogénio<sup>4,8</sup>. Os polímeros sensíveis ao pH mais utilizados em formulações oftálmicas são: os carbómeros, o quitosano, o policarbófilo e o acetofalato de celulose.

**Tabela 4.** Exemplos dos diferentes polímeros sensíveis ao pH

	Mecanismo	Exemplos	Referências
Poliácidos ou polianiões	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Apresenta grupos funcionais ácidos</li> <li>- Aceitam protões na presença de valores de pH baixo e libertam protões na presença de valores de pH elevados (neutros ou alcalinos).</li> <li>- O fármaco veiculado é retido pelo sistema polimérico na presença de ambientes com valores de pH ácidos.</li> <li>- O fármaco veiculado é libertado pelo sistema polimérico na presença de ambientes com valores de pH neutro ou alcalino.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- ácido poliacrílico (PAA) (Carbopol®)</li> <li>- ácido polimetacrílico (PMAA)</li> </ul>	74,82,84,88,96
Polibases ou policatiões	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Apresenta grupos funcionais básicos</li> <li>- O fármaco veiculado é retido pelo sistema polimérico na presença de ambientes com valores de pH neutro ou alcalino.</li> <li>- O fármaco veiculado é libertado pelo sistema polimérico na presença de ambientes com valores de pH ácidos.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- <i>poly(N,N-dimethylaminoethyl methacrylate)</i> (PDMAEMA)</li> <li>- <i>poly(N,N-diethylaminoethyl methacrylate)</i> (PDEAEMA)</li> <li>- poli-L-lisina (PLL)</li> <li>- <i>poly(ethylenimine)</i> (PEI)</li> <li>- <i>poly(4-vinylpyridine)</i>, <i>poly(2-vinylpyridine)</i>, <i>poly(vinylamine)</i> (PVAm)</li> </ul>	

*Polímeros sensíveis à força iónica*

Os polímeros sensíveis à força iónica apresentam uma resposta ativa na presença de determinados eletrólitos a determinadas concentrações, sofrendo alterações nas suas propriedades físico-químicas, nomeadamente sofrendo transição sol-gel<sup>108,109</sup>. Os polímeros sensíveis à força iónica mais utilizados em formulações oftálmicas são o alginato de sódio e a goma gelana desacetilada (Gelrite®). No caso concreto da administração destas formulações, o fluido lacrimal apresenta, como já foi referido, uma composição muito característica, sendo composto por catiões mono e bivalentes como disso são exemplo o

Na<sup>+</sup>, o Ca<sup>2+</sup> e o Mg<sup>2+</sup>, estabelecendo-se interações eletrostáticas entre os grupos com cargas negativas presentes na rede polimérica com os eletrólitos existentes no fluido lacrimal, ocorrendo a transição sol-gel<sup>64,71,108-114</sup>.

*Exemplos de formulações oftálmicas preparadas com polímeros sensíveis a estímulos*

Na tabela 5 são descritos alguns dos exemplos mais relevantes da utilização de polímeros sensíveis a estímulos em formulações oftálmicas com o objetivo de aumentar o tempo de retenção da formulação à superfície dos tecidos oculares, aumentando, desta forma, a eficácia terapêutica do fármaco veiculado.

**Tabela 5.** Exemplos de diferentes formulações oftálmicas que utilizam polímeros sensíveis a estímulos

Tipo de polímero	Formulação	Resultados	Referências
	Otimização de uma formulação contendo Pluronic® 127, Pluronic® 68 e hidroxipropilmetilcelulose (HPMC) veiculando o fármaco latanoprost para o tratamento do glaucoma	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Foram testadas diferentes concentrações de Pluronic® 127, Pluronic® 68 e HPMC com o objetivo de otimizar a formulação em termos de temperatura de sol-gel, propriedades de mucoadesão e força do gel.</li> <li>- A formulação otimizada demonstrou uma eficácia anti-glaucoma superior em 2,9x em comparação com a formulação tradicional.</li> <li>- Apresentou também uma diminuição da pressão intraocular durante um período de 8 horas, enquanto que a formulação tradicional apresentou somente 3 horas.</li> </ul>	123
Polímeros sensíveis à temperatura	Desenvolvimento de uma formulação para o tratamento do glaucoma contendo 0,3% de maleato de timolol, 24,25% de Poloxâmero® 407 e 1,56% de Poloxâmero® 188	<ul style="list-style-type: none"> <li>- A formulação desenvolvida apresentou uma temperatura de sol-gel de 32°C, ocorrendo assim a gelificação após contacto com a temperatura da superfície do globo ocular.</li> <li>- Estudos farmacocinéticos <i>in vivo</i> demonstraram um aumento da absorção no humor aquoso e na biodisponibilidade quando comparada com a formulação tradicional, devido ao aumento do tempo de retenção da formulação na superfície dos tecidos oculares.</li> <li>- Os estudos <i>in vivo</i> demonstraram também que esta formulação apresentou uma elevada eficácia no tratamento do glaucoma.</li> <li>- Através de análises histopatológicas, os autores deste estudo, concluíram que a formulação desenvolvida é biocompatível, sendo assim uma excelente alternativa para o tratamento do glaucoma.</li> </ul>	124

**Tabela 5.** Exemplos de diferentes formulações oftálmicas que utilizam polímeros sensíveis a estímulos (cont.)

Tipo de polímero	Formulação	Resultados	Referências
Polímeros sensíveis à temperatura (cont.)	Otimização de um hidrogel oftálmico para o tratamento do glaucoma contendo maleato de timolol e Pluronic® F 127	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Os autores do estudo desenvolveram um hidrogel de timolol, estando diferentes concentrações de Pluronic® F 127, ou seja, 10, 20 e 25%.</li> <li>- Com o objetivo de potenciar as propriedades mucoadesivas e o tempo de retenção do hidrogel na superfície ocular foram adicionados agentes viscosificantes, hidroxipropilmetilcelulose (HPMC), metilcelulose (MC) e carboximetilcelulose sódica (CMC Na).</li> <li>- Estudos <i>in vivo</i> realizados com coelhos albinos demonstraram que a biodisponibilidade ocular do maleato de timolol aumentou 2.5 vezes no hidrogel com Pluronic® F 127 25% e 2.4 vezes no hidrogel com Pluronic® F 127 15% com 3% de metilcelulose quando comparadas com a formulação tradicional.</li> </ul>	71
	Desenvolvimento de um hidrogel contendo o polímero termossensível <i>poly-N-isopropylacrylamide</i> (PNIPAAm) veiculando a epinefrina para o tratamento do glaucoma	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Foram preparadas nanopartículas a partir de cadeias lineares de PNIPAAm e cadeias reticuladas de PNIPAAm.</li> <li>- As formulações desenvolvidas apresentaram temperaturas de transição sol-gel de 32°C.</li> <li>- Ensaio <i>in vivo</i> realizados em coelhos permitiram os autores do artigo concluir que se registou uma diminuição da pressão intraocular com uma duração de pelo menos 6x maior que a diminuição intraocular provocada pela formulação tradicional.</li> </ul>	125
Polímeros sensíveis ao pH	Hidrogel oftálmico preparado com 0,3% de Carbopol® 974P e 0,6% de Hidroxipropilmetilcelulose E4M veiculando a baicalina para o tratamento anti-inflamatório e efeito anti-cataratas.	<ul style="list-style-type: none"> <li>- O hidrogel oftálmico desenvolvido com o polímero sensível ao pH Carbopol® 974P sofreu transição de fase sol-gel com o aumento do pH, aumentando assim o tempo de retenção do fármaco na superfície dos tecidos oculares.</li> <li>- A formulação desenvolvida promoveu a libertação prolongada da baicalina por mais de 8 horas.</li> <li>- Ensaio <i>in vitro</i> e <i>in vivo</i> demonstraram que a concentração do fármaco nos tecidos oftálmicos aumentou exponencialmente quando veiculado na formulação desenvolvida quando comparada com a formulação tradicional.</li> </ul>	126
	Desenvolvimento de um emulgel de policarbófilo veiculando a ciclosporina A	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Os autores do estudo demonstraram que a formulação desenvolvida promoveu um aumento do tempo de retenção à superfície dos tecidos oculares e em consequência um aumento da biodisponibilidade da ciclosporina A.</li> <li>- A formulação não provocou qualquer tipo de irritação nos tecidos oculares.</li> </ul>	127
	Otimização de um hidrogel oftálmico contendo quitosano e hidroxipropilmetilcelulose (HPMC) veiculando o fármaco maleato de timolol	<ul style="list-style-type: none"> <li>- A formulação desenvolvida não apresentou qualquer tipo de irritação ocular.</li> <li>- Os autores demonstraram através de estudos <i>in vitro</i> que a formulação desenvolvida promove uma libertação prolongada do fármaco.</li> <li>- Através de estudos de cintigrafia gama, os autores demonstraram que a formulação desenvolvida promoveu um aumento do tempo de retenção nos tecidos da superfície ocular.</li> <li>- Nos mesmos estudos foi demonstrado que a taxa de eliminação do fármaco foi muito lenta.</li> </ul>	128

**Tabela 5.** Exemplos de diferentes formulações oftálmicas que utilizam polímeros sensíveis a estímulos (cont.)

Tipo de polímero	Formulação	Resultados	Referências
Polímeros sensíveis à força iónica	Desenvolvimento de um hidrogel oftálmico contendo Gelrite® (0,1 e 0,5%, m/m) veiculando o fármaco indometacina (1%, m/m)	- A formulação otimizada sofreu uma transição sol-gel quando em contacto com os cátions mono e divalentes existentes no fluido lacrimal, aumentando desta forma o tempo de retenção da formulação na superfície dos tecidos ocular. - Através de estudos <i>in vitro</i> e <i>in vivo</i> , os autores conseguiram demonstrar que se verifica uma libertação prolongada da indometacina por um período superior a 8 horas e que se verificou um aumento da eficácia terapêutica da formulação quando comparada com a formulação tradicional.	38
	Otimização de um hidrogel oftálmico preparado com alginato de sódio (a diferentes concentrações) veiculando o fármaco diclofenaco de sódio	- A formulação otimizada promoveu uma libertação prolongada do fármaco acima das 9 horas. - Estudos realizados com coelhos albinos demonstraram que estas formulações não apresentaram qualquer tipo de irritação ocular.	129

Na tabela 6 são descritos alguns exemplos de estudos científicos em que os autores prepararam sistemas poliméricos com diferentes polímeros que respondem a estímulos distintos em for-

mulações farmacêuticas oftálmicas de aplicação tópica com o objetivo claro de potenciar a vetorização da forma farmacêutica, aumentando assim a eficácia terapêutica.

**Tabela 6.** Exemplos de diferentes formulações oftálmicas preparadas com uma combinação de polímeros sensíveis a estímulos distintos

Formulação	Resultados	Referências
Desenvolvimento de um hidrogel oftálmico preparado com Pluronic® F 127 (polímero sensível à temperatura) e quitosano (polímero sensível ao pH) veiculando o fármaco maleato de timolol para o tratamento do glaucoma	- Os autores deste estudo testaram a formulação otimizada nos seguintes parâmetros: pH, isotonia, esterilidade, temperatura de gelificação, comportamento reológico, perfil de libertação do fármaco, perfil de permeação transcorneal e irritação ocular. - A formulação otimizada apresentou-se transparente, isotónica, sofreu transição de fase sol-gel a uma temperatura acima dos 35°C e a um valor de pH entre 6,0-7,0. - Foi verificada um aumento exponencial do tempo de retenção da formulação nos tecidos oculares e um aumento significativo do transporte de fármaco através da membrana corneal quando comparada com a formulação tópica tradicional. - Os autores deste estudo concluíram que a formulação desenvolvida é uma alternativa ao tratamento do glaucoma.	130
Otimização de um hidrogel oftálmico combinando um polímero sensível ao pH (quitosano) e um polímero sensível a iões (alginato de sódio) veiculando o fármaco levofloxacina	- Os autores deste estudo executaram ensaios físico-químicos, ensaios de libertação <i>in vitro</i> do fármaco, ensaios de tolerância ocular e ensaios <i>in vivo</i> de retenção ocular. - Os ensaios de libertação <i>in vitro</i> do fármaco demonstraram uma cinética de libertação do fármaco de primeira ordem ao longo de 12 horas. - Ensaios <i>in vivo</i> de retenção preocular realizados por cintigrafia gama revelaram resultados melhores quando comparada com a formulação tópica tradicional. - De acordo com os autores do estudo, a formulação desenvolvida demonstrou ser não irritante para os tecidos oculares e apresentou uma ação terapêutica prolongada no tempo quando comparada com a formulação tradicional.	131

**Tabela 6.** Exemplos de diferentes formulações oftálmicas preparadas com uma combinação de polímeros sensíveis a estímulos distintos (cont.)

Formulação	Resultados	Referências
Hidrogel oftálmico contendo Poloxâmero®F127 (polímero sensível à temperatura) e Carbopol® 934P (polímero sensível ao pH) veiculando o fármaco brinzolamida usado para diminuir a pressão intra-ocular na glaucoma e na hipertensão ocular	<ul style="list-style-type: none"> <li>- A formulação otimizada apresentou uma temperatura de transição de fase sol-gel <math>33,2 \pm 1,1^\circ\text{C}</math> com um comportamento reológico pseudoplástico e uma libertação <i>in vitro</i> do fármaco durante 8 horas.</li> <li>- A formulação demonstrou ser não irritante em ensaios realizados com coelhos.</li> <li>- Ensaios <i>in vivo</i> demonstraram que a formulação desenvolvida apresenta um tempo de retenção ocular superior quando comparada com a formulação tradicional, sendo por isso uma excelente alternativa para o tratamento da hipertensão ocular.</li> </ul>	132
Preparação de um hidrogel oftálmico com quitosano (polímero sensível ao pH) e goma gelana (polímero sensível a iões) veiculando o fármaco maleato de timolol para o tratamento do glaucoma	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Os autores desenvolveram um hidrogel oftálmico contendo uma combinação de dois polímeros sensíveis a estímulos para potenciar o tempo de retenção ocular e com isso a eficácia terapêutica do maleato de timolol.</li> <li>- A formulação otimizada foi testada nos seguintes parâmetros: transparência, temperatura de transição solução-gel, isotonia, esterilidade, viscosidade, perfil de permeação transcorneal e irritação ocular.</li> <li>- Os autores do estudo demonstraram que o hidrogel oftálmico desenvolvido foi considerado bem tolerado, não irritante promovendo um aumento do tempo de retenção ocular (avaliado por cintigrafia gama), sendo por isso uma excelente alternativa à formulação tradicional.</li> </ul>	133
Otimização de um hidrogel oftálmico contendo goma gelana (polímero sensível a iões) e Carbopol® 934P (polímero sensível ao pH) veiculando o fármaco brometo de benzododecínio.	<ul style="list-style-type: none"> <li>- A formulação otimizada, foi aquela que demonstrou ter maior viscosidade, força mucoadesiva, coeficiente de permeabilidade e uma libertação prolongada a uma temperatura de <math>35^\circ\text{C}</math>, a um valor de pH de 7,4 e na presença do fluido lacrimal artificial, quando comparada com condições não fisiológicas, ou seja, a uma temperatura de <math>25^\circ\text{C}</math> e a um valor de pH de 5.</li> <li>- Os autores do estudo chegaram à conclusão que a formulação otimizada deveria apresentar as seguintes concentrações: 0,55% de goma gelana e 0,35% de Carbopol® 934P.</li> <li>- Esta formulação demonstrou ser transparente, isotónica, com comportamento reológico pseudoplástico, uma excelente capacidade de gelificação <i>in vitro</i>, não provocando qualquer tipo de irritação ocular, sendo que os ensaios <i>in vivo</i> realizados em coelhos demonstraram que a permanência do fármaco no fluido lacrimal foi de 3 horas quando a permanência da formulação tradicional no fluido lacrimal foi de 1 hora.</li> </ul>	134

### Transportadores coloidais

Os transportadores coloidais também conhecidos por nanossistemas que incluem as micelas, os lipossomas, os nanocristais de fármaco, as nanoemulsões e as nanopartículas poliméricas e lipídicas (nanopartículas de lípidos sólidos do inglês *solid lipid nanoparticles* - SLN e os vetores lipídicos nanostruturados do inglês *nanostructured lipid carriers* - NLC)

podem ser utilizados em formulações oftálmicas, tirando partido de todas as suas características e propriedades para aumentar o tempo de retenção da formulação na superfície ocular, aumentando assim a biodisponibilidade e o efeito terapêutico do fármaco veiculado. Formulações com base em transportadores coloidais apresentam como principais vantagens o facto de serem

biocompatíveis, biodegradáveis, promoverem a libertação modificada de fármacos, protegerem o fármaco veiculado de fenómenos de degradação, terem capacidade mucoadesiva e de penetração nos tecidos podendo vetorizar o fármaco para um determinado alvo terapêutico, aumentando desta forma a biodisponibilidade, a eficácia terapêutica do fármaco, reduzindo em consequência o número de administrações diárias e com isso aumentando o conforto e a adesão terapêutica<sup>5,8,9,11,14,29,30,35,36,49,75,135-138</sup>. Assim sendo, a utilização destes sistemas em formulações oftálmicas promove o aumento do tempo de residência da formulação na superfície ocular, aumenta a capacidade de absorção e penetração da formulação pelos tecidos oculares, vetoriza o fármaco para um determinado alvo terapêutico, aumentando desta forma a biodisponibilidade e a eficácia terapêutica, reduzindo o número de administrações diárias e os efeitos se-

cundários<sup>5,8,9,11,14,29,30,35,36,49,75,135-138</sup>. A capacidade de penetração dos transportadores coloidais é-lhes conferida pelo tamanho nanométrico das partículas que os constituem, podendo atingir, no máximo, os 400 nm, sendo também fundamental a carga elétrica de superfície destas partículas para conferir mucoadesividade, dotando-as de capacidade de estabelecer interações eletrostáticas com os tecidos oculares, permitindo desta forma, aumentar o tempo de retenção da formulação nos tecidos oculares<sup>9,20,26,29,35,36,48,49,75,135,137,139,140</sup>. No que se refere à carga elétrica, são os transportadores coloidais de carga elétrica positiva que conseguem tirar partido, estabelecendo interações eletrostáticas com as cargas elétricas negativas existentes nos tecidos oculares<sup>26,36,42,48,49,139,141</sup>. Na tabela 7 são descritos alguns exemplos de estudos científicos em que os autores utilizaram transportadores coloidais em formulações oftálmicas.

**Tabela 7.** Exemplos de diferentes formulações farmacêuticas oftálmicas de aplicação tópica preparadas com transportadores coloidais

Transportador coloidal	Formulação	Resultados	Referências
Lipossomas	Preparação de lipossomas revestidos com quitosano de baixo peso molecular veiculando o fármaco diclofenac sódico	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Os autores deste artigo avaliaram a influência do revestimento do quitosano nas propriedades físico-químicas dos lipossomas. Chegaram à conclusão que alterou a carga elétrica de superfície dos lipossomas, aumentou o seu tamanho médio, não afetou a capacidade de encapsulação do fármaco, aumentou a estabilidade físico-química e prolongou a libertação <i>in vitro</i> do fármaco.</li> <li>- A bioadesividade ocular foi avaliada em ensaios <i>in vivo</i> com coelhos, sendo que a formulação oftálmica preparada com lipossomas revestidos com quitosano apresentou um tempo de retenção muito superior quando comparada com a formulação de lipossomas sem revestimento ou a formulação tradicional.</li> <li>- A capacidade de penetração transcorneal desta formulação revestida também foi superior quando comparada com as restantes formulações</li> </ul>	33

**Tabela 7.** Exemplos de diferentes formulações farmacêuticas oftálmicas de aplicação tópica preparadas com transportadores coloidais (cont.)

Transportador coloidal	Formulação	Resultados	Referências
	Otimização de uma formulação oftálmica contendo lipossomas incorporados num gel de goma gelana desacetilada veiculando o fármaco maleato de timolol para o tratamento do glaucoma	<ul style="list-style-type: none"> <li>- A formulação otimizada demonstrou um aumento da capacidade de retenção na superfície corneal, um aumento na capacidade de penetração corneal, sendo que o máximo efeito terapêutico ocorreu 30 minutos após a administração, durando um total de 240 minutos.</li> <li>- Não apresentou qualquer tipo de toxicidade para os tecidos oculares.</li> </ul>	110
Lipossomas	Desenvolvimento de um gel lipossomal sensível a estímulos veiculando o fármaco travoprost para o tratamento do glaucoma e da hipertensão ocular	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Os autores deste estudo desenvolveram um gel lipossomal sensível aos estímulos pH e concentração de iões.</li> <li>- Em primeiro lugar, os autores otimizaram as propriedades físico-químicas dos lipossomas sendo que a formulação encontrada apresenta lipossomas com um tamanho médio de 74,19 nm, um índice de polidispersão de 0,433 e um potencial zeta de -75,5 mV.</li> <li>- A goma gelana (polímero sensível a iões) e o Carbopol® 934 (polímero sensível ao pH) foram adicionados à formulação anterior com o objetivo de obter um gel mucoadesivo.</li> <li>- A formulação final otimizada apresentou uma libertação prolongada do travoprost, um efeito terapêutico prolongado no tempo quando comparado com a formulação lipossomal ou com a formulação tradicional, não apresentou qualquer toxicidade ou irritação para os tecidos oculares e promoveu um aumento da biodisponibilidade do fármaco no humor aquoso.</li> </ul>	142
	Formulação oftálmica tópica preparada contendo lipossomas carregados positivamente para aumentar a eficácia terapêutica	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Os autores deste estudo prepararam lipossomas carregados positivamente contendo o antibiótico besifloxacina.</li> <li>- A formulação otimizada demonstrou ser estável, com propriedades mucoadesivas, não irritante para os tecidos oculares e com uma capacidade aumentada de penetração ocular.</li> </ul>	143
Nanocristais de fármaco	Nanosuspensão oftálmica de aplicação tópica sensível aos estímulos de temperatura e pH veiculando o fármaco forskolina para o tratamento do glaucoma	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Os autores do estudo prepararam nanocristais a partir do Poloxâmero® 407. Utilizaram os polímeros policarófilo e Poloxâmero® 407 para conferirem à formulação sensibilidade aos estímulos de pH e temperatura, sofrendo transição sol-gel ao entrar em contacto com as propriedades físico-químicas da superfície ocular.</li> <li>- Estudos de libertação <i>in vitro</i> demonstram uma libertação prolongada do fármaco de 5 horas.</li> <li>- Estudos <i>in vivo</i> realizados em coelhos demonstraram que a pressão intraocular diminuiu 31% por 12 horas enquanto a formulação tradicional baixou a pressão intraocular em 18% durante 4 a 6 horas.</li> </ul>	144

**Tabela 7.** Exemplos de diferentes formulações farmacêuticas oftálmicas de aplicação tópica preparadas com transportadores coloidais (cont.)

Transportador coloidal	Formulação	Resultados	Referências
Nanoemulsão	Preparação de uma nanoemulsão tendo por base o polímero sensível à temperatura Poloxâmero® 407 veiculando o fármaco cloridrato de dorzolamida	- Os autores do estudo, tendo por base ensaios <i>in vivo</i> , demonstraram que a nanoemulsão oftálmica desenvolvida promoveu uma ação terapêutica mais rápida e prolongada no tempo quando comparada com os resultados da formulação tradicional.	145
Micelas	Desenvolvimento de uma formulação oftálmica tópica tendo por base micelas poliméricas veiculando o fármaco nitrato de miconazol	- As micelas foram preparadas com os polímeros Pluronic® F 127 e Pluronic® F 68. - A formulação otimizada apresentou micelas com um tamanho médio de 80,5 nm, um índice de polidispersão de 0,105, uma eficácia de encapsulação de 89,25±2,00% e uma capacidade de permeação cumulativa de 92,28±1,95% ao fim de 8 horas. - A esta formulação foi adicionado Carbopol®, um polímero sensível às variações do pH. - Estudos <i>ex vivo</i> de permeação transcorneal usando córnea de cabra demonstraram que a formulação contendo micelas poliméricas em Carbopol® atingiu o alvo terapêutico com uma concentração de 96,59±0,65% ao fim de 6 horas, enquanto a formulação contendo somente micelas poliméricas atingiu o alvo terapêutico com uma concentração de 96,9±1,27% ao fim de 8 horas, enquanto a formulação tradicional atingiu o alvo terapêutico com uma concentração de 26,96±0,75% ao fim de 8 horas.	47

### Nanopartículas poliméricas

A preparação de formulações oftálmicas com nanopartículas poliméricas tendo por base polímeros mucoadesivos apresenta muitas vantagens, nomeadamente, a capacidade aumentada de mucoadesão aos tecidos oculares e um consequente aumento do tempo de retenção e residência à superfície ocular, promove uma capacidade acrescida de penetração nos tecidos oculares, aumenta a capacidade de encapsulação e proteção do fármaco veiculado aumentando por consequência a estabilidade da formulação e promove uma libertação modificada do fármaco<sup>14,15,49,75,136,146-155</sup>. São vários os políme-

ros com propriedades mucoadesivas que podem ser utilizados na preparação de nanopartículas poliméricas utilizadas em formulações oftálmicas, entre eles destacam-se, o alginato de sódio, o quitosano, os poloxâmeros, o PEG (polietilenoglicol), o ácido hialurónico, etc<sup>14,15,49,75,136,146-155</sup>. Na tabela 8 são descritos alguns exemplos de estudos científicos em que os autores utilizaram nanopartículas poliméricas em formulações oftálmicas com o objetivo de, não só, aumentar o tempo de residência da formulação na superfície ocular, como também aumentar a mucoadesividade e a capacidade de absorção e penetração da formulação.

**Tabela 8.** Exemplos de diferentes formulações oftálmicas preparadas com nanopartículas poliméricas

Formulação Farmacêutica	Resultados	Referências
Otimização de uma formulação oftálmica tópica contendo nanopartículas de quitosano e alginato de sódio veiculando o fármaco gatifloxacina	<ul style="list-style-type: none"> <li>- A formulação otimizada apresentou valores ideais de tamanho de partícula de 205 a 572nm, índice de polidispersão entre 0,325 e 0,489 e um potencial zeta entre 17,6 to 47,8 mV.</li> <li>- A formulação desenvolvida apresentou uma liberação rápida do fármaco encapsulada na primeira hora, sendo essa liberação gradual ao longo de 24 horas.</li> <li>- A conjugação destes dois polímeros permitiu aumentar a mucoadesividade da formulação e com isso aumentar a biodisponibilidade e a eficácia terapêutica.</li> </ul>	13
Preparação de nanopartículas poliméricas com quitosano e lecitina veiculando o fármaco natamicina	<ul style="list-style-type: none"> <li>- A formulação otimizada apresentou valores ideais de tamanho de partícula de 213nm, um potencial zeta de 43 mV e uma eficácia de encapsulação de 73,57%.</li> <li>- Ensaios de liberação <i>in vitro</i> demonstraram uma rápida liberação do fármaco seguido de uma liberação lenta e gradual.</li> <li>- Ensaios <i>in vivo</i> realizados em coelhos demonstraram que esta formulação apresenta um aumento da mucoadesão e uma diminuição da <i>clearance</i> quando comparada com a formulação tradicional de natamicina.</li> </ul>	156
Otimização de uma formulação oftálmica tópica contendo nanopartículas de quitosano veiculando o fármaco a daptomicina	<ul style="list-style-type: none"> <li>- A formulação otimizada apresentou valores ideais de tamanho de partícula de 200nm, um baixo índice de polidispersão, um potencial zeta positivo, uma eficácia de encapsulação entre 80 a 97% e uma liberação <i>in vitro</i> do fármaco em 4 horas.</li> <li>- A incubação da formulação desenvolvida com mucina alterou o potencial zeta das nanopartículas, concluindo-se desta forma que ocorreu o estabelecimento de interações eletrostáticas.</li> </ul>	155
Otimização de uma formulação de nanopartículas poliméricas de quitosano veiculando o fármaco ofloxacina	<ul style="list-style-type: none"> <li>- A formulação otimizada apresentou nanopartículas com propriedades físico-químicas adequadas à administração ocular tópica, apresentando também uma liberação <i>in vitro</i> do fármaco encapsulado por mais de 6 horas.</li> <li>- Os autores do estudo conseguiram demonstrar, através de estudos <i>in vivo</i> realizados em coelhos, que a formulação otimizada apresenta um tempo de retenção na superfície ocular superior à formulação tradicional, o que promoveu um aumento da biodisponibilidade do fármaco no alvo terapêutico e um consequente um aumento da eficácia terapêutica.</li> </ul>	146
Desenvolvimento de nanopartículas poliméricas de carga positiva para a administração oftálmica tópica de tacrolimus	<ul style="list-style-type: none"> <li>- A nanopartículas poliméricas foram preparadas com o polímero catiónico Eudragit® 100, apresentando um tamanho de <math>104 \pm 1</math>nm, um potencial zeta positivo, estáveis a longo prazo e propriedades mucoadesivas,</li> <li>- A formulação otimizada demonstrou ser não tóxica ou irritante para os tecidos oculares, concluindo-se ser biocompatíveis.</li> <li>- Demonstraram uma liberação de mais de 36 horas, sendo que os autores demonstraram em ensaios <i>in vivo</i> que a taxa de eliminação é menor 1.7x e apresenta uma concentração 5.3x do que a formulação tradicional de tacrolimus.</li> <li>- Os autores do estudo concluíram que a formulação desenvolvida é uma excelente alternativa à formulação tradicional de tacrolimus.</li> </ul>	157

**Tabela 8.** Exemplos de diferentes formulações oftálmicas preparadas com nanopartículas poliméricas (cont.)

Transportador coloidal	Formulação	Resultados	Referências
Preparação de nanopartículas de ácido poli(D, L-láctico-co-glicólico) (PLGA) encapsulando o fármaco diclofenac sódico	- A formulação otimizada apresentou nanopartículas com um tamanho entre 114,7 e 124,8nm, um potencial zeta negativo e uma eficácia de encapsulação entre 41,4 e 77,8%. - Ensaio <i>in vitro</i> demonstraram uma libertação rápida nas primeiras três horas, sendo esta fase seguida de uma libertação gradual e lenta durante mais de 24 horas. - A atividade anti-inflamatória foi avaliada pelo ensaio HET-CAM, sendo que, os autores do estudo concluíram que a formulação otimizada desenvolver uma resposta anti-inflamatória com uma pequena dose.		158
Otimização de nanopartículas de EDA-β-ciclodextrina veiculando a curcumina	- Quando comparadas com as nanopartículas preparadas por β-ciclodextrina, as nanopartículas de EDA-β-ciclodextrina apresentam-se como uma alternativa melhor para a encapsulação da curcumina, uma maior estabilidade e biocompatibilidade, conferindo também uma melhor penetração corneal <i>in vitro</i> .		159

### Nanopartículas lipídicas

As nanopartículas lipídicas apresentam as mesmas vantagens das nanopartículas poliméricas, destacando-se as propriedades mucoadesivas devido ao tamanho pequeno, carga superficial e forma das nanopartículas, como também devido à constituição lipídica que as torna capazes de interagir com a camada lipídica do filme lacrimal<sup>8,35,36,44,48,49,75,160-170</sup>. Destaca-se também o facto de serem biocompatíveis uma vez que as nanopartículas lipídicas são preparadas por lípidos designados por

GRAS (do inglês *Generally Recognized as Safe*), reconhecidos como seguros e não tóxicos, biocompatíveis e biodegradáveis pela FDA (*Food and Drug Administration*)<sup>8,35,36,44,48,49,75,160-170</sup>. Outro facto que sobressai é a capacidade de encapsulação e consequente vetorização de fármacos lipófilos. Existem dois tipos de nanopartículas lipídicas, as nanopartículas lipídicas sólidas (SLN) e os vetores lipídicos nanoestruturados (NLC). A tabela 9 resume as principais características destes dois tipos de nanopartículas lipídicas.

**Tabela 9.** Resumo das principais características das nanopartículas de lípidos sólidos (do inglês *solid lipid nanoparticles* - SLN) e dos vetores lipídicos nanoestruturados (do inglês *nanostructured lipid carriers* - NLC)

Nanopartículas lipídicas	Principais características	Referências
SLN	- Nanopartículas lipídicas de 1ª geração. - Constituídas por lípidos sólidos, agente(s) tensoativo(s) e água. - Estrutura cristalina perfeita provocando uma menor capacidade de encapsulação do fármaco. - Ocorrem transições polimórficas dos lípidos durante o armazenamento com consequente expulsão do fármaco.	161,171-173

**Tabela 9.** Resumo das principais características das nanopartículas de lípidos sólidos (do inglês *solid lipid nanoparticles* - SLN) e dos vetores lipídicos nanoestruturados (do inglês *nanostructured lipid carriers* - NLC) (cont.)

Nanopartículas lipídicas	Principais características	Referências
NLC	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Nanopartículas lipídicas de 2<sup>a</sup> geração.</li> <li>- Constituídas por um lípido líquido, um lípido sólido, agente(s) tensoativo(s) e água.</li> <li>- % de lípido líquido nunca inferior a 20% conferindo uma estrutura cristalina imperfeita com espaços internos para acomodar o fármaco.</li> <li>- Promove uma maior eficácia de encapsulação do fármaco, evitando a expulsão do fármaco ao longo do tempo de armazenamento.</li> </ul>	161,163,168,169

Na tabela 10 são descritos alguns exemplos de estudos científicos em que os autores utilizaram nanopartículas lipídicas em formulações oftálmicas, aumentando

assim a biodisponibilidade e a eficácia terapêutica do fármaco veiculado quando comparado com as formulações oftálmicas tradicionais.

**Tabela 10.** Exemplos de diferentes formulações oftálmicas preparadas com nanopartículas lipídicas (SLN e NLC)

Tipo de Nanopartícula lipídica	Formulação	Resultados	Referências
	Preparação de SLN veiculando o fármaco metazolamida para o tratamento do glaucoma.	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Os autores deste estudo conseguiram demonstrar que a formulação otimizada de SLN não provocou qualquer tipo de irritação ocular.</li> <li>- Verificou-se também um aumento do tempo de residência da formulação nos tecidos oculares e uma libertação prolongada do fármaco, promovendo assim um aumento da eficácia terapêutica quando comparada com a formulação tradicional.</li> </ul>	174
SLN	Otimização de uma formulação contendo SLN veiculando o fármaco luteína	<ul style="list-style-type: none"> <li>- A formulação otimizada apresentou SLN com um tamanho de partícula de <math>118,50 \pm 1,02</math> nm, um índice de polidispersão de <math>0,136 \pm 0,017</math>, um potencial zeta de <math>-25,84 \pm 2,45</math> mV e uma eficácia de encapsulação de <math>94,43 \pm 1,08</math> %.</li> <li>- A estabilidade da formulação otimizada foi no mínimo 3 vezes superior à luteína livre, contra a luz, calor e oxigênio.</li> <li>- Ensaios de libertação <i>in vitro</i> demonstraram uma libertação prolongada da luteína e um coeficiente de permeabilidade 1,5 vezes superior quando comparada com a luteína livre.</li> </ul>	175

Tabela 10. Exemplos de diferentes formulações oftálmicas preparadas com nanopartículas lipídicas (SLN e NLC) (cont.)

Tipo de Nanopartícula lipídica	Formulação	Resultados	Referências
	Preparação de uma formulação oftálmica de aplicação tópica contendo SLN encapsulando o fármaco etoposido	<ul style="list-style-type: none"> <li>- A formulação otimizada apresentou SLN com um tamanho de partícula de <math>239.43 \pm 2.35</math> nm, um índice de polidispersão de <math>0.261 \pm 0.001</math> e uma eficácia de encapsulação de <math>80.96 \pm 2.21\%</math>.</li> <li>- Ensaio de libertação <i>in vitro</i> demonstraram um comportamento bifásico, inicialmente uma rápida libertação do fármaco seguida de uma libertação prolongada no tempo.</li> <li>- Os estudos farmacocinéticos foram realizados com ratos Wister após administração intravitreal da formulação desenvolvida e para a avaliação da deposição nos tecidos oculares de fármaco foram utilizados coelhos albinos.</li> <li>- Os autores do estudo conseguiram assim demonstrar que a formulação desenvolvida promoveu uma acumulação de fármaco no alvo terapêutico.</li> <li>- Estudos histológicos demonstraram que a formulação não promoveu qualquer tipo de efeito tóxico nos tecidos oculares.</li> </ul>	176
SLN	Desenvolvimento de uma formulação oftálmica de aplicação tópica com SLN veiculando o fármaco ciclosporina A.	<ul style="list-style-type: none"> <li>- A formulação otimizada apresentou SLN com um tamanho de partícula de <math>225.9 \pm 5.5</math> nm, um índice de polidispersão de <math>0.253 \pm 0.05</math>, um potencial zeta de <math>-16.9 \pm 0.7</math> mV e uma eficácia de encapsulação de 95.6%.</li> <li>- Estudos de citotoxicidade realizados em linhas celulares epiteliais de córnea de coelho demonstraram que a formulação desenvolvida não era tóxica.</li> <li>- Estudos de permeação e penetração celular realizados com a mesma linha celular demonstraram que o <i>uptake</i> celular da ciclosporina A foi superior quando comparada com uma formulação tradicional.</li> </ul>	162
	Preparação de uma formulação contendo SLN encapsulando a tobramicina	<ul style="list-style-type: none"> <li>- As SLN desenvolvidas apresentaram uma forma esférica com um tamanho de cerca de 80 nm, um potencial zeta de <math>-25.7</math> mV e comum índice de polidispersão de 0.15.</li> <li>- Os autores deste estudo desenvolveram estudos farmacocinéticos com coelhos tendo conseguido demonstrar que a formulação otimizada de SLN, após administração tópica e administração intravenosa, promoveu uma concentração superior de fármaco em todos os tecidos oculares quando comparado com formulações de referência, sendo também que somente a formulação otimizada contendo SLN conseguiu penetrar a retina.</li> </ul>	177

**Tabela 10.** Exemplos de diferentes formulações oftálmicas preparadas com nanopartículas lipídicas (SLN e NLC) (cont.)

Tipo de Nanopartícula lipídica	Formulação	Resultados	Referências
SLN	Desenho de uma formulação contendo SLN encapsulando a levofloxacina para o tratamento de conjuntivites	<ul style="list-style-type: none"> <li>- A formulação otimizada apresentou SLN com um tamanho de partícula de 237.82 nm, uma eficácia de encapsulação de 78.71% e um fluxo através de córnea de cabra 0.2493 <math>\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}</math>.</li> <li>- Ensaio de libertação <i>in vitro</i> demonstraram uma libertação prolongada no tempo.</li> <li>- Ensaio antimicrobianos realizados com <i>Staphylococcus aureus</i> e <i>Escherichia coli</i> demonstraram que a formulação tem a mesma atividade antimicrobiana que a formulação existente no mercado.</li> <li>- Estudos de toxicidade HET-CAM demonstraram que a formulação desenvolvida não apresenta toxicidade e não provoca irritação para os tecidos oculares.</li> </ul>	178
	Desenvolvimento de uma formulação contendo NLC veiculando o ibuprofeno	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Os autores deste estudo utilizaram o Transcutol P e o Gelucire 44/14 com o intuito de aumentar a permeabilidade corneal.</li> <li>- Através da utilização de células de difusão de Franz modificadas e córneas isoladas conseguiram demonstrar que o coeficiente de permeabilidade celular foi superior nestas formulações quando comparado com a formulação tradicional.</li> <li>- A biodisponibilidade da formulação otimizada foi 4 vezes superior à formulação tradicional.</li> </ul>	179
NLC	Otimização de uma formulação contendo NLC veiculando o flurbiprofeno	<ul style="list-style-type: none"> <li>- A formulação otimizada apresentou NLC com um tamanho de partícula de 288 nm, um índice de polidispersão de 0.245 e um potencial zeta de -29 mV.</li> <li>- Ensaio <i>in vitro</i> e <i>in vivo</i> realizados com a formulação otimizada demonstraram que a formulação é bem tolerada pelos tecidos oculares.</li> </ul>	140
	Desenvolvimento e avaliação de NLC catiónicos encapsulando o fármaco besifloxacina	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Os autores do estudo utilizaram o surfactante <i>hexadecyltrimethylammonium bromide</i> (CTAB) para otimizar a carga de superfície das NLC.</li> <li>- O <i>uptake</i> celular da formulação catiónica desenvolvida aumenta quando a concentração do CTAB nas NLC aumenta.</li> <li>- A formulação desenvolvida apresentou boa capacidade de penetração nos tecidos.</li> </ul>	180
	Preparação de NLC revestidas pelo estearato de PEG tiolado encapsulando a ciclosporina A.	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Os autores deste estudo utilizaram o estearato de PEG tiolado para revestirem as NLC promovendo assim um aumento das propriedades mucoadesivas da formulação tendo sido demonstrado em ensaios <i>in vivo</i> realizados com coelhos. O tempo de retenção na superfície ocular aumentou exponencialmente e por consequência aumentou a biodisponibilidade e a eficácia terapêutica.</li> </ul>	139

**Tabela 10.** Exemplos de diferentes formulações oftálmicas preparadas com nanopartículas lipídicas (SLN e NLC) (cont.)

Tipo de Nanopartícula lipídica	Formulação	Resultados	Referências
	Otimização de uma formulação contendo NLC encapsulando o fármaco anfotericina B	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Foram preparados NLC com PEG na superfície de diferentes pesos moleculares 1 K, 2 K, 5 K, 10 K e 20 K com o objetivo de aferir o feito deste na estabilidade da formulação.</li> <li>- A formulação otimizada utilizou PEG 2K e apresentou NLC com um tamanho de partícula de <math>218 \pm 5</math> nm, um índice de polidispersão de <math>0.3 \pm 0.02</math>, uma eficácia de encapsulação de <math>92.7 \pm 2.5\%</math>, apresentando-se estável durante um mês às temperaturas de 4 e 25°C e estável ao processo de esterilização por autoclave.</li> <li>- A formulação otimizada apresentou melhor atividade antifúngica que formulações existentes no mercado.</li> <li>- Estudos de citotoxicidade realizados com células de epitélio pigmentado da retina humana demonstraram que a formulação otimizada não apresentou qualquer tipo de toxicidade.</li> <li>- Ensaio <i>in vivo</i> realizados com coelhos revelaram que a formulação otimizada foi detetada em todos os tecidos oculares.</li> </ul>	181
	Desenvolvimento e otimização de uma formulação oftálmica tópica com base em NLC catiónicos encapsulando a curcumina	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Os autores deste estudo utilizaram o <i>amphiphilic octadecyl-quaternized carboxymethyl chitosan</i> (QACMC) para tornar as NLC catiónicas, com o objetivo de prolongar o tempo de residência da formulação na superfície dos tecidos oculares e aumentar a biodisponibilidade ocular.</li> <li>- A formulação otimizada apresentou NLC catiónicos com forma esférica, um tamanho de partícula de 158.1 nm, um potencial zeta positivo de 36.5 mV e uma eficácia de encapsulação de 99.12 %.</li> <li>- Ensaio de libertação <i>in vitro</i> demonstraram uma libertação prolongada no tempo.</li> <li>- Registou-se também um aumento de 1.25 vezes na permeação corneal <i>in vitro</i>.</li> <li>- Ensaio farmacocinéticos <i>in vivo</i> realizados no humor aquoso de coelhos demonstraram um aumento de 2.36 vezes na biodisponibilidade ocular quando comparada com a formulação tradicional.</li> </ul>	182

*Formulações oftálmicas compostas por associação de nanopartículas e polímeros sensíveis a estímulos*

As formulações que têm por base as nanopartículas, quer sejam elas poliméricas ou lipídicas, apresentam

como desvantagem o facto de serem dispersões coloidais de baixa viscosidade. Desta forma, ao serem administradas em preparações oftálmicas, os mecanismos de defesa do globo ocular vão eliminar a maioria da formulação administrada, resultando numa eficácia

terapêutica baixa. A adição de polímeros mucoadesivos, polímeros sensíveis a estímulos ou agentes viscosificantes às dispersões coloidais de nanopartículas vai, não só promover o aumento da viscosidade, como também potenciar as propriedades mucoadesivas da e aumentar, por outro lado, a estabilidade final da formulação<sup>69,74,75</sup>. Desta forma, a adição deste tipo de substâncias às dispersões coloidais, vai criar sinergias, potenciando as vantagens de cada sistema, aumentando drasticamente a eficácia terapêutica da formulação resultante. A adição de polímeros com propriedades mucoadesivas às dispersões coloidais não só promove o aumento da viscosidade da formulação como também confere ao sistema a capacidade de estabelecer interações eletrostáticas com substâncias existentes presentes na superfície dos tecidos oculares como a mucina<sup>13,75,139,156</sup>. Por outro lado, a

adição de polímeros sensíveis a estímulos (polímeros sensíveis à temperatura, polímeros sensíveis ao pH e polímeros sensíveis à força iónica) às dispersões coloidais faz com que ocorra a transição sol-gel da formulação após a administração tópica na presença das características físico-químicas específicas dos tecidos oculares, como a temperatura, o pH e a força iónica, aumentando assim a viscosidade da formulação e consequentemente o tempo de residência nos tecidos oculares, promovendo o aumento da biodisponibilidade e a eficácia terapêutica<sup>13,17,61,67,77,78,85,87,95,97,104,108,152</sup>. Na tabela 11 são descritos alguns exemplos de estudos científicos em que os autores prepararam formulações oftálmicas compostas por uma associação de nanopartículas (poliméricas ou lipídicas) e polímeros sensíveis a estímulos, com o objetivo de potenciar a biodisponibilidade e a eficácia terapêutica do fármaco veiculado.

**Tabela 11.** Exemplos de diferentes formulações oftálmicas compostas por uma associação de nanopartículas e polímeros sensíveis a estímulos

Tipo de nanopartículas	Formulação	Resultados	Referências
Nanopartículas poliméricas	Preparação de nanopartículas poliméricas de PLGA encapsulando a levofloxacina dispersas num hidrogel de quitosano	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Os autores do estudo conseguiram demonstrar que a adição do quitosano à dispersão coloidal promoveu um aumento do tempo de retenção da formulação na superfície ocular.</li> <li>- Este facto ocorreu por duas razões uma vez que o quitosano é um polímero sensível ao pH gelificando ao entrar em contacto com o pH dos fluidos oculares e ocorreu também devido ao facto do quitosano estabelecer interações eletrostáticas com a mucina presente no fluido lacrimal.</li> <li>- Verificou-se assim um aumento da eficácia terapêutica devido o à adição do hidrogel de quitosano.</li> </ul>	183

Tabela 11. Exemplos de diferentes formulações oftálmicas compostas por uma associação de nanopartículas e polímeros sensíveis a estímulos (cont.)

Tipo de nanopartículas	Formulação	Resultados	Referências
Nanopartículas poliméricas	Otimização de nanopartículas poliméricas de PLGA encapsulando o pranoprofeno dispersas num hidrogel de Carbopol® 934	<ul style="list-style-type: none"> <li>- A adição de um hidrogel de Carbopol® 934 à dispersão coloidal contendo poliméricas de PLGA encapsulando o pranoprofeno promoveu um aumento no tempo de retenção da formulação na superfície ocular devido ao facto do Carbopol® 934 ser um polímero sensível ao pH, sofrendo uma transição sol-gel ao entrar em contacto com o pH dos tecidos oculares.</li> <li>- Ensaios de libertação <i>in vitro</i> demonstraram uma libertação prolongada no tempo do fármaco encapsulado.</li> <li>- Os autores do estudo conseguiram demonstrar através de ensaios de permeação ocular <i>ex vivo</i> e de estudos <i>in vivo</i> de eficácia anti-inflamatória que a formulação otimizada demonstrou ter uma eficácia superior sendo uma alternativa viável a formulações existentes no mercado.</li> </ul>	184
	Desenvolvimento de uma formulação contendo um hidrogel termossensível contendo latanoprost e nanopartículas de PLGA contendo curcumina para o tratamento do glaucoma e do stress oxidativo da malha trabecular	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Ensaios de libertação <i>in vitro</i> demonstraram uma libertação prolongada no tempo.</li> <li>- A formulação apresentou uma diminuição do stress oxidativo em células humanas da malha trabecular.</li> <li>- Ensaios <i>in vivo</i> realizado em coelhos demonstraram que a formulação desenvolvida é biocompatível.</li> <li>- Os autores deste estudo concluem que a formulação desenvolvida é uma excelente alternativa e com vantagens claras relativamente ao que existe no mercado.</li> </ul>	185
	Preparação de nanopartículas preparadas com Eudragit® RS100 encapsulando a vancomicina, dispersas num hidrogel de Carbopol® a 1%	<ul style="list-style-type: none"> <li>- A formulação otimizada apresentou nanopartículas com um tamanho de 155 nm e uma eficácia de encapsulação de 88%.</li> <li>- Ensaios <i>in vivo</i> (Draize test) realizados com coelhos albinos demonstraram que a formulação foi segura e não irritante.</li> <li>- Os autores deste estudo demonstraram que a formulação otimizada apresentou uma residência prolongada e um efeito terapêutico superior quando comparada com as formulações tradicionais existentes no mercado.</li> </ul>	186
	Desenvolvimento de nanopartículas de sílica encapsulando o fármaco nepafenac, dispersas num hidrogel preparado com os polímeros poloxâmico e quitosano	<ul style="list-style-type: none"> <li>- A formulação otimizada apresentou nanopartículas esféricas com um tamanho situado entre 151 e 285 nm com o potencial zeta situado entre - 19.6 e - 31.9 mV.</li> <li>- Em condições fisiológicas, a formulação sofre transição sol-gel a uma temperatura de 32°C.</li> <li>- Ensaios de libertação <i>in vitro</i> demonstraram uma libertação prolongada no tempo.</li> <li>- As formulações desenvolvidas apresentaram uma elevada permeabilidade através da córnea de cabra.</li> </ul>	187

**Tabela 11.** Exemplos de diferentes formulações oftálmicas compostas por uma associação de nanopartículas e polímeros sensíveis a estímulos (cont.)

Tipo de nanopartículas	Formulação	Resultados	Referências
	Otimização de nanopartículas poliméricas de PLGA encapsulando a norfloxacina, dispersas num hidrogel de HPMC	<ul style="list-style-type: none"> <li>- As nanopartículas preparadas apresentaram propriedades físico-químicas suscetíveis de serem administradas de forma tópica.</li> <li>- A adição do hidrogel de HPMC promoveu um aumento da libertação prolongada do fármaco, além de promover uma melhor permeabilidade do fármaco, uma excelente atividade antifúngica e segurança histopatológica.</li> </ul>	188
Nanopartículas lipídicas	Preparação de NLC revestidas por quitosano oligossacarídeo (COS) veiculando o fármaco flurbiprofeno	<ul style="list-style-type: none"> <li>- As nanopartículas lipídicas foram revestidas com o polímero mucoadesivo COS com o objetivo de aumentar o tempo de residência da formulação na superfície ocular.</li> <li>- A formulação otimizada demonstrou um aumento do tempo de residência da formulação na superfície dos tecidos oculares, devido às interações eletrostáticas entre o COS e a mucina presente no fluido lacrimal existente superfície do globo ocular.</li> <li>- Este tipo de interações faz com que ocorra um aumento da penetração da formulação através dos tecidos oculares, um conseqüente aumento da biodisponibilidade e da eficácia terapêutica.</li> <li>- Os autores deste estudo concluíram que o revestimento das NLC com COS aumentou claramente o tempo de residência da formulação na superfície ocular, a permeação e a penetração do fármaco quando comparadas com as NLC sem revestimento.</li> </ul>	138
	Desenvolvimento de uma formulação tópica contendo NLC encapsulando o fármaco ibuprofeno dispersas num hidrogel preparado com o polímero termossensível Pluronic® F 127	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Os autores do estudo conseguiram desenvolver uma formulação oftálmica tópica termossensível utilizando o polímero sensível à temperatura, o Pluronic® F 127, sofrendo transição sol-gel ao entrar em contacto com a temperatura da superfície ocular.</li> <li>- As NLC desenvolvidas apresentaram um tamanho de 120-150 nm, um índice de polidispersão inferior a 0,3, potencial Zeta positivo e uma eficácia de encapsulação de 87%.</li> <li>- Ensaios de libertação <i>in vitro</i> demonstraram uma libertação prolongada no tempo do fármaco encapsulado.</li> <li>- Ensaios de citotoxicidade e de HET-CAM demonstraram que a formulação otimizada é biocompatível, não apresentando qualquer tipo de irritação ou toxicidade para os tecidos oculares.</li> </ul>	189

Tabela 11. Exemplos de diferentes formulações oftálmicas compostas por uma associação de nanopartículas e polímeros sensíveis a estímulos (cont.)

Tipo de nanopartículas	Formulação	Resultados	Referências
	Desenvolvimento de uma formulação tópica contendo NLC encapsulando o fármaco ibuprofeno, dispersas num hidrogel de Pluronic® F 127 e quitosano	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Os autores do estudo adicionaram às NLC um hidrogel preparado com um polímero termosensível (Pluronic® F 127) e com um polímero sensível ao pH e capaz de estabelecer interações eletrostáticas com a mucina presente no fluido lacrimal (quitosano).</li> <li>- Utilizando fluido lacrimal e simulando a temperatura e o pH que se verifica superfície ocular, a formulação otimizada sofreu transição sol-gel, aumentando por consequência o tempo de retenção da formulação na superfície ocular.</li> <li>- Ensaio de libertação <i>in vitro</i> demonstraram uma libertação prolongada no tempo do fármaco encapsulado.</li> <li>- Ensaio de citotoxicidade realizados demonstraram que a formulação desenvolvida não apresentou qualquer tipo de toxicidade.</li> </ul>	190
	Otimização de uma formulação contendo NLC encapsulando a quercetina, dispersas num hidrogel de carboximetil quitosano e Poloxâmero® 407	<ul style="list-style-type: none"> <li>- As nanopartículas encapsulando a quercetina apresentaram um tamanho de 75.54 nm e uma eficácia de encapsulação de 97.14 %.</li> <li>- Após adição do hidrogel, a formulação apresentou um comportamento sensível à temperatura e ao pH.</li> <li>- Ensaio de libertação <i>in vitro</i> demonstraram uma libertação prolongada no tempo da quercetina encapsulada, sendo que após 3 dias do início do ensaio 80.52 % tinha sido libertado.</li> </ul>	191
	Preparação de uma formulação contendo NLC encapsulando a dexametasona, dispersas num hidrogel termosensível de cloreto de hidroxipropiltrimetil amónio de quitosano e $\beta$ -glicerofosfato	<ul style="list-style-type: none"> <li>- A formulação otimizada demonstrou ter uma transição de fase sol-gel a 35°C.</li> <li>- Ensaio de libertação <i>in vitro</i> demonstraram uma libertação prolongada no tempo do fármaco encapsulado, sendo que após 3 dias do início do ensaio 88.65 % tinha sido libertado.</li> </ul>	192
	Otimização de uma formulação de SLN encapsulando a Resina Draconis dispersa num hidrogel termosensível preparado com Poloxâmero® 407 e Poloxâmero® 188	<ul style="list-style-type: none"> <li>- As nanopartículas preparadas apresentaram propriedades físico-químicas suscetíveis de serem administradas de forma tópica.</li> <li>- O hidrogel termosensível adicionado à dispersão coloidal foi preparado com 27.8% Poloxâmero® 407 e 3.55% Poloxâmero® 188.</li> <li>- Estudos <i>in vitro</i> de penetração na córnea revelam uma libertação prolongada da Resina Draconis ao longo do tempo.</li> <li>- Estudos de toxicidade HET-CAM demonstraram que a formulação desenvolvida não apresenta toxicidade e não provoca irritação para os tecidos oculares.</li> </ul>	193

## CONCLUSÃO

As formas farmacêuticas oftálmicas convencionais apresentam como principais desvantagens o facto de apresentarem um tempo de permanência na superfície do globo ocular bastante reduzido, sendo facilmente eliminadas através dos mecanismos de defesa do olho. Assim, e devido à capacidade limitada do saco conjuntival, à drenagem nasolacrimal, ao lacrimejar, ao pestanejar e ao constante *turnover* do fluido lacrimal na superfície dos tecidos oculares, as preparações oftálmicas são rapidamente eliminadas da superfície ocular, apresentando uma baixa eficácia terapêutica. Além disso, salienta-se o facto deste tipo de formulações apresentar como principais características uma baixa viscosidade e a ausência de propriedades mucoadesivas. Com vista a aumentar a biodisponibilidade e a eficácia terapêutica das formas farmacêuticas oftálmicas pode-se recorrer a diferentes estratégias que contribuam para o aumento do tempo de residência da formulação na superfície do globo ocular, que confirmam à formulação propriedades mucoadesivas, capacidade de penetração através dos tecidos oculares e que promovam uma libertação controlada do fármaco veiculado. Para que tal aconteça pode-se recorrer à inclusão de agentes viscosificantes na formulação, polímeros com propriedades mucoadesivas, polímeros sensíveis a estímulos ou recorrer à utilização de nanossistemas coloidais, tais como nanopartículas lipídicas ou poliméricas, lipossomas, nanoemulsões e microemulsões. Os estudos científicos ilustrados neste artigo demonstram que estas estratégias potenciam a biodisponibilidade e

a eficácia terapêutica das preparações oftálmicas, diminuindo o número de administrações diárias e os efeitos secundários, aumentando desta forma o conforto e a adesão à terapêutica por parte do doente.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Wu Y, You J, Zhou J, Dahmani FZ. Enhanced and sustained topical ocular delivery of cefuroxime A in thermo-sensitive hyaluronic acid based in situ forming microgels. *Int J Nanomedicine*. 2013; 8: 3587-3601.
2. Almeida H, Amaral MH, Lobão P, Sousa Lobo JM. Applications of Poloxamers in Ophthalmic Pharmaceutical Formulations: An Overview. *Exp Opin Drug Deliv*. 2013; 10 (9): 1223-1237.
3. Khare A, Grover K, Pawar P, Singh I. Mucoadhesive Polymers for Enhancing Retention in Ocular Drug Delivery: A critical Review. *Rev Adhesion Adhesives*. 2014; 2 (4): 467-502.
4. Champalal KD, Sushilkumar P. Current status of ophthalmic in-situ forming hydrogel. *Int J Pharm Bio Sci*. 2012; 3 (3): 372-388.
5. Meisner D, Mezei M. Liposome ocular delivery systems. *Adv Drug Deliv Rev*. 1995; 16 (1): 75-93.
6. Mohanambal E, Arun k, Abdul Hasan Sathali A. Formulation and Evaluation of pH-triggered in situ Gelling System of Levofloxacin. *Indian J Pharm Educ Res*. 2011; 45 (1): 58-64.
7. Prista LN, Alves AC, Morgado R. *Tecnologia Farmacêutica*. 4a ed. Lisboa: Fundação Calouste Gulbenkian; 1996.
8. Ludwig A. The use of mucoadhesive polymers in ocular drug delivery. *Adv*

- Drug Deliv Rev. 2005; 57 (11): 1595-1639.
9. Pignatello R, Puglisi G. Nanotechnology in Ophthalmic Drug Delivery Systems: A Survey of Recent Developments and Patenting Activity. *Recent Pat Nanomed.* 2011; 1 (1): 42-54.
10. Morrison PW, Khutoryanskiy VV. Advances in ophthalmic drug delivery. *Ther Deliv.* 2014; 5 (12): 1297-1315.
11. Sasaki H, Yamamura K, Nishida K, Nakamura J, Ichikawa M. Delivery of drugs to the eye by topical application. *Prog Ret Eye Res.* 1996; 15 (2): 583-620.
12. Diebold Y, Jarrin M, Saez V, Carvalho EL, Orea M, Calonge M, et al. Ocular drug delivery by liposome-chitosan nanoparticle complexes (LCS-NP). *Biomaterials.* 2007; 28 (8): 1553-1564.
13. Motwani SK, Chopra S, Talegaonkar S, Kohli K, Ahmad FJ, Khar RK. Chitosan-sodium alginate nanoparticles as submicroscopic reservoirs for ocular delivery: formulation, optimisation and in vitro characterisation. *Eur J Pharm Biopharm.* 2008; 68 (3): 513-525.
14. Araújo J, Gonzalez E, Egea MA, Garcia ML, Souto EB. Nanomedicines for ocular NSAIDs: safety on drug delivery. *Nanomedicine.* 2009; 5 (4): 394-401.
15. Araújo J, Veja E, Lopes C, Egea MA, Garcia ML, Souto EB. Effect of polymer viscosity on physicochemical properties and ocular tolerance of FB-loaded PLGA nanospheres. *Colloids Surf B Biointerfaces.* 2009; 72 (1): 48-56.
16. Seyfoddin A, Shaw J, Al-Kassas R. Solid lipid nanoparticles for ocular drug delivery. *Drug Deliv.* 2010; 17 (7): 467-489.
17. Nirmal HB, Bakliwal SR, Pawar SP. In-Situ gel: New trends in Controlled and Sustained Drug Delivery System. *Int J PharmTech Res.* 2010; 2 (2): 1398-1408.
18. Agarwal KI, Mehta N, Namdev A, Gupta AK. In-situ gel formation for ocular drug delivery system an overview. *Asia J Bio Pharm Sci.* 2011; 1 (4): 1-7.
19. Almeida H, Amaral MH, Lobão P, Frigerio C, Sousa Lobo JM. The Use of Nanoparticles in Ocular Drug Delivery Systems: Promises and Challenges. *Curr Pharm Des.* 2015; 21(36):5212-5224.
20. Achouri D, Alhanout K, Piccerelle P, Andrieu V. Recent advances in ocular drug delivery. *Drug Dev Ind Pharm.* 2013; 39 (11): 1599-1617.
21. Li J, Wu L, Wu W, Wang B, Wang Z, Xin H, et al. A potential carrier based on liquid crystal nanoparticles for ophthalmic delivery of pilocarpine nitrate. *Int J Pharm.* 2013; 455 (1-2): 75-84.
22. Li X, Zhang Z, Chen H. Development and evaluation of fast forming nano-composite hydrogel for ocular delivery of diclofenac. *Int J Pharm.* 2013; 448 (1): 96-100.
23. Ako-Adounvo AM, Nagarwal RC, Oliveira L, Boddu SHS, Wang XS, Dey S, et al. Recent Patents on Ophthalmic Nanoformulations and Therapeutic Implications. *Recent Pat Drug Deliv Formul.* 2014; 8 (3): 193-201.
24. Horvát G, Gyarmati B, Berkó S, Szabó-Révész P, Szilágyi BA, Szilágyi A, et al. Thiolated poly(aspartic acid) as potential in situ gelling, ocular mucoadhesive drug delivery system. *Eur J Pharm Sci.* 2015; 67 (1): 1-11.

25. Pijls RT, Sonderkamp T, Daube GW, Krebber R, Hanssen HH, Nuijts RM, et al. Studies on a new device for drug delivery to the eye. *Eur J Pharm Biopharm.* 2005; 59 (2): 283-288.
26. Almeida H, Amaral MH, Lobão P, Silva AC, Sousa Lobo JM. Applications of lipid and polymeric nanoparticles in ophthalmic pharmaceutical formulations: present and futures considerations. *J Pharm Pharm Sci.* 2014; 17 (3): 278-293.
27. Almeida H, Amaral MH, Lobão P, Sousa Lobo JM. In situ gelling systems: a strategy to improve the bioavailability of ophthalmic pharmaceutical formulations. *Drug Discov Today.* 2014; 19 (4): 400-412.
28. Gaudana R, Jwala J, Baddu SH, Mitra AK. Recent perspectives in ocular drug delivery. *Pharm Res.* 2009; 26 (5): 1197-1216.
29. Zimmer A, Kreuter J. Microspheres and nanoparticles used in ocular delivery systems. *Adv Drug Deliv Rev.* 1995; 16 (1): 61-73.
30. Zignani M, Tabatabay C, Gurny R. Topical semi-solid drug delivery: kinetics and tolerance of ophthalmic hydrogels. *Adv Drug Deliv Rev.* 1995; 16 (1): 51-60.
31. Järvinen K, Järvinen T, Urtti A. Ocular absorption following topical delivery. *Adv Drug Deliv Rev.* 1995; 16 (1): 3-19.
32. Urtti A. Challenges and obstacles of ocular pharmacokinetics and drug delivery. *Adv Drug Deliv Rev.* 2006; 58 (11): 1131-1135.
33. Li N, Zhuang C, Wang M, Sun X, Nie S, Pan W. Liposome coated with low molecular weight chitosan and its potential use in ocular drug delivery. *Int J Pharm.* 2009; 379 (1): 131-138.
34. Bhattarai N, Gunn J, Zhang M. Chitosan-based hydrogels for controlled, localized drug delivery. *Adv Drug Deliv Rev.* 2010; 62 (1): 83-99.
35. Diebold Y, Calonge M. Applications of nanoparticles in ophthalmology. *Prog Retin Eye Res.* 2010; 29 (6): 596-609.
36. Gan L, Wang J, Jiang M, Bartlett H, Ouyang D, Eperjesi F, et al. Recent advances in topical ophthalmic drug delivery with lipid-based nanocarriers. *Drug Discov Today.* 2013; 18 (5-6): 290-297.
37. Leonardi A, Bucolo C, Drago F, Salomone S, Pignatello R. Cationic solid lipid nanoparticles enhance ocular hypotensive effect of melatonin in rabbit. *Int J Pharm.* 2015; 478 (1): 180-186.
38. Balasubramaniam J, Kant S, Pandit JK. In vitro and in vivo evaluation of the Gelrite gellan gum-based ocular delivery system for indomethacin. *Acta Pharm.* 2003; 53 (4): 251-261.
39. Pignatello R, Bucolo C, Ferrara P, Maltese A, Puleo A, Puglisi G. Eudragit RS100® nanosuspensions for the ophthalmic controlled delivery of ibuprofen. *Eur J Pharm Sci.* 2002; 16 (1-2): 53-61.
40. Pignatello R, Bucolo C, Spedalieri G, Maltese A, Puglisi G. Flurbiprofen-loaded acrylate polymer nanosuspensions for ophthalmic application. *Biomaterials.* 2002; 23 (15): 3247-3255.
41. Bonferoni MC, Sandri G, Gavini E, Rossi S, Ferrari F, Caramella C. Micro-particle systems based on polymer drug interaction for ocular delivery of ciprofloxacin I. In vitro characterization. *J Drug Del Sci Tech.* 2007; 17 (1): 57-62.

42. Shen J, Deng Y, Jin X, Ping Q, Su Z, Li L. Thiolated nanostructured lipid carriers as a potential ocular delivery system for cyclosporine A: Improving in vivo ocular distribution. *Int J Pharm.* 2010; 402 (1-2): 248-253.
43. Gan L, Han S, Shen J, Zhu J, Zhu C, Zhang X, et al. Self-assembled liquid crystalline nanoparticles as a novel ophthalmic delivery system for dexamethasone: Improving preocular retention and ocular bioavailability. *Int J Pharm.* 2010; 396 (1-2): 179-187.
44. Müller RH, Shegokar R, Keck CM. 20 years of lipid nanoparticles (SLN and NLC): present state of development and industrial applications. *Curr Drug Discov Technol.* 2011; 8 (3): 207-227.
45. Moya-Ortega MD, Alves TFG, Alvarez-Lorenzo C, Concheiro A, Stefánsson E, Thorsteinsdóttir M, et al. Dexamethasone eye drops containing  $\gamma$ -cyclodextrin-based nanogels. *Int J Pharm.* 2013; 41 (1-2): 507-551.
46. Ribeiro A, Sandez-Macho I, Casas M, Alvarez-Pérez S, Alvarez-Lorenzo C, Concheiro A. Poloxamine micellar solubilization of  $\alpha$ -tocopherol for topical ocular treatment. *Colloids Surf B Bio-interfaces.* 2013; 103: 550-557.
47. Agrawal V, Kumar M, Pathak K. Defining the Properties of pH-sensitive Polymeric Micellar Ocular Delivery System of Miconazole Nitrate for the Management of Fungal Endophthalmitis. *Pharm Nanotechnol.* 2014; 2 (3): 157-166.
48. Pignatello R, Leonardi A, Cupri S. Optimization and Validation of a New Method for the Production of Lipid Nanoparticles for Ophthalmic Application. *Int J Med Nano Res.* 2014; 1 (1): 1-6.
49. Fangueiro JF, Silva AM, Garcia ML, Souto EB. Current nanotechnology approaches for the treatment and management of the diabetic retinopathy. *Eur J Pharm Biopharm.* 2015; 95 (Pt B): 307-322.
50. Presland A, Myatt J. Ocular anatomy and physiology relevant to anaesthesia. *Anaesthesia & Intensive Care Medicine.* 2010; 11 (10): 438-443.
51. Malhotra A, Minja FJ, Crum A, Burrowes D. Ocular Anatomy and Cross-Sectional Imaging of the Eye. *Semin Ultrasound CT MRI.* 2011; 32 (1): 2-13.
52. Bourlais CL, Acar L, Zia H, Sado PA, Needham T, Leverge R. Ophthalmic drug delivery systems: recent advances. *Prog Retin Eye Res.* 1998; 17 (1): 33-58.
53. Patil BB, Dowd TC. Physiological functions of the eye. *Curr Anaesth Crit Care.* 2000; 11 (6): 293-298.
54. Smerdon D. Anatomy of the eye and orbit. *Curr Anaesth Crit Care.* 2000; 11 (6): 286-292.
55. Troy DB, Beringer P. Remington: The science and Practice of Pharmacy. 21a ed. Filadélfia: Lippincott Williams & Wilkins; 2006.
56. de la Fuente M, Raviña M, Paolicelli P, Sanchez A, Seijo B, Alonso MJ. Chitosan-based nanostructures: A delivery platform for ocular therapeutics. *Adv Drug Deliv Rev.* 2010; 62 (1): 100-117.
57. Rolando M, Zierhut M. The Ocular Surface and Tear Film and Their Dysfunction in Dry Eye Disease. *Surv Ophthalmol.* 2001; 45 (2): S203-S210.
58. Baeyens V, Gurny R. Chemical and

physical parameters of tears relevant for the design of ocular drug delivery formulations. *Pharm Acta Helv.* 1997; 72 (4): 191-202.

59. Baeyens V, Percicot C, Zignani M, Gurny R, Kaltsatos VV, Deshpande AA. Ocular drug delivery in veterinary medicine. *Adv Drug Deliv Rev.* 1997; 28 (3): 335-361.

60. Xinming L, Yingde C, Lloyd AW, Mikhailovsky SV, Sandeman SR, Howel CA, et al. Polymeric hydrogels for novel contact lens-based ophthalmic drug delivery systems: a review. *Cont Lens Anterior Eye.* 2008; 31 (2): 57-64.

61. El-Kamel AH. In vitro and in vivo evaluation of Pluronic F127-based ocular delivery system for timolol maleate. *Int J Pharm.* 2002; 241 (1): 47-55.

62. Suresh PK, Sah AK. Nanocarriers for ocular delivery for possible benefits in the treatment of anterior uveitis: focus on current paradigms and future directions. *Expert Opin Drug Deliv.* 2014; 11 (11): 1-22.

63. Carvalho IM, Marques CS, Oliveira RS, Coelho PB, Costa PC, Ferreira DC. Sustained drug release by contact lenses for glaucoma treatment-A review. *J Control Release.* 2015; 202: 76-82.

64. Duan Y, Cai X, Du H, Zhai G. Novel in situ gel systems based on P123/TPGS mixed micelles and gellan gum for ophthalmic delivery of curcumin. *Colloids and Surfaces B Biointerfaces.* 2015; 128: 322-330.

65. Robinson JR. Ocular drug delivery. Mechanism of corneal drug transport and mucoadhesive delivery systems. *STP Pharma.* 1989; 5 (1): 839-846.

66. Patel GC, Dalwadi CA. Recent Patents on Stimuli Responsive Hydrogels

*Drug Delivery Systems. Recent Pat Drug Deliv Formul.* 2013; 7 (3): 206-215.

67. Sandri G, Bonferoni MC, Rossi S, Ferrari F, Mori M, Fante CD, et al. Thermosensitive eyedrops containing platelet lysate for the treatment of corneal ulcers. *Int J Pharm.* 2012; 426 (1-2): 1-6.

68. Sandri G, Bonferoni MC, Chetoni P, Rossi S, Ferrari F, Ronchi C, et al. Ophthalmic delivery systems based on drug-polymer-polymer ionic ternary interaction: in vitro and in vivo characterization. *Eur J Pharm Biopharm.* 2006; 62 (1): 59-69.

69. Roy I, Gupta MN, Smart polymeric materials: Emerging biochemical applications. *Chem Biol.* 2003; 10 (12): 1161-1171.

70. Capadona JR, Shanmuganathan K, Tyler DJ, Rowan SJ, Weder C. Stimuli-Responsive Polymer Nanocomposites Inspired by the Sea Cucumber Dermis. *Science.* 2008; 319 (5868): 1370-1374.

71. Wilson CG. Topical drug delivery in the eye. *Exp Eye Res.* 2004; 78 (3): 737-743.

72. Robinson JR, Mlynek GM. Bioadhesive and phase-change polymers for ocular drug delivery. *Adv Drug Deliv Rev.* 1995; 16 (1): 45-50.

73. Sandri G, Bonferoni MC, Rossi S, Ferrari F, Mori M, Fante CD, et al. Platelet lysate formulations based on mucoadhesive polymers for the treatment of corneal lesions. *J Pharm Pharmacol.* 2011; 63 (2): 189-198.

74. Bajpai AK, Shukla SK, Bhanu S, Kankane S. Responsive polymers in controlled drug delivery. *Prog Polym Sci.* 2008; 33 (11): 1088-1118.

75. Nagarwal RC, Kant S, Singh PN,

- Maiti P, Pandit JK. Polymeric nanoparticulate system: A potential approach for ocular drug delivery. *J Control Release*. 2009; 136 (1): 2-13.
76. You J, Almeda D, Ye GJC, Auguste DT. Bioresponsive matrices in drug delivery. *J Biol Eng*. 2010; 4 (15): 1-12.
77. Kumar A, Srivastata A, Galaev IY, Mattiasson B. Smart polymers: physical forms and bioengineering applications. *Prog Polym Sci*. 2007; 32 (10): 1205-1237.
78. Jeong B, Gutowska A. Lessons from Nature: stimuli-responsive polymers and their biomedical applications. *Trends Biotechnol*. 2002; 20 (7): 305-310.
79. Gupta P, Vermani K, Garg S. Hydrogels: from controlled release to pH-responsive drug delivery. *Drug Discov Today*. 2002; 7 (10): 569-579.
80. Soppimath KS, Aminabhavi TM, Dave AM, Kumbar SG, Rudzinski WE. Stimulus-responsive 'smart' hydrogels as novel drug delivery systems. *Drug Dev Ind Pharm*. 2002; 28 (8): 957-974.
81. Yokoyama M. Gene delivery using temperature-responsive polymeric carriers. *Drug Discov Today*. 2002; 7 (7): 426-432.
82. Gil ES, Hudson SM. Stimuli-responsive polymers and their bioconjugates. *Prog Polym Sci*. 2004; 29 (12): 1173-1222.
83. Al-Tahami K, Singh J. Smart polymer based delivery systems for peptides and proteins. *Recent Pat. Drug Deliv Formul*. 2007; 1 (1): 65-71.
84. Aguilar MR, Elvira C, Gallardo A, Vázquez B, Román JS. Smart Polymers and their applications as biomaterials. *Topics in Tissue Engineering*. 2007; 3 (1): 1-27.
85. Kim S, Kim JH, Jeon O, Kwon IC, Park K. Engineered polymers for advanced drug delivery. *Eur J Pharm Biopharm*. 2009; 71 (3): 420-430.
86. Stuart MAC, Huck WTS, Genzer J, Müller M, Ober C, Stamm M, et al. Emerging applications of stimuli-responsive polymer materials. *Nat Mat*. 2010; 9 (2): 101-113.
87. Shaikh RP, Pillay V, Choonara YE, Toit LC, Ndesendo VMK, Bawa P, et al. A Review of Multi-Responsive Membranous Systems for Rate-Modulated Drug Delivery. *AAPS PharmSci*. 2010; 2 (1): 441-459.
88. Grainger ST, El-Sayed MEH. Stimuli-Sensitive Particles for Drug Delivery. In: Jabbari E, Khademhosseini A, editors. *Biologically-responsive Hybrid Biomaterials: A Reference for Material Scientists and Bioengineers*. Danvers: World Scientific Publishing Co. Pte. Ltd.; 2010.
89. Kuckling D, Urban MW. *Handbook of Stimuli-Responsive Materials*. 1a ed. Weinheim: WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA; 2011.
90. Kumar R, Nagarwal RC, Dhanawat M, Pandit JK. In-vitro and in-vivo study of indomethacin loaded gelatin nanoparticles. *J Biomed Nanotechnol*. 2011; 7 (3): 325-333.
91. Mahajan A, Aggarwal G. Smart Polymers: Innovations in Novel Drug Delivery. *Int J Drug Dev Res*. 2011; 3 (3): 16-30.
92. Almeida H, Amaral MH, Lobão P. Temperature and pH stimuli-responsive polymers and their applications in controlled and self-regulated drug delivery. *J App Pharm Sci*. 2012; 2 (6): 01-10.

93. Le Cerf D. Systèmes polymères stimuli sensibles. *Ann Pharm Fr.* 2014; 72 (6): 389-399.
94. James HP, John R, Alex A, Anoop KR. Smart polymers for the controlled delivery of drugs - a concise overview. *Acta Pharm Sin B.* 2014; 4 (2): 120-127.
95. Fogueri LR, Singh S. Smart Polymers for Controlled Delivery of Proteins and Peptides: A Review of Patents. *Recent Pat Drug Deliv Formul.* 2009; 3 (1): 40-48.
96. Kulkarni SS, Aloorkar NH. Smart Polymers in drug delivery: An overview. *J Pharm Res.* 2010; 3 (1): 100-108.
97. Kopecek J. Hydrogel Biomaterials: A Smart Future? *Biomaterials.* 2007; 28 (34): 5185-5192.
98. Miyazaki S, Suzuki S, Kawasaki N, Endo K, Takahashi A, Attwood D. In situ gelling xyloglucan formulations for sustained release ocular delivery of pilocarpine hydrochloride. *Int J Pharm.* 2001; 229 (1-2): 29-36.
99. Ruel-Gariépy E, Leroux J. In situ-forming hydrogels-review of temperature-sensitive systems. *Eur J Pharm Biopharm.* 2004; 58 (2): 409-426.
100. Matanović MR, Kristl J, Grabnar PA. Thermoresponsive polymers: Insights into decisive hydrogel characteristics, mechanisms of gelation, and promising biomedical applications. *Int J Pharm.* 2014; 472 (1-2): 262-275.
101. Dilbaghi N, Kaur H, Ahuja M, Kumar S. Evaluation of tropicamide-loaded tamarind seed xyloglucan nanoaggregates for ophthalmic delivery. *Carbohydr Polym.* 2013; 94 (1): 286-291.
102. Edsman K, Carlfors J, Petersson R. Rheological evaluation of poloxamer as an in situ gel for ophthalmic use. *Eur J Pharm Sci.* 1998; 6 (2): 105-112.
103. MacEwan SR, Callahan DJ, Chilko-ti A. Stimulus-responsive macromolecules and nanoparticles for cancer drug delivery. *Nanomedicine (London).* 2010; 5 (5): 793-806.
104. Bawa P, Pillay V, Choonara YE, Toit LC. Stimuli-responsive polymers and their applications in drug delivery. *Biomed Mater.* 2009; 4 (2): 1-15.
105. Hsiue GH, Hsu SH, Yang CC, Lee SH, Yang IK. Preparation of controlled release ophthalmic drops, for glaucoma therapy using thermosensitive poly-N-isopropylacrylamide. *Biomaterials.* 2002; 23 (2): 457-462.
106. Sawant RM, Hurley JP, Salmaso S, Kale A, Tolcheva E, Levchenko TS, et al. "Smart" drug delivery systems: double-targeted pH-responsive pharmaceutical nanocarriers. *Bioconjugate Chem.* 2006; 17 (4): 943-949.
107. Shenoy D, Little S, Langer R, Amiji M. Poly(ethylene oxide)-modified poly( $\beta$ -amino ester) nanoparticles as a pH-sensitive system for tumor-targeted delivery of hydrophobic drugs: in vitro evaluations. *Mol Pharm.* 2005; 2 (5): 357-366.
108. Rupenthal ID, Green CR, Alany RG. Comparison of ion-activated in situ gelling systems for ocular drug delivery. Part 1: Physicochemical characterisation and in vitro release. *Int J Pharm.* 2011; 411 (1-2): 69-77.
109. Tayel SA, El-Nabarawi MA, Tadros MI, Abd-Elsalam WH. Promising ion-sensitive in situ ocular nanoemulsion gels of terbinafine hydrochloride: Design, in vitro characterization and in vivo estimation of the ocular irrita-

tion and drug pharmacokinetics in the aqueous humor of rabbits. *Int J Pharm.* 2013; 443 (1-2): 293-305.

110. Yu S, Wang Q, Wang X, Liu D, Zhang W, Ye T, et al. Liposome incorporated ion sensitive in situ gels for ophthalmic delivery of timolol maleate. *Int J Pharm.* 2015; 480 (1-2): 128-136.

111. Rozier A, Mazuel C, Grove J, Plazonnet B. Gelrite®: A novel, ion-activated, in situ gelling polymer for ophthalmic vehicles. Effect on bioavailability of timolol. *Int J Pharm.* 1989; 57 (2): 163-168.

112. Paulsson M, Hägerström H, Edsman K. Rheological studies of the gelation of deacetylated gellan gum (Gelrite®) in physiological conditions. *Eur J Pharm Sci.* 1999; 9 (1): 99-105.

113. Dickstein K, Hapnes R, Aarsland T. Comparison of Aqueous and Gellan Ophthalmic Timolol With Placebo on the 24-hour Heart Rate Response in Patients on Treatment for Glaucoma. *Am J Ophthalmol.* 2001; 132 (5): 626-632.

114. Carlfors J, Edsman K, Petersson R, Jörnving K. Rheological evaluation of Gelrite® in situ gels for ophthalmic use. *Eur J Pharm Sci.* 1998; 6 (2): 105-112.

115. Escobar-Chávez JJ, López-Cervantes M, Naik A, Kalia YN, Quintanar-Guerrero D, Ganem-Quintanar A. Applications of thermo-reversible Pluronic F-127 gels in pharmaceutical formulations. *J Pharm Pharm Sci.* 2006; 9 (3): 339-358.

116. Veyries ML, Couarruze G, Geiger S, Agnely F, Massias L, Kunzli B, et al. Controlled release of vancomycin from poloxamer 407 gels. *Int J Pharm.* 1999; 192 (2): 183-193.

117. Lee SH, Lee JE, Baek WY, Lim JO. Regional delivery of vancomycin using pluronic F-127 to inhibit methicillin resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) growth in chronic otitis media in vitro and in vivo. *J Control Release.* 2004; 96 (1): 1-7.

118. Müller-Goymann L, Müller-Goymann CC. Preparation, Characterization, and In Vitro Permeation Study of Terbinafine HCl in Poloxamer 407-Based Thermogelling Formulation for Topical Application. *AAPS Pharm-SciTech.* 2011; 12 (2): 496-506.

119. Ricci EJ, Lunardi LO, Nanclares DMA, Marchetti JM. Sustained release of lidocaine from Poloxamer 407 gels. *Int J Pharm.* 2005; 288 (2): 235-244.

120. Shelke NB, Aminabhavi TM. Synthesis and characterization of novel poly (sebacic anhydride-co-Pluronic F68/F127) biopolymeric microspheres for the controlled release of nifedipine. *Int J Pharm.* 2007; 345 (1-2): 51-58.

121. Almeida H, Amaral MH, Lobão P, Sousa Lobo JM. Pluronic® F-127 and Pluronic Lecithin Organogel (PLO): Main features and their applications in topical and transdermal administration of drugs. *J Pharm Pharm Sci.* 2012; 15 (4): 592-605.

122. Yuan Y, Ying C, Li Z, Hui-ping Z, Yi-Sha G, Bo Z, et al. Thermosensitive and mucoadhesive in situ gel based on poloxamer as new carrier for rectal administration of nimesulide. *Int J Pharm.* 2012; 430 (1-2): 114-119.

123. Khattab A, Marzok S, Ibrahim M. Development of optimized mucoadhesive thermosensitive pluronic based in situ gel for controlled delivery of Latanoprost: Antiglaucoma efficacy and

stability approaches. *J Drug Deliv Sci Technol.* 2019; 53: 101134.

124. Zeng Y, Chen J, Li Y, Huang J, Huang Z, Huang Y, Pan X, Wu C. Thermo-sensitive gel in glaucoma therapy for enhanced bioavailability: In vitro characterization, in vivo pharmacokinetics and pharmacodynamics study. *Life Sci.* 2018; 212:80-86.

125. Hsiue GH, Hsu SH, Yang CC, Lee SH, Yang IK. Preparation of controlled release ophthalmic drops, for glaucoma therapy using thermosensitive poly-N-isopropylacrylamide. *Biomaterials.* 2002; 23(2):457-62.

126. Wu H, Liu Z, Peng J, Li L, Li N, Li J, et al. Design and evaluation of baicalin-containing in situ pH-triggered gelling system for sustained ophthalmic drug delivery. *Int J Pharm.* 2011; 410 (1-2): 31-40.

127. Shen Y, Ling X, Jiang W, Du S, Lu Y, Tu J. Formulation and evaluation of Cyclosporin A emulgel for ocular delivery. *Drug Deliv.* 2015; 22 (7): 911-917.

128. Gupta H, Aqil M, Khar RK, Ali A, Bhatnagar A, Mittal G, et al. Development and characterization of Tc-99m timolol maleate for evaluating efficacy of in situ ocular drug delivery system. *AAPS Pharm Sci Tech.* 2009; 10 (2): 540-546.

129. Ahuja N, Saini V, Bishnoi VK, Garg A, Horia M, Sharma J. Formulation and evaluation of diclofenac sodium gel by using natural polymer. *Rasayan J Chem.* 2008; 1 (3): 564-566.

130. Gupta H, Jain S, Mathur R, Mishra P, Mishra AK, Velpandian T. Sustained Ocular Drug Delivery from a Temperature and pH Triggered Novel In-situ Gel System. *Drug Deliv.* 2007; 14 (8): 507-

515.

131. Gupta H, Aqil M, Khar RK, Ali A, Bhatnagar A, Mittal G. An alternative in situ gel-formulation of levofloxacin eye drops for prolong ocular retention. *J Pharm Bioallied Sci.* 2015; 7(1):9-14.

132. Li J, Liu H, Liu LL, Cai CN, Xin HX, Liu W. Design and evaluation of a Brinzolamide drug-resin in situ thermo-sensitive gelling system for sustained ophthalmic drug delivery. *Chem Pharm Bull (Tokyo).* 2014; 62(10):1000-1008.

133. Gupta H, Velpandian T, Jain S. Ionand pH-activated novel in-situ gel system for sustained ocular drug delivery. *J Drug Target.* 2010; 18 (7):499-505.

134. Ranch KM, Maulvi FA, Naik MJ, Koli AR, Parikh RK, Shah DO. Optimization of a novel in situ gel for sustained ocular drug delivery using Box-Behnken design: In vitro, ex vivo, in vivo and human studies. *Int J Pharm.* 2019; 554:264-275.

135. Sahoo SK, Dilnawaz F, Krishnakumar S. Nanotechnology in ocular drug delivery. *Drug Discov Today.* 2008; 13 (3-4): 144-151.

136. Araújo J, Gonzalez-Mira E, Egea MA, Garcia ML, Souto EB. Optimization and physicochemical characterization of a triamcinolone acetate-loaded NLC for ocular antiangiogenic applications. *Int J Pharm.* 2010; 393 (1-2): 167-175.

137. Souto EB, Doktorovova S, Gonzalez-Mira E, Egea MA, Garcia ML. Feasibility of Lipid Nanoparticles for Ocular Delivery of Anti-inflammatory Drugs. *Curr Eye Res.* 2010; 35 (7): 537-552.

138. Luo Q, Zhao J, Zhang X, Pan W. Nanostructured lipid carrier (NLC) coated with Chitosan Oligosaccharides and its potential use in ocular drug de-

- livery system. *Int J Pharm.* 2011; 403 (1-2): 185-191.
139. Shen J, Wang Y, Ping Q, Xiao Y, Huang X. Mucoadhesive effect of thiolated PEG stearate and its modified NLC for ocular drug delivery. *J Control Release.* 2009; 137 (3): 217-223.
140. Gonzalez-Mira E, Egea MA, Garcia ML, Souto EB. Design and ocular tolerance of flurbiprofen loaded ultrasound-engineered NLC. *Colloids Surf B Biointerfaces.* 2010; 81 (2): 412-421.
141. Fangueiro JF, Andreani T, Egea MA, Garcia ML, Souto SB, Silva AM, et al. Design of cationic lipid nanoparticles for ocular delivery: Development, characterization and cytotoxicity. *Int J Pharm.* 2014; 461 (1-2): 64-73.
142. Shukr MH, Ismail S, El-Hossary GG, El-Shazly AH. Design and evaluation of mucoadhesive in situ liposomal gel for sustained ocular delivery of travoprost using two steps factorial design. *J Drug Deliv Sci Tech.* 2021; 61:102333.
143. dos Santos GA, Ferreira-Nunes R, Dalmolin LF, dos Santos Ré AC, Anjos JLV, Mendanha SA, et al. Besifloxacin liposomes with positively charged additives for an improved topical ocular delivery. *Sci Rep.* 2020; 10: 19285.
144. Gupta S, Samanta MK, Raichur AM. Dual-Drug Delivery System Based on In-Situ Gel-Forming Nanosuspension of Forskolin to Enhance Antiglaucoma Efficacy. *AAPS PharmSciTech.* 2010; 11 (1): 322-335.
145. Ammar HO, Salama HA, Ghorab M, Mahmoud AA. Development of dorzolamide hydrochloride in situ gel nanoemulsion for ocular delivery. *Drug Dev Ind Pharm.* 2010; 36 (11): 1330-1339.
146. Chockalingam V, Bandaru BR, Senthilkumar K, Babu TA. Chitosan Nanoparticles as Vehicle for Prolonged Ocular Delivery of Ofloxacin. *Pharm Nanotechnol.* 2014; 2 (3): 149-156.
147. Ravi Kumar MNV. Nano and microparticles as controlled drug delivery devices. *J Pharm Pharm Sci.* 2000; 3 (2): 234-258.
148. Kao HJ, Lin HR, Lo YL, Yu SP. Characterization of pilocarpine-loaded chitosan/carbopol nanoparticles. *J Pharm Pharmacol.* 2006; 58 (2): 179-186.
149. Gupta H, Aqil M, Khar RK, Ali A, Bhatnagar A, Mittal G. Sparfloxacin-loaded PLGA nanoparticles for sustained ocular drug delivery. *Nanomedicine.* 2010; 6 (2): 324-333.
150. Gupta H, Aqil M, Khar RK, Ali A, Bhatnagar A, Mittal G. Biodegradable levofloxacin nanoparticles for sustained ocular drug delivery. *J Drug Target.* 2011; 19 (6): 409-417.
151. Varshochian R, Jeddi-Tehrani M, Mahmoudi AR, Khoshayand MR, Atyabi F, Sabzevari A, et al. The protective effect of albumin on bevacizumab activity and stability in PLGA nanoparticles intended for retinal and choroidal neovascularization treatments. *Eur J Pharm Sci.* 2013; 50 (3-4): 341-352.
152. Mahmoud AA, El-Feky GS, Kamel R, Awad GEA. Chitosan/sulfobutylether- $\beta$ -cyclodextrin nanoparticles as a potential approach for ocular drug delivery. *Int J Pharm.* 2011; 413 (1-2): 229-236.
153. de Campos AM, Diebold Y, Carvalho EL, Sanchez A, Alonso MJ. Chitosan nanoparticles as new ocular drug delivery systems: In vitro stability, in vivo

fate, and cellular toxicity. *Pharm Res.* 2004; 21 (5): 803-810.

154. Başaran E, Yenilmez E, Berkman MS, Büyükköroğlu G, Yazan Y. Chitosan nanoparticles for ocular delivery of cyclosporine A. *J Microencapsul.* 2014; 31 (1): 49-57.

155. Silva NC, Silva S, Sarmento B, Pintado M. Chitosan nanoparticles for daptomycin delivery in ocular treatment of bacterial endophthalmitis. *Drug Deliv.* 2015; 22 (7): 885-893.

156. Bhatta RS, Chandasana H, Chhonker YS, Rath C, Kumar D, Mitra K, et al. Mucoadhesive nanoparticles for prolonged ocular delivery of natamycin: In vitro and pharmacokinetics studies. *Int J Pharm.* 2012; 432 (1-2): 105-112.

157. Castro BFM, Fulgêncio GO, Domingos LC, Cotta OAL, Silva-Cunha A, Fialho SL. Positively charged polymeric nanoparticles improve ocular penetration of tacrolimus after topical administration. *J Drug Deliv Sci Technol.* 2020; 60, 101912.

158. Öztürk AA, Namlı I, Güleç K, Kıyan HT. Diclofenac sodium loaded PLGA nanoparticles for inflammatory diseases with high anti-inflammatory properties at low dose: Formulation, characterization and in vivo HET-CAM analysis. *Microvasc Res.* 2020; 130: 103991.

159. Liu C, Lee G, Wu W, Wang C. Encapsulating curcumin in ethylene diamine- $\beta$ -cyclodextrin nanoparticle improves topical cornea delivery. *Colloids Surf B Biointerfaces.* 2020; 186: 110726.

160. Silva AC, Santos D, Ferreira D, Lopes CM. Lipid-based Nanocarriers As An Alternative for Oral Delivery of

Poorly Water- Soluble Drugs: Peroral and Mucosal Routes. *Curr Med Chem.* 2012; 19 (26): 4495-4510.

161. Müller RH, Radtke M, Wissing SA. Solid lipid nanoparticles (SLN) and nanostructured lipid carriers (NLC) in cosmetic and dermatological preparations. *Adv Drug Deliv Rev.* 2002; 54: S131-S155.

162. Gokce EH, Sandri G, Bonferoni MC, Rossi S, Ferrari F, Güneri T, et al. Cyclosporine A loaded SLNs: Evaluation of cellular uptake and corneal cytotoxicity. *Int J Pharm.* 2008; 364 (1): 76-86.

163. Doktorovova S, Gokce E, Ozyazici M, Souto EB. Lipid Matrix Nanoparticles. *Pharmacokinetics and Biopharmaceutics.* *Curr Nanosci.* 2009; 5 (3): 358-371.

164. Souto EB, Müller RH. Lipid nanoparticles: effect on bioavailability and pharmacokinetic changes. *Handb Exp Pharmacol.* 2010; 197: 115-141.

165. Silva AC, Santos D, Ferreira D, Souto EB. Advances in Nanoparticulate Carriers for Oral Peptides and Proteins: Polymeric vs. Lipid Nanoparticles. In: Nalwa HS, editor. *Encyclopedia of Nanoscience and Nanotechnology.* Los Angeles: American Scientific Publishers; 2010.

166. Souto EB, Doktorovova S. Chapter 6 - Solid Lipid Nanoparticle Formulations: Pharmacokinetic and Biopharmaceutical Aspects in Drug Delivery. *Methods Enzymol.* 2009; 464 (Pt F): 105-129.

167. Seyfoddin A, Al-Kassas R. Development of solid lipid nanoparticles and nanostructured lipid carriers for improving ocular delivery of acyclovir.

Drug Dev Ind Pharm. 2012; 39 (4): 508-519.

168. Araújo J, Nikolic S, Egea MA, Souto EB, Garcia ML. Nanostructured lipid carriers for triamcinolone acetonide delivery of the posterior segment of the eye. *Colloids Surf B Biointerfaces*. 2011; 88 (1): 150-157.

169. Doktorovova S, Souto EB. Nanostructured lipid carrier-based hidrogel formulations for drug delivery: A comprehensive review. *Expert Opin Drug Deliv*. 2009; 6 (2): 165-175.

170. Müller RH, Mäder K, Gohla S. Solid lipid nanoparticles (SLN) for controlled drug delivery - a review of the state of the art. *Eur J Pharm Biopharm*. 2000; 50 (1): 161-177.

171. Mendes, AIS. Preparação e caracterização de dispersões de nanopartículas lipídicas contendo miconazol. [Tese de Mestrado em Biotecnologia para as Ciências de Saúde]. Vila Real: Universidade de Trás-os Montes e Alto Douro; 2013.

172. Mendes AI, Silva AC, Catita JAM, Cerqueira F, Gabriel C, Lopes CM. Miconazole-loaded nanostructured lipid carriers (NLC) for local delivery to the oral mucosa: Improving antifungal activity. *Colloids Surf B Biointerfaces*. 2013; 111:755-763.

173. Singhal GB, Patel RP, Prajapati BG, Patel NA. Solid lipid nanoparticles and nano lipid carriers: as novel solid lipid based drug carrier. *Inter Res J Pharm*. 2011; 2 (2): 40-52.

174. Li R, Jiang S, Liu D, Bi X, Wang F, Zhang Q, et al. A potential new therapeutic system for glaucoma: solid lipid nanoparticles containing methazolamide. *J Microencapsul*. 2011; 28 (2):

134-141.

175. Tan F, Cui H, Bai C, Qin C, Xu L, Han J. Preparation, optimization, and transcorneal permeability study of lutein-loaded solid lipid nanoparticles. *J Drug Deliv Sci Technol*. 2021; 62: 102362.

176. Ahmad I, Pandit J, Sultana Y, Mishra AK, Hazari PP, Aqil M. Optimization by design of etoposide loaded solid lipid nanoparticles for ocular delivery: Characterization, pharmacokinetic and deposition study. *Mater Sci Eng: C*. 2019; 100: 959-970,

177. Chetoni P, Burgalassi S, Monti D, Tampucci S, Tullio V, Cuffini AM, et al. Solid lipid nanoparticles as promising tool for intraocular tobramycin delivery: Pharmacokinetic studies on rabbits. *Eur J Pharm Biopharm*. 2016; 109: 214-223.

178. Baig MS, Ahad A, Aslam M, Imam SS, Aqil M, Ali A. Application of Box-Behnken design for preparation of levofloxacin-loaded stearic acid solid lipid nanoparticles for ocular delivery: Optimization, in vitro release, ocular tolerance, and antibacterial activity. *Int J Biol Macromolecules*. 2016; 85:258-270.

179. Li X, Nie SF, Kong J, Li N, Ju CY, Pan W. A controlled-release ocular delivery system for ibuprofen based on nanostructured lipid carriers. *Int J Pharm*. 2008; 363 (1-2): 177-182.

180. Baig MS, Owida H, Njoroge W, Siddiqui A, Yang Y. Development and evaluation of cationic nanostructured lipid carriers for ophthalmic drug delivery of besifloxacin. *J Drug Deliv Sci Technol*. 2020; 55: 101496.

181. Lakhani P, Patil A, Wu K, Sweeney

- C, Tripathi S, Avula B, et al. Optimization, stabilization, and characterization of amphotericin B loaded nanostructured lipid carriers for ocular drug delivery. *Int J Pharm.* 2019; 572:118771.
182. Liu R, Wang S, Sun L, Fang S, Wang J, Huang X, et al. A novel cationic nanostructured lipid carrier for improvement of ocular bioavailability: Design, optimization, in vitro and in vivo evaluation. *J Drug Deliv Sci Technol.* 2016; 33: 28-36.
183. Gupta H, Aqil M, Khar RK, Ali A, Bhatnagar A, Mittal G. Nanoparticles laden in situ gel of levofloxacin for enhanced ocular retention. *Drug Deliv.* 2013; 20 (7): 306-309.
184. Abrego G, Alvarado H, Souto EB, Guevara B, Bellowa LH, Parra A, et al. Biopharmaceutical profile of pranoprofen-loaded PLGA nanoparticles containing hydrogels for ocular administration. *Eur J Pharm Biopharm.* 2015; 95 (Pt B):261-270.
185. Cheng Y, Ko Y, Chang Y, Huang S, Liu CJ. Thermosensitive chitosan-gelatin-based hydrogel containing curcumin-loaded nanoparticles and latanoprost as a dual-drug delivery system for glaucoma treatment. *Exp Eye Res.* 2019; 179:179-187.
186. Yousry C, Elkheshen SA, El-laithy HM, Essam T, Fahmy RH. Studying the influence of formulation and process variables on Vancomycin-loaded polymeric nanoparticles as potential carrier for enhanced ophthalmic delivery. *Eur J Pharm Sci.* 2017; 100:142-154.
187. Paulsamy M, Ponnusamy C, Palanisami M, Nackeeran G, Paramasivam S, Sugumaran A, et al. Nepafenac loaded silica nanoparticles dispersed in-situ gel systems: Development and characterization. *Int J Biol Macromolecules.* 2018; 110:336-345.
188. Gebreel RM, Edris NA, Elmofty HM, Tadros MI, El-Nabarawi MA, Hassan DH. Development and Characterization of PLGA Nanoparticle-Laden Hydrogels for Sustained Ocular Delivery of Norfloxacin in the Treatment of Pseudomonas Keratitis: An Experimental Study. *Drug Des Devel Ther.* 2021;15:399-418.
189. Almeida H, Amaral MH, Lobão P, Frigerio C, Fonseca J, Silva R, Palmeira-de-Oliveira A, Sousa Lobo JM. New thermoresponsive eyedrop formulation containing ibuprofen loaded-nanostructured lipid carriers (NLC): development, characterization and biocompatibility studies. *Curr Drug Deliv* 2016; 13(6):953-970.
190. Almeida H, Lobão P, Frigerio C, Fonseca J, Silva R, Quaresma P, Sousa Lobo JM, Amaral MH. Development of mucoadhesive and thermosensitive eyedrops to improve the ophthalmic bioavailability of ibuprofen. *J Drug Deliv Sci Technol.* 2016; 35: 69-80.
191. Yu Y, Feng R, Yu S, Li J, Wang Y, Song Y, et al. Nanostructured lipid carrier-based pH and temperature dual-responsive hydrogel composed of carboxymethyl chitosan and poloxamer for drug delivery. *Int J Biol Macromol.* 2018; 114: 462-469.
192. Tan G, Yu S, Li J, Pan W. Development and characterization of nanostructured lipid carriers based chitosan thermosensitive hydrogel for delivery of dexamethasone. *Int J Biol Macromol.* 2017; 103: 941-947.
193. Hao J, Wang X, Bi Y, Teng Y, Wang

J, Li F, et al. Fabrication of a composite system combining solid lipid nanoparticles and thermosensitive hydrogel for

challenging ophthalmic drug delivery. *Colloids Surf B Biointerfaces* 2014 Feb; 114:111-120.