

**“Síntese e Caracterização de Nanocompósitos de
Sílica Mesoporosa com Partículas Magnéticas para
Dispositivos de Liberação Controlada de Fármacos”**

Karynne Cristina de Souza

Dissertação apresentada como parte dos requisitos
para obtenção do grau de Mestre em Ciência e
Tecnologia das Radiações, Minerais e Materiais

2007

Livros Grátis

<http://www.livrosgratis.com.br>

Milhares de livros grátis para download.

Dedico com muito carinho este trabalho

A meus pais Carlos e Celeste, pela vida...

Às minhas avós Divina e Carmem, pelos lindos exemplos...

*À tia “Consola” e aos meus padrinhos Paulo e Dalva,
por me receberem em suas casas de braços abertos...*

À Kyanne, por não me deixar desistir do meu sonho...

À tia Lúcia e ao tio Jose, por acreditaram em mim...

Ao meu grande amor, Jackson e

A todos que direta ou indiretamente me apoiaram,

Sem vocês eu não teria chegado até aqui.....

Agradeço

A Deus, em primeiro lugar, que me permitiu estar aqui hoje presente e que me conduziu até aqui;

À Edésia por todo apoio e voto de confiança ao qual busquei sempre corresponder;

Ao José Domingos, por todo apoio sempre solícito e amigo;

Ao Jackson, meu querido esposo, pela compreensão, carinho e “paciência” durante esse trabalho.

Ao professor Waldemar Macedo pelas medidas de transmissão e por disponibilizar o uso de equipamentos do laboratório de Física Aplicada para o que eu precisasse;

Aos amigos do coração Andreza, Valdirene, Daniel, Carolini, Marcela, Luciana, Vanessa, Estefânia, Cíntia, Clarissa, Bárbara, Marina, Lílian, Patrícia, pessoas especiais que tive a honra de conhecer;

Ao “Tiãozinho” e Pio, pelo carinho e por todo auxílio no laboratório;

Aos amigos Renato, Andreza, Daniel e Val, pelas discussões sempre positivas, pelas opiniões e auxílio no meu trabalho;

Ao Édén, pelo auxílio na parte experimental do meu trabalho e também pela amizade;

À Vânia, Virgínia, Nívea, Andréa e Roseli, pessoas com quem sempre pude contar em todas as horas;

A todos os amigos do prédio 7;

Ao Silvério, que me emprestou a sonda-Hall;

Ao pessoal do prédio 8, que sempre me recebeu com carinho, Walter, “Zezinho,” Luís

Ao Willian, Garcia e Ana da microanálise;

À CAPES, pelo apoio financeiro;

Enfim, a todos que de forma direta ou indireta colaboraram para a realização deste trabalho, meu muito obrigada.

“Penso noventa e nove vezes e nada descubro. Deixo de pensar, mergulho no silêncio, e a verdade me é revelada.”

Albert Einstein

RESUMO: Materiais mesoporosos ordenados tipo SBA-15 possuem uma rede de canais e poros de tamanho bem definido na escala nanométrica. Essa arquitetura particular de poros torna esses materiais viáveis para encapsular uma variedade de compostos na matriz da sílica, resultando em um material promissor para uma gama de aplicações. Esses materiais, quando contêm óxidos de metais de transição, especialmente nanopartículas de óxido de ferro magnéticas, podem ser usados para algumas aplicações *in vivo*, tais como no aumento do contraste em imagens por ressonância magnética nuclear, reparo de tecidos, imunoensaio, hipertermia, e liberação de fármacos. Nesse trabalho, nanopartículas magnéticas encapsuladas em sílica mesoporosa foram preparados em duas etapas. Primeiro a magnetita foi sintetizada pelo método de oxidação-precipitação a partir de uma solução de sulfato de ferro, hidróxido de potássio e nitrato de potássio. Em seguida, as nanopartículas magnéticas foram revestidas com sílica mesoporosa pelo uso de um surfactante não-iônico copolímero em blocos como agente direcionador da estrutura. A caracterização dos materiais foi feita por difração de raios X, adsorção de gases, infravermelho, espectroscopia Mössbauer, espectrometria de energia dispersiva (EDS), microscopia eletrônica de varredura (MEV), microscopia eletrônica de transmissão (TEM), espectroscopia de fotoelétrons excitados por raios X (XPS) e medidas magnéticas. Os resultados revelaram uma estrutura bem ordenada de mesoporos do nanocompósito, sugerindo que a mesma pode ser descrita como mesoporos hexagonais separados por uma parede de sílica contínua, formando uma camada de revestimento sobre as nanopartículas magnéticas. Dos dados de difração de raios X, foi obtido o tamanho médio das partículas de magnetita, que foi de 38 nm. A espectroscopia Mössbauer mostrou que a magnetita é preservada na rota de síntese. Os dados de XPS aliados aos de TEM mostraram que a rede de sílica recobre as partículas de magnetita, formando um nanocompósito com tamanho médio de grãos de 138 nm. Por fim, foi feito o estudo da influência dessas partículas magnéticas na cinética de liberação de três fármacos-modelo: cisplatina, carboplatina e atenolol sob condições *in vitro*. A liberação foi estudada na ausência e na presença de um campo magnético externo, utilizando para tanto um magneto NdFeB de 0,25 T. A análise foi feita por estudos de mecanismos cinéticos e de modelos de difusão, revelando que o campo externo influencia pouco no processo de liberação dos fármacos. Ao considerar que as nanopartículas estão presas na estrutura, esse resultado é coerente. Então, foi feito um teste para verificar a influência de um campo alternado no perfil de liberação, que mostrou um resultado mais significativo para a liberação de cisplatina. Para explicar esse fato, foi proposto então um modelo de interação entre a mesma e o nanocompósito.

Palavras-chave: SBA-15, nanopartículas magnéticas, nanocompósito, liberação de fármacos.

ABSTRACT: Ordered mesoporous materials like SBA-15 possess a network of channels and pores of well-defined size in the nanoscale range. This particular pore architecture makes them suitable for hosting a broad variety of compounds into the silica matrix, resulting in very promising material for a broad range of applications, including magnetic carriers for drug delivery. In this work, magnetic nanocomposites embedded into mesoporous silica were prepared in two steps. Firstly, magnetite was synthesized by oxidation-precipitation method from a solution of iron sulfate, potassium nitrate and potassium hydroxide. After this, the magnetic nanoparticles were coated with mesoporous silica by using nonionic block copolymer surfactants as structure-directing agents. Characterization of the materials was carried out by using X-ray diffraction (XRD), ^{57}Fe Mössbauer spectroscopy, Fourier Transform Infrared Spectroscopy (FTIR), N_2 adsorption, energy dispersive spectroscopy (EDS), scanning electron microscopy (SEM), transmission electron microscopy (TEM), X-Ray Photoelectron Spectroscopy (XPS) and magnetic measures. Our results revealed a well-ordered mesopore structure of the nanocomposite, suggesting that the sample structure can be described as a honeycomb of hexagonal mesopores separated by continuous silica walls and the coating layer is distributed over the magnetic nanoparticles. The average size of magnetite particles obtained by XRD data was about 38 nm. Mössbauer spectroscopy showed that magnetite is preserved in the applied synthesis route. Both XPS data and TEM had shown that the silica covers magnetite particles, forming a composite with particle size of 138 nm. Finally, the influence of these magnetic particles in the release kinetic was studied using drugs like cisplatin, carboplatin and atenolol; this study was made under *in vitro* conditions. The release was studied in absence and presence of an external magnetic field, using a NdFeB permanent magnet of 0,25 T. The kinetic mechanisms and diffusion models were investigated by the external field, and the results had showed a small influence of this parameter on the process of drug release. Considering that nanoparticles are coated by mesoporous silica, this result is expected. Then, a test was made to verify the influence of an oscillating field in the release profile and the results showed a more significant delivery for cisplatin. To explain this fact, an interaction model between this drug and the nanocomposite was proposed.

Key words: magnetic nanoparticles, drug-delivery, nanostructures.

Lista de Figuras

Figura II.1: Exemplo de materiais micro, meso e macroporosos mostrando domínio de distribuição de tamanho de poros típicos.....	11
Figura II.2: Esquema da formação da estrutura inorgânica mesoporosa mediada por agente direcionador de estrutura.	12
Figura II.3: Estruturas micelares (A) esfera, (B) cilíndrica, (C) bicamada planar, (D) micela reversa, (E) fase bicontínua, (F) liposomas.....	12
Figura II.4: Desenho ilustrativo das estruturas do grupo de materiais mesoporosos pertencentes à família M41S: (a) MCM-50 (lamelar), (b) MCM-41 (hexagonal), e (c) MCM-48 (cúbico).....	13
Figura II.5: Mesoestruturas de sílica a partir de fases líquido-cristalinas de modeladores (a) lamelar, (b) hexagonal e (c) cúbico formadas por surfactantes orgânicos em solução. A escala é a mesma para todas as imagens.....	13
Figura II.6: Micelas (MIC), micelas cilíndricas (CYL), estruturas lamelares (LAM), lamelares moduladas (MLAM), camadas hexagonais (HPL), giróides (Ia3d), cilindros ordenados (HEX) e cúbico de corpo centrado (BCC).....	14
Figura II.7: Fórmula estrutural do P123.	15
Figura II.8: MEV de um microesqueleto de sílica formado por biomineralização de um organismo unicelular.	16
Figura II.9: Estruturas de canais hexagonais de MCM-41 e SBA-15.	17
Figura II.10: Imagens TEM de sílicas mesoporosas hexagonais SBA-15 calcinadas com diferentes tamanhos médios de poros (A) 60 Å, (B) 89 Å, (C) 200 Å e (D) 260 Å.....	17
Figura II.11: MEV dos mesoporos hexagonais de sílica SBA-15.....	18
Figura II.12: Difratoograma de raios X a baixos ângulos típico do SBA-15, com os índices de Miller para as reflexões	18
Figura II.13: Rotas sintéticas principais para materiais mesoestruturados. A mesoestrutura pode ser previamente formada (rota A) ou um processo cooperativo (rota B) pode acontecer. A rota C usa blocos nanoconstrutores pré-formados (NBB).....	20
Figura II.14: Representação esquemática dos diferentes tipos de interfaces surfactante-sílica. Moléculas do solvente são mostradas apenas no caminho S^0T^0 (triângulos) e as linhas pontilhadas representam interações de ligação de hidrogênio.....	22
Figura II.15: Estrutura cristalográfica da magnetita. As setas apontam no sentido dos	

momentos magnéticos dos átomos de ferro, de simetrias de coordenação de Fe ³⁺ tetraédrico (T) e Fe ³⁺ e Fe ²⁺ octaédricos (O), coordenados por átomos de oxigênio na estrutura ferrimagnética.....	25
Figura II.16: Imagens de MEV de nanopartículas de magnetita.	31
Figura II.17: Perfil de concentração plasmática da droga versus tempo de uma droga administrada oralmente, comparado com um sistema de liberação controlada.	33
Figura II.18: Representação dos mecanismos gerais que controlam a liberação de um fármaco a partir de uma matriz.....	35
Figura II.19: Mecanismo da configuração “fechada” de ferrogéis devido à agregação de nanopartículas de magnetita sob ação de um campo magnético, provocando a diminuição da porosidade dos ferrogéis.....	35
Figura II.20: Esquema representando a uniformidade do processo de incorporação de moléculas de ibuprofeno em uma matriz mesoporosa ordenada.....	36
Figura II.21: Estrutura da cisplatina.	41
Figura II.22: Estrutura da carboplatina.....	41
Figura II.23: Estrutura química do atenolol.....	42
Figura III.1: Diagrama esquemático da montagem experimental utilizada na preparação da magnetita.	44
Figura III.2: Ilustração do processo de precipitação magnética para remoção do sobrenadante: (a) solução contendo magnetita; (b) ímã permanente + pós magnéticos e (c) remoção do sobrenadante.....	44
Figura III.3: Diagrama esquemático da prensa hidráulica utilizada na fabricação das pastilhas.	46
Figura III.4: Representação de um sistema para incorporação de um fármaco.....	46
Figura III.5: Ilustração da montagem utilizada para estudar a influência do campo externo no perfil de liberação dos fármacos a partir da matriz magnética com aplicação de campo magnético constante.	47
Figura III.6: Esquemas das montagens utilizadas na liberação de fármacos em com campo magnético alternado, (a) montagem no laboratório e (b) esquema da instrumentação usada para corrente de 2 Ampares.....	48
Figura III.7: Curva de calibração para a cisplatina.....	54
Figura III.8: Curva de calibração para a carboplatina.	54
Figura III.9: Curva de calibração para o atenolol.....	55

Figura IV.1: Amostras de SBA-15 (a); magnetita (b) e nanocompósito SBA-15/magnetita (c).....	56
Figura IV.2: Difratoograma de raios X das amostras sintetizadas.	57
Figura IV.3: Pico de difração de raios X de maior intensidade da magnetita e do SBA-15/Fe ₃ O ₄	58
Figura IV.4: Difratoogramas de raios X para magnetita (a) e nanocompósito (b) com silício como padrão interno.	60
Figura IV.5: Difratoograma de raios X em baixo ângulo: (a) SBA-15, tomado para comparação e (B) nanocompósito de SBA-15/Fe ₃ O ₄	61
Figura IV.6: Representação esquemática da estrutura dos materiais mesoporosos hexagonais, com distância interplanar (d_{100}) e parâmetro de rede (a_0).....	62
Figura IV.7: Espectros Mössbauer do ⁵⁷ Fe a temperatura ambiente: (a) magnetita nanoestruturada; (b) nanocompósito (SBA-15/Fe ₃ O ₄).....	65
Figura IV.8: Espectros Mössbauer a 25 K da magnetita (a) e do nanocompósito (b).....	66
Figura IV.9: (a) Espectro FTIR de SBA-15 e nanocompósito SBA-15/Fe ₃ O ₄ e (b) Espectro FTIR em escala expandida.	69
Figura IV.10: Espectro de infravermelho para o SBA-15, o compósito SBA-15/Fe ₃ O ₄ e Fe ₃ O ₄ em escala normal (a) e escala expandida (b).	68
Figura IV.11: Isotermas de adsorção de nitrogênio de SBA-15 e nanocompósito SBA-15/Fe ₃ O ₄	69
Figura IV.12: Distribuição de tamanho de poros de SBA-15 e nanocompósito SBA-15/Fe ₃ O ₄	70
Figura IV.13: Micrografia obtida por elétrons retroespalhados para o nanocompósito.....	73
Figura IV.14: EDS do nanocompósito, (a) fase clara e (b) fase escura.....	74
Figura IV.15: Mapeamento da superfície do nanocompósito.....	74
Figura IV.16: MEV das partículas magnéticas em diferentes aumentos.....	75
Figura IV.17: (a) Magnetita pura (com controle da razão 2:1); (b) goethita (sem controle de razão 2:1) e (c) escala aumentada de b, mostrando a forma de bastão da goetita.	76
Figura IV.18: MEV da superfície: (a) do SBA-15 e (b) do nanocompósito.	77
Figura IV.19: Imagem TEM da dispersão das partículas de magnetita (em preto) no compósito observadas na superfície do material.	78
Figura IV.20: Imagens obtidas por TEM mostrando o arranjo hexagonal de poros (a), os canais unidirecionais (b) e do recobrimento das partículas de magnetita pelo SBA-15 (c).....	80

Figura IV.21: Espectro de XPS de (a) SBA-15/Fe ₃ O ₄ sem sputtering e (b) SBA-15/Fe ₃ O ₄ após sputtering.....	81
Figura IV.22: Esquema representativo de uma provável interação entre as partículas de magnetita e a sílica.	81
Figura IV.23: Curvas de magnetização inicial para as amostras: (a) sem correção de massa; (b) com correção de massa.	83
Figura IV.24: Curvas de histerese obtidas à 297K para a magnetita sintetizada e o nanocompósito.....	84
Figura IV.25: Figura ilustrativa das moléculas em estudo, com seu respectivo tamanho: (a) cisplatina; (b) carboplatina e (c) atenolol. A cor representa um determinado átomo: (rosa) para platina, (cinza) para hidrogênio, (lilás) para nitrogênio, (vermelho) para oxigênio e (preto) para carbono.....	85
Figura IV.26: Espectros de infravermelho das matrizes de SBA-15 comparado com os sistemas (a) SBA-15/Cisplatina; (b) SBA-15/Carboplatina; (c) SBA-15/Atenolol e (d) SBA-15/Atenolol em escala expandida.	86
Figura IV.27: Espectro de infravermelho da carboplatina.	87
Figura IV.28: Isotermas de adsorção de N ₂ (a) e distribuição de tamanho de poros (b) para os sistemas SBA-15/fármacos.....	88
Figura IV.29: Isotermas de adsorção de N ₂ (a) e distribuição de tamanho de poros (b) para os sistemas SBA-15/fármacos.....	89
Figura IV.30: Curva de magnetização inicial para as amostras.	91
Figura IV.31: Perfis de liberação dos fármacos estudados, comparados com o perfil de liberação do SBA-15: (a) atenolol; (b) carboplatina.	92
Figura IV.32: Perfis de liberação das matrizes magnéticas estudos sob influência de um gradiente de campo magnético externo fixo.....	93
Figura IV.33: Diagrama esquemático de um sistema polimérico de liberação controlada magneticamente, ilustrando o aumento da liberação do fármaco após a exposição de um campo magnético oscilante.....	98
Figura IV.34: Esquemas da indução de campo em uma bobina de Helmholtz.	98
Figura IV.35: Perfis de liberação do sistema nanocompósito/cisplatina sem campo, como campo fixo e com campo oscilante.....	99
Figura IV.36: Perfis de liberação do sistema nanocompósito/carboplatina sem campo, como campo fixo e com campo oscilante.....	99

Figura IV.37: Perfis de liberação do sistema nanocompósito/cisplatina sem campo, como campo fixo e com campo oscilante de 100 Hz	100
Figura IV.38: Espectro Mössbauer da magnetita (a) comparado com o compósito (b) e com o sistema compósito/cisplatina (c).....	101
Figura IV.39: Esquema mostrando interação proposta entre a cisplatina e as partículas de magnetita.	102
Figura IV.40: Esquema das prováveis interações entre as moléculas de cisplatina e os grupos silanóis presentes na superfície do nanocompósito.	103
Figura A.1: Espectros de infravermelho das matrizes do nanocompósito SBA-15/Fe ₃ O ₄ comparado com os sistemas (a) nanocompósito/cisplatina; (b) nanocompósito/carboplatina; (c)nanocompósito/atenolol e (d)nanocompósito/atenolol em escala expandida.	122
Figura 1-Anexo A: Tipos de isothermas (A) e histereses (B).....	124
Figura 2- Anexo A: Representação da isoterma do tipo IV, com histerese do tipo H1, típica de materiais mesoporos.....	124

Lista de Tabelas

Tabela II.1: Propriedades físico-químicas da sílica mesoporosa (SBA) usando Copolímeros Tribloco Polioxilalquilenos)	19
Tabela II.2: A distribuição de Momentos Magnéticos de Spin para os íons Fe^{2+} e Fe^{3+} em uma cela unitária de Fe_3O_4	25
Tabela II.3: Algumas propriedades físicas da magnetita.	26
Tabela IV.1: Parâmetros Mössbauer obtidos para as nanopartículas magnéticas puras (Fe_3O_4) e para o nanocompósito (SiO_2/Fe_3O_4).	65
Tabela IV.2: Resultados de adsorção de N_2 as amostras estudadas	71
Tabela IV.3: Valores médios de massa e concentração dos fármacos adsorvidos pela matriz do nanocompósito.....	85
Tabela IV.4: Resultados da adsorção de N_2 para o SBA-15 com os fármacos	89
Tabela IV.5: Resultados da adsorção de N_2 para o nanocompósito com os fármacos	90
Tabela IV.6: Parâmetros magnéticos para o nanocompósito com os fármacos	90
Tabela IV.7: Parâmetros experimentais para caracterizar perfil de liberação.....	93
Tabela IV.8: Expoente de liberação e correspondentes mecanismos de liberação controlada. 94	
Tabela IV.9: Comparação da cinética de liberação entre os sistemas SBA-15/fármaco e nanocompósito/fármaco.....	96
Tabela IV.10: Comparação da cinética de liberação entre os sistemas nanocompósito/fármaco sem e com campo magnético aplicado.....	97
Tabela IV.11: Comparação da cinética de liberação entre os sistemas nanocompósito/fármaco sem e com campo magnético aplicado fixo e variável.	100
Tabela IV.12: Parâmetros Mössbauer da magnetita (a) comparado com o compósito (b) e com o sistema compósito/cisplatina (c).	102

Sumário

I.	Introdução.....	1
II	Revisão Bibliográfica.....	4
II.1	Biomateriais.....	4
II.2	Compósitos como Biomateriais.....	5
II.2.1	Híbrido.....	5
II.3	Cerâmicas como Biomateriais.....	6
II.3.1	Processamentos de biocerâmicas.....	7
II.4	Sólidos Porosos.....	11
II.4.1	Materiais Mesoporosos Ordenados.....	11
II.4.2	Mecanismo de formação dos Mesoporosos.....	20
II.5	Magnetita.....	24
II.5.1	Estrutura da magnetita.....	24
II.5.2	Transição de Verwey da Magnetita.....	26
II.5.3	Magnetita como um Biomaterial.....	26
II.5.4	Rota de Síntese da Magnetita.....	30
II.6	Liberação Controlada de Fármacos.....	32
II.6.1	Mecanismos de Liberação.....	34
II.6.2	Materiais mesoporos e a liberação controlada de drogas.....	36
II.6.3	Nanocompósito SBA-15/nanopartículas magnéticas e a liberação controlada de drogas.....	37
II.6.4	Agentes antitumorais.....	39
III	Metodologia.....	43
III.1	Síntese das amostras.....	43
III.1.1	Síntese da sílica mesoporosa.....	43
III.1.2	Síntese das nanopartículas magnéticas.....	43
III.1.3	Síntese do compósito sílica mesoporosa/nanopartículas magnéticas.....	45
III.1.4	Adsorção de fármacos.....	45
III.1.5	Liberação de fármacos.....	47
III.2	Caracterização das Amostras.....	48
III.2.1	Difração de raios X.....	48
III.2.2	Difração de raios x em baixos ângulos.....	49
III.2.3	Espectroscopia Mössbauer.....	49
III.2.4	Espectroscopia de Infravermelho por Transformada de Fourier.....	50
III.2.5	Adsorção de gases.....	50
III.2.6	Espectrometria de energia de raios X.....	51
III.2.7	Microscopia Eletrônica de Varredura (MEV).....	51
III.2.8	Microscopia Eletrônica de Transmissão (TEM).....	52
III.2.9	Espectroscopia de Fotoelétrons Excitados por Raios X (XPS).....	52
III.2.10	Medidas magnéticas.....	53
III.2.11	Estudo de liberação.....	53
IV	Resultados e Discussão.....	56
IV.1	Obtenção das amostras sintetizadas.....	56
IV.2	Difração de raios X.....	56
IV.3	Espalhamento de Raios X em baixos ângulos.....	60
IV.4	Espectroscopia Mössbauer.....	63
IV.5	Espectroscopia de infravermelho.....	67
IV.6	Adsorção de N ₂	69
IV.7	Espectrometria de energia de raios X.....	72
IV.7.1	Sistema KEVEX.....	72

IV.7.2	Microanálise	73
IV.8	Análise por microscopia eletrônica de varredura	75
IV.9	Análise por microscopia eletrônica de transmissão.....	77
IV.10	Análise por espectroscopia de fotoelétrons excitados por raios X.....	80
IV.11	Medidas de Magnetização	82
IV.12	Estudo de adsorção dos fármacos.....	84
IV.12.1	Sistemas SBA-15/fármacos	86
IV.12.2	Sistemas nanocompósito/fármacos.....	89
IV.12.3	Medidas de magnetização.....	83
IV.13	Estudo de liberação controlada de fármacos	91
IV.13.1	Medidas Mössbauer	94
V	Considerações Finais	104
V.1	Conclusões.....	104
V.2	Proposições Futuras	106
VI	Referências Bibliográficas.....	108
Apêndice A: Infravermelho dos sistemas Nanocompósito/Fármacos.....		121
Anexo A -	Adsorção de gases	123
Anexo B -	Espectrometria de energia de raios X.....	125

I Introdução

Materiais mesoporosos ordenados apresentam uma série de promissoras aplicações nos mais diversos campos da alta tecnologia como eletrônica, catálise, materiais nanoestruturados (KÖHN *et al.*, 2003; TSONCHEVA *et al.*, 2006), entre outras. As razões para isso são óbvias: esses materiais podem ser sintetizados com diferentes tamanhos e geometrias de poros, exibem elevada área superficial e volume de poros, podem ser modificados superficialmente e normalmente são estáveis termicamente (TSONCHEVA *et al.*, 2006).

Esses materiais, quando contêm óxidos de metais de transição, podem ser usados em revestimentos de filmes finos, pigmentos inorgânicos, nanomateriais, dispositivos magneto-óticos, sensores, gravadores magnéticos, etc (ENCHIVA *et al.*, 2004). Um exemplo muito estudado são os óxidos de ferro, como a magnetita.

Nanopartículas de óxido de ferro magnéticas têm sido amplamente usadas para numerosas aplicações *in vivo*, tais como no aumento do contraste em imagens por ressonância magnética nuclear, reparo de tecidos, imunoensaio, hipertermia, liberação de fármacos, separação celular etc (PANKHURST *et al.*, 2003; GUPTA & GUPTA, 2005). Todas essas aplicações requerem que essas nanopartículas tenham altos valores de magnetização e tamanho menor que 100 nm, com estreita distribuição de tamanho, elevada saturação magnética e biocompatibilidade, o que permite sua aplicação como dispositivo de liberação de drogas em um local específico (PANKHURST *et al.*, 2003; ARBAB *et al.*, 2003).

Na última década, cresceram os números de investigações com vários tipos de óxido de ferro no campo de partículas magnéticas de tamanho nanométrico (mais frequentemente, maghemita, $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$ e magnetita, Fe_3O_4), em que a magnetita é um candidato muito promissor, já que sua biocompatibilidade já foi provada (SCHWERTMANN & CORNELL, 1991, citado por GUPTA & GUPTA, 2005). A magnetita, Fe_3O_4 , é um óxido de ferro magnético comum que tem uma estrutura cúbica tipo espinélio invertido com oxigênio formando um empacotamento denso do tipo cúbico de faces centradas com cátions de Fe ocupando interstícios de sítios tetraédricos e octaédricos. Os elétrons podem saltar entre íons Fe^{2+} e Fe^{3+} nos sítios octaédricos à temperatura ambiente, conferindo à magnetita a classificação como material semi-metálico (KWEI *et al.*, 1990).

Materiais nanocompósitos magnéticos representam uma importante classe de nanomateriais extensivamente estudados nos dias de hoje devido à sua variedade de aplicações que vão desde médicas até gravação magnética. Sistemas de óxido de ferro em

matriz de sílica são altamente investigados. O método sol-gel é um caminho desejável de preparação de materiais compósitos $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{SiO}_2$, já que esse método permite a preparação de materiais com ampla distribuição de tamanho da magnetita na matriz de sílica (JITIANU *et al.*, 2006). A preparação desses compósitos (DENG *et al.*, 2005; XU *et al.*, 2005) apresenta um particular interesse já que a camada de sílica pode prevenir as atrações magnéticas dipolares entre as partículas de magnetita e, como uma consequência, uma dispersão muito uniforme em meio líquido desses tipos de partículas poderia ser conseguida. Por outro lado, a camada de sílica age como uma barreira eficiente contra lixiviação das partículas magnéticas em meio ácido. Novos materiais compósitos foram obtidos para aplicações como dispositivos biosensores e/ou como materiais de liberação controlada. Entretanto, as aplicações mais importantes de materiais baseados em magnetita estão na medicina, sendo a terapia de câncer uma importante aplicação desses materiais nanocompósitos. Essas partículas podem gerar calor em um campo magnético alternado, agindo como uma fonte de hipertermia que pode destruir o tecido tumoral (ITO *et al.*, 2005; KALAMBUR *et al.*, 2005). Ao lado da aplicação das partículas magnéticas na medicina moderna, também géis magnéticos monolíticos em sistemas $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{SiO}_2$ foram usados com real sucesso para magnetoforese e outras aplicações biofísicas (JUN *et al.*, 1994).

Recentemente, têm sido propostos sistemas para liberação de fármacos em que a taxa de liberação poderia ser ativada por um estímulo externo (GOMBOTZ, *et al.*, 1998). Essa ativação poderia ser induzida pela interação de um campo magnético externo com partículas magnéticas nanoestruturadas previamente nucleadas no interior de uma matriz de sílica, formando um compósito magnético. Dois aspectos principais necessitam ser conhecidos para controlar a taxa de liberação do fármaco: (i) a resposta magnética das nanopartículas e (ii) as propriedades mecânicas da matriz (FINOTELLI *et al.*, 2004).

A síntese da sílica mesoporosa contendo nanopartículas magnéticas é muito interessante porque as partículas podem ser confinadas e isoladas umas das outras. Além disso, a elevada área superficial do compósito formado é importante, já que os mesoporos podem ser usados para encapsular uma variedade de materiais tipo enzimas e drogas, enquanto a presença de magnetita assegura aplicação como biocatalisadores e separação sob um campo magnético.

Quando as nanopartículas magnéticas são incorporadas em materiais mesoporosos sem significativo bloqueio dos poros, o material resultante pode ser usado como matriz hospedeira que oferece a possibilidade de incorporar uma grande variedade de moléculas orgânicas com

atividade terapêutica, sua marcação magnética e uma liberação controlada (ASMATULU *et al.*, 2005; SADASIVAN & SUKHORUDOV, 2006).

OBJETIVOS

O presente trabalho tem como objetivo geral obter matrizes mesoporosas de sílica, no caso, SBA-15, incorporar com magnetita para sintetizar o nanocompósito SBA-15/Fe₃O₄, caracterizar, e avaliar o efeito da estrutura desse sistema no comportamento de liberação de três fármacos-modelo: cisplatina, carboplatina e atenolol.

Os objetivos específicos são:

- a) Obter matrizes de sílica mesoporosas estruturalmente ordenadas com distribuição de tamanhos de poros apropriados ao tamanho dos fármacos a serem incorporados;
- b) Sintetizar os nanocompósitos de sílica mesoporosa/nanopartículas de magnetita;
- c) Caracterizar as propriedades estruturais e texturais das matrizes obtidas para avaliar a adequação entre estrutura do suporte/fármaco, pela combinação de diferentes técnicas;
- d) Incorporar as drogas-modelo nas matrizes obtidas;
- e) Avaliar as mudanças ocorridas nas propriedades estruturais e magnéticas dos dispositivos obtidos;
- f) Avaliar a eficiência da incorporação dos fármacos na estrutura dos sistemas analisando a estabilidade;
- g) Estudar o efeito estrutural e magnético dos sistemas no comportamento de liberação das drogas-modelo, comportamento este estudado sob influência de um gradiente de campo magnético externo.

II Revisão Bibliográfica

II.1 Biomateriais

Um biomaterial é um material usado para substituir ou exercer um contato íntimo com o tecido vivo. Pode ser definido como um implante que é colocado em contato com o tecido com o objetivo de recompor alguma parte lesada, ou auxiliar na sua recuperação (PARK & LAKES, 1979).

O conceito de que todo e qualquer material que fosse totalmente inerte no organismo seria biocompatível foi reconsiderado a partir do momento em que se percebeu que qualquer tipo de material sempre desencadeia uma resposta do tecido hospedeiro, representada pela formação de cápsula fibrosa ao redor do implante. Além disso, observou-se que, para certas aplicações, havia a necessidade de alguma forma de interação entre o tecido hospedeiro e o material, que em determinadas situações seria mais importante para a satisfatória atuação do implante (FRANCA *et al.*, 2005).

Ainda segundo Franca e colaboradores (2005), os biomateriais podem ser classificados quanto à sua natureza como:

- Naturais: osso, córnea, colágeno, hidroxiapatita biológica;
- Sintéticos: polietileno, politetrafluoretlenos, acrilatos, silicones, malhas de polímeros, vidros bioativos, adesivos tissulares.

Atualmente na área médica são empregados mais de 40 tipos de biomateriais em mais de 50 implantes diversos. Alguns exemplos são: o uso de titânio e de aço inoxidável para substituições de joelho e quadril; hidroxiapatita para reparos de tecidos ósseos; Teflon usado em tendões artificiais e em próteses para vasos sanguíneos; alumina e fosfato de cálcio usados em implantes para fixação de dentes; tecido reprocessado e carbono para válvulas cardíacas; borracha de silicone e poliuretano para cateter; poliuretano para coração artificial; poli (metil metacrilato) e borracha de silicone para lentes de contato, entre outros usos (RATNER *et al.*, 2004).

Sintético ou natural, biológico ou não, todo o biomaterial para implantação tem que exibir a capacidade de ser bem tolerado pelo organismo hospedeiro. À exceção do material autólogo, todos os outros provocam, em maior ou menor grau, resposta imunológica reacional. A pesquisa de um material biocompatível busca encontrar um substituto do tecido humano que não desencadeie distúrbio imuno-histoquímico nocivo, e que também interaja

favoravelmente com o tecido hospedeiro, aproximando-se ao máximo das qualidades exigidas pela função específica a ser exercida por aquele órgão ou tecido reparado (FRANCA *et al.*, 2005).

II.2 *Compósitos como Biomateriais*

O termo “compósito” significa “consistindo de duas ou mais partes distintas.” No nível atômico, materiais tais como ligas metálicas e materiais poliméricos poderiam ser chamados de materiais compósitos já que eles consistem de diferentes e distintos grupamentos atômicos. No nível microestrutural (cerca de 10^{-4} a 10^{-2} cm), uma liga metálica como aço carbono contendo ferrita e pearlita poderia ser chamado de material compósito já que a ferrita e a pearlita são constituintes distintamente visíveis quando observados em um microscópio óptico. No nível molecular e microestrutural, tecidos tais como osso e tendão são certamente compósitos com um número de níveis de hierarquia (RATNER *et al.*, 2004).

Compósitos podem ser considerados materiais consistindo de dois ou mais constituintes quimicamente distintos, na escala macro, tendo uma interface de separação distinta entre eles. Essa definição abrange as fibras e materiais compósitos particulados de interesse primário como biomateriais. Tais compósitos consistem de uma ou mais fases descontínuas embebidas em uma fase contínua. A fase descontínua é usualmente sólida, dura e mais forte que a fase contínua, e é chamada de material de reforço, enquanto que a fase contínua é chamada de “matriz” (RATNER *et al.*, 2004).

Um exemplo típico de compósito bioativo envolve geralmente a presença de uma matriz polimérica - que confere adequadas propriedades mecânicas, físicas e químicas ao implante - e uma fase bioativa, como por exemplo, uma biocerâmica, que assegura biocompatibilidade adequada com interação favorável implante-hospedeiro (OLMO, 2003).

II.2.1 *Híbrido*

Apesar de materiais “*híbrido orgânico-inorgânico*” serem utilizados há bastante tempo na indústria de tintas, esse termo começou a ser usado muito recentemente com o desenvolvimento de ORMOSILS, silicatos organicamente modificados. Materiais híbridos orgânico-inorgânicos são constituídos pela combinação dos componentes orgânicos e inorgânicos que, normalmente, apresentam propriedades complementares, formando um único material com propriedades diferenciadas daquelas que lhes deram origem.

Os termos compósitos e híbridos orgânico-inorgânicos têm sido inadvertidamente empregados na literatura como sinônimos. Compósitos, como dito anteriormente, são materiais constituídos por uma mistura de dois ou mais componentes ou fases distintas, usualmente combinadas em escala macroscópica, os quais devem estar presentes em proporções razoáveis (> 5%). Deste modo, compósito e híbrido diferem entre si nas dimensões e na dispersão de seus componentes; além disso, um compósito não é, necessariamente, constituído por componentes orgânicos e inorgânicos. As propriedades de um material híbrido não são apenas a soma das contribuições individuais de seus constituintes; existe um sinergismo que depende também da natureza química dos segmentos orgânicos e inorgânicos e do tamanho e morfologia dos correspondentes domínios. Como as fases têm dimensões moleculares, a influência da interface é muito significativa (JOSÉ & PRADO, 2005).

O termo nanocompósito foi introduzido por Roy e colaboradores, entre 1982-1983, para designar materiais compósitos contendo mais de uma fase sólida, nos quais a fase dispersa apresenta, pelo menos, uma das suas dimensões em escala nanométrica, tratando-se, por conseguinte, de um tipo particular de compósitos (ALEXANDRE & DUBOIS, 2000). Os nanocompósitos podem ser divididos em três tipos, em função das dimensões da fase dispersa: isodimensionais, quando as três dimensões são da ordem de nanômetros (nanopartículas esféricas de sílica), no segundo tipo, duas dimensões estão em escala nanométrica (nanotubos de carbono ou “whiskers” de celulose) e o terceiro tipo, quando apenas uma dimensão da fase dispersa está em escala nanométrica, sob a forma de lâminas (materiais lamelares) (ALEXANDRE & DUBOIS, 2000).

II.3 Cerâmicas como Biomateriais

Durante os últimos cinquenta anos uma revolução tem ocorrido no uso de cerâmicas. Essa revolução é o desenvolvimento de cerâmicas especialmente desenhadas e fabricadas para o reparo e reconstrução de partes do corpo doentes, danificadas ou desgastadas. Cerâmicas usadas para esse objetivo são chamadas biocerâmicas. A maior parte das aplicações clínicas de biocerâmicas relatadas são o reparo do sistema esquelético, compostos de osso, junções e dentes, e o reforço tanto de tecidos leves quanto pesados. Cerâmicas são também usadas para trocar partes do sistema cardiovascular, especialmente válvulas do coração. Formulações especiais de vidros são também usadas terapêuticamente para o tratamento de tumores.

Biocerâmicas são produzidas em uma variedade de formas e fases que fornecem muitas funções em reparo do corpo. Em muitas aplicações, as cerâmicas são usadas em uma conformação específica, chamadas implantes, próteses ou dispositivos protéticos. Biocerâmicas são também usadas para ocupar o espaço enquanto o processo de reparo natural restaura a função. Em outras situações, a cerâmica é usada como um revestimento em um substrato, ou como uma segunda fase em um compósito, combinando as características de ambos entre um novo material com propriedades mecânicas e biomédicas aumentadas.

Biocerâmicas se apresentam em diferentes fases: elas podem ser cristais únicos (safira), policristalinas (alumina ou hidroxiapatita), vidros (Bioglass[®]), vitrocerâmicas (vitrocerâmica A/W), ou compósitos (polietileno-hidroxiapatita). A fase ou fases usadas dependem das propriedades e funções requeridas. Por exemplo, um único cristal de safira é usado como um implante dental devido à sua elevada resistência mecânica. Vitro-cerâmicas A/W são usadas para substituir vértebras devido à sua habilidade de se ligar ao osso e às suas propriedades mecânicas bastante satisfatórias, estando ao redor de 200 MPa de resistência à flexão, que é maior do que a resistência à flexão do osso cortical humano (cerca de 160 MPa). Vidros bioativos têm baixa resistência mecânica, mas ligam-se rapidamente ao osso, sendo usadas para acelerar o reparo de ossos defeituosos (HENCH & WILSON, 1993).

II.3.1 Processamentos de biocerâmicas

Baseado no processamento usado e na microestrutura produzida, isto é, na distribuição de fases desenvolvidas no material, materiais biocerâmicos são classificados em vidros, cerâmica policristalina, vitrocerâmica policristalina, cerâmica sinterizada, vitrocerâmica ou cerâmica prensada a quente, cerâmica ou vidro sol-gel e compósitos. As diferenças nas microestruturas são primariamente devido a diferenças nos materiais iniciadores e etapas de processamento térmico envolvidas na confecção dos materiais.

O objetivo do processamento de cerâmicas é fazer um material com forma e função específicas. As cerâmicas são tipicamente produzidas pela aplicação de calor sobre argilas processadas ou materiais naturais para formar um produto rígido. Existem dois caminhos para conformar uma cerâmica: molde a partir do estado líquido (vidros, cerâmicas e vitrocerâmicas policristalinas) ou conformação de reticulados de finos grãos seguida por consolidação (cerâmica sinterizada e cerâmica e/ou vitro-cerâmica prensada a quente). Os pós são usualmente misturados com água e um ligante orgânico para conseguir uma massa plástica

que pode ser moldada, injetada, extruída ou prensada em um molde de forma desejada. Depois que as partículas são formadas, essas cerâmicas verdes são submetidas ao tratamento térmico (sinterização) para obtenção de um produto final rígido. Alguns produtos cerâmicos podem ser submetidos a um processo de vitrificação. Algumas cerâmicas para aplicações avançadas podem sofrer uma etapa de maquinação e/ou polimento para sua utilização em um objetivo específico. Entretanto, aplicações mais nobres requerem materiais cerâmicos com características físicas e químicas difíceis de serem obtidas por métodos convencionais de processamento. O desenvolvimento de metodologias de obtenção de materiais cerâmicos avançados tem sido objeto de muito estudo entre os pesquisadores. Dentre várias, destaca-se aqui o processo sol-gel que permite a manipulação da estrutura em níveis nanométricos, bem como controle da pureza e homogeneidade dos produtos finais.

No caso de materiais cerâmicos, essas características podem ser obtidas através do processamento ultraestrutural de cerâmicas, que se refere à manipulação e controle de superfícies e interfaces durante os primeiros estágios de formação em escala de 50-1000 Å através de processamento químico.

O processamento térmico dos vidros e cerâmicas sol-gel envolve temperaturas muito menores e diferentes métodos de processamento.

II.3.1.1 Processamento Sol-Gel

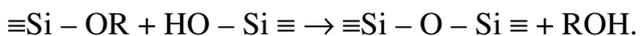
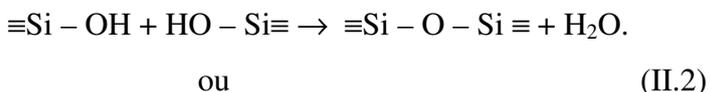
Em decorrência de componentes orgânicos não serem estáveis em altas temperaturas, existe certa dificuldade de se combinar compostos orgânicos e inorgânicos. Para contornar este problema utiliza-se o processo sol-gel. Este processo, que tem como característica o processamento a baixas temperaturas, oferece a possibilidade de obtenção de materiais híbridos, uma vez que nestas temperaturas os componentes orgânicos não sofrem decomposição (Wen & Wilkes, 1996).

O termo *sol* é empregado para definir uma dispersão de partículas coloidais (dimensão entre 1 e 100 nm) estável em um fluido, enquanto o termo *gel* pode ser definido como sendo um sistema formado pela estrutura rígida de partículas coloidais (gel coloidal) ou de cadeias poliméricas (gel polimérico) que imobiliza a fase líquida nos seus interstícios. Géis coloidais resultam da agregação linear de partículas primárias. Contudo, os géis poliméricos são, geralmente, preparados a partir de soluções onde se promovem reações de polimerização. Neste caso, a gelatinização ocorre pela interação entre as longas cadeias poliméricas lineares.

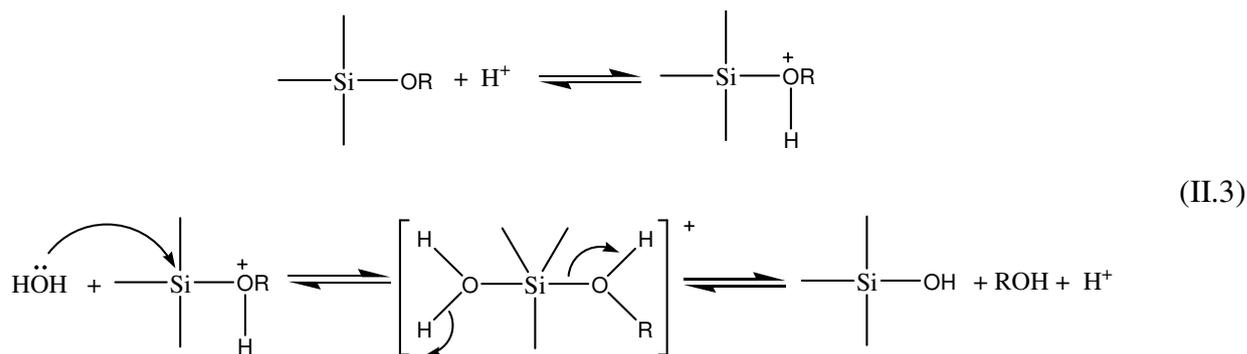
O processo sol-gel pode ser dividido em duas classes, dependendo da natureza do precursor inorgânico utilizado: a dos sais (cloretos, nitratos, sulfetos, etc.) e a dos alcóxidos. A rota que envolve o uso de precursores do tipo alcóxido aparece como a mais versátil atualmente. A hidrólise de uma solução de tetralcoxissilanos em um solvente orgânico, como o álcool, leva à formação de partículas com função silanol, as quais formam um sol pela polimerização via condensação, e a continuação do processo leva a um gel. Esta transformação é designada transição sol-gel. Após secagem do gel, um xerogel é formado. As reações químicas que ocorrem durante a formação do sol, do gel e do xerogel influenciam fortemente a composição e as propriedades do produto final. Uma compreensão básica da cinética e das reações envolvidas no processo de sol-gel é de primordial importância na preparação de materiais com características controladas. Por exemplo, a reação de polimerização sol-gel pode ser dividida em duas etapas básicas: (equação II.1) a hidrólise do grupo alcóxido com a formação de grupos reativos do tipo silanol:



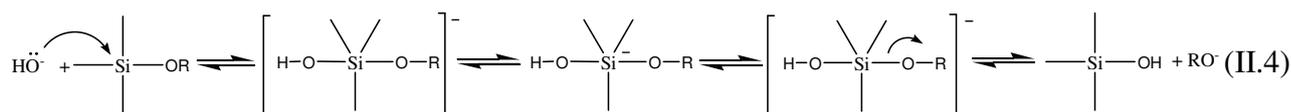
e (equação II.2) a condensação do grupo silanol, a qual leva inicialmente à formação do sol e, eventualmente, ao gel:



Dentre os mecanismos envolvidos no sol-gel apenas a primeira etapa, a hidrólise, é bem conhecida, pois as reações de condensação começam antes das reações de hidrólise terminarem, tornando o mecanismo muito complexo e envolvendo muitas reações de hidrólise e condensação ao mesmo tempo. As reações de hidrólise e condensação ocorrem via substituição nucleofílica bimolecular no átomo de silício (SN2-Si). Como os alcóxidos de silício possuem uma baixa reatividade (relativa aos alcóxidos metálicos), catalisadores ácidos (H_3O^+), básicos (OH^-) e/ou nucleofílicos (F^- , N-metilimidazol, hexametilfosforamida - HMPA) são adicionados ao processo para promover um aumento na velocidade das reações de hidrólise e condensação. A reação de hidrólise sob condições ácidas envolve a protonação do grupo alcóxido, seguida pelo ataque nucleofílico da água, para formar um intermediário penta-coordenado, com carga positiva (equação II.3).



Sob condições básicas, acredita-se que o mecanismo envolva o ataque nucleofílico sobre o átomo de silício pelo ânion hidróxido para formar um intermediário penta-coordenado carregado negativamente, seguido pela saída de um ânion alcóxido (equação II.4) (BRINKER & SCHERER, 1990; citado por ALFAYA & KUBOTA, 2002).



As propriedades físicas (isto é, área superficial específica, tamanho médio dos poros e sua distribuição) de um gel seco (o xerogel) dependem fortemente dos parâmetros utilizados no processo de sol-gel. A razão molar água:silano, a natureza e a concentração do catalisador e o tipo do precursor alcóxido são parâmetros específicos que afetam fortemente as velocidades relativas das reações de hidrólise e condensação, as quais, por sua vez, ditam as propriedades do material final.

A possibilidade do controle da geometria da rede de poros, aliada ao elevado desempenho estrutural das cerâmicas obtidas pelo método sol-gel, o tornou adequado para a obtenção de novos materiais com estrutura de poros altamente ordenada, pelo uso de estruturas orgânicas como moléculas, polímeros ou redes supramoleculares com o objetivo de modelar a estrutura da rede da sílica. Entre esses agentes modeladores (ou agentes direcionadores de estrutura) e os óxidos inorgânicos não existe a formação de ligações covalentes. Quando em solução, as estruturas orgânicas podem moldar pequenos grupos inorgânicos via interações eletrostáticas, van der Waals e ligações de hidrogênio (RAMAN, *et al.*, 1996).

II.4 Sólidos Porosos

De acordo com a classificação feita pela IUPAC (SING *et al.*, 1985) sólidos porosos podem ser arranjados em três categorias principais, dependendo de seu tamanho de poros (diâmetro, d), em micro ($d < 2$ nm), meso ($2 \text{ nm} < d < 50$ nm) e materiais macroporosos ($d > 50$ nm). Alguns exemplos ilustrativos são dados na Figura II.1.

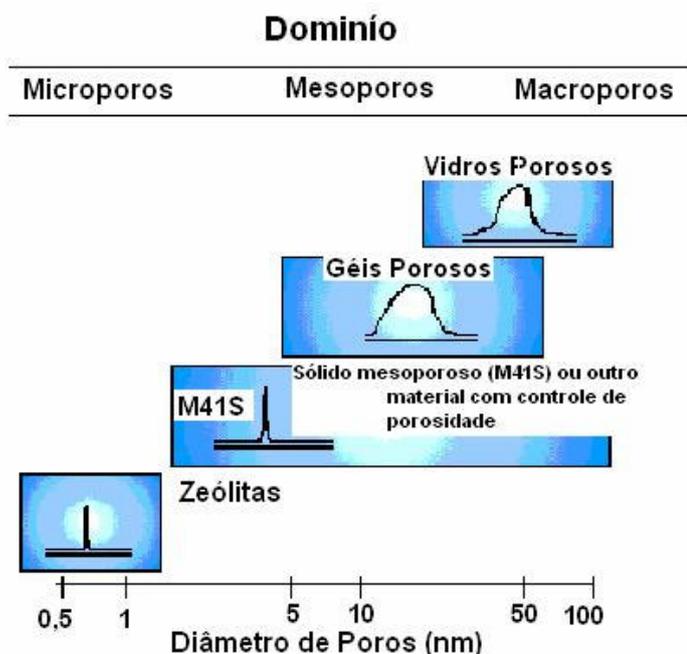


Figura II.1: Exemplo de materiais micro, meso e macroporosos mostrando domínio de distribuição de tamanho de poros típicos. Figura adaptada de Soler-Illia, 2002.

II.4.1 Materiais Mesoporosos Ordenados

Apesar da grande quantidade de trabalhos dedicados às zeólitas e peneiras moleculares cristalinas, suas dimensões e acessibilidades dos poros ficaram restritas a escala sub-nanométrica. Isso limitou a aplicação desses sistemas de poros a moléculas pequenas. Durante a década passada, um importante esforço foi focado na obtenção de peneiras moleculares com tamanho de poros maiores (SOLER-ILLIA *et al.*, 2002).

Em 1992, pesquisadores da Mobil Corporation descobriram a família M41S de peneiras moleculares mesoporosas silicato/aluminosilicato com estruturas de poros uniformes excepcionalmente largos (BECK *et al.*, 1992; KRESGE *et al.*, 1992). Os materiais mesoporosos são preparados através do processo sol-gel (CHEN *et al.*, 1999 e CHOI & YANG, 2003), com um diferencial que é a utilização de agentes direcionadores, que são

responsáveis pela arquitetura do esqueleto inorgânico. Esses agentes são, em geral, moléculas volumosas contendo cabeças polares e caudas apolares. Assim, quando adicionadas em água, formam micelas, em torno das quais ocorre a condensação do precursor inorgânico para formação da estrutura mesoporosa. Finalmente, o direcionador é removido através de calcinação ou por extração em Soxhlet, utilizando, por exemplo, etanol (Figura II.2).



Figura II.2: Esquema da formação da estrutura inorgânica mesoporosa mediada por agente direcionador de estrutura. Figura adaptada de Raman *et al.*, 1996.

Os agentes direcionadores podem ser surfactantes moleculares, copolímeros em bloco anfifílicos, dendrímeros ou biomoléculas, que formam organizações micelares e mesofases de cristal líquido.

Agregados micelares organizam-se de diferentes formas (esférica ou micelas cilíndricas, lamelares etc), permitindo a coexistência de duas fases incompatíveis. Algumas estruturas micelares típicas estão apresentadas na Figura II.3. Em alguns sistemas coloidais, um comportamento mais complexo tem sido evidenciado, e outros arranjos, tais como a estrutura bicontínua tipo esponja (Figura II.3E), são possíveis (SOLER-ILLIA *et al.*, 2002).

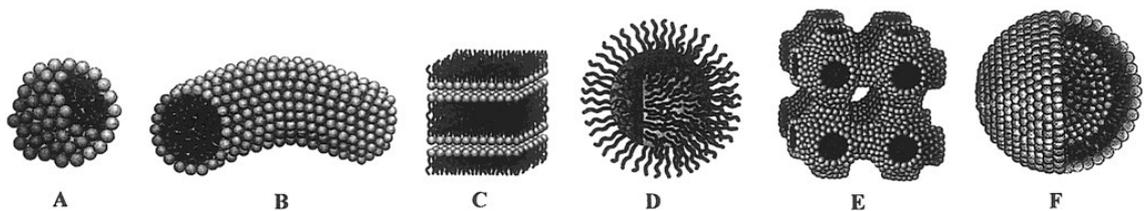


Figura II.3: Estruturas micelares (A) esfera, (B) cilíndrica, (C) bicamada planar, (D) micela reversa, (E) fase bicontínua, (F) liposomas. Figura adaptada de Soler-Illia *et al.*, 2002.

Três diferentes mesofases na família M41S foram identificadas: lamelar (DUBOIS *et al.*, 1993), hexagonal (BECK *et al.*, 1992) e fases cúbicas (VARTULI *et al.*, 1994), em que a mesofase hexagonal, MCM-41, possui redes altamente regulares de canais de tamanho uniforme, cujo diâmetro está na escala de 1,5 a 10 nm dependendo do modelador usado, da adição do composto orgânico auxiliar e de parâmetros reacionais (Figuras II.4 e II.5).

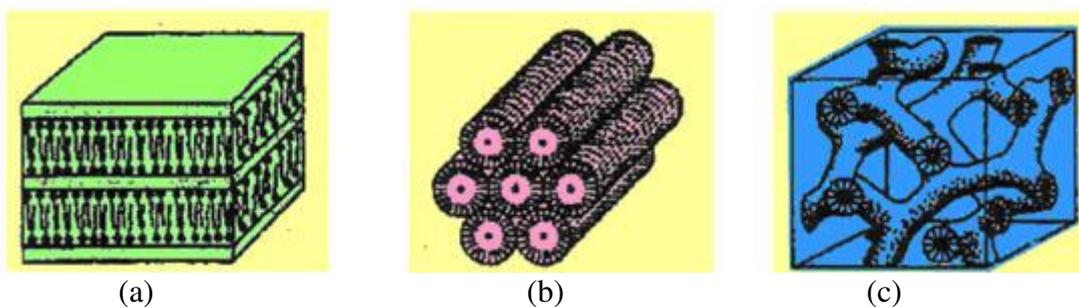


Figura II.4: Desenho ilustrativo das estruturas do grupo de materiais mesoporosos pertencentes à família M41S: (a) MCM-50 (lamelar), (b) MCM-41 (hexagonal), e (c) MCM-48 (cúbico). Figura adaptada de Raman *et al.*, 1996.

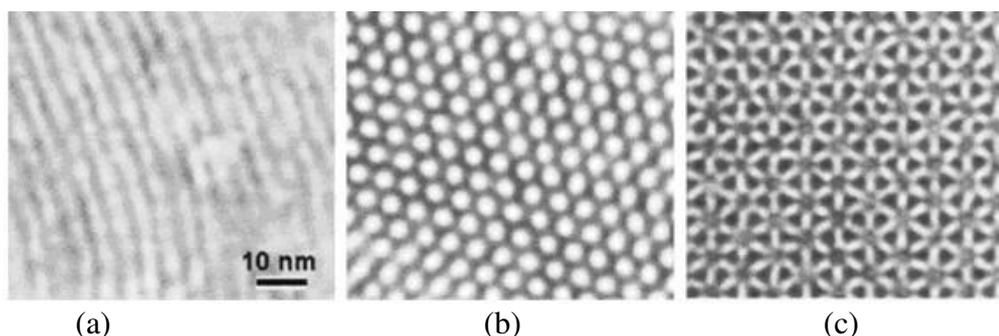


Figura II.5: Mesoestruturas de sílica a partir de fases líquido-cristalinas de modeladores (a) lamelar, (b) hexagonal e (c) cúbico formadas por surfactantes orgânicos em solução. A escala é a mesma para todas as imagens. Figura adaptada de Dabbs & Aksay, 2000.

Os poros desses novos materiais são aproximadamente regulares e consideravelmente maiores que os presentes nos materiais cristalinos tais como zeólitas, oferecendo, então, novas oportunidades para aplicação em catálise (CORMA *et al.*, 1995), separação química (THOMAS, 1994), meio de adsorção (LLEWELLYN *et al.*, 1995; FEUSTON & HIGGINS, 1994), materiais compósitos avançados (WU & BEIN, 1994a-c). Os mesoporosos MCM-41 têm sido extensivamente investigados porque os outros membros nessa família são instáveis termicamente ou de difícil obtenção (VARTULI *et al.*, 1994).

Recentes desenvolvimentos revelaram outros métodos para preparação de silicatos mesoestruturados – e por extensão, outras cerâmicas mesoporosas – através do uso de copolímeros em bloco como agentes direcionadores de estrutura. Copolímeros em bloco

anfifílicos (ABC) representam uma nova classe de polímeros funcionais, com um elevado potencial de aplicação, principalmente devido ao alto controle estrutural e energético que podem exercer na interface do material. A estrutura química dos ABCs pode ser programada para construir interfaces entre materiais de natureza química, polaridades e energias de coesão totalmente diferentes. ABCs são hábeis para se auto-organizar em várias morfologias (Figura II.6), tipo seus antecessores moleculares, os surfactantes tradicionais.

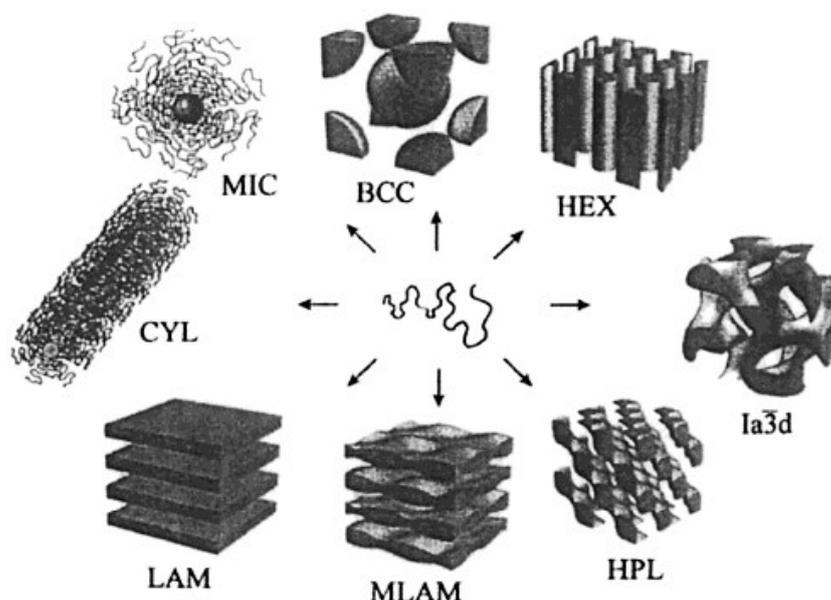


Figura II.6: Micelas (MIC), micelas cilíndricas (CYL), estruturas lamelares (LAM), lamelares moduladas (MLAM), camadas hexagonais (HPL), giróides (Ia3d), cilindros ordenados (HEX) e cúbico de corpo centrado (BCC). Figura adaptada de Soler-Illia *et al.*, 2002.

Sistemas de polímeros organizados (POS) formados por ABC's são excelentes modeladores para estruturar redes inorgânicas; são também usados para controlar o crescimento de partículas minerais discretas. Copolímeros em bloco dibloco (AB) ou tribloco (ABA) geralmente são usados, os quais representam um bloco hidrofílico [polioxietileno (PEO) ou poliácidoacrílico (PAA)] e B, um bloco hidrofóbico [poliestireno (PS), polioxipropileno (PPO), poliisopropileno (PI), ou polivinilpiridina (PVP)] (SOLER-ILLIA *et al.*, 2002). Um exemplo de copolímero em bloco, que é utilizado neste trabalho, é o Pluronic PEO-PPO-PEO (P123 – Aldrich). Este copolímero tribloco, representado na Figura II.7, consiste de um bloco central de polioxipropileno (PPO), em que $m = 70$ e blocos laterais de polioxietileno (PEO), em que $n = 20$.

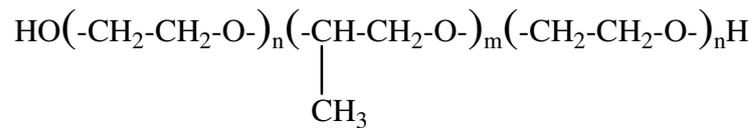


Figura II.7: Fórmula estrutural do P123.

Sistemas biológicos fazem uso de sistemas poliméricos anfífilos, tais como proteínas e polissacarídeos, para resolver problemas de estabilização de heterofase. Hoje em dia, uma grande variedade de polímeros baseados em ácidos nucleicos, aminoácidos e sacarídeos estão sendo desenvolvidos por métodos biológicos e biomédicos. Essas macromoléculas, que são usadas para aplicações médicas, poderiam também ser aplicadas como blocos construtores ou como modeladores de materiais mesoestruturados avançados. Um exemplo muito importante, recentemente apresentado, são ABCs baseados em polipeptídeo sintético, capazes de agir simultaneamente como moldes e catalisadores da formação de uma rede da sílica ordenada.

O processamento de cerâmicas com copolímeros é similar ao de moléculas de surfactante, mas em maior escala de tamanho. Nesses sistemas, a escala de tamanho aproxima-se da encontrada no processo de biomineralização. Essa descoberta permitiu a confirmação de várias idéias e conceitos propostos por uma ampla comunidade de pesquisadores, focados neste processo. Como descrito por Mann *et al.*, 1997, a importância dessa nova “síntese de química leve de matéria organizada” tem crescido continuamente. A síntese de materiais inorgânicos ou híbridos apresentando arquiteturas complexas sobre um intervalo de multiescalas poderia ser possível pelo controle da construção, morfologia e hierarquia em reações de precipitação. Em biomineralização, a estreita relação entre biologia e “química da matéria organizada” converge nos termos da tectônica molecular ou nanotectônica (MANN *et al.*, 1997 e HOSSEINI, 2003). A Figura II.8 ilustra um exemplo de material obtido por biomineralização.

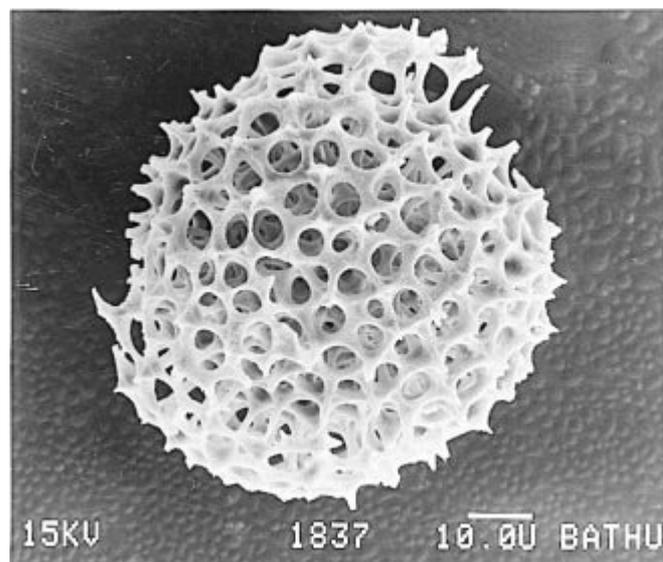


Figura II.8: MEV de um microesqueleto de sílica formado por biomineralização de um organismo unicelular. Fotografia adaptada de Mann *et al.*, 1997.

A imagem claramente ilustra a sofisticação do processo biológico na síntese da matéria organizada. Estudos na química de materiais inorgânicos sugerem que estruturas com complexidade análoga podem ser disponíveis por diferentes sínteses (MANN *et al.*, 1997).

Organismos vivos usam macromoléculas e microestruturas para controlar a nucleação e crescimento de minerais inorgânicos e similares aproximações vêm sendo desenvolvidas na química de materiais sintéticos (MANN *et al.*, 1997).

Diferentes morfologias podem ser obtidas por meio da auto-organização cooperativa de porções orgânicas e inorgânicas através da escala de tamanho, tal como nos sistemas naturais. Um exemplo é o uso de copolímeros tribloco anfifílicos usados para direcionar a organização de espécies de sílica, resultando em uma rede de mesoporos com estrutura hexagonal e tamanhos uniformes de poros de até 30 nm. Esses materiais tipo SBA (Santa Barbara Amorphous - JUNG *et al.*, 2004) são sintetizados sob condições ácidas e são subsequentemente calcinados para formar os mesoporos da estrutura (ZHAO *et al.*, 1998a). Um exemplo típico desses mesoporosos é o SBA-15, que possui um arranjo hexagonal de mesoporos de aproximadamente 6,0 nm de diâmetro, maior que os poros característicos da estrutura do MCM-41 (Figura II.9).

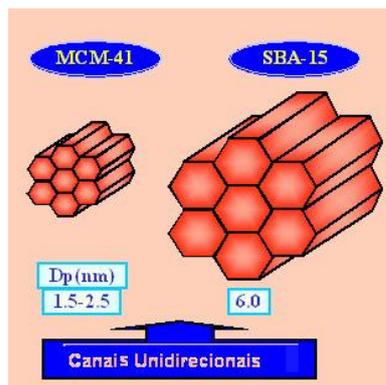


Figura II.9: Estruturas de canais hexagonais de MCM-41 e SBA-15.

Imagens de microscopia eletrônica de transmissão do SBA-15 calcinado com diferentes tamanhos confirmam que SBA-15 tem uma estrutura hexagonal bidimensional $p6mm$, com uma rede hexagonal bem ordenada e estrutura de canais unidimensionais (Figura II.10) (ZHAO *et al.*, 1998a).

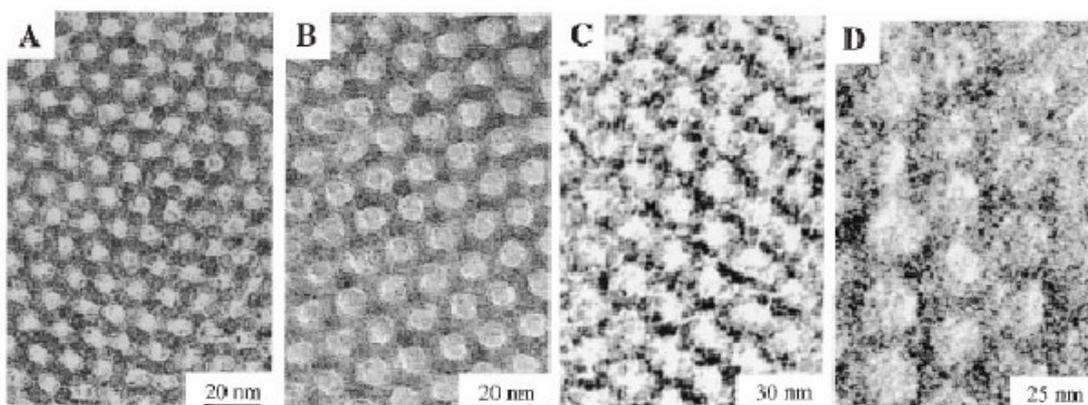


Figura II.10: Imagens TEM de sílicas mesoporosas hexagonais SBA-15 calcinadas com diferentes tamanhos médios de poros (A) 60 Å, (B) 89 Å, (C) 200 Å e (D) 260 Å. Figura adaptada de Zhao *et al.*, 1998a.

Imagens de microscopia eletrônica de varredura revelam que SBA-15 tem uma morfologia de partícula macroscópica tipo vermicular, com tamanho uniforme médio de cerca de 80 μm e que esses consistem de muitos agregados do tipo corda. Os mesoporosos SBA-15 calcinados mostram uma morfologia de partícula similar, refletindo a estabilidade térmica da estrutura macroscópica (Figura II.11).

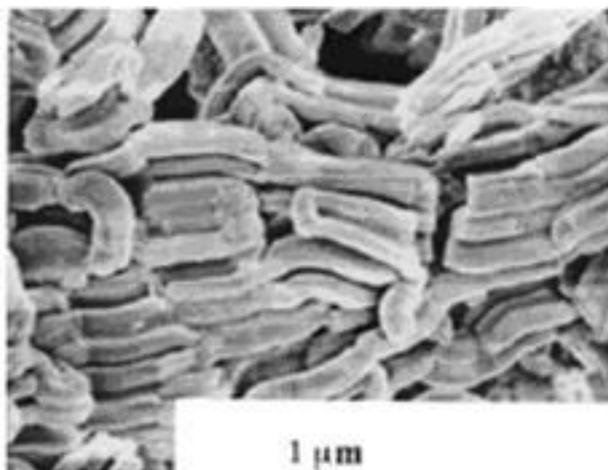


Figura II.11: MEV dos mesoporos hexagonais de sílica SBA-15. Figura adaptada de Zhao *et al.*, 1998a.

A difração de raios X a baixos ângulos para o SBA-15 apresenta quatro picos bem resolvidos (Figura II.12) que são indexados com reflexões (100), (110), (200) e (210), relacionadas à simetria hexagonal $p6mm$.

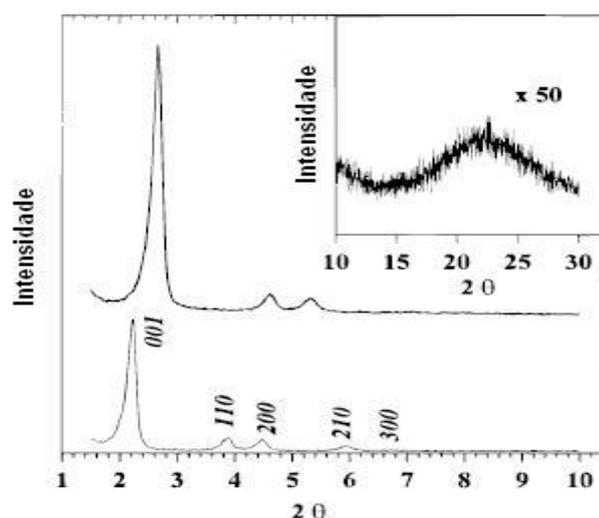


Figura II.12: Difratograma de raios X a baixos ângulos típico do SBA-15, com os índices de Miller para as reflexões. Figura adaptada de Raman *et al.*, 1996.

Amostras de SBA-15 com espaçamento $d(100)$ em intervalo de 7,45 a 11,8 nm e tamanho de poros entre 4,6 e 10,0 nm foram sintetizadas usando copolímeros tribloco PEO-PPO-PEO com diferentes razões das porções óxido de etileno (EO) e óxido de propileno (PO). A razão EO/PO dos copolímeros tem um grande efeito na formação da mesofase da sílica. O uso de copolímeros tribloco com razões pequenas ($< 0,07$), tais como $EO_5PO_{70}EO_5$, favorece a formação de sílica mesoestruturada lamelar, por exemplo, com um espaçamento

d(100) de 11,6 nm. Maiores razões de EO/PO (> 1,5), tais como EO₁₀₆PO₇₀EO₁₀₆, EO₁₀₀PO₃₉EO₁₀₀, ou EO₈₀PO₃₀EO₈₀ tendem a favorecer a formação da estrutura da sílica mesoporosa cúbica (Zhao *et al.*, 1998b). Além da razão EO/PO, sua concentração no meio reacional também influencia a formação da mesofase: por exemplo, o uso de Pluronic L121 (EO₅PO₇₀EO₅) a baixas concentrações (0,5 a 1 % p/p), na ausência de espécies co-solventes leva ao SBA-15 hexagonal, enquanto que maiores concentrações (2 a 5 % p/p) leva à mesoestrutura lamelar. Sílica mesoporosa hexagonal pode também ser sintetizada usando arquiteturas reversas PPO-PEO-PPO, por exemplo, PO₁₉EO₃₃PO₁₉. A Tabela II.1 sumariza as propriedades físico-químicas e texturais de sílicas mesoporosas preparadas pelo uso de copolímeros tribloco polioxialquileno e tribloco reversos (ZHAO *et al.*, 1998a).

Tabela II.1: Propriedades físico-químicas da sílica mesoporosa (SBA) usando Copolímeros Tribloco Polioxialquilenos.

Copolímero em blocos	Fórmula	Mesofase	d(Å) ^a	Área superficial BET (m ² /g)	Tamanho de poros ^b (Å)	Volume de poros (cm ³ /g)	Espessura de parede ^c (Å)
Pluronic L121	EO ₅ PO ₇₀ EO ₅	Lamelar	116				
Pluronic L121	EO ₅ PO ₇₀ EO ₅	Hexagonal	188 (117)	630	100	1,4	35
Pluronic F127	EO ₁₀₆ PO ₇₀ EO ₁₀₆	Cúbico	124 (118)	740	54	0,45	
Pluronic F88	EO ₁₀₀ PO ₃₉ EO ₁₀₀	Cúbico	118 (101)	700	35	0,36	
Pluronic F68	EO ₈₀ PO ₃₀ EO ₈₀	Cúbico	91,6(88,9)				
Pluronic P123	EO ₂₀ PO ₇₀ EO ₂₀	Hexagonal	104 (95,7)	690	47	0,56	64
Pluronic P123	EO ₂₀ PO ₇₀ EO ₂₀	Hexagonal	105 (97,5)* ^d	780	60	0,8	53
Pluronic P123	EO ₂₀ PO ₇₀ EO ₂₀	Hexagonal	103 (99,5)* ^e	820	77	1,03	38
Pluronic P123	EO ₂₀ PO ₇₀ EO ₂₀	Hexagonal	108 (105)* ^f	920	85	1,23	36
Pluronic P123	EO ₂₀ PO ₇₀ EO ₂₀	Hexagonal	105 (104)* ^g	850	89	1,17	31
Pluronic P103	EO ₁₇ PO ₈₅ EO ₁₇	Hexagonal	97,5 (80,6)	770	46	0,70	47
Pluronic P65	EO ₂₀ PO ₃₀ EO ₂₀	Hexagonal	77,6 (77,6)	1000	51	1,26	39
Pluronic P85	EO ₂₆ PO ₃₉ EO ₂₆	Hexagonal	92,6 (88,2)	960	60	1,08	42
Pluronic L64	EO ₁₃ PO ₇₀ EO ₁₃	Hexagonal	80,6 (80,5)	950	59	1,19	34
Pluronic 25R4	PO ₁₉ EO ₃₃ PO ₁₉	Hexagonal	74,5 (71,1)	1040	48	1,15	34
Tetronic 908		Cúbico	101 (93,6)	1050	30	0,69	
Tetronic 901		Cúbico	73,9 (70,1)				
Tetronic 90R4		Cúbico	7,39 (68,5)	1020	45	0,91	

^a espaçamento d (100) ou valor d de reflexão característica dos produtos sintetizados; os valores entre parênteses correspondem ao valor d após calcinação a 500° C por 6 horas. ^b ramo de adsorção calculado da isoterma de N₂. ^c Tamanho de poros calculado por a₀ (a₀ = 2d(100)/3^{1/2}). * Reação a 35°C por 20 horas, então aquecimento: a 80° C por 24 horas; (e) a 80° C por 48 horas; (f) a 90° por 24 horas; (g) a 100° C por 24 horas.

II.4.2 Mecanismo de formação dos Mesoporosos

A Figura II.13 apresenta uma ilustração de estratégias de síntese usadas para construir esses materiais. Em todas essas estratégias, as propriedades estruturais, espaciais e químicas do agente texturizante, ou os “blocos reacionais”, necessitam ser completamente ajustadas para controlar as taxas da reação química, a natureza das interfaces, e o encapsulamento da fase inorgânica em crescimento. Uma adequada construção da interface organomineral é de máxima importância para obter uma fase texturizada bem definida. O controle temporal, espacial e químico dessas interfaces híbridas é uma importante tarefa no desenvolvimento de sistemas integrados orgânico-inorgânico cooperativamente organizados.

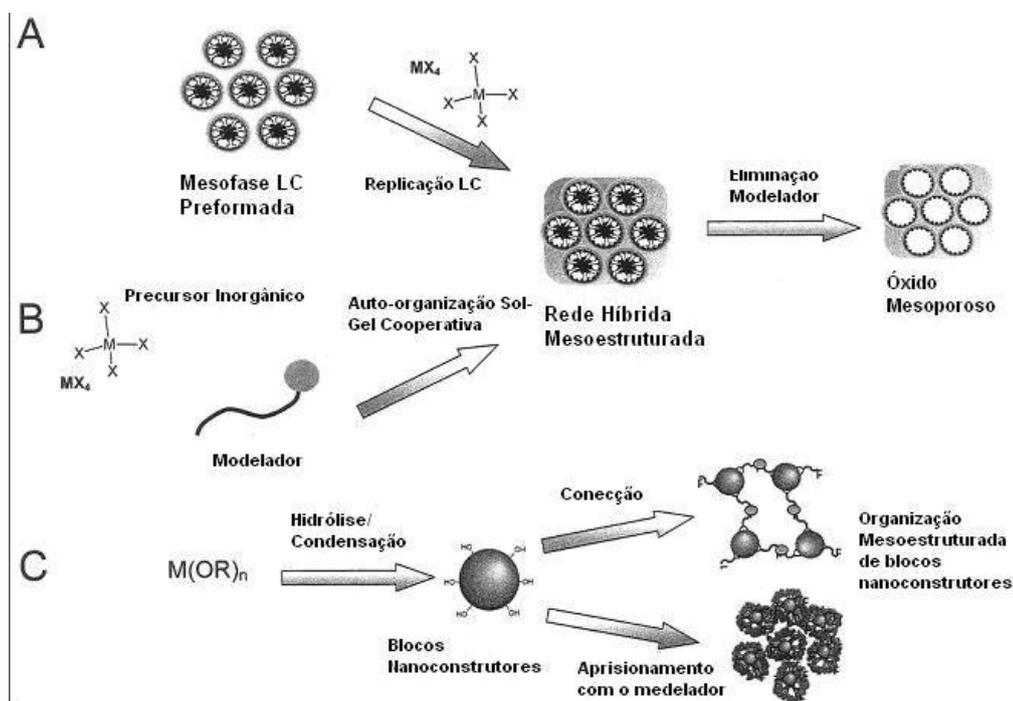


Figura II.13: Rotas sintéticas principais para materiais mesoestruturados. A mesoestrutura pode ser previamente formada (rota A) ou um processo cooperativo (rota B) pode acontecer. A rota C usa blocos nanoconstrutores pré-formados (NBB). Figura adaptada de Soler-Illia *et al.*, 2002.

Essas estratégias de síntese podem ser categorizadas seguindo duas aproximações principais:

(I) os modeladores molecular/supramolecular estão presentes no meio de síntese desde o início; o processo de auto-organização do modelador é seguido (ou sincronizado com) da formação da rede mineral, depositada ao redor do substrato auto-organizado. A replicação

inorgânica ocorre em interfaces acessíveis construídas por modeladores supramoleculares ou moleculares pré-organizados ou auto-organizados, que criam a mesoestrutura no material. Esses modeladores podem ser compostos orgânicos (moléculas de surfactante, copolímeros anfifílicos em bloco, dendrímeros etc) ou biomoléculas, formando organizações moleculares e/ou mesofases de cristal líquido. Eles podem também ser objetos pré-formados tendo tamanho macroscópico, micrométrico ou submicrométrico, colóides (látex, sílica), bactérias ou vírus. Redes de sílica mesoporosa uniformes também podem ser usadas como modeladores (nano ou microrevestimento) para encaixar qualquer outro componente ou mineral (rota A). Em muitos casos, uma auto-organização cooperativa pode ocorrer *in situ* entre o modelador e os precursores da rede mineral produzindo a arquitetura organizada (rota B).

(2) Em uma segunda aproximação, um componente inorgânico nanométrico é formado (por polimerização inorgânica ou reações de precipitação). A formação das nanopartículas pode ocorrer não somente em solução, mas também no interior das micelas, emulsões ou vesículas, levando a um material de forma complexa. O controle da dinâmica de precipitação desses blocos construtores nanométricos (NBB) é um ponto chave quando a síntese é feita nessas condições. Esses NBB podem ser subsequentemente organizados e ligados a conectores orgânicos ou a funções orgânicas pendidas na superfície da partícula (rota C). As estratégias de síntese e rotas usando NBB levando a redes híbridas ordenadas ou desordenadas têm sido recentemente revisadas (SANCHEZ *et al.*, 2001).

Todas essas estratégias baseadas na transcrição, organização sinérgica, e morfosínteses podem ser simultaneamente combinadas (síntese integrativa) para produzir um material hierárquico (MANN *et al.* 1997).

O aspecto chave na síntese de materiais mesoestruturados é conseguir uma segregação bem definida dos domínios orgânico (geralmente hidrofóbico) e inorgânico (hidrofílico) na escala nanométrica; aqui, a natureza dessa interface híbrida tem um papel fundamental. No caso de surfactantes iônicos, a formação do material mesoestruturado é governada principalmente por interações eletrostáticas. As cargas do surfactante (S) e espécies minerais (I) são opostas nas condições de síntese. Duas rotas principais são identificadas: S^+I^- e S^-I^+ . Outros dois caminhos de síntese, considerados como indiretos, também formam mesofases híbridas pela auto-organização das espécies inorgânicas e do surfactante com mesma carga. O caminho $S^+X^-I^+$ é conseguido sob condições ácidas, na presença de halogenetos ($X = Cl^-, Br^-$); a rota $S^-M^+I^-$ é característica do meio básico, na presença de cátions alcalinos ($M = Na^+, K^+$). Outra rota de síntese depende de surfactantes não-iônicos, em que as principais interações entre o modelador e a espécie inorgânica são do tipo ligações de hidrogênio ou dipolares,

chamada de rota neutra: S^{0I^0} , N^{0I^0} e N^{0FI^+} ($N^0 = S^0 =$ neutro). As diferentes interfaces híbridas orgânico-inorgânico são esquematizadas na Figura II.14:

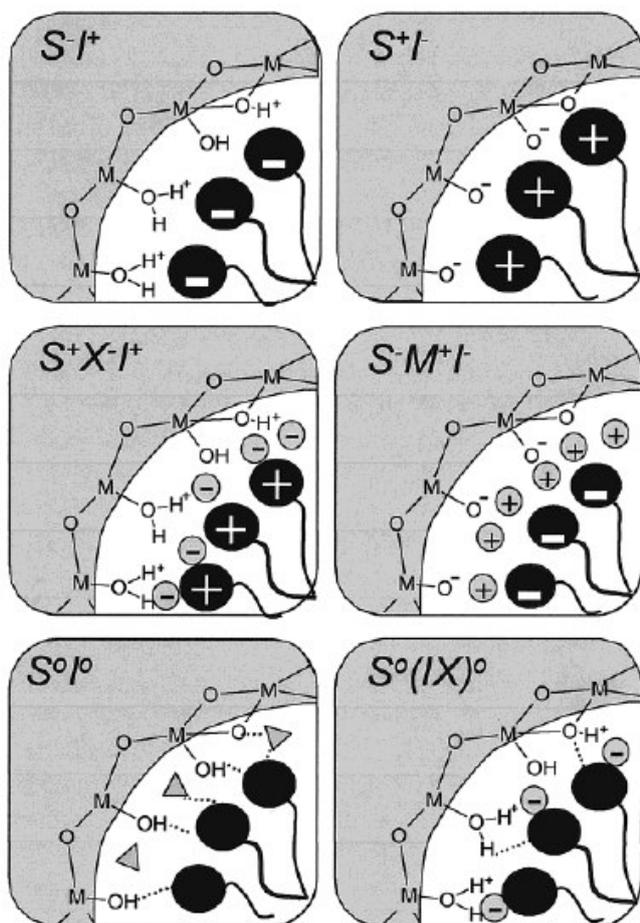


Figura II.14: Representação esquemática dos diferentes tipos de interfaces surfactante-sílica. Moléculas do solvente são mostradas apenas no caminho S^{0I^0} (triângulos) e as linhas pontilhadas representam interações de ligação de hidrogênio. Figura adaptada de Soler-Illia *et al.*, 2002.

Zhao e colaboradores (1998b) fizeram um estudo específico sobre o mecanismo de formação do mesoporoso formado a partir de um surfactante neutro. Bagshaw *et al.* (1995) usaram surfactantes não iônicos para sintetizar sílica mesoporosa tipo vermicular e alumina sob condições de pH neutro e propuseram um mecanismo S^{0I^0} envolvendo interações de ligação de hidrogênio entre as espécies de surfactante e grupos silixando. No trabalho de Zhao *et al.* (1998b), vários parâmetros de síntese foram analisados. A sílica mesoporosa foi sintetizada em meio ácido (pH \ll 1) pelo uso de ácidos como HCl, HBr, HI, HNO₃, H₂SO₄ e até mesmo H₃PO₄ com diferentes surfactantes neutros. Ácido acético é demasiado fraco (pH > 2,8). Foi experimentado o uso de bases tais como NaOH, (CH₃)₄NOH, (CH₃CH₂O)₃N e

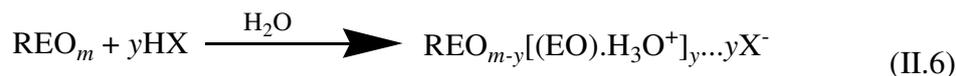
(CH₃)₃N como catalisadores, mas elas falharam em produzir materiais ordenados com mesoporosidade, obtendo apenas sílica-gel. Em uma concentração do ácido variando de pH 2 a 6, nenhuma precipitação da sílica foi observada. Em uma solução neutra (pH ~ 7), sílica mesoporosa desordenada com uma banda larga no difratograma de raios X foi obtida após a calcinação, em acordo com observações de Bagshaw e colaboradores (1995).

Para examinar as variáveis de síntese importantes para a formação da sílica mesoporosa em condições ácidas, foi medido o tempo requerido para a precipitação da mesofase da sílica, como uma função de diferentes ânions ácidos e concentrações de H⁺. O tempo relativo necessário para a precipitação ocorrer depende do ânion ácido e segue a seguinte seqüência (do menor para o maior): HBr ~ HCl < HI < HNO₃ < H₂SO₄ << H₃PO₄. O raio ou carga do ânion e a força do ácido tem um grande efeito nas taxas de reação. O tempo necessário para a precipitação da sílica decresce com o aumento da concentração de HCl. Quando a concentração ácida é constante, o tempo requerido para a precipitação da mesofase de sílica decresce com o aumento da concentração de Cl⁻ (produzido pela adição extra de NaCl no meio reacional), sugerindo que o ânion ácido, Cl⁻, está envolvido na organização da mesofase orgânica e inorgânica. Foi também observado que quando C₁₂EO₄ é usado como uma espécie de surfactante, depois de 3 horas de reação à temperatura ambiente, uma sílica mesoestruturada lamelar inicialmente se forma com d(100) de 4,99 nm e d(200) de 2,49 nm. Entretanto, depois de um tempo de reação de 20 horas, forma-se o SBA-14, cúbico, sugerindo que sob essas condições, mesoestruturados intermediários podem ser transformados em diferentes mesofases quando a extensão de polimerização da sílica aumenta (MONNIER *et al.*, 1993).

Com base nesses resultados, Zhao e colaboradores (1998b) postularam que a estruturação da sílica mesoporosa organizada por surfactantes óxidos de alquil-etileno não iônicos ou espécies copolímeros tribloco poli(óxido de alquilenos) em meio ácido ocorre através de um caminho (S⁰H⁺)(X⁻T⁺). Primeiro, as espécies alcóxissilano são hidrolisadas (Equação II.5).



em seguida, ocorre a oligomerização da sílica. O grupo EO do surfactante em meio fortemente ácido associa-se com íons hidrônio (Equação II.6).



onde R = alquil ou poli(oxipropileno) e $\text{X}^- = \text{Cl}^-, \text{Br}^-, \text{I}^-, \text{NO}_3^-, \text{H}_y\text{SO}_4^{-2+y}, \text{H}_y\text{PO}_4^{-3+y}$.

Eles propuseram que essas unidades EO associadas a cargas e a espécie de sílica catiônica são mantidas por uma combinação de interações de Wan der Waals, ligações de hidrogênio e interação eletrostática, em que $\text{REO}_{m-y}[(\text{EO})\cdot\text{H}_3\text{O}^+]_y \dots y\text{X}^- \dots \text{I}^+$ pode ser designada como $(\text{S}^0\text{H}^+)(\text{X}^-\text{I}^+)$. A expansão da esfera de coordenação ao redor do átomo de silício pelo ânion de coordenação (isto é, Cl^-) de forma $\text{X}^-\cdot\text{Si}-\text{OH}_2^+$ desempenha um papel importante.

Durante a hidrólise e condensação das espécies de sílica, mesofases intermediárias, como hexagonal, cúbica, ou mesoestruturas lamelares são algumas vezes observadas. Posterior condensação da espécie de sílica e organização do surfactante e espécies inorgânicas resultam na formação da mesofase surfactante-sílica de baixa energia, seguido pela solidificação da rede inorgânica.

Considerando todos esses aspectos, percebe-se que vários são os fatores que influenciam na síntese de uma estrutura ordenada e que, todavia, o mecanismo de formação das mesmas ainda precisa ser cuidadosamente estudado.

II.5 Magnetita

II.5.1 Estrutura da magnetita

A magnetita é o material magnético mais antigo do qual se tem referência. Existem relatos de utilização de materiais magnéticos naturais na região da Magnésia, Ásia Menor, há mais de 3500 anos. As pedras eram chamadas de *magnes lapis*, que significaria Pedra da Magnésia, hoje conhecida como magnetita (SINNECKER, 2000).

Magnetita se cristaliza em uma estrutura tipo espinélio inverso, AB_2O_4 , em que os íons O^{2-} formam um arranjo cúbico denso de face centrada, gerando dois tipos de interstícios, o primeiro, tetraédrico, (A), formado por quatro íons oxigênio e o segundo, octaédrico, [B], formado por seis íons oxigênio (Figura II.15) (VERWEY & HAAYMAN, 1939). Nos interstícios tetraédricos posicionam-se os íons de Fe^{3+} e nos interstícios octaédricos posicionam-se iguais números de íons Fe^{3+} e Fe^{2+} . Esta disposição resulta em 24 átomos de Fe

(16 íons Fe^{3+} e 8 íons Fe^{2+}), com fórmula mínima $\{(8\text{Fe}^{3+})_{\text{A}}[(8\text{Fe}^{2+})(8\text{Fe}^{3+})]_{\text{B}}\text{O}_{32}\}$, arranjados em uma célula unitária composta por 8 fórmulas mínimas.

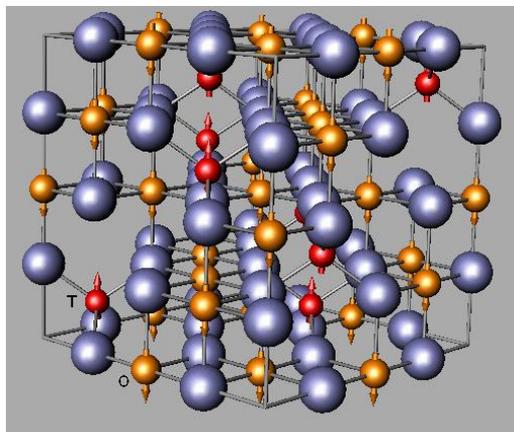


Figura II.15: Estrutura cristalográfica da magnetita. As setas apontam no sentido dos momentos magnéticos dos átomos de ferro, de simetrias de coordenação de Fe^{3+} tetraédrico (T) e Fe^{3+} e Fe^{2+} octaédricos (O), coordenados por átomos de oxigênio na estrutura ferrimagnética. Figura adaptada de Fabris & Coey, 2002.

O átomo de ferro possui estrutura eletrônica $1s^2 2s^2 2p^6 3s^2 3p^6 3d^6 4s^2$ ou $[\text{Ar}]3d^6 4s^2$, enquanto os íons Fe^{2+} , $[\text{Ar}]3d^6$ e Fe^{3+} , $[\text{Ar}]3d^5$. Estas configurações conferem ao íon Fe^{2+} 4 elétrons desemparelhados e ao íon Fe^{3+} 5 elétrons desemparelhados. A disposição dos íons Fe^{2+} e Fe^{3+} nos diferentes sítios cristalográficos (A) e [B] resulta em um arranjo de seus momentos magnéticos, cuja orientação é apresentada na Tabela II.2 (CALLISTER, 2002).

Tabela II.2: A distribuição de Momentos Magnéticos de Spin para os íons Fe^{2+} e Fe^{3+} em uma cela unitária de Fe_3O_4 ^a

Cátion	Sítio Octaédrico do retículo	Sítio Tetraédrico de retículo	Momento Magnético Líquido
Fe^{3+}	↓↓↓↓↓	↑↑↑↑↑	Cancelamento Completo
Fe^{2+}	↓↓↓↓↓	—	↓↓↓↓↓

^a cada seta representa a orientação do momento magnético para um dos cátions.

O arranjo dos momentos magnéticos dos átomos de ferro na estrutura espinélio inverso ocorre de maneira a formar subretículos com orientações dos momentos magnéticos diferentes. Assim, o subretículo Fe^{3+} (A) fica orientado antiparalelamente ao subretículo do Fe^{3+} [B]. Como os dois subretículos são iguais, e os respectivos momentos magnéticos se

cancelam, o momento magnético resultante é devido somente ao subretículo de Fe^{2+} [B], cujo valor é de cerca de 4 magnetos de Bohr (μ_B) por fórmula unitária (THAPA *et al.*, 2004).

Na Tabela II.3 são apresentadas algumas das propriedades e constantes mais importantes da magnetita (LUCANO, 2006).

Tabela II.3: Algumas propriedades físicas da magnetita.

Parâmetro de rede (a)	8,393 – 8,3963 Å
Magnetização de saturação (M_s)	471 emu/cm ³
Constantes de anisotropia magnetocristalina a 300K	$K_1 = -1,35 \times 10^5 \text{ erg/cm}^3$
	$K_2 = -0,44 \times 10^5 \text{ erg/cm}^3$
Temperatura de Curie (θ_c)	847 K

II.5.2 Transição de Verwey da Magnetita

A transição de Verwey (T_v) é uma transição cristalográfica a baixa temperatura, sofrida pela magnetita, em que a estrutura cristalina cúbica altera-se para monoclinica. Segundo Verwey (1939), a alta condutividade elétrica da magnetita acima da temperatura de transição é devida à rápida transferência de elétrons entre os íons Fe^{3+} e os íons Fe^{2+} presentes no sítio octaédrico e que, portanto, exibe uma desordem dinâmica desses íons. A transição à baixa temperatura estaria então associada à criação de um estado de valência discreto, acompanhado do ordenamento dos íons Fe^{2+} e Fe^{3+} , que, devido à diferença de tamanho, têm a célula unitária distorcida, passando de cúbica para monoclinica. Esta transição ocorre em temperaturas abaixo de 120 K, sendo muito sensível ao tamanho de partículas, oxidação e substituição dos íons ferro presentes por outros cátions (GREENWOOD & GIBB, 1971).

II.5.3 Magnetita como um Biomaterial

Nanopartículas magnéticas oferecem atrativas propriedades para serem aplicadas em biotecnologia (PANKHURST, *et al.*, 2003, TARTAJ *et al.*, 2003, BERRY & CURTIS, 2003). Primeiro, elas têm tamanhos que as colocam com dimensões comparáveis à de um vírus (20-500 nm), uma proteína (5-50 nm) ou um gene (2 nm de largura e 10-100 nm de extensão). Segundo, sendo magnéticas, as nanopartículas obedecem à lei de Coulomb e podem ser manipuladas por um gradiente de campo magnético externo. Terceiro, elas podem apresentar

uma grande área superficial que pode ser modificada para ligar-se a agentes biológicos. As aplicações dessas nanopartículas em biotecnologia impõem requerimentos estritos nas propriedades farmacológicas, físicas e químicas das partículas, incluindo composição química, uniformidade granulométrica, estrutura cristalina, comportamento magnético, estrutura da superfície, propriedades de adsorção, solubilidade e baixa toxicidade. Por exemplo, para que a marcação magnética de uma droga seja segura e efetiva (com uma quantidade mínima de partículas magnéticas, um máximo da droga deveria ser facilmente administrada e transportada para um sítio específico), os seguintes parâmetros de nanomagnetos são críticos: (a) tamanho de partícula (menores o quanto possível para facilitar a difusão tissular e ter longo tempo de sedimentação e alta área efetiva de superfície); (b) características de superfície (fácil encapsulamento das nanopartículas magnéticas as protegem de degradação e confere biocompatibilidade) e (c) boa resposta magnética (possibilidade de diminuir a concentração de nanomagnetos no sangue e, desta forma, diminuir os efeitos locais associados) (TARTAJ *et al.*, 2005).

Vários estudos vêm sendo feitos sobre modificação da superfície de nanopartículas de magnetita, com objetivo de protegê-las da degradação influenciada pelo ambiente externo, prevenir contra a agregação (LIU *et al.*, 2004a), melhorar a habilidade das nanopartículas em marcar células (ZHANG & ZHANG, 2005, KOHLER *et al.*, 2004), promover a separação celular, aumentar o contraste em imagens por ressonância magnética, tratar de tumores através da hipertermia, imobilizar proteínas através do revestimento das nanopartículas com sílica e posterior funcionalização da superfície com grupos amino-silano (LIU *et al.*, 2004b), e liberar drogas em um local específico (GUPTA & WELLS, 2004).

Em 1973, Robinson e colaboradores usaram separação magnética pela primeira vez no contexto biotecnológico. Em seu trabalho, óxidos de ferro magnéticos revestidos com sílica e posteriormente, revestidos com celulose foram usados para imobilizar duas enzimas: α -quimotripsina e β -galactosina para aplicações em bioreatores. Desde então, a separação magnética se tornou uma ferramenta cada vez mais comum para separação de moléculas e células (BRUCE *et al.*, 2004).

Várias partículas magnéticas estão sendo desenvolvidas para o uso como carregadores magnéticos. Zhang *et al.* (2006) sintetizaram compósitos de microesferas de sílica com magnetita e os testaram como adsorventes para separação de DNA de células *Saccharomyces cerevisiae* e sementes de milho. Os resultados que obtiveram na extração do DNA mostraram que a integridade do mesmo foi mantida, e obtiveram rendimento e pureza satisfatórios. Bruce *et al.* (2004) sintetizaram nanocompósitos de sílica/magnetita para o mesmo fim de separação

de DNA e observaram que em comparação com compósito de sílica/magnetita comercial, foram 10% mais eficientes na adsorção e eluição de DNA. Conseguiram, também, constatar que é possível produzir nanocompósito sílica/magnetita de baixo custo e em escala relativamente alta (maior que 20 g), sendo seu produto tão bom quanto os comercialmente disponíveis.

Materiais mesoporosos também estão sendo usados para produzir compósitos magnéticos para uso em separações magnéticas. Sen e colaboradores (2006) sintetizaram nanocompósitos magnetita/sílica mesoporosa e concluíram que esses compósitos podem ser eficientemente aplicados como bioseparadores pela sua habilidade de ligar-se e eluir DNA e extrair RNA de células de bactérias.

As imagens por ressonância magnética, IRM, oferecem a vantagem de alta resolução espacial entre tecidos com diferentes contrastes. Para facilitar o processo de distinção entre os tecidos, se fez necessário o desenvolvimento de agentes que aumentam o contraste entre eles, facilitando o diagnóstico. Lee *et al.* (2006) reportaram a fabricação e caracterização de nanopartículas de magnetita revestidas em matriz polimérica como nanosondas para agentes de contraste em ressonância magnética, e concluíram que esse compósito tem potencial para detectar tumores *in vivo*. Lutz e colaboradores (2006) estudaram nanopartículas de magnetita superparamagnéticas revestidas com um copolímero biocompatível, solúvel em água, produzindo um ferrofluido que exibiu estabilidade coloidal em meio fisiológico, sendo estudado *in vivo* por IRM. Fizeram uma injeção intravenosa em ratos que não mostrou nenhum sinal detectável no fígado nas primeiras 2 horas. A acumulação máxima foi depois de 6 horas, sugerindo uma prolongada circulação das nanopartículas no sistema circulatório quando comparado com agentes de contraste convencionais.

A terapia de hipertermia anticâncer, utilizando calor induzido em partículas magnéticas por um campo magnético alternado, é conhecida há mais de quatro décadas (OKAWA *et al.*, 2006). Hergt e colaboradores (1998) estudaram os limites físicos em hipertermia para diferentes tipos de magnetita. Eles estudaram as propriedades estruturais e magnéticas de partículas finas de magnetita comercial de diferentes tamanhos e estrutura, embebidas em géis orgânicos. Fizeram experimentos de aquecimento em campo magnético de alta frequência e concluíram que o aquecimento depende fortemente das propriedades magnéticas, as quais, por sua vez, dependem do tamanho de partículas e da microestrutura.

Em 2002, Rosensweig desenvolveu relações analíticas e computacionais para estudar a força de dissipação em fluidos magnéticos sujeitos a um campo magnético alternado. Ele utilizou uma coleção de princípios bem conhecidos na ciência de fluidos magnéticos para

formular e computar a taxa de aquecimento de várias amostras de sólidos magnéticos, como magnetita, levando em consideração a dispersão das partículas, a viscosidade do carregador na taxa de aquecimento, calculando o tamanho ótimo para o máximo de aquecimento, e mostrou que as principais diferenças entre a performance dos ferrofluidos estão nas constantes anisotrópicas e na magnetização de domínios, além do tamanho dos grãos.

Kawashita e colaboradores (2005) estudaram a capacidade de vitrocerâmicas de formar microesferas de 20 a 30 μm de diâmetro de Fe_3O_4 com capacidade de produzir calor, para uso em hipertermia no tratamento de câncer, principalmente localizados em partes profundas do corpo. As microesferas foram preparadas por duas rotas de síntese, apresentando tamanho das partículas de magnetita de 1 μm , com capacidade para geração de 10 W/g a 300 Oe e 100 kHz e magnetita de 50 nm, com geração de 41 W/g nas mesmas condições. O tamanho das partículas de magnetita é crucial nas suas propriedades de geração de calor. Okawa e colaboradores (2006) estudaram nanopartículas de vários tamanhos, 7 nm, 18 nm, 40 nm e 80 nm, com o mesmo objetivo de Kawashita, ou seja, estudar a capacidade de geração de calor em função do tamanho das partículas. Mas, no lugar de usar 300 kHz, que é a frequência usual para partículas de 10 a 15 nm de diâmetro, estudaram a geração de calor a 120 kHz e 120 Oe, em um experimento que as partículas estavam embebidas em um gel de Agar. Nessas condições, as nanopartículas de 18 nm induziram um máximo de calor, 43° C (temperatura em que as células são mortas) por 8 minutos, obtendo um aumento de temperatura de $\Delta T \sim 10^\circ \text{C}$, enquanto que as demais partículas apresentaram um $\Delta T \sim 2 - 3^\circ \text{C}$.

Um estudo interessante realizado por Sinha e colaboradores (2005) foi a síntese auto organizada de partículas superparamagnéticas de magnetita em uma matriz protéica de albumina bovina induzida por um campo magnético de 0,13 T. O efeito do campo na síntese biomimética foi a redução no tamanho de partículas (20 nm) e uma estruturação direcionada das mesmas em um padrão regular no filme protéico.

Arruebo e colaboradores (2006) estudaram a liberação sustentada de doxorubicina a partir nanocompósitos zeólita-magnetita. Com o objetivo de desenvolver um veículo potencial de liberação de drogas, três critérios principais foram avaliados: tamanho do compósito compatível com os capilares humanos; propriedades magnéticas significantes, para que pudesse ser guiado pelo corpo através da ação de um campo magnético externo ou aceleração de liberação da droga através de aquecimento magnético e a capacidade de armazenamento de drogas e posterior liberação através de processos de adsorção/dessorção física.

II.5.4 Rota de Síntese da Magnetita

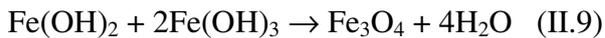
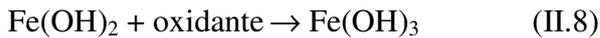
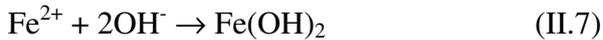
A maior dificuldade na síntese de partículas ultrafinas é o controle do tamanho de partículas na escala nanométrica. Essa dificuldade aumenta como um resultado da alta energia de superfície desses sistemas. A tensão interfacial age como uma força diretora para redução espontânea da área superficial pelo crescimento durante a etapa inicial de precipitação (nucleação e crescimento) e durante a agitação (amadurecimento de Ostwald) (SUGIMOTO, 1987a, citado TARTAJ *et al.*, 2005). Assim, a pesquisa para rotas sintéticas fáceis e flexíveis para produzir nanopartículas magnéticas com tamanho desejado e distribuição de tamanho aceitável sem agregação de partículas é de extrema importância para alcançar a potencialidade integral desses materiais quando aplicados em biomedicina. Métodos químicos vêm sendo amplamente usados para produzir materiais nanoestruturados devido à sua natureza direta e seu potencial para produzir grandes quantidades de produto final (TARTAJ *et al.*, 2005).

Nanopartículas de magnetita (Fe_3O_4) têm importância relevante por serem bastante utilizadas em pigmentos, ativadores, fluidos magnéticos e materiais de gravação magnética etc (MORAIS *et al.*, 2000). Por esta razão, os estudos, principalmente em sínteses, atraem muita atenção. Vários métodos de preparo de nanopartículas de magnetita foram desenvolvidos, incluindo co-precipitação (ZHU & WU, 1999 e KONISHI *et al.*, 2004), microemulsão (LIU & WANG, 2004), síntese eletroquímica (FRANGER *et al.*, 2004), pirólise (GUNKO *et al.*, 2001), síntese hidrotérmica (WU *et al.*, 2005 e KHOLLAM *et al.*, 2002). Mas a maioria deles apresenta problemas para a produção em massa. Por exemplo, elas envolvem dificuldades na prevenção de floculação e no controle da proporção de Fe^{2+} e Fe^{3+} no processo de co-precipitação, e na remoção de surfactantes no processo de microemulsão. As nanopartículas de magnetita preparadas pelas sínteses hidrotérmicas e de microemulsão são usualmente de figuras esféricas (ZHANG *et al.*, 2006).

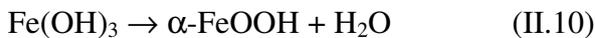
Recentemente, um novo método para preparo de nanopartículas de magnetita tem sido adotado (THAPA *et al.*, 2004). Depois da alcalinização do íon ferroso com solução alcalina para formar um líquido suspenso, empregando uma alta quantidade de um oxidante moderado, o hidróxido ferroso na suspensão líquida é parcialmente oxidado a hidróxido férrico, e então a magnetita começa a nuclear, crescer e precipitar. Esse método de preparo de magnetita é chamado de método de oxidação-precipitação. Foi verificado que este método permite facilmente controlar a proporção de Fe^{2+} e Fe^{3+} na amostra, e nanopartículas podem ser sintetizadas *in situ*, sem qualquer surfactante. A formação de Fe_3O_4 segue o mecanismo de nucleação-crescimento (KHOLLAM *et al.*, 2001a e KHOLLAM *et al.*, 2001b) quando a razão

molar de $\text{Fe(OH)}_2/\text{Fe(OH)}_3$ torna-se 1:2, que é o valor característico da estrutura da magnetita, e a nucleação das partículas de magnetita ocorre, e então o núcleo de magnetita começa a crescer.

Esse processo reacional pode ser escrito como segue (JIA & GAO, 2006):



Como a solubilidade de Fe(OH)_3 é muito menor que a de Fe(OH)_2 , o hidróxido férrico poderá precipitar primeiro se a oxidação de Fe^{2+} para Fe^{3+} for rápida. Em um estudo prévio, foi mostrado que a razão molar inicial dos reagentes de $\text{Fe}^{2+}/\text{Fe}^{3+}$ de 1:2 é uma etapa importante para obter magnetita pura. Se o processo de oxidação não for controlado, haverá excesso de Fe(OH)_3 e, assim, a formação de goethita ($\alpha\text{-FeOOH}$), como pode ser visto na equação (II.10) (JIA & GAO, 2006):



A taxa de nucleação parece ser responsável pela morfologia do produto (ZHANG *et al.*, 2006). Quando a taxa de reação, isto é, a taxa de consumo de Fe(OH)_3 é igual à taxa de oxidação de Fe(OH)_2 , as concentrações de Fe(OH)_2 , Fe(OH)_3 ao redor do núcleo de Fe_3O_4 são aproximadamente iguais e a taxa de crescimento de núcleos de Fe_3O_4 nas três direções são equivalentes, então as nanopartículas octaédricas são formadas Figura II.16 (ZHANG *et al.*, 2006).

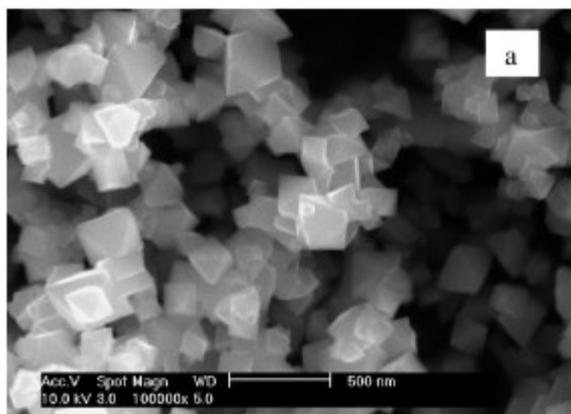


Figura II.16: Imagens de MEV de nanopartículas de magnetita. Figura adaptada de Zhang, 2006.

II.6 Liberação Controlada de Fármacos

O potencial benefício da terapia com fármacos não era conhecido até o final do século XVI, quando o físico suíço Philippus Paracelsus iniciou o uso de minerais como agentes terapêuticos. Vantagens significantes em tais terapias, entretanto, não ocorreram até metade do século XIX. Nesta época, os cientistas descobriram as bactérias e seu papel no processo das doenças, desenvolvendo muitos agentes terapêuticos e posteriormente, compreendendo as suas formas de ação no corpo humano. A “revolução das drogas” ocorreu no final do século XIX e início do século XX, quando diversos fármacos foram descobertos e utilizados no tratamento de vários estágios de doenças, na forma de pós ou líquidos, por administração oral ou aplicação externa. Contudo, ainda não havia conhecimento sobre a forma de dosagem, sistemas de liberação de drogas, níveis plasmáticos da droga, administração intravenosa ou sua importância na terapia (DASH & CUDWORTH II, 1998).

A idéia de liberação controlada de substâncias biologicamente ativas começou a ser utilizada na década de 50 com o advento dos materiais poliméricos. O uso de sistemas de liberação controlada de drogas com base em polímeros já é uma realidade. O principal exemplo está na liberação de esteróides contraceptivos, a saber: (i) implantes de reservatório subdérmicos compostos de polímeros não degradáveis que liberam a droga por 5 anos (por exemplo, a Norplant) tiveram sua utilização aprovada em 5 países; (ii) implantes subdérmicos ou microesferas injetáveis compostas de materiais degradáveis, tais como copolímero ácido lático-ácido glicólico, policaprolactonas ou colesterol (isto é, anticoncepcional); (iii) dispositivos intra-uterinos para liberação de esteróides, tais como Progestasert, um reservatório copolímero de acetato vinil-etileno, que contém um suprimento de 3 dias (38 mg) da quantidade de progesterona normalmente usada oralmente; e (iv) anéis vaginais, que são sistemas de reservatório de silicone usados por 3 a 6 meses. Outro exemplo é a utilização de Tetraciclina incorporada em um sistema de difusão controlada composto por um copolímero acetato vinil – etileno ou outras substâncias, que vem sendo usada no tratamento de doença periodontal. Diversos outros sistemas de liberação controlada vêm sendo estudados. Isso inclui liberação localizada de difosfonatos (quelantes de cálcio) para prevenir calcificação da válvula do coração, dopamina ou bromocriptina para potencial tratamento do mal de Parkinson, e betanecol para potencial tratamento da doença de Alzheimer (LANGER, 1990).

Além das matrizes poliméricas, outros sistemas de liberação controlada baseados em diferentes materiais têm sido intensamente estudados nos últimos anos, tais como biocerâmicas e compósitos. Alguns exemplos são: antibióticos, tais como gentamicina,

liberada a partir de cimentos de fosfato de cálcio (BARO, *et al.*, 2002) e de compósito hidroxiapatita/colágeno (MARTINS & GOISSIS, 2000), norfloxacin e ciprofloxacina, liberados a partir de compósito de hidroxiapatita/colágeno (MARTINS & GOISSIS, 2000), agentes antineoplásicos como cisplatina, liberada a partir de fosfato de cálcio (BARROUG *et al.*, 2004).

Atualmente, define-se como sistema de liberação controlada aquele no qual o agente ativo é liberado independentemente de fatores externos e com uma cinética bem estabelecida (BAKER, 1987 citado por OGAWA & PLEPIS, 2002).

A maior vantagem no desenvolvimento de sistemas que liberam drogas de uma maneira controlada pode ser apreciada pelo exame da Figura II.17, que ilustra duas situações de administração de um medicamento: a situação A, em que um determinado medicamento é liberado de forma controlada e a situação B, em que é liberado de forma convencional. Na situação B, após a ingestão ou injeção de formas de dosagem padrão, o nível sanguíneo da droga aumenta, vai até um máximo e então, decai exponencialmente quando a droga é excretada e/ou metabolizada, requerendo a administração da dose várias vezes ao dia. (DASH & CUDWORTH II, 1998 e LANGER, 1990). Já que tais drogas têm uma faixa terapêutica acima da qual é tóxica e abaixo da qual é ineficaz, as oscilações dos níveis da droga podem causar períodos alternantes de ineficiência e toxicidade (LANGER, 1990). Por essa razão, o desenvolvimento de dispositivos de liberação controlada que podem manter um nível desejado no plasma por um longo período sem alcançar um nível tóxico ou ir além de um nível efetivo mínimo é de grande interesse (situação A).

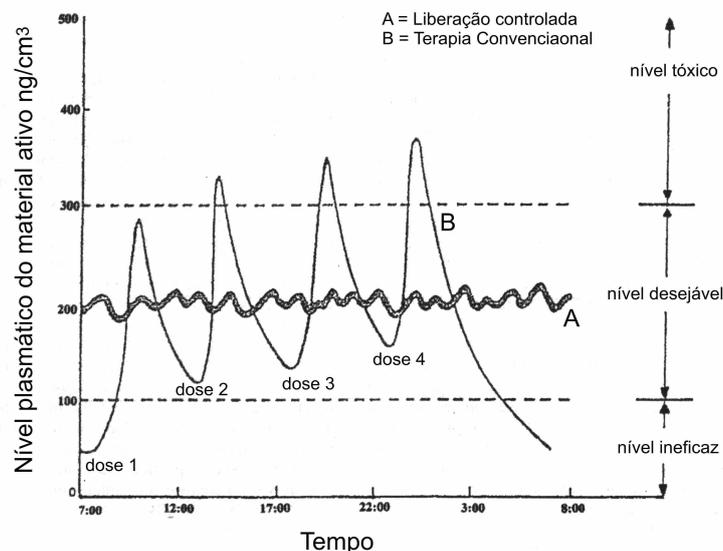


Figura II.17: Perfil de concentração plasmática da droga versus tempo de uma droga administrada oralmente, comparado com um sistema de liberação controlada. Figura adaptada de DASH & CUDWORTH II, 1998.

Outras vantagens potenciais de sistemas de liberação controlada incluem (i) liberação localizada de drogas em um compartimento particular do corpo, diminuindo, dessa forma, o nível sistêmico da droga; (ii) manutenção de níveis constantes de droga no organismo, implicando em uma eficiência maior na utilização do agente (ou seja, é necessário menor teor de droga para produzir o mesmo efeito que os sistemas convencionais); (iii) preservação dos medicamentos que são rapidamente destruídos pelo corpo (isso é particularmente importante para moléculas biologicamente sensíveis, tais como proteínas); (iv) menor frequência de administração do agente ativo, aumentando o conforto do paciente e a eficácia do tratamento (LANGER, 1990 e OGAWA & PLEPIS, 2002).

II.6.1 Mecanismos de Liberação

Existem três mecanismos primários pelos quais os agentes ativos podem ser liberados a partir de um dispositivo: (i) difusão, (ii) reação química ou (iii) ativação por solvente (Figura II.18).

A difusão controlada pode ocorrer a partir de um reservatório (Figura II.18A), em que o fármaco fica envolto por um filme polimérico ou pela distribuição uniforme do fármaco em uma matriz, difunde-se através de um gradiente de concentração (Figura II.18B). O controle químico é feito pela degradação da matriz (Figura II.18C) ou clivagem química do fármaco ligado a uma matriz (Figura II.18D). A ativação por solvente se dá por inchaço da matriz (Figura II.18E) ou efeito osmótico (Figura II.18F). A temperatura pode influir, promovendo a expansão ou contração da matriz, liberando o fármaco (Figura II.18G).

Alguns sistemas podem ser ativados externamente para liberar mais droga quando necessário, usando forças, tais como o magnetismo. Em um caso particular, nanopartículas magnéticas estão uniformemente dispersas em uma matriz (Figura II.18H). Quando a matriz entra em contato com o sistema biológico, ocorre a difusão normal da droga devido ao gradiente de concentração. Entretanto, sob a exposição de um campo magnético externo oscilante, maior quantidade pode ser rapidamente liberada (DASH & CUDWORTH II, 1998.).

Em uma situação diferente, um campo magnético externo causa a compressão de gotas magnéticas embebidas em uma matriz, forçando mais droga a sair da matriz (Figura II.19) (LIU *et al.*, 2006).

A maior vantagem desse tipo de liberação é a possibilidade de manipular a cinética de liberação da droga usando um estímulo externo.

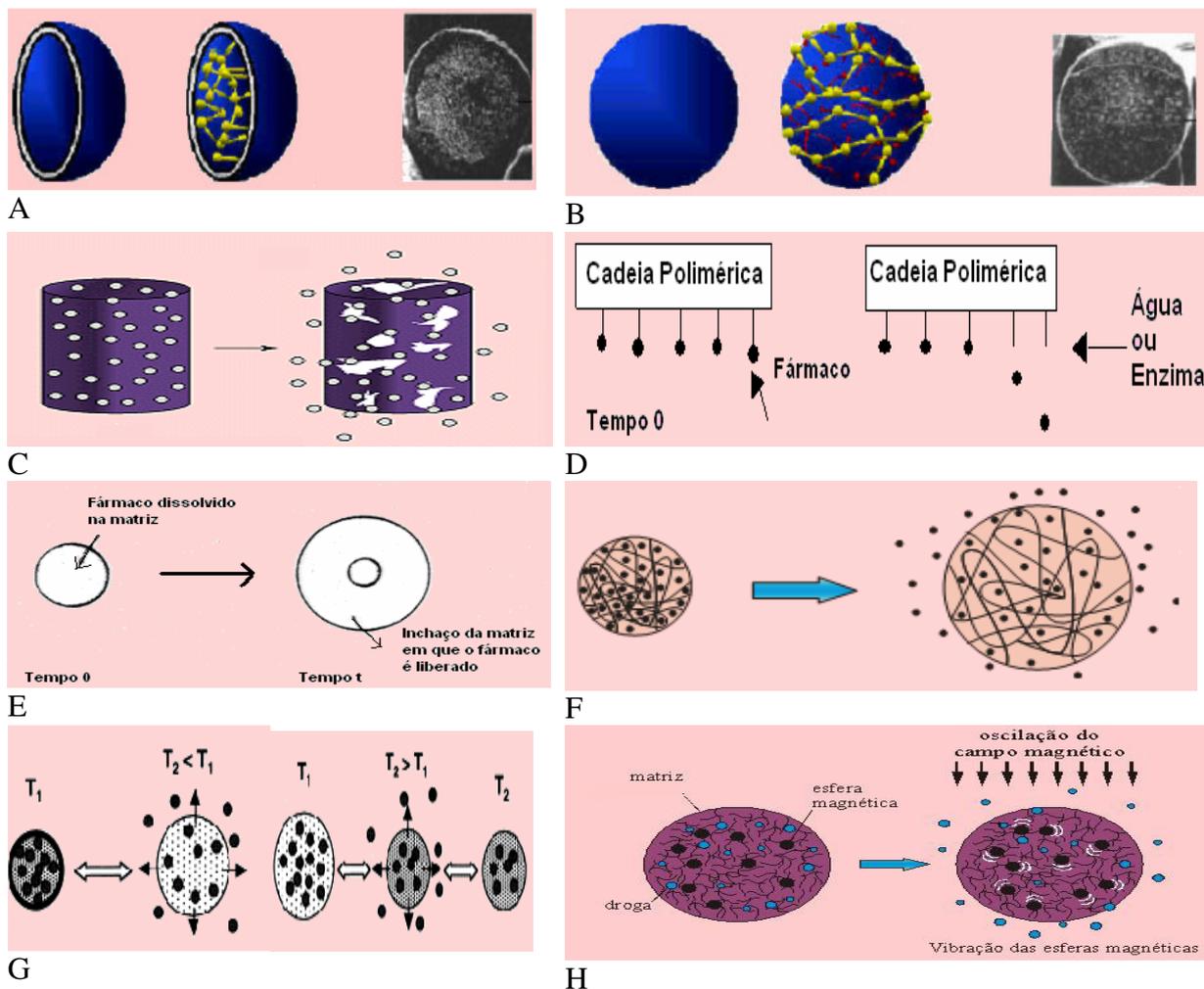


Figura II.18: Representação dos mecanismos gerais que controlam a liberação de um fármaco a partir de uma matriz. Figura adaptada de Langer, 1990; Dash & Cudworth II, 1998.

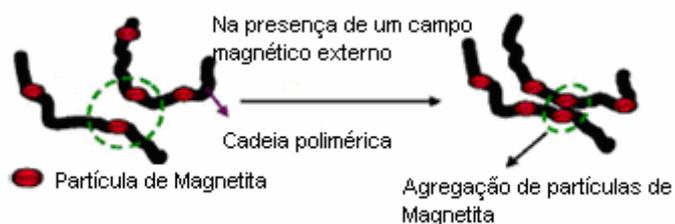


Figura II.19: Mecanismo da configuração “fechada” de ferrogéis devido à agregação de nanopartículas de magnetita sob ação de um campo magnético, provocando a diminuição da porosidade dos ferrogéis. Figura adaptada de Liu *et al.*, 2006.

A combinação dos mecanismos acima é possível. Taxas de liberação de sistemas poliméricos podem ser controladas pela natureza do material (por exemplo, cristalinidade ou estrutura de poros para sistemas de difusão controlada; a labilidade de ligações ou a

hidrofobicidade de monômeros para sistemas controlados quimicamente) e o design do sistema (por exemplo, espessura e forma). A vantagem de sistemas com mecanismos de liberação diferentes é que cada qual pode alcançar diferentes objetivos. Por exemplo, sistemas tipo reservatório são hábeis para produzir taxas de liberação quase constantes, enquanto que sistemas matriciais são menos dispendiosos para manufatura. Sistemas controlados quimicamente geralmente resultam na eliminação da matriz, enquanto sistemas ativados por solvente têm taxas de liberação independentes do pH.

II.6.2 *Materiais mesoporos e a liberação controlada de drogas*

A porosidade das matrizes convencionais é altamente heterogênea, devido à composição química complexa, o que apresenta como grande desvantagem a dificuldade de garantir distribuição homogênea da droga através da matriz, afetando assim a taxa de liberação. Portanto, a necessidade de suprir essa desvantagem tem conduzido a melhoras nesse campo através da utilização de materiais mesoporosos, quimicamente homogêneos, que possuem porosidade bem definida (Figura II.20) (KORTESUO *et al.*, 1999).

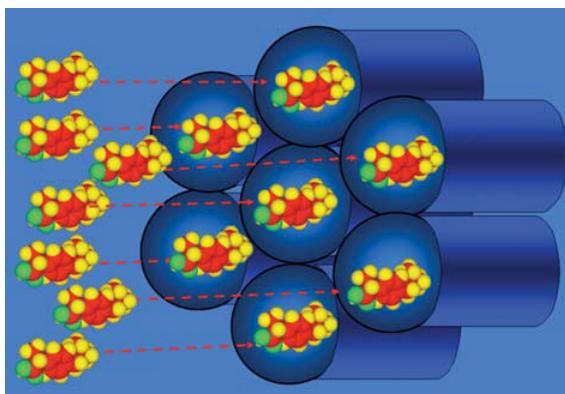


Figura II.20: Esquema representando a uniformidade do processo de incorporação de moléculas de ibuprofeno em uma matriz mesoporosa ordenada.

A família M41S poderia superar esses problemas, já que tais materiais contêm uma distribuição de mesoporos homogênea e são caracterizados por uma distribuição de tamanho de poros muito estreita. O tamanho e volume de poros desses materiais fazem com que eles sejam potenciais matrizes para incorporar e posteriormente liberar uma grande variedade de moléculas com atividade terapêutica (DOADRIO *et al.*, 2004). Além dos materiais dessa família, os materiais tipo SBA-15, que possuem um arranjo hexagonal de mesoporos de aproximadamente 6,0 nm de diâmetro, maior que os poros característicos da estrutura do

MCM-41, oferecem novas possibilidades para incorporar agentes biologicamente ativos na matriz hospedeira e controlar sua cinética de liberação da matriz (DOADRIO *et al.*, 2004). Alguns exemplos são: liberação de antibióticos como gentamicina (DOADRIO *et al.*, 2004), amoxicilina (VALLET-REGÍ *et al.*, 2004), beta-bloquadores, como atenolol (SOUSA & SOUSA, 2006).

Nos materiais mesoporosos ordenados, a dosagem e taxa de liberação podem ser controladas pela seleção de vários fatores, tais como estrutura e composição da matriz (DOADRIO *et al.*, 2004), tamanho de poros (HORCAJADA *et al.*, 2004 e HATA *et al.*, 1999), modificação da superfície dos poros por fotodimerização (MAL *et al.*, 2003) e interação química fármaco-matriz (MUNÓZ *et al.*, 2003). Dessa forma, a influência desses fatores tem sido objeto de intensas pesquisas em liberação controlada de drogas.

II.6.3 Nanocompósito SBA-15/nanopartículas magnéticas e a liberação controlada de drogas

Materiais mesoporosos ordenados tipo SBA estão atraindo muita atenção. Existe um rápido crescimento do número de estudos devotados ao SBA-15, que focam (i) o estudo dos parâmetros de síntese (ZHAO *et al.*, 1998b), (ii) determinação da estrutura tridimensional de poros, (iii) caracterização da superfície e propriedade dos poros, (iv) avaliação e melhoramento da estabilidade mecânica e hidrotérmica (ZHANG *et al.*, 2005), (v) síntese e aplicações catalíticas do SBA-15 (MARTINS & CARDOSO, 2006, TIMOFEEVA *et al.*, 2007), (vi) modificação de superfície (REDDY *et al.*, 2007, MBARAKA & SHANKS, 2006), (vii) preparação de compósitos polímero-sílica (OSTAPENKO *et al.*, 2006), (viii) nanocompósitos magnéticos (JUNG *et al.*, 2004) e (ix) liberação controlada de drogas (DOADRIO *et al.*, 2004; VALLET-REGÍ *et al.*, 2004; SOUSA & SOUSA, 2006).

Prévios trabalhos na síntese de nanocompósito de sílica/magnetita revelaram que o tamanho das nanopartículas pode ser controlado pela mudança de algumas condições de síntese. Alguns estudos (MA *et al.*, 2006 e DENG *et al.*, 2005) mostraram que nanocompósitos sílica-magnetita foram preparados pelo processo sol-gel a partir da hidrólise de tetraetóxisilano (TEOS), para revestir as nanopartículas de magnetita com a sílica. Os resultados mostraram que esse método produziu nanopartículas de sílica magnética com um tamanho médio de cerca de 50 a 190 nm, que apresentaram boa dispersão, sem agregação. Mais recentemente, nanopartículas de magnetita foram incorporadas nos mesoporos da sílica hexagonal tipo MCM, pelo uso de precursores das nanopartículas que foram covalentemente ancoradas pela sílica através de funcionalizantes apropriados (Alvaro *et al.*, 2006). Entretanto,

os sistemas envolvidos nessas situações apresentam duas limitações principais: (i) primeiro, considerando os surfactantes iônicos, eles apresentam espessura típica de parede de poros de cerca de 1 nm (BECK et al., 1992) e conseqüentemente, uma pequena estabilidade (ZHAO et al., 1998a), (ii) e também, a funcionalização da superfície leva ao decréscimo do tamanho de poros e da área superficial, e esse fato poderia afetar a aplicabilidade desses materiais em sistemas de liberação de drogas.

Compósitos de sílica mesoporosa SBA-15/nanopartículas de magnetita são biomateriais em potencial devido a seus componentes individuais possuírem características essenciais a um biomaterial. Magnetita é um material biocompatível (SCHWERTMANN & CORNELL, 1991, citado por GUPTA & GUPTA, 2005), bem como a sílica mesoporosa é um material de baixo custo, atóxica, biodegradável (ZHAO et al., 1998b), e também biocompatível (KLEIN et al., 1995). Além disso, o surfactante copolímero em bloco utilizado para a síntese fornece um material com espessura de parede de poros de cerca de 5 nm, apresentando, assim melhor estabilidade em relação aos mesoporosos tipo MCM.

Nanopartículas magnéticas que apresentam alta magnetização de saturação e alta susceptibilidade magnética são de grande interesse para aplicações médicas. Nanopartículas de magnetita apresentam forte caráter ferrimagnético e são menos sensíveis à oxidação do que nanopartículas de metais de transição magnéticos, como cobalto, ferro e níquel. Esses metais de transição oferecem alta magnetização, mas são sensíveis à oxidação. Isso resulta em prejuízo da resposta magnética devido à formação de óxidos antiferromagnéticos. A superfície das nanopartículas pode influenciar na durabilidade do material em ambientes biológicos e também em sua biocompatibilidade. Frequentemente, a oxidação dos metais de transição resulta em uma barreira, especialmente em ambientes biomédicos, ricos em oxigênio. Portanto, há a necessidade de se evitar a agregação dessas partículas e de mantê-las estáveis contra a oxidação para garantir que elas apresentarão alta magnetização durante sua aplicação (HARRIS *et al.*, 2003).

Para aplicações *in vivo*, torna-se necessário o uso de revestimentos bem definidos para envolver as nanopartículas e prevenir qualquer agregação. Métodos para prevenir a aglomeração incluem o uso de estabilizadores. Dispersões aquosas foram relatadas usando estabilizadores eletrostáticos (BACRI *et al.*, 1990), surfactantes bicamadas (KHALAFALLA & REIMERS, 1980), polímeros como estabilizadores estéricos (PARDOE *et al.*, 2001) e modeladores poliméricos (UNDERHILL & LIU, 2000).

A estrutura do SBA-15, que consiste de nanotubos de sílica unidimensionais, com tamanho de poros de cerca de 6 nm e com um arranjo periódico perfeito dos nanotubos,

possibilita o uso de SBA-15 como nanoreator (HAN *et al.*, 2006), proporcionando um efetivo caminho para controlar a uniformidade de tamanho das partículas e prevenir sua aglomeração. Essa arquitetura particular de poros do SBA-15, que possibilita o uso desses materiais para encapsular uma variedade de compostos na matriz da sílica, resulta em um material promissor para dispositivos magnéticos de liberação de drogas.

Liberação magnética de drogas tem se mostrado um campo ativo de estudo nas últimas duas décadas. Proposto nos anos 70 por Widder e colaboradores (WIDDER *et al.*, 1978 citado por RUDGE *et al.*, 2000), o conceito de marcação magnética consiste em injetar um material magneticamente susceptível revestido com uma matriz carregadora de droga e então usar um magneto colocado externamente para guiar a matriz (juntamente com o fármaco) para um sítio específico. A marcação é efetiva quando um magneto tem força e foco suficientes para reter as partículas em um local de fluxo, tal como o encontrado no interior da vasculatura de um tumor. Uma partícula ideal deveria extravasar para o tecido e ser fisicamente retida. Alguns estudos usam núcleos magnéticos para liberação de drogas em tumores de cérebro, tumores tópicos, em lipossomos no pulmão e no tratamento de AIDS. Somente algumas dessas técnicas procederam em triagens clínicas, mas sem resultado significativo. Esses são produtos baseados em magnetita aprovados para uso em seres humanos como agente de contraste em imagem de ressonância magnética (Combidex e Ferridex). Não são marcados magneticamente. Apesar de promissora, a marcação magnética apresenta problemas com aplicação em seres humanos. Esses problemas podem ser identificados como (1) pobre marcação no sítio desejado quando o local é profundo (> 2 cm), (2) baixa retenção dos carregadores magnéticos quando o magneto é removido e (3) fraca ligação e liberação característica do fármaco dos carregadores (RUDGE *et al.*, 2000).

II.6.4 Agentes antitumorais

O câncer é uma das doenças que mais causam temor na sociedade, por ter se tornado um estigma de mortalidade e dor. Na verdade, a palavra câncer de origem latina (*cancer*) significando “caranguejo” deve ter sido empregada em analogia ao modo de crescimento infiltrante, que pode ser comparado às pernas do crustáceo, que as introduz na areia ou lama para se fixar e dificultar sua remoção (ALMEIDA *et al.*, 2005). Atualmente, a definição científica de câncer refere-se ao termo neoplasia, especificamente aos tumores malignos, como sendo uma doença caracterizada pelo crescimento descontrolado de células transformadas. Existem quase 200 tipos que correspondem aos vários sistemas de células do

corpo, os quais se diferenciam pela capacidade de invadirem tecidos e órgãos vizinhos ou distantes (ALMEIDA *et al.*, 2005).

Existem três tipos principais de tratamento para o câncer: cirurgia, radioterapia e quimioterapia. O objetivo primário da quimioterapia é destruir as células neoplásicas, preservando as normais. Entretanto, a maioria dos agentes quimioterápicos atua de forma não-específica, lesando tanto células malignas quanto normais, particularmente as células de rápido crescimento, como as gastrointestinais, capilares e as do sistema imunológico. Isto explica a maior parte dos efeitos colaterais da quimioterapia: náuseas, perda de cabelo e susceptibilidade maior a infecções.

II.6.4.1 Complexos de coordenação de platina

Os antineoplásicos formados por compostos de coordenação com platina, como a cisplatina, *cis*-[Pt(NH₃)₂Cl₂], (cis-DDP, comercialmente Platinil®, ou Platinol®) (Figura II.21) e carboplatina [Pt(NH₃)₂(cbdca)], (*cbdca* = 1,1'-ciclobutanodicarboxilato) (CBDCA, Paraplatin®) (Figura II.22), alquilam o DNA. O mecanismo de ação está relacionado com a inibição seletiva da síntese do DNA (MACHADO, 2000). As propriedades citotóxicas destes compostos, assim como de numerosos análogos, têm sido atribuídas à sua habilidade de formar ligações cruzadas do tipo interfilamentares como também intrafilamentares (HAHN & WEINBERG, 2002). Mais recentemente, tem-se dado particular ênfase à capacidade da cisplatina em provocar mutações no DNA (BROUWER *et al.*, 1981 citado por ALMEIDA *et al.*, 2005) e alterar a ligação DNA-proteína. Os complexos de platina parecem ter efeito sinérgico com outros agentes antitumorais.

Cisplatina

Apesar de ter sido descrita há mais de 150 anos, só nos últimos 30 anos é que a *cisplatina* tem sido reconhecida como um potente agente antitumoral. O principal sítio de ligação é o N7 da guanosina, embora também ocorra interação covalente com a adenosina e citosina (MACHADO, 2000 e HAHN & WEINBERG, 2002). Ressalta-se que a cisplatina exerce acentuada atividade antitumoral nos cânceres genitourinários, particularmente o testicular, ovariano e vesical; também é usada no tratamento de carcinomas escamosos, como de cabeça e pescoço, esôfago e cérvix, carcinoma de bexiga, tireóides, endométrio, estômago

ou pâncreas, de pulmão de pequenas e não-pequenas células, sarcomas, tumores trofoblásticos e coriocarcinoma.

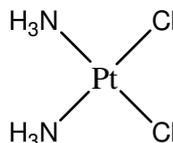


Figura II.21: Estrutura da cisplatina.

Carboplatina

Análogo da cisplatina apresenta em sua molécula o grupo dicarboxilato, que é mais estável. A sua ligação com as proteínas plasmáticas é menos irreversível que a da cisplatina e sua excreção também é mais rápida (MACHADO, 2000). É uma alternativa útil para a cisplatina, uma vez que apresenta menor toxidez gastrointestinal e renal, porém com toxidez mielossupressiva. Seu espectro de ação é semelhante ao da cisplatina, excetuando-se talvez os sarcomas e os tumores trofoblásticos, para os quais parece ser menos eficaz (MACHADO, 2000). Mais recentemente, tem-se desenvolvido complexos diméricos análogos à cisplatina, mas, apesar de muito promissores, ainda estão em fase inicial de investigação (FARRELL *et al.*, 1995).

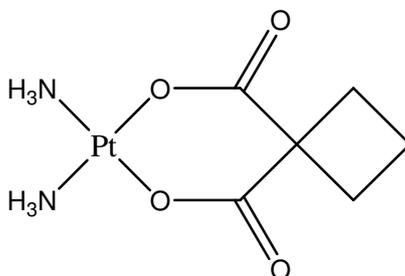


Figura II.22: Estrutura da carboplatina.

Em virtude dos dispositivos de liberação controlada possibilitarem a aplicação do agente diretamente no sítio de ação, eles produzem altas concentrações localizadas e evitam efeitos colaterais sistêmicos (OGAWA & PLEPIS, 2002), além disso, permitem a preservação dos medicamentos que são rapidamente destruídos pelo corpo, como já falado anteriormente. Nesse enfoque, os fármacos antineoplásicos cisplatina e carboplatina foram escolhidos neste trabalho, visando o estudo de sua liberação controlada *in situ*.

O fármaco atenolol (Figura II.23), que é um agente beta-bloqueador também foi estudado, servindo como comparação, já que foi objeto de estudos anteriores (SOUSA, 2006).

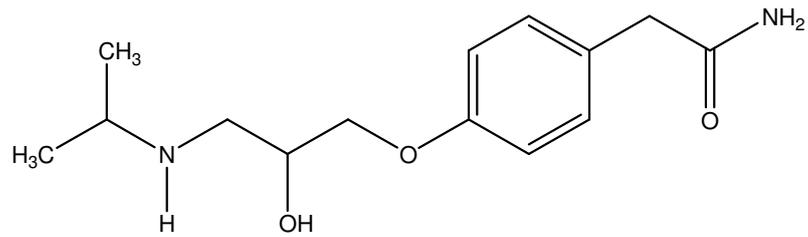


Figura II.23: Estrutura química do atenolol.

III Metodologia

III.1 Síntese das amostras

III.1.1 Síntese da sílica mesoporosa

Os mesoporosos SBA-15 foram sintetizados de acordo com Zhao (ZHAO *et al.*, 1998b). 4 g de um copolímero tribloco, o Pluronic P123 [poli (etileno glicol)-bloco-poli(propileno glicol)-bloco-poli (etileno glicol) $M_{av}=5800$, Sigma-Aldrich], responsável pela formação ordenada do material, foram solubilizados em água deionizada e em meio fortemente ácido (solução de HCl a 37%) a uma temperatura mantida constante de 37° C. Depois de completa solubilização, foram adicionados 8,2 g do precursor da sílica, tetraetilortosilicato (TEOS, Sigma-Aldrich), sob agitação. Essa solução foi mantida sob agitação em temperatura controlada de 37° C em banho-maria de vaselina líquida por 24 horas em um recipiente de Teflon® hermeticamente fechado. Após esse tempo, o material foi envelhecido a 100° C por 24 horas em uma estufa (FANEM, controlador modelo A-HI), e depois filtrado e seco a 40° C. A extração do surfactante foi feita por um processo de calcinação a 550° C, sob fluxo de nitrogênio por 2h em um forno tubular (Lindberg).

III.1.2 Síntese das nanopartículas magnéticas

As nanopartículas de magnetita foram sintetizadas pelo método de oxidação-precipitação (BRUCE *et al.*, 2004; ZHANG *et al.*, 2006), baseados na metodologia proposta por SUGIMOTO & MATIJEVIC, 1979. Para a síntese, foi feita uma montagem, de forma a assegurar que a mistura reacional ficasse sob atmosfera de gás inerte, no caso, argônio (Figura III.1).

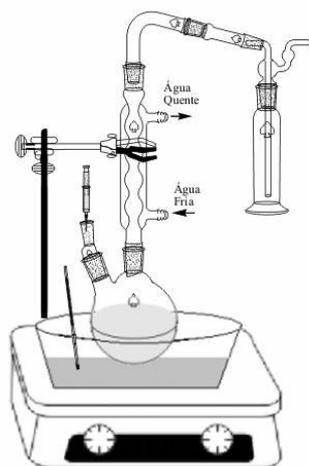


Figura III.1: Diagrama esquemático da montagem experimental utilizada na preparação da magnetita.

Nesse processo, 0,25 mol hidróxido de potássio (ECIBRA) dissolvido em 50mL de água deionizada e 0,06 mol de sulfato de ferro (II) heptahidratado (VETEC) dissolvido em 200 mL de água deionizada foram misturados para formar uma solução rica em hidróxido de ferro (II). Após 5 minutos de agitação a 200 rpm, a solução foi misturada a uma solução de 0,1 mol de nitrato de potássio (QM), um oxidante moderado, em 100 mL de água deionizada.

As partículas de magnetita foram sintetizadas pelo método de oxidação controlada dos íons de Fe^{2+} a Fe^{3+} até atingir a proporção 1:2 e posterior precipitação do pó de magnetita.

A mistura reacional foi aquecida a $90^{\circ}C$ em atmosfera de argônio por 2 horas e depois, após a remoção do fluxo de argônio, a solução foi resfriada e permaneceu a temperatura ambiente por 1 h. O produto final obtido foi então lavado por precipitação magnética com água deionizada até atingir o pH 7 (Figura III.2).

Após esse procedimento, as nanopartículas foram secas em vácuo a $45^{\circ}C$ por 48 horas.

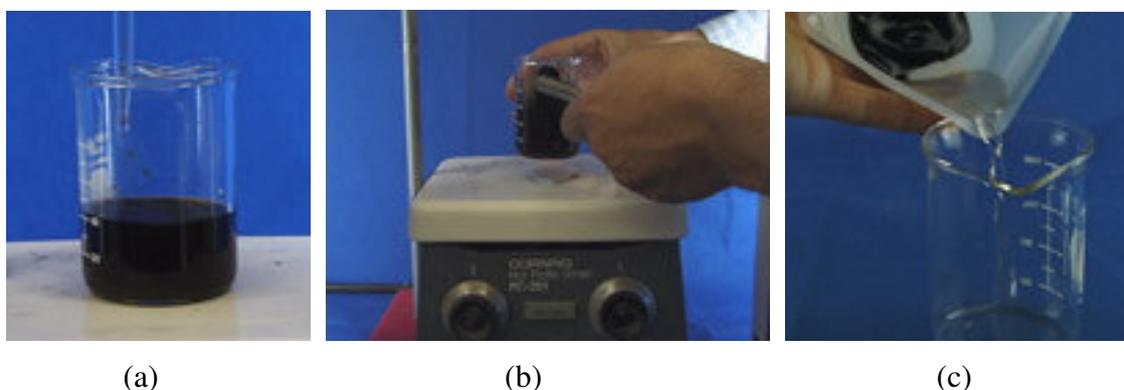


Figura III.2: Ilustração do processo de precipitação magnética para remoção do sobrenadante: (a) solução contendo magnetita; (b) ímã permanente + pó magnético e (c) remoção do sobrenadante.

III.1.3 Síntese do nanocompósito sílica mesoporosa/nanopartículas magnéticas

O SBA-15 foi utilizado como matriz suporte das nanopartículas magnéticas. Seguindo o protocolo de síntese do SBA-15, após a solubilização do surfactante em água deionizada e em meio fortemente ácido, a magnetita previamente sintetizada foi adicionada ao meio reacional na proporção de 65 % p/p de magnetita. O precursor da sílica foi então adicionado. A solução foi mantida sob agitação por 24 horas em um recipiente de Teflon® hermeticamente fechado. A temperatura do sistema foi mantida constante a 37 °C em banho-maria. Após esse tempo, o material foi envelhecido a 100 °C por 24 horas, e depois filtrado. A extração do surfactante foi feita por um processo de calcinação a 550 °C, sob fluxo de nitrogênio.

As amostras de SBA-15 e do nanocompósito SBA-15/magnetita foram obtidas a partir da síntese hidrotérmica, em que o meio reacional foi tratado a 100° C em um recipiente hermeticamente fechado. Nesse meio, fortemente ácido, o precursor da fase inorgânica (TEOS), que é imiscível em água, rapidamente se dissolve na presença das moléculas do surfactante Pluronic P123. Para a extração do surfactante, as amostras de SBA-15 foram submetidas a altas temperaturas (550° C) sob fluxo de N₂ por 2 horas. No caso do nanocompósito, o fluxo de N₂ permaneceu durante todo tempo de calcinação (aproximadamente 15 horas), para evitar possível oxidação das partículas de magnetita, caso estas entrassem em contato com as moléculas de O₂ presentes no ar.

III.1.4 Adsorção de fármacos

Os fármacos utilizados para estudos de liberação foram cisplatina (PLATINIL, Quiral do Brasil), carboplatina (NEOPLATINE, Quiral do Brasil) e atenolol. Para incorporar os fármacos foram feitas pastilhas de aproximadamente 0,10 g das amostras de SBA-15 pura e do nanocompósito, a partir da compactação do pó a 200 MPa em um prensa hidráulica marca CIOLA (Figura III.3), sem a utilização de aglomerantes e sem lubrificação, com aproximadamente 7 segundos de compactação. As pastilhas apresentaram um volume médio de 0,12 cm³.

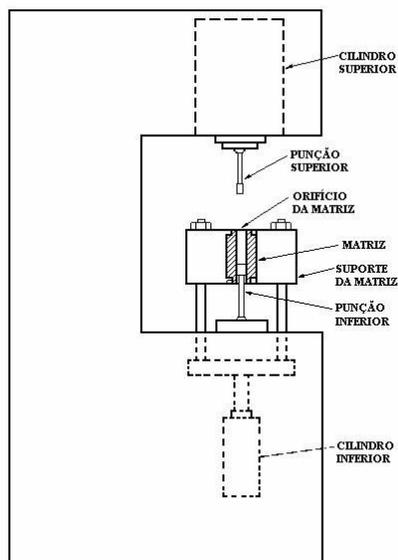


Figura III.3: Diagrama esquemático da prensa hidráulica utilizada na fabricação das pastilhas. Figura adaptada de FERREIRA, 2000.

As pastilhas obtidas foram presas em um fio de platina e submersas em recipientes de polietileno, contendo soluções de cisplatina na concentração de 0,5 mg/mL, carboplatina, 10 mg/mL e atenolol, 10 mg/mL, durante 4 dias, sob agitação, conforme esquema ilustrado na Figura III.4. Os experimentos foram realizados em triplicata e os resultados apresentados reproduzem o valor médio.



Figura III.4: Representação de um sistema para incorporação de um fármaco. Figura adaptada de Sousa, 2006.

Após o período de incorporação dos fármacos, as pastilhas foram secas à temperatura ambiente e os dispositivos de liberação obtidos foram imersos em frascos esterilizados de polietileno contendo 7 mL de um fluido corpóreo simulado (SBF), no caso do atenolol e em soro fisiológico a 0,9% de NaCl, para o caso de cisplatina e carboplatina. Nos dois casos a razão dos volumes foi de 1(pastilha):58(solução).

III.1.5 Liberação de fármacos

A liberação dos fármacos foi estudada sem e com campo magnético aplicado. Nos casos em que a liberação foi feita com campo magnético aplicado foram feitos dois experimentos: a) um com aplicação de campo magnético constante e b) outro com campo magnético oscilante. No primeiro experimento (campo magnético constante), foi usado um magneto de NdFeB, com campo de 0,250 T (Figura III.5).

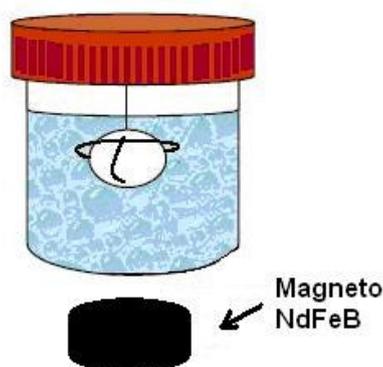
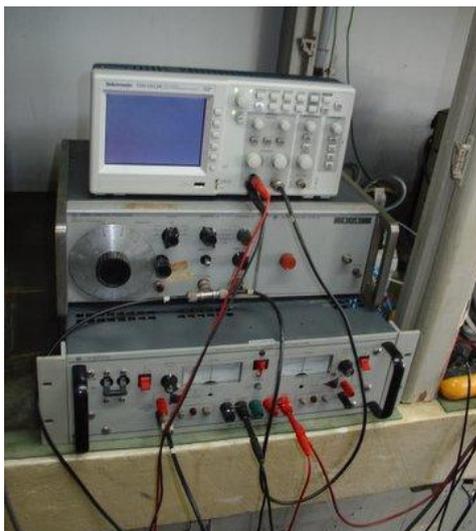
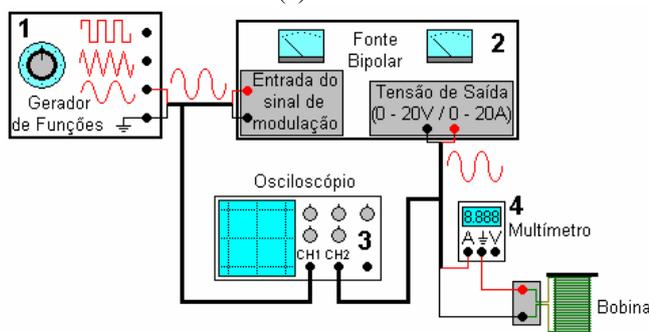


Figura III.5: Ilustração da montagem utilizada para estudar a influência do campo externo no perfil de liberação dos fármacos a partir da matriz magnética com aplicação de campo magnético constante.

O segundo experimento, para simular a liberação de fármacos na presença de campo magnético alternado em baixas frequências, foi projetada e construída uma cavidade magnética, composta de bobina de Helmholtz (Figura III.6.a), que foi conectada a uma fonte de corrente contínua (2) acoplada a um gerador de frequência (1) (Figura III.6.b) e uma sonda Hall (para medir valor do campo magnético). O sistema foi construído para gerar um campo magnético uniforme alternado na região central, da ordem de 17 mT e baixas frequências. A frequência da corrente foi variada, fazendo-se um monitoramento com um osciloscópio (3). Nesse trabalho foram utilizadas as seguintes frequências: 15, 30, 45, 60, 100 e 300 Hz, para campo magnético de 17 mT.



(a)



1. Gerador de Funções Hewlett-Packard modelo 3300A
2. Fonte Bipolar Kepco modelo BOP 20 - 20M
3. Osciloscópio Tektronix modelo TDS 1012B
4. Multímetro Minipa modelo ET 2082B

(b)

Figura III.6: Esquemas das montagens utilizadas na liberação de fármacos em com campo magnético alternado, (a) montagem no laboratório e (b) esquema da instrumentação usada para corrente de 2 Ampères.

III.2 Caracterização das amostras

III.2.1 Difração de raios X (DRX)

As amostras sintetizadas foram caracterizadas por difração de raios X, pelo método de pó, usando radiação $K\alpha$ do cobre, com comprimento de onda (λ) igual a 1,54178 Å. Os difratogramas foram obtidos em equipamentos da Rigaku, modelo Geigerflex-3034, semi-automático. As medidas foram feitas usando velocidade do goniômetro de 0,5° por minuto, sob corrente de 30 mA e tensão de 40 kV.

III.2.2 Difração de raios X em baixos ângulos

A identificação do arranjo simétrico hexagonal das matrizes mesoporosas foi investigada por meio da difração de raios X em baixos ângulos em experimentos realizados no Laboratório Nacional de Luz Síncrotron de Campinas-SP. Para as análises foi utilizado um difratômetro HUBER, modelo 423, de 3 círculos da linha de luz D10A-XRD2, com corrente média no anel de 140 mA e fóton de energia entre 4-12 KeV. As condições operacionais foram otimizadas para medidas a baixos ângulos de espalhamento ($2\theta = 0,3-4,5$), considerando os grandes valores de espaçamento interplanar para materiais mesoporosos. A linha é munida de um monocromador de cristal duplo de Si (111) para selecionar o comprimento de onda e focalizar o feixe de raios X. O monocromador foi sintonizado de modo que o comprimento de onda dos raios X fosse de $\lambda = 1.5494 \text{ \AA}$ e o tamanho do feixe foi definido por um colimador em 1 mm de diâmetro. O experimento foi feito em vácuo, para reduzir o espalhamento e absorção de feixes de raios X pelo ar. As amostras na forma de pastilhas foram introduzidas em capilares com espessura de parede de 0,5 mm. A distância detector-amostra foi de 800 mm. O tempo de exposição à radiação foi de aproximadamente 20 minutos para cada pastilha.

III.2.3 Espectroscopia Mössbauer

A espectroscopia Mössbauer neste trabalho foi utilizada para investigar as fases ferro presentes nas amostras, o percentual de cada fase ferro, a cristalização das fases, o comportamento magnético (superparamagnetismo, ferro ou ferrimagnetismo, antiferromagnetismo), e o estado de oxidação. Tais informações são obtidas através da análise dos espectros Mössbauer.

Os espectros foram obtidos através de um espectrômetro Mössbauer convencional operando em modo de aceleração constante e em geometria de transmissão, usando fonte de ^{57}Co em matriz de Rh e $\alpha\text{-Fe}$ como padrão. As medidas foram feitas sem aplicação de campo magnético externo, à temperatura ambiente e, em alguns casos, a 25 K. Os espectros foram ajustados usando um programa numérico desenvolvido pelo R. A. Brand, conhecido como "NORMOS".

III.2.4 Espectroscopia de Infravermelho por Transformada de Fourier

A presença de grupos funcionais, bem como a composição química das amostras foi verificada através da Espectrofotometria de Infravermelho por Transformada de Fourier (FTIR). Os espectros de Infravermelho abrangendo a região de 4000-400 cm^{-1} foram obtidos em espectrofotômetro FTIR Galaxy-Matson, modelo 3020. Os espectros foram obtidos à temperatura ambiente em pastilhas sólidas de 2,5 mg de amostra com 250 mg de KBr, e foram adquiridos com resolução de 4 cm^{-1} e 64 scans/min.

III.2.5 Adsorção de gases

A área superficial, volume de poros, distribuição de tamanho e o diâmetro médio de poros foram determinados por Adsorção de N_2 a 77 K, usando um equipamento Autosorb - Quantachrome NOVA, pertencente ao Centro de Desenvolvimento da Tecnologia Nuclear, o qual é composto por um sistema de adsorção automatizado, que fornece dados de equilíbrio de adsorção/dessorção. As amostras de SBA-15 e SBA-15/ Fe_3O_4 tiveram um pré-tratamento no equipamento de adsorção a 120° C sob vácuo, por 24 horas. As amostras de magnetita foram pré-tratadas a 60° C, também sob vácuo por 24 horas, para secagem e degaseificação antes do ensaio. As amostras mesoporosas incorporadas com o fármaco foram degaseificadas à temperatura ambiente para que não ocorresse a decomposição das moléculas dos fármacos. O erro relacionado à medida devido ao equipamento é de 5%. Os dados de volume adsorvido e dessorvido em várias pressões relativas foram utilizados para gerar informações sobre a área superficial por BET, volume de poros, distribuição e tamanho médio de poros, e área superficial de micro e mesoporos. As medidas da área superficial específica foram baseadas no princípio de Brunauer-Emmett-Teller (BET) (BRUNAUER *et al.*, 1938) e a distribuição de tamanho de poros foram calculadas pelo método Barrett-Joyner-Halenda (BJH) (BARRET *et al.*, 1951 e SING, 2001).

III.2.6 Espectrometria de energia de raios X

III.2.6.1 Sistema KEVEX

A partir desta técnica, pode-se fazer uma análise quantitativa de Fe presente no compósito (Anexo B). Para isso, é colhido o espectro do elemento Fe a partir de 50 mg do nanocompósito o qual é comparado com o espectro de um padrão que é constituído de 50 mg de uma mistura de SiO₂ e Fe com 5 % de Fe e 95 % de SiO₂ da Johnson. A sensibilidade da técnica depende do tempo de contagem e para este trabalho esse tempo foi de 1600 segundos. Para o cálculo da massa de magnetita (Fe₃O₄), o percentual de Fe encontrado é, então, extrapolado para o óxido, multiplicando-o por um fator, que, no caso de Fe₃O₄, corresponde a 1,38.

III.2.6.2 Microanálise

A microanálise por feixe eletrônico é uma técnica utilizada em ciência dos materiais com o propósito de determinar a composição dos componentes microestruturais, em volumes de até o mínimo de aproximadamente 1 µm cúbico - e sua distribuição nos materiais. Isto permite avaliar se a amostra possui estrutura homogênea, se é monofásica ou polifásica, se formam inclusões e quantificar a variações de composição.

Neste trabalho, as microanálises e micrografias foram realizadas em um equipamento JEOL JXA, modelo 89900RL, do Laboratório de Microanálise da UFMG/CDTN, equipado com espectrometria por dispersão de comprimento de onda (WDS – “wavelength dispersive spectroscopy”) e espectrometria de energia dispersiva (EDS – “energy dispersive spectroscopy”). Com intuito de identificar e quantificar os elementos e as fases presentes, as imagens da microestrutura foram obtidas por elétrons retroespalhados e o mapeamento foi feito através do espectômetro de energia dispersiva (EDS), que analisa os raios X gerados na superfície da amostra, característicos dos elementos que compõem o material estudado. Amostras de magnetita pura e em matriz de sílica foram preparadas na forma de pastilhas, recobertas com carbono e analisadas por EDS.

III.2.7 Microscopia eletrônica de varredura (MEV)

As imagens para o estudo da morfologia das amostras foram obtidas por microscopia eletrônica de varredura com elétrons secundários, no equipamento JEOL JSM, modelo 840A

do Laboratório de Microanálise da UFMG/CDTN. As amostras na forma de pó foram fixadas em fita condutora e recobertas com ouro.

III.2.8 Microscopia eletrônica de transmissão (TEM)

As imagens foram obtidas na Universidade Autônoma de Barcelona - Espanha. A microscopia eletrônica do nanocompósito foi feita em um microscópio eletrônico de transmissão JEOL-2011 operando a uma voltagem de aceleração de 200 kV. As amostras foram preparadas dispersando uma pequena porção do pó em 2 mL de álcool. Após a dispersão, um filme fino desta solução foi depositado sobre uma grade de Cu e recoberto com um filme de carbono.

III.2.9 Espectroscopia de fotoelétrons excitados por raios X (XPS)

A investigação da composição química superficial foi realizada por XPS (*X-Ray Photoelectron Spectroscopy*). Por essa técnica é possível sondar os elementos situados nas primeiras 10 monocamadas do material. Usualmente, os resultados XPS fornecem uma análise quantitativa da composição química, os estados de oxidação dos elementos e os compostos formados em uma amostra (BRIGGS & SEAH, 1990). Em especial, as medidas aqui apresentadas foram realizadas com Raio X não monocromático do Mg K α (E = 1253,6 eV) e com um analisador de elétrons de hemisférios concêntricos (CLAM2, da VG Microtech). A energia de ligação dos picos foi corrigida com relação ao pico referência do C (1s), situado a 284,6 eV. As análises foram realizadas com as amostras coladas em fita condutora sobre um porta-amostras de cobre, e com a câmara de ultra alto vácuo em uma pressão de base de 5.0×10^{-10} mbar.

Para avaliar a composição química das amostras em função do perfil de profundidade, um *sputtering* com íons de argônio foi realizado no nanocompósito. Este experimento consiste na incidência de íons de argônio com energia cinética suficiente para arrancar, a cada minuto, algumas camadas atômicas da superfície do material. O *sputtering* foi realizado com energia de 1,5 keV durante 25 minutos, com a câmara a uma pressão de Ar da ordem 1×10^{-6} mbar.

III.2.10 Medidas magnéticas

As propriedades magnéticas da magnetita e do composto foram avaliadas em um magnetômetro de amostra vibrante (VSM) (EG&C Princeton) a 300 K. Como resposta das medidas de VSM, foi possível obter curvas de histerese (curva de magnetização versus campo magnético aplicado, que no caso foi de até 10 kGauss), e, através delas, os seguintes parâmetros: magnetização de saturação (valor máximo de magnetização alcançada com o campo aplicado), remanência (valor de magnetização em campo zero) e campo coercivo (valor do campo magnético que deve ser aplicado no material para levar a magnetização a zero). Foi utilizado o equipamento pertencente ao Departamento de Física da UFMG.

III.2.11 Estudo de liberação

O estudo da liberação dos fármacos foi realizado *in vitro*. O perfil da liberação foi obtido medindo-se a concentração dos fármacos nas soluções, utilizando-se um espectrofotômetro na região do UV-Vis (espectrofotômetro UV-Vis-Shimadzu, modelo 2401).

As concentrações dos fármacos cisplatina (Figura III.7) e carboplatina (Figura III.8) incorporados e posteriormente liberados em solução foram determinadas a partir da sua curva de calibração em soro fisiológico com seis soluções de concentrações diferentes e comprimento de onda fixo em 212 nm e 231,7, respectivamente. Após cada medida, o líquido de amostragem foi retornado imediatamente para o sistema, garantindo-se o volume constante da solução.

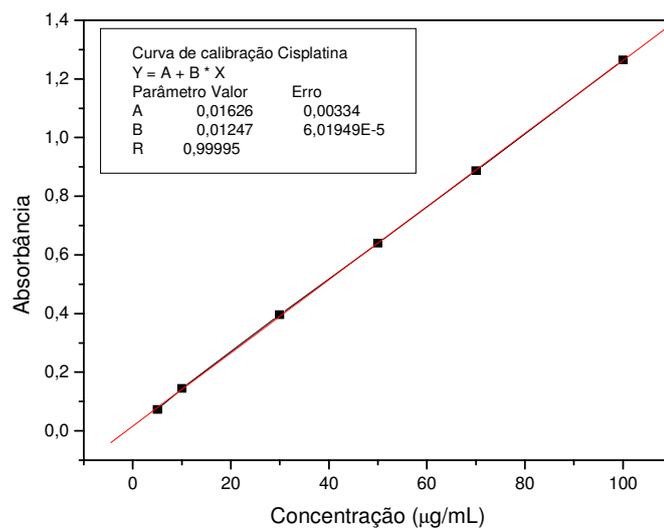


Figura III.7: Curva de calibração para a cisplatina.

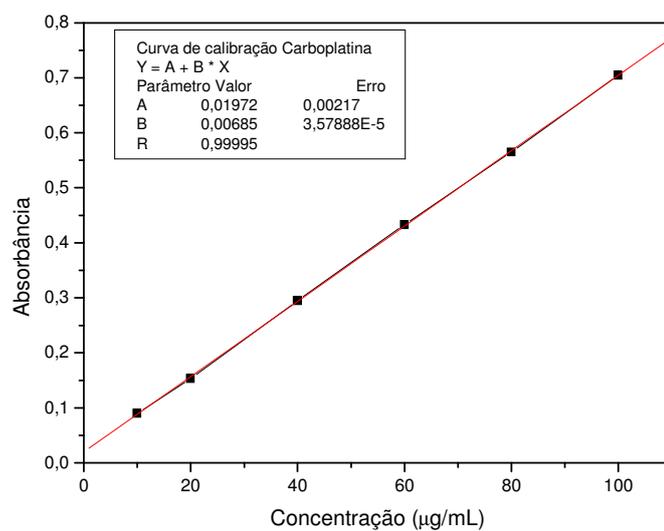


Figura III.8: Curva de calibração para a carboplatina.

Já a determinação da concentração de atenolol liberado em solução foi medida a partir de sua curva de calibração no fluido corpóreo simulado (SBF) em 274 nm (Figura III.9).

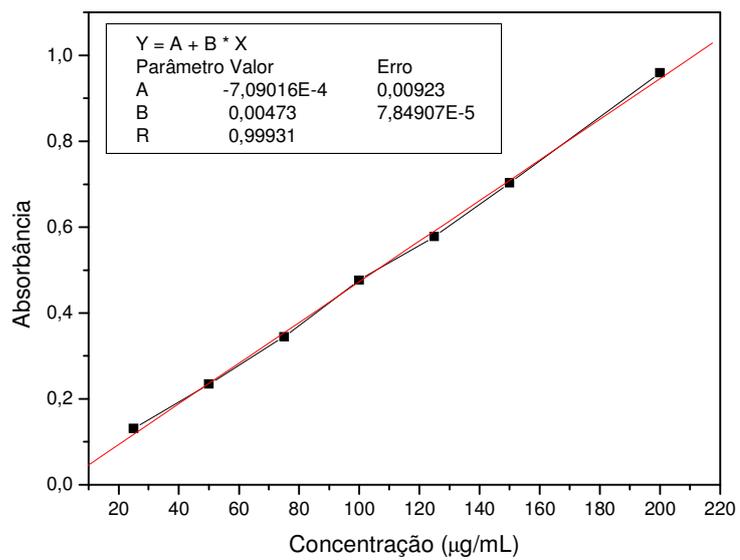


Figura III.9: Curva de calibração para o atenolol.

IV Resultados e Discussão

Neste capítulo são apresentados e discutidos os resultados de obtenção e caracterização das amostras de sílica mesoporosa SBA-15, de magnetita e do nanocompósito magnetita/SBA-15, além do estudo da cinética de liberação dos fármacos cisplatina, carboplatina e atenolol a partir das matrizes previamente sintetizadas. Na parte de caracterização, buscou-se avaliar as possíveis alterações na estrutura e propriedades magnéticas da magnetita após a síntese do nanocompósito e as possíveis interações entre as fases. Na parte do estudo de liberação, avaliou-se a possível influência de um gradiente de campo magnético externo constante e de um campo magnético alternado em baixas frequências na cinética de liberação dos fármacos-modelo.

IV.1 Obtenção das amostras sintetizadas

As amostras de SBA-15 foram obtidas na forma de pó fino, de cor branca, com um rendimento de 85,5%. Já a síntese do pó de magnetita apresentou rendimento de 97,5 %. O nanocompósito foi obtido na forma de pó fino e negro, cor característica da magnetita (Figura IV.1).

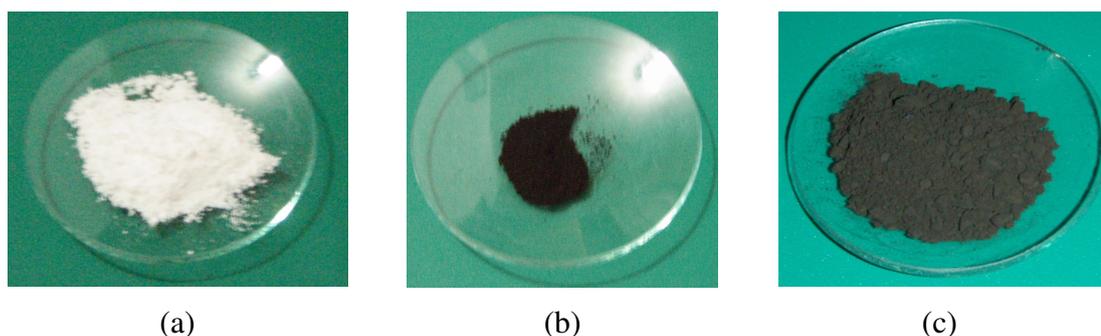


Figura IV.1: Amostras de SBA-15 (a); magnetita (b) e nanocompósito SBA-15/magnetita (c).

IV.2 Difração de raios X

Na Figura IV.2 são mostrados os difratogramas de raios X da magnetita pura obtida à temperatura ambiente (Figura IV.2.a) preparada via rota de oxidação-precipitação, submetida a um tratamento térmico de 90° C, e do nanocompósito (Figura IV.2.b), obtido a partir da

magnetita pura, através de sucessivos tratamentos térmicos. Os difratogramas foram comparados com o da sílica mesoporosa (Figura IV.2.c). Os picos foram identificados, seguindo o arquivo do JCPDS nº 19-0629 referente à magnetita estequiométrica (Fe_3O_4). Os planos de reflexão das estruturas foram identificados na Figura IV.2.a, com os respectivos índices de Miller.

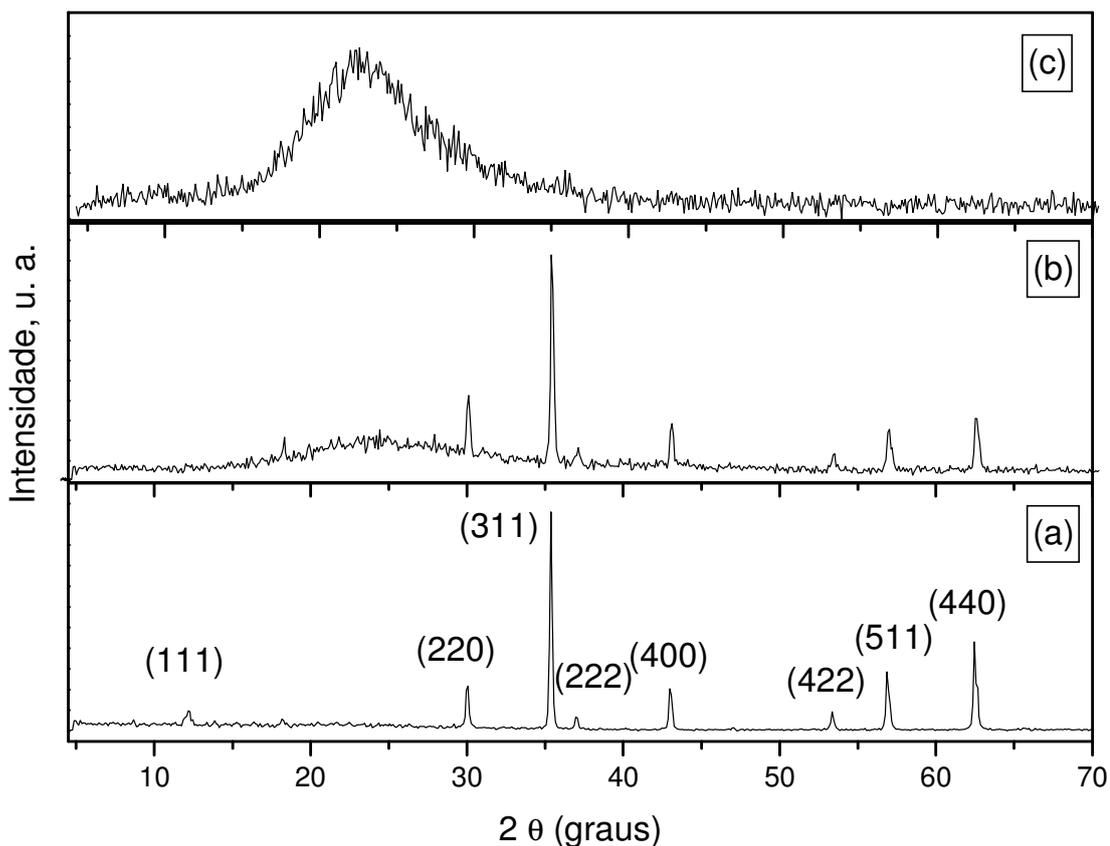


Figura IV.2: Difratograma de raios X das amostras sintetizadas: (a) magnetita, (b) nanocompósito sílica/magnetita e (c) SBA-15.

Como podemos ver nas Figuras IV.2.a e b, os planos indexados nos difratogramas, tanto da magnetita como do nanocompósito, segundo o arquivo JCPDS nº 19-0629, são planos característicos da fase Fe_3O_4 . É interessante notar o excelente padrão de difração, com picos de reflexão bem definidos para a amostra de magnetita, revelando ser uma amostra extremamente pura (dentro da resolução da técnica) e muito bem cristalizada. Isto demonstra que a metodologia utilizada na preparação da Fe_3O_4 é viável.

O difratograma do compósito (Figura IV.2.b) possui, além dos picos de difração característicos da magnetita, uma região amorfa entre 10° e 35° , indicando a presença de duas

fases no produto formado, que foram identificadas como o composto formado por magnetita (Fe_3O_4) e sílica amorfa (Figura IV.2.c). Observa-se também, que os picos apresentam menor definição, ou seja, as linhas são mais alargadas e com menor intensidade, como mostrado no detalhe expandido do pico mais intenso da magnetita e do nanocompósito mostrados na Figura IV.3. Nela podemos ver que os picos não apresentam deslocamentos significativos na posição, passando de $35,36^\circ$ (magnetita) para $35,40^\circ$ (nanocompósito). A pequena variação nos deslocamentos dos picos foi associada à imprecisão do equipamento.

Os resultados do DRX acima apresentados indicam que sílica não entra na estrutura da magnetita, fato esse comprovado a seguir através do cálculo dos parâmetros de rede da magnetita e do nanocompósito.

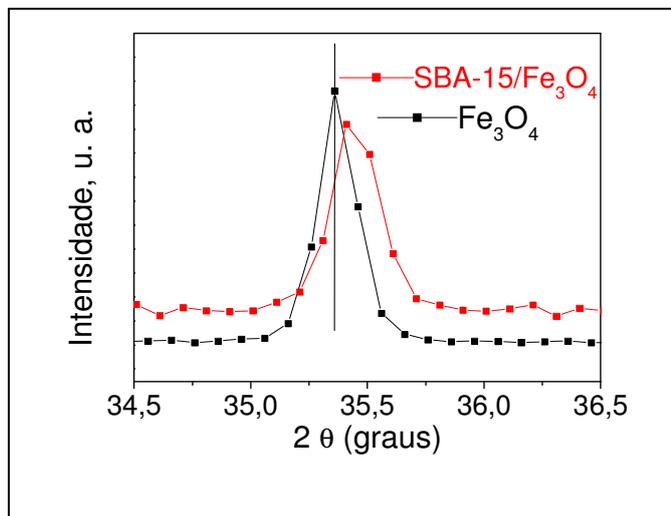


Figura IV.3: Pico de difração de raios X de maior intensidade da magnetita e do SBA-15/Fe₃O₄.

Os parâmetros de rede (a_0) foram calculados através do programa Cellref (LAUGIER & BOCHU, 2002), utilizando-se os planos de reflexão com maior intensidade. O programa utiliza como parâmetro de rede inicial, os referentes à magnetita estequiométrica (JCPDS nº 19-0629), através da equação:

$$a_0 = d_{hkl} (h^2 + k^2 + l^2)^{1/2} \quad (\text{IV.1})$$

onde a_0 é o parâmetro de rede para o cubo de aresta a , e d_{hkl} é a distância interplanar referente aos índices de Miller (hkl) dos planos escolhidos.

O valor dos parâmetros de rede a_0 da magnetita pura e nanocompósito, após o refinamento, são 8,398 (2) Å e 8,394 (5) Å, respectivamente. Esses valores são similares ao parâmetro de rede da magnetita estequiométrica obtido pelo padrão JCPDS, que é de 8,396 Å. Estes resultados comprovam a hipótese de que a magnetita aqui sintetizada é altamente pura e apresenta estrutura cúbica e que o processo utilizado na obtenção do compósito (SBA-15/Fe₃O₄), não altera estrutura cristalográfica da magnetita.

A seguir são feitos cálculos do tamanho médio das partículas da magnetita antes e após a síntese do compósito. Nos cálculos foi utilizada a equação de Scherrer (CULLITY, 1978) descrita na equação IV.2:

$$D_{(hkl)} = K\lambda/\Delta\cos\theta \quad (\text{IV.2})$$

onde $D_{(hkl)}$ é o tamanho médio das partículas calculado com referência à reflexão do plano mais intenso da magnetita (311); K é a constante de Scherrer (0,9); λ é o comprimento de onda da radiação $K\alpha$ do cobre (1,54178 Å); θ é o ângulo de difração corrigido para o pico de maior intensidade e Δ é o fator de correção para o ângulo θ . Δ é igual a $(B^2 - b^2)^{1/2}$, com B igual a largura à meia altura da reflexão do plano (311) da magnetita (e do nanocompósito) e b é a largura à meia altura da reflexão do padrão.

Os difratogramas utilizados para os cálculos do tamanho de partículas, neste trabalho, foram obtidos de uma mistura de pós de magnetita e nanocompósito com 15 % em peso de silício elementar (Figuras IV.4 a e b); a ficha JCPDS para o silício padrão correspondente ao número 75-0589 ($a_0 = 5,43071$ Å). Para fins de cálculos do tamanho das partículas neste trabalho, foi utilizado o plano reflexão (111) do silício como referência.

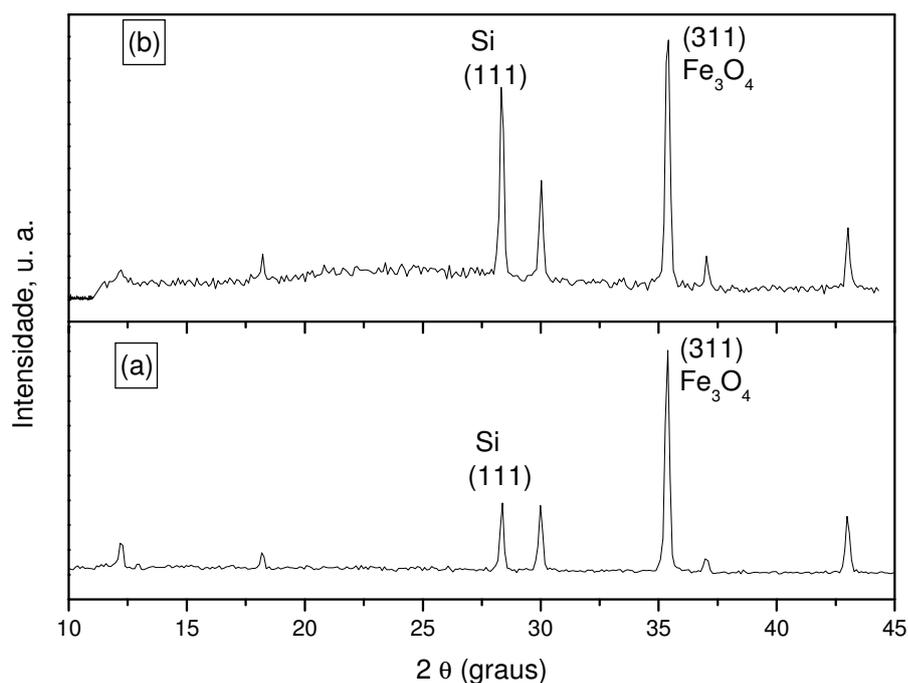


Figura IV.4: Difratogramas de raios X para magnetita (a) e nanocompósito (b) com silício como padrão interno.

O tamanho médio calculado para os cristalitos de magnetita foi de 38 (5) nm e para os cristalitos de magnetita no nanocompósito foi de 32 (5) nm. Esses cálculos mostram o caráter nanométrico da magnetita e do compósito. A variação do tamanho observado não é significativa.

Os resultados acima sugerem que a presença da sílica evita o crescimento das partículas de magnetita. Este fato fica evidenciado ao levarmos em conta que o SBA-15/Fe₃O₄ foi obtido a 550° C, o que favoreceria o aumento no tamanho das partículas.

IV.3 Difração de raios X em baixos ângulos

Para altos valores de 2θ ($> 5^\circ$), os materiais mesoporosos são amorfos (Figura IV.2.c), contudo, observa-se uma periodicidade em regiões de baixos valores de 2θ ($< 5^\circ$) (Figura IV.5.a) onde se observa picos definidos. Isso pode ser entendido, analisando-se a equação de Bragg,

$$n\lambda = 2d \sin\theta \quad (\text{IV.3})$$

onde θ é o ângulo de incidência; d é a distância interplanar; λ é o comprimento de onda incidente; n é um número inteiro.

Analisando essa equação, observa-se que d é inversamente proporcional a $\sin\theta$. Assim, um ordenamento estrutural observado em valores pequenos de 2θ indica um espaçamento interplanar grande. De fato, esses materiais apresentam um ordenamento em nível molecular, uma vez que se formam em torno das estruturas auto-organizadas das moléculas do surfactante.

A Figura IV.5 exibe o difratograma de raios X em baixo ângulo para a sílica mesoporosa, SBA-15 (a), comparado com o nanocompósito (b). O difratograma de raios X do SBA-15 puro apresenta picos bem definidos com reflexões (100) em 2θ a $0,86^\circ$, (110) a $1,57^\circ$ e (200) a $1,86^\circ$, característicos das reflexões associadas com a simetria hexagonal $p6mm$ do material mesoporoso (ZHAO, 1998a). A Figura IV.5.b mostra um difratograma de raios X típico de arranjo hexagonal $p6mm$, indicando que a fase de sílica observada anteriormente no difratograma do nanocompósito (Figura IV.2.b) corresponde à sílica mesoporosa. Os valores de 2θ para o nanocompósito são um pouco menores que para o SBA-15, sendo de $0,69^\circ$ para a reflexão correspondente à família de planos (100), $1,44^\circ$ para (110) e $1,65^\circ$ para (200), indicando que o nanocompósito apresenta espaçamentos interplanares maiores do que o SBA-15 puro. Esse dado é uma indicação de que a sílica mesoporosa se forma ao redor das nanopartículas magnéticas.

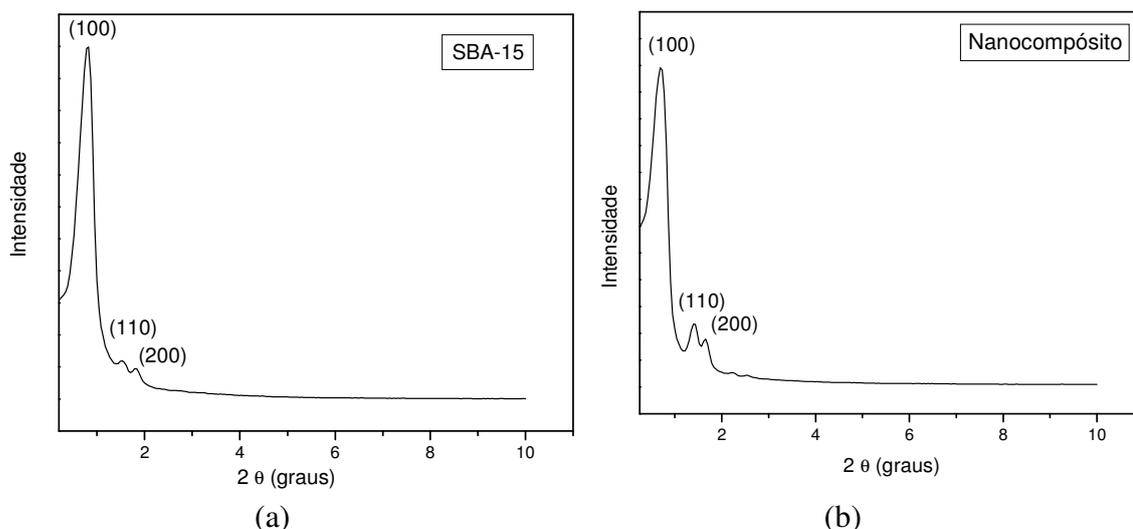


Figura IV.5: Difratograma de raios X em baixo ângulo: (a) SBA-15, tomado para comparação e (B) nanocompósito de SBA-15/ Fe_3O_4 .

Os parâmetros estruturais dos materiais mesoporosos ordenados estão fortemente relacionados com a sua estrutura de poros bem definida. Tamanho de poros, espessura de parede de poros e área superficial específica desses materiais com arranjo hexagonal uniforme são facilmente obtidos a partir dos dados de difração de raios X em baixo ângulo e dos dados de adsorção de nitrogênio, tendo essas técnicas um caráter complementar. Equações analíticas simples para avaliar o parâmetro de rede (a_0) desses materiais usando o espaçamento interplanar d_{100} (pico mais definido) do difratograma de raios X foram propostas com base em considerações geométricas do arranjo hexagonal infinito de poros uniformes (FENELONOV, 1999) (Figura IV.6).

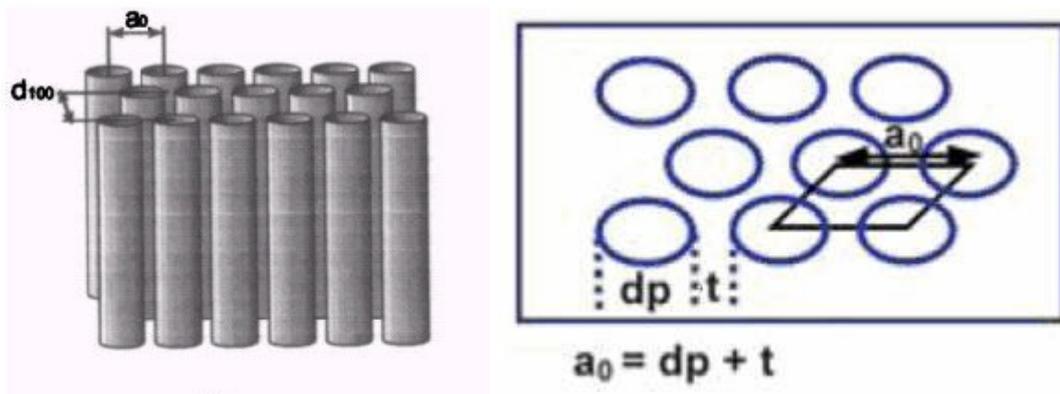


Figura IV.6: Representação esquemática da estrutura dos materiais mesoporosos hexagonais, com distância interplanar (d_{100}) e parâmetro de rede (a_0). Adaptado de FENELONOV, 1999.

Valores de espaçamento interplanar (d_{100}) podem ser obtidos a partir da equação:

$$d_{100} = \lambda / \sin 2\theta \quad (\text{IV.4})$$

Os parâmetros de célula unitária para a rede hexagonal (a_0) podem ser obtidos a partir de:

$$a_0 = 2 d_{100} \sqrt{3} \quad (\text{IV.5})$$

Este parâmetro é representado pela distância entre dois centros mais próximos dos mesoporos cilíndricos (Figura IV.6). Ele reflete a periodicidade do sistema e pode ser expresso como:

$$a_0 = D_p + t \quad (\text{IV.6})$$

em que t é a espessura da parede de poros e D_p é o diâmetro dos poros (calculado a partir dos dados de adsorção de gases). O valor de t pode também ser definido como:

$$t = a_0 - D_p \quad (\text{IV.7})$$

A partir dos difratogramas da Figura IV.5 foi calculado o espaçamento interplanar (d_{100}) para o SBA-15 de 9,95 nm, correspondendo a um parâmetro de rede, a_0 , de 11,50 nm, em acordo com a literatura (ZHAO, 1998a). Entretanto, a introdução de uma segunda fase na rede hexagonal ordenada do SBA-15 altera os valores obtidos para a matriz pura. O nanocompósito SBA-15/Fe₃O₄ apresenta uma rede hexagonal com espaçamento interplanar d_{100} de 12,2 nm, correspondendo a um elevado valor de parâmetro de célula a_0 de 14,09 nm. Como discutido anteriormente, o aumento desses parâmetros indicam que a sílica mesoporosa se forma ao redor das partículas de magnetita. Além disso, analisando a equação (IV.7), percebe-se analiticamente que essa variação pode ocorrer devido a duas alterações estruturais: variação no diâmetro médio de poros ou na espessura da parede de poros. Essas características serão discutidas posteriormente, no tópico IV.6.

IV.4 Espectroscopia Mössbauer

Os dados de difração de raios X, no caso da magnetita e maghemita não são conclusivos, por apresentarem padrões de difração similares. Além disso, esta técnica não distingue magnetita estequiométrica da não-estequiométrica, ou seja, Fe_{3- δ} O₄ com $0 < \delta < 1$, já que os difratogramas de raios X são similares quanto aos valores de espaçamento interplanar, d , e parâmetro de rede quando δ varia de 0 (magnetita estequiométrica) até 1 (não-estequiométrica) (BALASUBRAMANIAM et al., 2004). Para complementar os dados de difração de raios X, identificar as fases ferro, o percentual de cada fase ferro, a cristalização das fases, o comportamento magnético, as amostras foram analisadas por espectroscopia Mössbauer. Nesses casos, a espectroscopia Mössbauer permite confirmar as fases observadas por difração de raios X e um completo entendimento do comportamento magnético, bem como da estequiometria dos pós magnéticos (BALASUBRAMANIAM et al., 2004).

Os espectros Mössbauer e respectivos parâmetros hiperfinos obtidos à temperatura ambiente para a magnetita pura e para nanocompósito (SBA-15/Fe₃O₄) são mostrados nas Figuras IV.7a e b e na Tabela IV.1, respectivamente. Ambos os espectros foram ajustados com uma superposição de dois sextetos. Os parâmetros hiperfinos (Tabela IV.1) obtidos para as duas amostras são similares, com pequenas diferenças na razão das áreas dos subspectros (sítos A e B) indicando tratar-se do mesmo material. Os valores dos parâmetros hiperfinos encontrados em ambos os compostos estão de acordo com a literatura para a magnetita (GREENWOOD & GIBB, 1997, FABRIS & COEY, 2002). No caso da magnetita sintetizada, a razão das áreas dos subspectros (sítos A e B) está em concordância com os valores encontrados na literatura para a magnetita estequiométrica (SIMMONS, 1976). Já para o nanocompósito, uma pequena mudança nessa razão (A)/[B] foi observada após sua síntese. A intensidade espectral do sítio [B] decresce em relação à do sítio (A), indicando a formação de vacâncias naquele sítio. Isto leva à perda da estequiometria da magnetita (KHOLLAM, et al., 2002). As vacâncias criadas no sítio octaédrico se devem, provavelmente, à oxidação de Fe²⁺, pois, durante a síntese do nanocompósito as partículas de magnetita já sintetizadas entraram em contato com O₂ da atmosfera, uma vez que essa síntese não foi feita em atmosfera inerte (tópico III.1.3). Nenhuma outra fase de Fe foi detectada, indicando que a rota química utilizada tanto na síntese da magnetita quanto na do nanocompósito (SBA-15/Fe₃O₄) é viável.

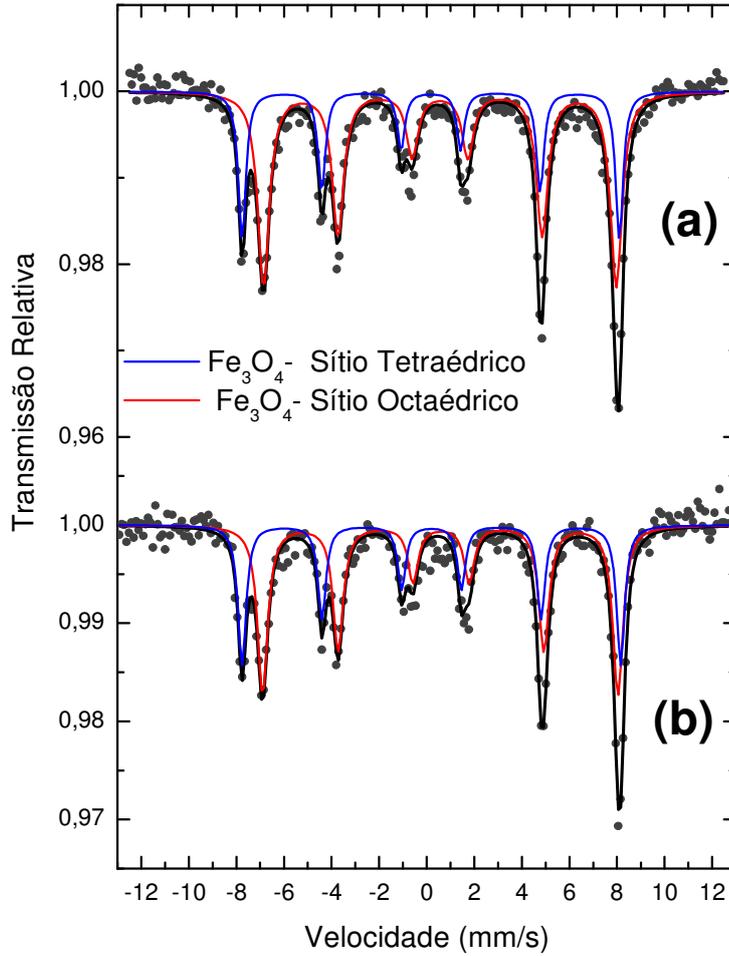


Figura IV.7: Espectros Mössbauer do ^{57}Fe a temperatura ambiente: (a) magnetita nanoestruturada; (b) nanocompósito (SBA-15/ Fe_3O_4).

Tabela IV.1: Parâmetros Mössbauer obtidos para as nanopartículas magnéticas puras (Fe_3O_4) e para o nanocompósito ($\text{SiO}_2/\text{Fe}_3\text{O}_4$).

<i>Amostra</i>	<i>Sítio</i>	δ (mm/s)	ϵ (mm/s)	B_{hf} (T)	Γ (mm/s)	Área (%)
		(± 0.05)	(± 0.05)	(± 0.3)	(± 0.05)	(± 1)
Fe_3O_4	(A)*	0,26	-0,02	49,2	0,38	33
	[B]*	0,65	0,02	46,0	0,60	67
$\text{SiO}_2/\text{Fe}_3\text{O}_4$	(A)	0,28	-0,02	49,3	0,38	39
	[B]	0,68	0,03	46,3	0,59	61

* (A) e [B] são sítios tetraédricos e octaédricos de Fe_3O_4 ; δ , ϵ e B_{HF} são deslocamento isomérico, desdobramento quadrupolar e campo magnético hiperfino, respectivamente, e Área é a fração espectral de dois sítios de Fe.

Como vimos no parágrafo anterior, o espectro Mössbauer a temperatura ambiente feito para a amostra de magnetita sintetizada foi ajustado com um conjunto de dois sextetos com $H_{hf} = 49.2$ T, $\epsilon = -0,02$ mm/s, $\delta = 0.26$ mm/s e $H_{hf} = 46$ T, $\epsilon = 0,02$ mm/s, $\delta = 0.66$ mm/s associados aos sítios tetraédrico (Fe^{3+}) e octaédrico (Fe^{3+} e Fe^{2+}), respectivamente (Tabela IV.1). Por outro lado o espectro Mössbauer obtido a 25 K, é muito complexo devido a mudanças nas propriedades físicas da magnetita que ocorrem em torno de 120 K, correspondente à transição de Verwey (T_v) (Figura IV.8.b).

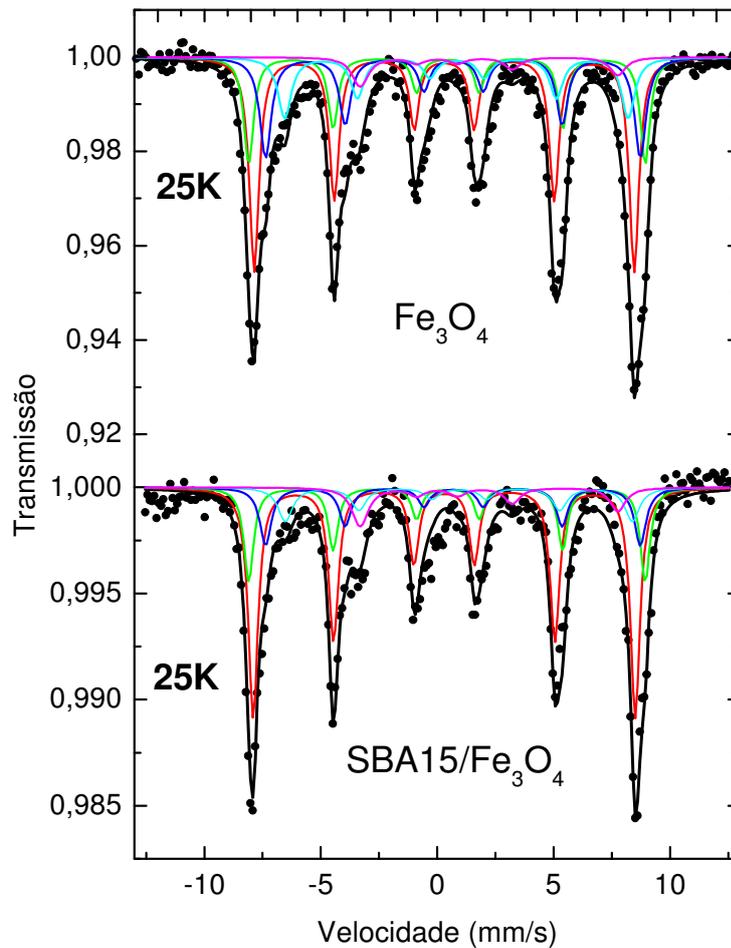


Figura IV.8: Espectros Mössbauer a 25 K da magnetita (a) e do nanocompósito (b).

Abaixo da T_v , o espectro Mössbauer da magnetita é de difícil ajuste, devido à complexidade da estrutura hiperfina, com componentes para cada valência e para cada sítio cristalográfico. Berry e colaboradores (1998) propuseram um ajuste com 5 sextetos. Esta transição é muito sensível ao tamanho de partículas, oxidação e substituição dos íons ferro presentes por outros cátions (DAOU et al., 2006). No caso deste trabalho, os espectros a 25 K (magnetita e nanocompósito) foram ajustados com 5 sextetos, com parâmetros hiperfinos similares aos encontrados por Berry e colaboradores (1998). Como o objetivo desse estudo

não é a transição Verwey, os espectros a baixas temperaturas foram colocados a título de mostrar a existência da T_V tanto na magnetita sintetizada como no composto.

IV.5 Espectroscopia de infravermelho

A análise por infravermelho de estruturas de silicatos tem sido reportada por diversos autores que foram usados como referências nesta discussão (SOUSA & SOUSA, 2006, FAGUNDES *et al.*, 2006). A Figura IV.9 mostra os espectros de infravermelho do SBA-15 puro e do nanocompósito SBA-15/ Fe_3O_4 .

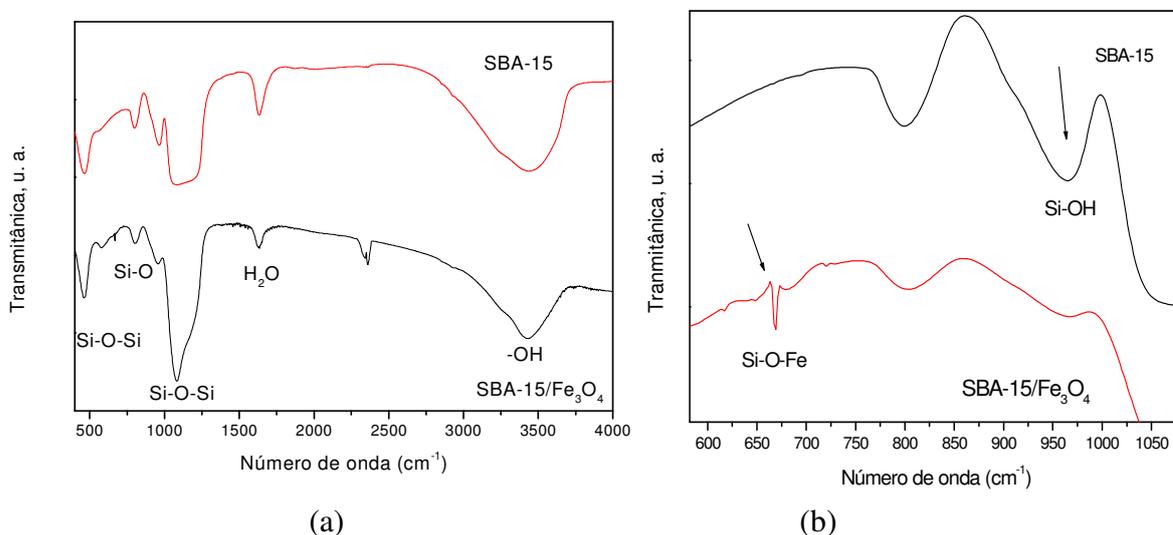


Figura IV.9: (a) Espectro FTIR de SBA-15 e nanocompósito SBA-15/ Fe_3O_4 e (b) Espectro FTIR em escala expandida. As setas indicam as bandas mencionadas no texto.

Ambas as amostras apresentam uma banda entre 1080 e 1160 cm^{-1} relativa ao estiramento assimétrico das ligações Si-O-Si do SiO_4 . A banda a 810 cm^{-1} é relativa ao estiramento simétrico da ligação Si-O e a banda a 460 cm^{-1} está relacionada ao modo de vibração de deformação Si-O-Si. A banda larga na região de 3350-3550 cm^{-1} é observada nos dois espectros e corresponde às vibrações de estiramento de diversos grupos hidroxil. Uma banda em torno de 1628 cm^{-1} é característica de deformação das moléculas de água adsorvidas.

Uma característica relevante desses materiais é a presença de uma grande quantidade de grupos silanóis livres ($\equiv\text{Si-OH}$), presentes na superfície. Esse fato pode ser bem explorado por diferentes técnicas, inclusive por infravermelho. Por exemplo, cita-se a presença de uma

banda próxima a 960 cm^{-1} , cuja intensidade pode indicar o teor da população de grupos silanóis na superfície da sílica. Dessa forma, uma comparação cuidadosa do espectro antes e após a incorporação com as nanopartículas de Fe_3O_4 na matriz de sílica é importante para avaliar possíveis interações entre as fases. A Figura IV.9.b revela que a banda IR a 960 cm^{-1} exibe diminuição de intensidade para o nanocompósito formado quando comparada com a intensidade do SBA-15 puro. Isso indica a adsorção da fase magnetita na superfície da sílica, à custa do consumo de $-\text{OH}$ superficial. Considera-se aqui a possibilidade de comparar qualitativamente a intensidade dessa banda, uma vez que os espectros foram normalizados. Essa mudança é interpretada como uma indicação de que, com a rota de síntese aplicada, alguns grupos silanóis são consumidos quando a Fe_3O_4 é incorporada na estrutura mesoporosa, indicando interação das nanopartículas com a superfície da sílica.

Um pico adicional aparece no espectro da amostra contendo nanopartículas magnéticas (Figura IV.9b). Esse pico observado em cerca de 660 cm^{-1} pode ser devido à formação de novas ligações metal-oxigênio, Si-O-Fe (CHOI, *et al.*, 2006), com a estrutura do mesoporoso.

A Figura IV.10 apresenta uma comparação espectroscópica entre o SBA-15, a magnetita e o nanocompósito. Ao analisar essa Figura, alguns sinais característicos podem ser observados. O espectro da magnetita apresenta uma banda bem definida em torno de 600 cm^{-1} atribuída a vibrações de estiramento Fe-O (ARRUEBO *et al.*, 2006). Essa banda é também verificada no espectro do compósito, embora com uma menor magnitude. Esses dados indicam que interações Fe-Si ocorreram no compósito.

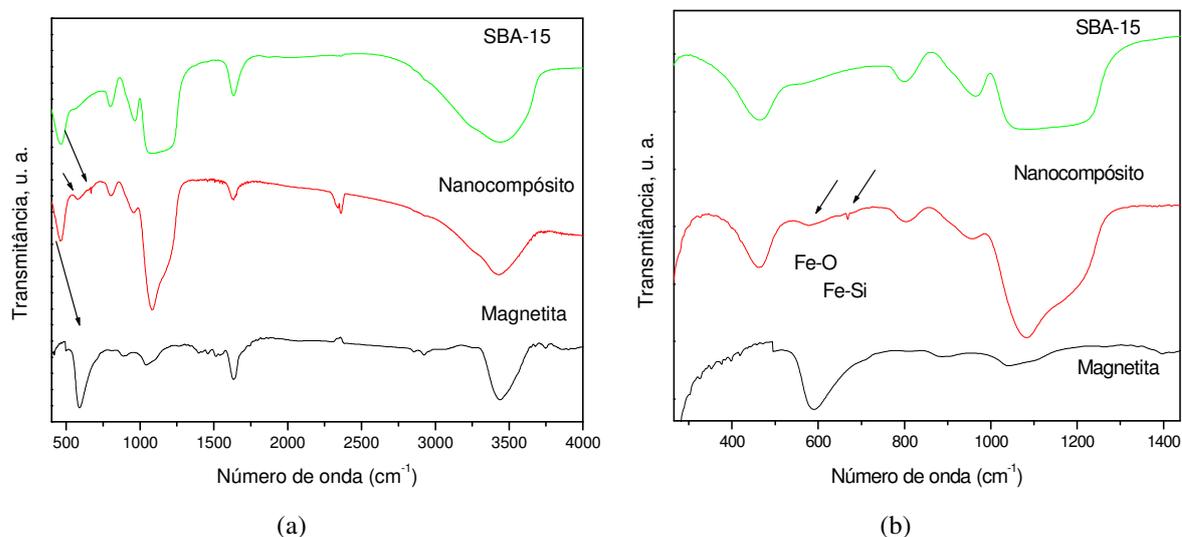


Figura IV.10: Espectro de infravermelho para o SBA-15, o compósito SBA-15/ Fe_3O_4 e Fe_3O_4 em escala normal (a) e escala expandida (b). As setas indicam as bandas mencionadas no texto.

IV.6 Adsorção de N_2

As isotermas do SBA-15 e do nanocompósito SBA-15/ Fe_3O_4 são mostradas na Figura IV.11.

Observa-se que nos dois casos, as isotermas são classificadas como do tipo IV (Figura 2-Anexo A), características de materiais mesoporosos, de acordo com a classificação BDDT (BRUNAUER, 1940). Essas características são relacionadas aos materiais com poros de seção transversal constante (cilíndrico ou hexagonal, por exemplo). Três regiões bem distintas dessa isoterma de adsorção são observadas: adsorção monocamada-multicamada, condensação capilar e adsorção multicamada de partículas na superfície da sílica. Informações sobre a área do sólido são extraídas a partir dessa primeira região da curva (TEIXEIRA, 2001).

Tanto o SBA-15 quanto o nanocompósito apresentam histerese do tipo H1 (Figura 2 - Anexo A), em acordo com a literatura (ZHAO, 1998b), que está relacionado a materiais com poros regulares de formato cilíndrico e/ou de poliedros com as extremidades abertas (RODELLA *et al.*, 2002 e CLAUDINO, 2003).

Analisando a Figura IV.11, observa-se que os pontos de inflexão nas pressões relativas estão entre 0,5 e 0,9. Frequentemente estes pontos estão na faixa de 0,4 a 1,0 para materiais mesoporosos (CLAUDINO, 2003). A condensação capilar a altas pressões relativas para o SBA-15 está de acordo com a literatura (ZHAO, 1998b).

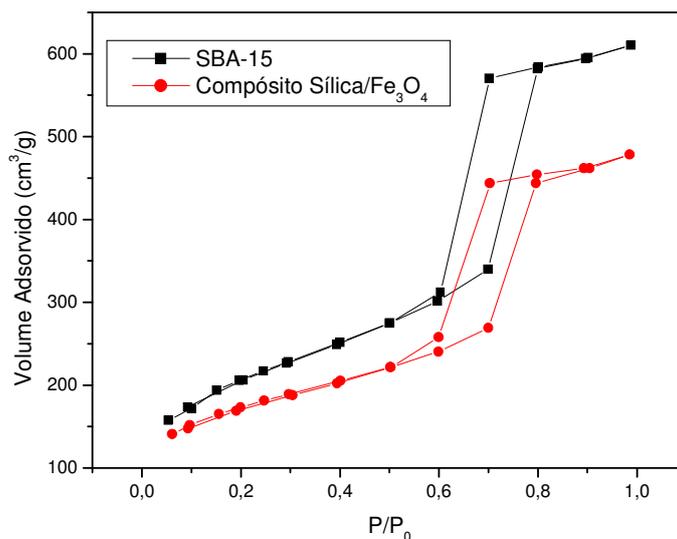


Figura IV.11: Isotermas de adsorção de nitrogênio de SBA-15 e nanocompósito SBA-15/ Fe_3O_4 .

Observa-se que a forma da isoterma de adsorção não é afetada pela incorporação das nanopartículas de magnetita na rede da sílica, indicando que a estrutura de poros permanece intacta após essa incorporação. Esse dado evidencia que a dispersão das nanopartículas magnéticas foi uniforme. A incorporação de Fe_3O_4 na estrutura do SBA-15 leva a um decréscimo na quantidade de N_2 adsorvido para todas as pressões relativas, evidenciando a incorporação das nanopartículas de magnetita na estrutura do SBA-15, reduzindo, então, o volume de poros. A Tabela IV.2 mostra os dados de adsorção da magnetita sintetizada, que apresenta área superficial muito pequena, comparada com a do SBA-15. Como esperado, a presença de nanopartículas magnéticas na estrutura do SBA-15 leva ao decréscimo tanto da área superficial quanto do volume de poros (Figura IV.12). Entretanto, o tamanho de poros não é afetado pela presença de Fe_3O_4 , como indicado na Tabela IV.2 que apresenta o tamanho de poros 6,2 nm, tanto para a sílica mesoporosa, quanto para o nanocompósito. Esse fato pode indicar que a diminuição do conteúdo de grupos silanóis, de acordo com os resultados de FTIR, evidencia a presença de nanopartículas de magnetita na superfície da sílica após a síntese do compósito, sugerindo uma troca espacial entre os grupos hidroxila e a magnetita.

As curvas de distribuição de tamanho de poros obtidas pelo método BJH para as amostras obtidas são apresentadas na Figura IV.12. Percebe-se que tanto o SBA-15 quanto o nanocompósito apresentam um distribuição de tamanho de poros muito estreita, centrada em torno de 6 nm, característica de materiais mesoporos, com arranjo estrutural bem ordenado.

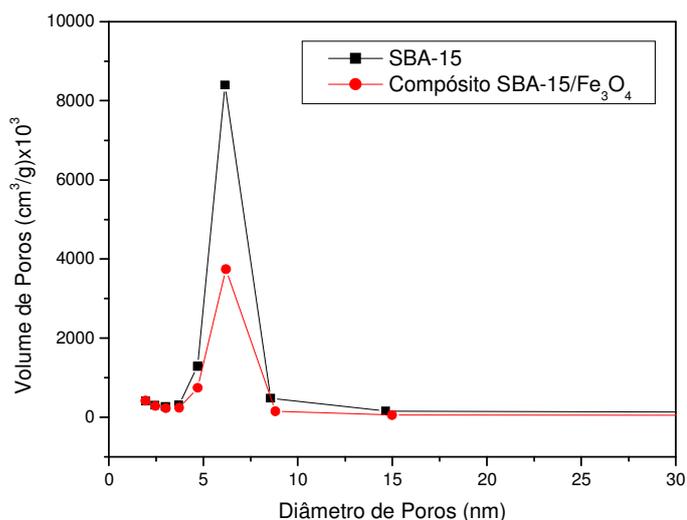


Figura IV.12: Distribuição de tamanho de poros de SBA-15 e nanocompósito SBA-15/ Fe_3O_4 .

Analisando os gráficos de isoterma de adsorção e distribuição de tamanho de poros, verifica-se que as nanopartículas de ferro não preenchem os espaços intracanais viáveis da

estrutura do mesoporoso. Esse é um fato relevante, pois torna o nanocompósito um candidato muito promissor para incorporação e posterior liberação, sob condições apropriadas, de uma variedade de moléculas de interesse farmacêutico.

A Tabela IV.2 também fornece informações sobre a microporosidade dos materiais sintetizados, mostrando que há um aumento no volume de microporos para o nanocompósito, sendo este volume desprezível, quando comparado com o volume de mesoporos. Os dados de adsorção para o SBA-15 sintetizado estão de acordo com literatura, que apresenta S_{BET} de 780 m^2/g , diâmetro de poros de 6 nm e volume de poros de 0,80 cm^3/g (Zhao *et al.*, 1998b).

Tabela IV.2: Resultados de adsorção de N_2 as amostras estudadas.

<i>Amostras</i>	$S_{BET} (m^2/g)$	$D_p (nm)$	$V_p (cm^3/g) \times 10^{-3}$	$V_{\mu p} (cm^3/g) \times 10^{-3}$	$t (nm)$
SBA-15	789	6,2	1,329	0,04	5,43
Fe_3O_4	4	11,7	0,010	-	-
SBA-15/ Fe_3O_4	585	6,2	0,739	0,07	7,89

S_{BET} = Área específica; D_p = diâmetro médio de poros; V_p = volume médio de poros; $V_{\mu p}$ = volume de microporos; t = espessura de parede de poros.

A partir dos valores de diâmetro de poros, obtidos dos dados de adsorção, pode-se calcular a espessura de paredes de poros (t), através da equação (IV.7), pela diferença do parâmetro de rede (a_0), obtido a partir da difração de raios X em baixo ângulo e o diâmetro de poros:

$$t = a_0 - D_p$$

A espessura da parede de poros é apresentada na Tabela IV.2. Essa espessura é maior para o nanocompósito. O aumento de parede de poros corresponde à diminuição da área superficial, como evidenciado pelos resultados BET (GALARNEAU *et al.*, 2005). Esse fato também explica a variação nos resultados de difração de raios X em baixo ângulo para as duas amostras obtidas, em que o valor do espaçamento interplanar dos nanocompósitos apresentou-se maior que do SBA-15, conforme discutido anteriormente.

De acordo com estudos de Zhao *et al.* (1998a) e (1998b) e Zhang *et al.* (2005), a espessura de parede de poros dos materiais mesoporosos parece estar relacionada com a estabilidade hidrotérmica desses materiais. Especificamente no estudo de Zhao *et al.* (1998b), o SBA-15, que tem espessura em torno de 3,1 a 6,4 nm, foi comparado com o mesoporoso MCM-41, que apresenta espessura de parede menor que do SBA-15, em torno de 1 nm (ORTLAM *et al.*, 1996) e menor estabilidade hidrotérmica: amostras de MCM-41

apresentaram padrão DRX hexagonal bem resolvido após a calcinação, mas depois de aquecimento no ponto de ebulição da água por 6 horas, o material tornou-se amorfo e perdeu todas as reflexões de espalhamento DRX. Em contraste a isso, as amostras de SBA-15 calcinadas são estáveis após aquecimento no ponto de ebulição da água por 24 horas sob condições idênticas. A estabilidade hidrotérmica é importante, por exemplo, em aplicações industriais desses materiais em catálise, em que os materiais são muitas vezes expostos a vapores de 600° C a 800° C ou no ponto de ebulição da água (Zhang *et al.*, 2005).

Dessa forma, espera-se que o compósito SBA-15/Fe₃O₄, que apresentou espessura de parede de poros maior que do SBA-15, apresente também melhor estabilidade hidrotérmica, podendo ter suas propriedades ampliadas para o uso como catalisador.

IV.7 Espectrometria de energia de raios X

IV.7.1 Sistema KEVEX

Conforme apresentado na metodologia, durante a síntese do nanocompósito as partículas magnéticas previamente sintetizadas foram adicionadas ao meio reacional com uma relação de 65% p/p de magnetita. A composição do nanocompósito foi avaliada e o resultado obtido foi de 40% p/p de magnetita no nanocompósito, indicando que a amostra apresenta uma menor fração de magnetita após a síntese final. Algumas hipóteses são sugeridas para justificar esse fato. Inicialmente, é provável que nas condições de síntese deste trabalho, a rede mesoporosa do SBA-15 apresente um limite máximo na quantidade de magnetita que sua estrutura pode conter, e a composição nominal do nanocompósito proposta não é adequada. Outro aspecto que se deve levar em consideração seria a possibilidade do meio ácido provocar a solubilização de parte da magnetita presente, antes de ocorrer a formação da sílica e seu revestimento para prevenir essa solubilização. Essa perda de material foi previamente observada durante o procedimento de síntese, após o envelhecimento. Durante a filtração do produto, observou-se que o filtrado apresentava uma coloração verde escura, o qual apresentou comportamento magnético. Ao ser analisado por espectroscopia Mössbauer, verificou-se que se tratava de uma solução coloidal de nanopartículas magnéticas compostas, em sua maioria, por maghemita.

IV.7.2 Microanálise

O estudo da morfologia do nanocompósito foi acompanhado por imagem de elétrons retroespalhados. Percebe-se pela Figura IV.13, que mostra a imagem obtida para o nanocompósito, que a amostra apresenta duas fases distintas, uma fase mais escura e uma fase clara.

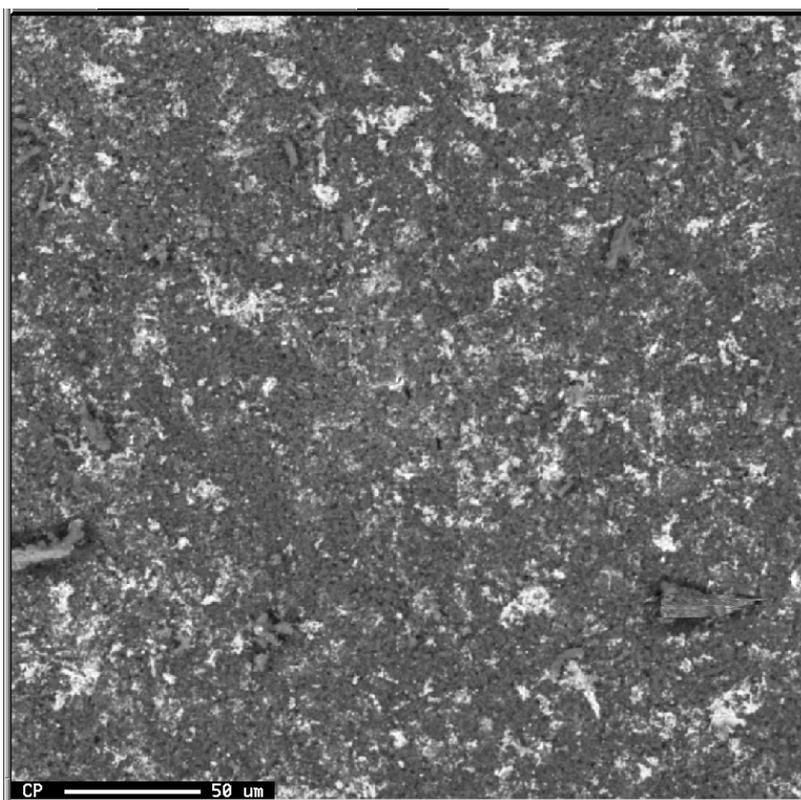
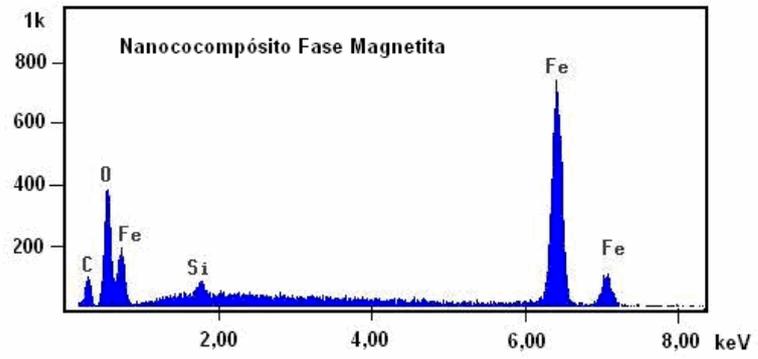


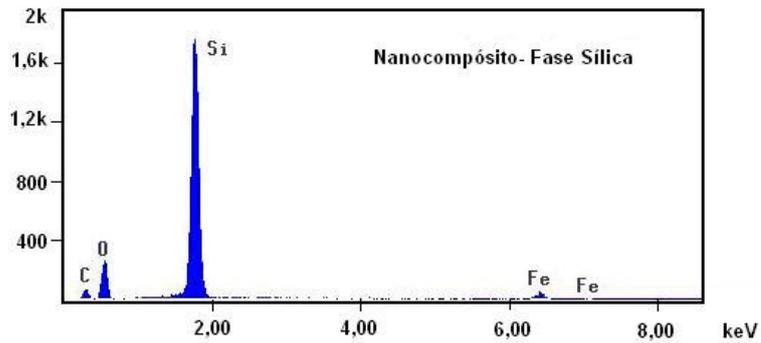
Figura IV.13: Micrografia obtida por elétrons retroespalhados para o nanocompósito.

Para se avaliar a constituição de cada fase, foi feita uma análise de EDS, em que se verificou que a fase clara é rica em Fe (Figura IV.14.a) e a fase escura é composta de Si em sua maior quantidade (Figura IV.14.b). Nota-se, ainda, que Fe e Si aparecem nas duas fases, indicando uma dispersão de magnetita na rede de sílica.

A Figura IV.15 mostra o mapeamento feito para o nanocompósito por EDS. As diferenças de concentração dos constituintes do compósito são mostradas através da evolução das cores.



(a)



(b)

Figura IV.14: EDS do nanocompósito, (a) fase clara e (b) fase escura.

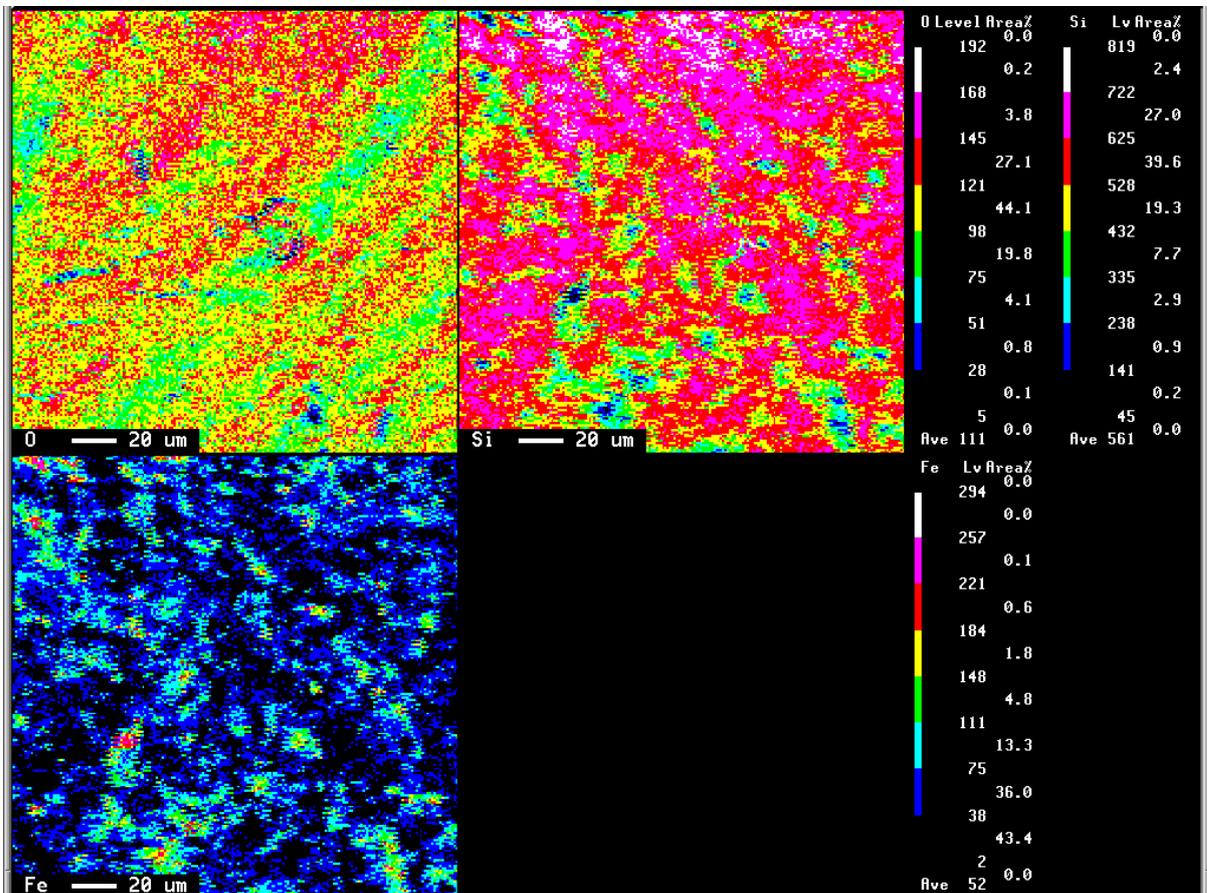


Figura IV.15: Mapeamento da superfície do nanocompósito.

Através do mapeamento, pode-se observar uma boa dispersão de Fe no material, que é visto pelos pontos verdes no terceiro quadro. Alguns pontos apresentam maior concentração de Fe, indicando a possibilidade de ocorrer pequena aglomeração das partículas.

IV.8 Análise por microscopia eletrônica de varredura

A Figura IV.16 mostra uma imagem feita pelo microscópio eletrônico de varredura, por elétrons secundários, para a magnetita sintetizada em diferentes aumentos.

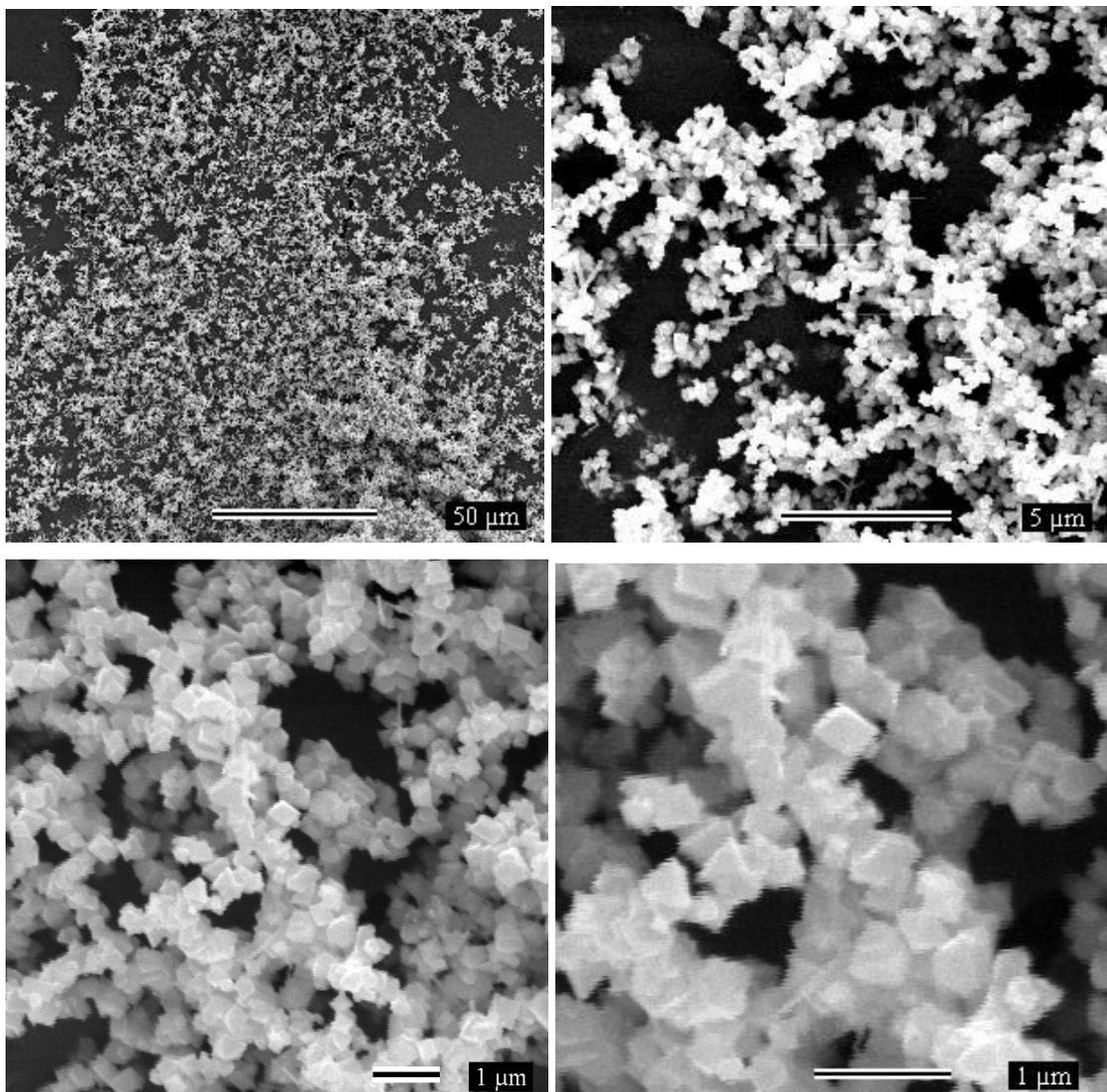


Figura IV.16: MEV das partículas magnéticas em diferentes aumentos.

As imagens mostram o material com uma morfologia uniforme, com uma pequena distribuição de tamanho. Pode-se ver também alguma aglomeração das partículas devido à

interação magnética entre elas. Em um aumento maior, observa-se a cristalinidade das partículas, com uma morfologia muito plana, em forma de octaedros regulares com superfície lisa, em acordo com a literatura (YU *et al.*, 2006), indicando que as partículas foram bem cristalizadas.

Em um caso particular desse trabalho, quando a razão molar de $\text{Fe}^{3+}/\text{Fe}^{2+}$ de 2:1 durante a síntese das nanopartículas de magnetita não foi controlada, ou seja, a oxidação de Fe^{2+} não foi controlada, houve um excesso de Fe^{3+} , o que levou à formação de goethita como uma impureza, como já observado nos trabalhos de SUGIMOTO & MATIJEVIC (1979) e JIA & GAO (2006). Este óxido apresenta morfologia tipo “bastão,” como pode ser visto nas Figuras IV.17.b e IV.17.c. Posteriormente, foi possível controlar a taxa de oxidação durante a síntese da magnetita, assegurando uma razão molar de $\text{Fe}^{3+}/\text{Fe}^{2+}$ de 2:1 durante a síntese. Esse fato, que pode ser a indicação da pureza do material, conforme discutido nos resultados de DRX e Mössbauer, é corroborado pela imagem de MEV, uma vez que a morfologia das partículas em forma de octaedros foi verificada, e não se pode perceber nenhuma outra fase, como aquelas representadas em forma de bastão para a goethita.

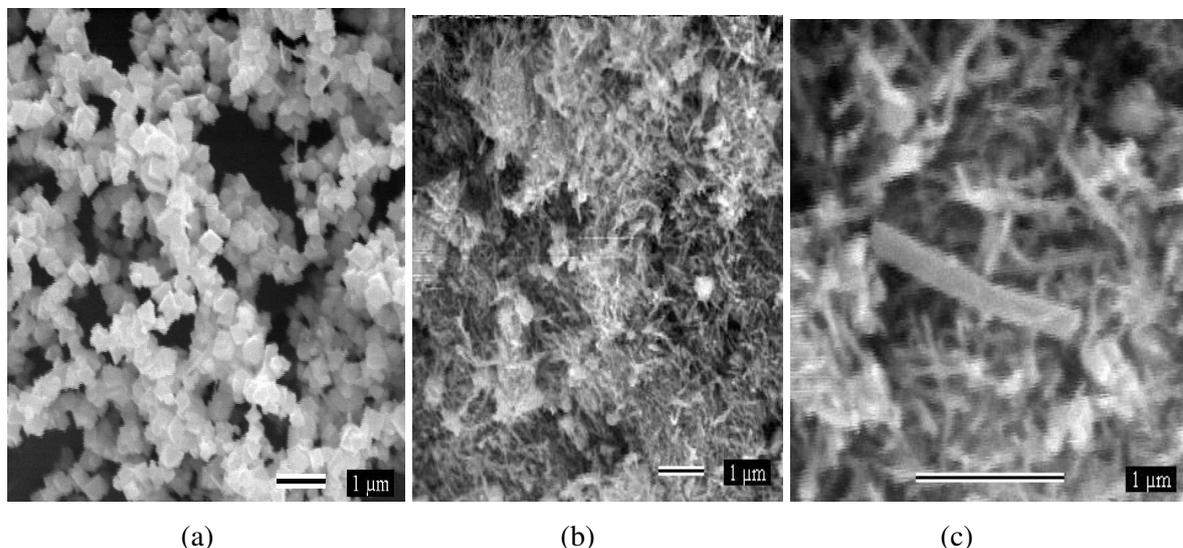


Figura IV.17: (a) Magnetita pura (com controle da razão 2:1); (b) goethita (sem controle de razão 2:1) e (c) escala aumentada de b, mostrando a forma de bastão da goethita.

A Figura IV.18 mostra a morfologia do SBA-15 (a) e do nanocompósito (b).

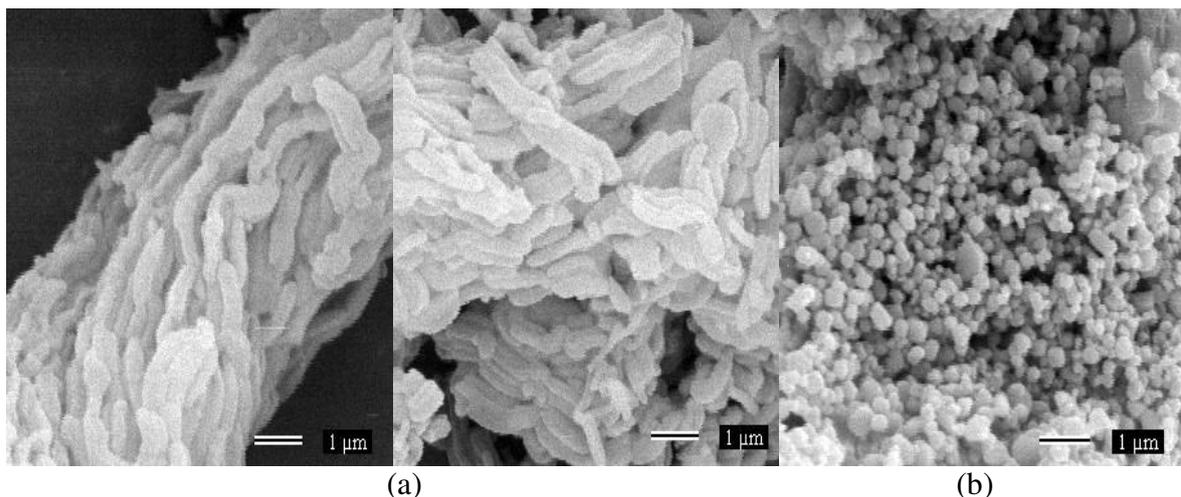


Figura IV.18: MEV da superfície: (a) do SBA-15 e (b) do nanocompósito.

Para o SBA-15, observa-se uma morfologia macroscópica tipo vermicular que consiste de muitos agregados tipo corda, em concordância com a literatura (ZHAO, 1998b), enquanto que para o compósito, observa-se uma morfologia esférica, que pode ser atribuída a partículas de magnetita envoltas pela sílica.

A partir das imagens de Microscopia, calculou-se o tamanho das partículas esféricas do nanocompósito, através do programa Quantikov Image Analyzer (PINTO, 1996). O tamanho das partículas variou de 0,139 μm a 0,476 μm .

Partículas com dimensões menores que o diâmetro de capilares humano (8 μm RITTER *et al.*, 2004) torna-as potenciais para injeções intravenosas em aplicações de liberação controlada. Nesse caso, um tamanho médio desejado de partículas para uma aplicação específica pode ser selecionado por centrifugação das nanopartículas em uma taxa controlada (ARRUEBO *et al.*, 2006).

IV.9 Análise por microscopia eletrônica de transmissão

A Figura IV.19 mostra a imagem obtida por TEM para o nanocompósito, indicando o recobrimento das partículas magnéticas (parte mais densa) pela sílica, formando partículas de tamanho variado.

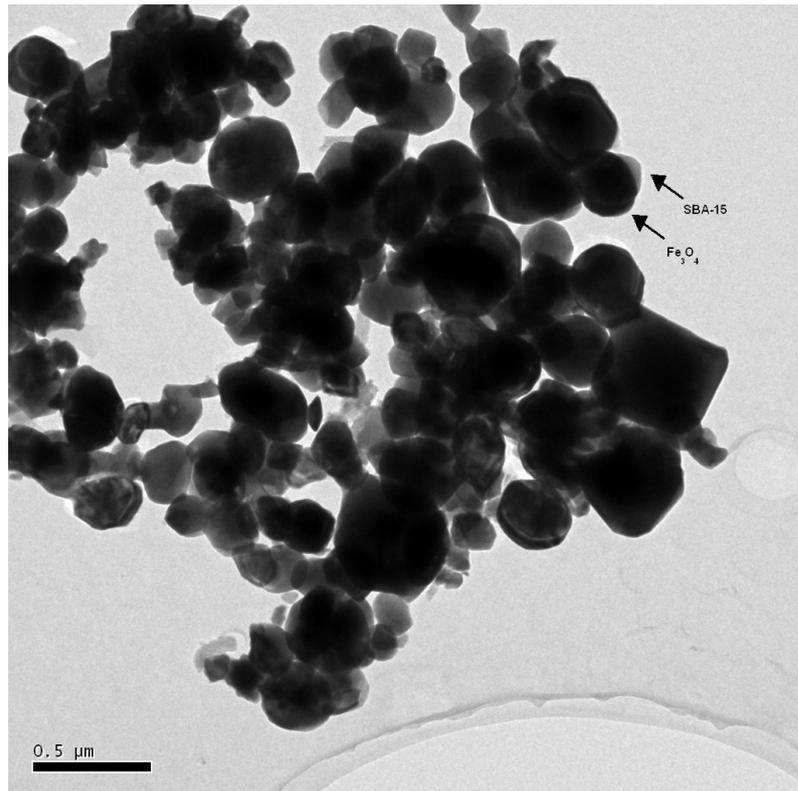
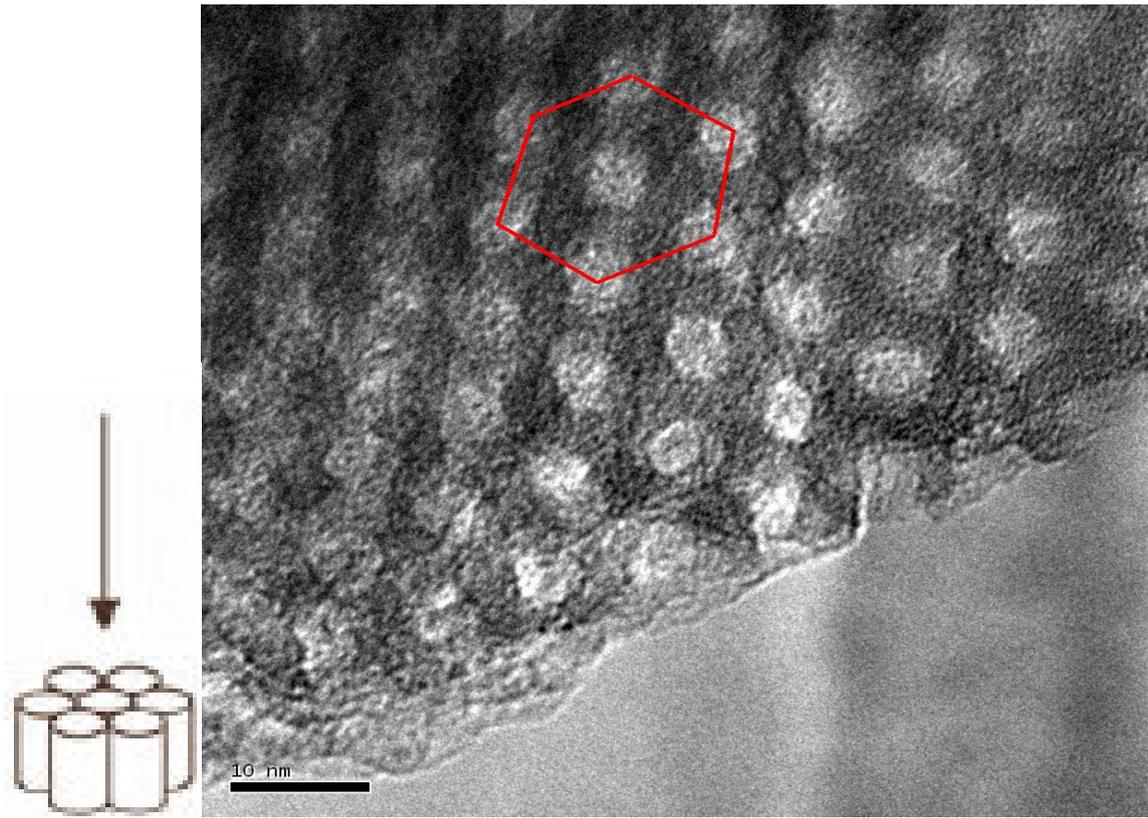
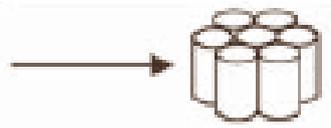
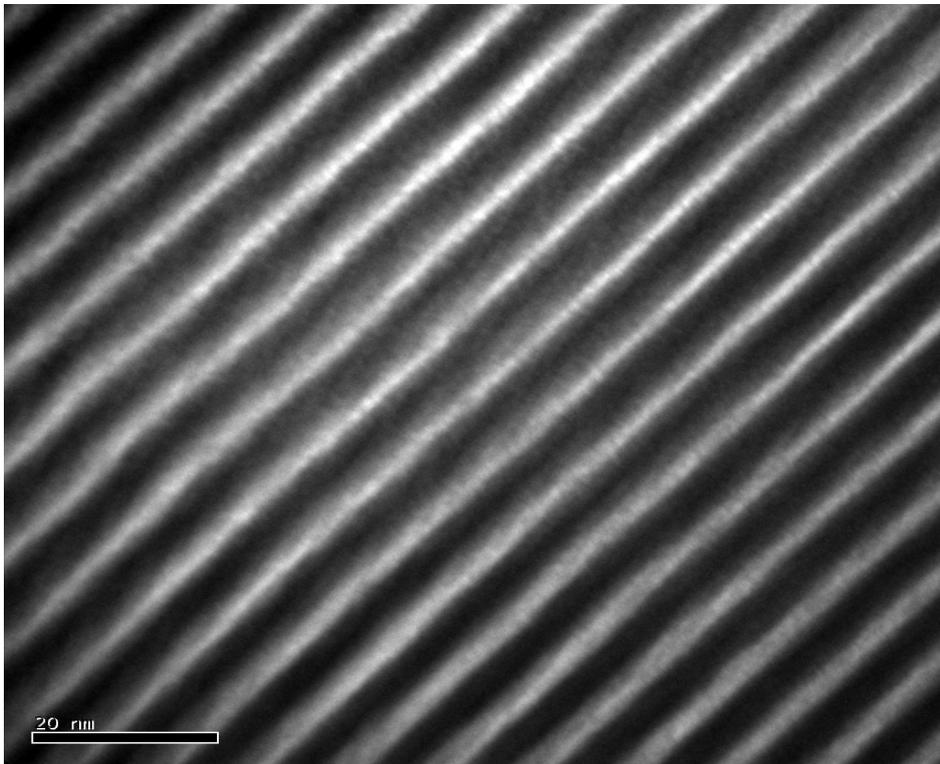


Figura IV.19: Imagem TEM da dispersão das partículas de magnetita (em preto) no compósito observadas na superfície do material.

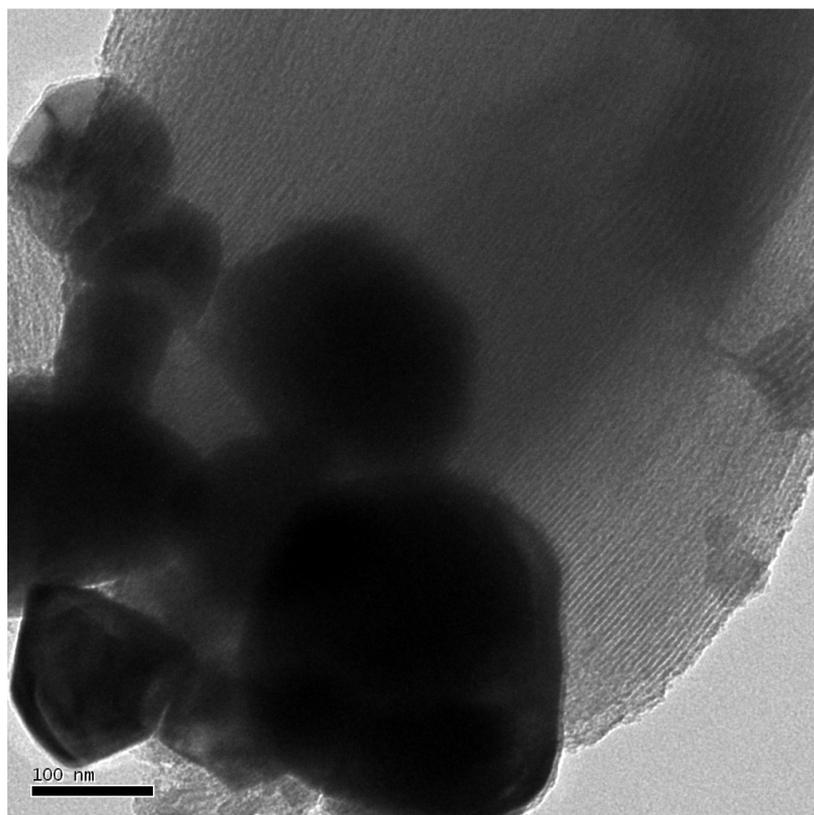
A Figura IV.20 apresenta imagens obtidas por TEM para o nanocompósito, mostrando a estrutura de poros em arranjo hexagonal (a) e os cilindros unidirecionais característicos do SBA-15 (b), além do recobrimento das partículas de magnetita pela sílica mesoporosa (c).



(a)



(b)



(c)

Figura IV.20: Imagens obtidas por TEM mostrando o arranjo hexagonal de poros (a), os canais unidirecionais (b) e do recobrimento das partículas de magnetita pelo SBA-15 (c).

O diâmetro de poros obtidos a partir dos dados de TEM, calculado através do programa Quantikov Image Analyzer (PINTO, 1996) está de acordo com o obtido pela técnica de adsorção de gases.

IV.10 Análise por espectroscopia de fotoelétrons excitados por raios X

Para fazer uma análise detalhada do recobrimento, foram realizados os espectros XPS amplos das amostras de SBA-15/ Fe_3O_4 com e sem *sputtering*, como mostrado na Figura IV.21. Os resultados apontaram a presença de Si, O, e C, um contaminante comumente encontrado. Inicialmente, não foram observados os picos 2p do Fe para a amostra $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{SBA-15}$, porém após um ciclo de *sputtering* de 25 minutos foram notados os picos característicos. Possivelmente, o óxido de ferro, como indicado pelo valor da energia de ligação do Fe 2p_{3/2} está recoberto por uma camada óxida que foi retirada após o processo de erosão causado pela incidência dos íons de argônio. O valor de energia de ligação do Fe 2p_{3/2} encontrado, 708,1 eV, indica a presença de magnetita não-estequiométrica e os valores de 104,8 eV do pico Si

2p confirmam a presença de sílica (MOULDER, 1992). Caso a magnetita estivesse fazendo parte da rede da sílica, a razão Fe/Si esperada seria de 1:2 levando-se em conta a porcentagem em massa estimada para a magnetita no compósito que foi de 40%. Mas a razão Fe/Si encontrada foi de 2:25, valor muito abaixo do esperado para *bulk*, o que confirma a hipótese das partículas de magnetita estarem encapsuladas por camadas de sílica.

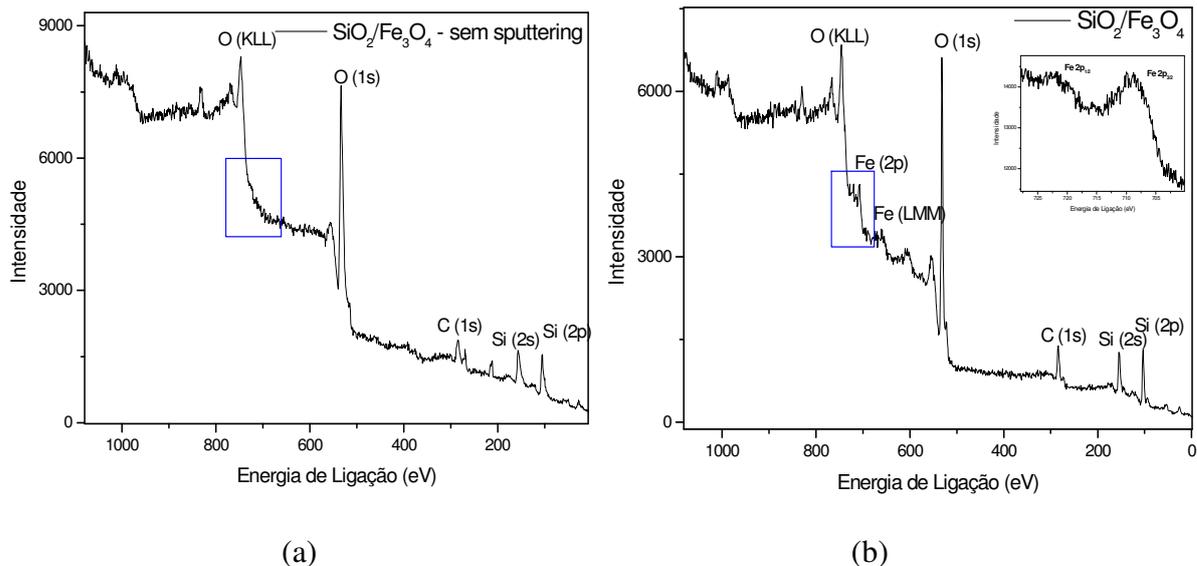


Figura IV.21: Espectro de XPS de (a) SBA-15/Fe₃O₄ sem *sputtering* e (b) SBA-15/Fe₃O₄ após *sputtering*.

Para ilustrar essa hipótese do recobrimento das nanopartículas magnéticas, foi proposto um modelo que leva em conta as interações entre as partículas de magnetita e a rede de sílica, como mostrado na Figura IV.22:

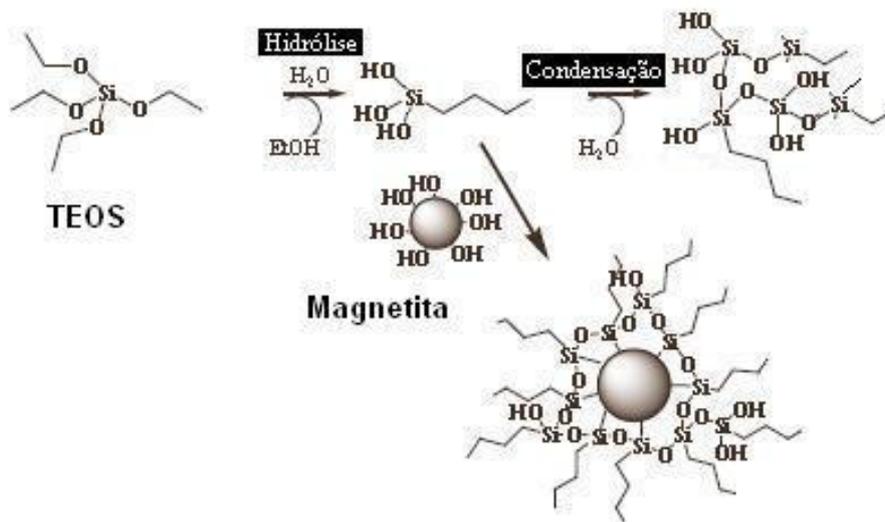
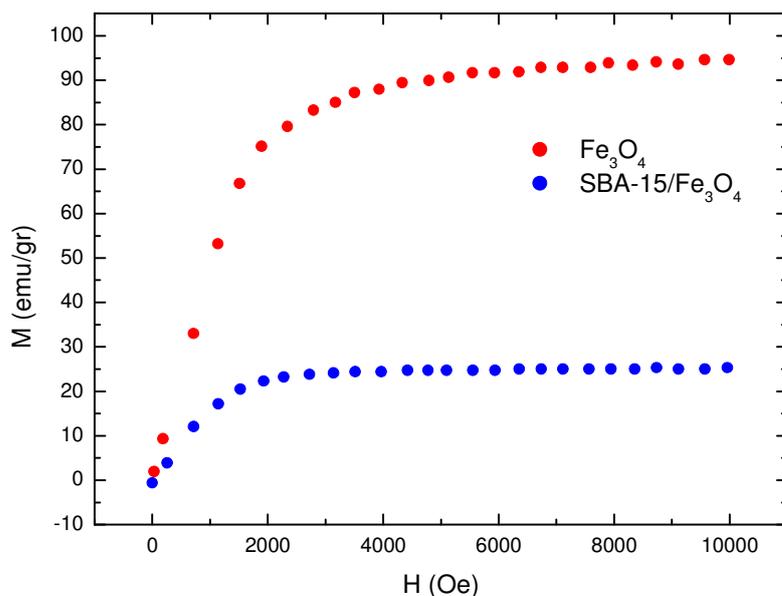


Figura IV.22: Esquema representativo de uma provável interação entre as partículas de magnetita e a sílica.

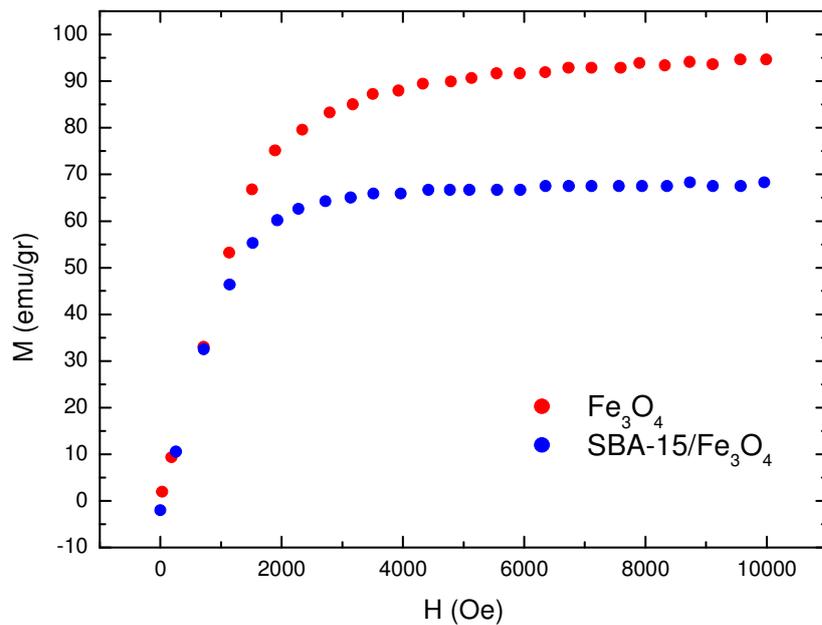
Esse modelo é baseado no fato de que organossilanos são moléculas bifuncionais, que podem ligar-se covalentemente a grupos de $-OH$ livres na superfície das partículas, além de possuírem um grupo orgânico funcionalizável, que determina o caráter químico final da superfície modificada (CAMPO *et al.*, 2005).

IV.11 Medidas de magnetização

A magnetização de saturação (M_s), a coercividade (H_C) e magnetização remanente (M_R) da magnetita pura e do nanocompósito foram obtidas através de curvas de magnetização inicial e das curvas de histerese a 297 K. A Figura IV. 23 fornece informações sobre a magnetização inicial sem correção de massa e com correção de massa. Para corrigir a massa, levou-se em consideração somente a massa da fase magnética, ou seja, 40% da massa total. A partir da magnetização inicial, obtivemos os dados da magnetização de saturação, que foi de 95 emu/g para a magnetita sintetizada. Este valor está em acordo com o esperado para estrutura de multidomínios da magnetita, indicando que o tamanho dos grãos está acima do limite de monodomínio. O valor encontrado para saturação magnética também pode ser uma indicação da alta pureza da magnetita sintetizada se comparado a magnetitas com contaminantes como a maghemita que tem magnetização de saturação de 56 emu/g (LEE *et al.*, 1996), o que provocaria a diminuição do valor final da M_s .



(a)



(b)

Figura IV.23: Curvas de magnetização inicial para as amostras: (a) sem correção de massa; (b) com correção de massa.

A magnetização de saturação encontrada para o nanocompósito foi de 67 emu/g, valor em torno de 30 % inferior ao encontrado para a magnetita pura. Esta redução pode estar associada a efeito de superfície, tais como desordem, variação estequiométrica, distribuição de cátion etc, fatores estes que também influenciam nos valores de coercividade e remanência (BLOIS, 1961). A partir das curvas de histerese medidas a 297 K, (Figura IV.24), obtivemos uma $H_C = 241$ Oe e M_R de 12,85 emu/g para a magnetita e $H_C = 123$ Oe e M_R de 5,44 emu/g para o nanocompósito. Os valores encontrados para a coercividade são típicos de materiais magneticamente moles.

As alterações nos parâmetros M_S , H_C e M_R em relação à magnetita pura indicam uma alteração em sua superfície, sendo mais uma indicação do recobrimento proporcionado pela rede de sílica.

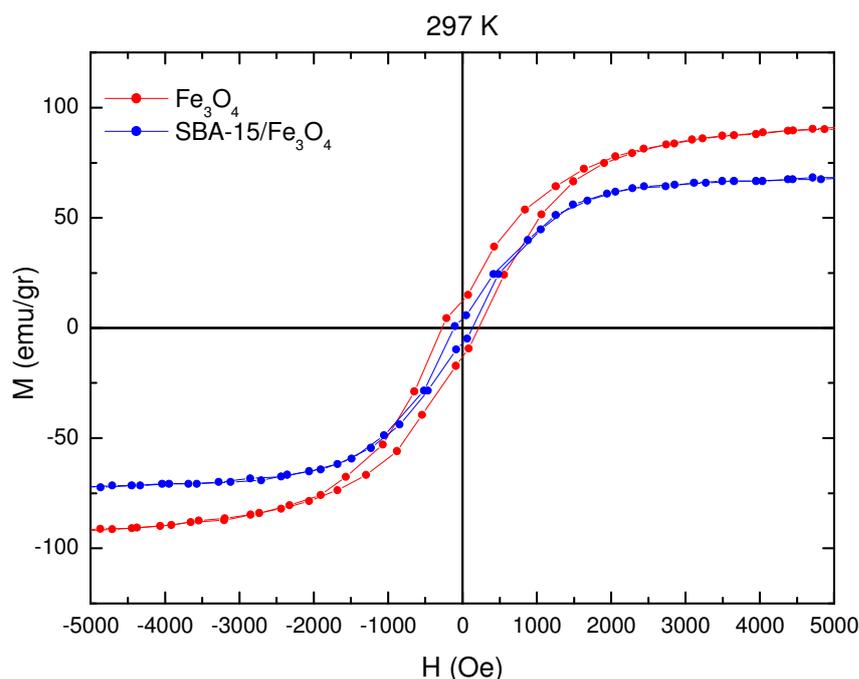


Figura IV.24: Curvas de histerese obtidas a 297 K para a magnetita sintetizada e o nanocompósito.

IV.12 Estudo de adsorção dos fármacos

Para se fazer um estudo de liberação, foram estudados três fármacos: cisplatina, carboplatina e atenolol. Os fármacos foram incorporados na matriz mesoporosa pura, o SBA-15, que serviu como comparação, e na matriz do nanocompósito, conforme detalhado no item III.1.4 da metodologia.

A Figura IV.25 representa a estrutura das moléculas dos fármacos utilizados neste trabalho. Para a molécula de atenolol, foi feito um modelamento molecular empregando o programa HYPERCHEM 7.52 (HYPERCUBE, 2003), que permitiu a configuração de energia mais baixa desta molécula. As estruturas de cisplatina e carboplatina foram obtidas no banco de dados de estruturas cristalográficas. As representações gráficas para as três moléculas foram efetuadas utilizando o programa MERCURY (BRUNO, 2002). O tamanho da molécula de cisplatina foi estimado em aproximadamente 4,3 Å, da carboplatina em 7,5 Å e do atenolol em 16 Å. O pequeno tamanho destas moléculas indica que elas podem facilmente ter acesso aos mesoporos do material, uma vez que o tamanho desses poros é da ordem de 6 nm, conforme avaliado por BET e TEM. Com relação às características químicas dessas moléculas, além dos grupos funcionais amida e hidroxila presentes na molécula de atenolol, todas possuem o grupo funcional amina. Esses grupos podem interagir com os grupos silanóis

presentes na superfície das amostras. É importante destacar que a estrutura da cisplatina, Figura IV.25.a, não está representada em sua forma real, uma vez que os átomos de nitrogênio (cor lilás) aparecem sem os respectivos átomos de hidrogênio que compõem o grupo amina. Isso se deve ao fato de que esses átomos não foram incluídos nos cálculos de resolução dessa estrutura e, conseqüentemente, não apareceram na representação gráfica.

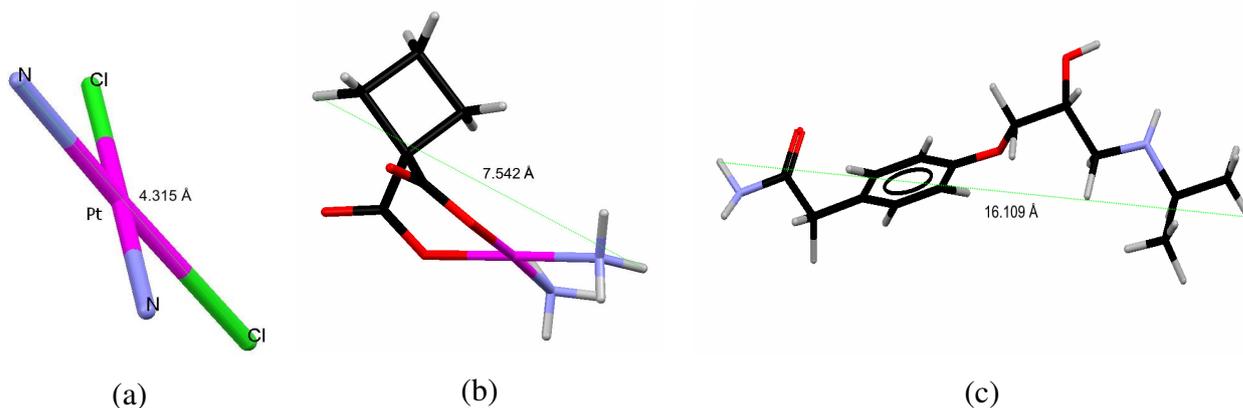


Figura IV.25: Figura ilustrativa das moléculas em estudo, com seu respectivo tamanho: (a) cisplatina; (b) carboplatina e (c) atenolol. A cor representa um determinado átomo: (rosa) para platina, (cinza) para hidrogênio, (lilás) para nitrogênio, (vermelho) para oxigênio e (preto) para carbono.

A Tabela IV.3 fornece a massa dos respectivos fármacos incorporados pelo nanocompósito. Os valores de massa adsorvida foram calculados multiplicando-se a concentração pelo volume da solução, no caso, de 7 mL.

Tabela IV.3: Valores médios de massa e concentração dos fármacos adsorvidos pela matriz do nanocompósito.

<i>Sistemas</i>	<i>Massa adsorvida (μg)</i>	<i>Concentração adsorvida ($\mu\text{g/mL}$)</i>
Nanocompósito/Cisplatina	350	50
Nanocompósito/Carboplatina	3400	386
Nanocompósito/Atenolol	14600	2086

Considerando-se a mesma concentração de carboplatina e atenolol, observa-se que este é mais eficientemente adsorvido pela matriz de sílica.

IV.12.1 Sistemas SBA-15/fármacos

A partir dos dados de infravermelho e de adsorção de gases, pode-se obter informações acerca da interação entre os fármacos e as matrizes. A Figura IV.26 apresenta os espectros de infravermelho para as matrizes de SBA-15 incorporadas com os fármacos.

Analisando-se a Figura IV.26.a, observa-se bandas presentes na região entre 1300 a 1700 cm^{-1} que são relativas aos grupos funcionais do fármaco e que podem ser atribuídas à ligação N-H de aminas presentes na cisplatina (BUENO, 1989). Essas bandas aparecem deslocadas em números de onda maiores no sistema SBA-15/Cisplatina, e esse fato pode evidenciar algum tipo de interação entre os grupos silanóis da superfície da sílica e os grupos funcionais da molécula de cisplatina.

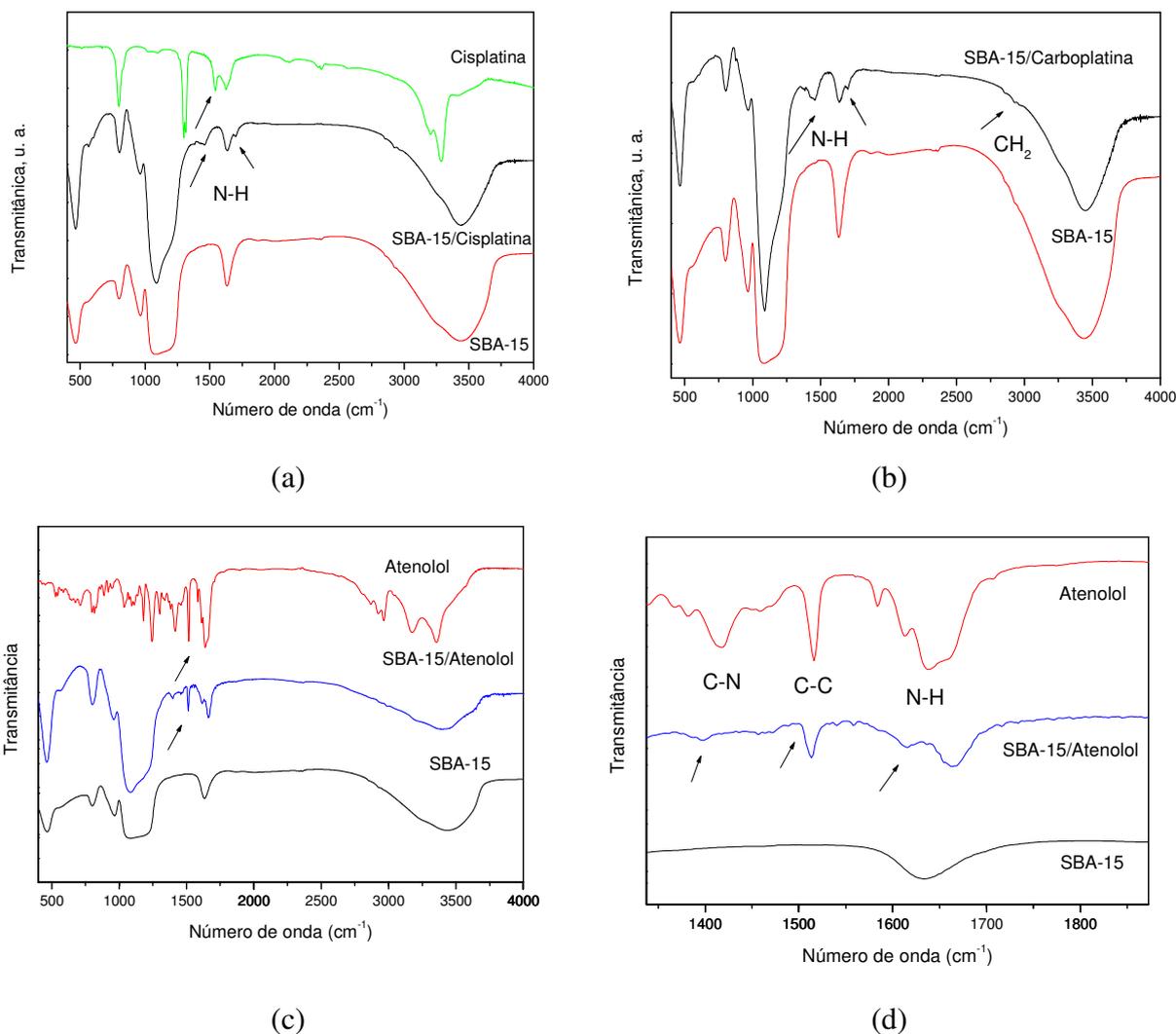


Figura IV.26: Espectros de infravermelho das matrizes de SBA-15 comparado com os sistemas (a) SBA-15/Cisplatina; (b) SBA-15/Carboplatina; (c) SBA-15/Atenolol e (d) SBA-15/Atenolol em escala expandida. As setas indicam as bandas mencionadas no texto.

A Figura IV.26.b fornece informações sobre interação da carboplatina com o SBA-15. As bandas em torno de 1300 e 1700 cm^{-1} são semelhantes às observadas para o caso da cisplatina, uma vez que apresentam grupos funcionais semelhantes. Além dessas, também é possível observar outra banda discreta em torno de 2940 cm^{-1} que pode ser atribuída à vibração de moléculas de CH_2 presentes na molécula da carboplatina. A Figura IV.27 apresenta o espectro da carboplatina, com as regiões de possíveis interações com a matriz de sílica. Essas regiões estão em torno de 2500 a 3000 cm^{-1} , que corresponde à vibração do grupo CH_2 .

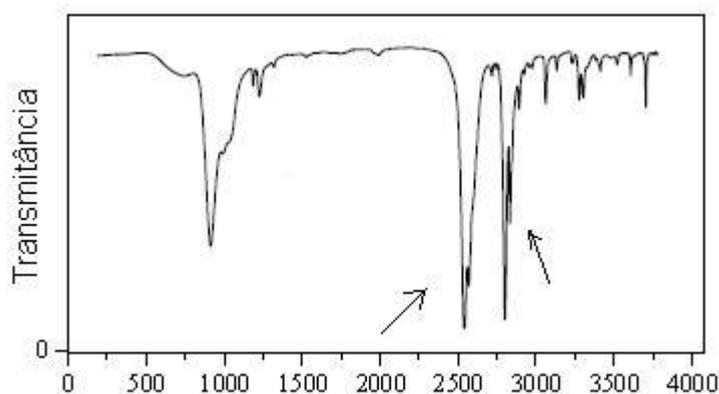


Figura IV.27: Espectro de infravermelho da carboplatina. Figura adaptada de Wysokinski *et al.*, 2006.

Para essas duas moléculas, não é possível analisar as bandas com relação às vibrações nas vizinhanças da platina, uma vez que, para este caso, bandas perceptíveis aparecem apenas abaixo de 474 cm^{-1} (WYSOKINSKI *et al.*, 2006).

Comparando-se o espectro da matriz contendo o atenolol e o espectro deste fármaco (Figura IV.26.c e d), observa-se que as bandas presentes na região entre 1400 a 1700 cm^{-1} são relativas aos grupos funcionais do fármaco (SILVERSTEIN, 1994). Segundo a identificação destas bandas, a região em torno de 1650-1580 cm^{-1} corresponde à deformação angular simétrica no plano N-H; a região em torno de 1650 cm^{-1} corresponde à banda de amida primária; em torno de 1655-1620 cm^{-1} , à banda de amida secundária da deformação angular do grupo NH_2 ; em 1400 cm^{-1} , à banda de deformação axial de C-N nas amidas primárias; 1420-1330 cm^{-1} , à vibração de deformação angular do O-H no plano; e de 1600 a 1585 cm^{-1} e 1500 a 1400 cm^{-1} , às vibrações do esqueleto envolvendo a deformação axial das ligações C-C do anel aromático. Os espectros para o sistema SBA-15/Atenolol encontram-se expandidos para melhor visualização. Observa-se que ao incorporar o fármaco na matriz mesoporosa, as bandas relativas aos grupos funcionais do atenolol sofreram alguns deslocamentos. A banda

em torno de 1418 cm^{-1} deslocou-se para 1398 cm^{-1} e a banda em torno de 1634 cm^{-1} deslocou para 1613 cm^{-1} . Já a banda em 1515 cm^{-1} praticamente não se deslocou.

Os deslocamentos para diferentes números de ondas podem evidenciar algum tipo de ligação de hidrogênio entre os grupos silanóis da superfície da sílica e os grupos funcionais amida, álcool e amina da molécula de atenolol e os grupos amina nas moléculas de cisplatina e carboplatina.

A Figura IV.28.a apresenta as isotermas de adsorção de gases para as matrizes de SBA-15 pura e com os fármacos estudados. Analisando essas isotermas, observa-se que as matrizes mesoporosas incorporadas com o fármaco apresentam uma isoterma de adsorção similar àquela da matriz pura. Entretanto, o volume total de N_2 adsorvido decresce para todas as pressões relativas, indicando a presença da droga adsorvida nos poros do material. Essa diminuição é mais expressiva para o sistema SBA-15/Atenolol que pode ser devido à maior adsorção desse fármaco, ou provavelmente, ao maior volume ocupado pelo mesmo devido ao seu tamanho, comparado com a cisplatina e a carboplatina.

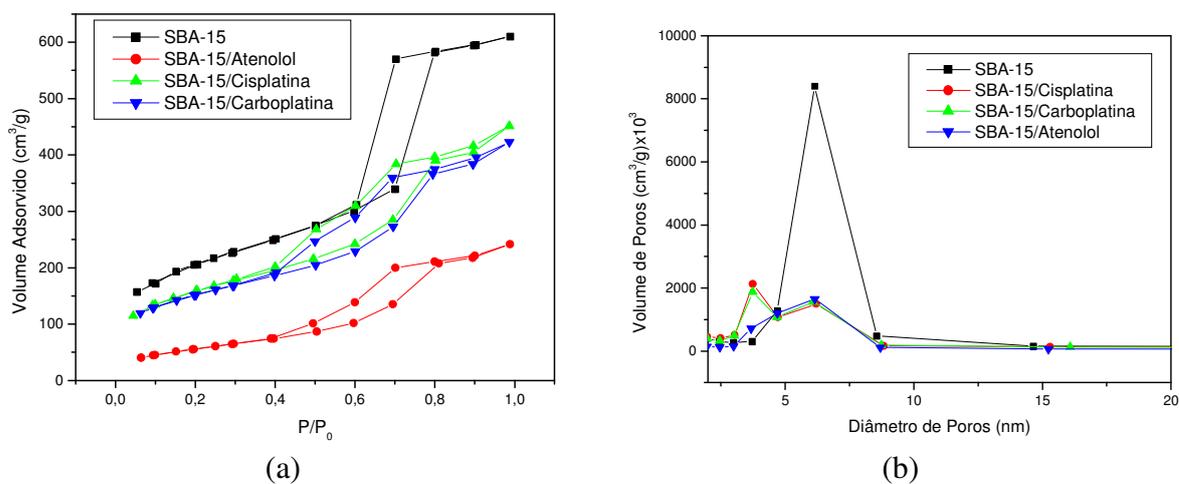


Figura IV.28: Isotermas de adsorção de N_2 (a) e distribuição de tamanho de poros (b) para os sistemas SBA-15/fármacos.

A Figura IV.28.b apresenta a distribuição de tamanho de poros desses sistemas, mostrando uma distribuição bimodal de tamanho de poros para aqueles contendo os fármacos cisplatina e carboplatina, com diâmetros médios em torno de 6 nm e 3,7 nm. Isso indica que parte dos poros da matriz foram parcialmente preenchidos com a droga, tendo seu diâmetro médio de 6,2 nm diminuído para 3,7 nm. Para o sistema SBA-15/Atenolol, o diâmetro médio passou de 6,2 nm para 5,55 nm. Esses dados reforçam a hipótese da adsorção dos fármacos nos poros das matrizes de SBA-15 em estudo.

A Tabela IV.4 apresenta os dados da adsorção de N₂ para o sistema SBA-15/Fármacos, mostrando, além da redução do diâmetro e do volume de poros, a redução da área superficial, que é mais acentuada para o sistema SBA-15/Atenolol. Esses dados indicam que os fármacos foram incorporados pela matriz de sílica.

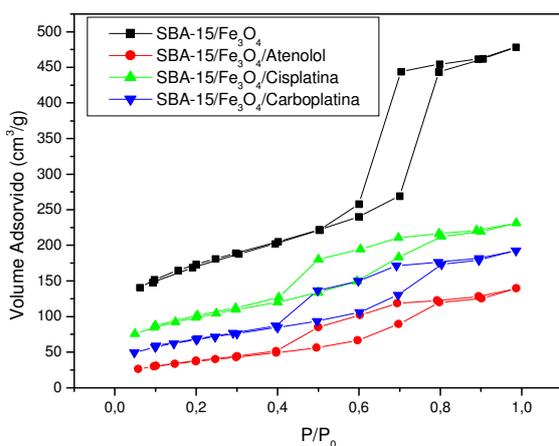
Tabela IV.4: Resultados da adsorção de N₂ para o SBA-15 com os fármacos.

Sistemas	S (m ² /g)	D_p (nm)	V_p (cm ³ /g)x10 ⁻³
SBA-15	789	6,2	1,329
SBA-15/Cisplatina	554	6,1 e 3,7	0,697
SBA-15/Carboplatina	528	6,1 e 3,7	0,650
SBA-15/Atenolol	279	5,5	0,510

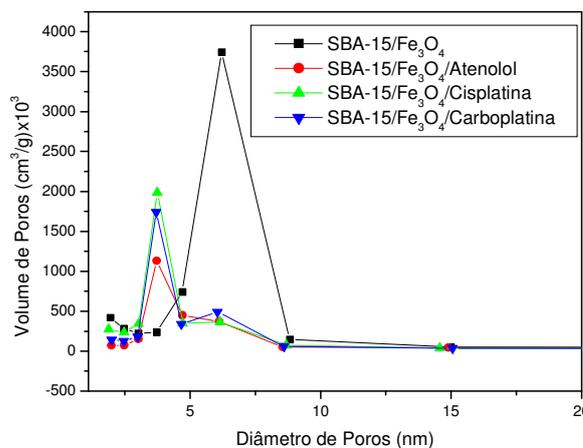
IV.12.2 Sistemas nanocompósito/fármacos

Os sistemas nanocompósitos/fármacos também foram avaliados por infravermelhos e os espectros obtidos apresentam-se de forma semelhante ao sistema SBA-15/fármaco. Esses resultados são apresentados no apêndice A.

A Figura IV.29.a apresenta as isotermas de adsorção de gases para sistemas nanocompósito/fármacos. Percebe-se o mesmo comportamento observado para os sistemas contendo apenas SBA-15, indicando também a absorção dos fármacos nos poros do nanocompósito.



(a)



(b)

Figura IV.29: Isotermas de adsorção de N₂ (a) e distribuição de tamanho de poros (b) para os sistemas nanocompósito/fármacos.

A Figura IV.29.b apresenta a distribuição de tamanho de poros desses sistemas, apresentando uma distribuição bimodal de tamanho de poros para as amostras contendo fármacos, assim como nos sistema SBA-15/fármacos, com diâmetros médios em torno de 6 nm e 3,7 nm, indicando que os poros da matriz foram parcialmente preenchidos.

A Tabela IV.5 apresenta os dados da adsorção de N₂ para o sistema nanocompósito/fármacos. Observa-se que a área superficial é reduzida após o processo de incorporação dos fármacos. Mais uma vez essa redução é mais acentuada para o sistema que incorporou o atenolol. Esses dados indicam as matrizes do nanocompósito incorporaram os fármacos.

Tabela IV.5: Resultados da adsorção de N₂ para o nanocompósito com os fármacos.

<i>Sistemas</i>	<i>S (m²/g)</i>	<i>Dp (nm)</i>	<i>Vp (cm³/g)x10⁻³</i>
Nanocompósito SBA-15/Fe ₃ O ₄	585	6,2	0,74
SBA-15/Fe ₃ O ₄ /Cisplatina	341	6,1 e 3,7	0,36
SBA-15/Fe ₃ O ₄ /Carboplatina	240	6,1 e 3,7	0,30
SBA-15/Fe ₃ O ₄ /Atenolol	136	4,7 e 3,7	0,21

IV.12.3 Medidas de magnetização

As medidas a 297 K das magnetizações iniciais e das histereses para as amostras magnéticas após a incorporação com os fármacos são mostradas nas Figuras IV.30.a e b, respectivamente. A Tabela IV.6 apresenta os parâmetros magnéticos do nanocompósito após a incorporação dos fármacos.

Tabela IV.6: Parâmetros magnéticos para o nanocompósito com os fármacos.

<i>Sistemas</i>	<i>M_S (emu/g)</i>	<i>H_c (Oe)</i>	<i>M_R (emu/g)</i>
Nanocompósito SBA-15/Fe ₃ O ₄	67	123	5,44
Nanocompósito/Cisplatina	51	79	6,8
Nanocompósito/Carboplatina	45	90	1
Nanocompósito/Atenolol	54	93	1,62

Todos os parâmetros magnéticos são inferiores aos observados no nanocompósito puro. A redução de M_S indica que houve a incorporação dos fármacos, admitindo-se o aumento de massa não magnética. Além disso, a redução nos parâmetros magnéticos (M_S, H_C e M_R) também pode ter sido causada pela interação dos fármacos com as nanopartículas de

magnetita, levando-se em conta que estas variações podem estar associadas a efeitos de superfície, como já citado no item IV.11, referente ao trabalho de Blois (1961), tais como desordem, variação estequiométrica na interface, imperfeições, inclusões nas nanopartículas de Fe_3O_4 . Isso indica que os fármacos podem ter entrado em contato com a nanopartículas de magnetita apesar das mesmas estarem revestidas pela rede de sílica. Essa interação pode ter se dado através do acesso aos poros do mesoporoso e/ou pode estar relacionado à não homogeneidade do recobrimento das nanopartículas pela camada de sílica.

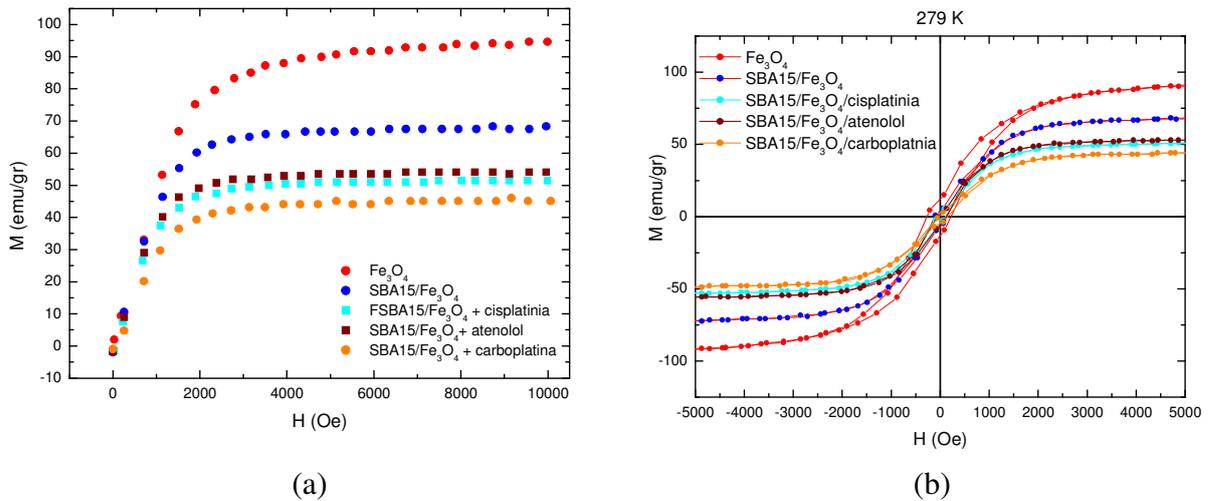


Figura IV.30: Curva de magnetização inicial para as amostras.

IV.13 Estudo de liberação controlada de fármacos

O perfil de liberação dos fármacos a partir das matrizes foi estudado em função do tempo e foi comparado com a matriz pura SBA-15, como apresentado nas Figuras IV.31.a e b. A Tabela IV.7 mostra de forma resumida os parâmetros utilizados para caracterizar o perfil de liberação das drogas nos diferentes sistemas. Nessa Tabela são apresentados parâmetros frequentemente utilizados em farmacopéias para avaliar taxas de dissolução, tais como ($t_{50\%}$) que corresponde ao tempo necessário para liberar 50% da droga, e (t_x) que corresponde à quantidade de fármaco liberado no tempo x . Observa-se que o nanocompósito incorporado com atenolol (Figura IV.31.a) libera maior quantidade de fármaco por unidade de tempo nas primeiras horas, quando comparado com o SBA-15. Em 10 horas do experimento (t_{10h}), 38% do fármaco é liberado da matriz do nanocompósito, enquanto que o SBA-15 libera 47%. A partir desse momento, o SBA-15 parece apresentar uma cinética de liberação mais rápida, embora no tempo de 72 horas a porcentagem de fármaco liberada tende a um valor

semelhante para os dois sistemas. Essas diferenças podem ser explicadas em função das possíveis interações estabelecidas entre o fármaco e as matrizes. No caso do nanocompósito, o processo de síntese levou à diminuição dos grupos silanóis da superfície da sílica, como foi mostrado no espectro de infravermelho (Figura IV.9) e isso, provavelmente, provocou a diminuição das interações Si-OH...HO-R do atenolol.

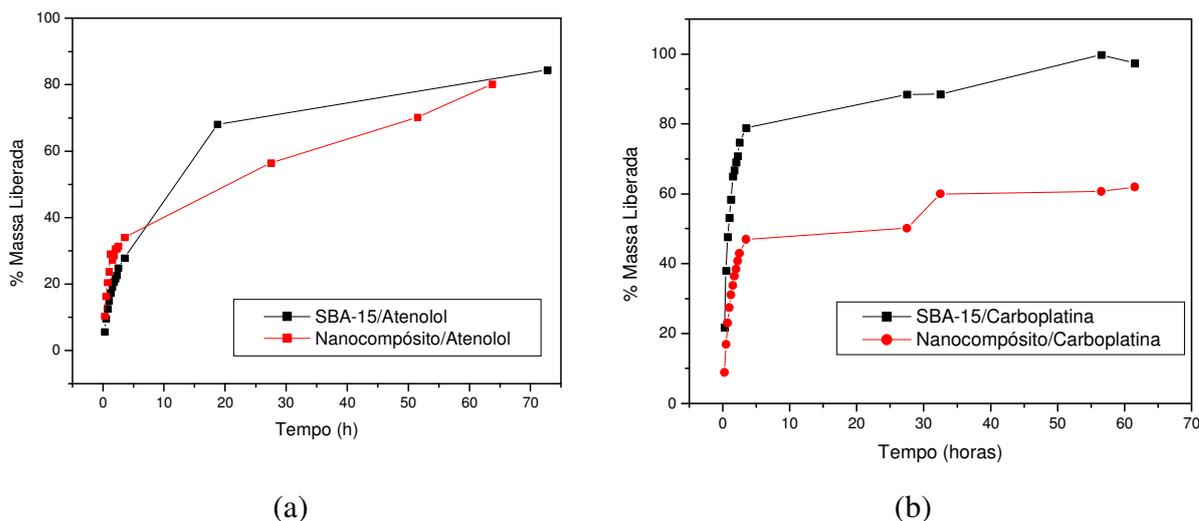


Figura IV.31: Perfis de liberação dos fármacos estudados, comparados com o perfil de liberação do SBA-15: (a) atenolol; (b) carboplatina.

Analisando a Figura IV.31.b, observa-se que nas primeiras 10 horas do experimento (t_{10h}), cerca de 80 % da carboplatina é liberada a partir da matriz de SBA-15, enquanto cerca de 50% é liberado da matriz do nanocompósito. Ao longo do tempo, esses sistemas apresentam comportamento análogo, mas taxas de liberação distintas. Após cerca de 24 horas de liberação, o sistema SBA-15/Carboplatina libera 87 % enquanto o sistema Nanocompósito/Carboplatina libera 50%. O SBA-15 puro parece ser mais efetivo na liberação do fármaco nestas condições, já que praticamente toda carboplatina é liberada após 72 horas de experimento, diferentemente do nanocompósito que tende a um patamar de aproximadamente 60% no tempo final do experimento.

A Figura IV.32 apresenta um estudo dos perfis de liberação dos sistemas nanocompósito/fármaco sob influência de um gradiente de campo magnético externo de 0,250 T aplicado por um magneto de NdFeB. Observa-se, em todos os sistemas, que o campo magnético externo influencia pouco na liberação, sendo que após 10 horas (t_{10h}) há um aumento na taxa de liberação, atingindo 3 % para a cisplatina e 12% para o atenolol. O sistema carboplatina, no entanto, apresenta um acréscimo de apenas 2 % nesse mesmo tempo.

Após cerca de 24 horas de experimento, a diferença na liberação da cisplatina cai para 2 %, enquanto que para carboplatina aumenta para 4 % e para o atenolol aumenta para 15%.

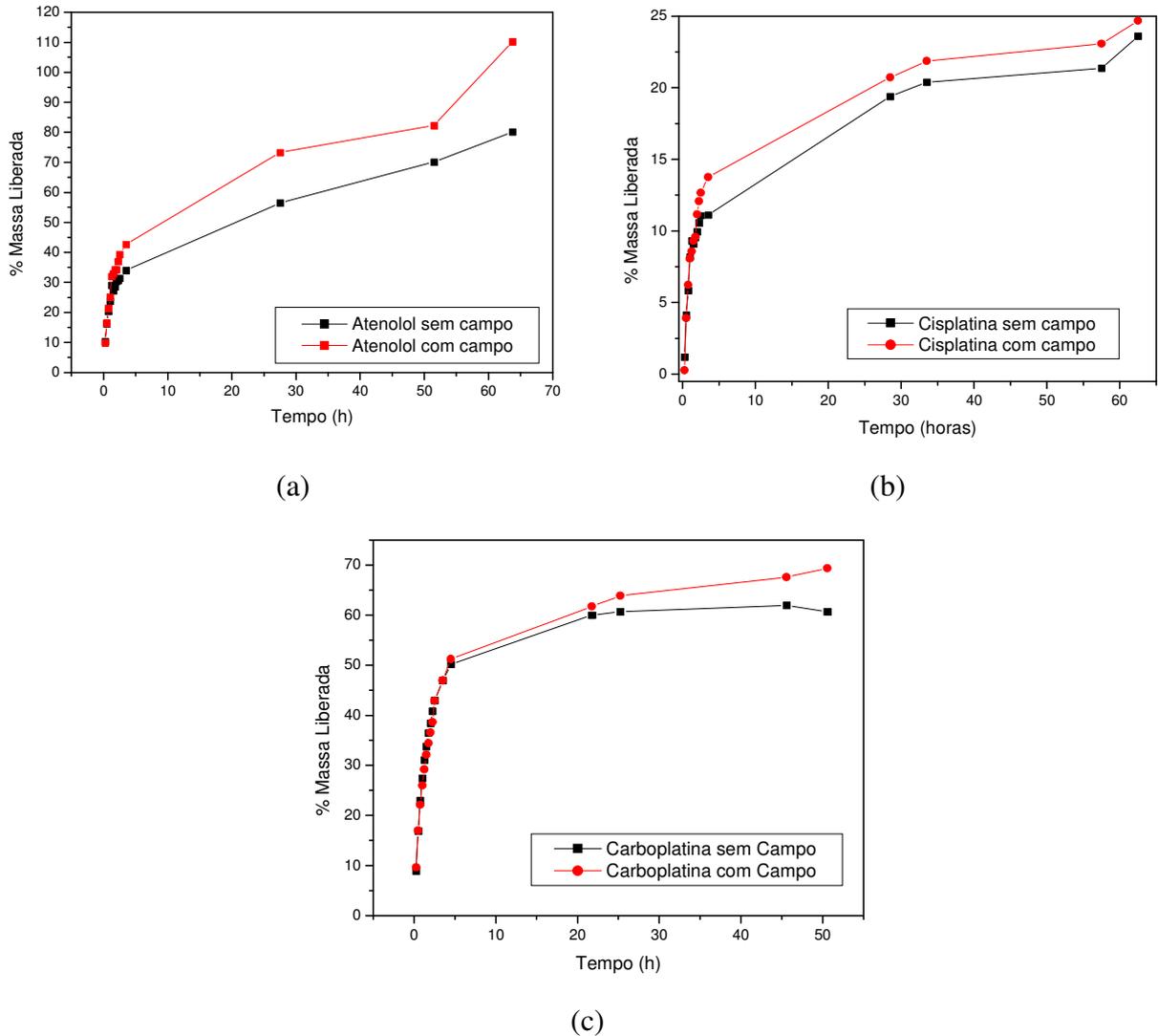


Figura IV.32: Perfis de liberação das matrizes magnéticas estudados sob influência de um gradiente de campo magnético externo fixo.

Tabela IV.7: Parâmetros experimentais para caracterizar perfil de liberação.

Sistemas	$t_{50\%}$	t_{10} (h)	T_{24} (h)	T_f (h)
SBA-15/Atenolol	12	47	70	80
Nanocompósito/Atenolol	21	38	53	80
Nanocompósito/Atenolol-campo	10	50	68	100
Nanocompósito/Cisplatina	-	13	18	22
Nanocompósito/Cisplatina-campo	-	15	20	25
SBA-15/ Carboplatina	1	82	87	100
Nanocompósito/ Carboplatina	5	51	60	62
Nanocompósito/Carboplatina-campo	4,5	53	64	70

Para investigar mais precisamente a influência da estrutura (matriz pura e nanocompósito) e do campo magnético na liberação dos diferentes fármacos nos mecanismos e na cinética de liberação, os resultados foram analisados em função de alguns modelos matemáticos propostos na literatura.

Higuchi desenvolveu diversos modelos teóricos para estudar a liberação de fármacos solúveis e pouco solúveis incorporados em matrizes sólidas e semi-sólidas (COSTA & LOBO, 2001). A equação de Higuchi (Equação IV.8) foi inicialmente empregada para sistemas planares, sendo depois modificada para considerar diferentes geometrias dos sistemas matriciais. O modelo de Higuchi (HIGUCHI, 1961) é um modelo aproximado e fundamentado na primeira lei de Fick. Esse modelo assume que a droga na camada superficial do sistema dissolve-se na matriz e difunde-se para fora da mesma. Quando o teor do agente na superfície esgota-se, a próxima camada começa a exaurir. A cinética de liberação pode ser descrita pela equação de Higuchi (Equação IV.8), onde uma reta é esperada para a quantidade liberada em função da raiz quadrada do tempo ($t^{1/2}$) para sistemas baseados no mecanismo de difusão (COSTA & LOBO, 2001).

$$M_t = K t^{1/2} \quad (\text{IV.8})$$

onde M_t é a quantidade total de droga liberada, K é a constante de liberação e t é o tempo.

A aplicação do modelo de Higuchi segue alguns postulados: a) a concentração inicial da substância no sistema deve ser muito maior que a sua solubilidade no meio; b) a análise matemática é baseada em uma difusão unidimensional; c) a substância é considerada em estado molecularmente disperso com partículas muito menores em diâmetro que a espessura do sistema; d) a dissolução da matriz carreadora é negligenciável; e) a difusibilidade da substância é constante. Para simplificar a análise dos dados de sistemas de variadas geometrias, uma expressão empírica exponencial foi desenvolvida para relacionar a liberação fracional do fármaco com o tempo de liberação (Equação IV.9). Este é o modelo de Korsmeyer-Peppas, também chamado lei da potência (COSTA & LOBO, 2001).

$$M_t/M_\infty = K t^n \quad (\text{IV.9})$$

onde M_t/M_∞ é a liberação fracional do soluto (M_t é a quantidade de fármaco liberada no tempo t ; M_∞ é a quantidade de fármaco liberada no tempo infinito), t é o tempo de liberação,

K é uma constante que incorpora características estruturais e geométricas da forma farmacêutica e n é o expoente de liberação, característico do mecanismo de liberação (LANGER, 1995; COSTA; LOBO, 2001). A lei de potência aplica-se até 60% da quantidade total do fármaco liberado. Prediz que a liberação fracional do fármaco é exponencialmente relacionada ao tempo de liberação e descreve adequadamente a liberação do fármaco a partir de esferas, barras, cilindros e discos. Os parâmetros da equação IV.9 podem ser obtidos a partir da equação IV.10.

$$\ln (M_t/M_\infty) = \ln K + n \ln t \quad (IV.10)$$

A inclinação (n) de um gráfico correlacionando \ln da concentração do fármaco liberado *versus* \ln do tempo é 0,5 para difusão que puramente segue a lei de Fick (Tabela IV.8). Um padrão que não segue a lei de Fick ($0,5 < n < 1,0$ ou $n = 0,45 < n < 0,89$) é observado quando a proporção de penetração do solvente e a liberação do fármaco estão num mesmo patamar. Este desvio é devido ao aumento da difusividade do fármaco devido à relaxação da matriz pelo solvente, no caso de matrizes poliméricas. Uma cinética de liberação do tipo ordem zero ($n = 0,89$ ou $n = 1$) pode ser encontrada quando a difusão é mais rápida que a relaxação da matriz pelo solvente. (PEPPAS, 1985; RITGER & PEPPAS, 1987a; RITGER & PEPPAS, 1987b).

Tabela IV.8: Expoente de liberação e correspondentes mecanismos de liberação controlada.

<i>Filme fino</i>	<i>Amostra esférica</i>	<i>Mecanismo de liberação do fármaco</i>
Expoente de liberação, n		
0,5	0,43	Difusão de acordo com a lei de Fick
$0,5 < n < 1,0$	$0,43 < n < 1,0$	Transporte anômalo (não Fickiano)
1,0	1,0	Ordem zero

Fonte: PEPPAS, 1985; RITGER & PEPPAS, 1987a; RITGER & PEPPAS, 1987b.

A Tabela IV.9 apresenta os dados do estudo cinético feito para os sistemas SBA-15/fármaco e nanocompósito/fármaco. Analisando-se os sistemas com a matriz de sílica pura, observa-se que $n \sim 0,5$, característicos de sistemas que obedecem a lei de Fick. Já para os sistemas que envolvem o nanocompósito, observa-se que n é menor que 0,5. Isso pode ser entendido considerando-se que o nanocompósito apresenta-se como material particulado com uma pequena variação de tamanho de aglomerados quando recobertos pela sílica, conforme

mostram as Figuras IV.18.b e IV.19. Esse fato leva à diminuição do valor de n como previsto no trabalho de RITGER & PEPPAS (1987a).

Tabela IV.9: Comparação da cinética de liberação entre os sistemas SBA-15/fármaco e nanocompósito/fármaco.

<i>Sistemas</i>	<i>n</i>	<i>r</i>	<i>K</i>	<i>Mecanismo de liberação</i>
SBA-15/Carboplatina	0,48	0,97	50	Difusão de acordo com a lei de Fick
Nanocompósito/Carboplatina	0,25	0,90	28	Difusão de acordo com a lei de Fick
SBA-15/Atenolol	0,48	0,98	14	Difusão de acordo com a lei de Fick
Nanocompósito/Atenolol	0,34	0,98	22	Difusão de acordo com a lei de Fick

RITGER & PEPPAS (1987) estudaram o efeito da distribuição do tamanho da partículas na cinética de liberação. Fizeram uma comparação do comportamento de liberação para difusão Fickiana de amostras monodispersas de 100 μm e uma mistura hipotética de uma mistura de 20 % de partículas de 20 μm , 60 % de 100 μm e 20 % de 500 μm . Em comparação ao comportamento de liberação da amostra monodispersa, a mistura que apresentou uma distribuição de tamanho de partículas causou uma aceleração substancial no transporte nos primeiros tempos de liberação e uma retardação acentuada do transporte para tempos maiores. Para qualquer amostra heterodispersa pode-se calcular um tamanho médio das partículas, que corresponde ao tempo médio de difusão para o sistema. A aceleração da porção inicial da curva de liberação é o resultado da liberação de partículas menores que o tamanho médio. Partículas que são maiores que o tamanho médio retardam o transporte a longo tempo. A equação (IV.9) foi usada para caracterizar o comportamento nos primeiros 60 % de liberação dessa distribuição hipotética. Para o processo de difusão Fickiana, o valor de n encontrado foi $n = 0,30 \pm 0,01$, que é consideravelmente diferente do valor n obtido para a liberação de uma amostra monodispersa, isto é, $n = 0,43$.

Nessa análise do efeito de diferentes geometrias e diferentes aspectos na razão do expoente difusional fica fácil definir valores limites característicos de n para transporte Fickiano e não-Fickiano. O efeito que uma distribuição de tamanho exerce sobre o valor de n varia com a largura da distribuição de tamanho.

Ainda na Tabela IV.9 observamos os valores das constantes cinéticas K obtidas a partir do coeficiente linear da reta de \ln da concentração do fármaco liberado *versus* \ln do tempo de liberação, com os respectivos coeficientes de correlação linear indicando a linearidade dos dados. Esses valores indicam que a matriz de SBA-15 ($K = 50$) apresenta uma taxa maior de liberação da carboplatina que o nanocompósito ($K = 28$). Comportamento

contrário é observado com o atenolol, que é liberado com maior velocidade do nanocompósito. Provavelmente, há uma interação mais forte entre a carboplatina e o nanocompósito em relação à interação da mesma com a matriz de sílica.

A Tabela IV.10 apresenta os dados do estudo de cinética feito para os sistemas nanocompósito/fármaco sem e com a influência de um gradiente de campo magnético externo fixo. Para todos esses sistemas observa-se o valor de $n < 0,5$ como esperado. Analisando os dados da Tabela IV.10, vemos que o campo magnético influencia muito pouco os sistemas, sobretudo aqueles com os fármacos à base de platina.

Tabela IV.10: Comparação da cinética de liberação entre os sistemas nanocompósito/fármaco sem e com campo magnético aplicado.

<i>Sistemas</i>	<i>n</i>	<i>r</i>	<i>K</i>	<i>Mecanismo de liberação</i>
Nanocompósito/Cisplatina sem campo	0,29	0,96	7	Difusão de acordo com a lei de Fick
Nanocompósito/Cisplatina com campo	0,30	0,94	8	Difusão de acordo com a lei de Fick
Nanocompósito/Carboplatina sem campo	0,25	0,90	27	Difusão de acordo com a lei de Fick
Nanocompósito/Carboplatina com campo	0,26	0,94	28	Difusão de acordo com a lei de Fick
Nanocompósito/Atenolol sem campo	0,32	0,98	22	Difusão de acordo com a lei de Fick
Nanocompósito/Atenolol com campo	0,32	0,97	26	Difusão de acordo com a lei de Fick

Como os estudos feitos acima mostraram que a liberação dos fármacos foi pouco influenciada por campo magnético constante, foi feito um estudo da influência do campo magnético alternado em baixas frequências na liberação dos fármacos cisplatina e carboplatina, que tiveram menor velocidade de liberação quando comparados com o atenolol. Esse estudo foi baseado no modelo proposto por Dash (DASH & CUDWORTH II, 1998), em que a aplicação de um campo magnético alternado provocaria a vibração das partículas magnéticas, e maiores quantidades da droga seriam liberadas rapidamente (Figura IV.33).

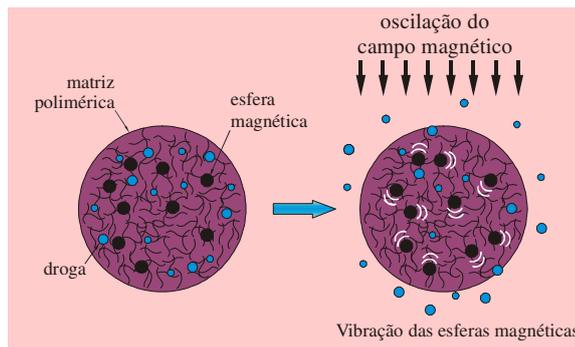


Figura IV.33: Diagrama esquemático de um sistema polimérico de liberação controlada magneticamente, ilustrando o aumento da liberação do fármaco após a exposição de um campo magnético oscilante. Figura adaptada de Danckwerts & Fassihi, 1991.

Para isso, foi montado um dispositivo de liberação composto de uma cavidade magnética, uma bobina de Helmholtz, fonte de corrente acoplado a um gerador de frequência (Figura III.6). O sistema é baseado no fato, de que correntes alternadas mudam o sentido do campo magnético no interior da bobina como mostrado na Figura IV.34.a e b. Ao colocarmos as partículas magnéticas no interior dessa bobina (Figura IV.34.b), seus domínios magnéticos irão se orientar segundo a orientação do campo magnético aplicado.

As medidas aqui apresentadas, devido a limitações técnicas, são um estudo inicial, com objetivo apenas de avaliar a influência da aplicação de baixos campos magnéticos (170 Oe) oscilando em baixas frequências (≤ 300 Hz) na liberação de fármacos.

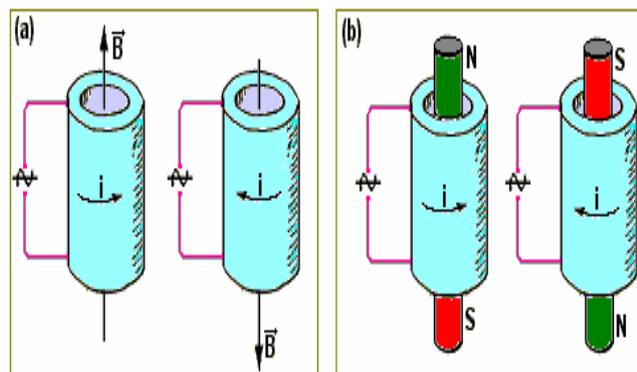


Figura IV.34: Esquemas da indução de campo em uma bobina de Helmholtz.

A Figura IV.35 mostra os perfis de liberação da cisplatina sem campo magnético, com campo magnético constante e alternado. Nela podemos notar que o campo magnético alternado é mais efetivo na velocidade de liberação.

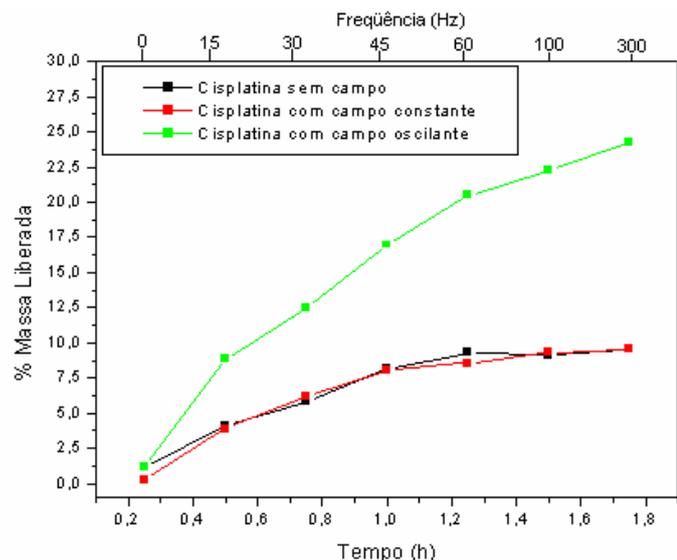


Figura IV.35: Perfis de liberação do sistema nanocompósito/cisplatina sem campo, como campo fixo e com campo oscilante (medida única).

A mesma influência não foi tão evidente na liberação da carboplatina (Figura IV.36). Cabe salientar que se espera que a carboplatina apresente menos efeitos dessas interações, uma vez que ela é mais estável que a cisplatina (MACHADO, 2000).

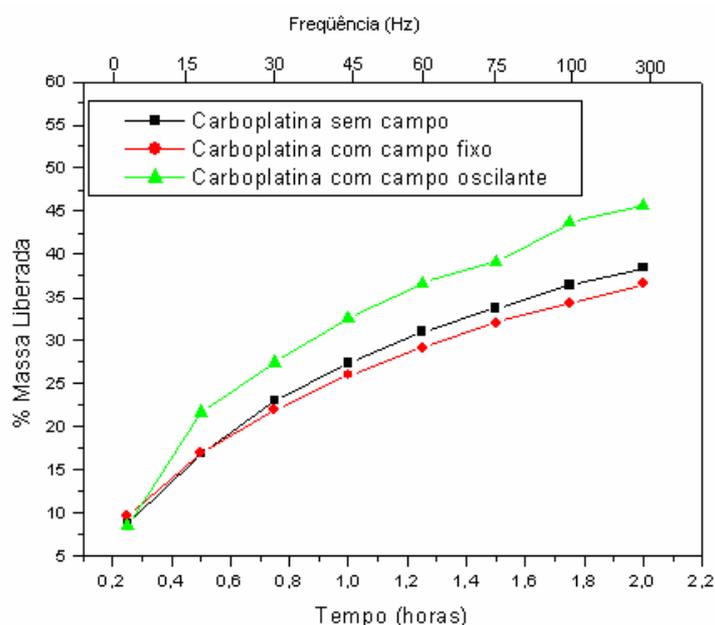


Figura IV.36: Perfis de liberação do sistema nanocompósito/carboplatina sem campo, como campo fixo e com campo oscilante (medida única).

A Figura IV.37 mostra os perfis de liberação da cisplatina sob ação de um campo oscilante de 100 Hz, mostrando uma influência positiva no perfil de liberação.

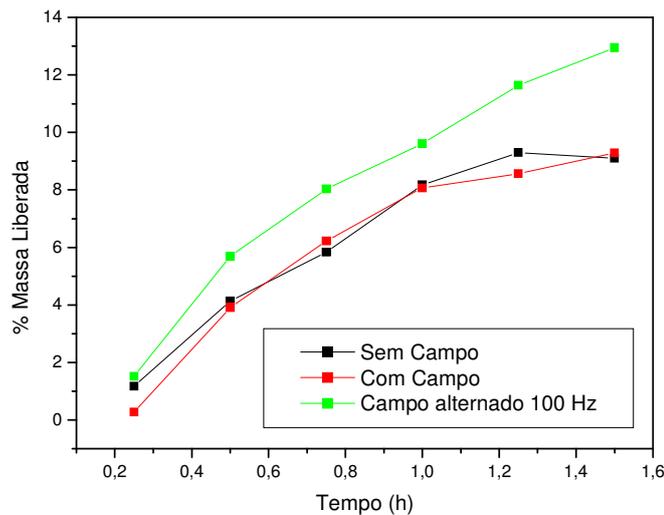


Figura IV.37: Perfis de liberação do sistema nanocompósito/cisplatina sem campo, como campo fixo e com campo oscilante de 100 Hz (medida única).

A Tabela IV.11 apresenta os dados do estudo de cinética da liberação da cisplatina e carboplatina sob influência de campos constante e alternado no perfil de liberação. Ao analisar os valores de n , observa-se que quando a cisplatina é submetida ao campo oscilante, o mecanismo de liberação deixa de ser Fickiano e passa a ser de ordem zero. Esse mecanismo está relacionado a uma rápida difusão do fármaco da matriz.

Tabela IV.11: Comparação da cinética de liberação entre os sistemas nanocompósito/fármaco sem e com campo magnético aplicado fixo e variável.

<i>Sistemas</i>	<i>n</i>	<i>r</i>	<i>K</i>	<i>Mecanismo de liberação</i>
Nanocompósito/Cisplatina sem campo	0,29	0,96	7	Difusão de acordo com a lei de Fick
Nanocompósito/Cisplatina com campo	0,30	0,94	8	Difusão de acordo com a lei de Fick
Nanocompósito/Cisplatina com campo oscilante variável	0,91	0,98	19	Ordem zero
Nanocompósito/Cisplatina com campo oscilante de 100 Hz	1,16	0,97	10	Ordem zero
Nanocompósito/Carboplatina sem campo	0,25	0,9	27	Difusão de acordo com a lei de Fick
Nanocompósito/Carboplatina com campo	0,26	0,94	28	Difusão de acordo com a lei de Fick
Nanocompósito/Carboplatina com campo oscilante variável	0,39	0,99	37	Difusão de acordo com a lei de Fick

IV.13.1 Medidas Mössbauer

Para verificar a hipótese de provável interação entre as partículas de magnetita no nanocompósito e as moléculas de cisplatina, foi feito um estudo por espectroscopia Mössbauer do sistema nanocompósito/cisplatina. O espectro obtido à temperatura ambiente desse sistema é mostrado na Figura IV.38, juntamente com os espectros da magnetita pura e do nanocompósito. Os parâmetros hiperfinos são descritos na Tabela IV.12.

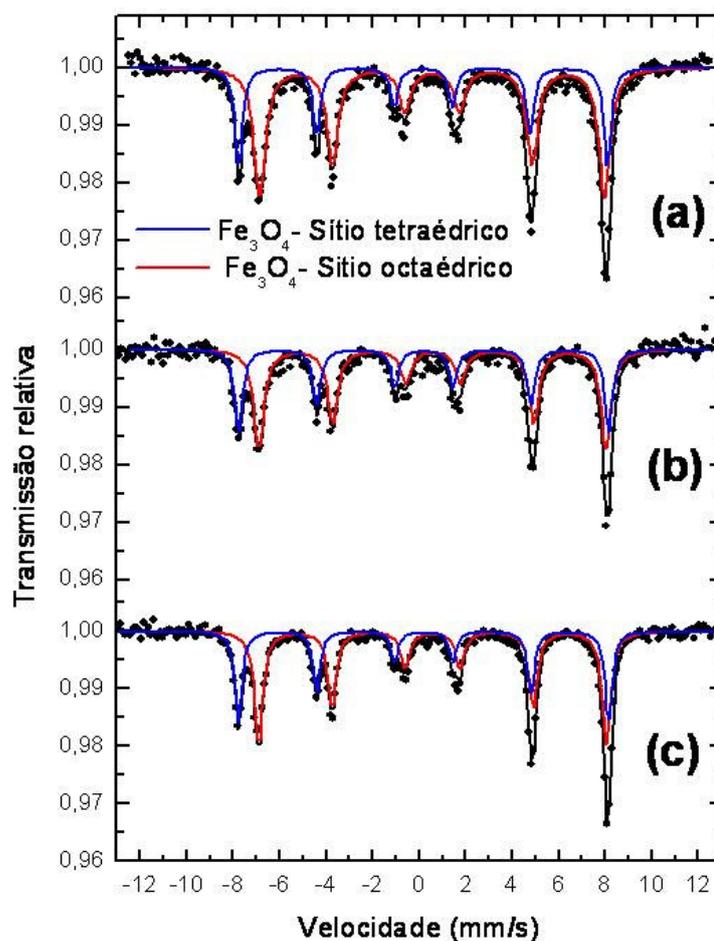


Figura IV.38: Espectro Mössbauer da magnetita (a) comparado com o compósito (b) e com o sistema compósito/cisplatina (c).

Tabela IV.12: Parâmetros Mössbauer da magnetita (a) comparado com o compósito (b) e com o sistema compósito/cisplatina (c).

<i>a</i>	δ (mm/s) (± 0.05)	<i>QS</i> (mm/s) (± 0.05)	H_{hf} (T) (± 0.1)	Área (%) (± 1)	Γ (mm/s) (± 0.05)	Sítio
1	0.65	0.02	46.0	67	0.60	Octaédrico
2	0.26	-0.02	49.2	33	0.38	Tetraédrico
<i>b</i>	δ (mm/s) (± 0.05)	<i>QS</i> (mm/s) (± 0.05)	H_{hf} (T) (± 0.1)	Área (%) (± 1)	Γ (mm/s) (± 0.05)	Sítio/fase
1	0.68	0.03	46.3	61	0.59	Octaédrico
2	0.28	-0.02	49.3	39	0.38	Tetraédrico
<i>c</i>	δ (mm/s) (± 0.05)	<i>QS</i> (mm/s) (± 0.05)	H_{hf} (T) (± 0.1)	Área (%) (± 1)	Γ (mm/s) (± 0.05)	Sítio/fase
1	0.68	0.01	46.4	60	0.59	Octaédrico
2	0.29	-0.01	49.4	40	0.38	Tetraédrico

Analisando a Tabela IV.12, observa-se que os parâmetros hiperfinos do nanocompósito e do sistema nanocompósito/cisplatina não apresentaram variações significativas. Esses resultados indicam que não há interação direta entre as moléculas de cisplatina e o Fe da magnetita.

As alterações nos parâmetros magnéticos (M_S , H_C , M_R) observados no item IV.12.3 podem estar associadas à interação da magnetita com os fármacos. Tal interação pode ser devido a não homogeneidade do revestimento das partículas de magnetita pela sílica e/ou devido ao acesso da cisplatina à magnetita através poros do mesoporoso, como mostrado na Figura IV.39:

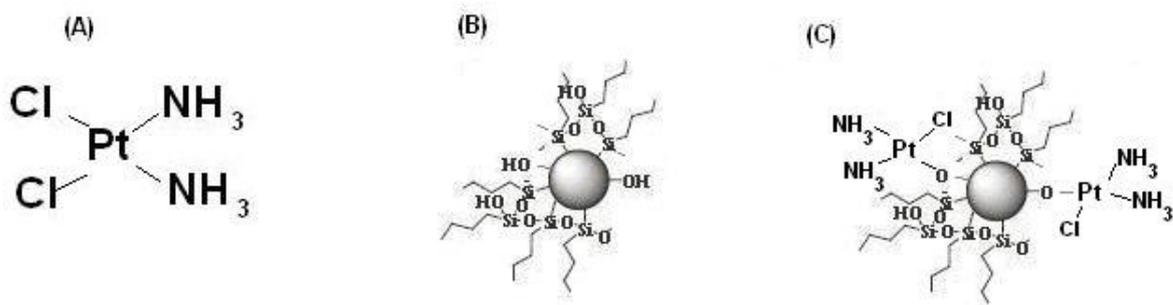


Figura IV.39: Esquema mostrando interação proposta entre a cisplatina e as partículas de magnetita.

É possível também que as moléculas de cisplatina interajam com grupos silanóis (Si-OH) presentes na superfície do nanocompósito, como mostrado no esquema da Figura IV.40.

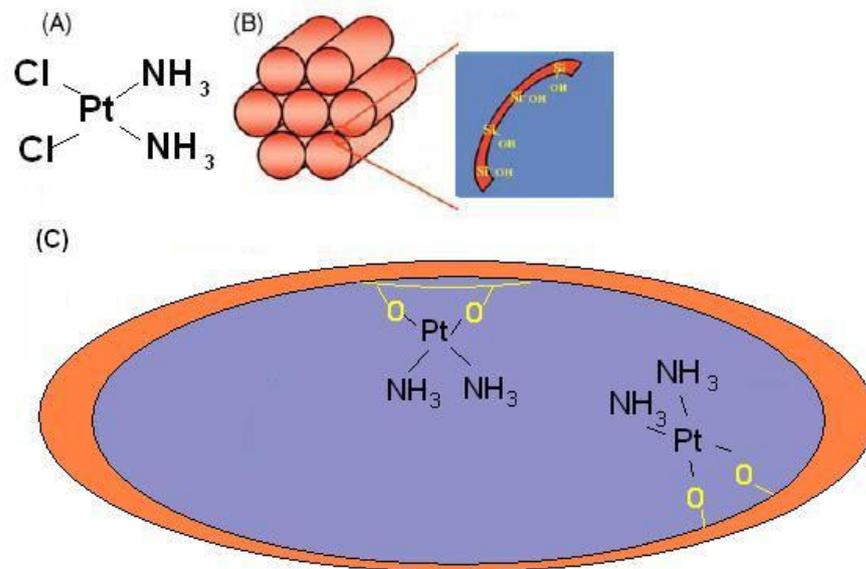


Figura IV.40: Esquema das prováveis interações entre as moléculas de cisplatina e os grupos silanóis presentes na superfície do nanocompósito.

Como já dito anteriormente, trata-se de um estudo preliminar, fazendo-se necessário uma investigação mais detalhada das possíveis interações com o nanocompósito.

V Considerações Finais

V.1 Conclusões

- Foram sintetizadas amostras de nanopartículas de magnetita de elevada pureza através do método de oxidação-precipitação.
- Foram sintetizadas amostras de nanocompósito sílica mesoporosa/magnetita via síntese hidrotérmica.
- As amostras de SBA-15 pura e contendo partículas magnéticas foram avaliadas com relação ao ordenamento estrutural. Medidas de difração de raios X em baixos ângulos utilizando radiação síncrotron mostraram que tanto SBA-15 puro quanto os nanocompósitos apresentam reflexões características de um arranjo hexagonal de poros.
- As isotermas obtidas através da adsorção de N₂ indicaram a presença de mesoporos nos materiais puro e com a presença de magnetita, bem como a presença dos fármacos incorporados nos poros das diferentes matrizes.
- Os nanocompósitos de magnetita apresentaram fases cristalinas dispersas na matriz de sílica. Pelas análises de raios X não foi observado nenhum pico referente a outras possíveis fases. A espectroscopia Mössbauer complementou os dados de raios X, evidenciando que se trata de uma fase pura de magnetita. Além disso, foi possível observar que há a preservação da mesma na rota de síntese do nanocompósito, apresentando apenas pequena perda na estequiometria devido às condições de síntese.
- As análises de infravermelho e EDS evidenciaram uma provável formação da interação Fe-O-Si. Dos dados de adsorção, observa-se que o nanocompósito formado apresenta área superficial específica alta, porém, menor que do SBA-15 puro. O diâmetro de poros desses materiais não se altera, mas a quantidade de grupos silanóis na superfície do material diminui, indicando a interação entre as partículas de magnetita e a rede de sílica.
- Ainda dos dados de difração de raios X, foi obtido o tamanho médio das partículas de magnetita, que foi de 38 nm.
- Imagens de transmissão (TEM) mostraram os canais unidirecionais e a estrutura hexagonal da sílica mesoporosa SBA-15.
- Os dados de XPS aliados aos de TEM mostraram que a rede de sílica recobre as partículas de magnetita.
- O estudo da morfologia das matrizes mostrou aspectos das amostras do tipo vermicular para o SBA-15 e do tipo de partículas aglomeradas para o nanocompósito, visto

também em imagens de TEM. As imagens de MEV mostraram que a magnetita pura apresenta cristais com forma octaédrica. A presença de impurezas de goethita aparece com cristais na forma de bastão quando o a razão molar de Fe^{3+}/Fe^{2+} de 2:1, durante a síntese das nanopartículas de magnetita, não foi controlada.

- A magnetização de saturação está em acordo com o esperado para estrutura de multidomínios da magnetita, podendo também indicar alta pureza da magnetita sintetizada.
- Os resultados de adsorção de gases, infravermelho e medidas de magnetização indicaram que o nanocompósito SBA-15/nanopartículas magnéticas apresenta um potencial para encapsular as moléculas bioativas.
- Os resultados do estudo da cinética de liberação dos fármacos nos diferentes sistemas indicaram que os sistemas nanocompósito/fármacos apresentaram mecanismo de liberação segundo Fick, porém com $n < 0,5$, que é característico de liberação a partir de material particulado, com variação de tamanho das partículas, como pôde ser visto por imagens de MEV e TEM.
- Com relação à influência das partículas magnéticas na cinética de liberação dos três fármacos-modelo, a liberação foi estudada na ausência e na presença de um campo magnético externo constante, utilizando-se para tanto um magneto NdFeB de 0,25 T. A análise foi feita por estudos de mecanismos cinéticos e de modelos de difusão, revelando que o campo externo praticamente não influencia o processo de liberação dos fármacos. Ao considerar que as nanopartículas magnéticas estão presas na estrutura, esse resultado é coerente.
- O estudo feito para verificar a influência de um campo alternado em baixas frequências no perfil de liberação mostrou um resultado mais significativo para a liberação de cisplatina. Isso pode ser explicado, levando-se em conta os dados das medidas de magnetização, que apresentaram redução nos parâmetros magnéticos (M_s , H_c e MR) nos sistemas nanocompósito/fármacos, indicando uma interação dos fármacos com as nanopartículas de magnetita. Essa interação pode ter se dado através do acesso da cisplatina aos poros do mesoporoso e à interação com a superfície das partículas de magnetita.

V.2 *Proposições Futuras*

Nesse estudo, a liberação da cisplatina foi realizada na presença de íons cloreto. Esses íons impedem que espécies de cisplatina solvatadas pela água sofram hidrólise e dissociação ácida. Isso se fez necessário para induzir as ligações do fármaco com a matriz (BARROUG et al., 2004). A cisplatina é uma molécula de baixa estabilidade em meio aquoso, além de ser fotossensível. Apesar disso, alguns estudos de liberação foram feitos medindo-se sua concentração *in vitro* utilizando-se a espectrometria de ultra-violeta (HUO et al., 2005; SILVA a ser publicado), como neste trabalho. Porém, outros pesquisadores fazem estudos semelhantes utilizando-se espectrometria de absorção atômica (BARROUG & GLIMCHER, 2002; BARROUG et al., 2004) e cromatografia líquida de alta performance, HPLC, (NICOLETTO et al., 2000). Neste contexto, propõe-se fazer um estudo de liberação da cisplatina e carboplatina com análise por outra técnica, HPLC, por exemplo, para confrontar os resultados encontrados usando a técnica de espectrometria de ultravioleta.

Além desse estudo, estamos propondo também avaliar alguns parâmetros que pareceram ser interessantes para aprofundar os conhecimentos a cerca dos sistemas apresentados neste trabalho, a saber:

- Sintetizar nanocompósitos com partículas de magnetita de diferentes tamanhos através de diferentes sínteses, tais como co-precipitação, microemulsão etc e avaliar a influência do tamanho das partículas no perfil de liberação de fármacos-modelo quando submetidas a campo alternado;
- Sintetizar nanocompósitos magnéticos a partir da matriz de SBA-15, produzindo as partículas de magnetita nos poros da matriz mesoporosa, obtendo-se, assim, partículas com tamanho da ordem do diâmetro de poros e avaliar a influência de campo magnético constante no perfil de liberação de fármacos, no caso de fármacos que possam se ligar a essas nanopartículas de magnetita, e serem guiados até o local do campo;
- Fazer os estudos de liberação dos sistemas estudados sob ação de um campo alternado para o nanocompósito em suspensão aquosa ao invés de compactado na forma de pastilha;

- Calcular a frequência de ressonância das nanopartículas de magnetita que possibilite trabalhar com máxima liberação dos fármacos;
- Aprimorar a montagem feita para se trabalhar com campo alternado produzindo uma bobina que permita usar altas frequências e campos maiores;
- Fazer o estudo de bioatividade e biocompatibilidade desses materiais.

VI Referências Bibliográficas

ALEXANDRE, M.; DUBOIS, P. Polymer-layered silicate nanocomposites: preparation, properties and uses of a new class of materials. *Materials Science and Engineering: B*, v. 28, p. 1-63, 2000.

ALMEIDA, V. L.; LEITÃO, A.; REINA, L. C. B.; MONTANARI, C. A.; DONNICI, C. L. Câncer e agentes antineoplásicos ciclo-celular específicos e ciclo-celular não específicos que interagem com o DNA: uma introdução. *Química Nova*, v. 28, p. 118-129, 2005.

ÁLVARO, M.; APRILE, C.; GARCIA, H.; GOMEZ-GARCIA, C. J. Synthesis of a hydrothermally stable, periodic mesoporous material containing magnetite nanoparticles, and the preparation of oriented films. *Advanced Functional Materials*, v. 16, p. 1543-1548, 2006.

ARAÚJO, M. C. **Utilização de Hidrotalcitas Mg/Co/Al na Conversão de Etanol**. 2003. 115 f. Dissertação (Mestrado em Engenharia Química) – Universidade Estadual de Campinas, UNICAMPE, Campinas, SP, 2003.

ARBAB, A. S.; BASHAW, L. A.; MILLER, B. R.; JORDAN, E. K.; LEWIS, B. K.; KALISH, H.; FRANK, J. A. Characterization of biophysical and metabolic properties of cells labeled with superparamagnetic iron oxide nanoparticles and transfection agent for cellular MR imaging. *Radiology*. v. 229, p. 838-46, 2003.

ARRUEBO, M., FERNÁNDEZ-PACHECO, R.; IRUSTA, S.; ARBIOL, J.; IBARRA, M. R.; SANTAMARÍA, J. Sustained release of doxorubicin from zeolite–magnetite nanocomposites prepared by mechanical activation. *Nanotechnology*, v. 17, p. 4057-4064, 2006.

ASMATULU, R.; ZALICH, M.A.; CLAUS, R.O.; RIFFLE, J.S. Synthesis, characterization and targeting of biodegradable magnetic nanocomposite particles by external magnetic fields. *Journal of Magnetism and Magnetic Materials* v. 292, p. 108, 2005.

BACRI, J.; PERZYNSKI, R.; SALIN, D.; CABUIL, V.; MASSART, R. Ionic ferrofluids - a crossing of chemistry and physics. *Journal of Magnetism and Magnetic Materials*, v. 85, p. 27-32, 1990.

BAGSHAW, S. A.; PROUZET, E.; PINNAVAIA, T. J. Templating of mesoporous molecular-sieves by nonionic polyethylene oxide surfactants. *Science*, v. 269, p. 1242-1244, 1995.

BAKER R. **Controlled release of biologically active agents**. New York: Willey-Interscience Publication, 1987. **apud** OGAWA, C. A.; PLEPIS, A. M. G. Liberação *in vitro* de cloridrato de ciprofloxacina em compósitos hidroxiapatita: colágeno. *Polímeros: Ciência e Tecnologia*, v. 12, p. 115-122, 2002.

BALASUBRAMANIAM, C.; KHOLLAMB, Y. B.; BANERJEEA, I.; BAKAREB, P. P.; DATEA, S. K.; DASC, A. K.; BHORASKARA, S. V. DC thermal arc-plasma preparation of nanometric and stoichiometric spherical magnetite (Fe₃O₄) powders. *Materials Letters*, v. 58, p. 3958-3962, 2004.

BARO, M.; SÁNCHEZ, E.; DELGADO, A.; PERERA, A.; ÉVORA, C. *In vitro-in vivo* characterization of gentamicin bone implants. *Journal of Controlled Release*, v. 83, p. 353-364, 2002.

BARRETT, E.; JOYNER, E.; HALEND, P. The Determination of Pore Volume and Area Distributions in Porous Substances. I. Computations from Nitrogen Isotherms, *Journal of the American Chemical Society*, v. 73, p. 373-380, 1951.

BARROUG, A.; KUHN, L. T.; GERSTENFELD, L. C.; GLIMCHER, M. J. Interactions of cisplatin with calcium phosphate nanoparticles: in vitro controlled adsorption and release. *Journal of Orthopaedic Research*, v. 22, p. 703-708, 2004.

BECK, J. S.; VARTULI, J. C.; ROTH, W. J.; LEONOWICZ, M. E.; KRESGE, C. T.; SCHMITT, K. D.; CHU, C. T.-W.; OLSON, D. H.; SHEPPARD, E. W.; MCCULLEN, S. B.; HIGGINS, J. B.; SCHLENKERT, J. L. A new family of mesoporous molecular sieves prepared with liquid crystal templates. *Journal of the American Chemical Society*, v. 114, p. 10834-10843, 1992.

BERRY, C. C.; CURTIS, A. S. G. Functionalisation of magnetic nanoparticles for applications in biomedicine. *Journal of Physics D-Applied Physics*, v. 36, p. 198-206, 2003.

BERRY, F. J.; SKINNER, S.; THOMAS, M. F. ^{57}Fe Mössbauer spectroscopic examination of a single crystal of Fe_3O_4 . *Journal of Physics Condensed Matter*, v. 10, p. 215-220, 1998.

BLOIS, R. W.; Ferromagnetic nucleation sources on iron whiskers. *Journal of Applied Physics*, v. 32, p. 1561-1563, 1961.

BRINKER C. J.; SCHERER G. W. **Sol-Gel science - The physics and chemistry of Sol-Gel processing**, San Diego: Academic Press, 1990. apud ALFAYA, A. A. S.; KUBOTA, L. A. Utilização de Materiais Obtidos pelo Processo de Sol-Gel na Construção de Biossensores. *Química Nova*, v. 25, p. 835-841, 2002.

BROUWER, J.; VANDEPUTTE, P.; FICHTINGERSCHEPMAN, A. M. J.; REEDIJK, J. Base-pair substitution hotspots in GAG and GCG nucleotide-sequences in Escherichia-Coli K-12 induced by cis-diamminedichloroplatinum-(II). *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America-Biological Sciences*. v. 78, p. 7010-1014, 1981. apud ALMEIDA, V. L.; LEITÃO, A.; REINA, L. C. B.; MONTANARI, C. A.; DONNICI, C. L. Câncer e agentes antineoplásicos ciclo-celular específicos e ciclo-celular não específicos que interagem com o DNA: uma introdução. *Química Nova*, v. 28, p. 118-129, 2005.

BRUCE, I. J.; TAYLOR, J.; TODD, M.; DAVIES, M. J.; BORIONI, E.; SANGREGORIO, C.; SEM, T. Synthesis, characterization and application of silica-magnetite nanocomposites. *Journal of Magnetism and Magnetic Materials*, v. 284, p. 145-160, 2004.

BRUNAUER, S.; DEMING, L. S.; DEMING, E.; TELLER, E. On a theory of the van der Waals adsorption of gases, *Journal of the American Chemical Society*, v. 62, p. 1723-1732, 1940.

BRUNAUER, S.; EMMETT, P. H.; TELLER, E. Adsorption of gases in multimolecular layers. *Journal of the American Chemical Society*, v. 60, p. 309-319, 1938.

BRUNO, I. J.; COLE, J. C.; EDGINGTON, P. R.; KESSLER, M.; MACRAE, C. F.; MCCABE, P.; PEARSON, J.; TAYLOR, R. New software for searching the Cambridge structural data base and visualising crystal structures. *Acta Crystallographica*, v. B58, p. 389-397, 2002.

BUENO, W. A. **Manual de Espectroscopia Vibracional**. São Paulo, SP: Mc-Graw-Hill, 1989.

CALLISTER W. D. JR. **Ciência e Engenharia de Materiais: Uma Introdução**. Rio de Janeiro, R. J.: LTC Editora, 5^a EDIÇÃO, 2002.

CAMPO, A.; SENA, T.; LELLOUCHE, J-P.; BRUCE, I. J. Multifunctional magnetite and silica–magnetite nanoparticles: synthesis, surface activation and applications in life sciences. *Journal of Magnetism and Magnetic Materials*, v. 293, p. 33-40, 2005.

CHEN, L. Y.; PING, Z.; CHUAH, G. K.; JAENICKE, S.; SIMON G. A comparison of post-synthesis alumination and sol-gel synthesis of MCM-41 with high framework aluminum content. *Microporous and Mesoporous Materials*, v. 27, p. 231-242, 1999.

CHOI, D-G.; YANG, S-M. Effect of two-step sol-gel reaction on the mesoporous silica structure. *Journal of Colloid and Interface Science*, v. 261, p. 127-132, 2003.

CHOI, J-S.; YOON, S-S.; JANG, S-H.; AHN, W-S. Phenol hydroxylation using Fe-MCM-41 catalysts. *Catalysis Today*, v. 111, p. 280-287, 2006.

CLAUDINO A. **Preparação de Carvão Ativado a Partir de Turfa e sua Utilização na Remoção de Poluentes**. 2003. 101 f. Dissertação (Mestrado em Engenharia Química) – Faculdade de Engenharia Química da Universidade Federal de Santa Catarina, 2003.

CORMA, A.; MARTÍNEZ, A.; MARTÍNEZ-SORIA, V.; MONTÓN, J. B. Hydrocracking of vacuum gasoil on the novel mesoporous MCM-41 aluminosilicate catalyst. *Journal of Catalysis* v. 153, p. 25-31, 1995.

COSTA, P.; LOBO, J. M. S. Modeling and comparison of dissolution profiles. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, v. 13, p. 123-133, 2001.

CULLITY, B. D. *Elements of X-ray Diffraction*. 2nd edition, Reading: Addison-Wesley Publishing Company, 1978.

DABBS, D.M.; AKSAY, I. A. Self-assembled ceramics produced by complex-fluid templation. *Annual Review of Physical Chemistry*, v. 51, p. 601-22, 2000.

DAOU, T. J.; POURROY, G.; BÉGIN-COLIN, S.; GRENÉCHE, J. M.; ULHAQ-BOUILLET, C.; LEGARE, P.; BERNHARDT, P.; LEUVREY, C.; ROGEZ, G. Hydrothermal synthesis of monodisperse magnetite nanoparticles. *Chemistry of Materials*, v.18, p. 4399-4404, 2006.

DASH, A. K.; CUDWORTH, G. C., Therapeutic applications of implantable drug delivery systems. *Journal of Pharmacological and Toxicological Methods*, v. 40, p. 1-12, 1998.

DENG, Y. H.; WANG, C. C.; HU, J. H.; YANG, W. L.; FU, S. K. Investigation of formation of silica-coated magnetite nanoparticles via sol-gel approach, *Colloids and Surfaces A: Physicochemical And Engineering Aspects*, v. 262, p. 87-93, 2005.

DOADRIO, A. L.; SOUSA, E. M. B.; DOADRIO, J. C.; PARIENTE, J. P.; IZQUIERDO-BARBA, I.; VALLET-REGI, M. Mesoporous SBA-15 HPLC evaluation for controlled gentamicin drug delivery. *Journal of Controlled Release*, v. 97, p. 125-132, 2004.

DUBOIS, M.; GULIK-KRZYWICKI, J. T. H.; CABANES, B. Growth of silica polymers in a lamellar mesophase. *Langmuir*, v. 9, p. 673-680, 1993.

ENCHIVA, G.; SAMUEVA, B.; DJAMBASKI, P.; KASHCHIEVA, E.; PANEVA, D.; MITOV, I. Silica gels containing transition metal oxides. *Journal of Non-Crystalline Solids*, v. 345, p. 615-619, 2004.

FABRIS, J. D.; COEY, J. M. D. **Espectroscopia Mössbauer do ^{57}Fe e Medidas Mágneticas na Análise de Geomateriais.** 2002.

FAGUNDES, L. B.; SOUSA, T. G. F.; SOUSA, A.; SILVA, V. V.; SOUSA, E. M. B. SBA-15-collagen hybrid material for drug delivery applications. *Journal of Non-Crystalline Solids*, v. 352, p. 3496-3501, 2006.

FARRELL, N.; APPLETON, T. G.; QU, Y.; ROBERTS, J. D.; FONTES, A. P. S.; SKOV, K. A.; WU, P.; ZOU, Y. Effects of geometric isomerism and ligand substitution in bifunctional dinuclear platinum complexes on binding properties and conformational changes in DNA? *Biochemistry*, v. 34, p. 15480-15486, 1995.

FENELONOV, V. B., ROMANNIKOV, V. N., DEREVYANKIN, A. Y. Mesopore size and surface area calculations for hexagonal mesophases (types MCM-41, FSM-16, etc.) using lowangle XRD and adsorption data. *Microporous and Mesoporous Materials*, v. 28, p. 57-72, 1999.

FEUSTON, B. P.; HIGGINS, J. B. Physical sorption of argon, nitrogen and oxygen by MCM-41, a model mesoporous adsorbent. *The Journal of Physical Chemistry*, v. 98, p. 4459-4462, 1994.

FINOTELLI, P.V.; MORALES, M.A.; ROCHA-LEÃO, M.H.; BAGGIO-SAITOVITCH, E.M.; ROSSI, A.M. Magnetic studies of iron (III) nanoparticles in alginate polymer for drug delivery applications. *Materials Science and Engineering C*. v. 24, p. 625-629, 2004.

FRANCA, V. P.; FIGUEIREDO, A. R. P.; VASCONCELOS, A. C.; ORÉFICE R. L. Estudo comparativo experimental de composto bioativo de matriz polimérica para aplicação em cirurgia plástica ocular na substituição tecidual. *Arquivos Brasileiros de Oftalmologia*, v. 68, p. 425-431, 2005.

FRANGER S.; BERTHET P.; BERTHON J. Electrochemical synthesis of Fe_3O_4 nanoparticles in alkaline aqueous solutions containing complexing agents. *Journal of Solid State Electrochemistry*, v. 8, p. 218-223, 2004.

GALARNEAU, A.; DRIOLE, M-F.; PETITTO, C.; CHICHE, B.; BONELLI, B.; ARMANDI, M.; ONIDA, B.; GARRONE, E.; RENZO, F.; FAJULA, F. Effect of post-

synthesis treatment on the stability and surface properties of MCM-48 silica. *Microporous and Mesoporous Materials*, v. 83, p. 172-180, 2005.

GOMBOTZ, W. R.; WEE, S. F. Protein release from alginate matrices. *Advanced Drug Delivery Reviews*, v. 31, p. 267, 1998.

GREENWOOD, N. N.; GIBB, T. C. **Mössbauer Spectroscopy**. London: Chapman and Hall Ltd, 1971.

GUN'KO, Y. K.; PILLAI, S. C.; MCINERNEY, D. Magnetic Nanoparticles and Nanoparticle Assemblies form Metallorganic Precursors. *Journal of Materials Science: Materials in Electronics*, v. 12, p. 299-302, 2001.

GUPTA, A. K.; GUPTA M. Synthesis and surface engineering of iron oxide nanoparticles for biomedical applications. *Biomaterials*, v. 26, p. 3995-4021, 2005.

GUPTA, A. K.; WELLS, S. Surface-modified superparamagnetic nanoparticles for drug delivery: preparation, characterization, and cytotoxicity studies. *IEEE Transactions on Nanobioscience*, v. 3, p. 66-73, 2004.

HAHN, W. C.; WEINBERG, R. A. Modelling the molecular circuitry of cancer. *Nature Reviews Câncer*, v. 2, p. 331-341, 2002.

HAN, Y-F.; CHEN, F.; ZHONG, Z-Y.; RAMESH, K.; WIDJAJA, E.; CHEN, L-W. Synthesis and characterization of Mn₃O₄ and Mn₂O₃ nanocrystals on SBA-15: novel combustion catalysts at low reaction temperatures. *Catalysis Communications*, v. 7, p. 739-744, 2006.

HARRIS, L. A.; GOFF, J. D.; CARMICHAEL, A. Y.; RIFFLE, J. S.; HARBURN, J. J.; PIERRE, T. G. S. T.; SAUNDERS, M. Magnetite nanoparticle dispersions stabilized with triblock copolymers. *Chemistry of Materials*, v. 15, p. 1367-1377, 2003.

HATA, H.; SAEKI, S.; KIMURA, T.; SUGAHARA, Y.; KURODA, K. Adsorption of taxol into ordered mesoporous silicas with various pore diameters. *Chemistry of Materials*, v. 11, p. 1110-1119, 1999.

HENCH, L. L.; WILSON, J. **An Introduction to Bioceramics**, Singapore: World Scientific Publishing Company, 1993.

HERGT, R.; ANDRÄ, W.; D'AMBLY, C. G.; HILGER, I.; KAISER, W. A.; RICHTER, U.; SCHMIDT, H-G. Physical limits of hyperthermia using magnetite fine particles. *IEEE Transactions on Magnetics*, v. 34, p. 3745-3754, 1998.

HIGUCHI, T. Rate of release of medicaments from ointment bases containing drugs in suspension. *Journal of Pharmaceuticals Science*, v. 50, p. 874-875, 1961.

HORCAJADA, P.; RÁMILA, A.; PÉREZ-PARIENTE, J.; VALLET-REGÍ, M. Influence of pore size of MCM-41 matrices on drug delivery rate. *Microporous and Mesoporous Materials*, v. 68, p. 105-109, 2004.

HYPERCUBE, INC. HYPERCHEM 7.52 – Molecular Modeling for Windows Evaluations Gainesville, USA, 2003.

ITO, A.; SHINKAI, M.; HONDA, H.; KOBAYASHI, T. Medical application of functionalized magnetic nanoparticles. *Journal of Bioscience and Bioengineering*, v. 100, p. 1-11, 2005.

JIA, B. P.; GAO L. Selected-control synthesis and the phase transition of Fe_3O_4 and $\alpha\text{-FeOOH}$ in ethanol/water media. *Journal of the American Ceramic Society*, v. 89, p. 1739-1741, 2006.

JITIANU, A.; RAILEANU, M.; CRISAN, M.; PREDOI, D.; JITIANU, M.; STANCIU, L.; ZAHARESCU, M. $\text{Fe}_3\text{O}_4\text{-SiO}_2$ nanocomposites obtained via alkoxide and colloidal route. *Journal of Sol-Gel Science and Technology*, v. 40, p.317-323, 2006.

JOSÉ, N. M.; PRADO, L. A. S. A. Materiais híbridos orgânico-inorgânicos: preparação e algumas aplicações. *Química Nova*, v. 28, p. 281-288, 2005.

JUNG, J-S.; CHOI, K-H.; JUNG, Y-K.; LEE, S. H.; GOLUB, V. O.; MALKINSKI L.; O'CONNOR, C. J. Preparation and characterization of $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$ nanoparticles in SBA-15 host material. *Journal of Magnetism and Magnetic Materials*, v. 272-276, p. e1157-e1159, 2004.

KALAMBUR, V. S.; HAN, B.; HAMMER, B. E.; SHIELD, T. W.; BISCHOF J. C. *In vitro* characterization of movement, heating and visualization of magnetic nanoparticles for biomedical applications. *Nanotechnology*, v. 16, p. 1221-1233, 2005.

KAWASHITA, M.; TANAKAB, M.; KOKUBOC, T.; INOUED, Y.; YAOE, T.; HAMADAF, S.; SHINJOF, T. Preparation of ferrimagnetic magnetite microspheres for in situ hyperthermic treatment of cancer. *Biomaterials*, v. 26, p. 2231-2238, 2005.

KHALAFALLA, S. E.; REIMERS, G. W. Preparation of dilution-stable aqueous magnetic fluids. *IEEE Transactions on Magnetics*, v. 16, p. 178-183, 1980.

KHOLLAM, Y. B.; DESHPANDE, A. S.; PATIL, A. J.; DESHPANDE, S. B.; POTDAR, H. S.; DATE, S. K. Microwave-hydrothermal synthesis of equi-axed and submicron-sized BaTiO_3 powders. *Materials Chemistry and Physics*, v. 71, p. 304-308, 2001a.

KHOLLAM, Y. B.; DESHPANDE, A. S.; PATIL, A. J.; POTDAR, H. S.; DESHPANDE, S. B.; DATE, S. K. Synthesis of yttria stabilized cubic zirconia (YSZ) powders by microwave-hydrothermal route. *Materials Chemistry and Physics*, v. 71, p. 235-241, 2001b.

KHOLLAM, Y. B.; DHAGE, S. R.; POTDAR, H. S.; DESHPANDE, S. B.; BAKARE, P. P.; KULKARNI, S. D.; DATE, S. K. Microwave hydrothermal preparation of submicron-sized spherical magnetite (Fe_3O_4) powders. *Materials Letters*, v. 56, p. 571-577, 2002.

KLEIN, C. P. A. T.; LI, P.; BLIECK-HOGERVORST, J. M. A.; GROAT, K. Effect silica of sintering temperature on gels and their bone bonding ability. *Biomaterials*, v. 16, p. 715-719, 1995.

KÖHN, R.; PANEVA, D.; DIMITROV, M.; TSONCHEVA, T.; MITOV, I.; MINCHEV, C.; FRÖBA, M. Studies on the state of iron oxide nanoparticles in MCM-41 and MCM-48 silica materials. *Microporous and Mesoporous Materials*. v. 63, p. 125-137, 2003.

KONISHI, Y.; NOMURA, T.; MIZOE, K. A new synthesis route from spent sulfuric acid pickling solution to ferrite nanoparticles. *Hydrometallurgy*, v. 74, p. 57-65, 2004.

KORTESUO, P.; AHOLA, M.; KARLSSON, S.; KANGASNIEMI, I.; KIESVAARA, J.; YLI-URPO, A. Sol-gel-processed sintered silica xerogel as a carrier in controlled drug delivery. *Journal of Biomedical Materials Research*, v. 44, p. 162-167, 1999.

KRESGE, C. T.; LEONOWICZ, M. E.; ROTH, W. J.; VARTULI, J. C.; BECK, J. S. Ordered mesoporous molecular sieves synthesized by a liquid-crystal template mechanism. *Nature*, v. 359, p. 710-712, 1992.

KWEI, G. H.; VON DREELE, R. B.; WILLIAMS, A.; GOLDSTONE, J. A.; LAWSON II, A. C.; WARBURTON, W. K. Structure and valence from complementary anomalous X-ray and neutron powder diffraction. *Journal of Molecular Structure*, v. 223, p. 386-406, 1990.

LANGER R. New Methods of Drug Delivery, *Science*, v. 249, p. 1527-1533, 1990.

LAUGIER, J.; BOCHU, B. CELREF. Version 3. Cell parameter refinement program from powder diffraction diagram. Laboratoire des Matériaux et du Génie Physique, Ecole Nationale Supérieure de Physique de Grenoble (INPG), France, 2002.

LEE, H.; LEE, E.; KIM, D. K.; JANG, N. K.; JEONG, Y. Y.; JON, S. Antibiofouling polymer-coated superparamagnetic iron oxide nanoparticles as potential magnetic resonance contrast agents for *in vivo* cancer imaging. *Journal of the American Chemical Society*, v. 128, p. 7383-7389, 2006.

LIU, T-Y.; HU, S-H.; LIU, K-H., LIU, D-M.; CHEN, S-Y. Preparation and characterization of smart magnetic hydrogels and its use for drug release. *Journal of Magnetism and Magnetic Materials*, v. 304, p. 397-399, 2006.

LIU, X.; XING, J.; GUAN, Y.; SHAN, G.; LIU, H. Synthesis of amino-silane modified superparamagnetic silica supports and their use for protein immobilization. *Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects*, v. 238, p. 127-131, 2004b.

LIU, Z. L.; WANG, X. Synthesis of magnetite nanoparticles in W/O microemulsion. *Journal of Materials Science*, v. 39, p. 2633-2636, 2004a.

LLEWELLYN, P. C.; SCHÜTH, F.; GRILLET, Y.; ROUQUEROL, F.; ROUQUEROL, J.; UNGER, K. K. Water sorption on mesoporous aluminosilicate MCM-41. *Langmuir*, v. 11, p. 574-577, 1995.

LUCANO M. J. Caracterização de material magnético mineralizado em abelhas meliponini *Schwarziana quadripunctata*: magnetometria SQUID e Ressonância Ferromagnética. 2006. 145. Tese (Doutorado em Física) - Centro Brasileiro de Pesquisas Físicas Rio de Janeiro, 2006.

LUTZ, J-F.; STILLER, S.; HOTH, A.; KAUFNER, L.; PISON, U.; CARTIER, R. One-pot synthesis of PEGylated ultrasmall iron-oxide nanoparticles and their *in vivo* evaluation as magnetic resonance imaging contrast agents. *Biomacromolecules*, v. 7, p. 3132-3138, 2006.

- MA, Z.; GUAN, Y.; LIU, H. Superparamagnetic silica nanoparticles with immobilized metal affinity ligands for protein adsorption. *Journal of Magnetism and Magnetic Material*, v. 301, p. 469-477, 2006.
- MACHADO, A. E. H. Terapia fotodinâmica: princípios, potencial de aplicação e perspectivas. *Química Nova*, v. 23, p. 237-243, 2000.
- MAL, N. K.; FUJIWARA, M.; TANAKA, Y. Photocontrolled reversible release of guest molecules from coumarinmodified mesoporous silica. *Nature*, v. 421, p. 350-353, 2003.
- MANN, S.; BURKETT, S. L.; DAVIS, S. A.; FOWLER, C. E.; MENDELSON, N. H.; SIMS, S. D.; WALSH, D.; WHILTON, N. T. Sol-gel synthesis of organized matter. *Chemistry of Materials*, v. 9, p. 2300-2310, 1997.
- MARTINS, L.; CARDOSO, D. Aplicação catalítica de peneiras moleculares básicas micro e mesoporosas. *Química Nova*, v. 29, p. 358-364, 2006.
- MARTINS, V. C. A.; GOISSIS, G. Nonstoichiometric hydroxyapatite-anionic collagen composite as support for the double sustained release of gentamicin and norfloxacin/ciprofloxacin. *Artificial Organs*, v. 24, p. 224-230, 2000.
- MBARAKA, I. K.; SHANKS, B. Acid strength variation due to spatial location of organosulfonic acid groups on mesoporous silica. *Journal of Catalysis*, v. 244, p. 78-85, 2006.
- MONNIER, A.; SCHÜTH, F.; HUO, Q.; KUMAR, D.; MARGOLESE, D.; MAXWELL, R. S.; STUCKY, G. D.; KRISHNAMURTY, M.; PETROFF, P.; FIROUZI, A.; JANICKE, M.; CHMELKA, B. F. Cooperative formation of inorganic-organic interfaces in the synthesis of silicate mesostructures. *Science*, v. 261, p. 1299-1303, 1993.
- MORAIS, P. C.; LIMA, E. C. D.; RABELO, D.; REIS, A. C.; PELEGRINI, F. Magnetic resonance of magnetite nanoparticles dispersed in mesoporous copolymer matrix. *IEEE Transactions on Magnetics*, v. 36, p. 3038-3040, 2000.
- MUNÕZ, B.; RÁMILA, A.; PÉREZ-PARIENTE, J.; DÍAZ, I.; VALLET-REGÍ, M. MCM-41 organic modification as drug delivery rate regulator. *Chemistry of Materials*, v.15, p. 500-503, 2003.
- OGAWA, C. A.; PLEPIS, A. M. G. Liberação *in vitro* de cloridrato de ciprofloxacina em compósitos hidroxiapatita: colágeno. *Polímeros: Ciência e Tecnologia*, v. 12, p. 115-122, 2002.
- OKAWA, K.; SEKINE, M.; MAEDA, M.; TADA, M.; ABE, M. Heating ability of magnetite nanobeads with various sizes for magnetic hyperthermia at 120 kHz, a noninvasive frequency. *Journal of Applied Physics*, v. 99, p. 08H102, 2006.
- OLMO, N.; MARTÍN, A. I.; SALINAS, A. J.; TURNAY, J.; VALLET-REGÍ, M.; LIZARBE, M. A. Bioactive sol-gel glasses with and without a hydroxycarbonate apatite layer as substrates for osteoblast cell adhesion and proliferation. *Biomaterials*, v. 24, p. 3383-3393, 2003.

ORTLAM, A.; RATHOUSK, J.; SCHULZ-EKLOFF, G.; ZUKAL A. Microporous materials MCM-41 as-synthesized and calcined materials: temporal development of X-ray reflection intensity and pore volume. *Microporous Materials*, v. 6, p. 171-180, 1996.

OSTAPENKO, N.; KOZLOVA, N.; SUTO, S.; WATANABE ,A. Spectroscopy of nanosized composites consisting of silicon-organic polymers in nanoporous silicas. *Low Temperature Physics*, v. 32, p.1035-1041, 2006.

PANKHURST, Q. A.; CONNOLLY, J.; JONES, S. K.; DOBSON, J. Applications of magnetic nanoparticles in biomedicine. *Journal of Physics D: Applied Physics*, v. 36, p. R167-R181, 2003.

PARDOE, H.; CHUA-ANUSORN, W.; PIERRE, T. G. S. T.; DOBSON, J. Structural and magnetic properties of nanoscale iron oxide particles synthesized in the presence of dextran or polyvinyl alcohol. *Journal of Magnetism and Magnetic Materials*, v. 225, p. 41-46, 2001.

PARK, J. B.; LAKES R. S. **Biomaterials: an introduction**. New York: Plenum Press; 1979.

PEPPAS, N. A. Analysis of Fickian and non-Fickian drug release from polymers. *Pharmaceutica Acta Helvetiae*, v. 60, p. 110-111, 1985.

PINTO, L. C. M. (Quantikov – Um Analisador Microestrutural para o Ambiente Windows™), Tese de Doutorado, Universidade de São Paulo- USP, Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares – IPEN, 1996.

POWDER, DIFFRACTION FILE PDF-2 DATABASE SETS 1-44. Pennsylvania: Joint Commite on Powder Diffraction Standards (JCPDS) – International Centre for Diffraction Data C 1988. (CD-ROM).

RAMAN, N. K.; ANDERSON, M. T.; BRINKER, C. J. Template-Based Approaches to the Preparation of Amorphous, Nanoporous Silicas. *Chemistry of Materials*, v. 8, p. 1682-1701, 1996.

RATNER, B. D.; HOFFMAN, A. S.; SCHOEN, F. J.; LEMONS, J. E. **Biomaterials Science: an Introduction to Materials in Medicine**, 2^a Ed. San Diego, California: Elsevier ACADEMIC PRESS, 2004.

REDDY, S. S.; RAJU, B. D.; KUMAR, V. S.; PADMASRI, A. H.; NARAYANAN, S.; RAO, K. S. R. Sulfonic acid functionalized mesoporous SBA-15 for selective synthesis of 4-phenyl-1,3-dioxane. *Catalysis Communications*, v. 8, p. 261-266, 2007.

RITGER, P. L.; PEPPAS, N. A. A simple equation for description of solute release I. Fickian and non-Fickian release from non-swellable devices in the form of slabs, spheres, cylinders or discs. *Journal of Controlled Release*, v. 5, p. 23-36, 1987a.

RITGER, P. L.; PEPPAS, N. A. A simple equation for description of solute release II. Fickian and anomalous release from swellable devices. *Journal of Controlled Release*, v. 5, p. 37-42, 1987b.

RITTER, J. A.; EBNER, A. D.; DANIEL, K. D.; STEWART, K. L. Application of high gradient magnetic separation principles to magnetic drug targeting. *Journal of Magnetism and Magnetic Materials*, v. 280, p. 184-201, 2004.

- ROBINSON, P. J.; DUNNILL, P.; LILLY, M. D. Properties of magnetic supports in relation to immobilized enzyme reactors. *Biotechnology and Bioengineering*, v. 15, p. 603, 1973. **apud** BRUCE I. J.; TAYLOR J.; TODD M.; DAVIES M. J.; BORIONI E.; SANGREGORIO C.; SEM T. Synthesis, characterization and application of silica-magnetite nanocomposites. *Journal of Magnetism and Magnetic Materials*, v. 284, p. 145-160, 2004.
- RODELLA, C. B.; NUNES, L. A. O.; SAEKI, M. J.; PADILHA, P. M.; FLORENTINO, A. O. Caracterização textural e estrutural de V₂O₅/TiO₂ obtidos via sol-gel: comparação entre secagem convencional e supercrítica. *Quimica Nova*, v. 25, p. 209-213, 2002.
- RUDGE, S. R.; KURTZ, T. L.; VESSELY, C. R.; CATTERALL, L. G.; WILLIAMSON, D. L. Preparation, characterization, and performance of magnetic iron-carbon composite microparticles for chemotherapy. *Biomaterials*, v. 21, p. 1411-1420, 2000.
- SADASIVAN, S.; SUKHORUKOV, G. B. Fabrication of hollow multifunctional spheres containing MCM-41 nanoparticles and magnetite nanoparticles using layer-by-layer method. *Journal of Colloid and Interface Science*. v. 304, p. 437-441, 2006.
- SANCHEZ, C.; SOLER-ILLIA, G. J. A. A.; RIBOT, F., LALOT, T.; MAYER, C. R.; CABUIL, V. Designed hybrid organic-inorganic nanocomposites from functional nanobuilding blocks. *Chemistry of Materials*, v. 13, p. 3061-3083, 2001.
- SCHWERTMANN, U.; CORNELL, R. M. **Iron oxides in the laboratory: preparation and characterization**. Weinheim, Cambridge: VCH, 1991. **apud** GUPTA, A. K.; GUPTA, M. Synthesis and surface engineering of iron oxide nanoparticles for biomedical applications. *Biomaterials* v. 26, p. 3995-4021, 2005.
- SEN, T.; SEBASTIANELLI, A.; BRUCE, I. J. Mesoporous silica-magnetite nanocomposite: fabrication and applications in magnetic bioseparations. *Journal of the American Chemical Society*, v. 128, p. 7130-7131, 2006.
- SILVERSTEIN, R. M.; BASSLER, G. C.; MORRIL, T. C. **Identificação Espectrométrica de Compostos Orgânicos**. 5^a.ed. Rio de Janeiro: 1994.
- SIMMONS, G. W.; LEIDHEISER JR. H. **Application of Mössbauer Spectroscopy**, vol. 1, Academic Press, New York, 1976, p. 106.
- SING, K. The use of nitrogen adsorption for the characterization of porous materials. *Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects*, v. 187, p. 3-9, 2001.
- SING, K. S. W.; EVERETT, D. H.; HAUL, R. A. W.; MOSCOU, L.; PIEROTTI, R. A.; ROUQUEROL J.; SIEMIENIEWSKA T. Reporting physisorption data for gas/solid systems with special reference to the determination of surface area and porosity. *Pure and Applied Chemistry*, v. 57, p. 603-619, 1985.
- SINHA, A.; NAYAR, S.; NATH, B. K.; DAS, D.; MUKHOPADHYAY, P. K. Magnetic field induced synthesis and self-assembly of super paramagnetic particles in a protein matrix. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, v. 43, p. 7-11, 2005.
- SINNECKER, J. P. Materiais magnéticos doces e materiais ferromagnéticos amorfos. *Revista Brasileira de Ensino de Física*, v. 22, p. 396-405, 2000.

SOLER-ILLIA, G. J. A. A.; SANCHEZ, C.; LEBEAU, B.; PATARIN, J. Chemical strategies to design textured materials: from microporous and mesoporous oxides to nanonetworks and hierarchical structures. *Chemical Reviews*, v. 102, p. 4093-4138, 2002.

SOUSA, A. **Materiais Mesoporosos Ordenados Aplicados como Sistemas para Liberação Controlada de Drogas**. 2006. 95 f. Dissertação (Mestrado em Ciência e Tecnologia das Radiações, Minerais e Materiais) – CENTRO DE DESENVOLVIMENTO DA TECNOLOGIA NUCLEAR, BELO HORIZONTE, 2006.

SOUSA, A.; SOUSA, E. M. B. Influence of synthesis temperature on the structural characteristics of mesoporous silica. *Journal of Non-Crystalline Solids*, v. 352, p. 3451-3456, 2006.

SUGIMOTO, T. Preparation of monodispersed colloidal particles. *Advances in Colloid and Interface Science*, v. 28, p. 65-108, 1987. **apud** TARTAJ, P.; MORALES, M. P.; GONZÁLEZ-CARREÑO, T.; VEINTEMILLAS-VERDAGUER, S.; SERNA, C. J. Advances in magnetic nanoparticles for biotechnology applications. *Journal of Magnetism and Magnetic Materials*, v. 290-291, p. 28-34, 2005a.

SUGIMOTO, T.; MATIJEVIC, E. Formation of uniform spherical magnetite particles by crystallization from ferrous hydroxide gels. *Journal of Colloid and Interface Science*, v. 74, p. 227-243, 1979b.

TARTAJ, P.; MORALES, M. P.; VEINTEMILLAS-VERDAGUER, S.; GONZÁLEZ-CARREÑO, T.; SERNA, C. J. The preparation of magnetic nanoparticles for applications in biomedicine. *Journal of Physics D: Applied Physics*, v. 36, p. R182-R197, 2003.

TARTAJ, P.; MORALES, M.P.; GONZÁLEZ-CARREÑO, T.; VEINTEMILLAS-VERDAGUER, S.; SERNA, C.J. Advances in magnetic nanoparticles for biotechnology applications. *Journal of Magnetism and Magnetic Materials*, v. 290-291, p. 28-34, 2005.

TEIXEIRA, V. G.; COUTINHO, F. M. B.; GOMES, A. S. Principais métodos de caracterização da porosidade de resinas à base de divinilbenzendo. *Química Nova*, v. 24, p. 808-818, 2001.

THAPA, D.; PALKAR, V. R.; KURUP, M. B.; MALIK, S. K. Properties of magnetite nanoparticles synthesized through a novel chemical route. *Materials Letters*, v. 58, p. 2692-2694, 2004.

THOMAS, J. M. The chemistry of crystalline sponges. *Nature*, v. 368, p. 289-209, 1994.

TIMOFEEVA, M. N.; JHUNG, S. H.; HWANG, Y. K.; KIM, D. K.; PANCHENKO, V. N.; MELGUNOV, M. S.; CHESALOV, YU. A.; CHANG, J. S. Ce-silica mesoporous SBA-15-type materials for oxidative catalysis: synthesis, characterization, and catalytic application. *Applied Catalysis A: General*, v. 317, p. 1-10, 2007.

TSONCHEVA, T.; ROSENHOLM, J.; TEIXEIRA, C. V.; DIMITROV, M.; LINDEN, M.; MINCHEV, C. Preparation, characterization and catalytic behavior in methanol decomposition of nanosized iron oxide particles within large pore ordered mesoporous silicas. *Microporous and Mesoporous Materials*. v. 89, p. 209-218, 2006.

UNDERHILL, R. S.; LIU, G. Triblock nanospheres and their use as templates for inorganic nanoparticle preparation. *Chemistry of Materials*, v. 12, p. 2082-2091, 2000.

VALLET-REGÍ, M.; DOADRIO, J. C., DOADRIO, A. L., IZQUIERDO-BARBA, I., PÉREZ-PARIENTE, J. Hexagonal ordered mesoporous material as a matrix for the controlled release of amoxicillin. *Solid State Ionics*, v. 172, p. 435-439, 2004.

VARTULI, J. C.; SCHMITT, K. D.; KRESGE, C. T.; ROTH, W. J.; LEONOWICZ, M. E.; MCCULLEN, S. B.; HELLRING, S. D.; BECK, J. S.; SCHLENKER, J. L.; OLSON, D. H.; SHEPPARD, E. W. Effect of surfactant/silica molar ratios on the formation of mesoporous molecular sieves: inorganic mimicry of surfactant liquid-crystal phases and mechanistic implications. *Chemistry of Materials*, v. 6, 2317-2326, 1994.

VERWEY, E. J. W. *Nature*, v. 144, p. 327, 1939.

VESSELY, C. R.; CATTERALL, L. G.; WILLIAMSON, D. L. Preparation, characterization, and performance of magnetic iron-carbon composite microparticles for chemotherapy. *Biomaterials*, v. 21, p 1411-1420, 2000.

WEN, J.; WILKES, G. L. Organic/inorganic hybrid network materials by the sol-gel approach. *Chemistry of Materials*, v. 8, p. 1667-1681, 1996.

WIDDER, K. J.; SENYEL, A. E.; SCARPELLI, D. G. Magnetic microspheres: a model system for site specific drug delivery in vivo. *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine*, v.58, p. 141-146, 1978. **apud** RUDGE, S. R.; KURTZ, T. L.; VESSELY, C. R.; CATTERALL, L. G.; WILLIAMSON, D. L. Preparation, characterization, and performance of magnetic iron-carbon composite microparticles for chemotherapy. *Biomaterials*, v.21, p. 1411-1420, 2000.

WU, C. G.; BEIN, T. Conducting carbon wires in ordered, nanometer-sized channels. *Science*, v. 266, p. 1013-1014, 1994a.

WU, C. G.; BEIN T. Conducting polyaniline filaments in a mesoporous channel host. *Science*, v. 264, p. 1757-1758, 1994b.

WU; C. G.; BEIN; T. Polyaniline wires in oxidant-containing mesoporous channel hosts. *Chemistry of Materials*, v. 6, p. 1109-1112, 1994c.

WU, M.; XIONG, Y.; JIA, Y.; NIU, H.; QI, H.; YE, J.; CHEN, Q. Magnetic field-assisted hydrothermal growth of chain-like nanostructure of magnetite. *Chemical Physics Letters*, v. 401, p. 374-379, 2005.

WYSOKINSKI, R.; KUDUK-JAWORSKA, J.; MICHALSKA, D. Electronic structure, Raman and infrared spectra, and vibrational assignment of carboplatin. Density functional theory studies. *Journal of Molecular Structure: Theochem.*, v. 758, p. 169-179, 2006.

XU, Z. Z.; WANG, C. C.; YANG, W. L.; FU, S. K. Synthesis of superparamagnetic Fe₃O₄/SiO₂ composite particles via sol-gel process based on inverse miniemulsion. *Journal of Materials Science Letters*, v. 40, p. 4667-4669, 2005.

YU, W.; ZHANG, T.; ZHANG, J.; QIAO, X.; YANG L.; LIU, Y. The synthesis of octahedral nanoparticles of magnetite. *Materials Letters*, v. 60, p. 2998-3001, 2006.

ZHANG, Y.; ZHANG, J. Surface modification of monodisperse magnetite nanoparticles for improved intracellular uptake to breast cancer cells. *Journal of Colloid and Interface Science*, v. 283, p. 352-357, 2005.

ZHANG, Z.; ZHANG L.; CHEN L.; CHEN L.; WAN Q-H. Synthesis of novel porous magnetic silica microspheres as adsorbents for isolation of genomic DNA. *Biotechnology Progress*, v. 22, p. 514-518, 2006.

ZHAO, D.; FENG, J.; HUO, Q.; MELOSH, N.; FREDRICKSON, G. H.; CHMELKA, B. F.; STUCKY, G. D. Triblock copolymer syntheses of mesoporous silica with periodic 50 to 300 angstrom pores. *Science*, v. 279, p. 548-552, 1998a.

ZHAO, D.; HUO, Q.; FENG, J.; CHMELKA, B. F.; STUCKY, G. D. Nonionic triblock and star diblock copolymer and oligomeric surfactant syntheses of highly ordered, hydrothermally stable, mesoporous silica structures. *Journal of the American Chemical Society*, v. 120, p. 6024-6036, 1998b.

ZHU, Y.; WU, Q. Synthesis of magnetite nanoparticles by precipitation with forced mixing. *Journal of Nanoparticle Research*, v. 1, p. 393-396, 1999.

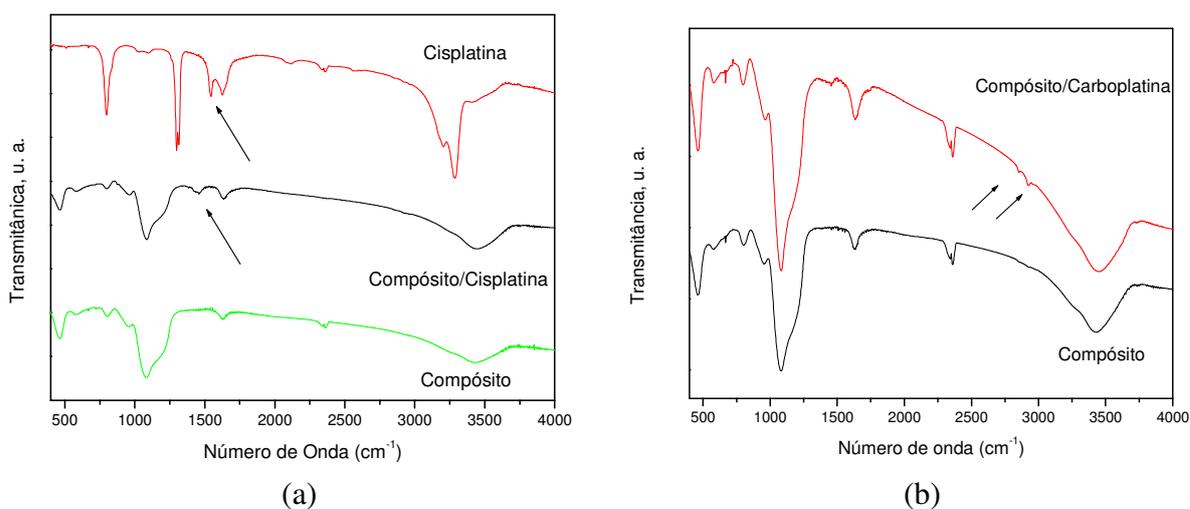
Apêndice A: Infravermelho dos sistemas nanocompósito/fármacos

A Figura A.1 apresenta os espectros de infravermelho dos sistemas nanocompósito/fármacos.

Assim como no caso do sistema SBA-15/cisplatina, observa-se uma banda em torno de 1550 cm^{-1} tanto no espectro da cisplatina quanto no espectro do sistema nanocompósito/cisplatina, devido à ligação N-H de aminas (Figura A.1.a). Essa banda aparece deslocada para menor valor de número de onda: 1480 cm^{-1} .

A Figura A.1.b apresenta bandas em torno de 2940 cm^{-1} que podem ser atribuídas à vibração de CH_2 na molécula.

Na Figura A.1.c, observa-se as bandas presentes na região entre 1400 a 1700 cm^{-1} relativas aos grupos funcionais do atenolol. Como no caso da matriz de SBA-15 com atenolol, ocorre um leve deslocamento dessas bandas no sistema nanocompósito/atenolol. A banda em torno de 1418 cm^{-1} deslocou-se para 1398 cm^{-1} e a banda em torno de 1640 cm^{-1} deslocou para 1616 cm^{-1} . Já a banda em 1515 cm^{-1} praticamente não se deslocou. Além dessas bandas, é possível outras duas na região entre 2850 e 2950 cm^{-1} relativas à vibração de grupos CH_2 (Figura A.1.e). Essas bandas também se deslocam para número de onda menores, de 2923 cm^{-1} para 2854 cm^{-1} e de 2965 cm^{-1} para 2925 cm^{-1} , indicando interação com a sílica.



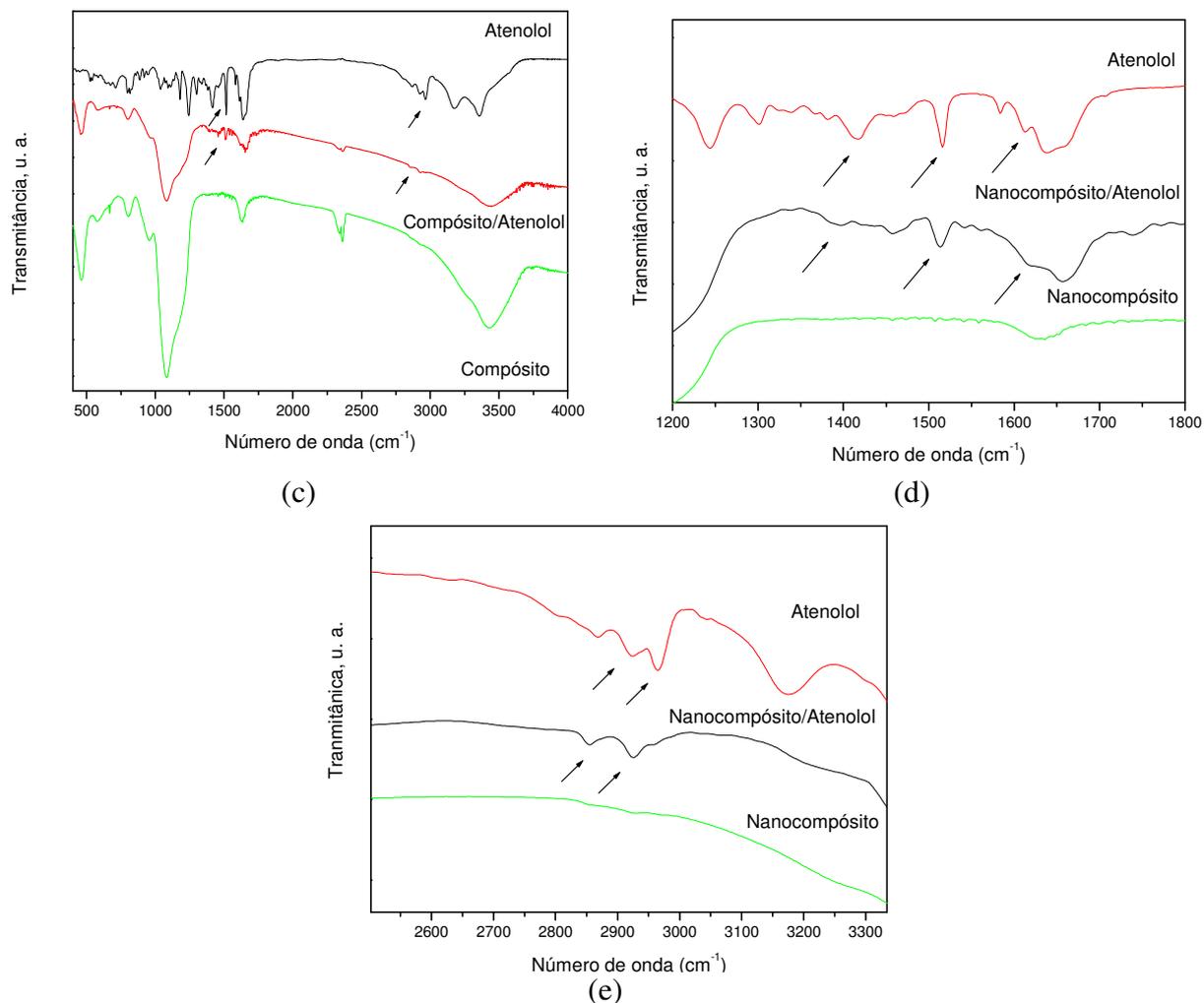


Figura A.1: Espectros de infravermelho das matrizes do nanocompósito SBA-15/ Fe_3O_4 comparado com os sistemas (a) Nanocompósito/Cisplatina; (b) Nanocompósito/Carboplatina; (c) Nanocompósito/Atenolol e (d) Nanocompósito/Atenolol em escala expandida. As setas indicam as bandas mencionadas no texto.

Anexos

Anexo A - Adsorção de gases

A adsorção gasosa é uma técnica muito importante para a caracterização das propriedades texturais das amostras, que são verificadas através da determinação dos seguintes parâmetros: área específica, volume específico de poros, porosidade e distribuição do tamanho de poros.

A capacidade de adsorção de qualquer adsorvente é função da pressão (quando gases) ou da concentração (quando líquidos) e da temperatura. Quando em um processo a capacidade de adsorção varia com a pressão à temperatura constante, é possível a obtenção de curvas denominadas isotermas.

Cada tipo de isoterma está relacionado ao tipo de poro envolvido. As isotermas são classificadas em seis tipos característicos (Figura 1-Anexo A):

Tipo I: são isotermas características de sólidos microporosos com superfícies externas relativamente pequenas. A quantidade adsorvida tende para um valor limite quando $p/p_0 \rightarrow 1$, dependente do volume de microporos.

Tipo II e III: a quantidade adsorvida tende para ∞ quando $p/p_0 \rightarrow 1$, correspondendo à adsorção em camadas múltiplas sobrepostas, e ocorrem em sólidos não porosos e macroporosos.

Tipo IV e V: correspondem respectivamente às isotermas II e III quando o sólido apresenta mesoporos, nos quais ocorre o fenômeno de condensação capilar. A quantidade adsorvida tende para um valor máximo finito, correspondente ao enchimento completo dos capilares com adsorvido no estado líquido. Nestas isotermas temos as curvas de adsorção que não coincidem com as curvas de dessorção, isto é, existe histerese.

Tipo VI ocorre em degraus, geralmente em superfícies uniformes e não porosas, e representa uma adsorção camada a camada. A altura do degrau corresponde à capacidade da monocamada em cada camada adsorvida.

As isotermas dos tipos III e V são pouco freqüentes.

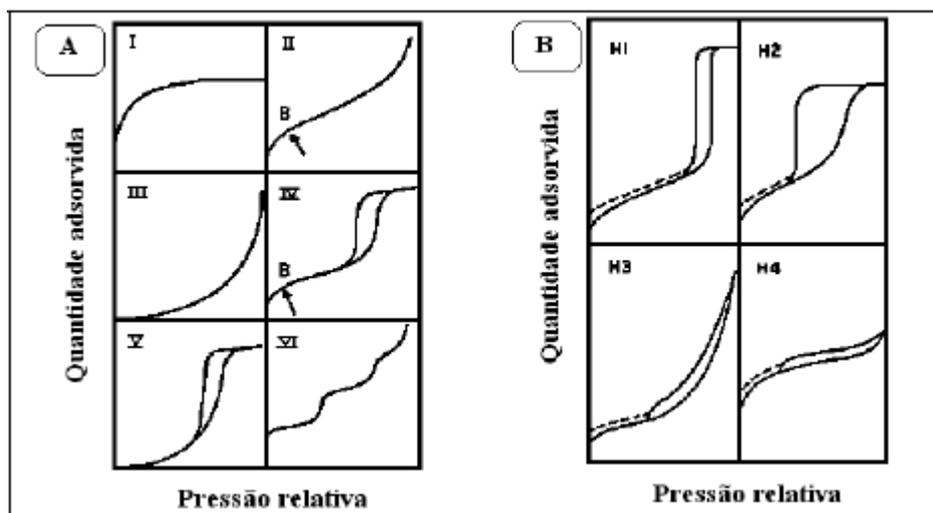


Figura 1- Anexo A: Tipos de isotermas (A) e histereses (B) (BRUNAUER et al., 1940, SING et al., 1985, ARAÚJO, 2003).

Os materiais mesoporos em estudo apresentam isoterma do tipo IV e histerese do tipo H1.

Nessa isoterma, três regiões bem distintas de adsorção são observadas (Figura 2- Anexo A): adsorção monocamada-multicamada (ponto B da curva), condensação capilar e adsorção multicamada de partículas na superfície da sílica. O ponto B, é o início de secção quase linear da isoterma, freqüentemente indica o estágio em que a cobertura da monocamada está completa e a adsorção referente à multicamada se inicia.

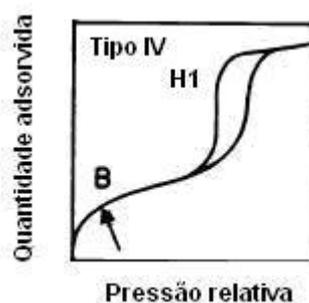


Figura 2 - Anexo A: Representação da isoterma do tipo IV, com histerese do tipo H1, típica de materiais mesoporos.

Observa-se dois ramos distintos: inferior mostra a quantidade de gás adsorvida com o aumento da pressão relativa, enquanto que o ramo superior representa a quantidade de gás desorvido no processo inverso. Esse tipo de isoterma é característico de sólidos mesoporosos, nos quais o processo de evaporação é diferente do processo de condensação. Esse comportamento está associado ao fenômeno de condensação capilar, que justifica o

aumento da adsorção em sólidos mesoporosos quando comparados a sólidos não porosos. Quando a condensação se dá dentro dos poros, em que as forças de atração são maiores devido à proximidade entre as moléculas, esta pode ocorrer a pressões menores do que em sólidos não porosos. A evaporação, porém, é dificultada pelo formato do poro. Os diferentes caminhos caracterizam uma histerese entre os processos de adsorção e dessorção. A quantidade adsorvida tende para um valor máximo finito, correspondente ao enchimento completo dos capilares. Segundo a classificação da IUPAC (SING et al., 1985), podem identificar-se quatro tipos principais de histereses que correspondem a diferentes estruturas de poros. A ocorrência de histerese é função do formato do poro. A Figura (1 B-Anexo) mostra os tipos de isotermas de adsorção e também os tipos de histereses que são assim definidas:

Cada tipo de histerese está relacionado à forma do mesoporoso envolvido:

O tipo H1 está associado a materiais porosos constituídos por aglomerados rígidos de partículas esféricas de tamanho uniforme ordenadas regularmente. Isto resulta de uma distribuição de tamanhos de poros praticamente uniforme. Sendo assim é aceitável usar um modelo de capilares cilíndricos para o cálculo da distribuição do tamanho de poros.

O tipo H2, aos diferentes mecanismos de condensação e evaporação em poros com gargalo estreito e corpo largo (poros em forma de tinteiro). Neste caso não deve usar-se o ramo de dessorção no cálculo da distribuição de poros.

Tipo H3 está associado a agregados não rígidos de partículas em forma de placa, originando poros em fenda. No cálculo da distribuição de tamanho de poros pode usar-se um modelo de fendas entre placas paralelas.

Tipo H4, caracterizado por dois ramos da isoterma quase horizontais e paralelos durante uma extensa gama de valores da abscissa. Este tipo está também associado a poros estreitos em fenda.

Anexo B-Espectrometria de energia de raios X

A distribuição eletrônica em níveis de energia é um aspecto característico para um dado elemento, bem como as transições eletrônicas decorrentes desta distribuição. O fenômeno de emissão de raios X resulta em radiação característica para cada elemento químico, produzindo “linhas características” no espectro. Este fenômeno pode ser utilizado em análise química, e é chamado de espectrometria de raios X. Quando se deseja analisar vários elementos em uma amostra, pode-se promover nestes a emissão de suas linhas características. Então esses elementos serão identificados pela análise da radiação emitida,

através da presença dos comprimentos de onda dos raios X característicos. Independente do estado químico (ligação química ou fase cristalina) informações sobre a presença dos elementos químicos presentes são observadas na espectrometria de raios X, podendo ser realizadas análises qualitativas e quantitativas.

Dependendo da forma usada para excitar a radiação característica dos elementos na amostra, duas formas de espectrometria de raios X são possíveis: (1) Excitação por raios X ou Fluorescência de raios X; (2) Excitação eletrônica.

Na Fluorescência de raios X, utiliza-se como fonte energética um tubo de raios X. A energia, que é absorvida na amostra, gera vacâncias nas camadas internas dos átomos. Quando estas vacâncias são ocupadas, ocorre a emissão de energia na forma de radiação X característica. Estes raios X são chamados de raios X secundários e o fenômeno de emissão de fluorescência de raios X (CULLITY, 1978).

A espectrometria de energia de raios X de sistema KEVEX é um variante da fluorescência convencional, pois os raios x são gerados por um radioisótopo, neste caso, o amerício (Am^{241}). O elemento básico da espectrometria de energia de raios X é o detector de estado sólido [Si(Li)], onde a deposição de energia de um fóton incidente resulta em um pulso elétrico de altura proporcional à energia do fóton. O fóton detectado é registrado no analisador multicanal que então soma 1 à contagem do canal referente àquela energia. Este processo resulta no espectro de energia de raios X.

A alta eficiência de detecção dos detectores do estado sólido e a alta eficiência geométrica permitem o uso de feixes de fótons de intensidade relativamente baixa para a excitação de raios X característicos, tal como são as fontes disponíveis de certos isótopos radioativos. Especificamente, para a análise de elementos terras raras, Am^{241} é o radioisótopo indicado como fonte de produção de fluorescência. O espectro de raios X é formado devido à excitação da camada K do átomo, que produz espectros simples comparados aos da série L, normalmente obtidos na espectrometria convencional de fluorescência de raios X (denominada espectrometria por dispersão de comprimento de onda). Outra vantagem do sistema KeveX, é o fato das análises serem conduzidas em amostras sólidas ou líquidas, com baixos limites de detecção. Neste caso, o limite de detecção depende do tempo de contagem e do número atômico do elemento (MORAIS, 2002).

Livros Grátis

(<http://www.livrosgratis.com.br>)

Milhares de Livros para Download:

[Baixar livros de Administração](#)

[Baixar livros de Agronomia](#)

[Baixar livros de Arquitetura](#)

[Baixar livros de Artes](#)

[Baixar livros de Astronomia](#)

[Baixar livros de Biologia Geral](#)

[Baixar livros de Ciência da Computação](#)

[Baixar livros de Ciência da Informação](#)

[Baixar livros de Ciência Política](#)

[Baixar livros de Ciências da Saúde](#)

[Baixar livros de Comunicação](#)

[Baixar livros do Conselho Nacional de Educação - CNE](#)

[Baixar livros de Defesa civil](#)

[Baixar livros de Direito](#)

[Baixar livros de Direitos humanos](#)

[Baixar livros de Economia](#)

[Baixar livros de Economia Doméstica](#)

[Baixar livros de Educação](#)

[Baixar livros de Educação - Trânsito](#)

[Baixar livros de Educação Física](#)

[Baixar livros de Engenharia Aeroespacial](#)

[Baixar livros de Farmácia](#)

[Baixar livros de Filosofia](#)

[Baixar livros de Física](#)

[Baixar livros de Geociências](#)

[Baixar livros de Geografia](#)

[Baixar livros de História](#)

[Baixar livros de Línguas](#)

[Baixar livros de Literatura](#)
[Baixar livros de Literatura de Cordel](#)
[Baixar livros de Literatura Infantil](#)
[Baixar livros de Matemática](#)
[Baixar livros de Medicina](#)
[Baixar livros de Medicina Veterinária](#)
[Baixar livros de Meio Ambiente](#)
[Baixar livros de Meteorologia](#)
[Baixar Monografias e TCC](#)
[Baixar livros Multidisciplinar](#)
[Baixar livros de Música](#)
[Baixar livros de Psicologia](#)
[Baixar livros de Química](#)
[Baixar livros de Saúde Coletiva](#)
[Baixar livros de Serviço Social](#)
[Baixar livros de Sociologia](#)
[Baixar livros de Teologia](#)
[Baixar livros de Trabalho](#)
[Baixar livros de Turismo](#)