

**Instituto de Pesquisas Tecnológicas do Estado de São Paulo**

**Laura Miranda Tabak**

**Encapsulação de Fármaco em Sílica Mesoporosa do Tipo  
SBA-15**

**São Paulo  
2014**

Laura Miranda Tabak

Encapsulação de Fármaco em Sílica Mesoporosa do Tipo SBA-15

Dissertação de Mestrado apresentada ao Instituto de Pesquisas Tecnológicas do Estado de São Paulo – IPT, como parte dos requisitos para obtenção do título de Mestre em Processos Industriais.

Data da Aprovação: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

---

Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Catia Fredericci (Orientadora)  
IPT – Instituto de Pesquisas Tecnológicas  
do Estado de São Paulo

Membros da Banca Examinadora:

Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Catia Fredericci (orientadora)  
IPT – Instituto de Pesquisas Tecnológicas do Estado de São Paulo

Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Márcia Carvalho de Abreu Fantini (membro)  
USP – Universidade de São Paulo

Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Maria Helena Ambrosio Zanin (membro)  
IPT – Instituto de Pesquisas Tecnológicas do Estado de São Paulo

Laura Miranda Tabak

Encapsulação de Fármaco em Sílica Mesoporosa do Tipo SBA-15

Dissertação de Mestrado apresentada ao Instituto de Pesquisas Tecnológicas do Estado de São Paulo – IPT, como parte dos requisitos para obtenção do título de Mestre em Processos Industriais.

Área de concentração: Desenvolvimento e Otimização de Processos Industriais

Orientadora: Prof.<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Catia Fredericci

São Paulo  
Março/2014

Ficha Catalográfica  
Elaborada pelo Departamento de Acervo e Informação Tecnológica – DAIT  
do Instituto de Pesquisas Tecnológicas do Estado de São Paulo - IPT

T112e **Tabak, Laura Miranda**  
Encapsulação de fármaco em sílica mesoporosa do tipo SBA-15. / Laura Miranda  
Tabak. São Paulo, 2014.  
75p.

Dissertação (Mestrado em Processos Industriais) - Instituto de Pesquisas  
Tecnológicas do Estado de São Paulo. Área de concentração: Desenvolvimento e  
Otimização de Processos Industriais.

Orientador: Prof.<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Catia Fredericci

1. Encapsulação de fármacos 2. Sílica mesoporosa 3. Tese I. Fredericci, Catia,  
orient. II. IPT. Coordenadoria de Ensino Tecnológico III. Título

14-30

CDU 615.014.6(043)

## AGRADECIMENTOS

À professora Catia Fredericci pela orientação, amizade, incentivo, coragem e dedicação ao meu projeto de defesa de dissertação.

Ao Cristália pelo incentivo e apoio ao desenvolvimento, inovação e cultura de aprendizado constante. Por ter me cedido tempo, recursos e, acima de tudo, acreditado na minha capacidade de pesquisar e criar.

Ao Dr. Ogari Pacheco pela oportunidade!

Aos colegas de Pesquisa e Inovação e de Desenvolvimento de Novos Produtos, pelo apoio e aprendizado compartilhado. Em especial à Marisa Rizzi.

À Dra. Taeko Yonamine Fukuhara, do Centro de Tecnologia em Metalurgia e Materiais, do IPT, pelas análises de microscopia eletrônica de varredura.

À Douglas da Silva Santos, do Núcleo de Bionanomanufatura, do IPT, pelas análises de adsorção/dessorção de N<sub>2</sub> e de espectroscopia no infravermelho.

Aos colegas do Controle de Qualidade e Desenvolvimento Analítico da Divisão Farmoquímica, Desenvolvimento Analítico Farmacêutico e Biotecnologia por toda paciência em ensinar e pelo tempo dispendido em realizar as análises junto comigo.

Ao meu pai que fez da pesquisa o seu *carpe diem* e sempre me incentivou a continuar aprendendo. Pai, te amo!

À minha mãe, pelo apoio incondicional às minhas escolhas na vida, pelo amor devotado e pela ajuda nos momentos mais difíceis. Mãe, te amo!

João Datti Junior, sem o seu apoio nos últimos dois anos, eu não estaria onde estou agora e não seria a pessoa feliz que sou! Obrigada! Te amo!

## RESUMO

Os materiais porosos têm sido largamente estudados dentro das ciências farmacêuticas e médicas para a carreação de fármacos e moléculas biológicas com o intuito de otimizar os seus efeitos e a administração. Com a crescente necessidade de aumentar a adesão dos pacientes aos tratamentos, surge, concomitantemente, a necessidade de desenvolvimento de formas farmacêuticas e formulações onde fármacos possuam maior tempo de efetividade sem, contanto, ter de se repetir a administração com muita frequência. Esses são os chamados medicamentos de liberação prolongada. Através de alguns estudos, comprovou-se a atividade de modulação da liberação de alguns fármacos encapsuladas em sílica mesoporosa. Esse estudo visa analisar a capacidade do encapsulamento de um fármaco em sílica mesoporosa (SBA-15). Em seguida, o desempenho do processo de liofilização para produzir a forma farmacêutica injetável extemporânea. Foram testadas a substância em sua forma de base, bem como o seu sal. As características físico-químicas variam significativamente, portanto esperava-se obter resultados distintos de grau de encapsulação e desempenho do processo. Após a análise do melhor fármaco, do melhor solvente e da melhor proporção, a formulação escolhida foi submetida ao processo de liofilização. O processo de liofilização foi escolhido por permitir a produção da forma farmacêutica final (pó para suspensão injetável) visando uma liberação prolongada. Isso, a partir de uma encapsulação do fármaco no interior dos poros da sílica, desenvolvendo uma cinética de liberação prolongada do fármaco estudado. A caracterização dos materiais de partida e do produto acabado foi realizada através das técnicas de Calorimetria Diferencial Exploratória (DSC), Análise Termogravimétrica (TGA), Infravermelho (IV) e Difração de Raios-X (DRX). A associação do fármaco à sílica foi acompanhada por espectroscopia de absorção no UV. O produto final também foi analisado por de Microscopia Eletrônica de Varredura (MEV) e Adsorção/Dessorção de Nitrogênio (BET). Os resultados mostraram encapsulamento em torno de 76% do fármaco na forma de sal.

**Palavras-chave:** Sílica Mesoporosa ; SBA-15 ; Encapsulação ; Fármacos

## ABSTRACT

### Drug encapsulation in Mesoporous silica (SBA-15)

Porous materials have been widely studied in the pharmaceutical and medical sciences as carriers for drugs and biological molecules in order to optimize their effect and administration. With the growing need to increase patient's compliance to treatment, arises, concomitantly, the need of developing new dosage forms and formulations that can be able to extend the drug effect without the need of frequently administration. These are called the extended release medications. Several studies had described the activity of modulating the release of certain drugs using mesoporous silica to encapsulate it. This study aims to analyze the ability of encapsulation of a drug in mesoporous silica (SBA-15) and the performance of the lyophilization process to produce the extemporaneous injectable dosage form. Both basic and salt forms of the drug were tested since their physic-chemical characteristics vary significantly and it was expected to obtain distinct degrees of encapsulation and process performance. After analyzing the best ratio of drug: carrier, the best drug form and the best solvent, the chosen formulation was submitted to freeze-drying process. The lyophilization process was chosen to produce the dosage form (powder for injectable suspension) aiming an extended release product by encapsulating the drug inside the mesopores resulting on an extended release profile for the studied drug. The characterization of the starting material and final product was accomplished throughout the techniques of Differential Scanning Calorimetry (DSC), Thermogravimetric Analysis (TGA), Infrared Spectroscopy (IV) and X-Ray Diffraction (RXD). The drug association to the carrier was monitored through UV optical absorption. The final product was also observed by Scanning Electron Microscopy (SEM) and Nitrogen Adsorption/Desorption (BET). The results showed encapsulation at about 76% of the drug in salt.

**Key-words:** Mesoporous Silica ; SBA-15 ; Encapsulation; Drugs.

## Lista de Figuras

<b>Figura 1:</b> Representação da conformação estrutural de diferentes tipos de sílicas ordenadas.	15
<b>Figura 2:</b> Sílica Mesoporosa Santa Bárbara Amorphous (SM SBA-15)	15
<b>Figura 3:</b> Representação esquemática de síntese de sílica mesoporosa MCM-41	16
<b>Figura 4:</b> Ilustração da interação de fármaco com grupos silanóis da SM SBA-15	17
<b>Figura 5:</b> Funcionalização de sílica mesoporosa para complexação com moléculas específicas	18
<b>Figura 6:</b> Representação da entrada do Fármaco e solvente na etapa de encapsulação, nos poros da sílica (não tratada quimicamente) e a adsorção através de ligações fracas de Van der Waals	20
<b>Figura 7:</b> Representação esquemática da interação droga e biocerâmica	21
<b>Figura 8:</b> Esquema de interação proposto para FS e FB em SM SBA-15	21
<b>Figura 9:</b> Curva de equilíbrio de fases da água	22
<b>Figura 10:</b> Difração de raios X por uma família de planos paralelos com espaçamento interplanar $d$	31
<b>Figura 11:</b> Modos de vibração molecular. Os sinais X e • indicam movimentos para dentro e para fora do plano do desenho, respectivamente	35
<b>Figura 12:</b> Representação esquemática dos componentes do Microscópio Eletrônico de Varredura	38
<b>Figura 13:</b> Curvas de TG e DSC da sílica mesoporosa do tipo SBA-15 Pura	43
<b>Figura 14:</b> Curvas de TG e DSC do sal do Fármaco (FS) puro	44
<b>Figura 15:</b> Curvas de TG e DSC do FS após liofilizado (Placebo)	44
<b>Figura 16:</b> Curvas de TG e DSC do Fármaco (FB) puro	45
<b>Figura 17:</b> Curvas de TG e DSC do FB após liofilizado (Placebo)	45
<b>Figura 18:</b> Curvas de TG e DSC do produto após processo para encapsulação contendo a sílica mesoporosa do tipo SBA-15 e o Fármaco FS	46



<b>Figura 19:</b> Curvas de TG e DSC do produto após processo para encapsulação contendo a sílica mesoporosa do tipo SBA-15 e o Fármaco FB	47
<b>Figura 20:</b> Espectro Infravermelho da Sílica Mesoporosa Pura (SBA-15)	48
<b>Figura 21:</b> Espectro Infravermelho do Fármaco Base (FB) puro	48
<b>Figura 22:</b> Espectro Infravermelho do Sal do Fármaco (FS) puro	49
<b>Figura 23:</b> Espectro Infravermelho do Fármaco Base encapsulado em Sílica Mesoporosa (SBA-15)	50
<b>Figura 24:</b> Espectro Infravermelho do Fármaco Sal encapsulado em Sílica Mesoporosa (SBA-15)	51
<b>Figura 25:</b> Difratoograma da Sílica Mesoporosa do tipo SBA-15 pura	52
<b>Figura 26:</b> Difratoograma comparativo de FB puro e FB puro e liofilizado	52
<b>Figura 27:</b> Difratoograma de FS puro	53
<b>Figura 28:</b> Difratoograma comparativo de SM SBA-15 pura e FB encapsulada em SM SBA-15 após processo de liofilização	54
<b>Figura 29:</b> Difratoograma comparativo de SM SBA-15 pura e FS encapsulada em SM SBA-15 após processo de liofilização	54
<b>Figura 30:</b> Imagens de MEV, com diferentes aumentos, da SBA-15	56
<b>Figura 31:</b> Imagens de MEV: (a) FB, (b) FB Liofilizado e (c) FS	57
<b>Figura 32:</b> Imagens de MEV, com diferentes aumentos, de FB encapsulado em SBA-15	58
<b>Figura 33:</b> Imagens de MEV, com diferentes aumentos, de FS encapsulado em SBA-15	59
<b>Figura 34:</b> Isoterma de Adsorção/Dessorção de Nitrogênio para SM SBA-15 pura	61
<b>Figura 35:</b> Isoterma de Adsorção/Dessorção de Nitrogênio para SM SBA-15 com FB encapsulado	61
<b>Figura 36:</b> Isoterma de Adsorção/Dessorção de Nitrogênio para SM SBA-15 com FB encapsulado	62

**Figura 37:** Análise comparativa de área superficial das amostras de SM SBA-15 pura e encapsulada com FS ou FB

## Lista de Tabelas

<b>Tabela 1:</b> Informações dos materiais utilizados nos experimentos	24
<b>Tabela 2:</b> Características físico-químicas do Sal do Fármaco (FS)	24
<b>Tabela 3:</b> Características físico-químicas de Fármaco Base (FB)	25
<b>Tabela 4:</b> Desenho dos experimentos realizados para avaliação do desempenho da impregnação	26
<b>Tabela 5:</b> Informações relativas ao preparo das soluções padrão para a análise dos sobrenadantes dos processados para encapsulação	27
<b>Tabela 6:</b> Formulações e Processos escolhidos para sofrer processo de liofilização	28
<b>Tabela 7:</b> Formulações de Placebo e Processos escolhidos para sofrer processo de liofilização	28
<b>Tabela 8:</b> Parâmetros utilizados no processo de liofilização das formulações escolhidas	29
<b>Tabela 9:</b> Resultados de teor das formulações manipuladas (no sobrenadante e no precipitado)	42
<b>Tabela 10:</b> Dados de área superficial, volume de poros e tamanho de poros obtidos através da técnica BET para a SM SBA-15 pura e encapsulada com FS ou FB	60

## Lista de Abreviaturas e Siglas

<b>FS</b>	Fármaco em sua forma de Sal
<b>FB</b>	Fármaco em sua forma de Base
<b>SM</b>	Sílica Mesoporosa
<b>SBA-15</b>	Santa Barbara Amorphous – 15
<b>DRX</b>	Difração de Raios-X
<b>IV</b>	Infravermelho
<b>DSC</b>	Calorimetria Diferencial Exploratória (do inglês: <i>Differential Scanning Calorimetry</i> )
<b>MEV</b>	Microscopia Eletrônica de Varredura
<b>EDS</b>	Espectrometria de Energia Dispersiva (do inglês: <i>Energy Dispersive Spectrometry</i> )
<b>IR</b>	Infrared
<b>FTIR</b>	Fourier Tranformed Infrared

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO</b>	<b>11</b>
<b>2</b>	<b>OBJETIVO</b>	<b>13</b>
2.1	OBJETIVO GERAL	13
2.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS	13
<b>3</b>	<b>REVISÃO BIBLIOGRÁFICA</b>	<b>14</b>
3.1	SÍLICAS MESOPOROSAS ORDENADAS	14
3.2	USO DA SÍLICA MESOPOROSA COMO CARREADOR DE FÁRMACOS	17
3.3	PROCESSOS DE ENCAPSULAÇÃO DE FÁRMACOS EM SÍLICA MESOPOROSA	19
3.4	LIOFILIZAÇÃO (FREEZE DRYING)	22
<b>4</b>	<b>METODOLOGIA</b>	<b>24</b>
4.1	MATÉRIAS-PRIMAS E REAGENTES	24
4.2	O FÁRMACO	24
4.3	CONFIRMAÇÃO DA ENCAPSULAÇÃO	25
4.3.1	TESTES DE ENCAPSULAÇÃO FÁRMACO-SÍLICA	25
4.3.2	ANÁLISE DA EFETIVIDADE DA ENCAPSULAÇÃO	26
4.4	GERAÇÃO DE AMOSTRAS PARA CARACTERIZAÇÃO DO FÁRMACO ENCAPSULADO EM SÍLICA MESOPOROSA	27
4.4.1	ENCAPSULAÇÃO DO FÁRMACO EM SBA-15 POR AGITAÇÃO	27
4.4.2	LIOFILIZAÇÃO	28
4.5	TÉCNICAS DE QUANTIFICAÇÃO	29
4.6	TÉCNICAS DE CARACTERIZAÇÃO	30
4.6.1	DIFRAÇÃO DE RAIO-X (DRX)	30
4.6.2	CALORIMETRIA EXPLORATÓRIA DIFERENCIAL (DSC) E ANÁLISE TERMOGRAVIMÉTRICA (TGA)	32

4.6.3	ESPECTROSCOPIA NA REGIÃO DO INFRAVERMELHO (IV)	34
4.6.4	MICROSCOPIA ELETRÔNICA DE VARREDURA (MEV)	36
<b>5</b>	<b>RESULTADOS E DISCUSSÃO</b>	<b>40</b>
5.1	TESTES DE ENCAPSULAÇÃO FÁRMACO-SÍLICA	40
5.2	CARACTERIZAÇÃO DO LIOFILIZADO DE FÁRMACO-SÍLICA	43
5.2.1	CALORIMETRIA DIFERENCIAL EXPLORATÓRIA E ANÁLISE TERMOGRAVIMÉTRICA (DSC/TGA)	43
5.2.2	ESPECTROSCOPIA DE ABSORÇÃO NA REGIÃO DO INFRAVERMELHO (FTIR)	47
5.2.3	DIFRAÇÃO DE RAIO-X (DRX)	51
5.2.4	MICROSCOPIA ELETRÔNICA DE VARREDURA (MEV)	55
5.2.5	ADSORÇÃO E DESSORÇÃO DE NITROGÊNIO (BET)	60
<b>6</b>	<b>CONCLUSÃO</b>	<b>64</b>
<b>7</b>	<b>PERSPECTIVAS</b>	<b>65</b>
	<b>REFERÊNCIAS</b>	<b>66</b>
	APÊNDICE A	69
	APÊNDICE B	70
	APÊNDICE C	71

## 1 INTRODUÇÃO

Através da necessidade crescente de novas tecnologias de veiculação e administração de fármacos, para obter maior adesão dos pacientes ao tratamento, vêm surgindo novos materiais para carreação e modulação da liberação de fármacos no organismo humano.

Essas tecnologias permitem uma administração menos frequente e o prolongamento do tempo de ação de fármacos de uso crônico.

Dentre esses materiais estão as sílicas mesoporosas. Materiais inorgânicos, inertes, com alto potencial de adsorção e/ou complexação com moléculas sintéticas ou de origem biológica.

Com esse trabalho pretende-se avaliar a capacidade da sílica mesoporosa do tipo SBA-15 em adsorver a molécula do fármaco estudado e, através de processos usuais de fabricação de formas farmacêuticas, obter um produto acabado para administração injetável.

Foram realizados processos descritos em literatura para impregnação da sílica utilizando solventes capazes de solubilizar por completo o fármaco testado.

Para a produção da forma farmacêutica final foi utilizado, além do recurso de impregnação, o processo de liofilização que permite a retirada completa do solvente utilizado, sem o uso de calor e com menor ocorrência de arraste do fármaco pelo solvente quando da sua retirada (sublimação).

A liofilização, também conhecida como secagem a frio, utiliza equipamento próprio que estabelece o fenômeno de sublimação do solvente utilizado. Através do congelamento da amostra e subsequente diminuição da pressão da câmara interna, permite a retirada completa do solvente de forma efetiva e produzindo material próprio para reconstituição quando da administração ao paciente.

O fármaco foi estudado em sua forma de sal e em sua forma de base livre, permitindo avaliar o desempenho do processo de impregnação quando da utilização de ambos.

Espera-se obter melhores resultados de modulação da liberação *in vivo* do fármaco em sua forma base, devido a não solubilidade do mesmo em meios aquosos (fluidos biológicos).

Porém seriam necessários resultados de biodisponibilidade, demonstrando qual a melhor escolha de acordo com o tempo de liberação e de ação esperados do produto final.

Tanto o produto final (após processo de liofilização) quanto as matérias-primas precursoras foram analisadas para caracterização e comprovação do poder de encapsulação da sílica mesoporosa do tipo SBA-15 para fármaco em questão.

A importância da caracterização se dá pela comprovação de efetividade dos processos utilizados (impregnação seguida de liofilização) bem como da previsão da concentração alcançada de fármaco em sílica mesoporosa, estipulando-se a dose correta de administração do produto final.



## 4 CONCLUSÃO

O trabalho desenvolvido demonstrou o potencial de encapsulamento de FS e FB na sílica mesoporosa, a partir de um procedimento simples e facilmente aplicável em indústria farmacêutica.

Os melhores resultados foram encontrados com os produtos obtidos através do encapsulamento de FS em água, provavelmente devido à maior facilidade de interação do fármaco com os grupos -OH da sílica mesoporosa. A forte interação através de pontes de hidrogênio dos grupos silanóis da sílica SBA-15 com os grupamentos funcionais do fármaco permitiu a encapsulação e aprisionamento de FS na rede mesoporosa, confirmada através das análises de TG, FTIR e BET.

A relação 1:5 de FB em SBA-15 mostrou ser adequada para possível aplicação farmacêutica, com eficiência de encapsulação de aproximadamente 59% em peso do fármaco. Essa relação de massa é factível de utilização posterior como injetável.

A posterior liofilização do produto encapsulado não modificou as características morfológicas das partículas, como determinado por microscopia eletrônica de varredura.

Porém, espera-se que, utilizando um solvente como a água e uma proporção de 1:1 (FS em SBA-15), tenha-se um processo mais limpo, sustentável e com menor agressão ao paciente pelo não uso desse material não biodegradável.

Além disso, observou-se uma capacidade de adsorção do fármaco FS superior a de FB com um aproveitamento da ordem de 76% em peso.

As técnicas experimentais utilizadas no desenvolvimento do trabalho, como as espectroscopias na região ultravioleta (UV) e na região do infravermelho (IV), calorimetria diferencial exploratória (DSC) e análise termogravimétrica (TGA), além da difração de raios X (DRX) e adsorção/dessorção de nitrogênio (BET) confirmaram a eficiência da encapsulação dos fármacos que tem grande potencial de mercado e aplicação.

## 5 PERSPECTIVAS

- ❖ Desenvolver uma solução de dispersão parenteral capaz de manter as partículas de sílica homogeneamente dispersas a fim de permitir uma administração uniforme de dose do fármaco;
- ❖ Observar se o fármaco incorporado à sílica terá interação suficiente para mantê-la nesse estado, mesmo quando da recomposição para a forma farmacêutica de administração (suspensão injetável);
- ❖ Avaliar o perfil de dissolução *in vitro* da droga quando em pH 7,4 (aproximado ao pH do local de administração);
- ❖ Avaliar a biodistribuição/biodisponibilidade da droga quando injetada na forma encapsulada em animais de pequeno porte (estudos pré-clínicos).

## REFERÊNCIAS

AMBROGI, V. *et al.* Amorphous carbamazepine stabilization by the mesoporous silicate SBA-15. **Microporous and Mesoporous Materials**, v.177, p.1-7, 2013.

ARCOS, D. ; VALLET-REGÍ, M. Bioceramics for Drug Delivery. **Acta Materialia**, v.61, p.890-911, 2013.

CARVALHO, L.V. *et al.* Immunological Parameters Related to the Adjuvant Effect of the Ordered Mesoporous Silica SBA-15. **Vaccine**, v.28, p.7826-7836, 2010.

CHARNAY, C. *et al.* Inclusion of Ibuprofen in Mesoporous Templated Silica: Drug Loading and Release Property. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v.57, p.533-540, 2004.

CHEW, T-L. *et al.* Ordered mesoporous silica (OMS) as an adsorbent and membrane for separation of carbon dioxide (CO<sub>2</sub>) **Advances in Colloid and Interface Science**, v.153, p. 43-57, 2010.

CICUÉNDEZ, M. *et al.* Biocompatibility and levofloxacin delivery of mesoporous materials. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v.84, p.115-124, 2013.

CIESLA, U. ; SCHÜTH, F. Ordered Mesoporous Materials. **Microporous and Mesoporous Materials**, v.27, p.131-149, 1999.

DOADRIO, A.L. *et al.* Mesoporous SBA-15 HPLC evaluation for Controlled Gentamicin Drug Delivery. **Journal of Controlled Release**, v.97, p.125-132, 2004.

DONG, Y-D.; BOYD, B.J. Applications of X-Ray Scattering in Pharmaceutical Science. **International Journal of Pharmaceutics**, v.417, p.101-111., 2011.

HOLLER, F.J. ; SKOOG, D.A. ; CROUCH, S.R. **Princípios da Análise Instrumental**. 6.ed. Porto Alegre, RS: Bookman, 2009. cap.12 Espectrometria Atômica de Raio-X, pag. 252-265, 271-272; cap.14 Aplicações da Espectrometria de Absorção Molecular no Ultravioleta/Visível, pag.300-319; cap. 16 Introdução à Espectrometria no Infravermelho, pag. 342-361; cap. 17 Aplicações da Espectrometria no Infravermelho, pa.363-375,378-381.

HUDSON, S. *et al.* The Biocompatibility of Mesoporous Silicates. **Biomaterials**, v.29, p.4045-4055, 2008.

KRESGE, C.T *et al.* **Nature**, v.359 pg.710-712, 1992.

LOPEZ, T. ; BASALDELLA, E.I. Encapsulation of valproic acid and sodic phenytoin in ordered mesoporous SiO<sub>2</sub> solids for the treatment of temporal lobe epilepsy. **Optical Materials**, v.29, p.75-81, 2006.

MAGALHÃES, D. **Síntese, Caracterização e Aplicação de Sílica Mesoporosa Esférica como Adsorvente**. 2011. Tese (Doutorado) – Instituto de Química da Universidade de São Paulo, São Paulo, 2001, 104 pág.

MALISKA, A.M. Microscopia Eletrônica de Varredura – **Apostila** – Universidade Federal de Santa Catarina – Departamento de Engenharia Mecânica, Laboratório de Materiais – LABMAT, 2012, 98 pág.

MANZANO, M. ; VALLET-REGÍ, M. Revisiting bioceramics: Bone regenerative and local drug delivery systems. **Progress in Solid State Chemistry**, v.40, p.17-30, 2012.

**Martindale** – The Complete Drug Reference. 33.ed. London, UK: Pharmaceutical Press, 2002.

MELLAERTS, R. *et al.* Aging Behavior of Pharmaceutical Formulations of Itraconazole on SBA-15 Ordered Mesoporous Silica Carrier Material. **Microporous and Mesoporous Materials**, v.130, p.154-161, 2010.

MOHAMMAD *et al.* Mesoporous silica-based materials for use in biosensors. **Trends in Analytical Chemistry**, v.33, p.117-129, 2012.

MORAIS, E.C. *et al.* The interaction of encapsulated pharmaceutical drugs with a silica matrix. **Colloids and Surfaces B: Biointerfaces**, v.103, p.422-429, 2013.

MORAIS, E.C. **Sílicas Sinterizadas por Impressão Molecular para Adsorção/Pré Concentração de Fármacos**. 2011. Tese (Doutorado) - Instituto de Química da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, 2011, 126 pág.

MORITZ, M. ; LANIECKI, M. Application of SBA-15 mesoporous material as the carrier for drug formulation systems. Papaverine hydrochloride adsorption and release study. **Powder Technology**, v.230, p.106-111, 2012.

MORITZ, M.; LANIECKI, M. Modified SBA-15 as the Carrier for Metoprolol and Papaverine: Adsorption and Release Study. **Journal of Solid State Chemistry**, v.184, p.1761-1767, 2011.

NETO, F.M. **Aplicabilidade de Sílica Mesoporosa Ordenada como Adjuvante Imunológico**. 2008. Dissertação (Mestrado) – Instituto de Física da Universidade de São Paulo, São Paulo, 2008, 103 pág.

POPOVA, M.D. *et al.* Carboxylic Modified Spherical Mesoporous Silicas as Drug Delivery Carriers. **International Journal of Pharmaceutics**, v.436, p.778-785, 2012.

REVUELTA, M.V. Ascorbic Acid Encapsulation in Hydrofobic Silica Xerogel. **Food Technol. Biotechnol.**, v.49 (3), p.347-351., 2011.

ROSENHOLM, J.M. ; LINDÉN, M. Towards establishing structure-activity relationships for mesoporous silica in drug delivery applications. **Journal of Controlled Release**, v.128, p.157-164, 2008.

ROWE, R.C.; SHESKEY, P.J. ; QUINN, M.E. **Handbook of Pharmaceutical Excipients**. 6.ed. Pharmaceutical Press and American Pharmacists Association, 2009.p. 53, 101, 185, 393, 728.

SING, K. The use of gas adsorption for the characterization of porous solids. **Colloids and Surfaces**, v.38, p.113-124, 1989.

SLOWING, I.I. *et al.* Mesoporous Silica Nanoparticles for Drug Delivery and Biosensing Applications. **Advanced Functional Materials**, v.17, p.1225-1236, 2007.

SOUSA, E.M.B. Ordered Mesoporous Silica Carrier System Applied in Nanobiotechnology. **Brazilian Archives of Biology and Technology**, v.48, p. 243-250, 2006.

SPEYBROECK, M.V. ; AUGUSTYNS, P. Ordered Mesoporous Silica Material SBA-15 – A Broad Spectrum Formulation Platform for Poorly Soluble Drugs. **J. Pharm. Sciences**, v.98 (8), p.2648-2658, 2009.

TAGUCHI, A.; SCHÜTH, F. Ordered mesoporous materials in catalysis. **Microporous and Mesoporous Materials**, v.77, pg. 1-45, 2005.

TEAGRADEN, D.L. ; BAKER, D.S. Practical aspects of lyophilization using non-aqueous co-solvent system. **European Journal of Pharmaceutical Sciences**, v.15, p.115-133, 2002.

UKMAR, T. *et al.* Understanding Controlled Drug Release from Mesoporous Silicates: Theory and Experiment. **Journal of Controlled Release**, v.155, p.409-417, 2011.

VALLET-REGÍ, M. *et al.* Bioceramics and Pharmaceuticals: A Remarkable Synergy. **Solid State Sciences**, v. 9, p. 768-776, 2007.

WU, D. ; NAVROTSKY, A. Small molecule – Silica interactions in porous silica structures. **Geochimica et Cosmochimica Acta**, v.109, p. 38-50, 2013.

XU, W. *et al.* Mesoporous Systems for Poorly Soluble Drugs. **International Journal of Pharmaceutics**, v.453, p.181-197, 2012.

XU, Y. *et al.* Improving the controlled release of water-insoluble emodin from amino-functionalized mesoporous silica. **Applied Surface Science**, v.258, p.6366-6372, 2012.

ZHAO,D.; STUCKEY, G.D.– Nonionic triblock and star diblock copolymer and oligomeric surfactant synthesis of highly ordered hydrothermally stable, mesoporous silica structure – **J. Am. Chem. Soc.**, v.120, p. 6024-6036, 1998.