

UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA “JÚLIO DE MESQUITA FILHO”
FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS
CAMPUS DE ARARAQUARA

HELEN MARTINS MOREIRA

Híbridos contendo nanopartículas de ZnO dopadas com Co para potencial liberação controlada de fármaco anticancerígeno

ARARAQUARA – SP
2014

HELEN MARTINS MOREIRA

HÍBRIDOS CONTENDO NANOPARTÍCULAS DE ZnO DOPADAS COM Co PARA
POTENCIAL LIBERAÇÃO CONTROLADA DE FÁRMACOS ANTICANCERÍGENO

**Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado ao Curso de Graduação em
Farmácia-Bioquímica da Faculdade de
Ciências Farmacêuticas de Araraquara,
da Universidade Estadual Paulista para
obtenção do grau de Farmacêutica-
Bioquímica.**

Orientador: Profa. Dra. Leila Aparecida Chiavacci

Co-orientador: Dr. Bruno Leonardo Caetano

ARARAQUARA

2014

Ficha Catalográfica

Elaborada Pelo Serviço Técnico de Biblioteca e Documentação
Faculdade de Ciências Farmacêuticas
UNESP – Campus de Araraquara

Moreira, Helen Martins
M838h Híbridos contendo nanopartículas de ZnO dopadas com Co para potencial liberação controlada de fármacos anticancerígeno / Helen Martins Moreira. – Araraquara, 2014
41 f.

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação) – Universidade Estadual Paulista. "Júlio de Mesquita Filho". Faculdade de Ciências Farmacêuticas.
Orientador: Leila Aparecida Chiavacci
Coorientador: Bruno Leonardo Caetano

1. Ureasil-poliéter. 2. Nanopartículas de ZnO. 3. Liberação controlada de fármacos. 4. Propriedades luminescentes. 5. Propriedades Magnéticas I. Chiavacci, Leila Aparecida, orient. II. Caetano, Bruno Leonardo, coorient. III. Título.

CAPES: 40300005

Dedicatória

Dedico esse trabalho a minha base patriarca e matriarca, aos meus avós Manoel Joaquim (*in memorian*), Maria Rosa (*in memorian*), Maria dos Anjos (*in memorian*) e Valdemar Martins. De tal forma, dedico assim, a toda minha família, que se fez presente no meu passado e se torna o meu futuro, a base é o que nos sustenta.

Agradecimento

Gostaria de agradecer a todos que fizeram parte dessa trajetória e também a aqueles que não puderam o fazer.

Primeiramente agradeço a aquele que tenho fé, meu Deus. Obrigada por fazer tudo o mais agradável, por colocar as pessoas certas no meu caminho, por me dar força para continuar lutando.

A todos da minha família agradeço ao apoio, a compreensão, dedicação e pela linda base que me deram. Mãe, eu agradeço a você, por ser o exemplo de Mulher, ainda quero ser igual a você. Pai, por ser o guerreiro que é. Meus irmãos por serem mais que irmãos, são amigos aos quais me espelho.

Agradeço a oportunidade que a Profa. Dra. Leila Chiavicci me ofereceu, com todo o ensinamento e incentivo. Agradeço ainda por ter aberto as portas do seu laboratório para meu engrandecimento como pessoa no momento que mais precisei. Eternamente grata.

Agradeço também ao meu co-orientador Dr. Bruno Leonardo Caetano, pela paciência, por sua paixão a pesquisa, que fez com que se refletisse em mim também. Agradeço ainda por todo conhecimento transmitido, pela vontade de ensinar. Ainda, pelo crescimento como ser humano que você me concedeu. Você é uma pessoa incrível, minha gratidão a ti será para sempre.

Agradeço aos amigos adquiridos durante essa graduação, vocês são parte dessa conquista, são minha família araraquarense. Ana Paula, obrigada por não levar tudo tão a sério, me fazer rir, ser a companheira que é. Taciana, obrigada por levar tudo tão sério, você é o ponto firme que nos falta em muitas vezes. Cíntia, obrigada por você ser o ar nipônico do nosso grupo. Larissa, obrigada por você ser essa gracinha que você é em minha vida.

Amanda, obrigada por essa grande amizade, pelos momentos engraçados, noites de estudos e de festas. Paulo Vinicius, obrigada pela sua espontaneidade e por esse enorme coração. Alice, agradeço por toda leiseira vivida, me rendeu muitas risadas e as melhores lembranças. Hermano, agradeço a você por toda diferença em nós existente, com isso aprendi muito. Vitória, por toda dia com você ser diferente, você tem algo que é só seu, esse jeito agitado, elétrico e espontâneo, obrigada. Letícia, obrigada por todas as festas, todas as loucuras, todas as idas e vindas de São José do Rio Preto.

Agradeço aos amigos antigos, sem vocês minha vida não teria tanta graça. Camila, você é e sempre será minha irmã, obrigada por todo o amor, obrigada pelas horas e mais horas de conversas as quais víamos que ainda precisamos conversar mais algumas horas. Crislaine, agradeço a você por todas as festas, todas as conversas sérias, todas as jantãs, reuniões que sempre levo comigo. Natália, você é a minha parte meiga, aquela porcelana que não quero quebrar nunca, obrigada por tudo. Tainara, obrigada por tornar minha infância mais divertida, obrigada pelas tardes em sua casa na adolescência e hoje, obrigada por ainda estar em minha vida. Diliene, nunca me esqueceria de você, agradeço por ter essa mulher de fibra, os dois anos que convivi com você foi suficiente para um eterno crescimento.

Aline, você chegou naquele momento certo, eu precisava de um grande amigo e você o foi, você me levantou, me deu forças quando eu queria desistir, você se fez presente mais e mais, mesmo quando pareceu que meu mundo estava caindo e eu me portei assustada com tudo e você não teve medo disso, uma amizade assim, nunca será esquecida, minha gratidão a ti é eterna.

Agradeço também a todos que me deram força Maria Angela, Maria Célia, Maria Cristina, Andrea, Daniela e Ciomini em meus primeiros momentos da graduação e se fizeram presentes e me ajudando da melhor forma. Obrigada!

Ainda agradeço a todos os colaboradores, LNLS, todo grupo CMAF e todo laboratório GFQM.

“A felicidade só é real quando compartilhada”

Sumário

Resumo	23
Abstract.....	24
1. Introdução.....	14
1.1. Nanopartículas de ZnO	18
1.2. Semicondutores magnéticos diluídos (SMD)	18
1.3. Hipertermia Magnética	20
2. Objetivo.....	21
3. Experimental.....	21
3.1. Síntese dos híbridos ureasil-poliéter	22
3.2. Precursor óxi acetato de zinco	22
3.3. Nanopartículas de ZnO	23
3.3.1. Nanopartículas de ZnO dopadas com Cobalto.....	24
3.4. Híbrido ureasil-poliéter contendo nanopartículas.....	24
3.5. Caracterização	24
3.5.1. Difração de raio-X (DRX).....	24
3.5.2. Espalhamento de raio-X a baixo ângulo (SAXS)	25
3.5.3. Espectroscopia UV-Vis.....	26
3.5.4. Fotoluminescência	27
4. Resultados e discussão.....	27
4.1. Espectroscopia de absorção na região do ultravioleta-visível (UV-Vis)	28
4.2. Fotoluminescência	29

4.3. Espalhamento de raio-X a baixo ângulo (SAXS)	31
4.4. Propriedades de difração de raios-X (DRX).....	34
5. Conclusão	35
6. Referências	36

Resumo

O câncer é uma patologia crescente entre a população atual e segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS) está entre as principais causas de morte mundialmente. A relevância do perfil epidemiológico dessa doença desperta interesse em desenvolver materiais que forneçam qualidade de diagnóstico e tratamento. Na busca pela qualidade da saúde, o desenvolvimento de materiais que possam liberar fármacos de forma controlada e em um sítio alvo, tem se tornado cada vez mais intensa, pois estes materiais podem diminuir os efeitos colaterais além de aumentar a porcentagem do medicamento em ação direta com o sítio alvo. Neste contexto, materiais poliméricos híbridos orgânico-inorgânicos do tipo ureasil-poliéter que são biocompatíveis, transparentes e flexíveis permitem a incorporação de uma série de compostos, dentre os quais, nanopartículas e fármacos. Com base nestes argumentos, neste trabalho foi desenvolvido dispositivo de liberação controlada de fármacos formado por materiais poliméricos ureasil-poliéter contendo nanopartículas de ZnO dopadas com cobalto. A conjugação destes diferentes materiais teve como objetivo conferir as propriedades individuais de cada componente no mesmo material: o cobalto devido as suas propriedades magnéticas pode guiar o dispositivo de liberação de fármaco até o órgão doente; o ZnO devido às propriedades luminescentes permite monitorar a posição do dispositivo dentro do corpo humano.

Palavras chaves: Ureasil-poliéter, nanopartículas de ZnO, liberação controlada de fármacos, propriedades luminescente, propriedades magnéticas.

Hybrid materials containing Co-doped ZnO nanoparticles potential for controlled drug release

Abstract

Cancer is a growing pathology among the current population and according to the World Health Organization (WHO) is among the leading causes of death worldwide. The relevance of the epidemiological profile of the disease means that we have an interest in developing a device that provides quality diagnostic and treatment. Looking for a quality in health, the development of materials that can release drugs in a controlled manner and in target site, has become increasingly intense, once those materials can reduce side effects and increase the percentage of the drug in direct action with the target. In this context, ureasil-polyether hybrid material is biocompatible, flexible and transparent, permitting the incorporation of a number of compounds, for example drugs and nanoparticles. Based on these arguments, this study was developed in controlled drug release devices, composed by ureasil-polyether hybrid materials containing Co-doped ZnO nanoparticles. The combination of these different materials aimed to join the individual properties of each component in the same material: cobalt, because of its magnetic properties, can guide the controlled drug release device till affected organ; ZnO due to its luminescent properties allows you to monitor the position of the device inside the human body.

Keywords: Ureasil-polyether, ZnO nanoparticles, controlled drug release, luminescent properties, magnetic properties.

Lista de figura

Figura 1: Limite de solubilidade de metais de transição dopantes em filmes de ZnO [26].

Figura 2: Sistema de refluxo para a síntese do precursor óxi acetato de zinco.

Figura 3: Diagrama exemplificativo da geometria de Bragg-Brentano utilizada no difratômetro.

Figura 4: Detector sensível a raios-X na posição vertical e o porta amostra para sólidos.

Figura 5: Equipamento Agilent Technologies Cary 60.

Figura 6: Amostras de PEO-500 contendo 2,5 ml de suspensão coloidal de nanopartículas de ZnO dopadas com diferentes concentrações de cobalto.

Figura 7: Espectros de UV-Vis das amostras contendo 2,5 ml de suspensão coloidal de nanopartículas de ZnO dopadas com diferentes concentrações de cobalto.

Figura 8: Espectro de luminescência das amostras contendo 2,5 ml de suspensão coloidal de ZnO dopado com diferentes concentrações de Co.

Figura 9: Curvas de SAXS das amostras contendo 2,5 ml de suspensão coloidal de ZnO dopado com diferentes concentrações de Co.

Figura 10: Diâmetro e distância interparticular calculada pela curva de SAXS ($d = 2 \cdot 3,14 / q_{\max}$) das amostras contendo 2,5 ml de suspensão coloidal de ZnO dopado com diferentes concentrações de Co.

Figura 11: DRX das amostras contendo 2,5 ml de suspensão coloidal de ZnO dopado com diferentes concentrações de Co.

Lista de tabelas

Tabela 1: Propriedades dos materiais híbridos de POE, contendo 2,5 ml de suspensão coloidal de nanopartículas de ZnO dopadas com diferentes concentrações de cobalto.

Tabela 2: Propriedades luminescentes do material híbrido de POE, contendo 2,5 ml de suspensão coloidal de nanopartículas de ZnO dopadas com diferentes concentrações de cobalto.

Lista de abreviaturas

Eu^{+3} – Íons európio

ZnO – óxido de zinco

Fe – ferro

Co – cobalto

Ni – níquel

Mn – manganês

K – medida de temperatura em Kelvin

$^{\circ}\text{C}$ – medida de temperatura em Graus Celsius

pH – potencial hidrogeniônico

MM – Massa Molar

$\text{Zn}(\text{CH}_3\text{COO})_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ – Solução etanólica de acetato de zinco

LiOH – Hidróxido de Lítio

$\text{Co}(\text{CH}_3\text{COO})_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ – Acetato de cobalto

Zn – zinco

$-(\text{SiCH}_2\text{CH}_3)_3$ – Grupo ureasil

HCl – ácido clorídrico

Lista de siglas

OMS – Organização Mundial da Saúde

DNA – ácido desoxirribonucleico

POE – Poli-óxido etileno

PPO – Poli óxido propileno

SMD – Semicondutores magnéticos diluídos

Tc – Temperatura de Curie

CMAF – Laboratório de Ciências dos Materiais Aplicados a Farmácia

CFQM – Laboratório do Grupo de Físico-química dos Materiais

SAXS – Espalhamento de Raio-X a baixo ângulo

UV-Vis – Espectroscopia na região do ultravioleta-visível

IsoTrEOS – 3-isocianatopropiltriétoxissilano

THF – tetrahidrofurano

rpm – Rotação por minuto

DRX – difração de raio-X

1. Introdução

A unidade básica da vida é conhecida como célula e o nosso corpo é composto por vários tipos dela. Para suprir nossas necessidades como organismo elas devem crescer e se dividir. A divisão celular é um processo de extrema ordem e regulado, porém em determinadas circunstâncias, essas células podem se dividir e crescer descontroladamente, formando uma massa de tecido chamada de tumor. Os tumores podem ser malignos e benignos, sendo considerado câncer apenas os malignos. As células cancerosas são anormais e se dividem sem controle podendo invadir e destruir tecidos em torno delas. Podem até difundir-se na circulação e atingir outras partes do organismo, processo conhecido como metástase (PASSOS, 2006). O preocupante é que o câncer é uma patologia crescente entre a população atual e segundo a OMS está entre as principais causa de morte mundialmente. A relevância do perfil epidemiológico dessa doença faz com que tenhamos interesse em desenvolver um dispositivo que forneça um diagnóstico e tratamento (INCA, 2011).

O tratamento contra o câncer é selecionado dependendo do quadro do paciente, podendo ser cirúrgico, quimioterápico ou radioterápico. A cirurgia consiste na retirada total ou parcial do tumor. A quimioterapia é aplicação de fármacos para inibir a formação e a proliferação das células cancerosas, assim como matá-las. A aplicação em sua maioria é por via endovenosa (direto na veia periférica ou central) ou ainda pode ser por via oral, intramuscular, subcutânea, tópica e intracranial (pela espinha dorsal) (PASSOS, 2006.; INCA, 2011). Sendo que o medicamento em circulação atinge todo o organismo. Um quimioterápico utilizado para o tratamento de câncer é a doxorrubicina, o qual é um antibiótico antineoplásico (anticancerígeno) antracíclico, que age intercalando-se na dupla hélice do DNA, formando um complexo ternário com a topoisomerase II e DNA. A estabilidade do complexo de clivagem inibe nova ligação do DNA e provoca quebras na dupla hélice. Também inibe diretamente a

topoisomerase II, interage com as membranas celulares e mitocondriais, perturba a transmissão de sinais intracelulares e forma radicais livres. Desencadeando assim um processo de morte celular por apoptose (ANVISA, 2013). Ainda tem-se a radioterapia que é um tratamento que utiliza radiação para matar ou inibir a proliferação das células tumorais, costuma ser utilizado em combinação com outros tratamentos contra o câncer (INCA, 2011).

Os tratamentos possuem cada um, um efeito adverso no organismo, sendo que a radioterapia gera cansaço, perda de apetite e dificuldade para ingerir alimentos e reações na pele. Os efeitos da quimioterapia são os mais intensos, os quais são fraqueza, diarreia, perda ou ganha de peso, feridas na boca, queda dos cabelos e dos pelos de todo o corpo, enjoo, vomito e vertigens, além do paciente requerer muito mais cuidado, pois as células tumorais são de semelhança muito grande com as sadias e o medicamento não age apenas nas células doente, o que faz com que o organismo fique muito vulnerável (INCA, 2011). Na busca pela qualidade da saúde, tenta-se desenvolver um dispositivo teranóstico (BÉALLE et al., 2012), dispositivo ao qual não apenas libera o medicamento controladamente, mas também é aquele que interaja diretamente com o sítio alvo, assim, ter-se-ia ação local e não sistêmica diminuindo os efeitos colaterais dos tratamentos atuais e aumentando a porcentagem do medicamento em ação direta com o sítio alvo.

A utilização de sistemas matriciais tem sido um exemplo para se desenvolver dispositivos teranóstico, vários são os mecanismos pelos quais os sistemas matriciais podem controlar a liberação das substâncias ativas e esses são a erosão, a difusão e o intumescimento das matrizes. A predominância de um destes mecanismos depende invariavelmente das propriedades do polímero empregado no sistema. De um modo geral, quando as estruturas matriciais entram em contato com o meio de dissolução (ou fluido biológico) podem manter a sua estrutura mais ou menos íntegra ao longo de todo o processo de dissolução ou podem

sofrer um fenômeno de intumescimento (“swelling”) e, posteriormente, de erosão (LOPES et al., 2005).

Dentre os sistemas matriciais, aqueles formados por polímeros de óxido de polietileno (POE) tem ganhado elevado destaque. Nestes sistemas, o controle da liberação de medicamento é dependente de alguns fatores tais como solubilidade, tamanho das partículas do fármaco e viscosidade do polímero. Esta classe de polímeros é hidrofílica, o que origina um relaxamento das cadeias poliméricas em meio aquoso ou solventes polares, tornando as cadeias mais flexíveis, facilitando a absorção de água, resultando no intumescimento da matriz e a difusão do fármaco (NING, 2005). O intumescimento e a difusão não são os únicos mecanismos responsáveis na liberação de fármacos. Para os polímeros solúveis em água, a dissolução da matriz é um fator extremamente importante na taxa de liberação. Desta maneira, nas matrizes poliméricas hidrofílicas os mecanismos de liberação podem ser explicados pela relação complexa: intumescimento, difusão e dissolução (SUJJA-AREEVATH, 1998). Devido a estas características além da baixa toxicidade, o POE possui alta aplicabilidade em indústrias farmacêuticas (NING, 2005).

Uma classe extremamente interessante de sistema matricial que vem aumentando o empenho científico no desenvolvimento de dispositivos de liberação de medicamentos são os híbridos orgânico-inorgânicos (SANTILLI et al., 2009). A conexão entre as características orgânicas e inorgânicas tornam estes materiais multifuncionais com propriedades inéditas e amplas aplicações (HIRATSUKA et al., 1995). A parte orgânica confere ao material propriedade física ou química específica, assim como, ótica, elétrica enquanto a parte inorgânica aumenta a resistência mecânica e térmica e confere propriedades reológicas ao sistema, conseguindo diferentes tamanhos e formas. O caráter de um dispositivo multifuncional com amplas aplicações motivou o desenvolvimento de rotas de síntese e de

processamento do material híbrido orgânico-inorgânico com base no processo sol-gel (MATEJKA et al., 2004.; GIRARD-REYDET, 1994.; PHILIP, 1984.; BRENNAN, 1991).

Um híbrido orgânico-inorgânico, que pode ser obtido pelo processo sol-gel, é encontrado na família dos ureasil-poliéter, estes materiais são biocompatíveis, transparentes e flexíveis (JUDEINSTEIN et al., 1994).

A presença de grupos ureasil, ureia e oxigênios do tipo éter capazes de complexar ou solvatar cátions metálicos conforme a variação da massa molar do polímero. Dahmouche e colaboradores mostraram que tem se a dissolução de íons Eu^{+3} nas matrizes híbridas quando sintetizadas com polímeros de baixa massa molares. Os íons Eu^{+3} interagem com o oxigênio do tipo éter quando o polímero é de baixa massa molar, enquanto para massas molares elevadas, os sítios preferenciais são os oxigênios do grupo ureia localizados na interface ureasil-polímero (DAHMOUCHE et al., 2001). Estas características possibilitam incorporar uma grande variedade de íons ou moléculas nestas matrizes.

A escolha dos componentes das fases orgânicas e inorgânicas, além do tamanho das cadeias poliméricas e das massas molares, ajuda no ajuste do perfil de liberação de fármacos. Quando a fase orgânica do dispositivo é composta pelo POE, de natureza hidrofílica, promove uma liberação do fármaco mais rápida que o dispositivo híbrido composto por PPO de caráter hidrofóbico (SANTILLI et al., 2009).

Como vimos estas matrizes, para utilização em dispositivo de liberação de fármaco, permitem a incorporação de uma série de compostos dentre os quais, também, as nanopartículas. Uma alternativa de incorporar ao dispositivo propriedades luminescentes é a incorporação de nanopartículas de ZnO, no qual tem-se tornado o material mais promissor para sistemas teranóstico, por poder usar a luminescência como um marcadores biológicos (SHARMA et al., 2006).

1.1. Nanopartículas de ZnO

A síntese de nanopartículas cristalinas de óxidos semicondutores, como o caso do ZnO, tem sido bastante explorada, visto que são materiais que possuem propriedades eletrônicas, luminescentes, catalíticas, de conversão de energia e optoeletrônicas diferenciadas. As nanopartículas são partículas em tamanho de escala nanométrica, o que gera um aumento na quantidade de átomos na superfície, importante para as propriedades de interação com materiais macrocristalinos. O aumento da largura da banda proibida (“band-gap”) com a diminuição do tamanho das partículas é um aspecto que nos permite alterar as propriedades químicas e eletrônicas das nanopartículas (TRINDADE, 2011).

As nanopartículas, algumas também conhecidas como pontos quânticos (quantum dot) como exemplo as nanopartículas de ZnO, surgiram no início dos anos 1980 quando Brus e colaboradores observaram soluções de diferentes cores formadas pela mesma substância. Isso ocorre, pois essas nanopartículas são nanocristais semicondutores com diâmetro entre 2 – 10 nm (GHASEMI et al., 2009) que absorvem e reemitem os fótons com diferentes comprimentos de onda conforme seus variados tamanhos. Quanto menor o tamanho da nanopartícula, maior será sua banda proibida e, portanto, maior a energia da luz emitida (BRUS, 1984.; BRUS, 1986). Alguns dos semicondutores que possuem tal propriedade são as ligas de selênio-cádmio e de telúrio-cádmio, o sulfeto de zinco e o óxido de zinco (TRINDADE, 2001). Outro fator interessante é a possibilidade de dopagem de partículas semicondutoras com elementos magnéticos gerando materiais multifuncionais com propriedades magneto-ópticas.

1.2. Semicondutores magnéticos diluídos (SMD)

Semicondutores dopados com elementos magnéticos tem recebido destaque em função de apresentarem propriedades magnéticas diferenciadas. Esta classe de materiais é conhecida como semicondutores magnéticos diluídos (SMD). Estes materiais são constituídos por

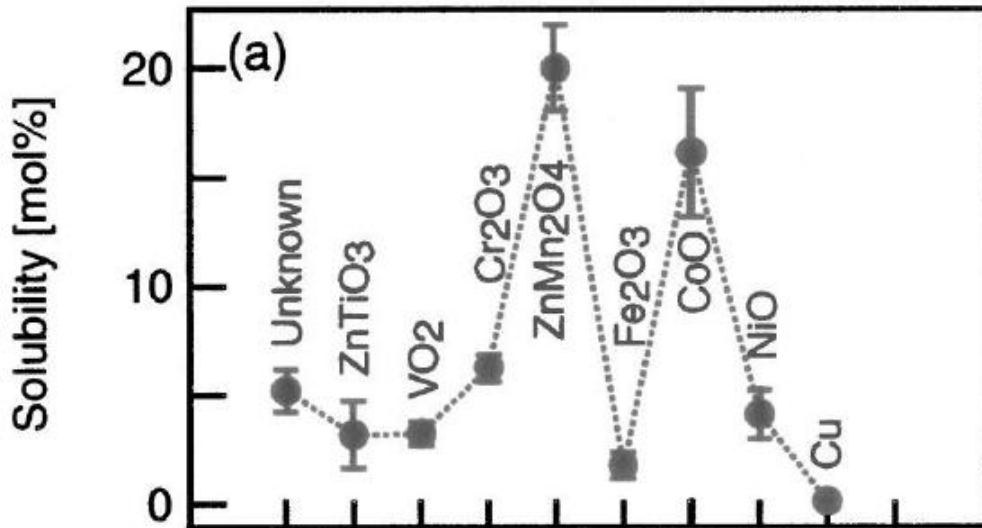
matrizes semicondutoras nas quais alguns de seus cátions são substituídos por átomos magnéticos como Fe, Co, Ni e Mn (PANIGRAHY, 2010). O grande potencial de aplicação destes materiais é na spintrônica, vislumbrando possibilidades de utilizar o grau de liberdade de spin para transporte de carga, o qual transmitiria informações em dispositivos de semicondutores magnéticos diluídos (IWAMOTO, 2008).

O processo de dopagem em semicondutores com íons de metal de transição como o Mn, Co e Fe, tem produzido propriedades magnéticas interessantes, como a existência de ferromagnetismo em temperatura ambiente ou acima. Vários semicondutores podem ser utilizados como matriz, o ZnO tem se destacado por ser de baixo custo e de fácil obtenção, além de ambientalmente seguro (CARNEIRO, 2003).

O ferromagnetismo é caracterizado por uma magnetização espontânea do material a temperatura abaixo da temperatura de Curie (T_c) (PASSOS, 2006), temperatura na qual ocorre transição entre o estado ferromagnético e o paramagnético do sistema. E o paramagnetismo é resultado da tendência dos momentos magnéticos moleculares alinharem-se com um campo magnético aplicado (DIETL et al., 2000).

São de particular interesse para o tratamento de tumores por hipertermia os materiais cuja T_c seja próxima à da ambiente (PASSOS, 2006), e o SMD de ZnO, dopado com 5% de Mn é muito próxima à temperatura ambiente (em torno de 300 K) e dopado com 25% de Co é superior a temperatura ambiente (superior a 350 K) (DIETL et al., 2000). Sendo que a solubilidade do dopante no SMD é um fator importante, observando a Figura 1 pode-se ver que o material de maior solubilidade foi o composto por Zn/Mn (CARNEIRO, 2003) e Zn/Co foi o segundo material de maior solubilidade.

Figura 1: Limite de solubilidade de metais de transição dopantes em filmes de ZnO.



Fonte: JIN, Z. et al. 2001.

1.3. Hipertermia Magnética

A hipertermia vem sendo usada desde 1860 como uma modalidade terapêutica para o tratamento de tumores. Nesse período de tempo notou-se que sarcomas faciais regrediam após quadros febris prolongados. A hipertermia é definida como uma elevação da temperatura acima da temperatura normal, não se entendendo o mecanismo atuante, mas é sabido que acima de 41°C as enzimas sofrem desnaturação, além de comprometer membranas celulares e organelas essenciais e perturbar vias metabólicas, logo tendo um aumento da mortalidade celular. As células tumorais possuem termosensibilidade devido ao baixo pH e fluxo reduzido de sangue, o que torna a hipertermia um procedimento útil quando utilizada em simultaneidade com outras terapias (PASSOS, 2006).

A principal limitação da hipertermia é a fonte de calor e, uma técnica interessante para produção de calor na região tumoral é a hipertermia magnética. O processo de hipertermia magnética está relacionado com a dissipação de energia quando um material ferromagnético é

submetido a um campo externo variável, tendo assim uma hipertermia local (PASSOS, 2006). Existem várias técnicas de hipertermia, como a utilização de lasers, radiações ionizantes e microondas para se aquecer os tecidos tumorais. Embora essas técnicas sejam capazes de elevar a temperatura celular, têm efeitos colaterais indesejados, como danos no material genético ou falta de seletividade (microondas) que afetam células saudáveis do organismo (KIM et al., 1977).

Em função da complexidade existente no tratamento de tumores, a combinação da hipertermia com a quimioterapia pode levar a resultados mais eficazes no tratamento do câncer. Assim sendo, o desenvolvimento de dispositivos teranósticos que reúnam em um só sistema propriedades luminescentes (usadas para diagnóstico), magnéticas (para hipertermia) e de liberação controlada de fármacos pode ser uma avanço importante para o tratamento do câncer.

2. Objetivo

O objetivo principal deste trabalho foi desenvolver nanopartículas luminescentes e magnéticas a base de ZnO dopado com cobalto e incorporá-las em um dispositivo polimérico com comprovada propriedade de controle da liberação de fármacos para que este também possua simultaneamente propriedades luminescentes e ferromagnéticas. Para alcançar esse objetivo as nanopartículas de ZnO dopadas com Co foram incorporadas a sistemas poliméricos híbridos ureasil-poliéter.

3. Experimental

A preparação dos híbridos ureasil-poliéter foi realizada no Laboratório Ciências dos Materiais Aplicados a Farmácia (CMAF) na Faculdade de Ciências Farmacêuticas UNESP-Araraquara e os semicondutores magnéticos diluídos (SMD) e a finalização do dispositivo foi

realizada nos Laboratórios do Grupo de Físico-química dos Materiais (GFQM) no Instituto de Química UNESP-Araraquara. As medidas de espalhamento de raios-X a baixo ângulo (SAXS) foram realizadas no Laboratório Nacional de Luz Síncrotron (LNLS), as medidas de espectroscopia na região do ultravioleta-visível (UV-Vis) e de difração de raios-X foram realizadas no Laboratório GFQM, as medidas de luminescência foram realizadas no laboratório do Grupo sol-gel da Universidade de Franca (UNIFRAN).

3.1. Síntese dos híbridos ureasil-poliéter

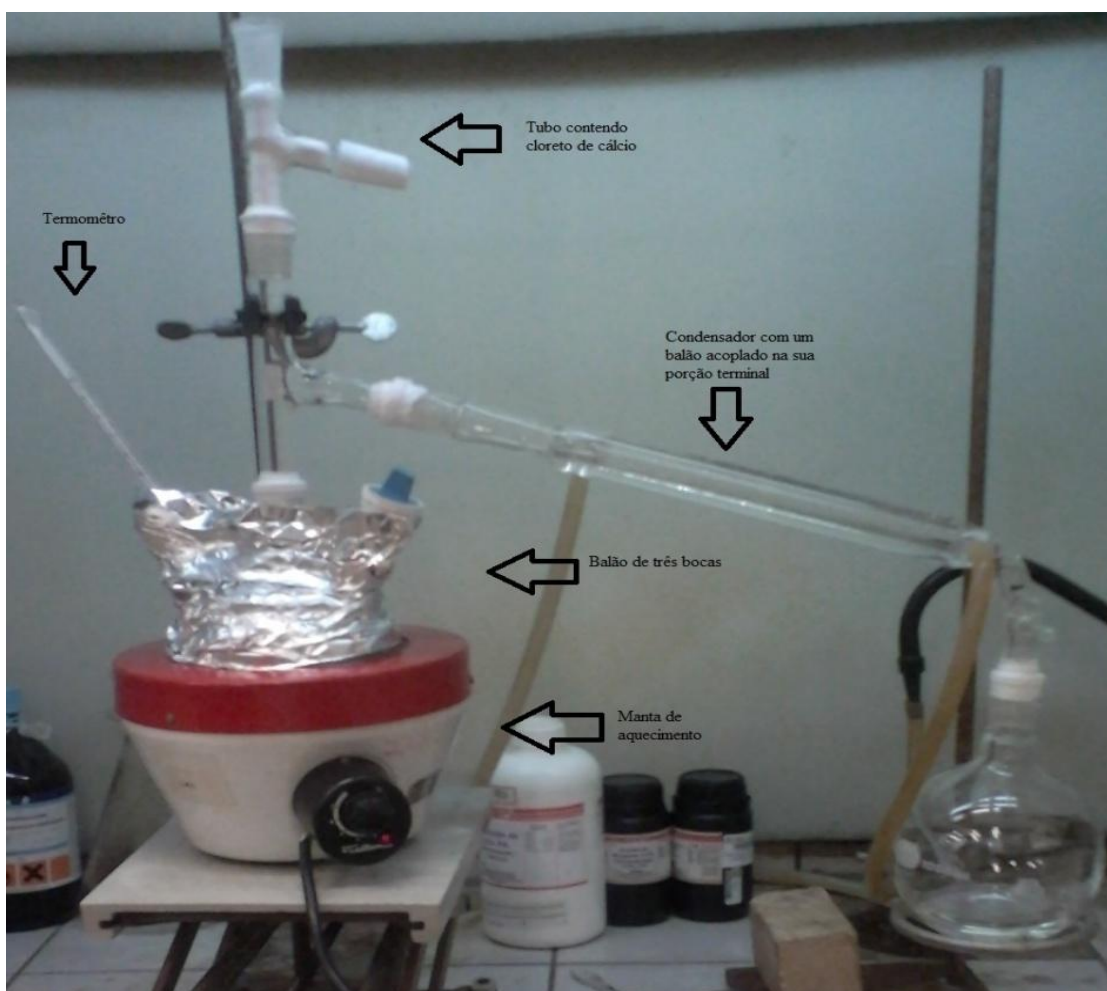
O precursor híbrido ureasil-poliéter foi sintetizado pela dissolução de dois equivalentes de 3-isocianatopropiltrióxido de silano (IsoTrEOS) e um equivalente do poli óxido etileno (POE-500) em tetrahidrofurano (THF), método proposto por Darmouche e colaboradores (DAHMOUCHE et al., 1999). A reação ocorre durante o refluxo da solução por um período de 24 horas. Este processo leva a formação de precursores $(\text{EtO})_3\text{Si}(\text{CH}_2)_3\text{NHC}(=\text{O})\text{NHCHCH}_3\text{CH}_2(\text{poliéter})\text{CH}_2\text{CH}_3\text{CHNH}(\text{O}=\text{NHC}(\text{CH}_2)_3\text{Si}(\text{OEt})_3$ contendo polímeros de natureza POE e de massa molar (MM) de 500 g mol^{-1} . Após refluxo, o solvente é removido sob aquecimento de 60°C e pressão reduzida à 271 barr, em um evaporador rotativo em 80 rpm.

3.2. Precursor óxi acetato de zinco

O precursor óxi acetato de zinco utilizado para preparar as nanopartículas de ZnO foi preparado pelo método proposto por Spanhel e Anderson (SPANHEL, 1991), a partir de uma solução etanólica de acetato de zinco ($0,1 \text{ mol. L}^{-1}$), $\text{Zn}(\text{CH}_3\text{COO})_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ mantida sob refluxo a 80°C durante 3 horas Figura 2. A reação ocorre dentro de um balão de três bocas onde em uma das bocas temos acoplado um condensador e um tubo contendo cloreto de cálcio previamente seco e calcinado, de modo a evitar contato da solução com a umidade exterior. Na porção terminal do condensador acoplou-se um balão para eliminar os produtos

secundários formados. No final da reação adiciona-se etanol ao meio reacional para retornar ao volume inicial da reação e mantê-la na concentração desejada. Em seguida, esta solução foi resfriada a temperatura ambiente e armazenada em freezer com temperatura próximo de -10°C .

Figura 2: Sistema de refluxo para a síntese do precursor óxi acetato de zinco.



Fonte: Do autor.

3.3. Nanopartículas de ZnO

As reações de hidrólise e condensação foram realizadas pela adição de uma solução etanólica de LiOH ($0,5 \text{ mol.L}^{-1}$), a uma quantidade conhecida de precursor óxi acetato de zinco, sempre mantendo fixa a razão de hidrólise $[\text{LiOH}]/[\text{Zn}] = 0,5$, a 40°C , por duas horas. As nanopartículas de ZnO obtidas foram armazenadas em freezer.

3.3.1. Nanopartículas de ZnO dopadas com Cobalto

Para o caso das nanopartículas dopadas as reações de hidrólise e condensação foram realizadas pela adição de uma solução etanólica de LiOH ($0,5 \text{ mol.L}^{-1}$) a uma quantidade conhecida de precursor de óxi acetato de zinco contendo uma quantidade conhecida de acetato de cobalto $\text{Co}(\text{CH}_3\text{COO})_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ ($0,1 \text{ mol.L}^{-1}$), em diferentes concentrações (1, 5, 10, 20, 30 ou 50% em relação ao Zn). A razão de hidrólise $[\text{LiOH}]/[\text{Zn}+\text{Co}] = 0,5$ foi mantida, a 40°C por duas horas. As suspensões contendo as nanopartículas foram armazenadas em freezer.

3.4. Híbrido ureasil-poliéter contendo nanopartículas

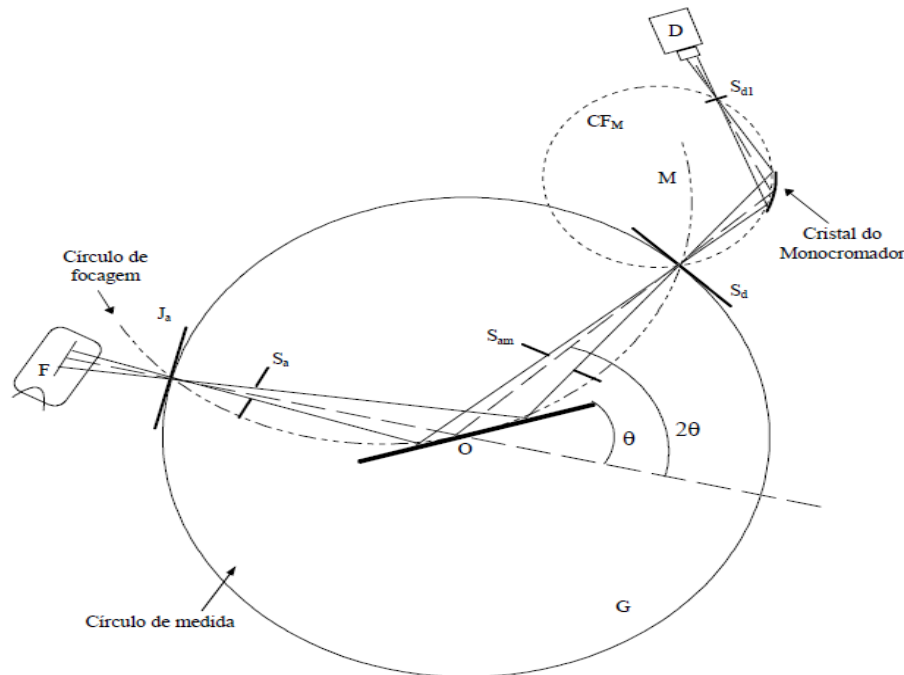
Tem-se o híbrido ureasil-poliéter através da hidrólise e condensação do precursor híbrido. As nanopartículas de ZnO e de ZnO dopadas com Co foram incorporadas às matrizes híbridas durante a etapa de hidrólise do precursor híbrido. Na hidrólise do $-(\text{SiCH}_2\text{CH}_3)_3$ que é promovida pela adição de uma solução alcoólica contendo água e do agente catalisador (HCl), os grupos OH são progressivamente eliminados, formando assim um gel híbrido ureasil-poliéter, onde as redes inorgânicas e orgânicas são unidas por ligações covalentes (BERMUDEZ, 1999).

3.5. Caracterização

3.5.1. Difração de raio-X (DRX)

As estruturas cristalinas das amostras foram determinadas por difração de raios-X (DRX) utilizando um difratômetro Siemens D5000, utilizando a radiação monocromática $\text{CuK}\alpha$ ($\lambda = 1,5419 \text{ \AA}$) e configuração de Bragg-Brentano, Figura 3. As mostras foram analisadas em um intervalo angular $2-90^\circ$ (2θ) em um passo de $0,05^\circ/2s$.

Figura 3: Diagrama exemplificativo da geometria de Bragg-Brentano utilizada no difratômetro.



Legenda: Nesta figura observa-se o círculo de focagem para os ângulos θ e 2θ representados. A radiação incidente emitida pela fonte F atravessa a janela J_a da ampola e atinge a superfície da amostra. A radiação difratada é focada no diafragma do detector S_d . Antes do detector D está montado um monocromador M. S_a e S_{am} são diafragmas da ampola e da amostra, que se destinam a colimar o feixe. “O” designa o eixo do difratômetro, G o seu círculo de medida e CF_M o círculo de focagem do monocromador.

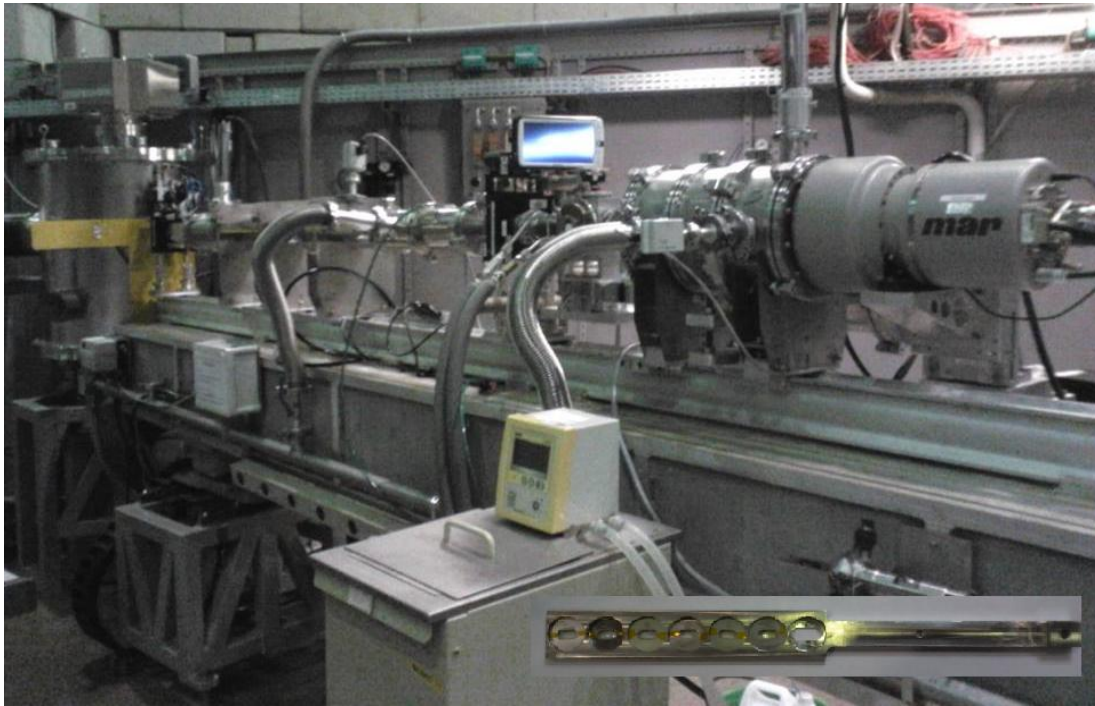
Fonte: TAVARES, C. J. 1997.

3.5.2. Espalhamento de raio-X a baixo ângulo (SAXS)

As amostras foram analisadas por espalhamento de raio-X a baixo ângulo (SAXS), sendo que experimentos realizaram-se na linha de luz D01A-SAXS1 do Laboratório Nacional de Luz Síncrotron (LNLS, Campinas, Brasil). Um detector sensível a raios-X na posição vertical e um analisador multicanal, Figura 4, foram usados para registrar a intensidade de SAXS, $I(q)$, uma função do módulo de dispersão do vetor q é $(4\pi/\lambda) \sin(\theta/2)$, sendo θ , o ângulo de dispersão e λ o comprimento de onda de raios-X (0.148 nm). A distância de amostra-detector era de 700 mm, e o tempo necessário para cada conjunto de dados foi de 30

s. O centro de feixe foi calibrado com prata behenato com o pico de reflexão preliminar em 1.076 nm^{-1} . A intensidade de espalhamento parasitária (devido às janelas celulares e ar) foi subtraída da intensidade total de espalhamento.

Figura 4: Detector sensível a raios-X na posição vertical e o porta amostra para sólidos.



Fonte: Do autor.

3.5.3. Espectroscopia UV-Vis

As medidas espectrosocópicas na região do UV-vis foram realizadas utilizando um espectrofotômetro Agilent Technologies modelo Cary 60 Figura 5 equipado com um porta-amostra para sólidos. Os espectros foram realizados na faixa de comprimento de onda entre 190 a 700 nm.

Figura 5: Equipamento Agilent Technologies Cary 60.



Fonte: Do autor.

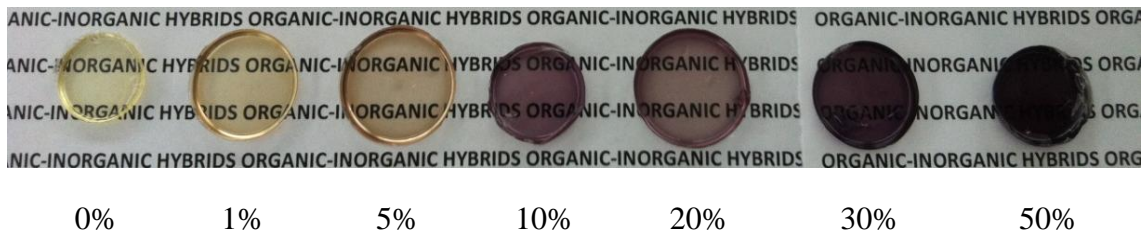
3.5.4. Fotoluminescência

Os espectros de excitação e de emissão foram obtidos em um espectrofluorímetro SPEX Fluorolog F2121 equipado com uma lâmpada de xenon contínua (450 W) como a fonte de radiação, um SPEX modelo duplo monocromador de 1680, e um fotomultiplicador R 928 Hamatsu. As medições foram recolhidas em 901 em relação ao feixe incidente. As fendas de excitação (f_{exc}) e emissão (f_{in}) foram de 2,0 e 1,0 mm, respectivamente, o que corresponde a uma largura de banda de 3,40 e 1,70 nm, respectivamente. Todos os espectros foram adquiridos no Laboratório do grupo sol gel na UNIFRAN.

4. Resultados e discussão

A Figura 6 apresenta as amostras preparadas a partir do precursor híbrido POE 500 contendo suspensão coloidal de nanopartículas de ZnO dopadas com diferentes concentrações de cobalto 0, 1, 5, 10, 20, 30, 50 %. Observa-se a mudança da coloração das amostras com o aumento da concentração de cobalto.

Figura 6: Amostras de PEO-500 contendo 2,5 ml de suspensão coloidal de nanopartículas de ZnO dopadas com diferentes porcentagens de cobalto.



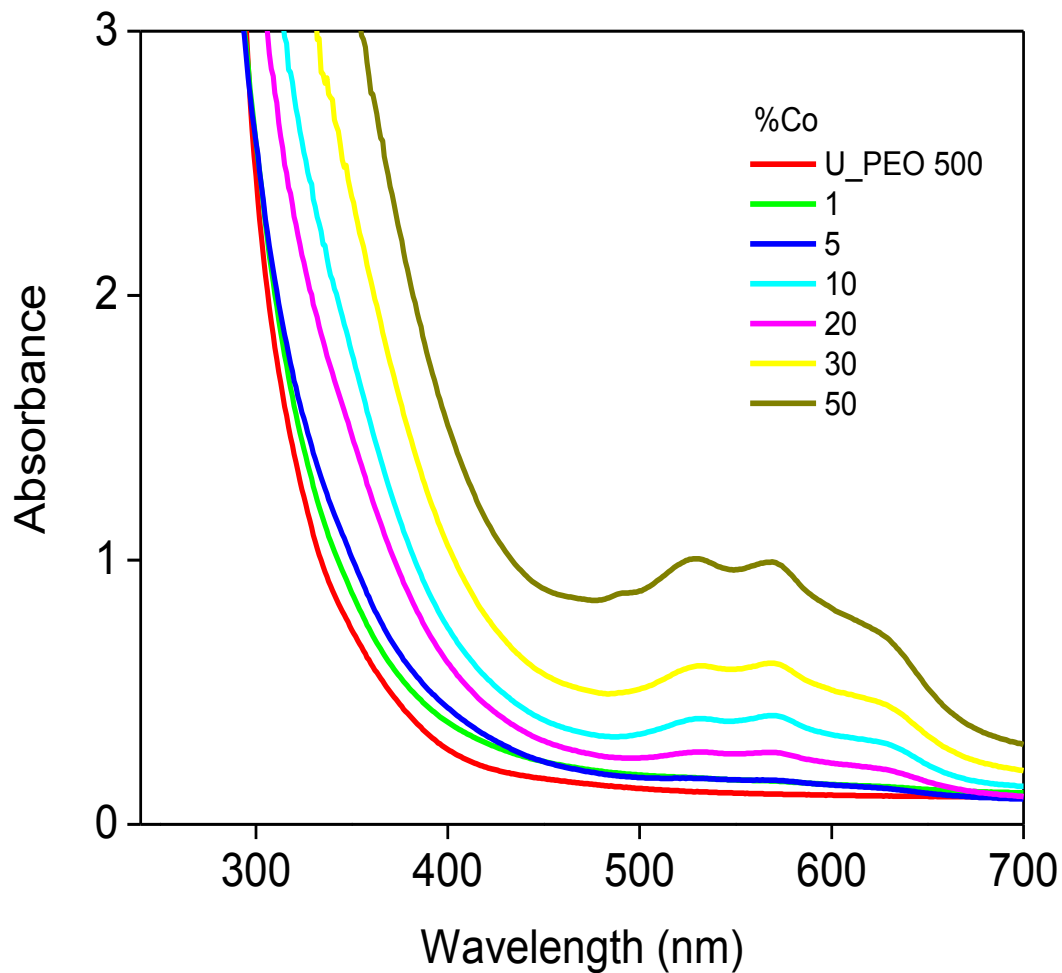
Fonte: Do autor.

4.1. Espectroscopia de absorção na região do ultravioleta-visível (UV-Vis)

A espectroscopia de absorção na região do ultravioleta visível é uma ferramenta aplicada para a identificação e quantificação de substâncias, no nosso caso serviu como ferramenta para determinar as transições eletrônicas dos íons cobalto presentes na estrutura dos híbridos.

A Figura 7 apresenta os espectros de absorção na região do ultravioleta visível (UV-Vis) para as diferentes amostras apresentadas na Figura 6. Observa-se a presença de pico para os materiais contendo cobalto em 529, 570 e 624 nm (Tabela 1). Meihui Li e colaboradores relatou que em relação às nanopartículas de ZnO não dopadas e as nanopartículas de ZnO dopadas com Co. As dopadas possuem três picos em 566, 609 e 654 nm que estão relacionados com transições d-d de Co^{2+} em um campo de cristal tetraédrico e pode-se atribuir as transições ${}^4A_2(F) \rightarrow {}^2E(G)$, ${}^4A_2(F) \rightarrow {}^4T_1(P)$ e ${}^4A_2(F) \rightarrow {}^4A_1(G)$, indicando que alguns íons Zn^{+2} são substituídos por íons Co^{+2} na estrutura do ZnO. Com o aumento da concentração de Co, ocorre o aumento da intensidade dos picos e de absorção.

Figura 7: Espectros de UV-Vis das amostras contendo 2,5 ml de suspensão coloidal de nanopartículas de ZnO dopadas com diferentes concentrações de cobalto.



Fonte: Dados da pesquisa.

Tabela 1: Absorbância dos materiais híbridos ureasil-poliéter contendo 2,5 ml de suspensão coloidal de nanopartículas de ZnO dopadas com diferentes concentrações de cobalto.

%Co	Absorbância UV-vis (nm)	Cores
0	-----	Amarelo
1	529, 568, 624	Marrom
5	526, 567, 625	Marrom
10	530, 567, 624	Roxo
20	530, 570, 624	Roxo
30	530, 570, 624	Roxo
50	530, 570 e 625	Roxo

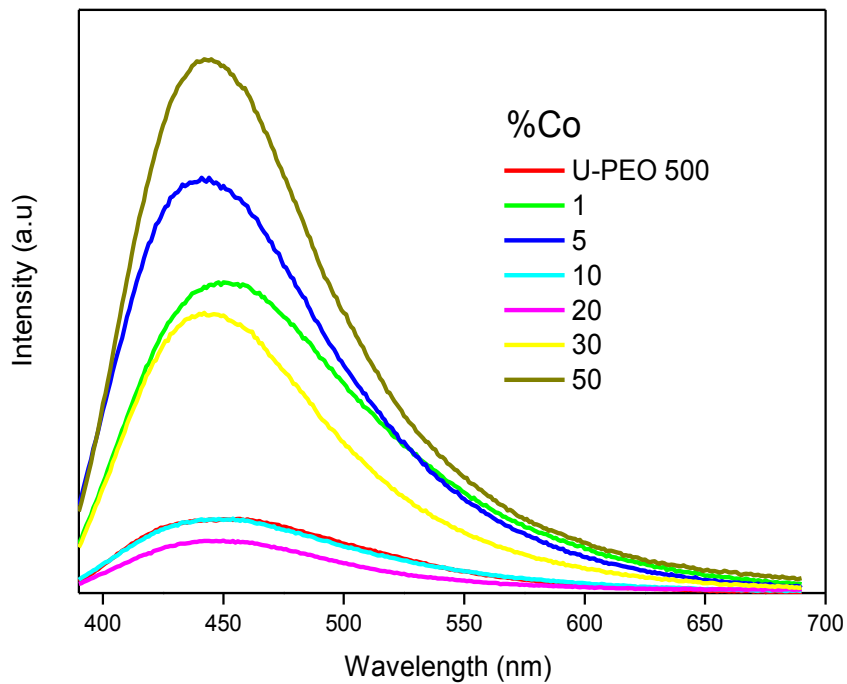
Fonte: Dados da pesquisa.

4.2. Fotoluminescência

No artigo de Caetano e colaboradores 2011, as nanopartículas de ZnO de cerca de 3 nm de raio, apresentam um início de absorção próximo de 352 nm, característicos da presença de nanopartículas de ZnO (CAETANO et al., 2011). Estes resultados foram utilizados para realizar as medidas de luminescência dos materiais híbridos contendo nanopartículas de ZnO dopados com Co. Primeiramente excitou-se a amostra de suspensão coloidal de nanopartículas de ZnO em 352 nm, e duas regiões de emissão foram observadas: i) máximo em 365 nm; ii) uma região mais intensa com máximo em 551 nm. Em seguida, excitou-se a amostra de híbrido sem nanopartículas em 352 nm e observou-se uma emissão com um máximo em 421 nm e uma emissão de menor intensidade em 465 nm. O mesmo procedimento foi realizado para as amostras de híbridos contendo nanopartículas, os resultados mostraram que não é possível observar a presença de ZnO, com a sua emissão característica em 365 nm e 551 nm, quando ele é inserido na matriz híbrida material ureasil-poliéter como mostrado na Figura 8.

Foram também realizadas medidas de excitação do híbrido ureasil-poliéter puro entre 290 nm - 540 nm para se observar em qual região ocorre o máximo de absorção, sendo encontrado o valor de 380 nm. Assim passou a realizar-se espectros de emissão para todas as amostras mantendo a excitação fixa em 380 nm Figura 8. Os resultados mostraram que todas as amostras emitem na região entre 400 nm e 550 nm e a emissão máxima foi próximo de 450 nm, o que indica que esta emissão é característica das matrizes híbridas.

Figura 8: Espectro de luminescência das amostras contendo 2,5 ml de suspensão coloidal de ZnO dopado com diferentes concentrações de Co.



Fonte: Dados da pesquisa.

Tabela 2: Emissão de luminescência do material híbrido ureasil-poliéter contendo 2,5 ml de suspensão coloidal de nanopartículas de ZnO dopadas com diferentes concentrações de cobalto.

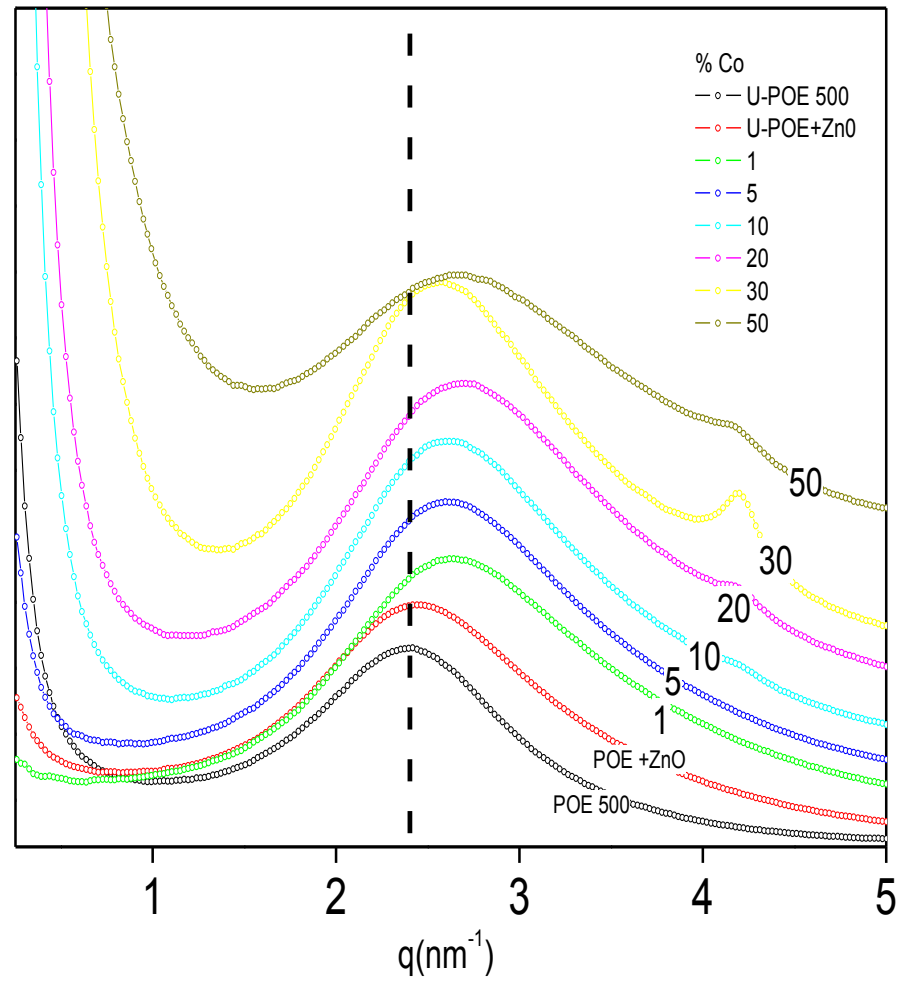
Amostra	Exc.	Emissão	Exc.	Emissão	Exc.	Emissão	Exc.	Emissão
ZnO	325	360, 547	352	365, 551	365	-----	380	-----
U-PEO	325	402	352	421,465	365	432, 458	380	450
1	325	404	352	425	365	436, 458	380	451
5	325	-----	352	-----	365	426	380	441
10	325	-----	352	-----	365	431	380	449
20	325	-----	352	-----	365	431	380	449
30	325	-----	352	-----	365	432	380	443
50	325	404	352	422	365	433	380	444

Fonte: Dados da pesquisa.

4.3. Espalhamento de raio-X a baixo ângulo (SAXS)

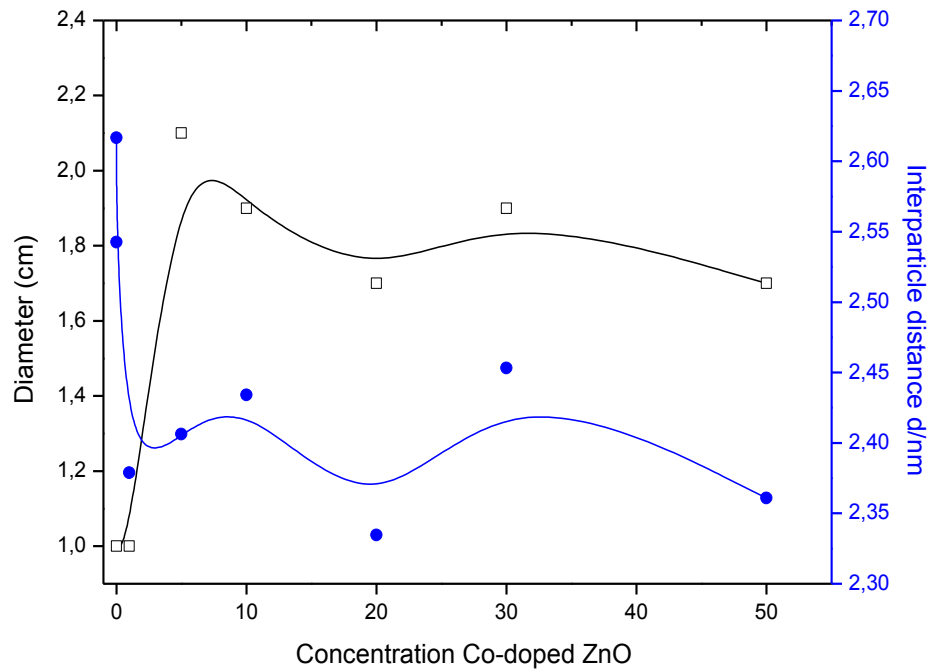
A técnica de SAXS é uma ferramenta adequada para a caracterização de materiais híbridos, devido à grande diferença na densidade de elétrons entre a matriz orgânica e inorgânica, assim é possível determinar, por exemplo, o raio dos grupos ureasil inorgânicos (R_g), a distância de correlação e conformação das cadeias de polímero. A estrutura destes híbridos orgânico-inorgânicos pode ser descrita como um modelo de duas densidades eletrônicas que consiste de uma fase inorgânica (ureasil) disperso em uma fase orgânica (matriz polimérica). A Figura 9 apresenta as curvas de SAXS dos diferentes materiais. Todas as amostras apresentam um pico largo entre 2 e 3 nm^{-1} , característico da distância de correlação média entre os grupos ureasil, que podem ser calculadas pela seguinte relação $\xi = 2\pi/q_{\text{max}}$ (q_{max} é o máximo do pico na região de q). Observa-se o aumento do valor q_{max} quando comparamos os espectros de PEO puro e de PEO com apenas ZnO, com as curvas das diferentes amostras contendo suspensão coloidal de ZnO dopado com diferentes concentrações de Co. Esta mudança de valores indica que nas amostras contendo ZnO dopados, os grupos ureasil estão mais próximos. A Figura 10 mostra a variação de ξ em função da concentração de Co e o diâmetro obtido para as diferentes amostras, em que pode se observar o diâmetro dos grupos ureasil aumentaram com a adição de Co e se mantém constante com o aumento da concentração. Ao contrário dos grupos ureasil, a distância de correlação diminui com a adição de Co, indicando que a adição do cobalto faz com que ocorra a aproximação dos grupos ureasil.

Figura 9: Curvas de SAXS das amostras contendo 2,5 ml de suspensão coloidal de ZnO dopado com diferentes concentrações de Co.



Fonte: Dados da pesquisa.

Figura 10: Diâmetro e distância de correlação calculada pela curva de SAXS ($\xi = 2\pi/q_{\max}$) das amostras contendo 2,5 ml de suspensão coloidal de ZnO dopado com diferentes concentrações de Co.

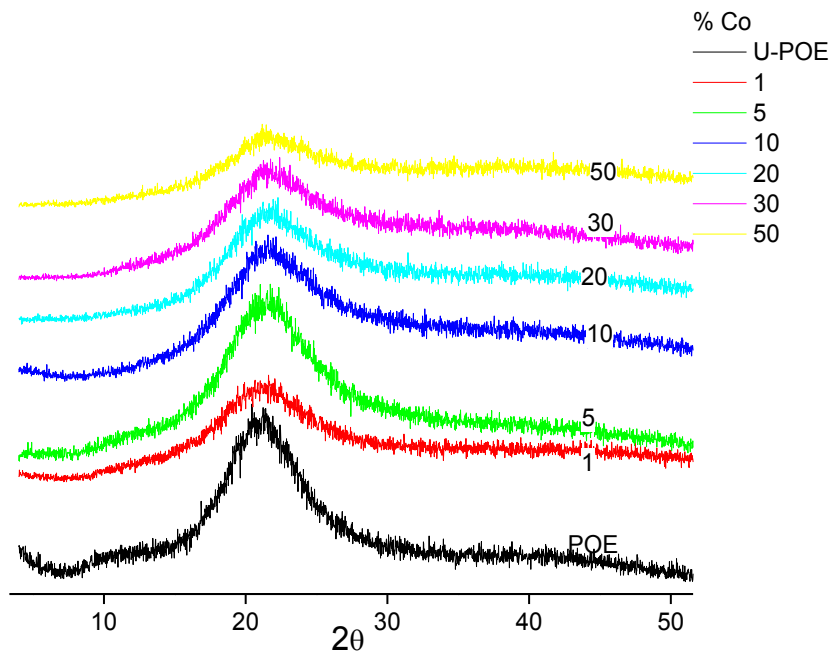


Fonte: Dado da pesquisa.

4.4. Propriedades de difração de raios-X (DRX)

A Figura 11 apresenta os difratogramas de Raios-X das diferentes amostras. Na família de híbrido ureasil-poliéter tem-se como característico um pico em 20° por causa do grupo ureasil (MOLINA et al., 2006.; CARLOS et al., 199), podendo ser observado em todos os difratogramas a presença de um pico principal alargado próximo a 21° em 2θ .

Figura 11: DRX das amostras contendo 2,5 ml de suspensão coloidal de ZnO dopado com diferentes concentrações de Co.



Fonte: Dados da pesquisa.

5. Conclusão

Matrizes híbridas ureasil-poliéter contendo nanopartículas luminescentes e magnéticas a base de ZnO dopado com cobalto foram obtidas com sucesso. Os resultados mostraram que com o aumento da concentração de cobalto ocorre uma mudança na coloração das amostras. A espectroscopia de absorção na região do ultravioleta-visível (UV-Vis) mostrou transições eletrônicas características da substituição de íons de Zn^{2+} por Co^{2+} na rede do ZnO. Os dados de luminescência não apresentaram a banda de emissão característica da presença de nanopartículas de ZnO podendo ser atribuído a pequena quantidade de ZnO adicionada e a banda que observamos na região 400 nm a 550 nm é característica da emissão do híbrido como vista também para o híbrido sem nanopartículas. Os dados de SAXS mostraram que com o aumento da concentração de cobalto ocorre um deslocamento do pico característico de grupo ureasil para uma região de q maior indicando uma diminuição da distância destes

grupos. Através difração de raio-X (DRX) pode-se observar um pico próximo a 21° característico dos grupos ureasil no híbrido ureasil-poliéter.

Através dos resultados pode-se concluir que obtemos matrizes híbridas uniformes contendo nanopartículas de ZnO dopadas com Co bem dispersas, mantendo as propriedades já conhecidas das matrizes isoladas.

6. Referências

BÉALLE, G.; DI CORATO, R.; KOLOSNAJ-TABI, J.; DUPUIS, V.; CLÉMENT, O.; GAZEAU, F.; WILHELM, C.; MÉNAGER, C. Ultra Magnetic Liposomes for MR Imaging, Targeting, and Hyperthermia. **Langmuir**. v. 28, p. 11834, 2012.

BERMUDEZ, V DE ZEA.; ALCÁCER, L.; ACOSTA, J. L.; MORALES, E. Synthesis and characterization of novel urethane cross-linked ormolytes for solid-state lithium batteries. **Solid State Ionics**. v. 116, p. 197, 1999.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Doxorrubicina. Disponível em: http://www.anvisa.gov.br/divulga/public/livro_eletronico/neoplasia.html. Acesso em: 21 ago. 2013.

BRENNAN, A. B.; WIKES, G.L. Structure-property behavior of sol-gel derived hybrid material: effect of a polymeric acid catalyst. **Polymer**. v. 32, p. 733, 1991.

BRUS, L. E. Electron-electron and electron-hole interactions in small semiconductor crystallites: the size dependence of the lowest excited electronic states. **The Journal of Chemical Physics**. v. 80, p. 4403, 1984.

BRUS, L. Electronic wave functions in semiconductor clusters: experiment and theory. **The Journal of Physical Chemistry**. v. 90, p. 2555, 1986.

CAETANO, B. L.; SANTILLI, C. V.; MENEAU, F.; BRIOIS, V.; PULCINELLI, S. H. In situ and simultaneous UV-VIS/SAXS and UV-VIS/XAFS time-resolved monitoring of ZnO quantum dots formation and growth. **Journal of Physical Chemistry C**. v. 115, p. 4404–4412, 2011.

CARLOS, L. D.; BERMUDEZ, V DE ZEA.; SÁ FERREIRA, R. A.; MARQUES, L.; ASSUNÇÃO, M. Sol-Gel Derived Urea Cross-Linked Organically Modified Silicates. 2. Blue-Light Emission. **Chemistry of Materials**. v. 11, p. 581, 1999.

CARNEIRO, A. A. O.; TOUSO, A.T.; BAFFA, O. Avaliação de susceptibilidade magnética usando uma balança analítica. **Química Nova**, v. 26, p. 952, 2003.

DAHMOUCHE, K.; CARLOS, L. D.; BERMUDEZ, V. DE ZEA; SÁ FERREIRA, R. A.; SANTILLI, C. V.; CRAIEVICH, A. F. Structural modelling of Eu³⁺-based siloxane-poly(oxyethylene) nanohybrids. **Journal of Materials Chemistry**. v. 11, p. 3249, 2001.

DAHMOUCHE, K.; SANTILLI, C. V.; PULCINELLI, S. H.; CRAIEVICH, A. F. Small-angle X-ray scattering study of sol-gel-derived siloxane-PEG and siloxane-PPG hybrid materials. **Journal of Physical Chemistry B**. v.103, p. 4937, 1999.

DIETL, T.; OHNO, H.; MATSUKURA, F, CIBERT, J.; FERRAND D. Zener model description of ferromagnetism in Zinc-blende magnetic semiconductors. **Science**. v. 287, p. 1019, 2000.

GHASEMI, Y.; PEYMANI, P.; AFIFI, S. Quantum dot: magic nanoparticle for imaging, detection and targeting. **Acta Bio Medica**. v. 80, p. 156-165, 2009.

GIRARD-REYDET, E.; LAM, T. M.; PASCAULT, J. P. In situ polymerization of tetraethoxysilane in poly(vynil acetate). **Macromolecular Chemistry and Physics**. v. 195, p.149, 1994.

HIRATSUKA, R.S.; SANTILLI, C.V.; PULCINELLI, S.H.; O processo sol-gel: uma visão físico-química. **Química Nova**. v. 18, p. 171, 1995.

INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA. Coordenação Geral de Ações Estratégicas. **Estimativa câncer 2012**: incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA, 2011.

IWAMOTO, W. A. **Estudos das propriedades magnéticas dos filmes finos de GaAs dopado com Mn e Zn_{1-x}CoxO**. 2007. 100f. Dissertação (Mestrado). Universidade Estadual de Campinas, Instituto “Gleb Wataghin”, SP, 2008.

JIN, Z.; FUKUMURA, T.; KAWASAKI, M.; ANDO, K.; SAITO, H.; SEKIGUCHI, T.; YOO, Y. Z.; MURAKAMI, M.; MATSUMOTO, Y.; HASEGAWA, T.; KOINUMA, H. High throughput fabrication of transition-metal-doped epitaxial ZnO thin films: a series of oxide-diluted magnetic semiconductors and their properties. **Applied Physics Letters**. v. 78, p. 3824, 2001.

JUDEINSTEIN, P.; BRIK, M. E.; BAYLE, J. P.; COURTIEU, J.; RAULT, J. Mobility range in hybrid materials. In: Better ceramics through chemistry. **Materials Research Society**. v. 346, p. 937, 1994.

KIM, J. H.; HAHN, E. W.; TOKITA, N.; NISCE, L. Z. Local tumor hyperthermia in combination with radiation therapy. 1. Malignant cutaneous lesions. **Cancer**. v. 40, p. 161, 1977.

LOPES, C. M.; LOBO, J. M. S.; COSTA, P.; Formas Farmacêuticas de liberação modificada: polímero hidrofílico. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**. v. 41, p. 143, 2005.

MATEJKA, L.; DUKH O.; KAMISOVÁ H.; HLAVATÁ D.; SPÍRKOVÁ, M.; BRUS, J. Block-copolymer organic-inorganic networks. Structure, morphology and thermomechanical properties. **Polymer**. v. 45, p. 3267, 2004.

MOLINA, E. F.; MARÇAL, L.; PEREIRA, H. W. C.; NASSAR, E. J.; CIUFFI, K. J. Tri-ureasil gel as a multifunctional organic–inorganic hybrid matrix. **Polymer Chemistry**. v. 4, p. 1575, 2013.

NING, W.; WANG L.S.; TAN, D. C.W.; MOOCHHALA, S M., YANG, Y. Y. Mathematical modeling and in vitro study of controlled drug release via a highly swellable and dissoluble polymer matrix: polyethylene oxide with high molecular weights. **Journal of Controlled Release**. v. 102, p. 569, 2005.

PANIGRAHY, B.; ASLAM, M.; BAHADUR, D. Aqueous synthesis of Mn- and Co-doped ZnO nanorods. **The Journal of Physical Chemistry C**. v. 114, p. 11758, 2010.

PASSOS, E. D. **Síntese e caracterização de microesferas ferromagnéticas para utilização em hipertermia**. 2006. 105f. Dissertação (Mestrado em Ciências dos Materiais). Universidade Federal de Itajubá, MG, 2006.

PHILIP, G.; SCHMIDT, H. New materials for contact lenses prepared from Si- and Ti-alkoxides by the sol-gel process. **Journal of Non-Crystalline Solids**. v. 63, p. 283, 1984.

SANTILLI, C.V.; CHIAVACCI, L. A.; LOPES, L.; PULCINELLI, S. H. AND. OLIVEIRA, A. G. Controlled drug release from Ureasil#Polyether hybrid materials. **Chemistry of Materials**. v. 21, p. 463, 2009.

SHARMA, P.; BROWN, S.; WALTER, G.; SANTRA, S.; MOUDGIL, B. Nanoparticles for bioimaging. **Advances in Colloid and Interface Science**. v. 123, p. 471, 2006.

SPANHEL, L.; ANDERSON, M. A. Semiconductor clusters in the sol-gel process: quantized aggregation, gelation, and crystal growth in concentrated zinc oxide colloids. **Journal of the American Chemical Society**. v. 113, p. 2826, 1991.

SUJJA-AREEVATH, J.; MUNDAY, D. L.; COX, P. J.; KHAN, K. A. Relationship between swelling, erosion and drug release in hydrophilic natural gum mini-matrix formulations. **European Journal of Pharmaceutical Sciences**. v. 6, p. 207, 1998.

TRINDADE, T.; BRIEN, P. O.; PICKETT, N. L. Nanocrystalline semiconductors: synthesis, properties, and perspectives. **Chemistry of Materials**. v. 13, p. 3843, 2001.