

AVALIAÇÃO DA LIBERAÇÃO “*IN VITRO*” DA DEXAMETASONA NANOESTRUTURADA E INCORPORADA EM UM CREME GEL¹

EVALUATION OF THE “IN VITRO” LIBERATION OF THE NANOSTRUCTURED DEXAMETHASONE INCORPORATED TO A GEL CREAM

Daniel Ferrony², Isabel Roggia² e Marta Palma Alves³

RESUMO

A liberação controlada de fármacos apresenta diversas vantagens em relação aos sistemas convencionais, dentre eles, a redução do número de aplicações e consequentemente diminuição de reações adversas, aumentando a segurança de sua ação. Levando em consideração alguns efeitos colaterais apresentados pela dexametasona na forma convencional, neste trabalho, objetivou-se realizar um estudo de liberação “*in vitro*” da dexametasona incorporada em um creme gel, comparando sua forma nanoencapsulada com a forma livre. Para tanto, utilizou-se um sistema de liberação tipo *Franz*, utilizando acetato de celulose como membrana. Os resultados demonstraram que a incorporação do fármaco na forma nanoencapsulada modificou os parâmetros com relação ao fluxo e à concentração total de dexametasona liberada. As formulações de creme gel contendo a dexametasona na forma livre (CGDEXA) apresentaram concentração total e fluxo de liberação maior que a formulação contendo o fármaco na forma nanoencapsulada (CGNCDEXA), sugerindo uma liberação controlada do ativo neste tipo de sistema.

Palavras-chave: nanopartículas poliméricas, psoríase, anti-inflamatórios, formulação semissólida.

¹ Programa de Pós-graduação em Nanociências - UNIFRA.

² Alunos do Mestrado em Nanociências. E-mail: fcasadesaude@hotmail.com.br; isa_roggia@yahoo.com.br

³ Orientadora - UNIFRA. E-mail: martafarm@ibest.com.br

ABSTRACT

The controlled release of some medicine has many advantages over conventional systems, among them, the reduction of the application number and the consequent decrease of side effects, which may increase its safety. On considering some side effects with the use of dexamethasone in its conventional form, this study aims to conduct a study on the “in vitro” liberation of dexamethasone incorporated in a gel cream, in order to compare its nanoencapsulated form with the free form. It is used the Franz type release system, with the usage of cellulose acetate as the membrane. The results show that the incorporation of the drug in nanoencapsulated form modified the parameters with regards to the flow and the total concentration of dexamethasone released. The gel cream formulations containing dexamethasone in free form (CGDEXA) show a total concentration and flow of release greater than the formulation containing the drug in the nanoencapsulated form (CGNCDEXA). It suggests a controlled release of the active in this type of system.

Keywords: *polymeric nanoparticles, psoriasis, anti-inflammatory, semisolid formulation.*

INTRODUÇÃO

A psoríase é uma doença inflamatória crônica a qual acomete a pele, com grande polimorfismo de expressão clínica (MARTINS et al., 2004). Apresenta causa desconhecida e faz parte do grupo de doenças Pápulo-escamosas, devido às características clínicas de sua lesão primária (HABIF, 2005). Afeta comumente as regiões do couro cabeludo, joelhos, cotovelos e tronco.

A aplicação tópica de cremes, pomadas, loções e *spray*, é o tratamento mais utilizado, sendo os corticoides os fármacos de primeira linha utilizados para o tratamento desta patologia em todas as faixas etárias (CORDORO, 2008). Os cremes e pomadas com ação hidratante, contendo componentes oleosos ou emolientes, auxiliam na hidratação e na sensação tátil da pele e, ainda, reduzem a descamação e a irritação (SILVA, 2006).

A terapia com corticosteroides envolve a redução da velocidade de proliferação da epiderme, pela redução do número de mitoses, o que os torna úteis neste tratamento, reduzindo a formação de camadas de queratina (KOROLKOVAS; DE FRANÇA 2001). Além disso, ocorre a diminuição da inflamação dérmica e da resposta imunológica.

A dexametasona, um esteroide derivado do núcleo ciclopentanoidrofenantreno, apresenta atividade glicocorticoide e anti-inflamatória, sendo o de maior potência dentre os glicocorticoides de ação sistêmica. Entretanto, seu uso contínuo, na forma sistêmica e/ou tópica, acarreta o surgimento de efeitos indesejáveis como exacerbação das lesões, afinamento da pele, estrias, telangiectasias, hipopigmentação e efeito rebote após a interrupção do tratamento (MARTINDALE, 1999; FUCHS et al., 2006; FOX et al., 2006; JOSSE et al., 2009).

Considerando tais efeitos, alguns estudos estão sendo desenvolvidos com o objetivo de aumentar a eficácia da dexametasona e, conseqüentemente, diminuir os seus efeitos adversos, bem como a obtenção de sistemas de liberação prolongada. Uma liberação sustentada do fármaco poderá suprir a pele por um período de tempo mais prolongado, podendo-se, também, considerar que um tratamento no local da inflamação poderá reduzir a absorção sistêmica e os efeitos colaterais (CABRAL, 2004; SCHMALTZ et al., 2005; GUTERRES et al., 2006).

Visando a liberação seletiva de fármacos e eficiência das formulações, sistemas carreadores têm sido estudados, como por exemplo, os sistemas coloidais transportadores de ativos. A utilização de nanopartículas poliméricas permite o aumento da especificidade do fármaco, elevando sua concentração nos locais onde sua ação farmacológica é requerida, evitando o acúmulo em tecidos inespecíficos e, conseqüentemente, diminuição da ocorrência de efeitos tóxicos nesses locais (SCHAFFAZICK et al., 2003; GUTERRES et al., 2006; MORA-HUERTASA et al., 2010).

A dexametasona em função dos seus efeitos adversos vem sendo estudada por vários autores. Lionzo (2006) avaliou a liberação da dexametasona encapsulada em micropartículas constituídas por blendas de poli (hidroxibutirato-co-hidroxivalerato), associada a poli-ε-caprolactona (PCL) nas proporções de 100:0, 90:10 e 80:20 (m/m). Através deste estudo observou-se uma liberação sustentada fármaco, quando associado aos sistemas microestruturados. Foi relatado ainda neste estudo, um aumento dos valores das constantes de liberação do ativo conforme o acréscimo de PCL na blenda formada.

Friedrich et al. (2008) desenvolveram e caracterizaram nanocápsulas contendo dexametasona. Marchiori et al. (2010) avaliaram a liberação das nanocápsulas contendo dexametasona, após a incorporação em um hidrogel a base de carbopol®. Os autores observaram uma liberação controlada da dexametasona nanoencapsulada e incorporada ao hidrogel, quando comparada com a dexametasona incorporada ao hidrogel na forma livre. A formulação de hidrogel contendo o sistema nanoestruturado, apresentou-se potencialmente adequada para

ser usada dermatologicamente.

Desta forma, levando-se em consideração o exposto anteriormente, este trabalho apresenta como objetivo principal avaliar a liberação da dexametasona nanoencapsulada e incorporada em um veículo emulsionado (base de creme gel), com características mais emolientes que a base de hidrogel, utilizando célula de difusão vertical do tipo *Franz*.

PARTE EXPERIMENTAL

MATÉRIA-PRIMA E REAGENTES

Poli(ϵ -caprolactona) $\overline{M}_w = 65000$ (Sigma-Aldrich), polissorbato 80 (Sigma-Aldrich), mono-oleato de sorbitano (Sigma-Aldrich), dexametasona (base) (Henrifarma), triglicerídio do ácido cáprico e caprílico (Alpha Química), acetona P.A (Nuclear), cera autoemulsionante aniônica (Galena), óleo de rosa mosqueta (Galena), álcool cetílico (Alpha Química), glicerina (Alpha Química), oleato de decila (Alpha Química), trietanolamina (Alpha Química) e imidazolidinil ureia (Alpha Química), fosfato de potássio monobásico anidro (Synth), hidróxido de sódio (Nuclear) e acetonitrila grau HPLC (J.T. Baker).

PREPARAÇÃO DAS SUSPENSÕES CONTENDO NANOCÁPSULAS DE DEXAMETASONA

As nanocápsulas contendo dexametasona foram desenvolvidas e caracterizadas segundo Friedrich et al. (2008). O método de preparação destas nanoestruturas foi através da nanoprecipitação de polímero pré-formado (FESSI et al., 1989).

A fase orgânica constituiu-se de triglicerídios do ácido cáprico e caprílico, poli(ϵ -caprolactona), mono-oleato de sorbitano, dexametasona e acetona. Esta foi vertida com agitação moderada, sobre a fase aquosa, contendo água e polissorbato 80. A suspensão foi agitada durante 10 minutos e concentrada a um volume final de 100 mL em um evaporador rotatório para eliminação do solvente orgânico e ajuste da concentração final de dexametasona, sendo a mesma correspondente a $0,5 \text{ mg mL}^{-1}$ de dexametasona na suspensão. Nanocápsulas vazias, sem adição do fármaco, também foram preparadas de acordo com a metodologia descrita.

PREPARAÇÃO DE UM CREME GEL CONTENDO DEXAMETASONA NA FORMA NANOENCAPSULADA E NA FORMA LIVRE

Para comparar a liberação da dexametasona da forma nanoencapsulada e na forma livre, foram preparadas 3 formulações diferentes, sendo: creme gel contendo nanocápsulas de dexametasona (CGNCDEXA), creme gel contendo a dexametasona na forma livre (CGDEXA), além de uma formulação contendo apenas nanocápsulas, sem o fármaco (formulação branca) como controle negativo do experimento.

Para a preparação do creme gel contendo nanocápsulas de dexametasona foi preparado, primeiramente, um creme a base de cera autoemulsionante aniônica, contendo óleo de rosa mosqueta. Posteriormente, o polímero carboxivinílico (Carbopol 940®), a suspensão de nanocápsulas contendo dexametasona, a trietanolamina e a imidazolidinil ureia foram adicionados ao creme base, que apresentou uma concentração final de 0,42 mg/g de dexametasona. A formulação contendo nanocápsulas sem adição de dexametasona (formulação branca) foi preparada da mesma forma que a suspensão contendo o fármaco. Na formulação contendo o fármaco livre, a dexametasona foi dispersa em mono-oleato de sorbitano e polissorbato 80, para posterior incorporação no creme gel.

CONSTRUÇÃO DA CURVA ANALÍTICA PARA DOSEAMENTO DA DEXAMETASONA

Para construção da curva analítica, foi preparada uma solução de dexametasona na concentração de 10,0 mg mL⁻¹. Desta solução, a curva analítica foi construída nas concentrações de 1,0; 2,0; 3,0; 5,0 e 10,0 mg mL⁻¹, utilizando-se acetonitrila (ACN) como solvente. O procedimento foi realizado em triplicata.

A determinação do teor do ativo foi realizada por cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE). As análises cromatográficas foram realizadas utilizando-se uma coluna cromatográfica - Lichropher® 100 RP – 18 (250 mm, 4,0 mm, 5 µm) – Merck. A fase móvel foi constituída de acetonitrila e água (45:55) com fluxo de 1,0 mL min⁻¹. O volume de injeção utilizado foi de 20 µL e as amostras foram analisadas em um comprimento de onda de 238 nm (BECK et al., 2003; BRITISH PHARMACOPEIA, 2009). A média das áreas, correspondentes a três determinações para cada diluição de dexametasona, foram plotadas no eixo das ordenadas e as concentrações, no eixo das abscissas. A equação da reta foi determinada através de estudos de regressão linear, pelo método dos mínimos quadrados.

AVALIAÇÃO DA DIFUSÃO “*IN VITRO*” E FLUXO DE LIBERAÇÃO DA DEXAMETASONA

Os estudos de liberação “*in vitro*” foram realizados utilizando-se uma célula de difusão vertical do tipo *Franz*, com um compartimento receptor com capacidade em torno de 6,0 mL e uma área de difusão de 3,14 cm² (FRANZ, 1975; VENTER et al., 2001; ALVES et al., 2007).

Para realização dos experimentos de liberação, foram utilizadas membranas de acetato de celulose com poros de 0,45 µm da Millipore®, as quais foram previamente hidratadas com água destilada, durante 24 horas. A membrana foi colocada em contato com uma solução receptora, constituída por tampão fosfato pH 7,4. Este meio foi mantido em banho-maria a 37°C, circulando água pelo compartimento inferior, sendo este constantemente agitado com uma barra magnética, coberta com teflon. As amostras foram colocadas na parte superior da membrana (0,5 g) e, em intervalos pré-determinados de tempo (a cada 1 hora por um período de 8 horas), foram coletados 2 mL da solução receptora, sendo 1 mL tratado previamente com acetonitrila e o restante analisada diretamente, sem a adição de solvente. A adição da acetonitrila tem como objetivo verificar se existe alguma quantidade de fármaco sendo liberada ainda nanoencapsulada, neste caso, a adição do solvente orgânico vai solubilizar o polímero ao qual o fármaco está encapsulado e o ativo poderá ser quantificado. A cada retirada da solução receptora, 2 mL foram recolocados no compartimento receptor. As alíquotas coletadas foram analisadas em cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE), conforme condições descritas anteriormente.

A determinação da concentração e o fluxo de liberação da dexametasona foram determinados para as formulações semissólidas contendo o fármaco na forma livre e nanoencapsulada. Para análise de cada formulação, 6 células de difusão tipo *Franz* foram utilizadas.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

CURVA ANALÍTICA

A curva analítica da dexametasona apresentou regressão linear significativa ($p \leq 0,05$), não havendo desvio significativo da linearidade ($p \geq 0,05$). A equação da reta para o método foi: $y = 43,2821x + 4,7668$; onde x é a concentração em mg mL⁻¹ e y a área, apresentando um coeficiente de correlação de 0,9995.

De acordo com os resultados, pode-se considerar que os dados podem ser

utilizados para a interpolação de valores experimentais, visando à determinação quantitativa da dexametasona, nas concentrações correspondente de 1 a 10 µg mL⁻¹.

AVALIAÇÃO DA LIBERAÇÃO “*IN VITRO*”

Os estudos de liberação são de fundamental importância para determinação do comportamento do fármaco em relação ao veículo, bem como com o sistema no qual se encontra incorporado, permitindo verificar as possíveis interações entre o ativo e os componentes da formulação.

Os ensaios de liberação “*in vitro*”, utilizando células de *Franz*, quando comparados com outras técnicas, são bastante utilizados devido ao seu baixo custo, boa reprodutibilidade de resultados, realização do experimento em pequeno espaço de tempo, além de ser um método simples e facilmente controlado em condições experimentais (LEVEQUE et al., 2003; BARRY, 2004; LEONARDI et al., 2004; DE ANTONIO, 2007).

Neste estudo, teve-se como intuito verificar se o fármaco incorporado a sistemas nanoestruturados apresentava comportamento de liberação modificado, com relação ao fármaco livre.

Na tabela 1 são apresentados os valores de fluxo (µg/cm²/h), concentração total permeada (µg/cm²), coeficiente de regressão e coeficiente de permeabilidade (cm²/h) para formulações de creme gel contendo dexametasona na forma nanoencapsulada (CGNCDEXA) e na forma livre (CGDEXA).

Tabela 1- Valores referentes ao fluxo, concentração total, coeficiente de regressão e coeficiente de permeabilidade das formulações contendo dexametasona (n=6).

Formulação	Fluxo (µg/cm ² /h)	Concentração total (µg/cm ²)*	Coeficiente de regressão (R ²)	Coeficiente de permeabilidade (Kp)
CGNCDEXA	2,205±0,63 ^b	21,338± 4,13 ^b	0,957	0,0105
CGNCDEXA	2,902±0,57 ^{ab}	27,265± 4,33 ^{ab}	0,962	0,0138
CGDEXA	3,354±0,23 ^a	31,863± 2,02 ^a	0,968	0,0159

*concentração total liberada após 8 horas de experimento.

a-b: as médias com as letras diferentes dentro da mesma coluna apresentam diferença significativa entre si (p≤0,05) de acordo com o teste de Tukey. CGNCDEXA - creme gel contendo nanocápsulas de dexametasona; CGNCDEXA C/ACN - creme gel contendo nanocápsulas de dexametasona com adição de acetonitrila; CGDEXA - creme gel contendo dexametasona na forma livre.

Por meio da análise estatística dos dados de fluxo e concentração total (Tabela 1, Figura 1), verificou-se diferença significativa ($p \leq 0,05$) entre os valores das formulações de CGDEXA, CGNCDEXA e CGNCDEXA tratado com acetoneitrila.

Pode-se observar que o fluxo de liberação para dexametasona foi de 2,205 $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$ para o fármaco na forma nanoencapsulada; de 2,902 $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$ para o fármaco na forma nanoencapsulada tratada com acetoneitrila e de 3,354 $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$ para o fármaco na forma livre. Analisando-se estatisticamente esses resultados, observa-se que há diferença significativa ($p \leq 0,05$) quando se compara o fluxo de liberação do CGDEXA com o CGNCDEXA. Ao comparar o CGDEXA com o CGNCDEXA tratado com acetoneitrila, não foi observada diferença significativa ($p \leq 0,05$) entre os valores de fluxo. Para as formulações de CGNCDEXA tratadas com e sem acetoneitrila (ACN), não foi observado diferença significativa entre os mesmos ($p \geq 0,05$). Determinando-se, desta forma, que a adição de acetoneitrila não alterou significativamente estes valores.

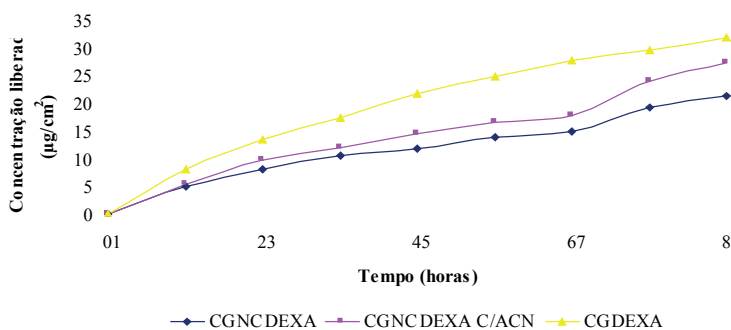


Figura 1 - Liberação da dexametasona do creme gel na forma livre (CGDEXA), nanoencapsulada (CGNCDEXA) e com adição de acetoneitrila à solução receptora (CGNCDEXA C/ACN).

Observa-se, através destes valores, que a dexametasona na forma livre apresentou um fluxo de liberação em torno de 34% superior ao apresentado pela dexametasona na forma nanoencapsulada.

Observa-se ainda que a concentração total de dexametasona liberada foi de 21,338 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ para o fármaco na forma nanoencapsulada, de 27,265 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ para o fármaco na forma nanoencapsulada tratada com acetoneitrila e de 31,863 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ para o fármaco na forma livre.

A semelhança do perfil de liberação da dexametasona, entre sua forma nanoencapsulada e livre, observada na primeira hora do experimento,

pode ser decorrente da liberação do fármaco da superfície das nanocápsulas. A concentração total de dexametasona liberada ao final das 8 horas de análise foi maior para formulação contendo o fármaco na forma livre, apresentando uma liberação de 15,17% da quantidade total de dexametasona a ser liberada. A formulação contendo dexametasona nanoencapsulada apresentou uma liberação de 10,16% da quantidade total do fármaco, e, quando esta formulação foi tratada com acetonitrila, esta liberação foi de 12,98%. Por meio dos valores de liberação da dexametasona, pode-se observar que esta está sendo liberada do veículo, tanto para forma livre como para forma nanoencapsulada.

Em relação à concentração total de dexametasona liberada entre as formulações de CGDEXA e CGNCDEXA houve diferença significativa. Portanto, pode-se sugerir que as nanocápsulas de dexametasona são liberadas em um fluxo e concentração semelhante à forma livre, porém, a liberação da dexametasona de dentro das nanopartículas para o meio ocorre de maneira mais lenta, sugerindo uma liberação gradual.

Esses resultados vêm ao encontro do estudo realizado por Marchiori et al. (2010), os quais também avaliaram o perfil de liberação da dexametasona, onde esta foi incorporada em um hidrogel na forma nanoencapsulada e na forma livre. Por meio deste estudo, observou-se que a dexametasona na forma nanoencapsulada, incorporada no hidrogel, apresentou um perfil de liberação controlado, quando comparada ao mesmo fármaco na forma livre. Isso mostra que a dexametasona quando na forma nanoencapsulada, independentemente do veículo incorporado, apresenta um perfil de liberação controlado. A incorporação da dexametasona neste tipo de sistema, pode apresentar atividade por um maior período de tempo, contribuindo desta forma, para a redução do número de aplicações e, conseqüentemente, diminuição das reações adversas, aumentando a segurança do fármaco.

CONCLUSÃO

A incorporação do fármaco em um sistema nanoestruturado modificou os parâmetros de liberação com relação ao fluxo e à concentração total de dexametasona liberada. As formulações de CGDEXA apresentaram concentração total e fluxo de liberação maior que a formulação contendo o fármaco na forma nanoencapsulada (CGNCDEXA), sugerindo uma liberação controlada do ativo.

Os resultados sugerem que as nanopartículas estão sendo liberadas do veículo tanto na forma livre como na forma nanoencapsulada, entretanto em velocidades diferentes.

REFERÊNCIAS

ALVES, M. P. et al. Human skin penetration and distribution of nimesulide from hydrophilic gels containing nanocarriers. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 341, n. 1-2, p. 215-220, 2007.

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

BECK, R. C. R. et al. Nanoparticles containing dexamethasone: Physicochemical properties and anti-inflammatory activity. **Acta Farmaceutica Bonaerense**, v. 22, p. 11-15, 2003.

BRITISH PHARMACOPEIA. London: Her Majesty Stationery Office, London, 2009. 1 CD-ROM.

CABRAL, P. Q. A. **Sistema de liberação controlada de drogas: uma revisão**. Monografia. 2004. 55f. Trabalho final de curso (Graduação em Medicina Veterinária). Universidade Federal de Campina Grande, Patos, Paraíba, 2004.

CORDORO, K. M. Topical therapy for the management of childhood psoriasis: part I. **Skin Therapy Letter**, v.13, n. 3, 2008.

DE ANTONIO, M. E. C. O. **Permeação cutânea *in vitro*, como ferramenta auxiliar para o estudo de formulações semi-sólidas de cetoconazol para aplicações tópicas**. 2007. 147f. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) - Universidade Federal do Paraná – UFPR, Paraná, 2007.

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

FOX, L. P. et al. **As bases farmacológicas de terapêutica**. 11ª ed. São Paulo: McGraw Hill, 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.

FRIEDRICH, B. R. et al. Development and physicochemical characterization of dexamethasone-loaded polymeric nanocapsule suspensions. **Química Nova**, v. 31, n. 5, p. 1131-1136, 2008.

FUCHS, F. D.; WANNMACHER, L.; FERREIRA, M. B. C.; **Farmacologia clínica: fundamentos da terapêutica racional**. Ed. 3, Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2006.

GUTERRES, S. S. et al. **Nanotecnologia: introdução, preparação, e caracterização de nanomateriais e exemplos de aplicação**. São Paulo: Ed. Artliber, 2006.

HABIF, T. P. **Dermatologia Clínica: guia colorido para diagnóstico e tratamento**. 4. ed., Porto Alegre: Artmed, 2005.

JOSSE, G. et al. A multitechnique evaluation of topical corticosteroid treatment. **Skin Research and Technology**, v. 15, n. 1, p. 35-39, 2009.

KOROLKOVAS, A.; DE FRANÇA, F. F. A. C. **Dicionário Terapêutico Guanabara**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2001.

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

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

LIONZO, M. I. Z. **Micropartículas de P(HBV) e de blendas de P(HBV):PCL contendo dexametasona ou acetato de dexametasona como modelos de fármacos: caracterização físico-química e perfis de liberação *in vitro***. 2006. 138f. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) - Universidade Federal do Rio Grande Do sul – UFRGS, Rio Grande do Sul, 2006.

MARCHIORI, M. L. et al. Hydrogel containing dexamethasone-loaded nanocapsules for cutaneous administration: preparation, characterization, and *in vitro* drug release study. **Drug Development and Industrial Pharmacy**. v. 36, n 8, p. 962-971, 2010.

MARTINDALE, **The complete drug reference/ Kathleen Parfitt ed.**, 32nd. Londres: Pharmaceutical Press, 1215p. 1999.

MARTINS, G. A.; ARRUDA, L.; MUGNAINI, A. S. B. Validação de questionários de avaliação da qualidade de vida em pacientes de psoríase. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, v. 79, n. 5, p. 521-535, 2004.

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

SCHAFFAZICK, S. R. et al. Caracterização e estabilidade físico-química de sistemas poliméricos nanoparticulados para administração de fármacos. **Química Nova**, v. 26, n. 5, p. 726-737, 2003.

SCHMALTZ C.; DOS SANTOS J. V.; GUTERRES, S. S. Nanocápsulas como uma tendência promissora na área cosmética: A imensa potencialidade deste pequeno grande recurso. **Pharmacia Brasileira**, v.16, p. 80-85, n.13-14, 2005.

SILVA, P. **Farmacologia**. 7. edição. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2006.

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.