

## ESTUDIO DE LA SÍLICA FUNCIONALIZADA PARA EL TRANSPORTE DEL FÁRMACO AMPICILINA

### STUDY OF THE FUNCTIONALIZED SILICA FOR TRANSPORTATION OF AMPICILIN DRUG

**Emilia Nosedá Grau<sup>a,b</sup>, Andrés Díaz Compañy<sup>a,b,c</sup>, Gabriel Román<sup>a,b</sup> y Sandra Simonetti<sup>a,b</sup>**

<sup>a</sup>*Universidad Tecnológica Nacional (UTN), 11 de Abril 461, B8000LMI - Bahía Blanca, Argentina.*

<sup>b</sup>*Instituto de Física del Sur (IFISUR), Departamento de Física, Universidad Nacional del Sur (UNS), CONICET, Av. L. N. Alem 1253, B8000CPB - Bahía Blanca, Argentina.*

<sup>c</sup>*Comisión de Investigaciones Científicas (CIC), Calle 526 e/10 y 11, 1900 – La Plata, Argentina.*

**Palabras clave:** Adsorción, funcionalización, DFT, liberación controlada.

**Resumen.** Los nanoportadores de sílica son plataformas prometedoras para portar y administrar biomoléculas y así mejorar la eficacia terapéutica de los fármacos. La ampicilina es un derivado de la penicilina de amplio espectro ampliamente utilizado para tratar varias enfermedades e infecciones. En este trabajo mediante cálculos DFT se estudia la adsorción del fármaco ampicilina en las superficies hidroxiladas SiO<sub>2</sub>(001) y SiO<sub>2</sub>(111). Se analiza la mejora en la adsorción cuando el sistema se funcionaliza con grupos amino y se estudian los cambios en la adsorción de las distintas especies de la ampicilina dependientes del pH del medio.

**Keywords:** Adsorption, functionalization, DFT, drug delivery.

**Abstract.** Silica nanocarriers are promising platforms to carry and deliver biomolecules and thus improve the therapeutic efficacy of drugs. Ampicillin is a broad-spectrum penicillin derivative widely used to treat diseases and infections. In this work, the adsorption of the drug ampicillin on the hydroxylated surfaces SiO<sub>2</sub>(001) and SiO<sub>2</sub>(111) is studied by DFT calculations. The improvement in adsorption is analyzed when the system is functionalized with amino groups, and the changes in the adsorption of the different ampicillin species are studied depending on the pH of the medium.

## 1 INTRODUCCIÓN

La ampicilina es un derivado de la penicilina de amplio espectro que se obtiene de la acilación del ácido 6-aminopenicilánico. Es una droga bactericida ampliamente utilizada para tratar enfermedades como las infecciones del tracto urinario, otitis media, neumonía, salmonelosis, listeriosis, meningitis, entre otras. La ampicilina es parte de la clase de antibióticos  $\beta$ -lactámicos, estos son los más utilizados en medicina debido a su buena eficacia terapéutica en el bloqueo de las enzimas biosintéticas que forman las paredes celulares de las bacterias. La ampicilina se usa ampliamente debido a su capacidad para tratar infecciones bacterianas tanto gramnegativas como grampositivas (Catauro et. al. 2014; Huiras et. al. 2012).

Debido a su gran utilidad y bajo costo, la ampicilina puede utilizarse como medicamento modelo para el análisis de los procesos de adsorción en materiales porosos como la sílica, ya que estos son potenciales materiales para la administración de medicamentos (Baeza et. al. 2015; Nairi et. al. 2017), debido a su gran área superficial (Lebeau et. al. 2013) y su buena biocompatibilidad (Hudson et. al. 2008). La tasa de adsorción y liberación del fármaco para estos sistemas porosos depende de una gran cantidad de parámetros, tales como: las propiedades estructurales, las características del fármaco, las propiedades del fluido biológico que interactúa con el sistema de soporte del fármaco y las condiciones de liberación (pH, temperatura) (Lin et. al. 2009 ; Horcajada et. al. 2014; Ji et. al. 2004; Li et. al. 2007).

Tanto la adsorción como la liberación de la ampicilina se ven afectadas por la carga superficial del poro (Frisch et. al. 2010). El estudio detallado de la superficie de los materiales porosos a base de sílica es un factor clave para adaptar la adsorción de la molécula al diseño de transportadores. Esta característica se ajusta mediante la modificación adecuada de la superficie con un grupo químico funcional con el fin de optimizar las interacciones fármaco-superficie (Nieto et. al. 2008; Vallet-Regí et. al. 2007). La funcionalización con modificadores adecuados permite incorporar grupos reactivos o pasivos en el soporte poroso para cambiar las propiedades de la superficie del portador (polaridad, morfología, compatibilidad química, etc. (Stein et. al. 2000) y lograr absorber moléculas huéspedes por interacciones físico-químicas (Nieto et. al. 2010; Bahrami et. al. 2015). Dichas modificaciones afectan la velocidad de liberación y la especificidad del proceso bajo ciertas condiciones de liberación, lo que lleva a diseñar un sistema de entrega óptimo.

El objetivo de este trabajo es aportar a la comprensión del mecanismo de adsorción de la ampicilina en la sílica prístina y funcionalizada con el grupo amino. Con este propósito, comparamos el comportamiento de dos planos característicos de la sílica en la adsorción del fármaco ampicilina y analizamos la mejora de la adsorción mediante la funcionalización con el grupo amino  $-\text{NH}_2$ , estudiando el efecto sobre la estructura electrónica, los orbitales de frontera y la densidad de estados de los sistemas estudiados.

## 2 EL SISTEMA FÁRMACO-TRANSPORTADOR

Se realizaron cálculos basados en la Teoría del Funcional de la Densidad (DFT) para el estudio de las propiedades estructurales y electrónicas del sistema empleando el programa Vienna ab initio Simulation Package (VASP) (<http://www.vasp.at/>) y el método de PAW (Projector-augmented wave) para las interacciones iónicas. Los efectos de intercambio y correlación fueron calculados con la aproximación del gradiente generalizado (GGA), utilizando el funcional desarrollado por Perdew – Burke – Ernzerhof (PBE). Se aplicó además la corrección de Grimme –D2. La energía de corte de las ondas planas fue fijada

en 500 eV. Se utilizó una malla de punto k de acuerdo al esquema propuesto por Monkhorst-Pack para la zona de Brillouin, que permite la convergencia de la energía y de las fuerzas.

Los modelos de las superficies SiO<sub>2</sub> (111) y (001) se obtuvieron del bulk de la β-cristobalita, las superficies fueron saturadas con grupos hidroxilo (Si-OH) y optimizadas. El resultado es una superficie de sílica cuya densidad de silanol está cerca al valor experimental para una superficie completamente hidroxilada. La superficie se representó con una celda repetida periódicamente que contiene cinco capas de átomos separados en la dirección normal por una región de vacío; mientras que se utilizó una celda de (20 x 20 x 20) Å<sup>3</sup> para obtener la energía de la molécula. La molécula se colocó en un lado de la celda de sílica y su geometría se optimizó por completo junto con las tres capas superiores de la superficie. La energía del sistema se calculó como la energía de la molécula adsorbida en la superficie de sílica ((001) o (111)) menos la suma de la superficie de sílica aislada ((001) o (111)) y la energía de la molécula aislada, respectivamente, donde el valor negativo para la energía resultante indica un proceso exotérmico. La visualización de los resultados gráficos se realizó utilizando el programa Gauss View 05 (Roy et al. 2009). Se utilizaron las geometrías optimizadas para el análisis de los orbitales de frontera (FMO). También se calcularon la Densidad de Estados (DOS) y el intercambio de carga de Bader.

### 3 RESULTADOS Y DISCUSIÓN

La molécula ampicilina contiene átomos tales como azufre, oxígeno, nitrógeno, y anillos de carbono en su estructura molecular (Fig. 1). Los átomos citados tienen una mayor densidad de carga electrónica, convirtiéndose en sitios favorables para el ataque electrofílico, aunque algunos átomos como el azufre le otorgan cierto impedimento estérico. En consecuencia, se tomaron diferentes orientaciones de la molécula en las superficies hidroxiladas SiO<sub>2</sub>(111) y SiO<sub>2</sub>(001) para obtener la geometría de adsorción óptima. Después de la optimización estructural, hemos detectado la geometría más estable para la superficie SiO<sub>2</sub>(001) (ver Fig. 2). La energía de adsorción correspondiente es de -3.33 eV. La interacción principal molécula-superficie ocurre a través de los enlaces O-H y N-H especificados en la Tabla 1. Se puede observar que las distancias extremas (la más corta y la más extensa) son 1.63 Å y 3.37 Å, respectivamente. Cuando se compara con los resultados obtenidos para la molécula de ampicilina adsorbida en la superficie hidroxilada SiO<sub>2</sub>(111) (ver Fig. 3), la geometría más estable es similar a la obtenida para la superficie SiO<sub>2</sub>(001), sin embargo, la energía de adsorción es -1.26 eV, que es casi tres veces mayor. Solo se forman tres enlaces hidrógeno a distancias O-H de 2.09 Å, 2.95 Å y 3.15 Å, respectivamente; en consecuencia, se presenta menos estable. Las dos caras principales propuestas de la β-cristobalita (SiO<sub>2</sub>) poseen los dos tipos de grupos de silanol identificados experimentalmente en la superficie de la sílica amorfa, a saber, el silanol aislado, un solo grupo OH unido a un Si de la superficie, típico de la superficie SiO<sub>2</sub>(111) y, el silanol geminal, dos grupos OH unidos a un mismo átomo de Si, que es típico de la superficie SiO<sub>2</sub>(001).

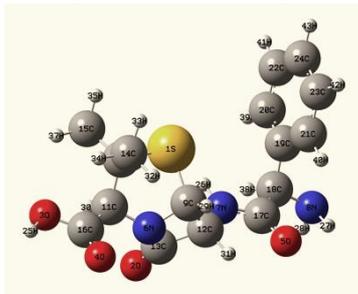


Figura 1: Molécula de ampicilina (referencias para los átomos de la Tabla 1 y Tabla 2).

La cara hidroxilada  $\text{SiO}_2(001)$  tiene una densidad de silanol de  $7,9 \text{ OH nm}^2$  mientras que la cara hidroxilada  $\text{SiO}_2(111)$  tiene una densidad de silanol de  $4,5 \text{ OH nm}^2$ . Por lo tanto, la superficie  $\text{SiO}_2(001)$  tiene más silanoles expuestos que la superficie  $\text{SiO}_2(111)$  y eso facilita las interacciones entre la molécula y la superficie, es decir, la formación de enlaces hidrógeno.

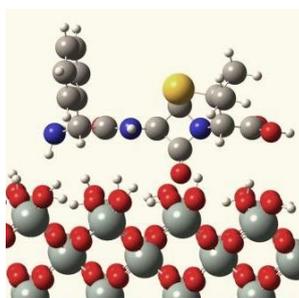


Figura 2: Vista lateral de la adsorción de la molécula ampicilina en la superficie  $\text{SiO}_2(001)$ .

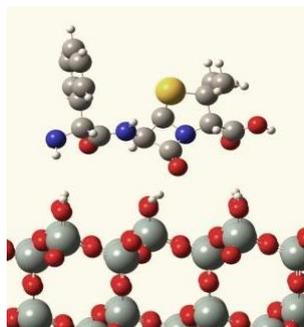


Figura 3: Vista lateral de la adsorción de la molécula ampicilina sobre la superficie  $\text{SiO}_2(111)$ .

En una segunda etapa, para revertir esta diferencia de estabilidad entre las superficies, se analizan los cambios en la adsorción cuando la superficie  $\text{SiO}_2(111)$  se funcionaliza con el grupo amino ( $-\text{NH}_2$ ). Se puede observar que la modificación de la superficie aumenta la fuerza de los enlaces hidrógeno formados, disminuyendo la energía de adsorción ( $-1.76 \text{ eV}$ ) y dando lugar a la interacción principal entre el grupo funcional  $-\text{NH}_2$  de la superficie y el grupo  $-\text{COOH}$  de la ampicilina (Fig. 4). Esta interacción electrostática atractiva entre los grupos amino del material funcionalizado  $\text{SBA-15-NH}_2$  y los grupos carboxilato de la ampicilina se observó claramente en el espectro experimental FTIR (Nairi et. al. 2017), y resulta comparable con nuestros resultados. La estructura electrónica tiene una relación fundamental con la reactividad.

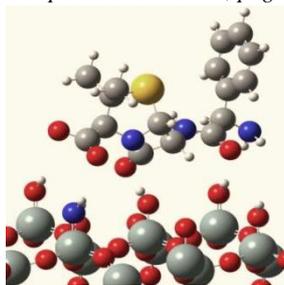


Figura 4: Vista lateral de la molécula de ampicilina adsorbida en la superficie  $\text{SiO}_2(111)$  funcionalizada.

Enlaces	Distancias (Å)
O–H	3.26
	3.07
	3.03
	2.97
	2.81
	2.43
	2.08
	1.91
N–H	1.63
	3.54
	3.37
	3.25
	3.11

Tabla 1: Interacciones de enlace hidrógeno formadas entre la molécula ampicilina y la superficie hidratada  $\text{SiO}_2(001)$ .

La Tabla 2 muestra los cambios en la carga de la ampicilina en la superficie prístina y funcionalizada.

La estructura de la ampicilina depende en gran medida del pH. En soluciones ácidas ( $\text{pH} < 2.9$ ) presenta un carácter catiónico. A un pH entre 2.9 y 7.2 muestra una estructura de ión híbrido, y a  $\text{pH} > 7.2$  predomina una estructura aniónica (Alekseev et.al. 2003). En consecuencia, en una tercera etapa, para evaluar los cambios que se producen en la adsorción con los cambios de pH, el fármaco se desprotona y en consecuencia pueden observarse modificaciones importantes en la distribución de la carga de la ampicilina (Tabla 3). Como es conocido, el orbital molecular ocupado más alto (HOMO) y el orbital molecular desocupado más bajo (LUMO) son los principales participantes durante la adsorción. En la Fig. 5 se puede observar que la ampicilina neutra tiene sus orbitales de frontera ubicados en el grupo  $-\text{COOH}$ ; sin embargo, en la ampicilina desprotonada estos orbitales se localizan en el grupo  $-\text{COO}^-$  y, además, en el anillo aromático generando otro sitio potencial para unirse con la superficie. Cuando la especie desprotonada se adsorbe en la superficie, la energía de adsorción es de  $-2.68$  eV, con lo que puede observarse que el sistema presenta una mayor estabilidad. Claramente, la superficie funcionalizada con el grupo amino cargado positivamente facilita la adsorción de la molécula cargada negativamente.

Átomo	ampicilina	SiO <sub>2</sub> (111) -ampicilina	Carga Intercambiada	SiO <sub>2</sub> (111)- NH <sub>2</sub> - ampicilina	Carga Intercambiada
S1	6.0240	6.0128	0.0112	5.9992	-0.0004
O2	7.8990	7.8855	0.0135	7.8994	-0.0037
O3	7.8986	7.9030	-0.0044	7.9023	-0.0063
O4	7.8865	7.8894	-0.0029	7.8928	-0.0286
O5	7.8520	7.8822	-0.0302	7.8806	0.0814
N6	7.7777	7.7043	0.0734	7.6963	-0.0155
N7	7.8879	7.8939	-0.0060	7.9034	-0.0304
N8	7.2793	7.3158	-0.0365	7.3097	-0.0506
C9	3.2723	3.3236	-0.0513	3.3229	-0.0311
C10	3.9956	4.0325	-0.0369	4.0267	-0.1434
C11	3.1041	3.2112	-0.1071	3.2475	-0.0187
C12	3.1054	3.1540	-0.0486	3.1241	-0.0468
C13	1.1205	1.1811	-0.0606	1.1673	0.0667
C14	4.0504	4.0857	-0.0353	3.9837	-0.0178
C15	4.0278	4.0307	-0.0029	4.0456	0.0252
C16	1.3210	1.2897	0.0313	1.2958	0.0423
C17	1.2489	1.2473	0.0016	1.2066	0.1147
C18	3.6785	3.5323	0.1462	3.5638	0.0058
C19	3.9717	3.9667	0.0050	3.9659	-0.0232
C20	4.0663	4.0920	-0.0257	4.0895	-0.0530
C21	4.0501	4.1021	-0.0520	4.1031	0.0238
C22	3.9875	3.9613	0.0262	3.9637	0.0863
C23	4.0987	3.9837	0.1150	4.0124	-0.1686
C24	3.9466	4.1409	-0.1943	4.1152	0.0002
H25	0.0006	0.0006	0.0000	0.0004	0.0002
H26	0.0005	0.0003	0.0002	0.0003	0.0002
H27	0.0007	0.0005	0.0002	0.0005	0.0005
H28	0.0006	0.0001	0.0005	0.0001	0.0218
H29	0.9157	0.8885	0.0272	0.8939	0.0749
H30	0.9592	0.9012	0.0580	0.8843	0.0599
H31	0.9115	0.8345	0.0770	0.8516	0.0035
H32	0.9783	0.9854	-0.0071	0.9748	0.0485
H33	0.9704	0.9179	0.0525	0.9219	-0.0777
H34	0.9631	0.9328	0.0303	1.0408	-0.0289
H35	0.9668	0.9885	-0.0217	0.9957	-0.0426
H36	0.9519	1.0037	-0.0518	0.9945	0.0941
H37	0.9882	0.8964	0.0918	0.8941	-0.0587
H38	0.9752	1.0381	-0.0629	1.0339	-0.0268
H39	0.9590	0.9840	-0.0250	0.9858	0.0034
H40	0.9699	0.9689	0.0010	0.9665	0.0573
H41	1.0359	0.9784	0.0575	0.9786	0.0306
H42	0.9455	0.9158	0.0297	0.9149	0.0432
H43	0.9563	0.9110	0.0453	0.9131	0.0000

Tabla 2: Carga parcial de los átomos para el fármaco ampicilina aislado y adsorbido en las superficies SiO<sub>2</sub>(111) sin funcionalizar y funcionalizada.

Átomo	Ampicilina (desprotonada)	SiO <sub>2</sub> (111)- NH <sub>2</sub> – ampicilina (desprotonada)	Carga Intercambiada
S1	5.9782	6.0421	-0.0639
O2	7.8625	7.8628	-0.0003
O3	7.6433	7.8302	-0.1869
O4	7.5910	7.7894	-0.1984
O5	7.8607	7.8764	-0.0157
N6	7.0907	7.1608	-0.0701
N7	7.8473	7.9004	-0.0531
N8	7.8292	7.3061	0.5231
C9	3.8221	3.7958	0.0263
C10	3.9971	4.0075	-0.0104
C11	3.3533	3.4044	-0.0511
C12	3.2255	3.1431	0.0824
C13	1.1183	1.1471	-0.0288
C14	4.0526	3.9626	0.0900
C15	4.0323	3.9481	0.0842
C16	1.0839	0.9430	0.1409
C17	1.2524	1.2080	0.0444
C18	3.0515	3.6428	-0.5913
C19	3.9762	3.9580	0.0182
C20	4.0660	4.0929	-0.0269
C21	4.0352	4.1018	-0.0666
C22	4.0954	3.9771	0.1183
C23	4.1239	3.9819	0.1420
C24	3.9388	4.0020	-0.0632
H25	---	---	---
H26	0.0005	0.0002	0.0003
H27	0.0011	0.0003	0.0008
H28	0.0008	0.0001	0.0007
H29	0.9184	0.9224	-0.0040
H30	0.8781	0.8955	-0.0174
H31	0.8075	0.8788	-0.0713
H32	0.9797	0.9712	0.0085
H33	0.9751	0.9856	-0.0105
H34	0.9336	1.0047	-0.0711
H35	0.9681	1.0502	-0.0821
H36	0.9501	0.9973	-0.0472
H37	0.9730	0.9424	0.0306
H38	0.9660	0.9562	0.0098
H39	0.9550	0.9788	-0.0238
H40	0.9762	0.9608	0.0154
H41	0.9123	0.9881	-0.0758
H42	0.9366	0.9274	0.0092
H43	0.9407	1.0441	-0.1034

Tabla 3: Carga parcial de los átomos para el fármaco ampicilina (desprotonada) aislado y adsorbido en la superficie funcionalizada SiO<sub>2</sub>(111).

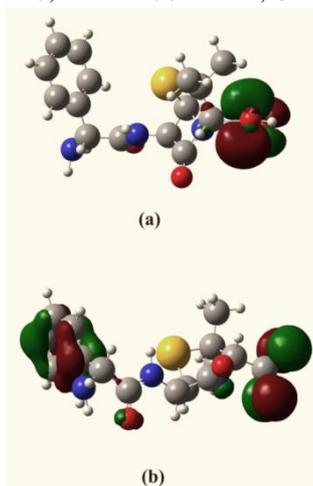


Figura 5: Orbitales HOMO y LUMO de la molécula ampicilina (a) neutra y (b) desprotonada.

Se puede corroborar que la incorporación de grupos amino en la superficie de la sílica proporciona a la ampicilina un entorno propicio para su adsorción. Los estudios experimentales en muestras de las zeolitas SBA-15 y MCM-41 mostraron una tendencia similar, es decir, la carga superficial es cercana a cero a pH ácido y se vuelve negativa para  $\text{pH} > 6$  (Nairi et.al. 2017). Como resultado de la funcionalización, la densidad de carga superficial de la muestra SBA-15-NH<sub>2</sub> se vuelve altamente positiva a valores de pH ácidos. Al valor de pH utilizado para inmovilizar la ampicilina ( $\text{pH} = 7,4$ ), las zeolitas SBA-15 y MCM-41 tienen una carga superficial ligeramente negativa, mientras que la zeolita funcionalizada SBA-15-NH<sub>2</sub> tiene una carga superficial muy positiva. A ese pH, la ampicilina tiene una carga neta negativa. Por lo tanto, su adsorción en la muestra SBA-15-NH<sub>2</sub> implicaría interacciones electrostáticas atractivas. El uso del pH como iniciador de la liberación podría utilizarse basándose en el hecho de que ciertos tejidos del cuerpo presentan un pH ligeramente más ácido, como los tejidos tumorales o inflamatorios, que la sangre o el tejido normal.

Calculamos la Densidad de Estados (DOS) del sistema cuando la ampicilina, neutra y desprotonada, se adsorbe en la superficie SiO<sub>2</sub>(111) funcionalizada con -NH<sub>2</sub> (Fig. 6). Hay bandas asociadas con la interacción entre los orbitales de la ampicilina y la superficie. La superposición de la superficie con la molécula se encuentra principalmente en el rango de energías de -24 a -20 eV y -13 a -5 eV (adsorción de ampicilina neutra), y de -24 a -20 eV, -13 a -5.5 eV y -1.5 al nivel de Fermi (adsorción de la ampicilina desprotonada). La ampicilina desprotonada presenta cambios mayores en la zona cercana al nivel de Fermi. Esto genera una mayor estabilidad y una interacción más fuerte entre la ampicilina desprotonada y la superficie SiO<sub>2</sub>(111) funcionalizada con -NH<sub>2</sub>.

El efecto retardado para la liberación de la ampicilina adsorbida por el portador de sílica mesoporoso modificado con el grupo amino es manifiesto (Singh et.al. 2013). Con base en nuestro estudio, podemos predecir que los enlaces COO<sup>-</sup> - N<sup>+</sup> formados entre la molécula ampicilina y los grupos amino en la superficie causarán una tasa de liberación retardada de la ampicilina. Un efecto retardado similar ha sido discutido por Muñoz y colaboradores (Muñoz et.al. 2003), en la que el efecto de liberación retardada del fármaco se atribuye parcialmente a la interacción coulombiana entre los grupos aminopropilprotonados en la mesoestructura y los aniones carboxilato del ibuprofeno. Estudiando a la sílica modificada con grupos carboxílicos en la entrega controlada del

fármaco famotidina, resultados similares han sido reportados por Tang y colaboradores (Tang et.al. 2006).

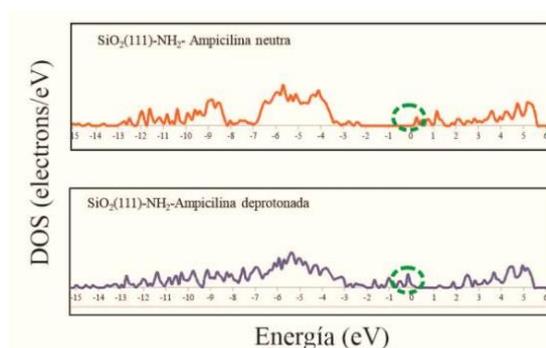


Figura 6: Densidad de Estados (DOS) de la molécula ampicilina (neutra y desprotonada) adsorbida sobre la superficie  $\text{SiO}_2(111)$  funcionalizada. Para comparar, la zona cercana al nivel de Fermi esta destacada.

#### 4 CONCLUSIONES

Los nanoportadores porosos se presentan como plataformas prometedoras para mejorar la eficacia terapéutica de los medicamentos farmacológicos. Debido a su gran utilidad y bajo costo, la ampicilina puede utilizarse como un medicamento modelo para el estudio de la adsorción del fármaco en nuevos materiales porosos como la sílica funcionalizada con el grupo amino.

Nuestro estudio DFT muestra que la adsorción de ampicilina es más estable en la superficie  $\text{SiO}_2(001)$ . La estabilidad depende de los enlaces hidrógeno formados y esto está principalmente de acuerdo con la densidad de silanoles de la superficie. La estabilidad de la ampicilina en la superficie  $\text{SiO}_2(111)$  se ve favorecida cuando la superficie se funcionaliza con el grupo amino, y se observa la menor energía de adsorción en presencia de la especie de la ampicilina desprotonada, a pH básico. Hemos corroborado que los cambios se atribuyen principalmente a la modificación de la distribución del HOMO-LUMO en comparación con la especie neutra y, en consecuencia, las nuevas interacciones con la superficie funcionalizada que contribuyen con nuevos estados en la zona de la DOS cercana al nivel de Fermi.

#### REFERENCIAS

- Alekseev V.G., Volkova I.A., J. Russ. Gen. Chem. 73:1616, 2003.  
 Arcos, Vallet-Regí M., Balas F. *Angewandte Chemie* 46:7548, 2007.  
 Baeza A., Colilla M., Vallet-Regí M. *Drug Deliv.* 12:319, 2015.  
 Bahrami Z., Badieli A., Ziarani G. M. *J Nanopart Res* 17: 125, 2015.  
 Catauro M., Papale F., Roviello G., Ferone C., Bollino F., Trifuoggi M., Aurilio C. *J. Biomed. Mater. Res Parte A* 3087, 2014.  
 Frisch M.J., Trucks G.W., Schlegel H.B., Scuseria G.E., Robb M.A., Cheeseman J.R., Scalmani G., Barone V., Mennucci B., Petersson G.A., et al. *Gaussian09; Revision C.01*; Gaussian, Inc.: Wallingford, CT, USA, 2010.  
 Horcajada P., Ramila A., Perez-Pariente J., Vallet-Regí M. *Micropor. Mesopor. Mater.* 68:105, 2004.  
 Hudson S.P., Padera R.F., Langer R., Kohane D.S. *Biomaterials* 29:404, 2008.  
 Huiras P., Logan J.K., Papadopoulos S., Whitney D. *Pharmacotherapy*, 32:1006, 2012.

- Ji L., Katiyar A., Pinto N.G., Jaroniec M., Smirniotis P.G. *Micropor. Mesopor. Mater.* 75:221, 2004.
- Lebeau B., Galarneau A., Linden M. *Chem. Soc. Rev.* 42:3661, 2013.
- Li X., Zhang L., Dong, X. Liang J., Shi J. *Micropor. Mesopor. Mater.* 102 :151, 2007.
- Lin C.X., Qiao S.Z., Yu C.Z., Ismadji S., Lu G.Q. *Micropor. Mesopor. Mater.* 117 : 213, 2009.
- Muñoz B., Rámila, A. Pérez-Pariente J., Díaz I., Vallet-Regí M. *Chem.Mater.* 15: 500, 2003.
- Nairi V., Medda L., Monduzzi M., Salis A.. *J. Colloid Interface Sci.* 497 :217, 2017.
- Nieto A., Balas F., Colilla M., Manzano M., Vallet-Regí M. *Micropor. Mesopor. Mater* 116:4, 2008.
- Nieto A., Colilla M., Balas F., Vallet-Regi M. *Langmuir* 26 (2010) 5038.
- Roy D., Todd K., John M., Gauss View; Version 5; Semichem, Inc.: Shawnee Mission, KS, USA, 2009.
- Singh R. K., Kim T.-H., Kim J.-J., Lee E.-J, Knowles J. C., Kim H.-W. *RSC Advances*, 3:8692, 2013.
- Stein A., Melde B.J., Schroden R.C. *Adv. Mater.* 12 :1403, 2000.
- Tang Q., Xu Y., Wu D., Sun Y. *J. Solid State Chem.* 179:1513, 2006.