

## SÍNTESE DA GAMMA-ALUMINA E UTILIZAÇÃO PARA A LIBERAÇÃO CONTROLADA DE FÁRMACOS – ENSAIOS IN VITRO

Isis Silva Figueredo (IC) e Antônio Hortêncio Munhoz Junior (Orientador)

**Apoio: PIBIC Mackenzie**

### RESUMO

O projeto tem como base a síntese de pseudoboemita e de gamma-alumina para a aplicação em fármacos. A gama alumina é um material cerâmico de fórmula  $Al_2O_3$  encontrado na natureza como produto do óxido de alumínio, ela é geralmente um composto com uma estrutura de poro e superfície química muito adequada para serem utilizadas em catálise e adsorção. Pseudoboemita é um oxi-hidróxido de alumínio sintético e pela calcinação dela a  $500^\circ C$  pode-se obter gamma-alumina. O sistema de liberação de fármacos pode contribuir de maneira significativa para o tratamento de diversas doenças. A aplicação mais visada é na área farmacêutica, cujo objetivo, entre outros, é realizar uma administração terapêutica efetiva por um período prolongado, diminuindo a capacidade de causar efeitos tóxicos. O aciclovir é o fármaco que foi usado para a verificação da pesquisa, ele é relativamente seguro, sua utilidade terapêutica é frequentemente limitada por propriedades biofarmacêuticas ruins. A eficácia do aciclovir por via oral é limitada, devido a sua baixa absorção, sendo este parcialmente absorvido no trato gastrintestinal, apenas de 15% a 20% em relação a quantidade de fármaco administrada, fazendo com que os pacientes que fazem o uso deste medicamento necessitem ingerir cerca de cinco comprimidos por dia para minimizar o efeito da doença, por ser um vírus que se aloja no sistema nervoso impossibilitando sua extinção do corpo. Com base nas literaturas o trabalho objetiva o desenvolvimento de pseudoboemitas para a preparação de nanopartículas de gamma-alumina para avaliar sua viabilidade como sistemas de liberação de fármacos, avaliação da capacidade de interação e possível sinergismo de aciclovir com a gamma-alumina. Realizou-se a adsorção de aciclovir em pseudoboemita.

**Palavras-chave:** Pseudoboemita, aciclovir e gamma-alumina.

## **ABSTRACT**

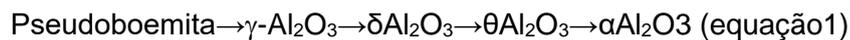
The project is based on the synthesis of pseudoboehmite and gamma-alumina for application in drugs. The alumina range is a ceramic material of formula  $Al_2O_3$  found in nature as a product of aluminum oxide, it is generally a compound with a pore structure and chemical surface very suitable for use in catalysis and adsorption. Pseudoboehmite is a synthetic aluminum oxyhydroxide and by calcining it at  $500^\circ C$ , gamma-alumina can be obtained. The drug delivery system can contribute significantly to the treatment of various diseases. The most targeted application is in the pharmaceutical area, whose objective, among others, is to carry out an effective therapeutic administration for a prolonged period, decreasing the capacity to cause toxic effects. Acyclovir is the drug that was used to verify the research, it is relatively safe, its therapeutic utility is often limited by poor biopharmaceutical properties. The efficacy of oral acyclovir is limited, due to its low absorption, which is partially absorbed in the gastrointestinal tract, only 15% to 20% in relation to the amount of drug administered, making patients who take the use of this medication requires taking about five pills a day to minimize the effect of the disease, as it is a virus that lodges in the nervous system making it impossible for it to disappear from the body. Based on the literature, the work aims at the development of pseudoboehmites for the preparation of gamma-alumina nanoparticles to evaluate their viability as drug delivery systems, evaluation of the interaction capacity and possible synergism of acyclovir with gamma-alumina. Acyclovir adsorption was performed on pseudoboehmite.

Keywords: Pseudoboehmite, acyclovir, gamma-alumina

## 1. INTRODUÇÃO

### $\gamma$ -ALUMINA

A Alumina (composto) ou corundum (mineral) é um dos mais importantes materiais cerâmicos. De fórmula química  $Al_2O_3$ , ela pode ser encontrada na natureza como produto da oxidação do metal alumínio, estando presente principalmente como o principal constituinte do principal minério utilizado na obtenção do alumínio, a bauxita. Em laboratório, dentre outras possíveis rotas, a alumina pode ser sintetizada através da calcinação de pseudoboemita, que por sua vez pode ser produzida em laboratório através do processo sol-gel (MOROZ, 2006, MUNHOZ *et al*, 2014). A calcinação da pseudoboemita segue a sequência de transformação de fases do hidróxido de alumínio, resultando nas estruturas polimórficas da alumina (ANDRADE. *et al*, 2016; MUNHOZ Jr, MIRANDA, UEHARA; 2006; MUNHOZ *et al*, 2014), seguindo a ordem de transformação de fases com o aumento da temperatura de acordo com a Equação 1.



$\gamma$ -Alumina é um material microcristalino. Este material apresenta desordem da estrutura que permite que as posições do alumínio tenham uma grande flexibilização e uma baixa energia de superfície que tende a dar ao material sua forma muito dispersa. Outra denominação da  $\gamma$ -Alumina é alumina ativada. Ela é geralmente um composto de alta área específica (250-300  $m^2/g$ ), com uma estrutura de poro e superfície química muito adequada para serem utilizadas em catálise e adsorção (MUNHOZ Jr, MIRANDA, UEHARA; 2006), sendo um adsorvente poroso e, devido a sua alta afinidade pela água, pode também ser utilizada na desidratação ou secagem de gases e líquidos e em aplicações específicas para a remoção de contaminantes em correntes líquidas (NÓBREGA, 2001).

### SISTEMAS DE LIBERAÇÃO DE FÁRMACOS

Os sistemas de liberação de fármacos representam uma das fronteiras da ciência, a qual envolve diferentes aspectos multidisciplinares e pode contribuir de maneira significativa para o tratamento de diversas doenças. A aplicação mais visada é na área farmacêutica, cujo objetivo, entre outros, é realizar uma administração terapêutica efetiva por um período de tempo prolongado, diminuindo a capacidade de causar efeitos tóxicos.

Os sistemas de liberação de fármacos, frequentemente descritos como “*drug delivery systems*”, oferecem inúmeras vantagens quando comparados a outros de dosagem convencional. Quando utilizados na clínica médica podem promover (LANGER, 1990; PARISE FILHO *et alii*, 2007):

- Aumento da duração e dos níveis dos agentes ativos que se degradam ou são metabolizados rapidamente;
- Controle da liberação do agente ativo mantendo-o em uma faixa de concentração eficaz;
- Economia no caso de medicamentos de alto custo;
- Redução da toxicidade de fármacos muito tóxicos;
- Maior adesão do paciente ao tratamento, tendo em vista a maior comodidade na utilização destes sistemas e;
- Redução do custo total do tratamento.

### **1.1 Problemas de Pesquisa**

As nanopartículas da pseudoboemita por calcinação fornecem em torno de 500° C gamma-alumina com elevada área específica. Será incorporado o fármaco aciclovir na pseudoboemita e em seguida serão caracterizadas as amostras.

### **1.2 Justificativa**

O aciclovir é um fármaco de difícil administração. A adsorção deste fármaco em um material que o libere lentamente poderá contribuir para uma maior adesão dos pacientes ao tratamento com aciclovir.

### **1.3 Objetivo**

Este trabalho visa:

- Sintetizar partículas de pseudoboemita e gamma-alumina. A gamma alumina será obtida pela calcinação da pseudoboemita sintetizada pelo processo sol-gel.
- Caracterizar a pseudoboemita e gamma-aalumina por várias técnicas.
- realizar a adsorção de aciclovir e um ensaio de análise térmica para confirmar se o fármaco foi adsorvido.

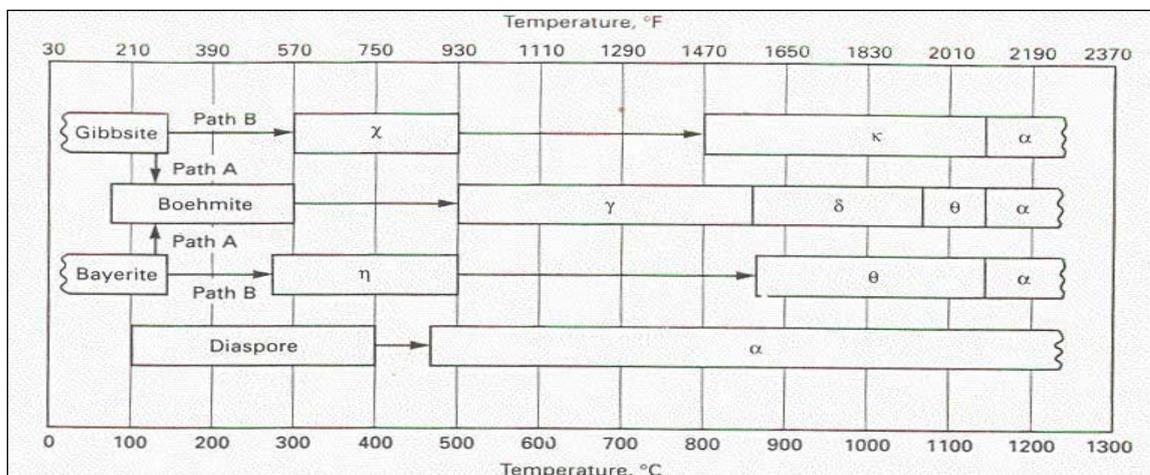
## **2. REFERENCIAL TEÓRICO**

O óxido de alumínio é um composto de alumínio e oxigênio, de fórmula  $Al_2O_3$ . Também conhecido como alumina, nome usado principalmente pela indústria cerâmica, o composto possui diversas formas alotrópicas diferindo-se estruturalmente entre si, sendo a mais estável delas a  $\alpha$ -Alumina, Coríndon ou Corundum. Este material é usado em diversas aplicações industriais por apresentar alta dureza e estabilidade química. Quando dopada com  $Cr^{3+}$  o

corundum passa a ser chamado de rubi, quando dopado com uma combinação de  $Ti^{4+}$  e  $Fe^{2+}$  esse mineral é chamado de safira.

O minério mais utilizado na obtenção da Alumina é a bauxita, a qual contém a forma estável nas condições normais de pressão e temperatura do hidróxido de alumínio, a gibbsite ( $\gamma$ - $Al(OH)_3$ ). O principal processo de obtenção da alumina é o processo Bayer, desenvolvido por Karl Josef Bayer, onde primeiro o hidróxido de alumínio é separado da bauxita por lavagem a quente em hidróxido de sódio e depois submetido à secagem e posterior calcinação, de onde se obtém a alumina (CONSTANTINO, 2001). Outro importante composto é a boemita,  $(AlOOH)_n \cdot xH_2O$ , que quando é obtida por síntese é chamada de pseudoboemita, sendo que a calcinação da mesma é uma possível rota para a obtenção de Aluminas de transição. Os produtos obtidos da calcinação da pseudoboemita seguem a mesma rota da calcinação da boemita, apresentando diversas estruturas cristalinas incluindo a gama-alumina que também é conhecida como alumina ativada (MUNHOZ Jr, MIRANDA, UEHARA; 2006), a qual possui uma densidade aproximada de  $3.2g/cm^3$ , possuindo densidade menor que a alpha-alumina, que em condições normais é de  $3.96g/cm^3$ . A Figura 1 apresenta as transformações de diferentes hidróxidos e oxihidróxidos de alumínio em alumina em função do aumento da temperatura.

Figura 1: Transformações de hidróxidos e oxihidróxidos de alumínio em alumina.



$\gamma$ -Alumina pode ser obtida a partir da queima da pseudoboemita ou da boemita. A pseudoboemita ( $AlOOH \cdot xH_2O$ ) é um oxi-hidróxido de alumínio sendo um dos materiais precursores da alumina (MUNHOZ Jr, MIRANDA, UEHARA; 2006). A sequência de transformações de fase apresentadas pela pseudoboemita são as mesmas apresentadas pela boemita (eq. 1).

A eficiência dos processos de catálise e adsorção é influenciada diretamente pela área específica da alumina, pois uma maior área específica significa um maior número de sítios ativos presentes na superfície do catalisador e isso geralmente resulta em uma maior atividade e, portanto, maior influência na velocidade das reações convertendo mais reagentes a produtos. Na aplicação específica em catalisadores de automóveis, uma maior eficiência na catálise pode significar uma maior competitividade de combustíveis de origem fóssil no atual cenário mundial.

## SISTEMAS DE LIBERAÇÃO DE FÁRMACOS

Os primeiros sistemas de liberação de fármacos, introduzidos na década de 1970, foram baseados em polímeros derivados do ácido láctico. Atualmente, polímeros ainda são os materiais mais utilizados para a pesquisa de formas de liberação de fármacos (PARISE-FILHO et al, 2007). Isto se deve principalmente ao fácil processo de síntese e de manipulação das propriedades físico-químicas dos polímeros.

Basicamente, duas categorias de sistemas poliméricos têm sido estudadas: dispositivos de reserva e dispositivos matrizes (PARISE FILHO et alii, 2007), e:

- O primeiro envolve o encapsulamento de uma molécula bioativa dentro de um envoltório polimérico;
- O segundo, relaciona-se à incorporação física do fármaco a uma rede polimérica (LANGER, 1990).

Recentemente, Soares (2003) relatou resultados significativos na incorporação de fármacos a materiais inorgânicos. Vários trabalhos foram realizados sobre a liberação controlada de fármacos utilizando pseudoboemita (MUNHOZA *et al*, 2016) para a liberação de aciclovir, atenolol e glucantime.

É conhecido que o perfil de liberação de um agente ativo, no organismo, deve seguir uma frequência específica, sendo que o conhecimento do mecanismo, bem como a taxa de liberação do fármaco, são fatores importantes. Entretanto, estes objetivos são dificilmente alcançados pelos sistemas convencionais de administração de fármacos. Um sistema de liberação ideal deveria ser capaz de liberar uma substância somente quando e onde ela fosse necessária e na concentração apropriada ao efeito terapêutico desejado. Os principais problemas destes sistemas são o desenvolvimento e a modificação de polímeros que possam liberar fármacos, de forma constante, ao longo de um período de tempo desejado (WISE, 1984).

A aplicação de doses simples repetidas e excessivas, em intervalos de tempo, atinge picos e declínios críticos, causando a toxicidade ou a ineficácia da substância no organismo, quando

em nível superior ou inferior à faixa terapêutica. É desejável, portanto, controlar a liberação do fármaco para manter a sua concentração no organismo, fora destes níveis tóxicos e ineficazes, de maneira controlada e constante (PARISE FILHO et alii, 2007).

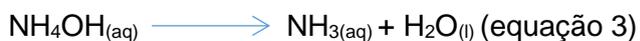
## ACICLOVIR

O aciclovir é usado para o tratamento da doença herpes. Vários trabalhos relatam recentemente indícios de uma relação entre Herpes vírus e doença de Alzheimer. A doença de Alzheimer tem sido debatida há décadas, na comunidade científica, sem consenso para o tratamento até agora. Vários trabalhos de estudos recentes envolvendo Herpesviridae na patogênese da demência de Alzheimer despertaram interesse na comunidade de pesquisa científica. O acúmulo de  $\beta$ -amilóide é observado no cérebro e nos tecidos periféricos de pacientes com doença de Alzheimer (TANZI et alii, 2016). Acredita-se que este seja um subproduto catabólico do precursor da proteína  $\beta$  amilóide. Pesquisas recentes mostram que a infecção por Herpesviridae está associada ao amilóide- $\beta$ . Observou-se que a infecção por deposição de placa  $\beta$ amilóide no início do Herpesviridae, características da doença de Alzheimer, em um modelo de camundongo transgênico (5XFAD) e em um sistema tridimensional de cultura de células neurais humanas (EIMER et alii, 2018). Estes resultados explicam o acúmulo de  $\beta$ -amilóide observado no cérebro de pacientes com doença de Alzheimer. Isso reforça pesquisas anteriores que associam o vírus herpes simplex tipo 1 como um forte fator de risco para a doença de Alzheimer (WOZNIAK et alii, 2009). Além disso, a incidência de infecções pelo vírus herpes simplex tipos I e II afetou mais de um terço da população mundial. A prevalência e incidência global de infecções por vírus herpes simplex (HSV-1 e HSV-2) aumentaram em todo o mundo. Um grande problema é que a maioria das pessoas com infecção genital por HSV não tem conhecimento do diagnóstico. Outra situação preocupante é que os pacientes infectados por herpes são mais suscetíveis a infecções pelo HIV. Também é observado que nas mulheres a infecção pelo HSV é mais comum do que nos homens (SATTERWHITE et alii, 2008). O aciclovir é uma droga eficiente para o tratamento de vírus do herpes. No entanto, a biodisponibilidade oral do aciclovir é limitada devido à absorção incompleta. Portanto, este medicamento ainda é hoje objeto de pesquisa (ATEFEH-SADAT et alii, 2018). O uso de nanopartículas de pseudoboemita e gamma-alumina pode ser uma solução promissora para a liberação de aciclovir

### 3. METODOLOGIA

Inicialmente calculou-se por estequiometria a massa necessária de  $\text{Al}(\text{NO}_3)_3 \cdot 9\text{H}_2\text{O}$  (Nitrato de Alumínio Hidratado) e  $\text{NH}_4\text{OH}$  (Hidróxido de Amônio) para realizar a síntese para a

obtenção das pseudoboemitas de acordo com a equação 2. A equação 3 apresenta a decomposição do hidróxido de amônio em água.



O procedimento adotado para a síntese de pseudoboemita está descrito na literatura (MUNHOZ Jr, MIRANDA, UEHARA; 2006).

Figura 2: Solução precursora + NH<sub>4</sub>OH



Fonte: Acervo pessoal, 2017

Após a obtenção do gel, com o uso de uma bomba de vácuo diluiu-se o gel obtido em dois litros de água destilada. O processo foi realizado duas vezes uma para que se tentasse retirar toda a espuma de amônia formada na reação e a segunda vez para alteração de pH, então a amostra foi armazenada e congelada por duas semanas.

A amostra foi congelada, levada para um aparelho liofilizador para desidratação e retirada da água por sublimação através de um controle de vácuo por um período de quatro dias, com a amostra obtida foi moída para retirar os pequenos grumos formados usando um moinho e assim foi encaminhada para a análise de difração de raio-x, análise térmica.

Após obter a pseudoboemita ela foi queimada a 500° C por 30 minutos com o objetivo de obter a gamma-alumina.

A amostra de pseudoboemita foi utilizada para adsorção do aciclovir diluído em etanol. Utilizou-se solução saturada de aciclovir em etanol anidro. Após 15 minutos de adsorção a amostra foi filtrada e o precipitado (pseudoboemita + aciclovir) foi congelado e liofilizado.

Não foi possível realização a adsorção de aciclovir na gamma-alumina devido ao término do reagente.

As amostras de pseudoboemita liofilizada e pseudoboemita contendo aciclovir foram caracterizadas por análise térmica diferencial (DTA), termogravimetria (TG), microscopia eletrônica de varredura (MEV) utilizando detector de elétrons secundário e detector EDS.

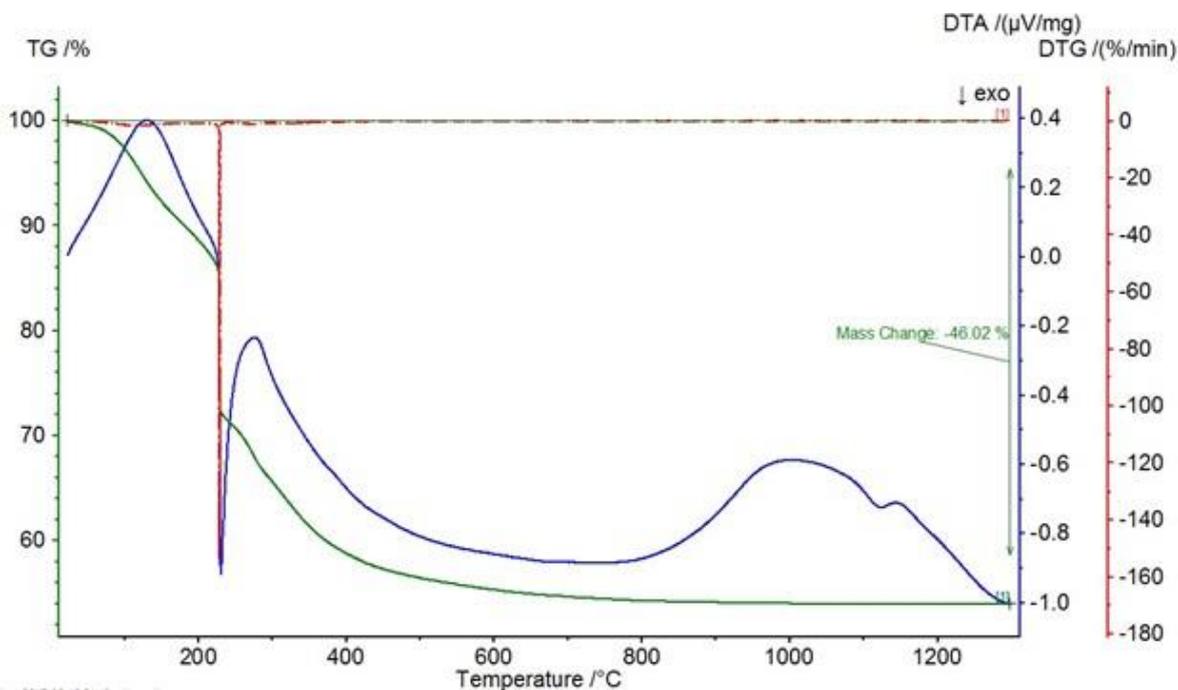
As análises termogravimétricas e as análises térmicas diferenciais foram realizadas numa máquina Netzsch-STA409C; as amostras de pseudoboemita foram aquecidas da temperatura ambiente até 1300° C com razão de aquecimento de 20° C/min, utilizando um fluxo de nitrogênio de 40 mL/min. As análises térmicas, DTA e TG, foram realizadas para verificar o comportamento da perda de água da pseudoboemita, a transformação para gama-alumina e a transformação final em alpha-alumina.

As análises de microscopia eletrônica de varredura foram realizadas em microscópio JEOL, modelo JSM-6510 operando com detecção de elétrons secundários e EDS; as amostras foram fixadas em um suporte com o auxílio de uma fita dupla face autocolante de carbono e submetidas a um recobrimento metálico com ouro. O MEV tem como objetivo verificar a morfologia e dimensões das partículas. O detector EDS do MEV identifica a composição química das amostras analisadas.

#### **4. RESULTADO E DISCUSSÃO**

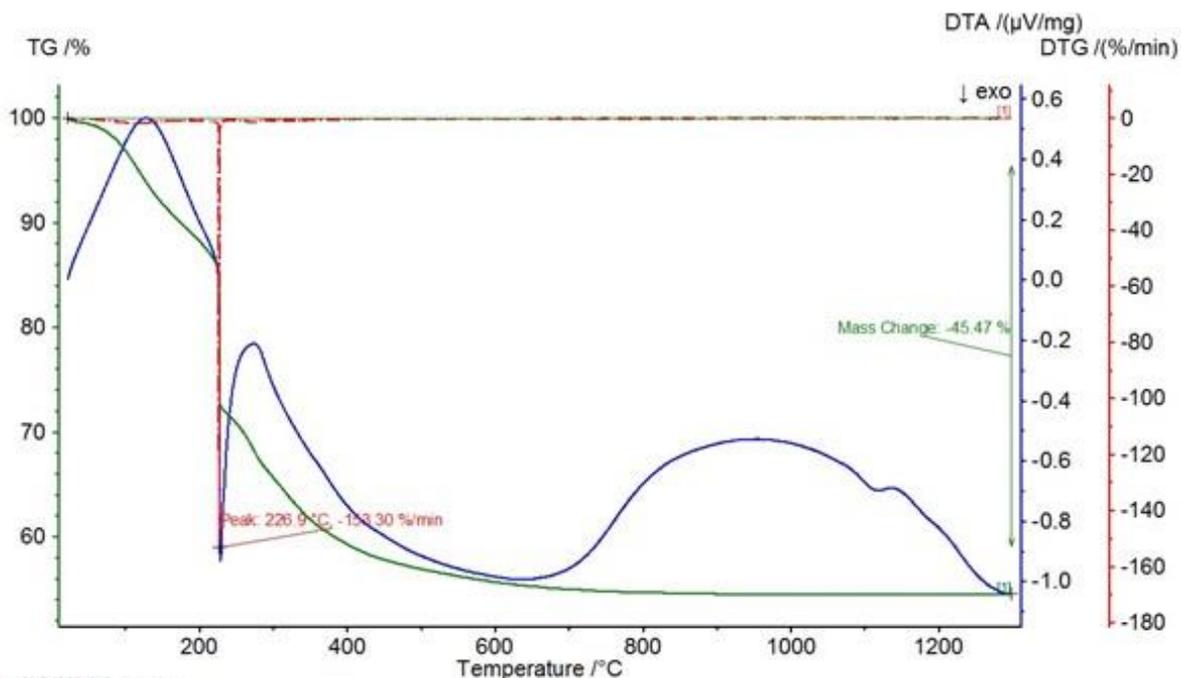
A Figura 3 apresenta o resultado da análise térmica diferencial e análise termogravimétrica da pseudoboemita sintetizada.

Figura 3: Análise térmica da pseudoboemita



Observa-se em torno de 100° C um pico endotérmico devido a vaporização da água. A queda brusca identificada na análise na transformação de pseudoboemita em  $\gamma\text{-Al}_2\text{O}_3$  representa que a amostra tem partículas de dimensões tão pequenas (provavelmente nanométricas), que resultam em uma área específica extremamente elevada. Entre 1100 e 1200° C observa-se um pico exotérmico devido a última transformação de fase formando a  $\alpha$ -alumina.

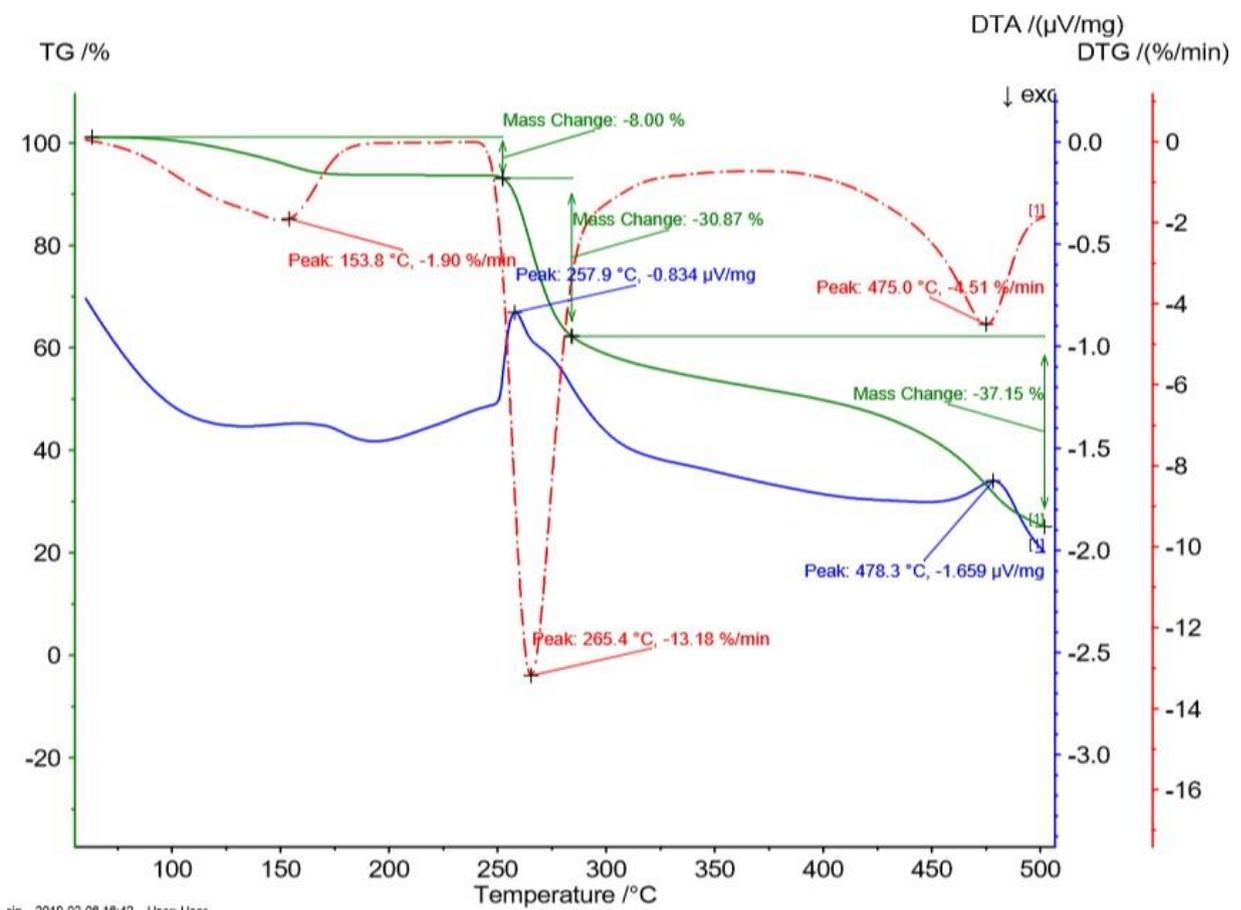
Figura 4: repetição da análise térmica da pseudoboemita



. Para confirmar o resultado realizou-se a análise novamente e o resultado obtido é apresentado na figura 4. A segunda análise confirmou os resultados, o que garante que o resultado é reprodutível e que as conclusões tiradas da primeira análise são válidas.

A análise do aciclovir puro é mostrada na figura 5. Observa-se em torno de 257° C a decomposição do aciclovir na análise térmica diferencial com a correspondente perda de massa na análise termogravimétrica. Considerando que o gás de arraste utilizado na análise térmica foi nitrogênio, parte da amostra de aciclovir não se transformou em dióxido de carbono. Assim a perda de massa observada é menor que 100%.

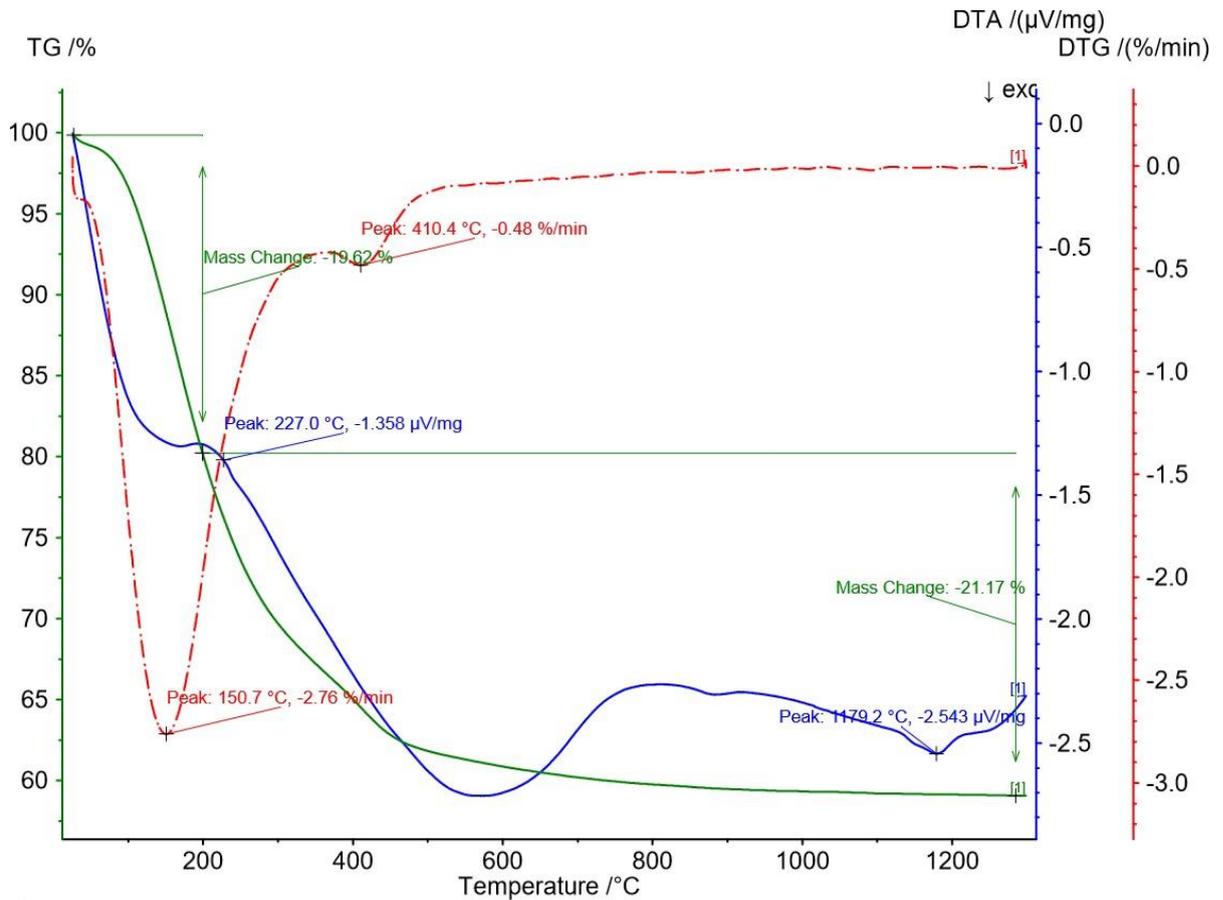
Figura 5. DTA e TG do aciclovir puro



A análise da pseudoboemita contendo aciclovir, Figura 6, mostra que a perda de massa da transformação da pseudoboemita em gamma-alumina e a perda de massa devido a decomposição do aciclovir ocorrem na mesma faixa de temperatura, não sendo possível separar as duas perdas. Entretanto observa-se que na amostra com aciclovir adsorvido, o mesmo retardou a transformação de pseudoboemita em gamma-alumina.

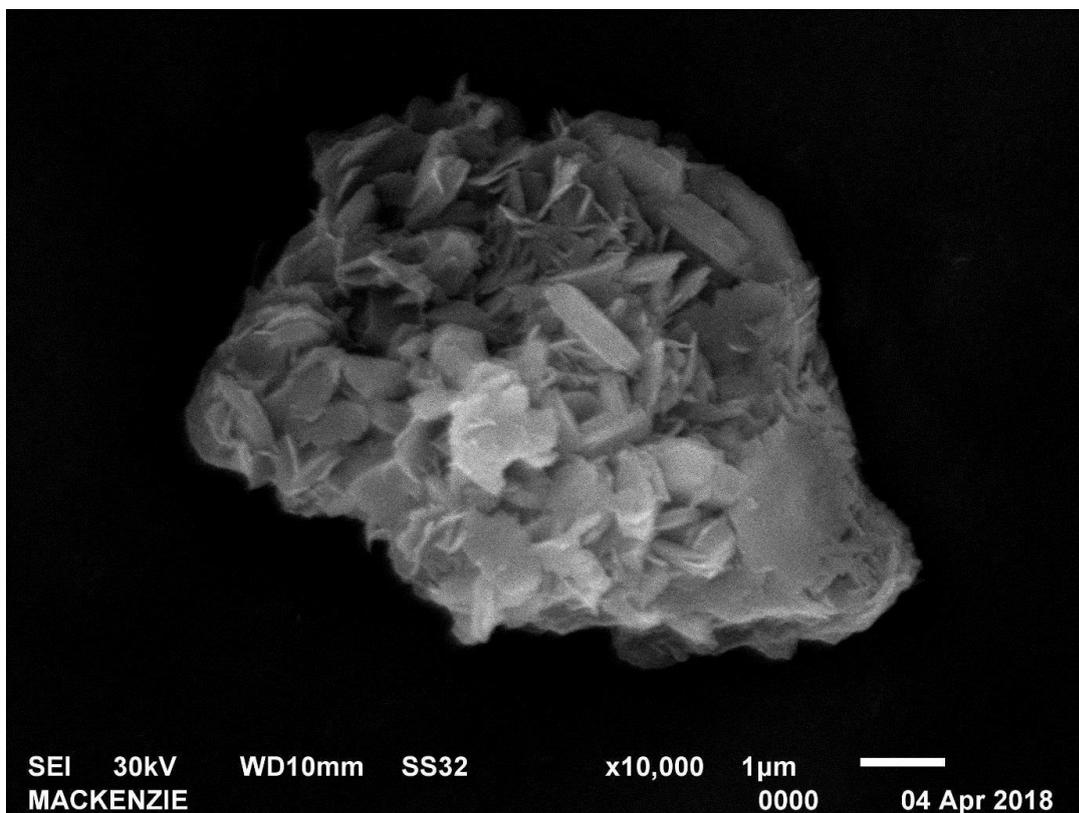
Também se observa que a perda de massa foi maior que na amostra de pseudoboemita pura.

Figura 6. DTA e TG da pseudoboemita contendo aciclovir

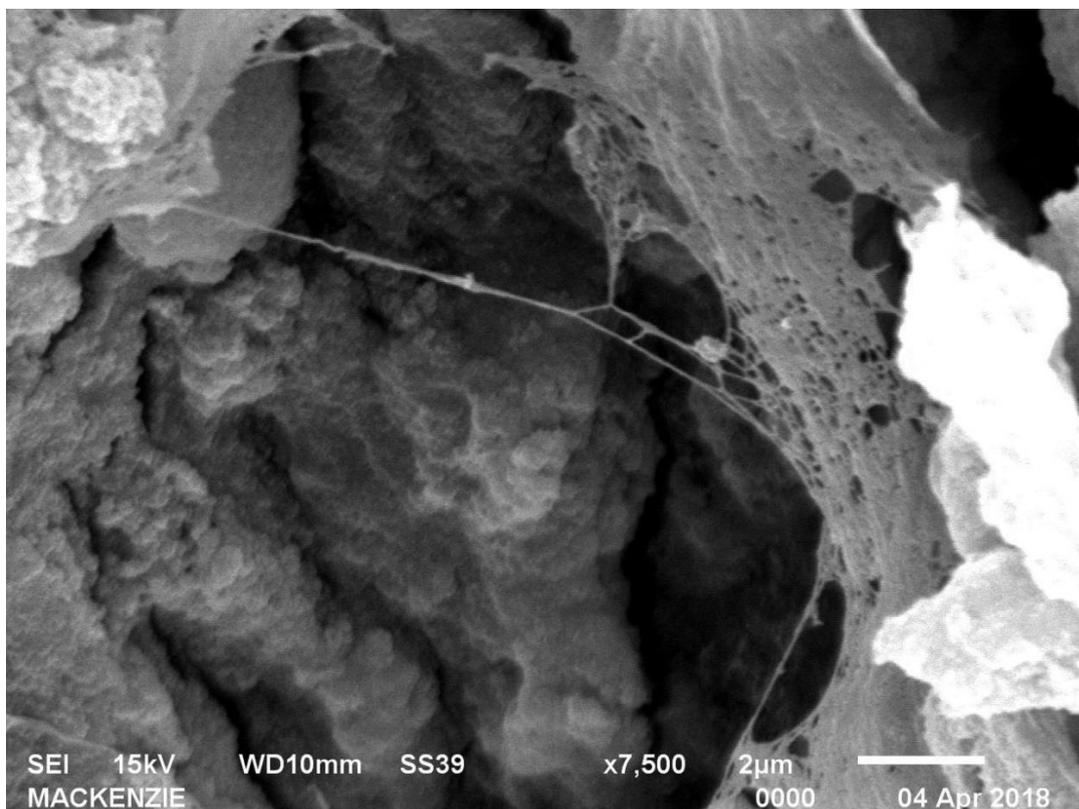


As micrografias das pseudoboemitas e da gamma alumina, Figura 7, mostram para a pseudoboemita que ela é constituída por placas. Estes dados estão de acordo com dados publicados na literatura (MUSIC ET ALII, 1998, MUSIC ET ALII, 1999). A gamma-alumina apresenta morfologia completamente diferente da pseudoboemita que a gerou. Entretanto pode-se afirmar que ambas as amostras apresentam porosidade elevada.

Figura 7. MEV de: a) pseudoboemita; b) gamma-alumina.



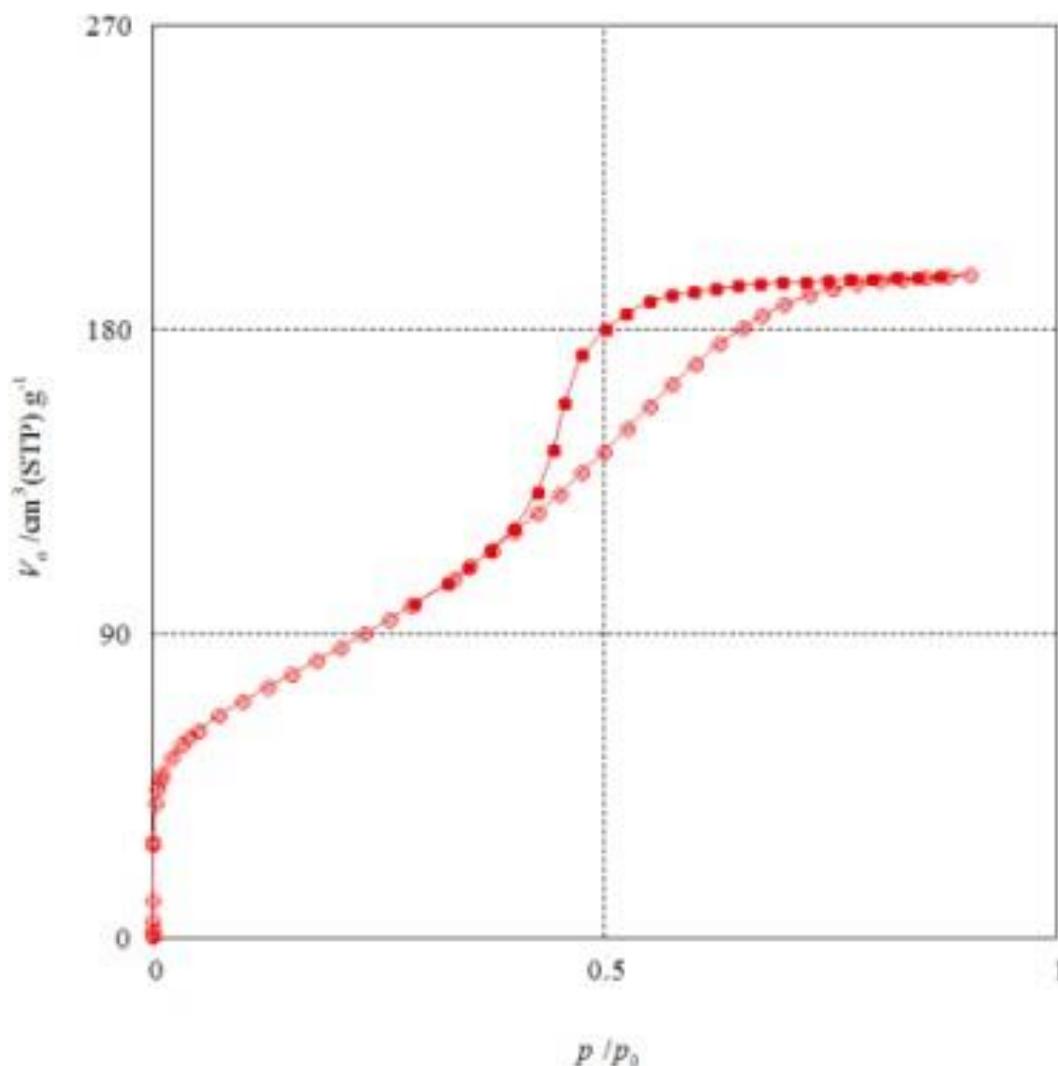
a)



b)

A Figura 8 mostra a isoterma de adsorção da gamma-alumina sintetizada a partir da calcinação da pseudoboemita. Observa-se que é uma isoterma do tipo IV mostrando a presença de mesoporos e macroporos. A área específica obtida pelo método de BET é de 323,9 m<sup>2</sup>/g.

Figura 8. Isotherma de adsorção da gamma-alumina.



As análises de difração de raios-x da pseudoboemita sintetizada, Figura 9, mostram o difratograma característico da pseudoboemita. A análise de difração de raio-x garantiu a identificação de pseudoboemita. Os dados estão de acordo com dados publicados na literatura. (MOROZ, 2006).

A Figura 10 apresenta o resultado de difração de raios-X da amostra de pseudoboemita calcinada a 500° C. Observa-se que o resultado é característico da gamma-alumina conforme dados publicados na literatura (ANDRADES et alii, 2016)

Figura 9. Resultado da difração de raios-x da amostra de pseudoboemita.

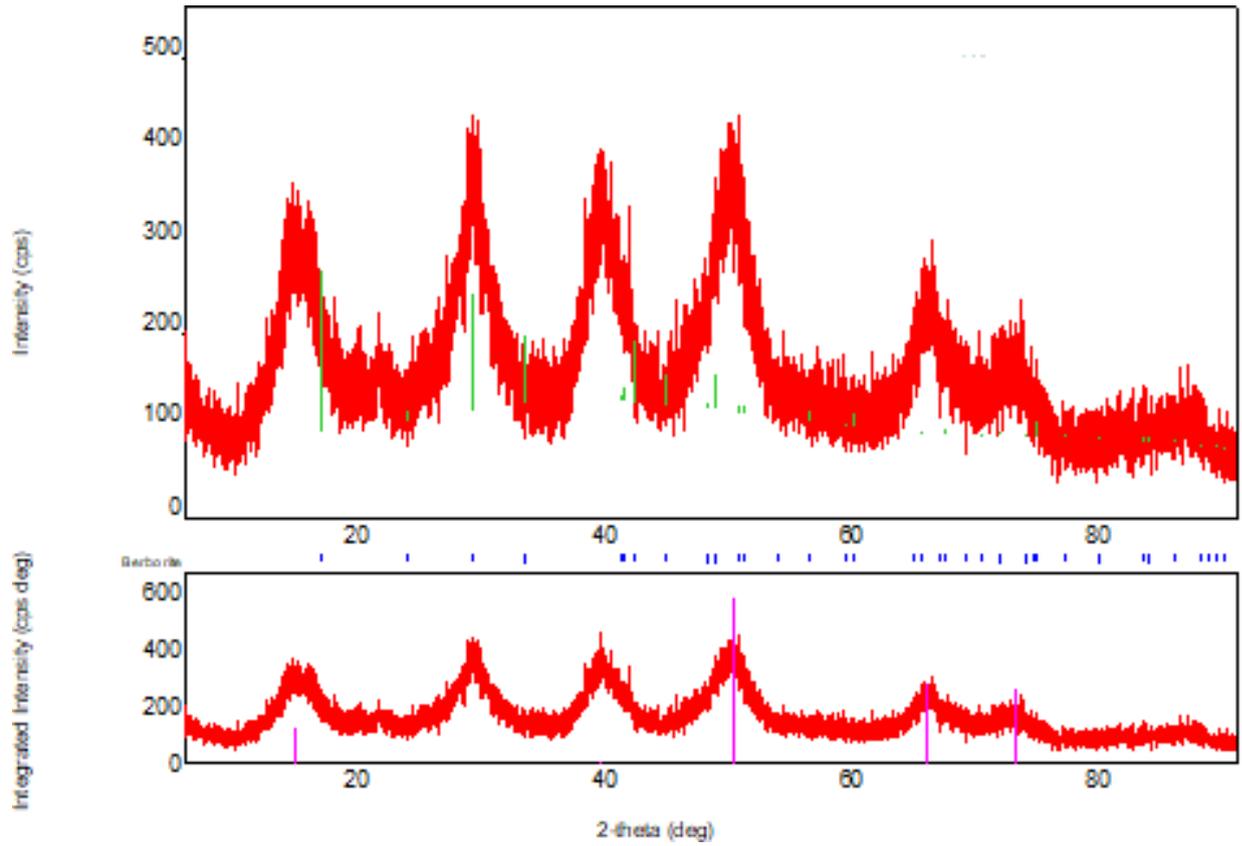
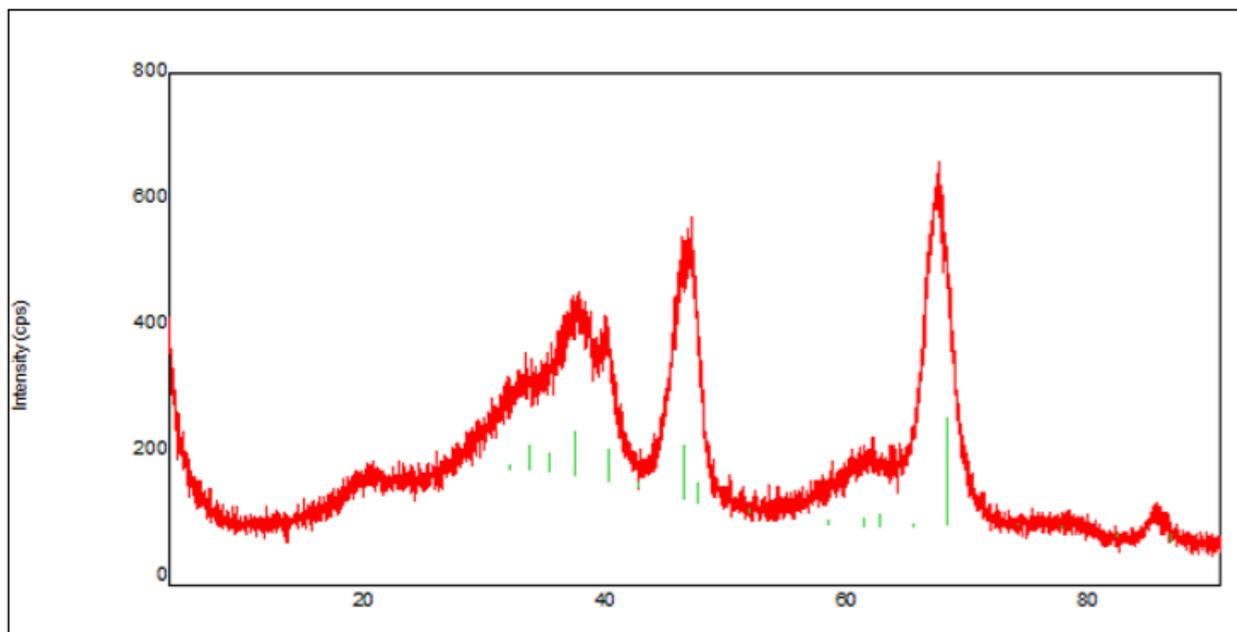


Figura 10. Resultado da difração de raios-x da amostra de pseudoboemita calcinada a 500° C.



## 5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Sintetizou-se pseudoboemita de pureza elevada. Não foi observada a presença de outras fases cristalinas no resultado da difração de raios-X da pseudoboemita.

A pseudoboemita calcinada a 500° C se converteu a gamma-alumina. Não foi observada a presença de outras fases além da gamma-alumina.

A gamma-alumina obtida pela calcinação da pseudoboemita possui elevada área específica e pela análise da isoterma de adsorção é possível afirmar que a mesma possui macroporos e mesoporos apropriados para adsorção de fármacos.

Aciclovir foi adsorvido na pseudoboemita e as análises térmicas mostram que a quantidade de aciclovir adsorvido não é desprezível.

## 6. AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem à Universidade Presbiteriana Mackenzie, Mack Pesquisa, CAPES, Cnpq and FAPESP (grant 2010/19157-9 and grant 2017/22396-4) pelo apoio a esta pesquisa.

## 7. REFERÊNCIAS

ANDRADES, RAPHAEL CONS ; MUNHOZ JR., ANTÔNIO HORTÊNCIO ; DE MIRANDA, LEILA FIGUEIREDO . GAMMA-ALUMINA SYNTHESIS FROM CERAMIC POWDERS OF

PSEUDOBOEHMITE OBTAINED BY THE SOL-GEL PROCESS. MATERIALS SCIENCE FORUM (ONLINE), V. 881, P. 12-17, 2016.

ATEFEH-SADAT HOSSEINI NASR, A. HAMED, T. REZA, ADSORPTION MECHANISM OF DIFFERENT ACYCLOVIR CONCENTRATIONS ON 1–2 NM-SIZED MAGNETITE NANOPARTICLES: A MOLECULAR DYNAMICS STUDY, JOURNAL OF MOLECULAR LIQUIDS, 2018 (254) 64-69.

CONSTANTINO, V. R. L.; ARAKI, K.; SILVA, D. DE O.; OLIVEIRA, W. DE; PREPARAÇÃO DE COMPOSTOS DE ALUMÍNIO A PARTIR DA BAUXITA: CONSIDERAÇÕES SOBRE ALGUNS ASPECTOS ENVOLVIDOS EM UM EXPERIMENTO DIDÁTICO. DEPARTAMENTO DE QUÍMICA FUNDAMENTAL, INSTITUTO DE QUÍMICA, UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO, SÃO PAULO-SP, 2001. DISPONÍVEL EM: <[HTTP://WWW.SCI-  
ELO.BR/PDF/%0D/QN/V25N3/9345.PDF](http://www.scielo.br/pdf/qn/v25n3/9345.pdf)>. ACESSO EM: 02 JULHO. 2017, ÀS 20:03HS

LANGER, R. NEW METHODS OF DRUG DELIVERY. ARTICLES SCIENCE, V. 249, P.1527-1533, 1990.

MOROZ, E.M.; SHEFER, K.I.; ZYUZIN, DMITRY A.; IVANOVA, ALEKSANDRA S.; KULKO, EUGENIA V.; GOIDIN, VASILY V. AND MOLCHANOV, VIKTOR V. LOCAL STRUCTURE OF PSEUDOBOEHMITES, REACT.KINET.CATAL.LETT, VOL. 87, NO. 2, 367-375, (2006)

MUNHOZ, ANTONIO HORTENCIO; DE ANDRADE E SILVA, LEONARDO GONDIN ; DE MIRANDA, LEILA FIGUEIREDO ; ANDRADES, RAPHAEL CONS . CHARACTERIZATION OF GAMMA-ALUMINA OBTAINED FROM AGED PSEUDOBOEHMITES. CHARACTERIZATION OF MINERALS, METALS, AND MATERIALS 2016. 1ED.: JOHN WILEY & SONS, INC., 2016, V. , P. 779-785.

MUNHOZ, A.H.; MARTINS, J.S. ; RIBEIRO, R.R. ; MIRANDA, L.F. ; ANDRADES, R.C. ; BERTACHINI, K.C. ; SILVA, L.G.A. . USE OF PSEUDOBOEHMITE NANOPARTICLES FOR DRUG DELIVERY SYSTEM OF GLUCANTIME®. JOURNAL OF NANO RESEARCH (ONLINE), V. 38, P. 47-51, 2016.

MUNHOZ JR, A. H.; FIGUEIREDO DE MIRANDA, L.; UEHARA, G. N. STUDY OF PSEUDO-BOEMITE SYNTHESIS BY SOL-GEL PROCESS (RESUMO), CIMTEC 2006 11TH INTERNATIONAL CERAMICS CONGRESS; 4TH FORUM ON NEW MATERIALS; WORLD ACADEMY OF CERAMICS & INTERNATIONAL CERAMIC FEDERATION, ACIREALE – SICÍLIA – ITÁLIA, 2006.

MUNHOZ, A.H. ; DE PAIVA, H. ; FIGUEIREDO DE MIRANDA, L. ; DE OLIVEIRA, E.C. ; CONS ANDRADES, R. ; RIBEIRO, R.R. . STUDY OF GAMMA ALUMINA SYNTHESIS - ANALYSIS OF THE SPECIFIC SURFACE AREA. ADVANCES IN SCIENCE AND TECHNOLOGY (ON-LINE), V. 87, P. 54-60, 2014.

S. MUSIĆ, DSTROK. DRAGČEVIĆ, S. POPOVIĆ, N. VDOVIĆ, MICROSTRUCTURAL PROPERTIES OF BOEHMITE FORMED UNDER HYDROTHERMAL CONDITIONS, MATERIALS SCIENCE AND ENGINEERING: B. 1998; 52(2–3.):145-153.

S MUSIĆ, Đ DRAGČEVIĆ, S POPOVIĆ. HYDROTHERMAL CRYSTALLIZATION OF BOEHMITE FROM FRESHLY PRECIPITATED ALUMINIUM HYDROXIDE, MATERIALS LETTERS. 1999; 40(6):269-274.

NÓBREGA, G. A. S.; DETERMINAÇÃO DO TEOR DE UMIDADE DO GÁS NATURAL USANDO UM DISPOSITIVO COM ADSORÇÃO. MONOGRAFIA, UFRN, DEPARTAMENTO DE ENGENHARIA QUÍMICA, PROGRAMA DE RECURSOS HUMANOS – PRH 14/ANP, NATAL-RN, 2001. DISPONÍVEL EM: <[HTTP://WWW.ANP.GOV.BR/CAPITALHUMANO/ARQUIVOS/PRH14/GERALDINE-ANGELICA-SILVA-DA-NOBREGA\\_PRH14\\_UFRN\\_G.PDF](http://www.anp.gov.br/capitalhumano/arquivos/prh14/GERALDINE-ANGELICA-SILVA-DA-NOBREGA_PRH14_UFRN_G.PDF)>. ACESSO EM: 06 DE JULHO. 2017, AS 23:16HS

PARISE FILHO, R., MENEZES, C. M. S., PINTO, P. L. S., PAULA, G. A. ; BRANDT, C. A., SILVEIRA, M. A. B. DESIGN, SYNTHESIS AND IN VIVO EVALUATION OF OXAMNIQUINE METHACRYLATE AND ACRYLAMIDE PRODRUGS. BIOORGANIC AND MEDICINAL CHEMISTRY, V. 15, N.3, P. 1229-1236, FEV. 2007

SATTERWHITE, C. L., E. TORRONE, E. MEITES, E. F. DUNNE, R. MAHAJAN, M. C. OCCEMIA, J. SU, F. XU, H. WEINSTOCK, 2013. SEXUALLY TRANSMITTED INFECTIONS

AMONG U.S.WOMEN AND MEN: PREVALENCE AND INCIDENCE ESTIMATES, SEXUALLY TRANSMITTED DISEASES, 2008 (40), 187-193.

SOARES, K. C. C. AVALIAÇÃO DO USO DE BENTONITA NA PREPARAÇÃO DE NANOSISTEMAS COM ATIVIDADE BIOLÓGICA, DISSERTAÇÃO DE MESTRADO, RIO DE JANEIRO, UFRJ/FF, 2003.

TANZI RE, MOIR RD, WAGNER SL (2004) CLEARANCE OF ALZHEIMER'S AB PEPTIDE: THE MANY ROADS TO PERDITION. NEURON 43: 605–608. [35] EIMER, W.A.; VIJAYA KUMAR, D.K.; NAVALPUR SHANMUGAM, N.K. ET AL. ALZHEIMER'S DISEASE-ASSOCIATED B-AMYLOID IS RAPIDLY SEEDED BY HERPESVIRIDAE TO PROTECT AGAINST BRAIN INFECTION. NEURON. 2018; 99 : 56-63

WISE, D.L. BIOPOLYMERIC CONTROLLED RELEASE SYSTEMS. FLORIDA, USA. CRC, 1984.

WOZNIAK, M.A.; MEE, A.P.; ITZHAKI, R.F. HERPES SIMPLEX VIRUS TYPE 1 DNA IS LOCATED WITHIN ALZHEIMER'S DISEASE AMYLOID PLAQUES. J PATHOL. 2009;217:131-138

CONTATOS: ISIS\_FIGUEREDO@LIVE.COM / ANTONIO.MUNHOZ@MACKENZIE.BR