

DESENVOLVIMENTO DE PSEUDOBOEMITAS NA PREPARAÇÃO DE NANOSISTEMAS PARA LIBERAÇÃO DO FÁRMACO ACETAMINOFENO

Victoria Heaven Liu (IC) e Roberto Rodrigues Ribeiro (Orientador)

Apoio: PIBIC Mackenzie

Resumo

Pseudoboemita é obtido através do método sol-gel, é uma rede de óxidos inorgânicos de porosidade e pureza, conhecido também como polímero inorgânico. A junção de Pseudoboemita e Acetaminofeno (Paracetamol) consiste em ter uma liberação prolongada através de via oral.

Palavras-chave: pseudoboemita; acetaminofeno; liberação controlada de fármacos.

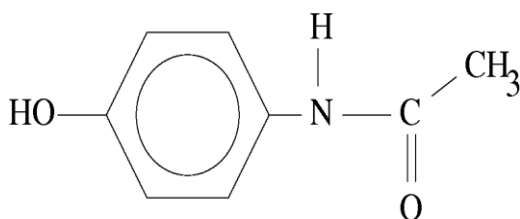
Abstract

Pseudoboehmite is obtained by sol-gel method, is a network of inorganic oxides of porosity and purity, also known as inorganic polymer. The junction of Pseudoboehmite and Acetaminophen (Paracetamol) is to have a prolonged release through orally.

Keyword: pseudoboehmite; drug delivery;

INTRODUÇÃO

Acetaminofeno ou Paracetamol é um medicamento com efeito antitérmico e analgésico que é comercialmente encontrado como Tylenol, Parador, Febralgina, Dorico, Vick Pyrena ou Sonridor, além do genérico. Em algumas publicações, ele é descrito como sendo 4-hidroxiacetanilida ou N-acetil-p-aminofenol; é também conhecido, especialmente nos Estados Unidos, como Acetaminofeno. O paracetamol é um pó cristalino branco e sem odor, com um gosto amargo, solúvel em setenta partes de água à temperatura ambiente; em sete partes de álcool etílico 95%; treze partes de acetona; quarenta partes de glicerol; nove partes de propileno glicol; cinquenta partes de clorofórmio, ou em dez partes de álcool metílico. Também é solúvel em soluções de hidróxidos alcalinos. É insolúvel em benzeno e em éter. Uma solução aquosa saturada tem pH aproximadamente igual a seis e é estável (meia-vida de 20 anos, aproximadamente) mas sua estabilidade decresce em condições ácidas ou básicas, causando a decomposição lenta do composto em ácido acético e p-aminofenol. Sua fórmula molecular é $C_8H_9NO_2$ e pode ser representado estruturalmente como mostrado abaixo:



Este medicamento praticamente não tem ação anti-inflamatória, é indicado para a redução da febre e para o alívio temporário de dores leves a moderadas, tais como: dores associadas a gripes e resfriados comuns, dor de cabeça, dor de dente, dor nas costas, dores musculares, dores associadas a artrites e cólicas menstruais. Em bebês e crianças, paracetamol gotas é indicado para a redução da febre e para o alívio temporário de dores leves a moderadas, tais como: dores associadas a gripes e resfriados comuns, dor de cabeça, dor de dente, dor de garganta e reações pós-vacinais.

O paracetamol é um analgésico eficaz, mas também muito perigoso, sendo a maior causa de danos agudos ao fígado. Para uma dose de paracetamol de 1000mg, o pico do nível de paracetamol no sangue é de 20mg/litro, e ocorre entre 30 minutos a 2 horas após a ingestão. O tempo de meia vida no organismo é de cerca de 2 horas. Paracetamol é metabolizado pelo fígado, sendo que 90% é metabolizado para glucoronídeos e sulfatos, 5% é eliminado sem metabolização, e apenas 5% é oxidado para benzoquinoneimina. O

produto da oxidação, a benzoquinoneimina é uma substância altamente reativa e normalmente se combina com glutathionas, presentes no fígado. Se a dose de benzoquinoneimina for muito alta, todas as glutathionas são consumidas e, neste ponto, a benzoquinoneimina reage com a proteína do fígado, levando a injúrias no órgão. O tempo requerido para o consumo total das glutathionas e o posterior ataque à proteína do fígado é de 3 a 4 dias. A dose letal de paracetamol é superior a 15 gramas. O tratamento da overdose consiste no tratamento sintomático seguido da administração de um antídoto. Existem dois antídotos eficazes: metionina (ingestão oral) e acetilcisteína (aplicação intravenosa), em seguida uma lavagem estomacal ou indução de vômito com xarope de ipecacuanha. Ambos restauram a capacidade do fígado em produzir glutathionas para combinação com a benzoquinoneimina.

Não existem grupos de pessoas que não possam usar o paracetamol. Ele não apresenta interações indesejáveis com outros fármacos. Pode ser indicado para crianças e bebês, ao contrário da aspirina. Não existem efeitos colaterais quando a dose for a recomendada.

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 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. 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 comprimido ou injetá-los.

Materiais cerâmicos com elevada área específica e polímeros permitem a adsorção do fármaco e 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.

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.

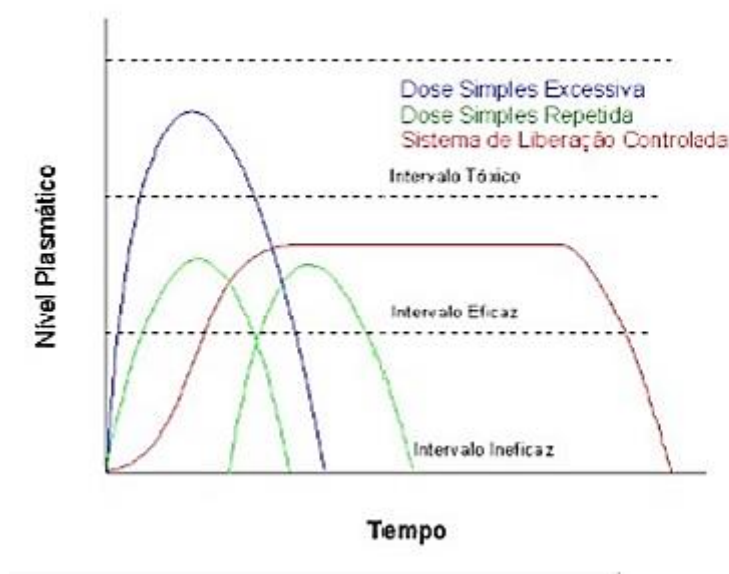


Gráfico 1 - Sistemas de doses simples, repetida e excessiva e sistema de liberação controlada ideal (TERENCE, 2002).

REFERENCIAL TEORICO

"O processo sol-gel é uma metodologia de preparação de cerâmicas porosas, vítreas e cristalinas partindo-se de precursores moleculares, no qual uma rede de óxidos pode ser obtida por meio de reações de polimerização inorgânica. Estas reações ocorrem em solução, e o termo "sol-gel" é utilizado para descrever a síntese de óxidos inorgânicos obtida por métodos de via úmida. Utilizando o processo sol-gel é possível obter pseudoboemita de pureza elevada para ser utilizada em diversas aplicações como na liberação controlada de drogas." (MARTINS, 2011).

"A utilização de materiais nanoestruturados de alto desempenho para produção de medicamentos inteligentes é uma realidade e nesse contexto, as nanopartículas apresentam papel muito importante na produção de

sistemas de liberação controlada de fármacos para o tratamento do ser humano. Nanoestruturas, constituídas por materiais (cerâmicos com elevada área específica e polímeros) com diferentes propriedades, incorporadas a moléculas bioativas, representam avanço significativo nas ciências farmacêuticas e certamente serão aspectos relevantes para a produção de medicamentos mais eficazes e menos tóxicos. Este projeto de pesquisa trata da utilização de uma matriz de pseudoboemita para a liberação de Paracetamol. O Objetivo da utilização de pseudoboemita é reduzir a quantidade de droga administrada durante o tratamento. ” (MARTINS, 2011).

“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).

“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).

“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).

“Segundo Alfaya e Kubota, 2002, o processo sol gel pode ser facilmente reconhecido, pois trata de qualquer rota de síntese de materiais onde num determinado momento do processo ocorre transição do sistema sol para o sistema gel. O termo sol é utilizado para definir dispersão de partículas coloidais (dimensão entre 1 e 100 nm) estável em um fluido. O termo gel é utilizado para designar um sistema formado pela estrutura rígida de partículas coloidais (gel coloidal) ou de cadeias poliméricas (gel polimérico) que imobiliza a fase líquida em seus interstícios. Pode ser dividido em duas classes: Dos Sais (cloretos, nitratos, sulfetos, etc) e dos Alcóxidos, diferem-se entre si, dependendo do precursor inorgânico utilizado. As propriedades físicas (área superficial, tamanho médio dos poros e sua distribuição) de um gel seco (xerogel) dependem fortemente dos parâmetros utilizados no processo sol gel. ” (MARTINS, 2011).

“ Segundo Lopes, Lobo e Costa, 2005, a maioria dos sistemas de liberação oral de fármacos é baseada em matrizes poliméricas. A pseudoboemita é uma matriz polimérica obtida através do processo sol gel. ” (MARTINS, 2011).

Sistema de Liberação de Fármacos

Os sistemas de liberação, frequentemente descritos como “drug delivery systems”, oferecem inúmeras vantagens quando comparados a outros de dosagem convencional. Quando utilizados na clínica médica podem promover 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. (MARTINS, 2011)

Os primeiros sistemas de liberação de fármacos, introduzidos na década de 70, foram baseados em polímeros derivados do ácido lático. 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. (MARTINS, 2011)

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 biomoléculas 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).”

“O envelhecimento das pseudoboemitas confere propriedades importantes para as mesmas”. Os resultados de área específica obtidos pelo método de Brunnauer-Emmett-Teller (BET) mostram que a área específica para as amostras de pseudoboemitas não envelhecidas é de 325,2 m²/g aumentando para 377,6m²/g para as amostras envelhecidas durante 4 horas” (MARTINS, 2002).

“Teoh e outros, trabalhando com pseudoboemitas sintetizadas a partir de i-propóxido de alumínio e água em meio alcoólico, observou que o envelhecimento a temperatura ambiente, 50, 100 e 150° C não influenciaram muito a morfologia das fibras. Entretanto com o aumento da temperatura ocorrem mudanças nas propriedades físicas como a redução da área específica de 340m²/g para 248m²/g e aumento do diâmetro dos poros de 12 para 18,4 nm.” (TEOH, 2007).

“O paracetamol exerce efeitos analgésicos e antipiréticos que não diferem significativamente daqueles induzidos pelo ácido acetil salicílico. Entretanto, possui propriedades antiinflamatórias fracas. Os metabólitos secundários contribuem sobremaneira para os efeitos tóxicos do paracetamol.” (OLIVEIRA, 2008).

"A incapacidade do paracetamol de exercer atividade antiinflamatória pode ser atribuída ao fato de ser apenas um inibidor fraco da ciclooxigenase na presença de altas concentrações de peróxidos encontradas nas lesões inflamatórias. Já seu efeito antipirético pode ser explicado pela sua capacidade de inibir a ciclooxigenase no cérebro, onde o conteúdo de peróxido é baixo. Além disso, o paracetamol não inibe a ativação dos neutrófilos, como fazem outros antiinflamatórios não-esteroidais (AINEs)." (OLIVEIRA, 2008).

"Doses terapêuticas únicas ou repetidas de paracetamol não exercem efeito algum sobre os sistemas cardiovascular e respiratório. Não ocorrem alterações do equilíbrio ácido-básico e o fármaco não provoca irritação, erosão ou sangramentos gástricos que podem ocorrer após a administração de salicilatos. O paracetamol não exerce qualquer efeito sobre as plaquetas, o tempo de sangramento ou a excreção de ácido úrico." (GILMAN, 2001).

"Uma pequena proporção do paracetamol sofre N-hidroxilação mediada pelo citocromo P450 para formar N-acetil-benzoquinoneimina (NAPQI), um intermediário altamente reativo e metabólito que normalmente reage com grupos sulfidrila da glutatona (GSH), tornando-se inofensivo." (GILMAN, 2001).

"Entretanto, após a ingestão de altas doses de paracetamol, o metabólito é formado em quantidades suficientes para provocar a depleção da glutatona hepática, contribuindo para os efeitos tóxicos da overdose medicamentosa." (GILMAN, 2006).

EFEITOS TÓXICOS PROVOCADOS PELO PARACETAMOL

"O paracetamol é considerado um medicamento seguro, se não forem ultrapassadas as doses terapêuticas de cerca de 4g/dia. Em adultos, pode ocorrer hepatotoxicidade após a ingestão de uma única dose de 10 a 15g (150 a 250mg/Kg), doses de 20 a 25g são potencialmente fatais. Condições em que há indução do CYP (p. ex., consumo exagerado de álcool) ou depleção dos GSH (p. ex., jejum ou má nutrição), aumentam a suscetibilidade à lesão hepática, embora incomum, com doses situadas na faixa terapêutica." (GILMAN, 2006).

"O efeito adverso agudo mais sério relacionado a overdose por paracetamol é uma necrose hepática centrolobular geralmente fatal. Necrose tubular proximal renal e coma hipoglicêmico também podem ocorrer." (GILMAN, 2006).

"Na intoxicação em gestantes, o paracetamol atravessa a barreira placentária e como as células do feto são capazes de metabolizá-lo, há o risco de overdose fetal. No entanto quando ingeridos em doses terapêuticas, não apresenta riscos." (TEIXEIRA et al, 2006).

METODOLOGIA

Síntese de pseudoboemita

Nitrato de alumínio.....50g
Álcool Polivinílico.....8g
Água destilada.....326mL

Modo de preparo

Solubilizou-se álcool polivinílico em 92mL água destilada aos poucos em uma determinada temperatura e sob agitação de um equipamento chamado “peixinho”, até ficar com uma textura viscosa. Após foi adicionado nitrato de alumínio já solubilizado em 234mL de água destilada, com auxílio de uma bagueta misturou-se os solubilizados. Em seguida, adicionou-se Hidróxido de Amônio até obter um pH alcalino (aproximadamente 11). Filtrou-se em funil de Buchner, adicionando-se água aos poucos para eliminar o excesso de Hidróxido de Amônio. Por fim, foi levado ao estufa a 70°C por volta de 24 horas.

Obtenção de comprimidos de pseudoboemita associados com acetaminofeno (Paracetamol):

Lote Experimental 01

Fabricação: 18/05/2015

PARACETAMOL..... 5%
PARTECK® MANITTOL.....47%
ESTEARATO DE MAGNÉSIO (Parreck® LUB MST)..... 1 %
AMIDO.....47%
FSA: 500g

Lote experimental 02

Fabricação: 01/07/2015

PARACETAMOL.....	4%
PSEUDOBOEMITA.....	20%
AMIDO DE MILHO.....	74%
ESTEARATO DE MAGNÉSIO.....	1%
DIÓXIDO DE SILÍCIO COLOIDAL.....	1%
CORANTE.....	q.s

FSA: 300g

Modo de preparo

Utilizou-se o lote 02 para compressão dos comprimidos. Pesou-se todos os componentes em uma balança analítica previamente tarada. Em seguida, foi misturado e tamisado todos eles. Após tamisar, foi transferido para um recipiente onde pode-se resultar uma alta homogeneização.

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. Amostra n=10. 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 pseudoboemita, obtém-se a média e desvio padrão. O valor de incerteza deve ser inferior a 10%, preconizado na Farmacopéia Brasileira V edição. O resultado encontrado foi de 7,09%.

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 Acetaminofeno em Solução tampão fosfato pH 5,8 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 fosfato pH 5,8) 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 pseudoboemita associado ao acetaminofeno

No lote 02, partindo-se de 300 gramas de pó para compressão, o peso médio dos comprimidos foi de 0,240g (n=20), somatório de 4,77g e desvio padrão relativo $\pm 0,0709$ (1,25%)

No teste de Friabilidade, os comprimidos foram aprovados, com resultado igual a 0,05427%, dentro do aceitável e previsto na Farmacopéia Brasileira 5ª edição, que preconiza que o valor obtido no teste deve ser inferior a 1,5%.

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

Preparação de Solução Tampão Fosfato 5,8

Pesou-se 8g de Hidróxido de Sódio e 27,2g de Fosfato Monopotássico, dissolveu-se os dois compostos em dois recipientes e foram misturados um no outro. Em seguida, foi transferido para um balão volumétrico de 1000mL e completou-se com água destilada até o menisco. O preparo foi feito para uma cuba de 900mL.

Determinação do comprimento de onda da amostra de Pseudoboemita com Acetaminofeno

Para se determinar o comprimento de onda do comprimido utilizado, realizou-se calibração com branco (tampão fosfato pH 5,8) 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

No comprimento de onda de 240 nm, foram realizadas as medições de absorbâncias das soluções de dissolução obtidas nos tempos 5, 10, 15, 30 minutos.

Tabela 1 – Relação entre as médias obtidas a partir da dissolução de comprimidos nas quatro cubas do dissolutor, nos tempos 5, 10, 15 e 30 minutos.

Tempo (minutos)	5	10	15	30
Média	0,6270	0,7235	0,7205	0,7922

Tabela 2 – Relação entre as médias obtidas a partir da dissolução de comprimidos nas quatro cubas do dissolutor nos tempos 5, 10, 15 e 30 minutos.

Tempo (minutos)	5	10	15	30
Média	0,7472	0,8950	0,9137	0,9380

Observa-se que a liberação do fármaco associado ao pseudoboemita foi mais eficiente, pois teve uma liberação prolongada em comparação aos resultados encontrados apenas com acetaminofeno. Sendo assim, pode-se sugerir uma alternativa de inovação farmacêutica.

CONCLUSÃO

A importância de estudos que envolvam melhoramento de formas farmacêuticas já existentes seja quanto à estabilidade, ou seja, quanto o tripé eficácia, segurança e qualidade, é uma realidade nos centros de pesquisa e laboratórios em universidades e indústrias farmacêuticas no Brasil e Mundo. O desenvolvimento de novos medicamentos é

sem dúvida uma das altas vertentes da indústria farmacêutica, entretanto o aperfeiçoamento de medicamentos já existentes é um meio vantajoso e viável, uma vez que já se há literatura referentes a segurança e eficácia dos mesmos.

A pseudoboemita é uma nanoestrutura promissora, pois além de ter alto grau de pureza também é altamente poroso, o que facilita a absorvidade do fármaco a estrutura, posteriormente encapsulada. Neste trabalho foi possível avaliar a liberação controlada do Paracetamol de maneira significativa, mostrando-se sua liberação nos primeiros noventa minutos, de forma crescente e gradual quando associado à pseudoboemita. Estudos complementares deverão ser realizados para garantir a proposta de mudança de via de administração e modelo posológico no tratamentos, por meio do emprego de pseudoboemita como matriz polimérica utilizada na produção por via direta de comprimidos de liberação prolongada do Acetaminofeno.

REFERÊNCIAS

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. Fmacopéia Brasileira 5ª edição, volume 2; 2010.
< http://www.anvisa.gov.br/hotsite/cd_farmacopeia/pdf/volume2.pdf >

CARRÍO, 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 pseudoboemite and Al₂O₃*, aceito em Zeitschrift für Kristallographie, 2007.

COSTA SOARES, K.C. *Avaliação do uso de bentonita na preparação de nanosistemas com atividade biológica*, Rio de Janeiro, UFRJ/FF, 2003

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

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

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

MARTINS, Jefferson Silva. *Pseudoboemita: Obtenção de nanosistemas para liberação do fármaco Glucantime.* Mackenzie, 2011.

MOCHIMI, et al. Nanomedicine: current status and future prospects. The FASEB journal, March 2015. < <https://bay182.mail.live.com/mail/ViewOfficePreview.aspx?messageid=mgVY0yGS1W5BGG> >

6Gw75af69A2&folderid=flinbox&attindex=3&cp=-1&attdepth=3&n=84072244> Data de acesso: Maio de 2015

NOFZ, M. et al. Journal of the european ceramic society, v.25, issue 7, may 2005, p.1095-1107.

OLIVEIRA, Adriano Carvalho. *Monografia: Paracetamol. Um estudo sobre seu uso apropriado. Itauna, 2008.*

PRISTA, N.V.L. *Formas farmacêuticas de liberação medicamentosa controlada*, 4 semana Racine, 1994.

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: v.heaven@hotmail.com e roberto.ribeiro@mackenzie.br