

DESENVOLVIMENTO DE PSEUDOBOEMITAS NA PREPARAÇÃO DE NANOSISTEMAS PARA LIBERAÇÃO DO FÁRMACO ÁCIDO ACETILSALICÍLICO

Ana Clara Castiñeira (IC) e Roberto Rodrigues Ribeiro (Orientador)

Apoio: PIVIC Mackenzie

Resumo

A Pseudoboemita é um polímero inorgânico, constituído de óxidos inorgânicos de alta pureza. É obtido pelo processo sol-gel. A combinação de ácido acetilsalicílico com a pseudoboemita propõe a obtenção de nanosistemas de liberação controlada e diminui as chances de intoxicação. Utilizaram-se comprimidos de ação prolongada associado com o fármaco e foram realizados testes físicos químicos para obtenção dos resultados.

Palavras-chave: Pseudoboemita; Ácido acetilsalicílico; sistema de liberação controlada de fármacos.

Abstract

Pseudoboemita is an inorganic polymer, composed by inorganics oxides of high purity and obtained by the sol-gel process. The combination of acid acetilsalicylic with pseudoboemita proposes the obtainment of nanosystems of controled liberation and decreases the chances of intoxication. Long acting pills were used associated with the acid acetilsalicylic and chemical tests were made for the obtainment of results.

Key-words: pseudoboehmite; drug delivery system; acetylsalicylic acid.

INTRODUÇÃO

Ácido Acetil Salicílico é uma substância do grupo dos anti-inflamatórios não-esteroides (também conhecida pela sigla AAS), a qual combate a febre e a dor e formação de trombos arteriais e é antiagregante plaquetária. AAS é utilizado para tratamento de tipos menos graves de dor, como dor de cabeça, cólicas menstruais, e dores musculares. Também é utilizado no tratamento de processos inflamatórios agudos (traumas, por exemplo) ou crônicos (como artrite reumatóide). AAS apresenta muito boa atividade na redução da temperatura e no alívio da dor de cabeça e dores musculares em casos de gripes ou resfriados. O AAS é comercializado na forma de comprimidos, nas dosagens de 85 a 500mg, para uso adulto, e as embalagens contêm de 10 a 100 comprimidos. Para uso infantil, AAS é comercializado em comprimidos de 100mg (em geral). Os efeitos colaterais mais comuns do ácido acetilsalicílico são: dor abdominal, azia, náuseas, vômitos, hemorragia gastrointestinal, úlceras gastrointestinais, elevação das transaminases hepáticas. Podem também ocorrer tonturas e zumbidos, especialmente em crianças e em indivíduos idosos.

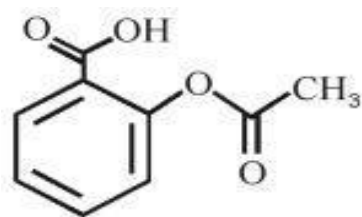
É um fármaco com propriedade analgésicas, antiinflamatórias e antipiréticas. É inibidor irreversível das enzimas ciclooxigenases 1 e 2, que contribuem para a inflamação e sua inibição reduz o processo de inflamação tecidual. É um inibidor irreversível das enzimas ciclooxigenases 1 e 2. Como ambas COX possuem papel na geração da inflamação, a inibição de tais enzimas reduz o processo de inflamação tecidual. O fármaco é parcialmente hidrolizado para o salicilato na primeira passagem pelo fígado e amplamente distribuída pela maioria dos tecidos. Os salicilatos agem no centro termo-regulador do hipotálamo, exercendo ação antipirética em pacientes febris, mas não têm ação hipotérmica na temperatura corpórea normal.

São absorvidos no estômago e no intestino delgado alto. A ingestão de grandes quantidades de comprimidos possibilita a formação de concreções gástricas (bezoares) que agem como medicamentos de liberação lenta, tendo absorção contínua e prolongada, por 12 horas ou mais. As aplicações de ácido salicílico na pele lesada resultam em absorção sistêmica significativa. Em 30 minutos após a ingestão, são atingidos níveis significativos de salicilatos, mas a forma farmacêutica e a interação com outros fármacos alteram a velocidade de absorção. O volume de distribuição é de 0,15 a 0,2 L/kg, em doses terapêuticas, aumentando muito em doses tóxicas, sendo encontrados na saliva, leite materno, líquido sinovial, rins, fígado, pulmões e coração. Ligam-se às proteínas plasmáticas (50-80%), especialmente à albumina. A meia-vida plasmática é de 2-3 horas em doses baixas; pode ser de 15-30 horas em doses tóxicas. O salicilato é hidrolisado a ácido salicílico por esterases hepáticas e em menor extensão na mucosa gastrointestinal, plasma, eritrócitos e líquido sinovial. A excreção é feita na urina como ácido salicílico livre (10%), ácido salicílico (75%),

salicilfenólico (10%) e acilglicurônico (5%) e ácido gentísico (< 1%). A excreção dos salicilatos depende de filtração glomerular, secreção ativa nos túbulos proximais e reabsorção passiva nos túbulos distais; o pKa do ácido salicílico é 3, portanto a eliminação da fração livre é muito variável, depende da dose e do pH urinário. Em urina alcalina, mais de 30% do fármaco ingerido são excretados na forma livre; em urina ácida esses níveis diminuem a 2%.

A dose fatal é estimada em 200 a 500 mg/kg. Crianças menores de três anos são mais suscetíveis do que adultos às ações tóxicas dos salicilatos. A dose letal média de AAS por via oral é de 20 a 30 gramas em adultos; efeitos tóxicos aparecem quando 10 g ou mais são ingeridos, em dose única ou dividida, num período de 12 a 24 horas. Efeitos tóxicos não são comuns com níveis séricos inferiores a 30 mg/dL.

O ácido acetilsalicílico pode ser representado pela fórmula molecular $C_9H_8O_4$ (Representado na Fig. 1), tendo massa molar 180,14 g/mol e densidade 1,39 g/cm³. É um pó cristalino, branco ou cristais incolores, geralmente inodoro. Esse ácido é pouco solúvel em água, sendo mais solúvel em éter etílico e muito solúvel em etanol.



(Fig. 1 fórmula molecular do ácido acetilsalicílico)

A superdosagem do ácido pode causar intoxicação crônica e aguda. Enquanto a intoxicação aguda provoca alterações graves do equilíbrio ácido-básico, a intoxicação crônica causa alterações predominantemente do sistema nervoso central (salicilismo). Além do distúrbio do equilíbrio ácido-base e eletrolítico (perda de potássio), hipoglicemia, erupções da pele e hemorragia gastrointestinal, os sintomas podem incluir hiperventilação, zumbido, náuseas, vômitos, distúrbios visuais e auditivos, cefaléia.

A absorção é rápida e completa após a administração oral; os alimentos diminuem a velocidade, porém, não o grau de absorção. Sua união às proteínas (albumina) é alta, porém diminui conforme aumenta a concentração plasmática, com baixas concentrações de albumina na disfunção renal e durante a gravidez. A sua biotransformação é rápida e parcialmente hidrolisado por esterasas contidas no tubo gastrointestinal, fígado e eritrócitos a ácido salicílico, que é 70% a 90% ligado a proteínas e conjugado com a glicina (formando ácido salicílico) e ácido glicurônico (dando salicilglicuronídeos acílico e fenólico); uma

pequena fração do ácido salicílico é hidroxilada a ácido gentísico e ácidos diidroxi e triidroxibenzoicos.

A pseudoboemita é um nanosistema obtido a partir do processo sol-gel, uma metodologia utilizada na preparação de cerâmicas porosas, vítreas e cristalinas, realizada fundamentalmente na Engenharia de Materiais. Partindo-se de precursores moleculares, a partir de reações de polimerização inorgânica obtém-se uma rede de óxidos inorgânicos, com alto sítio de adsorção. A vantagem de se utilizar o processo sol-gel na obtenção de pseudoboemita é devido ao alto grau de pureza da mesma, sendo esta livre de interferentes e impurezas capazes de alterar o efeito de um fármaco associado.

Materiais cerâmicos com elevada área específica e polímeros permite a adsorção do fármaco e a liberação controlada no organismo do paciente. O índice de toxicidade por medicamentos representa no Brasil a primeira causa de internações por intoxicação, destacando-se o papel das drogas inteligentes como aliada a medidas como campanhas e conscientização da população no combate a este problema de Saúde Pública. É possível realizar controle de estequiometria, porosidade, estrutura cristalina e do tamanho das partículas, que são fatores que influenciam nas suas propriedades de forma e área superficial. (MUNHOZ et al., 2006).

A nanotecnologia é a ciência que projeta e desenvolve produtos e processos tecnológicos a partir de partículas minúsculas, na escala de nanômetros, como os átomos. Com o uso de técnicas e ferramentas específicas, esse profissional é capaz de organizar átomos e moléculas a fim de dar origem a um produto, processo ou novo material. Para a elaboração de remédio, a nanotecnologia é eficiente para que o paciente não precise ingerir comprimidos ou injetá-los.

O desenvolvimento de medicamentos inteligentes como aqueles associados a nanopartículas e partículas em escala nano aumentam as chances de eficácia e diminuem consideravelmente os riscos de toxicidade de fármacos com baixo índice terapêutico. Deve-se levar em conta o tripé segurança, eficácia e qualidade no planejamento e desenvolvimento de medicamentos. Terence et al, exemplificam no gráfico a importância de se manter um medicamento na sua faixa terapêutica e de segurança, garantindo o paciente a efetividade da farmacoterapia.

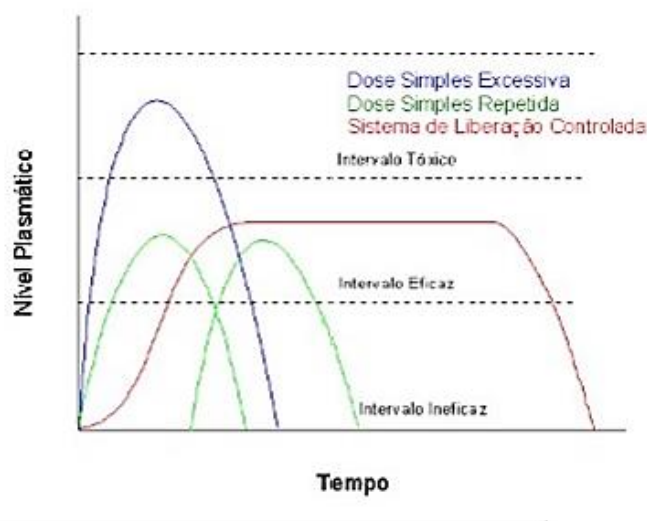


Gráfico 1 - Sistemas de doses simples, repetida e excessiva e sistema de liberação controlada ideal (TERENCE, 2002).

REFERENCIAL TEÓRICO

O processo sol-gel tem como característica importante obtenção de materiais com características pré-planejadas que possam ser controladas. E é possível realizar controles estequiométricos, porosidade da estrutura cristalina e do tamanho das partículas que permitem ter um controle das propriedades químicas e físicas da substância, como adsorção e propriedades catalíticas. O objetivo da aplicação desse sistema na área farmacêutica, é realizar uma administração efetiva por tempo prolongado, causando menos efeitos colaterais. (MUNHOZ, et al. 2006). Essa técnica foi empregada no estudo para a preparação de pseudoboemitas para controlar a liberação do fármaco ácido acetil salicílico em forma de comprimido.

O ideal para a utilização da pseudoboemita é a área total da mesma. Para obter uma pseudoboemita com maior área, utiliza-se de reações feitas a partir de nitrato de alumínio e hidróxido de amônio. (MOROZ. 2006). Neste estudo a técnica empregada foi a de reações com nitrato de alumínio e hidróxido de amônio como principais componentes.

A metodologia da obtenção de pseudoboemita é feita de modo simples.

Os reagentes a serem utilizados são: solução aquosa de nitrato de alumínio ($\text{Al}(\text{NO}_3)_3 \cdot 9\text{H}_2\text{O}$), solução aquosa de cloreto de alumínio, solução aquosa de hidróxido de amônio (NH_4OH) (14 m% e 28 m%) e solução aquosa de álcool polivinílico (8 m% em água). A solução de álcool polivinílico será utilizada para aumentar a viscosidade da solução de nitrato de alumínio ou de cloreto de alumínio. A solução de nitrato de alumínio ou cloreto de alumínio será

misturada a solução de álcool polivinílico formando a solução precursora e a mistura será gotejada na solução de hidróxido de amônio formando o gel. Após envelhecimento do gel, o mesmo será filtrado em funil de Buchner e seco a 70° C por 24h. (JÚNIOR; MIRANDA; RIBEIRO; DELORENZI, 2010)

O principal objetivo da aplicação desse sistema, na área farmacêutica, é realizar uma administração terapêutica efetiva por um período de tempo prolongado, sem causar efeitos colaterais. 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. Estes objetivos, entretanto, dificilmente são alcançados pelos sistemas convencionais de administração de drogas. (TERENCE, 2002).

Durante toda a pesquisa foram realizados vários testes, porém o teste que chamou a atenção, e o mais importante foi a microscopia eletrônica de varredura, que permite a analisar a distribuição dos particulados, assim auxiliando no processo de interação entre o fármacos e pseudoboemita. (JÚNIOR; MIRANDA; RIBEIRO; DELORENZI, 2010)

A MEV fornece informações sobre o diâmetro dos materiais particulados e sobre a reprodutibilidade das condições de síntese, permitindo assim ajustar e aperfeiçoar estes procedimentos. O MEV é o equipamento solicitado por este projeto de pesquisa. (JÚNIOR; MIRANDA; RIBEIRO; DELORENZI, 2010)

A necessidade de desenvolvimento de novos fármacos ou sistemas mais eficazes na terapêutica é, sem dúvida, um dos ramos mais importantes das ciências farmacêuticas, atualmente. Neste contexto, segundo Rawat et al. 2006, recentemente surgiu-se na farmácia os nanosistemas ou sistema de transporte de drogas, sendo uma das principais vantagens a diminuição da toxicidade e aumento da eficácia terapêutica. A utilização de materiais cerâmicos como, por exemplo, as argilas para a produção de nanosistemas com atividade biológica têm sido muito estudadas recentemente.(SOARES, 2003).

- **Sistema de Liberação de Fármacos**

Os sistemas de liberação, freqüentemente descritos como “drug delivery systems”, oferecem inúmeras vantagens quando comparados a outros de dosagem convencional. Quando utilizados na clínica médica podem promover (LANGER, 1990; RAPRA, 1999; LYMAN, 1982; TERENCE, 2002):

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 (BOULIEU et al, 1991; SZYCHER, 1991), tendo em vista a maior comodidade na utilização destes sistemas e; redução do custo total do tratamento. (JÚNIOR; MIRANDA; RIBEIRO; DELORENZI, 2010)

Os primeiros sistemas de liberação de fármacos, introduzidos na década de 70, 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 (SZYCHER, 1991; LANGER, 1990; RAPRA, 1999; LYMAN, 1982; PEPPAS, 1987; KOST, 1988; MARK, 1987). O primeiro envolve o encapsulamento de uma molécula bioativa dentro de um envoltório polimérico, enquanto que o segundo, relaciona-se à incorporação física do fármaco a uma rede polimérica (LANGER, 1996; VOGELSON, 2001). Recentemente, Soares (2003) relatou resultados significativos na incorporação de fármacos a materiais inorgânicos. (JÚNIOR; MIRANDA; RIBEIRO; DELORENZI, 2010)

A tecnologia de cerâmica fina permite fabricar esferas cerâmicas e encapsular a temperatura ambiente ("CeramiSphere Technology"), o que é atualmente usado para encapsulação de moléculas hidrofílicas e lipofílicas, óleos e fragrâncias, vitaminas, proteínas e peptídeos (incluindo enzimas) e muitas outras bio-moléculas como o DNA, para utilização em processos de biotecnologia e fabricação de produtos inteligentes com encapsulação e liberação controlada de moléculas, para as indústrias que incluem a saúde humana, saúde animal, agricultura, horticultura, alimentos/nutraceuticos, cosméticos/cosmeceuticals, pinturas, superfícies anti-corrosivas e especialidades químicas (ANSTO, 2007). (JÚNIOR; MIRANDA; RIBEIRO; DELORENZI, 2010)

Já 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 da droga são fatores importantes. Um dos principais problemas nos sistemas de liberação controlada de drogas

são o desenvolvimento e a modificação de polímeros que possam liberar drogas, de forma constante, ao longo de um período de tempo desejado. (WISE, 1984).

METODOLOGIA

Técnica para obtenção de Pseudoboemita

Materiais

NITRATO DE ALUMÍNIO..... 50g

ÁLCOOL POLIVINÍLICO..... 8g

Água destilada..... 326ml

Modo de preparo

Solubilizar o álcool polivinílico em 92mL de água destilada sob agitação e aquecimento (até 90°C +1°C). Em outro recipiente, solubilizar o nitrato de alumínio em 234mL de água destilada. Após solubilização, juntar as duas preparações em um único recipiente, esperar esfriar. Após, adicionar Hidróxido de Amônio até obter um pH alcalino (aproximadamente 11). Filtrar em funil de Buchner, lavando com água destilada. Por fim secar a 70°C na estufa por 24h.

Obtenção de comprimidos de ácido acetilsalicílico em associação com pseudoboemita

Para se obter comprimidos de pseudoboemita é necessário preparar o pó para compressão cuja formulação encontra-se disposta na ordem de produção logo abaixo:

Lote experimental 01

Fabricação: 28/06/15

FÁRMACO..... 4%

PSEUDOBOEMITA..... 20%

AMIDO DE MILHO..... 74%

ESTEARATO DE MAGNÉSIO..... 1%

DIÓXIDO DE SILÍCIO COLOIDAL..... 1%

FSA: 200mg

MODO DE PREPARO

- Compressão direta
- 1. Misturar as matérias-primas Amido, Pseudoboemita no mini misturador em “V”, seguindo os princípios que garantem a homogeneidade das mesmas;
- 2. A mistura deverá durar aproximadamente 10 minutos;
- 3. Em seguida, retirar a mistura de pós do misturador em “V” e colocar na mini-amassadeira para umectação com o líquido aglutinante (previamente preparado) por 10 minutos;
- 4. Retirar a massa úmida e transferir para uma bandeja;
- 5. Granular utilizando a tela (tamis) de malha tamanho grande;
- 6. Depositar em bandeja e colocar na estufa para secagem a 60°C por 2 dias;
- 7. Fazer granulometria (média);
- 8. Adicionar estearato de magnésio, dióxido de silício coloidal no misturador em V;
- 9. Transferir o granulado para o misturador em “V”;
- 10. Misturar no misturador em “V” por 5 minutos;
- 11. Montar a máquina de compressão, pelo POP;
- 12. Realizar a compressão manual e com a pressão em ZERO, ajustar o peso médio em 200-220;
- 13. Adicionar gradualmente pressão na máquina até que a dureza atinja os parâmetros estabelecidos (Ideal: entre 6 e 8);
- 14. Forrar o recipiente que receberá os comprimidos com saco plástico tarado de tamanho adequado;
- 15. Ajustados os parâmetros de operação, acoplar a máquina no automático e promova a compressão;
- 16. Pesar 20 comprimidos individualmente e analisar: peso, dureza e friabilidade, anotando os resultados.

Controle de qualidade dos comprimidos

Friabilidade

O teste de friabilidade simula possíveis fragmentações que possam ocorrer com os comprimidos quando submetidos a movimentos de atrito, como quando no transporte dos mesmos. Foi realizado o teste em 10 comprimidos de ácido acetilsalicílico com pseudoboemita. Neste estudo, utiliza-se o Friabilômetro Marconi Modelo MA-791.

Peso médio

Realiza-se em Balança Analítica Marconi modelo AL200C ($e=0,01g$; $d=0,001g$, peso médio de 20 comprimidos de ácido acetilsalicílico com pseudoboemita, obtém-se a média e desvio padrão. O valor de incerteza deve ser inferior a 10%, preconizado na Farmacopéia Brasileira V edição.

Teste de dureza

O teste de dureza foi realizado com 10 comprimidos de ácido acetilsalicílico com pseudoboemita que foram submetidos individualmente à ação do durômetro.

Perfil de Liberação

Utiliza-se o Dissolutor Nova Era modelo 299, calibrado em 50 RPM, dispositivo do tipo pá, com T°C do meio de dissolução regulado em 37°C ($\pm 1^\circ\text{C}$), para avaliação do perfil de liberação e dissolução do fármaco Ácido acetil salicílico em Solução tampão acetato pH 4,5 de acordo com a farmacopeia brasileira 2010. Utilização de quatro cubas, retira-se alíquotas de 10 mL de solução de cada cuba, nos tempos 5', 10', 15', 30' minutos.

As alíquotas são transferidas para tubo de ensaio. Calibra-se o fotômetro com branco (tampão acetato pH 4,5) em comprimento de onda de 240nm (determinado por meio de varredura em espectrofotômetro na faixa de comprimento de onda de 190 a 250nm). Em seguida, obtém as absorbâncias por meio da técnica de espectrofotometria, utilizando-se o fotômetro da Marca Fento® modelo 810XI.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Comprimidos de ácido acetil salicílico com pseudoboemita

No lote experimental o peso médio dos comprimidos foi de 0,3458g (n=20 comprimidos), com desvio padrão $\pm 0,03206$, estando de acordo com a DPR% máxima obrigatória.

No teste de friabilidade o peso inicial do comprimido foi de 3,003g e como peso final 2,9646, e tendo como valor de friabilidade 1,1%, também dentro do padrão aceito de 1,5%.

O teste de dureza obteve como resultado médio 5,68 kgf e desvio padrão $\pm 0,39542$, o desvio padrão relativo (DPR%) foi de 6,9% também dentro do máximo (10%).

Não se realizou teste de desintegração para os comprimidos obtidos, pois para formas farmacêuticas de liberação prolongada não se realiza tal teste.

Preparação do Tampão acetato 0,5M pH 4,5

Transferir 2,99g de acetato de sódio trihidratado e 1,66mL de ácido acético glacial para balão volumétrico de 1000mL. Dissolver em água e completar o volume com o mesmo solvente. Ajustar o pH se necessário.

Determinação do comprimento de onda da amostra de Pseudoboemita com Ácido acetil salicílico

Para se determinar o comprimento de onda do comprimido utilizado, realizou-se calibração com branco (tampão acetato pH 4,5) e varredura em espectrofotômetro Fento modelo 800XI, na faixa de comprimento de onda entre 190 e 250nm. Na leitura obteve-se como resultado o comprimento de onda de 240nm.

Perfil de liberação

O teste de dissolução foi utilizado quatro cubas, preenchidas com tampão acetato 0,5M pH 4,5 e com 4 comprimidos de ácido acetilsalicílico com pseudoboemita, e foram recolhidas alíquotas de cada cuba nos tempos 5', 10', 15', 30' minutos, e em seguida, medida a absorbância de cada um, como apresentada no quadro abaixo:

Tempo	5'	10'	15'	30'
Absorção	0,072	0,109	0,134	0,152

A partir dos resultados obtidos pode-se observar que a dissolução do fármaco ácido acetilsalicílico em tampão acetato 0,5M é diretamente proporcional ao tempo, em que com o aumento de tempo, há aumento de absorção. Então, podemos concluir que neste caso, a pseudoboemita foi eficiente na liberação controlada do fármaco.

A associação do fármaco com a pseudoboemita em testes in vitro se mostrou eficiente para liberação controlada.

Conclusão

Os estudos que envolvem o melhoramento de formas farmacêuticas, seja em estabilidade, qualidade, eficácia e segurança são muito importantes e já são realizados no mundo. Desenvolver medicamentos novos é uma das altas vertentes da indústria farmacêutica, porém aperfeiçoar fármacos já existentes é uma maneira mais viável e segura, já que encontram-se literaturas facilmente.

A pseudoboemita é uma nanoestrutura promissora, pois tem alto grau de pureza e é altamente porosa, o que facilita a adsorvidade do fármaco a estrutura, posteriormente encapsulada.

De acordo com os testes realizados com o fármaco Ácido Acetilsalicílico® foi possível observar a liberação controlada do fármaco em associação com a pseudoboemita nos primeiros 30 minutos, de forma crescente e gradual.

A associação de pseudoboemita com o fármaco Ácido Acetilsalicílico® mostrou-se eficiente na liberação controlada. Outros estudos complementares deverão ser realizados para que haja mudanças em comprimidos do fármaco, com o emprego da pseudoboemita como matriz polimérica utilizada na produção por via direta de comprimidos de liberação prolongada.

REFERENCIAS

ALFAYA, A.A.S; KUBOTA, L.T. A utilização de materiais obtidos pelo processo Sol-gel na construção de biossensores. Quim. Nova. Vol. 25, nº 5, p835-841, 2002.

ANVISA. Farmacopéia Brasileira 5ª edição, volume 1. 2015 <
http://www.anvisa.gov.br/hotsite/cd_farmacopeia/pdf/volume1.pdf> Data de acesso: Janeiro de 2016.

ANVISA. Farmacopéia Brasileira 5ª edição, volume 2; 2010. <
http://www.anvisa.gov.br/hotsite/cd_farmacopeia/pdf/volume2.pdf> Data de acesso: Janeiro de 2016.

ANVISA. Informe SNVS/Anvisa/UFARM nº 6 de 2001. <
<http://portal.anvisa.gov.br/wps/content/Anvisa+Portal/Anvisa/Pos+-+Comercializacao+-+Pos+-+Uso/Farmacovigilancia/Alertas+por+Regiao+Geografica/INFORMES/Informes+de+2001/Informe+SNVS+Anvisa+UFARM+n+6+de+2001>> Acesso em Maio de 2015.

CARRIÓ, J. A. G., FALDINI, S. B., MIRANDA, L. F., MUNHOZ JR, A. H., KIYOHARA, P. K., SILVA, L. G. A., Structural Analysis by the Rietveld Method and SEM of irradiated pseudoboehmite and Al₂O₃, aceito em Zeitschrift für Kristallographie, 2007.

CIMED INDÚSTRIA DE MEDICAMENTOS LTDA. Ácido acetilsalicílico: comprimido 100mg. <
http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=7059292014&pIdAnexo=2178688> Data de acesso: Maio de 2015

JÚNIOR, Antônio. Análise da interação de pseudoboemitas glucantime® visando o obtenção de nanosistemas para liberação controlada de drogas; MackPesquisa – 2010. <
<https://bay182.mail.live.com/mail/ViewOfficePreview.aspx?messageid=mgVY0yGS1W5BGG6Gw75af69A2&folderid=flinbox&attindex=4&cp=-1&attdepth=4&n=27530423>> Data de acesso: Abril de 2015.

JÚNIOR, Antônio. Desenvolvimento de Pseudoboemitas na preparação de nanosistemas para liberação de fármacos. MackPesquia – 2007. <
<https://bay182.mail.live.com/mail/ViewOfficePreview.aspx?messageid=mgVY0yGS1W5BGG6Gw75af69A2&folderid=flinbox&attindex=1&cp=-1&attdepth=1&n=71047830>> Data de acesso: Abril de 2015.

Laurence L. Brunton, Bruce A. Chabner, Björn C. Knollmann. As bases farmacologias da terapêutica de Goodman e Gilman. 12 ed. AMGH Editora Ltda. 2012.

LYMAN. J. *Polymers in Medicine—In Biomedical and Pharmacological Applications*, CHIELLINI, E.; GIUSTI, B. Universidade de Pisa, Itália, 1982.

MACKENZIE, Editora. APRESENTAÇÃO DE TRABALHOS ACADÊMICOS – Guia para alunos da Universidade Presbiteriana Mackenzie, 4ª edição; 2006. http://www.mackenzie.br/fileadmin/Graduacao/CCL/Jornalismo/guia_mack_4ed.pdf Data de acesso: Julho de 2016.

MARTINS, Jefferson. PSEUDOBOEMITA: OBTENÇÃO DE NANOSISTEMAS PARA LIBERAÇÃO DO FÁRMACO GLUCANTIME®; VII Jornada de Iniciação Científica – 2011. <<http://www.leffa.pro.br/textos/abnt.htm#5.16.2>> Data de acesso: abril de 2016.

MOCHIMI, et al. Nanomedicine: current status and future prospects. The FASEB journal, March 2015. <<https://bay182.mail.live.com/mail/ViewOfficePreview.aspx?messageid=mgVY0yGS1W5BGG6Gw75af69A2&folderid=flinbox&attindex=3&cp=-1&attdepth=3&n=84072244>> Data de acesso: Maio de 2015

RIBEIRO, Roberto. FORMAS FARMACÊUTICAS SÓLIDAS: TECNOLOGIA FARMACÊUTICA INDUSTRIAL; 2015. <<https://bay182.mail.live.com/mail/ViewOfficePreview.aspx?messageid=mgNOVDiQL5BGUPWw75af6wA2&folderid=flinbox&attindex=0&cp=-1&attdepth=0&n=89793024>> Data de acesso: abril de 2015.

TERENCE, M.C. *Obtenção de um sistema de liberação controlada de drogas a partir do PVAL irradiado com radiação gama.* Tese de Doutorado, IPEN/USP-SP, 2002.

Contato: anacastineiraa@hotmail.com e roberto.ribeiro@mackenzie.br