



**UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ**  
**CENTRO DE CIÊNCIAS**  
**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA**

**LUANA DE MORAIS SEMIÃO**

**SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DA SÍLICA MESOPOROSA SBA-16 PARA  
APLICAÇÃO NA LIBERAÇÃO DE TROXERRUTINA**

**FORTALEZA**

**2016**

LUANA DE MORAIS SEMIÃO

SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DA SÍLICA MESOPOROSA SBA-16 PARA  
APLICAÇÃO NA LIBERAÇÃO DE TROXERRUTINA

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Química da Universidade Federal do Ceará, como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Química. Área de concentração: Química.

Orientadora: Prof<sup>a</sup>. Dra. Nágila M. P. S. Ricardo.

FORTALEZA

2016

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação  
Universidade Federal do Ceará  
Biblioteca Universitária

Gerada automaticamente pelo módulo Catalog, mediante os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

---

S474s Semião, Luana de Moraes.  
Síntese e caracterização da sílica mesoporosa SBA-16 para aplicação na liberação de Troxerrutina / Luana de Moraes Semião. – 2016.  
53 f. : il. color.

Dissertação (mestrado) – Universidade Federal do Ceará, Centro de Ciências, Programa de Pós-Graduação em Química, Fortaleza, 2016.

Orientação: Profa. Dra. Profa. Dra. Nágila M. P. S. Ricardo.

1. SBA-16. 2. Troxerrutina. 3. Liberação controlada. 4. Material mesoporoso. I. Título.

CDD 540

---

LUANA DE MORAIS SEMIÃO

SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DA SÍLICA MESOPOROSA SBA-16 PARA  
APLICAÇÃO NA LIBERAÇÃO DE TROXERRUTINA

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Química da Universidade Federal do Ceará, como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Química.  
Área de concentração: Química.

Aprovada em: 19/02/2016.

BANCA EXAMINADORA

---

Profa. Dra. Nágila Maria Pontes Silva Ricardo (Orientadora)  
Universidade Federal do Ceará (UFC)

---

Profa. Dra. Maria Elenir Nobre Pinho Ribeiro  
Universidade Federal do Ceará (UFC)

---

Profa. Dra. Tamara Gonçalves de Araújo  
Universidade Federal do Ceará (UFC)

---

Profa. Dra. Antonia Fádía Valentim de Amorim  
Universidade Estadual do Ceará (UECE)

“Portanto, bom é aquele que me criou.

Ele é o meu bem, e eu exulto em sua honra por todos os bens que constituem a minha existência.”

Santo Agostinho

## AGRADECIMENTOS

Ao altíssimo e soberano Deus, autor da minha vida, Senhor único de meus territórios, fora de Vós não há felicidade para mim. Por Ele todas as coisas foram feitas. A Ele a minha vida.

Aos meus pais, irmãs, avós, tios, primos, meus alicerces, a eles todas as minhas conquistas. Aos meus amigos, em especial a Mara Livia, Denise, Rebeca, Robson, Jamily, Adriana, Pedro, Dennis, Vivi, Mateus, Raquel, Tiago, Balbina.

Aos meus amigos da Comunidade Católica Shalom, em especial aos irmãos do grupo chama viva.

Aos meus amigos do Laboratório de Polímeros e Inovação de Materiais pela agradável convivência cotidiana, em especial a Flávia Uchoa que contribuiu imensamente com a realização do meu trabalho.

Ao Ricardo, Welinson, Rafael, Arcelina, Ana Carolina, Ethanielda e Débora pelas análises e conhecimento compartilhado.

A Professora Dra. Nágila Ricardo pelo apoio, incentivo, orientação e amizade.

A Professora Dra. Tamara Gonçalves de Araújo e sua aluna Priscylla Giffony pela imensa contribuição na parte de liberação.

Aos professores que participaram do exame de conhecimentos gerais, Dra. Sandra de Aguiar Soares, Dr. Adonay Rodrigues Loiola e Dra. Pablyana Leila Rodrigues da Cunha, pelas sugestões dadas para o desenvolvimento da pesquisa.

As professoras Dras. Antonia Fádía Valentim de Amorim, Sandra de Sousa Aguiar, Tamara Gonçalves de Araújo e Maria Elenir Nobre Pinho Ribeiro e por terem aceitado participar da banca avaliadora.

A todos os meus professores da Universidade Federal do Ceará, do curso de Pós-Graduação em Química, pela contribuição no meu aperfeiçoamento acadêmico.

As funcionárias Elizângela, Tereza e Stefane pelas análises.

Aos funcionários Orlando e Célia, da Coordenação da Pós-Graduação em Química, pelo pronto atendimento e serviços prestados com paciência e dedicação.

A todos que contribuíram de alguma forma para realização deste trabalho.

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil (CAPES) – Código de Financiamento 001.

## RESUMO

Sílicas mesoporosas do tipo SBA-16, funcionalizadas com grupos amina ( $-\text{NH}_2$ ) têm sido preparadas para atuar como dispositivos para liberação controlada de fármacos. A funcionalização com grupos orgânicos tem sido realizada por dois métodos distintos, pós-síntese e co-condensação. Neste trabalho a matriz foi preparada por co-condensação e (3-aminopropil)trimetoxissilano (APTMS), o organoalcoxissilano foi utilizado para o processo de funcionalização. Os materiais foram caracterizados por Espalhamento de raios-x a baixo ângulo (SAXS), Ressonância Magnética Nuclear no estado sólido de  $^{13}\text{C}$  e  $^{29}\text{Si}$  (RMN  $^{13}\text{C}$  e  $^{29}\text{Si}$ ), Análise Termogravimétrica (TGA/DTG), Espectroscopia de Absorção na Região do Infravermelho (FT-IR), Adsorção-dessorção de nitrogênio (BET) e Análise Elementar. O material SBA-16 apresentou área superficial de  $575 \text{ m}^2/\text{g}$ , volume total de poros de  $0,45 \text{ cm}^3$ , na pressão relativa de 0,959 ( $p/p_0$ ). FT-IR, RMN de  $^{13}\text{C}$ , e TG/DTG confirmaram a incorporação do grupamento  $-\text{NH}_2$  no material. As análises indicaram que todas as amostras sintetizadas apresentaram estrutura cúbica, característica dos materiais mesoporosos do tipo SBA-16, com boa ordenação dos poros, elevada área superficial e estreita distribuição de tamanhos de poros (BET). O estudo de liberação controlada mostrou que a modificação da superfície contribuiu para melhorar a taxa de liberação do fármaco Troxerrutina em comparação ao material não funcionalizado.

**Palavras-chave:** SBA-16. Troxerrutina. Liberação controlada. Material mesoporoso.

## ABSTRACT

Mesoporous silica functionalized type SBA-16 with amino groups (NH<sub>2</sub>) have been prepared to act as devices for controlled drug release. The functionalization with organic groups is carried out by two different methods, post-synthesis and co-condensation. In this work, the matrix was prepared by co-condensation and (3-aminopropyl) trimethoxysilane (APTMS) was the organoalkoxysilane used in the process of functionalization. The synthesized materials were characterized by small angle X-ray scattering (SAXS), Solid State Nuclear Magnetic Resonance of <sup>13</sup>C and <sup>29</sup>Si (NMR <sup>13</sup>C and <sup>29</sup>Si), thermal analysis (TGA/DTG), Infrared Spectroscopy (FT-IR), Adsorption-Desorption of Nitrogen (BET) and Elemental Analysis. The SBA-16 materials had specific surface area of 575 m<sup>2</sup> / g, total pore volume of 0.45 cm<sup>3</sup> at relative pressures of 0.959 (p/p<sub>o</sub>). FT-IR, NMR <sup>13</sup>C, and TG/DTG confirmed the incorporation of NH<sub>2</sub> group into the material. The analyzes showed that all samples synthesized present cubic structure, characteristic of mesoporous materials type SBA-16, with good ordering of the pore, high surface area and narrow pore size distribution (BET). The controlled-release study showed that the surface modification has improved the release rate of the drug troxerutin compared to the material not functionalized.

**Keywords:** SBA-16. Troxerutin. Drug deliver. Mesoporous materials.

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1 -	Estrutura química da sílica (a), um grupo siloxano (b), um grupo silanol isolado (c), silanóis vicinais (d) e silanóis germinados (e).....	15
Figura 2 -	Condensação de grupos silanóis a siloxano.....	15
Figura 3 -	Estrutura hexagonal da SBA-15 (a) e cúbica 3D da SBA-16 (b).....	17
Figura 4 -	Representação esquemática da síntese de materiais mesoporosos (a) fonte de sílica e surfactante; (b) auto organização do surfactante, formação de micelas; (c) condensação da fonte de sílica; (d) remoção de surfactante.....	17
Figura 5 -	Representação esquemática de uma micela.....	18
Figura 6 -	Estrutura geral dos Pluronics®.....	19
Figura 7 -	Funcionalização pós-síntese para sílica mesoporosa com organosilanos terminais do tipo (R'O)3SiR. R = Grupo funcional orgânico em meio ácido ou básico.....	20
Figura 8 -	Rota de co-condensação para a modificação orgânica da sílica mesoporosa. R = Grupo funcional orgânico.....	20
Figura 9 -	Esquema representativo das diferentes formas de ancoramento dos organossilanos na superfície da sílica a) monodentada, b) bidentada e c) tridentada. X = grupo funcional; R = grupos metila ou etila.....	22
Figura 10 -	Etapas de liberação dos fármacos em sistemas matriciais inertes ou hidrofóbicos: a) penetração do líquido de dissolução nos poros do sistema matricial; b) difusão lenta pelos canalículos do fármaco dissolvido até o exterior.....	23
Figura 11 -	Estrutura química da Troxerrutina.....	25
Figura 12 -	Fluxograma da preparação de SBA-16.....	27
Figura 13 -	Mecanismos para as reações de catálise ácida.....	28
Figura 14 -	Mecanismo para a reação de co-condensação; formação de SBA 16-NH <sub>2</sub> .....	29
Figura 15 -	Fluxograma da preparação de SBA-16-NH <sub>2</sub> .....	29
Figura 16 -	Espectros de Absorção na Região do Infravermelho para a sílica SBA-16 (a) e SBA-16-NH <sub>2</sub> (b).....	33
Figura 17 -	Espectro de Absorção na Região do Infravermelho para amostra de Troxerrutina....	35
Figura 18 -	Espectros de Absorção na Região do Infravermelho para a sílica SBA-16(a) e SBA-16-NH <sub>2</sub> (b) ambos com a Troxerrutina adsorvida.....	36
Figura 19 -	Curva termogravimétrica da amostra de SBA-16 com o surfactante.....	37
Figura 20 -	Curva termogravimétrica da amostra SBA-16 sem surfactante.....	37

Figura 21 - Curva termogravimétrica para SBA-16-NH <sub>2</sub> .....	38
Figura 22 - Difratoogramas de raios-x para a amostra de SBA-16 (a) e SBA-16-NH <sub>2</sub> .....	39
Figura 23 - (a) isoterma de adsorção e dessorção de N <sub>2</sub> para SBA-16 e (b) distribuição de tamanho de poros para SBA-16.....	40
Figura 24 - (a) isoterma de adsorção e dessorção de N <sub>2</sub> para SBA-16 + Troxerrutina e (b) distribuição de tamanho de poros para SBA-16 + Troxerrutina.....	41
Figura 25 - Espécies de silício presentes nas estruturas dos compostos sendo a) Q <sup>4</sup> , b) Q <sup>3</sup> , c) Q <sup>2</sup> , d) T <sup>1</sup> , e) T <sup>2</sup> e f) T <sup>3</sup> .....	42
Figura 26 - Espectro de RMN de <sup>29</sup> Si das sílicas (a) SBA-16 e (b) SBA-16-NH <sub>2</sub> .....	42
Figura 27 - Estrutura do (3-aminopropil)trimetóxisilano (APTMS).....	43
Figura 28 - Espectro de RMN de <sup>13</sup> C para sílica SBA-16-NH <sub>2</sub> .....	43
Figura 29 - Curva de calibração da Troxerrutina.....	44
Figura 30 - Perfil de liberação do fármaco Troxerrutina para matriz SBA-16 nos diferentes pHs: 1,2; 4,6 e 6,8.....	45
Figura 31 - Perfil de liberação do fármaco Troxerrutina para matriz SBA-16-NH <sub>2</sub> nos diferentes pHs: 1,2; 4,6 e 6,8.....	46

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Atribuições das bandas para as sílicas SBA-16 e SBA-16-NH <sub>2</sub> .....	34
Tabela 2 - Atribuições das bandas do fármaco Troxerrutina.....	35
Tabela 3 - Resultados de TG para as amostras de sílica.....	38
Tabela 4 - Porcentagens de carbono (C), nitrogênio (N) e hidrogênio (H) obtidas por análise elementar para a amostra de sílica SBA-16-NH <sub>2</sub> .....	44
Tabela 5 - Parâmetros de formulação dos comprimidos SBA-16 com Troxerrutina e SBA-16- NH <sub>2</sub> com Troxerrutina.....	44
Tabela 6 - Valores em porcentagem da liberação e o desvio padrão para SBA-16.....	46
Tabela 7 - Valores em porcentagem da liberação e o desvio padrão para SBA-16-NH <sub>2</sub>	47

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

SBA	Santa Barbara Amorphous
APTMS	3(aminopropil)trimetoxisilano
SAXS	Espalhamento de raios-X a baixo ângulo (Small-angle X-ray scattering)
RMN	Ressonância Magnética Nuclear
TGA/DTG	Análise Termogravimétrica
FT-IR.	Espectroscopia de Absorção na Região do Infravermelho
BET	Adsorção-dessorção de nitrogênio (Brunauer, Emmett, Teller)
TG	Termogravimetria
MCM	Mobil Crystalline Materials
FSM	Folded Sheet Mechanism
MSU	Michigan State University
KIT	Korea Advanced Institute of Science and Technology
TEOS	Tetraortosilicato
CMC	Concentração Micelar Crítica
CMT	Temperatura Micelar Crítica
Trox	Troxerrutina
IUPAC	International Union of Pure and Applied Chemistry

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO</b> .....	14
<b>2</b>	<b>REVISÃO BIBLIOGRÁFICA</b> .....	15
<b>2.1</b>	<b>Sílica mesoporosas</b> .....	15
<b>2.2</b>	<b>Agentes direcionadores de estrutura – surfactantes</b> .....	18
<b>2.3</b>	<b>Processos de obtenção das sílicas mesoporosas – modificação química</b> .....	19
<b>2.4</b>	<b>Materiais híbridos inorgânicos-orgânicos</b> .....	21
<b>2.5</b>	<b>Principais mecanismos de controle da liberação de fármacos</b> .....	23
<b>2.6</b>	<b>Materiais mesoporosos na liberação controlada de fármacos</b> .....	23
<b>3</b>	<b>OBJETIVOS</b> .....	26
<b>3.1</b>	<b>Objetivos geral</b> .....	26
<b>3.2</b>	<b>Objetivos específicos</b> .....	26
<b>4</b>	<b>PROCEDIMENTO EXPERIMENTAL</b> .....	27
<b>4.1</b>	<b>Reagentes e solventes</b> .....	27
<b>4.2</b>	<b>Síntese de SBA-16</b> .....	27
<b>4.3</b>	<b>Síntese de SBA-16 amino funcionalizada</b> .....	28
<b>4.4</b>	<b>Ensaio de liberação</b> .....	30
<b>4.4.1</b>	<i>Preparação dos comprimidos</i> .....	30
<b>4.4.2</b>	<i>Caracterização dos comprimidos</i> .....	30
<b>4.4.2.1</b>	<i>Determinação do peso médio</i> .....	30
<b>4.4.2.2</b>	<i>Determinação da altura, diâmetro e dureza</i> .....	30
<b>4.4.3</b>	<i>Perfil de dissolução</i> .....	30
<b>4.5</b>	<b>Instrumental</b> .....	31
<b>4.5.1</b>	<i>Espectroscopia de Absorção na Região do Infravermelho (FT-IR)</i> .....	31
<b>4.5.2</b>	<i>Termogravimetria (TGA)</i> .....	31
<b>4.5.3</b>	<i>Adsorção-dessorção de N<sub>2</sub></i> .....	31
<b>4.5.4</b>	<i>Ressonância Magnética Nuclear <sup>13</sup>C e <sup>29</sup>Si</i> .....	31
<b>4.5.5</b>	<i>Espalhamento de raios-X a baixo ângulo (SAXS)</i> .....	31
<b>4.5.6</b>	<i>Análise Elementar</i> .....	32
<b>5</b>	<b>RESULTADOS E DISCUSSÃO</b> .....	33
<b>5.1</b>	<b>Espectroscopia de Absorção na Região do Infravermelho (FT-IR)</b> .....	33
<b>5.2</b>	<b>Termogravimetria (TGA)</b> .....	36

5.3	Espalhamento de raios-X a baixo ângulo (SAXS) .....	38
5.4	Adsorção-dessorção de N <sub>2</sub> .....	39
5.5	Ressonância Magnética Nuclear <sup>13</sup> C e <sup>29</sup> Si .....	41
5.6	Análise Elementar .....	44
5.7	Perfil de liberação da Troxerrutina .....	44
5.7.1	<i>Determinação da altura, diâmetro e dureza</i> .....	44
5.7.2	<i>Perfil de liberação da Troxerrutina pelas matrizes mesoporosas</i> .....	45
6	CONCLUSÃO .....	48
	REFERÊNCIAS .....	49

## 1 INTRODUÇÃO

As indústrias atuais demonstram grande necessidade em desenvolver materiais porosos ordenados com estruturas controladas e poros arquitetados sob medida. Dentre essas indústrias está a farmacêutica, que opera em grande escala nos avanços tecnológicos por parte desses materiais, devido as vantagens econômicas e aos grandes benefícios terapêuticos que esses sistemas de liberação de fármacos utilizando materiais mesoporosos proporcionam, dentre essas vantagens podemos citar: a variação no tempo de dissolução prolongando a ação do ativo farmacêutico gerando assim a necessidade de doses menores (VINUA, 2006).

As estruturas baseadas em sílicas ganham destaque, devido a importantes características tais como: estabilidade térmica, mecânica e química, além de uma significativa reatividade superficial devido à presença de sítios ativos bem distribuídos nas superfícies externa e interna, área superficial elevada (tipicamente maior que  $600 \text{ m}^2 \cdot \text{g}^{-1}$ ) e a própria estrutura mesoporosa (poros maiores que 2 nm e menores que 50 nm), possibilitando fácil difusão para a reação nos sítios ativos.

Entre os materiais mesoporosos, destaca-se a família mesoporosa amorfa Santa Barbara Amorphous (SBA), sintetizada através do uso de surfactantes, como por exemplo, o Pluronic F127, o qual atua como agente direcionador de estrutura, dando a estrutura cúbica 3D para a sílica SBA-16 (VINUA, 2006; ZHAO *et al*, 1998; ZHAO *et al*, 1998). Estes materiais têm se tornado alvo de grande interesse em diversas áreas de estudo e eles têm sido estudados e utilizados em diversas aplicações, tais como: catálise, adsorção, suportes para catalisadores e, como dispositivos para liberação controlada de fármacos (SOUSA, 2006).

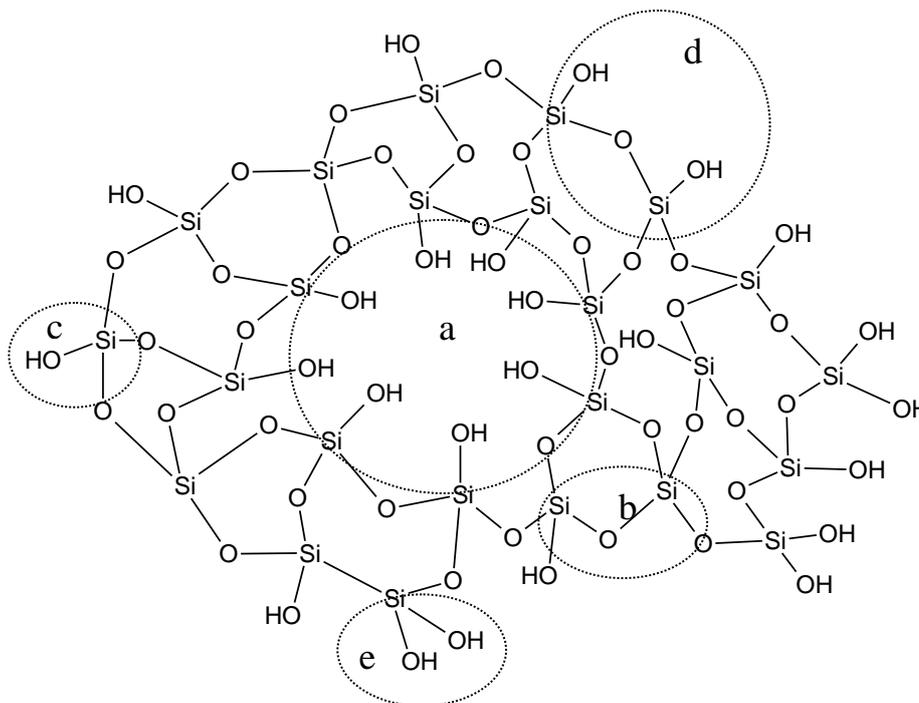
A parede dos canais dos materiais mesoporosos é constituída principalmente por  $\text{SiO}_2$  amorfo, onde a superfície exibe caráter neutro, apresentando poucos sítios ácidos. Nesse sentido, modificações com aminas têm sido propostas no sentido de obter sólidos com melhor propriedade ácido-base. Portanto, com o objetivo de associar as excelentes propriedades texturais dos materiais mesoporosos e as propriedades da amino funcionalização, com uma droga modelo incorporada, este trabalho busca obter o material mesoporoso SBA-16 e visa avaliar essas propriedades especiais e investigar parâmetros da etapa de funcionalização para a utilização desses materiais como dispositivos para a liberação controlada de fármacos (NASCIMENTO *et al*, 2014; FONSECA, 2003).

## 2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

### 2.1 Sílicas mesoporosas

O termo sílica refere-se aos compostos formados por unidades estruturais constituídas de Si e O, cuja fórmula geral é  $\text{SiO}_2$ . Esses compostos têm em seu interior grupos siloxanos (Si-O-Si) e sua superfície é formada por grupos silanóis (Si-OH) (KIRK, 1997). Esses grupos silanóis agem como centros de adsorção molecular ou podem ser centros reativos, formando ligações com metais ou grupo orgânico (AMGARTEN, 2006). Os grupos OH são divididos como mostra a Figura 1. Os grupos silanóis são encontrados em três formas distintas: a forma livre, germinal e vicinal, sendo sua distribuição irregular (UCHÔA, 2011).

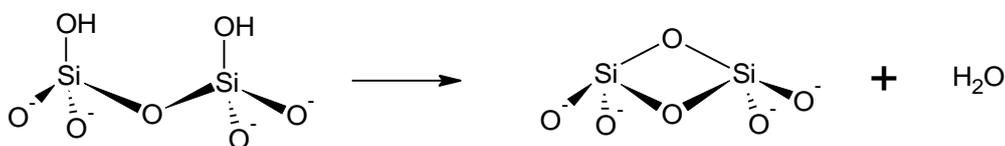
Figura 1. Estrutura química da sílica (a), um grupo siloxano (b), um grupo silanol isolado (c), silanóis vicinais (d) e silanóis geminados (e)



Fonte: UCHÔA (2011).

Com o aumento da temperatura, os grupos silanóis são convertidos a pontes de siloxano como mostrado na Figura 2.

Figura 2. Condensação de grupos silanóis a siloxano



Fonte: UCHÔA (2011).

Dentre as inúmeras aplicações da sílica destacam-se a utilização como dessecante, adsorvente, carga e componente catalisador, na sua forma amorfa. Na indústria de vidro é utilizada como componentes óticos, na sua forma vítrea (FONSECA, 2006).

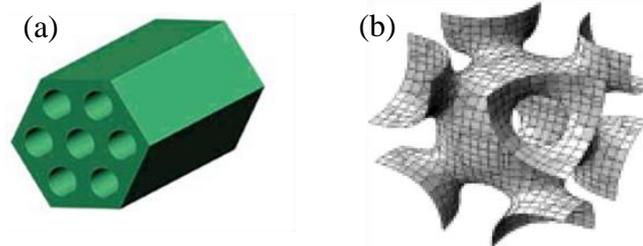
A primeira família de sílicas porosas foi desenvolvida pela Mobil Oil Company em 1992 e foram chamadas de M41S. Mesmo sendo amorfas, elas apresentam poros ordenados e longos, além de uma elevada área superficial (KIM *et al*, 2009). Quanto ao diâmetro dos poros, eles podem ser classificados de acordo com os critérios da IUPAC (International Union of Pure and Applied Chemistry) como: microporosos ( $d < 2,0$  nm); mesoporosos ( $2,0 < d < 50$  nm) e macroporosos ( $d > 50$  nm) (SING *et al*, 1985).

As sílicas M41S foram sintetizadas por meio de surfactantes catiônicos do tipo alquiltrimetamônio, como agentes direcionadores de estrutura, que conduzem à formação do composto mesoestruturado e ordenado durante a condensação da sílica (NGUYEN *et al*, 2008; HOFFMANN *et al*, 2006). O uso desses surfactantes foi o primeiro passo para a síntese desses materiais. Fazem parte desta família três tipos de sílicas mesoporosas com diferentes tipos de estruturas: a MCM - 41 (hexagonal), a MCM - 48 (cúbica) e a MCM-50 (lamelar).

A descoberta desses materiais mesoporosos mostrou novas perspectivas com relação à preparação de catalisadores com poros uniformes que podem ser acessados por moléculas de grande massa molecular (QUINTELLA, 2009). Esses materiais despertaram grande interesse, por essa razão houve um avanço no desenvolvimento de metodologias e otimização das rotas de síntese desses materiais, assim como foi precursor de novos materiais mesoporosos com diversas composições e estruturas, como FSM-16 (CHONG *et al*, 2004), materiais MSU, KIT e SBA (VAN DER VOORT *et al*, 2002).

Na busca de sintetizar materiais com maior tamanho de poros, em 1998 foi sintetizado na Universidade de Santa Bárbara e foi denominado SBA (Santa Barbara Amorphous), esse material foi desenvolvido utilizando um copolímero com agente direcionador e o tetraortosilicato (TEOS) como fonte de silício. Diferentes materiais foram sintetizados, dependendo da aplicação, como: SBA-1 (que tem forma cúbica), SBA-3 (hexagonal) (ONIDA *et al*, 2004), SBA-11 (cúbica), SBA-12 (3D hexagonal), SBA-14 (lamelar), SBA-15 (2D hexagonal) e SBA-16 (cúbico). A Figura 3 ilustra dois exemplos de sílicas mesoporosas.

Figura 3. Estrutura hexagonal da SBA-15(a) e cúbica 3D da SBA-16(b)

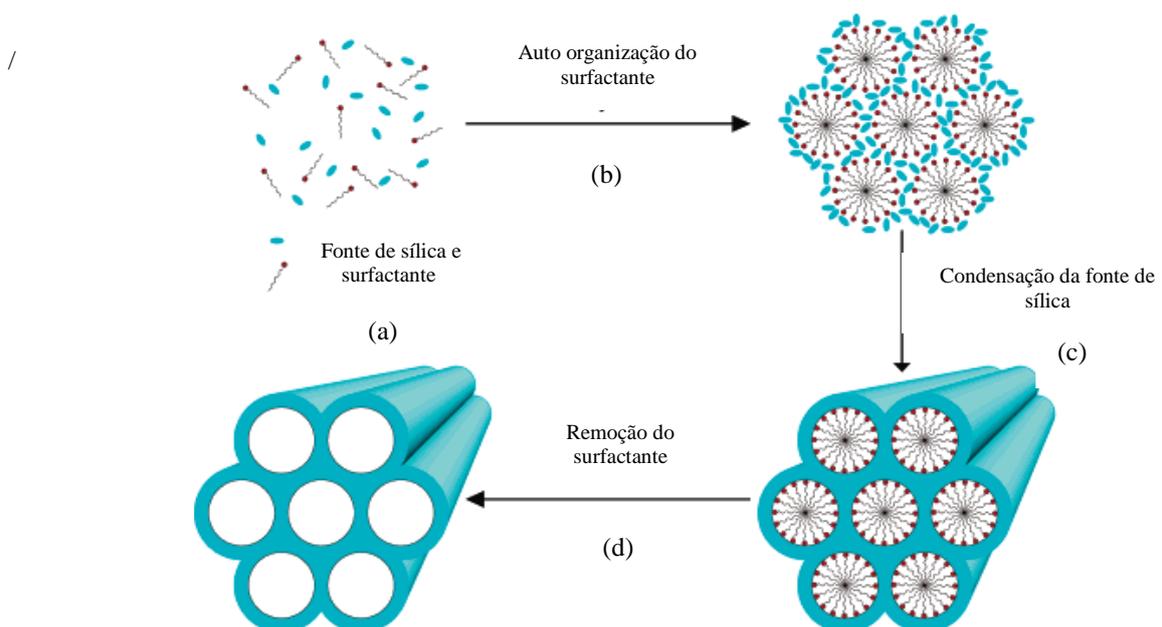


Fonte: UCHÔA (2011).

As sílicas SBAs são uma das mais proeminentes formas de sílica, devido à sua grande área superficial, distribuição de poros estreita e de grande diâmetro, como também poros ordenados que permita um fácil acesso de moléculas alvo para a superfície interna do material, o que leva a serem bons candidatos a adsorventes (ENSHIRAH, 2012).

Na síntese das sílicas SBA incluem a utilização de copolímeros em bloco como agentes direcionadores de estrutura, estes se organizam formando micelas, nas quais se agregam formando tubos e consequentemente esses tubos se agregam. Em seguida, há uma incorporação de uma camada de sílica em torno dos tubos micelares e a condensação que forma a estrutura do material mesoporoso, por último há a remoção do surfactante que pode ser via calcinação ou extração, como mostra a Figura 4 (UCHÔA, 2011).

Figura 4. Representação esquemática da síntese de materiais mesoporosos (a) fonte de sílica e surfactante; (b) auto organização do surfactante, formação de micelas; (c) condensação da fonte de sílica; (d) remoção do surfactante



Fonte: HOFFMANN *et al* (2006).

A sílica mesoporosa SBA-16 tem estrutura cúbica tridimensional, sua síntese utiliza como agente direcionador de estrutura, um copolímero tribloco não iônico denominado pluronic F127 e um sal inorgânico sob condições ácidas. Essa sílica é de particular interesse para aplicações em catálise, detecção ou separação química, pois seus poros são muito acessíveis. Apresenta também boa estabilidade térmica da parede, síntese econômica com fontes de sílica de baixo custo e grandes poros. Estas propriedades permitem a essa sílica a capacidade para suporte catalítico ou aplicações adsorventes (WANA *et al*, 2009).

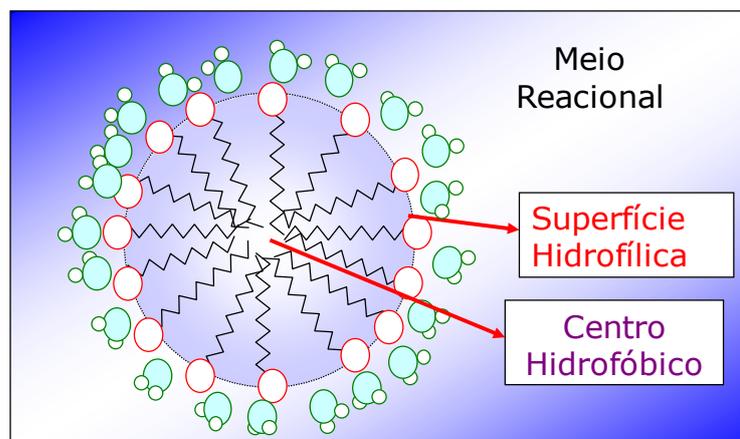
Além das características apresentadas, pode-se também incorporar heteroátomos e/ ou funções orgânicas na superfície ou no interior das sílicas, combinando suas propriedades químicas, sendo aplicados como suportes catalíticos, utilizados também na cromatografia, na liberação controlada de fármacos e assim por diante (NITSCHKE, 2002).

## 2.2 Agentes direcionadores de estrutura – surfactantes

Os surfactantes são moléculas de caráter anfifílico, o que significa que contêm uma extremidade hidrofóbica e outra hidrofílica. A porção hidrofóbica é constituída por uma cadeia de hidrocarbonetos enquanto que a porção hidrofílica pode ser iônica (aniônica ou catiônica), não-iônica ou anfótera (NITSCHKE, 2002).

Em meio aquoso, essas moléculas formam agregados, tais como micelas, em que as extremidades hidrofóbicas, que têm pouca atração pelo solvente, formam o centro da micela e as extremidades hidrofílicas, que têm forte atração pela água, se encontram em contato com o meio, formando a parte externa da micela como mostrado na Figura 5.

Figura 5. Representação esquemática de uma micela



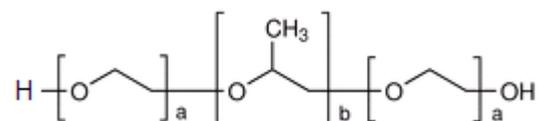
Fonte: UCHÔA (2011).

A partir de certa concentração micelar crítica (CMC), que é a concentração mais baixa em que um surfactante está em equilíbrio com a micela, as micelas formam grandes

agregados moleculares responsáveis para se obter mesoestruturas ordenadas (DALVIN, 2011). Esse parâmetro em conjunto com a temperatura (CMT) e o valor de pH da solução são importantes para a formação da mesofase da sílica.

Pluronic F127 é um surfactante não iônico composto por monômeros de polioxietileno, como mostra a Figura 6 estrutura a e polioxipropileno (estrutura b), de fórmula geral  $EO_{98} PO_{69} EO_{98}$ , com massa molar média de 13000 g/mol, contendo aproximadamente 70% de óxido de etileno, responsável pelo caráter hidrofílico, balanço controlado pela combinação da quantidade de monômeros hidrofílico (GEROLA *et al*, 2012). Esse copolímero é utilizado na síntese da sílica SBA-16, dando-a uma estrutura cúbica (LIMA, 2010). A figura 6 mostra a estrutura geral do Pluronic:

Figura 6. Estrutura geral dos Pluronicos<sup>®</sup>



Fonte: DUTRA (2012).

### 2.3 Processos de obtenção das sílicas mesoporosas – modificação química

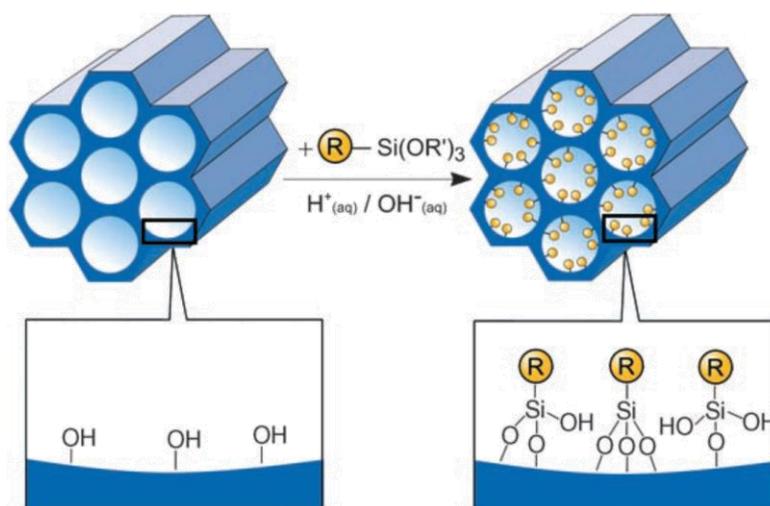
Materiais mesoporosos podem ser modificados incorporando heteroátomos ou grupos orgânicos na rede da sílica. O objetivo da funcionalização é obter materiais com novas propriedades, mas semelhantes aos que contêm apenas silício. Assim, o material funcionalizado apresenta as características físicas da sílica, enquanto que os grupos funcionais imobilizados sobre sua superfície são responsáveis pelas propriedades químicas (ARAKI, 1999).

Tradicionalmente, há dois principais métodos de modificação: o “grafting” em que os grupos funcionais são inseridos numa fase pós-síntese e a co-condensação ou síntese direta, onde os grupos funcionais são inseridos juntamente com a fonte de sílica (UCHÔA, 2011).

Na rota de pós-síntese, primeiramente é realizada a síntese da sílica mesoporosa, em seguida é feita a introdução dos grupos funcionais na sílica, como mostrado na Figura 7 (AMGARTEN, 2006). A vantagem do método é a retenção da mesoestrutura inicial do material, considerando que o revestimento das paredes é acompanhado pela redução da porosidade do material híbrido. A desvantagem é que se os organosilanos, do tipo  $(R'O)_3 SiR$ , reagem preferencialmente nas entradas dos poros durante o estágio inicial da síntese, a

difusão das moléculas mais afastadas para o centro dos poros pode ser prejudicada, o que pode resultar na distribuição não homogênea e em um baixo grau de ocupação (HOFFMANN *et al*, 2006).

Figura 7. Funcionalização pós-síntese para sílica mesoporosa com organosilanos terminais do tipo  $(R'O)_3SiR$ . R = Grupo funcional orgânico em meio ácido ou básico

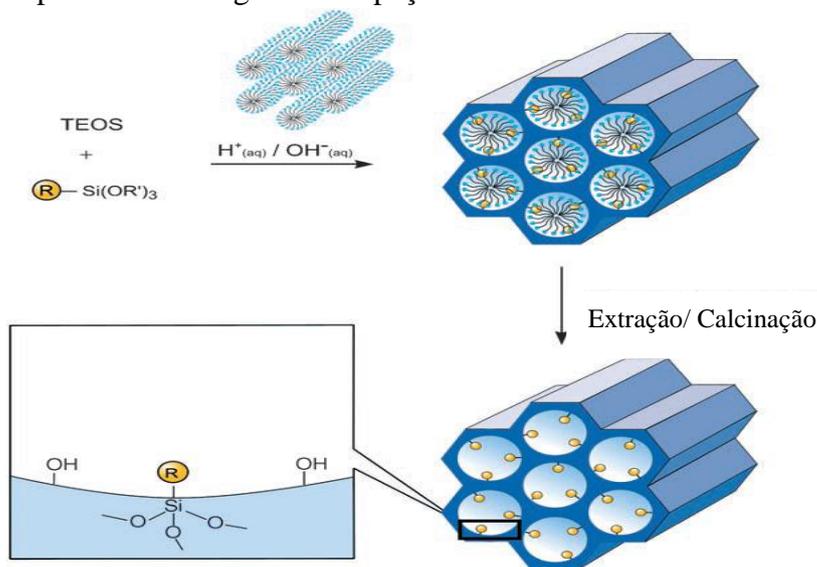


Fonte: NGUYEN *et al* (2008).

No segundo processo, o de síntese direta ou co-condensação, como mostra a Figura 8, os grupos funcionais são componentes diretos da matriz da sílica. Nesta rota ocorre o bloqueio de poros e os grupos orgânicos estão mais homogêneamente distribuídos. Contudo, um aumento na carga de grupos orgânicos incorporados pode contribuir para a redução do diâmetro do poro, volume do poro e área superficial. Este método também dificulta o meio para a remoção do surfactante de dentro da estrutura, então ao invés de calcinar, o que geralmente é feito, faz-se a extração do surfactante por solvente.

A rota de co-condensação é escolhida ao invés da rota de pós-síntese, pois minimiza o número de etapas de síntese (UDAYAKUMAR *et al*, 2008), assim como possibilita uma melhor e mais homogênea distribuição da superfície da sílica pelos grupos funcionais ocupação (HOFFMANN *et al*, 2006; SAYARI, 2001).

Figura 8. Rota de co-condensação para a modificação orgânica da sílica mesoporosa. R = Grupo funcional orgânico ocupação



Fonte: HOFFMANN *et al* (2006).

Dessa forma, esses materiais despertam o interesse de pesquisadores em formular novos mecanismos de formação e estrutura, em concomitância de novos compostos direcionadores, logo uma variedade de grupos funcionais foi incorporada nos materiais mesoporosos, tais como tiol, amina, imidazol, fenil, epóxido e alquilorganossilano, incorporados a partir do método de síntese direta (CHONG *et al*, 2004; WANG *et al*, 2004).

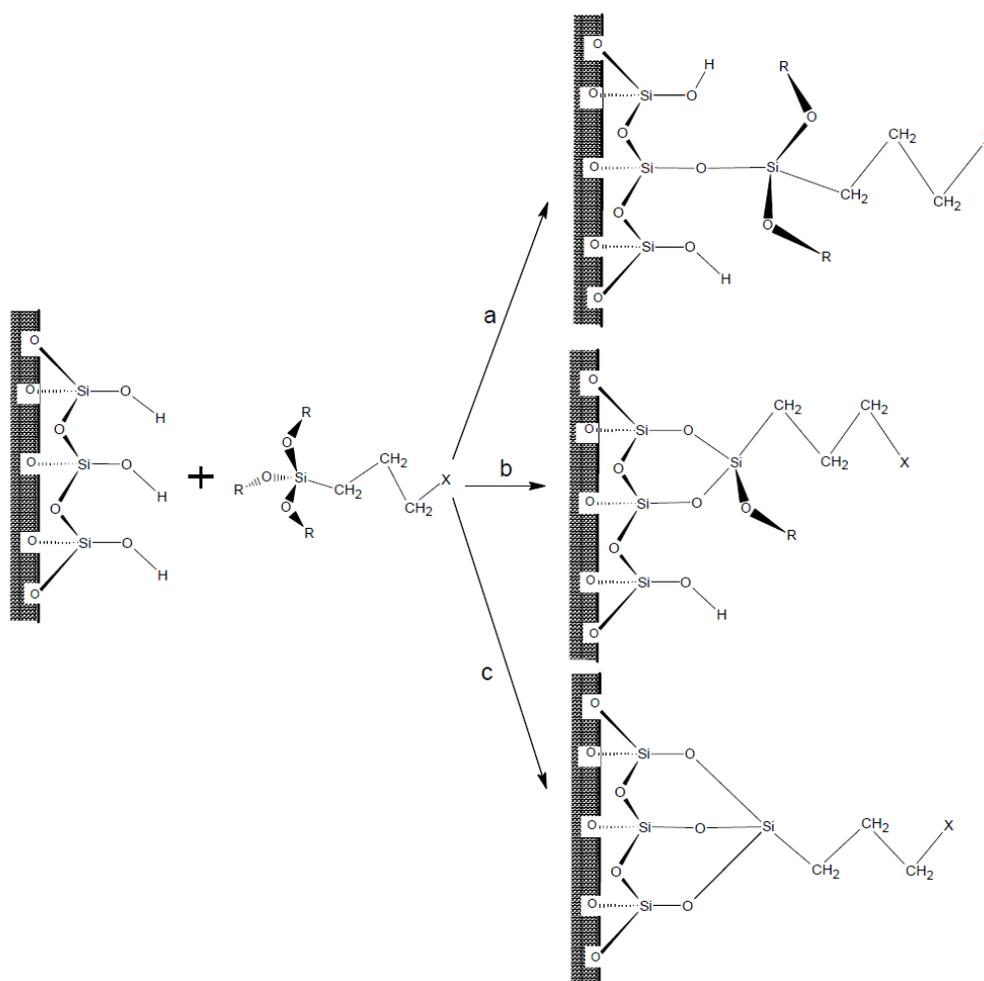
#### 2.4 Materiais híbridos inorgânico-orgânicos

Materiais híbridos inorgânico-orgânicos são constituídos pela combinação dos componentes orgânicos e inorgânicos, que normalmente, apresentam propriedades complementares, gerando um único material com propriedades diferenciadas daquelas que lhe deram origem (JOSÉ, 2005). Esses materiais oferecem flexibilidade, boa estabilidade térmica e química, onde estas características não são encontradas em materiais puramente orgânicos (KIM, 2003). A superfície da sílica contém uma concentração elevada de grupos silanóis ( $\text{Si}-\text{OH}$ ) e um dos meios de obter sílicas modificadas organicamente é a reação com os agentes sililantes.

Nesses processos de imobilização, a nova superfície é denominada funcionalizada. Entretanto, é necessário que haja a ativação desses grupos silanóis para que ocorra a incorporação do ligante, pois facilita a ligação entre os compostos organossilanos, de forma estrutural  $\text{Y}_3\text{Si}-\text{R}-\text{X}$ , com a rede de sílica. Esses compostos possuem em geral curtas cadeias carbônicas como espaçadores e grupos funcionais tais como amino, carboxila, etc. A

imobilização do agente deve ser feita em meio não aquoso e em atmosfera inerte, já que o grupo alcóxido é extremamente sensível a hidrólise. A disponibilidade dos grupos silanois em formar ligações covalentes com o agente sililante é um dos critérios para o sucesso da reação. Essas ligações podem ocorrer de forma monodentada, bidentada ou tridentada, (FARIAS, 2000) como mostra a Figura 9.

Figura 9. Esquema representativo das diferentes formas de ancoramento dos organossilanos na superfície da sílica a) monodentada, b) bidentada e c) tridentada. X = grupo funcional; R = grupos metila ou etila



Fonte: UCHÔA (2011).

A reatividade dos grupos alcóxidos com os grupos silanois presentes na superfície da sílica possibilita a reação dos agentes sililantes com o suporte por meio de uma ligação covalente. O material assim sintetizado reflete na sua capacidade de interagir com diversas espécies como íons, complexos metálicos, enzimas e fármacos (FONSECA, 2003).

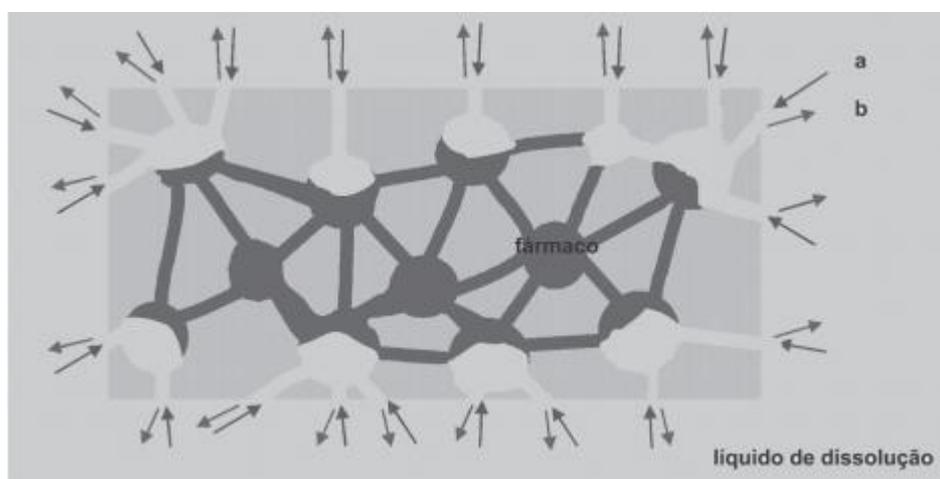
## 2.5 Principais mecanismos de controle da liberação de fármaco

Há vários mecanismos pelos quais a liberação de um agente ativo pode ser controlada em um medicamento, no entanto existem três mecanismos primários: difusão, reação química ou ativação por solvente.

A difusão controlada pode ocorrer a partir de um sistema reservatório onde o fármaco fica envolto por um filme ou membrana de um material controlador da taxa de liberação e difunde-se através de um gradiente de concentração (SILVA, 2010). Quando um medicamento ou dispositivo age por difusão diz-se que este fenômeno ocorre em alguma fase da liberação e representa um passo decisivo para a total liberação do fármaco.

A Figura 10 mostra a etapa de liberação do fármaco de uma matriz inerte, onde se verifica após a penetração do líquido de dissolução nos poros do sistema matricial, seguido da etapa de difusão lenta do fármaco nos canalículos (LOPES *et al*, 2005).

Figura 10. Etapas de liberação dos fármacos em sistemas matriciais inertes ou hidrofóbicos: a) penetração do líquido de dissolução nos poros do sistema matricial; b) difusão lenta pelos canalículos do fármaco dissolvido até o exterior



Fonte: LOPES *et al* (2005).

O controle químico é feito pela degradação da matriz ou clivagem química do fármaco ligado a uma matriz, liberando o fármaco para a distribuição no alvo. Esses dispositivos geralmente são elaborados para desempenhar um papel mais ativo no processo de liberação.

A ativação por solvente se dá por inchaço da matriz ou efeito osmótico. O primeiro é um sistema monolítico em que o fármaco se encontra dissolvido ou disperso em um suporte polimérico, o qual se expande sem se dissolver quando em contato com o meio aquoso. A migração do fármaco para o meio aquoso de um sistema como este implica em um

processo de adsorção de água e desorção do fármaco. O segundo consiste em bombas osmóticas que contém um agente osmótico, o qual retira água do meio circundante através de uma membrana semipermeável. A saída de fármaco (em solução) é forçada por uma pressão que é gerada ao longo do dispositivo. A taxa de liberação permanece constante, pois o volume do dispositivo permanece constante e há um excesso de sólido (solução saturada), logo é liberado um volume de solução do fármaco igual ao volume de solvente dissolvido.

Alguns dispositivos funcionam de maneira um pouco diferente. São dispositivos monolíticos ativados osmoticamente. Nesses materiais, a matriz é constituída por um polímero intumescível. As moléculas poliméricas superficiais incham em contato com água e chegam a romper-se, formando poros, por onde o fármaco dissolvido pode difundir-se (SOUSA, 2006)

## 2.6 Materiais mesoporosos na liberação de fármacos

Na última década, devido à estrutura mesoporosa ser estável e bem definida, materiais mesoporosos parecem ideais para encapsulamento de fármacos, proteínas e outras moléculas biogênicas.

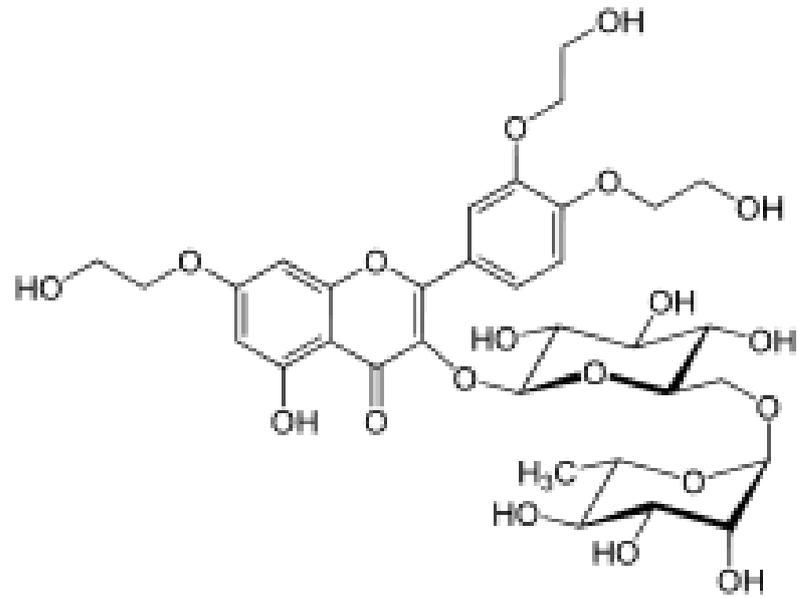
As sílicas mesoporosas SBA foram utilizadas para a liberação de fármacos, tais como: o ibuprofeno, um agente antiinflamatório, amplamente utilizado em estudos e a Troxerrutina (WANG, 2009)

A liberação de fármaco pode ser controlada através das propriedades de superfície e tamanho dos poros (QU *et al*, 2006; QU *et al*, 2006). A taxa de liberação do fármaco diminuiu com o tamanho de poros da matriz e com a modificação da superfície dos poros.

Alteração química permite um controle sobre as propriedades de superfície e tamanho de poros dos materiais mesoporosos (STEIN *et al*, 2000). É constatado que a funcionalização geralmente afeta a adsorção e a liberação do fármaco (QU *et al*, 2006).

A Troxerrutina (Trox) é um bioflavonóide natural extraído do *Aesculum hippocastanum*, pode ser quimicamente descrita como um (7, 3', 4' – tris (O – (2 – hidroxietil)) rutina, com massa molar de 746,68 g mol<sup>-1</sup>. Apresenta-se como um composto relativamente polar e sua estrutura molecular é apresentada na Figura 11. É conhecido como um fármaco com efeito antioxidante, de modo que um tratamento com este flavonóide aumenta a cicatrização de defeitos endoteliais capilares (GRYGLEWSKI, 1988; BOISSEAU *et al*, 1995). O fármaco Troxerrutina foi utilizado nos ensaios de liberação deste trabalho.

Figura 11. Estrutura química da Troxerrutina



Fonte: ADAM *et al* (2005).

### 3 OBJETIVOS

#### 3.1 Objetivo geral

Sintetizar o material SBA-16 a partir de seu respectivo agente direcionador e posteriormente fazer a sua funcionalização, através de grupos amino no material via co-condensação, para aplicação na liberação da Troxerrutina.

#### 3.2 Objetivos específicos

- Preparar e caracterizar a sílica SBA-16 e realizar a funcionalização com (3-aminopropil)trimetóxisilano (APTMS) por co-condensação;
- Caracterizar os materiais sintetizados por técnicas de análise, tais como: Espalhamento de raios-x a baixo ângulo (SAXS), Espectroscopia de Absorção na Região do Infravermelho (FT-IR), Termogravimetria (TGA), Adsorção e dessorção de N<sub>2</sub> (BET), Ressonância Magnética Nuclear de <sup>13</sup>C e <sup>29</sup>Si (RMN) e Análise Elementar;
- Avaliar o material produzido como suporte para a liberação do fármaco Troxerrutina.

## 4 PROCEDIMENTO EXPERIMENTAL

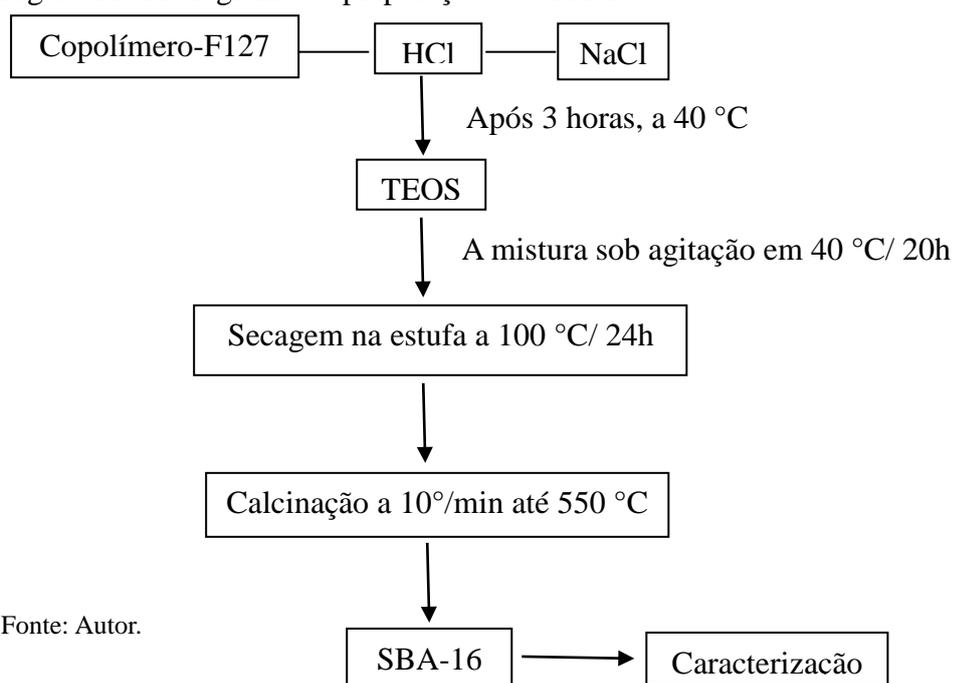
### 4.1 Reagentes e solventes

Foi usado o surfactante Pluronic F127, como agente direcionador de estrutura, o TEOS (Tetraetóxisilano), como fonte de sílica, e o (3-aminopropil)trimetoxisilano (APTMS) o organoalcoxissilano para o processo de funcionalização. Todos esses reagentes foram obtidos da Aldrich Company Ltda. Já o cloreto de sódio (NaCl), o ácido clorídrico 37% (HCl), foram obtidos da Vetec.

### 4.2 Síntese de SBA-16

A mistura de 3,525 g de Cloreto de sódio (NaCl), 1,0 g de surfactante Pluronic F127 e 40,0 mL de HCl 0,5 mol.L<sup>-1</sup> foi colocada em um frasco de polipropileno e em seguida colocou-se em um banho estabilizado a temperatura de 40 °C, sob agitação. Após três horas adicionou-se à solução 4,2 g de TEOS (Tetraetoxisilano). Depois de 20 horas retirou-se a solução e em seguida colocou-se em autoclave, na estufa a 100 °C por 24 horas. Após esse tempo, lavou-se a solução com água destilada, filtrou-se e novamente colocou-se na estufa para secagem. A sílica obtida foi calcinada a uma taxa de aquecimento de 10 °C/minuto até 550 °C e foi mantido a esta temperatura por 5 horas. A Figura 12 mostra o fluxograma de preparação da sílica SBA-16 (GRUDZIEN *et al*, 2006).

Figura 12. Fluxograma da preparação de SBA-16

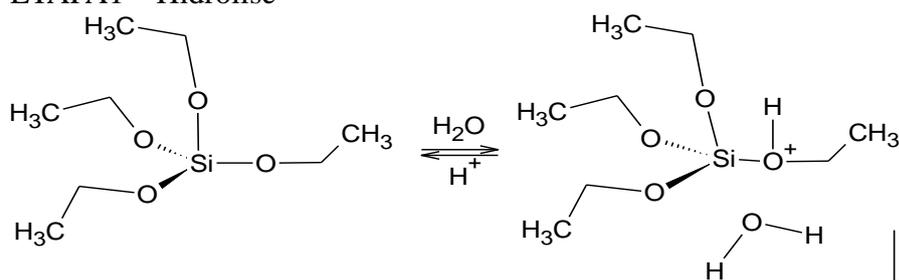


### 4.3 Síntese de SBA-16 amino funcionalizada

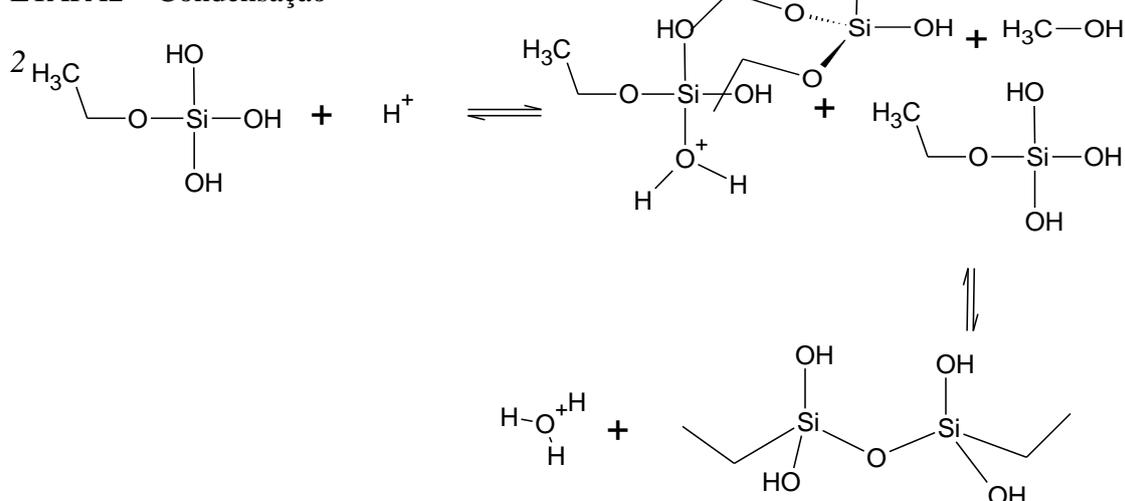
0,83 g de Pluronic F127 e 4,15 g de Cloreto de potássio (KCl) foram solubilizados em 50 mL de solução aquosa de ácido clorídrico  $2 \text{ mol.L}^{-1}$  à temperatura de  $40 \text{ }^\circ\text{C}$  e submetido a agitação magnética até a solução se homogeneizar. Em seguida, acrescentou-se 2,76 g de TEOS (Tetraetoxisilano), ainda sob agitação, esperou-se três horas e acrescentou-se 0,6 g de (3-aminopropil) trimetoxisilano. Após a agitação à mesma temperatura por 24 horas, a mistura foi transferida para um frasco de polipropileno e aquecida a  $90 \text{ }^\circ\text{C}$  por 24 horas, na estufa. O produto obtido foi então filtrado, lavado várias vezes com água destilada. A remoção do surfactante foi feita por extração sob sistema de refluxo, com 200 mL de etanol, 4 mL de HCL e 1 g de SBA 16-aminofuncionalizada a  $70 \text{ }^\circ\text{C}$ . As reações envolvidas nesse processo estão representadas nas Figuras 13 e 14 e o fluxograma da preparação da sílica SBA-16-NH<sub>2</sub> é mostrado na Figura 15.

Figura 13. Mecanismos para as reações de catálise ácida

#### ETAPA1 – Hidrólise



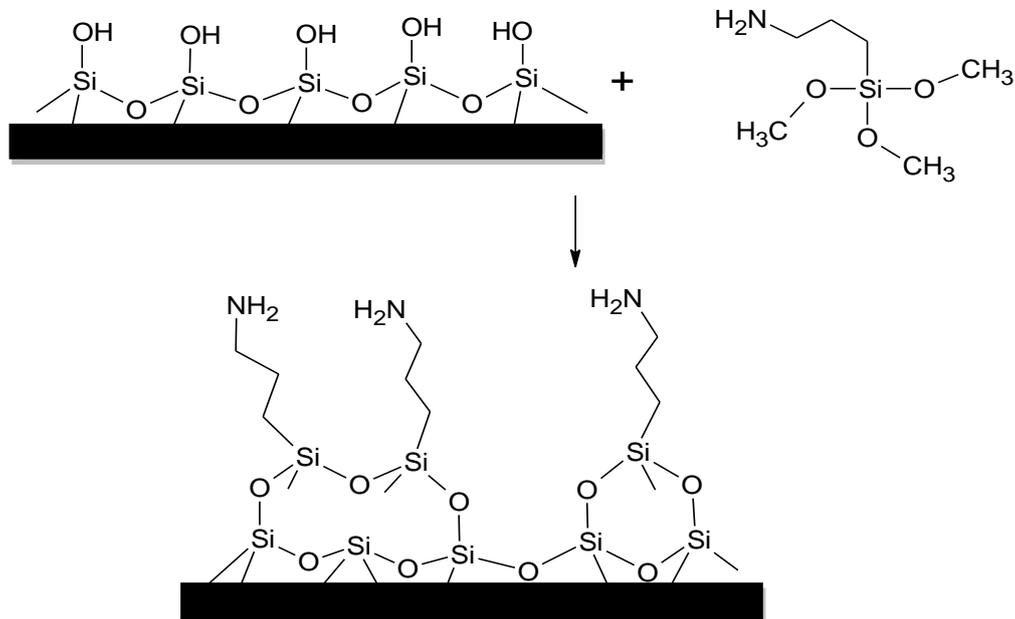
#### ETAPA2 – Condensação



Fonte: UCHÔA (2011)

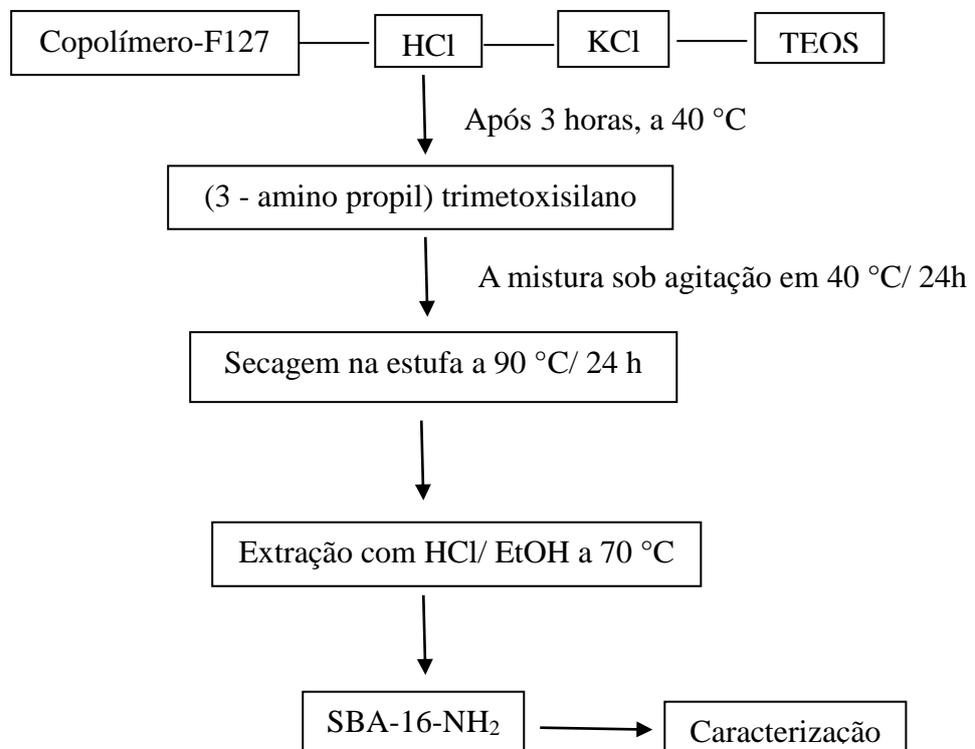
Figura 14. Mecanismo para a reação de co-condensação; formação de SBA 16 - NH<sub>2</sub>

ETAPA 3 – Co-condensação



Fonte: UCHÔA (2011).

Figura 15. Fluxograma da preparação de SBA-16-NH<sub>2</sub>



Fonte: Autor.

## **4.4 Ensaio de liberação**

### ***4.4.1 Preparação dos comprimidos***

O SBA-16 pulverizado foi mantido em contato com uma solução aquosa de Troxerrutina na concentração de 10 mg/mL sob agitação por 72 horas.

Foram preparados comprimidos de troxerrutina, formulações SBA – 16 e SBA – 16 NH<sub>2</sub>, com peso médio de 100 mg, utilizando uma máquina de comprimir rotatória semi-automática (Lawes, modelo W216), com punção de 8 mm de diâmetro. Para a compressão, foi aplicada a força máxima aceita pela formulação.

### ***4.4.2 Caracterização dos Comprimidos***

#### ***4.4.2.1 Determinação do peso médio***

Para a determinação do peso médio dos comprimidos matriciais, foram individualmente pesados 10 comprimidos. A faixa de tolerância preconizada pela Farmacopéia Brasileira (2010) é de 3% (peso inferior a 250 mg).

#### ***4.4.2.2 Determinação da altura, diâmetro e dureza***

Foram retiradas amostras para determinação da altura e diâmetro (n = 10), utilizando um paquímetro digital (Starrett, modelo 727), no Departamento de Farmacologia da Universidade Federal do Ceará. A dureza (n = 3) foi ajustada durante a produção dos comprimidos a partir de uma faixa de variação previamente determinada (70 – 90 N), acima do valor mínimo permitido de 30 N pela Farmacopeia Brasileira (2010), utilizando um durômetro para a análise (Nova Ética, Modelo 298).

### ***4.4.3 Perfil de dissolução***

O ensaio de dissolução foi realizado em pH 1,2, pH 4,6 e pH 6,8 a  $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$ , sob condições sink, durante 6 horas, utilizando dissolutor (Erweka, modelo DT 800), com aparato II (pá), velocidade de agitação de 50 rpm e volume do meio de dissolução de 250 mL. A metodologia foi adaptada a partir do método descrito pela USP (2007) para cápsulas de liberação prolongada de teofilina (teste 3). Foram retiradas alíquotas de 5 mL do meio de dissolução em tempos previamente determinados (15, 30, 60, 120, 180, 240, 300 e 360 minutos). As amostras foram diluídas em água destilada e as leituras foram realizadas em espectrofotômetro (Genesys, modelo 10 UV) em 348nm. O ensaio foi realizado em triplicata.

## **4.5 Instrumental**

### ***4.5.1 Espectroscopia de Absorção na Região do Infravermelho (FT-IR)***

Os espectros vibracionais dos materiais mesoporosos foram obtidos em espectrômetro da SHIMADZU FTIR 8300 na região de 4000 a 400  $\text{cm}^{-1}$ , utilizando pastilhas de brometo de potássio.

### ***4.5.2 Termogravimetria (TGA)***

As curvas termogravimétricas das amostras foram obtidas em um equipamento modelo SHIMADZU TGA-60, utilizando massa entre 2 mg a 5 mg, nas atmosferas tanto de ar sintético como nitrogênio. Durante o procedimento a amostra foi aquecida em uma rampa constante de temperatura, em torno de 10  $^{\circ}\text{C}/\text{min}$ , na faixa de temperatura de 25 $^{\circ}$  a 1000  $^{\circ}\text{C}$ .

### ***4.5.3 Adsorção-dessorção de $\text{N}_2$***

As características dos poros das amostras foram analisadas usando um equipamento de modelo Autosorb da empresa Quantachome, com degaseificação de 24 horas a 150  $^{\circ}\text{C}$ , utilizando gás nitrogênio a 77 K. Os dados de volume adsorvido e desorvido em várias pressões relativas foram utilizados para gerar informações sobre a área superficial, volume de poros, distribuição e tamanho médio de poros. As áreas superficiais foram determinadas usando-se a teoria das isotermas de adsorção de nitrogênio de Brunauer, Emmett e Teller (BET) (BRUNAUER et al, 1938; WALTON, 2007). As análises do tamanho de poros e volume total de poros foram obtidas pelo método Barret, Joyner e Halenda (BJH).

### ***4.5.4 Ressonância Magnética Nuclear no estado sólido de $^{13}\text{C}$ e $^{29}\text{Si}$***

Os espectros de ressonância magnética nuclear de  $^{13}\text{C}$  e  $^{29}\text{Si}$  no estado sólido para todas as amostras sintetizadas foram obtidos em um espectrômetro Bruker AVANCE III 400 MHz, na Universidade de Manchester - UK, operando com uma frequência 79 KHz para  $^{29}\text{Si}$  e 100 KHz para  $^{13}\text{C}$  usando um rotor de zircônio de 4 mm com rotação de 10 KHz.

### ***4.5.5 Espalhamento de raios-X em baixo ângulo (SAXS)***

As análises das amostras SBA-16 e SBA-16-NH<sub>2</sub>, foram realizadas em um difratômetro Anton Paar SAXSess mc2, no Laboratório Íberico de Nanotecnologia - INL, Braga- Portugal, o qual é composto por carregador automático e porta-amostras giratório. As

medidas foram realizadas com o aparelho operando a uma voltagem de 45 kV e uma corrente de 40 mA.

#### ***4.5.6 Análise Elementar***

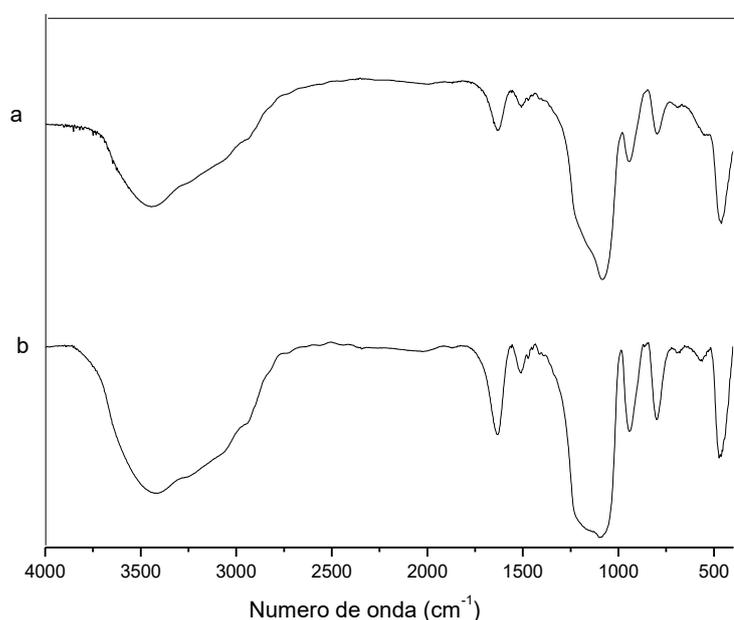
Foi utilizado um analisador elementar Perkin- Elmer Modelo 2400, com massas de amostras de ordem de 20 mg.

## 5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

### 5.1 Espectroscopia de Absorção na Região do Infravermelho (FT-IR)

Os espectros referentes à sílica SBA-16 e SBA-16-NH<sub>2</sub> apresenta bandas típicas dos grupos presentes tanto na rede polimérica, quanto na superfície, conforme é mostrado na Figura 16.

Figura 16. Espectros de Absorção na Região do Infravermelho para a sílica SBA-16 (a) e SBA-16-NH<sub>2</sub> (b)



A banda larga entre 3200 a 3700 cm<sup>-1</sup> é comumente atribuída às tensões simétricas e assimétricas das ligações da água adsorvida à superfície do óxido através de ligações hidrogênio e as vibrações OH nos diferentes grupos silanóis (Si-OH). A banda em 1650 cm<sup>-1</sup> está associada à deformação H-O-H da água adsorvida, confirmando a sua presença. As bandas em torno de 800 a 1250 cm<sup>-1</sup> estão associadas com a formação da rede de sílica condensada e às tensões assimétricas de Si-O-Si na estrutura. Grupos Si-OH mostram uma a aproximadamente 970 cm<sup>-1</sup>, relacionada à sílica não condensada devido à hidrólise parcial. Além disso, o aparecimento da banda em 797 cm<sup>-1</sup> está associado à vibração de estiramento Si-O (AZIZI *et al.*, 2015).

O espectro de infravermelho do material modificado não somente exhibe bandas de absorção similares correspondentes à estrutura de sílica, mas também picos em regiões características originadas a partir do agente funcionalizante. É possível perceber, pela Figura 17 (b) que houve uma incorporação dos grupos funcionais orgânicos.

As bandas devidas ao estiramento simétrico de N–H são largas, ocorrendo em torno de  $3345\text{ cm}^{-1}$  para aminas livres e  $3300\text{ cm}^{-1}$  para grupos amino terminais, respectivamente, sendo estas sobrepostas pelos grupos silanóis (BORDOLOI *et al*, 2008). As bandas dos grupos amino não apresentam grande intensidade e acabam por ficar obstruídas por aquelas dos grupos hidroxila, fortemente intensas. Observa-se ainda uma redução na intensidade da banda de absorção do grupo OH (ligado) em torno de  $3400\text{ cm}^{-1}$ , isso pode está relacionado com o aumento da temperatura em que as amostras foram submetidas durante o processo de síntese. A presença de uma banda de deformação de grupo N – H por volta de  $694\text{ cm}^{-1}$  é observada. Em torno de  $1200 - 1000\text{ cm}^{-1}$  é normalmente observado uma banda de absorção devido ao estiramento C – N. Entretanto, essa banda não pode ter uma boa resolução devido à superposição com a absorção dos estiramentos Si – O – Si ( $1130 - 1000\text{ cm}^{-1}$ ) e Si – CH<sub>2</sub> – R ( $1250 - 1200\text{ cm}^{-1}$ ) (SILVERTEIN *et al*, 1994; WANG *et al*, 2005).

Tabela 1. Atribuições das bandas para as sílicas SBA-16 e SBA-16-NH<sub>2</sub>

Número de onda (cm <sup>-1</sup> )	Atribuições
694	Vibração N-H
797	Vibração Si-O
800- 1250	<sup>v</sup> assimétrico Si-O-Si
970	<sup>v</sup> Si-OH
1000-1200	<sup>v</sup> C-N
1471	<sup>v</sup> assimétrico CH
1650	O-H
2930-2980	<sup>v</sup> simétrico CH (CH <sub>2</sub> e CH <sub>3</sub> )
3200-3700	OH ou Si-OH

Fonte: Autor.

A Figura 17 mostra o espectro do fármaco Troxerrutina, fármaco utilizado para o teste de adsorção com a sílica SBA-16. No espectro observam-se as principais bandas relativas aos grupos funcionais presentes na molécula. Há uma banda larga na região de  $3400\text{ cm}^{-1}$  referente à banda de estiramento da ligação O-H, compostos como a Troxerrutina que contém grupos hidroxila apresenta a banda larga devido à associação inter- e intramolecular como consequência da deformação de ligações hidrogênio. A banda de  $2930\text{ cm}^{-1}$  está associada ao estiramento assimétrico da ligação C-H. Em torno de  $1650\text{ cm}^{-1}$  refere-se ao estiramento C=O, além das bandas na região de  $1450$  a  $1600\text{ cm}^{-1}$  são relativas ao estiramento

C=C das estruturas aromáticas. De 1050 a 1320  $\text{cm}^{-1}$  apresenta vibrações dos estiramentos simétricos e assimétricos C-O-C. Nas regiões de 700 a 840  $\text{cm}^{-1}$  há bandas referentes a aromáticos substituídos existentes na molécula da Troxerrutina (SILVA, 2010; SILVERTEIN *et al*, 1994). A Tabela 2 mostra os valores referentes às atribuições das bandas do espectro de infravermelho do fármaco Troxerrutina.

Figura 17. Espectro de Absorção na Região do Infravermelho para amostra de Troxerrutina

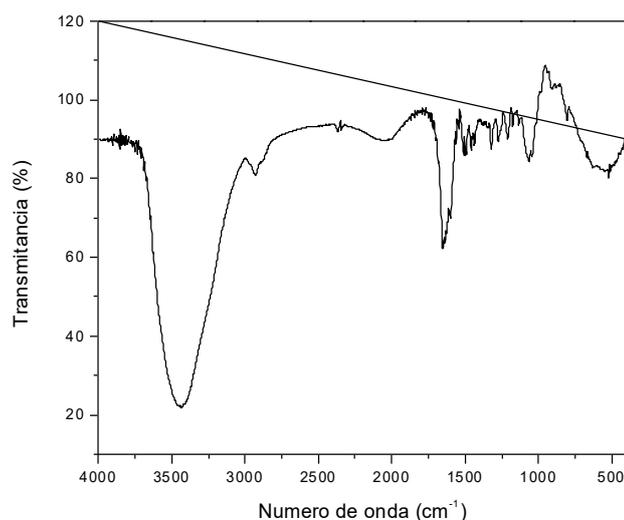


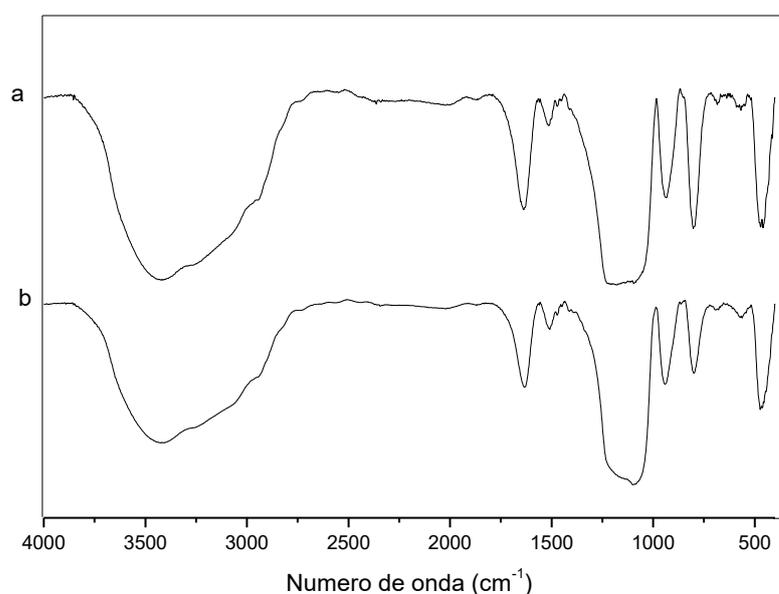
Tabela 2. Atribuições das bandas do fármaco Troxerrutina (BORDOLOI *et al*, 2008)

Número de onda ( $\text{cm}^{-1}$ )	Atribuições
840	Aromáticos substituídos
1050	$\nu$ assimétrico C-O-C
1201	$\nu$ assimétrico C-O-C
1262	$\nu$ assimétrico C-O-C
1320	$\nu$ simétrico C-O-C
1450	C=C aromático
1600	Estrutura aromática
1650	C=O
2930	$\nu$ simétrico CH
3400	OH

A Figura 18 (a e b) mostra os espectros de infravermelho das sílicas SBA-16 e SBA-16-NH<sub>2</sub> com Troxerrutina adsorvida.

Os espectros apresentam uma banda larga em torno de 3500 cm<sup>-1</sup> relativa ao estiramento O-H presente tanto na estrutura da sílica como da Troxerrutina. Apresentam também a banda na região de 1600 cm<sup>-1</sup> referente ao estiramento C=O existente na Troxerrutina. Na região em torno de 1050 a 1250 cm<sup>-1</sup> há uma banda intensa referente a aromáticos. Além do aparecimento de uma banda fraca em 950 cm<sup>-1</sup> evidenciando a vibração do estiramento Si-O-Si, e em 797 cm<sup>-1</sup> a banda está associada à vibração de estiramento Si-O (SILVERTEIN *et al*, 1994).

Figura 18. Espectros de Absorção na Região do Infravermelho para a sílica SBA-16(a) e SBA-16-NH<sub>2</sub> (b) ambos com a Troxerrutina adsorvida



## 5.2 Termogravimetria (TG)

As curvas de TG/DTG que se refere à sílica SBA-16 com o surfactante (Figura 19), evidenciaram três etapas principais de perda de massa. A primeira ocorreu entre 0-100 (°C) como consequência a dessorção de água fisicamente adsorvida (9,0% de massa). A segunda etapa corresponde à decomposição do surfactante (34,0% de massa) na faixa de temperatura entre 250-600 (°C). Na terceira etapa, a porcentagem de massa restante (55,0%) é referente ao resíduo de sílica (COSENTINO, 2012).

A curva para amostra de SBA-16 sem o surfactante (Figura 20) mostra o evento da perda de água (21,0% de perda de massa) e indica que a calcinação removeu completamente o surfactante porque não se observa evento na faixa de 250-600 (°C), relativo

à decomposição do copolímero, como mostrado na Figura anterior. O material é estável, pois segundo a análise mostra-se uma quantidade considerável de resíduo (79,0% de perda de massa).

Figura 19. Curva termogravimétrica da amostra de SBA-16 com o surfactante

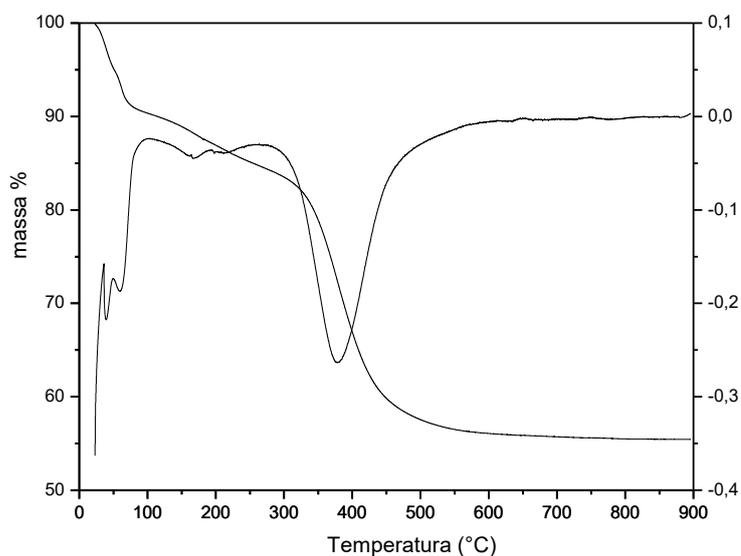
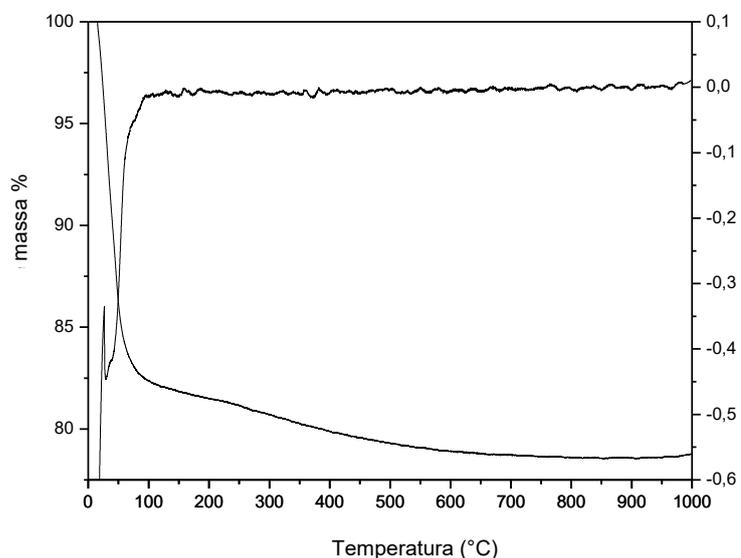


Figura 20. Curva termogravimétrica da amostra SBA-16 sem surfactante



A Figura 21 refere-se à curva termogravimétrica para a amostra de SBA-16-NH<sub>2</sub> sem o surfactante. Na faixa de temperatura de 0-100 °C encontra-se o primeiro evento, em torno de 23,0 % de perda de massa, relativo à saída de água da superfície e de sítios internos a estrutura. Entre 110 a 300 °C evidencia-se o segundo evento com perda de massa de 8,0%, referente á decomposição dos grupos aminopropil incorporados na rede da sílica (SBA-NH<sub>2</sub>). Na faixa em torno de 300 a 550 °C nota-se um evento referente à perda de surfactante, sendo

que o surfactante foi extraído da amostra, isso evidencia que o processo de extração por solvente não é totalmente eficiente. Depois de 600 °C, não foi observado nenhum evento térmico e o resíduo foi de 57,0% de perda de massa indicando que as amostras são estáveis nessa faixa de temperatura. A Tabela 3 mostra os resultados dos eventos de perda de massa de massa para as amostras de sílicas.

Figura 21. Curva Termogravimétrica para SBA-16-NH<sub>2</sub>

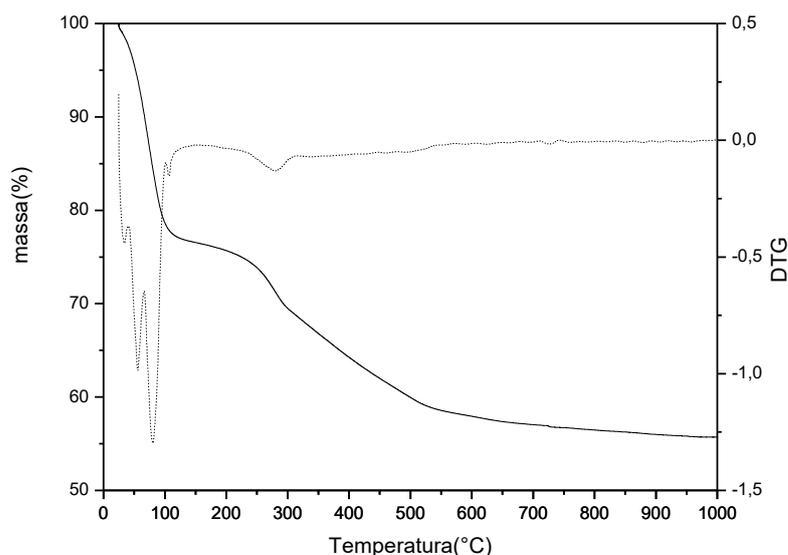


Tabela 3. Resultados de TG para as amostras de sílica

Amostra	TG	
	Intervalo de Temp. (°C)	Massa (%)
<b>SBA-16</b>	0-100	9,0
	250-600	34,0
	600-900	55,0
<b>SBA-16-C</b>	0-100	21,0
	100-1000	79,0
<b>SBA-16-NH<sub>2</sub>-E</b>	0-100	23,0
	110-300	8,0
	600-1000	57,0

Fonte: Autor.

### 5.3 Espalhamento de Raios-X a Baixo Ângulo- SAXS (Small Angle X-Rays Scattering )

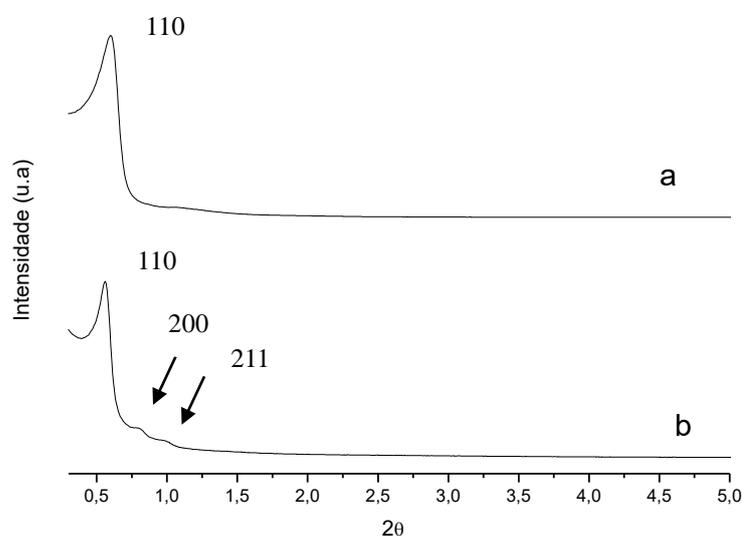
Os materiais mesoporosos apresentam um pico intenso na região de baixos ângulos, como padrão de difração de raios-X, e está relacionado a uma inflexão do plano e apresentam também outros picos menos intensos em ângulos maiores relacionados às demais reflexões dos planos que caracterizam o tipo de material mesoporoso.

Considerando que o arranjo dos átomos nos materiais mesoporosos não é cristalino, o único elemento de ordem estrutural é a disposição periódica dos canais paralelos a que as reflexões observadas no difratograma são atribuídas (FENELONOV *et al*, 1999). Esta técnica aplicada a materiais mesoporosos fornece as dimensões médias da unidade de repetição da estrutura.

Os óxidos mesoporosos de silício apresentam padrões de difração característicos à interação com a radiação X. Para as amostras SBA-16 e SBA-16-NH<sub>2</sub> estruturadas pelo Pluronic F127 a extensão da periodicidade de sua estrutura ordenada a qual dá origem ao arranjo de poros é inversamente proporcional a faixa de vetores de onda referente ao plano d110. Isto quer dizer que, no caso deste grupo de amostras, maiores valores para o tamanho de diâmetro médio de poros provocam o deslocamento do referido plano a uma região mais baixa (WANG *et al*, 2005).

A Figura 22 mostra os padrões de SAXS obtidos para as amostras de SBA-16 e SBA-16-NH<sub>2</sub> onde se pode observar que houve um bom ordenamento da estrutura de poros da amostra SBA-16-NH<sub>2</sub>. Os padrões de SAXS para ambos difratogramas exibem um pico de reflexão intenso e bem resolvido no plano (110), e o difratograma (Figura 23. (b)) para a amostra funcionalizada e exibe também dois picos menos resolvidos referentes aos planos (200) e (211). Dando indício assim de que houve a formação da mesofase de estrutura tridimensional cúbica, característico desses materiais (ZHAO *et al*, 1998).

Figura 22. Difratogramas de raios-x para a amostra de SBA-16 (a) e SBA-16-NH<sub>2</sub>

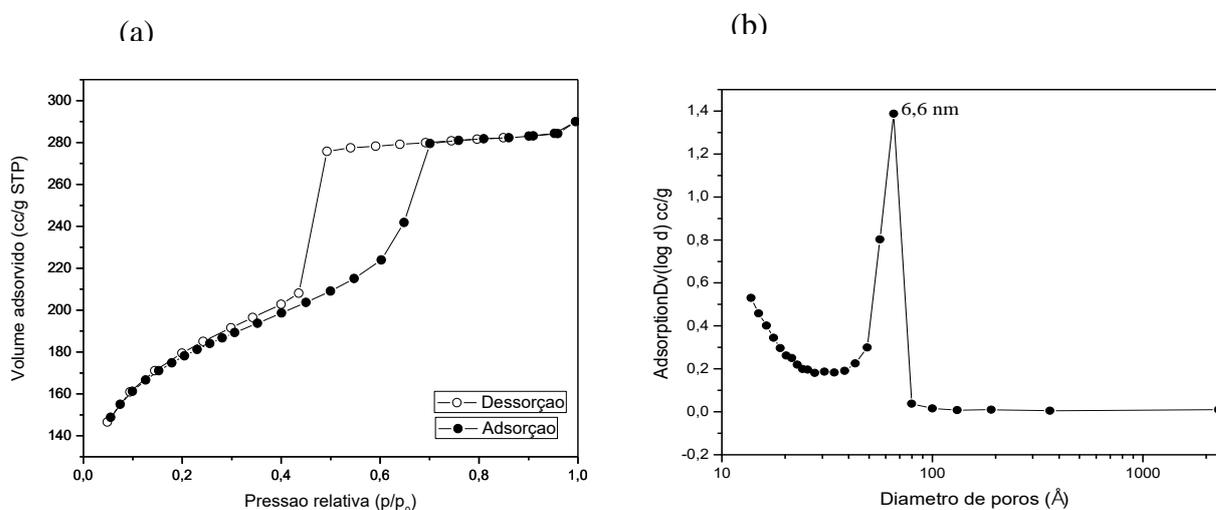


## 5.4 Adsorção-dessorção de N<sub>2</sub>

A Figura 23 (a) ilustra a isoterma de adsorção e dessorção de N<sub>2</sub> da sílica SBA-16, onde exibe uma isoterma do tipo IV, característica de materiais mesoporosos de acordo com a classificação BET (BRANAUER, EMMETT e TELLER) e exibe histerese do tipo HIII, de acordo com a classificação IUPAC, sendo a ocorrência de histerese função do formato do poro. O material apresenta área superficial de 575 m<sup>2</sup>/g, volume total de poros de 0,45 cm<sup>3</sup>, na pressão relativa de 0,959 (p/p<sub>0</sub>) (AZIZI *et al*, 2015).

A Figura 23 (b) mostra o gráfico de distribuição de tamanho de poros, um parâmetro muito importante para o estudo da estrutura porosa, a partir dos resultados de adsorção e aplicando o método de BJH (BARRET, JOYNER E HALENDA), observa-se uma distribuição de tamanho de poros estreita e centrada em um valor de diâmetro de poros de 6,6 nm (COSENTINO, 2012).

Figura 23. (a) isoterma de adsorção e dessorção de N<sub>2</sub> para SBA-16 e (b) distribuição de tamanho de poros para SBA-16

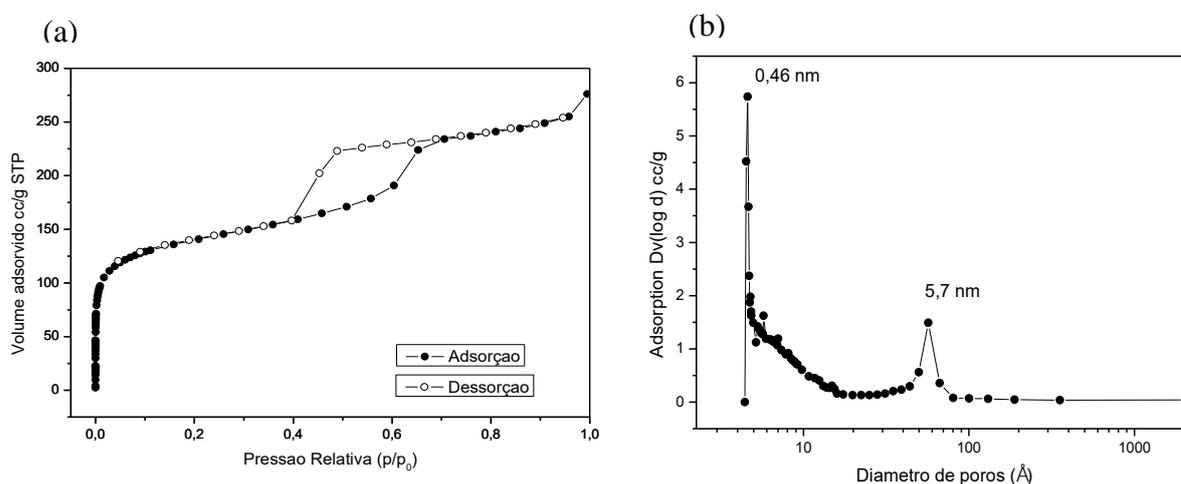


Na isoterma da Figura 24 (a), relativa à sílica SBA-16 com o fármaco Troxerrutina adsorvido, mostra características semelhantes à isoterma da sílica sozinha mantendo o mesmo tipo de histerese, mas com área superficial de 463 m<sup>2</sup>/g, volume total de poros de 0,395 cm<sup>3</sup>/g, na pressão relativa de 0,958 (p/p<sub>0</sub>).

O gráfico de distribuição de tamanho de poros da Figura 24 (b) mostra dois tipos de porosidade apresentando valores de 0,46 nm e 5,7 nm. O primeiro valor é atribuído a microporos e o segundo a mesoporos, isso se dá devido à inclusão de moléculas do fármaco

Troxerrutina dentro dos poros do material.

Figura 104. (a) isoterma de adsorção e dessorção de N<sub>2</sub> para SBA-16 + Troxerrutina e (b) distribuição de tamanho de poros para SBA-16 + Troxerrutina



## 5.5 Ressonância Magnética Nuclear <sup>13</sup>C e <sup>29</sup>Si (RMN)

As análises RMN de <sup>29</sup>Si nos permite obter a confirmação da imobilização dos grupos orgânicos na superfície da sílica calcinada e se houver a formação da ligação covalente entre o agente sililante e os grupos silanóis dispersos na superfície da sílica.

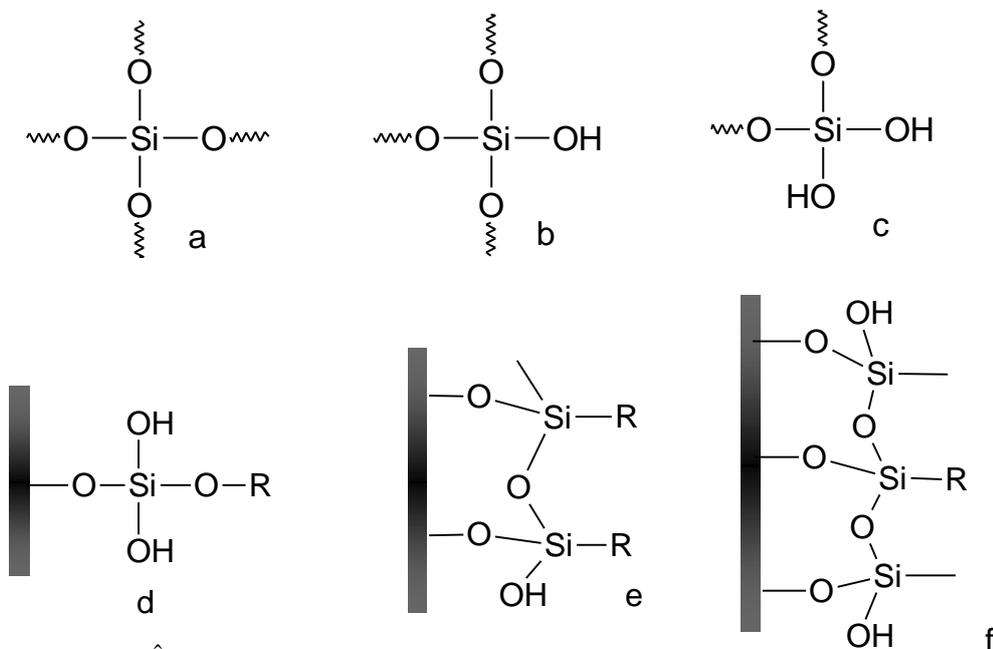
A Figura 25 mostra as espécies do tipo Q<sup>n</sup> (Q<sup>n</sup> = Si(OSi)<sub>n</sub>(OH)<sub>4-n</sub>, n = 2 – 4) e T<sup>m</sup> (T<sup>m</sup> = Rsi(OSi)<sub>m</sub>(OH)<sub>3-m</sub>, m = 1 – 3) geralmente observadas nesses materiais (ALMEIDA *et al*, 2012; LIANG *et al*, 2009; GASLAIN *et al*, 2009).

As espécies Q são as que o silício pode apresentar na estrutura da sílica sem conter qualquer grupo orgânico. Quando ocorre a imobilização de um silano na matriz da sílica verifica-se o aparecimento de espécies T no espectro de RMN que ilustram como este silano foi covalentemente ligado (Figura 25. (d), (e), (f)). Os espectros de <sup>29</sup>Si MAS NMR para as amostras de sílica SBA-16 e SBA-16-NH<sub>2</sub>, são mostrados na Figura 26.

Os espectros mostram dois picos de ressonância distintos para todas as amostras correspondentes às espécies Q<sup>4</sup> em δ = -110 ppm, Q<sup>3</sup> em δ = -100 ppm e Q<sup>2</sup> em δ = -91 ppm. Os sinais Q<sup>4</sup> e Q<sup>3</sup>, como unidades principais, indicaram que o material foi formado essencialmente por unidades de sílica totalmente condensadas (DEY *et al*, 2008). No entanto, nos espectros referentes à amostra SBA-16-NH<sub>2</sub> (Figura 26 (b)), mostra além dos sinais do tipo Q, apareceram dois outros sinais referentes aos deslocamentos -67 ppm e -57 ppm que

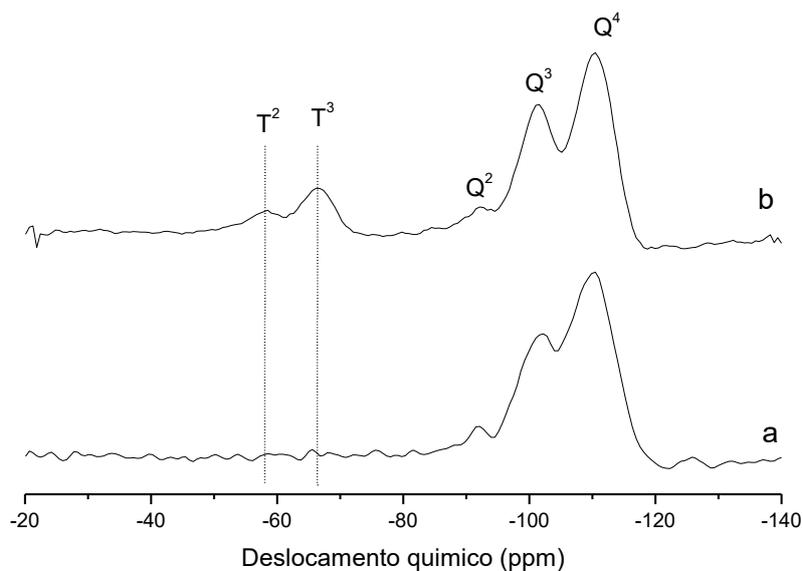
são atribuídos aos sítios  $T^3$  e  $T^2$ , respectivamente. O aparecimento de picos  $T^m$  confirma que uma porção do organosilano foi incorporada como parte da estrutura da rede de sílica (LIANG *et al*, 2009; PÉREZ-QUINTANILLA *et al*, 2006; DÁNA, 2011).

Figura 25. Espécies de silício presentes nas estruturas dos compostos sendo a)  $Q^4$ , b)  $Q^3$ , c)  $Q^2$ , d)  $T^1$ , e)  $T^2$  e f)  $T^3$



Fonte: UCHÔA (2011).

Figura 26. Espectro de RMN de  $^{29}\text{Si}$  das sílicas (a) SBA-16 e (b) SBA-16-NH<sub>2</sub>



A Figura 28 referente aos espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  no estado sólido para a sílica SBA-16-NH<sub>2</sub> mostra a imobilização de grupos pendentes na estrutura inorgânica do material

preparado. O espectro mostra claramente a presença de três picos distintos nos deslocamentos 9, 21, e 43 ppm, respectivamente ( LIANG et al, 2009; DALVIN, 2011; FELICZAK-GUZIŁ et al, 2016). Esses picos são atribuídos aos diferentes ambientes do carbono no organosilano os quais foram denotados como C1, C2 e C3 (Figuras 27 e 28) mostrando a incorporação do grupo funcional amino.

Figura 27. Estrutura do (3-aminopropil)trimetóxisilano (APTMS)

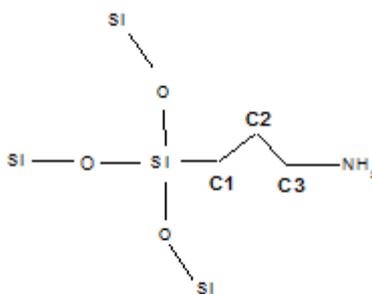
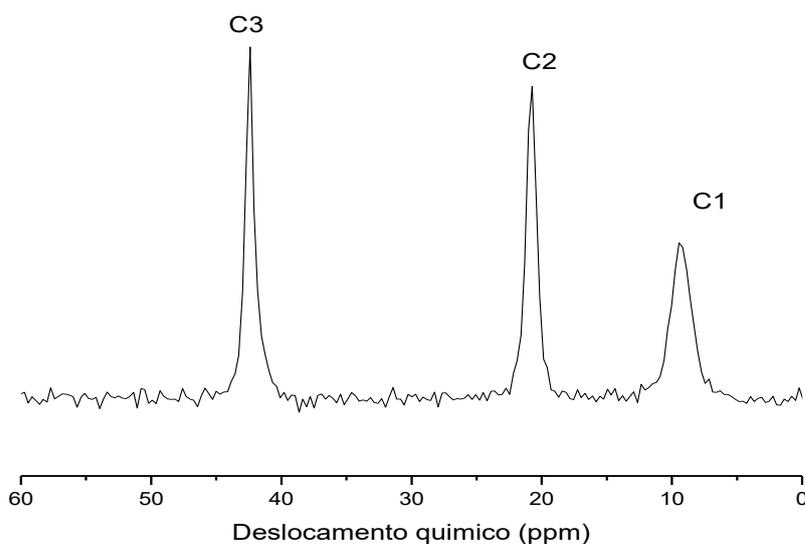


Figura 118. Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  para sílica SBA-16-NH<sub>2</sub>



## 5.6 Análise Elementar

A análise elementar é sempre útil no aspecto de estimar ou calcular as estruturas em questão. Os percentuais de carbono e nitrogênio permitem o cálculo e a comparação das estruturas previstas de acordo com o experimento.

Os dados da Tabela 4 mostram uma correlação com as estruturas dos organosilanos propostas. É interessante observar que os valores para carbono e hidrogênio estão acima do previsto. Isso pode estar relacionado a uma contaminação pelo direcionador mesmo após a

extração, ou ainda pelo confinamento de moléculas de álcool na estrutura causando também um aumento no percentual de carbono e hidrogênio.

Tabela 4. Porcentagens de carbono (C), nitrogênio (N) e hidrogênio (H) obtidas por análise elementar para a amostra de sílica SBA-16-NH<sub>2</sub>

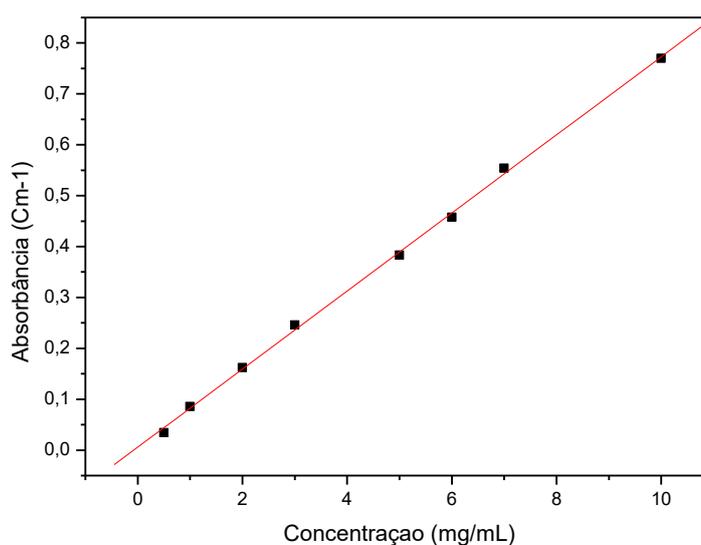
<i>Amostras</i>	<i>%N</i>	<i>%C</i>	<i>%H</i>	<i>Q<sub>N</sub> (mmol/g)</i>	<i>C/N</i>
SBA-16-NH <sub>2</sub>	2,06	6,55	2,68	85,00	3,18

Fonte: Autor.

### 5.7 Liberação Controlada da Troxerrutina

A Figura 29 mostra a curva de calibração da Troxerrutina que foi utilizada no estudo de liberação pelas matrizes.

Figura 29. Curva de calibração da Troxerrutina



#### 5.7.1 Determinação da altura, diâmetro e dureza

A Tabela 5 mostra os parâmetros de determinação da altura, diâmetro e dureza nos quais os comprimidos foram formulados.

Tabela 5. Parâmetros de formulação dos comprimidos SBA-16 com Troxerrutina e SBA-16- NH<sub>2</sub> com Troxerrutina

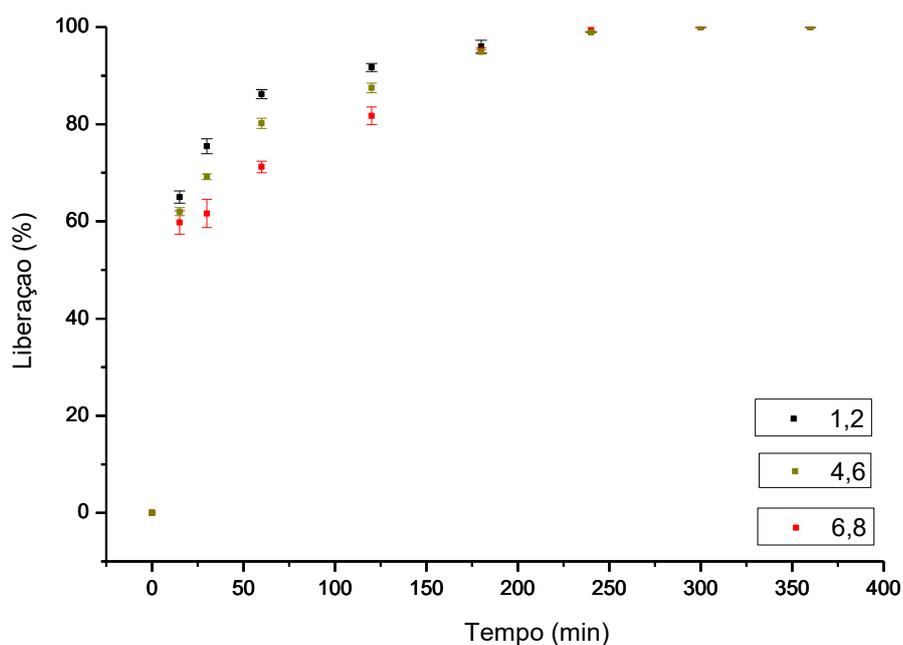
Caracterização dos comprimidos	Formulação1 (SBA – 16)	Formulação 2 (SBA -16-NH <sub>2</sub> )
Peso (g)	0.106 ±0.003	0.101±0.004
Dureza(N)	70±13.3	72.7±12.4
Diâmetro (cm)	0.807±0.001	0.805±0.000
Espessura(cm)	0.111 ± 0.003	0.120 ± 0.005

Fonte: Autor.

### 5.7.2 Liberação da Troxerrutina pelas matrizes mesoporosas

A cinética de liberação foi estudada em função do tempo para as amostras SBA-16 e SBA-16-NH<sub>2</sub> e os seus perfis de liberação são apresentados nas Figuras 30 e 31. Ambas foram analisadas nos pHs 1,2, 4,6 e 6,8, comparando-os a liberação em meio ácido foi mais rápida e a porcentagem de fármaco liberado foi maior para ambas as matrizes. Essas matrizes apresentam taxa de liberação diferente referente à quantidade de fármaco adsorvido na superfície do material, seguida de uma taxa constante, para as horas subsequentes. Os diferentes tipos de liberação podem estar relacionados à interação entre o fármaco e o material mesoporoso por meio de ligações hidrogênio, devido à afinidade dos grupos funcionais das moléculas de Troxerrutina e grupos silanóis presentes nas paredes das sílicas.

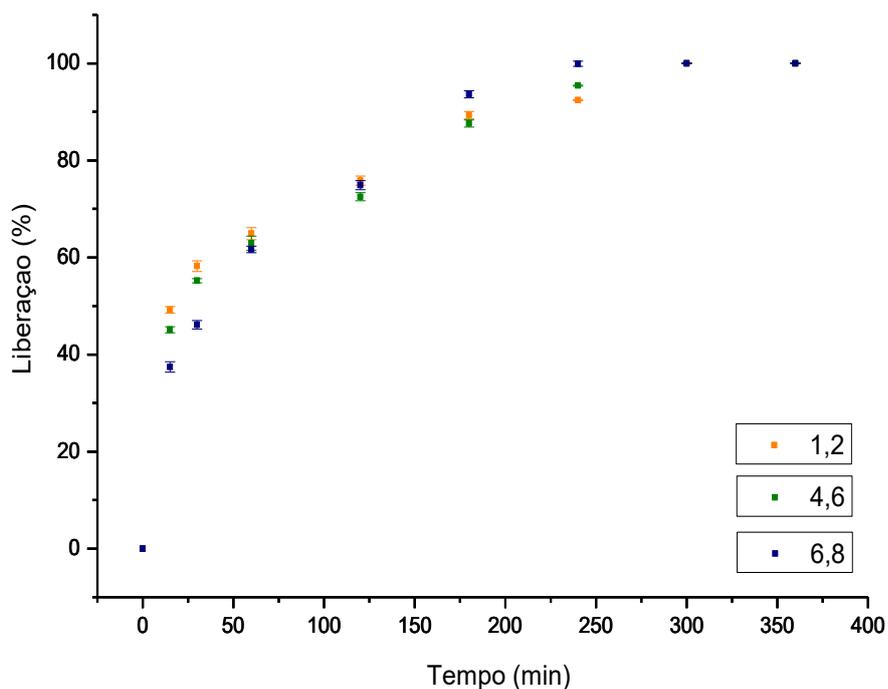
Figura 30. Perfil de liberação do fármaco Troxerrutina para matriz SBA-16 nos diferentes pH: 1,2; 4,6 e 6,8



Comparando os perfis de liberação apresentados nas Figuras 30 e 31, mostram que o fármaco Troxerrutina foi liberado mais rapidamente na matriz mesoporosa SBA-16 em todos os pH, o gráfico de liberação (Figura 30) dessa matriz mostra que o material liberou cerca de 60% do fármaco na primeira hora e ainda continua liberando fármaco por algum tempo. Por sua vez, o perfil de liberação do fármaco mostrado na Figura 31 mostra uma quantidade de fármaco liberado bem menor em comparação ao sistema com SBA-16. Isso indica que a funcionalização da sílica melhora a taxa de liberação em comparação com o material não funcionalizado. A quantidade de fármaco liberado depende das propriedades

texturais, isto é, a áreas superficiais. A modificação da estrutura da parede do material SBA-16 provoca um aumento no tamanho de poros (FELICZAK-GUZIŁ *et al*, 2016). As Tabelas 6 e 7 mostram os valores de porcentagem de liberação de fármaco e seus desvios padrão.

Figura 31. Perfil de liberação do fármaco Troxerrutina para matriz SBA-16-NH<sub>2</sub> nos diferentes pH: 1,2; 4,6 e 6,8



A liberação é governada por um mecanismo que pode ser explicado pelo modelo de Higuchi e fundamentada na primeira lei de Fick (HIGUCHI, 1963), frequentemente utilizado para descrever a velocidade de liberação controlada do fármaco a partir de um sistema matricial (LOPES *et al*, 2005). Esse modelo assume que o fármaco dissolve-se na matriz e difunde-se para fora da mesma. Uma vez presentes na estrutura das sílicas, as moléculas do fármaco Troxerrutina podem ocupar tanto os mesoporos como também os espaços entre os mesoporos. Dessa forma, uma maior taxa de liberação de Troxerrutina para a matriz SBA-16 pode ser atribuída à facilidade de difusão das moléculas de Troxerrutina do que para a matriz SBA-16-NH<sub>2</sub> onde há certa obstrução dos poros devido à funcionalização.

Tabela 6. Valores em porcentagem da liberação e o desvio padrão para SBA-16

<b>pH 1,2</b>		<b>pH 4,6</b>		<b>pH 6,8</b>	
<b>%</b>	<b>Desvio Padrão</b>	<b>%</b>	<b>Desvio Padrão</b>	<b>%</b>	<b>Desvio Padrão</b>
<b>0</b>	0	0	0	0	0
<b>65,00</b>	1,25	62,00	0,82	59,77	2,41
<b>75,50</b>	1,53	69,20	0,57	61,64	2,90
<b>86,20</b>	0,94	80,20	1,06	71,23	1,20
<b>91,70</b>	0,84	87,50	0,97	81,74	1,80
<b>96,00</b>	1,31	94,90	0,35	95,10	0,60
<b>99,00</b>	0,05	98,90	0,05	99,54	0,50
<b>100,00</b>	0,01	100,00	0,01	100,00	0,01
<b>100,00</b>	0,03	100,00	0,01	100,00	0,01

Fonte: Autor.

Tabela 7. Valores em porcentagem da liberação e o desvio padrão para SBA-16-NH<sub>2</sub>

<b>pH 1,2</b>		<b>pH 4,6</b>		<b>pH 6,8</b>	
<b>%</b>	<b>Desvio Padrão</b>	<b>%</b>	<b>Desvio Padrão</b>	<b>%</b>	<b>Desvio Padrão</b>
<b>0</b>	0	0	0	0	0
<b>49,20</b>	0,68	45,10	0,63	37,44	1,08
<b>58,20</b>	1,11	55,20	0,45	46,12	0,87
<b>64,90</b>	1,23	62,90	1,45	61,64	0,67
<b>75,80</b>	0,94	72,50	0,85	74,89	0,94
<b>89,30</b>	0,75	87,60	0,75	93,61	0,72
<b>92,40</b>	0,15	95,40	0,11	99,91	0,54
<b>100,00</b>	0,08	100,00	0,01	100,00	0,008
<b>100,00</b>	0,01	100,00	0,01	100,00	0,005

Fonte: Autor.

## 6 CONCLUSÕES

Neste trabalho foi possível obter a sílica SBA-16 e nessa matriz mesoporosa incluir uma quantidade de grupos orgânicos, como no caso grupos amino, e desta forma alcançar uma maior contagem de sítios reativos e como também adsorver moléculas de maior massa, no caso o fármaco Troxerrutina.

O material funcionalizado com grupamento amino apresentou área superficial elevada, próxima aos valores reportados na literatura. A pré-hidrólise do TEOS antes de adicionar o APTMS teve grande efeito sobre a formação do material mesoporoso SBA16 funcionalizado com APTMS. Nos espectros de RMN  $^{13}\text{C}$  e  $^{29}\text{Si}$  foram observados os picos característicos dos agentes funcionalizantes e na ressonância magnética de silício, além das espécies Q, estiveram presentes as espécies do tipo T que confirmam que o organosilano foi incorporado na estrutura da sílica SBA16.

Os materiais sintetizados apresentaram o sinal característico da reflexão do plano (110) nos difratogramas de Raios X. A co-condensação exige uma relação entre a estrutura e a quantidade de grupos funcionais incorporados na matriz. Entretanto, os materiais apresentaram o aspecto esperado: uma estrutura cúbica em três dimensões e com simetria  $\text{Im}3\text{m}$ .

A cinética de liberação para as matrizes mesoporosas mostrou que a modificação na estrutura da sílica SBA-16 melhora a taxa de liberação, tornando a sílica funcionalizada um dispositivo em ascensão para o maior controle de liberação de fármacos. Os resultados mostraram que compostos farmacologicamente ativos podem ser carregados com grande eficiência dentro das matrizes mesoporosas, principalmente a SBA-16-NH<sub>2</sub>.

A possibilidade de controlar o tempo necessário para uma resposta satisfatória, juntamente com a habilidade de modificar a superfície e a introdução de substâncias nos poros, abriu novas expectativas para a síntese de materiais mesoporosos direcionados às aplicações biomédicas e tecnológicas.

## REFERÊNCIAS

- ADAM, B. S.; PENTZ, R.; SIEGERS, C. P.; STRUBELT, O.; TEGTMEIER, M., Troxerutin protects the isolated perfused rat liver from a possible lipid peroxidation by coumarin, **Phytomedicine**, Lübeck, Germany, v. 12, p. 52, 2005.
- ALMEIDA, R. K. S.; PIRES, C. T. G. V. M. T.; AIROLDI, C., The influence of secondary structure directing agents on the formation of mesoporous SBA-16 silicas, **Chemical Engineering Journal**, Campinas-SP, Brazil, v. 203, p. 36-42, 2012.
- AMGARTEN, D. R. **Determinação de volume específico de poros de sílicas cromatográficas por dessorção de líquidos em excesso**. 2006. Dissertação (Mestrado em Química) – Universidade Estadual de Campinas, Instituto de Química. Campinas-SP, Brazil, 2006.
- ARAKI, L. N. H.; AIROLDI, C., O relevante papel do agente sililante na modificação de superfícies de polímeros. **Química Nova**, Campinas-SP, Brasil, v. 22, n.03, p. 246-253, 1999.
- AZIZI S.N., GHASEMI, S., et al; A new modified electrode based on Ag-doped mesoporous SBA-16 nanoparticles as non-enzymatic sensor for hydrogen peroxide, **Sensors and Actuators B: Chemical**, Babolsar, Iran, v. 216, p. 271-278, 2015.
- BOISSEAU, M. R.; TACCOEN, A.; GARREAU, C.; VERGNES, C.; ROUDAUT, M. F.; GARREAUGOMEZ, B., Fibrinolysis and hemorheology in chronic venous insufficiency: a double blind study of troxerutin efficiency, **The Journal Cardiovascular Surgery**, v. 36, p.369, 1995.
- BORDOLOI, A.; MATHEW, N.T.; LEFEBVRE, F.; HALLIGUDI, S.B. Inorganic–organic hybrid materials based on functionalized silica and carbon: A comprehensive understanding toward the structural property and catalytic activity difference over mesoporous silica and carbon supports, **Microporous and Mesoporous Materials**, Pune, India, v. 115: p. 345-355, 2008.
- BRUNAUER, S.; EMMETT, P.H.; TELLER, E. Adsorption of Gases in Multimolecular Layers, **Journal of the American Chemical Society**, Washington, DC, USA, v. 60, p. 309-319, 1938.
- CHONG, A.S.M.; ZHAO, X. S.; KUSTEDJO, A.T.; QIAO, S. Z. Functionalization of large-pore mesoporous silicas with organosilanes by direct synthesis. **Microporous and Mesoporous Materials**, Kent Ridge Crescent, Singapore, v. 72, p. 33-42, 2004.
- COSENTINO, I. C.; MATOS, J. R., Síntese e caracterização microestrutural de sílica mesoporosa ordenada incorporada com óxido de magnésio (SBA-15/ MgO), São Paulo-SP, 2012.
- DALTIN, D. **Tensoativos: Química, propriedades e aplicações**. 5. ed. São Paulo: Blucher, 2011.
- DÁNA, E.; SAYARI, A. Adsorption of copper on amine-functionalized SBA-15 prepared by co-condensation: Equilibrium properties. **Chemical Engineering Journal**, Ottawa, Canada,

v. 166, p. 445-453, 2011.

DEY, R.K.; OLIVEIRA, F.J.V.E.; AIROLDI, C., Mesoporous silica functionalized with diethylenetriamine moieties for metal removal and thermodynamics of cation-basic center interactions. **Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects**, Ranchi, India, v. 324, p. 41-46, 2008.

DUTRA, L. M. U.; **Sistemas micelares de F127<sup>®</sup>, F123<sup>®</sup> e suas misturas como nanocarreadores de fármacos Griseofulvina e Mangiferina**. Dissertação (Mestrado em Química), Centro de Ciências-Universidade Federal do Ceará, Fortaleza-CE, Brazil, 2012.

ENSHIRAH D., ABDELHAMID S.; Adsorption of heavy metals on amine-functionalized SBA-15 prepared by co-condensation: applications to real water samples, **Desalination**, Ottawa, Canada, v. 285, p. 62-67, 2012.

FARIAS, R. F.; AIROLDI, C.; O uso de sílica gel organofuncionalizada como agente sequestrante para metais, **Química Nova**, Campinas-SP, Brazil, v. 23, p. 496-503, 2000.

FELICZAK-GUZIK, A.; JADACH, B.; PIOTROWSKA, H.; MURIAS, M.; LULEK, J.; NOWAK, I., Synthesis and characterization of SBA-16 type mesoporous materials containing amine groups. **Microporous and Mesoporous Materials**, Poznan, Poland, v. 220, p. 231-238, 2016.

FENELONOV, V. B.; ROMANNIKOV, V., N.; DEREVYANKIN, A. Y., Mesopore size and surface area calculations for hexagonal mesophases (types MCM-41, FSM-16, etc.) using low-angle XRD and adsorption data, **Microporous and Mesoporous Materials**, Novosibirsk, Russia, v. 28, p.57-72, 1999.

FONSECA, M.G.; AIROLDI, C. Híbridos inorgânico-orgânicos derivados da reação de filossilatos com organossilanos. **Química Nova**, João Pessoa-PB, Brazil, 26: p. 699-707, 2003.

GASLAIN, F.; DELACÔTE, C.; WALCARIUS, A.; LEBEAU, B. One-step preparation of thiol-modified mesoporous silica spheres with various functionalization levels and different pore structures. **Journal of Sol-Gel Science and Technology**, Mulhouse, France, v. 49, p. 112-124, 2009.

GEROLA, A. P.; ESTEVÃO, B. M.; CAETANO, W.; HIOKA, N.; TESSARO, A. L.; Estudos quimiométricos da PHEO formulada em Pluronic: ação fotodinâmica sobre artemia salina, **Química Nova**, Maringá-PR, Brasil, v. 36, p. 97-101, 2012.

GRUDZIEN, R. M.; GRABICKA, B. E.; JARONIEC, M., Effective method for removal of polymeric template from SBA-16 silica combining extraction and temperature-controlled calcinations, **Journal of Materials Chemistry**, Kent, USA, v.16, p. 819-823, 2006.

GRYGLEWSKI, R. J.; ROBAK, T., Flavonoids are scavengers of superoxide anions, **Biochemical Pharmacology**, Cracow, Poland, v.37, p. 837-841, 1988.

HIGUCHI, T., Mechanism of sustained-action medication. Theoretical analysis of rate of release of solid drugs dispersed in solid matrices, **Journal of Pharmaceutical Sciences**, New

York, USA, v. 52, p. 1145-1149, 1963.

HOFFMANN, F.; CORNELIUS, M.; MORELL, J.; FRÖBA, M. Silica-Based Mesoporous Organic-Inorganic hybrid Materials. **Angewandte Chemie**, Weinheim, Alemanha, v. 45: p. 3216 – 3251, 2006.

JOSÉ, N. M., PRADO, L. A. S. A., Materiais híbridos orgânico-inorgânicos: preparação e algumas aplicações, **Química Nova**, Salvador-BA, Brazil, v. 28, p. 281-288, 2005.

KIM, J. D.; HONMA, I., Proton conducting polydimethylsiloxane/zirconium oxide hybrid membranes added with phosphotungstic acid, **Electrochimica Acta**, Tsukuba, Ibaraki, Japan, v. 48, p. 3633, 2003.

KIM, Y. S.; GUO, X.-F.; KIM, G. J. Asymmetric Ring Opening Reaction of Catalyst Immobilized on Silica Monolith with Bimodal Meso/Macroscopic Pore Structure. **Topics in Catalysis**, Nam-gu, Democratic People's Republic of Korea, v. 52, p. 197-204, 2009.

KIRK-Othmer, **Encyclopedia of Chemical Technology Sílica**. Volume 21: p 977-1005, Fourth Edition. A Willy Interscience Publication. John Wiley&Sons. Inc. 1997.

LIANG, X.; XU, Y.; SUN, G.; WANG, L.; SUN, Y.; QIN, X., Preparation, characterization of thiol-functionalized silica and application for sorption of Pb<sup>2+</sup> and Cd<sup>2+</sup>, **Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects**, Tianjin, PR China, v. 349, p. 61-68, 2009.

LIMA, J. D. F.; **Obtenção de sílicas mesoporosas SBA-15 e SBA-16 com poros largos**. Monografia (Graduação em Engenharia Química), Departamento de Engenharia Química – Universidade Federal do Ceará, Fortaleza-CE, Brazil, 2010.

LOPES, C. M.; LOBO, J. M. S.; COSTA, P., Formas farmacêuticas de liberação modificada: polímeros hidrofílicos, **Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences**, Porto, Portugal, v. 41, n.2, 2005.

NASCIMENTO, A. R.; FIGUEREDO, G. P.; RODRIGUES, G.; MELO, A. F.; SOUZA, M. J. B.; MELO, D. M. A.; Síntese e caracterização de materiais mesoporosos modificados com níquel para a captura de CO<sub>2</sub>, **Cerâmica**, Natal-RN, Brazil, v. 60, p. 482-489, 2014.

NGUYEN, T. P. B.; LEE, J. W.; SHIN, W. G.; MOON, H, Synthesis of functionalized SBA-15 with ordered large pore size and its adsorption properties of BSA, **Microporous and Mesoporous Materials**, Gwangju, South Korea, v. 110, p. 560, 2008.

NITSCHKE, M.; PASTORE, G. M. Biossurfactantes: Propriedades e Aplicações, **Química Nova**, Campinas-SP, Brazil, 2002.

ONIDA, B.; BORELLO, L.; et. al. **Mesostructured SBA-3 silica containing Reichardt's dye as an optical ammonia sensor** – Turin, Italy, 2004.

PÉREZ-QUINTANILLA, D.; HIERRO, I. DEL.; FAJARDO, M.; SIERRA, I., 2-Mercaptothiazoline modified mesoporous silica for mercury removal from aqueous media, **Journal of Hazardous Materials**, Madrid, Spain, 134(1-3): p. 245-256, 2006.

QU, F. Y.; ZHU, G. S.; HUANG, S. Y.; LI, S. G.; QIU, S. L., Effective Controlled Release of Captopril by Silylation of Mesoporous MCM-41, **ChemPhysChem.**, Changchun, China, v.7, p. 400, 2006.

QU, F. Y.; ZHU, G. S.; HUANG, S. Y.; LI, S. G.; SUN, J.; ZHANG, D.; QIU, S., Controlled release of Captopril by regulating the pore size and morphology of ordered mesoporous silica, **Microporous and Mesoporous Materials**, Jilin, China, v. 92, p.1-9, 2006.

QUINTELLA, S. A. **Síntese, caracterização e propriedades catalíticas da peneira molecular nanoestruturada modificada com lantânio**, Tese (Doutorado em Química) - Centro de Ciências Exatas e da Terra, Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Natal-RN, Brazil, 2009.

SAYARI, A.; HAMOUDI, S., Periodic Mesoporous Silica-Based Organic-Inorganic Nanocomposite Materials, **Chemistry of Materials**, Quebec, Canada, v. 13: p. 3151-3168, 2001.

SILVA, D. S.; **Síntese e caracterização de materiais mesoporosos, argila montmorilonita e hidrogéis para aplicação na liberação da troxerrutina**, Tese (Doutorado em Química Inorgânica) – Centro de Ciências, Universidade Federal do Ceará, Fortaleza-CE, Brazil, 2010.

SILVERTEIN, R.M., BASSLER, G. C., MORRIL, T. C.; **Identificação Espectrométrica de Compostos Orgânicos**, 5 ed. Rio de Janeiro-RJ, Brazil, 1994.

SING, K. S. W.; EVERETT, D. H.; HAUL, R. A. W. ; MOSCOU, L.; PIEROTI, R. A.; ROUQUEROL, SIEMIENIEWSKA, J.; T., Reporting physisorption data for Gas/solid systems with Special Reference to the Determination of Surface Area and Porosity, **Pure and Applied Chemistry**, Chairman, UK, v. 57, p. 603-619, 1985.

SOUSA, A.; **Materiais mesoporosos ordenados aplicados como sistemas para liberação controlada de drogas**. Dissertação (Mestrado em Ciência e Tecnologia das Radiações, Minerais e Materiais) – Centro de Desenvolvimento da Tecnologia Nuclear, Belo Horizonte-MG, Brazil, 2006.

STEIN, A.; MELDE, B. J.; SCHRODEN, R. C., Hybrid Inorganic-Organic Mesoporous Silicates-Nanosopic Reactors Coming of Age, **Advanced Materials**, Minneapolis, USA, v.12, p.1403, 2000.

UCHÔA, A. F. J. **Síntese de sílica mesoporosa funcionalizada SBA 15 para teste de sorção de metais pesados**. Dissertação (Mestrado em Química) – Centro de Ciências, Universidade Federal do Ceará, Fortaleza-CE, Brazil, 2011.

UDAYAKUMAR, S.; SON, Y-S.; LEE, M-K.; PARK, S-W.; PARK, D-W., The synthesis of chloropropylated MCM-41 through co-condensation technique: The path finding process, **Applied Catalysis A: General**, Busan, Republic of Korea, v. 347, p. 192-199, 2008.

VAN DER VOORT, P., BENJELLOUN, M.; VANSANT, E.F. Rationalization of the Synthesis of SBA-16: Controlling the Micro- and Mesoporosity. **The Journal of Physical Chemistry B**, v. 106, p. 9027-9032, 2002.

VINUA, A.; MORIA, T.; ARIBAG, K., New families of mesoporous materials, **Science and Technology of Advanced Materials**, Sukuba, Japan, v. 7, p. 753-771, 2006.

WALTON, K.S.; SNURR, R.Q., Applicability of the BET Method for Determining Surface Areas of Microporous Metal Organic Frameworks, **Journal of the American Chemical Society**, Evanston, Illinois, USA, v. 129, p. 8552-8556, 2007.

WANA, H.; LIU, L.; LI, C.; XUE, X.; LIANG, X., Facile synthesis of mesoporous SBA-15 silica spheres and its application for high-performance liquid chromatography, **Journal of Colloid and Interface Science**, Dalian, China, v. 337: p. 420-426, 2009.

WANG, S., Ordered mesoporous materials for drug delivery, **Microporous and Mesoporous Materials**, Perth, Australia, v. 117, p.1-9, 2009.

WANG, X.; LIN, K.S.K.; CHAN, J.C.C.; CHENG, S., Direct Synthesis and Catalytic Applications of Ordered Large Pore Aminopropyl-Functionalized SBA-15 Mesoporous Materials, **The Journal of Physical Chemistry B**, Taipei, Taiwan, v. 109, p. 1763-1769, 2005.

WANG, X.; LIN, K.S. K.; CHAN, J.C.C.; CH, S.; Preparation of ordered large pore SBA-15 silica functionalized with aminopropyl groups through one-pot synthesis, **Chemical Communications**, Taipei, Taiwan, p. 2762–2763, 2004.

YOUNG K. H.; JONG-SAN C.; et al.; Microwave synthesis of cubic mesoporous silica SBA-16, **Microporous and Mesoporous Materials**, Taejon, South Korea, v. 68, p. 21-27, 2004.

ZHAO, D.; FENG, J.; HUO, Q.; MELOSH, N.; FREDRICKSON, G. H; CHMELKA, B. F.; STUCKY, G. D., Triblock Copolymer Syntheses of mesoporous Silica with periodic 50 to 300 Angstroms pores, **Science**, Santa Barbara, CA, USA, v. 279, p. 548-552, 1998.

ZHAO, D; HUO, Q.; FENG, J; CHMELKA, B. F; STUCKY, G. D., Nonionic Triblock and Star Diblock Copolymer and Oligomeric Surfactant Synthesis of Highly Ordered, hydrothermally, stable, mesoporous silica structures, **Journal of the American Chemical Society**., Santa Barbara, CA, USA, v. 120, p. 6024-6036, 1998.

ZHAO, D.; YANG, P.; MELOSH, N.; FENG, J.; CHMELKA, B., F.; STUCKY, G. D., Continuous Mesoporous Silica Films with Highly Ordered Large Pore Structures **Advanced Materials**, Santa Barbara, CA, USA, v. 10, p.1380-1385, 1998.