

**UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA**  
NANOCIÊNCIA E NANOBIOTECNOLOGIA  
INSTITUTO DE BIOLOGIA

**Tese**

**ESTUDO DE NANOCOMPÓSITOS HÍBRIDOS SILOXANO-  
POLIÉTER COM POTENCIAL APLICAÇÃO COMO MATRIZES  
MAGNETO-RESPONSIVAS DE LIBERAÇÃO CONTROLADA DE  
FÁRMACOS**

MAC-KEDSON MEDEIROS SALVIANO SANTOS

ORIENTADOR: DR. JULIANO ALEXANDRE CHAKER

BRASÍLIA-DF  
2021

**UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA**  
NANOCIÊNCIA E NANOBIOTECNOLOGIA  
INSTITUTO DE BIOLOGIA

**ESTUDO DE NANOCOMPÓSITOS HÍBRIDOS SILOXANO-  
POLIÉTER COM POTENCIAL APLICAÇÃO COMO MATRIZES  
MAGNETO-RESPONSIVAS DE LIBERAÇÃO CONTROLADA DE  
FÁRMACOS**

MAC-KEDSON MEDEIROS SALVIANO SANTOS

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Nanociência e Nanobiotecnologia do Instituto de Ciências Biológicas da Universidade de Brasília, como parte dos requisitos para a obtenção do título de Doutor em Nanociência e Nanobiotecnologia.

ORIENTADOR: DR. JULIANO ALEXANDRE CHAKER

BRASÍLIA-DF

2021

## MEMBROS DA BANCA

A presente Tese, intitulada “Estudo de nanocompósitos híbridos siloxano-poliéter com potencial aplicação como matrizes magneto-responsivas de liberação controlada de fármacos”, com autoria de Mac-Kedson Medeiros Salviano Santos, foi apresentada no dia 03 de fevereiro de 2021 como requisito parcial para obtenção do título de Doutor em Nanociência e Nanobiotecnologia.

Aprovado por:

---

Prof. Dr. Juliano Alexandre Chaker (presidente)  
Faculdade de Ceilândia da Universidade de Brasília  
Programa de Pós-Graduação em Nanociência e Nanobiotecnologia  
Presidente

---

Prof. Dr. Juliano e Andrade Gomes  
Polícia Civil – IC/PCDF  
Avaliador Externo

---

Prof.<sup>a</sup>. Dra. Livia Cristina Lira de Sá Barreto  
Faculdade de Ceilândia da Universidade de Brasília  
Avaliador Interno

---

Prof. Dr. Rodrigo Fernando Costa Marques  
Departamento de Físico-Química da UNESP de Araraquara  
Avaliador Externo

---

Prof.<sup>a</sup>. Dra. Graziella Anselmo Joanitti  
Faculdade de Ceilândia da Universidade de Brasília  
Programa de Pós-Graduação em Nanociência e Nanobiotecnologia  
Avaliador Interno (Suplente)

## AGRADECIMENTOS

Agradeço profundamente a minha família, a meu pai José Antônio dos Santos e minha mãe Izanilde Medeiros Salviano dos Santos que motivaram e influenciaram nas decisões tomadas e a total compreensão e dedicação e todo o apoio positivo direcionado para o término deste trabalho.

Ao meu irmão Mac-Swell M. S. Santos por todas as recuperações dos dispositivos eletrônicos, computadores e softwares usados para confecções de figuras e gráficos deste trabalho.

Ao Professor, amigo e orientador Dr. Juliano Alexandre Chaker, por sua, paciência, companheirismo, discussões esclarecedoras e todo seu apoio.

Ao Professor e amigo Dr. Marcelo Henrique Sousa por sua riqueza de conhecimentos transmitidos para execução desta etapa acadêmica.

Aos grandes colegas do grupo de pesquisa do professor Juliano A. Chaker e Marcelo H. Sousa, por todos os momentos de contribuição mútua.

A Prof.<sup>a</sup> Graziella Anselmo Joanitti pela disposição e parceria para efetuar as etapas de análises toxicológicas.

Ao Pesquisador Sergio Moya pela dedicação e parceria no período de análises no Centro de Investigación Cooperativa en Biomateriales – CIC biomaGUNE.

Ao Professor Andris Bakuzis e seu orientando Nicholas Zufelato pela disponibilidade em acompanhar as análises de liberação induzida por magneto hipertermia.

As orientandas do Professor Dr. Marcelo, a Professora Eliane Vieira Rosa e Renata Pascoal por toda ajuda e suporte nas etapas deste trabalho.

A minha esposa pelo apoio e compreensão em todas as etapas complicadas que tive que enfrentar nesse longo caminho.

Aos demais amigos que proporcionaram para que esta etapa acadêmica se desse da melhor forma possível.

*Dedicatória*  
*Dedico este trabalho a todos que fizeram*  
*Parte direta e indiretamente.*  
*Aos amigos, familiares.*  
*E a minha esposa.*

*Epígrafe*  
*“Qualquer tecnologia*  
*suficientemente avançada*  
*é indistinta de magia.”*  
*Arthur C. Clarke*

## SUMÁRIO

RESUMO.....	xv
ABSTRACT .....	xvi
APRESENTAÇÃO.....	17
CAPÍTULO I	
1. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA .....	20
1.1. Nanopartículas Magnéticas.....	20
1.1.1 Síntese de Nanopartículas Magnéticas .....	20
1.1.2 Magneto Hipertermia (MHT) .....	21
1.2. Nanocompósito Polimérico .....	23
1.2.1 Nanocompósito Híbrido.....	24
1.3. Quitosana .....	26
1.4. Fármaco de escolha.....	28
1.5. Mecanismos de liberação.....	29
1.5.1 Modelo de Korsmeyer-Peppas e Ritger-Peppas .....	30
2. OBJETIVOS .....	32
3. JUSTIFICATIVA .....	32
CAPÍTULO II	
4. METODOLOGIA EXPERIMENTAL .....	34
4.1. Preparo dos óxidos de ferro de magnetita ( $\text{Fe}_3\text{O}_4$ ) .....	34
4.1.1 Funcionalização dos óxidos de ferro .....	35
4.2. Preparação dos nanocompósitos poliméricos .....	36
4.2.1. Preparo do polímero híbrido siloxano-poliéter 1900 (SP).....	37
4.2.2. Obtenção do fármaco de escolha .....	38
4.2.3. Preparo da solução de quitosana 1% .....	38
4.2.4. Preparo dos nanocompósitos com quitosana .....	38
4.2.5. Preparo dos nanocompósitos com quitosana e fármaco .....	39
4.2.6. Preparo dos nanocompósitos poliméricos magnetos-responsivos....	39
4.3. Caracterização das nanopartículas magnéticas .....	40
4.3.1 Caracterização molecular .....	40
4.3.2. Caracterização por difração de raios X.....	40
4.3.3. Caracterização nanoestrutural.....	40

4.3.4. Caracterização espectroscópica fotoeletrônica de raios X (XPS).....	42
4.3.5. Caracterização de magnetização .....	42
4.3.6. Caracterização da carga de superfície e do tamanho .....	42
4.3.7. Caracterização da taxa de absorção específica (SAR).....	43
4.3.8. Caracterização morfológica (MET) .....	44
4.4. Caracterização dos nanocompósitos .....	44
4.4.1. Caracterização molecular (FTIR/ATR) .....	44
4.4.2 Caracterização por difratometria de raios X (DRX).....	45
4.4.3 Calorimetria diferencial exploratória (DSC) .....	45
4.5. Ensaio de liberação .....	45
4.6. Ensaio de liberação por indução magnética .....	46
<b>CAPÍTULO III</b>	
5. RESULTADOS E DISCUSSÕES .....	49
5.1. Caracterização molecular das nanopartículas magnéticas .....	49
5.2. Caracterização por difração de raios X das nanopartículas magnéticas .....	50
5.3. Caracterização nanoestrutural das nanopartículas magnéticas .....	51
5.4. Caracterização de superfície por espectroscopia fotoeletrônica de raios X..	54
5.5. Caracterização morfológica das nanopartículas magnéticas .....	58
5.6. Caracterização de magnetização das nanopartículas .....	60
5.7. Determinação da taxa de aquecimento das nanopartículas magnéticas .....	62
5.8. DLS e Potencial Zeta das nanopartículas magnéticas .....	63
5.9. Caracterização molecular dos nanocompósitos .....	65
5.10. Caracterização por difração de raios x dos nanocompósitos .....	68
5.11. Análise térmica por calorimetria diferencial exploratória .....	70
5.12. Ensaio de liberação dos nanocompósitos .....	71
5.13. Ensaio de liberação por indução magnética.....	78
<b>CAPÍTULO IV</b>	
6. CONCLUSÕES .....	83
7. PERSPECTIVAS .....	84
8. REFERÊNCIAS.....	85
ANEXOS .....	92
Figuras adicionais .....	92
Artigo publicado .....	93

## LISTA DE ABREVIACOES E SÍMBOLOS

AINEs	Anti-inflamatorios não esteroidais
APTES	Aminopropiltrietoxissilano
ATR	Reflectância Total Atenuada
CMTMS	Clorometil-trimetoxissilano
DRX	Difratometria de Raio-X
<i>ds</i>	Distância de Correlação
Fe <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	Maghemita
Fe <sub>3</sub> O <sub>4</sub>	Magnetita
FTIR	Infravermelho Transformada de Fourier
ICPTES	(3-Isocianatopropil) trietoxissilano
IPN	Rede Polimérica de Interpenetração
IsoTrEOS	3-Isocianatotrietoxissilano
KBr	Brometo de Potássio
<i>Lc</i>	Limite de Correlação
LNLS	Laboratório Nacional de Luz Síncrotron
MAPTES	(3-(metilamino)propil) trimetoxissilano
MET	Microscopia Eletrônica de Transmissão
META	2-hidroxietilmetacrilato
MHT	Magneto Hipertermia
MPTES	(3-Mercaptopropil) trimetoxissilano
NPM	Nanopartículas Magnéticas
P	Expoente de organização polimérica
PEO	Poli(Etileno xido)
PPO	Poli(Propileno xido)
PRX	Piroxicam
QUI	Quitossana
R <sub>g</sub>	Raio de giro das partículas maiores
R <sub>s</sub>	Raio de giro de partículas menores
SAR	Taxa de Absorção específica
SAXS	Espalhamento de raios-X é baixo ngulo
SP	Siloxano-Poliéter

TEOS	Tetraetilortosilicato
UHV	Ultra High Vacuum
UV-Vis	Ultravioleta Visível
XPS	Espectroscopia fotoeletrônica de raios-X

## LISTA DE FIGURAS

Figura I.01.	Aplicações de nanopartículas magnéticas em nanomedicina .....20
Figura I.02.	Relaxamento de Néel. O momento magnético se move no interior da partícula .....22
Figura I.03.	Relaxamento de Brown. O momento magnético se move com a partícula .....22
Figura I.04.	Esquema ilustrativo da classificação estrutural das redes poliméricas: Interpenetrada e semi-interpenetrada.....24
Figura I.05	Fórmula estrutural do polímero de Quitosana .....27
Figura I.06.	Mecanismo de reticulação da quitosana sobre influência do glutaraldeído .....27
Figura I.07.	Fórmula estrutural do Piroxicam .....28
Figura II.01.	Esquema ilustrativo do processo de funcionalização das nanopartículas magnéticas com diferentes precursores de alcoóxidos de silício .....36
Figura II.02.	Diagrama representativo do aparato utilizado nas medidas de magneto hipertermia .....43
Figura III.01.	Espectro infravermelho das nanopartículas produzidas: (a) NPM; (b) NPM-APTES; (c) NPM-CMTMS; (d) NPM-ICPTES; (e) NPM-MAPTES; (f) NPM-META; (g) NPM-MPTES e (h) NPM-TEOS...47
Figura III.02.	Difratograma das nanopartículas de óxido de ferro: (a) NPM; (b) NPM-MPTES; (c) NPM-APTES; (d) NPM-ICPTES; (e) NPM-TEOS; (f) NPM-CMTMS; (g) NPM-MAPTES e (h) NPM-META.....48
Figura III.03.	Curva experimental de espalhamento de raios x à baixo ângulo das amostras NPM-APTES; NPM-CMTMS; NPM-ICPTES; NPM-MAPTES; NPM-META; NPM-MPTES e NPM-TEOS com seus respectivos ajustes segundo Beaucage .....50
Figura III.04	Espectro de XPS para N1s e C1s da amostra NPM-ICPTES.....53
Figura III.05	Espectro de XPS para O1s da amostra NPM-ICPTES.....54
Figura III.06.	Espectro de XPS de alta resolução Fe 2p da amostra NPM-ICPTES e NPM-APTES .....55
Figura III.07.	Espectros de XPS de alta resolução Fe 2p das amostras NPM-CMTMS, NPM-TEOS, NPM-MAPTES e NPM-META.....56

Figura III.08	Imagem de Microscopia Eletrônica de Transmissão das amostras de (a) NPM, sem revestimento; (b) NPM-APTES.....	57
Figura III.09.	Histograma de frequência de distribuição de tamanho da amostra NPM.....	57
Figura III.10.	Curvas de Magnetização M. Vs H. a 300 K e 5 K de NPM revestidas com diferentes alcoóxidos de silício .....	58
Figura III.11.	Curva de Magnetização Vs o inverso do Campo para amostra de NPM-APTES.....	59
Figura III.12.	Curvas de variação de temperatura em função do tempo para amostras líquidas submetidas a campo alternado com frequência de 323.3 kHz .....	60
Figura III.13.	Curvas de potencial zeta em função do pH das amostras de nanopartículas com e sem revestimento.....	62
Figura III.14.	Curvas de diâmetro hidrodinâmico médio de partículas em função do pH das amostras de nanopartículas magnéticas com e sem revestimento .....	62
Figura III.15	Espectro de infravermelho da série de amostras com variação na concentração de quitosana.....	64
Figura III.16.	Espectro de infravermelho das amostras SP; SPPQ0; SPPQ05; SPPQ15; SPPQ25; Quitosana(QUI) e Piroxicam (PRX).....	65
Figura III.17	Difratograma da série de amostras contendo variação de quitosana.....	66
Figura III.18.	Difratograma da série de amostras contendo variação de NPM-APTES.....	67
Figura III.19.	Fluxo de calor em análise térmica diferencial (DSC) de 35 a 310 °C para amostras de quitosana pura e reticulada .....	67
Figura III.20.	Curva de calibração do Piroxicam e a respectiva equação de correlação de absorbância e concentração .....	69
Figura III.21.	Curvas de cinética de liberação do Piroxicam das amostras; SPPQ0, SPPQ05, SPPQ15 e SPPQ25 sob temperatura de 25°C. <i>In-set</i> : Curvas de cinética de liberação indicando o tempo de retenção do fármaco no estágio de transição dos mecanismos .....	70
Figura III.22	Curvas de cinética de liberação do Piroxicam das amostras; SPPQ0, SPPQ05, SPPQ15 e SPPQ25 sob 45° C.....	71

Figura III.23.	Curvas experimentais da cinética de liberação em escala bi-logarítmica das amostras; SPPQ25, SPPQ15, SPPQ05 e SPPQ0 sob 25° C.....	72
Figura III.24.	Curvas experimentais da cinética de liberação em escala bi-logarítmica das amostras; SPPQ25, SPPQ15, SPPQ05 e SPPQ0 sob 45° C.....	73
Figura III.25	Curva de variação de temperatura em função do tempo para as amostras SPQNA0, SPQNA2, SPQNA5 e SPQNA10 submetidas a campo alternado com frequência de 323.3 kHz .....	76
Figura III.26.	Curvas experimentais do ensaio de liberação induzida por aplicação de campo magnético alternado. Concentração cumulativa de liberação (a) SPQNA0; (b) SPQNA2; (c) SPQNA5 e (d) SPQNA10. Amplitude de aplicação do campo magnético alternado (Linha Azul); Temperatura do nanocompósito (Linha Vermelha) .....	78

## LISTA DE QUADROS E TABELAS

<b>Quadro 01.</b>	Valores de expoente de difusão e seus respectivos mecanismos de liberação .....30
<b>Quadro 02.</b>	Precusores de alcoóxidos de silício utilizados na funcionalização das nanopartículas .....34
<b>Quadro 03.</b>	Atribuições das vibrações moleculares dos grupamentos químicos observados por espectroscopia infravermelha.....64
<b>Quadro 04.</b>	Expoente de difusão e mecanismo de liberação dos nanocompósitos submetidos a temperaturas diferentes 25°C e 45°C .....75
<b>Tabela 1.</b>	Série de variação de quitosana das amostras de nanocompósitos .....39
<b>Tabela 2.</b>	Série de variação de quitosana de amostras de nanocompósitos com Piroxicam .....39
<b>Tabela 3.</b>	Série de variação de NPM-APTÉS das amostras de nanocompósitos.39
<b>Tabela 4.</b>	Série de variação de NPM-APTÉS submetidas a liberação por indução magnética .....47
<b>Tabela 5.</b>	Diâmetros cristalinos das amostras de Nanopartículas Magnéticas ....49
<b>Tabela 6.</b>	Valores dos ajustes aplicando a equação de Beaucage, Rg: Raio de giro dos agregados particulados; Rs: Referente as partículas menores no sistema.....51
<b>Tabela 7.</b>	Concentração em porcentagem dos elementos contidos nas amostras de NPM-APTÉS; NPM-ICPTÉS; NPM-META; NPM-TEOS; NPM-MAPTÉS; NPM-CMTMS e NPM-MPTÉS.....52
<b>Tabela 8.</b>	Valores de máxima magnetização das nanopartículas magnéticas revestidas com os alcoóxidos de silício .....59
<b>Tabela 9.</b>	Valores de SAR da suspensão das nanopartículas magnéticas de óxido de ferro com diferentes revestimentos .....61
<b>Tabela 10.</b>	Dados experimentais determinados por medidas de magneto hipertermia .....76
<b>Tabela 11.</b>	Valores obtidos dos ajustes lineares da cinética nos ciclos de aplicação do campo magnético .....79

## LISTA DE EQUAÇÕES

<b>Equação 01.</b>	Expressão de determinação de Taxa de absorção específica (SAR) .22
<b>Equação 02.</b>	Hidrólise do precursor silanol.....25
<b>Equação 03.</b>	Processo de condensação e polimerização Olação .....25
<b>Equação 04.</b>	Processo de condensação e polimerização Oxolação .....25
<b>Equação 05.</b>	Expressão do modelo de Korsmeyer-Peppas.....30
<b>Equação 06.</b>	Expressão logarítmica do modelo de Korsmeyer-Peppas .....31
<b>Equação 07.</b>	Equação química da síntese de Magnetita .....35
<b>Equação 08.</b>	Equação química da síntese do polímero híbrido siloxano-poliéter (SP) .....37
<b>Equação 09.</b>	Equação de Scherer.....40
<b>Equação 10.</b>	Expressão do modelo de Beaucage.....41
<b>Equação 11.</b>	Variação da Expressão de determinação da Taxa de absorção específica (SAR).....61

## ANEXOS

<b>Anexo I.</b>	Figuras adicionais.....92
<b>Anexo II.</b>	Artigo publicado .....93

## RESUMO

As nanopartículas magnéticas apresentam características diversificadas, o que permitem suas variadas aplicações como descrito na literatura. Suas características magnéticas podem atribuir uma responsividade a uma matriz de liberação de fármacos, capaz de modular a cinética de liberação do ativo através da matriz polimérica. Os nanocompósitos de siloxano-poliéter vem sendo utilizados como dispositivos de liberação sustentada. Os nanocompósitos foram obtidos a partir de um polímero híbrido resultante da mistura de um copolímero de poliéter (óxido de polietileno (PEO)) e (óxido de propileno (PPO)) de peso molecular ( $1900 \text{ g.mol}^{-1}$ ) com um alcoóxido de silício (3- (isocianatopropil) trietoxissilano) em uma proporção molar de 1:2. Juntamente com diferentes proporções de quitosana (CHI), os nanocompósitos foram acrescidos de nanopartículas magnéticas funcionalizada com precursores de silício, tais como, Tetraetilortosilicato (TEOS), Aminopropiltrietoxissilano (APTES), (3-isocianatopropil) trietoxissilano (ICPTES), 2-hidroxietilmetacrilato (META), (3- Mercaptopropil) trimetoxissilano (MPTES), Clorometil-trimetoxissilano (CMTMS) e (3-(metilamino)propil) trimetoxissilano (MAPTES). As nanopartículas e os nanocompósitos foram caracterizadas por espectroscopia de infravermelho com refletância total atenuada (FTIR-ATR), difração de raios-X (XRD), espalhamento de raios-X à baixo ângulo (SAXS), espectroscopia de fotoelétrons de raios-X (XPS), assim como realizado ensaios de estabilidade coloidal e térmica bem como ensaios de liberação com e sem indução magnética. Das nanopartículas de óxidos de ferro funcionalizados, aqueles revestidos com APTES se mostram mais adequados para aplicação pretendida neste trabalho com tamanho em média de 7,7 nm, que implicam na possibilidade de aplicação da magneto-hipertermia. A eficiência de aquecimento se mostrou mais pronunciada nas partículas de APTES, com valores de 32,1 W/g. A estabilidade coloidal geral das nanopartículas é variável e dependente da funcionalização. No entanto, os nanocompósitos mostraram-se compatíveis com a reticulação de quitosana, bem como, na incorporação das nanopartículas com APTES, e não interferem a formação das reações de policondensação. As análises de liberação revelaram a presença de cinética em 2 estágios, com a presença de um período de transição de mecanismos de liberação. A influência do material magnético foi observada na capacidade de aquecimento proporcional ao acréscimo de nanopartícula na matriz, assim como, o efeito de aceleração da liberação do fármaco quando exposto ao campo magnético alternado. Desta forma, pode-se concluir que os nanocompósitos de siloxano-poliéter produzidos foram eficientes em responder estímulos magnéticos, modificando o perfil e a taxa de liberação do Piroxicam incorporado. Revelando assim, a possibilidade de formular um sistema magneto-responsivo com controle de liberação temporal em um dispositivo liga e desliga.

Palavras-chave: nanocompósitos; siloxano-poliéter; hipertermia; nanopartículas magnéticas; piroxicam; liberação de fármacos.

## ABSTRACT

Magnetic nanoparticles have diversified characteristics, which allow their varied applications as described in the literature. Its magnetic characteristics can attribute a responsiveness to a drug release matrix, capable of modulating the active release kinetics through the polymeric matrix. Siloxane-polyether nanocomposites have been used as sustained release devices. The nanocomposites were obtained from a hybrid polymer resulting from the mixture of a polyether copolymer (polyethylene oxide (PEO)) and (propylene oxide (PPO)) of molecular weight (1900 g.mol<sup>-1</sup>) with an alkoxide of silicon (3- (isocyanatopropyl) triethoxysilane) in a molar ratio of 1: 2. Together with different proportions of chitosan (CHI), the nanocomposites were added with magnetic nanoparticles functionalized with silicon precursors, such as, Tetraethylortosilicate (TEOS), Aminopropyltriethoxysilane (APTES), (3-isocyanatopropyl) triethoxysilane (ICPTES, 2) META), (3-Mercaptopropyl) trimethoxysilane (MPTES), Chloromethyl-trimethoxysilane (CMTMS) and (3- (methylamino) propyl) trimethoxysilane (MAPTES). Nanoparticles and nanocomposites were characterized by attenuated total reflectance infrared spectroscopy (FTIR-ATR), X-ray diffraction (XRD), low-angle X-ray scattering (SAXS), X-ray photoelectron spectroscopy ( XPS), as well as colloidal and thermal stability tests as well as release tests with and without magnetic induction. Of the functionalized iron oxide nanoparticles, those coated with APTES are more suitable for the intended application in this work, with an average size of 7.7 nm, which implies the possibility of applying magneto-hyperthermia. The heating efficiency was more pronounced in the APTES particles, with values of 32.1 W / g. The overall colloidal stability of the nanoparticles is variable and dependent on functionalization. However, nanocomposites were shown to be compatible with the crosslinking of chitosan, as well as the incorporation of nanoparticles with APTES, and do not interfere with the formation of polycondensation reactions. The release analyzes revealed the presence of kinetics in 2 stages, with the presence of a transition period of release mechanisms. The influence of the magnetic material was observed in the heating capacity proportional to the addition of nanoparticles in the matrix, as well as the effect of accelerating the release of the drug when exposed to the alternating magnetic field. Thus, it can be concluded that the produced siloxane-polyether nanocomposites were efficient in responding to magnetic stimuli, modifying the profile and the release rate of the incorporated Piroxicam. Thus, revealing the possibility of formulating a magneto-responsive system with temporal release control in an on and off device.

**Keywords:** nanocomposites; siloxane-polyether; hyperthermia; magnetic nanoparticles; piroxicam; drug release.

## 1. APRESENTAÇÃO

Os dispositivos poliméricos de liberação modificada de fármacos são utilizados para auxiliar na terapia de doenças, devida as suas características que modificam a forma e a velocidade de liberação de um fármaco. Entretanto, os polímeros apresentam características distintas quando utilizadas separadamente ou em conjunto. A literatura mostra que dispositivos que dispõem de associações poliméricas tem atraído a aplicação em sistemas de liberação modificada, sustentada e controlada de fármacos (BALA; GARDELLA; FOROUHARSHAD, 2018; CHOU; WOODROW 2017).

A nanotecnologia aplicada em sistemas poliméricos de liberação visa garantir o controle estrutural do sistema e a modulação de liberação (MARTA; MUÑOZ-BONILLA; FERN, 2017). Um exemplo de sistema polimérico nanoestruturado são os nanocompósitos. Estes são compostos por dois ou mais materiais que devem ser compatíveis quimicamente e terem propriedades mecânicas complementares, assim como um dos componentes encontram-se na escala nanométrica (MATTER *et al.*, 2012).

Deste modo, as características que um sistema complexo nanoestruturado atribui ao objetivo de liberação de ativos devem ser a compatibilidade química, a responsividade à estímulos físicos e químicos (RAMYADEVI; RAJAN, 2015) e a capacidade de modificar a difusão do ativo (LI *et al.*, 2008).

No entanto, um dispositivo de liberação modificada de fármaco deve ter uma forma de aplicação no organismo podendo variar as vias usuais de administração de fármacos. As vias dérmicas e transdérmicas atribuem neste contexto desafios na formulação de novos dispositivos de liberação. Na literatura, encontram-se autores (SOUZA *et al.*, 2013) que descrevem matrizes poliméricas com características químicas capazes de interagir com a pele. Esta característica, ocasionalmente, permite com que fármacos possam ser liberados via transdérmica e dérmica. Outros autores descrevem

sistemas mais complexos e inteligentes de liberação modificados. Alguns exemplos de sistemas inteligentes de liberação são matrizes estímulo-responsiva, que podem modificar a liberação de um ativo sobre efeito de variação de pH, umidade, temperatura, campo magnético, campo elétrico e intensidade de luz (MAO *et al.*, 2017; QIU *et al.*, 2017; EBADI *et al.*, 2017; WANG *et al.*, 2017).

Uma das maneiras de atribuir responsividade à um nanocompósito é a incorporação de materiais que possuem capacidades de sofrerem alterações estruturais quando expostos à estímulos específicos. Como exemplo, podemos destacar as nanopartículas magnéticas de óxido de ferro que são amplamente utilizadas na literatura (MENEGUCCI *et al.*, 2015). Estas nanopartículas magnéticas são utilizadas para carregamento de fármacos, capazes de diagnóstico de patologias (como agentes de contraste em imageamento por ressonância magnética nuclear) e combate a neoplasia por meio do fenômeno de hipertermia magnética (BEIK *et al.*, 2016). A aplicação de hipertermia magnética consistem em uma aplicação de um campo magnético alternado que é capaz de gerar aumento de temperatura local por meio da alteração no momento magnético das nanopartículas (DENNIS; IVKOV, 2013).

Neste contexto, o presente trabalho tem interesse em estudar nanocompósitos poliméricos associados com nanopartículas magnéticas para potencial aplicação em dispositivos magneto-responsivos de liberação de fármaco.

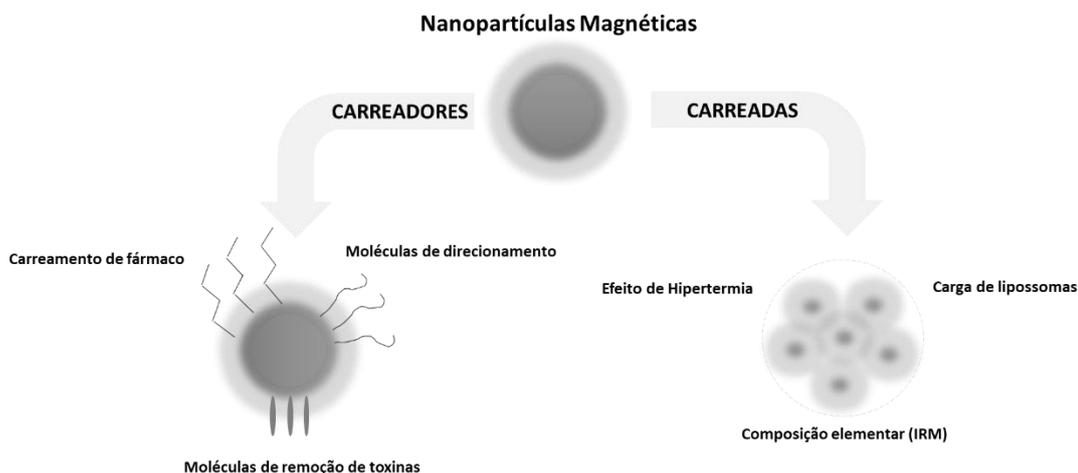
# **CAPÍTULO I**

## **Revisão de literatura**

## 1. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

### 1.1 Nanopartículas Magnéticas

As nanopartículas magnéticas apresentam diversas aplicações dentro da área da nanomedicina. Sendo relatadas na literatura aplicações como carreadores de fármacos, funcionalizadas com moléculas de direcionamento e aplicações de remediação (FEITOZA *et al.*, 2014). São aplicadas também como partículas incorporadas em lipossomas, utilizando o princípio da hipertermia e usados como agentes de contrastes de imagem de ressonância magnética (KUDR *et al.*, 2017). Tais aplicações podem ser observadas na Figura I.01.



**Figura I.01.** Aplicações de nanopartículas magnéticas em nanomedicina  
Fonte: Adaptado de KUDR *et al.*, 2017.

#### 1.1.1 Síntese de nanopartículas

De acordo com o objetivo da utilização das nanopartículas em aplicação biomédica, há várias alternativas para síntese deste material, destacam-se as vias mais utilizadas como: co-precipitação, decomposição térmica, hidrotérmica, microemulsão e sonoquímica.

O método de obtenção de nanopartículas  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  (magnetita) ou  $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$  (maghemita) mais convencional é por co-precipitação, que consiste na mistura de íons de  $\text{Fe(II)}$  e  $\text{Fe(III)}$  nas proporções 1:2 molar em presença de um meio altamente alcalino, com ou

sem acréscimo de temperatura (GOMES *et al.*, 2008; SILVA *et al.*, 2017). A aplicação deste método entre outros como decomposição térmica, microemulsão e sonoquímica é descrito como mais fácil e conveniente, embora não se mostre estável quanto a oxidação uma vez produzida a magnetita que poderá ser oxidada facilmente em maghemita. No entanto, esta via de obtenção apresenta uma ampla aplicação devida as possibilidades de funcionalizações, ou seja, a atribuição de revestimentos para incremento de compatibilidade ao objetivo de aplicação das nanopartículas (SILVA *et al.*, 2013; LIU *et al.*, 2013).

### 1.1.2 Magneto hipertermia (MHT)

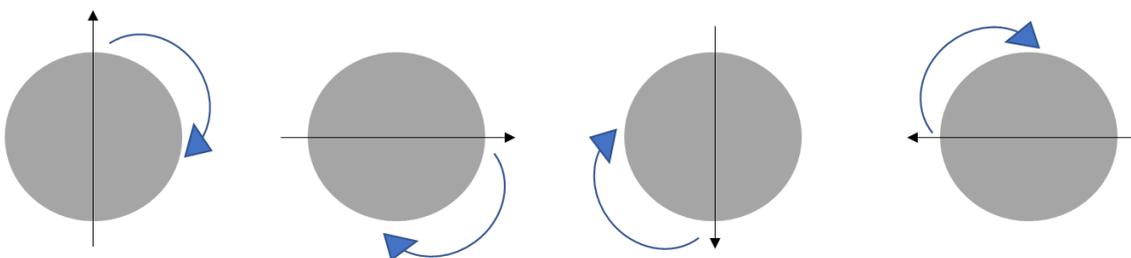
Algumas características da magneto hipertermia, tais como tamanho da partícula, o formato e a temperatura de saturação (também chamado como temperatura de hipertermia) (PATRA *et al.*, 2015), podem definir o tipo de mecanismo de obtenção do aquecimento (BEDANTA *et al.*, 2005). O estímulo ocorre com a aplicação de campo magnético alternado sobre a nanopartícula magnética, onde haverá a alteração do momento magnético da partícula resultando no processo de aquecimento.

As nanopartículas quando expostas a um determinado campo magnético terão a capacidade de se orientar em direção ao campo, tanto a partícula inteira, quanto somente seu momento magnético e, uma vez retirado o estímulo magnético, fará com que a nanopartícula volte ao estado natural. Tal fenômeno é descrito pelo processo de relaxação de Néel e Brown, ou seja, a relaxação se justifica na remoção do campo magnético. Deste modo, no processo de relaxação de Néel, visto na Figura I.02, quando aplicada uma oscilação de campo o momento magnético das partículas tendem a rotacionar, essa rotação dos momentos magnéticos promovem a dissipação de calor (ZUBAREV; ISKAKOVA; ABU-BAKR, 2015);(IVANOV *et al.*, 2016).



**Figura I.02.** Relaxamento de Néel. O momento magnético se move no interior da partícula.

No processo de relaxamento de Brown, na Figura I.03, o momento magnético rotaciona juntamente com a partícula promovendo o atrito com o meio, em especial se ele for viscoso, promovendo aquecimento. (ZUBAREV; ISKAKOVA; ABU-BAKR, 2015);(IVANOV *et al.*, 2016).



**Figura I.03.** Relaxamento de Brown. O momento magnético se move com a partícula.

#### 1.1.2.1 Taxa de absorção específica (SAR)

Em um determinado material magnético, a capacidade de aquecimento pode ser determinada através da absorção específica de energia (SAR), onde este aquecimento é dado pela energia convertida em calor, por tempo e massa (DEATSCH; EVANS, 2014). Esta taxa de absorção de energia em uma determinada amostra pode ser expressa pela Equação 01.

$$SAR_g = m \cdot C_s \cdot \frac{\Delta T}{\Delta t} \cdot \frac{1}{m_g} \quad \text{Equação 01.}$$

Onde,  $m$  é a massa total da amostra em Kg,  $C_s$  é o calor específico da amostra expressa em  $(J/Kg.K)$  e  $m_g$  é a massa total da amostra em gramas, assim o SAR será expresso em watts por grama (w/g) (GAS, 2015).

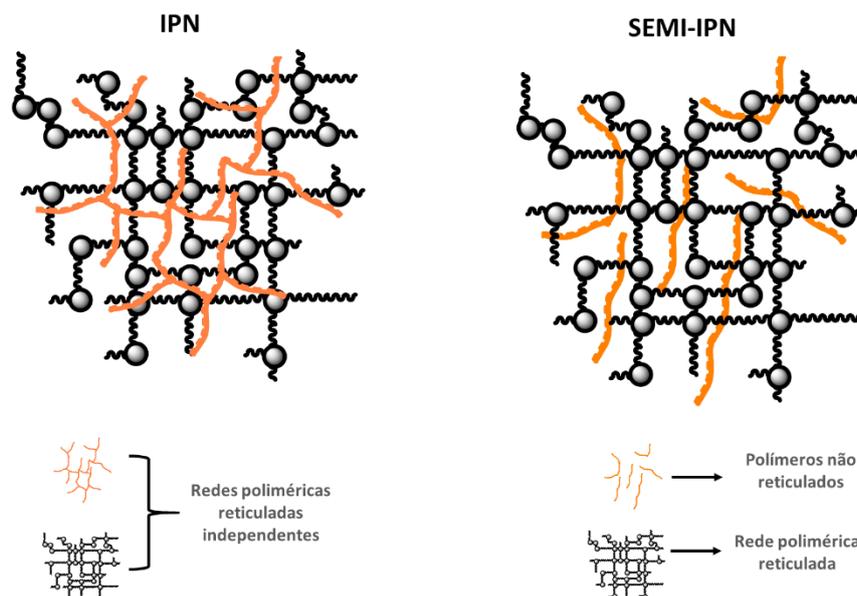
Deste modo, os aspectos magnéticos das nanopartículas de dissipação de calor com aplicação de campo magnético alternado é fator de interesse para atribuição da responsividade magnética direcionado a um dispositivo nanocompósito polimérico, promovendo variação de temperatura que, por sua vez, favorece a difusão do fármaco incorporado.

## 1.2 Nanocompósitos Poliméricos

Nanocompósitos são materiais que possuem fases distintas interagindo entre si, onde uma das fases está em escala nanométrica. As fases de um compósito são identificadas como fase dispersa, que se encontra livre e envolvido pela fase estrutural, chamada de matriz. Para compor estas fases os materiais poliméricos devem possuir a compatibilidade química entre si, isto porque, quando as fases do nanocompósito são compatíveis criam um ambiente favorável para a incorporação de ativos e a difusão de suas moléculas para que haja a liberação (LIU; CHEN; YU, 2016).

Estruturalmente estes materiais são capazes de formar cadeias de ligações cruzadas que atribuem as características de rigidez e flexibilidade (DOMINGUES *et al.*, 2013). As ligações cruzadas formadas neste tipo de material podem ser classificadas conforme as características químicas ou estruturais da rede polimérica de interpenetração (IPN). Quimicamente podem ser catalogadas como IPN-sequencial ou IPN-simultâneo. Quando a rede polimérica é formada a partir da polimerização por etapas subsequentes, esta rede é definida como IPN-sequencial. Contudo, quando as redes poliméricas são polimerizadas simultaneamente e reticuladas através de iniciadores não interferentes, são chamadas de IPN-simultâneos (MISRA *et al.*, 2009). Estruturalmente a

rede polimérica pode ser classificada como interpenetrada ou semi-interpenetrada conforme é observado na Figura I.04.



**Figura I. 04.** Esquema ilustrativo da classificação estrutural das redes poliméricas: Interpenetrada e semi-interpenetrada. Fonte: Adaptada de MISRA *et al.*, 2009; SANTOS, 2015

Estas propriedades de ligações cruzadas são observadas em alguns polímeros hidrofílicos utilizados em formulações de sistemas poliméricos de liberação modificada para aplicação sobre a pele (SIROUSAZAR, 2013; SOUZA *et al.*, 2013).

### 1.2.1 Nanocompósito híbrido

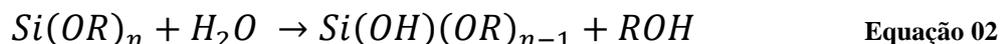
Um nanocompósito polimérico híbrido orgânico-inorgânico pode ser obtido através da mistura de fases orgânicas, juntamente com moléculas inorgânicas. Este tipo de nanocompósito tem o intuito de produzir um material com características mecânicas superiores, como por exemplo, um material com maior capacidade de aderência (LIU; CHEN; YU, 2016). Tais materiais híbridos podem ser obtidos através de diversas formas, porém, nestes casos o processo sol-gel é o mais utilizado.

A nanoestrutura de um nanocompósito híbrido comumente é originado do processo sol-gel – como mencionando anteriormente – onde o sol envolve uma suspensão de partículas coloidais de dimensão nanométrica entre 1 a 100 nm dispostos em um

solvente. No entanto, a parte designada como gel se relaciona à estrutura rígida de partículas coloidais ou cadeias poliméricas contendo água em seus interstícios (JOSÉ; PRADO, 2005). As reações de hidrólise e condensação são responsáveis pela formação do gel com o aprisionamento de água em seus interstícios. Esta distribuição estrutural é favorável para incorporação de molécula ativas.

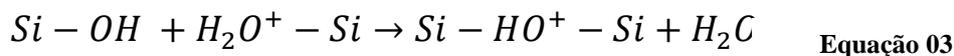
Na produção de nanocompósitos aplicados para liberação de fármacos utilizam-se precursores orgânicos metálicos do tipo alcoóxidos, geralmente de silício, modificados com cadeias orgânicas. Os polímeros híbridos de siloxano-poliéter são polímeros formados do processo de reação entre precursores organometálicos hidrolisados que, em sequência se rearranjam em ligações de químicas fixas por condensação. Como pode ser observado nas equações químicas abaixo.

(a) Hidrólise do precursor silanol:

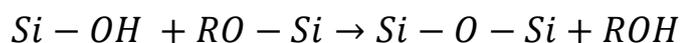
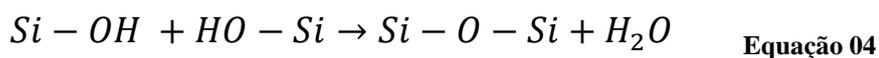


(b) Simultaneamente à hidrólise, ocorre o processo de condensação, por olação e oxolação, levando a condensação dos agregados e a formação do gel de siloxano:

Olação:



Oxolação:



As reações de condensação determinam a velocidade de formação do gel. E podem ocorrer reações de substituição nucleofílica ou de adição nucleofílica a depender de parâmetros de síntese (BRINKER, *et al.*, 1990; HIRATSUKA *et al.*, 1995).

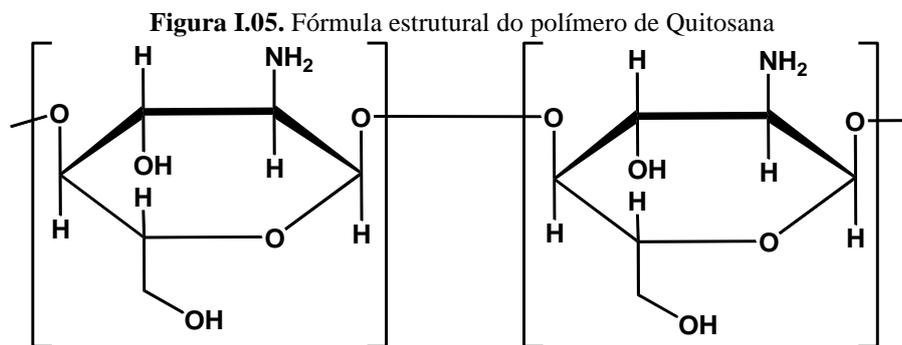
Estes parâmetros como temperatura, tempo de gel, concentração de catalisador, pH e concentração inicial de reagentes vão influenciar nas características finais do nanocompósito. A utilização de catalisadores básicos resulta em um nanocompósito com cadeias poliméricas ramificadas por favorecer o processo de hidrólise. Contudo, ao utilizar catalisadores ácidos conferem cadeias poliméricas mais alongadas em razão de favorecer o processo de condensação (BRINKER *et al.*, 1990). A escolha de tais parâmetros vai influenciar na aplicação do nanocompósito, seja com um bio-sensor ou um sistema de liberação modificada de fármacos.

Dentro das aplicações em sistemas de liberação modificada de fármacos alguns hidrogéis têm atraído interesse especial devido ao controle temporal, biocompatibilidade e facilidade na modificação de liberação responsiva. A formulação de nanocompósitos interpenetrados com hidrogéis para potenciais sistemas de liberação apresentam vantagens, como liberação controlada, solubilidade, estabilidade do ativo incorporado, além de apresentar toxicidade reduzida em comparação com sistemas sintéticos (LUCKANAGUL *et al.*, 2018).

### 1.3 Quitosana

Dentre os sistemas poliméricos alguns apresentam mais vantagens que outros por associarem polímeros que tenham características específicas adequadas à aplicação pretendida. Um destes polímeros, por exemplo, é a quitosana, representada pela Figura I.05. A quitosana é um polissacarídeo composto por unidades de D-glicosamina. Este polímero natural, já dispõe de variadas possibilidades descritas na literatura para melhora

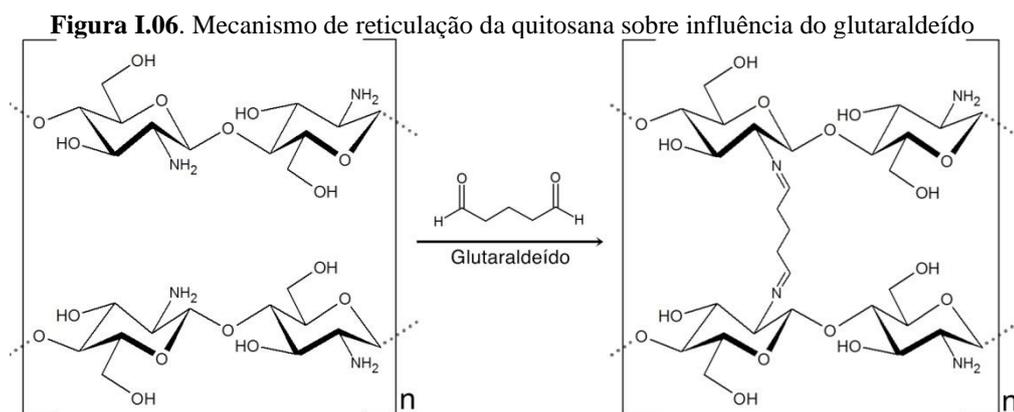
de sua performance em sistemas de liberação de ativo mesmo apresentando uma característica hidrofóbica acentuada (SILVA; KÁTIA; FERREIRA, 2006).



### Quitosana

Fonte:Elaborado pelo autor

Pode observar que a quitosana é dotada de grupamentos amino ( $\text{NH}_2$ ) e hidroxila ( $\text{OH}$ ) que permitem formação de fortes interações entre hidrogênios intra e intermoleculares. Alguns autores descrevem a capacidade que a quitosana tem de reagir com grupos aldeído e formar o grupamento imina, ou base de Schiff, sendo responsável por sua atividade antibacteriana (SILVA; KÁTIA; FERREIRA, 2006). Esta reação pode ser observada na Figura I.06 abaixo.



Fonte:Elaborado pelo autor

Dentre outras características da quitosana destaca-se sua atividade anti-inflamatória tópica quando associado a locais inflamados, acredita-se que sua atividade se dá pela estabilização hidrogeniônica ( $\text{H}^+$ ) pela ionização do seu grupo amina ( $\text{NH}_2$ ).

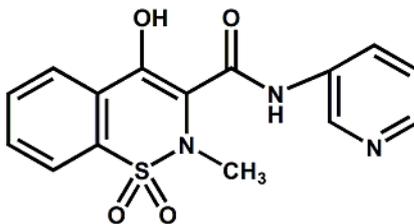
Ainda assim, atribui à quitosana uma capacidade de absorção de citocinas pró-inflamatórias (SILVA; KÁTIA; FERREIRA, 2006) .

Desta forma, um sistema polimérico dotado de atividade farmacológica ativa é uma vantagem para sistemas de liberação de fármacos, principalmente aqueles com objetivo de liberação dérmica ou transdérmica.

#### 1.4 Fármaco de escolha

Para o desenvolvimento do trabalho foi adotado o fármaco Piroxicam, presente na Figura I.07, como ativo de escolha para incorporação nos nanocompósitos de siloxano-poliéter. A escolha é justificada devido aos seus atributos físico-químicos como valor de pKa ser igual à 5,3, o que permite o ativo sofrer baixa ionização nos nanocompósitos que são obtidos através de catálise ácida. Outro atributo do fármaco que ratifica sua escolha é seu valor de coeficiente de partição ser igual a 1,8, uma vez que, segundo é descrito na literatura, fármacos com valores de coeficiente de partição próximos a 2 apresentam eficiência na absorção tópica (ABDULKARIM *et al.*, 2010). Este ativo já foi objeto de estudo em outros trabalhos para testes de liberação por matrizes poliméricas (SANTOS, 2015)

**Figura I.07** - Fórmula estrutural do Piroxicam



Fonte: Elaborada pelo Autor

Por deter uma natureza ácida, o Piroxicam apresenta um perfil farmacocinético regido pelo seu potencial de ionização. Assim, é possível observar diferentes vias onde o Piroxicam pode se encontrar ionizado interferindo diretamente na sua capacidade farmacológica, como por exemplo, na mucosa gástrica, o fármaco se apresenta ionizado

por cerca de 0,0005%, diferentemente quando exposto ao plasma onde 92,6% do ativo estará ionizado. Já em tecidos inflamados, o Piroxicam estará ionizado em somente cerca de 4,7% devida a capacidade do tecido inflamado se tornar mais ácido com pH em torno de 5, fazendo com que o ativo possa ser absorvido de forma adequada (TSAI *et al.*, 2004; DALE; HAYLLET, 2010).

Alguns trabalhos mostram a eficiência de sistemas de liberação de fármacos para anti-inflamatórios não esteroidais (AINES) como o caso do Piroxicam (BORTOLON *et al.*, 2008). Fármacos da classe de anti-inflamatórios não esteroidais apresentam efeitos adversos devido ao uso prolongado, principalmente quando indicados para doenças crônicas tais como, artrite reumatoide e osteoartrite. Os efeitos negativos como, irritabilidade gastrointestinal, são apresentados de forma mais pronunciada quando utilizados por vias sistêmicas e por tempo prolongado, deste modo, faz-se necessário o uso de sistemas de liberação tópica de fármacos anti-inflamatórios para tratamentos profiláticos e curativos para tais doenças inflamatórias crônicas (STANOS; GALLUZZI, 2013; HONVO *et al.*, 2019).

### 1.5 Mecanismos de Liberação

O mecanismo de liberação de um determinado fármaco através de um sistema polimérico é dotado de processos de dissolução, migração e difusão das moléculas do ativo em função da solubilidade e do coeficiente de difusão. A estrutura do material polimérico seja ele híbrido ou não, não deve apresentar-se de forma cristalina, ou a difusão do fármaco tende a ser prejudicada devido ao seu grau de empacotamento molecular ser maior (HO *et al.*, 2017).

A dissolução de um fármaco pode ser definida como a taxa transferida de massa liberada de uma forma farmacêutica para um meio receptor. Para a determinação de um

mecanismo de difusão e dissolução discute-se, na literatura, a aplicação de modelos matemáticos para definir como é dada a transferência de massa (HO *et al.*, 2017).

Neste contexto, seguidamente será apresentado o modelo mais adequado (SANTOS, 2015) que descreve a cinética de liberação do ativo escolhido através do nanocompósito utilizado no presente trabalho.

### 1.5.1 Modelo de Korsmeyer-Peppas e Ritger-Peppas

Pode-se descrever o mecanismo de liberação do fármaco incorporado em sistemas poliméricos segundo o que foi postulado por Korsmeyer-Peppas, de acordo com a equação a seguir.

$$\frac{M_t}{M_\infty} = K t^n \quad \text{Equação 05}$$

Onde  $M_t/M_\infty$  é a fração do fármaco liberada no tempo  $t$

$K$  é a constante de liberação

$n$  é o expoente de liberação

Segundo a determinação dos autores, o valor do expoente  $n$  determina diferentes mecanismos de liberação. Assim, conforme demonstrado no Quadro 01 abaixo, os valores dos expoentes são correspondentes aos mecanismos descritos por RITGER *et al.*, 1987.

**Quadro 01.** Valores de expoente de difusão e seus respectivos mecanismos de liberação

Expoente de difusão ( $n$ )	Mecanismo de Liberação de Fármaco
$n < 0,5$	Dissolução de materiais porosos
0,5	Difusão Fickiana
$0,5 < n < 0,89$	Difusão anômala (Não Fickiana)
0,89	Transporte Caso II(Intumescimento)
$n = 1$	Ordem zero

Fonte: Adaptada de Santos, 2015.

De acordo com os dados postulados por Ritger-Peppas, os valores de  $n$  próximos a 1,0 referem-se ao mecanismo de liberação do tipo ordem zero, onde a liberação do ativo é independente do tempo. Valores de  $n$  entre 0,89 e 1,0 estão relacionados à liberação de transporte caso II, onde há processo de intumescimento da matriz polimérica. Valores de

$n$  entre 0,5 e 0,89 são relacionadas à difusão anômala (não fickiana), ou seja, a combinação de mecanismos de difusão e transporte caso II, na qual o transporte do fármaco é associado com transição dos estados vítreos dos polímeros hidrofílicos que intumescem na água e sofrem erosão. Para valores de  $n$  igual a 0,5, o mecanismo principal que controla a liberação do ativo é a difusão Fickiana clássica onde a liberação é dependente do gradiente de potencial químico. Já para valores de  $n$  inferiores a 0,5, o mecanismo de liberação é regido por uma dissolução por poros.

Neste modelo, a capacidade de intumescimento da matriz, a formação de gel, a difusão das moléculas do fármaco e a erosão dos componentes da matriz polimérica, são relevantes segundo postulado por Ritger-Peppas.

Levando em consideração a aplicação do modelo matemático em destaque nos trabalhos anteriores, é possível delinear-lo em uma simplificação logarítmica através da seguinte equação:

$$\log(M_t/M_\infty) = \log k + n \log t \quad \text{Equação 06}$$

Esta simplificação é uma equação de regressão linear onde  $n$  é o coeficiente angular e o  $\log k$  é o coeficiente linear, podendo-se, desta maneira obter os valores de  $n$  e correlacioná-lo com os mecanismos propostos por Ritger.

Não possui na literatura um estudo do sistema desenvolvido neste trabalho quanto a estímulos responsivos magnéticos. No entanto, a proposta visou preparar formulações que se enquadrem na possibilidade de liberação do ativo sob a influência de campo magnético alternado, modificando assim, a velocidade e perfil de liberação.

## 2. OBJETIVOS

O objetivo principal deste trabalho buscou o desenvolvimento de uma formulação nanocompósita híbrida de siloxano-poliéter, como dispositivo inteligente magneto-responsivo, onde a taxa de liberação do Piroxicam possa ser modulada, no intuito de favorecer o controle de liberação do ativo.

Seguindo os objetivos específicos executados:

- Síntese e caracterização das nanopartículas magnéticas de óxido de ferro;
- Desenvolvimento da formulação adequada para incorporação do anti-inflamatório Piroxicam nas matrizes;
- Estudo das taxas de liberação em função da composição das matrizes estudadas e determinação da cinética de liberação envolvida;
- Estudo do controle de liberação sobre a influência de campo magnético

## 3. JUSTIFICATIVA

De acordo com pontos apresentados, a justificativa do presente estudo baseia-se no desenvolvimento de uma formulação nanocompósita híbrida de siloxano-poliéter, como dispositivo inteligente magneto-responsivo, onde a taxa de liberação possa ser modulada no intuito de favorecer o controle de liberação do ativo.

Dentre as vantagens do uso concomitante de um híbrido de siloxano-poliéter e quitosana são as características farmacológicas que possam ser atribuídas a matriz, assim como, seu potencial de bioadesão para possibilidade de utilização de um nanocompósito de liberação do Piroxicam por via dérmica e/ou transdérmica, visando a redução dos efeitos adversos proveniente de fármacos anti-inflamatórios aplicados por via oral.

# **CAPÍTULO II**

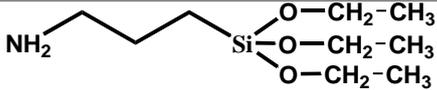
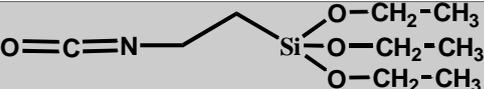
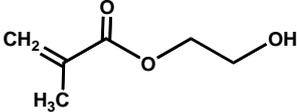
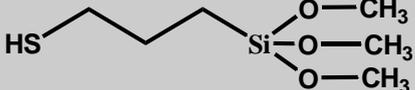
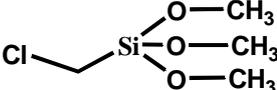
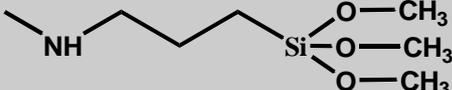
## **Procedimiento experimental**

## 4. METODOLOGIA EXPERIMENTAL

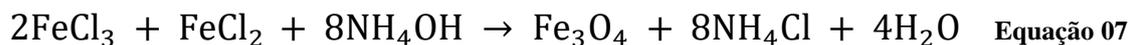
### 4.1 Preparação dos óxidos de ferro de magnetita (Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>)

As nanopartículas magnéticas (NPM) foram preparadas em duas etapas. Inicialmente obtidas pelo processo de coprecipitação dos metais divalente e trivalente de ferro, na sequência, foram funcionalizadas com diferentes alcoóxidos de silício, a saber, Tetraetilortosilicato (TEOS), Aminopropiltriétoxissilano (APTES), (3-isocianatopropil) triétoxissilano (ICPTES), 2-hidroxietilmetacrilato (META), (3- Mercaptopropil) trimetoxissilano (MPTES), Clorometil-trimetoxissilano (CMTMS) e (3-(metilamino)propil) trimetoxissilano (MAPTES). As fórmulas estruturais dos precursores são observadas No Quadro 02. As amostras de nanopartículas foram caracterizadas no intuito de determinar a escolha das nanopartículas com eficiência de utilização em responsividade magnética e compatibilidade com a matriz compósita para a incorporação.

**Quadro 02.** Precursores de alcoóxidos de silício utilizados na funcionalização das nanopartículas.

Precursor (Alcoóxido de Silício)	Sigla	Fórmula estrutural
<b>Tetraetilortosilicato</b>	TEOS	
<b>Aminopropiltriétoxissilano</b>	APTES	
<b>(3-isocianatopropil) triétoxissilano</b>	ICPTES	
<b>2-hidroxietilmetacrilato</b>	META	
<b>(3- Mercaptopropil) trimetoxissilano</b>	MPTES	
<b>Clorometil-trimetoxissilano</b>	CMTMS	
<b>(3-(metilamino)propil) trimetoxissilano</b>	MAPTES	

A primeira etapa do preparo das nanopartículas foi adaptada de autores (FEITOZA *et al.*, 2014), utilizando o método de coprecipitação alcalina a partir de hidróxido de amônia e cloreto de ferro II e III. A equação da síntese pode ser observada abaixo.

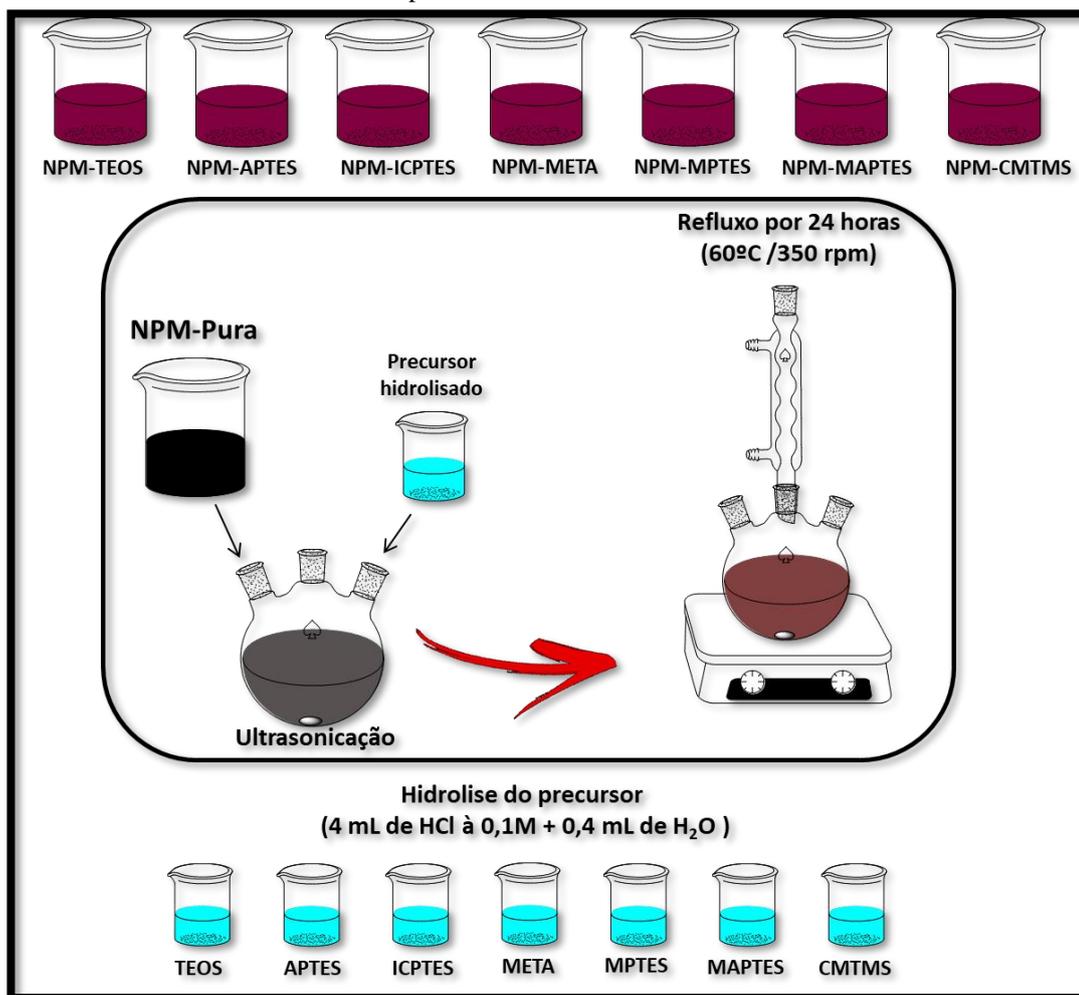


Foi preparada 100 ml de solução de ferro II à 0,25 mol/L e de ferro III a 0,5 mol/L em 10% HCl e despejado gradativamente em 100 ml de uma solução de hidróxido de amônia à 60°C sob agitação mecânica vigorosa. Após a síntese foram lavadas e conservadas em etanol absoluto. Ao final desta etapa as nanopartículas de óxido de ferro foram nomeadas como NPM e em seguida foram submetidas ao processo de funcionalização de superfície através da adição de diferentes alcoóxidos de silício modificado.

#### 4.1.1 Funcionalização dos óxidos de ferro

A funcionalização das nanopartículas foi realizada através do método sol-gel adaptados de autores (LIU *et al.*, 2013), onde cada precursor de alcoóxido de silício foi hidrolisado em uma solução etanólica de 4 mililitros de HCl à 0,1M, com adição de 0,4 mL de água. Misturados em 5 mL de óxido de ferro em uma solução de 40 mL de etanol absoluto para que a reação de condensação ocorresse na superfície do óxido de ferro. Em seguida, foi submetido à ultrasonicação por 20 minutos seguido de refluxo por 24 horas. O procedimento foi realizado com cada um dos precursores de alcoóxido de silício já citados conforme ilustrado na Figura II.01. As soluções resultantes foram lavadas seguidas vezes com etanol absoluto e armazenadas. Deste modo, as amostras obtidas no final desta etapa foram nomeadas como NPM-APTES; NPM-CMTMS; NPM-ICPTES; NPM-MAPTES; NPM-META e NPM-MPTES.

**Figura II.01.** Esquema ilustrativo do processo de funcionalização das nanopartículas magnéticas com diferentes precursores de alcóxidos de silício.



FONTE: Elaborado pelo autor

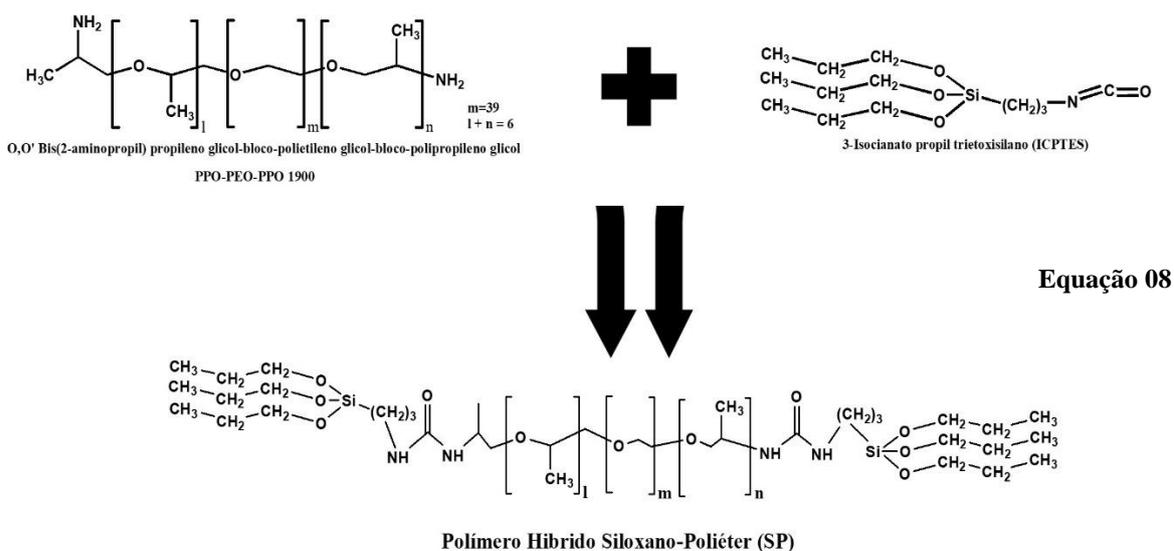
## 4.2 Preparo dos nanocompósitos poliméricos

Os nanocompósitos foram preparados em duas etapas principais. Inicialmente foi preparado o polímero híbrido siloxano-poliéter (SP), na sequência, solução de Quitosana (QUI) foi misturada em condições adequadas na presença do fármaco Piroxicam (PRX). Uma vez homogeneizada a mistura, glutaraldeído e catalisador ácido foram adicionados para promover a reticulação da quitosana e do polímero híbrido SP, respectivamente. As amostras foram então caracterizadas estruturalmente e quanto a seus perfis de liberação conforme nos resultados apresentados no Capítulo III.

#### 4.2.1 Preparo do polímero híbrido Siloxano-Poliéter 1900 (SP)

O polímero híbrido orgânico-inorgânico foi preparado a partir do copolímero de polipropileno óxido (PPO) e polietileno óxido (PEO), de massa molecular 1900 g/mol, contendo grupamentos amina terminais e (3-isocianatopropil) trietoxissilano (ICPTES) em uma proporção molar de 1:2. Após a adição dos reagentes em um balão de fundo redondo contendo o solvente Etanol Absoluto P.A. (ETOH), a mistura foi submetida a refluxo a 80°C por 24 horas. Ao término da reação, o solvente foi eliminado sob aquecimento em pressão reduzida em um evaporador rotativo à 60°C, método adaptado de autores (DAHMOUCHE *et al.*, 1999);(OSHIRO *et al.*, 2016).

O processo químico pode ser exemplificado na Equação 08 abaixo. Nota-se que o grupamento terminal aminado do copolímero sofre um ataque nucleofílico do grupamento isocianato presente na molécula do ICPTES, levando à formação de uma ponte do tipo ureia, ligação esta, que fará a conexão da parte orgânica com a inorgânica na molécula. Neste sentido, determina-se este polímero híbrido Siloxano-poliéter como SP no decorrer deste trabalho.



#### 4.2.2 Obtenção do fármaco de escolha

Foram realizadas extrações do ativo de cápsulas comerciais com concentração de 20 mg, no intuito de isolar o Piroxicam dos seus excipientes como descrito em trabalhos anteriores (SANTOS, 2015) que mostram a qualidade do ativo identificado e isolado segundo o método descrito a seguir. Foi dissolvido o pó branco contido em 10 cápsulas em uma solução de 500 mililitros de Etanol Absoluto, após a completa dissolução, filtrada e submetida a evaporação sob pressão baixa e aquecimento à temperatura de 60 °C em um evaporador rotatório. Resultando em um pó de coloração amarelada característico do ativo. Foram obtidos também, o ativo puro cedido por farmácia de manipulação por intermédio do Centro Universitário Unieuro. As soluções do fármaco foram preparadas em uma concentração de 5mg/mL em solução etanólica de proporções 85:15 etanol/água.

#### 4.2.3 Preparo da solução de Quitosana 1%

Foi preparada uma solução de quitosana de baixo peso molecular, por método adaptado de (SOLOMAN; REJINI, 2016), através de adições gradativas de 10 mL até que se completassem 60 mL de água destilada, juntamente com ácido acético à 2% em uma solução hidroalcolica, mantida sob agitação magnética em rotação de 500 rpm em temperatura de 50°C. A solução foi deixada nas condições descritas por 24 horas.

#### 4.2.4 Preparo dos nanocompósitos com quitosana

Os nanocompósitos foram sintetizados homogeneizando 200 mg de precursor híbrido após aquecimento de 20 min a 50°C em banho-maria e 10µl de glutaraldeído a proporções diversas de solução de quitosana 1%, catalisador de ácido clorídrico (HCl) 0,3M e água destilada. As proporções são apresentadas na Tabela 1.

**Tabela 1.** Série de variação de quitosana das amostras de nanocompósitos.

<b>Componentes</b>	<b>#SPQ1</b>	<b>#SPQ2</b>	<b>#SPQ3</b>	<b>#SPQ4</b>	<b>#SPQ5</b>
Precursor híbrido (mg)	200	200	200	200	200
Quitosana 1% (mg)	6	7,5	10	11,5	13,0
Ácido clorídrico 0,3 M (µl)	500	500	500	500	500
Glutaraldeído (µl)	10	10	10	10	10
Água destilada (µl)	700	550	300	150	0

Fonte: Elaborado pelo Autor

#### 4.2.5 Preparo dos nanocompósitos com quitosana e fármaco

Os nanocompósitos foram adaptados proporcionalmente para a adição do ativo Piroxicam após observar a rigidez da matriz e a possível interferência nos ensaios de liberação. Seguindo o mesmo procedimento descrito no item 4.2.4, contudo, variando a concentração de quitosana segundo as proporções na Tabela 2.

**Tabela 2.** Série de variação de quitosana das amostras de nanocompósitos com Piroxicam.

<b>Componentes</b>	<b>#SPPQ25</b>	<b>#SPPQ20</b>	<b>#SPPQ15</b>	<b>#SPPQ10</b>	<b>#SPPQ05</b>
Precursor híbrido (mg)	200	200	200	200	200
Quitosana 1% (mg)	2,5	2,0	1,5	1,0	0,5
Ácido clorídrico 0,3 M (µl)	500	500	500	500	500
Glutaraldeído (µl)	10	10	10	10	10
Piroxicam 5mg/mL (µl)	200	200	200	200	200

Fonte: Elaborado pelo Autor

#### 4.2.6 Preparo dos nanocompósitos poliméricos magneto-responsivos

Os nanocompósitos magnéticos foram preparados homogeneizando 200 mg de precursor híbrido após aquecimento de 20 min a 50°C em banho-maria e 10µl de glutaraldeído com proporção fixa de solução de quitosana à 1%, catalisador de ácido clorídrico (HCl) 0,3M e variação de NPM-APTES. As proporções são apresentadas na Tabela 3.

**Tabela 3.** Série de variação de NPM-APTES das amostras de nanocompósitos.

<b>Componentes</b>	<b>#SPQNA2</b>	<b>#SPQNA1</b>	<b>#SPQNA05</b>	<b>#SPQNA02</b>	<b>#SPQNA01</b>
Precursor híbrido (mg)	200	200	200	200	200
Quitosana 1% (mg)	2,5	2,5	2,5	2,5	2,5
Ácido clorídrico 0,3 M (µl)	500	500	500	500	500
Glutaraldeído (µl)	10	10	10	10	10
NPM-APTES (mg)	2	1	0,5	0,2	0,1

Fonte: Elaborado pelo Autor

### 4.3 Caracterização das nanopartículas magnéticas

#### 4.3.1 Caracterização molecular

No intuito de investigar as ligações de funcionalização química formada nas amostras utilizou-se espectroscopia vibracional na região do infravermelho (FTIR). As medidas foram realizadas no equipamento da marca Shimadzu, modelo IRPrestige 21, obtidas das amostras NPM, NPM-APTES; NPM-CMTMS; NPM-ICPTES; NPM-MAPTES; NPM-META e NPM-MPTES, em pó prensadas em forma de pastilhas com Brometo de Potássio (KBr). Utilizou-se resolução de  $4\text{ cm}^{-1}$ , 32 scans e mediu-se em um intervalo de  $4000$  a  $400\text{ cm}^{-1}$ .

#### 4.3.2 Caracterização por difração de raios X

Para se verificar a formação do perfil cristalográfico das nanopartículas produzidas, fez-se o uso da difratometria de raios X. As medidas foram realizadas variando  $2\theta$  de  $10^\circ$  até  $80^\circ$ , com passo  $0,02^\circ$  e velocidade de  $10^\circ$  por minuto. Utilizou-se um equipamento marca Rigaku, modelo Miniflex 600. Para verificar do tamanho médio ( $D_m$ ) das partículas foi utilizada a determinação da largura a meia altura do pico de maior intensidade e utilizada a equação de Scherer descrita a seguir.

$$D_m = \frac{K\lambda}{B\cos\theta} \quad \text{Equação 09}$$

Onde:

B = alargamento da linha de difração medida à meia altura de sua intensidade máxima.

K = constante de proporcionalidade

#### 4.3.3 Caracterização nanoestrutural

Para caracterizar a nanoestrutura das amostras utilizou-se o Espalhamento de raios X a baixo ângulo (SAXS). As medidas de SAXS foram realizadas na linha de feixe D11A do Laboratório Nacional de Luz-Síncrotron (LNLS) em Campinas-SP. A linha do

feixe é equipada com um salto lateral W/B<sub>4</sub>C multicamadas (500 camadas duplas), um monocromador em substrato de silício que produz um feixe monocromático horizontalmente focalizado (1,54 Å). Um detector Pilatus 2D operando em modo de contagem de fóton único, localizado a 540 nm das amostras que foi utilizada para registrar a intensidade de SAXS.

As curvas de SAXS obtidas experimentalmente foram analisadas aplicando a equação de Beaucage, descrita abaixo, onde foi possível obter dados de fenômenos específicos nanoestruturais.

$$\begin{aligned}
 I_{Beaucage}(Q) \cong & G \exp\left(-\frac{Q^2 R_g^2}{3}\right) \\
 & + B \exp\left(-\frac{Q^2 R_{sub}^2}{3}\right) \left(\frac{[erf(QkR_g/\sqrt{6})]^3}{Q}\right)^P \\
 & + G_s \exp\left(-\frac{Q^2 R_s^2}{3}\right) \\
 & + B_s \exp\left(\frac{[erf(Qk_s R_s/\sqrt{6})]^3}{Q}\right)^{P_s}
 \end{aligned}$$

**Equação 10**

O primeiro termo observado na equação descreve uma estrutura em larga escala em tamanho, sendo representada por ( $R_g$ ). Entretanto, as subunidades estruturais em tamanhos menores são definidas como ( $R_s$ ), são descritos pelo terceiro termo. O termo B está relacionado a lei de potência de Porod. Onde geralmente, para fractais de massa de superfície, o expoente P encontra-se entre valores de 3 e 4. Para descrição de uma organização polimérica gaussiana, o valor de P tende ser próximo a 2 (PEDERSEN, 1997)

Estes parâmetros foram obtidos pelo ajuste da curva experimental de acordo com o modelo *Beaucage* utilizando o programa SASfit.

#### 4.3.4 Caracterização espectroscópica fotoeletrônica de raios-X

Para a caracterização de superfície química das nanopartículas preparadas nos itens 4.1 e 4.1.1, amostras foram depositadas em um substrato recoberto de titânio para as leituras por espectroscopia fotoeletrônica de raios-X (XPS). As análises foram conduzidas no espectrômetro SPECS Sage HR 100 (CICBiomaGUNE – San Sebastián, Espanha) com fonte de raios X não monocromático (Linha de magnésio K K $\alpha$  de 1253,6 eV de energia e 250 W). A resolução selecionada para os espectros foi de 15 eV e 0,15 eV/step. Todas as medidas foram realizadas em uma câmara de “ultra high vacuum” (UHV) a uma pressão de  $8 \times 10^{-8}$  mbar. Todos os resultados obtidos pelas análises de XPS foram tratados no software CasaXPS.

#### 4.3.5 Caracterização de magnetização

As amostras obtidas das nanopartículas magnéticas foram secas e submetidas a medidas de magnetização através de magnetometria de amostra vibrante (VSM). Análises realizadas no Laboratório de Síntese e Nanomateriais e Caracterização Magnética do NFA do Instituto de Física da Universidade de Brasília. As amostras foram secas e medidas em pó.

#### 4.3.6 Caracterização da carga de superfície e do tamanho

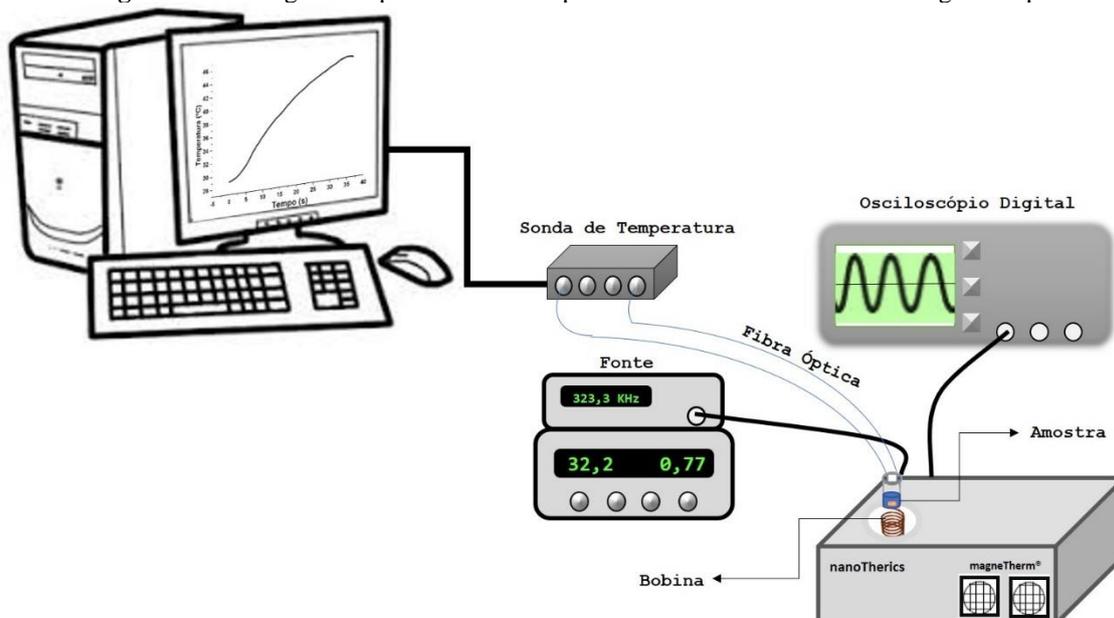
As soluções dos óxidos de ferro funcionalizados com os precursores de silício foram submetidas a titulação com uma variação de faixa de pH de 3 a 9. O ajuste de pH foi realizado com soluções de NH<sub>4</sub>OH e HCl. A solução foi agitada com auxílio de um aparato acoplado a uma bomba peristáltica durante todo o processo. Foram analisadas 1 mL da solução em diferentes faixas de pH em triplicata, seguindo 3 leituras sob a temperatura de 25°C para determinação do raio hidrodinâmico. Para determinação da carga de superfície foi introduzido 1 ml da solução para célula de zeta e medidas em 3 leituras sob temperatura de 25°C. O ângulo de detecção para a análise foi ajustado para

173°. As medidas foram realizadas em conjunto com orientandos de graduação em Farmácia, durante a elaboração do trabalho de conclusão de curso. Foi utilizado um equipamento de espalhamento de luz dinâmico Nano-Zetasizer – ZS, do modelo ZEN3600 da Malvern Instruments, no Laboratório de Nanobiotecnologia (CEM-4/FCE/UnB).

#### 4.3.7 Caracterização da taxa de absorção específica (SAR)

Nas medidas de magneto hipertermia foram utilizadas uma fonte capaz de gerar corrente alternada que permite a variação da corrente aplicada, uma bobina ligada a fonte com voltagem de 32,2 V para gerar o campo magnético onde a amostra foi colocada e um sistema de análise de temperatura realizada através de fibra óptica, para maior precisão da medida. As soluções das amostras de NPM foram submetidas ao campo de 353,53 oersted ( $28,13 \text{ kA.m}^{-1}$ ) com frequência de 323.3kHz. As análises foram desenvolvidas no Laboratório de magneto hipertermia do Instituto de Física da UFG, utilizando o equipamento nanoTheric da magneTherm conforme observado no diagrama mostrado na Figura II.02. abaixo.

**Figura II.02.** Diagrama representativo do aparato utilizado nas medidas de magneto hipertermia.



Fonte: Elaborado pelo Autor

As medidas foram coletadas através do software específico capaz de monitorar o acréscimo de temperatura em tempo real. De acordo com estas medidas foi possível obter a taxa de absorção específica das amostras.

#### 4.3.8 Caracterização morfológica (MET)

Para avaliações morfológicas das nanopartículas magnéticas, as amostras foram diluídas de 1:500 (1  $\mu$ l de amostra em 499 $\mu$ L de água), sonicada por 20 minutos e 0,35  $\mu$ L da amostra foram aplicadas nas telas de microscopia eletrônica de transmissão (MET) previamente recobertas com Formvar. As análises foram conduzidas no microscópio eletrônico JEOL (JEM-1011, UnB – Brasília, Brasil), no Laboratório do Centro de Investigación Cooperativa en Biomateriales - CICBiomaGUNE – San Sebastián, Espanha e no equipamento JEOL, modelo JEM-2100, do LabMic/UFG.

### **4.4 Caracterização dos nanocompósitos**

#### 4.4.1 Caracterização molecular por (FTIR/ATR)

Os espectros das análises nesta região foram obtidos diretamente por reflectância difusa, na Central analítica do Instituto de Química – UnB (IQ/UnB), em um espectrofotômetro da marca Varian, modelo 640-IR, e medidas no intervalo de 4000 a 600  $\text{cm}^{-1}$ , com 16 scans e 4  $\text{cm}^{-1}$  de resolução. Para essas medições, as amostras em forma de filme fino foram dispostas de maneira centralizada ao cristal do equipamento.

Pretende-se elucidar o comportamento molecular dos produtos gerados durante as etapas de síntese e correlacionar os processos de interação dos componentes nas matrizes aos mecanismos de liberação. Ao investigar esses processos, por técnica espectroscópica na região do infravermelho, pretende-se contribuir para a elucidação das características apresentadas pelo produto proposto a ser formulado.

#### 4.4.2 Caracterização por difratometria de raios X (DRX)

As amostras foram preparadas em filmes finos e colocados em porta amostras de silício para análise de difratograma de raios X, e os espectros foram obtidos nos intervalos de  $2\theta$  de  $5^\circ$  até  $80^\circ$  com passo  $0,02^\circ$  e velocidade de  $10^\circ \cdot \text{min}^{-1}$ . As medidas foram realizadas em um difratômetro modelo Miniflex 600 de raios X (Rigaku), no Laboratório de Nanobiotecnologia (CEM-4/FCE/UnB).

Este processo de caracterização possibilitará a avaliação das fases cristalinas do nanomaterial final obtido podendo ser relacionado com a liberação do ativo incorporado nas matrizes.

#### 4.4.3 Calorimetria diferencial exploratória (DSC)

As análises térmicas foram registradas através do equipamento da marca SHIMADZU DSC-60, no Laboratório de Nanobiotecnologia (CEM-4/FCE/UnB). A varredura de fluxo de calor das matrizes foram obtidas em cadinhos de alumínio adicionados de  $6,25\text{mg} \pm 0,25\text{mg}$  de quitosana livre e na sua forma reticulada, em uma janela de  $30^\circ$  a  $350^\circ\text{C}$  sob atmosfera de gás nitrogênio em fluxo de  $50\text{ cm}^3\text{ min}^{-1}$  e taxa de aquecimento de  $10^\circ\text{C} \cdot \text{min}^{-1}$ .

### **4.5 Ensaio de liberação**

Foram realizados estudos de cinética nas amostras com variação, em massa, de quitosana, com o propósito de definir, estudar e avaliar a influência da composição da matriz compósita e o efeito do acréscimo de temperatura no perfil de liberação do Piroxicam. Para realização das medidas utilizou-se a técnica de espectroscopia na região do ultravioleta visível (UV-Vis). A partir de uma cubeta de quartzo de 10 mm adicionou-se as formulações descritas na Tabela 2, no item 4.2.5. Após o período de geilificação de 7 dias foi acrescido de 3 mililitros de água ultrapura. Através de um espectrofotômetro da marca Hitachi, modelo U-3900H spectrophotometer, foi monitorado a cinética de

liberação do Piroxicam na faixa de 200 à 400 nm, em um ciclo de intervalos de 2 em 2 minutos por 3 horas e de 30 em 30 minutos por 45 horas, sob temperatura controlada de 25° C e 45° C. Determinando a quantidade de Piroxicam liberada em um tempo de 48 horas. Os ensaios foram desenvolvidos no Laboratório de Nanobiotecnologia (CEM-4/FCE/UnB).

As curvas de liberação obtidas foram estudadas de acordo com o modelo matemático postulado por Korsmeyer-Peppas, uma vez que as curvas obtidas pelo ensaio se assemelham com as definidas pelos modelos citados, assim como mostrado na literatura (SANTOS, 2015).

#### **4.6 Ensaios de liberação por indução magnética**

Para estudar o comportamento da liberação do Piroxicam nos nanocompósitos sob influência do campo magnético foi realizado em um recipiente de acrílico inerte a adição do gel reticulado (respeitando o período de gelificação de 7 dias) e mais 3 mililitros de água ultrapura. Realizando o monitoramento da temperatura do meio receptor e do nanocompósito durante a liberação. A aplicação do campo magnético de 353,53 oersted ( $28,13 \text{ kA.m}^{-1}$ ) em uma frequência de 323,3 kHz realizada alternadamente em um intervalo de 10 minutos ligado e 10 minutos desligado. Realizando coletas de alíquotas em intervalos de 10 minutos até 1 hora e submetendo a leitura no espectrofotômetro UV-Vis conforme descrito no item 4.5. O aparato utilizado para as liberações mediadas por magneto hipertermia está descrito na Fig. II.02. Foram analisadas amostras com 3 diferentes proporções de NPM para avaliação da eficiência de aquecimento e da influência para liberação do fármaco de escolha. As amostras analisadas foram #SPQNA0, #SPQNA2, #SPQNA5 E #SPQNA10 que apresentam variação na quantidade de nanopartículas incorporadas a matriz nanocompósita conforme mostrado na Tabela 4.

**Tabela 4.** Série de variação de NPM-APTES submetidas a liberação por indução magnética.

<b>Componentes</b>	<b>#SPPQNA0</b>	<b>#SPPQNA2</b>	<b>#SPPQNA5</b>	<b>#SPPQNA10</b>
Precursor híbrido (mg)	200	200	200	200
Quitosana 1% (mg)	2,5	2,5	2,5	2,5
Ácido clorídrico 0,3 M (μl)	500	500	500	500
Glutaraldeído (μl)	10	10	10	10
NPM-APTES (mg)	0	2	5	10
Piroxicam 5mg/mL (μl)	200	200	200	200

Fonte: Elaborado pelo Autor

O modelo hipotético da descrição nanoestrutural multi-escala dos nanocompósitos produzidos são mostrados na Figura A.01 do Anexo I. As características macroscópicas podem ser observadas na Figura A.02 presente no Anexo I.

# **CAPÍTULO III**

## **Resultados e Discussões**

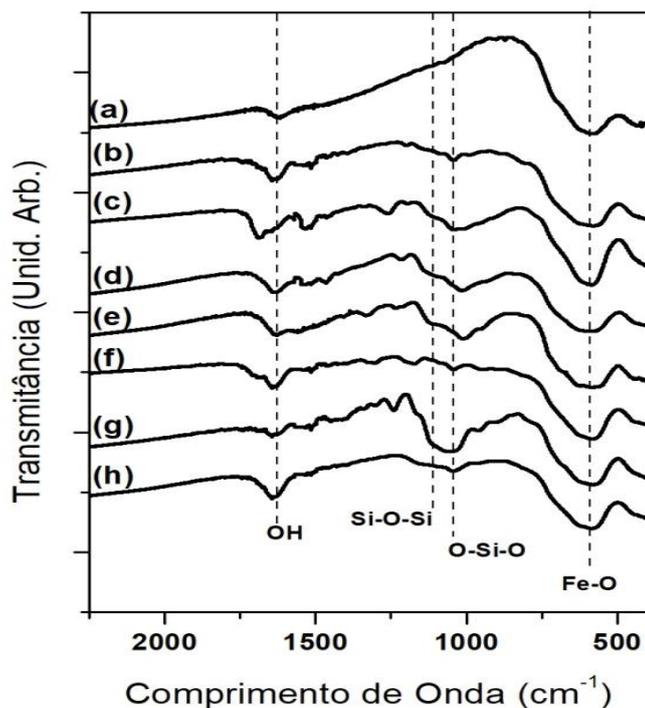
## 5. RESULTADOS E DISCUSSÕES

### 5.1 CARACTERIZAÇÃO MOLECULAR DAS NANOPARTÍCULAS MAGNÉTICAS

As análises de espectroscopia infravermelha mostram as características moleculares das amostras obtidas, desta forma indicam fatores importantes no processo de síntese do material obtido.

Observa-se na Figura III.01 o espectro infravermelho das nanopartículas de óxido de ferro sem recobrimento, NPM, sendo comparada com as demais amostras, NPM-APTÉS; NPM-CMTMS; NPM-ICPTÉS; NPM-MAPTÉS; NPM-META; NPM-MPTÉS e NPM-TEOS. Para a amostra sem funcionalização (NPM) são atribuídas as bandas situadas em 1642 e 600  $\text{cm}^{-1}$ , referentes ao grupamento hidroxila (-OH) e Fe-O, respectivamente (SOUZA *et al.*, 2008).

**Figura III.01.** Espectro infravermelho das nanopartículas produzidas: (a) NPM; (b) NPM-APTÉS; (c) NPM-CMTMS; (d) NPM-ICPTÉS; (e) NPM-MAPTÉS; (f) NPM-META; (g) NPM-MPTÉS e (h) NPM-TEOS



Fonte: Elaborado pelo autor

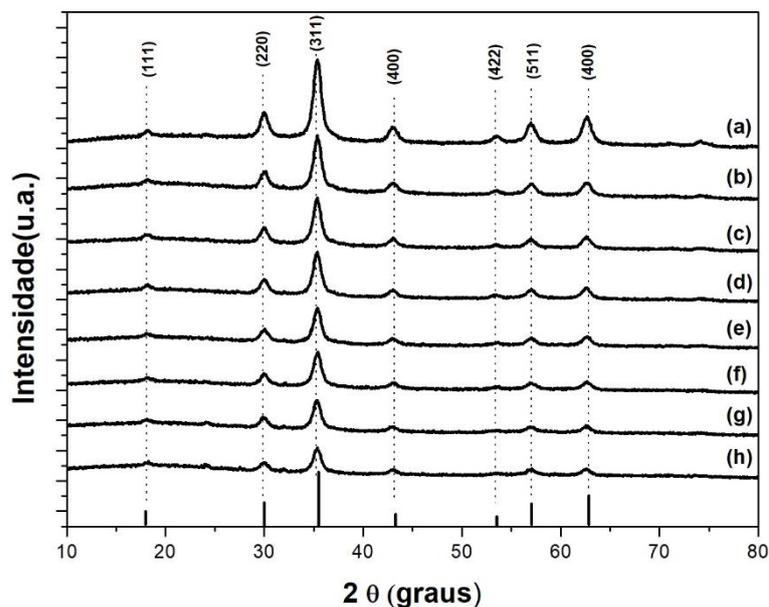
No entanto, as amostras funcionalizadas atribuem-se bandas adicionais em 1100 e 1000  $\text{cm}^{-1}$ , que são referentes as ligações Si-O-Si e O-Si-O, respectivamente (AL-OWEINI; EL-RASSY, 2009). Estas atribuições referem-se ao processo de condensação do silanol, o que pode intuir a funcionalização de superfície das nanopartículas.

## 5.2 CARACTERIZAÇÃO POR DIFRAÇÃO DE RAIOS X DAS NANOPARTÍCULAS MAGNÉTICAS

As análises de caracterização estrutural por difração de raios-X foram realizadas para determinar a formação dos óxidos de ferro e para determinação do diâmetro cristalino utilizando a equação de Scherrer, descrita no item 4.3.2.

A Figura III.02, corresponde ao difratograma das amostras NPM, NPM-MPTES, NPM-APTES, NPM-ICPTES, NPM-TEOS, NPM-CMTMS, NPM-MAPTES e NPM-META, observa-se que as amostras podem ser descritas como óxido de ferro de magnetita como descrito no padrão JCPDS nº 19-0629. Nota-se ainda que a funcionalização com diferentes alcoóxido de silício não modificam a estrutura cristalina do núcleo (core) da magnetita.

**Figura III.02.** Difratograma das nanopartículas de óxido de ferro: (a) NPM; (b) NPM-MPTES; (c) NPM-APTES; (d) NPM-ICPTES; (e) NPM-TEOS; (f) NPM-CMTMS; (g) NPM-MAPTES e (h) NPM-META



Fonte: Elaborado pelo autor

Na Tabela 5, estão apresentados os valores obtidos dos diâmetros do cristalito das amostras analisadas. Além de não alterar a estrutura cristalina, o processo de funcionalização não alterou significativamente o diâmetro das nanopartículas. No entanto, as nanopartículas com MAPTES apresentam um diâmetro maior, enquanto as revestidas com APTES apresentam um diâmetro menor, podendo estar relacionado com heterogeneidade das nanopartículas na etapa de funcionalização.

**Tabela 5.** Diâmetros cristalinos das amostras de Nanopartículas Magnéticas

Amostras	NPM	NPM- APTES	NPM- CMTMS	NPM- ICPTES	NPM- MAPTES	NPM- META	NPM- MPTES	NPM- TEOS
<b>D<sub>m</sub>(nm)</b>	7,5	6,3	7,9	7,8	8,1	7,1	7,7	7,7

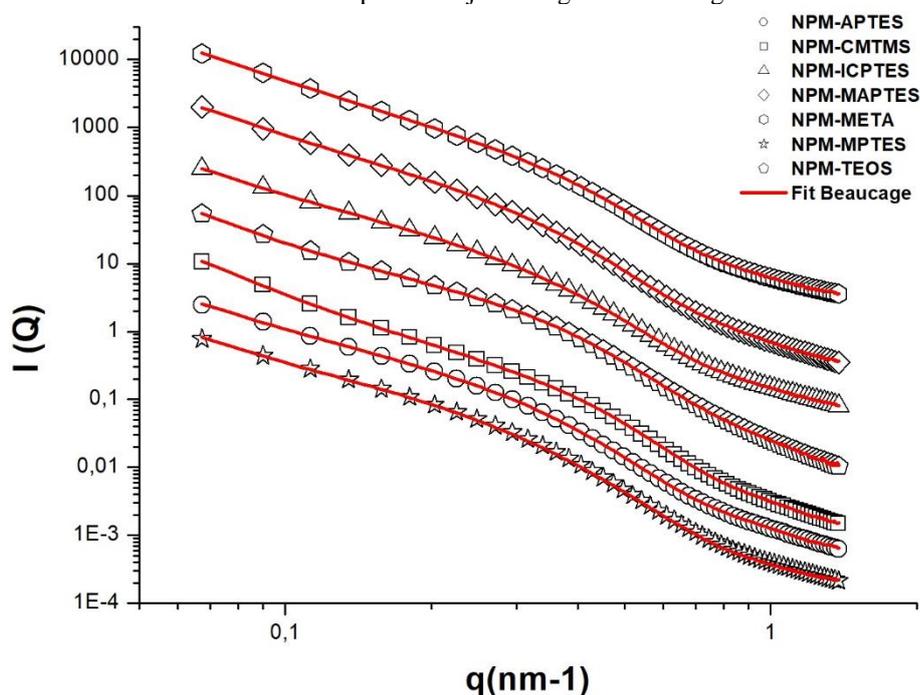
Fonte: Elaborado pelo autor

### 5.3 CARACTERIZAÇÃO NANOESTRUTURAL DAS NANOPARTÍCULAS MAGNÉTICAS

A caracterização nanoestrutural das nanopartículas foram feitas por Espalhamento de raios X à baixo ângulo, no intuito de determinar a interface entre superfície magnética do óxido de ferro com os diferentes alcoóxidos funcionalizados. A Figura III.03 mostra a curva de espalhamento de raios X à baixo ângulo no intervalo entre  $0,05 \leq q \leq 2,00 \text{ nm}^{-1}$  para as amostras NPM-APTES; NPM-CMTMS; NPM-ICPTES; NPM-MAPTES; NPM-META; NPM-MPTES e NPM-TEOS, e seus respectivos ajustes conforme a equação de Beaucage, descrita no item 4.3.3. O modelo proposto por Beaucage tem sido utilizado para estudar sistemas coloidais magnéticos para descrever as múltiplas organizações nanoestruturais (CORAL-CORAL; MERA-CÓRDOBA, 2019). De maneira geral, pode-se observar que a variação do tipo de funcionalização não altera a estrutura da curva experimental. A linha contínua observada na Figura III.03 refere ao melhor ajuste utilizando os termos dispostos no modelo de Beaucage. Os termos descrevem a existência de um regime hierárquico composto por estruturas maiores, sendo descrito como (R<sub>g</sub>) e

partículas com tamanhos menores ( $R_s$ ). A coexistência de regimes de tamanhos diferenciados é descrito pelo modelo como fractal de massa onde os valores de  $P$ , próximos a 2 indica um arranjo similar a uma cadeia Gaussiana, como organização monomérica (HAMMOUDA, 2010). Desta forma, pode-se inferir que a conexão da cadeia de nanopartículas poderia ser atribuída à moléculas aderidas na superfície (BONINI; FRATINI; BAGLIONI, 2007).

**Figura III.03** - Curva experimental de espalhamento de raios x à baixo ângulo das amostras NPM-APTES; NPM-CMTMS; NPM-ICPTES; NPM-MAPTRES; NPM-META; NPM-MPTES e NPM-TEOS com seus respectivos ajustes segundo Beaucage.



Os valores obtidos do ajuste de Beaucage são mostrados na Tabela 6. Nota-se que os valores de  $R_g$  são maiores para as nanopartículas revestidas com MAPTES, META e MPRES, 66,20, 66,85 e 88,12 nm, respectivamente. Este efeito pode demonstrar que para estes revestimentos há uma distribuição de densidade eletrônicas significativamente maior quando comparadas às demais amostras, que se encontram em valores médios de aproximadamente 30 nm, induzindo assim, que os revestimentos de MAPTES; META e MPRES apresentam em sua organização nanoestrutural a formação de agregados maiores.

Porém, para as mesmas amostras é possível observar que há existência de partículas de menor densidade representadas pelo valor de  $R_s$ . Estes valores encontram-se em média de aproximadamente 6,5 nm. Já para a nanopartícula com revestimento de APTES os valores tanto de  $R_g$  e  $R_s$  mostram-se menores, o que pode demonstrar a sua capacidade de formar agregados menores. No entanto, observando os valores de  $P$ , que correlaciona interface de um regime de tamanho maior para regimes menores por modelo de fractal de massa, verifica-se que as amostras que apresentam a formação de agregados maiores exibem um  $P$  maior que 2 o que difere da descrição do modelo de *Beaucage*, que relaciona um  $P= 2$  à organização monomérica do tipo “*Chain-like*” (BONINI; FRATINI; BAGLIONI, 2007). Já para os demais revestimentos de agregados menores, o valor de  $P$  tende a se aproximar mais a este comportamento.

Desta maneira, é possível dizer que mesmo que a nanoestrutura se organize menos compactada em formação de agregados, apresentam a capacidade de interagirem interpartículas e se organizarem como uma corrente. Este comportamento está presente nas imagens de microscopia eletrônica de transmissão (MET).

**Tabela 6.** Valores dos ajustes aplicando a equação de Beaucage.  $R_g$ ; Raio de giro dos agregados particulados;  $R_s$ ; Referente as partículas menores no sistema.

	$R_g$ (nm)	$R_s$ (nm)	$P$
<b>NPM-APTES</b>	28,63	6,75	1,99
<b>NPM-CMTMS</b>	29,49	9,65	1,92
<b>NPM-ICPTES</b>	31,60	13,21	1,94
<b>NPM-MAPTES</b>	66,20	7,19	2,21
<b>NPM-META</b>	66,85	6,04	2,23
<b>NPM-MPTES</b>	88,12	7,31	2,48
<b>NPM-TEOS</b>	31,50	6,21	2,03

Fonte: Elaborado pelo autor

#### 5.4 CARACTERIZAÇÃO DE SUPERFÍCIE POR ESPECTROSCOPIA FOTOELETRÔNICA DE RAIOS X DAS NANOPARTÍCULAS MAGNÉTICAS

As análises de superfície das nanopartículas magnéticas recobertas com diferentes alcoóxidos de silício foram realizadas para descrever o comportamento da estrutura e as interações eletrônicas entre as funcionalizações, bem como a identificação e quantificação das espécies contidas nas amostras analisadas. Os resultados da quantificação das espécies químicas contidas nas amostras são mostrados na Tabela 7.

**Tabela 7.** Concentração em porcentagem dos elementos contidos nas amostras de NPM-APTÉS; NPM-ICPTÉS; NPM-META; NPM-TEOS; NPM-MAPTÉS; NPM-CMTMS e NPM-MPTÉS.

#	NPM-APTÉS (Conc. %)	NPM-ICPTÉS (Conc. %)	NPM-META (Conc. %)	NPM-TEOS (Conc. %)	NPM-MAPTÉS (Conc. %)	NPM-CMTMS (Conc. %)	NPM-MPTÉS (Conc. %)
N <sub>1s</sub>	5,85	5,79	-	-	4,01	-	-
Fe <sub>2p</sub>	9,23	4,79	12,26	6,15	9,76	10,75	6,19
O <sub>1s</sub>	49,25	39,55	54,94	64,39	50,72	58,40	41,24
C <sub>1s</sub>	25,98	40,58	26,75	11,53	26,78	17,08	24,12
Si <sub>2p</sub>	9,69	9,30	5,32	17,13	8,73	7,20	5,8
Cl <sub>2p</sub>	-	-	-	-	-	5,59	-
S <sub>2p</sub>	-	-	-	-	-	-	22,35

Fonte: Elaborado pelo autor

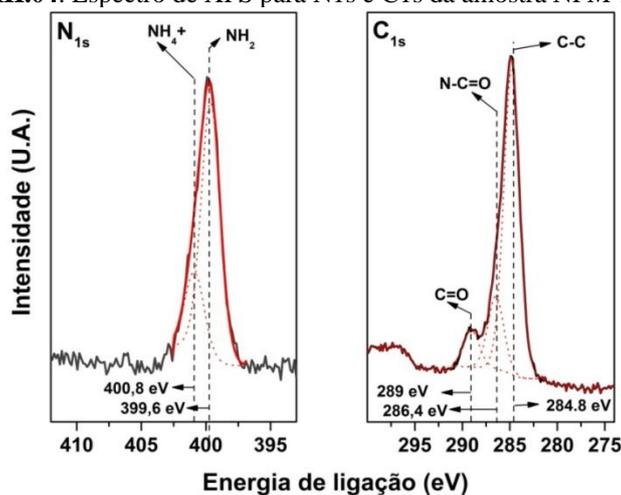
Nota-se com esses resultados a comprovação da presença dos elementos teoricamente contidos nas amostras. No entanto, percebe-se que mesmo devido a capacidade de análise de espectroscopia de fotoelétrons por raios X ter uma penetração na amostra de alguns  $\mu\text{m}$ , ainda há a limitação de emissão dos fótons pela amostra de aproximadamente  $\sim 5\text{-}10\text{ nm}$  (KONNO, 2016). Deste modo, observa-se que para amostras NPM-META, NPM-MAPTÉS, NPM-CMTMS e NPM-MPTÉS os valores gerais dos fótons emitidos referentes aos elementos Fe<sub>2p</sub> é superior ao Si<sub>2p</sub> podendo sugerir baixa eficiência de funcionalização, embora as análises de espectroscopia infravermelha tenham evidenciado a contribuição referente a reação de condensação. É possível notar ainda que, embora os valores gerais dos fótons emitidos referentes aos elementos Fe<sub>2p</sub>

serem inferiores ao Si2p, para as amostras NPM-APTES, NPM-ICPTES e NPM-TEOS, não houve uma diferença significativa para a amostra de NPM-APTES.

As amostras que possivelmente possam apresentar compatibilidade química para reticulação com a quitosana e com os grupos de silanol do nanocompósito foram destacadas nesta etapa.

A Figura III.04 abaixo mostra os espectros de alta resolução de XPS para N<sub>1s</sub> e C<sub>1s</sub> da amostra NPM-ICPTES com ajustes realizados no programa *casaXPS*. No espectro de N<sub>1s</sub> há um pico em torno de ~400 eV, onde a deconvolução indicada em 400,8 eV e 399,6 eV referem-se a presença de grupos amônio e grupos amino (NH<sub>2</sub>) respectivamente (DURDUREANU-ANGHELUTA *et al.*, 2012). Este efeito observado é correlacionado ao recobrimento da nanopartícula com o alcoxido de silício ICPTES.

**Figura III.04.** Espectro de XPS para N1s e C1s da amostra NPM-ICPTES.



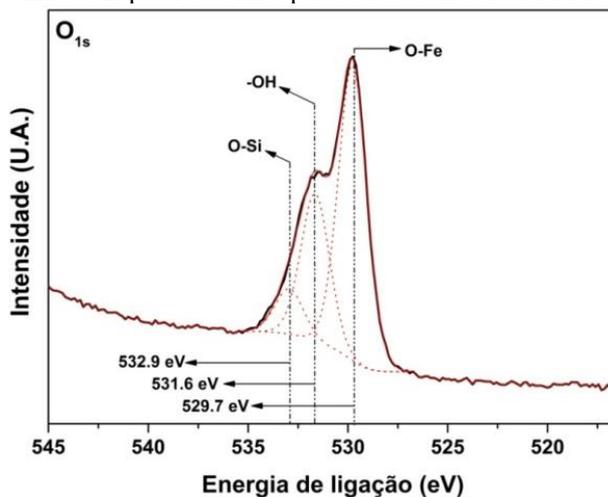
Fonte: Elaborado pelo autor

A deconvolução observada no espectro de C<sub>1s</sub> mostra os picos em 284.8 eV e 286.4 eV indicando o átomo de carbono na ligação em uma cadeia alifática (C-C) e a emissão de carbono a partir da ligação C-N. A energia de ligação em 289 eV é atribuída ao carbono ligado ao oxigênio (C=O) (MILLER; BIESINGER; MCINTYRE, 2002).

Os picos da deconvolução observados no espectro do O<sub>1s</sub> na Figura III.05 abaixo referentes em energia de ligação 532.9 eV, 531.6 eV e 529.7 eV são indicações de energia

de ligação de O–Si, –OH e O–Fe, respectivamente (DURDUREANU-ANGHELUTA *et al.*, 2012). Este resultado revela que a intensidade mais significativa da ligação do O–Fe pode indicar que o recobrimento seja uma camada superficial bem fina. Infere-se também da Fig. III.05 o aparecimento da energia de ligação de –O–H, o que pode indicar que há sítios que não estão ligados tanto da nanopartícula quanto do silanóis do ICPTES.

**Figura III.05.** Espectro de XPS para O1s da amostra NPM-ICPTES.

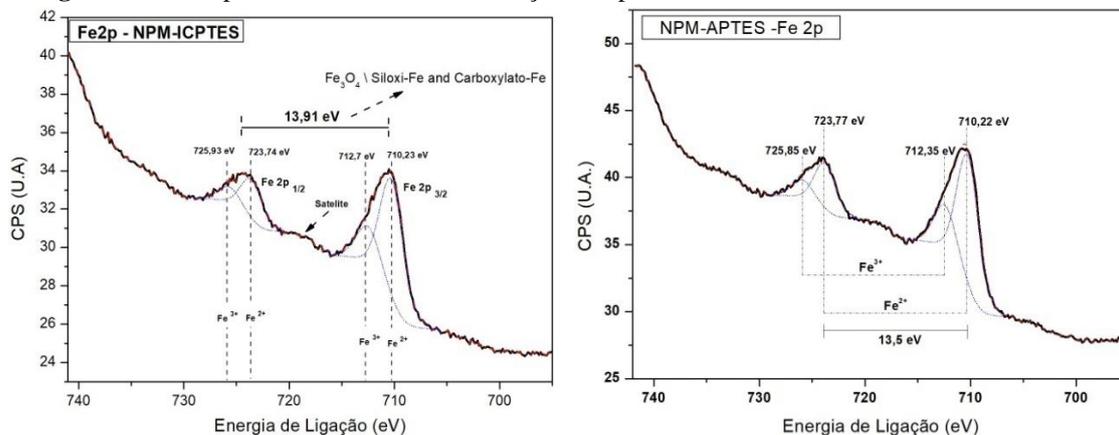


Fonte: Elaborado pelo autor

O espectro experimental da espécie de Fe 2p para as amostras NPM-ICPTES e NPM-APTES são vistas na Figura III.06 onde pode-se observar dois picos nas posições respectivas de Fe 2p<sub>1/2</sub> e Fe 2p<sub>3/2</sub> que definem o estado de oxidação das nanopartículas. Deste modo, a presença de picos satélites observados no espectro pode caracterizá-lo como  $\gamma$ -Fe<sub>2</sub>O<sub>4</sub>, mostrando o estado de oxidação das nanopartículas estudadas. As deconvoluções para óxidos de ferro são bem descritas na literatura, observa-se na Figura III.06 apenas a deconvolução dos dois picos referentes a Fe<sup>3+</sup> e Fe<sup>2+</sup> presentes na superfície da nanopartícula nas duas regiões Fe2p<sub>1/2</sub> (Fe<sup>3+</sup>: 725,93eV /Fe<sup>2+</sup>: 723,74 eV) e Fe2p<sub>3/2</sub> (Fe<sup>3+</sup>: 712,7 eV / Fe<sup>2+</sup>: 710,23). Ainda pode ser notado a diferença de energia de ligação entre o picos das regiões 2p<sub>3/2</sub> e 2p<sub>1/2</sub> no valor de 13,91eV, que segundo autores (GROSVENOR *et al.*, 2004; DURDUREANU-ANGHELUTA *et al.*, 2012) pode

ser indicativo da predominância da fase de óxido de ferro e uma fase secundária predominante das ligações de Siloxi-Fe e Carboxilato-Fe .

**Figura III.06.** Espectro de XPS de alta resolução Fe 2p da amostra NPM-ICPTES e NPM-APTES

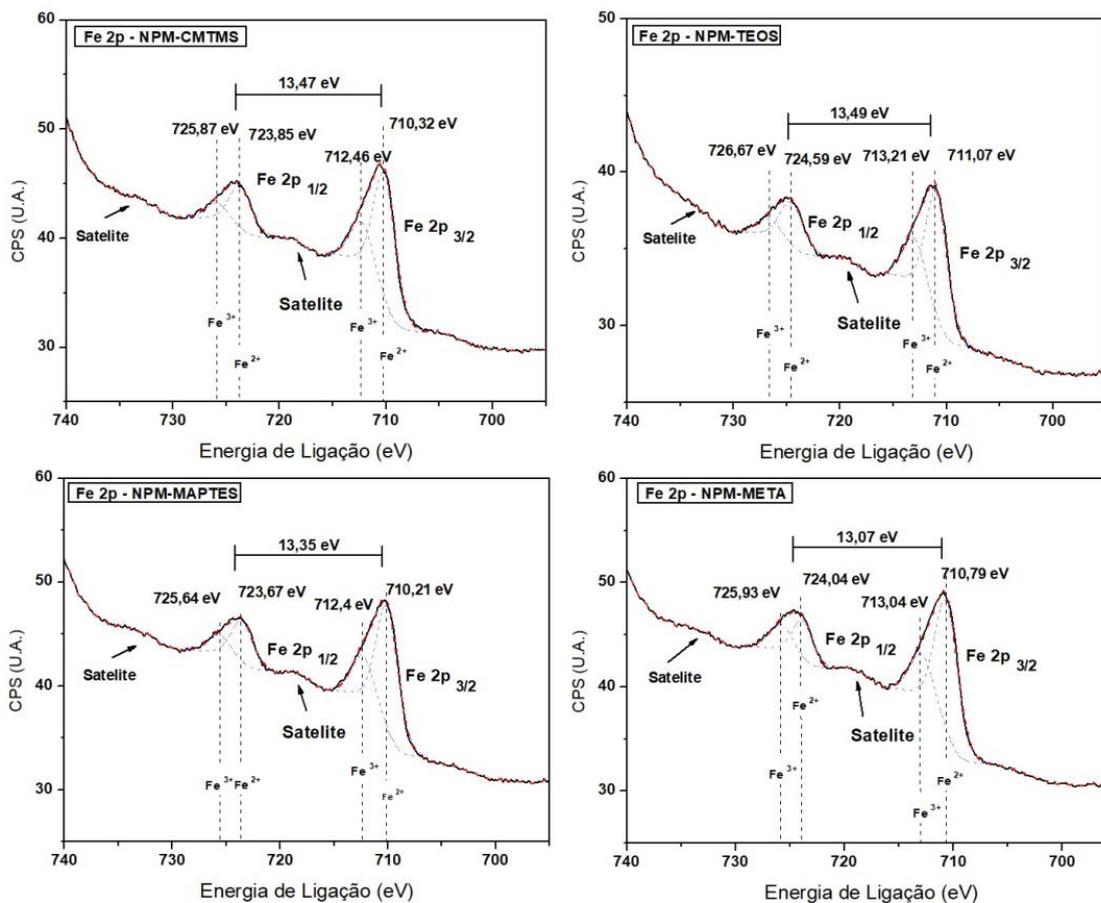


Fonte: Elaborado pelo autor

Seguindo o mesmo critério de análise verificou-se as mesmas características para as espécies de Fe2p nas demais amostras de nanopartículas de óxido de ferro funcionalizados com diferentes silanos, mostradas nas Figura III.07.

Para todas as figuras representativas de Fe 2p apresentada na Fig. III.07, pode-se observar que o intervalo de diferença entre o pico determinante de Fe 2p  $1/2$  e Fe 2p  $3/2$  apresenta 13,43 eV de média o que representa a predominância de fases de Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub> assim como a presença dos satélites antes de cada pico (DURDUREANU-ANGHELUTA *et al.*, 2012; GROSVENOR *et al.*, 2004). Estas observações caracterizam as amostras como um misto de fases, evidenciando que o processo sol-gel de recobrimento com alcoxido de silício promove a oxidação de superfície da partícula magnética.

**Figura III.07.** Espectros de XPS de alta resolução Fe 2p das amostras NPM-CMTMS, NPM-TEOS, NPM-MAPTES e NPM-META.



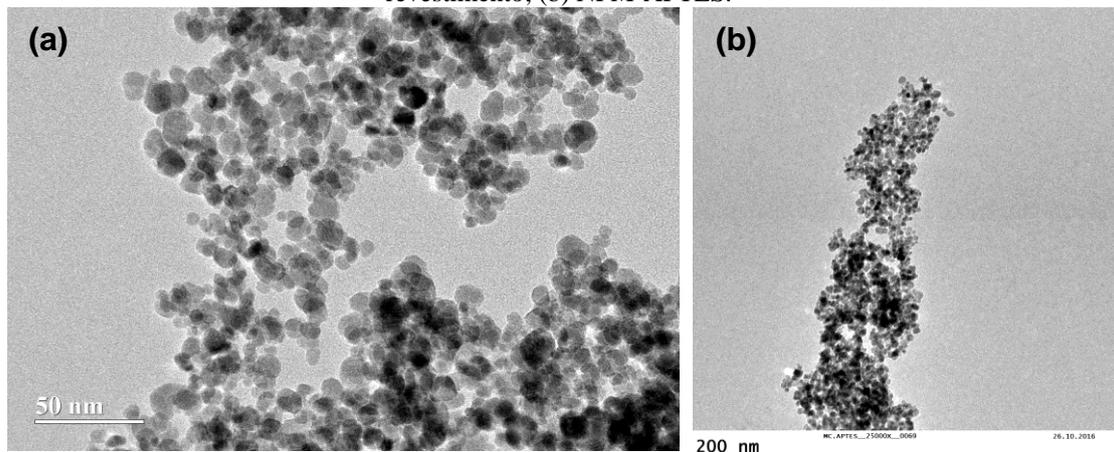
Fonte: Elaborado pelo autor

## 5.5 CARACTERIZAÇÃO MORFOLÓGICA DAS NANOPARTÍCULAS MAGNÉTICAS

As medidas de microscopia eletrônica de transmissão foram utilizadas para analisar a morfologia das nanopartículas sintetizadas e funcionalizadas. A imagem obtida para a amostra NPM é mostrada na Figura III.08(a), nota-se, em uma magnificação de 40000 vezes em uma escala de 50 nm, que no geral as nanopartículas são esféricas, de diferentes tamanhos e mostram-se agregadas.

Já na imagem de microscopia mostrada na Figura III.08(b) é perceptível a cadeia de nanopartículas com revestimento de APTES se organizando em forma de corrente (“*Chain-like*”) como dito anteriormente.

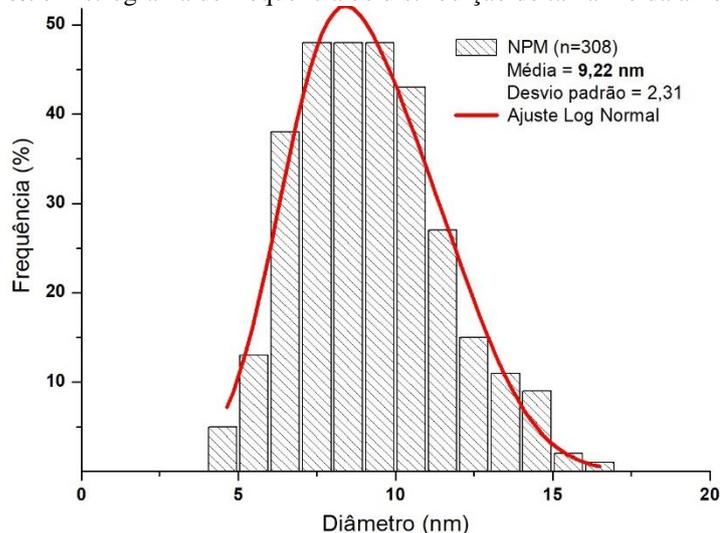
**Figura III.08.** Imagem de Microscopia Eletrônica de Transmissão das amostras de (a) NPM, sem revestimento; (b) NPM-APTES.



Fonte: Elaborado pelo autor

De acordo com a medição da dimensão das partículas da amostra NPM, observa-se, na Figura III.09, o histograma de frequência de distribuição do tamanho para amostra NPM, assim como o ajuste de log normal. Desta forma, foi possível calcular o tamanho médio das nanopartículas (NPM) de 9,22 nm.

**Figura III.09.** Histograma de frequência de distribuição de tamanho da amostra NPM.



Fonte: Elaborado pelo autor

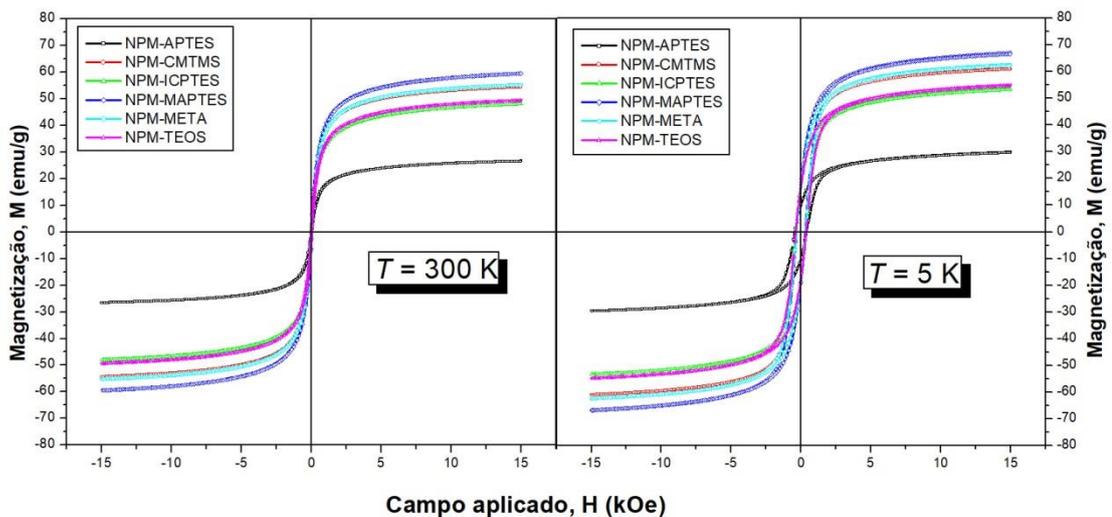
Um dos fatores mais importantes na obtenção de nanopartículas para tratamento de hipertermia magnética é a distribuição dos tamanhos das partículas. É descrito na literatura (REYES-ORTEGA, 2018; PATRA *et al.*, 2015) que a distribuição de tamanhos de partículas relativamente homogênea favorece o processo de conversão da energia

magnética em calor o que proporciona uma distribuição homogênea da temperatura dentro do tecido tumoral. No entanto, para a aplicação objetivada no presente trabalho, a distribuição de calor atribuído às nanopartículas mesmo com uma distribuição heterogênea de tamanho têm sido evidenciado na literatura com aplicação em nanogéis termosensíveis com aplicação de campo magnético alternado para modular a liberação de fármacos (KOPPOLU *et al.*, 2010).

### 5.6 MAGNETIZAÇÃO DAS NANOPARTÍCULAS MAGNÉTICAS

A Figura III.10 mostra as medidas de magnetização ( $M$ ) em função do campo aplicado ( $H$ ) obtidas em 5 e 300 K para amostras de nanopartículas magnéticas revestidas com APTES, CMTMS, ICPTES, MAPTES, META e TEOS.

**Figura III.10.** Curvas de Magnetização  $M$ . Vs  $H$ . a 300 K e 5 K de NPM revestidas com diferentes alcóóxidos de silício

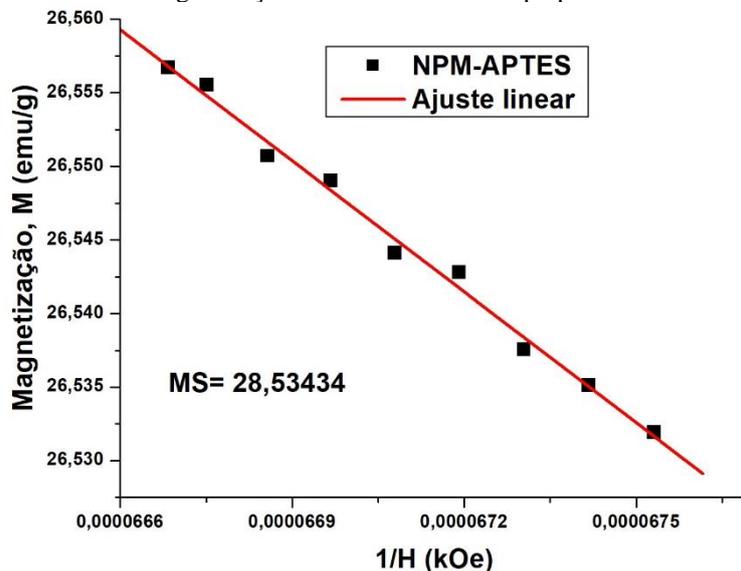


Fonte: Elaborado pelo autor

Conforme as curvas obtidas experimentalmente foi realizado um ajuste matemático para determinação da Magnetização de saturação ( $M_s$ ), onde foi gerada uma curva dos pontos próximos à saturação da curva de magnetização em função do inverso do campo aplicado ( $M$  vs  $1/H$ ) e com a aplicação de ajuste linear extrapolando ( $1/H = 0$ ) (Felinto, Parra, and Luga 2005), foi obtido os valores de  $M_s$  como mostra a Figura III.11.

O mesmo procedimento observado na Fig. III.11 foi realizado para obtenção dos valores de  $M_s$  para todas as amostras, e são mostradas na Tabela 8.

**Figura III.11.** Curva da Magnetização Vs o inverso do Campo para amostra de NPM-APTES.



Fonte: Elaborado pelo autor

**Tabela 8.** Valores de máxima magnetização das nanopartículas magnéticas revestidas com os alcoóxidos de silício.

AMOSTRAS	Magnetização de saturação (Ms) a 300 K (emu/g)	Magnetização de saturação (Ms) a 5 K (emu/g)
NPM-APTES	28,53	32,67
NPM-CMTMS	57,16	64,63
NPM-ICPTES	51,14	56,94
NPM-MAPTES	62,97	70,63
NPM-META	58,35	64,65
NPM-TEOS	52,01	58,59

Fonte: Elaborado pelo autor.

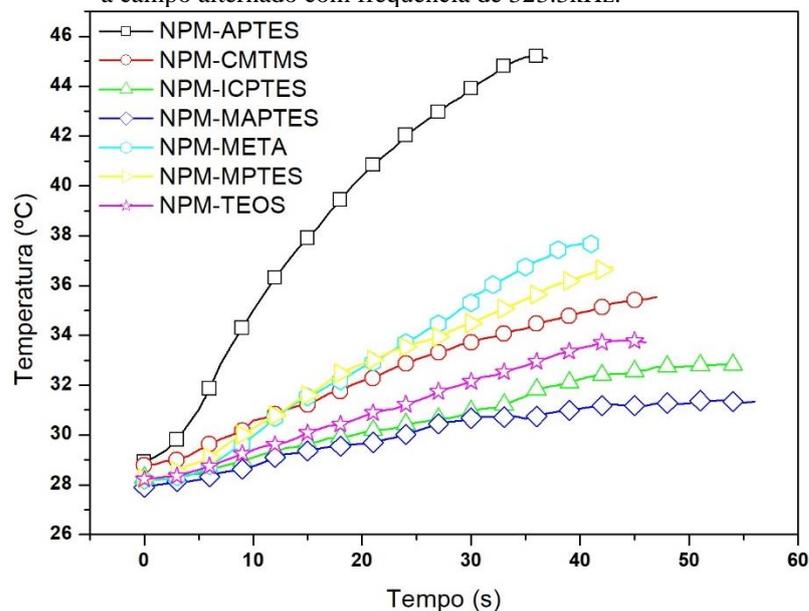
Analisando a Tabela 8, encontra-se o valor médio de magnetização de saturação que se apresenta em torno de 55,00 emu/g. Este valor está significativamente menor quando comparado com os valores de magnetita *bulk* ( $M_s \sim 82$  emu/g). Os valores estão de acordo com o descrito pela literatura, e está relacionado com a superfície das partículas com certo grau de desorganização magnética e oxidação (SILVA *et al.*, 2013). No entanto, pode-se relacionar a diferença dos valores de  $M_s$  com a interação de superfície das nanopartículas que se apresentam com maior eficiência em temperaturas mais baixas. Dentre os revestimentos estudados, aquele que mostrou maior incremento, com cerca de

12%, na magnetização de saturação foi o APTES. Este resultado pode estar relacionado com as interações produzidas por grupamentos amino ( $\text{NH}_2$ ) livres na superfície da partícula, uma vez que as interações intermoleculares de ligação de hidrogênio são possibilidades entre os grupamentos amino.

## 5.7 DETERMINAÇÃO DA TAXA DE AQUECIMENTO DAS NANOPARTÍCULAS MAGNÉTICAS

Utilizando o equipamento de magneto-hipertermia com um campo alternado em uma frequência de 323.3kHz, foi monitorado o aumento da temperatura das nanopartículas em suspensão etanólica em função do tempo como mostrado na Figura III.12

**Figura III.12.** Curvas de variação de temperatura em função do tempo para amostras líquidas submetidas a campo alternado com frequência de 323.3kHz.



Fonte: Elaborado pelo autor

Após a obtenção das curvas de temperatura foi realizado um ajuste linear com os dez primeiros pontos de cada curva de temperatura em função do tempo  $\left(\frac{\Delta T}{\Delta t}\right)$ . Então pode ser calculado o SAR das suspensões utilizando a seguinte equação.

$$SAR = C \left( \frac{m_{tot}}{m_p} \right) \left( \frac{\Delta T}{\Delta t} \right) \quad \text{Equação 11}$$

Onde C é o calor específico do solvente da suspensão das nanopartículas, neste caso foi utilizado os valores de calor específico do etanol 2,84 J/g.K. Os resultados de SAR obtidos estão presentes na Tabela 9 abaixo.

Tabela 9. Valores de SAR da suspensão das nanopartículas magnéticas de óxido de ferro com diferentes revestimentos.

	NPM- APTES	NPM- CMTMS	NPM- ICPTES	NPM- MAPTES	NPM- META	NPM- MPTES	NPM- TEOS
SAR (W/g)	32,1	8,5	5,2	5,3	14,0	11,7	6,5

Fonte: Elaborado pelo autor

Como observado nos valores de SAR obtidos experimentalmente expressos na Tabela 9, nota-se que as nanopartículas recobertas com APTES apresentaram a maior eficiência magneto-térmica, este comportamento está corroborado com as medidas de magnetização, podendo ser um forte indício das interações entre partículas.

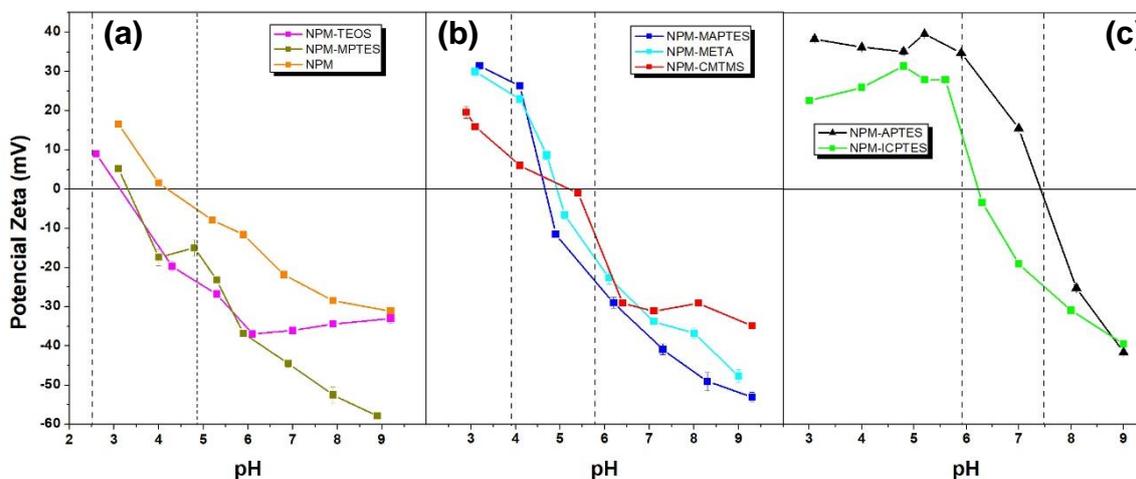
### 5.8 DLS E POTENCIAL ZETA DAS NANOPARTÍCULAS MAGNÉTICAS

As Figuras III.13 e III.14 abaixo mostram as curvas de potencial zeta e do diâmetro hidrodinâmico das amostras de nanopartículas em função do pH, respectivamente. No contexto geral, foi possível determinar indícios que o procedimento de funcionalização foi eficaz, pois quando comparado com a curva de potencial zeta da nanopartícula sem revestimento (NPM), todas as amostras apresentam comportamentos distintos. Inferindo assim, que cada nanopartícula apresenta característica de superfície específica de acordo com o agente ligado.

Na área selecionada nos gráficos da Figura III.13 (a), (b) e (c), observa-se que a carga tende a ser nula em diferentes faixas de pH para diferentes amostras. As amostras NPM-TEOS, NPM-MPTES e NPM apresentam uma faixa de 3 a 4,5 de variação de pH

onde a carga se encontrará nula. Para as amostras NPM-MAPTRES, NPM-META e CMTMS a faixa de variação de pH encontra-se entre 4,5 a 5,5. Já para as amostras NPM-APTRES e NPM-ICPTRES esta variação está entre 6 a 7,5. Estas observações mostram que as partículas não apresentam a capacidade de se repelir em diferentes intervalos de pH e favorecem a agregação. Este efeito pode ser corroborado com os resultados de diâmetro observado na Figura III.14, (a), (b) e (c), mostrando o diâmetro hidrodinâmico médio dos agregados.

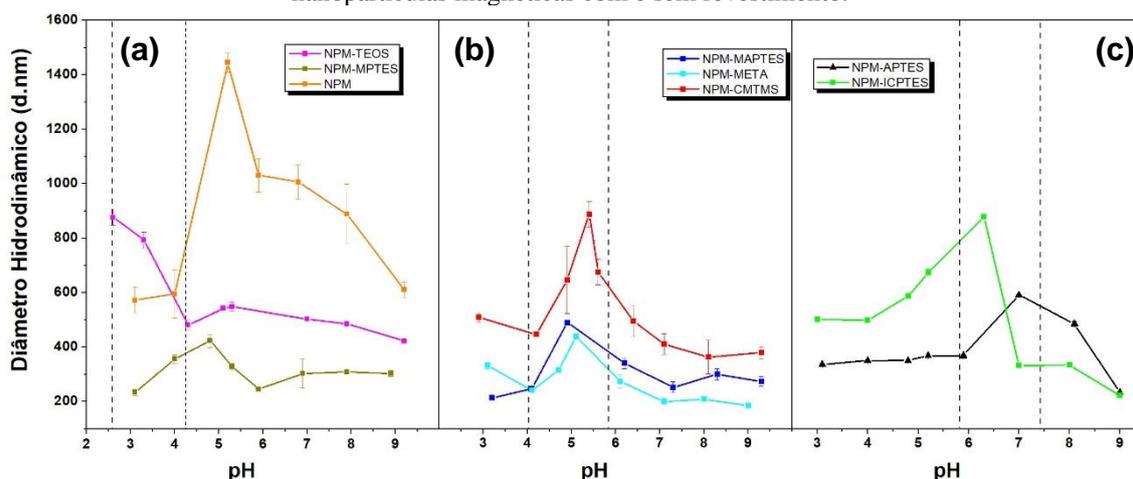
**Figura III.13.** Curvas de potencial zeta em função do pH das amostras de nanopartículas magnéticas com e sem revestimento.



Fonte: Adaptado de (COSTA, 2018).

Ao analisar o comportamento das nanopartículas deste ensaio pode se inferir que a estabilidade coloidal é diferente para cada revestimento e dependentes do pH. No entanto, ao comparar as amostras revestidas com a amostra sem revestimento, verificou-se que a tendência a estabilidade pode ser considerada maior. Deste modo, além da compatibilidade química que os revestimentos poderão produzir com a matriz nanocompósita, também apresentam boa estabilidade coloidal.

**Figura III.14.** Curvas de diâmetro hidrodinâmico médio de partículas em função do pH das amostras de nanopartículas magnéticas com e sem revestimento.



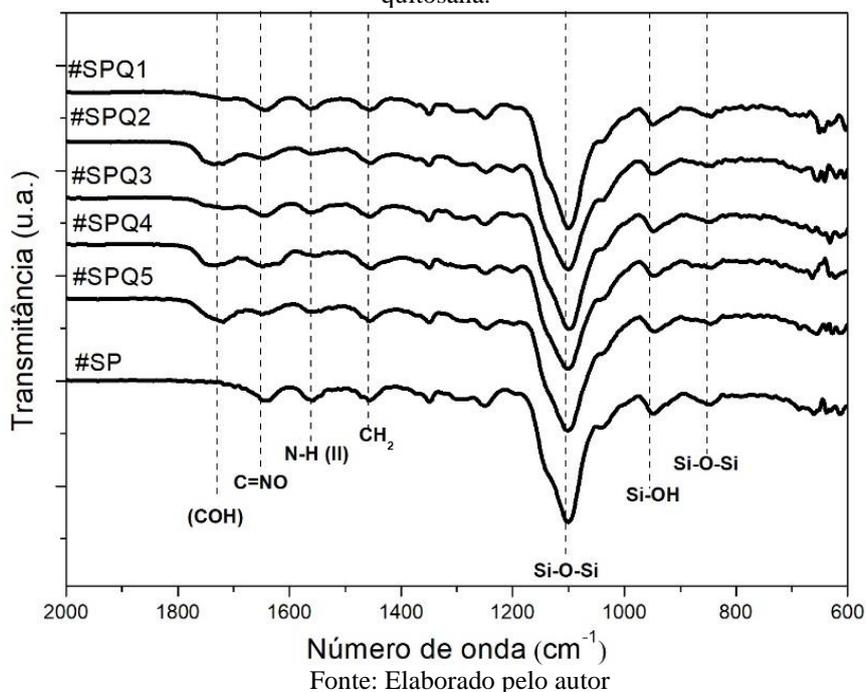
Embora as amostras de NPM-MPTES, NPM-MAPTRES e MPM-META apresentem boa estabilidade coloidal próximo ao pH 7, optou-se pela escolha da nanopartícula revestida com NPM-APTRES para a incorporação nas matrizes nanocompósitas, uma vez que a taxa de absorção específicas (SAR) mostraram-se mais eficientes e o pH das matrizes se apresentam mais ácidas, com pH por volta de 3, podendo ser modulado até 5, onde a agregação das partículas ainda se encontram-se menores comparadas aos outros revestimentos tornam a amostra NPM-APTRES mais compatível. Outra função que corrobora esta escolha, é a possibilidade de interação das nanopartículas com a matriz de quitosana utilizada no nanocompósito. A escolha de trabalhar com pH por volta de 5 é compatível com a produção de um material que possa ser aplicado na pele (pH 4,1 a 5,8) (PROKSCH, 2018) visando uma aplicação tópica de via dérmica ou transdérmica.

## 5.9 CARACTERIZAÇÃO MOLECULAR DOS NANOCOMPÓSITOS

Também foram estudadas os nanocompósitos sob a influência dos seus componentes. A Figura III.15 revela os espectros de infravermelho comparativos entre as amostras sintetizadas em função da quantidade de quitosana. As bandas situadas em  $1100\text{ cm}^{-1}$  e  $846\text{ cm}^{-1}$  são referentes ao estiramento assimétrico da ligação de Si-O-Si, evidenciando que o processo de reticulação do polímero híbrido ocorre independente da

adição de quitosana na matriz (AL-OWEINI; EL-RASSY, 2009). Contudo, a presença da banda situada em  $946\text{ cm}^{-1}$  é referida aos grupos de silanol, indicando a presença de grupamentos não policondensados (BERTOLUZZA *et al.*, 1986; SILVA *et al.*, 2005). Outra informação observada é a presença das bandas  $1644\text{ cm}^{-1}$  e em  $1559\text{ cm}^{-1}$ , atribuídas, respectivamente, à imina (C=N) formada e à ligação amina (-NH<sub>2</sub>) relacionada com a reação de formação da imina. Também foram evidentes bandas referente aos grupos de CH em  $1461\text{ cm}^{-1}$  e à deformação angular de amida terciária em  $1344\text{ cm}^{-1}$  (COSTA JR. *et al.*, 2008);(SILVA *et al.*, 2005). É importante perceber que a banda centrada em  $1729\text{ cm}^{-1}$  é atribuído ao grupo de aldeído livre do agente reticulante glutaraldeído, revelando que mesmo que os resultados mostrem que houve a reticulação da quitosana pela presença das bandas referentes a imina, ainda há a presença de grupos livres do agente reticulador da quitosana (COSTA JR. *et al.*, 2008). As demais atribuições das bandas de infravermelho referentes aos nanocompósitos são mostrados no Quadro 03.

**Figura III.15.** Espectro de infravermelho da série de amostras com variação na concentração de quitosana.

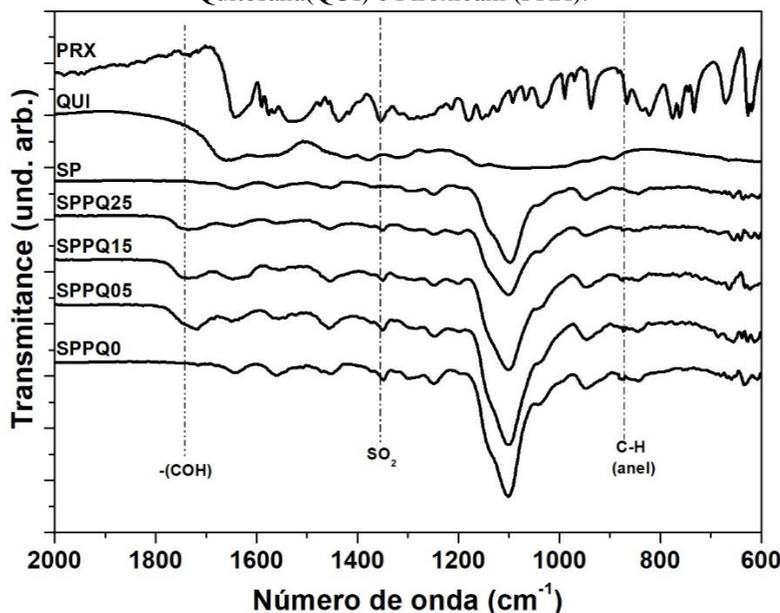


**Quadro 03.** Atribuições das vibrações moleculares dos grupamentos químicos observados por espectroscopia infravermelha.

<b>Bandas atribuídas (cm<sup>-1</sup>)</b>	<b>Grupos químicos e vibrações</b>	<b>Referências</b>
<b>1729</b>	-(COH)	COSTA JR <i>et al.</i> , 2008
<b>1644</b>	C=NO Deformação axial	COSTA JR <i>et al.</i> , 2008
<b>1559</b>	N-H (II) Deformação angular	COSTA JR <i>et al.</i> , 2008; SOUZA, J.R., 2017
<b>1423</b>	CH <sub>2</sub> (tesoura)	COSTA JR <i>et al.</i> , 2008
<b>1352</b>	SO <sub>2</sub> Deformação axial assimétrica	SHARMA <i>et al.</i> , 2010; JABBAR <i>et al.</i> , 2013; VARMA <i>et al.</i> , 2012
<b>1100</b>	Si-O-Si Estiramento assimétrico	HAMELMANN <i>et al.</i> , 2005
<b>946</b>	SI-OH	SILVA <i>et al.</i> , 2005
<b>846</b>	Si-O-Si Estiramento assimétrico	HAMELMANN <i>et al.</i> , 2005
<b>875</b>	C-H Deformação axial do anel aromático	SHARMA <i>et al.</i> , 2010; JABBAR <i>et al.</i> , 2013; VARMA <i>et al.</i> , 2012

Na Figura III.16 é mostrado o espectro infravermelho das amostras nanocompósitas SP, SPPQ0, SPPQ05, SPPQ15, SPPQ25 comparadas com Quitosana (QUI) e Piroxicam (PRX). De modo geral, observa-se que as bandas referentes aos grupamentos de siloxano não sofrem alteração com a presença do ativo, indicando que a formação da cadeia reticulada de siloxano-poliéter é independente. Pode-se evidenciar também a presença do ativo nas matrizes nanocompósitas através das bandas situadas em 1352 cm<sup>-1</sup> e 875 cm<sup>-1</sup>, referentes a deformação axial assimétrica do SO<sub>2</sub> e da deformação axial da ligação C-H do anel aromático do fármaco, respectivamente (TANTISHAIYAKUL *et al.*, 2009; SHARMA *et al.*, 2010; JABBAR *et al.*, 2013).

**Figura III.16.** Espectro de infravermelho das amostras SP; SPPQ0; SPPQ05; SPPQ15; SPPQ25; Quitosana(QUI) e Piroxicam (PRX).



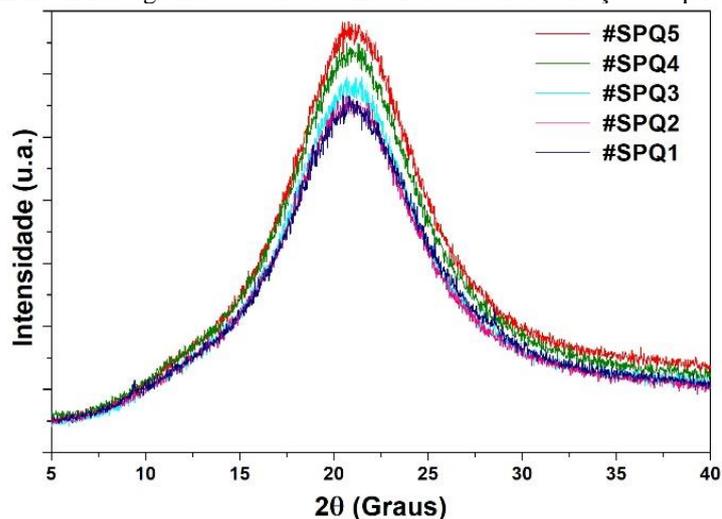
Fonte: Elaborado pelo autor.

## 5.10 CARACTERIZAÇÃO POR DIFRAÇÃO DE RAIOS X DOS NANOCOMPÓSITOS

As análises de caracterização estrutural por difratograma de raios X foram realizadas nas matrizes formadas para observar o efeito da incorporação de componentes a matriz, tais como variação de quitosana.

É apresentado na Figura III.17 o difratograma da série de amostras com variação da concentração de quitosana. Pode-se observar que de acordo com o decréscimo de quitosana na matriz há um nível de alteração no pico difuso centrado em  $2\theta=21^\circ$ , que representa domínios dos grupos de siloxano formados na matriz (SANTOS, 2015). Esta observação da alteração do aumento da intensidade do pico conforme o decréscimo do teor de quitosana está relacionado com a interação da quitosana na formação dos agregados, no entanto mantendo ainda sua característica amorfa. Este tipo de análise permitirá a correlação da solubilidade dos componentes à matriz sem comprometer seu caráter amorfo e conseqüentemente não alterando padrões de difusão do ativo durante o processo de liberação.

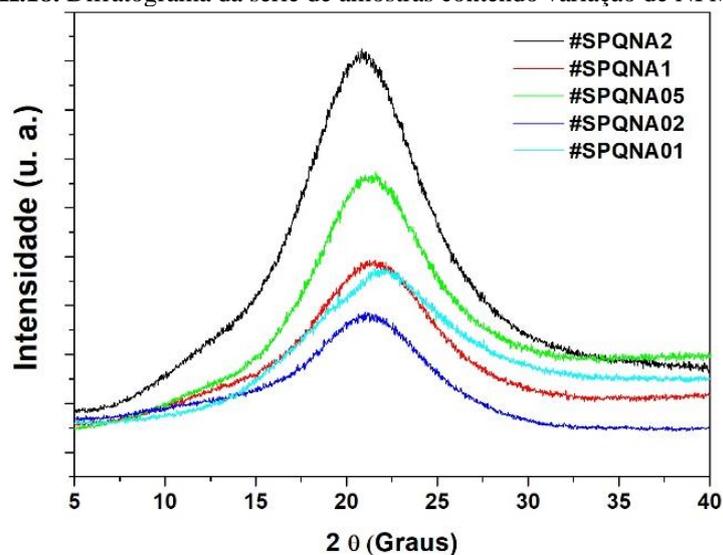
**Figura III.17.** Difratoograma da série de amostras contendo variação de quitosana.



Fonte: Elaborado pelo autor

Em contrapartida, a Figura III.18 mostra o difratograma comparativo entre as amostras que possuem quantidade de quitosana fixa com variação da concentração de NPM-APTES. As informações que podem ser extraídas do resultado são referentes ao comportamento amorfo alterado, o que poderia ser correlacionado com interação das partículas de APTES com os componentes da matriz, contribuindo para o aumento da densidade eletrônica.

**Figura III.18.** Difratoograma da série de amostras contendo variação de NPM-APTES.

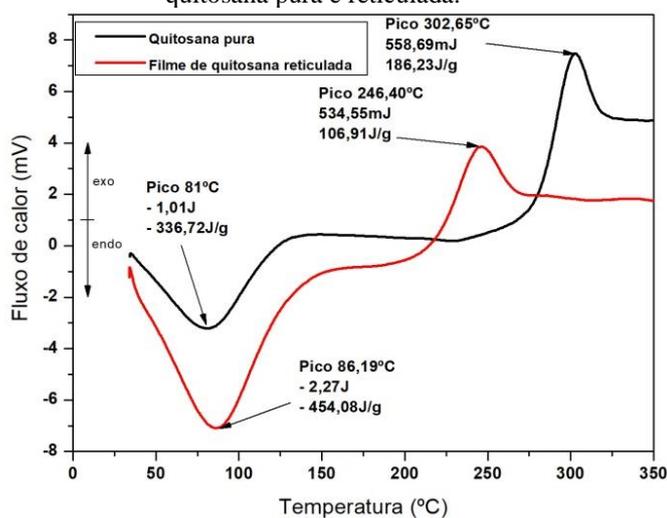


Fonte: Elaborado pelo autor

## 5.11 AVALIAÇÃO DA ESTABILIDADE TÉRMICA POR CALORIMETRIA DIFERENCIAL EXPLORATÓRIA (DSC)

Para as análises térmicas permitiu-se avaliar a característica da quitosana quando reticulada na matriz híbrida de siloxano. A Figura III.19 mostra as curvas de fluxo de calor observadas em DSC entre quitosana reticulada e a quitosana pura. Notam-se dois eventos ocorrendo, sendo o pico endotérmico em torno de 81°C para a quitosana pura e 86,19°C para quitosana reticulada, sendo relacionados ao processo de desidratação do polímero (PULCINELLI *et al.*, 2014; COSTA JR. *et al.*, 2008).

**Figura III.19.** Fluxo de calor em análise térmica diferencial (DSC) de 35 a 310 °C para amostras de quitosana pura e reticulada.



Fonte: Elaborado pelo autor

No entanto, o evento exotérmico apresentado na amostra de quitosana pura aparece em 302,65°C e para quitosana reticulada em torno de 246,40°C, o que relaciona-se com processo de degradação do polímero (PULCINELLI *et al.*, 2014; COSTA JR. *et al.*, 2008). Esta diferença notada entre a quitosana pura e a quitosana reticulada, através do deslocamento do pico exotérmico de degradação, pode indicar uma susceptibilidade da quitosana em seu estado reticulado, sendo capaz de sofrer alteração estrutural com

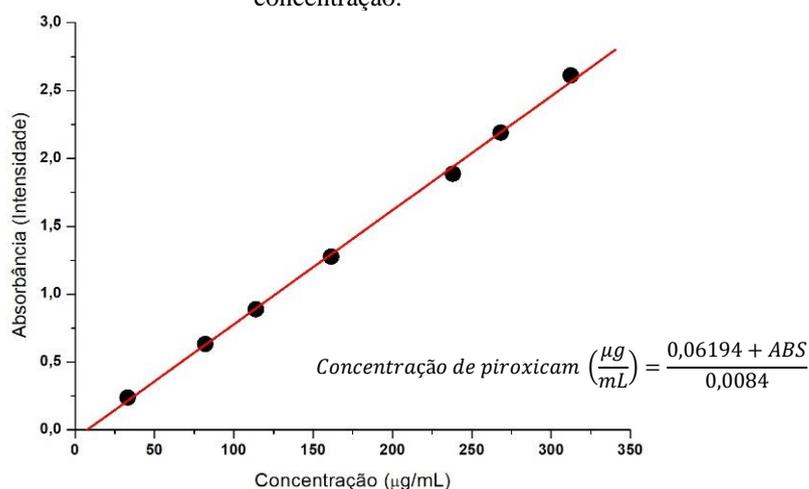
acréscimo de temperatura. Este resultado pode ser corroborado com os ensaios de liberação.

## 5.12 ENSAIOS DE LIBERAÇÃO DOS NANOCOMPÓSITOS

Os ensaios de liberação foram realizados conforme descrito no item 4.5. O estudo foi realizado com intuito de avaliar o perfil de liberação do fármaco Piroxicam das amostras SPPQ25, SPPQ15, SPPQ05 e SPPQ0 em função da temperatura do meio receptor. Este procedimento foi determinado para avaliar a influência da temperatura no perfil de liberação do fármaco.

A Figura III.20 abaixo mostra a curva de calibração do Piroxicam monitorada em 360 nm, da intensidade absorvida em função da concentração de Piroxicam em  $\mu\text{g/ml}$ . Observa-se uma linearidade satisfatória dos pontos de absorbância obtendo um coeficiente de regressão de 0,99939. É mostrada ainda a equação que correlaciona a absorbância com a concentração do ativo.

**Figura III.20.** Curva de calibração do Piroxicam e a respectiva equação de correlação de absorbância e concentração.

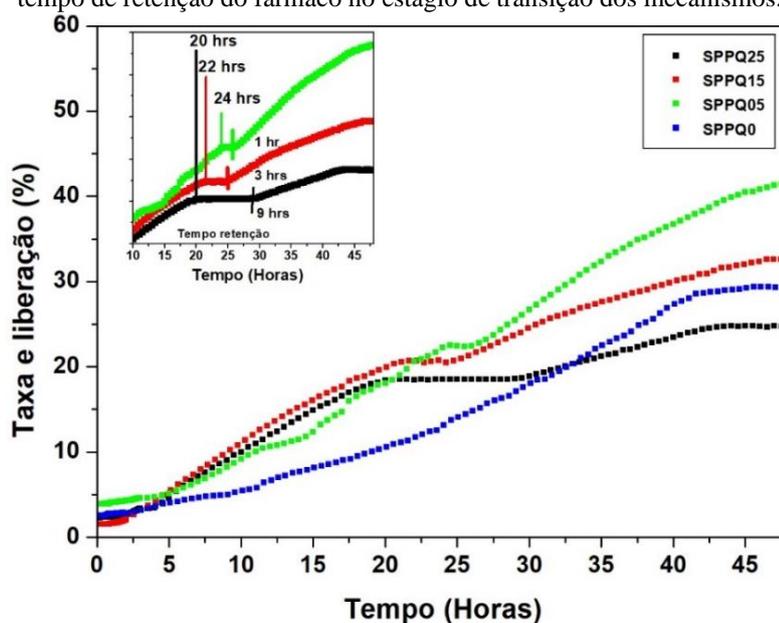


Fonte: Elaborado pelo autor

A Figura III.21 representa a concentração de liberação do Piroxicam em função do tempo para amostras com variação de quitosana medidas à 25°C. Ambas as cinéticas apresentam uma liberação sustentada por no mínimo 40 horas. De maneira geral a cinética

de liberação depende do teor de quitosana utilizado na preparação das amostras. No ensaio realizado das amostras SPPQ05 e SPPQ15 e SPPQ25 se mostram similares com pelo menos 2 estágios cinéticos de liberação, por outro lado a SPPQ0 apresenta apenas um estágio único de liberação sustentada. Como observado, a presença de 2 estágios de liberação divididos por um estágio de transição, no *in-set* mostrado na Fig.III.21, é possível notar que o acréscimo de quitosana aumenta o tempo de retenção do fármaco neste estágio de transição. Para a amostra SPPQ05 o estágio de transição inicia as 24 horas, após o início do ensaio, com duração de 1 hora de retenção da liberação do ativo. Já para as amostras SPPQ15 e SPPQ25 este estágio de transição se inicia, respectivamente, por volta de 22 e 20 horas. Quanto ao tempo de retenção do ativo é mantido por 3 e 9 horas. O ensaio de cinética das amostras que foram realizadas a temperatura de 25°C mostram o perfil de liberação diferenciado, podendo se assemelhar a uma junção de mecanismos de liberações, como descritos em trabalhos anteriores (SANTOS, 2015), porém, nestas amostras ocorreu a constatação de um estágio de transição de mecanismos de liberação.

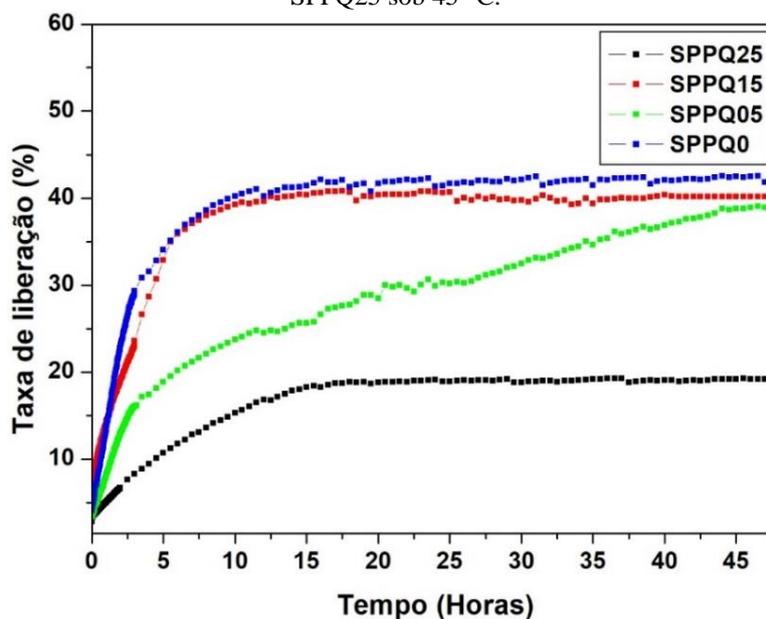
**Figura III.21.** Curvas de cinética de liberação do Piroxicam das amostras; SPPQ0, SPPQ05, SPPQ15 e SPPQ25 sob temperatura de 25°C. *In-set:* Curvas de cinética de liberação indicando o tempo de retenção do fármaco no estágio de transição dos mecanismos.



Fonte: Elaborado pelo autor

O gráfico presente na Figura III.22 apresenta a taxa de liberação das amostras SPPQ0, SPPQ05, SPPQ15 e SPPQ25 em função do tempo quando submetido ao aquecimento de 45 °C do meio receptor. Este método foi realizado para avaliar a suscetibilidade da liberação do ativo pela matriz nanocompósita em função do acréscimo de temperatura. Foi pretendido analisar o perfil de liberação sob temperatura ambiente e à 45° C exatamente para poder avaliar o comportamento estrutural do nanocompósito, uma vez que se submetido à 37° C o comportamento da matriz nanocompósita poderia mascarar os efeitos observados neste trabalho. Para as curvas de cinética de liberação apresentadas na Fig. III.22 é possível notar que o perfil de liberação se altera quando submetido a temperatura de 45° C. No entanto, em linhas gerais pode-se observar que o perfil de liberação é similar as amostras SPPQ0, SPPQ15 e SPPQ25. Para amostra SPPQ05 nota-se uma divergência do perfil de cinética que pode estar associado com heterogeneidade da mistura nanocompósita.

**Figura III.22.** Curvas de cinética de liberação do Piroxicam das amostras; SPPQ0, SPPQ05, SPPQ15 e SPPQ25 sob 45° C.



Fonte: Elaborado pelo autor

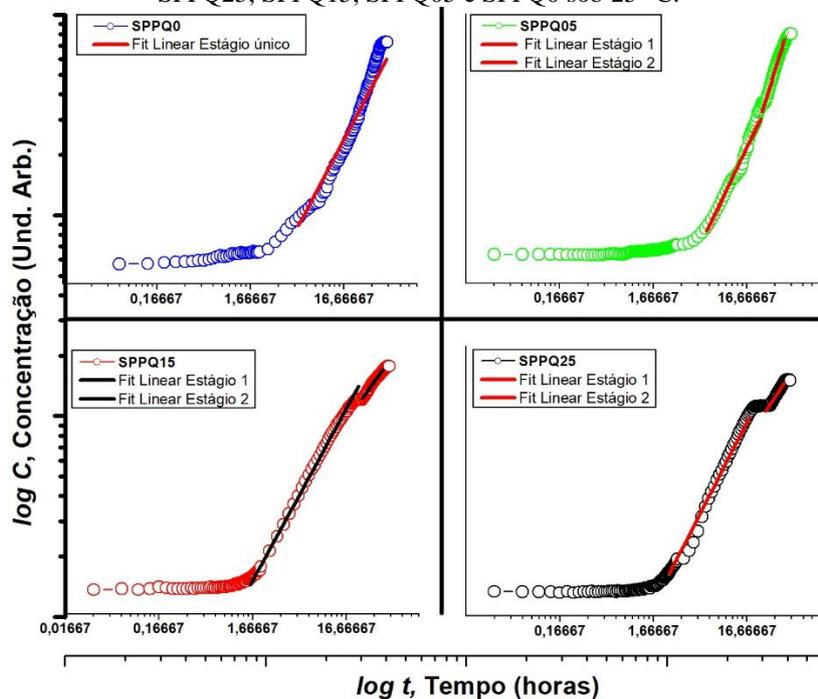
A liberação máxima do ativo no ensaio submetido à 45 °C se mostrou satisfatória, uma vez que é possível perceber que para as amostras SPPQ0 e SPPQ15 o tempo de liberação máximo é alcançado em 10 horas, para a amostra com maior teor de quitosana (SPPQ25) a liberação máxima é alcançada em 18 horas. Adicionalmente, é possível notar que a amostra com maior teor de quitosana foi capaz de reter mais o fármaco dentro da matriz alcançando somente 19% de taxa de liberação enquanto as demais amostras mostraram valores próximos entre si de 39 a 42%. Desta forma, os resultados mostraram que o acréscimo de temperatura é capaz de acelerar o processo de liberação da matriz nanocompósita produzida e que com acréscimo de quitosana a taxa de liberação tende a ser modificada.

Para elucidar os mecanismos de liberação das amostras descritas nos diferentes ensaios, à 45°C e 25°C, foram analisadas utilizando o suplemento DDSolver para Excel (ZHANG *et al.*, 2010), no entanto nenhum dos modelos de liberação foram devidamente atribuído para as liberação submetidas a temperatura de 25°C, este comportamento pode estar relacionado a diferentes mecanismos de liberação, desta forma, foi aplicado o modelo descrito por Ritger-Peppas como atribuídos em outros estudos (MIRCIOIU *et al.*, 2019; FU *et al.*, 2010).

A Figura III.23 e III.24 mostram os gráficos das curvas experimentais em escala bi-logarítmica do perfil de liberação das amostras SPPQ25, SPPQ15, SPPQ05 e SPPQ0 sob temperatura ambiente e sob 45° C, respectivamente, e os devidos ajustes lineares dos diferentes estágios de liberação. Observa-se na Figura III.23 a presença de pelo menos 2 mecanismos distintos de liberação para as amostras submetida a 25° C. Este comportamento de diferentes regimes de liberação já foi descrito em trabalhos anteriores (Santos, 2015). Contudo, quando submetidas ao acréscimo de temperatura a liberação das amostras obedecem a um único estágio com exceção da amostra SPPQ05 que

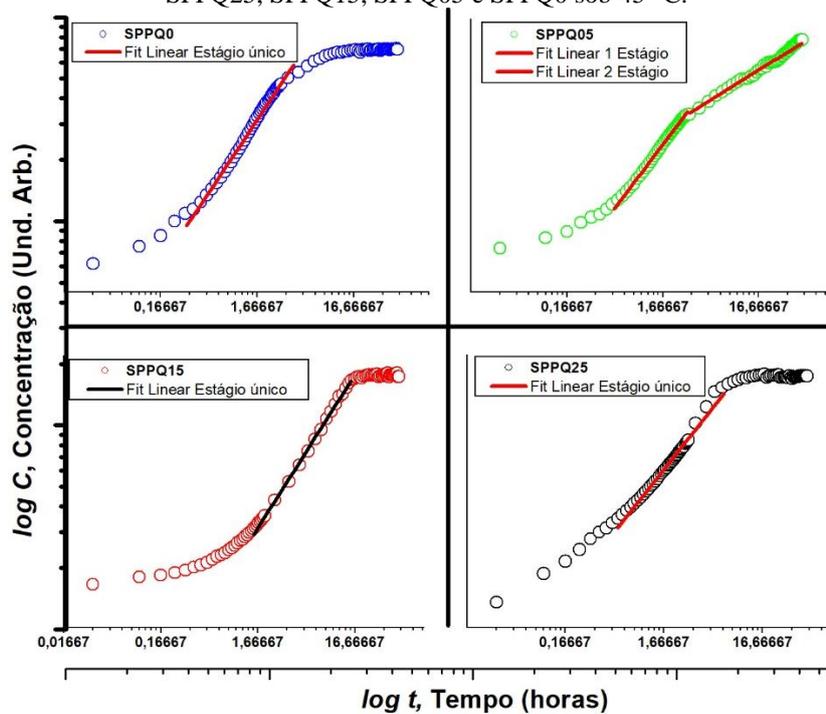
apresenta 2 estágios. Este comportamento atípico pode estar associado com a heterogeneidade da amostra assim como o limite de quitosana capaz de interferir na estrutura do nanocompósito.

**Figura III.23.** Curvas experimentais da cinética de liberação em escala bi-logarítmica das amostras; SPPQ25, SPPQ15, SPPQ05 e SPPQ0 sob 25° C.



Fonte: Elaborado pelo autor

**Figura III.24.** Curvas experimentais da cinética de liberação em escala bi-logarítmica das amostras; SPPQ25, SPPQ15, SPPQ05 e SPPQ0 sob 45° C.



Fonte: Elaborado pelo autor

Para a elucidação dos mecanismos de liberação foi adotada a simplificação logarítmica da equação determinado pelo modelo de Ritger-Peppas, onde a curva experimental ajustada em escala bi-logarítmica pode ser refinada com uma regressão linear onde o  $n$  é o coeficiente angular. Deste modo é capaz de determinar o mecanismo de liberação.

Segundo o modelo de Ritger-Peppas (RITGER *et al.*, 1987), os valores de  $n$  estão relacionados com o mecanismo de liberação do ativo de uma dada matriz como relatado anteriormente. Os mecanismos encontrados foram os relacionados a liberação de transporte caso II, regidos por intumescimento, difusão anômala, regidos por combinação de erosão e intumescimento e dissolução por materiais porosos. (KORSMEYER *et al.*, 1983).

O Quadro 04, mostra os valores de  $n$ , definidos pelas curvas experimentais citadas acima, assim como os seus respectivos mecanismos de liberação. Os valores de  $n$ , observados no 1º estágio para as amostras SPPQ25 e SPPQ15 submetidas ao ensaio de liberação a 25° C, são referentes ao Transporte de Caso II, relacionado ao processo de intumescimento da matriz. Contudo, para o segundo estágio das mesmas amostras observa-se a mudança para o mecanismo de difusão anômala onde há coexistência entre processo de difusão e transporte caso II (erosão e intumescimento). Este processo indica que após a primeira etapa de intumescimento da matriz contendo maiores teores de quitosana ocorre a transição ocasionada pelo relaxamento das cadeias poliméricas de quitosana e do copolímero de PEO e PPO. No caso da amostra SPPQ05 é verificado duas etapas, no entanto, apresentando o mesmo mecanismo de liberação de difusão anômala indicando assim uma possível limitação da formação da cadeia de quitosana interpenetrada no nanocompósito. Deste modo, fazendo com que a cadeia polimérica de quitosana seja facilmente relaxada e intumescida facilitando assim a difusão do ativo. Já

na amostra SPPQ0 foi observado um único estágio referido a difusão anômala também sendo regida pela matriz híbrida de siloxano-poliéter intumescendo e relaxando.

**Quadro 04.** Expoente de difusão e mecanismo de liberação dos nanocompósitos produzidos quando submetidos a temperaturas diferentes 25°C e 45°C.

<i>Cinética realizada à temperatura ambiente (25° C)</i>				
Amostras	$n$ 1ºestágio	$n$ 2ºestágio	Mecanismo de liberação	
SPPQ25	0,99	0,71	Transporte caso II	Difusão Anômala
SPPQ15	0,99	0,76	Transporte caso II	Difusão Anômala
SPPQ05	0,75	0,89	Difusão Anômala	
SPPQ0	0,85		Difusão Anômala	
<i>Cinética realizada à temperatura de 45° C</i>				
Amostras	$n$ 1ºestágio	$n$ 2ºestágio	Mecanismo de liberação	
SPPQ25	0,45		Dissolução por poros	
SPPQ15	0,35			
SPPQ05	0,30	0,65	Dissolução por poros	Difusão Anômala
SPPQ0	0,69		Difusão Anômala	

Fonte: Elaborado pelo autor

Os mecanismos apresentados no Quadro 04, para as amostras submetidas a temperatura de 45° C, se mostraram distintos do ensaio a 25° C. Para as amostras SPPQ25 e SPPQ15 é observado um valor de  $n$  abaixo de 0,5 indicando um mecanismo regido por dissolução por materiais porosos. Este resultado mostra que o aumento da temperatura no momento da liberação modifica o mecanismo de liberação. Para estas amostras o mecanismo obtido à 45° C é comparável as matrizes de siloxano-poliéter contendo somente polipropileno óxido como polímero orgânico (SANTILLI *et al.*, 2009), evidenciando também que o teor de quitosana atribui a cadeia de PPO-PEO-PPO um caráter mais hidrofóbico limitando a difusão do ativo. Para a amostra SPPQ05, com menor teor de quitosana, há a coexistência de dois mecanismos; a de dissolução por poros e a difusão anômala. Todavia, ao comparar os valores de  $n$  obtidos para amostra SPPQ0 à 25° C e 45° C, observou-se que houve uma diminuição dos valores, mesmo que mantendo-se no mecanismo de liberação de difusão anômala. Este resultado revela que

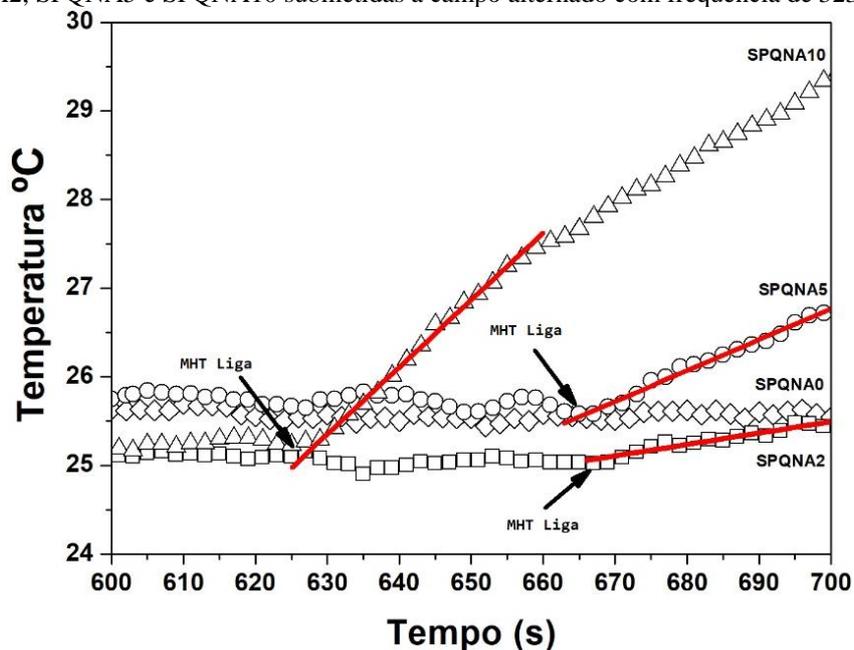
a matriz nanocompósita sem a quitosana também sofre influência da temperatura sendo capaz de modificar o perfil de liberação do Piroxicam.

### 5.13 ENSAIOS DE LIBERAÇÃO POR INDUÇÃO MAGNÉTICA

Os ensaios de liberação por indução magnética foram realizados conforme descrito no item 4.6, para as amostras SPQNA0, SPQNA2, SPQNA5 E SPQNA10 com variação de 0, 2, 5 e 10 miligramas de NPM-APTES incorporada na matriz nanocompósita representando uma razão em massa dos nanocompósitos de 0; 0,77; 0,91 e 1,06 ( $m_{total}/m_{NPM}$ ) respectivamente.

A Figura III.25 corresponde a variação de temperatura das amostras com a aplicação do campo magnético alternado em função do tempo em segundos, onde foi possível avaliar a capacidade de aquecimento do material aplicando a Equação 01 de SAR.

**Figura III.25.** Curva de variação de temperatura em função do tempo para as amostras SPQNA0, SPQNA2, SPQNA5 e SPQNA10 submetidas a campo alternado com frequência de 323.3 kHz.



Fonte: Elaborado pelo autor

Como as nanopartículas estão dispersas na matriz polimérica foi utilizado para a determinação do SAR o calor específico do nanocompósito de siloxano-poliéter conforme

apresentado por autores (CAETANO *et al.*, 2016) com o valor de 2,12 J/ g . °C<sup>-1</sup>. Os valores de SAR calculados são apresentados na Tabela 10 abaixo.

**Tabela 10.** Dados experimentais determinados por medidas de magneto hipertermia

Amostras	NPM-APTES ( $m_{tot}/m_p$ )	(dT/dt) <sub>max</sub> (°C . s <sup>-1</sup> )	SAR (W/g)
#SPQNA2	0,774375	0,01289	10,6
#SPQNA5	0,913625	0,03487	13,5
#SPQNA10	1,06575	0,07575	17,1

Fonte: Elaborado pelo autor

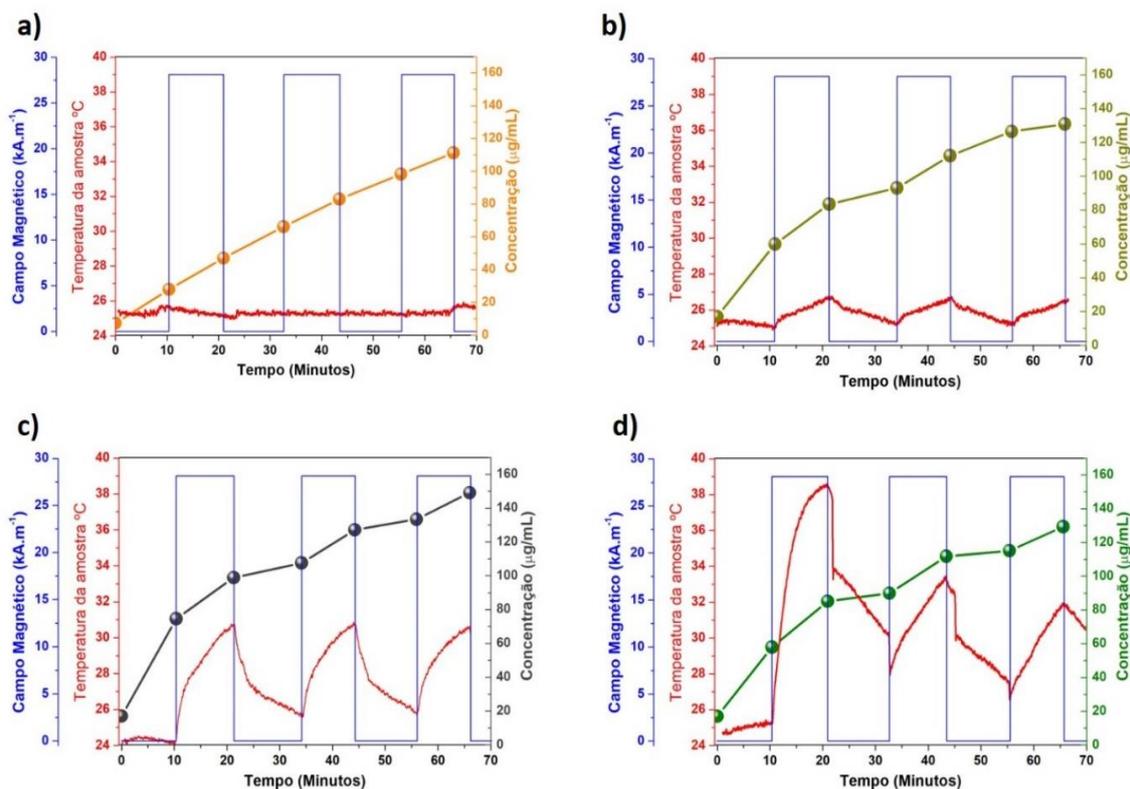
Conforme os valores, observa-se uma influência diretamente proporcional do acréscimo de nanopartícula magnética incorporada no nanocompósito com a sua capacidade de aquecimento. Esta observação nos leva a intuir que o aumento das nanopartículas não gera agregação, pois segundo a literatura a formação de agregados e interações fortes entre partículas resultariam na redução dos valores de SAR (GUIBERT *et al.*, 2015). Pode-se então avaliar que as nanopartículas magnéticas estão distribuídas de forma uniforme na matriz nanocompósita.

Outro ponto importante, refere-se aos valores de SAR dos nanocompósitos quando comparados com os valores das nanopartículas dispersas. Assim, os nanocompósitos se mostraram com eficiência de aquecimento superior as NPM funcionalizadas com exceção da nanopartícula funcionalizada com APTEs. Este resultado reforça a escolha da NPM com melhor capacidade de incorporação destinada aos nanocompósitos para aplicação de campo visando a liberação. O efeito de aquecimento, neste caso, estaria relacionado ao relaxamento magnético de Néel, pois ao avaliar o acréscimo de temperatura diretamente nos nanocompósito o aquecimento das nanopartículas obedece ao comportamento referente a partículas superparamagnéticas, sem influência da viscosidade da matriz (GUIBERT *et al.*, 2015; CAETANO *et al.*, 2016).

A Figura III.26 apresentada, mostra as diferentes curvas de cinética de liberação do Piroxicam sob influência do campo magnético alternado sendo ligado e desligado em

intervalos de 10 minutos, com monitoramento da variação de temperatura em tempo real. Pode-se notar em primeiro momento, a capacidade da matriz em aquecer sob a influência do campo magnético alternado. Para a amostra SPQNA0, que não tem a presença de NPM-APTES, a temperatura se mostrou inalterada, o que evidencia que a matriz não sofre interação com o campo magnético aplicado. No entanto, para as amostras SPQNA2, SPQNA5 e SPQNA10 revelam-se que o aumento de NPM-APTES na matriz é diretamente proporcional ao aquecimento do nanocompósito, este resultado nos mostra que o nanocompósito produzido tem a capacidade de responder a estímulo magnético.

**Figura III.26.** Curvas experimentais do ensaio de liberação induzida por aplicação de campo magnético alternado. Concentração cumulativa de liberação (a) SPQNA0; (b) SPQNA2; (c) SPQNA5 e (d) SPQNA10. Amplitude de aplicação do campo magnético alternado (Linha Azul); Temperatura do nanocompósito (Linha Vermelha)



Fonte: Elaborado pelo autor.

Em um segundo momento, pode-se perceber na Fig. III.26 que o perfil de liberação se altera conforme aplica-se o campo magnético alternado, revelando que o nanocompósito produzido é capaz de modificar a velocidade de liberação com aplicação

do campo magnético. Nota-se que os nanocompósitos contendo NPM-APTES mostraram uma quantidade de fármaco liberado superior a amostra sem nanopartícula.

Ao avaliar as curvas de liberação sob influência do campo mostradas na Fig.28. podemos observar que há uma quantidade liberada mais acentuada com a aplicação do campo magnético, no intuito de verificar a influência do campo na cinética de liberação foi realizado um ajuste linear dos intervalos de liberação quando há aplicação do campo, tais valores são mostrados na Tabela 11 a seguir.

**Tabela 11.** Valores obtidos dos ajustes lineares da cinética nos ciclos de aplicação do campo magnético.

Amostras	Coeficiente Angular					
	1° Ciclo sem campo	1° Ciclo com campo	2° Ciclo sem campo	2° Ciclo com campo	3° Ciclo sem campo	3° Ciclo com campo
SPQNA0	1,97303	1,81503	1,64098	1,55136	1,27515	1,27593
SPQNA2	3,90253	2,29854	0,74188	1,89298	1,22211	0,43863
SPQNA5	5,54086	2,23685	0,67319	1,94557	0,52807	1,56151
SPQNA10	3,94088	2,57656	0,40842	2,02478	0,28091	1,3898

Fonte: Elaborado pelo autor

Conforme os dados expressos na Tabela 11, pode-se perceber que na ausência do campo magnético, representado no 1° ciclo sem campo, as amostras contendo NPM-APTES apresentam um valor de coeficiente angular maior indicando maior velocidade de liberação de fármaco. Este primeiro comportamento advém do efeito “*burst*” de liberação, onde as moléculas do fármaco encontram-se mais nas superfícies do nanocompósito, sendo este, liberado de forma mais intensa (HUANG; BRAZEL, 2001). Já a amostra SPQNA0, sem nanopartículas, o efeito se mostra reduzido, pode-se então estar relacionado com a estrutura nanocompósita da matriz, uma vez que as nanopartículas não ocupam o espaço intersticial da matriz polimérica fazendo o fármaco estar mais internalizado na matriz polimérica. Nos ciclos seguintes é possível notar que a aplicação do campo magnético estimula a matriz nanocompósita a liberar o fármaco Piroxicam, evidenciando a potencialidade em formular um nanocompósito magneto-responsivo de liberação.

# **CAPÍTULO IV**

## **Conclusões**

## 6. CONCLUSÕES

De acordo com os resultados apresentados podemos concluir que a síntese das nanopartículas magnéticas com potencialidade de aplicação magneto-responsivas foi realizada com sucesso. As caracterizações realizadas puderam evidenciar que as funcionalizações não alteram o núcleo (core) da nanopartícula de magnetita produzida, mas que a superfície pode sofrer oxidação devido a incorporação de diferentes alcoóxidos de silício. Assim como, não influenciam no tamanho do cristalito, porém alteram na carga de superfície e na capacidade de agregação. Pode-se concluir também, que o tamanho médio das nanopartículas se encontra abaixo de 10 nm, o que por sua vez, ajudam no processo de incorporação destes materiais a matriz nanocompósita.

Conforme as caracterizações nanoestruturais foi possível determinar que as nanopartículas sintetizadas e funcionalizadas obedecem a um regime hierárquico com a coexistência de partículas maiores e menores atribuindo um comportamento do tipo fractal de massa que evidenciou uma organização do tipo “*Chain-like*”. Este efeito levou a intuir a capacidade de interação interpartículas que se mostrou reforçada em outras análises.

A eficiência magnética foi observada nas medidas de magnetização onde apontaram uma relação com os diferentes revestimentos sendo possível correlacionar a possibilidade de interação interpartículas. Assim, as nanopartículas recobertas com APTES apresentam indícios de ser a funcionalização mais adequada para incorporação na matriz nanocompósita para a aplicação pretendida. Sendo reforçada pelas medidas de capacidade de aquecimento, onde sua eficiência foi de 32,1w/g.

Quanto aos nanocompósitos foi comprovado a possibilidade de formação de uma rede interpenetrada de polímeros entre siloxano-poliéter e a rede reticulada de quitosana. Sendo a quitosana capaz de influenciar nas características físico-químicas da matriz, bem

como no comportamento de liberação. A presença de uma rede reticulada de quitosana não influenciou na solubilidade do fármaco no nanocompósito final, mas mostrou-se mais suscetível a temperatura.

De acordo com os ensaios de liberação foi possível observar dois comportamentos distintos sendo influenciados pela temperatura, onde em temperatura ambiente o nanocompósito mostrou pelo menos 2 estágios de liberação separados por um período de retenção do fármaco. Este comportamento pode ser alterado com acréscimo de temperatura onde os estágios de liberação se unificam conforme há alteração estrutural na matriz nanocompósita. De forma geral, concluí que o objetivo central de desenvolvimento de um nanocompósito magneto-responsivo de liberação de fármaco foi alcançado, através da produção de um sistema trifásico capaz de controlar a velocidade de liberação do ativo Piroxicam sob controle de estímulo magnético.

## **7. PERSPECTIVAS**

Desta forma, algumas aplicações podem ser atribuídas ao novo material produzido neste trabalho, tais como:

- A possibilidade de formular um nanocompósito magneto-responsivo contendo diversos outros ativos anti-inflamatórios;
- Avaliar a possibilidade de aplicação de outras moléculas ativas no nanocompósito tais como proteínas, visando a aplicação de um nanocompósito de liberação controlada de insulina.
- Avaliar a viabilidade de aplicação sobre a pele com testes de permeabilidade cutânea.
- Avaliar a toxicidade do nanocompósito visando aplicação com via de administração dérmica ou transdérmica.

## 8. BIBLIOGRAFIA

- Abdulkarim MF, Abdullah GZ, Chitneni M, Salman IM, Ameer OZ, Yam MF, Mahdi ES, Sattar MA, Basri M, Noor AM. Topical piroxicam in vitro release and in vivo anti-inflammatory and analgesic effects from palm oil esters-based nanocream. *International journal of nanomedicine*. 2010;5: 915-924.
- Al-Oweini, Rami, and Houssam El-Rassy. 2009. "Synthesis and Characterization by FTIR Spectroscopy of Silica Aerogels Prepared Using Several Si(OR)<sub>4</sub> and R<sup>n</sup>Si(OR)<sup>n-3</sup> Precursors." *Journal of Molecular Structure* 919 (1–3): 140–45. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2008.08.025>.
- Airoldi, Claudio; Monteiro JR, Oyrton AC. 2000. Chitosan–organosilane hybrids—Syntheses, characterization, copper adsorption, and enzyme immobilization. *Journal of applied polymer science*, [s.l.], v. 77, n. 4, p. 797-804.
- Bala, Preethi, Lorenza Gardella, and Mahdi Forouharshad. 2018. "Colloids and Surfaces B : Biointerfaces Scaffold for Doxorubicin with Prolonged Drug Release Activity." *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces* 161: 488–96. <https://doi.org/10.1016/j.colsurfb.2017.11.014>.
- Bedanta, S, S Sahoo, X I Chen, and W Kleemann. 2005. "Intra- and Interparticle Interaction in a Dense Frozen Ferrofluid" 78 (March): 121–29. <https://doi.org/10.1080/01411590412331316654>.
- Beik, Jaber, Ziaeddin Abed, Fatemeh S Ghoreishi, Samira Hosseini-nami, Saeed Mehrzadi, Ali Shakeri-zadeh, and S Kamran Kamrava. 2016. "Nanotechnology in Hyperthermia Cancer Therapy: From SC." *Journal of Controlled Release*. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2016.05.062>.
- Bertoluzza, A. et al. 1986. Raman defect peaks in the spectra of Na<sub>2</sub>O silica gels evolving toward glass. *Journal of Non-Crystalline Solids*, [s.l.], v. 82, n. 1-3, p. 127- 136.
- Bonini, Massimo, Emiliano Fratini, and Piero Baglioni. 2007. "SAXS Study of Chain-like Structures Formed by Magnetic Nanoparticles" 27: 1377–81. <https://doi.org/10.1016/j.msec.2006.09.002>.
- Bortolon, Francieli Furlan, Mayumi Elisa Sato, Regina Celis, Tania Mari, and Bellé Bresolin. 2008. "Effect of Enhancers on the in Vitro Percutaneous Absorption of Piroxicam from Compounding Formulations" 44.
- Brinker CJ, Scherer GW. *Sol-gel Science: The Physics and Chemistry of Sol-Gel Processing*, *Academic Press*, San Diego, LA, 1990.
- Caetano, B L, C. Guibert, R Fini, J Fresnais, S H Pulcinelli, C Menager, and C V Santilli. 2016. "Magnetic Hyperthermia-Induced Drug Release from Ureasil-PEO- $\gamma$ - Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub> Nanocomposites." <https://doi.org/10.1039/C6RA08127D>.
- Chou, Shih-feng, and Kim A Woodrow. 2017. "Relationships between Mechanical Properties and Drug Release from Electrospun Fibers of PCL and PLGA Blends."

*Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials* 65 (September 2016): 724–33. <https://doi.org/10.1016/j.jmbbm.2016.09.004>.

- Coral-coral, Diego Fernando, and Jenny Alejandra Mera-córdoba. 2019. “Applying SAXS to Study the Structuring of Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> Magnetic Nanoparticles in Colloidal Suspensions • Aplicación de SAXS Para El Estudio de La Estructuración de Nanopartículas Magnéticas de Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> En Suspensiones Coloidales” 86 (209): 135–40.
- Costa Jr, Ezequiel De Souza,; Mansur, Herman Sander. 2008. “Preparação e caracterização de blendas de quitosana/poli(álcool vinílico) reticuladas quimicamente com glutaraldeído para aplicação em engenharia de tecido Ezequiel de Souza Costa Jr.” 31 (6): 1460–66.
- Dahmouche K, Santili CV, Pulcinelli SH, Craievich AF. Small-angle X-ray scattering study of sol-gel derived siloxane-PEG and siloxane-PPG hybrid materials. *J. Phys. Chem.* 1999;B 103: 4937-4942.
- Dale MM, Haylet DG. *Farmacologia condensada*. Rio de Janeiro: *Elsevier*, 2010.
- Deatsch, Alison E., and Benjamin A. Evans. 2014. “Heating Efficiency in Magnetic Nanoparticle Hyperthermia.” *Journal of Magnetism and Magnetic Materials* 354: 163–72. <https://doi.org/10.1016/j.jmmm.2013.11.006>.
- Dennis, Cindi L, and Robert Ivkov. 2013. “Physics of Heat Generation Using Magnetic Nanoparticles for Hyperthermia” 6736: 1–15. <https://doi.org/10.3109/02656736.2013.836758>.
- Domingues, Joana A L, Nicole Bonelli, Rodorico Giorgi, Emiliano Fratini, Florence Gorel, and Piero Baglioni. 2013. “Innovative Hydrogels Based on Semi-Interpenetrating p(HEMA)/PVP Networks for the Cleaning of Water-Sensitive Cultural Heritage Artifacts.” <https://doi.org/10.1021/la3048664>.
- Durdureanu-angheluta, A, A Dascalu, A Fifere, A Coroaba, L Pricop, H Chiriac, and V Tura. 2012. “Journal of Magnetism and Magnetic Materials Progress in the Synthesis and Characterization of Magnetite Nanoparticles with Amino Groups on the Surface.” *Journal of Magnetism and Magnetic Materials* 324 (9): 1679–89. <https://doi.org/10.1016/j.jmmm.2011.11.062>.
- Ebadi, Azra, Amir Abbas Rafati, Sadeghali Bavafa, and Masoumah Mohammadi. 2017. “Kinetic and Theoretical Studies of Novel Biodegradable Thermo- Sensitive Xerogels Based on PEG / PVP / Silica for Sustained Release of Enrofloxacin.” *Applied Surface Science*. <https://doi.org/10.1016/j.apsusc.2017.07.046>.
- Feitoza, Natálie C, Thamires D Gonc, Jéssica J Mesquita, Jucely S Menegucci, Mackedson M S Santos, Juliano A Chaker, Ricardo B Cunha, M M Anderson, Joel C Rubim, and Marcelo H Sousa. 2014. “Fabrication of Glycine-Functionalized Maghemite Nanoparticles for Magnetic Removal of Copper from Wastewater” 264: 153–60. <https://doi.org/10.1016/j.jhazmat.2013.11.022>.

- Felinto, M C F C, D F Parra, and A B Luga. 2005. "Magnetic Polymeric Microspheres for Protein Adsorption" 236: 495–500. <https://doi.org/10.1016/j.nimb.2005.04.056>.
- Fu, Yao, Weiyuan John Kao. 2010. Drug Release Kinetics and Transport Mechanisms of Non-Degradable and Degradable Polymeric Delivery Systems *Expert Opin. Drug Deliv.* (2010) 7(4):429-444 1.
- Gas, Piotr. 2015. "Specifying the Ferrofluid Parameters Important from the Viewpoint of Magnetic Fluid Hyperthermia."
- Gomes, Juliano De A., Marcelo H. Sousa, Francisco A. Tourinho, Renata Aquino, Geraldo J. Da Silva, Jérôme Depeyrot, Emmanuelle Dubois, and Régine Perzynski. 2008. "Synthesis of Core-Shell Ferrite Nanoparticles for Ferrofluids: Chemical and Magnetic Analysis." *Journal of Physical Chemistry C* 112 (16): 6220–27. <https://doi.org/10.1021/jp7097608>.
- Grosvenor, A P, B A Kobe, M C Biesinger, and N S Mcintyre. 2004. "Investigation of Multiplet Splitting of Fe 2p XPS Spectra and Bonding in Iron Compounds," no. October: 1564–74. <https://doi.org/10.1002/sia.1984>.
- Guibert, C., Dupuis V., Peyre V., and Et Al. 2015. "Experimental Study of the Role of Aggregation Hyperthermia of Magnetic Nanoparticles : An Experimental Study of the Role of Aggregation." *J. Phys. Chem. C*, 23. <https://doi.org/10.1021/acs.jpcc.5b07796>.
- Hamelmann F, Heinzmann U, Szekeres A, Kirov N, Nikolova T. Deposition of silicon oxide thin films in teos with addition of oxygen to the plasma ambient: ir spectra analysis. *J. Optoelectr. Adv. Mater.* 2005;7(1): 389-392.
- Hammouda, Boualem. 2010. "Research Papers Analysis of the Beaucage Model Research Papers," 1474–78. <https://doi.org/10.1107/S0021889810033856>.
- Hiratsuka, R. S. Santilli, C. V. Pulcinelli, S. H. n.d. "O Processo Sol-Gel:Uma Visão Físico-Química." 1994.
- Ho, Gi, Son Beom, Jin Lee, and Cheong Weon. 2017. "Mechanisms of Drug Release from Advanced Drug Formulations Such as Polymeric-Based Drug-Delivery Systems and Lipid Nanoparticles." *Journal of Pharmaceutical Investigation* 0 (0): 0. <https://doi.org/10.1007/s40005-017-0320-1>.
- Honvo, Germain, Victoria Leclercq, Anton Geerinck, Thierry Thomas, Nicola Veronese, Alexia Charles, Véronique Rabenda, et al. 2019. "Safety of Topical Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs in Osteoarthritis: Outcomes of a Systematic Review and Meta-Analysis." *Drugs and Aging* 36 (s1): 45–64. <https://doi.org/10.1007/s40266-019-00661-0>.
- Huang, Xiao, and Christopher S Brazel. 2001. "On the Importance and Mechanisms of Burst Release in Matrix-Controlled Drug Delivery Systems" 73: 121–36.
- Ivanov, A O, S S Kantorovich, E A Elfimova, V S Zverev, J O Sindt, P J Camp, J O Sindt,

- and P J Camp. 2016. "Author ' s Accepted Manuscript Reference :” *Journal of Magnetism and Magnetic Materials*. <https://doi.org/10.1016/j.jmmm.2016.09.119>.
- Jabbar, Ahmed S Abdul, and Ahmed A Hussein. 2013. Formulation and evaluation of Piroxicam liquid solid compacts. *Int. J. of Phar. And Pharma. Scien.* 5.
- José, Nadia Mamede, and Prado, Luís Antônio Sanchez De Almeida. 2005. "Hybrid Organic-Inorganic Materials: Preparation and Some Applications.” *Quimica Nova* 28 (2): 281–88. <https://doi.org/10.1590/s0100-40422005000200020>.
- Konno, Hidetaka. 2016. *Chapter 8 - X-Ray Photoelectron Spectroscopy. Materials Science and Engineering of Carbon*. Tsinghua University Press Limited. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-805256-3.00008-8>.
- Koppolu, Bhanuprasanth, Maham Rahimi, Sivaniarvindpriya Nattama, Aniket Wadajkar, and Kytai Truong Nguyen. 2010. "Development of Multiple-Layer Polymeric Particles for Targeted and Controlled Drug Delivery.” *Nanomedicine: Nanotechnology, Biology, and Medicine* 6 (2): 355–61. <https://doi.org/10.1016/j.nano.2009.07.008>.
- Korsmeyer RW, Gurny R, Doelker E, Buri P, Peppas NA. 1983 Mechanisms of solute release from porous hydrophilic polymers. *Int. J. Pharm.*;15: 25-35.
- Kudr, Jiri, Yazan Haddad, Lukas Richtera, Zbynek Heger, Mirko Cernak, Vojtech Adam, and Ondrej Zitka. 2017. "Magnetic Nanoparticles: From Design and Synthesis to Real World Applications.” *Nanomaterials* 7 (9). <https://doi.org/10.3390/nano7090243>.
- Li, Yongqiang, Ho Lun, Adam J Shuhendler, Andrew M Rauth, and Xiao Yu. 2008. "Molecular Interactions , Internal Structure and Drug Release Kinetics of Rationally Developed Polymer – Lipid Hybrid Nanoparticles” 128: 60–70. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2008.02.014>.
- Liu, Peng, Ying Chen, and Zhiwu Yu. 2016. "Organic-Inorganic Hydrophobic Nanocomposite Film.” <https://doi.org/10.3390/ma9121021>.
- Liu, Yue, Yueming Li, Xue-mei Li, and Tao He. 2013. "Kinetics of (3-Aminopropyl)Triethoxysilane (APTES) Silanization of Superparamagnetic Iron Oxide Nanoparticles.”
- Luckanagul, Jittima Amie, Chutamart Pitakchatwong, Pahweenvaj Ratnatilaka Na Bhuket, Chawanphat Muangnoi, Pranee Rojsitthisak, Suwabun Chirachanchai, Qian Wang, and Pornchai Rojsitthisak. 2018. "Chitosan-Based Polymer Hybrids for Thermo-Responsive Nanogel Delivery of Curcumin.” *Carbohydrate Polymers* 181: 1119–27. <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2017.11.027>.
- Mao, Congyang, Xianzhou Xie, Xiangmei Liu, Zhenduo Cui, Xianjin Yang, K W K Yeung, Haobo Pan, Paul K Chu, and Shuilin Wu. 2017. "The Controlled Drug Release by PH-Sensitive Molecularly Imprinted Nanospheres for Enhanced Antibacterial Activity.” *Materials Science & Engineering C* 77: 84–91. <https://doi.org/10.1016/j.msec.2017.03.259>.

- Marta, Á, Alexandra Muñoz-bonilla, and Marta Fern. 2017. "Antimicrobial Polymers in the Nano-World," 1–44. <https://doi.org/10.3390/nano7020048>.
- Matter, Soft, Daniel Kim, Samanvaya Srivastava, and Lynden A Archer. 2012. "Polymer Nanocomposites: Polymer and Particle Dynamics †," 10813–18. <https://doi.org/10.1039/c2sm26325d>.
- Menegucci, Santos, Mac-kedson Medeiros Salviano Santos, Diego Juscelino, Santos Dias, Juliano Alexandre Chaker, and Marcelo Henrique. 2015. "Journal of Magnetism and Magnetic Materials One-Step Synthesis of Magnetic Chitosan for Controlled Release Of." *Journal of Magnetism and Magnetic Materials* 380: 117–24. <https://doi.org/10.1016/j.jmmm.2014.10.023>.
- Miller, D J, M C Biesinger, and N S McIntyre. 2002. "Interactions of CO 2 and CO at Fractional Atmosphere Pressures with Iron and Iron Oxide Surfaces : One Possible Mechanism for Surface Contamination ?," 299–305. <https://doi.org/10.1002/sia.1188>.
- Mircioiu, Constantin, Victor Voicu, Valentina Anuta, Andra Tudose, Christian Celia, Donatella Paolino, Massimo Fresta, Roxana Sandulovici, and Ion Mircioiu. 2019. "Mathematical Modeling of Release Kinetics from Supramolecular Drug Delivery Systems." <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics11030140>.
- Misra GP, Gil ES, Lowe TL. In the biomedical arena. In: Bhattacharya A, Rawlins, JW, Ray P. Polymer grafting and crosslinking. New Jersey: *John Wiley & Sons*, Inc; 2009. 145-175.
- Oshiro, João Augusto, Marina Paiva Abuçafy, Eloísa Berbel Manaia, Bruna Lallo Da Silva, Bruna Galdorfini Chiari-Andréo, and Leila Aparecida Chivacci. 2016. "Drug Delivery Systems Obtained from Silica Based Organic-Inorganic Hybrids." *Polymers* 8 (4). <https://doi.org/10.3390/polym8040091>.
- Patra, Santanu, Ekta Roy, Paramita Karfa, Sunil Kumar, Rashmi Madhuri, and Prashant Kumar Sharma. 2015. "Dual-Responsive Polymer Coated Superparamagnetic Nanoparticle for Targeted Drug Delivery and Hyperthermia Treatment Dual-Responsive Polymer Coated Superparamagnetic Nanoparticle for Targeted Drug Delivery and Hyperthermia Treatment." <https://doi.org/10.1021/acsami.5b01786>.
- Pedersen, Jan Skov. 1997. "Analysis of Small-Angle Scattering Data from Colloids and Polymer Solutions: Modeling and Least-Squares Fitting." *Advances in Colloid and Interface Science* 70 (1–3): 171–210. [https://doi.org/10.1016/S0001-8686\(97\)00312-6](https://doi.org/10.1016/S0001-8686(97)00312-6).
- Proksch, Ehrhardt. 2018. "PH in Nature, Humans and Skin." *Journal of Dermatology* 45 (9): 1044–52. <https://doi.org/10.1111/1346-8138.14489>.
- Pulcinelli, Paredes Sandra H. 2014. "Chitosan /( Ureasil – PEO Hybrid ) Blend for Drug Delivery," no. 502. <https://doi.org/10.1007/s10971-014-3314-8>.

- Qiu, Liang, Linfei Zhao, Chengfen Xing, and Yong Zhan. 2017. "Redox-Responsive Polymer Prodrug / AgNPs Hybrid Nanoparticles for Drug Delivery." *Chinese Chemical Letters*. <https://doi.org/10.1016/j.ccllet.2017.09.048>.
- Ramyadevi, D, and K S Rajan. 2015. "Interaction and Release Kinetics Study of Hybrid Polymer Blend Nanoparticles for PH Independent Controlled Release of an Anti-Viral Drug." *Journal of the Taiwan Institute of Chemical Engineers* 000: 1–11. <https://doi.org/10.1016/j.jtice.2014.12.036>.
- Reyes-ortega, Felisa. 2018. "Magnetic Nanoparticles Coated with a Thermosensitive Polymer with Hyperthermia Properties." <https://doi.org/10.3390/polym10010010>.
- Ritger PL, Peppas NA. 1987. A simple equation for description of solute release II. Fickian and anomalous release from swellable devices. *J. Controlled Release*;5: 37-42.
- Santilli, C. V., L. A. Chiavacci, L. Lopes, S. H. Pulcinelli, and A. G. Oliveira. 2009. "Controlled Drug Release from Ureasil-Polyether Hybrid Materials." *Chemistry of Materials* 21 (3): 463–67. <https://doi.org/10.1021/cm801899u>.
- Santos, Mac-K M. S., and J. A. Chaker. 2015. "Estudo De Nanocompósitos Poliméricos Siloxano- Modificada De Princípios Ativos" 1: 1–96.
- Sharma DK, Gupta VB, Purohit S. Industry feasible method to improve solubility of Piroxicam with Crospovidone: Preparation, characterization and tableting consideration. *Der Pharmacia Lettre* 2010;2(3): 123-135.
- Silva, Hélio S R Costa, S C R Kátia, and Elizabeth I Ferreira. 2006. "Revisão" 29 (4): 776–85.
- Silva, M. P., A. L. Drummond, V. R.R. Aquino, L. P. Silva, R. B. Azevedo, M. J.A. Sales, P. C. Morais, A. F. Bakuzis, and M. H. Sousa. 2017. "Facile Green Synthesis of Nanomagnets for Modulating Magnetohyperthermia: Tailoring Size, Shape and Phase." *RSC Advances* 7 (75): 47669–80. <https://doi.org/10.1039/c7ra09446a>.
- Silva, Simone S, Rute A S Ferreira, Lianshe Fu, D Carlos, F Mano, and L Reis. 2005. "Functional Nanostructured Chitosan – Siloxane Hybrids," 3952–61. <https://doi.org/10.1039/b505875a>.
- Silva, V A J, P L Andrade, M P C Silva, A D Bustamante, Luis De Los Santos, and J Albino Aguiar. 2013. "Journal of Magnetism and Magnetic Materials Synthesis and Characterization of Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> Nanoparticles Coated with Fucan Polysaccharides." *Journal of Magnetism and Magnetic Materials* 343: 138–43. <https://doi.org/10.1016/j.jmmm.2013.04.062>.
- Sirousazar, M. 2013. "Mechanism of Gentamicin Sulphate Release in Nanocomposite Hydrogel Drug Delivery Systems." *Journal of Drug Delivery Science and Technology* 23 (6): 619–21. [https://doi.org/10.1016/S1773-2247\(13\)50094-3](https://doi.org/10.1016/S1773-2247(13)50094-3).
- Soloman, P A, and V O Rejini. 2016. "Preparation of Chitosan-Polyvinyl Alcohol Blends

- and Studies on Thermal and Mechanical Properties” 24: 741–48. <https://doi.org/10.1016/j.protcy.2016.05.206>.
- Souza, J.R de. Estudos de desacetilação da quitosana e obtenção de suas nanopartículas para aplicação em engenharia de tecidos. Dissertação (mestrado) – Universidade de São Paulo, 2017.
- Souza, K C, J D Ardisson, W A A Macedo, and E M B Sousa. 2008 “Mesoporous Silica – Magnetite Nanocomposite Synthesized by Using a Neutral Surfactant” 185603. <https://doi.org/10.1088/0957-4484/19/18/185603>.
- Souza, L K, C H Bruno, L Lopes, S H Pulcinelli, C V Santilli, and L A Chiavacci. 2013. “Colloids and Surfaces B : Biointerfaces Ureasil – Polyether Hybrid Film-Forming Materials.” *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces* 101: 156–61. <https://doi.org/10.1016/j.colsurfb.2012.06.009>.
- Stanos, Steven P., and Katherine E. Galluzzi. 2013. “Topical Therapies in the Management of Chronic Pain.” *Postgraduate Medicine* 125 (4 Suppl 1): 25–33. <https://doi.org/10.1080/00325481.2013.1110567111>.
- Tantishaiyakul, Vimom, Sarunyoo Songkro, Krit Suknuntha, Pattakarn Permkum, and Pattawee Pipatwarakul. 2009. “Crystal Structure Transformations and Dissolution Studies of Cimetidine – Piroxicam Coprecipitates and Physical Mixtures” 10 (3): 0–6. <https://doi.org/10.1208/s12249-009-9263-9>.
- Tsai, Ruey-Shiuan -S, Pierre-Alain -A Carrupt, Nabil El Tayar, Yvan Giroud, Pedro Andrade, Bernard Testa, Françoise Brée, and Jean-Paul -P Tillement. 1993. “Physicochemical and Structural Properties of Non-Steroidal Anti-inflammatory Oxicams.” *Helvetica Chimica Acta* 76 (2): 842–54.
- Varma V, Sowmya C, Tabasum SG. Formulation and Evaluation of Piroxicam solid dispersion with suitable Carrier. *Res. J. of Pharma Bio and Chem.* 2012;3: 929-940.
- Wang, Lei, Baoqiang Li, Feng Xu, Zheheng Xu, Daqing Wei, Yujie Feng, Yaming Wang, Dechang Jia, and Yu Zhou. 2017. “UV-Crosslinkable and Thermo-Responsive Chitosan Hybrid Hydrogel for NIR-Triggered Localized On-Demand Drug Delivery.” *Carbohydrate Polymers*. <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2017.07.013>.
- Zhang, Yong, Meirong Huo, Jianping Zhou, Aifeng Zou, Weize Li, Chengli Yao, and Shaofei Xie. 2010. “DDSolver: An Add-in Program for Modeling and Comparison of Drug Dissolution Profiles.” *AAPS Journal* 12 (3): 263–71.
- Zubarev, A Yu, L Iskakova, and A F Abu-bakr. 2015. “Effect of Interparticle Interaction on Magnetic Hyperthermia in Ferrofluids.” *Physica A* 438: 487–92. <https://doi.org/10.1016/j.physa.2015.07.014>.

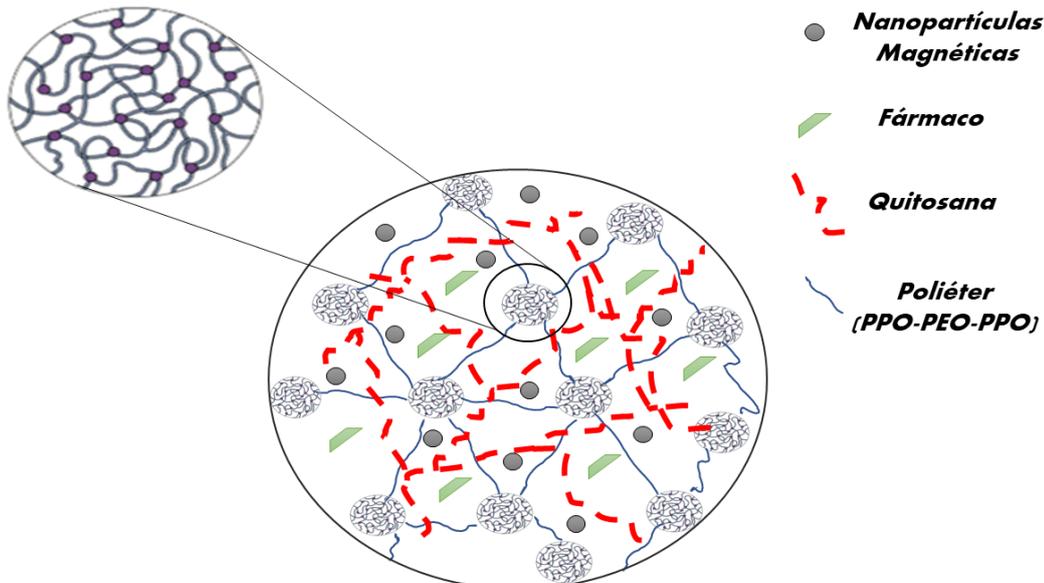
## ANEXO I

## - Figura adicionais

Figura A.01 Esquema ilustrativo da descrição nanoestrutural dos nanocompósitos de siloxano poliéter.

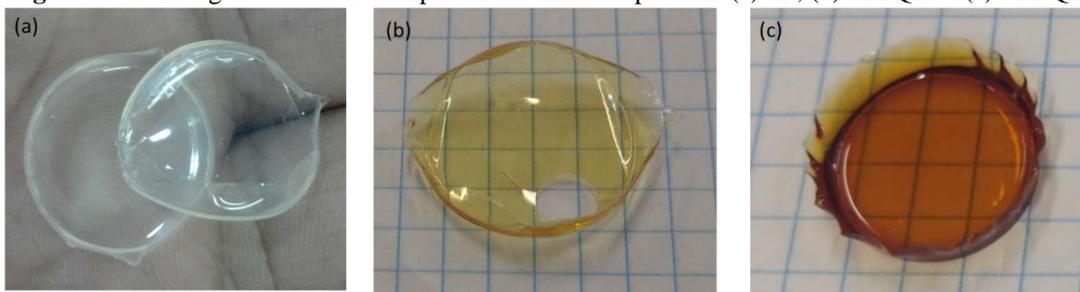
**Descrição nanoestrutural em multi-escala dos nanocompósitos**

*Agregados de Siloxano*



FONTE: Elaborado pelo Autor

Figura A.02. Fotografia dos nanocompósitos de siloxano-poliéter. (a) SP; (b) SPPQ25 e (c) SPNQ2



## ANEXO II

– Artigo Publicado



RSC Advances

PAPER

Cite this: *RSC Adv.*, 2021, **11**, 3863

## Drug dual-release matrix proprieties and the correlations with nanostructure aggregation kinetics for siloxane-polyether/hydrogel nanocomposites†

Mac-Kedson Medeiros Salviano Santos,<sup>a</sup> Marcelo Henrique Sousa<sup>a,b</sup> and Juliano Alexandre Chaker<sup>a,b</sup>

The influence of hydrogels on the nanostructural formation of siloxane-polyether nanocomposites was examined. The nanostructure was studied with small-angle X-ray scattering (SAXS) to determine the siloxane nanostructure aggregation mechanisms. The interactions between matrix and drug were examined by infrared spectroscopy to verify the compatibility of the drug with the matrix. For *in vitro* release tests Piroxicam was used as a model molecule. The variation of the different types of hydrogels, bis-acrylamide (BIS), polyacrylamide-co-acrylic acid (PAM) and polyvinylpyrrolidone (PVP) can modify the drug release profiles. The release behaviour was determined to be composed of two concomitant release mechanisms. The first is in the early stages of drug release, governed by erosion, diffusion and swelling and the second, in advanced stages of release, typical of diffusion through pores. These dependencies were found to be correlated to the physical and chemical properties of the nanocomposites, including the interactions disturbing polycondensation formation. The release rate depends on intramolecular matrix–matrix and intermolecular drug–matrix interactions, as well as a crystalline state of the matrix.

Received 27th September 2020  
Accepted 5th January 2021

DOI: 10.1039/d0ma08270h

rsc.li/rsc-advances

### Introduction

Sustained drug delivery systems have become a fundamental part of drug development. Drug excipient matrices and tablet coatings are fundamental for delivery dosage control and they drive the absorption of the drug. In particular, matrices for dermal treatments have improved properties, associating the sustained release of the active molecule with flexibility, non-occlusivity, and efficacy as a microbiological barrier and wound healing capacity.<sup>1</sup>

Innovations in sustained drug release matrices have grown enormously, and these advances take into account the development of specific polymers to control release over long periods of time, cyclical releases and concomitant delivery of hydrophilic and hydrophobic drugs. Other aspects equally governed by the molecular and structural characteristics of the polymers, such as the potential for bioadhesion, water-insolubility and swelling should ideally be adjusted to the final properties.<sup>2–4</sup>

Hybrid nanocomposite polymers offer the ability to manipulate both organic and inorganic groups to produce a final compound with adjustable physical and chemical properties.<sup>5</sup> The versatility of the colloidal method in the matrix release preparations allows, for example, for modification of the polymer side chain structure in order to tune the solubility, and delivery kinetics of host from the matrix.<sup>6</sup> It has been found in the literature that drug release mechanisms are mainly governed by interactions between the host molecule and the matrix, *e.g.*, inter-chain crosslinking, intermolecular interactions and matrix porosity. Besides, polymers with swelling and relaxation characteristics are very suitable choices for hosting hydrophilic drugs.<sup>8–11</sup> In other cases, responsive polymers can be used as stimuli release devices with a different pH, temperature or light trigger.<sup>12–14</sup>

A special class of hybrid organic-inorganic nanocomposites that has been studied as a hosting matrix for sustainable release drugs, despite its unique properties, is derived from a nanoscale bi-phased organic and inorganic nanocomposite. The organic phase material prepared from polymer blend polypropylene (PPO)–polyethylene (PEO) oxides induces flexibility, wettability, solubility and diffusion of hydrophilic and hydrophobic drugs through the matrix. The inorganic phase, obtained from a modified silane alkoxide, allows skin film formation, improving chemical and mechanical resistance, transparency

<sup>a</sup>Institute of Biological Sciences, University of Brasília, Brasília, Brazil. E-mail: mac-kedson.santos@uniesb.br

<sup>b</sup>Faculty of Geology, University of Brasília, Brasília, Brazil

<sup>c</sup>Centro Universitário Deleuro, Brasília, DF, Brazil

† Electronic supplementary information (ESI) available. See DOI: 10.1039/d0ma08270h