

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE FARMÁCIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

**DESENVOLVIMENTO DE LENTES DE CONTATO GELATINOSAS
CONTENDO NANOCÁPSULAS PRODUZIDAS COM BAIXO TEOR DE ÁGUA**

Bibiana Rocha Aldrigui

Porto Alegre, novembro de 2016.

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE FARMÁCIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS**

**DESENVOLVIMENTO DE LENTES DE CONTATO GELATINOSAS
CONTENDO NANOCÁPSULAS PRODUZIDAS COM BAIXO TEOR DE ÁGUA**

Dissertação apresentada por **Bibiana Rocha
Aldrigui** para obtenção do GRAU DE
MESTRE em Ciências Farmacêuticas

Orientadora: Prof^a. Dr^a. Silvia Stanisçuaski Guterres

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, em nível de Mestrado Acadêmico da Faculdade de Farmácia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul e aprovada em 29 de novembro de 2016, pela Banca Examinadora constituída por:

Profa. Dra. Letícia Cruz, Universidade de Federal de Santa Maria

Profa. Dra. Renata Contri, Centro Universitário Univates

Profa. Dra. Valquíria Bassani, Universidade Federal do Rio Grande do Sul

CIP - Catalogação na Publicação

Rocha Aldrigui, Bibiana Desenvolvimento de lentes de contato gelatinosas contendo nanocápsulas produzidas com baixo teor de água / Bibiana Rocha Aldrigui. -- 2016. 71 f.

Orientador: Sílvia Guterres.

Tese (Doutorado) -- Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Faculdade de Farmácia, Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, Porto Alegre, BRRS, 2016.

1. Nanocápsulas de baixo teor de água. 2. Lentes de contato. I. Guterres, Sílvia, orient. II. Título.

Agradecimentos ao CNPq, órgão que financiou a bolsa de estudos para o desenvolvimento deste trabalho e ao Laboratório de Nanotecnologia (405), que disponibilizou equipamentos e materiais necessários para a realização dos experimentos na elaboração da presente dissertação.

AGRADECIMENTOS

Aos meus pais, Darci e Luciana pela formação que me propiciaram, pelo incentivo constante e por todas as oportunidades que me concederam. Por nunca deixarem de acreditar em mim e estarem junto comigo, me apoiando em qualquer decisão.

À Prof^a. Dr^a. Sílvia Guterres, primeiramente pela oportunidade concedida e pela confiança em mim depositada. Também por sua orientação dedicada, pelos conhecimentos compartilhados e pelo exemplo pessoal e profissional.

À Denise Jornada por toda confiança e auxílio desde a Iniciação Científica, por dividir comigo todo o seu conhecimento e estar sempre disponível para qualquer ajuda, principalmente na escolha do tema desta dissertação.

À Bruna Genari e seus professores do Doutorado em Odontologia, pela colaboração.

Ao Manoel Ortiz, primeiramente pela confiança depositada ao me indicar para o mestrado, pela amizade que só cresceu e se fortaleceu e por fim, a todos os intermináveis auxílios em todos os experimentos, sempre com calma e dedicação.

À Fernanda Ávila, uma grande amiga que o mestrado me presenteou e levarei para toda vida.

Ao Bruno, por todo seu amor, carinho e paciência em todos os momentos, principalmente os de dificuldade. Por sempre me apoiar, me motivar e estar junto comigo.

Ao CNPQ, órgão financiador da bolsa de estudos.

RESUMO

ABSTRACT

TABLES LIST

- Table 1. Pre formulations study.
- Table 2. Name and initials of samples used on dialysis.
- Table 3. Results of particle size dispersion (PSD), polydispersity index (PDI) and presence or not of micropopulations.
- Table 4. Particle diameter size (PSD), zeta potential (ZP) and polydispersity index (PDI) of triclosan and indomethacin nanoparticles with low water content (NCg) and usual nanoparticles (NC). Results with standard derivation of the triplicate.
- Table 5. Values of work (mN.mm), displacement (mm) and force (mN) for contact lenses with (NCg-SLs) and without nanoparticles (Fg-SLs).
- Table 6. Values obtained by mathematical modeling of triclosan nanoencapsulated (Tri-NCg) and free triclosan (Tri-Fg) from soft contact lens.

FIGURES LIST

Figure 1. Laser diffractometry graphic of nanoparticles NCg.

Figure 2. Nanosight analysis of NCg nanoparticles.

Figure 3. Images of JEM 1200, all the images are of the same sample: A indicating core; B is the glycerin with surfactant together; C polymeric walls.

Figure 4. MET 1200 images of nanocapsules of indomethacin (A) and triclosan with low water content.

Figure 5. Laser diffractometry graphic of triclosan nanoparticles with low water content (Tri-NCg).

Figure 6. Laser diffractometry graphic of indomethacin nanoparticles with low water content (Tri-NCg).

Figure 7. Dialysis profiles for nanocapsules of indomethacin containing (Ind-NCg) or not (Ind-NC) glycerin and indomethacin free drug dispersion containing (Ind-Fg) or not (Ind-F) glycerin.

Figure 8. Dialysis profiles for nanocapsules of triclosan containing (Tri-NCg) or not (Tri-NC) glycerin and triclosan free drug dispersion containing (Tri-Fg) or not (Tri-F) glycerin.

Figure 9. Figures A, B and C are the concave surface of the contact lens with magnifications of 500, 1000 and 4000 times, respectively on EVO50 microscope. Figures D, E and F are the concave surface of the contact lens with triclosan-loaded nanoparticles (Tri-NCg) with the same magnifications, on MEV6060 microscope.

Figure 10. Figure A is the interior surface of the contact lens with magnification of 1000 times, made on EVO50 microscope. Figure X B is the interior of the contact lens with triclosan-loaded nanoparticles with low water content (Tri-NCg) with the same magnification, on MEV6060 microscope.

Figure 11. Photographs of HET-CAM test. A: negative control (NaCl 0.1%); B: positive control; C: White low water content nanoparticles (NCg); D: SLs carried with nanoparticles with low water content (NCg-SLs).

Figure 12: Delivery of triclosan-loaded nanoparticles with low water content (Tri-NCg-SLs) and free triclosan (Tri-Fg-SLs) from soft contact lens, until 48 hours.

LIST OF ABBREVIATIONS

SLs- Lentes de contato gelatinosas/ Softcontact lenses

Ind-NCg - Nanocápsulas de indometacina de baixo teor de água/ Indomethacin nanocapsules with low water content

Ind-NC - Nanocápsulas de indometacina/ Indomethacin nanocapsules

Ind-Fg - Solução hidroalcoólica e glicerinada de Indometacina/ Hydroalcoholic and glycerin solution of Indomethacin

Ind-F- Solução hidroalcoólica de Indometacina/ Hydroalcoholic solution of Indomethacin

Tri-NCg- Nanocápsulas de triclosan de baixo teor de água/ Triclosan nanocapsules with low water content

Tri-NCg - Nanocápsulas de triclosan/ Triclosan nanocapsules

Tri-Fg - Solução hidroalcoólica e glicerinada de Triclosan/ Hydroalcoholic and glycerine solution of Triclosan

Tri-F-Solução hidroalcoólica de Triclosan/ Hydroalcoholic solution of Triclosan

DLS – Dispersão de luz dinâmica/ dynamic light scattering

LD – Difractometria de laser/ laser diffraction

CAM –Membrana corioalantóica/ chorioallantoic membrane

POLTF- Fluido do filme lacrimal pós lente/ Fluid tear film after lens

Tri-NCg-SLs: Contact lenses with triclosan nanocapsules with low water content/ Lentes de contato contendo nanocapsules de triclosan de baixo teor aquoso

Tri-Fg-SLs: Contact lenses with free triclosan on a dispersion containing glycerin/ Lentes de contato contendo triclosan na forma livre, em uma dispersão contendo glicerina

Sumário

1. Introdução.....	21
2. Objetivos.....	25
2.1 Objetivo Geral	25
2.2 Objetivos Específicos	25
3. Revisão da Literatura	Erro! Indicador não definido.
3.1 Sistema ocular e absorção de fármacos.....	Erro! Indicador não definido.
3.2 Lentes de contato	Erro! Indicador não definido.
3.3 Lentes de contato como carreadores de fármacos.....	Erro! Indicador não definido.
3.4 Nanotecnologia	Erro! Indicador não definido.
3.5 Nanotecnologia e patologias oculares	Erro! Indicador não definido.
3.6 Lentes de contato nanotecnológicas para entrega ocular de fármacos	Erro! Indicador não definido.
4. Artigo.....	39
5. Referências bibliográficas	56

1. Introdução

A grande dificuldade encontrada no tratamento de doenças oftálmicas está primeiramente nas poucas opções de formas farmacêuticas disponíveis no mercado e, em segundo lugar, na dificuldade que os fármacos apresentam em penetrar nos tecidos para atingir o alvo. Apenas 1-5% da concentração de fármaco total presente nos colírios é absorvida pela córnea, e isto ocorre devido ao tempo de permanência da formulação na córnea, que não passa de 2 minutos (KIM et al., 2008; PENG et al., 2012).

Alguns autores relatam a existência de estratégias para aumentar a absorção de fármacos oftálmicos, iniciando pelo aumento da permeabilidade dos fármacos pela córnea, uma vez que a mesma apresenta estruturas lipofílicas e hidrofílicas. Outra alternativa seria prolongar o tempo de contato da formulação carregada com fármaco na superfície ocular (JARVINEN et al., 1995, MAINARDES et al., 2005). Além disso, foi citada a hipótese de aumento da viscosidade dos sistemas, com conseqüente aumento da permeabilidade ocular (KAPOOR et al., 2009). As pomadas são sistemas que já vêm sendo utilizados como forma farmacêutica para entrega de fármacos na região ocular devido a sua elevada viscosidade. Todavia, as pomadas podem afetar a visão e irritar os tecidos oculares.

Contudo, existe a necessidade de desenvolver novos veículos para distribuição de fármacos para o tratamento de doenças oftálmicas tóxicas (XU et al., 2010). Segundo Cunha Júnior e Fialho (2003), para o tratamento de doenças oculares os sistemas de liberação controlada se tornam extremamente necessários. Além disso, cabe ressaltar a importância de desenvolver sistemas que reduzam os efeitos causados pela absorção sistêmica, uma vez que aproximadamente 95% da concentração de fármaco gotejada no olho não é absorvida no local de aplicação. A ideia principal é que a administração de fármacos para o tratamento de doenças oculares seja realizada por meio de vias que atinjam preferencialmente o tecido local do olho (CUNHA-JÚNIOR e FIALHO, 2003).

Diversos sistemas vêm sendo propostos com a finalidade de superar as desvantagens apresentadas pelos colírios. Tais como hidrogéis,

microemulsões, lipossomas, micro- e nanopartículas, sistemas capazes de realizar uma liberação controlada e sustentada em níveis terapêuticos por longos períodos de tempo (LE BOULAIS 1998; MAINARDES et al., 2005).

Segundo Alvarez-Lorenzo e Concheiro (2012) a simplicidade de utilização, conforto, e a liberação prolongada de fármaco para a área pré-corneal, tornam as lentes de contato gelatinosas (SLs) sistemas muito atraentes para distribuição de fármacos na região ocular. Além disso, devido a sua localização no olho, as SLs atuam como uma barreira para os fármacos. Entre a lente de contato e a córnea, existe uma fina película, o fluido do filme lacrimal pós lente (*post-lens tear film*, POLTF) que não é bem misturado com o restante de fluido lacrimal. Segundo estudos, o tempo que é necessário para que o POLTF se misture com o restante de fluido é de aproximadamente 30 minutos. Sendo assim, este tempo de residência é o mínimo de tempo que o fármaco permanece no olho frente a córnea (PENG et al., 2010). Permanecer por mais tempo irá resultar em um fluxo maior de fármaco através da córnea e redução da absorção do mesmo para a corrente sanguínea (GULSEN e CHAUHAN, 2005; XINMING et al., 2008). Além disso, foi comprovado por modelos matemáticos e resultados clínicos que é possível aumentar a biodisponibilidade dos fármacos em mais de 50%, quando utilizar SLs como veículo para entrega dos mesmos (LI et al., 2006; KAPOOR e CHAUHAN, 2008).

As lentes de contato podem ser carregadas com o fármaco por simples imersão em uma solução concentrada, por instilação direta de gotas na lente já colocada no olho ou por dissolução do mesmo juntamente com o monômero antes da polimerização e formação final da lente (KAPOOR et al., 2009; XU et al., 2010). Quando os fármacos são carregados juntamente com o desenvolvimento das SLs, a concentração de fármaco veiculada na lente poderá ser 2 a 3 vezes maior em relação ao carregamento de fármaco por imersão (HIRATINI et al., 2004; KAPOOR e CHAUHAN, 2008).

Entretanto, além de ultrapassar deficiências inerentes em formulações oftálmicas clássicas, os avanços tecnológicos atuais permitem a incorporação de diferentes carreadores nanoestruturados ou a modificação na estrutura das SLs (ALVAREZ-LORENZO e CONCEIRO, 2012). O tamanho destas

estruturas (nanométricas) é suficientemente pequeno para não afetar a visão do paciente, quando a lente for colocada no olho. Além disso, incorporar nanocarreadores em SLs permitirá uma liberação prolongada e sustentada de fármaco no olho (GULSEN e CHAUHAN 2005; KAPOOR et al., 2009; HU et al., 2011). Por exemplo, CASONE e colaboradores (2002) desenvolveram um método com a finalidade de permitir a utilização de matrizes hidrofílicas para a liberação de fármacos lipofílicos. Os autores encapsularam a dexametasona em nanopartículas de PLGA, e então, incorporaram na matriz de um gel hidrofílico. Os resultados demonstraram uma taxa de liberação elevada no início do tempo de análise, que somente atingiu o *plateau* depois de aproximadamente um mês de experimento.

Recentemente, em nosso grupo de pesquisa foi desenvolvida uma nanoemulsão composta por óleos de rícino e mineral para incorporação em SLs. Foi observado que as nanoemulsões não alteraram a transparência das SLs, bem como a sua permeabilidade, mostrando serem uma alternativa ao desenvolvimento de novos sistemas para entrega ocular (KATZER et al., 2014).

Para a incorporação de suspensões de nanocarreadores de fármacos nas lentes de contato, um desafio importante a ser suplantado é o elevado teor de água destas formulações que alcança cerca de 98%. A matriz das lentes de contato é composta de dois polímeros (HEMA e TEGMA), dois fotopolimerizadores e glicerina. Esta característica limita o volume de suspensão que pode ser incorporada, levando a uma baixa concentração de fármaco na lente de contato. Sendo assim, um dos objetivos desta dissertação é a produção de nanocápsulas de baixo teor aquoso. Para tal, a glicerina foi selecionada como constituinte da pseudo-fase externa da suspensão para a produção das nanocápsulas. Cabe destacar que na composição da lente de contato há cerca de 10% de glicerina. Este fato abre a possibilidade de substituí-la pela suspensão de nanocápsulas produzidas com glicerina como fase externa, o que pode levar a incorporação de um número maior de nanocápsulas por massa da lente de contato, contribuindo para uma maior concentração de fármaco na lente. Desta forma, é objetivo geral do trabalho o desenvolvimento de nanocápsulas de baixo teor aquoso passíveis de incorporação em SLs.

Além disso, a presente dissertação tem por finalidade dar continuidade a estratégia farmacotécnica de incorporação de nanocarreadores em SLs, empregando, de forma inédita, as nanocápsulas poliméricas de baixo teor aquoso, visando controle de entrega de substâncias. Para tal, a indometacina e o triclosan foram selecionados para veiculação através das nanocápsulas. Estas substâncias apresentam diferentes valores de log D, 2,21 para a indometacina e 5,17 para o triclosan. Segundo Oliveira e colaboradores (2012), o valor de log D dos fármacos determina a forma de encapsulação nas nanocápsulas. Adicionalmente, por se tratar de uma partícula inédita, é importante analisar a forma com que os fármacos com diferentes valores de log D vão se portar frente a encapsulação em nanocápsulas produzidas com baixo teor de água, bem como, diferenças na capacidade de liberação dos fármacos.

2. Objetivos

2.1 Objetivo Geral

Desenvolvimento de uma suspensão de nanocápsulas com baixo teor de água (em glicerina) para incorporação produção de lentes de contato.

2.2 Objetivos Específicos

Desenvolvimento e estudos de pré-formulação de suspensões de nanocápsulas em glicerina (com baixo teor de água), avaliação dos parâmetros físico-químicos e obtenção de formulação exclusivamente nanotecnológica.

Incorporação de triclosan e indometacina nas nanocápsulas de baixo teor de água.

Análises morfológicas das suspensões de nanocápsulas de baixo teor aquoso branca e contendo triclosan ou indometacina.

Análise da liberação da indometacina e do triclosan a partir das nanocápsulas com baixo teor de água por meio de célula de Franz e comparação com formulações-controle destas substâncias na forma livre.

Fabricação de lentes de contato em laboratório contendo nanocápsulas de baixo teor aquoso.

Avaliação da morfologia das lentes de contato contendo nanocápsulas.

Avaliação da liberação *in vitro* do triclosan através das lentes de contato.

Avaliação da toxicidade *in vitro* (método da membrana cório-alantoide de ovos embrionados) das nanopartículas com baixo teor de água e lentes de contato produzidas com nanocápsulas.

Avaliação da adesividade das lentes de contato produzidas com nanocápsulas de triclosan de baixo teor aquoso em olhos de peixe.

O texto completo, que no texto integral ocupa o intervalo de páginas compreendido entre as páginas 38 – 66, referentes a resumo, abstract, revisão de literatura e artigo, foram suprimidos da dissertação por tratar-se de assunto cabível de deposição de patente. Consta da descrição do desenvolvimento de nanocápsulas de baixo teor de água, e a inserção em lentes de contato gelatinosas.

5. Referências bibliográficas

- BARBU, E.; VERESTIUC, L.; NEVELL, T.G.; TSIBOUKLIS, J. Polymeric materials for ophthalmic drug delivery: trends and perspectives. **Journal Material and Chemical**, v. 16, p. 3439-3443, 2006.
- BERNARDI, A.; FROZZA, R. L. HORN, A. P.; CAMPOS, M. M.; CALIXTO, J. B.; SALBEGO, C.; POHLMANN, A. R.; GUTERRES, S. S.; BATTASTINI, A. O. Protective effects of indomethacin-loaded nanocapsules against oxygen-glucose deprivation in organotypic hippocampal slice cultures: Involvement of neuroinflammation. **Neurochemistry International**, v. 57, p. 629–636, 2010.
- CALVO, P.; VILA-JATO, J. L.; ALONSO, M. J. Comparative in Vitro Evaluation of Several Colloidal Systems, Nanoparticles, Nanocapsules, and Nanoemulsions, as Ocular Drug Carriers. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, n. 5, v. 85, N. 5, 1996.
- CASCONE, M. G.; ZHU, Z.; BORSELLI, F.; LAZZERI, L. Poly(vinyl alcohol) hydrogels as hydrophilic matrices for the release of lipophilic drugs loaded in PLGA nanoparticles. *Journal of materials and science*, v. 13, p. 29-32, 2002.
- CEDARSTAFF, T.; THOMLINSON, A. A comparative study of tear evaporation rates and water content of soft contact lenses. *American Journal of Optometry and physiological optics*, v.60, p.167-174, 1982.
- CHRAI, S. S.; PATTON, T. F. MEHTA, A.; ROBINSON, J. R. Lacrimal and instilled fluid dynamics in rabbit eyes. Journal of pharmaceutical sciences, v. 62, p. 1112–1121, 1973.**
- CRUZ, L. SCHAFFAZICK, S. R. COSTA, T. D. SOARES, L. U. MEZZALIRA, G. DA SILVEIRA, N. P. SCHAPOVAL, E. E. S. POHLMANN, A. R. GUTERRES, S. S. Physico-Chemical Characterization and In Vivo Evaluation of Indomethacin Ethyl Ester-Loaded Nanocapsules by PCS, TEM, SAXS, Interfacial Alkaline Hydrolysis and Antiedematogenic Activity. **Journal of Nanoscience and Nanotechnology**, v. 3154, p. 6, 2006.
- CUNHA JÚNIOR, A.; FIALHO, S.; Luciana Barbosa CARNEIRO, L.; ORÉFICE, F. Microemulsões como veículo de drogas para administração ocular tópica. **Arq Bras Oftalmol**, v.66, p.385-91, 2003.
- DE MARCHI, J. G. **Desenvolvimento e caracterização de suspensão de nanocápsulas de triclosane α -bisabolol para prevenção de infecção em feridas de queimaduras e sua incorporação em curativo biológico de hemi-celulose (Veloderm®)**. Dissertação de Mestrado, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, 2015.
- FIEL, L.; CONTRI, R.; BICA, J.; FIGUEIRÓ, F.; BATTASTINI, A. M.; GUTERRES, S.; POHLMANN, A. Labeling the oily core of nanocapsules and lipid-core nanocapsules with a triglyceride conjugated to a fluorescent dye as a

strategy to particle tracking in biological studies. **Nanoscale Research Letters**, v.9, p.233, 2014.

FILIFE, V.; HAWES, A.; JISKOOT, W. Critical Evaluation of Nanoparticle Tracking Analysis (NTA) by NanoSight for the Measurement of Nanoparticles and Protein Aggregates. **Pharmaceutical Research**, v. 27, n. 5, 2010.

FRANZ, T. Percutaneous Absorption. On the Relevance of in Vitro Data. *Journal of Investigative Dermatology*, v. 64, p. 190-195, 1975.

GULSEN, D.; CHAUHAN, A. Dispersion of microemulsion drops in HEMA hydrogel: a potential ophthalmic drug delivery vehicle. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 292, p. 95–117, 2005.

GULSEN, D.; CHAUHAN, A. Ophthalmic Drug Delivery through Contact Lenses. **Investigative Ophthalmology & Visual Science**, v. 45, n. 7, 2004.

GUPTA, H.; AQIL, M.; KHAR, R.; ALI, A.; BHATNAGAR, A.; MITTAL, G. Sparfloxacin-loaded PLGA nanoparticles for sustained ocular drug delivery. **Nanomedicine: Nanotechnology, Biology, and Medicine**, v. 6, p.324–333, 2010.

HEHL, M.; BECK, R.; LUTHARD, K.; GUTHO, R.; DREWELow, B. Improved penetration of aminoglycosides and fluoroquinolones into the aqueous humour of patients by means of Acuvue contact lenses. **European Journal Clinical Pharmacol.**, v. 55, p.317-323, 1999.

HIRATINI, H.; FUJIWARA, A.; TAMIYA, Y.; MIZUTANI, Y.; ALVAREZ-LORENZO, C. Ocular release of timolol from molecularly imprinted soft contact lenses. **Biomaterials**, v. 26, p.1293–1298, 2005.

HU, X.; HAO, L.; WANG, H.; YANG, X.; ZHANG, G.; WANG, G.; ZHANG, X. Hydrogel Contact Lens for Extended Delivery of Ophthalmic Drugs. **International Journal of Polymer Science**, v. 10, 2011.

JAGER, A.; STEFANI, V.; GUTERRES, S.; POHLMANN, A. Physico-chemical characterization of nanocapsule polymeric wall using fluorescent benzazole probes. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 338, p. 297–305, 2007.

JAIN, M. Drug delivery through soft contact lenses. **British Journal of Ophthalmology**, v. 72, p.150-154, 1988.

JÄRVINEN, K., T.; JÄRVINEN, T.; URTTI, A. Ocular absorption following topical delivery. **Advanced Drug Delivery**, v.16, p. 3-19, 1995.

JORNADA, D.; FIEL, L. BUENO, K.; GERENT, J.; PETZHOLD, C.; BECK, R.; GUTERRES, S.; POHLMANN, A. Lipid-core nanocapsules: mechanism of self-assembly, control of size and loading capacity. **Soft Matter**, v.8, p.646, 2012.

KAPOOR, Y.; CHAUHAN, A. Ophthalmic delivery of Cyclosporine A from Brij-97 microemulsion and surfactant-laden p-HEMA hydrogels. **International Journal of Pharmaceutics**, v.361, p. 222–229, 2008.

KAPOOR, Y.; THOMAS, J.; TAN, G.; JOHN, V.; CHAUHAN, A. Surfactant-laden soft contact lenses for extended delivery of ophthalmic drugs. **Biomaterials** v. 30, p. 867–878, 2009.

KARA JOSÉ, A.; CUNHA, K.; MALTA, J.; GOMES, A. C.; DE NOVELLI, F. Condições de adaptação e venda de lentes de contato em óticas do estado de São Paulo. **Arq. Bras. Oftalmol.**,v. 64, p. 429-435, 2001.

KARLGARD, C.; WONG, N.; JONES, L.; MORESOLI, C. In vitro uptake and release studies of ocular pharmaceutical agents by silicon-containing and p-HEMA hydrogel contact lens materials. **International Journal of Pharmaceutics**, v.257, p.141–151, 2003.

KATZER, T.; CHAVES, P.; BERNARD, A.; POHLMANN, A.; GUTERRES, S.; BECK, R. Castor oil and mineral oil nanoemulsion: development and compatibility with a soft contact lens. **Pharm Dev Technol**, v. 19, n.2, p.232–237, 2014.

KAUR, I. P.; GARG, A.; SINGLA, A. K.; AGGARWAL, D. Vesicular systems in ocular drug delivery: an overview. **International Journal of Pharmaceutics**, v.269, p. 1–14, 2004.

KAYSER, O.; A. LEMKE, A.; HERNÁNDEZ-TREJO, N. The Impact of Nanobiotechnology on the Development of New Drug Delivery System. **Current Pharmaceutical Biotechnology**, v. 6, p. 3-5, 2005.

KIM, J.; CONWAY, A.; CHAUHAN, A. Extended delivery of ophthalmic drugs by silicone hydrogel contact lenses. **Biomaterials**, v. 29, p. 2259-2269, 2008.

LE BOULAIS, C.; ACAR, L.; ZIA, H.; SADO, P.; NEEDHAM, T.; LEVERGE, R. Ophthalmic Drug Delivery Systems Recent Advances. **Progress in Retinal and Eye Research**,v. 17, n. 1, p. 33-58, 1998.

LEAL, F.; LIPENER, C.; CHALITA, M.; URAS, R. CAMPOS, M.; LIMA, A. L. Lente de contato de material híbrido em pacientes com ceratocone e astigmatismo miópico composto. **Arq. Bras. Oftalmol.**, v. 70, n. 2, p. 247-54, 2007.

LESHER, G.A., GUNDERSON, G.G..Continuous drug delivery through the use of disposable contact lenses. **Optometry Vision Science**. 70, 1012–1018, 1993.

LI, C. C.; ABRAHAMSON, M. KAPOOR, Y.; CHAUHAN, A. Timolol transport from microemulsions trapped in HEMA gels. **Journal of Colloid and Interface Science**,v. 315, p. 297–306, 2007.

LIPENER, C.; LEAL, F. Lentes de contato esclerais: experiência inicial no Setor de Lentes de Contato da Universidade Federal de São Paulo/Escola Paulista de Medicina. **Arq Bras Oftalmol.**, v. 67, n. 6, p. 935-8, 2004.

LUEPKE, N. P.; KEMPER, F. H. An alternative to the Draize test. **Food and Chemical Toxicology**, v. 23, p. 287-291, 1985.

MAGENHEIM, B.; BENITA, S. Nanoparticle characterization: a comprehensive physicochemical approach. **STP Pharma Sciences**, v.1, n.4, p. 221-241, 1991.

MAINARDES, R.; URBAN, M. C.; CINTO, P.; KHALIL, N.; CHAUD, M.; EVANGELISTA, R.; GREMIÃO, M. P. Colloidal Carriers for Ophthalmic Drug Delivery. **Current Drug Targets**, v. 6, p. 363-371, 2005.

MORA-HUERTAS, C.; FESSI, H.; ELAISSARI, A.; Polymer-based nanocapsules for drug delivery. **International Journal of Pharmaceutics**, v.385, p. 113–142, 2010.

OLIVEIRA, C.; VENTURINI, C.; DONIDA, B.; POLETTO, F.; GUTERRES, S.; POHLMANN, A. An algorithm to determine the mechanism of drug distribution in lipid-core nanocapsule formulations. **Soft Matter**, v.9, p. 1141 2013.

PENG, C.; SHLOMO, A.; MACKAY, E.; CARYN E. PLUMMER, C.; CHAUHAN, A. Drug Delivery by Contact Lens in Spontaneously Glaucomatous Dogs. **Current Eye Research**, v.37,n.3, p. 204–211, 2012.

POHLMANN, A.; FONSECA, F.; PAESE, K.; DETONI, C.; CORADINI, C.; BECK, R.; GUTERRES, S. Poly(ϵ -caprolactone) microcapsules and nanocapsules in drug delivery. **Expert Opin Drug Deliv.** v. 10, n. 5, p. 623-38, 2013.

RÉUS, M.; CARMIGNAN F.; SENNA, E. L.; MACHADO de CAMPOS, A. Nanopartículas Poliméricas na Administração Tópica Ocular de Fármacos. **Latin American Journal of Pharmacy**, v. 28, p. 125-32, 2009.

ROSA DOS SANTOS, J.; CARMEN ALVAREZ-LORENZO, C.; SILVA, M.; BALSÀ, L.; COUCEIRO, J.; TORRES-LABANDEIRA, J.; CONCHEIRO, A. Soft contact lenses functionalized with pendant cyclodextrins for controlled drug delivery. **Biomaterials**, v.30, p. 1348–1355, 2009.

RUBINSTEIN, M.P.; SUD, S. The use of hybrid lenses in management of the irregular cornea. **Contact Lens Anterior Eye**, v. 22, n. 3, p.87-90, 1999.

SAHOO, S.; DILNAWAZ, F.; KRISHNAKUMAR, S. Nanotechnology in ocular drug delivery. **Drug Discovery Today**, v. 13, 2008.

SCHAFFAZICK, S. R.; GUTERRES, S. S.; FREITAS, L. L.; POHLMANN, A. R. Caracterização e estabilidade físico-química de sistemas poliméricos nanoparticulados para administração de fármacos. **Química Nova**, v. 26, p. 726-737, 2003.

SOPPIMATH, K.; AMINABHAVIA, T. M.; KULKARNI, A. R.; RUDZINSKI, W. E. Biodegradable polymeric nanoparticles as drug delivery devices. **Journal of Controlled Release**, v. 70, p. 1–20, 2001.

VENTURINI, C.; JÄGER, E.; OLIVEIRA, C.; Andressa BERNARDI, A.; BATTASTINI, A.; S. GUTERRES, S.; POHLMANN, A. Formulation of lipid core nanocapsules. **Colloids and Surfaces: A: Physicochem. Eng. Aspects**, v. 375, p. 200–208, 2011.

VIDOTTI, V.; KAMEGASAWA, A.; Perfil dos alunos usuários de lentes de contato do curso de Medicina da Universidade Estadual Paulista - UNESP - Botucatu. **Arq Bras Oftalmol.**, v. 69, n. 2, p.197-201, 2006.

WASHINGTON, C. Drug release from microdisperse systems: a critical review. **International Journal of Pharmaceutics**, v.58, p. 1-12, 1990.

WILSON, C. Topical drug delivery in the eye. **Experimental Eye Research**, v. 78, p. 737–743, 2004.

XINMING, L.; YINGDE, C.; LLOYD, A.; Sergey V. MIKHALOVSKY, S.; SANDEMAN, S.; HOWEL, C.; LIEWEN, L. Polymeric hydrogels for novel contact lens-based ophthalmic drug delivery systems: A review. **Contact Lens & Anterior Eye**, v. 31, p. 57–64, 2008.

XU, J.; LI, X.; SUN, F. Cyclodextrin-containing hydrogels for contact lenses as a platform for drug incorporation and release. **Acta Biomaterialia**, v. 6, p. 486–493, 2010.