

PSEUDOBOEMITA NA LIBERAÇÃO DE SINVASTATINA

MARCOS ANTONIO AGUENA HERRERA VICENTE (IC) e ANTONIO HORTENCIO MUNHOZ JUNIOR (orientador)

Apoio: PIBIC Mackenzie

RESUMO

A pseudoboemita é um material obtido pelo processo sol-gel pela reação entre hidróxido de sódio e cloreto de alumínio (hidratado) por exemplo e possui nanopartículas com alto grau de pureza e grande superfície de contato. Estudos vem trazendo diversos métodos de precipitação deste material com diferentes tipos de reagentes resultando em novos produtos contendo elevada porosidade como característica principal. Este trabalho de Iniciação Científica tem por objetivo estudar a atividade e o comportamento da pseudoboemita precipitada com a Sinvastatina analisando como ponto principal seu mecanismo de dessorção do fármaco em um meio simulando o trato gastrointestinal (principal via de absorção de fármacos). As principais análises feitas foram Espectrofotometria eletrônica UV, potencial Zeta difração de raios-x e análises térmicas (análise térmica diferencial e análise termogravimétrica) para caracterização das nanopartículas. O fármaco de escolha neste trabalho foi a sinvastatina. Os dados de liberação in vitro mostram que a concentração de sinvastatina variou de 5 a 3 mg/L em um ensaio de liberação de 120 minutos.

Palavras-chave: sinvastatina, pseudoboemita, Liberação controlada. Nanopartículas.

ABSTRACT

Pseudoboehmite is a material obtained by sol-gel process by reaction between sodium hydroxide and aluminum chloride (hydrated) for example and has high purity nanoparticles and large contact surface. Studies have brought several methods of precipitation of this material with different types of reagents resulting in new products containing pores as the main feature. This Scientific Initiation work aims to study the activity and behavior of precipitated pseudoboehmite with simvastatin by analyzing its drug desorption mechanism in a medium simulating the gastrointestinal tract (the main drug absorption pathway). The main analyzes made were UV electron spectrophotometry, Zeta potential x-ray diffraction and thermal analyzes (differential thermal analysis and thermogravimetric analysis) for characterization of nanoparticles. The drug of choice in this study was simvastatin. In vitro release data show that simvastatin concentration ranged from 5 to 3 mg / L in a 120 minute release assay.

Keywords: simvastatin, pseudoboehmite, drug delivery system, nanoparticles.

1. INTRODUÇÃO

As doenças cardiovasculares estão se tornando cada vez mais frequentes nesse século XXI; Com a ascensão dos *fast-foods*, *self-services* e grandes franquias de *junk food* além de o fato da escassez do tempo ser universal hoje em dia, a preferência por essa alimentação devido a praticidade e facilidade em questão do preparo e até na consumação deste tipo de alimento são uns dos diversos fatores contribuintes para o aumento o consumo dos *junk foods*.

O conseqüente dessa alimentação errônea constante é o aumento da taxa de obesidade não só no Brasil, mas no mundo todo, de acordo com ROMERO (2014) “o gasto com *fast food* por habitante no Brasil em 2014 foi de 265 reais e o consumo deve crescer em 30,88% até 2019” e de acordo com o Ministério da Saúde (2017) “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” e “O excesso de peso também cresceu entre a população das capitais. Passou de 42,6% para 53,8% em 10 anos” dados que atualmente são expressivos e alarmantes.

Fisiologicamente o corpo já produz 70% do colesterol do nosso corpo, substância importante que está localizada no meio da membrana fosfolipídica reduzindo a permeabilidade aos íons H^+ e Na^+ , porém, o excesso de má alimentação gera uma alta concentração de colesterol no sangue e com isso um acúmulo de lipídeos no endotélio das artérias podendo causar doença arterial coronariana (DAC) ou aterosclerose coronariana.

As nanopartículas da pseudoboemita são partículas inorgânicas, ou seja, não se aderem a partículas orgânicas como as encontradas em fármacos. Sendo assim será feito uma solubilização do fármaco em solvente para incorporar o mesmo a pseudoboemita.

Novicks (2009) e Munhoz Júnior *et al.* (2010) demonstraram por meio de análises “*in vitro*”, que a pseudoboemita obtida pelo processo sol gel era viável como sistema de liberação controlada. Souza (2013) deu continuidade ao estudo demonstrando que o material nanoparticulado utilizado não é tóxico realizando ensaios *in vivo* em “*wistar rats*”

1.1 Problemas de Pesquisa

As nanopartículas da pseudoboemita são partículas inorgânicas, com elevada área específica. Será incorporado o fármaco sinvastatina na pseudoboemita e em seguida serão realizados os ensaios de liberação *in vitro*.

1.2 Justificativa

No passar dos anos, vive-se uma época de aprimoramento de medicamentos onde a partir de estudos detectaram-se problemas nas doses recomendadas em pacientes idosos, por exemplo, que necessitam da dose constante para não ultrapassarem o limiar de dose toxica. O uso dessas nanopartículas englobaria novamente essa parcela da população pois teria maior adesão do paciente ao tratamento.

1.3 Objetivo

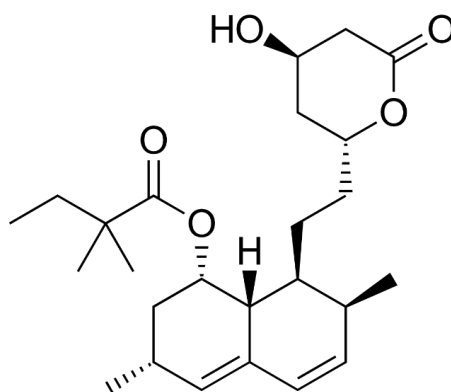
Este trabalho visa:

- Sintetizar partículas de pseudoboemita através do processo sol-gel, com o propósito de avaliar sua ação com o fármaco em liberação controlada.
- Avaliar a ação da pseudoboemita em conjunto com a sinvastatina
- Realizar testes com a sinvastatina fusionado com a pseudoboemita e construir uma curva de calibração utilizando o espectrofotômetro UV.

2. REFERENCIAL TEÓRICO

A Sinvastatina é um fármaco da classe das estatinas e atua como um importante redutor de colesterol inibindo a HMG-coa redutase (Hidroximetilglutaril-Coa redutase) sendo assim considerada como um potente e um dos mais eficientes redutores de colesterol. A inibição desta enzima resulta na diminuição do colesterol plasmático através da inibição da síntese endógena do colesterol, inibindo a via do mevalonato e principalmente, aumentando o número de receptores de lipoproteína de baixa densidade (LDL) no tecido hepático e extrahepático. A sinvastatina, é eficaz na diminuição dos níveis séricos do colesterol total e do LDL em pacientes com hipercolesterolemia, bem como, tende a diminuir os triglicerídeos e aumentar a lipoproteína de alta densidade (HDL) (MCKENNEY, 2001).

Figura 1. - Formula estrutural da sinvastatina



Dislipidemia é definida como qualquer alteração nas concentrações de lipídeos presentes no sangue e que estão fora dos valores considerados seguros pela Organização Mundial da Saúde, sendo classificadas como do tipo primária ou secundária. A primária está associada à dieta e hereditariedade. Já a secundária é consequência de fatores como diabetes, alcoolismo, síndrome nefrótica, insuficiência renal crônica, hipotireoidismo, doença hepática, uso de fármacos como a Isotretinoína, Tamoxifeno, ciclosporinas e inibidores de protease (ROBBINS & COLTRAN, 2010).

A incidência de dislipidemia na população está associada a diversos distúrbios ateromatosos que podem levar ao Acidente Vascular Cerebral (AVC), infarto do miocárdio, trombose, aneurisma, entre outros. Os altos níveis séricos de LDL-colesterol, também chamado de “colesterol mau”, faz com que as LDLs depositem colesterol na parede das artérias. A essa única estrutura patogênica formada dá-se o nome de placa ateromatosa e o acúmulo dessas placas constitui a aterosclerose (RANG & DALE 2011).

Por ser uma doença aparentemente silenciosa e assintomática, o indivíduo pode conviver com ela por vários anos e os danos tendem a surgir com o avanço da idade. Por

isso, a primeira opção a ser considerada no tratamento das dislipidemias é o tratamento não medicamentoso, no qual deve haver mudança de hábitos, alimentar-se de maneira mais saudável e praticar exercícios físicos regularmente (GUEDES, et al., 2007). Porém dependendo da faixa etária e situação clínica, somente essas mudanças no estilo de vida podem ser ineficazes, devendo ser tratadas com fármacos, (SILVA, P., 2010).

Segundo DATASUS, o infarto agudo do miocárdio (IAM) é a primeira causa de morte no Brasil, registrando cerca de 100 mil óbitos anuais. Patologia decorrente de obstrução da artéria coronária, levando o desequilíbrio entre oferta e consumo de oxigênio, devido fluxo sanguíneo insuficiente para o miocárdio, levando a morte celular. (BRANDL, 2017).

Portanto a utilização de pseudoboemita com sinvastatina poderá apresentar um efeito sinérgico colaborando para o tratamento de dislipidemias. A relevância científica da pesquisa reside no fato da mesma ser inédita, apresentando uma proposta inovadora. Cabe ressaltar ainda que dados preliminares publicados na literatura mostram que a pseudoboemita se mostrou muito profícua na liberação controlada de fármacos ao mesmo tempo que não se mostrou tóxica em Wistar Rats (NOVICKS, et al. 2008).

Boemita é um mineral de hidróxido de alumínio, de composição AlOOH , componente de bauxitos (VALETON, 1972) e de algumas argilas altamente aluminosas (KELLER, 1953). Gitzen, da ALCOA, cita entre as conclusões de um simpósio de 1957 sobre normatização de nomenclaturas que, no caso do alumínio, hidróxido deve substituir hidrato (GITZEN, 1970); assim, deve ser trihidróxido de alumínio em lugar de alumina *trihydrate*, e óxido-hidróxido de alumínio em lugar de alumina *monohydrate*. O monohidróxido de alumínio ou óxido-hidróxido de alumínio sintético, de fórmula $(\text{AlO})\text{OH}$ ou $\text{Al}_2\text{O}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$, pode ter a estrutura cristalina do mineral boemita. (GITZEN, 1970).

Pseudoboemita é excelente material ligante para partículas ou cristais de catalisadores e ab/adsorventes que, sozinhos, não tem capacidade para ser conformados em peças com formas e dimensões variadas. Alumina-gama (com área específica $150/300 \text{ m}^2/\text{g}$); alumina-delta ($100/150 \text{ m}^2/\text{g}$) e alumina-theta ($100/150 \text{ m}^2/\text{g}$) são utilizadas como catalisadores, suportes de catalisadores e ab/adsorventes (OBERLANDER, 1984).

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 (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 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 (NaCl por exemplo) (PAIVA; MORALES, DIAZ; 2008).

3. METODOLOGIA

Foram realizados ensaios in-vitro com as amostras de pseudoboemita para liberar sinvastatina. Os ensaios foram utilizados com o intuito de analisar a velocidade com que o princípio ativo dissolve em meio líquido (geralmente aquoso) e a quantidade total do mesmo que se dissolve. Desta maneira, pode-se conhecer a existência de alguma interação excipiente/fármaco que afete a velocidade de dissolução e sua biodisponibilidade (VILA JATO, 2001).

Para análise e procedimento da pesquisa foram utilizados os seguintes materiais:

3.1 Reagentes:

Hidróxido de sódio, hidróxido de amônio, água purificada, Nitrato de alumínio nona hidratado (Sigma aldrich), Fosfato de sódio monobásico monohidratado e fosfato de sódio bi-básico heptahidratado (Synth) para fabricação do tampão fosfato usado no ensaio de liberação.

3.2 Equipamentos:

Agitador magnético, potencial zeta (Litesizer Anton Paar), Ultrassom, Espectrofotômetro eletrônico (Fent), pHmetro (Digimed), aparelho de produção independente de água Milli Q (SMARTPAK millipore), difratômetro de raios-X Rigaku e aparelho de análise Térmica Netzsch.

3.3 Síntese das nanopartículas:

A síntese da pseudoboemita foi através do processo sol-gel, solubilizando o nitrato de alumínio em água destilada, e gotejando em uma solução de pH alcalino por gotejamento (hidróxido de sódio solubilizado em água destilada) para precipitação da partícula sempre com controle de pH para não ultrapassar o pH neutro (pH entre 14 – 7) e temperatura ambiente de 24°C. Adotou-se o método de obtenção da pseudoboemita descrito na literatura (MUNHOZ, UEHARA, MIRANDA, 2006).

3.4 Difração de raios X:

As análises foram feitas utilizando 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 α .

3.5 Análises térmicas e potencial zeta

As análises foram realizadas utilizando-se um equipamento modelo Netzsch-STA409C no Laboratório de Engenharia de Materiais da UPM, submetidos a uma taxa de aquecimento de 10°C/min da temperatura ambiente até 1300°C. Utilizou-se um fluxo de nitrogênio (40 ml/min) para manter a atmosfera inerte.

A caracterização em potencial zeta foi para identificar e qualificar a qualidade da partícula, reconhecendo que ela pode sofrer aglomeração entre si que diminui a superfície de contato do material sintetizado. Utilizou-se o equipamento Anton Paar Litesizer™ equipment. 0.1g de pseudoboemita na forma de gel foi suspensa em 100 mL de água destilada. A suspensão foi colocada em um equipamento de ultrasson ELMASONIC P por 30 minutos e em seguida o potencial zeta foi medido.

3.6 Ensaio de Liberação:

O ensaio padrão consiste numa solução feita a partir de 900ml de tampão fosfato e 300mg da pseudoboemita liofilizada contendo 150mg de fármaco sinvastatina.

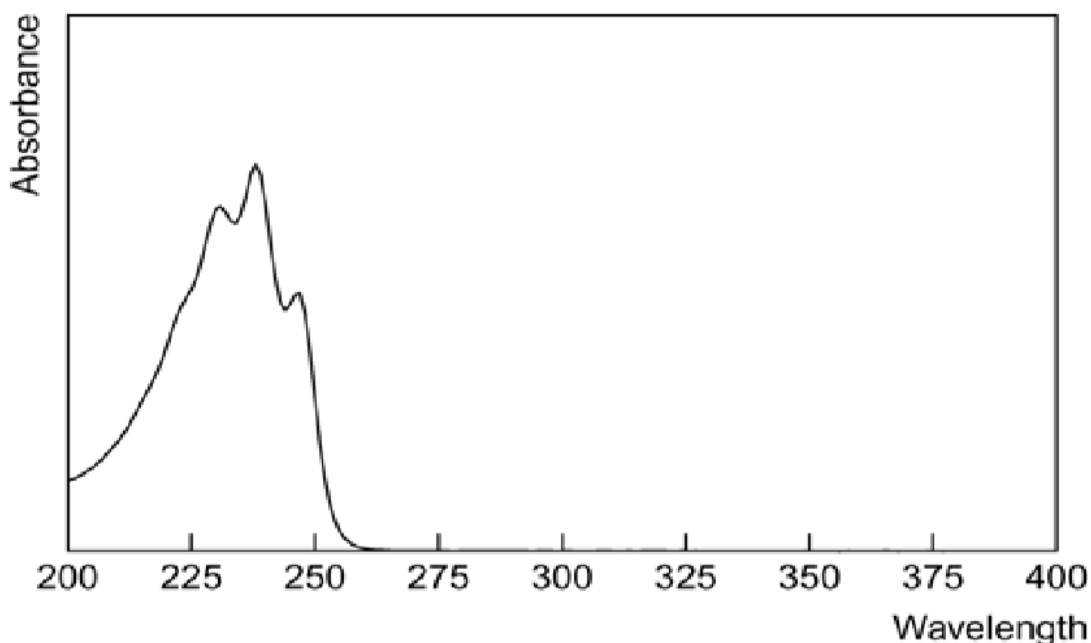
O ensaio com sinvastatina pura foi realizado nas mesmas condições com 150mg de sinvastatina.

Um consistia em analisar os parâmetros cinéticos da sinvastatina pura dentro do meio citado, e o outro com a sinvastatina adsorvida com a pseudoboemita, dentro do mesmo meio.

A amostra que continha apenas sinvastatina, encontra-se o fármaco na sua forma pura, sem excipientes em sua composição, solubilizado em um meio contido o tampão fosfato (pH= 6,8), a uma temperatura de $37 \pm 2^\circ\text{C}$, durante 120 minutos, coletando alíquotas de 1 ml a cada 15 minutos e diluído em balões de 50ml com tampão fosfato. Já o meio contendo o ativo precipitado com a pseudoboemita, contém a partícula recém-sintetizada no laboratório com nitrato de alumínio em hidróxido de sódio, seguindo o mesmo protocolo citado anteriormente para comparação.

Este ensaio padrão foi feito sob banho termostatizado utilizado à temperatura corpórea de 37°C , com rotação de 100 rpm por 30 minutos. O equipamento utilizado foi o Agitador Magnético, com temperatura do meio de dissolução regulado em $37^\circ\text{C} (\pm 2^\circ\text{C})$, para avaliação do perfil de liberação e dissolução do fármaco em Solução de Tampão fosfato 1 molar. Serão utilizadas 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 237 nm que é o comprimento de onda de maior absorbância da sinvastatina (Figura 2).

Figura 2. - Varredura de absorção no ultravioleta da sinvastatina. FONTE: MOFFAT, et al., 2004.



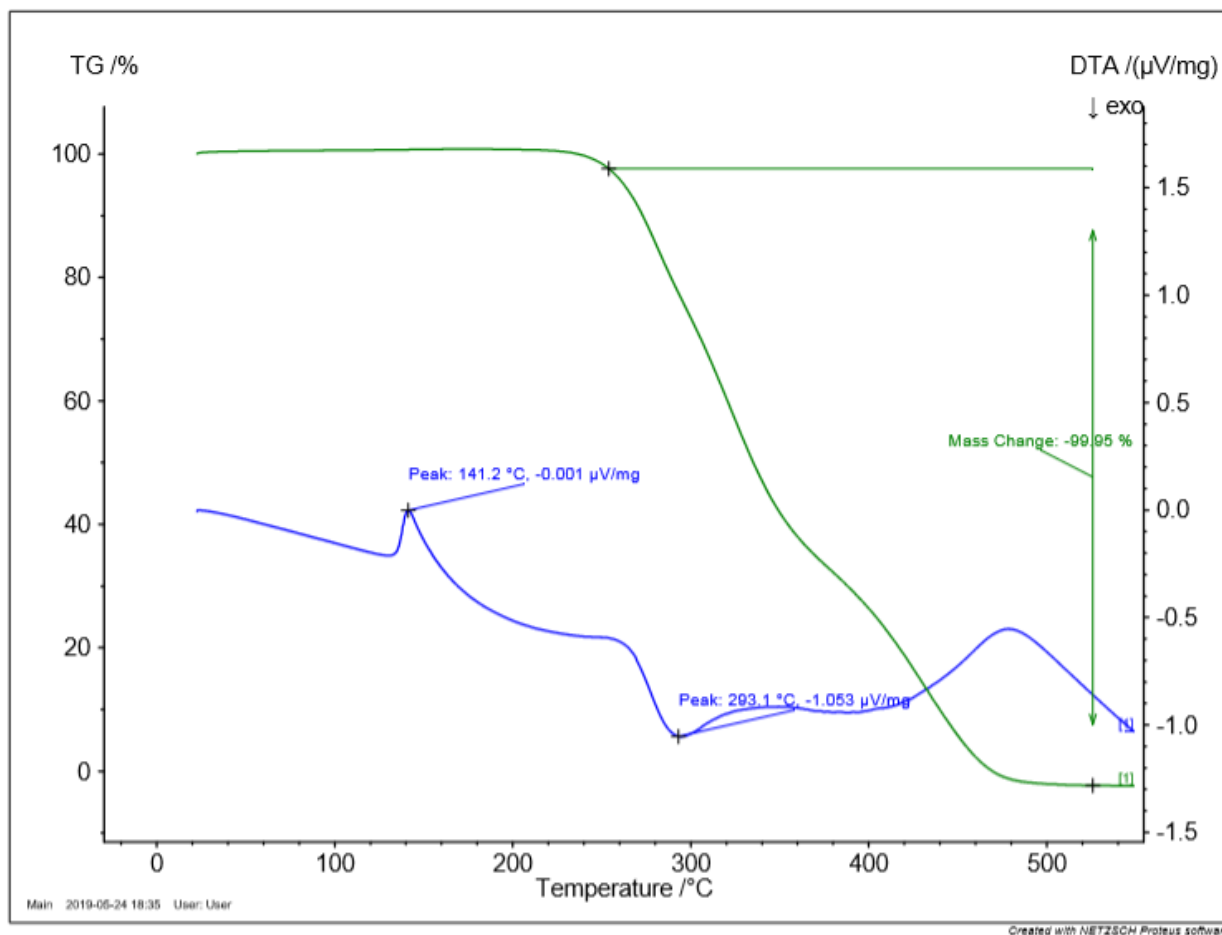
Em paralelo se construiu uma curva padrão da sinvastatina com concentrações conhecidas, partindo de uma solução estoque de 537mg/L de sinvastatina em tampão fosfato, e retirando-se alíquotas de 0,1ml, 0,25ml, 0,50ml, 0,75ml e 1ml diluído em balões de 25ml. Os ensaios foram realizados ao longo do período de pesquisa buscando um coeficiente de correlação mais preciso e perto de 0,99, com isso foram feitas duplicatas do ensaio e dois tipos de ensaios comparativos.

4. RESULTADO E DISCUSSÃO

Os resultados de análise térmica da sinvastatina e da pseudoboemita contendo sinvastatina são apresentados na Figura 3 e 4.

Na Figura 3 observa-se um pico endotérmico a 141,2° C associado a fusão da sinvastatina. Com o aumento da temperatura observa-se o início da decomposição da sinvastatina com a consequente perda de massa observada na análise termogravimétrica. Os dados são coerentes com dados citados na literatura. Segundo Oliveira e colaboradores (2010) a temperatura de fusão da sinvastatina obtida por análise térmica é 138,5° C, que está muito próximo do valor obtido experimentalmente.

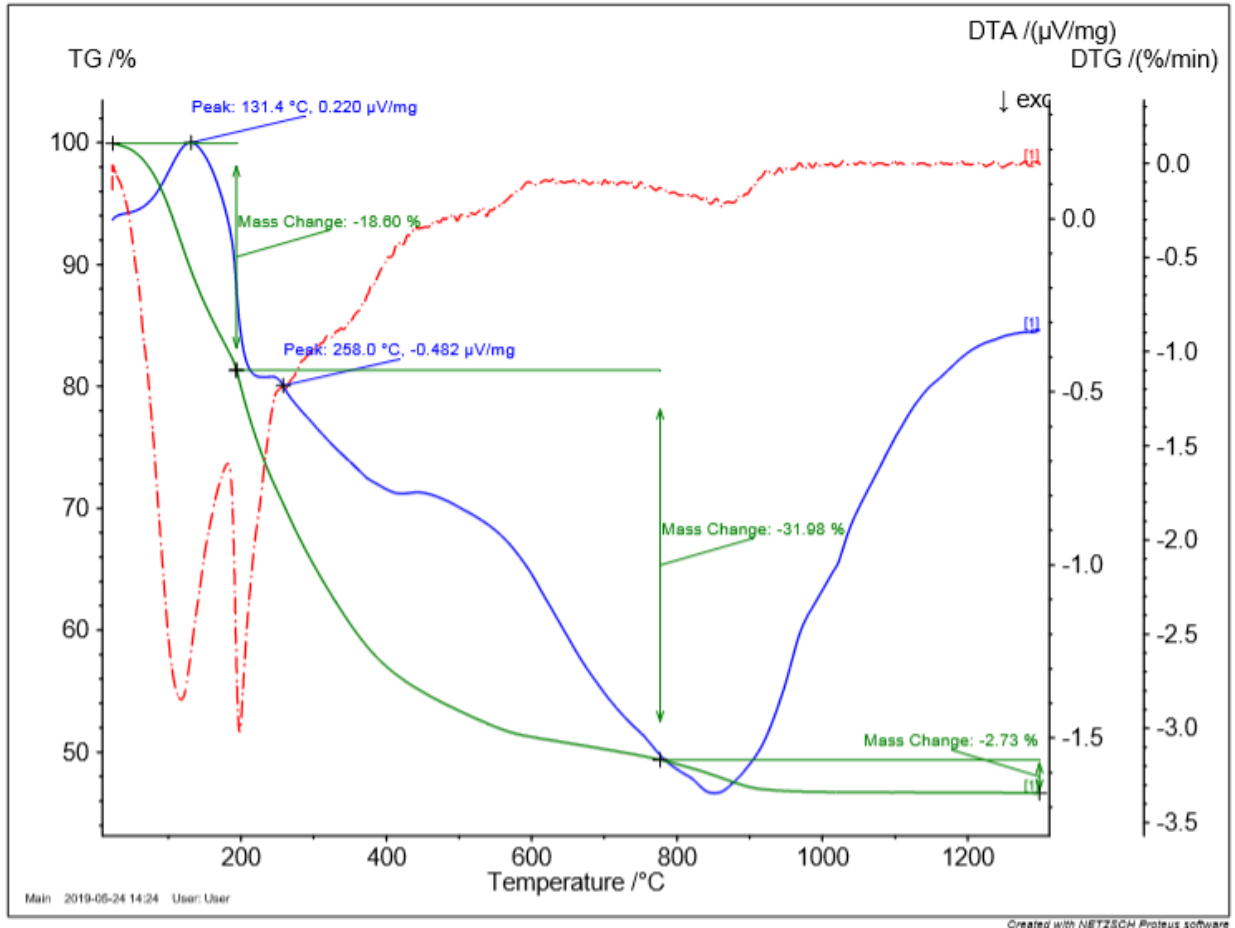
Figura 3. Análises térmica diferencial e análise termogravimétrica da Sinvastatina pura



O resultado de análise térmica da pseudoboemita contendo sinvastatina é apresentado na Figura 4.

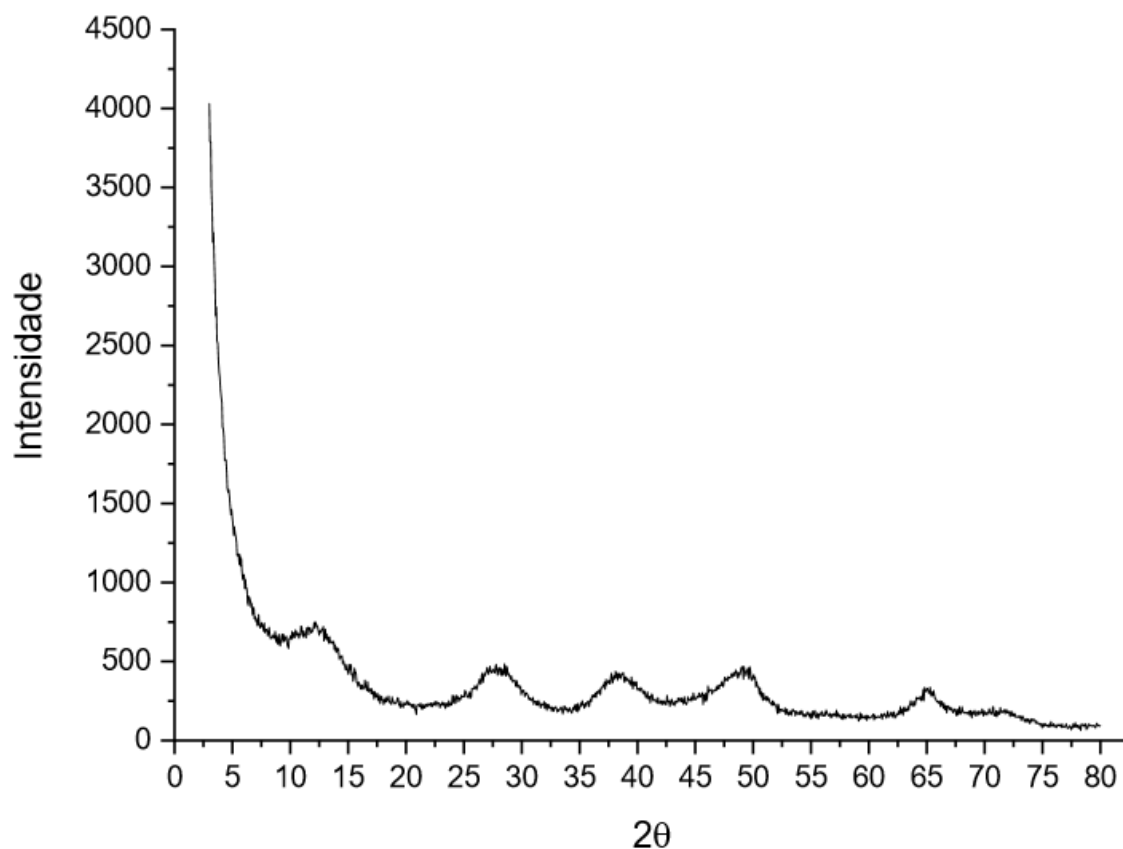
Observa-se na Figura 4 um pico endotérmico a 131,4° C associado a perda de água da pseudoboemita. O pico devido a fusão da sinvastatina não é observado devido a pequena quantidade da mesma na amostra. A perda de massa devido a decomposição da sinvastatina e a perda de massa associada a transformação da pseudoboemita em alumina ocorrem na mesma faixa de temperatura entre 100 e 500° C.

Figura 4 Análise térmica (DTA e TG) da sinvastatina suportada em pseudoboemita.



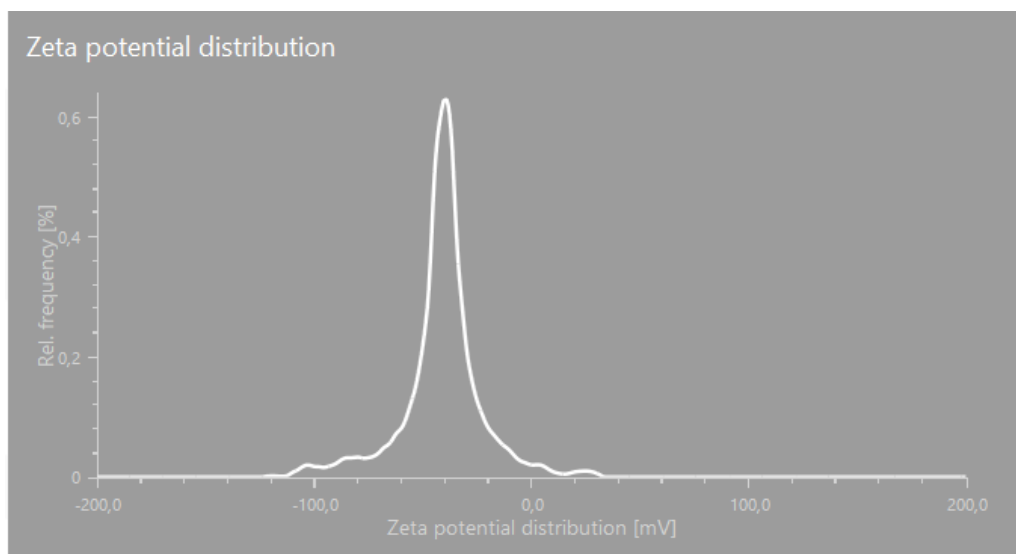
A Figura 5 apresenta o resultado da difração de raios-X da pseudoboemita. Observa-se que o resultado é similar ao publicado na literatura (CAI et al, 2009). Os picos presentes no resultado da difração de raios-X da pseudoboemita mostram a presença de uma única fase cristalina, a da pseudoboemita. Não foi observada a presença de outras fases cristalinas no resultado de difração de raios-X.

Figura 5. Resultado da difração de raios-X da pseudoboemita pura



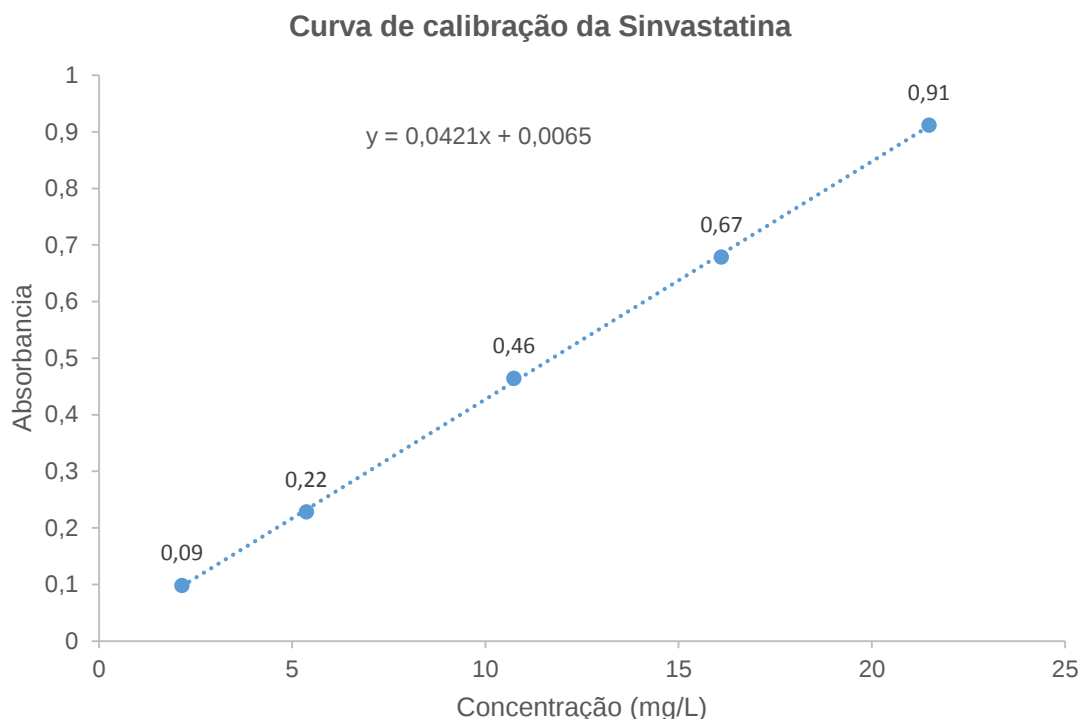
O resultado da análise de potencial Zeta é apresentado na Figura 6. Foi realizada uma única análise da amostra de pseudoboemita e o resultado obtido foi de -42,6, mostrando que as partículas estão desaglomeradas.

Figura 6. Resultado da análise de potencial Zeta da pseudoboemita sintetizada.



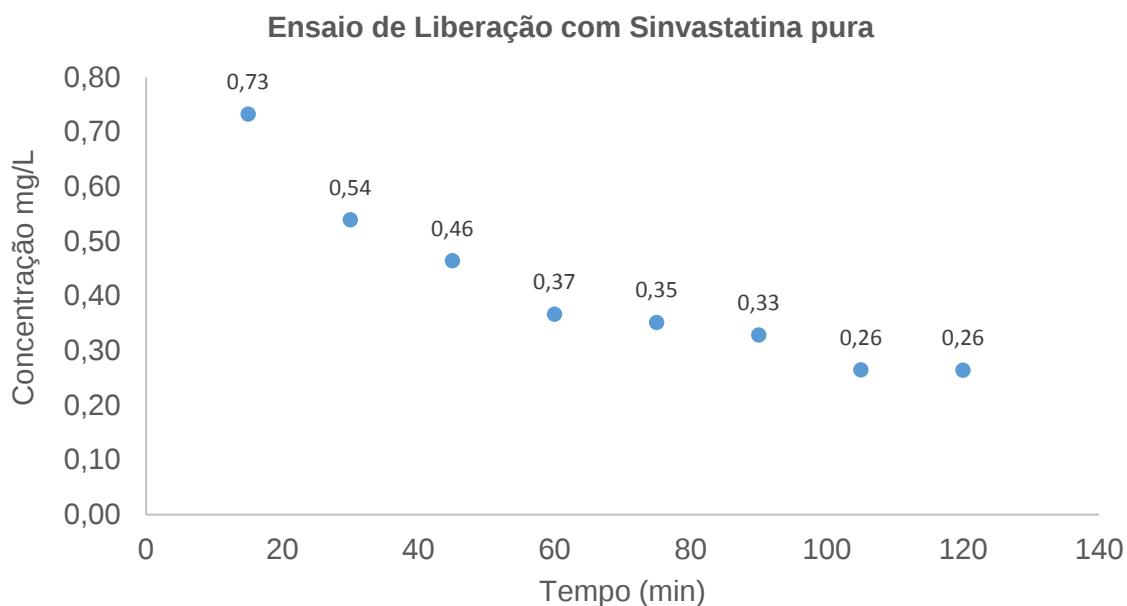
A leitura das amostras da curva de calibração da sinvastatina (Figura 7) foi feita em cubeta de quartzo a 37°C no comprimento de onda 237nm em espectrofotômetro eletrônico, tendo em vista que o método para ser valido deve atingir um coeficiente de correlação (r) igual ou superior a 0,99 de acordo com a RE 899/2003. A análise atingiu um coeficiente de correlação de 0,9998. Os dados de Absorbância do Espectro de absorção no ultravioleta medidos no comprimento de onda de 237nm e a concentração de sinvastatina na solução tampão foram utilizados para obter a curva de calibração da sinvastatina são apresentados na Figura 7. Observa-se pelo valor calculado do coeficiente de correlação que os dados estão ajustados a reta média.

Figura 7. Representação gráfica da curva de calibração obtida a partir do padrão de sinvastatina



O ensaio de liberação consiste em simular, de forma mais fidedigna possível dentro dos parâmetros fisiológicos (temperatura e pH), os parâmetros cinéticos farmacológicos da sinvastatina, passando pelo TGI até seu momento exato de absorção pelas microvilosidades do intestino. Após a coleta das alíquotas as amostras foram resfriadas para melhor resultado e quando feito a leitura em espectrofotômetro, foi deixado em temperatura ambiente. Em seguida construiu-se um gráfico (Figura 8) de concentração pelo tempo percorrido.

Figura 8. Representação gráfica do ensaio de liberação da sinvastatina pura

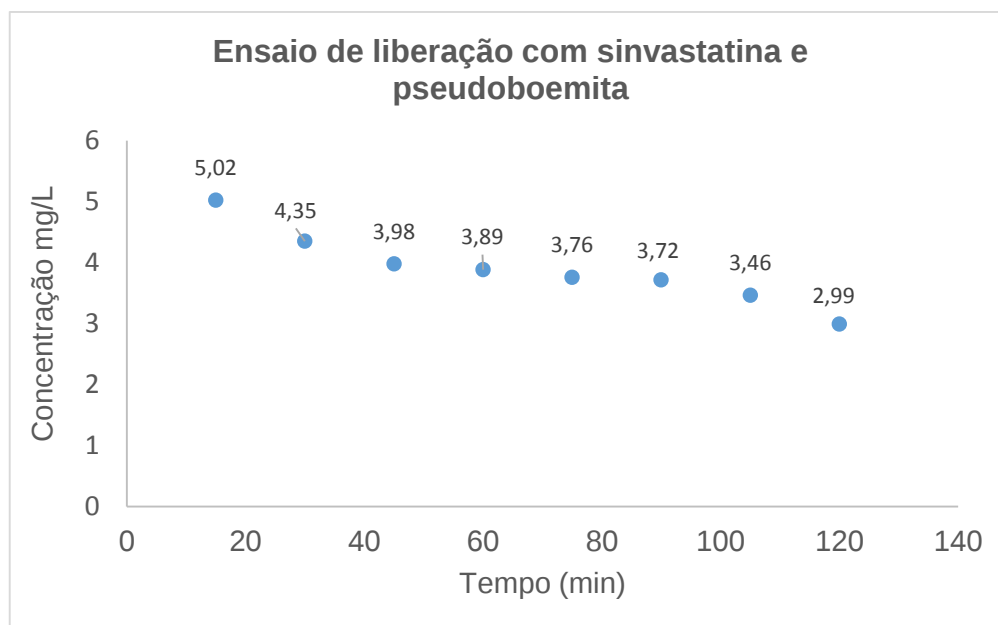


O tampão utilizado no ensaio foi produzido em laboratório, da forma mais fidedigna e pura possível, utilizando água milli Q proveniente do aparelho, e diluindo o fosfato de sódio bi básico até total solubilização, e neutralizando seu pH com o fosfato de sódio monobásico até atingir pH =6.8, com agitação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

O ensaio de liberação de pseudoboemita com sinvastatina seguiu o mesmo padrão e protocolo do anterior para que forneça dados de uso comparativo entre os experimentos. A leitura seguiu em um mesmo aparelho, espectrofotômetro eletrônico, para maior precisão de leitura e resultado.

A porcentagem de liberação do fármaco de acordo com o tempo foi determinada através da leitura das absorbâncias em espectrofotômetro UV no comprimento de onda de 237 nm, o qual é o comprimento de onda de máxima absorção da sinvastatina no ultravioleta (Figura 2).

Figura 9. Ensaio de liberação controlada da sinvastatina e pseudoboemita



5. CONCLUSÕES

O gel de pseudoboemita em conjunto com o medicamento prolonga sua duração de ação, por ter um controle de adsorção/dessorção mais padronizado deixando sua concentração sérica da sinvastatina próximo ao índice terapêutico ideal

Com relação a cinética do fármaco, constata-se que seu tempo de meia via equivale a 1,9 horas (ANVISA, 2002), sendo assim seus níveis de concentração plasmática tende a cair ao longo do tempo, chegando ao tempo de ação total equivalente a 3 horas.

A pseudoboemita em ação conjunta com a sinvastatina se mostrou muito promissora, considerando que a concentração de sinvastatina na solução ficou maior do que na solução da sinvastatina pura

6. REFERÊNCIAS

BRANDL, D.O. **Infarto Agudo do Miocárdio**. Revista UNIPLAC. v. 5, n. 1 (2017)

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. RE 899, de 29 de maio de 2003. **Guia para a validação de métodos analíticos e bioanalíticos**. Diário Oficial da União, Brasília, DF, 2003.

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.

CANNON, C. P.; BRAUNWALD, E. et al., **Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes**. N Engl J Med, 2004.

GITZEN W. H.; **Alumina as a Ceramic Material**, Am. Ceram. Soc., Columbus, Ohio, EUA (1970) 4.

GUEDES, D. P., et al. **Impacto da prática habitual de atividade física no perfil lipídico de adultos**. Arq. Bras. Endocrinol. Metab. vol.51 (1), 1677-9487, 2007.

KELLER, W. D.; WESTCOTT, J. F.; BLEDSOL, A. O, **Clays Clay Min.** 2 (1953)

MCKENNEY, J.M. **Pharmacotherapy of dyslipidemia**. Cardiovasc Drugs Ther. 2001;15(5):413-22.

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

NOVICKS, R.W.; et al. **Development of Pseudoboehmites for Syntheses of Nanosystems to Release Molecules with Pharmacological Applications** VII Encontro SBPMat, 28/setembro/2008 a 02/outubro/2008 – Guarujá-SP, p.71, SBPMAT, Rio de Janeiro, SP, 2008

NOVICKIS, R. W. **Desenvolvimento de Cerâmica fina do tipo pseudoboemia para a síntese de nanosistemas para Liberação de Moléculas com aplicações farmacêuticas**. Dissertação (Mestrado em Engenharia de Materiais), Universidade Presbiteriana Mackenzie, São Paulo – SP, 2009.

OBERLANDER, R. K. **Aluminas for Catalysts - Their Preparation and Properties**, in B. E. Leach, Appl. Ind. Catalysis, vol.3, Academic Press, Orlando, Florida, EUA (1984) 63.

OLIVEIRA, M.A., et al. **Análise térmica aplicada à caracterização da sinvastatina em formulações farmacêuticas**. Química Nova, 33 (8), 1653-1657, 2010.

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.

RANG, H.P.; DALE, M.M. **Farmacologia**. 7. ed. São Paulo: Elsevier, 2011, 285p. cap. 23, 598p-601p. cap. 48

ROBBINS & COTRAN. **Patologia: Bases patológicas das doenças**. 8ª Edição, 2010. Rio de Janeiro: Elsevier, 2010, 504p-509p, cap. 11.

ROMERO, D.L., **brasileiros estão entre os maiores consumidores de 'fast food' do mundo**. Jornal El Pais (2014).

SILVA, P., **Farmacologia**. 8. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2010, 675p-681p, cap. 65.

SOUZA, A.M.T **Avaliação da toxicidade da pseudoboemita para liberação controlada de fármacos**, dissertação de mestrado, Universidade Presbiteriana Mackenzie, São Paulo, 2013

VALETON I., **Bauxites**, Elsevier, Amsterdam, Holanda (1972) 62.

VILA JATO, J. L. **Tecnologia farmacêutica: formas farmacêuticas**. Madrid. Editorial Síntesis, v.1, 2001.

Contatos: 31709206@mackenzista.com.br e antonio.munhoz@mackenzie.br