

## USO DA PSEUDOBOEMITA NA LIBERAÇÃO CONTROLADA DE METFORMINA

Eloi Lazzarin Júnior (IC) e Antônio Hortêncio Munhoz Junior (Orientador)

**Apoio: PIBIC Mackpesquisa**

### RESUMO

A nanotecnologia é uma área de crescente ascensão atualmente e tem-se encontrada muito utilizada nas áreas médicas como a área farmacêutica, como também em outras áreas como a de materiais. A produção de drogas adsorvidas em materiais inorgânicos pode proporcionar uma gama nova de propriedades, a principal delas e mais evidente sendo a estabilidade química, porém ainda há as outras propriedades como a liberação controlada do fármaco e melhora na solubilidade. Neste trabalho, estudou-se a interação entre o fármaco Metformina (Cloridrato de Metformina) e a pseudoboemita. A pseudoboemita é um nanomaterial de cerâmica fina. Um dos processos de obtenção da mesma é pelo processo sol-gel onde utilizando nitrato de alumínio nonahidratado ou cloreto de alumínio em para reagir com com hidróxido de sódio ou hidróxido de amônio obtém-se a pseudoboemita. Para o teste de adsorção do conjunto, foi feita a exposição do fármaco com a pseudoboemita em um béquer a temperatura de  $37^{\circ}\text{C} \pm 3^{\circ}$ , onde a cada 15 minutos era retirado uma alíquota de 1 mL e esta era diluída em um balão volumétrico de 50 mL, com o propósito de verificar a capacidade da pseudoboemita de adsorver o fármaco e suas interações. As principais análises feitas foram, Espectrofotometria UV-Vis, difração de raios-X e potencial Zeta.

**Palavras-chave:** Metformina, Nanotecnologia, Pseudoboemita

### ABSTRACT

Nanotechnology is a growing area today and has been widely used in medical areas such as pharmaceuticals, as well as in other areas such as materials. The production of adsorbed drugs in inorganic materials may provide a new range of properties, the main one being the most evident being chemical stability, but there are still other properties such as controlled drug release and improved solubility. In this work, the interaction between the drug Metformin (Metformin Hydrochloride) and pseudoboehmite was studied. Pseudoboehmite is a fine ceramic nanomaterial. One of the processes of obtaining it is by the sol-gel process where using aluminum nitrate nonahydrate or aluminum chloride to react with sodium hydroxide or ammonium hydroxide gives pseudoboehmite. For the adsorption test of the set, the drug was exposed with the pseudoboehmite in a beaker at  $37^{\circ}\text{C} \pm 3^{\circ}$ , where every 15 minutes an aliquot of 1 mL was removed and diluted in a 50 mL volumetric flask. The purpose of this study was to verify the ability of the pseudoboehmite to adsorb the drug and its interactions. The main analyzes were: UV-Vis spectrophotometry, X-ray diffraction and Zeta potential.

**Keywords:** Metformin, Nanotechnology, Pseudoboehmite

## 1. INTRODUÇÃO

O aumento da obesidade no mundo e no Brasil primeiramente é um processo que vem aumentando, mas ele não surgiu recentemente; De acordo com o site do governo do Brasil “o aumento da obesidade segundo o levantamento, uma em cada cinco pessoas no País está acima do peso. A prevalência da doença passou de 11,8%, em 2006, para 18,9%, em 2016” como também “O diagnóstico médico de diabetes passou de 5,5%, em 2006, para 8,9%, em 2016. O de hipertensão, no mesmo período, saiu de 22,5% para 25,7%. Em ambos os casos, o diagnóstico é mais prevalente em mulheres”, ou seja, fica evidenciado a relação proporcional entre o aumento de obesos e o aumento do diagnóstico médico de diabetes, isso porque essas pessoas acabam desenvolvendo um tipo específico de diabetes: Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2).

A DM2 consiste na perda da sensibilidade dos receptores de insulina ou na deficiência na produção da mesma, sendo assim o indivíduo pode acabar tendo uma hiperglicemia que acarreta uma série de complicações, para isto já existe tratamento que consiste ou da utilização de insulina humana (Quando se há deficiência na produção) ou a utilização de um fármaco administrado por via oral denominado Metformina (Comercializado na sua forma de cloridrato) que é responsável por aumentar a sensibilidade da insulina com os receptores de membrana além de diminuir a neoglicogênese que ocorre no fígado.

Estudos realizados por grupos de pesquisa da Universidade Presbiteriana Mackenzie na obtenção da pseudoboemita a partir de  $\text{NH}_4\text{OH}$  (MUNHOZ JR., MIRANDA & UEHARA, 2006; MUNHOZ JR., et al 2010), já se mostraram eficientes como suporte para liberação controlada de fármacos, onde testes apresentaram resultados significativos em relação à toxicidade, além de apresentar resultados sensíveis na redução dos índices de glicose e ureia nas amostras obtidas a partir de testes em vivo utilizando wistar rats (SOUZA, 2013).

### 1.1 Problema de pesquisa

A liberação do fármaco metformina em presença de pseudoboemita poderá melhorar a cinética de absorção do fármaco pelo organismo.

### 1.2 Justificativa

Com a ascensão das comidas industrializadas e fast foods a tendência do índice de população sobrepesa/obesa juntamente com a de diabéticos só irá aumentar com o passar do tempo, sendo assim, a interação que a nanotecnologia que também está em ascendência juntamente com o fármaco correto para o tratamento da população diagnosticada com DM2 e

a educação alimentar e nutricional, são fatores que juntos poderão controlar essa doença tão silenciosa e perigosa pelos seus efeitos em cascata.

### 1.3 Objetivos

Este presente trabalho visa como objetivos:

a) Sintetizar as pseudoboemitas para melhor interação com o fármaco visando a interação medicamentosa com a liberação controlada q as nanopartículas inorgânicas fornecem

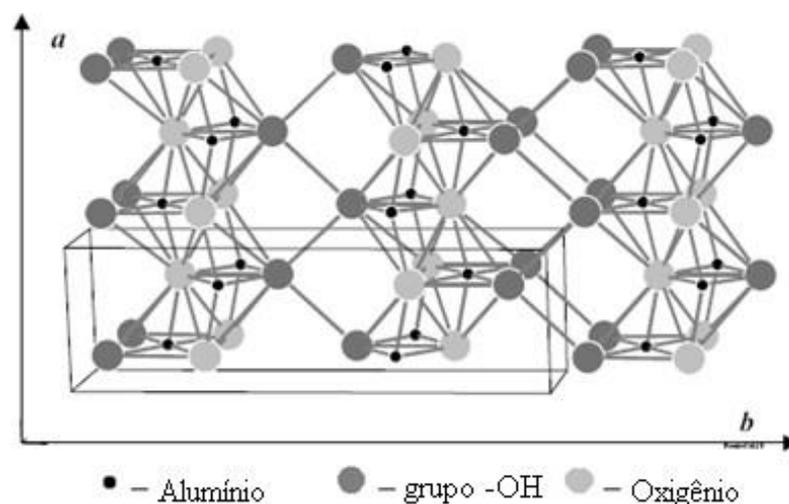
b) Avaliar a interação e o sinergismo entre a pseudoboemita e a metformina

c) Realizar testes in vitro para analisar a liberação da metformina conjunta à pseudoboemita

## 2. REFERENCIAL TEÓRICO

A pseudoboemita um polímero inorgânico obtido pelo processo sol-gel, constituído de uma rede de óxido inorgânico de alta porosidade e pureza, possui semelhanças com a estrutura da boemita. A boemita possui a mesma estrutura da lepidocrocita ( $\gamma$ -FeO-OH). A estrutura da pseudoboemita é constituída de duas camadas de octaedros de oxigênio preenchidas parcialmente com cátions de Alumínio, sendo ortorrômbica ( $a=0,36936$  nm,  $b=1,2214$  nm,  $c=0,28679$  nm), Figura 1. A diferença entre boemita e pseudoboemita é que a célula unitária da pseudoboemita é levemente maior que a da boemita. Este fato seria devido a incorporação de água na estrutura cristalina (KLOPROGGE, 2006).

Figura 1 – Estrutura da pseudoboemita Fonte: Moroz (1992)



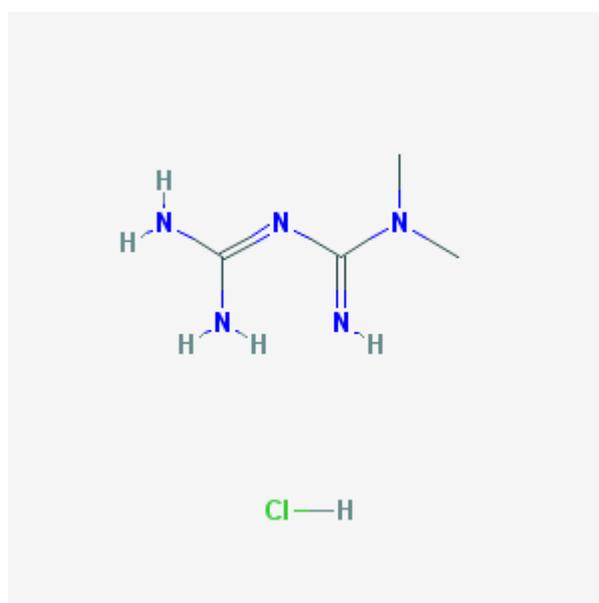
A obtenção da pseudoboemita pela técnica sol-gel em meio aquoso ocorre a partir da polimerização inorgânica dos precursores que contenham alumínio e que contenham

hidroxilas, por exemplo, cloreto de alumínio hexahidratado ( $\text{AlCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ ) e hidróxido de Sódio ( $\text{NaOH}$ ). A adequada adição destes reagentes tem como resultado a formação de um gel firme. A formação deste gel pode ser explicada pelo aumento do pH da solução, mantendo meio básico. O cátion hidratado  $\text{Al}^{3+}$  troca uma molécula de água formando  $[\text{Al}(\text{OH})_2]^+$ , o qual é solúvel em água, ou em solução do sal equivalente ( $\text{NaCl}$  por exemplo) (ALMEIDA, et al., 1999).

A metformina Figura 2, é o fármaco de primeira escolha para tratamento de DM2, sendo o anti-hiperglicemiante oral mais amplamente prescrito, devido ao seu perfil de toxicidade favorável e eficácia clínica. O fármaco reduz os níveis de glicose principalmente diminuindo a gliconeogênese hepática, o que leva a um declínio médio nos níveis de insulina, e também promove a captação de glicose no músculo (ALEXANDER et al., 2008; BRASIL, 2010).

O DM2 é uma doença caracterizada por defeitos da ação e na secreção da insulina, podendo ocorrer em qualquer idade, mas geralmente é diagnosticada após dos 40 anos. A maioria das pessoas que tem DM2 é obesa ou tem sobre peso e são insulino-independentes, mas podem necessitar de tratamento com insulina para a obtenção de um controle metabólico adequado (DIRETRIZES SBD, 2006). A insulina que é produzida nos DM2 não é suficiente para controlar a produção de glicose pelo fígado ou promover capacitação de glicose pelo músculo esquelético (GLEW e CRABB, 2007). A doença aparece lentamente e os sintomas iniciais não são reconhecidos. (LEHNINGER, 2006)

Figura 2 – Estrutura do cloridrato de metformina



A metformina é obtida por meio da união de duas moléculas de guanidina e eliminação de amônio. A substituição de dois hidrogênios por grupos metila aumenta a estabilidade metabólica da molécula evitando a formação de metabólitos potencialmente tóxicos (HOLLENBECK et al., 1991)

A metformina é um composto básico com  $pK_a = 12,4$ , fazendo com que sua permeabilidade na célula seja limitada dado seu elevado grau de ionização, lipofobicidade e sua carga positiva. O cloridrato de metformina é um pó branco, cristalino, sem cheiro característico, com características amargas, higroscópico e ponto de ebulição entre 222-226 °C. Possui alta solubilidade em água, baixa em etanol e praticamente insolúvel em solvente orgânico como acetona, éter etílico e clorofórmio. Este composto não possui cromóforos importantes na estrutura da molécula sendo 233 nm o comprimento de onda de máxima absorção da metformina. (NETO et al., 2015)

O cloridrato de metformina apresenta biodisponibilidade relativamente baixa 50-60% com tempo de meia vida biológico de 0,9 h a 2,6 h, requerendo administrações repetidas de altas doses para manter o efeito de concentrações plasmáticas (CORTI, 2008)

A redução glicêmica, provocada pela metformina, ocorre principalmente por suas ações no tecido hepático e muscular que apresentam efeito sensibilizador da insulina. No hepatócito, causa a inibição da gliconeogênese e da glicogenólise, assim como a estimulação da glicogênese, enquanto nos tecidos periféricos insulino dependentes, principalmente na musculatura esquelética, aumenta a captação de glicose provocando rápida redução da glicemia. Em contraste com secretagogos, a metformina não aumenta os níveis séricos de insulina e é bem menos passível de causar hipoglicemia, mesmo em doses consideráveis (VIOLLET; FORETZ, 2013).

Os sistemas de dosagem de medicamentos convencionais são sistemas que liberam medicamentos em uma dose única ou múltiplas doses sequenciais. Uma grande limitação desses sistemas é a baixa capacidade em manter as concentrações plasmáticas do medicamento dentro da faixa compreendida entre o limiar tóxico e o limiar subterapêutico. Devido ao risco de intoxicações em doses únicas ou ao inconveniente em se utilizar múltiplas doses de medicamentos, para manter a concentração plasmática em níveis adequados, sistemas de liberação prolongada são preferidos ou mesmo necessários, com a intenção de reduzir as intoxicações e diminuir o número de doses. Com o uso de sistema de liberação controlada há, frequentemente, um menor acúmulo de medicamento no organismo visto que à medida que o fármaco é liberado ele é consumido, diminuindo tanto o acúmulo como a excreção de medicamento inalterado e não utilizado. A diminuição do metabolismo e excreção do princípio ativo pelos órgãos metabolizadores e excretadores também constitui uma das

vantagens dos sistemas de liberação, uma vez que o fármaco não está totalmente em sua forma livre. Para os sistemas de liberação controlada utilizam-se de preferência polímeros biocompatíveis, não cancerígenos, não alergênicos e quimicamente inertes (BIZERRA, SILVA, 2016). Os sistemas de liberação controlada podem ser utilizados em tratamento de doenças como câncer. (CHEN, et al. 2017).

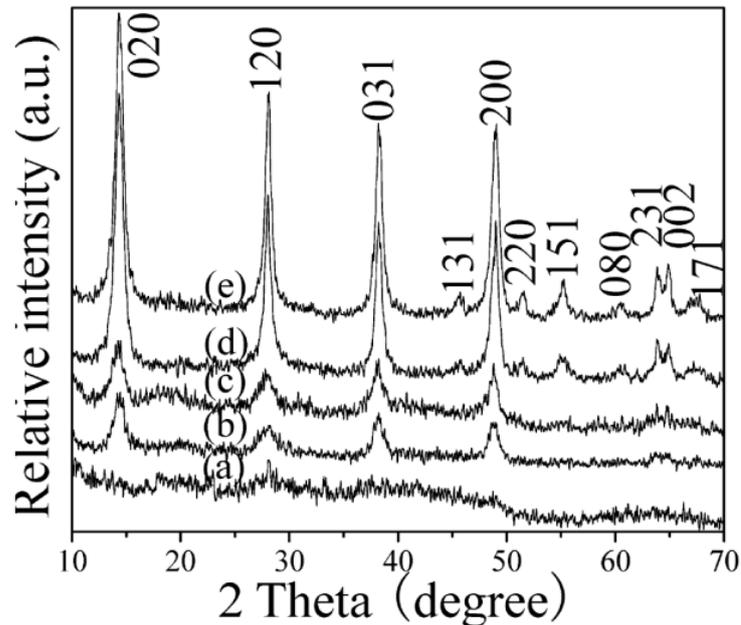
Somando-se a esses efeitos, ela também diminui a absorção gastrointestinal de glicose, aumenta a sensibilidade à insulina nos tecidos muscular e adiposo, assim como os níveis de ácidos graxos livres (KIRPICHNIKOV; MCFARLANE; SOWERS, 2002). Nos tecidos periféricos, a metformina intensifica o transporte de glicose ao potencializar a atividade da tirosina quinase nos receptores de insulina. Em nível molecular, a metformina gera muitos efeitos a partir da ativação da proteína quinase ativada por adenosina monofosfato (AMPK) (DOWLING et al., 2011).

A obesidade e o DM2 são doenças que causam resistência à insulina. Na obesidade, em geral a quantidade de gordura corporal é proporcional ao grau de resistência à insulina. Nestes indivíduos, os níveis de insulina são altos no plasma e com isso, favorecerá no desenvolvimento da DM2. A obesidade deve ser tratada para que a síndrome metabólica, o DM2 e a doença cardiovascular não progridam. (GLEW e CRABB, 2007).

#### Difração de raios-X.

Neste item cabe ressaltar que a análise de difração de raios-X irá enriquecer o trabalho, visto que poderá fornecer informações qualitativas e quantitativas importantes sobre a estrutura obtida. A difração de raios-X é uma técnica que permite analisar fases cristalinas presentes em uma dada amostra. A técnica será utilizada para verificar a pureza da amostra de pseudoboemita produzida no laboratório. O resultado da difração de raios-X característico para pseudoboemita é apresentado na Figura 3.

Figura 3 - Difratoograma característico de pseudoboemita, para os padrões estudados (Concentração de Tartarato de Sódio variando a 165°C durante 3 h: (a) 0,025, (b) 0,01, (c) 0,005, (d) 0,0005 e (e) 0 M) Fonte: (CAI et AL,2009).



#### Potencial Zeta:

O potencial zeta também conhecido como potencial eletrotocinético é uma medida da magnitude da repulsão ou da atração eletrostática ou das cargas entre partículas. Nas suspensões de partículas o potencial zeta determina a estabilidade da dispersão. Como regra geral um valor de potencial zeta de  $\pm 25\text{mV}$  e/ou acima deste valor é sinônimo de uma dispersão estável. A principal informação do potencial Zeta é sobre a carga superficial de um dado material. Sua medição oferece uma informação detalhada sobre as causas da dispersão, agregação ou floculação, podendo ser aplicada no estudo da formulação de dispersões, emulsões e suspensões. A medição do potencial zeta apresenta aplicações em uma ampla gama de situações/processos como no tratamento de água, cerâmica, fármacos, biologia, processamento de minérios e eletrônica. Sua medição oferece uma visão detalhada sobre as causas da dispersão, agregação ou floculação, sendo aplicada para melhorar a formulação de dispersões, emulsões e suspensões (DELGADO et al, 2005). No desenvolvimento de novos materiais para liberação controlada de fármacos, em biologia e medicina, por exemplo, o conhecimento preciso da superfície do material pode determinar ou não o sucesso da aplicação. A química da superfície de um material determina se um material é adequado ou não para uma dada aplicação, como os biomateriais em contato com o sangue humano (XIE et al, 2009). Além disso o potencial zeta oferece informações sobre a funcionalidade da superfície, determinada pelos grupos químicos que interagem com a soluções aquosas vizinhas.

### 3. METODOLOGIA

#### **Materiais**

Metformina (padrão de referência), Hidróxido de sódio, Nitrato de Alumínio nonahidratado e Hidróxido de Amônio (Sigma-Aldrich), água purificada (obtida através de um aparelho de osmose-reversa como também de um sistema Milli-Q), Álcool etílico; Fosfato de sódio monobásico monohidratado e Fosfato de sódio bibásico heptahidratado (Synth).

#### **Equipamentos**

pHmetro Digimed DM-22; Sistema de água purificada Direct-Q® 3 UV; Litesizer™ 500 (Anton-Paar); Agitador Magnético com Aquecimento Q261 (Quimis), Espectrofotômetro Agilent 8403, Rigaku Miniflex II difratômetro de raios X, Netzsch-STA409C termogravímetro.

#### Difração de raios X

As análises foram realizadas utilizando-se um equipamento modelo Rigaku Miniflex II. Os parâmetros utilizados na realização dos ensaios foram: 30 KV, 15 mA,  $3^\circ < \theta < 80^\circ$  e radiação CuK $\alpha$ .

#### Potencial zeta

As análises de potencial zeta foram realizadas em um equipamento Litesizer™ da Anton Paar. A medida foi realizada a temperatura ambiente. 0,1g de pseudoboemita foi adicionada a 100mL de água destilada. A suspensão foi mantida em um ultrasson ELMASONIC P durante 30 minutos e em seguida a medida foi realizada.

#### **Síntese da Pseudoboemita**

A pseudoboemita (polímero nanomaterial de cerâmica fina) é sintetizada a partir do processo sol-gel, que consiste no gotejamento da fase ácida (onde na fase ácida se encontra o ácido + água) na fase básica, o gotejamento é necessário pois há a necessidade de manter o pH constante (sempre em pH alcalino, logo maior que 7), uma vez que se o pH ocorrer de baixar para níveis ácidos, irá acontecer a formação de cristais e outros polímeros indesejáveis.

#### **Ensaio de liberação in vitro de metformina utilizando pseudoboemita.**

#### Curva de calibração da metformina

Este ensaio padrão foi feito sob banho termostaticado utilizado à temperatura corpórea de 37°C, com rotação de 100 rpm por 30 minutos. O agitador magnético com aquecimento foi utilizado, com temperatura do meio de dissolução regulado em 37°C ( $\pm 3^\circ\text{C}$ ),

para avaliação do perfil de liberação e dissolução do fármaco em Solução de Tampão fosfato 1 molar. Foram utilizados 8 balões volumétricos de 50ml, sendo retiradas alíquotas de 1mL de solução de cada cuba, nos tempos 15, 30, 45, 60, 75, 90, 105 e 120 minutos. Em seguida as alíquotas foram diluídas em tampão fosfato e lidas em espectrofotômetro no comprimento de onda 233 nm. Em paralelo construímos uma curva padrão da metformina em concentrações conhecidas, partindo de uma solução estoque de 2.240mg/L de metformina em tampão fosfato, e retirando-se alíquotas de 0,1ml, 0,25ml, 0,50ml, 0,75ml e 1ml diluindo em balões de 25ml.

Para a comparação da pseudoboemita e seu potencial de adsorção do fármaco foram realizados dois ensaios: a primeira constituía do nitrato de alumínio e hidróxido de sódio (para formação do polímero pelo processo sol-gel) e a metformina e o segundo apenas com o fármaco, onde ambos os ensaios sofreram as mesmas exposições sendo elas: diluição em tampão fosfato (pH= 6,8) e a uma temperatura constante de 37°C ( $\pm 3^{\circ}\text{C}$ ). Ambas as amostras foram comparadas mensurando suas absorvâncias em um espectrofotômetro nas condições já especificadas acima de acordo com a Tabela 1.

Tabela 1 – Modelo de alíquotas para a leitura no espectrofotômetro

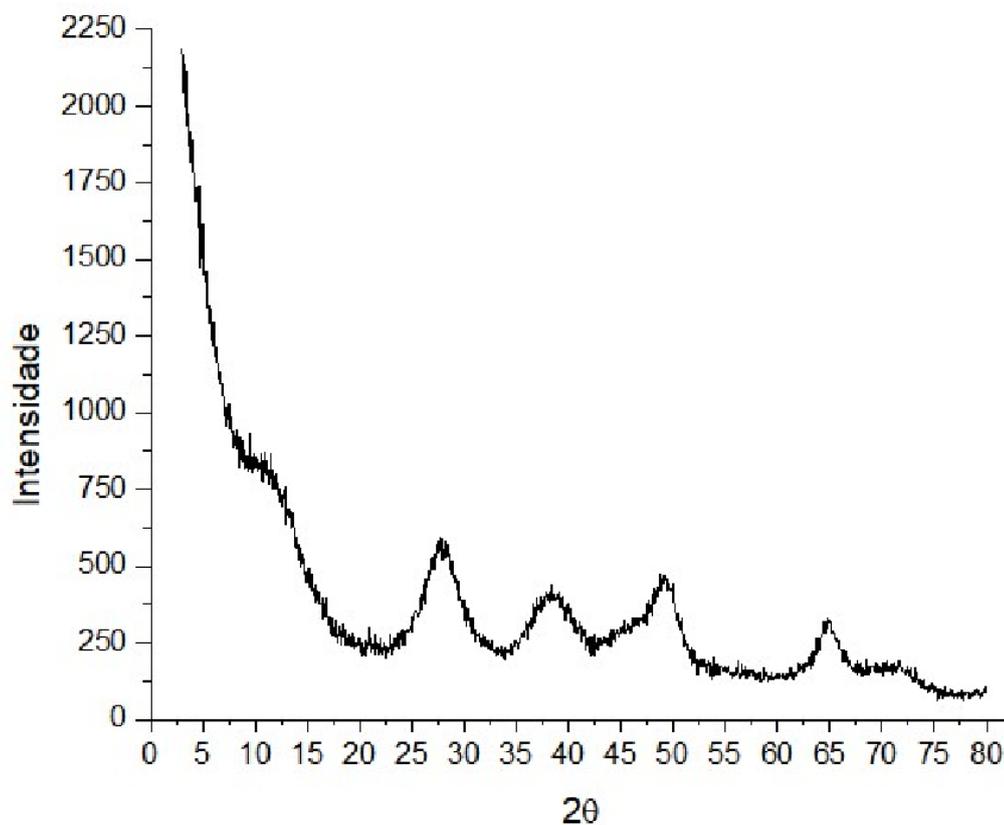
Alíquotas	Volume	Concentração
1	0.1mL	2.2mg/L – 2.2ppm
2	0.25mL	4.4mg/L – 4.4ppm
3	0.5mL	6.6mg/L – 6.6ppm
4	0.75mL	8.8mg/L – 8.8ppm
5	1mL	11mg/L – 11ppm

Para o ensaio de liberação de metformina pura foi utilizada 560 mg de metformina. Para o ensaio de liberação de metformina em presença de pseudoboemita foi utilizada 3,5g de pseudoboemita contendo 16% em massa de metformina. Portanto para o ensaio de metformina em presença de pseudoboemita também foi utilizado 560mg de metformina ( $0,16 \times 3,5 = 0,56\text{g}$ ).

#### 4. RESULTADO E DISCUSSÃO

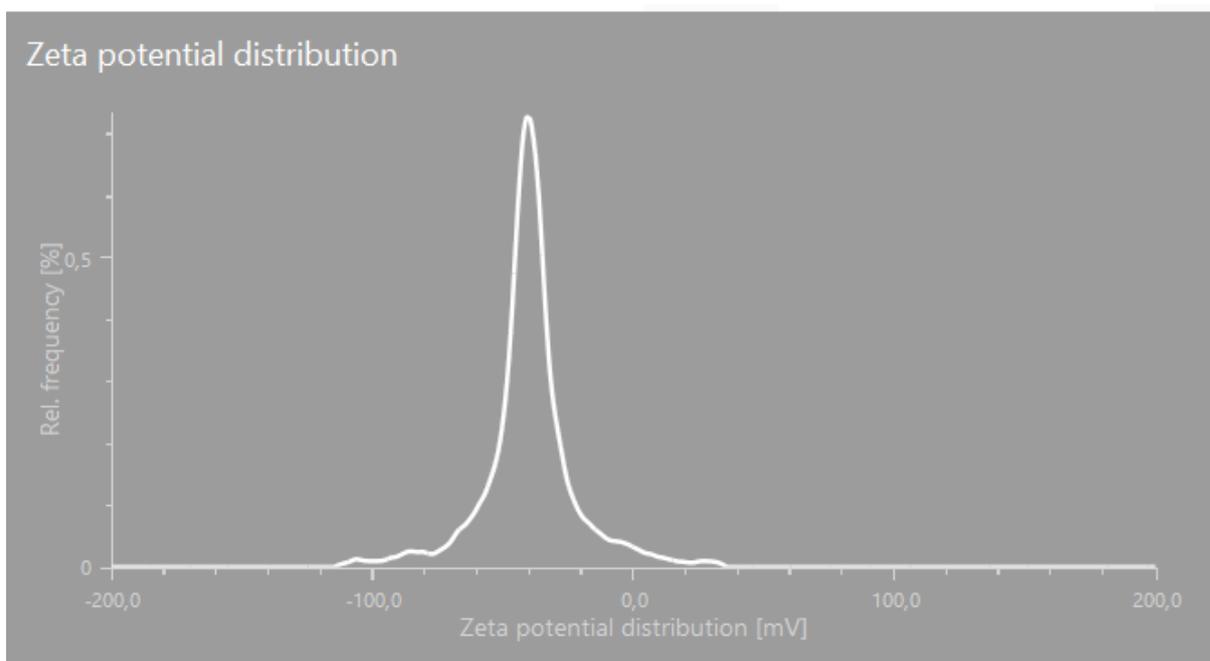
O resultado de difração de raios-X mostra o resultado característico de uma pseudoboemita, Figura 4. Comparando com os dados de difração de raios-X publicados por Cai et alii em 2009, Figura 3, verificamos que todos os picos característicos da estrutura da pseudoboemita estão presentes na amostra sintetizada.

Figura 4– Difratoograma de raio X da pseudoboemita pura (IPEM)



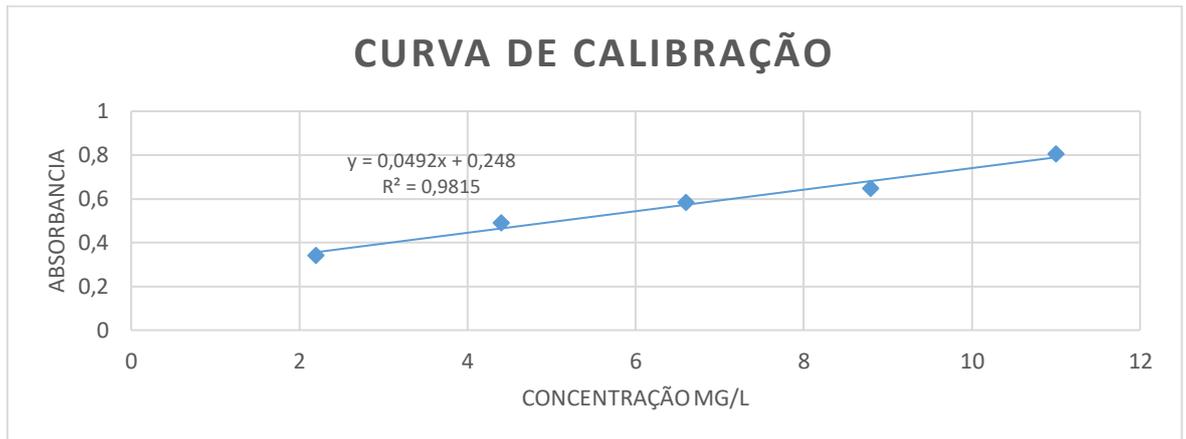
O resultado da análise de potencial Zeta é apresentado na Figura 5. Foram realizadas três análises da amostra de pseudoboemita e o resultado obtido foi de  $-41,6 \pm 1,1$ .

Figura 5 resultado da análise de potencial zeta da pseudoboemita.



A leitura da amostra de metformina para construção da curva de calibração (Figura 6) foi feita em cubeta de quartzo 1cm, em um comprimento de onda de 233nm. Nota-se que todos os testes buscaram sempre um coeficiente de correlação (r) mais próximo de 1, coeficiente este que determina a correlação, logo mostrando uma boa precisão dos dados obtidos.

Figura 6 - Representação da curva de calibração a partir do padrão de metformina

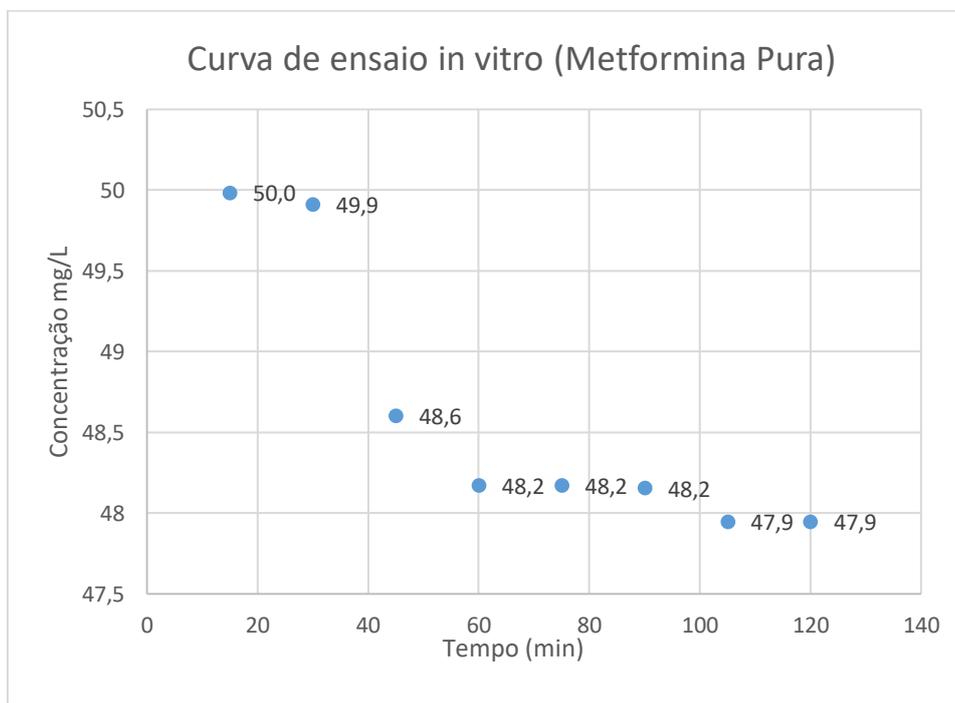


A liberação de um fármaco consiste em mensurar o potencial do fármaco (ou neste caso da pseudoboemita) de manter uma concentração plasmática do fármaco no corpo do ser humano, logo os ensaios de liberação pretendem simular todas as situações encontradas no corpo humano como: temperatura (37°C), pH (valor representado de 6,8 uma vez que é o pH correspondente ao trato gastrointestinal, onde a maioria dos fármacos, incluindo a metformina, é absorvida pelo corpo).

Após a retirada das alíquotas das amostras com a pseudoboemita, as amostras foram refrigeradas para não haver a possibilidade de degradação de matéria orgânica, e, uma vez prontas para a mensuração da absorbância, foram aquecidas até a temperatura ambiente.

A Figura 7 apresenta os dados da liberação in vitro de metformina.

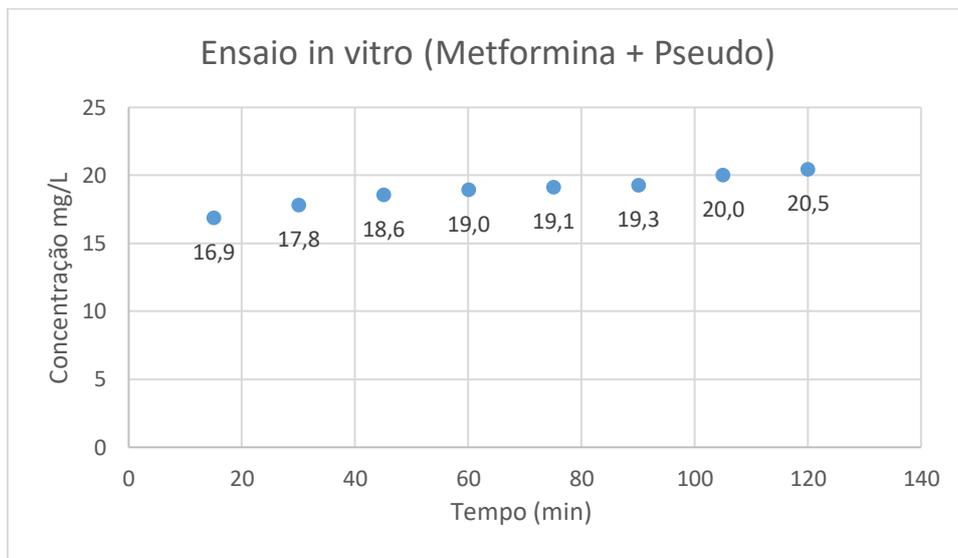
Figura 7 - Representação da curva de ensaio in vitro metformina padrão



O tampão utilizado no ensaio foi produzido em laboratório, da forma mais fidedigna e pura possível, utilizando água milli Q, e diluindo o fosfato de sódio bi básico até total solubilização, e neutralizando seu pH com o fosfato de sódio monobásico até atingir pH =6.8, com agitação constante e controle de temperatura a 24°C.

O segundo ensaio in vitro teve além da presença da metformina, a pseudoboemita, cuja determinação da absorvância serve para encontrar o quanto do fármaco foi adsorvido pelo gel de pseudoboemita.

Figura 8 - Representação da curva de ensaio in vitro metformina + pseudoboemita



Pode-se observar, Figura 8, que a variação da concentração é constante em função do tempo, porém a variação dos resultados não é linear o que sugere que a absorção do fármaco é algo que necessita de mais tempo do que as duas horas estabelecidas por nós neste ensaio, ademais também pode-se constatar que quanto mais se passa o tempo, maior é a quantidade de fármaco liberado, com a metformina. Estes resultados obtidos nos levam a uma conclusão que a pseudoboemita pode necessitar mais tempo para liberar todo um certo tipo de substância (nesse caso o fármaco, porém poderia ser qualquer outro tipo de molécula) resultado este bastante satisfatório uma vez que se pode estimar que a metformina deve ser totalmente adsorvida pela pseudoboemita e então poderá ser utilizada futuramente com mais estudos realizados.

## 5. CONCLUSÕES

Sintetizou-se pseudoboemita de elevada pureza. Os dados de difração de raios-X mostram que existe somente uma fase presente na amostra.

A possibilidade de utilizar outros aparelhos como o potencial zeta para a análise do conjunto possibilitou uma maior precisão para a obtenção do gel para que ele fosse o mais estável e que pudesse obter uma maior área, esta capaz de adsorver melhor o fármaco para os testes. O resultado de potencial zeta,  $-41,6$  mV, mostra que as partículas estão dispersas em solução.

A pseudoboemita possui uma interação significativa sim com o fármaco, o que pode auxiliar em uma maior adesão ao tratamento de pacientes que possuem DM, por meio de uma diminuição da posologia desses medicamentos.

Os dados do ensaio de liberação in vitro mostram que a concentração de metformina aumenta com o tempo mostrando que a dessorção da metformina promove uma concentração aproximada na solução entre 17 e 21 mg/L.

## 6. REFERÊNCIAS

ALMEIDA FILHO, C. et al Síntese de alumina ativada via sol-gel, Anais do **43º congresso Brasileiro de Cerâmica**, 2 a 6/6/1999) – Florianópolis-SC, p.24-901-13-10, ABC, São Paulo, SP.

ALEXANDER, G. C.; SEHGAL, N. L.; MOLONEY, R. M.; STAFFORD, R. S. National trends in treatment of type 2 diabetes mellitus, 1994-2007. **Arch Intern Med**, v. 168, p. 2088-2094, 2008.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Artigos de Revisão Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. **Formulário terapêutico nacional 2010: Rename 2010**. 2. ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2010.

Bizerra, A., Silva, V., **SISTEMAS DE LIBERAÇÃO CONTROLADA: Mecanismos e aplicações, Revisda Saúde e Meio Ambiente**, 3 (2016) 1-12

CAI,W.; YU,J.; CHENG,B.; SU,B.L.; JARONIEC,M..Synthesis of Boehmite Hollow Core/Shell and Hollow Microspheres via Sodium Tartrate-Mediated Phase Transformation and Their Enhanced Adsorption Performance in Water Treatment. **J.PHYS.CHEM.C**,v.113,2009.

CORTI, G.; CIRRI, M.; MAESTRELLI, F.; MENNINI, N.; MURA, P. Sustained-release matrix tablets of metformin hydrochloride in combination with triacetyl-b-cyclodextrin. **Eur. J. Pharm. Sci.**, v. 68, p. 303–309, 2008.

Chen X., J. Chen, B. Li, X. Yang, R. Zeng, Y. Liu, T. Li, R.J. Ho, J. Shao, **PLGAPEG-PLGA triblock copolymeric micelles as oral drug delivery system: In vitro drug release and in vivo pharmacokinetics assessment**, Journal of colloid and interface science, 490 (2017) 542-552.

A. V. DELGADO, F. GONZÁLEZ-CABALLERO, R. J. HUNTER, L. K. KOOPAL, AND J. LYKLEMA, MEASUREMENT AND INTERPRETATION OF ELECTROKINETIC PHENOMENA, Pure Appl. Chem., Vol. 77, No. 10, pp. 1753–1805, 2005.

DIRETRIZES SBD, **Diabetes mellitus Tratamento e acompanhamento das Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes**, 153 p., 2006.

DOWLING, R. J. O. et al. **Understanding the benefit of metformin use in cancer treatment. BMC Medicine**, v. 9, n. 3, 2011.

E.M.R. Neto, L.A.R.V. Marques, P.L.D. Lobo, E. Moraes, **Metformina: Uma Revisão da Literatura, Revista Saúde e Pesquisa**, 8 (2015) 355-362.

GLEW, R.A.; CRABB, D.W. Interrelações metabólicas. In: DEVLIN, T.M.; MICHELACCI, Y.M. **Manual de Bioquímica com Correlações Clínicas**. São Paulo: Editora Blücher, 2007. P. 829-869.

HOLLENBECK, C. B.; JOHSON, P.; VARASTEY, B. B.; CHEN, Y.; REAVEN, G. M. **Effects of metformin on glucose, insulin and lipid metabolism in patients with mild hypertriglyceridemia and non-insulin dependent diabetes by glucose tolerance test criteria. Diab. Metabol.**, v. 17, n. 1, p. 483-489, 1991.

KIRPICHNIKOV, D.; MCFARLANE, S.; SOWERS, J. R. Metformin: an update. **Ann. Intern. Med.**, v. 137, n. 1, p. 25-33, 2002.

LIJIMA, S. et al. **One-dimensional nanowires of pseudoboehmite.** Disponível em: < file:///E:/11759.full.pdf > Acessado em : 25-02-2018

Ministério da Saúde. **Obesidade cresce 60% em dez anos no Brasil (2016).** Acesso em: 19/03/2018 < <http://www.brasil.gov.br/saude/2017/04/obesidade-cresce-60-em-dez-anos-no-brasil> >

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 JR, A. H., MIRANDA, L. F., UEHARA, G. N. Study of pseudoboehmite by sol-gel synthesis. AST - **Advances in Science and Technology**. , v.45, p.260 - 265, 2006.

MUNHOZ JR., A. H.; NOVICKIS, R. W.; FALDINI, S. B. ;RIBEIRO, R. R.; MAEDA, C. Y. ; MIRANDA, L. F. DE, Development of pseudoboehmites for nanosystems to release acyclovir, **Advances in Science and Technology**, v.76, p.184-189, 2010.

NASCIMENTO, A.L. **OBTENÇÃO DE PSEUDOBOEMITA A PARTIR DE NaOH e AICI3.6H2O PARA LIBERAÇÃO CONTROLADA DE FÁRMACOS**. Disponível em: < file:///E:/Alber%20Luiz%20do%20Nascimento.pdf > Acessado em: 25-02-2018

NETO, E.M.R. et al. **METFORMINA: UMA REVISÃO DA LITERATURA**, Disponível em: < file:///C:/Temp/4105-17477-2-PB.pdf > Acessado em: 25-02-2018

PAIVA, L. B.; MORALES, A. R.; DIAZ, F. R. V.; Argilas organofílicas: características, metodologias de preparação, compostos de intercalação e técnicas de caracterização. **Cerâmica**. v. 54, p. 213-226, 2008.

SOUZA, ANA MARIA THIAGO DE, **AValiação de Toxicidade da Pseudoboemita para Liberação Controlada de Fármacos**, Dissertação de Mestrado, São Paulo, UPMackenzie, 2013.

VIOLLET, B.; FORETZ, M. **Revisiting the mechanisms of metformin action in the liver**. *Annales d'endocrinologie*, v. 74, n. 2, p. 123-129, 2013.

Hong-Guo XIE, Xiao-Xia Li, Guo-Jun Lv, Wei-Yang Xie, Jing Zhu, Thomas Luxbacher, Ron Ma, Xiao-Jun Ma, Effect of surface wettability and charge on protein adsorption onto implantable alginate-chitosan-alginate microcapsule surfaces, **Journal of Biomedical Materials Research Part A**, 1357-1365, (2009)

**Trabaho submetido e aceito para publicação em 2019**

**Eloi Lazarin** Jr., Antônio Hortêncio Munhoz Jr., Leila Figueiredo de Miranda, Bruno Filipe Carmelino Cardoso Sarmiento, Ayrton Bernussi, Nelson Batista de Lima, Maura Vincenza Rossi, Renato Meneghetti Peres, Odila Florencio. Metformin release with pseudoboehmite, SBPMAT 2019, 22 a 26 de setembro de 2019, Balneário Camboriu.

**Contatos:** Eloilazarin07@gmail.com e antonio.munhoz@mackenzie.br