

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS DE RIBEIRÃO PRETO

Avaliação do potencial da associação de dendrímeros e iontoforese para
a administração ocular de fármacos

Tese de Doutorado apresentada ao Programa de
Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas para
obtenção do Título de Doutor em Ciências

Área de Concentração: Medicamentos e
Cosméticos

Orientado: Joel Gonçalves de Souza
Orientadora: Profa. Dra. Renata Fonseca Vianna
Lopez

Versão corrigida da Tese de Doutorado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas em 22/09/2014. A versão original encontra-se disponível na Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto/USP.

Ribeirão Preto
2014

RESUMO

SOUZA, J.G. **Avaliação do potencial da associação de dendrímeros e iontoforese para a administração ocular de fármacos.** 2014. 137f. Tese (Doutorado). Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto – Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2014.

A administração tópica de colírios é a maneira mais conveniente de se tratar doenças oculares. O grande desafio para a tecnologia farmacêutica é garantir que o fármaco administrado nessa forma farmacêutica chegue ao local de ação em concentrações adequadas, com efeitos adversos reduzidos, tempo de ação prolongado e dose única. Para tanto, o desenvolvimento de sistemas de liberação e de estratégias adequadas de administração tornam-se necessários. Assim, o objetivo deste trabalho foi avaliar a influência da iontoforese na penetração ocular de dendrímeros de poliamidoamina (PAMAM) de geração 4, com diferentes grupos superficiais (PAMAM G4, catiônico e PAMAM G3.5, aniônico), preparar complexos desses dendrímeros com um anti-inflamatório modelo, a dexametasona (Dexa), e avaliar a influência da associação de dendrímeros e iontoforese na penetração corneal da Dexa em modelos *ex vivo* e *in vivo*. Complexos Dexa-PAMAM foram obtidos e caracterizados por espectroscopia de infravermelho e ressonância magnética nuclear (H^1 -RMN, ^{13}C -RMN e DOSY), espalhamento dinâmico de luz e espectroscopia UV/vis para avaliar a formação dos complexos, seu tamanho e potencial zeta, além de alterações na solubilidade da Dexa. A velocidade de liberação da Dexa dos complexos foi verificada por estudos de liberação *in vitro* utilizando membrana sintética. A penetração e distribuição dos PAMAMs na córnea e sua influência na penetração da Dexa foi avaliada *ex vivo* utilizando córnea de porco, microscopia confocal de varredura a laser (MCVL) e cromatografia de ultra performance aliada a um detector de massas para quantificação do fármaco permeado. A citotoxicidade dos PAMAMs foi avaliada em cultura de células epiteliais da retina e células epiteliais da córnea. Por fim, verificou-se *in vivo* a influência da iontoforese e dos PAMAMs sobre a quantidade de Dexa no humor aquoso de olhos de coelhos. Os estudos de caracterização indicaram que a Dexa foi incorporada aos PAMAMs e que esses complexos apresentaram cerca de 50 nm de tamanho médio pela técnica de NTA, com a presença de partículas pequenas e agregadas quando dispersos em meio fisiológico e potencial zeta de + 6,4 mV e -18,5 mV para Dexa-PAMAM G4 e Dexa-PAMAM G3.5, respectivamente. A solubilidade aparente da Dexa aumentou 3,9 e 10,3 vezes nos complexos com PAMAM G4 e PAMAM G3.5, respectivamente. O PAMAM G3.5 e PAMAM G4 diminuíram 82 e 1,7 vezes, respectivamente, o coeficiente de difusão da Dexa. Os estudos *ex vivo* indicaram que a iontoforese foi capaz de direcionar os dendrímeros para dentro da córnea, além de aumentar 2,9, 5,6 e 3,0 vezes a quantidade de Dexa permeada a partir das formulações que continham Dexa livre, Dexa-PAMAM G4 e Dexa-PAMAM G3.5, respectivamente. Aumentou também a quantidade de Dexa retida na córnea em aproximadamente 2 vezes para todas as formulações. Os experimentos de citotoxicidade evidenciaram a maior toxicidade do PAMAM G4 e sua dependência da concentração e tempo de incubação. Por fim, os experimentos *in vivo* mostraram que a iontoforese aumentou a concentração de Dexa no humor aquoso cerca de 2, 2,5 e 6,6 para a Dexa livre, Dexa-PAMAM G4 e Dexa-PAMAM G3.5, respectivamente. Portanto, a associação de dendrímeros PAMAM com a iontoforese representa uma estratégia promissora para a administração tópica direcionada e sustentada de fármacos na córnea.

Palavras-chave: dendrímero PAMAM; iontoforese; administração ocular tópica, dexametasona, córnea, microscopia confocal.

1. INTRODUÇÃO

O tratamento tópico de doenças oculares representa um grande desafio para as ciências farmacêuticas. Apesar da aplicação tópica ser a via de administração preferida para o tratamento dessas doenças, devido principalmente à facilidade de aplicação e adesão do paciente, ela é empregada na maioria das vezes somente para o tratamento de desordens no segmento anterior do olho (LEE; ROBINSON, 1986). A maior parte dos fármacos aplicados topicamente é drenada do olho por meio de vários mecanismos, como a lacrimação, a diluição do fármaco pela lágrima e a renovação da lágrima, resultando numa baixa biodisponibilidade do fármaco (GAUDANA *et al.*, 2009). Além disso, a própria estrutura do epitélio da córnea restringe a penetração de fármacos quando se realiza a aplicação tópica (LEBOURLAIS *et al.*, 1998). Devido a estes fatores, menos de 5% da dose administrada é absorvida pelo olho. Isso resulta na administração frequente de quantidades elevadas de fármacos, levando a efeitos colaterais sistêmicos e diminuindo a adesão do paciente ao tratamento (DUVVURI *et al.*, 2003).

O tratamento de infecções que atingem o segmento posterior do olho é ainda mais complexo. As barreiras anatômicas e fisiológicas do olho dificultam a chegada de fármacos administrados topicamente neste segmento, principalmente na retina e coróide (GAUDANA *et al.*, 2009). Sendo assim, a administração sistêmica, e não tópica, de fármacos desempenha um importante papel no tratamento de doenças que afetam o segmento posterior do olho. Uma grande desvantagem associada à administração sistêmica, no entanto, é que apenas de 1 a 2% da dose de fármaco administrada atinge a cavidade vítrea. Para diminuir este problema, a administração de injeções intra-vítreas é uma estratégia utilizada. No entanto, essa via de administração está associada a várias complicações, como descolamento da retina, endoftalmites e hemorragia intra-vítrea. Além disso, os pacientes submetidos a este tipo de tratamento precisam de um monitoramento contínuo após aplicação do fármaco (AUSAYAKHUN *et al.*, 2005). Assim, o desenvolvimento de formulações ou sistemas de liberação adequados, que contraponham a necessidade de altas dosagens e repetidas administrações, é o grande desafio da atualidade para o tratamento de doenças oculares.

Vários sistemas de liberação têm sido empregados com intuito de aumentar a biodisponibilidade de fármacos administrados topicamente. Esses sistemas podem

ser classificados em diferentes categorias, dentre eles os sistemas lipídicos e poliméricos. Os sistemas lipídicos compreendem as microemulsões, nanoemulsões, lipossomas e nanopartículas lipídicas sólidas. Os sistemas poliméricos abrangem os hidrogéis, lentes de contato, nanopartículas poliméricas e dendrímeros (SOUZA *et al.*, 2013).

A incorporação de fármacos em sistemas dispersos na escala nanométrica oferece várias vantagens, a começar pela ausência de efeitos que atrapalhem a visão devido à menor dimensão dos sistemas de liberação. Além disso, o sistema de liberação pode conferir proteção contra enzimas metabólicas, como peptidases e nucleases, aumento no tempo de permanência na superfície ocular e nos tecidos intra-oculares e uma liberação prolongada do fármaco, diminuindo a necessidade de repetidas instilações ou injeções. Por fim, o emprego de sistemas de liberação que façam com que a ação do fármaco seja mais direcionada a determinado sítio alvo possibilita a redução de efeitos colaterais sistêmicos e a diminuição da dose necessária para determinado fim terapêutico (VANDERVOORT; LUDWIG, 2007).

Embora existam na literatura estudos de aplicação de dendrímeros como sistemas de liberação tópica de fármacos, não foram realizados até o momento estudos da associação de dendrímeros e métodos físicos, como a iontoforese, para investigar o efeito dessa associação sobre a permeação intra-ocular de fármacos.

Os dendrímeros de poliamidoamino (PAMAM) apresentam interesse como sistemas de liberação de fármacos. Sua arquitetura possibilita a interação com fármacos muito ou pouco solúveis em água e a alta densidade de cargas superficiais, devido à presença dos múltiplos grupos ionizáveis nas suas terminações, confere a eles diferentes propriedades de superfície. O uso de dendrímeros como carreadores de fármacos para a administração ocular tem levado a um aumento do tempo de residência da formulação aplicada topicamente, evitando, portanto, que o fármaco seja drenado rapidamente da superfície ocular e sustentando sua liberação (VANDERVOORT; LUDWIG, 2007). No entanto, como são macromoléculas, acredita-se que apresentem dificuldade de permear a córnea ou a retina por difusão passiva após a administração tópica, podendo não proporcionar, nesses casos, um aumento significativo da quantidade de fármaco capaz de atingir os segmentos mais internos do olho. A aplicação de métodos físicos, como a iontoforese, pode auxiliar no aumento da penetração dessas

nanoestruturas através das membranas mais impermeáveis do olho (córnea e retina), aumentando a quantidade de fármaco que elas carregam.

Há vários estudos demonstrando o emprego da iontoforese na liberação ocular de fármacos, evidenciando que a iontoforese foi capaz de aumentar a liberação ocular de fármacos tanto no segmento anterior como no posterior (BEHAR-COHEN *et al.*, 1997; ELJARRAT-BINSTOCK *et al.*, 2008; GRATIERI *et al.*, 2010). No entanto, a influência da iontoforese na penetração ocular de dendrímeros ainda não foi estudada.

Como os dendrímeros podem ser dispersos em meio aquoso e ainda apresentar cargas dependendo de seus grupos funcionais e do pH da formulação em que são incorporados, eles podem penetrar na córnea com o auxílio da iontoforese e, desta forma, funcionar como sistemas de liberação direcionados do fármaco neles incorporados. Ou seja, se o dendrímero for capaz de entrar na córnea, poderá liberar o fármaco nele encapsulado no interior deste tecido, sustentando e direcionando sua liberação. Sendo assim, no presente trabalho investigou-se a influência da iontoforese na penetração corneal de dendrímeros. Para tanto, escolheu-se a dexametasona (Dexa) como fármaco modelo para ser complexada com os dendrímeros. A Dexa penetra bem através da córnea, atingindo a câmara anterior do olho, mas deve ser aplicada com frequência para manter a concentração desejada no tratamento de, por exemplo, uveíte ativa neste local. No caso de uveíte anterior grave, injeções subconjuntivais são aplicadas com frequência (TAYLOR *et al.*, 2010). Quando se trata da uveíte no segmento posterior do olho, a injeção de Dexa no humor vítreo é o tratamento de escolha. No entanto, como este fármaco permanece no olho em níveis terapêuticos durante um curto período, especialmente em um olho vitrectomizado (CHALAM; MALKANI; SHAH, 2003; GAN *et al.*, 2005), o resultado são injeções intra-vítreas frequentes. Portanto, o desenvolvimento de formulações tópicas que contenham dendrímeros como sistemas carreadores da Dexa pode auxiliar na liberação sustentada deste fármaco, evitando aplicações frequentes. A aplicação da iontoforese associada a esses nanocarreadores pode resultar em um aumento da penetração tanto do dendrímero quanto do fármaco que ele carrega nos segmentos mais internos do olho, fazendo com que esses sistemas fiquem retidos nos tecidos oculares por um período prolongado. Desta forma, neste trabalho, prepararam-se e caracterizaram-se complexos Dexa/dendrímero a partir de diferentes dendrímeros, um catiônico

(PAMAM G4) e outro aniônico (PAMAM G3.5). Além disso, realizaram-se estudos de permeação corneal passiva e iontoforética da Dexa a partir dos complexos desenvolvidos em modelos de córnea *ex vivo* e *in vivo*.

6. CONCLUSÃO

Foram obtidos complexos da Dexa com os dendrímeros PAMAM G4 e PAMAM G3.5. Quando dispersos em tampão isosmótico esses complexos apresentaram partículas de 5 nm movendo-se rapidamente no meio, com formação dinâmica de grandes agregados, variando de 5 a 100 nm. O tamanho médio das partículas dos complexos foi semelhante ao dos PAMAMs livres, de aproximadamente 45 nm para o Dexa-PAMAM G4 e 53 nm para o Dexa PAMAM G3.5, com potencial zeta de +6,4 mV e -18,5 mV para o complexo com o PAMAM G4 e G3.5, respectivamente. Os PAMAMs aumentaram a solubilidade aparente da Dexa em água e esse efeito foi dependente da estrutura dos dendrímeros. Os estudos de liberação *in vitro* demonstraram que o PAMAM G3.5 diminuiu o coeficiente de difusão da Dexa cerca de 48 vezes em relação ao PAMAM G4 e 82 vezes em relação a Dexa livre. A iontoforese propiciou a penetração de ambos PAMAMs na córnea e o aumento no tempo de aplicação resultou no aumento da profundidade de penetração dos dendrímeros. O complexo Dexa-PAMAM G3.5 não alterou a velocidade de permeação da Dexa em relação à Dexa na forma livre, embora a aplicação iontoforética desse complexo tenha dobrado a quantidade de fármaco retido na córnea. A iontoforese aumentou a permeação do fármaco através da córnea 2,9, 5,6 e 3,0 vezes para a Dexa livre, complexada com PAMAM G4 e complexada com PAMAM G3.5, respectivamente. Após 3 h de experimento, não foram observadas diferenças entre a quantidade de Dexa permeada por iontoforese catódica e anódica a partir do complexo Dexa-PAMAM G3.5. O complexo Dexa-PAMAM G4 aumentou a permeação da Dexa cerca de 2,2 e 4,3 vezes após aplicação passiva e iontoforética, respectivamente, em relação ao fármaco na forma livre. Além disso, houve um aumento de 3 vezes na retenção corneal da Dexa devido a aplicação iontoforética desse complexo comparado à iontoforese da Dexa livre. Os experimentos de citotoxicidade evidenciaram que o PAMAM G3.5 apresentou baixa toxicidade e que o PAMAM G4 apresentou toxicidade dependente da concentração e tempo de incubação. Por fim, os experimentos *in vivo* evidenciaram que a iontoforese aumentou a concentração de Dexa no humor aquoso cerca de 2, 2,5 e 6,6 para a Dexa na forma livre, Dexa-PAMAM G4 e Dexa-PAMAM G3.5, respectivamente, em relação à aplicação passiva. Desta forma, a concentração do fármaco no humor aquoso foi cerca de 2,6 vezes maior para o

complexo Dexa-PAMAM G3.5 comparado ao fármaco na forma livre e ao complexo Dexa-PAMAM G4. Portanto, a associação de dendrímeros PAMAM com a iontoforese representa uma estratégia promissora para o tratamento tópico de doenças inflamatórias oculares.

7. REFERÊNCIAS

ABELSON, M.; FOSTER, C.S.; GUPTA, G. Diagnosing and managing anterior uveitis. **Rev. Ophthalmol.**, v. 9, p. 110–114, 2002.

ACIONT. Visulex® System. 2008. Disponível em: <http://www.aciont.com/technologies/visulex>>. Acesso em: 25 junho 2013.

ANANTHULA, H.K.; VAISHYA, R.D.; BAROT, M.; MITRA, A.K. Duane's Ophthalmology. In: Tasman W, Jaeger EA, editors. **Bioavailability**. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2009.

ANTONI, P.; HED, Y.; NORDBERG, A.; NYSTRÖM, D.; VON HOLST, H.; HULT, A.; MALKOCH, M. Bifunctional dendrimers: from robust synthesis and accelerated one-pot postfunctionalization strategy to potential applications. **Angew. Chem. Int. Ed. Engl.**, v. 48, p. 2126–2130, 2009.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA). Resolução RE nº 899, de 29/05/2003. Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/legis/resol/2003/re/899-03.htm>>.

ANTONI, P.; HED, Y.; NORDBERG, A.; NYSTRÖM, D.; VON HOLST, H.; HULT, A.; MALKOCH, M. Bifunctional dendrimers: from robust synthesis and accelerated one-pot postfunctionalization strategy to potential applications. **Angew. Chem. Int. Ed. Engl.**, v. 48, p. 2126–2130, 2009.

AUSAYAKHUN, S.; YUVAVES, P.; NGAMTIPHAKOM, S.; PRASITSILP. J. Treatment of cytomegalovirus retinitis in AIDS patients with intravitreal ganciclovir. **J. Med. Assoc. Thai.**, v. 88, (Suppl 9):S15– S20, 2005.

BARAR, J.; ASADI, M.; MORTAZAVI-TABATABAEI, S.A.; OMIDI, Y. Ocular Drug Delivery; Impact of in vitro Cell Culture Models. **J. Ophthalmic Vis. Res.**, v. 4, p. 238-252, 2009.

BARZA, M. Transscleral iontophoresis of cefazolin, cicarcillin, and gentamicin in the rabbit. **Ophthalmology**, v. 93, p. 133-139, 1986.

BARZA, M.; PECKMAN, C.; BAUM, J. Transscleral iontophoresis as an adjunctive treatment for experimental endophthalmitis. **Archives of Ophthalmology**, v. 105, p. 1418–1420, 1987.

BEHAR-COHEN, F.F.; EL AOUNI, A.; GAUTIER, S.; DAVID, G.; DAVIS, J.; CHAPON, P.; PAREL, J.M. Transscleral Coulomb-controlled iontophoresis of methylprednisolone into the rabbit eye: influence of duration of treatment, current intensity and drug concentration on ocular tissue and fluid levels. **Exp. Eye Res.**, v. 74, p. 51–59, 2002.

BEHAR-COHEN, F.F.; PAREL, J.M.; POULIQUEN, Y.; THILLAYE-GOLDENBERG, B.; GOUREAU, O.; HEYDOLPH, S.; COURTOIS, Y.; DE KOZAK, Y. Iontophoresis of dexamethasone in the treatment of endotoxin-induced-uveitis in rats. **Exp. Eye Res.**, v. 65, p. 533–545, 1997.

BERGAMINI, G. Dexametasona: interação com ácidos carboxílicos aromáticos no estado sólido. Porto Alegre, 2008 (Dissertação de mestrado). Faculdade de Farmácia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

BERNE, B.; PECORA, R. **Dynamic light scattering with applications to chemistry, biology, and physics**. Mineola: Dover Pubns, 2000.

BORA, N.S.; KAPLAN, H.J. Intraocular diseases-anterior uveitis. **Chem. Immunol. Allergy**, v. 92, p. 213–220, 2007.

BOWMAN, L.M.; SI, E.; PANG, J.; ARCHIBALD, R.; FRIEDLAENDER, M. Development of a topic polymeric mucoadhesive ocular delivery system for azithromycin. **J. Ocul. Pharm. Ther.**, v. 25, p. 133-139, 2009.

BROTHERS, H.M.; PIEHLER, L.T.; TOMALIA, D.A. Slab-gel and capillary electrophoretic characterization of polyamidoamine dendrimers. **J. Chromatogr. A**, v. 814, p. 233-246, 1998.

*BRUKER. A Tutorial for TopSpin Version 1.3; DOSY and Diffusion by NMR (2002-2*006). Disponível em: <http://www2.chem.uic.edu/nmr/downloads/dosy_ts13.pdf>. Acesso em: 28 junho 2014.

CAFARO, T.A.; ORTIZ, S.G.; MALDONADO, C.; ESPÓSITO, F.A.; CROXATTO, J.O.; BERRA, A.; ALE, O.L.; TORREALDAY, J.I.; URRETS-ZAVALÍA, F.A.; URRETS-ZAVALÍA, J.A.; SERRA, H.M. The cornea of Guinea pig: structural and functional studies. **Vet. Ophthalmol.**, v. 12, p. 234-241, 2009.

CHALAM, K.V.; MALKANI, S.; SHAH, V.A. Intravitreal dexamethasone effectively reduces postoperative inflammation after vitreoretinal surgery. **Ophthalmic Surg Lasers Imaging**, v. 34, p. 188–192, 2003.

CHAUHAN A.S.; SRIDEVI, S.; CHALASANI, K.B.; JAIN, A.K.; JAIN, S.K.; JAIN, N.K.; DIWAN, P.V. Dendrimer-mediated transdermal delivery: enhanced bioavailability of indomethacin. **J. Control. Release**, v. 90, p. 335-343, 2003.

CHENG, Y.Y.; ZHAO, L.B.; LI, Y.W.; XU, T.W. Design of biocompatible dendrimers for cancer diagnosis and therapy: current status and future perspectives. *Chem. Soc. Rev.*, v. 40, p. 2673-2703, 2011.

CHOLKAR, K.; PATEL, S.P.; VADLAPUDI, A.D.; MITRA, A.K. Novel Strategies for Anterior Segment Ocular Drug Delivery. **J. Ocul. Pharmacol. Ther.**, v. 29, p. 106-123, 2013.

CHOPRA, P.; HAO, J.; LI, S.K. Sustained release micellar carrier systems for iontophoretic transport of dexamethasone across human sclera. **J. Control. Release**, v. 160, p. 96–104, 2012.

COHEN, A.E.; ASSANG, C.; PATANE, M.A.; FROM, S.; KORENFELD, M.; AVION STUDY INVESTIGATORS. Evaluation of dexamethasone phosphate delivered by ocular iontophoresis for treating noninfectious anterior uveitis. **Ophthalmology**, v. 119, p. 66-73, 2012.

DAI, H.; NAVATH, R.S.; BALAKRISHNAN, B.; GURU, B.R.; MISHRA, M.K.; ROMERO, R.; KANNAN, R.M.; KANNAN, S. Intrinsic targeting of inflammatory cells in the brain by polyamidoamine dendrimers upon subarachnoid administration. **Nanomedicine (Lond)**, v. 9, p. 1317 – 1329, 2010.

DAYLE, H.; GEROSKI, H.F. Edelhauser. Drug Delivery for Posterior Segment Eye Disease. **Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.**, v. 4, p. 961–964, 2000.

DEL AMO, E.M.; URTTI, A. Current and future ophthalmic drug delivery systems A shift to the posterior segment. **Drug Discovery Today**, v.13, p. 135-143, 2008.

D'EMANUELE, A.; JEVPRASESPHANT, R.; PENNY, J.; ATTWOOD, D. The use of a dendrimer–propranolol prodrug to bypass efflux transporters and enhance oral bioavailability. **J. Control. Release**, v. 95, p. 447–453, 2004.

DESCHENES, J.; MURRAY, P.I.; RAO, N.A.; NUSSENBLATT, R.B. International Uveitis Study Group: International Uveitis Study Group (IUSG) clinical classification of uveitis. **Ocul. Immunol. Inflamm.**, v. 16, p. 1–2, 2008.

DEVARAKONDA, B.; HILL, R.A.; VILLIERS, M.M. The effect of PAMAM dendrimer generation size and surface functional group on the aqueous solubility of nifedipine. **Int. J. Pharmaceutics**, v. 284, p. 133–140, 2004.

DEY, S.; ANAND, B.S.; PATEL, J.; MITRA, A.K. Transporters/receptors in the anterior chamber: pathways to explore ocular drug delivery strategies. **Expert Opin. Biol. Ther.**, v. 3, p. 23–44, 2003.

DUTET, J.; DELGADO-CHARRO, M.B. In vivo transungual iontophoresis: effect of DC current application on ionic transport and on transonychial water loss. **J. Control. Release**, v. 140, p. 117-125 2009.

DUVVURI, S.; MAJUMDAR, S.; MITRA, A.K. Drug delivery to the retina: challenges and opportunities. **Expert Opin. Biol. Ther.**, v. 3, p. 45–56, 2003.

Dynamic Light Scattering. Disponível em: <<http://www.malvern.com>>. Acesso em: 18 Fevereiro 2014.

ELJARRAT-BINSTOCK, E.; ORUCOV, F.; ALDOUBY, Y.; FRUCHT-PERY, J.; DOMB, A.J. Charged nanoparticles delivery to the eye using hydrogel iontophoresis. **J. Control. Release**, v. 126, p. 156–561, 2008.

ELJARRAT-BINSTOCK, E.; RAISKUP, F.; FRUCHT-PERY, J.; DOMB, A.J. Transcorneal and transscleral iontophoresis of dexamethasone phosphate using drug loaded hydrogel. **J. Control. Release**, v. 106, p. 386-90, 2005.

EL-SAYED, M.; RHODES, C.A.; GINSKI, M.; GHANDEHARI, H. Transport mechanism(s) of poly (amido amine) dendrimers across Caco-2 cell monolayers. **Int. J. Pharm.**, v. 265, p. 151–157, 2003.

ESFAND, R.; TOMALIA, D. A. Poly (amidoamine) (PAMAM) dendrimers: from biomimicry to drug delivery and biomedical applications. **Drug Discov. Today**, v.6, p. 427–436, 2001.

FILIFE, V.; HAWE, A.; JISKOOT, W. Critical evaluation of Nanoparticle Tracking Analysis (NTA) by NanoSight for the measurement of nanoparticles and protein aggregates. **Pharm. Res.**, v. 27, p. 796-810, 2010.

FISCHER, G.A. Iontophoretic drug delivery using the IOMED Phoresor system. **Expert Opin. Drug Deliv.**, v. 2, n. 2, p.391-403, 2005.

FRUCHT-PERY, J. Iontophoresis-gentamicin delivery into the rabbit cornea, using a hydrogel delivery probe. **Exp. Eye Res.**, v. 78, p. 745–749, 2004.

GAN, I.M.; UGAHARY, L.C.; VAN DISSEL, J.T.; FERON, E.; PEPPERKAMP, E.; VECKENEER, M.; MULDER, P.G.; PLATENKAMP, G.J.; VAN MEURS, J.C. Intravitreal dexamethasone as adjuvant in the treatment of postoperative endophthalmitis: a prospective randomized trial. **Graefes Arch Clin. Exp. Ophthalmol.**, v. 243, p. 1200–1205, 2005.

GARDIKIS, K.; HATZIANTONIOU, S.; VIRAS, K.; WAGNER, M.; DEMETZOS, C. A DSC and Raman spectroscopy study on the effect of PAMAM dendrimer on DPPC model lipid membranes, **Int. J. Pharm.**, v. 318, p. 118-123, 2006.

GAUDANA, R.; ANANTHULA, H.K.; PARENKY, A.; MITRA, A.K. Ocular Drug Delivery. **The AAPS Journal**, v. 12, p. 348-360, 2010.

GAUDANA, R.; JWALA, J.; BODDU, S.H.S.; MITRA, A.K. Recent Perspectives in Ocular Drug Delivery. **Pharm. Research**, v. 26, p. 1197-1216, 2009.

GOLDBERG, D.S.; GHANDEHARI, H.; SWAAN, P.W. Cellular entry of G3.5 poly (amidoamine) dendrimers by clathrin- and dynamin-dependent endocytosis promotes tight junctional opening in intestinal epithelia. **Pharm. Res.**, v. 27, p. 1547–1557, 2010.

GRATIERI, T. Sistemas de liberação ocular contendo fluconazol: obtenção, caracterização e liberação passiva e iontoforética *in vitro* e *in vivo*. Ribeirão Preto: (Tese de doutorado) Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto, 2009.

GRATIERI, T.; GELFUSO, G.M.; LOPEZ, R.F. Medição do futuro: iontoforese facilita entrada de fármaco no organismo. **Rev. Ciência Hoje**, v. 259, p. 20-25, 2009.

GRATIERI, T.; GELFUSO, G.M.; THOMAZINI, J.A.; LOPEZ, R.F. Excised porcine cornea integrity evaluation in an *in vitro* model of iontophoretic ocular research. **Ophthalmic Res.**, v. 43, p. 208-216, 2010.

GRATIERI, T.; GELFUSO, G.M.; DE FREITAS, O.; ROCHA, E.M.; LOPEZ, R.F. Enhancing and sustaining the topical ocular delivery of fluconazole using chitosan solution and poloxamer/chitosan *in situ* forming gel. **Eur. J. Pharm. Biopharm.**, v. 79, p. 320-327, 2011.

GRITZ, D.C.; WONG, I.G. Incidence and prevalence of uveitis in Northern California: the Northern California Epidemiology of Uveitis Study. **Ophthalmology**, v. 111, p. 491–500, 2004.

HAMALAINEN, K.M.; KANANEN, K.; AURIOLA, S.; KONTTURI, K.; URTTI, A. Characterization of paracellular and aqueous penetration routes in cornea, conjunctiva, and sclera. **Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.**, v. 38, p. 627-634, 1997a.

HÄMÄLÄINEN, K.M.; KONTTURI, K.; AURIOLA, S.; MURTO MÄKI, L.; URTTI, A. Estimation of pore size and pore density of biomembranes from permeability measurements of polyethylene glycols using an effusion-like approach. **J. Control. Release**, v. 49, p. 97-104, 1997b.

HAO, J.; LI, S.K.; LIU, C.Y.; KAO, W.W. Electrically assisted delivery of macromolecules into the corneal epithelium. **Exp. Eye Res.**, v. 89, p. 934-941, 2009.

HIGUCHI, W.I. Analysis of data on medicament release from ointments. **J. Pharm. Sci.**, v. 51, p. 802–804, 1962.

HUANG, A.J.; TSENG, S.C.; KENYON, K.R. Paracellular permeability of corneal and conjunctival epithelia. **Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.**, v. 30, p. 684-689, 1989.

HUANG, H.S.; SCHOENWALD, R.D.; LACH, J.L. Corneal penetration behavior of beta-blocking agents II: Assessment of barrier contributions. **J. Pharm. Sci.**, v. 72, p.1272-1279, 1983.

HUGHES, L.; MAURICE, D.M. A fresh look at iontophoresis. **Arch Ophthalmol.**, v. 102, p. 1825–1829, 1984.

IDREES, F.; VAIDEANU, D.; FRASER, S.; SOWDEN, J.; KHAW, P. A review of anterior segment dysgeneses. **Survey of Ophthalmol.**, v. 51, p. 213–231, 2006.

JEVPRASESPHANT, R.; PENNY, J.; ATTWOOD, D.; D'EMANUELE, A. Transport of dendrimer nanocarriers through epithelial cells via the transcellular route. **J. Control. Release**, v. 97, p. 259–267, 2004.

JEVPRASESPHANT, R.; PENNY, J.; ATTWOOD, D.; MCKEOWN, N.B.; D'EMANUELE, A. Engineering of dendrimer surfaces to enhance transepithelial transport and reduce cytotoxicity. **Pharm. Res.**, v. 20, p.1543-50, 2003.

KALIA, Y.N.; NAIK, A.; GARRISON, J.; GUY, R.H. Iontophoretic drug delivery. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v. 56, p. 619–658, 2004.

KAMINSKAS, L.M.; BOYD, B.J.; PORTER, C.J. Dendrimer pharmacokinetics: the effect of size, structure and surface characteristics on ADME properties. **Nanomedicine (Lond)**, v. 6, p. 1063–1084, 2011.

KHANDARE, J.; KOLHE, P.; PILLAI, O.; KANNAN, S.; LIEH-LAI, M.; KANNAN, R.M. Synthesis, cellular transport, and activity of polyamidoamine dendrimer-methylprednisolone conjugates. **Bioconjug. Chem.**, v. 16, p. 330–337, 2005.

KHOURI, S.; TAM, K.C. Complexation between α -cyclodextrin and PEGylated-PAMAM dendrimers at low and high pH values. **Langmuir**, v. 26, p. 17969–17974, 2010.

KITCHENS, K.M.; KOLHATKAR, R.B.; SWAAN, P.W.; GHANDEHARI, H. Endocytosis inhibitors prevent poly (amido amine) dendrimer internalization and permeability across Caco-2 cells. **Mol. Pharm.**, v. 5, p. 364–369, 2008.

KITCHENS, K.M.; KOLHATKAR, R.B.; SWAAN, P.W.; EDDINGTON, N.D.; GHANDEHARI, H. Transport of poly (amido amine) dendrimers across Caco-2 cell monolayers: influence of size, charge and fluorescent labeling. **Pharm. Res.**, v. 23, p. 2818–2826, 2006.

KLAJNERT, B.; STANISŁAWSKA, L.; BRYCZEWSKA, M.; PAŁECZ, B. Interactions between PAMAM dendrimers and bovine serum albumin. **Biochim Biophys Acta**, v. 1648, p. 115–126, 2003.

KOLHATKAR, R.B.; SWAAN, P.W.; GHANDEHARI, H. Potential oral delivery of 7-ethyl-10-hydroxy-camptothecin (SN-38) using poly (amido amine) dendrimers. **Pharm. Res.**, v. 25, p. 1723–1729, 2008.

KOLHE, P.; MISRA, E.; KANNAN, R.M.; KANNAN, S.; LIEH-LAI, M. Drug complexation, in vitro release and cellular entry of dendrimers and hyperbranched polymers. **Int. J. Pharm.**, v. 259, p. 143–160, 2003.

KURTOGLU, Y.E.; NAVATH, R.S.; WANG, B.; KANNAN, S.; ROMERO, R.; KANNAN, R.M. Poly(amidoamine) dendrimer-drug conjugates with disulfide linkages for intracellular drug delivery. **Biomaterials**, v. 30, p. 2112–2121, 2009.

LAM, T.T.; EDWARD, D.P.; ZHU, X.A.; TSO, M.O. Transscleral iontophoresis of dexamethasone. **Arch Ophthalmol.**, v. 107, p. 1368–1371, 1989.

LE-BOURLAIS, C.L.; ACAR, L.; ZIA, H.; SADO, P.A.; NEEDHAM, T.; LEVERGE., R. Ophthalmic drug delivery systems recent advances. **Prog. Retin. Eye Res.**, v. 17, p. 33–58, 1998.

LE QUELLEC, A.; DUPIN, S.; GENISSEL, P.; SAIVIN, S.; MARCHAND, B.; HOUIN, G. Microdialysis probes calibration: gradient and tissue dependent changes in no net flux and reverse dialysis methods. **J. Pharmacol. Toxicol. Methods**, v.33, p. 11-16, 1995.

LEE, V.H.L.; CARSON, L.W.; TAKEMOTO, K.A. Macromolecular drug absorption in the albino rabbit eye, **Int. J. Pharm.**, v. 29, p. 43-51, 1986.

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

LI, S.K.; LIDDELL, M.R.; WEN, H. Effective electrophoretic mobilities and charges of anti-VEGF proteins determined by capillary zone electrophoresis. **J. Pharm. Biomed. Anal.**, v. 55, p. 603–607, 2011.

LI, S.K.; JEONG, E.K.; HASTINGS, M.S. Magnetic resonance imaging study of current and ion delivery into the eye during transscleral and transcorneal iontophoresis. **Invest Ophthalmol. Vis. Sci.**, v. 45, p. 1224–1231, 2004.

LIU, M.; FRÉCHET, J.M. Designing dendrimers for drug delivery. **Pharm. Sci. Technol. Today**, v. 2, p. 393–401, 1999.

LOPEZ, R.F.V., LANGE, N., GUY, R.H., BENTLEY, M.V.L.B. Photodynamic therapy of skin cancer: controlled drug delivery of 5-ALA and its esters. **Adv. Drug Deliv. Rev.**, v. 56, p. 77-94, 2004.

LOPEZ, R. F. V. Estudo de um sistema de liberação para o ácido 5-aminolevulínico por iontoforese para aplicação na terapia fotodinâmica do câncer de pele. Ribeirão Preto, 2000 (Tese de doutorado) Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto.

LUDWIG, A.; VAN OOTEGHEM, M. The influence of the osmolality on the precorneal retention of ophthalmic solutions. **J. Pharm. Belg.**, v. 42, p. 259-266, 1987.

MACHA, S.; MITRA, A.K. Ocular pharmacokinetics in rabbits using a novel dual probe microdialysis technique. **Exp. Eye Res.**, v.72, p.289-299, 2001.

MALIK, N.; WIWATTANAPATAPEE, R.; KLOPSCH, R.; LORENZ, K.; FREY, H.; WEENER, J.W.; MEIJER, E.W.; PAULUS, W.; DUNCAN, R. Dendrimers: relationship between structure and biocompatibility in vitro, and preliminary studies on the biodistribution of ¹²⁵I-labelled polyamidoamine dendrimers *in vivo*. **J. Control. Release**, v. 65, p. 133–148, 2000.

MANNERMAA, E.; VELLONEN, K.S.; URTTI, A. Drug transport in corneal epithelium and blood-retina barrier: emerging role of transporters in ocular pharmacokinetics. **Adv. Drug Deliv. Rev.**, v. 15, p. 1136-1163, 2006.

MARANO, R.J.; WIMMER, N.; KEARNS, P.S.; THOMAS, B.G.; TOTH, I.; BRANKOV, M.; RAKOCZY, P.E. Inhibition of in vitro VEGF expression and choroidal neovascularization by synthetic dendrimer peptide mediated delivery of a sense oligonucleotide. **Exp Eye Res.**, v. 79, p. 525-535, 2004.

MARRO, D.; KALIA, Y.N.; DELGADO-CHARRO, M.B.; GUY, R.H. Contributions of eletromigration and electroosmosis to iontophoretic drug delivery. **Pharm. Res.**, v.18, p.1701-1708, 2001.

MAURICE, D.M.; MISHIMA, S. Ocular pharmacokinetics, in: Sears M.L. (Ed.), **Handbook of Experimental Pharmacology**, Springer-Verlag, Berlin, p. 19–116, 1984.

MERINO, V.; KALIA, Y.N.; GUY, R.H. Transdermal therapy and diagnosis by iontophoresis. **Trends Biotechnol.**, v. 15, n. 8, p. 288-290, 1997.

MCHEDLOV-PETROSSYAN, N.O.; ISAENKO, Y.V.; VODOLAZKAYA, N.A.; GOGA, S.T. Acid-Base Behavior of Fluorescein Isothiocyanate in Aqueous Media and in Micellar Surfactant Solutions. CPS: physchem/0309005.

MINTZER, M.A.; GRINSTAFF, M.W. Biomedical applications of dendrimers: a tutorial. **Chem. Soc. Rev.**, v. 40, p. 173–190, 2011.

MOLOKHIA, S.A.; JEONG, E.K.; HIGUCHI, W.I.; LI, S.K. Transscleral iontophoretic and intravitreal delivery of a macromolecule: study of ocular distribution in vivo and post-mortem with MRI. **Exp. Eye Res.**, v. 88, p. 418–425, 2009.

NA, M.; YIYUN, C.; TONGWEN, X.; YANG, D.; XIAOMIN, W.; ZHENWEI, L.; ZHICHAO, C.; GUANYI, H.; YUNYU, S.; LONGPING, W. Dendrimers as potential drug carriers. Part II. Prolonged delivery of ketoprofen by in vitro and in vivo studies. **Eur. J. Med. Chem.**, v. 41, p. 670-674, 2006.

Nanoparticle Tracking Analysis (NTA). Disponível em: <<http://nanosight.com.uk>>. Acessado em: 18 Fevereiro 2014.

NAVATH, R.S.; KURTOGLU, Y.E.; WANG, B.; KANNAN, S.; ROMERO, R.; KANNAN, R.M. Dendrimer-drug conjugates for tailored intracellular drug release based on glutathione levels. **Bioconjug. Chem.**, v. 19, p. 2446–2455, 2008.

OHTORI, R.; SATO, H.; FUKUDA, S.; UEDA, T.; KOIDE, R.; KANDA, Y.; KIUCHI, Y.; OGUCHI, K. Pharmacokinetics of topical beta-adrenergic antagonists in rabbit aqueous humor evaluated with the microdialysis method. **Exp. Eye Res.**, v.66, p.487-494, 1998.

OTTAVIANI, M.F.; MONTALTI, F.; ROMANELLI, M.; TURRO, N.J.; TOMALIA, D.A. Characterization of starburst dendrimers by EPR. 4. Mn(II) as a probe of interphase properties. **J. Phys. Chem.**, v. 100, p. 11033–11042, 1996.

PATANE, M.A.; COHEN, A.; FROM, S.; TORKILDSEN, G.; WELCH, D.; OUSLER, G.W. Ocular iontophoresis of EGP-437 (dexamethasone phosphate) in dry eye patients: results of a randomized clinical trial. **Clin. Ophthalmol.**, v. 5, p. 633–643, 2011.

PATEL, P.; TANNA, S.; MULLA, H.; KAIRAMKONDA, V.; PANDYA, H.; LAWSON, G. Dexamethasone quantification in dried blood spot samples using LC-MS: The potential for application to neonatal pharmacokinetic studies. **J. Chromatogr. B. Analyt. Technol. Biomed. Life Sci.**, v. 878, p. 3277-3282, 2010.

PERUMAL, O.P.; INAPAGOLLA, R.; KANNAN, S.; KANNAN, R.M. The effect of surface functionality on cellular trafficking of dendrimers. **Biomaterials**, v. 29, p. 3469-76, 2008.

PHIPPS, J. B.; GYORY, J. R. Transdermal ion migration. **Adv. Drug Deliv. Rev.**, v. 9, p. 137 – 176, 1992.

REEVES, S.W.; SLOAN, F.A.; LEE, P.P.; JAFFE, G.J. Uveitis in the elderly: epidemiological data from the National Long-term Care Survey Medicare Cohort. **Ophthalmology**, v. 113, p. 302–327, 2006.

RIBANI, M.; BOTTOLI, C.B.G.; COLLINS, H.C.; JARDIM, I.C.S.F.; MELO, L.F.C. Validação em métodos cromatográficos e eletroforéticos. **Quim. Nova**, v. 27, p. 771-780, 2004.

RITTENHOUSE, K.D.; PEIFFER, R. L., JR.; POLLACK, G. M. Evaluation of microdialysis sampling of aqueous humor for in vivo models of ocular absorption and disposition. **J. Pharm. Biomed. Anal.**, v.16, p.951-959, 1998.

ROJANASAKUL, Y.Y.; ROBINSON, J.R. Transport Mechanisms of the Cornea – Characterization of barrier Permeability. **Int. J. Pharm.**, v. 55, p. 237-246, 1989.

ROOTMAN, D.S.; JANTZEN, J.A.; GONZALEZ, J.R. et al. Pharmacokinetics and safety of transcorneal iontophoresis of tobramycin in the rabbit. **Investigative Ophthalmology & Visual Science**, v. 29, p. 1397–1401, 1988.

ROZSA, A.J.; BEUERMAN, R.W. Density and organization of free nerve endings in the corneal epithelium of the rabbit. **Pain**, v. 14, p. 105–120, 1982.

SADEKAR, S.; GHANDEHARI, H. Transepithelial transport and toxicity of PAMAM dendrimers: implications for oral drug delivery. **Adv. Drug Deliv. Rev.**, v. 64, p. 571-588, 2012.

SAMUDRE, S.S.; LATTANZIO, F.A. Jr; WILLIAMS, P.B.; SHEPPARD, J.D. Jr. Comparison of topical steroids for acute anterior uveitis. **J. Ocul. Pharmacol. Ther.**, v. 20, p. 533–547, 2004.

SHCHARBIN, D.; DRAPEZA, A.; LOBAN, V.; LISICHENOK, A.; BRYCZEWSKA, M. The breakdown of bilayer lipid membranes by dendrimers. **Cell Mol. Biol. Lett.**, v. 11, p. 242-248, 2006.

SCHOENWALD, R.D.; HUANG, H.S. Corneal penetration behavior of beta-blocking agents I: physicochemical factors. **J. Pharm. Sci.**, v. 72, p. 1266-1272, 1983.

SILVERSTEIN, R.M.; BASSLER, G.C.; MORRIL, T.C. Identificação espectroscópica de compostos orgânicos. **6 ed. Rio de Janeiro**: Guanabara-Koogan, 1998.

SIMONETTI, L. D. D. Obtenção e caracterização de formulações contendo cisplatina para a quimioterapia tópica do câncer de pele: iontoforese versus promotor de absorção. Ribeirão Preto, 2004 (Dissertação de Mestrado). Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto, USP.

SOUZA, J.G.; DIAS, K.; PEREIRA, T.A.; BERNARDI, D.S.; LOPEZ, R.F.V. Topical delivery of ocular therapeutics: carrier systems and physical methods. **J. Pharm. Pharm.**, v. 66, p. 507–530, 2013.

STAHLE, L.; ARNER, P.; UNGERSTEDT, U. Drug distribution studies with microdialysis. III: Extracellular concentration of caffeine in adipose tissue in man. **Life Sci.**, v. 49, p. 1853-1858, 1991.

SUNKARA, G.; KOMPELLA, U.B. Membrane transport processes in the eye. In: Mitra AK (ed). Ophthalmic drug delivery systems. **New York: Marcel Dekker**, p. 13-58, 2003.

TAVEIRA, S.F. Desenvolvimento de formulações iontoforéticas semi-sólidas para o tratamento de tumores cutâneos: estudo in vitro em cultura de células tumorais. Ribeirão Preto: (Tese de doutorado) Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto, 2007.

TAYLOR, S.R.J.; ISA, H.; JOSHI, L.; Lightman, S. New Developments in Corticosteroid Therapy for Uveitis. **Ophthalmologica**, v. 224, p. 46–53, 2010.

TOMALIA, D.A. Birth of a new macromolecular architecture: dendrimers as quantized building blocks for nanoscale synthetic polymer chemistry. **Prog. Polym. Sci.**, v. 30, p. 294-324, 2005.

TOMALIA D.A.; BAKER, H.; DEWALD, J.; HALL, M.; KALLOS, G.; MARTIN, S.; ROECK, J.; RYDER, J.; SMITH, P. A New Class of Polymers: Starburst-Dendritic Macromolecules. **Polymer Journal**, v. 17, p. 117-132, 1985.

URTTI, A. Challenges and obstacles of ocular pharmacokinetics and drug delivery. **Adv. Drug Deliv Rev.**, v. 58, p. 1131-1135, 2006.

VANDAMME, T.H.F.; BROBECK, L. Poly(amidoamine) dendrimers as ophthalmic vehicles for ocular delivery of pilocarpine nitrate and tropicamide. **J. Control. Release**, v. 102, n. 1, p. 23-38, 2005.

VANDERVOORT, J.; LUDWIG, A. Ocular drug delivery: nanomedicine applications. **Nanomedicine**, v. 2, n. 1, p. 11-21, 2007.

VON SALLMANN, L.; MEYER, K. Penetration of penicillin into the eye. **Arch Ophthalmol.**, v. 31, p. 1–7, 1944.

VON SALLMANN, L. Penicillin and sulfadiazine in the treatment of experimental intraocular infections with *Staphylococcus aureus* and *Clostridium welchii*. **Arch Ophthalmol.**, v. 31, p. 54–61, 1944.

WANG, F.; SHAO, N.; CHENG, Y. Paramagnetic NMR Investigation of Dendrimer-Based Host-Guest Interactions. **PLoS ONE**, v. 8, e64722, 2013.

WANG, W.Y.; YAO, C.; SHAO, Y.F.; MU, H.J.; SUN, K.X. Determination of puerarin in rabbit aqueous humor by liquid chromatography tandem mass spectrometry using microdialysis sampling after topical administration of puerarin PAMAM dendrimer complex. **J. Pharm. Biomed. Anal.**, v. 56, p. 825–829, 2011.

WANG, P.; ZHAO, X.H.; WANG, Z.Y.; MENG, M.; LI, X.; NING, Q. Generation 4 polyamidoamine dendrimers is a novel candidate of nano-carrier for gene delivery agents in breast cancer treatment. **Cancer Letters**, v. 298, p. 34–49, 2010.

WATSKY, M.A.; OLSEN, T.W.; EDELHAUSER, H.F. Cornea and sclera, in: W. Tasman (Ed), *Duane's foundations of clinical ophthalmology*, Lippincott-Raven, Philadelphia, p. 1-29, 1995.

WEI, G.; DING, P. T.; ZHENG, J. M.; LU, W. Y. Pharmacokinetics of timolol in aqueous humor sampled by microdialysis after topical administration of thermosetting gels. **Biomed. Chromatogr.**, v. 20, p.67-71, 2006.

WHITEHEAD, K.A.; LANGER, R.; ANDERSON, D.G. Knocking down barriers: advances in siRNA delivery. **Nat. Rev. Drug Discov.**, v. 8, p. 129-138, 2009.

WIRTZ, R. Die Ionentherapie in der Augenheilkunde. **Klin Mbl Augenheilk.**, v. 46, p. 543, 1908.

WIWATTANAPATAPEE, R.; CARREÑO-GÓMEZ, B.; MALIK, N.; DUNCAN, R. Anionic PAMAM dendrimers rapidly cross adult rat intestine in vitro: a potential oral delivery system? **Pharm. Res.**, v. 17, p. 991–998, 2000.

YAO, W.J.; SUN, K.X.; LIU, Y.; LIANG, N.; MU, H.J.; YAO, C.; LIANG, R.C.; WANG, A.P. Effect of poly(amidoamine) dendrimers on corneal penetration of puerarin. **Biol. Pharm. Bull.**, v. 33, p. 1371–1377, 2010.

YAO, W.; SUN, K.; MU, H.; LIANG, N.; LIU, Y.. YAO, C.; LIANG, R.; WANG, A. Preparation and characterization of puerarin-dendrimer complexes as an ocular drug delivery system. **Drug. Dev. Ind. Pharm.**, v. 36, p. 1027-1035, 2010.

ZHOU, Q.; GALLO, J. M. In vivo microdialysis for PK and PD studies of anticancer drugs. **AAPS J.** v.7, p.E659-E667, 2005.