

## Otimização do processo de síntese e caracterização de MCM-48

### Synthesis process optimization and characterization of the MCM-48

DOI:10.34117/bjdv7n1-233

Recebimento dos originais: 10/12/2020

Aceitação para publicação: 09/01/2021

#### **Ingrid Francine Araujo de Oliveira**

Farmacêutica pela Universidade de Sorocaba - UNISO

Instituição: Universidade de Sorocaba - UNISO

Endereço: Rod. Raposo Tavares km 92,5, s/n, Vila Artura, Sorocaba - SP, Brasil

E-mail: ingrid-francine@hotmail.com

#### **Bruna Vilela dos Santos**

Farmacêutica pela Universidade de Sorocaba - UNISO

Instituição: Universidade de Sorocaba - UNISO

Endereço: Rod. Raposo Tavares km 92,5, s/n, Vila Artura, Sorocaba - SP, Brasil

E-mail: bruna.vsantos@outlook.com

#### **José Martins de Oliveira Júnior**

Doutor em Física pela Universidade de São Paulo - USP

Instituição: Universidade de Sorocaba - UNISO

Endereço: Rod. Raposo Tavares km 92,5, s/n, Vila Artura, Sorocaba - SP, Brasil

E-mail: jose.oliveira@prof.uniso.br

#### **Marta Maria Duarte Carvalho Vila**

Doutora em Ciências pelo Instituto de Química da Universidade de Campinas - UNICAMP

Instituição: Universidade de Sorocaba - UNISO

Endereço: Rod. Raposo Tavares km 92,5, s/n, Vila Artura, Sorocaba - SP, Brasil

E-mail: marta.vila@prof.uniso.br

#### **Valquíria Miwa Hanai-Yoshida**

Doutora em Ciências Farmacêuticas (Farmacotecnia) pela Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho" - UNESP

Instituição: Universidade de Sorocaba - UNISO

Endereço: Rod. Raposo Tavares km 92,5, s/n, Vila Artura, Sorocaba - SP, Brasil

E-mail: valquiria.yoshida@prof.uniso.br

### **RESUMO**

As sílicas mesoporosas com geometrias regulares têm recebido atenção, devido à sua importância científica e potencial em aplicações práticas como catálise, adsorção, separação, sensoriamento, uso médico, ecológico e nanotecnológico. Em trabalho anterior do nosso grupo de pesquisa foram sintetizadas nanopartículas de sílica mesoporosa coloidal tipo MCM-48, porém estas se apresentaram agregadas. O objetivo deste trabalho foi a otimização do processo de síntese de MCM-48 para obtenção de nanopartículas desagregadas, assim como a caracterização do produto obtido. Para tanto, foi conduzido um estudo experimental com preparação de MCM-48 baseada no método

de Stöber modificado. Após a síntese, os ensaios para avaliar estado de agregação, forma, tamanho e pureza do produto foram realizados por meio de análise de fase por espalhamento de luz (PALS), análise por microscopia eletrônica de varredura (MEV) e fluorescência de raio-X (EDX). Como resultado, as nanopartículas esféricas de MCM-48 foram sintetizadas (lote 1 e lote 2 com dimensões médias < 300 nm) e o rendimento foi de aproximadamente 2 % (m/m). A síntese das nanopartículas mesoporosas, esféricas e desagregadas foi alcançada neste trabalho, portanto houve otimização do processo. O rendimento do processo foi maior quando comparado ao obtido em trabalho anterior do nosso grupo de pesquisa. Na literatura pesquisada o rendimento dos processos similares não se encontrou divulgado.

**Palavras-chave:** MCM-48, caracterização, síntese.

## ABSTRACT

Mesoporous silicas with regular geometries have received attention due to their scientific importance and potential in practical applications such as catalysis, adsorption, separation, sensing, medical, ecological and nanotechnological use. In a previous study of our group, colloidal mesoporous silica nanoparticles type MCM-48 were synthesized, but these were aggregated. The objective of this work was to optimize the synthesis process of MCM-48 to obtain disaggregated nanoparticles, as well as the characterization of the obtained product. To this end, an experimental study was conducted with preparation of MCM-48 based on the modified Stöber method. After synthesis, the tests to evaluate the aggregation status, shape, size and purity of the product were performed by light scattering phase analysis (PALS), scanning electron microscopy analysis (SEM) and X-ray fluorescence (EDX). As a result, the spherical nanoparticles of MCM-48 were synthesized (lot 1 and lot 2 with average dimensions <300 nm) and the yield was approximately 2 % (w/w). The synthesis of mesoporous, spherical and disaggregated nanoparticles was achieved in this work, so there was process optimization. The process yield was higher when compared to that obtained in a previous study of our research group. In the literature studied, the yield of similar processes was not disclosed.

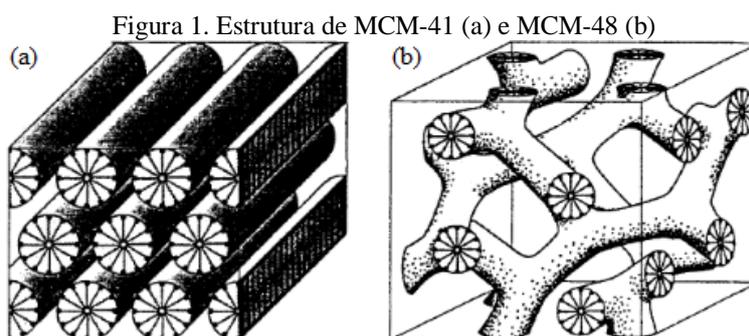
**Keywords:** MCM-48, characterization, synthesis.

## 1 INTRODUÇÃO

As sílicas mesoporosas com geometrias regulares têm recebido atenção, devido à sua importância científica e potencial em aplicações práticas como catálise, adsorção, separação, sensoriamento, uso médico, ecológico e nanotecnológico (VINU; HOSSAIN; ARIGA, 2005).

Materiais mesoporosos possuem poros com diâmetros de 2 à 50 nm, com volume de poros que os tornam adequados como matrizes para hospedar e de liberar uma grande variedade de moléculas com atividade terapêutica (AGHAEI *et al.*, 2014). Essas partículas são capazes de carregar moléculas como aminoácidos (PATHAN; SOLANKI; PATEL, 2017; SOLANKI; PATEL, 2018), peptídeos, proteínas, agentes terapêuticos ativos (PATHAN; SOLANKI; PATEL, 2017) e material genético (DOUROUMIS *et al.*, 2013).

Os pesquisadores da Mobil introduziram, em 1992, a família M41S de materiais mesoporosos (KRESGE *et al.*, 1992). Materiais M41S são formados através de mecanismo de cristal líquido pelas mesoestruturas, estruturas de poros inchadas, definidas na agregação de moléculas orgânicas. Os membros mais populares desta família são MCM-41 e MCM-48. Sendo que, MCM-41 tem uma matriz hexagonal de poros unidirecionais (Figura 1a) e o MCM-48 tem um sistema de poros cúbicos com estrutura topológica denominada 3D  $Ia3d$  (Figura 1b) (SCHUMACHER *et al.*, 2000).



Fonte: Schumacher e col. (2000).

Zhang e col. (2011a; 2011b), usando o surfactante tosilato de cetiltrimetilamônio (CTATos) como modelo, relataram a síntese de sílica mesoporosa com poros sintonizados e tamanho de partículas nanométricas em concentração de surfactante extremamente baixa.

Zhang e col. (2011a) descobriram que o tipo de fonte de base influencia significativamente a qualidade e a morfologia dos produtos finais, e obtiveram a sílica MCM-41, hidrotermicamente estável com paredes de poros espessas e um tamanho de poro grande, apenas quando estavam presentes hidróxido de tetraalquilamônio, tal como hidróxido de tetrametilamônio ou trietanolamina.

O aumento da espessura da parede de poro de MCM-41 foi atribuído à migração e subsequente deposição das espécies de silicato no canal de poro interno, que foi acelerado pela interação de troca iônica de cátions de tetraalquilamônio com cátions de cetiltrimetilamônio do surfactante (ZHANG *et al.*, 2011a). Contudo, quando foi utilizado trietanolamina, foram sintetizadas NSM monodispersa ou partículas de sílica mesoporosa coloidal com tamanho inferior a 100 nm, e a superfície destes materiais pode ser facilmente funcionalizada pela técnica de padronização de estêncil molecular em escala molecular (ZHANG *et al.*, 2011a).

É interessante notar que existem duas vantagens do método atualmente desenvolvido para preparar materiais mesoporosos usando o CTATos como agente tensoativo modelo: a pequena quantidade de tensoativo necessária e a manipulação fácil de produtos finais (ZHANG *et al.*, 2012a). Assim, a síntese de MCM-48 com a estrutura topológica 3D *Ia3d* com CTATos como modelo é desejável.

Uma via de síntese para as nanopartículas de sílica mesoporosa tipo MCM-48 monodispersa (NSM) com mesoestrutura cúbica *Ia3d* foi desenvolvida por Kim e col. (2010) com base no método de Stöber (1968) modificado. Esta equipe de pesquisadores relatou que o domínio de fase de NSMs do tipo MCM-48 pôde ser prolongado controlando a velocidade de agitação e proporções molares de fonte de sílica e tensoativo.

A formação de NSMs de tipo MCM-48 esféricas, monodispersas, foi obtida utilizando o copolímero tribloco Pluronic<sup>®</sup> F127, como agente dispersante e controlador de tamanho de partícula, sendo que, o tamanho médio da NSM pôde ser controlado dentro do intervalo de 70-500 nm dependendo da quantidade de F127. Além disso, o diâmetro dos poros dos NSMs pôde ser controlado com precisão em diâmetros de poros de 2,3 a 3,3 nm utilizando diferentes tensoativo de cadeia alquilo e tratamento pós-hidrotermal simples.

Ajustando-se finamente os parâmetros da síntese podem ser preparado NSM tipo MCM-48 altamente ordenado e estabilizado com surfactante comercial (ZHANG *et al.*, 2012b).

A superfície da sílica tem capacidade de realizar diversas interações por causa da sua grande área de superfície e a natureza da superfície da sílica pode ser modificada por uma variedade de moléculas, levando a uma ampla faixa de aplicação (FERREIRA, 2004).

Segundo Stöber, fink e Bohn (1968), a presença da amônio dá a característica esférica as nanopartículas de sílica, enquanto que sua ausência, as nanopartículas apresentam uma característica irregular e que ainda a concentração de amônia podem alterar o diâmetro das nano esferas.

## 2 OBJETIVO

O objetivo deste trabalho foi otimizar o processo de síntese de nanopartícula de sílica mesoporosa do tipo MCM-48, para tanto, sintetizar partículas de sílica mesoporosa coloidal tipo MCM-48 controlando a influência do tipo de surfactante e do tempo de

calcinação; e caracterizar os produtos sintetizados por teste de dissolução e ensaios físico-químicos.

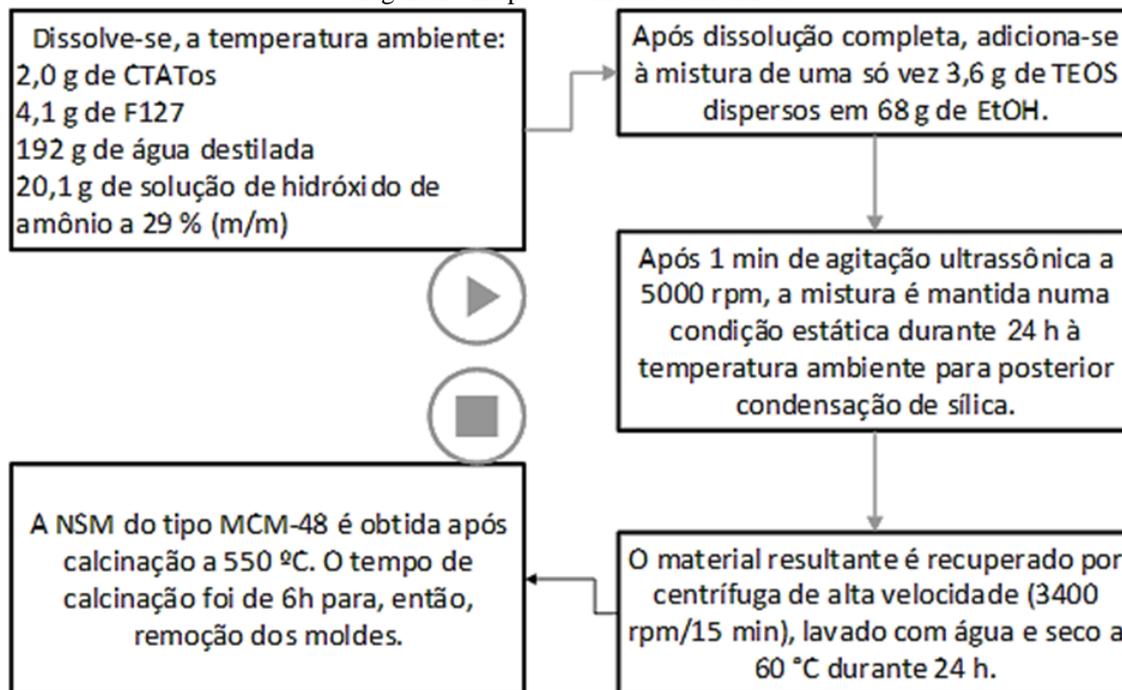
### 3 MATERIAL E MÉTODO

#### 3.1 PREPARAÇÃO DE NSM TIPO MCM-48

A preparação de nanopartículas MCM-48 de sílica mesoporosas ordenadas baseia-se no método de Stöber, Fink e Bohn (1968) modificado por outros pesquisadores (KIM; CHUNG; LIN, 2010; SCHUMACHER; GRÜN; UNGER, 1999; SCHUMACHER *et al.*, 2000), como descrito no projeto Probic 006/2017 do nosso grupo de pesquisa.

As MCM-48 foram obtidas sob condições sintéticas (Figura 2) utilizando uma mistura de etanol (EtOH; 46,06 g/mol) (Synth<sup>®</sup>, lote 203800, validade 01/20) e tosilato de cetiltrimetilamônio (CTATos; C<sub>18</sub>H<sub>37</sub>NCl; 320,02 g/mol) (Sigma<sup>®</sup>, lote STBG9336, validade 04/23) como uma mistura orientadora de estrutura. O tetraetilortosilicato (TEOS; SiC<sub>8</sub>H<sub>20</sub>O<sub>4</sub>; 208,33 g/mol; lote WXBC3579V, validade 09/22) e o copolímero tribloco Pluronic<sup>®</sup> F127 (PF127) (EO106PO70EO106, M<sub>av</sub>=12600) (Sigma<sup>®</sup>, lote SLBR3970V, validade 05/18) são a fonte de sílica e agente de dispersão de partículas, respectivamente (SUZUKI; IKARI; IMAI, 2004; IKARI; SUZUKI; IMAI, 2006; KIM; CHUNG; LIN, 2010).

Figura 2 - Etapas da síntese de MCM-48



O alcalinizante do meio de reação foi o hidróxido de amônio ( $\text{NH}_4\text{OH}$ ; 35,04 g/mol). A composição molar de mistura da reação, utilizando CTATos, como surfactante F127:EtOH:CTATos: $\text{H}_2\text{O}$ : $\text{NH}_4\text{OH}$ :TEOS foi 1:4400:10:33200:1600:52.

A dispersão foi promovida no dispersor Ultra Turrax IKA T25 digital (IKA Works, Inc.), sob condições de 60 Hz e 700 W. A temperatura reacional foi fixada à temperatura ambiente ( $25 \pm 2$  °C) e o tempo de calcinação a 550 °C é de 6 h.

### 3.2 ANÁLISE DE FASE POR ESPALHAMENTO DE LUZ – PALS

Para obter o tamanho médio das partículas e a distribuição do tamanho das partículas, as suspensões das amostras, na ordem de 1 mg, dispersas em água, 100  $\mu\text{L}$  de Tween 80 (Polisorbato 80). Com base nos princípios de espalhamento dinâmico de luz para o dimensionamento e distribuição de partículas, as medições foram feitas no equipamento Brookhaven Instruments Corporation, NanoBrook 90Plus PALS, New York, USA.

### 3.3 ANÁLISE POR MICROSCOPIA ELETRONICA DE VARREDURA E FLUORESCENCIA DE RAIOS-X

As amostras foram preparadas colocando uma pequena porção do pó ou das partículas em uma fita adesiva de carbono dupla face presa a um *stub* de latão. Os *stubs*

foram cobertos com ouro no metalizador (JEOL, DII-29010SCTR Smart Coater). Primeiramente, as amostras foram submetidas a condição de vácuo, o plasma de ouro foi liberado para ionizar a placa metálica durante 3 min para obter um filme de recobrimento. Em seguida, as amostras foram aleatoriamente microfotografadas e digitalizadas (microscópio eletrônico de varredura JEOL, JSM-IT200 com módulo de EDX JEOL, JED-2300).

Um detector de elétrons secundário (SED) para microscopia eletrônica de varredura oferece imagens com resolução independente do material. Uma imagem SED usa os elétrons espalhados inelasticamente perto da superfície da amostra para informações topográficas (NANOSCIENCE INSTRUMENTS).

#### 4 RESULTADO E DISCUSSÃO

A síntese da nanopartícula de sílica mesoporosa do tipo MCM-48 (lote 1) foi realizada com algumas alterações na metodologia, para a obtenção de um melhor rendimento do material. Nessa adaptação, foram dobramos a quantidade de tosilato de cetiltrimetilamônio (CTATos;  $C_{18}H_{37}NO$ ; 320,02 g/mol) para avaliar se este composto melhora o rendimento. Nessa nova condição, 75 mg de amostra de MCM-48 foram obtidos e após a síntese, foi realizada a análise de fase por espalhamento de luz (PALS), para avaliar o tamanho dessas partículas.

Para essa análise, foram preparados uma amostra, onde foram dispersos 1 mg da nanopartícula mesoporosa, em 100  $\mu$ L de Tween 80 (polisorbato 80) completos para 100mL de água ultrapura. Na tabela 1, podemos observar os resultados obtidos na análise e seu desvio padrão.

Tabela 1 - Resultados da análise de fase por espalhamento de luz PALS

Corrida	Diâmetro médio $\pm s$ (nm)	Polidispersidade $\pm s$
1	2494,50 $\pm$ 3723,83	0,407 $\pm$ 0,111
2	13176,75 $\pm$ 7290,68	0,597 $\pm$ 0,020
3	46238,07 $\pm$ 69421,09	4,861 $\pm$ 7,494
4	2656,70 $\pm$ 4166,71	0,318 $\pm$ 0,275

O índice de polidispersidade foi obtido simultaneamente ao tamanho de partícula, esse índice fornece informações sobre a amostra, sendo que, valores próximos a zero é monodispersa e valores próximos a um indicam que a amostra possui uma grande variedade de tamanhos (LANCHEROS *et al.*, 2014). Então nas amostras 1, 2 e 4 foram verificados a variação de tamanhos, porém a amostra 3 foi inconclusiva no ensaio.

Uma nova amostra de nanopartícula de sílica mesoporosa (lote 2) foi sintetizada usando a mesma metodologia descrita acima e a análise de fase por espalhamento de luz foi realizada novamente e a amostra para a leitura foi preparada da mesma forma como a anterior, mas antes da leitura, a amostra foi deixada por 10 min em banho ultrassônico para melhor homogeneização da amostra. Com isso, após a leitura foram obtidos novos resultados apresentados na tabela abaixo.

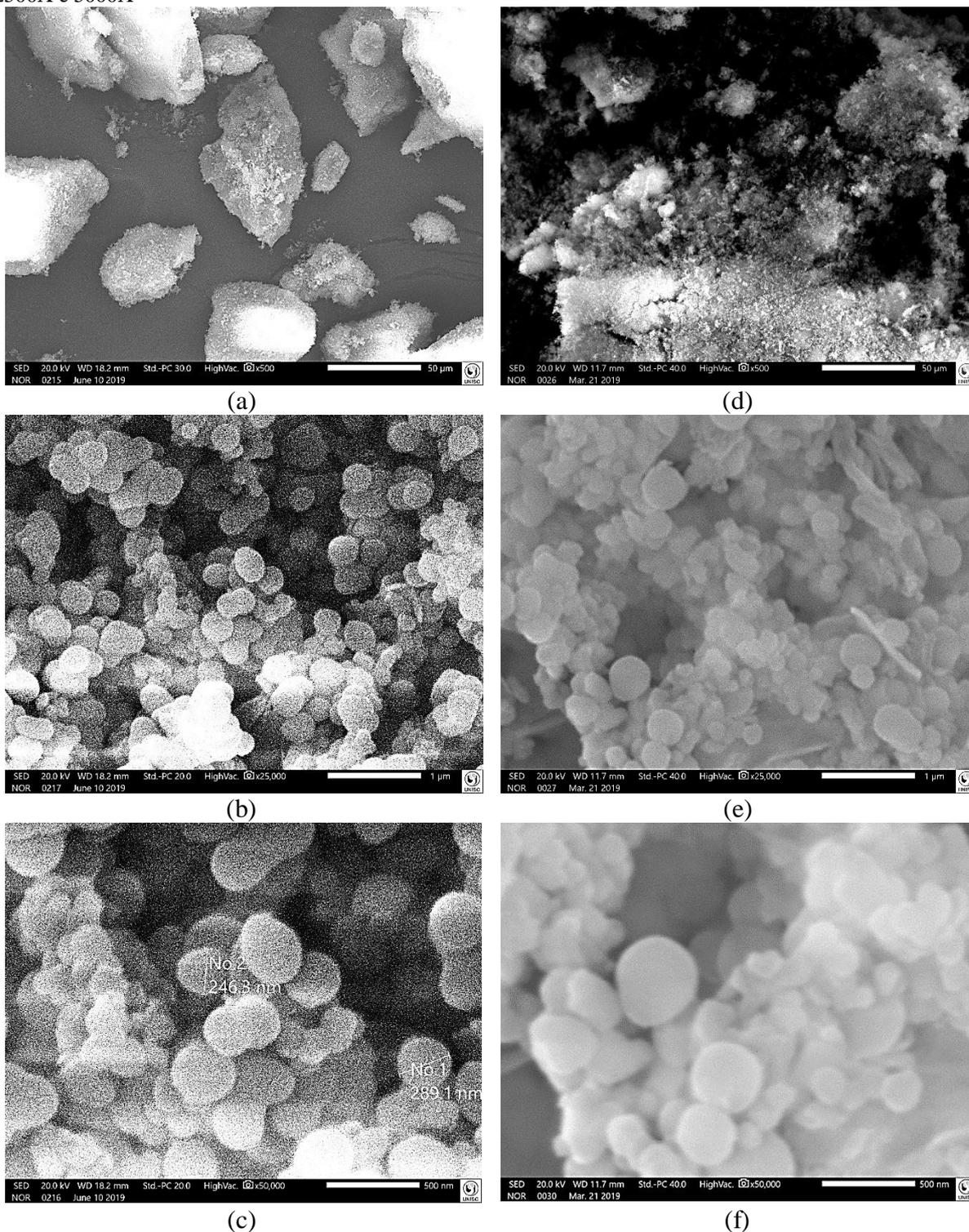
Tabela 2 - Resultados da análise de fase por espalhamento de luz PALS

<i>Corrida</i>	<i>Diâmetro médio <math>\pm s</math> (nm)</i>	<i>Polidispersidade <math>\pm s</math></i>
1	286,95 $\pm$ 9,13	0,258 $\pm$ 0,021
2	293,85 $\pm$ 18,76	0,252 $\pm$ 0,024
3	276,28 $\pm$ 18,55	0,249 $\pm$ 0,012
4	285,49 $\pm$ 6,30	285,49 $\pm$ 0,070

Na microscopia eletrônica de varredura (MEV) as amostras foram investigadas nas ampliações x500, x25000 e x50000, como é mostrado na Figura 3, nas quais podem ser observadas a obtenção de nanoestruturas esféricas com diâmetro de partícula menores que 300 nm (Tabela 2), corroborando com o descrito por Meléndez-Ortiz e col. (2017) que em seu trabalho obtiveram imagens MEV para as partículas de MCM-48 com morfologia esférica regular com aproximadamente 200 a 500 nm de diâmetro de partículas.

As fotomicrografias exibidas na figura 3 comprovam que as primeiras medidas de polidispersidade, da análise de fase por espalhamento de luz PALS (Tabela 1), foram de aglomerados monodispersos.

Figura 3 – Fotomicrografias das amostras do lote 1 (a, b e c) e lote 2 (d, e e f) com magnificação de 500X, 2500X e 5000X

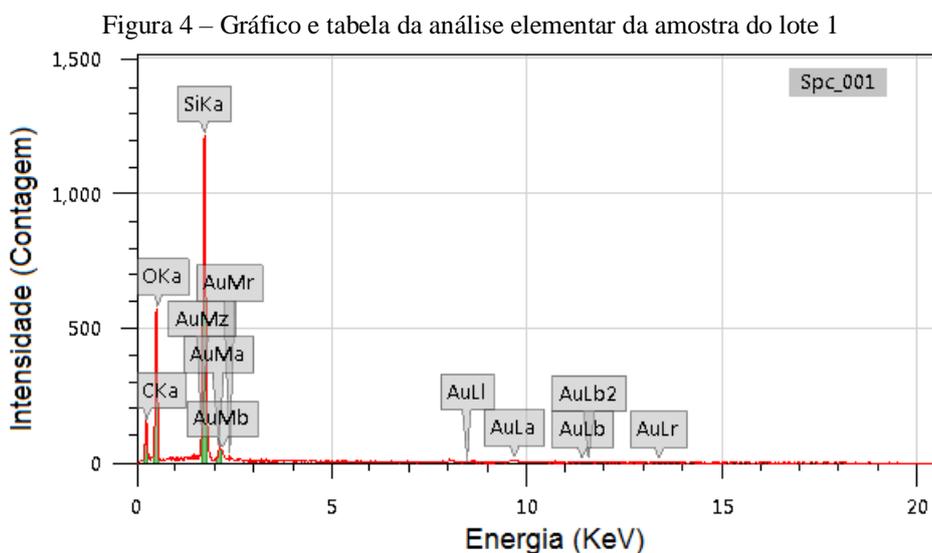


Na Figura 4 podem ser observado a presença de oxigênio e silício compõem a amostra. A detecção de carbono e ouro se deve aos componentes de preparo da amostra para ensaio no equipamento de MEV. A análise por MEV também foi capaz de indicar

que a amostra não foi contaminada pelos reagentes utilizados no processo de síntese, pois estes não foram detectados.

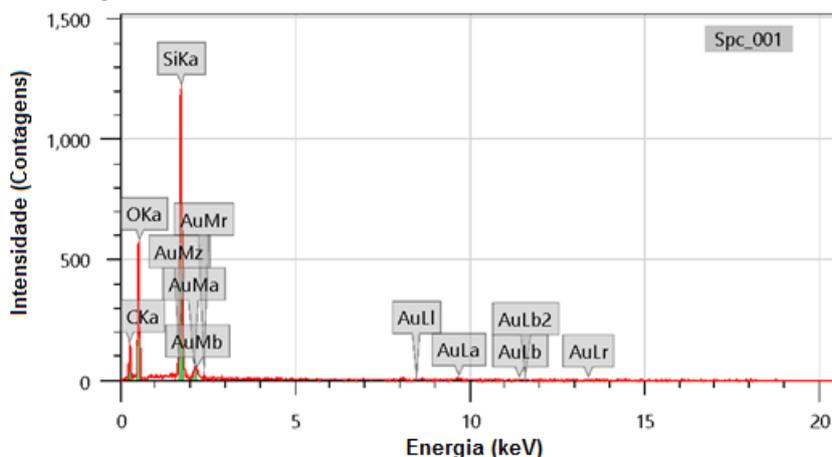
Na análise por MEV da amostra do lote 2 (Figura 5) foram observadas as mesmas características elementares da amostra do lote 1 (Figura 4), porém a dispersão (individualização) das partículas foi observada na amostra do lote 2. Os dados comprovam que a composição dos lotes é muito semelhante, porém a técnica de preparo proporcionou uma melhor dispersão das partículas.

Nas condições citadas no projeto Probic 006/2017, o uso de 1 g de tensoativo tosilato de cetiltrimetilamônio (CTATos; C<sub>18</sub>H<sub>37</sub>NCl; 320,02 g/mol) resultou um rendimento médio de 0,0177 ± 0,001 g (s), equivalente a uma porcentagem média de 0,98%, levando em consideração os cálculos estequiométricos, para esta condição de 1 g de CTATos, o rendimento teórico seria de 1,8 g.



Nome	Elemento químico % (m/m)		
	O	Si	Total
Spc_001	42,80	23,03	100
Média	42,80	23,03	
Desvio	-	-	

Figura 5 – Resultados da análise elementar da amostra do lote 2



Nome	Elemento químico %(m/m)		
	O	Si	Total
Spc_001	42,80	23,03	100
Média	42,80	23,03	
Desvio	-	-	

Como nesta pesquisa, dobramos a concentração de CTATos para 2 g, podemos considerar que nosso rendimento teórico seria de 3,6 g, com rendimento prático de 0,075 g equivalente a 2% de rendimento. Assim, o aumento da concentração de tensoativo CTATos, aumentou o rendimento da síntese de MCM-48.

Apesar da aplicabilidade alta das nanopartículas de sílica mesoporosas, elas apresentam uma grande limitação, pois tem um rendimento muito baixo que é comercialmente inviável, corroborando com isto, a empresa Sigma Aldrich vende 5 g de nanopartícula de sílica mesoporosa do tipo MCM-48 por R\$1.356,00, em novembro de 2019. Portanto, caracterizando uma desvantagem das nanopartículas de sílica mesoporosas, já que demandam de um investimento alto para obter rendimento de produto baixo.

## 5 CONCLUSÃO

Após a análise por microscopia eletrônica de varredura (MEV), pudemos concluir que nos dois lotes houve a formação de nanopartículas esféricas, com tamanhos médios menores que 300nm. Outro ponto importante que a ressaltar é que na amostra do primeiro lote foi observado a formação de nanopartícula por meio do MEV, que confirmou a hipótese de agregação das partículas, que foi levantada após a análise de fase por espalhamento de luz. Já no segundo lote, a análise de tamanho partícula nos possibilitou

observar que não houve uma grande variação de tamanhos de partículas e que seus tamanhos se encontram em escala nanométrica. Com isso, podemos considerar que o uso do banho ultrassônico no preparo da amostra para a análise de fase por espalhamento de luz, auxiliou na homogeneização da amostra, onde as partículas ficaram dispersas no meio, evitando a formação de agregado entre as partículas. Também devemos ressaltar que os reagentes usados na síntese foram, comprovadamente, removidos do produto final.

## REFERÊNCIAS

- AGHAEI, H.; NOURBAKHS, A. A.; KARBASI, S.; JAVADKALBASI, R. *et al.* Investigation on bioactivity and cytotoxicity of mesoporous nano-composite MCM-48/hydroxyapatite for ibuprofen drug delivery. *Ceramics International*, 40, n. 5, p. 7355-7362, 2014.
- DOUROUMIS, D.; ONYESOM, I.; MANIRUZZAMAN, M.; MITCHELL, J. Mesoporous silica nanoparticles in nanotechnology. *Crit Rev Biotechnol*, 33, n. 3, p. 229-245, Sep 2013.
- FERREIRA, Y. K. Nanoesferas de sílica-otimização das condições de síntese e estudo de propriedades. 2004.
- KIM, T.-W.; CHUNG, P.-W.; LIN, V. S. Y. Facile synthesis of monodisperse spherical MCM-48 mesoporous silica nanoparticles with controlled particle size. *Chemistry of Materials*, 22, n. 17, p. 5093-5104, 2010.
- KRESGE, C. T.; LEONOWICZ, M. E.; ROTH, W. J.; VARTULI, J. C. *et al.* Ordered mesoporous molecular sieves synthesized by a liquid-crystal template mechanism. *Nature*, 359, n. 6397, p. 710-712, 1992. 10.1038/359710a0.
- LANCHEROS, R. J.; BELEÑO, J. Á.; GUERRERO, C. A.; GODOY-SILVA, R. D. Producción de nanopartículas de PLGA por el método de emulsión y evaporación para encapsular N-Acetilcisteína (NAC). *Universitas Scientiarum*, 19, n. 2, 2014.
- MELÉNDEZ-ORTIZ, H. I.; PUENTE-URBINA, B.; IBARRA-VALLEJO, E.; GARCÍA-URIOSTEGUI, L. *et al.* Polyacrylamide-coated MCM-48 mesoporous silica spheres: synthesis, characterization and drug delivery study. *Journal of Porous Materials*, p. 1-8, 2017.
- PATHAN, S.; SOLANKI, P.; PATEL, A. Cysteine and N -acetyl cysteine encapsulated mesoporous silica: synthesis, characterization and influence of parameters on in-vitro controlled release. *Journal of Porous Materials*, 24, n. 4, p. 1105-1115, 2017.
- SCHUMACHER, K.; GRÜN, M.; UNGER, K. K. Novel synthesis of spherical MCM-48. *Microporous and Mesoporous Materials*, 27, n. 2-3, p. 201-206, 1999.
- SCHUMACHER, K.; RAVIKOVITCH, P. I.; DU CHESNE, A.; NEIMARK, A. V. *et al.* Characterization of MCM-48 materials. *Langmuir*, 16, n. 10, 2000.
- SOLANKI, P.; PATEL, A. In vitro release of l-arginine and cysteine from MCM-48: a study on effect of size of active biomolecules on release rate. *Journal of Porous Materials*, p. 1-10, 2018.
- STÖBER, W.; FINK, A.; BOHN, E. Controlled growth of monodisperse silica spheres in the micron size range. *Journal of Colloid and Interface Science*, 26, n. 1, p. 62-69, 1968.
- VINU, A.; HOSSAIN, K. Z.; ARIGA, K. Recent advances in functionalization of mesoporous silica. *J Nanosci Nanotechnol*, 5, n. 3, p. 347-371, Mar 2005.

ZHANG, K.; LAM, K.-F.; ALBELA, B.; XUE, T. *et al.* Mononuclear–dinuclear equilibrium of grafted copper complexes confined in the nanochannels of MCM-41 silica. *Chemistry – A European Journal*, 17, n. 50, p. 14258-14266, 2011a.

ZHANG, K.; YUAN, E. H.; XU, L. L.; XUE, Q. S. *et al.* Preparation of high-quality MCM-48 mesoporous silica and the mode of action of the template. *European Journal of Inorganic Chemistry*, 2012, n. 26, p. 4183-4189, 2012b.

ZHANG, K.; ZHANG, Y.; HOU, Q.-W.; YUAN, E.-H. *et al.* Novel synthesis and molecularly scaled surface hydrophobicity control of colloidal mesoporous silica. *Microporous and Mesoporous Materials*, 143, n. 2-3, p. 401-405, 2011b.

ZHANG, Y.; WANG, J.; BAI, X.; JIANG, T. *et al.* Mesoporous silica nanoparticles for increasing the oral bioavailability and permeation of poorly water soluble drugs. *Molecular Pharmaceutics*, 9, n. 3, p. 505-513, 2012a.