

**FORMULAÇÕES SEMISSÓLIDAS CONTENDO MELOXICAM  
NANOENCAPSULADO: ESTUDOS DE LIBERAÇÃO “IN VITRO”<sup>1</sup>**  
*SEMISOLIDS FORMULATIONS CONTAINING MELOXICAM-LOADED  
NANOCAPSULES: STUDIES OF “IN VITRO” LIBERATION*

**Paola Nunes Vargas<sup>2</sup>, Bibiana Rocha Aldrigui<sup>2</sup>, Loana Dal Carobo Sagrilo Bochi<sup>3</sup>,  
Isabel Roggia<sup>3</sup> e Marta Palma Alves<sup>4</sup>**

**RESUMO**

Os anti-inflamatórios nãoesteroides (AINES) são amplamente utilizados nas situações que requeiram atividade anti-inflamatória e/ou analgésica, bem como são considerados fármacos potencialmente adequados para o desenvolvimento de formas farmacêuticas tópicas. Assim, neste trabalho, objetivou-se estudar a liberação “in vitro” do meloxicam, tanto na forma livre como nanoencapsulada e incorporada em gel à base de carbopol<sup>®</sup>. As nanocápsulas foram preparadas pelo método de deposição interfacial do polímero pré-formado. Para o estudo de liberação “in vitro”, utilizou-se célula de difusão tipo *Franz*, com membrana de acetato de celulose, sendo que as amostras coletadas foram analisadas através de espectrofotometria UV/VIS. Os resultados mostraram que não houve diferença significativa entre o fluxo de liberação do meloxicam na forma nanoencapsulada ( $1,4609 \pm 0,24$  mg/cm<sup>2</sup>/h) e na forma livre ( $1,2324 \pm 0,13$  mg/cm<sup>2</sup>/h). Porém, com a adição de acetonitrila nas formulações contendo nanocápsulas, observou-se um aumento no fluxo ( $1,8131 \pm 0,13$  mg/cm<sup>2</sup>/h) e na concentração total liberada do meloxicam ( $32,228 \pm 3,1$  mg/cm<sup>2</sup>). Este tipo de resultado indica que algumas nanocápsulas contendo meloxicam estão difundindo intactas através da membrana, demonstrando que ainda existe fármaco para ser liberado no meio e desta forma, comprovando a liberação controlada do meloxicam.

**Palavras-chave:** anti-inflamatório, nanopartículas poliméricas.

**ABSTRACT**

*The non-steroidal anti-inflammatory (NSAIDs) are used in situations that require an anti-inflammatory and/or analgesic activity. These drugs are considered potentially appropriate for the development of topical formulations. This work aims to study the “in vitro” liberation of the meloxicam-loaded nanocapsules or in the free form and incorporated in gel in the carbopol<sup>®</sup> base. The nanocapsules were prepared for the method of interfacial deposition of the preformed polymer. For the study of in vitro liberation it was used the Franz-type diffusion cells with cellulose acetate membrane. The gathered samples were analyzed with spectrophotometric UV/VIS. The results showed that there was no significant difference in the liberation flow of meloxicam in the nanocapsules form ( $1,4609 \pm 0,24$  mg/cm<sup>2</sup>/h) and in the free form ( $1,2324 \pm 0,13$  mg/cm<sup>2</sup>/h). However, with the acetonitrile addition in the formulations containing nanocapsules, an increase was observed in the flow ( $1,8131 \pm 0,13$  mg/cm<sup>2</sup>/h) and in the liberated total concentration of the meloxicam ( $32,228 \pm 3,1$  mg/cm<sup>2</sup>). This result may indicate that some nanocapsules containing meloxicam can be diffusing intact through the membrane, demonstrating that there still is some substance to be released, which proves the controlled release of meloxicam.*

**Keywords:** anti-inflammatory, polymeric nanoparticles.

<sup>1</sup> Projeto de Pesquisa do Programa Institucional de Bolsas de Iniciação Científica - PROBIC.

<sup>2</sup> Acadêmicas do Curso de Farmácia - Centro Universitário Franciscano.

<sup>3</sup> Alunas do Programa de Pós-graduação em Nanociências - Centro Universitário Franciscano.

<sup>4</sup> Orientadora - Centro Universitário Franciscano.

## INTRODUÇÃO

Atualmente, a classe de fármacos anti-inflamatórios nãoesteroides (AINES) vem sendo muito empregada em diversas patologias, principalmente nas situações que requeiram atividade anti-inflamatória e/ou analgésica, como doenças artríticas, distúrbios pós-traumáticos ou músculo-esqueléticos agudos, incluindo tendinite, tenossinovite, periartrite, luxação, entorse e lombalgia (CURDY et al., 2001; FRANÇA; KOROLKOVAS, 2006).

O meloxicam é um exemplo de fármaco desta classe terapêutica, pertencente a classe do ácido enólico, um dos derivados dos oxicans, muito indicado no tratamento de doenças artríticas, como osteoartrite, artrite reumatoide e osteoartrose. Entre os AINES, o mesmo é considerado como um dos mais potentes analgésicos e/ou anti-inflamatórios. Atua reduzindo a dor e a inflamação, através da inibição da atividade da enzima ciclo-oxigenase (LIMA, 2004; FRANÇA; KOROLKOVAS, 2006; YUAN et al., 2006).

Todavia, os AINES podem desencadear toxicidade gastrointestinal em determinados pacientes, resultando em danos à mucosa, irritação e até mesmo hemorragia, quando tratados por via oral (GIULIANO et al., 2001; ALVES; POHLMANN; GUTERRES, 2005; YUAN et al., 2006; JANTHARAPRAPAP; STAGNI, 2007).

Os AINES são considerados como fármacos potencialmente adequados para o desenvolvimento de formas farmacêuticas tópicas, apresentando adequabilidade através da via cutânea e eficácia terapêutica (FOLDVARI, 2000; MILÃO; KNORST; GUTERRES, 2003).

As formulações tópicas, nesse sentido, surgem como um recurso para a administração destas substâncias ativas em pacientes que apresentam distúrbios gastrointestinais, os quais ficam impossibilitados da utilização das mesmas por via oral. Cabe ressaltar que os AINES são geralmente administrados por um período prolongado, tornando-se desejável, portanto, que os efeitos adversos sejam reduzidos.

O estrato córneo é a camada mais externa da pele e representa a principal resistência para a penetração de alguns compostos aplicados topicamente, por isso, o número de fármacos utilizados para a liberação transdérmica torna-se bastante limitado. Em função deste problema, muitas substâncias químicas têm sido estudadas e empregadas com o objetivo de aumentar a permeação cutânea, porém, há o inconveniente da irritação que elas podem causar à pele (ASBILL; MICHNIAK, 2000; SANTOYO; YGARTUA, 2000; ALVES, 2006).

Dentre as estratégias mais promissoras para aumentar a penetração do fármaco através da pele, encontra-se o desenvolvimento tecnológico de novas formas farmacêuticas (ALVES, 2006). Dessa maneira, a vetorização de fármacos tem sido uma área de intensa pesquisa nos últimos anos, pois permite a liberação do fármaco no sítio de ação específico, promovendo uma melhora da sua eficácia terapêutica, como também uma redução da toxicidade e da dose administrada, com conseqüente diminuição dos efeitos adversos. Entre os sistemas de vetorização, podem-se citar os lipossomas, as manoemulsões, ciclodextrinas, as nanopartículas lipídicas e as

nanopartículas poliméricas (nanocápsulas e nanoesferas), que compõem os sistemas coloidais carreadores de fármacos (SCHAFFAZICK et al., 2003; DURAN; MATTOSO; MORAIS, 2006; MORA-HUERTASA et al., 2010).

As nanopartículas poliméricas são sistemas nanoestruturados, medindo em torno de 10nm a 1000nm, podendo consistir de uma matriz polimérica (nanoesferas) ou de um sistema reservatório oleoso, envolto por uma parede polimérica (nanocápsulas) (BARRATT, 2000). Portanto, a diferença entre nanocápsulas e nanoesferas se baseia na sua composição e organização estrutural (SCHAFFAZICK et al., 2003; DURAN; MATTOSO; MORAIS, 2006).

Além da vetorização do fármaco, outro aspecto bastante importante é a taxa de dissolução/liberação do mesmo, o qual é um dos aspectos mais desafiadores no desenvolvimento de formulações contendo ativos que apresentam baixa solubilidade em água, como é o caso do meloxicam. A liberação do ativo do veículo, ao qual o mesmo está incorporado, constitui um dos principais fatores para indicação da biodisponibilidade do mesmo, bem como sua atividade (AMBRUS et al., 2009). Dessa forma, a utilização de ensaios “in vitro” para avaliar a liberação de fármacos, como perspectiva de caracterização das formulações, tem assumido um papel cada vez mais importante. Por meio desses estudos, é possível avaliar as particularidades e interações de cada veículo com o ativo e a capacidade que o mesmo tem em liberar o fármaco, para que este exerça a ação desejada. Cabe ressaltar ainda, a importância de avaliar o perfil de liberação “in vitro” de uma substância ativa associada a sistemas carreadores, pois diferentes fatores podem influenciar na biodisponibilidade. Dentre eles, as características físico-químicas, concentração, degradabilidade e peso molecular, do fármaco, concentração e microestrutura do polímero sólido, natureza do núcleo oleoso, tamanho das nanocápsulas, condições do método de preparação e condições do ensaio de liberação (SATO et al., 2007; MORA-HUERTASA et al., 2010). Portanto, o objetivo, neste trabalho, foi comparar a liberação “in vitro” do meloxicam na forma nanoestruturada com a forma livre do ativo, a partir da incorporação do mesmo em um gel à base de carbopol 940®.

## **MATERIAIS E MÉTODOS**

Para a realização dos experimentos, utilizaram, como matéria-prima e reagentes, as seguintes substâncias: meloxicam e carbopol 940® (polímero de ácido acrílico), adquiridos da Henrifarma; acetona P.A, ácido acético glacial P.A e hidróxido de sódio adquiridos da Nuclear, água Milli-Q®, cloreto de sódio da Merck, fosfato de potássio da Synth, isopropanol (2-propanol) e metanol grau CLAE da J.T. Baker, metilparabeno, propilenoglicol, propilparabeno e sorbitol da Alpha Química, monoestearato de sorbitano (Span60®), poli(ε-caprolactona), polissorbatato 80 (Tween 80®) da Sigma-Aldrich, tampão pH 4,0; tampão pH 7,0, trietanolamina e triglicerídeos de ácidos cáprico/caprílico (Miglyol 810®) da Via Farma.

As suspensões contendo nanocápsulas (NC) de meloxicam, bem como as formulações semissólidas, utilizadas no experimento, foram desenvolvidas e caracterizadas previamente por Bochi (BOCHI, 2010). As suspensões contendo nanocápsulas (SNCM) foram preparadas pelo método de deposição interfacial do polímero pré-formado, sendo adaptado pelo método desenvolvido por Fessi et al. (1989), na concentração de 0,3 mg/mL. As suspensões contendo nanocápsulas vazias (SNCV), ou seja, sem a adição do fármaco, foram utilizadas como controle e preparadas de acordo com a metodologia descrita.

Após a preparação das suspensões contendo NC de meloxicam, as mesmas foram incorporadas em um gel hidrofílico a base de carbopol 940<sup>®</sup> (GHNCM). Como controle, foi utilizada uma formulação contendo meloxicam na forma livre (GHM), ou seja, sem a adição do óleo e do polímero.

Para realização dos experimentos de liberação “in vitro”, foi utilizado um sistema tipo *Franz* com área difusional de 3,14 cm<sup>2</sup>, volume de 6,0 mL no compartimento receptor (FRANZ, 1975; VENTER et al., 2001) e membrana artificial de acetato de celulose com poros de 0,45 µm da Millipore<sup>®</sup>, que foram previamente hidratadas com água destilada, durante 24 horas. Cada membrana foi colocada em contato com uma solução receptora constituída por tampão fosfato pH 7,4, contendo 10% de álcool etílico, obedecendo às condições sink (menos de 20% da concentração de saturação). Este meio foi mantido em um banho-maria termostaticado a 37 °C, sob agitação constante em agitador magnético. Foram aplicadas 0,5 gramas da formulação semissólida na parte superior da membrana e em intervalos, predeterminados de 1 em 1 hora, foram coletados 3 mL desta solução. A alíquota coletada foi analisada em espectrofotômetro na região do ultravioleta UV/VIS, no comprimento de onda de 361nm. Posteriormente, uma alíquota de cada amostra (2 mL) foi tratada com solvente acetronitrila (1 mL) e avaliada novamente em espectrofotômetro sobre as mesmas condições.

Os estudos de liberação “in vitro” foram realizados para as formulações semissólidas a base de Carbopol<sup>®</sup>, contendo meloxicam tanto na forma livre como na forma nanoencapsulada. Para cada formulação, foram utilizadas 6 células de difusão tipo *Franz*. Através dos experimentos de liberação, foram determinados os valores de fluxo, coeficiente de permeabilidade e concentração total liberada do ativo. A metodologia utilizada para quantificação do fármaco foi adaptada do método descrito por Vignaduzzo et al. (2008).

A curva analítica foi preparada a partir de uma solução padrão de meloxicam na concentração de 100 mg/mL, utilizando como diluente metanol. A partir dessa solução, a curva analítica foi construída nas concentrações de 2 a 40mg/mL, utilizando-se como diluente uma mistura constituída por metanol, isopropanol e tampão fosfato de potássio 50 mM (pH 5,9), na proporção de 51:9:40 (v/v/v). As determinações das absorvâncias foram realizadas em espectrofotômetro UV/VIS, utilizando-se o comprimento de onda de 361nm.

Através da curva obtida pela quantidade cumulativa de meloxicam, permeada em função do tempo, foi calculado o fluxo de liberação do meloxicam (Jss), sendo o mesmo determinado pela

inclinação da curva e expresso em  $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$  (ABDULMAJED; HEARD, 2004). O coeficiente de permeabilidade ( $k_p$ ) foi calculado usando a equação:

$$k_p = J_{ss}/c$$

em que  $c$  é a concentração inicial de meloxicam no veículo aplicado no compartimento doador.

Os dados obtidos foram calculados estatisticamente através da análise de variância (ANOVA) e testes de Tukey, considerando-se níveis de significância de 0,05, por meio do programa Microsoft Office Excel 2003®.

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os estudos “in vitro” são uma ferramenta valiosa e determinante para avaliar o comportamento do ativo em formulações tópicas, podem prever a liberação do mesmo, tanto dos sistemas nanoestruturados, bem como do veículo a que foram vinculados. Para tanto, a técnica de liberação, através da célula de *Franz*, é um dos métodos mais utilizados, uma vez que é de fácil desenvolvimento, baixo custo, além de apresentar uma boa reprodutibilidade dos resultados (LEVEQUE et al., 2003; BARRY, 2004; LEONARDI et al., 2004). As membranas artificiais são bastante utilizadas, pois normalmente não reagem nem com a formulação e nem com o meio receptor, permitindo a difusão do ativo através da mesma para a posterior quantificação.

A determinação da caracterização dos sistemas nanoestruturados também é importante, pois através destas medidas é possível avaliar a distribuição do diâmetro das partículas, bem como a sua homogeneidade. Dados físico-químicos que podem influenciar nos parâmetros de liberação, distribuição e absorção cutânea.

As nanocápsulas contendo meloxicam, previamente desenvolvidas por BOCHI (2010), apresentaram um diâmetro médio das partículas de 286 ( $\pm 7$ )nm com índice de polidispersão de 0,250 ( $\pm 0,010$ ) e um potencial zeta de -15,82 ( $\pm 1,17$ ) mV. Além de um diâmetro de 283 ( $\pm 52$ )nm, com índice de polidispersão de 0,284 ( $\pm 0,085$ ) e um potencial zeta de -13,17 ( $\pm 1,72$ ) mV para a formulação controle, ou seja, sem a adição do ativo. Esses valores indicam uma estreita distribuição do tamanho das partículas e, conseqüentemente, boa homogeneidade do sistema.

A adição da acetonitrila teve como objetivo verificar a existência de fármaco sendo liberado ainda na forma nanoencapsulada. Nesse caso, a adição do solvente orgânico poderá solubilizar o polímero ao qual o fármaco está encapsulado, liberando o ativo para ser quantificado.

Os resultados da concentração máxima e do fluxo de liberação do meloxicam, incorporado no gel hidrofílico, para as formas livre e nanoencapsulada, com e sem adição de acetonitrila, encontram-se descritos na tabela 1. Na figura 1, complementam-se esses dados, mostrando o perfil de liberação do meloxicam nos diferentes tratamentos durante as 10 horas de experimento.

**Tabela 1** – Fluxo de liberação, concentração máxima liberada e coeficiente de permeabilidade do meloxicam incorporado em formulações semissólidas.

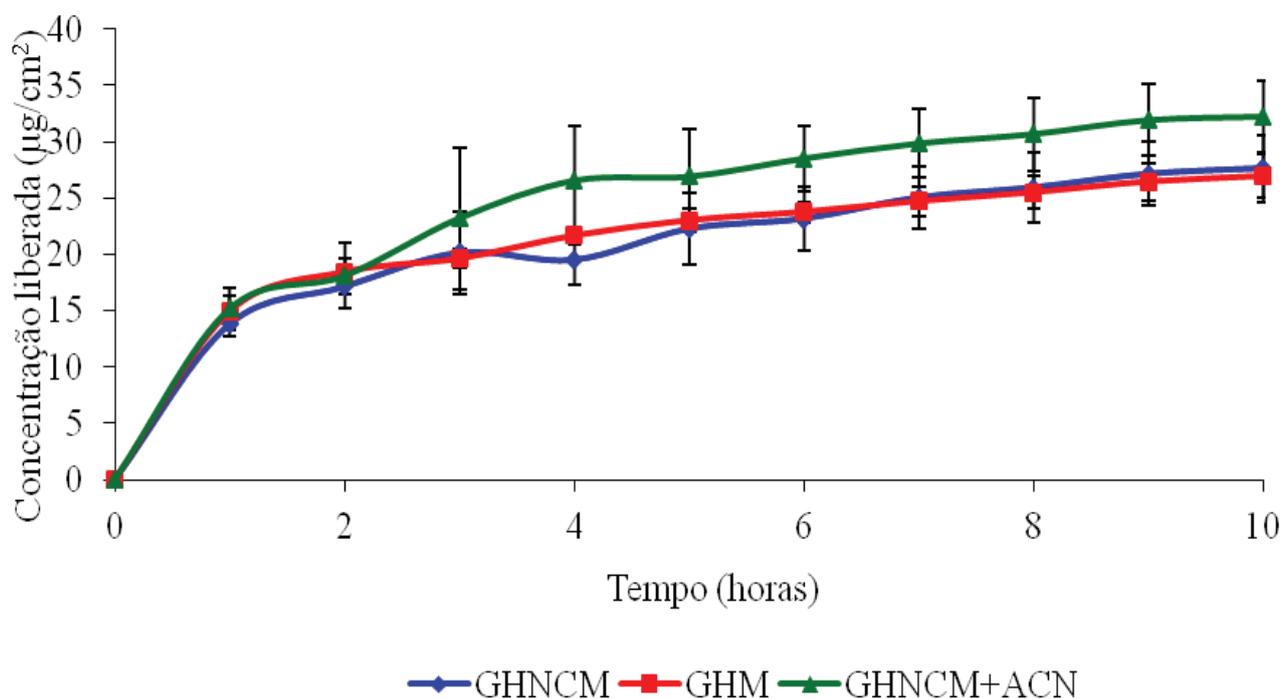
Formulação	Fluxo de liberação ( $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$ ) $\pm$ DP	Concentração máxima* ( $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ ) $\pm$ DP	Coeficiente de Permeabilidade ( $\text{cm}^2/\text{h}$ )
GHNCM	$1,4609 \pm 0,24$	$27,620 \pm 3,0$	$1,09 \times 10^{-2} \pm 0,002$
GHNCM + ACN	$1,8131 \pm 0,13$	$32,228 \pm 3,1$	$1,35 \times 10^{-2} \pm 0,001$
GHM	$1,2324 \pm 0,13$	$26,922 \pm 1,9$	$0,92 \times 10^{-2} \pm 0,001$

GHNCM: forma nanoencapsulada do meloxicam.

GHNCM + ACN: forma nanoencapsulada do meloxicam com a adição de acetonitrila.

GHM: forma livre do meloxicam.

\* Concentração total liberada no tempo máximo (10 horas).



**Figura 1** - Liberação do meloxicam incorporado no gel à base de carbopol® para forma nanoencapsulada (GHNCM), forma livre (GHM) e com adição de acetonitrila à solução receptora (GHNCM+ACN).

Pode-se verificar, através dos dados apresentados na tabela 1 e figura 1, que o fluxo de liberação para o meloxicam foi de  $1,4609 \mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$  para a forma nanoencapsulada (GHNCM), de  $1,8131 \mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$ , para a forma nanoencapsulada e tratada com acetonitrila (GHNCM + ACN) e de  $1,2324 \mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$  para a forma livre (GHM). Com relação à concentração total liberada, observa-se que o GHNCM liberou  $27,620 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ , com adição de acetonitrila (GHNCM + ACN) este valor subiu para  $32,228 \mu\text{g}/\text{cm}^2$  e o gel com o meloxicam livre (GHM) liberou  $26,922 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ .

Esses resultados demonstraram que não houve diferença significativa ( $p \geq 0,05$ ) no fluxo de liberação entre o meloxicam na forma nanoencapsulada e o mesmo fármaco na forma livre, quando incorporados no gel à base de Carbopol®. Porém, com a adição de acetonitrila, nas formulações contendo NC, observou-se um aumento significativo ( $p \leq 0,05$ ) no fluxo de liberação do meloxicam. O mesmo foi observado em relação à concentração total liberada de meloxicam nas diferentes formas testadas (nanoencapsulada, com e sem a adição de acetonitrila e na forma livre) após 10 horas de

experimento. Pode-se inferir ainda que até 6 horas de experimento não houve diferença significativa para a liberação do meloxicam entre todas as formulações testadas, mesmo com a adição da acetonitrila, provavelmente a concentração de meloxicam liberada nesse período se deva ao fármaco adsorvido na superfície das nanocápsulas.

Ferrony (2012) realizou estudos com a dexametasona na forma nanoencapsulada, utilizando poli( $\epsilon$ -caprolactona) como polímero, sendo as suspensões incorporadas em um creme gel. Os autores observaram uma liberação mais lenta do ativo nanoencapsulado, quando comparado com a forma livre. Observando um fluxo de liberação de 2,205  $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$  para a dexametasona nanoencapsulada e de 3,354  $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$  para a dexametasona na forma livre ( $p \leq 0,05$ ). A concentração total liberada após 12 horas de experimento foi de 21,338  $\mu\text{g}/\text{cm}^2$  e de 31,863  $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ , para a formulação contendo nanocápsulas de dexametasona e para a forma livre, respectivamente. Com a adição da acetonitrila, não houve diferença significativa para os valores de perfil de liberação e concentração total liberada da dexametasona (27,265  $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ ).

De acordo com os resultados encontrados neste trabalho, pode-se verificar que os testes de liberação proporcionam dados interessantes sobre as particularidades estruturais do veículo, dos sistemas e da capacidade destes em liberar o fármaco.

## CONCLUSÃO

A determinação do perfil de liberação “in vitro”, utilizando células tipo *Franz* e membrana sintética de acetato de celulose, mostrou-se adequada para avaliação do comportamento do ativo livre e nanoencapsulado incorporado em um gel à base de carbopol 940<sup>®</sup>.

A partir deste estudo, pode-se concluir que incorporação do fármaco em um sistema nanoestruturado modificou os parâmetros de liberação em relação ao fluxo e à concentração total liberada. Essa diferença só foi observada após a adição da acetonitrila para formulação, contendo o ativo na forma nanoencapsulada. Isso demonstra que algumas nanocápsulas contendo o ativo foram difundidas intactas através da membrana, indicando, dessa forma, a capacidade das nanopartículas em não somente controlar a liberação do ativo, mas podendo representar uma maior proteção deste, em função de possíveis degradações.

## REFERÊNCIAS

ABDULMAJED, K.; HEARD, C. M. Topical delivery of retinyl ascorbate co-drug: Synthesis, penetration into and permeation across human skin. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 280, p. 113-124, 2004.

ALVES, M. P. **Formas farmacêuticas plásticas contendo nanocápsulas, nanoesferas e nanoemulsões de nimesulida:** desenvolvimento, caracterização e avaliação da permeação cutânea *in vitro*. 2006. 166 folhas. Tese (Doutorado) Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas - Faculdade de Farmácia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul - UFRGS, Porto Alegre-RS.

ALVES, M. P.; POHLMANN, A. R.; GUTERRES, S. S. Semisolid topical formulations containing nimesulida-loaded nanocapsules, nanospheres or nanoemulsion: development and rheological characterization. **Pharmazie**, v. 60, p. 900-904, 2005.

AMBRUS, R. et al. Investigation of preparation parameters to improve the dissolution of poorly water-soluble meloxicam. **International Journal of Pharmaceutics**, n. 381, p. 153-159, 2009.

ASBILL, C. S.; MICHNIAK, B. B. Percutaneous penetration enhancers: local versus transdermal activity. **Pharmaceutical Science & Technology Today**, v. 3, n. 1, p. 36-41, 2000.

BARRATT, G. M. Therapeutic applications of colloidal drug carriers. **Pharmaceutical Science & Technology Today**, v. 3, n. 5, p. 163-171, 2000.

BARRY, B. W. Breaching the skins barrier to drugs. **Nature Biotechnology**, v. 22, p.165-167, 2004.

BOCHI, L. D. C. S. **Desenvolvimento, Caracterização e Avaliação da Atividade Antinociceptiva de uma Formulação Tópica Semissólida contendo Nanocápsulas de Meloxicam.** 2010, 147 folhas. Dissertação (Mestrado) apresentada ao Curso de Mestrado Acadêmico em Nanociências do Centro Universitário Franciscano - UNIFRA, Santa Maria, RS.

CURDY, C. et al. Piroxicam delivery into human stratum corneum *in vivo*: iontophoresis versus passive diffusion. **Journal of Controlled Release**, v. 76, p. 73-79, 2001.

DURAN, N.; MATTOSO, L. H.; MORAIS, P. C. **Nanotecnologia:** introdução, preparação e caracterização de nanomateriais e exemplos de aplicação. São Paulo: Artliber Editora, 2006.

FERRONY, D. A. **Desenvolvimento de uma formulação semi-sólida contendo nanocápsulas de dexametasona:** estudo de estabilidade e avaliação da liberação “*in vitro*”. 2009, 102 folhas. Dissertação (Mestrado) apresentada ao Curso de Mestrado Acadêmico em Nanociências do Centro Universitário Franciscano - UNIFRA, Santa Maria, RS.

FESSI, H. et al. Nanocapsule formation by interfacial polymer deposition following solvent displacement. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 55, p. 1-4, 1989.

FOLDVARI, M. Non-invasive administration of drugs through the skin: challenges in delivery system design. **Pharmaceutical Science & Technology Today**, v. 3, n. 12, p. 417-425, 2000.

FRANÇA, F. F. de E A. C. de; KOROLKOVAS, A. **Dicionário Terapêutico Guanabara**, Edição 2006/2007. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2006.

FRANZ, T. J. Percutaneous absorption. On the relevance of in vitro data. **The Journal of Investigative Dermatology**, v. 64, n. 3, p. 190-195, 1975.

GIULIANO, F. et al. Cyclooxygenase selectivity of non-steroid anti-inflammatory drugs in humans: ex vivo evaluation. **European Journal of Pharmacology**, v. 426, p. 95-103, 2001.

JANTHARAPRAPAP, R.; STAGNI, G. Effects of penetration enhancers on in vitro permeability of meloxicam gels. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 343, p. 26-33, 2007.

LEONARDI, G. R.; MARTINS, L. G.; KUREBAYASHI, M. Permeação cutânea. **Cosmetologia aplicada**, Cap. 2, São Paulo: Med Farma, 2004.

LEVEQUE, N. et al. Comparison of Franz cells and microdialysis for assessing salicylic acid penetration through human skin. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 269, n. 2, p. 323-328, 2003.

LIMA, D. R. **Manual de Farmacologia Clínica, Terapêutica e Toxicologia**. v. 3. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2004.

MILÃO, D.; KNORST, M. T.; GUTERRES, S. S. Hydrophilic gel containing nanocapsules of diclofenac: development, stability study and physico-chemical characterization. **Pharmazie**, v. 58, p. 325-329, 2003.

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

SANTOYO, S.; YGARTUA, P. Effect of skin pretreatment with fatty acids on percutaneous absorption and skin retention of piroxicam after its topical application. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 50, n. 2, p. 245-250, 2000.

SATO, M. et al. Permeação cutânea *in vitro* do ácido fólico. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, v. 43, p. 195-203, 2007.

SCHAFFAZICK, S. R. et al. Caracterização e estabilidade físico-química de sistemas poliméricos nanoparticulados para administração de fármacos. **Química Nova**, v. 26, p. 726-737, 2003

VENTER, J. P. et al. A comparative study of in situ adapted diffusion cell and in vitro *Franz* diffusion cell method for transdermal absorption of doxylamine. **European Journal of Pharmaceutics Sciences**, v. 13, p. 169-177, 2001.

VIGNADUZZO, S. E.; CASTELLANO, P. M.; KAUFMAN, T. S. Method development and validation for the simultaneous determination of meloxicam and pridinol mesylate using RP-HPLC and its application in drug formulations. **Journal of Pharmaceutical Analysis**, v. 46, p. 219-225, 2008.

YUAN, Y. et al. Investigation of microemulsion system for transdermal delivery of meloxicam. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 321, p. 117-123, 2006.