
Lipossomas como um sistema de liberação prolongada de fármacos para administração ocular

BRUNA JULIANA WANCZINSKI(UNINGÁ)¹
ANSELMO GOMES DE OLIVEIRA(UNINGÁ)²

RESUMO

As patologias vítreo retinianas são uma das principais causas de perda de visão no mundo. Os olhos representam um desafio no desenvolvimento de sistemas de liberação prolongada de fármacos, em razão de sua sensibilidade e mecanismos fisiológicos de defesa, os quais ocasionam a rápida remoção da substância ativa após a administração tópica. O tratamento sistêmico requer elevadas concentrações de fármaco para se obter um nível terapêutico eficaz nos tecidos intraoculares, além disto, está associado a severos efeitos colaterais e toxicidade. Várias pesquisas visando à liberação de fármacos no segmento posterior dos olhos têm sido desenvolvidas nas últimas décadas. Estes estudos incluem microesferas, nanoesferas, implantes na cavidade vítrea usando polímeros e lipossomas. Lipossomas são sistemas carreadores que compartimentalizam os fármacos e tem sido estudado associado ou não a copolímeros termosensíveis para melhorar a atividade biológica e obter efeito farmacológico prolongado, além de colaborar para um tratamento de melhor adesão, reduzindo dose e os efeitos colaterais de diversas drogas necessárias em oftalmologia.

Palavras-chave: Sistemas de liberação prolongada. Lipossomas. Fármaco. Oftalmologia.

INTRODUÇÃO

A evolução tecnológica na área farmacêutica proporcionou um

¹ Professora Mestre Faculdade Ingá – UNINGÁ- e-mail: brunajw@gmail.com

² Professor Adjunto UNESP – Araraquara -SP

grande avanço na oftalmologia com os sistemas de liberação prolongada de fármacos (lipossomas, nanopartículas, implantes oculares, entre outros), permitindo o surgimento de novas alternativas para o tratamento das patologias oculares (LE BOURLAIS et al., 1995; OGURA, 2001). Estes dispositivos podem ser administrados por via tópica ou diretamente na cavidade vítrea permitindo a redução da frequência de administração, maior eficiência e comodidade ao paciente (DING, 1998; LE BOURLAIS et al. 1995; 1998). O presente artigo tem como objetivo principal apresentar a importância dos lipossomas como um sistema de liberação prolongada de fármacos no globo ocular.

REVISÃO DE LITERATURA

As patologias do olho humano, entre as quais as vítreo-retinianas, incluindo endoftalmite, uveíte crônica, necrose de retina aguda e retinite por Citomegalovírus têm sido as principais causas de perda de visão no mundo e, ainda, não possuem um tratamento adequado e seguro (HERRERO-VANRELL; REFOJO, 2001; OGURA, 2001).

O olho humano pode ser dividido anatomicamente em dois compartimentos principais, representados pelos segmentos anterior e posterior (COLTHURST et al. 2000; OGURA, 2001). O segmento anterior é formado pela córnea, câmara anterior, lente do cristalino e corpo ciliar, enquanto o posterior inclui o corpo vítreo, retina e coróide, cada um deles apresentando diferentes dificuldades com relação ao acesso de drogas farmacologicamente ativas.

Um dos principais problemas na administração de fármacos para a terapia de doenças do segmento posterior do olho é atingir e manter níveis de terapêuticos de fármaco nos tecidos intra-oculares por um período de tempo prolongado, sem exaltar os efeitos colaterais (MAURICE, 2002; JÄRNIVEN; JÄRNIVEN; URTTI, 1995; NAGASENKER et al. 1999; MONEM et al. 2000). A baixa biodisponibilidade intraocular de fármacos está ligada às barreiras anatômicas e fisiológicas do olho, as quais incluem a relativa impermeabilidade da córnea, a dinâmica lacrimal, a drenagem nasolacrimal e a alta eficiência da barreira hemato-ocular (PEYMAN; GANINBAN, 1995; JARNIVEN; JARNIVEN; URTTI, 1995; OGURA, 2001; KAUR; KANWAR, 2002).

Devido ao mecanismo de liberação bastante simplificado, as formas farmacêuticas convencionais (por exemplo, soluções, suspensões e pomadas) não conseguem manter a droga no local de ação farmacológica por tempo prolongado. Os fármacos hidrossolúveis são frequentemente administrados mediante aplicação tópica de soluções, enquanto que os pouco solúveis ou insolúveis são administrados por via tópica através de suspensões coloidais ou formas farmacêuticas semi-sólidas (LANG, 1995; JÄRNIVEN; JÄRNIVEN, 1996). As maiores deficiências destes medicamentos incluem a baixa biodisponibilidade intraocular, altos níveis de concentração em curto espaço de tempo após administração e absorção sistêmica do fármaco através do ducto nasolacrimal, podendo levar a efeitos colaterais severos e falta de eficiência no tratamento de doenças do segmento posterior do olho (HERRERO-VANRELL; REFOJO, 2001; OGURA, 2001; YASUKAWA et al. 2001). Além disso, o curto tempo de permanência do fármaco na córnea leva à necessidade de administrações frequentes por períodos de tempo prolongados a fim de compensar a diminuição da concentração desta da superfície dos tecidos oculares (MEISNER; MEZEI, 1995; WEI et al. 2002). Este fato causa desconforto ao paciente e geralmente leva a administração irregular do medicamento causando variações dos níveis terapêuticos e abandono do tratamento (ANSEL et al. 1995).

Uma das formas de proporcionar concentrações terapêuticas do fármaco no segmento posterior do olho é através da administração sistêmica. Entretanto esse procedimento além de proporcionar limitada penetração em razão da distribuição da droga pelo organismo exige a administração de altas doses, geralmente levando à exaltação dos efeitos tóxicos da mesma.

Outra forma de vencer a barreira da córnea e proporcionar concentrações adequadas de substância ativa para obter efeito farmacológico no segmento posterior do olho é através de injeções intravítreas. Entretanto, como o fármaco é rapidamente removido do local, há necessidade de procedimentos repetidos para manter níveis terapêuticos adequados, o que implica em riscos de complicações que incluem hemorragias e deslocamento de retina, entre outros (OGURA, 2001; YASUKAWA et al. 2001, OKABE et al. 2003).

Por outro lado, o baixo índice terapêutico de alguns fármacos usados no tratamento destas doenças exige o uso de concentrações próximas ao nível de toxicidade para a retina, inviabilizando, em alguns casos, o tratamento (HERRERO-VANRELL; REFOJO, 2001).

Assim, o tratamento de doenças do segmento posterior do olho através de medicamentos convencionais, na maioria das vezes, passa a ser ineficiente (LANG, 1995; JÄRNIVEN; JÄRNIVEN, 1996; OGURA, 2001; HERRERO-VANRELL; REFOJO, 2001; BEHAR-COHEN, 2002).

Desde os anos 70 o desenvolvimento de novos sistemas de liberação de fármacos em oftalmologia tem sido o foco de vários grupos de pesquisa, na tentativa de obter concentrações terapêuticas da droga por tempo prolongado (DING, 1998; OGURA, 2001; YASUKAWA et al. 2001; BEHAR-COHEN, 2002).

Os sistemas coloidais de liberação de fármacos, entre os quais lipossomas, nano-micropartículas, emulsões, microemulsões e outros sistemas, podem ser administrados por via tópica, por via subconjuntival ou diretamente na cavidade vítrea permitindo menor frequência de administração e maior eficiência no tratamento (OGURA, 2001; DING, 1998; DESAI; BLANCHARD, 1995; LE BOURLAIS et al. 1995; 1998).

Os lipossomas têm sido empregados com sucesso na área farmacêutica, desde que podem compartimentalizar fármacos modificando sua biodisponibilidade (OLIVEIRA et al. 1997).

São vesículas microscópicas formadas por bicamadas lipídicas alternadas por compartimentos aquosos e contendo um compartimento aquoso central (Figura 1). Geralmente possuem como componente estrutural fosfolipídios, principalmente a fosfatidilcolina (PC), ou outro componente capaz de formar bicamadas (GREGORIARDES; POSTE, 1988; OLIVEIRA et al. 1997). Devido à natureza de seus componentes estruturais, os lipossomas são bastante biocompatíveis e pode proporcionar redução da toxicidade inerente à droga, como também aumentar sua eficiência terapêutica (VERMA; CARG, 2001)

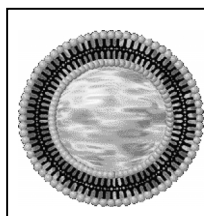


Figura 1. Aspecto estrutural dos lipossomas (Engelhard Personal Care Materials, 2004).

O termo lipossoma foi utilizado por Bangham durante a década de 60 para descrever as estruturas de bicamadas multilamelares formadas pela adição de excesso de água a fosfolipídeos secos (BANGHAM et al. 1972).

Entre as diversas vantagens da utilização dos lipossomas como sistema de liberação está o fato de possuírem estrutura versátil em termos de tamanho, composição, carga superficial e fluidez da bicamada lipídica, podendo encapsular drogas polares no compartimento aquoso e drogas apolares na bicamada lipídica (LOPES; OLIVEIRA, 2000). Numerosos procedimentos experimentais têm sido utilizados em sua preparação, entre os quais, técnicas de evaporação em fase reversa, injeção de solvente, extrusão e sonicação. Geralmente, todos os métodos de preparação envolvem algumas etapas comuns, tais como a solubilização dos constituintes lipídicos em solvente orgânico, remoção do solvente orgânico, dispersão dos lipídeos em meio aquoso, purificação dos lipossomas e análise do produto final. A principal diferença entre os diferentes métodos de obtenção de lipossomas está na maneira pela qual os componentes lipídicos estão dispersos na solução aquosa, antes de se agruparem para formar as bicamadas (NEW, 1990). Estes métodos podem levar à obtenção de vesículas unilamelares pequenas (SUVs) e grandes (LUVs) ou multilamelares (MLVs). A simplicidade da preparação e sua capacidade de incorporação de substâncias de diferentes polaridades tornam os lipossomas interessantes como sistemas de liberação de fármacos pela via ocular (LE BOURLAIS et al. 1998; KURZ; CIULLA, 2002).

A encapsulação de fármacos em lipossomas é fortemente influenciada pela polaridade, carga superficial, propriedades físico-químicas da substância ativa e sua interação com as bicamadas lipídicas (SCHAEFFER; KROHN, 1982; MEISNER; MEZEI, 1995). A carga superficial dos lipossomas pode influenciar na liberação do fármaco pela via ocular, de modo que lipossomas positivos interagem fortemente com a superfície da córnea, em razão de sua atração eletrostática, direcionando favoravelmente a substância para o tecido alvo (SCHAEFFER; KROHN, 1982; MEISNER; MEZEI, 1995; KAUR et al. 2002). A ligação de lipossomas positivamente carregados na superfície da córnea é mais intensa do que para lipossomas neutros e negativos (SHEK; BARBER, 1987; MEISNER; MEZEI, 1995). A atração eletrostática prolonga o tempo de retenção precorneal, melhorando a biodisponibilidade da droga

e aumentando a duração do efeito farmacológico (SHEK; BARBER, 1987).

A literatura tem mostrado diferenças significativas na distribuição e velocidade de eliminação de fármacos veiculados em lipossomas em relação à solução ou suspensão da substância (BARZA et al. 1984; TREMBLAY et al. 1985; ALGHADYAN et al. 1988).

O primeiro estudo utilizando lipossomas na terapia oftálmica foi relatado por Smolin et al. (1981), os quais compararam a eficácia entre uma solução de idoxuridina e sua fórmula lipossomal no tratamento da queratite herpética crônica provocada em olhos de coelhos, e concluíram que a encapsulação do fármaco em lipossomas mostrou ser mais eficaz em relação ao mesmo regime terapêutico do fármaco em solução.

A literatura mostra que os lipossomas podem proporcionar liberação prolongada de substâncias no segmento posterior dos olhos (AKULA et al. 1994; BOCHOT et al. 2000; 2002), e que a associação de polímeros aos lipossomas tem sido explorada como estratégia de melhorar a bioadesão das estruturas nos tecidos do globo ocular e aumentar o tempo de contato. Este fenômeno pode ocorrer devido ao aumento da viscosidade do meio dispersante provocado pela sensibilidade do polímero à modificação do pH ou da temperatura do meio biológico (KENO et al. 1999; CHANDAROY et al. 2001; LEE, 1985; 1986; DURRANI et al. 1992; DAVIES et al. 1992).

Uma classe de polímeros que vêm sendo extensivamente estudada é o grupo dos poloxamers, conhecidos comercialmente como Pluronic[®] (KABANOV et al. 2002). As dispersões aquosas destes polímeros são termosensíveis, de modo que na temperatura do organismo humano originam um gel viscoso e biodegradável, proporcionando a liberação prolongada de substâncias ativas (LE BOURLAIS et al. 1995; KABANOV et al. 2002; WEI et al. 2002), tanto no segmento anterior como no segmento posterior do olho (BOCHOT et al. 1998).

A administração de lipossomas através das vias subconjuntival e intravitreal têm sido investigadas por vários grupos de pesquisa com o objetivo de melhorar a terapia, através do aumento do tempo de permanência do fármaco no local de ação, especialmente em ocasiões na qual a terapia sistêmica vem acompanhada de efeitos colaterais e injeções intravítreas repetidas de alto risco (PEYMAN et al. 1989; MEISNER; MEZEI, 1995; LE BOURLAIS et al. 1998; BOCHOT et al. 2000; 2002; SHINOBARA et al. 2003).

Peyman et al. (1989), observaram que a administração intravitreal de lipossomas, contendo ganciclovir em coelhos prolonga o tempo de residência do fármaco em até 14 dias após a sua administração, sem evidências de toxicidade.

Shinobara et al. (2003), concluíram que a daunorubicina encapsulada em lipossomas apresenta potencial no tratamento da vitreoretinopatia proliferativa, sem proporcionar danos à retina.

Os lipossomas também tem sido com sucesso em “light targed delivery” o que consiste na administração de lipossomas termosensíveis por via endovenosa e na incidência de um pulso de luz laser sobre a pupila levando ao aumento da temperatura local para 41°C, atingindo a temperatura de transição, na qual ocorre desestruturação dos lipossomas com a conseqüente liberação do fármaco encapsulado (ZEIMER; GOLDBERG, 2001).

Estudos mostraram que o uso de lipossomas associados ao copolímero termosensível Pluronic® F-127 aumentam significativamente o tempo de liberação *in vitro* e *in vivo* da vancomicina (antibiótico utilizado no tratamento de infecções e afecções intraoculares, como a endoftalmite). As injeções intravitreal dos lipossomas contendo o antibiótico em olhos de coelhos proporcionaram redução acentuada da toxicidade e da infecção local e um efeito prolongado da atividade antibiótica quando comparados com a administração da vancomicina não encapsulada, ou seja, em solução (WANCZINSKI; OLIVEIRA, 2005; JORGE et al. 2004). Isto é justificado, pois dispersões coloidais contendo este copolímero termosensível gelifica na temperatura do globo ocular promovendo maior viscosidade e adesão dos lipossomas o que aumentam o tempo de retenção do fármaco no globo ocular levando a um maior intervalo entre as doses, pois o fármaco vai sendo lentamente liberado e exercendo seu efeito farmacológico por um período de tempo maior.

CONCLUSÃO

Os lipossomas apresentam grande importância em oftalmologia, podendo proporcionar uma liberação prolongada do fármaco no globo ocular, colaborando para um tratamento de melhor adesão, reduzindo dose e os efeitos colaterais de diversos fármacos que, quando em formas farmacêuticas convencionais e dependendo da via de administração estão associados a efeitos colaterais severos que levam a não adesão do paciente ao tratamento.

REFERÊNCIAS

AKULA, S.K. et al. Treatment of cytomegalovirus retinitis with intravitreal injection liposome encapsulated of ganciclovir in a patient with AIDS. *Br J Ophthalmol.* v. 78, p. 677-680, 1994.

ALGHADYAN, A.A. Liposome bound cyclosporine: aqueous and vitreous level after subconjunctival injection. *Int Ophthalmol.* v.12, p. 101-104, 1988.

ANSEL, H.C.; POPOVICH, N.G.; ALLEN JR, L.V. **Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems.** 6 ed. United States of America: Williams & Williams. 1995.

BANGHAM, A.D. Lipid bilayers and biomembranes. *Annu Rev Biochem.* v. 41, p. 753-776, 1972.

BARZA, M.; BAUM, J.; SZOKA, F. Pharmacokinetics of subconjunctival liposome-encapsulated gentamicina in normal rabbit eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* v. 25, p. 486-490, 1984.

BEHAR-COHEN, F. Drug delivery systems to target the anterior segment of the eye: fundamental bases and clinical applications. *J Fr Ophthalmol.* v. 25 (5), p. 537-44, 2002.

BOCHOT, A.; COUVREUR, P.; FATTAL, E. Intravitreal administration of antisense oligonucleotides: Potencial of liposomal delivery. *Progress in Retinal and Eye Research.* v. 19, p. 131-147, 2000.

BOCHOT, A. et al. Intravitreal delivery of oligonucleotides by sterically stabilized liposomes. *Investigate Ophthalmol & Vis Sci.* v. 43, p. 253-259, 2002.

CHANDAROY, P.; SEM, A.; HUI, S.W. Temperature-controlled content release from liposomes encapsulating Pluronic F127. *J Control Release.* v. 76, p. 27-37, 2001.

COLTHURST, M.J. et al. Biomaterials used in the posterior segment of the eye. *Biomaterials*. v. 21, p. 649-665, 2000.

DAVIES, N.M. et al. Evaluation of mucoadhesive polymers in ocular drug delivery. II: Polymer-coated vesicles. *Pharm Res*. v. 9, p. 1137-1142, 1992.

DESAI, S.D.; BLANCHARD, J. **Encyclopedia of pharmaceutical technology**. New York: Marcel Decker, 1995.

DING, S. **Non irritating emulsions for sensitive tissue**. U.S.: Patent, 1995.

DING, S. Recent developments in ophthalmic drug delivery. *PSTT*, v.01, n. 8, p. 328-335, 1998.

DURRANI, A.M. et al. Pilocarpine bioavailability from a mucoadhesive liposomal ophthalmic drug delivery system. *Int J Pharm*. v. 88, p. 409-415, 1992.

ENGELHARD PERSONAL CARE MATERIALS. **Overview of liposomes**. Disponível em: <http://www.collabo.com/liposome.htm>. Acesso em 27/02/2004.

GREGORIADIS, G. ; POSTE, G. **Targeting of drugs**: anatomical and physiological considerations. New York: Plenum, 1988.

HERRERO-VANRELL, R ; REFOJO, FM. Biodegradable microspheres for vitreoretinal drug delivery. *Advanced Drug Delivery Reviews*. v. 52, p. 5-16, 2001.

JÄRNIVEN, K; JÄRNIVEN, T; URTTI, A. Ocular absorption following topical administration. *Advanced Drug Delivery Reviews*. n. 16 v. p.13-19, 1995.

JÄRNIVEN, T; JÄRNIVEN, K. Prodrugs for improved ocular drug delivery. *Advanced drug Delivery Reviews*. v. 19, p.203-224, 1996.

JORGE, R. Liposome-encapsulated vancomycin for endophthalmitis treatment in rabbit eyes. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. v.45, p.515 - 515, 2004.

KABANOV, A.V.; BATRAKOVA, E.V.; ALAKHOV, V.Y. Pluronic block copolymers as novel polymer therapeutics for drug and gene delivery. *J Control Release*. v. 82, p. 189-212, 2002.

KAUR, I.P; KANWAR, M. Ocular preparations: the formulation approach. *Drug Dev Ind Pharm*. v. 28(5), p. 473-93, 2002.

KAUR, I.P. et al. Acetazolamide: future perspective in topical glaucoma therapeutics. *Int J Pharm*. v. 248, p. 1-14, 2002.

KENO, K. et al. Thermosensitive polymer-modified liposomes that release contents around physiological temperature. *Biochim Biophys Acta*. v. 1416, p. 239-250, 1999.

KURZ, D.; CIULLA, T. A. Novel approaches for retinal drug delivery. *Ophthalmology Clinics of North America*. v. 15, p. 405-410, 2002.

LANG, C.J. Ocular drug delivery conventional ocular formulations. *Advanced Drug Delivery Reviews*, v. 16, p. 39-43, 1995.

LE BOURLAIS, C.A et al. New ophthalmic drug delivery systems. *Drug Develop Delivery Systems*. v. 21, p. 19-59, 1995.

LE BOURLAIS, C.A. et al. Ophthalmic drug delivery systems – Recent advances. *Progress in Retinal and Eye Research*. v. 17, p. 33-58, 1998.

LEE, V.H.L. et al. Ocular drug bioavailability from topically applied liposomes. *Survey Ophthalmol*. v. 29, p. 335-348, 1985.

LEE, V.H.L.; ROBINSON, J. R. Topical ocular drug delivery: recent development and future challenges. *J Ocul Pharmacol*. v. 2, p. 67-108, 1986.

LOPES, L.B.; OLIVEIRA, A.G. Lipossomas de longa circulação: estrutura e aplicações. *Infarma*. v. 12, p. 66-70, 2000.

MAURICE, M.D. Drug delivery of the posterior segment from drops. *Survey of Ophthalmology*. v. 47, Suppl. 1, 2002.

MEISNER, D.; MEZEI, M. Liposome ocular delivery systems. *Adv Drug Delivery Rev*. v. 16, p. 75-93, 1995.

MONEM, A.S.; ALI, F.M.; ISMAIL, M.W. Prolonged effect of liposomes encapsulating pilocarpine HCl in normal and glaucomatous rabbits. *Int J Pharm*. v. 198, p. 29-38, 2000.

NAGARSENKER, M.S.; LONDHE, V.Y.; NADKARNI, G.D. Preparation and evaluation of liposomal formulations of tropicamide for ocular delivery. *Int J Pharm*. v. 190, p. 63-71, 1999.

NEW, R.R.C. **Liposomes**: a practical approach. Oxford: University Press, 1990. 300 p.

OGURA, Y. Drug delivery to the posterior segment of eye. *Advanced Drug Delivery Reviews* v. 52, p. 1-3, 2001.

OKABE, J. et al. Biodegradable intrascleral implant for sustained intraocular drug delivery of betamethasone phosphate. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. Fev. v. 44 n. 2, 2003.

OLIVEIRA, A.G.; SCARPA, M.V.; LEITE, C.Q.F. Lipossomas: Estratégia biotecnológica para liberação controlada e direcionamento de fármacos com efeito antimicobacteriano. *Rev Ciências Farm*. v. 18, p. 109-121, 1997.

OLIVEIRA, AG; SCARPA, MV. Efeitos de agregados supramoleculares na hidrólise de antibióticos beta-lactâmicos. *Rev. Ciências Farm*, n. 20, p. 35-47, 1999.

PEYMAN, G.A.; SCHULMAN, J.A.; KHOUBEHI, B. Toxicity and clearance of a combination of liposome-encapsulated ganciclovir and trifluridine. *J Retin Vitr Dis*. v. 9, p. 232-236, 1989.

PEYMAN, GA; GANIBAN, G.J. Delivery systems for intraocular routes *Advanced Drug Delivery Rev.* v.16, p. 107-123, 1995.

SCHAEFFER, H.E.; KROHN, D.L. Liposomes in topical drug delivery. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* v. 22, p. 220-227, 1982.

SHINOHARA, K. et al. Efficacy of daunorubicin encapsulated in liposome for the treatment of proliferative vitreoretinopathy. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging.* v. 34, p. 299-305, 2003.

SHEK, P.N.; BARBER, R.F. Liposomes are an effective carrier for the ocular delivery of prophylactics. *Biochim Biophys Acta.* v. 902, p. 229-236, 1987.

SMOLIN, G. et al. Idoxuridine-liposome therapy for herpes simplex keratitis. *Am J Ophthalmol.* v. 91, p. 220-225, 1981.

TREMBLAY, C. et al. Reduced toxicity of liposome-associated amphotericin B injected intravitreally in rabbits. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* v. 26, p. 711-718, 1985.

VERMA, R.K.; GARG, S. Drug delivery technologies and future directions. *Pharmaceutical Technology.* v. 25, p. 1-14, 2001.

WEI, G. et al. Thermosetting gels with modulated gelation for ophthalmic use: the rheological and gamma scintigraphic studies. *J Cont Release.* v. 83, p. 65-74, 2002.

WANCZINSKI, B.J.; OLIVEIRA, A.G. **Desenvolvimento de lipossomas contendo vancomicina veiculados em copolímero termosensível (Pluronic F127) para aplicação intraocular.** 2005, 106 f. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas, Área de Pesquisa e Desenvolvimento de Fármacos e Medicamentos) – Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” – Araraquara. São Paulo.

YASUKAWA, T. et al. Biodegradable scleral plugs for vitreoretinal drug delivery. *Advanced Drug Delivery Reviews* v. 52, p. 25-36, 2001.

ZEIMER, R; GOLDBERG, M F. Novel ophthalmic therapeutics modalities based on noninvasive light-targeted drug delivery to the posterior pole of eye. *Advanced Drug Delivery Reviews*. n. 52, p. 49-61, 2001.

