PSEUDOBOEMITA TRATADA COM SURFACTANTES E SUA UTILIZAÇÃO NA LIBERAÇÃO CONTROLADA DE FÁRMACO

Universidade Presbiteriana Mackenzie
Coordenadoria de Fomento à Pesquisa - Pró-reitoria de Pesquisa e Pós-Graduação

Geovanna dos Passos Balieiro [1]
Apoio: *Pibic - Mackenzie*

Antônio Hortêncio Munhoz [2]

Centro de Ciências Biológicas e da Saúde (CCBS) [1]

Escola de Engenharia (EE) [2]

<10420653@mackenzista.com.br>
<1096576@mackenzie.br>

RESUMO

A pseudoboemita é um oxi-hidróxido de alumínio sintético, atóxico e com elevada área superficial, apresentando potencial para aplicação em sistemas de liberação controlada de fármacos. Este estudo avaliou a viabilidade da associação entre pseudoboemita e metformina, fármaco utilizado no tratamento do diabetes mellitus tipo 2 e que apresenta biodisponibilidade oral limitada. A pseudoboemita foi sintetizada pelo método sol–gel e caracterizada por técnicas físico-químicas, enquanto a incorporação e a liberação in vitro da metformina foram avaliadas por cromatografia líquida de alta eficiência (HPLC), em meios que simulam o trato gastrointestinal. Os resultados confirmaram a obtenção de pseudoboemita com estrutura característica, elevada porosidade e estabilidade coloidal moderada. A metformina manteve sua integridade química após a incorporação, indicando interação predominantemente física por adsorção. Observou-se melhor desempenho do sistema em pH alcalino, compatível com o ambiente intestinal, evidenciando o potencial da pseudoboemita como carreador para liberação controlada de metformina.

Palavras-chave: Pseudoboemita; Metformina; Liberação controlada; Nanomateriais; HPLC.

ABSTRACT

Pseudoboehmite is a synthetic, non-toxic aluminum oxyhydroxide with high surface area and potential application in controlled drug delivery systems. This study evaluated the feasibility of associating pseudoboehmite with metformin, a drug widely used in the treatment of type 2 diabetes mellitus with limited oral bioavailability. Pseudoboehmite was synthesized by the sol–gel method and characterized using physicochemical techniques. Metformin incorporation and in vitro release were assessed by high-performance liquid chromatography (HPLC) under simulated gastrointestinal conditions. The results confirmed the formation of pseudoboehmite with typical structure, high porosity, and moderate colloidal stability. Metformin maintained its chemical integrity after incorporation, indicating a predominantly physical adsorption interaction. Improved performance was observed under alkaline pH conditions, consistent with the intestinal environment, highlighting the potential of pseudoboehmite as a carrier for controlled metformin release.

Keywords: Pseudoboehmite; Metformin; Controlled release; Nanomaterials; HPLC.

1. INTRODUÇÃO

Pseudoboemita é um oxihidróxido de alumínio sintético com estrutura similar à da boemita, possuindo partículas de dimensões nanométricas. Estudos realizados evidenciam que a pseudoboemita é atóxica, e trabalhos publicados demonstram o potencial desses materiais para a liberação controlada de fármacos. A produção de fármacos confinados ou adsorvidos em matrizes inorgânicas tem aumentado em áreas como ciência dos materiais e farmacêutica. Isso se deve à capacidade de produzir moléculas nanoencapsuladas ou nanoadsorvidas com propriedades inovadoras, como maior estabilidade química, melhoria da solubilidade e liberação controlada. Essa tendência resulta em novas possibilidades de aplicação para esses materiais (Novickis *et al*., 2013).

Assim, a utilização de materiais nanoestruturados de alta performance para o desenvolvimento de medicamentos inteligentes é uma realidade. Nesse contexto, as nanopartículas desempenham papel fundamental na criação de sistemas de liberação controlada de fármacos e em aplicações terapêuticas complementares. O mecanismo antibacteriano desses materiais pode estar associado à geração de espécies reativas de oxigênio, o que confere às nanopartículas B-AlOOH elevado potencial como agentes antibacterianos. Dessa forma, esses nanomateriais mostram-se promissores para aplicação na preparação de nanocompósitos e têxteis antibacterianos, contribuindo para o combate a bactérias resistentes a fármacos nas áreas médica e biológica (Chen; Chun, 2015).

Este projeto visou verificar a viabilidade da utilização da pseudoboemita na liberação de metformina, um fármaco amplamente utilizado no tratamento do diabetes. A obesidade e o diabetes mellitus tipo 2 (DM2) são doenças associadas à resistência à insulina, definida fisiologicamente como um estado de reduzida responsividade dos tecidos-alvo à insulina, sendo considerada um importante fator patogênico de diversas doenças modernas (Lee; Park; Choi, 2022).

Na obesidade, o acúmulo de tecido adiposo está diretamente relacionado ao aumento da resistência à insulina. Indivíduos nessa condição apresentam concentrações elevadas de insulina circulante, o que contribui para o surgimento do diabetes mellitus tipo 2. Assim, o controle da obesidade é fundamental para prevenir o avanço da síndrome metabólica, do DM2 e das doenças cardiovasculares (Ruze *et al.*, 2023). Cabe destacar ainda que o diabetes é um fator agravante em indivíduos infectados pelo coronavírus (Suheda, 2020). Embora a metformina seja o medicamento mais comumente prescrito para o tratamento do DM2, seu

mecanismo de ação ainda não é completamente elucidado. Sabe-se, entretanto, que o fármaco aumenta a utilização de glicose pela via intestinal basolateral (Bigu) (Tobar *et al*., 2023).

A metformina promove o controle glicêmico em pacientes com DM2 e tem como principal efeito antidiabético a inibição da gliconeogênese hepática (Lamoia; Shulman, 2021). Além disso, estudos mostram que a metformina pode reduzir o risco de demência tanto pelo melhor controle glicêmico quanto por mecanismos independentes do diabetes, como a ativação da AMPK e a inibição da aromatase. Mas esses achados podem estar sujeitos a vieses, como gravidade do diabetes, tempo de doença e erros metodológicos (Zimmerman *et a*l., 2023). Associada à restrição de glicose, pode apresentar potencial efeito anticâncer. Essa combinação promove alterações gênicas significativas, reduzindo vias de proliferação celular e ativando mecanismos de metabolismo energético e autofagia. Os efeitos estão relacionados à inibição da via de sinalização cAMP-PKA, considerada um possível alvo terapêutico no tratamento do câncer (Börklü, 2023).

Contudo, o cloridrato de metformina apresenta biodisponibilidade relativamente baixa, variando entre 50 e 60%, além de meia-vida biológica curta, entre 0,9 h e 2,6 h. Em função dessas características farmacocinéticas, são necessárias administrações repetidas de doses elevadas para a manutenção de concentrações plasmáticas eficazes, o que pode comprometer a adesão do paciente ao tratamento (Corti *et al*., 2008) . Nesse contexto, estudos baseados em meta-análise, utilizando ferramentas estatísticas quantitativas, comprovaram a superioridade de nanopartículas poliméricas em aumentar a biodisponibilidade de fármacos administrados por via oral quando comparadas às formulações convencionais (Hathout., 2022).

Para traçar um perfil da influência das propriedades físico-químicas no processo de interação com a pseudoboemita, escolheu-se a metformina, um fármaco de atividade farmacológica reconhecida, esperando-se que apresente efeito sinérgico com a pseudoboemita na redução da glicose sanguínea. Em pesquisas experimentais sobre a toxicidade da pseudoboemita, foi observado que esse material não apresenta toxicidade significativa (Souza, 2013; Peres *et al*., 2021). Durante ensaios de avaliação da toxicidade da pseudoboemita, observou-se que o teor de glicose no sangue de ratos wistar submetidos à administração oral de pseudoboemita foi reduzido (Souza, 2013).

Dados preliminares publicados na literatura indicam que a pseudoboemita se mostrou eficiente na liberação controlada de fármacos (Novickis *et al*., 2013; Souza, 2013; Peres *et al*., 2021). Entretanto, foi relatado que nanopartículas de pseudoboemita tendem à formação de

aglomerados (Peres *et al*., 2021). Diante disso, o presente estudo propôs o uso do tensoativo triton x-114 com o objetivo de minimizar a aglomeração das partículas de pseudoboemita, favorecendo sua aplicação como sistema de liberação controlada de fármacos.

2. REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 Pseudoboemita como Nanomaterial: Propriedades, Síntese e Aplicações

Nanomateriais são materiais cujas dimensões, ou pelo menos uma delas, encontram-se na ordem nanométrica (10^{-9} m). A escala nano é geralmente considerada para materiais com dimensões entre 1 e 100 nm. Essas nanopartículas apresentam propriedades e características que não são observadas em materiais fora da nanoescala. A caracterização da adsorção na boehmita mostrou que o processo ocorre predominantemente por interações eletrostáticas, com predominância de complexos de esfera externa, enquanto não foram encontradas evidências conclusivas de espécies protonadas (Johnston, 2015). A elevada área de superfície específica e as dimensões reduzidas fazem com que as forças de van der Waals sejam relevantes nesses materiais, enquanto a massa das partículas torna-se praticamente desprezível. Para partículas nanométricas, a proporção de átomos localizados na superfície em relação aos átomos no interior da partícula é significativamente maior (Juangsa *et al*., 2020; Cao; Wang, 2011).

A pseudoboemita é um nanomaterial sintético que pode ser obtido pelo processo sol-gel (Munhoz jr.; Miranda; Uehara, 2006). Recentemente, diversos trabalhos têm sido publicados na literatura abordando a síntese de pseudoboemitas e suas aplicações em nanocompósitos e sistemas de liberação controlada de fármacos, evidenciando a importância desse material (Peres *et al*., 2021; Munhoz *et al*., 2015; Munhoz *et al*., 2015a; Munhoz *et al*., 2012; Munhoz *et al*., 2010; Munhoz *et al*., 2010a). A boehmita (γ-AlOOH) é um oxi-hidróxido de alumínio não tóxico, com alta área superficial, propriedades catalíticas e boa biocompatibilidade, sendo amplamente utilizada como precursor de catalisadores, revestimentos, membranas e materiais biomédicos (Roy *et al*., 2018).

O composto triton x-114 é relatado na literatura como um surfactante eficiente, incluindo sua aplicação na desaglomeração de partículas. Trabalhos recentes associam o uso do triton x-114 à separação de nanopartículas (Gavazov, 2019; Fan *et al*., 2012). Outro estudo descreve a utilização de surfactantes da família triton na produção de compósitos na forma de filmes de látex contendo hidróxido de magnésio em camadas (Silva; Lona; Dubé, 2020). Surfactantes dessa mesma família também foram empregados no tratamento de nanotubos de

carbono utilizados em compósitos com matriz epóxi (Wang *et al*., 2020). Além disso, nanopartículas de sílica tratadas com triton (tx-100 e tx-114) foram incorporadas em pastas de cimento, resultando em melhorias nas propriedades do material (Sargam; Wang, 2021). O triton x-114 possui a seguinte denominação segundo a IUPAC: 2-(2-[4-(1,1,3,3-tetramethylbutyl)phenoxy]ethoxy)ethanol.

Além do uso do Triton, o poliacrilato de sódio também pode contribuir para a redução da aglomeração e do volume efetivo das partículas, atuando como agente estabilizante. Em sistemas hidrotérmicos contendo poliacrilato de sódio, observa-se inicialmente a formação de partículas amorfas em pH entre 9,5 e 10,2, seguidas por uma etapa de cristalização que resulta na formação de partículas nanométricas de boehmita em pH ≥ 10,5. O estado de aglomeração das partículas primárias antes do tratamento hidrotérmico depende fortemente do pH, enquanto após o tratamento a aglomeração é significativamente limitada pela formação de complexos entre a superfície da boehmita e os grupos carboxilato do poliacrilato de sódio, o que impede a coalescência das partículas e favorece uma melhor dispersão do material (Mathieu *et al*., 2008).

A pseudoboemita mesoporosa pode ser preparada a partir de nitrato de alumínio nonahidratado utilizando diferentes surfactantes, como o triton x-100. Estudos demonstraram que a presença de micelas desempenha papel fundamental no processo de síntese, permitindo a obtenção de materiais com elevada área de superfície específica, como 381 m²/g, e porosidade média em torno de 9 nm (Yang *et al*., 2012).

2.2 Utilização de pseudoboemita na liberação de metformina

A metformina é um fármaco pertencente à classe das biguanidas, com eliminação de amônio, cuja principal ação consiste na redução da produção hepática de glicose. A glibenclamida, a glimepirida e a glicazida fazem parte da classe das sulfonilureias, responsáveis por estimular a secreção de insulina. Já as tiazolidinedionas atuam aumentando a sensibilidade e potencializando a ação da insulina no fígado, no tecido adiposo e no músculo. A acarbose integra a classe dos inibidores da alfa-glicosidase, que reduzem a absorção de glicose no intestino (Da Trindade; Kogawa; Salgado, 2018). A substituição de dois átomos de hidrogênio por grupos metila aumenta a estabilidade metabólica da molécula, evitando a formação de metabólitos potencialmente tóxicos, conforme ilustrado na figura 1 (Hollenbeck *et al*., 1991; Filizola; Souza junior; Nascimento, 1995).

A metformina é um composto básico com pKa igual a 12,4, o que limita sua permeabilidade celular devido ao elevado grau de ionização, à lipofilicidade e à carga positiva da molécula. O cloridrato de metformina apresenta-se como um pó branco, cristalino, inodoro, de sabor amargo e caráter higroscópico, com ponto de fusão entre 222 e 226 °C. Possui alta solubilidade em água, baixa solubilidade em etanol e é praticamente insolúvel em solventes orgânicos como acetona, éter etílico e clorofórmio. A molécula não apresenta cromóforos relevantes, sendo 233 nm o comprimento de onda de máxima absorção da metformina (Neto *et al*., 2019).

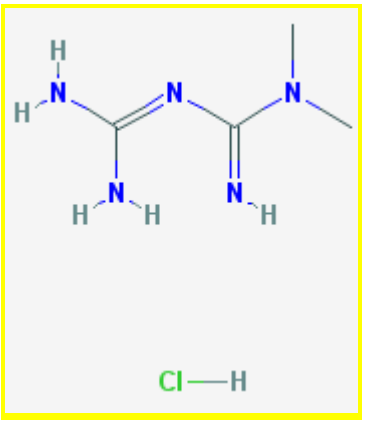


figura 1 – estrutura do cloridrato de metformina

Estudos recentes sobre o uso da metformina no tratamento do diabetes demonstraram a complexidade dos processos de transporte desse fármaco, bem como de inibidores de SGLT2 (sodium-glucose cotransporter-2), em ambientes biológicos altamente complexos (Agur *et al*., 2025). A insulina, hormônio responsável pelo controle da glicemia, apresenta custo elevado, sendo inacessível para parte da população, o que contribui para mortes prematuras, especialmente em países de baixa renda. O diabetes também afeta significativamente países desenvolvidos. Na França, estima-se a existência de mais de 3 milhões de indivíduos diabéticos, o que corresponde a aproximadamente 4,7% da população (Oms, 2016).

3. METODOLOGIA

3.1 Obtenção da pseudoboemita por sol–gel e avaliação do efeito de surfactantes

A pseudoboemita foi inicialmente sintetizada por meio do processo sol-gel, empregando nitrato de alumínio monohidratado Al(NO3)3·9H2O, hidróxido de amônio NH4OH e água destilada, ocorrendo a formação do gel com ajuste do pH para 7,0. O gel foi submetido às etapas de filtração, liofilização e envelhecimento em autoclave de 250 mL, com

agitação e controle de temperatura e pressão, realizado em um reator fornecido pela Tennessine Instruments Corporation, a 140 ºC por 24 horas, para posterior análise (Peres *et al*., 2021).

Com o objetivo de avaliar o efeito da adição de diferentes surfactantes à pseudoboemita, realizou-se um planejamento fatorial em dois níveis. Os surfactantes selecionados foram poliacrilato de sódio, Triton-114 e Triton-405. Cada surfactante foi avaliado em dois níveis: ausência (-) e presença (+), permitindo a análise dos efeitos individuais e combinados sobre a pseudoboemita. Esses surfactantes foram incorporados durante o processo de síntese da nanopartícula, conforme descrito por Box, Hunter e Hunter (2005).

As amostras obtidas a partir do planejamento experimental fatorial foram caracterizadas por diferentes técnicas, com a finalidade de investigar a influência da adição dos surfactantes sobre as propriedades da pseudoboemita. As análises termogravimétrica (TG) e de análise térmica diferencial (DTA), foram empregadas para avaliar o comportamento térmico dos materiais. A estrutura cristalina foi analisada por difração de raios X (DRX), principal técnica utilizada na obtenção das pseudoboemitas (Cullity; Stock, 2014). A presença de partículas com dimensões nanométricas foi acompanhada por DRX e por espectroscopia vibracional de absorção na região do infravermelho com transformada de Fourier (FT-IR), de acordo com as condições de síntese (Brandão, 2008). O potencial zeta foi determinado com o intuito de analisar a estabilidade coloidal dos géis, enquanto a morfologia e a microestrutura foram observadas por microscopia eletrônica de varredura (MEV), sendo realizada com o microscópio JEOL JSM-9510, equipado com detector de elétrons secundários e sistema de análise por dispersão de energia (EDS). A partir da análise conjunta dos resultados, tornou-se possível comparar as amostras e identificar a condição que apresentou melhor desempenho.

3.2 Incorporação do fármaco e análise cromatográfica por HPLC

A partir dos resultados do planejamento fatorial, foi realizada a incorporação do fármaco com a nanopartícula que obteve o maior grau de cristalização, sendo essa a nanopartícula que não continha nenhum dos 3 surfactantes. Com isso, foi analisada na cromatografia líquida de alta eficiência (HPLC). O sistema de cromatografia (P 680 - DIONEX) consiste em coluna C18 (5 μm, 4.6 mm X 150 mm), detector UV-vis (Dionex) a 255nm, a fim de analisar a solubilização do princípio ativo na pseudoboemita. Sendo assim, a análise cromatográfica foi realizada por cromatografia líquida de alta eficiência (HPLC),

conforme metodologia descrita na *Application Note* "Analysis of Metformin Hydrochloride Tablets" (GL Sciences, Data No. LB745-7111). A fase móvel consistiu em uma mistura de acetonitrila e solução tampão (10:90, v/v), sendo o tampão preparado a partir de heptanossulfonato de sódio e cloreto de sódio, com o pH ajustado para 3,85 utilizando ácido fosfórico 0,06 M. As análises foram conduzidas em coluna C18 (InertSustain C18), com vazão de 1,0 mL/min, temperatura da coluna mantida a 30 °C, volume de injeção de 5 µL e detecção em comprimento de onda de 218 nm.

Os tampões utilizados nos ensaios foram preparados com o objetivo de simular as condições fisiológicas do trato gastrointestinal. O tampão ácido (pH 1,2) foi preparado conforme descrito na British Pharmacopoeia (2010), por meio da dissolução de 4,0 g de cloreto de sódio (NaCl) em água purificada Milli-Q, em balão volumétrico de 2 L, seguida da adição de 10 mL de ácido clorídrico (HCl) e posterior completação do volume com o mesmo solvente, sendo a solução devidamente homogeneizada. Esse tampão foi empregado para simular o ambiente ácido do estômago, de modo a avaliar o comportamento da metformina e sua interação com a pseudoboemita sob condições semelhantes às encontradas durante a absorção do fármaco após a ingestão oral. O tampão básico foi preparado na forma de tampão fosfato pH 7,3, de acordo com a Farmacopeia Brasileira, sétima edição (2024), mediante a dissolução de 20,8 g de fosfato de sódio dibásico heptaidratado e 3,08 g de fosfato de sódio monobásico monoidratado em 900 mL de água purificada Milli-Q, com ajuste do pH para 7,3 ± 0,1 utilizando ácido fosfórico SR ou hidróxido de sódio SR, seguido da diluição para 1000 mL e homogeneização. Esse tampão foi utilizado para simular o ambiente intestinal, permitindo a avaliação do comportamento do sistema em condições de pH semelhantes às do intestino, região onde ocorre a principal etapa de absorção da metformina.

Portanto, observaram-se melhores resultados em pH alcalino, uma vez que a absorção da metformina ocorre predominantemente no intestino, onde as condições fisiológicas e a presença de transportadores favorecem sua captação, diferentemente do meio ácido gástrico, no qual a absorção é limitada (Mccreight *et al.*, 2016).

4. RESULTADO E DISCUSSÃO

4.1 Determinação de metformina na liberação *in vitro*

A análise por HPLC mostrou que a metformina manteve o mesmo tempo de retenção quando analisada isoladamente e na presença da pseudoboemita, sem surgimento de novos picos ou redução significativa da área do pico. Isso indica ausência de degradação e

preservação da identidade química do fármaco, evidenciando sua estabilidade e compatibilidade com a pseudoboemita, com interação predominantemente por adsorção física.

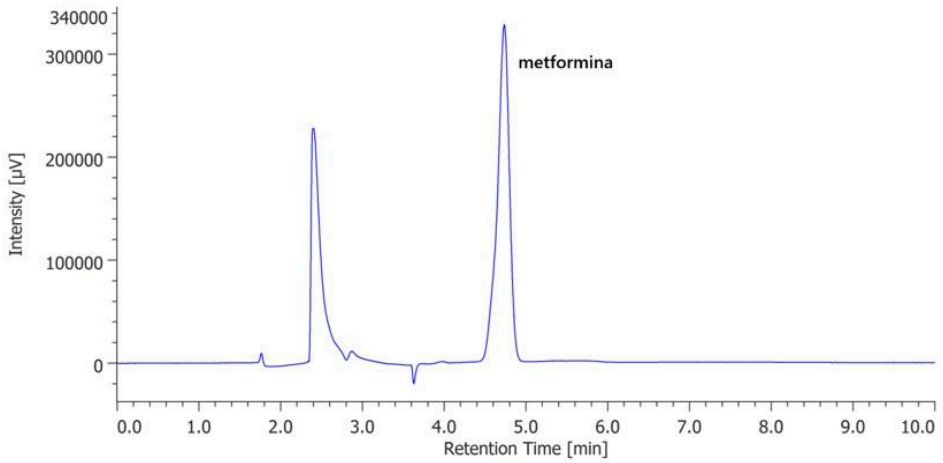


Figura 1. Cromatografia Líquida de Alta Eficiência (HPLC).

4.2 Análises Térmicas

A curva típica do DTA para pseudoboehmita mostra um pico endotérmico próximo à temperatura de 100 °C, devido à vaporização da água (Figura 2). A transformação da pseudoboehmita em γ-alumina e a decomposição do PVAl na mesma faixa de temperatura da análise DTA mostram um pico complexo na faixa de 200-400 °C. Na análise DTA, em torno de 1200 °C, observa-se um pico atribuído à transformação da última fase metaestável da alumina em α-alumina (Novickis *et al*., 2013).

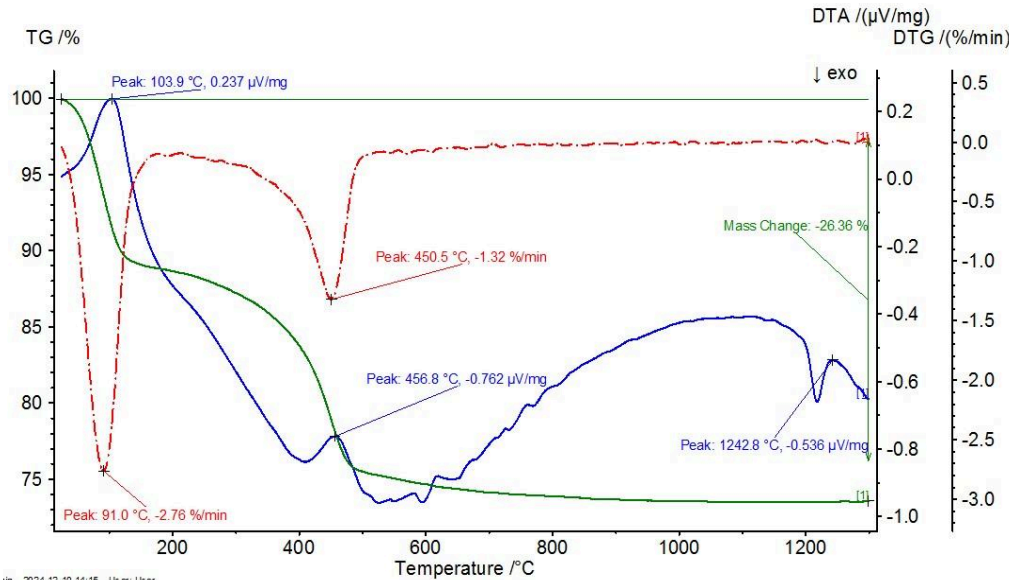


Figura 2. Análise Térmica Diferencial

4.3 Microscopia eletrônica de varredura

A superfície do material apresenta um alto nível de porosidade, como pode ser observado através da análise MEV, Figura 3, semelhante a dados publicados na literatura (Júnior *et al*., 2011).

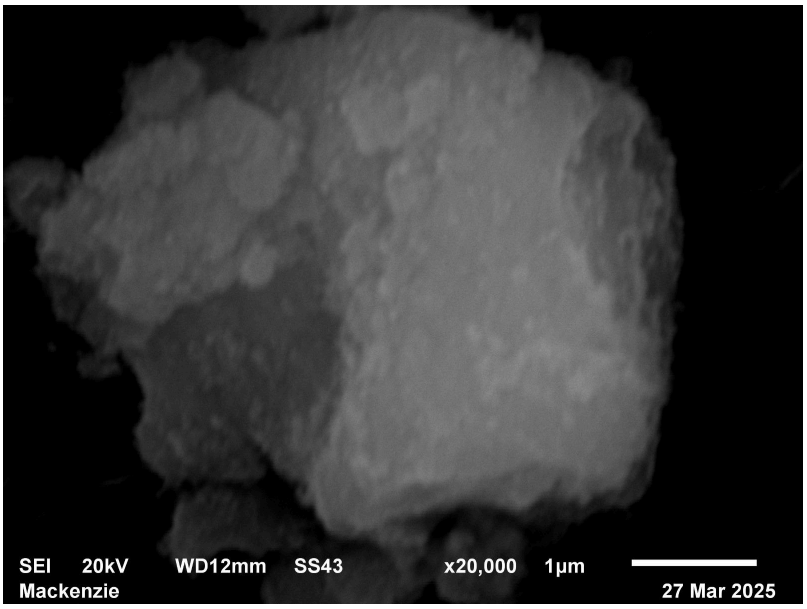


Figura 3. Microscopia eletrônica de varredura

4.4 Difração de raios-X

Os dados de difração de raios X, Figura 4, mostram os padrões de difração típicos da pseudoboemita com picos não intensos observados em 2θ =13° (020) e 28° (021), semelhante a dados publicados na literatura (Júnior *et al.*, 2011).

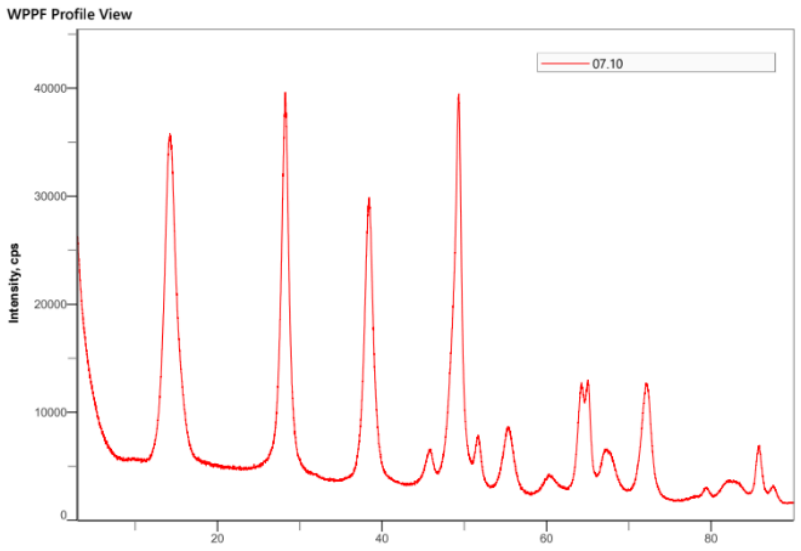


Figura 4. Difração de raio X.

4.5 Espectroscopia vibracional de absorção na região do Infravermelho com transformada de Fourier (FT-IR)

A amostra analisada apresenta bandas características de pseudoboemita, em concordância com a literatura. O espectro FTIR de referência (Peres *et al*., 2021), é compatível com os dados reportados para pseudoboemita, exibindo bandas associadas aos estiramentos O–H na região de 3200–3600 cm^{-1}. A similaridade entre os espectros confirma que o material obtido corresponde à pseudoboemita.

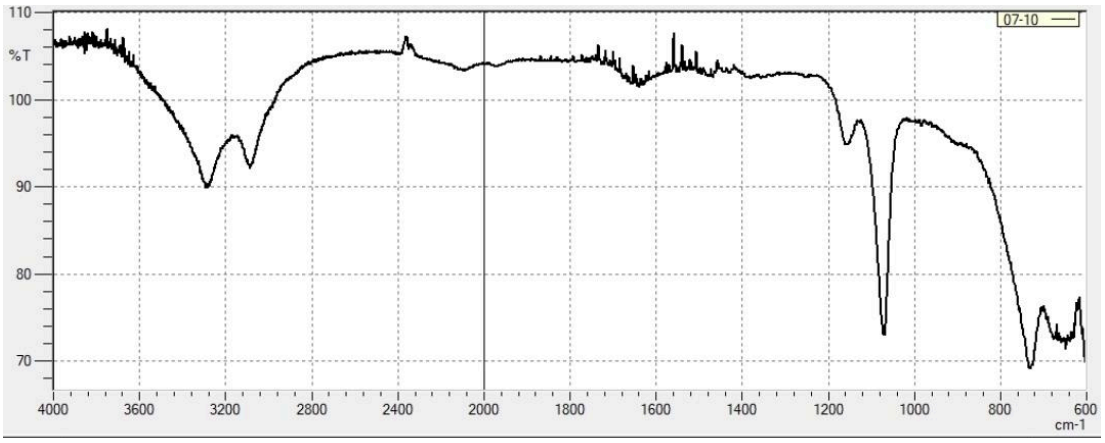


Figura 5. FT- IR pseudoboemita.

4.6 Potencial Zeta

Os valores de potencial zeta (23,6; 29,7 e 28,9 mV) indicam estabilidade moderada das suspensões, com repulsão eletrostática suficiente para retardar a agregação, porém abaixo da faixa típica de alta estabilidade (±40 mV). Esses resultados sugerem sistemas cineticamente estáveis, influenciados pela carga superficial das partículas e pelas condições do meio (Delgado *et al.*, 2005).

5. CONCLUSÃO

Os dados de difração de raios X mostram que foi obtida pseudoboemita. A microscopia eletrônica de varredura (MEV) mostra que a superfície da pseudoboemita utilizada nos experimentos apresenta um alto nível de porosidade. Através das técnicas de Cromatografia Líquida de Alta Eficiência (HPLC), observa-se que a interação entre o metformina e a pseudoboehmita cerâmica fina resulta em adsorção sem perdas de estabilidade química.

6. REFERÊNCIAS

AGUR, Timna *et al*. The impact of metformin on kidney disease progression and mortality in diabetic patients using SGLT2 inhibitors: a real-world cohort study. **Cardiovascular Diabetology**, v. 24, n. 1, p. 97, 2025.

BÖRKLÜ, Esra. Metformin Administration to Glucose-restricted Cells Attenuates PKA Signaling in S. cerevisiae. **International Journal of Advances in Engineering and Pure Sciences**, v. 35, n. 3, p. 322-330, 2023.

BOX, G.E.P., HUNTER, S., HUNTER W.G. **Statistics for experimenters**, 2nd ed., 2005.

BRANDÃO, A.L.A, Revista Racine 91, Leia no **Portal Racine** – www.racine.com.br, 2008

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Farmacopeia Brasileira. 7. ed. Brasília: **ANVISA**, 2024. v. 1.

BRITISH PHARMACOPOEIA Commission. **British Pharmacopoeia 2010.** London: TSO (The Stationery Office), 2009. 5 v.

CAO, G. e WANG, Y. NANOSTRUCTURES AND NANOMATERIALS – SYNTHESIS, PROPERTIES, AND APPLICATIONS, **NEW JERSEY, WORLD SCIENTIFIC**, 2011.

CORTI, Giovanna *et al*. Sustained-release matrix tablets of metformin hydrochloride in combination with triacetyl-b-cyclodextrin. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 68, p. 303-309, 2008.

CULLITY, B. D; STOCK, S. R.. *Elements of X Ray Diffraction*. **Pearson**. 3ª ed. 2011.

CHEN, Zhi; WU, Dudu; CHEN, Jiaxi. Investigation of pseudo boehmite nanoparticles as an antibacterial agent. **Applied Physics A**, v. 119, n. 4, p. 1515-1522, 2015.

DA TRINDADE, Mariana Teixeira; KOGAWA, Ana Carolina; SALGADO, Hérida Regina Nunes. Metformin: a review of characteristics, properties, analytical methods and impact in the green chemistry. **Critical reviews in analytical chemistry**, v. 48, n. 1, p. 66-72, 2018.

DELGADO, Angel V. *et al*. Measurement and interpretation of electrokinetic phenomena (IUPAC technical report). **Pure and Applied Chemistry**, v. 77, n. 10, p. 1753-1805, 2005.

ERENER, Suheda. Diabetes, infection risk and COVID-19. **Molecular metabolism**, v. 39, p. 101044, 2020.

FILIZOLA, Rosália Gouveia; SOUZA JUNIOR, Estevam Luiz de; NASCIMENTO, Alexandre Xavier do. Metformina: caracterização bioquímica, mecanismo de ação, indicações e contra-indicações na síndrome diabética. **CCS**, p. 14-9, 1995.

GAVAZOV, Kiril B. *et al*. Recent advances in the application of nanoparticles in cloud point extraction. **Journal of Molecular Liquids**, v. 281, p. 93-99, 2019.

GL SCIENCES. *Analysis of Metformin Hydrochloride Tablets*. Application Note, Data No. LB745-7111.

HATHOUT, Rania M. Do polymeric nanoparticles really enhance the bioavailability of oral drugs? A quantitative answer using meta-analysis. **Gels**, v. 8, n. 2, p. 119, 2022.

HOLLENBECK, C. B. *et al*. Effects of metformin on glucose, insulin and lipid metabolism in patients with mild hypertriglyceridaemia and non-insulin dependent diabetes by glucose tolerance test criteria. **Diabete & metabolisme**, v. 17, n. 5, p. 483-489, 1991.

JOHNSTON, Chad P.; CHRYSOCHOOU, Maria. Mechanisms of chromate adsorption on boehmite. **Journal of hazardous materials**, v. 281, p. 56-63, 2015.

JUANGSA, Firman Bagja *et al.* Interfacial region effect on thermal conductivity of silicon nanocrystal and polystyrene nanocomposites. **Plasma Processes and Polymers**, v. 17, n. 5, p. 1900212, 2020.

JÚNIOR, Antonio Hortencio Munhoz *et al.* Development of pseudoboehmites for nanosystems to release acyclovir. **Advances in Science and Technology**, v. 76, p. 184-189, 2011.

LAMOIA, Traci E.; SHULMAN, Gerald I. Cellular and molecular mechanisms of metformin action. **Endocrine reviews,** v. 42, n. 1, p. 77-96, 2021.

LEE, Shin-Hae; PARK, Shi-Young; CHOI, Cheol Soo. Insulin resistance: from mechanisms to therapeutic strategies. **Diabetes & metabolism journal**, v. 46, n. 1, p. 15, 2022.

MATHIEU, Yannick *et al.* Investigations of a sodium− polyacrylate-containing system yielding nanosized boehmite particles. **The Journal of Physical Chemistry C**, v. 112, n. 47, p. 18384-18392, 2008.

MCCREIGHT, Laura J.; BAILEY, Clifford J.; PEARSON, Ewan R. Metformin and the gastrointestinal tract. **Diabetologia**, v. 59, n. 3, p. 426-435, 2016.

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, Antônio Hortêncio *et al.* Irradiation of a nanocomposite of pseudoboehmite-nylon 6, 12. **Advances in Science and Technology**, v. 71, p. 28-33, 2011.

MUNHOZ JR, Antônio Hortêncio *et al*. Development of pseudoboehmites for nanosystems to release acyclovir. **Advances in Science and Technology**, v. 76, p. 184-189, 2011.

MUNHOZ JR, Antônio Hortêncio *et al.* The influence of ageing in pseudoboehmites synthesis. In: **Materials Science Forum**. Trans Tech Publications Ltd, 2012. p. 1795-1801.

MUNHOZ JR, Antônio Hortêncio *et al*. Synthesis and characterization of pseudoboehmite and gamma-alumina. In: **Materials Science Forum**. Trans Tech Publications Ltd, 2015. p. 131-136.

MUNHOZ JR, Antônio Hortêncio *et al*. The synthesis of pseudoboehmite using factorial experimental design. In: **Defect and Diffusion Forum**. Trans Tech Publications Ltd, 2015. p. 226-231.

NETO, Edilson Martins Rodrigues *et al.* Metformina: uma revisão da literatura. **Saúde e Pesquisa**, v. 8, n. 2, p. 355-362, 2015.

NOVICKIS, Richard W. *et al*. Development of nanosystems to release atenolol. **Advances in Science and Technology**, v. 86, p. 102-107, 2013.

OMS, 2016- **Global Report On Diabetes**. Disponível em: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/204871/1/9789241565257_eng.pdf?ua=1; Acesso em: mar. 2024.

PERES, Renato Meneghetti *et al.* Pseudoboehmite as a drug delivery system for acyclovir. **Scientific reports**, v. 11, n. 1, p. 15448, 2021.

ROY, Shubham *et al.* Effects of various morphologies on the optical and electrical properties of boehmite nanostructures. **CrystEngComm,** v. 20, n. 40, p. 6338-6350, 2018.

RUZE, Rexiati *et al*. Obesity and type 2 diabetes mellitus: connections in epidemiology, pathogenesis, and treatments. **Frontiers in endocrinology**, v. 14, p. 1161521, 2023.

SARGAM, Yogiraj; WANG, Kejin. Influence of dispersants and dispersion on properties of nanosilica modified cement-based materials. **Cement and Concrete Composites**, v. 118, p. 103969, 2021.

SILVA, Rodrigo Duarte; LONA, Liliane Maria Ferrareso; DUBÉ, Marc Arnold. Evaluation of organically modified layered double hydroxides as fillers for the preparation of polymer nanocomposites in miniemulsion polymerization. **Macromolecular Reaction Engineering**, v. 14, n. 3, p. 1900049, 2020.

SOUZA, Ana Maria Thiago de, **Avaliação De Toxicidade Da Pseudoboemita Para Liberação Controlada De Fármacos**, Dissertação de Mestrado, São Paulo, UPMackenzie, 2013.

TOBAR, Natália *et al.* Metformin acts in the gut and induces gut-liver crosstalk. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 120, n. 4, p. e2211933120, 2023.

WANG, Fangxin *et al*. Epoxy/CNT@ X nanocomposite: Improved quasi-static, dynamic fracture toughness, and conductive functionalities by non-ionic surfactant treatment. **Polymer Testing**, v. 81, p. 106256, 2020.

YANG, Fan *et al*. Preparation of high pore volume pseudoboehmite doped with transition metal ions through direct precipitation method. **Industrial & engineering chemistry research**, v. 51, n. 47, p. 15386-15392, 2012.

ZIMMERMAN, Scott C. *et al*. Metformin cessation and dementia incidence. **JAMA network open**, v. 6, n. 10, p. e2339723, 2023.