

Síntese e caracterização de nanocápsulas de sílica mesoporosas contendo o fármaco sulfametoxazol

Synthesis and characterization of mesoporous silica nanocapsules containing the drug sulfamethoxazole

RESUMO

Ariany Nichele Dos Santos

ariany_nicheli@hotmail.com

Universidade Tecnológica Federal do Paraná, Medianeira, Paraná, Brasil

Renata Mello Giona

renatam@utfpr.edu.br

Universidade Tecnológica Federal do Paraná, Medianeira, Paraná, Brasil

A resistência bacteriana, causadoras de milhares de mortes por ano, levaram ao crescimento do número de pesquisas visando aperfeiçoar antibióticos. Este estudo teve como objetivo melhorar a estabilidade do fármaco sulfametoxazol por meio do encapsulamento desse em sílica magnética. A sílica é um composto estável, inerte e biocompatível, não prejudicando assim o metabolismo humano. Os materiais obtidos foram caracterizados por espectroscopia na região do infravermelho e análise termogravimétrica. Os resultados dos ensaios de liberação indicaram que o fármaco teve uma liberação controlada e com duração de seis dias, e que essa liberação se deu por meio de difusão superficial.

PALAVRAS-CHAVE: Nanopartículas. Antibiótico. Liberação controlada. Sílica.

ABSTRACT

Bacterial resistance, which causes thousands of deaths per year, has led to an increase in the number of studies aimed at improving antibiotics. This study aimed to improve the stability of the drug sulfamethoxazole by encapsulating it in magnetic silica. Silica is a stable, inert and biocompatible compound, thus not harming human metabolism. The materials obtained were characterized by spectroscopy in the infrared region and thermogravimetric analysis. The results of the release kinetics indicated that the drug had a controlled release and lasted for six days, and that this release occurred through superficial diffusion.

KEYWORDS: Nanoparticles. Antibiotic. Drug Delivery. Silica.

Recebido: 19 ago. 2020.

Aprovado: 01 out. 2020.

Direito autoral: Este trabalho está licenciado sob os termos da Licença Creative Commons-Atribuição 4.0 Internacional.



INTRODUÇÃO

O estudo de materiais de escala nanométrica ganhou visibilidade no final do século XX e, atualmente, essa área é conhecida como Nanociência e Nanotecnologia (MARCONE, 2015). Esses nanomateriais por sua vez tem uma ampla aplicação em diferentes áreas da ciência, entre elas se destacam a física, a química, a eletrônica, sistema óptico, a ciência dos materiais e a biomedicina. Nessa última aplicação as duas linhas com maior desenvolvimento são: a síntese de nanocosméticos e a encapsulação de fármacos (ZANETTI-RAMOS e CRECZYNSKI-PASA, 2008).

Considerando que alguns fármacos podem causar problemas clínicos, como efeitos colaterais indesejados e toxicidade sistêmica, atribuídos principalmente à farmacocinética e farmacodinâmica, é de interesse o desenvolvimento de materiais transportadores adequados para superar as funções indesejáveis dos medicamentos. O objetivo principal de um veículo de administração de medicamentos é fornecer a quantidade necessária de medicamento no local alvo, com liberação sustentada do medicamento por um período de tempo necessário em condições fisiológicas (PRAMANIK et al., 2016).

Muitos sistemas de liberação de fármacos vêm sendo desenvolvidos desde a década de 80. Entre esses sistemas a encapsulação passou a ser uma alternativa, em razão da possibilidade de reduzir a toxicidade sistêmica, preservar moléculas vulneráveis ao ambiente fisiológico e induzir a liberação sustentada (WATTS et al., 1990).

Diferentes materiais são utilizados como veículos eficientes para entrega de medicamentos, entre eles, nanomateriais de base orgânica, como dendrímeros, polímeros e micelas a base de polímeros, nanotubos de carbono, nanopartículas de metal, estruturas metal-orgânica, nanopartículas de óxido de ferro e sílica (LIM et al., 2015; PRAMANIK et al., 2016).

Partículas coloidais de sílica tem um amplo campo de aplicação nas indústrias que trabalham com catalisadores, cerâmicas, emulsão fotográfica, cromatografia e principalmente na área de físico-química, que envolve comportamentos dinâmicos e estabilidade das mesmas (KIM e KIM, 2002). A sílica por sua vez é um composto estável, compatível com a maioria das formulações usadas na medicina, também em cosméticos e produtos alimentícios (AHN et al., 2006; SOUSA et al., 2014; ZHANG et al., 2018). Um método de se obter partículas de sílica é por meio do processo sol-gel, que envolve reações de hidrólise de um alcóxido de silício (com produção de silanol e álcool), condensação (com a produção de ligações Si-O-Si e liberação de água ou álcool) e geleificação (ZHA e ROGGENDORF, 1991). Nesse processo um dos principais precursores da sílica (SiO₂) é o ortossilicato de tetraetilo também conhecido como TEOS (NOZAWA et al., 2005; ZHANG et al., 2018). O TEOS se hidrolisa por meio de uma reação de condensação e em seguida inicia-se a formação de sílica, nesse processo a sílica pode-se moldar-se de formas diferentes (AHN et al., 2006).

A estabilidade dos fármacos por meio das nanocápsulas são melhoradas, pois apresentam maior potencialidade terapêutica, maior estabilidade nos fluídos biológicos e durante o armazenamento, elevada capacidade de carga transportada e possibilidade de integrar substâncias hidrofílicas e hidrofóbicas simultaneamente (IRACHE et al., 2011). Também possuem sua escala de tamanho semelhante à de

moléculas biológicas (WIESENTHAL et al., 2011), o que lhe permite melhor absorção no organismo.

Outro ramo da nanociência estão que em desenvolvimento são as nanopartículas magnéticas revestidas, que são estudados para purificação biomacromoléculas, tratamento hipertérmico para células malignas, biosensores e melhora nas imagens de ressonância magnética e carregamento de drogas magneticamente assistida (BERRY, 2009). O revestimento inorgânico mais interessante, levando em conta seu baixo custo e grande disponibilidade é a sílica. Na superfície de nanopartículas magnéticas, a sílica tende a favorecer a dispersão das partículas em meio líquido, tornar a superfície quimicamente funcional, reduzindo a toxicidade, além de tornar as nanopartículas mais estáveis em relação à oxidação. A sílica apresenta em sua superfície grupos silanois que podem se ligar covalentemente com ligantes específicos de interesse para determinadas aplicações biomédicas (BERRY, 2009; HARRIS, 2002).

Por proporcionar o carregamento de drogas para específicos locais por meio da aplicação de um campo magnético, essa área vem ganhando destaque na biomedicina, pois ajuda a resolver problemas associados com a administração sistêmica de medicamentos. Entre estes problemas estão a biodistribuição de fármaco no corpo, a falta de especificidade e a necessidade de grandes doses para alcançar altas concentrações locais (FARAJI e WIPF, 2009).

As sulfonamidas são uma classe de antibióticos sintéticos desenvolvida em 1932, porém aplicadas pela primeira vez anos mais tarde (ELIOPOULOS e HUOVINEN, 2001), sendo os primeiros agentes quimioterápicos aplicado a infecções humanas (BORMIO NUNES et al., 2015). Essa classe de medicamentos “interfere no uso do ácido p-aminobenzóico (PABA) na biossíntese do ácido tetra-hidrofólico” que é um fator fundamental no crescimento das bactérias (KREMER et al., 2006).

Atualmente sua classe é pouco recomendada para doenças antimicrobianas pois ao longo do tempo acabou se desenvolvendo uma resistência generalizada a esses medicamentos (SKÖLD, 2000). O sulfametoxazol é umas das sulfonamidas mais usadas para o tratamento de infecções urinarias, meningite (LEVITZ e QUINTILIANI, 1984), e em combinação com trimetoprim é usada no tratamento de pneumonia, causada por fungos e leveduras que atinge pacientes com HIV (Vírus da Imunodeficiência Humana - da sigla em inglês) (ABSAR et al., 1994).

MATERIAL E MÉTODOS

Foram sintetizados três sólidos, dois contendo o fármaco sulfametoxazol e foram intitulados de NP-Sulfa 1 e NP-Sulfa 2, em que a última contém o dobro de fármaco (0,0263 gramas) em relação a síntese da primeira. Já o último sólido não contém o medicamento e foi denominado de Branco. Outras duas sínteses foram realizadas seguindo o mesmo processo, com o acréscimo de nanopartículas de óxido de ferro (Fe_2O_3), sendo que uma contém o antibiótico e a outra não, tornando assim o sólido obtido em um sólido magnético (NPM).

Em um erlenmeyer foram adicionados uma solução do fármaco sulfametoxazol dissolvido em álcool etílico, essa solução contém 0,0219 gramas de medicamento para a síntese de NP-Sulfa 1 e 0,0404 gramas para NP-Sulfa 2. Em

seguida, acrescentou-se ortossilicato de tetraetilo (TEOS) e agitou-se o sistema por 30 minutos. Após esse tempo inseriu-se ácido clorídrico (HCl) a 0,01 mol/L mantendo a agitação por 24 horas, para ocorrer o processo de hidrólise do TEOS. Posteriormente adicionou hidróxido de amônia (NH₄OH) na concentração de 1 mol/L e, após 24 horas em repouso, observou a formação do gel. Na síntese das nanopartículas magnéticas, o Fe₂O₃ foi inserido junto com a solução do fármaco em etanol e, nesse processo, a solução foi mais concentrada. Outra característica que difere os processos das nanopartículas magnéticas é o uso do Ácido Nítrico (HNO₃) a 0,1 mol/L no processo de hidrólise ao invés do ácido clorídrico.

Do gel obtido, parte foi armazenado e outra parte foi liofilizado para a caracterização, que foi realizada por infravermelho (espectrofotômetro FT-IR Frontier (PerkinElmer)) e análise termogravimétrica (Simultaneous Thermal Analyzer (STA)) 6000 (PerkinElmer). Já para o ensaio de liberação, uma quantidade com massa conhecida foi suspensa em um recipiente fechado com água ultrapura. O monitoramento da liberação se deu por meio da variação na concentração do fármaco em função do tempo, obtida por meio da absorvância do fármaco, monitorada no espectrofotômetro Uv-vis Lambda XLS + (PerkinElmer).

RESULTADOS E DISCUSSÕES

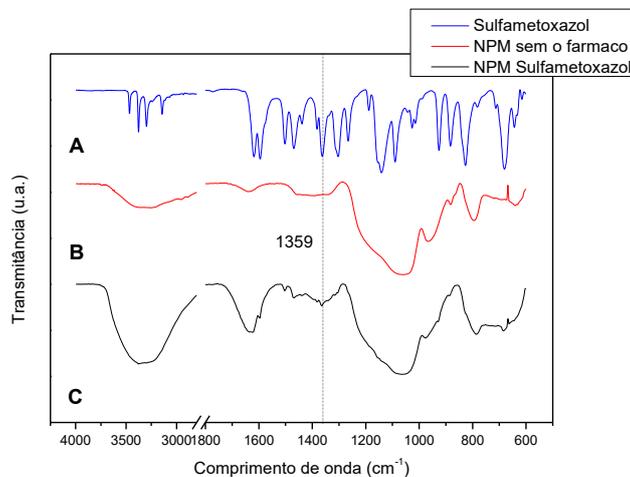
Após a síntese, o produto foi obtido na forma de um gel que quando colocado em água, a olho nú parece gerar uma solução, indicando que as cápsulas resultantes possuem dimensões nanométricas.

Para a caracterização realizou-se espectroscopia no infravermelho, que por sua vez tem como objetivo identificar grupos funcionais em um dado material. A figura 1 (A) corresponde ao espectros do fármaco puro em que apresentaram bandas com diferentes posições e intensidade entre 3750-3000 cm⁻¹, região considerada característica dos modos vibracionais dos ν_{as}NH₂ (3467 cm⁻¹), ν_sNH₂ (3378 cm⁻¹), νNH (grupo sulfonamida, 3301 cm⁻¹) e νCH (anel oxazol, 3144 cm⁻¹) (MAURY et al., 1985). Na região próxima a 1369-1132 cm⁻¹ encontra-se uma banda forte com diferentes intensidades que são equivalentes dos modos vibracionais das ligações ν_{as}SO₂ e ν_sSO₂ respectivamente. Já o modo vibracional da ligação νS-N se dá próximo ao comprimento de onda de 916 cm⁻¹ (MARQUES, 2007).

A figura 1 (B) é referente ao das nanocápsulas sem o fármaco. A banda presente na região entre 1000 a 1200 cm⁻¹ foi atribuída a vibração da cadeia Si-O-Si (ν_{Si-O-Si}). Observou-se se também absorção na região de 1639 cm⁻¹ correspondente à deformação angular (δ) da molécula de água (δH-O-H). Já a banda na região 3000 a 3700 cm⁻¹ refere-se ao estiramento da ligação O-H (ν_{O-H}) da água (YIN et al., 2011).

A figura 1 (C) ilustra o espectro vibracional das nanopartículas magnéticas contendo o fármaco sulfametoxazol (NPM Sulfametoxazol), seu espectro é similar ao espectro das nanopartículas magnéticas sem o fármaco, porem na região de 1359 cm⁻¹ á a presença de uma banda mais acentuada referente aos modos vibracionais das ligações ν_{as}SO₂ presente somente no fármaco.

Figura 1 - Espectro no infravermelho do Sulfametoxazol (A), das nanopartículas magnéticas sem o fármaco (B) e das nanopartículas magnéticas com a droga (C)

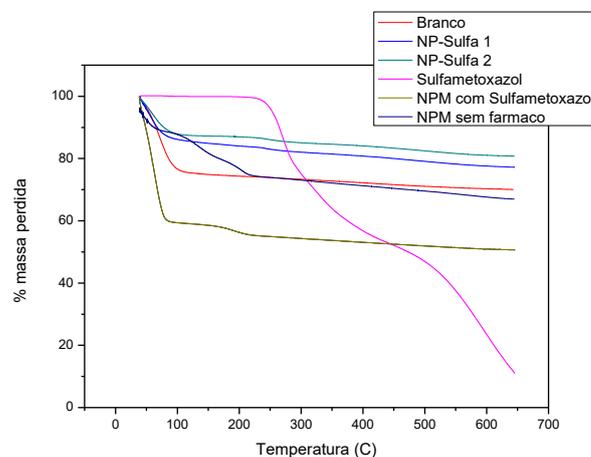


Fonte: autoria própria (2020).

Os espectros vibracionais das NP-Sulfa 1 e NP-Sulfa 2 são similares entre si e muito semelhante ao Branco (nanopartículas sem o fármaco). Por ser encapsulado em baixa concentração, as bandas referentes ao fármaco sulfametoxazol são relativamente menos intensas que as da capsula de sílica (Branco).

Já análise termogravimétrica (TG), tem como característica avaliar a variação de massa de determinado material com aumento da temperatura, assim observando a degradação do mesmo. Na figura 2 encontra-se a análise termogravimétrica das NP- Sulfa 1, NP-Sulfa 2, do Branco, do fármaco puro, das NPM com Sulfametoxazol e NPM sem fármaco. Pode-se observar que houve uma perda média de 20 a 30% de massa das nanopartículas próximo a 100 °C, referente a perda de etanol/água que é usado e gerado na síntese da sílica. Após essa perda de massa, não houve mais perda de massa considerável até a temperatura de 650 °C, diferentemente do fármaco não encapsulado, que tem uma perda de aproximadamente 60 % entre 250 e 650 °C. Os resultados sugerem que há uma melhora na estabilidade térmica do sulfametoxazol quando esse está encapsulado.

Figura 2: Análise termogravimétrica do Branco, das NP-Sulfa 1, NP-Sulfa 2, do fármaco puro, das NPM com Sulfametoxazol e NPM sem fármaco.



Fonte: autoria própria (2020).

Já os dados obtidos da análise termogravimétrica das nanopartículas magnéticas de sulfametoxazol e do fármaco puro, mostram que houve uma perda média de 40 a 50% de massa das nanopartículas próximo a 100 °C, referente a perda de etanol/água que é usado e gerado na síntese da sílica. Após essa perda, há uma degradação lenta em comparação ao fármaco puro que tem uma degradação rápida próximo a 300 °C.

Foi realizado o ensaio de liberação das nanopartículas magnética de sulfametoxazol, em que se observou que o fármaco encapsulado tem um aumento na liberação nas primeiras 26 horas e, após esse tempo, ainda ocorre esse processo, porém de forma mais amena mantendo a concentração constante.

Também foi realizado o ensaio de liberação das NP-Sulfa 1 e NP-Sulfa 2, em que se observa que devido à maior concentração de fármaco usado na síntese da NP-Sulfa 2 (Figura 3 A), essa apresenta uma liberação duas vezes maior que a NP-Sulfa 1. Ambas têm um aumento na liberação nas primeiras 24 horas, após esse tempo sua concentração continua alta e constante. Supõem-se que a quantidade encapsulada foi a máxima liberada, sendo assim as NPM com sulfametoxazol encapsulou aproximadamente $1,25 \times 10^{-3}$ mol.L⁻¹/g do fármaco, já as NP-Sulfa 1 e NP-Sulfa 2 encapsularam $1,39 \times 10^{-3}$ mol.L⁻¹/g e $2,35 \times 10^{-3}$ mol.L⁻¹/g respectivamente.

Figura 3 A - Curva cinética das NP-Sulfa 1 e NP-Sulfa 2

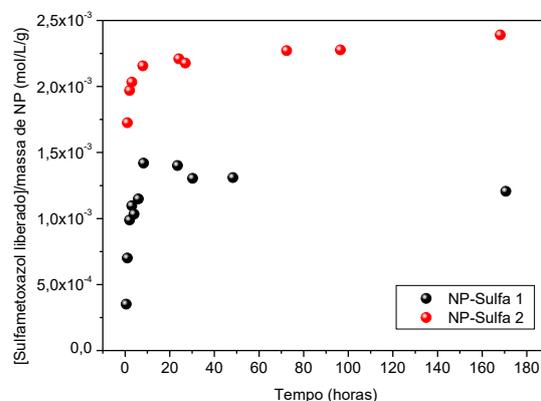
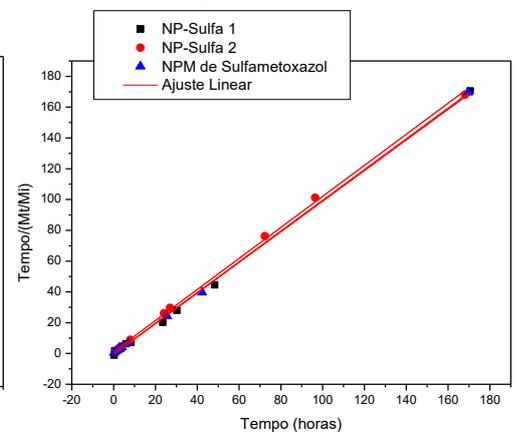


Figura 3 B – Ajuste Linear do modelo cinético de segunda ordem modificado



Fonte: autoria própria (2020).

Para obter mais informações sobre a cinética e os processos de liberação, foram aplicados três modelos comumente usados às curvas de liberação. Os modelos usados foram o modelo de Bhaskar, equação de Freundlich modificada e modelo de segunda ordem modificado (BULL et al., 2011; DJABALLAH et al., 2018; HO e MCKAY, 1999; YANG et al., 2007). Em cada modelo, M_t corresponde à concentração em determinado tempo, M_i a concentração inicial encapsulada e k é a constante cinética.

Tabela 1 – Os modelos cinéticos empregados para análise

Modelo	Equação
Bhaskar	$\text{Log}_{10} \left(1 - \frac{M_t}{M_i} \right) = -kt^{0.65}$
Freundlich	$\text{Ln} \left(1 - \frac{M_t}{M_i} \right) = \text{Ln} (k) + n \text{Ln} (t)$
Segunda ordem modificada	$\frac{t}{\frac{M_t}{M_i}} = \frac{1}{k_2 M_i} + t$

Fonte: autoria própria (2020).

Os parâmetros obtidos a partir do ajuste utilizando os três modelos são apresentados na tabela 2, com os valores do coeficiente de correlação R^2 sendo todos superiores a 0,7. O modelo que melhor se ajustou aos dados experimentais dos três sólidos analisados foi o modelo de segunda ordem modificado (Figura 3 B) em que os R^2 obtidos foram superiores a 0,99. Esses resultados sugerem que o processo de liberação da sulfametoxazol é controlado por difusão superficial (DJABALLAH et al., 2018).

Tabela 2 – Ajuste dos dados utilizando os modelos cinéticos propostos.

	Bhaskar		Freundlich		Segunda ordem modificada	
	R^2	K_B (h^{-1})	R^2	K_F (h^{-1})	R^2	K_2 ($mol.L^{-1}h^{-1}$)
NPM com fármaco	0,92375	1,16346	0,71668	0,09545	0,99966	2523,7
NP-Sulfa 1	0,91075	0,53263	0,94145	0,35259	0,99869	1441,1
NP-Sulfa 2	0,92375	1,16346	0,71668	0,09545	0,99966	2523,7

Fonte: Autoria própria (2020).

CONCLUSÃO

O material proposto foi sintetizado e caracterizado e o ensaio de liberação comprovou-se a efetivação do encapsulamento do sulfametoxazol tanto nas partículas de sílica quanto na sílica magnética, sendo que essas exibem uma liberação controlada de no máximo seis dias. O TGA mostrou que houve uma melhor estabilidade térmica do fármaco encapsulado comparado ao seu estado puro. Outros métodos de caracterização estão previstos para serem realizados futuramente, como: microscopia eletrônica de varredura (MEV), ensaio de toxicidade e espalhamento de luz dinâmico (DLS).

AGRADECIMENTOS

Ao CNPq - Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico. E a UTFPR – Universidade Tecnológica Federal do Paraná.

REFERÊNCIAS

ABSAR, Noman e DANESHVAR, Hafez e BEALL, Gildon. **Desensitization to trimethoprim/sulfamethoxazole in HIV-infected patients.** The Journal of Allergy and Clinical Immunology, v. 93, n. 6, p. 1001–1005, 1994.

AHN, Bok Yeop e colab. **Core/shell silica-based in-situ microencapsulation: A self-templating method.** Chemical Communications, n. 2, p. 189–190, 2006.

BERRY, Catherine C. **Progress in functionalization of magnetic nanoparticles for applications in biomedicine.** Journal of Physics D: Applied Physics, v. 42, n. 22, 2009.

BETINA GIEHL ZANETTI-RAMOS e TÂNIA BEATRIZ CRECZYNSKI-PASA. **Desenvolvimento Da Nanotecnologia: Cenário Mundial E Nacional De Investimentos.** Revista Brasileira de Farmácia, v. 89, n. 2, p. 95–101, 2008.

BORMIO NUNES, Julia Helena e colab. **Silver complexes with sulfathiazole and sulfamethoxazole: Synthesis, spectroscopic characterization, crystal structure and antibacterial assays.** Polyhedron, v. 85, p. 437–444, 2015. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.poly.2014.09.010>.

BULL, Richard M.R. e colab. **Hydroxy double salts as versatile storage and delivery matrices.** Journal of Materials Chemistry, v. 21, n. 6, p. 1822–1828, 2011.

CIRIMINNA, Rosaria e colab. **From Molecules to Systems: Sol - Gel Microencapsulation in Silica-Based Materials.** p. 765–789, 2011.

DJABALLAH, Rima e colab. **The use of Zn-Ti layered double hydroxide interlayer spacing property for low-loading drug and low-dose therapy. Synthesis, characterization and release kinetics study.** Journal of Alloys and Compounds, v. 739, n. 2018, p. 559–567, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jallcom.2017.12.299>.

ELIOPOULOS, George M e HUOVINEN, Pentti. **Resistance to trimethoprim-sulfamethoxazole.** Clinical infectious diseases, v. 32, n. 11, p. 1608–1614, 2001.

FARAJI, Amir H. e WIPF, Peter. **Nanoparticles in cellular drug delivery.** Bioorganic and Medicinal Chemistry, v. 17, n. 8, p. 2950–2962, 2009. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bmc.2009.02.043>.

HARRIS, L. A. **Polymer Stabilized Magnetite Nanoparticles and Poly (propylene**

oxide) **Modified Styrene-Dimethacrylate Networks**. p. 173, 2002.

HO, Yuh-Shan e MCKAY, Gordon. **Pseudo-second order model for sorption processes**. *Process biochemistry*, v. 34, n. 5, p. 451–465, 1999.

IRACHE, Juan M e colab. **Veterinary Parasitology Nanomedicine: Novel approaches in human and veterinary therapeutics**. v. 180, p. 47–71, 2011.

KIM, Ki Do e KIM, Hee Taik. **Formation of silica nanoparticles by hydrolysis of TEOS using a mixed semi-batch/batch method**. *Journal of Sol-Gel Science and Technology*, v. 25, n. 3, p. 183–189, 2002.

KREMER, E. e colab. **Copper complexes with heterocyclic sulfonamides: Synthesis, spectroscopic characterization, microbiological and SOD-like activities: Crystal structure of [Cu(sulfisoxazole)₂(H₂O)₄] · 2H₂O**. *Journal of Inorganic Biochemistry*, v. 100, n. 7, p. 1167–1175, 2006.

LEVITZ, R. E. e QUINTILIANI, R. **Trimethoprim-sulfamethoxazole for bacterial meningitis**. *Annals of Internal Medicine*, v. 100, n. 6, p. 881–890, 1984.

LIM, Eun Kyung e colab. **Nanomaterials for theranostics: Recent advances and future challenges**. *Chemical Reviews*, v. 115, n. 1, p. 327–394, 2015.

MARCONI, Glauciene paula de Souza. **Nanotecnologia e Nanociência: Aspectos gerais, aplicações e perspectivas no contexto do Brasil**. *Perspectivas da Ciência e Tecnologia*, v. 7, p. 1–24, 2015.

MARQUES, Lenice Lorenço. **Síntese, estrutura e avaliação da atividade antimicrobiana de complexos metálicos com sulfametoxazol**. p. 1–144, 2007.

MAURY, L U C e colab. **Estudo físico-químico, espectros de vibração et structure de m sulfamethoxazole**. 1985.

NOZAWA, K e colab. **Smart Control of Monodisperse Sto 1 ber Silica Particles: Effect of Reactant Addition Rate on Growth Process**. n. 18, p. 1516–1523, 2005.

PRAMANIK, Apurba e colab. **Self-assembled peptide microspheres for sustainable release of sulfamethoxazole**. *RSC Advances*, v. 6, n. 45, p. 39172–39179, 2016.
Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1039/C6RA07095G>.

SKÖLD, Ola. **Sulfonamide resistance: Mechanisms and trends**. Drug Resistance Updates, v. 3, n. 3, p. 155–160, 2000.

SOUSA, F. L. e colab. **Encapsulation of essential oils in SiO₂ microcapsules and release behaviour of volatile compounds**. Journal of Microencapsulation, v. 31, n. 7, p. 627–635, 2014.

WATTS, P J e DAVIES, M C e MELIA, C D. **Microencapsulation using emulsification/solvent evaporation: an overview of techniques and applications**. Critical reviews in therapeutic drug carrier systems, v. 7, n. 3, p. 235—259, 1990. Disponível em: <http://europepmc.org/abstract/MED/2073688>.

WIESENTHAL, Alison e colab. **Nanoparticles : small and mighty**. p. 247–254, 2011.

YANG, Jae Hun e colab. **New inorganic-based drug delivery system of indole-3-acetic acid-layered metal hydroxide nanohybrids with controlled release rate**. Chemistry of Materials, v. 19, n. 10, p. 2679–2685, 2007.

YIN, Ping e colab. **Synthesis of functionalized silica gel with poly(diethylenetriamine bis(methylene phosphonic acid)) and its adsorption properties of transition metal ions**. Materials Chemistry and Physics, v. 129, n. 1–2, p. 168–175, 2011.

ZHA, Jianing e ROGGENDORF, Hans. **Sol–gel science, the physics and chemistry of sol–gel processing**, Ed. by CJ Brinker and GW Scherer, Academic Press, Boston 1990, xiv, 908 pp., bound—ISBN 0-12-134970-5. Advanced Materials, v. 3, n. 10, p. 522, 1991.

ZHANG, Hanfei e colab. **Microencapsulation of molten salt in stable silica shell via a water-limited sol-gel process for high temperature thermal energy storage**. Applied Thermal Engineering, v. 136, p. 268–274, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.applthermaleng.2018.02.050>.