

Fosfatos de cálcio mesoporosos para liberação controlada de fármacos

Ane Josana Dantas Fernandes ^[1], Liz Jully Hiluey Correia ^[2]

[1] ane.fernandes@ifpb.edu.br. [2] liz.correia@ifpb.edu.br. Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia da Paraíba (IFPB) – Campus Cabedelo

RESUMO

Um dos principais objetivos na área de biomateriais é o desenvolvimento de novos compostos para serem utilizados como substituintes ósseos em implantes e enxertos. Fosfatos de cálcio modificados têm aplicações médicas e odontológicas devido a algumas propriedades, como ausência de toxicidade local e sistêmica (biocompatibilidade) e bioafinidade refletida na aparente habilidade em se ligar ao tecido hospedeiro, permitindo a neoformação óssea entre a superfície do osso e o implante. Com o surgimento, na década de 90, de uma nova classe de materiais, denominados mesoporosos, foi possível a obtenção de biocerâmicas de fosfatos de cálcio mesoporosos, sintetizados pela primeira vez em 2003. Esses materiais permitem o carreamento de fármacos, que são incorporados à estrutura porosa para serem subsequentemente liberados, de forma controlada, do enxerto ou implante ósseo para o tecido adjacente e com uma cinética bem estabelecida.

Palavras-chave: Fosfatos de cálcio. Hidroxiapatitas mesoporosas. Liberação controlada de fármaco.

ABSTRACT

A major goal in the biomaterials area is the development of new compounds for use as bone implants and grafts substituents. Modified calcium phosphates have medical and dental applications due to certain properties such as absence of local and systemic toxicity (biocompatibility), and bioaffinity reflected in the apparent ability to bind to host tissue, allowing bone growth between the bone surface and implant. With the rise in the 90s, a new class of materials known as mesoporous, it was possible to obtain mesoporous bioceramics of calcium phosphate, synthesized for the first time in 2003. These materials allow the carrying of drugs, as drugs incorporated into porous structure would be subsequently released upon grafting/implantation into the surrounding tissue in a controlled manner, with well-established kinetics.

Keywords: *Calcium phosphates. Mesoporous hydroxyapatites. Controlled drug delivery.*

1 Introdução

Entre os diversos biomateriais utilizados para restaurar ou reconstruir partes e/ou funções do corpo, podemos encontrar alguns tipos de fosfatos de cálcio, metais, cerâmicas, polímeros, plásticos, compósitos, vidros e cerâmicas vítreas. Cada um deles apresenta características próprias que os tornam adequados para o uso em determinadas regiões do organismo (VALLET-REGÍ, 2010).

Nesse contexto, vários fosfatos de cálcio têm sido objeto de estudo no campo dos biomateriais por serem os principais constituintes minerais dos ossos. Dentre eles, podemos destacar a hidroxiapatita $[\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2]$ – que constitui aproximadamente 23% da massa dos ossos e 90% do esmalte dental – e outros, como o fosfato de octacálcio $[\text{Ca}_8\text{H}_2(\text{PO}_4)_6 \cdot 5\text{H}_2\text{O}]$, a monetita (CaHPO_4) e a brushita ($\text{CaHPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$), que estão presentes em calcificações normais ou patológicas. Entre as características que credenciam os fosfatos de cálcio como biomateriais estão a biocompatibilidade, bioatividade e biodegradabilidade (DOROZHKIN, 2009; MA, 2012; QIAN *et al.*, 2013); no entanto, eles apresentam baixa resistência mecânica e química. A incorporação da sílica aos fosfatos de cálcio tem por objetivo melhorar essas propriedades (ANMIN *et al.*, 2007).

Por outro lado, desde a década de 90, uma nova classe de materiais, denominados mesoporosos, começou a ser estudada. Esses materiais apresentam diâmetros de poro que variam entre 2 e 50 nm e possuem diversas aplicações, como catálise, imobilização de enzimas, adsorção, liberação controlada de fármacos, como sensores, entre outras (ARIGA *et al.*, 2007).

Os primeiros materiais mesoporosos obtidos foram as sílicas mesoporosas, sintetizadas por pesquisadores da Mobil Oil Corporation e denominadas de família M41S (SOLER-LLIA *et al.*, 2002). No caso dos fosfatos de cálcio mesoporosos, somente a partir do ano de 2003 é que começaram a ser sintetizados (SCHMIDT *et al.*, 2006). Esses materiais com poros maiores podem alojar em seu interior as moléculas grandes dos fármacos, para serem liberadas de forma controlada para o organismo. Assim, a incorporação de fármacos em biomateriais implantáveis apresenta a vantagem da liberação do medicamento diretamente no tecido danificado, nas concentrações desejadas. Isso resolve o problema do reduzido efeito terapêutico da administração convencional

ou sistêmica, já que o tecido ósseo apresenta uma limitada circulação sanguínea. Outras vantagens são a não exigência de posterior cirurgia para remoção do implante após a liberação total do fármaco, a menor frequência na administração do agente ativo, aumentando o conforto do paciente, e a eficácia do tratamento (WANG, 2009).

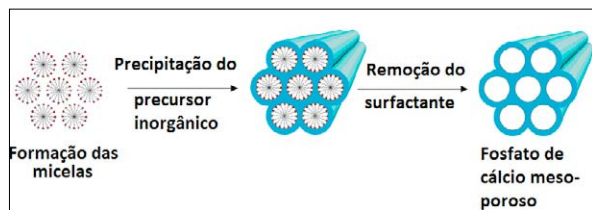
2 Sólidos porosos

Os sólidos porosos sintéticos vêm despertando grande interesse devido à possibilidade de um controle mais preciso não só da composição química, como também da forma, estrutura e dimensionalidade dos poros (SELVAM; BHATIA; SONWANE, 2001). Segundo a IUPAC, os sólidos porosos podem ser divididos em três categorias, conforme o tamanho dos poros presentes na estrutura. Os sólidos microporosos têm poros com dimensões inferiores a 2 nm, os mesoporosos, entre 2 e 50 nm e os macroporosos apresentam poros maiores do que 50 nm (SOLER-LLIA *et al.*, 2002). Dependendo da aplicação, a distribuição do tamanho de poros também pode ser um fator importante. É essencial que os sólidos apresentem poros de diâmetros bem definidos, principalmente se forem destinados à liberação controlada de fármacos (ARCOS *et al.*, 2009).

3 Síntese de fosfatos de cálcio mesoporosos

De maneira geral, os materiais mesoporosos são sintetizados através da precipitação de um precursor da estrutura inorgânica na presença de um direcionador estrutural (molde), também conhecido por surfactante, tensoativo ou template. Em condições sintéticas adequadas, forma-se uma mesoestrutura híbrida pela auto-organização dessas partes. Quando o molde é removido por calcinação ou extração por solvente, obtém-se o material mesoporoso, conforme ilustra a Figura 1 (SELVAM; BHATIA; SONWANE, 2001).

Figura 1 – Representação esquemática da síntese de fosfato de cálcio mesoporoso.



Fonte: Adaptado de HATTON *et al.*, 2005.

4 Surfactantes

Um surfactante é um composto caracterizado pela capacidade de alterar as propriedades superficiais e interfaciais de um líquido, reduzindo a tensão e a energia livre superficiais. Os surfactantes são aplicados industrialmente com diversas finalidades, como detergência, emulsificação, lubrificação, capacidade espumante, capacidade molhante, solubilização e dispersão de fases. A maioria dos surfactantes comercialmente utilizados é obtida a partir de derivados do petróleo. Também existem os “surfactantes naturais”, presentes em algumas plantas (saponinas), microorganismos (glicolídeos, lipolídeos), animais (saís biliares) e alguns carboidratos (REIS, 2007).

Na Tabela 1 estão alguns exemplos de surfactantes.

Os direcionadores convencionais são moléculas anfífilas, pois possuem uma cabeça polar hidrofílica e uma ou duas cadeias alquílicas que são hidrofóbicas (SOLER-LLIA *et al.*, 2002). Os surfactantes do tipo bola-anfífilos são moléculas que possuem uma cabeça polar em cada extremidade da cadeia hidrofóbica, o que os torna mais solúveis em água. Os surfactantes do tipo gemini possuem duas cadeias alquílicas, ligadas cada uma a uma cabeça polar; essas últimas podem ser interligadas por um espaçador rígido. Surfactantes desse tipo possuem boa solubilidade em solventes orgânicos (WAN; ZHAO, 2007). Na Figura 2 estão ilustrados os tipos de surfactantes.

De acordo com a carga da cabeça polar da molécula, os direcionadores podem ser classificados em iônicos e não iônicos. Os direcionadores iônicos são aqueles que, quando se dissociam em solução aquosa, liberam o seu contra-íon. A dissociação dos surfactantes expõe uma carga na cabeça do direcionador, que pode ser positiva ou negativa, classificando-os em catiônicos e aniônicos, respectivamente (WAN; ZHAO, 2007). Há também os direcionadores zwitter-

riônicos, que possuem na cabeça do grupo ambas as cargas, positiva e negativa.

Tabela 1 – Exemplo de alguns surfactantes.




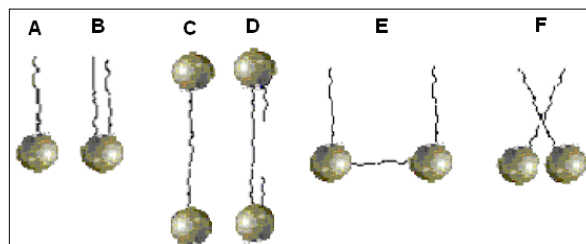
| Aniônicos | |
|--|---|
| $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{10}\text{COO}^-\text{Na}^+$ | Dodecanoato de sódio |
| $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{10}\text{OSO}_3^-\text{Na}^+$ | Dodecilsulfato de sódio (SDS) |
| $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{11}$ —  — SO_3^-Na^+ | |
| Decilbenzeno sulfato de sódio (SDBS) | |
| Catiônicos | |
| $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{12}\text{CH}_2\text{N}^+(\text{CH}_3)_3\text{Cl}^-$ | Cloreto de tetradeciltrimetilamônio |
| $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{11}\text{CH}_2\text{N}^+(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2$ —  — Cl^- | |
| Cloreto de tetradecilbenzildimetilamônio | |
| $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{14}\text{CH}_2\text{N}^+(\text{CH}_3)_3\text{Br}^-$ | Brometo de hexadeciltrimetilamônio (CTAB) |
| Zwitteriônicos | |
|  | |
| Não iônicos | |
| $\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_7-\text{NH}_2$ | Octilamina |
| $\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_9-\text{NH}_2$ | Decilamina |
| $\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_{11}-\text{NH}_2$ | Dodecilamina |

Figura 2 – Tipos de surfactantes: convencionais (A e B), bola-anfífilos (C e D) e gemini (E e F).



Fonte: Adaptado de REIS, 2007.

4.1 Concentração micelar crítica (CMC)

As moléculas do tensoativo tendem a se agrupar espontaneamente quando em solução aquosa, formando micelas a partir de uma determinada concentração, denominada de concentração micelar crítica (CMC) (LOGINOVA *et al.*, 2009). Abaixo da CMC, o tensoativo está predominantemente na forma de monômeros; acima dela, as moléculas formam grandes agregados moleculares de dimensões coloidais, as micelas, que são compostas por 60 a 200 moléculas do tensoativo. A CMC também pode ser definida como sendo a concentração mínima requerida para atingir a mais baixa tensão superficial.

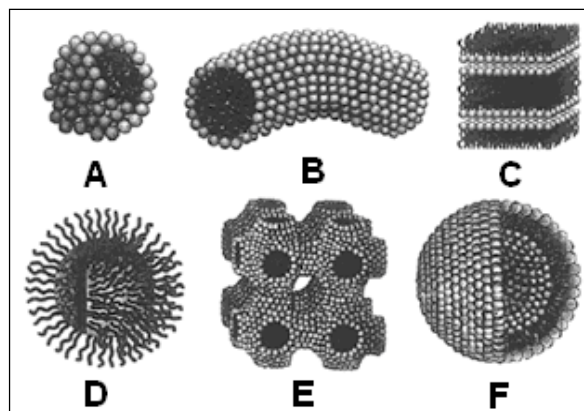
Os surfactantes com baixa CMC produzem mesoestruturas mais regulares. Elas são sempre obtidas para valores de CMC compreendidos entre 0 e 20 mg·dm⁻³. Estratégias podem ser usadas para aumentar a regularidade da mesoestrutura quando o surfactante possui CMC entre 20 e 300 mg·dm⁻³. Surfactantes com valores de CMC ainda maiores geralmente formam mesoestruturas cúbicas (WAN; ZHAO, 2007).

A CMC pode ser determinada pela variação brusca de algumas propriedades físico-químicas da solução em função da concentração do tensoativo. Essas propriedades são: tensão superficial, pressão osmótica, condutividade elétrica (para direcionadores iônicos), densidade, calorimetria, entre outras (MORAES; REZENDE, 2004).

Dependendo do tipo da molécula do direcionador empregado, as micelas podem assumir diversas morfologias, como as expostas na Figura 3: esférica (A), cilíndrica (B), bicamada planar (C), micelas reversas (D), fase bicontínua (E) e lipossomo ou vesícula (F). As moléculas que possuem uma cadeia alquila geralmente formam esferas, e as que possuem duas cabeças polares formam preferencialmente bicamadas ou vesículas. Os direcionadores bola-anfifílicos formam esferas, cilindros e vesículas (SOLER-LLIA *et al.*, 2002).

Quando estão presentes em meio polar, as micelas se organizam de forma que a porção hidrofílica fica voltada para a parte externa, em contato com o solvente polar, enquanto a porção hidrofóbica fica voltada para o interior. Já as micelas reversas são formadas quando são empregados solventes apolares (WAN; ZHAO, 2007).

Figura 3 – Diferentes morfologias das estruturas micelares.



Fonte: Adaptado de SOLER-LLIA *et al.*, 2002.

A agregação das micelas depende de diversos fatores, como natureza química e concentração do surfactante, temperatura e pH da síntese, natureza química do solvente, etc. Outros fatores são importantes, como interações hidrofóbicas entre as cadeias orgânicas dos surfactantes, restrições geométricas para o empacotamento molecular (impedimento estérico), troca de moléculas entre os agregados, entalpia e entropia de empacotamento e repulsão eletrostática entre as cabeças polares dos surfactantes (SOLER-LLIA *et al.*, 2002). As estruturas supramicelares podem ser do tipo hexagonal, cúbico ou lamelar (VALLET-REGÍ *et al.*, 2008).

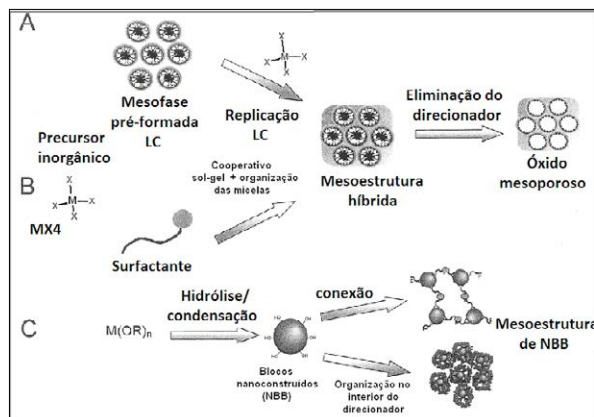
5 Métodos de síntese de materiais mesoporosos

As estratégias de síntese para obtenção de materiais mesoporosos podem ser classificadas em duas categorias. A primeira compreende as rotas A e B, e a segunda, a rota C; essas rotas são ilustradas na Figura 4.

Pela rota A, conhecida como mecanismo de direcionamento por cristal líquido (LTC), o direcionador está presente no meio de síntese desde o início. O processo de auto-organização (*self-assembly*) das moléculas do surfactante para formar os agregados micelares é seguido pela deposição da cadeia inorgânica ao redor das micelas, resultando em um material mesoestruturado. Esses direcionadores podem ser compostos orgânicos (moléculas de surfactante, copolímeros em blocos anfifílicos, dendrímeros, etc.) ou biomoléculas. Também podem ser colóides, como

látex e sílica, bactérias ou vírus e objetos de tamanho submicrométrico, micrométrico ou macroscópico.

Figura 4 – Principais rotas de síntese de materiais mesoestruturados. A mesoestrutura pode ser previamente formada (rota A) ou ser um processo cooperativo (rota B). Na rota C, há presença de blocos nanoconstruídos (NBB).



Fonte: Adaptado de SOLER-LLIA *et al.*, 2002.

Na rota B ou cooperativa, a formação das micelas e o processo sol-gel para formar a cadeia da sílica ocorrem de forma cooperativa e simultânea (SOLER-LLIA *et al.*, 2002). Pela rota C, são obtidos materiais com formatos mais complexos, por dois caminhos distintos. No primeiro, forma-se um componente inorgânico nanométrico, resultante da polimerização inorgânica, em que as nanopartículas são unidas por conectores orgânicos. O segundo caminho seria por reações de precipitação, em que a formação das nanopartículas pode ocorrer não apenas em solução, mas também no interior das micelas, emulsões ou vesículas (DAVIS *et al.*, 2001; SOLER-LLIA *et al.*, 2002).

Esses três mecanismos foram propostos para a síntese de sílicas mesoporosas em que a obtenção da estrutura inorgânica ocorre pelo processo sol-gel do precursor da rede, o tetraetoxissilano. Das três rotas mencionadas, a formação do fosfato de cálcio mesoporoso segue a rota A, em que, após a formação das micelas, são adicionados os precursores do fosfato de cálcio, que são precipitados em torno dos agregados micelares. Assim, há a formação da mesoestrutura híbrida pelo método da precipitação e, após a remoção do direcionador, obtém-se a matriz mesoporosa.

A síntese dos materiais mesoestruturados é obtida pela segregação bem definida dos domínios orgânico (geralmente hidrofóbico) e inorgânico (hidro-

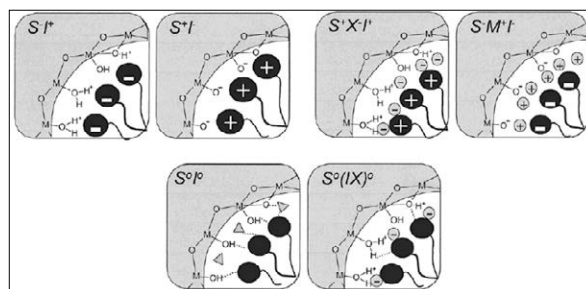
filico) em escala nanométrica, gerando uma interface híbrida. Os fatores termodinâmicos mais importantes que afetam a formação da interface híbrida podem ser descritos pelo modelo *charge matching* (HUO *et al.*, 1994). A energia livre de formação da mesoestrutura (ΔG_m), dada pela Equação 1, é uma soma de quatro termos, que representam, respectivamente, as contribuições da interface inorgânica-orgânica (ΔG_{inter}), a cadeia inorgânica (ΔG_{inorg}), a auto-organização das moléculas orgânicas (ΔG_{org}) e a contribuição da solução (ΔG_{sol}).

$$\Delta G_m = \Delta G_{inter} + \Delta G_{inorg} + \Delta G_{org} + \Delta G_{sol} \quad (1)$$

Na rota A clássica, a contribuição da organização das moléculas anfífilas prevalece sobre as outras interações (SOLER-LLIA *et al.*, 2002).

Quando são utilizados direcionadores iônicos, a formação da mesofase é governada por interações eletrostáticas. O caso mais simples ocorre quando a carga do surfactante (S) e a da espécie inorgânica (I) são opostas nas condições do pH da síntese: (S⁺I⁻), em meio básico, e (S⁻I⁺), em meio ácido. Esse mecanismo de interação eletrostática pode ocorrer de forma indireta quando tanto o surfactante quanto a superfície inorgânica possuem a mesma carga. Nessa situação, um contra-íon de carga oposta participa do processo de compensação das cargas: (S⁺X⁻I⁻/X⁻ = Cl⁻, Br⁻), em meio ácido, e (S⁻M⁺I⁺/M⁺ = Na⁺, K⁺), em meio básico. Outras rotas sintéticas utilizam surfactantes neutros; nelas, a interação pode ocorrer por ligações de hidrogênio ou interações entre dipolos. Essas são chamadas rotas neutras, identificadas por S⁰I⁰ e S⁰(IX)⁰ (SOLER-LLIA *et al.*, 2002; YOKOI; YOSHITAKE; TATSUMI, 2003). Essas interações estão ilustradas na Figura 5.

Figura 5 – Representação esquemática dos diferentes tipos de interface existentes entre o fosfato de cálcio (I) e o surfactante (S).



Fonte: Adaptado de SOLER-LLIA *et al.*, 2002.

Essas interações entre as micelas e a superfície inorgânica irão determinar o método de extração dos moldes. A remoção das micelas formadas por direcionadores iônicos, nos quais as interações são mais fortes por atração eletrostática, pode ser feita por sistemas ácidos ou por calcinação. Quando empregados os direcionadores neutros, em que as interações são mais fracas por ligação de hidrogênio ou dipolo-dipolo, a remoção pode ser feita por solvente, geralmente usando álcool etílico, a quente, em sistema de extração *soxhlet* (WAN; ZHAO, 2007).

6 Fosfatos de cálcio mesoporosos

No caso específico dos fosfatos de cálcio mesoporosos, poucos compostos foram obtidos, restringindo-se principalmente à hidroxiapatita mesoporosa. No entanto, essas sínteses geraram sólidos de baixa cristalinidade e com ampla distribuição no tamanho de poros, o que não é desejável.

A primeira síntese de hidroxiapatita mesoporosa foi feita com sucesso por YAO *et al.* (2003) usando CTAB como direcionador. Eles obtiveram partículas micrométricas de tamanho 0,5-1 μm e 50-100 nm de espessura. Entretanto, a porosidade foi baixa.

KITAMURA *et al.* (2005) sintetizaram fosfatos de octacálcio de alta porosidade (49% a 73%). O material obtido não foi homogêneo, contendo partículas esféricas de diâmetros superiores a 100 nm e cristais finos com formato de agulha. O tamanho de poro também não foi uniforme, com mesoporos e macroporos reduzindo a área superficial para 50 $\text{m}^2\cdot\text{g}^{-1}$.

PRÉLOT e ZEMB (2005) sintetizaram fosfato de cálcio mesoporoso utilizando dois surfactantes diferentes: o polietileno oleil éter fosfato e o brometo de miristiltrimetilamônio. Entretanto, a estrutura híbrida da hidroxiapatita-surfactante desapareceu após calcinação e a área superficial de BET do material calcinado foi menor que a área da hidroxiapatita sem surfactantes.

ZHAO e MA (2005) sintetizaram hidroxiapatita mesoporosa usando o surfactante não iônico copolímero em bloco plurônico F127 (EO99PO65EO99). O direcionador foi empregado em duas concentrações diferentes na síntese por coprecipitação: uma baixa, de 3 g/ 100 g de água destilada, e outra alta, de 10 g/ 100 g de água destilada. Os resultados mostraram que, quando a concentração foi alta, foram obtidas partículas esféricas com aproximadamente 100 nm de diâmetro, com distribuição máxima de tamanho de poro de 5,80 nm. Já para a concentração baixa,

as partículas tiveram o formato cilíndrico, com comprimento variando de 100 a 300 nm e diâmetro de 40 a 50 nm, com distribuição bimodal de tamanho de poro de 2,53 e 3,00 nm. A área superficial não foi informada.

SCHMIDT *et al.* (2006) descreveram a síntese de fosfato de cálcio mesoestruturado – tanto cilindros na escala micrométrica quanto nanopartículas – usando o fosfato de mono-n-dodecil $[(\text{C}_{12}\text{H}_{25})\text{P}(\text{O})(\text{OH})_2]$ e o brometo de cetiltrimetilamônio ($\text{C}_{19}\text{H}_{42}\text{BrN}$). Por DRX, observou-se a formação de uma fase lamelar bem definida, além da formação da brushita e do fosfato de octacálcio. Pelas medidas de BET, a área superficial foi de 89 $\text{m}^2\cdot\text{g}^{-1}$, 2,8 nm de diâmetro de poro e 0,11 $\text{cm}^3\cdot\text{g}^{-1}$ de volume de poro.

FAN *et al.* (2007) sintetizaram biocerâmica de fosfato de cálcio nanoporoso (hidroxiapatita e fosfato β -tricalcário). O método utilizado foi o “hard-templating” e o surfactante foi carbono mesoporoso (CMK-3). O material obtido foi desordenado tridimensionalmente, com nanoporos de 20 a 30 nm de diâmetro interconectando a estrutura. O método BJH forneceu diâmetro de poro de 30 nm, área superficial de 27 $\text{m}^2\cdot\text{g}^{-1}$, volume de poro de 0,27 $\text{cm}^3\cdot\text{g}^{-1}$ e espessura da parede de 20-30 nm.

GUO, YE e ZHANG (2008) obtiveram hidroxiapatita lamelar mesoporosa na presença do direcionador Tween-60. Observou-se que o aumento da concentração do Tween-60 provocou um aumento dos poros, com diâmetro médio de 4 nm e volume de mesoporo de 0,09 $\text{cm}^3\cdot\text{g}^{-1}$. A histerese da isoterma de adsorção sugere a presença de mesoporos uniformes.

IKAWA *et al.* (2008a) sintetizaram fosfatos de cálcio mesoestruturados usando surfactantes contendo grupos amina e ácidos carboxílicos em sistema de solvente água-álcool. Eles observaram que a razão molar Ca/P dos fosfatos de cálcio mesoestruturados foi fortemente afetada pelas moléculas do surfactante. Para aqueles contendo grupos carboxílicos, a razão Ca/P foi de 1,70 e para os surfactantes contendo amina, foi de 1,00.

IKAWA *et al.* (2008b) prepararam fosfatos de cálcio mesoestruturados lamelares usando n-alkilaminas ($n\text{-C}_n\text{H}_{2n+1}\text{NH}_2$, $n = 8-18$) como direcionadores. Foi obtido fosfato de cálcio mesoestruturado lamelar puro. Outras fases cristalinas, tais como a hidroxiapatita, não foram formadas em razões molares Ca/P compreendidas entre 0,7 e 1,0 nas soluções de partida. O tipo de álcool influenciou fortemente a solubilidade dos fosfatos de cálcio e dos direcio-

nadores. Assim, formaram-se mesoestruturas com morfologias variadas. Esses dois artigos de IKAWA e colaboradores não forneceram dados de caracterização baseados em medidas de adsorção/dessorção de N_2 sobre a mesoestrutura.

ZHANG *et al.* (2008) obtiveram fosfato de cálcio mesoporoso usando o método da pilarização. O ácido fenilfosfônico (PhP) foi usado tanto como fonte de fósforo quanto como direcionador, e o dodecilsulfato de sódio (SDS) foi incorporado à síntese para melhorar a estabilidade da estrutura porosa resultante. O fosfato de cálcio formado foi lamelar. A área superficial da mesoestrutura híbrida formada foi de $72 \text{ m}^2 \cdot \text{g}^{-1}$. O diâmetro e o volume de poros obtidos foram 15,91 nm e $569 \text{ cm}^3 \cdot \text{g}^{-1}$, respectivamente. Os pesquisadores variaram a temperatura de calcinação em 573, 673 e 773 K. O melhor resultado foi obtido ao usar a temperatura de 573 K, que gerou uma área de $76 \text{ m}^2 \cdot \text{g}^{-1}$.

WANG *et al.* (2008) reportaram a síntese de uma hidroxiapatita mesoporosa irregular usando o CTAB. As análises de adsorção/dessorção de N_2 mostraram isotermas de BET do tipo IV e o método BJH revelou poros não uniformes, com diâmetros variando de 10 a 90 nm, com média de 40 nm. A área superficial de BET foi de $38 \text{ m}^2 \cdot \text{g}^{-1}$.

GUO *et al.* (2009) converteram partículas de carbonato de cálcio em carboapatitas mesoporosas após imersão em tampão de fosfato (PBS). A distribuição de BJH mostrou diâmetros médios de poro de 3,9 e de 4,4 nm para CCMs e CCPs, respectivamente.

GUO *et al.* (2010) sintetizaram carboapatita mesoporosa monodispersa pelo método da emulsão, obtendo microesferas. O sistema de emulsão formado por CTAB (brometo de cetiltrimetilamônio)/ Na_2HPO_4 e pelos solventes ciclohexano e n-butanol serviu como microrreator, formando microesferas de CaCO_3 , que foram convertidas no fosfato mesoporoso via reação de dissolução-precipitação. Os agregados nanoparticulados mesoporosos foram formados com 40 nm de espessura e diâmetros médios de mesoporos de 3,9 e 7,4 nm em torno deles. A área superficial não foi informada.

XIA, LIAO e ZHAO (2009) obtiveram policristais de hidroxiapatita-cálcio mesoporosos usando a rota *hard templating* modificada. O direcionador utilizado foi o carbono mesoporoso ordenado, com estrutura hexagonal bidimensional (CMK-3), que foi sintetizado a partir da sílica SBA-15 e de fontes orgânicas. Foi formada uma hidroxiapatita mesoporosa cilíndrica

com média de 100 nm de comprimento e 20 nm de largura, uniformemente distribuídos. A partir de medidas de adsorção/dessorção de N_2 , a média de diâmetro de poro, a área superficial e o volume de poro obtidos foram de 2,73 nm, $42 \text{ m}^2 \cdot \text{g}^{-1}$ e $0,12 \text{ cm}^3 \cdot \text{g}^{-1}$, respectivamente.

ZHANG *et al.* (2010) sintetizaram hidroxiapatita multifuncional com estrôncio (SrHAp), com propriedades luminescentes e mesoporosas, através do método de síntese hidrotermal. O teste de liberação do fármaco ibuprofeno mostrou que as partículas SrHAp apresentaram propriedades luminescentes e uma liberação controlada do fármaco. As análises de adsorção/dessorção de N_2 mostraram uma área superficial de $70 \text{ m}^2 \cdot \text{g}^{-1}$ e volume de poro de $0,37 \text{ cm}^3 \cdot \text{g}^{-1}$.

SILVA (2010) sintetizou hidroxiapatita pura e modificada organicamente com os organossilanos aminopropil-, propiletlenodiamino- e propildietileno-triamino-trimetoxissilano, utilizando como direcionador a caseína. Variaram-se parâmetros de síntese como pH e concentração do direcionador, sendo sintetizada hidroxiapatita de área superficial $106 \text{ m}^2 \cdot \text{g}^{-1}$, volume de poro $0,38 \text{ cm}^3 \cdot \text{g}^{-1}$ e diâmetro de poro 12,95 nm, utilizando a caseína numa concentração de $5 \text{ mg} \cdot \text{cm}^{-3}$, a um pH de 11,00, tendo a amostra sido calcinada a 573 K, a uma razão de aquecimento de $10 \text{ K} \cdot \text{min}^{-1}$. Nesse trabalho foi verificado que a extração do surfactante ocorre durante o processo de lavagem dos sólidos, pois as áreas superficiais dos sólidos medidas antes e depois da calcinação foram próximas.

FERNANDES (2011) sintetizou hidroxiapatitas porosas preparadas usando dois surfactantes catiônicos – o brometo de hexadeciltrimetilamônio e o brometo de miristiltrimetilamônio – e o surfactante aniônico dodecilsulfato de sódio, variando as concentrações, as razões de aquecimento e as temperaturas de calcinação. Usando o surfactante brometo de miristiltrimetilamônio, obteve-se uma amostra mesoporosa, com área superficial de $89 \text{ m}^2 \cdot \text{g}^{-1}$, volume de poro de $0,56 \text{ cm}^3 \cdot \text{g}^{-1}$ e diâmetro médio de poro de 23,96 nm.

IKAWA *et al.* (2011) obtiveram fosfatos de cálcio com diferentes razões molares Ca/P usando o 4-dodecildietileno-triamina e o ácido N-lauril-L-glutâmico. Foram investigadas as variações estruturais nas escalas micro e meso durante a etapa de calcinação dos materiais mesoestruturados. Obtiveram-se fosfatos de cálcio mesoporosos compostos por cátions de cálcio e unidades de P polimórfico entre espécies de

orto e pirofosfato, de área $140 \text{ m}^2\cdot\text{g}^{-1}$, volume de poro $0,47 \text{ cm}^3\cdot\text{g}^{-1}$ e diâmetro de poro $7,1 \text{ nm}$.

ZHAO *et al.* (2013) sintetizaram microesferas mesoporosas de fosfato de cálcio amorfo dopado com zinco pelo método hidrotermal, com diâmetro de poro de aproximadamente $5,68 \text{ nm}$, área superficial de $54,34 \text{ m}^2\cdot\text{g}^{-1}$ e volume de poro de $0,13 \text{ cm}^3\cdot\text{g}^{-1}$.

AKRAM *et al.* (2015) sintetizaram hidroxiapatita mesoporosa com fase semicristalina e em dimensões nanométricas e sem o uso de direcionador. Não foram fornecidos dados da porosidade do material.

HE *et al.* (2015) prepararam hidroxiapatita mesoporosa nanocristalina para liberação controlada de fármaco, com tamanho de poro de $2,1\text{-}30,5 \text{ nm}$ e área superficial de $130\text{-}225 \text{ m}^2\cdot\text{g}^{-1}$.

7 Liberação controlada de fármacos

A tecnologia de liberação controlada de fármacos representa uma das fronteiras da ciência, a qual envolve diferentes aspectos multidisciplinares e pode contribuir muito para o avanço da saúde humana. Ela trata da liberação do princípio ativo independentemente de fatores externos e com uma cinética bem estabelecida (VALLET-REGÍ, 2010). Os sistemas de liberação, frequentemente descritos como *drug delivery systems*, oferecem inúmeras vantagens quando comparados a outros, de dosagem convencional. De fato, os trabalhos da literatura aqui escolhidos forneceram numerosas evidências dos seguintes aspectos:

- a) maior eficácia terapêutica, com liberação progressiva e controlada do fármaco;
- b) diminuição significativa da toxicidade e maior tempo de permanência na circulação;
- c) natureza e composição dos veículos variadas e, ao contrário do que se poderia esperar, não há predomínio de mecanismos de instabilidade e decomposição do fármaco (bioinativação prematura);
- d) administração segura (sem reações inflamatórias locais) e conveniente (menor número de doses);
- e) direcionamento a alvos específicos, sem imobilização significativa das espécies bioativas;
- f) tanto substâncias hidrofílicas quanto lipofílicas podem ser incorporadas.

Na área de implantes, as cirurgias para reparar ou substituir defeitos ósseos utilizando biocerâmicas sempre envolvem a necessidade profilática de administração de antibióticos e anti-inflamatórios, pela precária circulação sanguínea na região (KATZUNG, 1998). Além destas, outras classes de fármacos –

como fatores de crescimento, anticancerígenos, analgésicos, peptídeos e outras proteínas – podem ser associadas às biocerâmicas. Elas são indicadas para acelerar a neoformação óssea ou auxiliar no combate a uma patologia pré-existente (VALLET-REGÍ; VILLAREJO, 2006).

7.1 Materiais mesoporosos como sistemas de liberação de fármacos

Os cimentos de fosfato de cálcio (CPC), possuem diferentes propriedades físico-químicas e mecânicas que favorecem sua utilização como pastas injetáveis ou como cimentos. Uma característica especial é que os fosfatos de cálcio são intrinsecamente porosos, com poros nanométricos ou submicrométricos. Após o material ser implantado, devido à sua bioatividade e reabsorção, há um aumento da área superficial pelo aumento dos poros. Essa porosidade inerente faz deles bons candidatos à liberação controlada de fármacos. Entretanto, nenhuma correlação entre as propriedades texturais e a cinética de adsorção e liberação do fármaco foi estabelecida para os CPCs, diferentemente do que ocorre com as cerâmicas de materiais mesoporosos. Estas permitem um maior controle na cinética de liberação por possuírem poros ordenados e de diâmetro homogêneo, entre $2 \text{ e } 50 \text{ nm}$ (ESPANOL *et al.*, 2009).

O fármaco pode ser misturado tanto à fase líquida quanto à fase sólida do CPC (ESPANOL *et al.*, 2009). Além desse, há outros métodos de incorporação do fármaco na matriz mesoporosa. O mais comum é o método da impregnação, em que a matriz cerâmica, na forma de pó ou de uma peça compacta, é imersa na solução do fármaco, de concentração conhecida. Nessa etapa, existem vários fatores a serem avaliados, como pH da solução, temperatura, natureza do solvente, solubilidade e polaridade do fármaco. Os testes de liberação da substância da matriz porosa são realizados em tampão de fosfato (PBS) (VALLET-REGÍ *et al.*, 2008) ou no fluido corpóreo simulado (SBF) (FAN *et al.*, 2007). A determinação da concentração do fármaco liberado em função do tempo é feita usando a técnica espectroscópica mais apropriada, geralmente espectrometria na região do UV-Vis (ARCOS *et al.*, 2009).

O solvente para preparar a solução do fármaco a ser incorporado na matriz é selecionado de acordo com a solubilidade do princípio ativo, objetivando obter a sua máxima adsorção. Por exemplo, a água é um bom solvente para moléculas polares como a

amoxicilina ou a gentamicina. No caso de moléculas apolares como ibuprofeno e eritromicina, os solventes empregados podem ser o hexano e a acetonitrila, respectivamente (VALLET-REGÍ *et al.*, 2008).

Após a liberação, ocorre uma redução na área superficial e no volume de poro. Em estudo da liberação de moléculas de ibuprofeno na matriz MCM-41 de sílica mesoporosa, a área superficial decresceu de 1157 para 688 m²·g⁻¹ e o volume de poro, de 0,98 para 0,39 cm³·g⁻¹. Essas reduções evidenciam a presença do fármaco no interior dos canais (DOADRIO *et al.*, 2004).

A conformação do material mesoporoso também é um fator importante a ser considerado. Testes mostraram que tanto a adsorção quanto a liberação do fármaco foram maiores nos materiais em forma de pó do que em materiais em formato de discos (COSIUNS *et al.*, 2007). Isso pode dever-se ao decréscimo do diâmetro de poro ou ao seu fechamento no momento em que são empregadas as compressões para obtenção das peças cerâmicas a partir do material mesoporoso em forma de pó.

Existem três fatores que são determinantes no confinamento e na liberação do fármaco da matriz mesoporosa. São eles: a área superficial, a natureza química das paredes dos poros e o diâmetro do poro da matriz *versus* o diâmetro da molécula hospedeira (VALLET-REGÍ *et al.*, 2008).

7. 1. 1 Influência da área superficial

Estruturas mesoporosas que possuem a mesma simetria, mas áreas superficiais diferentes apresentam capacidades distintas de adsorção e liberação de fármaco. Um estudo foi realizado com duas matrizes de sílica mesoporosas – MCM-41, de área 1157 m²·g⁻¹, e SBA-15, de área 719 m²·g⁻¹ – na liberação do alendronato. Os resultados mostraram que a quantidade adsorvida do alendronato foi maior no MCM-41, que possui a maior área superficial. O mecanismo de liberação foi o mesmo para os dois materiais: o transporte de difusão através dos mesoporos (BALAS *et al.*, 2006). Após 24 horas, 55% do alendronato haviam sido liberados em ambas as sílicas. Entretanto, a SBA-15 induz uma retenção parcial do fármaco nas paredes dos mesoporos, também devido à presença de microporos entre os canais mesoporosos (IMPÉROR-CLERC; DAVIDSON; DAVIDSON, 2000).

7. 1. 2 Influência da natureza química dos materiais mesoporosos

Após a extração dos agregados micelares do interior dos poros, estão presentes os grupos hidroxilas que serão responsáveis pela interação com os grupos funcionais dos fármacos. Processos de extração como a utilização de mistura de ácido e álcool para surfactantes catiônicos ou somente álcool para surfactantes neutros minimizam a perda dos grupos hidroxila da superfície (SLOWING *et al.*, 2008). Dependendo da força da interação, pode-se modular a adsorção e a liberação do fármaco. Quando as moléculas apresentam grupos carboxílicos, a interação com as hidroxilas se dá por ligações de hidrogênio.

Outros estudos evidenciaram que a interação entre as hidroxilas e os grupos amina é relativamente mais forte, se comparada às interações entre as hidroxilas e os grupos carboxílicos (BABONNEAU *et al.*, 2003).

Para aquelas matrizes que possuem uma cinética de liberação do fármaco muito rápida, pode-se funcionalizar os poros com moléculas polares ou apolares, dependendo da natureza do fármaco (SLOWING *et al.*, 2008). Essa funcionalização é realizada pós-síntese para os fosfatos mesoporosos, podendo ser empregadas moléculas como cloropropil, fenil, benzil, mercaptopropil, cianopropil e butil. Esse procedimento sempre provoca um decréscimo no diâmetro do poro, dependendo do comprimento e da conformação espacial das cadeias orgânicas ancoradas. A área superficial e o volume total de poro também são reduzidos (VALLET-REGÍ *et al.*, 2008).

7. 1. 3 Influência do diâmetro de poro da matriz versus tamanho da molécula hospedeira

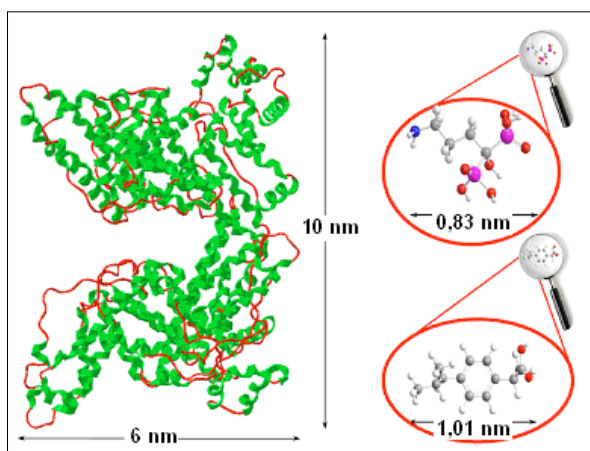
O tamanho de poro determina que classe de moléculas pode ser adsorvida. Sua quantidade máxima está determinada pelo volume de poro, expresso em cm³·g⁻¹. Nos materiais mesoporosos, o diâmetro de poro depende principalmente dos grupos hidrofóbicos dos surfactantes. Os surfactantes catiônicos quaternários [C_nH_{2n+1}N(CH₃)₃Br] (n = 8-22), por possuírem as maiores cadeias alquila, são os que originam poros com os diâmetros mais largos. Por exemplo, quando a cadeia do surfactante aumenta de C₈ para C₂₂, o diâmetro de poro, pelo método BJH, do material MCM-41 aumenta de 1,6 para 4,2 nm (WAN; ZHAO, 2007).

O diâmetro de poro tem uma forte influência na taxa de liberação das moléculas. Materiais que apresentam maiores diâmetros de poro liberam mais rapidamente as moléculas, comparando-se àqueles com menores diâmetros. Essa liberação muito rápida, dependendo do fármaco, pode não ser uma característica desejada (SLOWING *et al.*, 2008).

Na Figura 6 está ilustrada a comparação entre os tamanhos da molécula da BSA e dos fármacos alendronato e ibuprofeno.

A BSA é considerada uma proteína modelo, pois apresenta muitas funções fisiológicas; além disso, muitos fármacos podem ser associados a ela e então liberados em seus sítios de ação farmacológica (VALLET-REGÍ *et al.*, 2008).

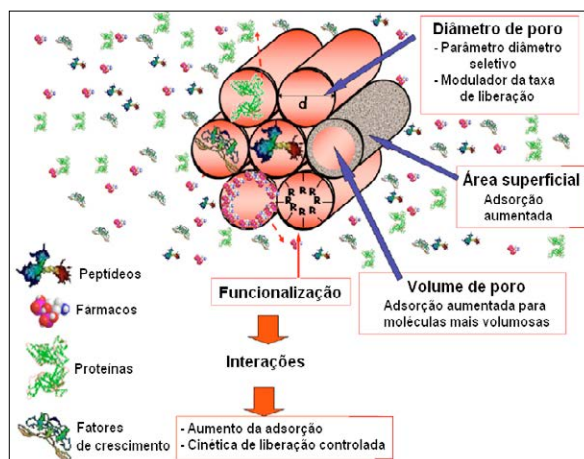
Figura 6 – Tamanhos comparativos de alendronato (0,83 nm), ibuprofeno (1,01 nm) e BSA (10 nm X 6 nm), usados nos testes de adsorção e liberação.



Fonte: Adaptado de VALLET-REGÍ *et al.*, 2008.

Todos esses fatores que podem influenciar na cinética de adsorção e liberação das moléculas biologicamente ativas estão ilustrados na Figura 7. Como visto, a área superficial e o diâmetro de poro são fatores críticos para a adsorção e a liberação controlada em biocerâmicas. O diâmetro de poro é usualmente inferior a 15 nm (VALLET-REGÍ; BALAS; ARCOS, 2007). Pela Figura 7, podemos ter uma ideia da quantidade de moléculas que podem ser alojadas no interior dos poros. Como as moléculas dos fármacos, usualmente utilizados, têm tamanhos próximos a 1 nm, estes podem ser adsorvidos em maiores quantidades, comparando-se às moléculas maiores das proteínas, fatores de crescimento e peptídeos.

Figura 7 – Parâmetros que governam a capacidade de adsorção de moléculas ativas biologicamente.



Fonte: Adaptado de VALLET-REGÍ, 2010.

A superfície do mesoporo é responsável pela interação com o fármaco adsorvido. A interação fármaco-mesoporo é um fenômeno superficial, entretanto, fracas interações fármaco-fármaco podem ocorrer durante o processo de adsorção, resultando no preenchimento dos poros. Nesse caso, o volume de poro é um fator-chave que irá determinar a quantidade do princípio ativo adsorvido. Foi recentemente reportado por VALLET-REGÍ, BALAS e ARCOS (2007) que, quando os materiais mesoporosos eram imersos consecutivamente na solução do fármaco, havia um maior preenchimento dos mesoporos. Isso foi atribuído ao aumento das interações intermoleculares entre as moléculas do fármaco dentro do poro. Volumes de poro maiores resultam em uma maior adsorção do fármaco.

7.2 Cinética de liberação do fármaco

Diversos fatores influenciam a liberação do fármaco, como a mesoestrutura, o tipo de interação existente entre o fármaco e a matriz e o mecanismo de degradação do fosfato de cálcio, se existir (WANG, 2009). Dependendo desses fatores, o mecanismo de liberação do medicamento pode ser classificado em três tipos de dispositivo distintos (DASH; CUDWORTH II, 1998):

7.2.1 Dispositivos controlados por difusão

Nestes, o fármaco é incorporado a uma matriz não biodegradável ou é encapsulado por uma membrana estável através da qual deve se difundir. A cinética de liberação depende somente do processo físico

de difusão do fármaco para o exterior da membrana ou da matriz.

7.2.2 Dispositivos controlados por processos químicos

A matriz, nesses casos, é biodegradável e a cinética de liberação do fármaco depende da degradação da matriz. Esses dispositivos compreendem geralmente as nanoesferas ou nanocápsulas poliméricas, que englobam o fármaco em seu interior. A liberação do princípio ativo ocorre por processos de erosão, difusão e osmose. Esses polímeros podem ser quitosana, celulose, colágeno, polietilenoglicol, etc.

7.2.3 Dispositivos controlados externamente/ magneticamente

A liberação do fármaco pode ser estimulada por mudanças de pH ou temperatura. Há também a possibilidade de encapsular partículas magnéticas, geralmente de Fe_3O_4 , nas matrizes mesoporosas. Nesse caso, a aplicação de um campo magnético externo promoveria a liberação do fármaco (VALLET-REGÍ; BALAS; ARCOS, 2007).

Em geral, as matrizes dos cimentos ou cerâmicas de fosfatos de cálcio mesoporosos liberam o fármaco por difusão. Considera-se que, embora ocorra reabsorção do material, a velocidade de degradação da matriz é muito menor que a velocidade de liberação do fármaco (GINEBRA; TRAYKOVA; PLANELL, 2006).

Existem vários modelos que tentam explicar a cinética de liberação. No caso de matrizes em que ela é governada pelo processo da difusão, a cinética de liberação segue o modelo de Higuchi, com $n = 0,5$, já que a matriz permanece praticamente insolúvel nas condições de pH do plasma.

O modelo de Higuchi é um modelo aproximado e fundamentado na primeira lei de Fick. Nele, a liberação do fármaco ocorre em camadas. Após a camada da superfície ser toda liberada, inicia-se a difusão da camada seguinte. A equação de Higuchi é exposta na Equação (2):

$$Q_t = [2DS\varepsilon(A-0,5 S\varepsilon)]^{0,5} \times t^{0,5} = K_H \sqrt{t} \quad (2)$$

Onde: Q_t é a quantidade da substância liberada no tempo t , D é o coeficiente de difusão, S é a solubilidade do fármaco no meio de difusão, ε é a porosidade,

A é o conteúdo do fármaco por centímetro cúbico da matriz e K_H é a constante de liberação para o modelo de Higuchi. Esse modelo é válido para sistemas nos quais a concentração do fármaco é muito maior que a sua solubilidade (WANG, 2009).

Assim, se a cinética de liberação segue o modelo de Higuchi, uma reta é esperada ao se plotar o gráfico de Q_t versus $t^{1/2}$. A maioria dos trabalhos envolvendo cinética de liberação de fármacos em materiais mesoporosos é frequentemente descrita pelo modelo de Higuchi, mostrando um perfil de liberação em duas etapas: uma liberação rápida inicial seguida por uma liberação mais lenta (OGAWA; PLEPIS, 2002).

Outra equação para explicar a cinética de liberação do fármaco é dada pelo modelo de Korsmeyer-Peppas, Equação (3):

$$M_t / M_\infty = K \cdot t^n \quad (3)$$

Onde: M_t e M_∞ são as massas acumulativas do fármaco liberadas em um tempo t e em um tempo infinito, respectivamente. K é a constante de proporcionalidade e n indica o mecanismo de liberação. Se $n > 0,5$, a difusão não-Fickian é observada, enquanto $n = 0,5$ representa o mecanismo de difusão de Fickian, ao qual o modelo de Higuchi segue (WANG, 2009).

Para VALLET-REGÍ *et al.* (2008), a liberação de fármacos ou proteínas em materiais mesoporosos com área superficial baixa segue uma cinética de liberação de ordem zero. Nessa classe, incluem-se os fosfatos de cálcio mesoporosos. Já quando a área superficial é elevada – aproximadamente $1000 \text{ m}^2 \cdot \text{g}^{-1}$ –, a liberação segue uma cinética de primeira ordem e o processo de difusão depende da superfície. Nesse último caso, a cinética é determinada pela Equação (4) de Noyes-Whitney:

$$Q_t / Q_0 = k'S (t + e^{-kt}) \quad (4)$$

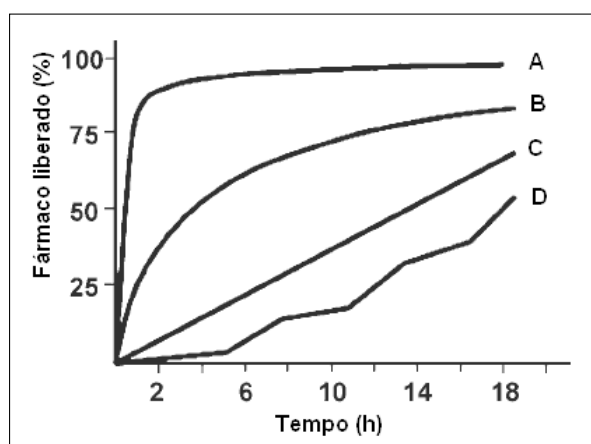
Onde: Q_t e Q_0 representam a quantidade do fármaco em um tempo t e a sua quantidade inicial na matriz porosa, respectivamente. k' e k são as constantes de liberação que são independentes da concentração do fármaco na matriz ordenada.

A realização dos testes de liberação é importante para determinar não apenas o modelo cinético de liberação, mas principalmente a concentração do fármaco no meio. Assim, mesmo que os fosfatos de cálcio mesoporosos apresentem área superficial e volume de poro baixos, se comparados às sílicas

mesoporosas, e a concentração liberada no meio seja baixa, essas não serão limitações para a aplicação. Sabemos que cada medicamento exerce sua função adequadamente se estiver presente no meio na concentração terapêutica requerida. Os ensaios de liberação em laboratório geralmente são feitos com pequena quantidade da matriz mesoporosa, e nesses testes determina-se a quantidade do fármaco que está sendo liberada. Com isso, pode-se determinar a quantidade total necessária do fosfato mesoporoso a ser implantado no local, que contenha a dosagem requerida do medicamento para ser liberado durante o tempo desejado. Por exemplo, a gentamicina requer uma dose diária de 150 a 300 mg, dependendo das características de cada paciente.

Os perfis de liberação mais comuns em materiais mesoporosos são mostrados na Figura 8.

Figura 8 – Perfis de liberação do fármaco em materiais mesoporosos.



Fonte: Adaptado de VALLET-REGÍ, BALAS e ARCOS, 2007.

O perfil A é normalmente observado em matrizes não funcionalizadas. Nele, grande quantidade do fármaco é liberada rapidamente no início, seguindo-se uma taxa de liberação mais lenta. Esse tipo de perfil pode ser útil quando uma dose alta inicial é requerida, por exemplo, para combater infecções ou inflamações (VALLET-REGÍ; BALAS; ARCOS, 2007). O perfil B está associado com processos de difusão e dissolução e geralmente segue uma cinética de primeira ordem com relação à concentração do fármaco. O perfil C corresponde à cinética de ordem zero, em que o processo de liberação depende apenas do tempo. Esse tipo de perfil é altamente desejável para sistemas de liberação de longo prazo. E o perfil D representa sistemas mais sofisticados,

em que a liberação responde a estímulos externos, como mudanças no pH, temperatura ou aplicação de campo magnético (VALLET-REGÍ; BALAS; ARCOS, 2007).

REFERÊNCIAS

- AKRAM, M. *et al.* Continuous microwave flow synthesis of mesoporous hydroxyapatite. **Materials Science and Engineering: C**, v. 56, p. 356-362, 2015.
- ANMIN, H. *et al.* Preparation and characterization of a titanium-substituted hydroxyapatite photocatalyst. **Journal of Molecular Catalysis A: Chemical**, v. 267, n. 1, p. 79-85, 2007.
- ARCOS, D. *et al.* Ordered mesoporous microspheres for bone grafting and drug delivery. **Chemistry of Materials**, v. 21, n. 6, p. 1000-1009, 2009.
- ARIGA, K. *et al.* Coordination chemistry and supramolecular chemistry in mesoporous nanospace. **Coordination Chemistry Reviews**, v. 251, n. 21, p. 2562-2591, 2007.
- BABONNEAU, F. *et al.* Encapsulation of ibuprofen in mesoporous silica: solid state NMR characterization. **MRS Proceedings**, Cambridge University Press, v. 775. 2003. p. P3. 26.
- BALAS, F. *et al.* Confinement and controlled release of bisphosphonates on ordered mesoporous silica-based materials. **Journal of the American Chemical Society**, v. 128, n. 25, p. 8116-8127, 2006.
- COSIJNS, A. *et al.* Porous hydroxyapatite tablets as carriers for low-dosed drugs. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 67, n. 2, p. 498-506, 2007.
- DASH, A. K.; CUDWORTH II, G. C. Therapeutic applications of implantable drug delivery systems. **Journal of Pharmacological and Toxicological Methods**, v. 40, n. 1, p. 1-12, 1998.
- DAVIS, S. A. *et al.* Template-directed assembly using nanoparticle building blocks: a nanotectonic approach to organized materials. **Chemistry of Materials**, v. 13, n. 10, p. 3218-3226, 2001.
- DOADRIO, A. L. *et al.* Mesoporous SBA-15 HPLC evaluation for controlled gentamicin drug delivery. **Journal of Controlled Release**, v. 97, n. 1, p. 125-132, 2004.

DOROZHKIN, S. V. Calcium orthophosphate-based biocomposites and hybrid biomaterials. **Journal of Materials Science**, v. 44, n. 9, p. 2343-2387, 2009.

ESPANOL, M. *et al.* Intrinsic porosity of calcium phosphate cements and its significance for drug delivery and tissue engineering applications. **Acta Biomaterialia**, v. 5, n. 7, p. 2752-2762, 2009.

FAN, J. *et al.* Hard-templating synthesis of a novel rod-like nanoporous calcium phosphate bioceramics and their capacity as antibiotic carriers. **Materials Chemistry and Physics**, v. 103, n. 2, p. 489-493, 2007.

FERNANDES, A. J. D. **Fosfatos de cálcio mesoporosos e como nanocompósitos com sílica: síntese, caracterização e ensaios de liberação controlada de fármaco.** 2011. 193 f. Tese (Doutorado em Química Analítica) – Universidade Federal da Paraíba, João Pessoa, 2011.

GINEBRA, M. P.; TRAYKOVA, T.; PLANELL, J. A. Calcium phosphate cements as bone drug delivery systems: a review. **Journal of Controlled Release**, v. 113, n. 2, p. 102-110, 2006.

GUO, H.; YE, F.; ZHANG, H. Tween-60 mediated synthesis of lamellar hydroxyapatite with worm-like mesopores. **Materials Letters**, v. 62, n. 14, p. 2125-2128, 2008.

GUO, Y. *et al.* Fabrication and characterization of hydroxycarbonate apatite with mesoporous structure. **Microporous and Mesoporous Materials**, v. 118, n. 1, p. 480-488, 2009.

GUO, Y. P. *et al.* Fabrication of monodisperse mesoporous hydroxycarbonate apatite microspheres by emulsion method. **Microporous and Mesoporous Materials**, v. 127, n. 3, p. 245-249, 2010.

HATTON, B. *et al.* Past, present, and future of periodic mesoporous organosilicas – The PMOs. **Accounts of Chemical Research**, v. 38, n. 4, p. 305-312, 2005.

HE, Q. *et al.* Bioinspired synthesis of large-pore, mesoporous hydroxyapatite nanocrystals for the controlled release of large pharmaceuticals. **Crystal Growth & Design**, v. 15, n. 2, p. 723-731, 2015.

HUO, Q. *et al.* Organization of organic molecules with inorganic molecular species into nanocomposite biphasic arrays. **Chemistry of Materials**, v. 6, n. 8, p. 1176-1191, 1994.

IKAWA, N. *et al.* Templating route for mesostructured calcium phosphates with carboxylic acid- and amine-type surfactants. **Langmuir**, v. 24, n. 22, p. 13113-13120, 2008a.

IKAWA, N. *et al.* Synthesis of lamellar mesostructured calcium phosphates using n-alkylamines as structure-directing agents in alcohol/water mixed solvent systems. **Journal of Materials Science**, v. 43, n. 12, p. 4198-4207, 2008b.

IKAWA, N. *et al.* Unique surface property of surfactant-assisted mesoporous calcium phosphate. **Microporous and Mesoporous Materials**, v. 141, n. 1, p. 56-60, 2011.

IMPÉROR-CLERC, M.; DAVIDSON, P.; DAVIDSON, A. Existence of a microporous corona around the mesopores of silica-based SBA-15 materials templated by triblock copolymers. **Journal of the American Chemical Society**, v. 122, n. 48, p. 11925-11933, 2000.

KATZUNG, B. G. **Farmacologia básica e clínica.** 6. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1998.

KITAMURA, M. *et al.* Mesoporous calcium phosphate via post-treatment of β -TCP. **Journal of the American Ceramic Society**, v. 88, n. 4, p. 822-826, 2005.

LOGINOVA, L. P. *et al.* Effect of aliphatic alcohols and aliphatic carboxylic acids on the critical micelle concentration and counter-ion binding degree of sodium dodecylsulfate. **Journal of Molecular Liquids**, v. 145, n. 3, p. 177-181, 2009.

MA, M. G. Hierarchically nanostructured hydroxyapatite: hydrothermal synthesis, morphology control, growth mechanism, and biological activity. **International Journal of Nanomedicine**, v. 7, p. 1781-1791, 2012.

MORAES, S. L.; REZENDE, M. O. O. Determinação da concentração micelar crítica de ácidos húmicos por medidas de condutividade e espectroscopia. **Química Nova**, v. 27, n. 5, p. 701-704, 2004.

OGAWA, C. A.; PLEPIS, A. M. G. Liberação *in vitro* de cloridrato de ciprofloxacina em compósitos hidroxiapatita: colágeno. **Polímeros: Ciência e Tecnologia**, v. 12, n. 2, p. 115-122, 2002.

PRÉLOT, B.; ZEMB, T. Calcium phosphate precipitation in cationic templates. **Materials Science and Engineering: C**, v. 25, n. 5, p. 553-559, 2005.

- QIAN, X. F. *et al.* Calcium phosphate coatings incorporated in mesoporous TiO₂/SBA-15 by a facile inner-pore sol-gel process toward enhanced adsorption-photocatalysis performances. **The Journal of Physical Chemistry C**, v. 117, n. 38, p. 19544-19551, 2013.
- REIS, R. C. N. **Síntese de surfactantes derivados da D-ribonolactona**. 2007. 162 f. Dissertação (Mestrado em Química) – Universidade Federal de Juiz de Fora, Juiz de Fora, 2007.
- SCHMIDT, S. M. *et al.* Surfactant based assembly of mesoporous patterned calcium phosphate micron-sized rods. **Microporous and Mesoporous Materials**, v. 94, n. 1, p. 330-338, 2006.
- SELVAM, P.; BHATIA, S. K.; SONWANE, C. G. Recent advances in processing and characterization of periodic mesoporous MCM-41 silicate molecular sieves. **Industrial & Engineering Chemistry Research**, v. 40, n. 15, p. 3237-3261, 2001.
- SILVA, O. G. **Hidroxiapatita mesoporosa pura e modificada organicamente com grupos nitrogenados – síntese, caracterização e uso como carreadora de fármacos**. 2010. 158 f. Tese (Doutorado em Química Analítica) – Universidade Federal da Paraíba, João Pessoa, 2010.
- SLOWING, I. I. *et al.* Mesoporous silica nanoparticles as controlled release drug delivery and gene transfection carriers. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v. 60, n. 11, p. 1278-1288, 2008.
- SOLER-LLIA, G. J. A. A. *et al.* Chemical strategies to design textured materials: from microporous and mesoporous oxides to nanonetworks and hierarchical structures. **Chemical Reviews**, v. 102, n. 11, p. 4093-4138, 2002.
- VALLET-REGÍ, M.; VILLAREJO, A. L. D. (Eds.). **Liberación de fármacos en matrices biocerámicas: avances y perspectivas**. Monografía XIX. Madrid: Instituto de España, Real Academia Nacional de Farmacia, 2006. 254 p.
- VALLET-REGÍ, M.; BALAS, F.; ARCOS, D. Mesoporous materials for drug delivery. **Angewandte Chemie International Edition**, v. 46, n. 40, p. 7548-7558, 2007.
- VALLET-REGÍ, M. *et al.* Bone-regenerative bioceramic implants with drug and protein controlled delivery capability. **Progress in Solid State Chemistry**, v. 36, n. 3, p. 163-191, 2008.
- VALLET-REGÍ, M. Evolution of bioceramics within the field of biomaterials. **Comptes Rendus Chimie**, v. 13, n. 1, p. 174-185, 2010.
- WAN, Y.; ZHAO, D. On the controllable soft-templating approach to mesoporous silicates. **Chemical Reviews**, v. 107, n. 7, p. 2821-2860, 2007.
- WANG, H. *et al.* Preparation of irregular mesoporous hydroxyapatite. **Materials Research Bulletin**, v. 43, n. 6, p. 1607-1614, 2008.
- WANG, S. Ordered mesoporous materials for drug delivery. **Microporous and Mesoporous Materials**, v. 117, n. 1, p. 1-9, 2009.
- XIA, Z.; LIAO, L.; ZHAO, S. Synthesis of mesoporous hydroxyapatite using a modified hard-templating route. **Materials Research Bulletin**, v. 44, n. 8, p. 1626-1629, 2009.
- YAO, J. *et al.* Hydroxyapatite nanostructure material derived using cationic surfactant as a template. **Journal of Materials Chemistry**, v. 13, n. 12, p. 3053-3057, 2003.
- YOKOI, T.; YOSHITAKE, H.; TATSUMI, T. Synthesis of anionic-surfactant-templated mesoporous silica using organoalkoxysilane-containing amino groups. **Chemistry of Materials**, v. 15, n. 24, p. 4536-4538, 2003.
- ZHANG, J. *et al.* Synthesis of mesoporous calcium phosphate using hybrid templates. **Microporous and Mesoporous Materials**, v. 111, n. 1, p. 411-416, 2008.
- ZHANG, C. *et al.* Self-activated luminescent and mesoporous strontium hydroxyapatite nanorods for drug delivery. **Biomaterials**, v. 31, n. 12, p. 3374-3383, 2010.
- ZHAO, Y. F.; MA, J. Triblock co-polymer templating synthesis of mesostructured hydroxyapatite. **Microporous and Mesoporous Materials**, v. 87, n. 2, p. 110-117, 2005.
- ZHAO, J. *et al.* Microwave-assisted hydrothermal preparation using adenosine 5'-triphosphate disodium salt as a phosphate source and characterization of zinc-doped amorphous calcium phosphate mesoporous microspheres. **Microporous and Mesoporous Materials**, v. 180, p. 79-85, 2013.